

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、東北地区成育医療施設としての
支援機能：コステロ症候群・CFC 症候群、先天異常症候群」

研究分担者 青木洋子
東北大学大学院医学系研究科 遺伝医療学分野 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。分担者らはサンガ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きたが、本研究では遺伝子変異陽性の 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 を明らかにすることを目的とする。

今年度は、歩行障害を主訴とした成人患者において脊髄神経根腫大が合併することを報告した。また、コステロ症候群において、HRAS G12V 変異を持つ症例、HRAS の遺伝子内重複を持つ症例について臨床症状の検討を行い、コステロ症候群において、その遺伝子変異の種類によって重症度が異なる可能性が考えられた。さらにヌーナン症候群類縁疾患に関する実態調査の結果を検討し、遺伝カウンセリングや移行期医療の体制整備の必要性について考察した。

研究協力者

松原洋一（国立成育医療研究センター・理事）
緒方 勤（浜松医科大学 医学部・特命教授）
黒澤健司（神奈川県立こども医療センター・遺伝科部長）
岡本伸彦（大阪府立母子医療センター・主任部長・研究所長）
大橋博文（埼玉県立小児医療センター・遺伝科部長）
水野誠司（愛知県医療療育総合センター発達障害研究所 非常勤研究員）
新堀哲也（東北大学・大学院医学系研究科准教授）
川目 裕（東京慈恵会医科大学附属病院 遺伝診療部教授）
阿部太紀（東北大学・大学院医学系研究科・助教）
永井康貴（東北大学病院・医員）

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つてからは、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

遺伝子変異陽性者における臨床症状の検討：
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。

（倫理面への配慮）

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 2020-1-616）。

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
コストロ症候群の原因遺伝子はがん原遺伝子の HRAS であり、コストロ症候群の約 90% でコドン 12,13 の遺伝子変異が同定されてきた。そのうち大多数は G12S 変異である。今回、G12V 変異をもつコストロ症候群重症例についてその詳細な臨床症状を検討して、症例報告を行った。

HRAS の 3 種類の遺伝子内重複変異をもつコストロ症候群の臨床症状を検討した。2 つの重複は既知であったが 1 つは新規であった。これまでの報告にて HRAS の遺伝子内重複変異陽性者の臨床症状は非典型、あるいは軽症のコステロ症候群と報告されていた。しかしながら今回同定された 3 症例は臨床的には典型的なコストロ症候群であり、特に 3 例とも肥大型心筋症が重度であった (Nagai et al. 投稿中)。

臨床的にヌーナン症候群または CFC 症候群および Charcot-Marie-Tooth 病と診断され、脊髄神経根肥大を合併した 45 歳の臨床症状の検討を行った。成人期になり遺伝学的検査で KRAS p.Tyr71Hisg 同定されていた (PMP22 の重複および欠失はなし)。これまでの経過としては 1 歳時に肺動脈狭窄症にて心臓手術、15 歳時に左足リンパ浮腫にてリンパ管バイパス手術を受けていた。34 歳から歩行が緩徐になり、37 歳には歩困難となり、44 歳時に左側に間欠的腹痛を訴えた。CT にて後腹膜腫瘤が見つかり、MRI で神経根の腫大であることが確認された。顔貌、精神遅滞からヌーナン症候群類縁疾患が疑われ、遺伝子解析を行ったところ、KRAS の既知のバリエーションがヘテロ接合体で同定された (Ando et al. 2021)。

研究協力者の水野らは過去の症例の臨床像を検討して MAP2K1 変異の CFC 症候群 4 例に共通して膝関節の拘縮を確認し、これを CFC 症候群の合併症の一つである可能性を示し報告した。

2) ヌーナン症候群類縁疾患の移行期医療に関する検討

分担研究者が代表者を務める AMED 研究班で本症候群の養育者に対して実態調査を行った。回答者のヌーナン症候群が 9 人と多く、次いで CFC 症候群が 8 人であった。養育者は 70% が医療者の疾患に関する知識不足や、育児において自責の念や家族への申し訳なさを抱いていた。自由記述では、育児の悩みについては「患児の症状に対する不安」、「体調管理を行ううえでの障壁」、「身近な育児支援者に対する悩み」、「社会に対する不満」、「将来への懸念」について、嬉しかったことについては「患児の成長

を感じた喜び」や「周囲からのサポートに対する嬉しさと安心感」を述べていた。

これらの結果をもとに本邦における先天異常症の移行期医療に関する文献や学会発表を検討し、移行期医療のプロセスについて考察を行った。

D. 考察

1) コステロ症候群の原因遺伝子変異はその多くが HRAS 遺伝子コドン 12,13 のアミノ酸置換を伴う変異であるが、G12V はこれまでの報告でもその多くで重症度が高く 1 歳半以前に死亡することが多い。HRAS の遺伝子内重複についてはこれまでの報告で 3 例の報告がある。いずれもコストロ症候群としては非典型であるということであったが、今回同定された 3 例は典型的なコストロ症候群であった。コストロ症候群は RASopathies の中でも原因遺伝子が一つでその表現型は均一と考えられてきたが、症例やその遺伝子変異によって重症度が異なる可能性が考えられた。

ヌーナン症候群類縁疾患では、主に成人以降に歩行障害で発症する脊髄神経根肥大を呈する症例が報告されてきた。これまでの報告では、KRAS 変異が 3 家系 4 例、SOS1 変異が 1 家系 2 例、PTPN11 変異を持つ NSML 患者が 5 家系 6 人となっている。今回は 37 歳まで原因が不明であったが神経根肥大を契機に精査が進み KRAS 遺伝子変異同定に至ったが、成人における合併症の一つとして脊髄神経根の腫大を考慮に入れる必要があると考える。

MAP2K1 変異を持つ CFC 症候群 4 例にみられた膝関節の拘縮についてはこれまでに報告はされておらず、成人期の合併症の一つである可能性を考え検討を続けていく必要がある。

2) 今回初めて、本症候群の養育者に対する心理社会的側面に関する知見について検討した。遺伝カウンセリングにおいて、患児へは適宜利用可能な社会資源の調整や、成長発達に応じた疾患や治療等に関する説明を行い、養育者とともに自立をサポートしていくことの必要性が示唆された。最近、日本小児科学会においても小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言が出されているが、移行期医療に移行する年齢や診療科については疾患毎に検討する必要もある。遺伝診療部門は、こうした移行期医療支援における整備体制において、小児科と成人診療科間や各成人診療科間同士といった、診療科間のギャップを埋めることができるのではないかと考えられた。

E. 結論

Costello 症候群、CFC 症候群の遺伝子変異陽性者の臨床症状を詳細に検討し、特に成人にて脊髄神経根の腫大や関節拘縮が重要な合併症であることを明らかにした。

国内の養育者に対する調査の結果を検討し、今後遺伝カウンセリング体制を含めた情報提供、移行期医療の体制整備が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ando Y, Sawada M, Kawakami T, Morita M, Aoki Y. A Patient with Noonan Syndrome with a KRAS Mutation Who Presented Severe Nerve Root Hypertrophy. Case reports in neurology. 2021;13(1):108-18.

2) Yamamoto M, Takashio S, Nakashima N, Hanatani S, Arima Y, Sakamoto K, Yamamoto E, Kaikita K, Aoki Y, Tsujita K. Double-chambered right ventricle complicated by hypertrophic obstructive cardiomyopathy diagnosed as Noonan syndrome. ESC heart failure. 2020;7(2):721-6.

3) 藤井隆, 須藤陽介, 佐々木綾子, 永井康貴, 榎木洋子, 三井哲夫. HRAS G12V 変異による最重症の Costello 症候群. 日本小児科学会雑誌. 2021;125(3):461-6.

2. 学会発表

1) 新堀哲也, 永井康貴, 藤田京志, 大橋博文, 岡本伸彦, 岡田賢, 原田敦子, 木原裕貴, Arbogast Thomas, 舟山亮, 城田松之, 中山啓子, 阿部太紀, 井上晋一, Tsai I-Chum, 松本直通, Davis Erica, Katsanis Nicholas, 榎木洋子. RRAS2 の活性化変異はヌーナン症候群を引き起こす. 第27回遺伝子診療学会大会(国内,オンライン). 2020年9月10日~12日.

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