

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

「RAS信号伝達系に関連する先天異常症候群等、東北地方成育施設としての支援機能。
コステロ症候群・Cardio-facio-cutaneous症候群・Noonan症候群」

研究分担者 青木洋子
東北大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

RASopathiesは、特異的顔貌・心疾患・骨格異常・精神遅滞・皮膚症状・易発がん性を示す常染色体優性遺伝性疾患であり、RAS/MAPKシグナル伝達経路におけるさまざまな分子の異常がその原因となる。分担者らはサングー法によるスクリーニングや網羅的遺伝子解析系を用いて本疾患の遺伝子診断を行っているが、本研究ではその遺伝子型と臨床型の相関について検討を行った。今回は特に最近同定されたNoonan症候群の原因遺伝子LZTR1の解析を行い、そのバリエーションの分布と臨床症状について検討を行った。これまでに収集した20歳以上のRASopathies患者15人についてのADLや現在の生活場所や学校・職場などの情報を収集した。

研究協力者

松原洋一（国立成育医療研究センター研究所）
緒方 勤（浜松医科大学・小児科）
黒澤健司（神奈川県立こども医療センター・遺伝科）
川目 裕（東北大学・東北メディカルメガバンク機構）
岡本伸彦（大阪府立母子医療センター・遺伝診療科）
大橋博文（埼玉県立小児医療センター・遺伝科）
水野誠司（愛知県心身障害者コロニー中央病院）
呉 繁夫（東北大学・大学院医学系研究科）
梅澤明弘（国立成育医療研究センター研究所）
新堀哲也（東北大学・大学院医学系研究科）
井上晋一（東北大学・大学院医学系研究科）
阿部太紀（東北大学・大学院医学系研究科）
堅田有宇（東北大学・大学院医学系研究科）
永井康貴（東北大学・大学院医学系研究科）
井上彩（東北大学・大学院医学系研究科）

A. 研究目的

ヌーナン症候群、コステロ症候群およびCFC（cardio-facio-cutaneous）症候群は、心疾患・骨格異常・中等度～重度の精神遅滞や発達障害を示す先天奇形症候群である。いずれの疾患についても遺伝子診断が導入され他の類似疾患との明確な鑑別が可能となってからは、まだ日が浅

い。そのため、各疾患の自然歴や長期予後は不明である。さらに、患児（患者）の育児・教育・療育・介護における問題点や課題についても不明な点が多い。これまでに本疾患の暫定的な診断基準を作成してきたが、これまでに小児慢性特定疾病と指定難病指定のために診断基準を作成した。本研究で遺伝子診断による表現型の検討を行ない、診断基準の作成や合併症の把握や対応を目的とする。

B. 研究方法

遺伝子変異陽性のRASopathies患者において臨床症状を検討し、特に思春期・成人期における合併症・自然歴・QOLを明らかにする。遺伝子変異陽性の患者に対して臨床症状シートを収集するとともに、成人に対してはQOLシートも収集する。

（倫理面への配慮）

本研究における遺伝子解析研究は3省庁の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿って行った。本研究は、すでに東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得ている（承認番号2015-1-630）。また疫学研究に関しては疫学研究に関する倫理指針に沿って行った。疫学研究に関しては、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得ている（承認番号2014-1-362）。

C. 研究結果

1) 遺伝子変異陽性者における臨床症状の検討
分担研究者らは全国から RASopathies 遺伝子診断に依頼に対応し遺伝子解析を行ってきた。今回新規原因遺伝子として RRAS2 を同定し、機能解析を行い報告した。

これまでに原因が同定されていなかった日本人患者において、2013年に Yamamoto らが同定し発表した LZTR1 と 2016年に報告された PPP1CB についてスクリーニングを行い7人の患者に LZTR1 のレアバリエントが、1人に PPP1CB のバリエントが同定し報告した(梅木ら、Hum Genet 2019)。

今年度はさらに LZTR1 バリエントが同定された患者における遺伝形式と臨床症状を検討したが、LZTR1 のヘテロ接合体で変異が同定されていた患者において新たに LZTR1 のイントロンの変異が同定され、大部分の患者において常染色体劣性遺伝形式をとる可能性も示唆された。

2) 成人患者の臨床症状についての検討

これまでの遺伝子解析で20歳異常の患者においては通常の臨床症状 intake の他に成人用 ADL 調査用紙を送付し、主治医から情報収集を行った。全国調査を行った2012年以降では、15人の成人患者について調査票を配布した。13人の年齢は20代が8人、30代が3人、40代が3人、50代で1人であった。臨床診断としてはCFC症候群が7人(うち BRAF 変異が5人、MAP2K1 変異が1人、MAP2K2 変異が1人)、Noonan 症候群が6人(KRAS が2人、PTPN11、RIT1、SOS1、SOS2 が各1人)、NSML が1人、Costello 症候群が1人であった。CFC 症候群の中で情報を収集できた7人では、精神遅滞の程度は5人が最重度、1人が重度精神遅滞、1人は軽度精神遅滞、会話については不能が4人、簡単な会話可能が3人であった。現在の生活場所は6人が自宅、1人は不明であり、知的障害者通所施設などの施設への通所は4人、なしが2人、不明が1人であった。

ヌーナン症候群では精神遅滞無しが1人おり、残りは軽度遅れがあるものの生活には支障なく、就職して働いている人もいた。

他の成人患者における臨床症状で特記すべきものとして2人の Noonan 症候群患者に冠動脈瘤の増大を認めた患者を経験した。1人は40歳男性であり、循環器科受診時に左右冠動脈瘤と僧帽弁の collapse を認めた。その後遺伝子診断により KRAS 変異が同定され、Noonan/CFC 症候群と診断された。もう1人は44歳男性で、肥大型心筋症、精神遅滞、ヌーナン症候群を疑わせる特異的顔貌を有していた。紹介時、左前下降枝の走行異常と、右冠動脈と、左冠動脈主幹部に

動脈瘤を認めたためバイパス手術を受けた。遺伝子解析にて PTPN11 の c.1517A>C (p.Q506P) が同定され Noonan 症候群と診断できた(Yamamoto M et al, 2020)

D. 考察

本研究にて分子診断に基づく RASopathies の原因解明と臨床症状の詳細が明らかになってきた。新規原因遺伝子 LZTR1 についてはまだバリエントの病原性やその臨床症状との相関が明らかになっていない部分が多く、今後遺伝子変異陽性者の同定と臨床症状の評価が必要と考えられた。

RASopathies の成人における症状や生活、自然歴などはまだ明らかではない。私たち研究班では、2012年の全国調査時に、15人の Costello 症候群・CFC 症候群成人患者の報告を行った。今回は15人の成人患者の生活歴などを含めた調査を行った。CFC 症候群と Noonan 症候群の情報についてそれぞれ7人、6人が収集されたが、CFC 症候群では精神遅滞が最重度・重度の精神遅滞は6人であった。Noonan 症候群では軽度知的障害や学習障害をある者もいるが、生活には支障なく生活を行っていた。しかしながら、KRAS と PTPN11 変異を持つ40代の成人患者に冠動脈の走行異常や冠動脈瘤が見られた。2019年には、フランスの NSML の患者においても巨大な大動脈瘤合併の報告があり、RASopathies 成人患者の合併症として冠動脈瘤も留意する合併症である可能性が示唆された。

E. 結論

LZTR1 のバリエントの分布と臨床症状と合併症を詳細に検討した。RASopathies の網羅的遺伝子解析系を構築し同定した RRAS2 変異を持つ患者の臨床症状を検討した。RASopathies 成人患者15人の生活状況や臨床症状を解析し、2人の患者に冠動脈瘤の合併を認めた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shoji Y, Ida S, Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, Etani Y, Kawai M. Genotype-phenotype correlation analysis in Japanese patients with Noonan syndrome. **Endocr J.** 28;66(11):983-994, 2019
- 2) *Niihori T, Nagai K, Fujita A, Ohashi H, Okamoto N, Okada S, Harada A, Kihara H, Arbogast T, Funayama R, Shirota M, Nakayama K, Abe T, Inoue SI, Tsai IC, Matsumoto N, Davis EE, *Katsanis N, Aoki Y. Germline-Activating RRAS2 Mutations Cause

2. 学会発表

- 1) 青木洋子、梅木郁美、阿部太紀、岡本伸彦、水野誠司、黒澤健司、長崎啓祐、吉田真、大橋博文、井上晋一、松原洋一、藤原幾磨、呉繁夫、新堀哲也 Noonan 症候群類縁疾患の網羅的解析と LZTR1 の機能解明、第 43 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 第 26 回日本遺伝子診療学会大会、2019/8/3 日、国内
- 2) Yoko Aoki, Shin-Ichi Inoue, Taiki Abe, Yu Katata, Aya Shibui-Inoue, Koki Nagai and Tetsuya Niihori RASopathies : genetic syndromes associated with the Ras/MAPK pathway、Tohoku Forum for Creativity Thematic program 2019 International symposium1 Cancer Etiology、2019/9/24 国内
- 3) 青木洋子 「NGS を用いた希少遺伝性疾患の研究やその医療への応用」、第 37 回日本染色体遺伝子学会学術集会 教育講演 2 2019/1/16 日、国内

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし