

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

ヌーナン症候群関連疾患の研究

研究分担者 松原洋一  
国立研究開発法人国立成育医療研究センター・研究所長

**研究要旨**

ヌーナン症候群は、特徴的な顔貌、低身長、先天性心疾患を呈する常染色体優性もしくは劣性疾患である。ヌーナン症候群および類似のヌーナン様症候群では、これまでに細胞内RAS/MAPKシグナル伝達経路に関連する多くの原因遺伝子が同定されてきたが、約20%の症例では未だ病因遺伝子が不明である。本年度、新たなヌーナン症候群の病因遺伝子として*MAPK1*と*RREB1*が報告された。また、これまで病因遺伝子の一つと提唱されてきた*A2ML1*遺伝子については、否定的な論文が発表された。ヌーナン症候群の診断基準を考慮するにあたっては、原因遺伝子として*MAPK1*を追加する一方、*RREB1*と*A2ML1*については当面除外しておくことが妥当と判断された。

研究協力者：青木洋子 東北大学医学系研究科遺伝医療学分野・教授

**A. 研究目的**

本分担研究では、国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討のうち、ヌーナン症候群関連疾患について検討を行うことが目的である。

これまでに、ヌーナン症候群およびヌーナン様症候群の原因遺伝子として、RAS/MAPKシグナル伝達経路に関連する*PTPN11*, *KRAS*, *SOS1*, *RAF1*, *SHOC2*, *CBL*, *BRAF*, *NRAS*, *RRAS*が知られている。さらにエクソーム解析の導入によって、*RIT1*, *A2ML1*, *RASA2*, *SOS2*, *LZTR1*, *PPP1CB*, *MRAS*の各遺伝子も病因遺伝子であることが報告されている。しかしながらこれらの遺伝子のいずれかに変異を有する患者は約80%にとどまっており、残る20%の患者における原因遺伝子解明が課題であり、それらの最新情報を遅滞なく収集し、ヌーナン症候群の診断基準及び診療指針に取り入れていくことが肝要である。

**B. 研究方法**

本年度は新たにヌーナン症候群の原因遺伝子として報告された*MAPK1*および*RREB1*について、その臨床病型とRAS/MAPKシグナル伝達系における機能異常について文献的検討を行った。また、これまでヌーナン症候群の原因遺伝子として提唱されてきた*A2ML1*に関する否定的な論文報告についても検討した。  
(倫理面への配慮)

本分担研究ではヒトの検体や個人情報を扱わないため、倫理委員会等での審査は必要ないと考えられる。

**C. 研究結果**

1) *MAPK1*遺伝子変異の報告

これまでにヌーナン症候群類縁疾患の原因遺伝子として、RAS/MAPKシグナル伝達経路に関連する様々な遺伝子における変異が報告されてきた。しかしながら、RAS/MAPKシグナル伝達経路の最終ステップに位置する*MAPK1*遺伝子の変異は同定されていなかった。2020年、イタリアの研究グループから、全エクソーム解析によって血縁関係のない7人の患者にそれぞれ異なるミスセンス変異（Ile74Asn, His80Tyr, Ala174Val, Asp318Asn, Asp318Gly, Glu322Gln, Pro323Arg）が報告された（Motta M et al, AJHG 107:499-513, 2020）。患者は、特異顔貌、発達遅滞、知的障害、行動障害を示し、7名中4名に先天性心疾患が認められた。細胞株を用いた実験では、いずれの変異も刺激依存性の機能獲得型変異であり、MAPKシグナル伝達を増強させるものであった。線虫（*C. elegans*）を用いたノックイン及びトランスジェニックモデルもそれを裏付けるものであった。

2) *RREB1*遺伝子変異の報告

カナダの研究グループが、低身長、軽度知的障害、発達遅滞、眼間解離などのヌーナン症候

群様の臨床症状を呈する8歳の男児において、染色体6番短腕の腕内微細欠失(6p25.1p24.3)を見出した。そこでこれまでに報告されている14名の6p腕内微細欠失患者を比較し、その最小共通欠失部分にはRREB1遺伝子しかないことを見出した(Kent OA et al, Nat Commun 11(1):4673, 2020)。RREB1 hemizygous mouseを作成したところ、眼間解離と心肥大が認められた。著者らは、RREB1のハプロ不全はエピジェネティックな制御を通じてMAPK経路の活性化を引き起こすと結論付けている。

3) A2ML1遺伝子はヌーナン症候群の原因遺伝子ではない？

2015年オランダの研究グループから、ヌーナン症候群の原因遺伝子の一つとして、3家系におけるA2ML1のミスセンス変異が報告された。その後さらに2つの論文で3人のヌーナン症候群患者で2種類のA2ML1 variantが発表された。しかし、in vitroの細胞を用いた実験ではRAS/MAPK経路の活性化は認められていなかった。

今回ドイツの研究グループから、A2ML1がヌーナン症候群の原因遺伝子のひとつであるとする知見に疑問を呈する論文が報告された(Brinkman J et al, EJHG 29:524-527, 2021)。この論文では、4つのコホートの1029人の患者に対してRasopathy関連遺伝子のスクリーニングが行われ、15人の患者でA2ML1遺伝子のrare variantが検出された。このうち親のDNAが入手できた患者では、A2ML1 variantは罹患していない親から由来していた。また7人の患者ではA2ML1以外の病因遺伝子変異が認められた。さらに、以前患者で同定されたA2ML1 variantが一般集団にも存在することが明らかにされた。

## D. 考察

ヌーナン症候群の原因遺伝子として、新たにMAPK1遺伝子加わった。本遺伝子の変異を有する患者の頻度は不明であるが、これまでのいくつかの患者コホートのスクリーニングでは同定されていないことからその頻度は低いものと予想される。

RREB1遺伝子については、微細欠失内に本遺伝子が存在する患者が同定されているものの、RREB1遺伝子本体の部分欠失、ナンセンス変異、ミスセンス変異などを有する患者が同定されたわけではない。したがって、本遺伝子については今後さらなる検討が必要と考えられる。その一方、エピジェネティックな制御を通じてMAPK経路の活性化を引き起こす可能性を提唱し、今後、ヌーナン症候群原因遺伝子探索にあたたな方向性を示したことは評価される。

A2ML1遺伝子がヌーナン症候群の原因遺伝子であるか否かについては、説得力のある疑義が示された。今後の検討が必要と考えられる。

## E. 結論

以上の知見を総合すると、ヌーナン症候群の診断基準を考慮するにあたっては、原因遺伝子としてMAPK1を追加する一方、RREB1とA2ML1については当面除外しておくことが妥当と考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Fujita H, Sasaki T, Miyamoto T, Akutsu SN, Sato S, Mori T, Nakabayashi K, Hata K, Suzuki H, Kosaki K, Matsuura S, Matsubara Y, Amagai M, Kubo A. Premature aging syndrome showing random chromosome number instabilities with CDC20 mutation. Aging cell. 2020;19(11):e13251.
- 2) Horikawa R, Ogata T, Matsubara Y, Yokoya S, Ogawa Y, Nishijima K, et al. Long-term efficacy and safety of two doses of Norditropin® (somatropin) in Noonan syndrome: a 4-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. Endocrine journal. 2020;67(8):803-18.
- 3) Narumi-Kishimoto Y, Ozawa H, Yanagi K, Kawai T, Okamura K, Hata K, Kaname T, Matsubara Y. A novel EFTUD2 mutation identified an adult male with mandibulofacial dysostosis Guion-Almeida type. Clinical dysmorphology. 2020;29(4):186-8.
- 4) Oiso N, Kubo A, Shimizu A, Suzuki H, Kosaki K, Chikugo T, Nakabayashi K, Hata K, Yanagihara S, Ishikawa O, Matsubara Y, Amagai M, Kawada A. Epidermodysplasia verruciformis without progression to squamous cell carcinomas in an elderly man: α-human papillomavirus infection in the evolving verruca. International journal of dermatology. 2020;59(9):e334-e6.
- 5) Yanagi K, Morimoto N, Iso M, Abe Y, Okamura K, Nakamura T, Matsubara Y, Kaname T. A novel missense variant of the GNAI3 gene and recognisable morphological characteristics of the mandibula in ARCD1. Journal of human

genetics. 2021.

## 2. 学会発表

- 1) Kumiko Yanagi, Suzuka Toguchi, Kazuhito Sato, Madoka Inoue, Kenji Naritomi, Yoichi Matsubara, Tadashi Kaname. A Japanese girl with a novel variant of PIK3R1 showed deterioration of insulin resistance to biguanide treatment.(ポスター).European Human Genetics Conference(Web) 2020.6.6-9.
- 2) Kaname T, Yanagi K, Takeshita M, Omata M, Kobayashi N, Abe Y, Naritomi K, Matsubara Y. A novel deletion in ZEB2 and biallelic frameshift variants in CNKSR1 identified in a patient dysmorphologically diagnosed with Mowat-Wilson syndrome.(Virtual Conference). ESHG2020. (Web) 2020.6.6-9.
- 3) 要 匡、成富 研二、松原洋一:AI を応用した希少・難病の診断支援システムの開発 (シンポジウム) : 第 123 回日本小児科学会学術集会(Web) 2020.8.21-23.
- 4) 松原洋一:「遺伝性疾患研究の進歩とともに、My odyssey of research on genetic diseases」(学会賞 受賞講演) : 日本人類遺伝学会第 65 回大会(Web) 2020.11.20.
- 5) 松原洋一:「IRUD 解析センターの経過、現状と課題」(口頭) : 2020 年度 IRUD 班会議 IRUD とりまとめ機関 解析センター(Web) 2020.12.18.
- 6) 松原洋一:「遺伝子・健康・社会」検討委員会 (Zoom 参加) : 日本医学会(Web) 2020.1.19.
- 7) 松原洋一:「ゲノム医療の現況と課題」(特別講演) : 第 20 回関西出生前診療研究会、第 50 回臨床細胞分子遺伝研究会学術集会合同集会(Web) 2021.3.6.

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

該当なし