

201231093B

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

**分子診断に基づくヌーナン症候群の診断・  
治療ガイドライン作成と新規病因遺伝子探索  
(H23-難治-一般-115)**

平成23年度～平成24年度 総合研究報告書  
研究代表者 松原 洋一

平成25年（2013）3月

分子診断に基づくヌーナン症候群の診断・治療ガイドライン作成と新規病因遺伝子の探索  
平成23年度～平成24年度 総合研究報告書

■ 目 次

---

I. 総括研究報告

分子診断に基づくヌーナン症候群の診断・治療ガイドライン作成と新規病因遺伝子の探索

松原 洋一 ..... 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 11

III. 研究成果の刊行物・別刷 ..... 15

# I . 総合研究報告

## 分子診断に基づくヌーナン症候群の診断・治療ガイドライン作成と 新規病因遺伝子の探索

研究代表者 松原 洋一 東北大学大学院医学系研究科 教授

### 研究要旨

ヌーナン症候群 (Noonan syndrome) は、特異的顔貌・先天性心疾患・低身長・胸郭異常・停留精巣、精神遅滞などを示す常染色体優性遺伝性疾患である。本研究の目的は、1) わが国におけるヌーナン症候群の臨床診断と分子診断を集積し、診断基準の作成と疾患概念の再編成を行う、2) 診療科を超えて患者数や合併症の実態を把握する、3) 実態調査に基づいて、ヌーナン症候群の診療ガイドラインを作成する、4) まだ完全に解明されていないヌーナン症候群の新規原因遺伝子を探索することにある。私たちは、まず、ヌーナン症候群と類縁疾患の原因遺伝子 10 種類について、迅速なスクリーニングを確立し全国の診断希望患者に遺伝子診断を提供した。次に、英国のヌーナン症候群診療ガイドラインを翻訳・分析し、これを基にして、わが国におけるヌーナン症候群の診断基準と診療指針を作成した。また、患者の成長評価に必要な日本人ヌーナン症候群患者における成長曲線作成について検討を行った。患者家族及び医療者向けの公開シンポジウムを開催した。さらに次世代遺伝子解析装置を用いることによって、新規病因遺伝子候補を同定した。

### <研究分担者>

松原洋一・東北大学・教授  
緒方勤・浜松医科大学・教授  
黒澤 健司・地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川立こども医療センター・科長  
岡本 伸彦・地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立母子保健総合医療センター・科長  
水野 誠司・愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・研究員  
大橋 博文・埼玉県立小児医療センター・科長  
川目 裕・お茶の水女子大学・教授  
呉 繁夫・東北大学・准教授  
栗山 進一・東北大学・教授  
<研究協力者>  
青木洋子・東北大学・准教授  
新堀哲也・東北大学・助教  
井上晋一・東北大学・助教  
横谷 進・国立成育医療研究センター・部長  
永井敏郎・獨協医科大学・教授  
坂爪 悟・獨協医科大学・講師  
長谷川奉延・慶應義塾大学・准教授  
荻部 明彦・宮城大学・教授

### A. 研究目的

ヌーナン症候群 (Noonan syndrome) は、特異的顔貌・先天性心疾患・低身長・鎧状胸郭・停留精巣、精神遅滞などを示す常染色体優性遺伝性疾患である。本症候群は、1968 年に Noonan によって初めて報告されて以来、

長らく臨床症状のみに基づいて診断されてきた。2001 年、本症の原因遺伝子として SHP-2 蛋白をコードする PTPN11 遺伝子の異常が本症患者の約 50%に見出されることが報告された (Tartaglia, 2001)。その後、研究代表者の研究室が、ヌーナン症候群類縁疾患として知られてきたコストロ症候群の原因が癌原遺伝子 HRAS の生殖細胞系列変異によること (Aoki, Nature Genetics, 2005)、またヌーナン症候群の亜型とされてきた CFC 症候群が、KRAS、BRAF 遺伝子の変異によることを世界で初めて報告した (Niihori, Nature Genetics, 2006)。これらの発見によって、従来診断基準が曖昧であった関連症候群の分子遺伝学的な再分類が可能となった。さらにまた、ヌーナン症候群の原因遺伝子として SOS1、RAF1、SHOC2 などが新たに同定され、ヌーナン症候群そのものの遺伝的異質性が明らかにされつつある。そこで私たちは、以上の症候群を Ras/MAPK 症候群と総称することを国際的に提唱した (Aoki, Human Mutation 2008)。

従来ヌーナン症候群は、その合併症状によって循環器科、心臓血管外科、内分泌科、泌尿器科、神経科などで臓器毎に診療が行われてきており、わが国における患者数・予後・合併症・治療（成長ホルモンを含む）などの包括的な実態は不明である。また、分子遺伝学的診断が可能となったのは最近数年であり、これまで診断された症例には異なる疾患が含まれている可能性が高い。実際、研究代

表者らがこれまでに遺伝子診断を提供してきたケースの中には、臨床所見の曖昧な評価のみに基づく、誤った分類・診断がなされていた例も少なくない。

本研究の目的は、1) わが国におけるヌーナン症候群の臨床診断と分子診断を集積し、診断基準の作成と疾患概念の再編成を行う、2) 診療科を超えて患者数や合併症の実態を把握する、3) 実態調査に基づいて、ヌーナン症候群の診療ガイドラインを作成する、4) まだ完全に解明されていないヌーナン症候群の新規原因遺伝子を探索することにある。

すでに平成 22 年より私たちが実施した全国調査によって、わが国で 553 人の患者の存在が明らかとなっている (表 1)。この全国調査で成長ホルモン投与を受けている患者が 74 人いることが明らかになった。また、ヌーナン症候群には腫瘍が合併することが知られてきたがその正確な頻度と種類は明らかでなかった。今回の全国調査で 12 人の患者 (全体の 2%) で腫瘍合併が報告された。

(表 1)

区分	数	単位
発送	1301	施設
返送	901	施設
症例有り	553	患者
うち遺伝子診断施行済み	125	患者
うち遺伝子診断施行なし	376	患者
うち成長ホルモン投与あり	74	患者
うち悪性腫瘍の合併あり	12	患者

## B. 研究方法

### 1) 医療機関への診断支援

医療機関からの診断支援の要望がある症例について、臨床症状および患者写真 (主治医が両親からの許諾を得られた場合に限る) の提供を受け、分担研究者の協力を得て臨床診断を行った。その結果に基づいて、適切と考えられる遺伝子解析の候補遺伝子を選択した。

### 2) 遺伝子解析

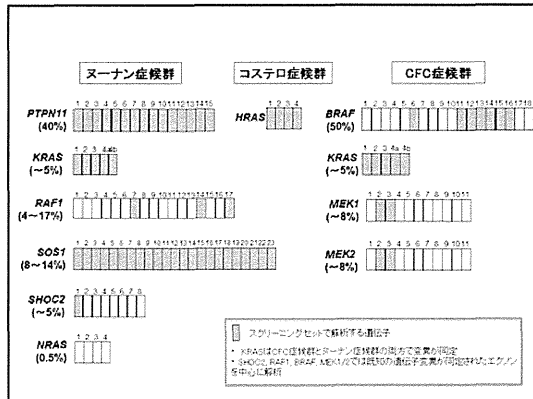
遺伝子解析が必要と考えられる検体について、類縁疾患を含めた既知の病因遺伝子 (PTPN11, RAF-1, SOS1, SHOC2, KRAS, HRAS, BRAF, MEK1, MEK2) の遺伝子解析を行った。

まず、図 1 に示した遺伝子の各エクソンをシークエンスし、変異が同定されない場合にはさらにその他のエクソンについても検索を行った。これらの遺伝子の解析に際しては、ハイ・スループットな解析が行えるように技術的改良を加えた。また、マイクロアレイを用いた遺伝子コピー数多型/変異 (CNV) の解析を合わせて実施した。

遺伝子変異が同定された患者の主治医に結果を報告する際には、臨床症状の再確認を

行い分子診断との照合を行った。家族歴を詳細に聴取し、遺伝子変異が上の世代から遺伝したものなのか、患者だけに起こった新生突然変異であるのかどうかを検討した。さらに家族の希望があれば家族の検索を行うこととした。

(図 1)



### 3) 臨床症状・分子診断を加味した診断基準と成長曲線作成の検討

全国調査で得られた詳細な臨床症状と分子診断を集計し、疫学的な立場からの検討と評価も行い統計学的に解析した。このデータをもとに、わが国におけるヌーナン症候群の診断・診療ガイドラインの検討を行った。

### 4) 英国のヌーナン症候群診療ガイドラインの翻訳と分析

2010 年に英国のヌーナン症候群診療ガイドライン作成研究班によって作成されたガイドラインを入手し、翻訳を行った。

### 5) ヌーナン症候群の診断基準と診療指針の作成

わが国でのヌーナン症候群の臨床および研究において中心的な役割を果たしていると思われる分担研究者および研究協力者が討議をおこなうとともに、英国及び米国で発表されている診断基準を参考にして、ヌーナン症候群の診断基準と診療指針を作成した。

6) ヌーナン症候群公開シンポジウムの開催とホームページの設立による医療機関・患者への情報提供

医療関係者・患者家族を対象にヌーナン症候群シンポジウムを開催した。また、医療機関への支援と患者への情報提供を行うために、ホームページを作成し、情報を公開した。

7) ヌーナン症候群の新規病因遺伝子の同定

既知の遺伝子変異が陰性であるヌーナン症候群およびその類縁疾患に対し、次世代シーケンサーを用いた網羅的な病因遺伝子探索をおこなった。

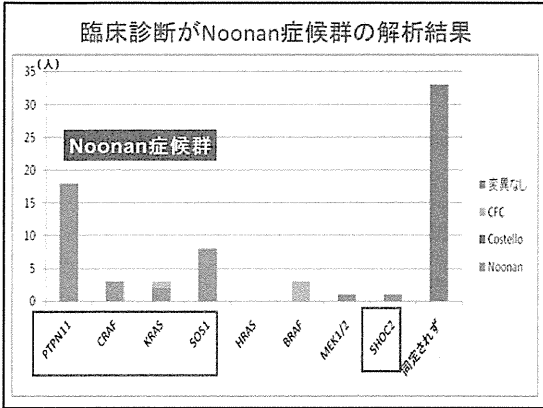
なお、本研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」「疫学研究に関する倫理指針」に従って実施した。

C. 研究結果

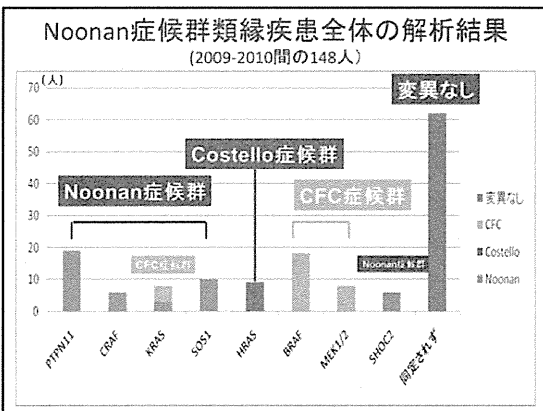
1) 診療支援と遺伝子診断

ヌーナン症候群類縁疾患全体の遺伝子診断結果を図2に、臨床診断がヌーナン症候群とされた症例の遺伝子診断結果を図3に示す。

(図2)



(図3)



臨床的にヌーナン症候群とされた症例では、PTPN11 遺伝子変異が最も多く同定され、次いで SOS1 遺伝子変異の頻度が高かった。しかしながら、変異が同定されない症例が多数存在した。

2) 臨床症状・分子診断を加味した診断基準の検討

ヌーナン症候群の原因遺伝子にはこれまでに PTPN11(40%)、KRAS (~5%)、RAF-1 (4~17%)、SOS1 (8~14%)、NRAS(0.5%) が同定されてきた。遺伝子変異陽性のヌーナン症候群の臨床症状を明らかにするために、当研究室での症例と論文で出版されている例計 315 例についてその臨床症状を検討した。それぞれの遺伝子陽性数の内訳は PTPN11 が 172 人、SOS1 が 73 人、RAF1 が 52 人、KRAS が 18 人であった。4つの遺伝子変異が陽性なヌーナン症候群において、母数が 70 人以上得られており頻度が高い症状は、相対的大頭症(71%)、眼間分離(80%)、眼裂斜下(78%)、眼瞼下垂

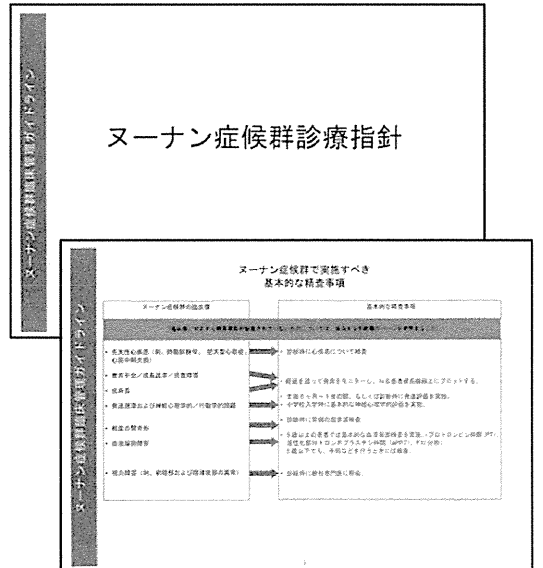
(71%)、耳介低位(87%)、体重増加不良(69%)、短頸(71%)、胸郭異常(64%)、肺動脈狭窄(63%)であった。他に頻度が高い症状は精神発達遅延(42%)、内眼角贅皮(57%)、翼状頸(45%)、カールした毛髪(40%)、停留精巣(54%)、凝固異常(36%)であった。心臓異常は遺伝子変異が陽性のヌーナン症候群全体の中で最も頻度が高いものは肺動脈狭窄であり、他の症状は肥大型心筋症、心房中隔欠損、心室中隔欠損がそれぞれ 21%、29%、10%であった。しかしながら、RAF1 遺伝子変異を持つヌーナン症候群では肥大型心筋症の合併が 70%あることに留意する必要がある。診断基準の制定にはこれらの要素を加味する必要があると考えられた。

また、ヌーナン症候群においては、疾患特異的成長曲線が、当該疾患を有する患者の健康状態の評価や治療効果を判定する上で極めて有用である。そこで、ヌーナン症候群患者を診察する機会が多い小児内分泌医、小児遺伝医、小児循環器医からなる研究者が集い、本邦ヌーナン症候群患者の成長曲線作成について協議した。その際、各施設の患者数の把握と共に、患者選択基準や成長曲線作製法について検討した。ヌーナン症候群患者の成長を評価するためには、今後、日本人患者のデータを集積し患者成長曲線を新たに作成する必要があると考えられた。

3) 英国のヌーナン症候群診療ガイドラインの翻訳と分析

全 30 ページの邦訳ガイドラインを作成した(図4)。

(図4)

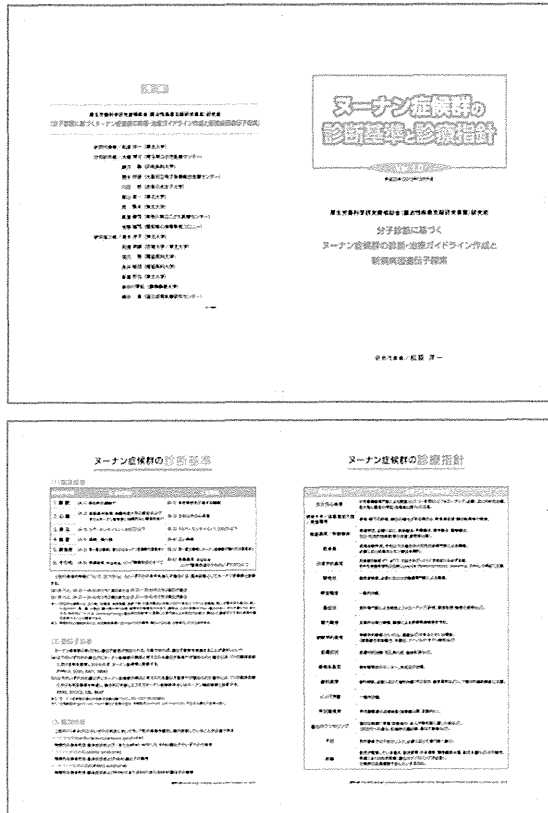


4) ノーナン症候群の診断基準と診療指針の作成

分担研究者および研究協力者が討議をお

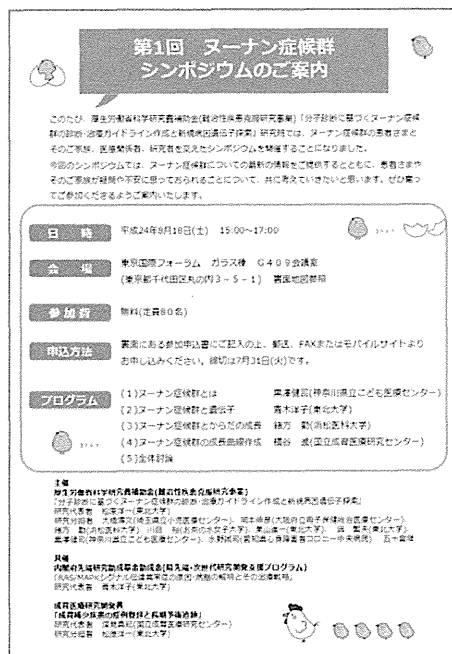
こなうとともに、英国及び米国で発表されている診断基準を参考にして、ヌーナン症候群の診断基準と診療指針を作成した(図5)。

(図5)



5) ヌーナン症候群公開シンポジウムの開催  
平成24年8月18日(土)に東京国際フォーラムにおいて、医療関係者・患者家族を対象としたヌーナン症候群シンポジウムを開催した(図6)。

(図6)



研究班の4人がヌーナン症候群の概説、遺伝子、からだの成長、成長曲線について講演を行った。ヌーナン症候群類縁疾患家族会である「おでこちゃんクラブ」よりメッセージや患者さん家族の写真が届き、スライド上映とともに紹介した。

また、この研究班の目的・疾患概要・研究班の構成と業績などを公開するために研究班ホームページを開設、公開した。私たちは既に RAS/MAPK 症候群の概念や遺伝子変異のデータベースを掲載した RAS/MAPK syndrome homepage (英語版)を開設していたが、それを整備し、研究班ホームページにリンクした。また RAS/MAPK syndrome 日本語版を作成し、その中で患者・家族への情報ページを作成した。

6) ヌーナン症候群の新規病変遺伝子の探索

既知の遺伝子変異が陰性であるヌーナン症候群およびその類縁疾患に対し、次世代シーケンサーHiSeq2000を用いた網羅的な病変遺伝子探索をおこなった。その結果、新規病変遺伝子候補を同定した。現在、機能解析による検証を実施中である。

7) 分担研究者によるその他の研究

緒方は、ヌーナン症候群の成長障害について、PTPN11 遺伝子変異との関連、疾患特異的成長曲線作成の準備、海外の成長ホルモン治療の現状と安全性について解析した。

黒澤は、ヌーナン症候群の家族内発症例について臨床的評価を行うとともに、ヌーナン症候群にモヤモヤ病を合併した女兒について解析した。

岡本は、ヌーナン症候群の胎児水腫例について遺伝子解析と臨床的な検討を行った。

水野は、ヌーナン症候群における摂食障害の臨床像について解析を行った。

大橋は、PTPN11 遺伝子変異と臨床症状との関連について検討を行った。また、ヌーナン症候群の成長曲線の作成のためのデータ収集をおこなうとともに、ヌーナン類縁疾患として重要なコステロ症候群の摂食特性とケアのあり方について検討を行った。

川目は、KRAS 変異を有するヌーナン症候群の病像について解析した。また、青木・新堀らと共に、Noonan 症候群類縁疾患の診断を受けている女兒において、SWI/SNF 複合体を構成する遺伝子である ARID1B 遺伝子に病的変異を生殖細胞系列に同定した。

栗山は、遺伝子解析プラットフォーム設計について、海外施設の実情を検討した。また、遺伝学的検査に伴う偶発的所見の回付に関する一般及び専門家の意見・考え方について検討を行った。

#### D. 考察

私たちが集積した臨床診断および遺伝子診断データから、ヌーナン症候群類縁疾患では臨床症状のみの組み合わせでは診断が困難な例も多く、遺伝子診断の需要はますます高まると考えられる。私達はこれまでに遺伝子診断スクリーニング法を改良しながら 400人以上のヌーナン症候群類縁疾患患者に遺伝子診断を提供してきたが、より迅速に遺伝子解析できるようなシステムの整備が重要と考えられる。今後、臨床的な遺伝子検査法としての次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子変異解析法を開発していく予定である。

本研究では、日本人患者における臨床症状をまとめるとともに、英国のヌーナン症候群診療ガイドラインの翻訳をおこなった。過去には、van der Burgt (Am J Med Genet. 53(2):187-91, 1994)や Duncan (Am J Med Genet. 10(1):37-50, 1981)の臨床診断基準なども報告されている。これらを総合的に検討したうえで、私たちは、わが国の医療事情に即した診断ガイドラインの作成をおこなった。作成したヌーナン症候群の診断基準と診療指針は、パンフレットとして印刷を行ったので、国内の大学病院、小児病院、地域基幹病院の小児科に配布する予定である(平成25年3月の予定)。これによって、より多くの患者が正しく診断され、また早期の医療介入とケアが可能になるものと期待される。

本研究班が行った全国調査にてヌーナン症候群における成長ホルモン投与の数が初めて明らかになった。PTPN11 遺伝子変異陽性ヌーナン症候群には成長ホルモンの効果が少ないという報告されてきたが、最近の長期的な研究では効果も報告されているがいまだに統一見解はない。さらに他の遺伝子変異群における成長ホルモンの効果の検討はいまだに報告がない。今後成長ホルモン投与群と非投与群での身長増加の違いや血液パラメーターを比べることによって、ヌーナン症候群における成長ホルモンの効果を調べることが可能である。この際、ヌーナン症候群患者の成長を正確に評価するため、日本人患者標準成長曲線を作成する必要があり、これからの検討課題である。

また、ヌーナン症候群の新規病因遺伝子の同定は、遺伝子診断に寄与するとともに、疾患発症メカニズムの解明と分子標的治療への道を開くものと思われる。今後、機能解析やモデル動物作成が重要である。

ヌーナン症候群公開シンポジウムをはじめ開催し、参加者らの熱心な意見交換が行われた。本研究班終了後も何らかの形で研究の進歩を患者家族や医療関係者に還元していくことが重要と考えられた。

#### E. 結論

本研究において、類縁疾患を含むヌーナン症候群の遺伝子検査システムが整備された。当面は研究費による遺伝子検査提供が可能であるが、本研究班終了後の検査提供体制について行政的な措置(保険適用など)が必要と考えられる。本研究において作成したヌーナン症候群の診断基準と診療指針は、今後、わが国におけるヌーナン症候群患者に対する診療水準の向上に役立つものと思われる。さらに私たちは新規原因遺伝子検索を継続する予定である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Abe Y, Aoki Y, Kuriyama S, Kawame H, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Ogata T, Kure S, Niihori T, Matsubara Y, Costello and CFC syndrome study group in Japan. Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: Findings from a nationwide epidemiological survey. *Am J Med Genet Part A*. 158A:1083-1094, 2012.
- 2) Kobayashi R, Matsune K, Ohashi H: Fused teeth, macrodontia and increased caries are characteristic features of neurofibromatosis type 1 patients with NF1 gene microdeletion. *J Pediatr Genet* 1: 25-31, 2012
- 3) Saito Y, Aoki Y, Muramatsu H, Makishima H, Maciejewski JP, Imaizumi M, Rikiishi T, Sasahara Y, Kure S, Niihori T, Tsuchiya S, Kojima S, Matsubara Y. Casitas B-cell lymphoma mutation in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*. Aug;36(8):1009-15. 2012
- 4) Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saitsu H, M.D., Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawauchi H, Nagasaka K, Okamoto N, Mori T, Koyano S, Kuroiwa Y, Taguri M, Morita S, Matsubara Y, Kure S, Matsumoto N. Homozygous c.14576G>A variant in RNF213 is the strong predictor for early-onset and severe form of Moyamoya disease. *Neurology* 78:803-10, 2012.
- 5) Adachi M, Abe Y, Aoki Y, Matsubara Y. Epilepsy in RAS/MAPK syndrome: Two cases of cardio-facio-cutaneous syndrome with epileptic encephalopathy and a literature review. *Seizure* ;21(1):55-60. 2012
- 6) Soneda A, Teruya H, Furuya N, Yoshihashi H, Enomoto K, Ishikawa A, Matsui K, Kurosawa K. Proportion of malformations and genetic disorders among cases encountered at a high-care unit in a children's hospital. *Eur J Pediatr* 171(2):301-5, 2012



- 7) Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, Abe Y, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Kanno J, Niihori T, Ono M, Ishii N, Owada Y, Fujimura M, Mashimo Y, Suzuki Y, Hata A, Tsuchiya S, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S. A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *J Hum Genet* 2011;56:34-40.
- 8) Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Kawame H, Inazawa J, Ohura T, Arai H, Nabatame S, Kikuchi K, Kuroki Y, Miura M, Tanaka T, Ohtake A, Omori I, Ihara K, Mabe H, Watanabe K, Niijima S, Okano E, Numabe H, Matsubara Y. HRAS mutants identified in Costello syndrome patients can induce cellular senescence: possible implications for the pathogenesis of Costello syndrome. *J Hum Genet*. 2011 Oct;56(10):707-15
- 9) Auerbach AD, Burn J, Cassiman JJ, Claustres M, Cotton RG, Cutting G, den Dunnen JT, El-Ruby M, Vargas AF, Greenblatt MS, Macrae F, Matsubara Y, Rimoin DL, Vihinen M, Van Broeckhoven C. Mutation (variation) databases and registries: a rationale for coordination of efforts. *Nature Rev Genet*. 12(12):881, 2011.
- 10) Wakabayashi Y, Yamazaki K, Narumi Y, Fuseya S, Horigome M, Wakui K, Fukushima Y, Matsubara Y, Aoki Y, Kosho T. Implantable cardioverter defibrillator for progressive hypertrophic cardiomyopathy in a patient with LEOPARD syndrome and a novel PTPN11 mutation Gln510His. *Am J Med Genet A*. 155A(10):2529-33, 2011
- 11) Watanabe Y, Yano S, Niihori T, Aoki Y, Matsubara Y, Yoshino M, Matsuishi T. A familial case of LEOPARD syndrome associated with a high-functioning autism spectrum disorder. *Brain Dev*. 33(7):576-9, 2011

## 2. 学会発表

- 1) 齋藤由佳、青木洋子、村松秀樹、今泉益栄、力石健、笹原洋二、呉繁夫、新堀哲也、小島勢二、松原洋一 Noonan 症候群類縁疾患と小児血液腫瘍における CBL の分子遺伝学的解析 第 115 回日本小児科学会学術集会 2012 年 4 月 20-22 日 久留米
- 2) 齋藤由佳、青木洋子、村松秀樹、今泉益栄、力石健、笹原洋二、呉繁夫、新堀哲也、小島勢二、松原洋一 Noonan 症候群類縁疾患と小児血液腫瘍における CBL の分子遺伝学的解析 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012 年 10 月 24-27 日 東京
- 3) 水野誠司、西恵理子、谷合弘子、村松友佳子、青木洋子、松原洋一 3 歳以降まで原因不明の摂食障害を呈した Noonan 症候群及び CFC 症候群の 3 例 第 35 回小児遺伝学会、2012 年 4 月 19 日 久留米
- 4) Saito Y, Aoki T, Niihori T, Abe Y, Kure S,

Ohashi K, Kurosawa N, Okamoto N, Kawame H, Mizuno S, Ogata T, Kuriyama S, Matsubara Y. Genetic testing of Ras/MAPK pathway syndromes at Tohoku University. 12<sup>th</sup> International Congress of Human Genetics, October 11-15, Montreal, Canada.

5) Kurosawa K, Enomoto K, Furuya N, Ishikawa A, Tominaga M, Wada T, Masuno M, Kuroki Y. Estimation of prevalence of malformation syndrome by population-based birth defects monitoring system in Japan. European Human Genetics Conference 2011. 2011.5.28-31. Amsterdam RAI, the Netherlands.

6) 黒澤健司、榎本啓典、古谷憲孝、石川亜貴、富永牧子、和田敬仁、升野光雄、黒木良和 先天異常モニタリング調査および遺伝外来受診例による先天奇形症候群発生頻度の推定 第 114 回日本小児科学会 2011 年 8 月 12-14 日 東京

7) 水野誠司 西恵理子 林直子 山田桂太郎 梅村紋子 倉橋宏和 丸山幸一 村松友佳子 中村みほ 熊谷俊幸 SOS1 変異による Noonan 症候群の 2 例 小児神経学会東海地方会 2011 年 7 月 30 日

8) 川目裕 Noonan 症候群とその類縁症候群: RASopathy としての最近の知見. 東京女子医科大学遺伝子医療センター例会. 2011 年 9 月 29 日、東京

9) 黒田友紀子、清水健司、大橋博文 新生児重症型肥大型心筋症を呈した PTPN11 遺伝子 p. Q510E 変異による Noonan 症候群の 2 例 第 7 回北関東遺伝診療フォーラム 2011 年 12 月 9 日、大宮

## G. 知的所有権の取得状況

なし

# ヌーナン症候群の 診断基準と診療指針

Ver 1.0

平成25年(2013年)2月作成

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)研究班

分子診断に基づく

ヌーナン症候群の診断・治療ガイドライン作成と  
新規病因遺伝子探索

研究代表者 / 松原 洋一

# ヌーナン症候群の診断基準

## (1) 臨床診断

身体的特徴	A 主要徴候	B 副徴候
1. 顔貌	(A-1) 典型的な顔貌 <sup>※1</sup>	(B-1) 本症候群を示唆する顔貌
2. 心臓	(A-2) 肺動脈弁狭窄、閉塞性肥大型心筋症および またはヌーナン症候群に特徴的な心電図所見 <sup>※2</sup>	(B-2) 左記以外の心疾患
3. 身長	(A-3) 3パーセンタイル(-1.88SD)以下	(B-3) 10パーセンタイル(-1.33SD)以下
4. 胸壁	(A-4) 鳩胸／漏斗胸	(B-4) 広い胸郭
5. 家族歴	(A-5) 第一度近親者に明らかなヌーナン症候群の患者あり	(B-5) 第一度近親者にヌーナン症候群が疑われる患者あり
6. その他	(A-6) 発達遅滞、停留精巣、リンパ管異形成のすべて	(B-6) 発達遅滞、停留精巣、 リンパ管異形成のうちのいずれかひとつ

上記の身体的特徴について、以下の(a), (b)いずれかの条件を満たす場合には、臨床診断としてヌーナン症候群と診断する。

(a) (A-1)と、(A-2)～(A-6)のうち1項目または(B-2)～(B-6)のうち2項目が該当

(b) (B-1)と、(A-2)～(A-6)のうち2項目または(B-2)～(B-6)のうち3項目が該当

※1／典型的な顔貌とは、広く高い前額部、眼間開離、眼瞼下垂、内眼角贅皮と外側に向けて斜めに下がった眼瞼裂、厚い耳輪を持ち後方に傾いた低位耳介、高口蓋、小顎症、翼状頸を伴う短頸、後頭部毛髪線低位を指す。顔貌は、ときに特徴的でない場合があり、また年齢とともに変化する。各所見については、dysmorphology(臨床奇形診断学)に習熟した専門医による判定が必要で、類似した顔貌を示す他の疾患を鑑別診断することが重要である。

※2／特徴的な心電図所見とは、左前胸部誘導におけるR/S比の異常、幅広いQRS波、左軸変位、巨大Q波を指す。

## (2) 遺伝子診断

ヌーナン症候群の約70%に遺伝子変異が同定される。可能であれば、遺伝子診断を実施することが望ましい。<sup>※3</sup>

(a) 以下のいずれかの遺伝子にヌーナン症候群の病因と考えられる遺伝子変異<sup>※4</sup>が認められた場合には、(1)の臨床診断における判定基準にかかわらず、ヌーナン症候群と診断する。

*PTPN11, SOS1, RAF1, NRAS*

(b) 以下のいずれかの遺伝子にヌーナン症候群の病因と考えられる遺伝子変異<sup>※4</sup>が認められた場合には、(1)の臨床診断における判定基準を考慮し、総合的に判断したうえでヌーナン症候群あるいはヌーナン様症候群と診断する。

*KRAS, SHOC2, CBL, BRAF*

※3／ヌーナン症候群の遺伝子診断は保険収載されていない(2013年2月現在)

※4／生殖細胞系(germ cell line)の遺伝子変異を指す。体細胞系(somatic cell line)のみに存在する遺伝子変異は除く。

## (3) 鑑別診断

上記の(1)および(2)のいずれの判定においても、下記の疾患を鑑別し除外診断していることが必須である

● CFC症候群(cardio-facio-cutaneous syndrome)

特徴的な身体所見・臨床症状および／または*BRAF, MEK1/2, KRAS*遺伝子のいずれかの異常

● コステロ症候群(Costello syndrome)

特徴的な身体所見・臨床症状および*HRAS*遺伝子の異常

● レオパード症候群(LEOPARD syndrome)

特徴的な身体所見・臨床症状および*PTPN11*または*RAF1*または*BRAF*遺伝子の異常

# ヌーナン症候群の診療指針

臨床的課題	推奨される医学的管理
先天性心疾患	小児循環器専門医による精査(心エコーを含む)とフォローアップ。必要に応じ外科的治療。肥大型心筋症の発症(思春期以降)に注意。
発育不全／体重増加不良／摂食障害	摂食・嚥下の評価。頻回の嘔吐がある場合は、胃食道逆流・腸回転異常の精査。
発達遅滞／学習障害	発達評価。必要に応じ、言語療法、作業療法、理学療法、薬物療法。自立・社会的技能取得の支援(思春期以降)。
低身長	成長曲線作成。平均以下の場合には小児内分泌専門医による精査。必要に応じ成長ホルモン療法を検討。
血液学的異常	血液凝固検査(PT, aPTT, XI因子など)。とくに手術前には必ず実施。若年性骨髄単球性白血病(Juvenile Myelomonocytic Leukemia; JMML)の発症に注意。
腎奇形	超音波検査。必要に応じ小児腎臓専門医による精査。
停留精巣	一般的治療。
眼症状	眼科専門医による精査とフォローアップ(斜視、眼球前部・後部の異常など)。
聴力障害	定期的な聴力検査。難聴による言語発達障害を予防。
神経学的異常	神経学的徴候(けいれん、頭痛など)があるときには精査。(頭蓋縫合早期癒合、水頭症、アーノルド・キアリ奇形など)
皮膚症状	皮膚科的治療(毛孔角化症、癬痕紅斑など)。
骨格系異常	脊柱側弯症のモニター。外反足の治療。
歯科異常	歯科検診。必要に応じて歯科治療(不正咬合、歯牙異常など)。下顎の巨細胞病変に注意。
リンパ浮腫	一般的治療。
甲状腺異常	甲状腺関連の血液検査(思春期以降、定期的に)。
遺伝カウンセリング	適切な時期に実施(診断時や、本人が青年期に達した時など)。(次世代への遺伝、妊娠時の選択肢、遺伝子検査など)。
不妊	男性患者では不妊のリスク。必要に応じて専門医へ紹介。
妊娠	胎児が罹患している場合、胎児異常(羊水過多、頸部嚢胞水腫、胎児水腫など)の可能性。希望により出生前診断(遺伝カウンセリングが必要)。 分娩時の血液凝固不全にたいする対応。

## 作成

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)研究班

「分子診断に基づくヌーナン症候群の診断・治療ガイドライン作成と新規病因遺伝子探索」

研究代表者／松原 洋一 (東北大学)  
分担研究者／大橋 博文 (埼玉県立小児医療センター)  
緒方 勤 (浜松医科大学)  
岡本 伸彦 (大阪府立母子保健総合医療センター)  
川目 裕 (お茶の水女子大学)  
栗山 進一 (東北大学)  
呉 繁夫 (東北大学)  
黒澤 健司 (神奈川県立こども医療センター)  
水野 誠司 (愛知県心身障害者コロニー)  
研究協力者／青木 洋子 (東北大学)  
苅部 明彦 (宮城大学／東北大学)  
坂爪 悟 (獨協医科大学)  
永井 敏郎 (獨協医科大学)  
新堀 哲也 (東北大学)  
長谷川 奉延 (慶應義塾大学)  
横谷 進 (国立成育医療研究センター)

(五十音順)

## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Soneda A, Teruya H, Furuya N, Yoshihashi H, Enomoto K, Ishikawa A, Matsui K, Kurosawa K.	Proportion of malformations and genetic disorders among cases encountered at a high-care unit in a children's hospital.	Eur J Pediatr.	171	301-305	2012
Adachi M, Abe Y, Aoki Y, Matsubara Y.	Epilepsy in RAS/MAPK syndrome: Two cases of cardio-facio-cutaneous syndrome with epileptic encephalopathy and a literature review.	Seizure	Epub ahead of print		2011
Auerbach AD, Burn J, Cassiman JJ, Claustres M, Cotton RG, Cutting G, den Dunnen JT, El-Ruby M, Vargas AF, Greenblatt MS, Macrae F, Matsubara Y, Rimoin DL, Vihinen M, Van Broeckhoven C.	Mutation (variation) databases and registries: a rationale for coordination of efforts.	Nature Rev Genet.	12(12)	881	2011
Wakabayashi Y, Yamazaki K, Narumi Y, Fuseya S, Horigome M, Wakui K, Fukushima Y, Matsubara Y, Aoki Y, Kosho T.	Implantable cardioverter defibrillator for progressive hypertrophic cardiomyopathy in a patient with LEOPARD syndrome and a novel PTPN11 mutation Gln510His.	Am J Med Genet A	155A(10)	2529-33	2011
Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Kawame H, Inazawa J, Ohura T, Arai H, Nabatame S, Kikuchi K, Kuroki Y, Miura M, Tanaka T, Ohtake A, Omori I, Ihara K, Mabe H, Watanabe K, Niihori T, Okano E, Numabe H, Matsubara Y.	HRAS mutants identified in Costello syndrome patients can induce cellular senescence: possible implications for the pathogenesis of Costello syndrome.	J Hum Genet.	56(10)	707-15	2011

Watanabe Y, Yano S, Niihori T, Aoki Y, Matsubara Y, Yoshino M, Matsuishi T.	A familial case of LEOPARD syndrome associated with a high-functioning autism spectrum disorder.	Brain Dev.	33(7)	576-9	2011
Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, Abe Y, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Kanno J, Niihori T, Ono M, Ishii N, Owada Y, Fujimura M, Mashimo Y, Suzuki Y, Hata A, Tsuchiya S, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S.	A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene	J Hum Genet.	56(1)	34-40	2011
Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsuoka K, Matsubara K, Hata K, Horikawa R, Ogata T	Androgenetic/biparental mosaicism in a girl with Beckwith-Wiedemann syndrome-like and upd(14)pat-like phenotypes.	J Hum Genet	56 (1)	91-93	2011
Okamoto N, Hatsukawa Y, Shimojima K, Yamamoto T.	Submicroscopic deletion in 7q31 encompassing CADPS2 and TSPAN12 in a child with autism spectrum disorder and PHPV.	Am J Med Genet A.	155	1568-1573	2011
Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, Inazawa J.	Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies	J Hum Genet.	56(2):	110-124	2011
Abe Y, Aoki Y, Kuriyama S, Kawame H, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Ogata T, Kure S, Niihori T, Matsubara Y	Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: Findings from a nationwide epidemiological survey.	Am J Med Genet A	158A (5)	1083-1094	2012
Saito Y, Aoki Y, Muramatsu H, Makishima H, Maciejewski JP, Imaizumi M, Rikiishi T, Sasahara Y, Kure S, Niihori T, Tsuchiya S, Kojima S, Matsubara Y.	Casitas B-cell lymphoma mutation in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia.	Leuk Res.	Aug;36(8)	1009-15	2012
Kagami M, Kato F, Matsubara K, Sato T, Nishimura G, Ogata T*	Relative frequency of underlying genetic causes for the development of UPD(14)pat-like phenotype.	Eur J Hum Genet	20 (9)	928-932	2012



Fukami M*, Tsuchiya T, Takada S, Ogata T, et al.	Complex genomic rearrangements in the SOX9 5' region in a patient with Pierre Robin sequence and hypoplastic left scapula.	Am J Med Genet A	158A (7)	1529–1534	2012
Qin X-Y, Kojima Y, Ogata T, et al.	Association of variants in genes involved in environmental chemical metabolism and risk of cryptorchidism and hypospadias	J Hum Genet	57 (7)	434–441	2012
Hiura H, Okae H, Miyauchi N, Ogata T, et al.	Characterization of DNA methylation errors in patients with imprinting disorders conceived by assisted reproduction technologies.	Hum Reprod	27 (8)	2541–2548	2012
Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Kosho T, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kaname T, Naritomi K, Kawame H, Wakui K, Fukushima Y, Homma T, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Mizuno S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Shiina M, Ogata K, Ohta T, Niikawa N, Miyatake S, Okada I, Mizuguchi T, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N.	Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome.	Nat genet	44	376-8	2012
Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saitsu H, Shimojima K, Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawauchi H, Nagasaka K, Okamoto N, Mori T, Koyano S, Kuroiwa Y, Taguri M, Morita S, Matsubara Y, Kure S, Matsumoto N.	Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease.	Neurology	78	803-10	2012
Takahashi M, Ohashi H	Craniofacial and dental malformations in Costello syndrome: a detailed evaluation by using multi-detector row computed tomography.	Congenital Anomalies		(accepted)	
Kobayashi R, Matsune K, Ohashi H	Fused teeth, macrodontia and increased caries are characteristic features of neurofibromatosis type 1 patients with NF1 gene microdeletion.	J Pediat Genet,	1	25-31	2012

Yotsumoto J, Sekizawa A, Koide K, Purwosunu Y, Ichizuka K, Matsuoka R, Kawame H, Okai T	Attitudes toward non-invasive prenatal diagnosis among pregnant women and health professionals in Japan	Prenat Diagn	32	674-9	2012
Numata Y, Onuma A, Kobayashi Y, Sato-Shirai I, Tanaka S, Kobayashi S, Wakusawa K, Inui T, Kure S, Haginoya K	Brain magnetic resonance imaging, and motor and intellectual functioning in 86 patients born at term with spastic diplegia.	Dev Med Child Neurol	12013	167-172	2012

(作成上の留意事項)

1. 「研究成果の刊行に関する一覧表」に記入した書籍又は雑誌は、その刊行物又は別刷り一部を添付すること。
2. 研究報告書(当該報告書に含まれる文献等を含む。以下本留意事項において同じ。)は、国立国会図書館及び厚生労働省図書館並びに国立保健医療科学院ホームページにおいて公表されるものであること。研究者等は当該報告書を提出した時点で、公表について承諾したものとすること。
3. 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。各項目の記入量に応じて、適宜、欄を引き伸ばして差し支えない。

### Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

## Proportion of malformations and genetic disorders among cases encountered at a high-care unit in a children's hospital

Akiko Soneda · Hideki Teruya · Noritaka Furuya · Hiroshi Yoshihashi · Keisuke Enomoto · Aki Ishikawa · Kiyoshi Matsui · Kenji Kurosawa

Received: 5 May 2011 / Accepted: 5 July 2011 / Published online: 16 July 2011  
© Springer-Verlag 2011

**Abstract** Genetic disorders and birth defects account for a high percentage of the admissions in children's hospitals. Congenital malformations and chromosomal abnormalities are the most common causes of infant mortality. So their effects pose serious problems for perinatal health care in Japan, where the infant mortality is very low. This paper describes the reasons for admissions and hospitalization at the high-care unit (HCU) of a major tertiary children's referral center in Japan. We retrospectively reviewed 900 admission charts for the period 2007–2008 and found that genetic disorders and malformations accounted for a

significant proportion of the cases requiring admission to the HCU. Further, the rate of recurrent admission was higher for patients with genetic disorders and malformations than for those with acquired, non-genetic conditions. Over the past 30 years, admissions attributed to genetic disorders and malformations has consistently impacted on children's hospital and patients with genetic disorders and malformations form a large part of this facility. These results reflect improvements in medical care for patients with genetic disorders and malformations and further highlight the large proportion of cases with genetic disorders, for which highly specialized management is required. Moreover, this study emphasizes the need for involvement of clinical geneticists in HCUs at children's hospitals.

**Grant sponsor** The Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan

A. Soneda · N. Furuya · H. Yoshihashi · K. Enomoto · A. Ishikawa · K. Kurosawa (✉)  
Division of Medical Genetics,  
Kanagawa Children's Medical Center,  
2-138-4 Mutsukawa, Minami-ward,  
Yokohama 232-8555, Japan  
e-mail: kkurosawa@kcmc.jp

H. Teruya  
Division of Critical Care Medicine,  
Kanagawa Children's Medical Center,  
Yokohama, Japan

K. Matsui  
Division of General Pediatrics,  
Kanagawa Children's Medical Center,  
Yokohama, Japan

H. Teruya  
Department of Pediatrics, Yokohama Rosai Hospital,  
Yokohama, Japan

K. Kurosawa  
Clinical Research Institute, Kanagawa Children's Medical Center,  
Yokohama, Japan

**Keywords** Malformation · Genetic disease · High-care unit · Children's hospital · Mortality

### Introduction

Genetic disorders and birth defects account for a high percentage of the admissions to children's hospitals [4, 13]. In 2008 [5], the Ministry of Health, Labor and Welfare in Japan reported that congenital malformations, chromosomal abnormalities, and genetic diseases are the leading causes of death in children during the first year of life. As per that report, 999 infants under the age of 1 year died of congenital malformations and chromosomal abnormalities; this corresponds to 35.7% of the total number of deaths in this age group. Since 1985, congenital malformations and chromosomal abnormalities have remained the leading causes of infant mortality in Japan [5]. Indeed, in USA it