

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
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。コストロ症候群・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顕性遺伝（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、Costello 症候群において、分担者らで同定した 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った。RASopathies には頭蓋骨早期癒合症を合併することがあるが、今回初めて Costello 症候群の頭蓋骨早期癒合症合併例を報告した。HRAS 遺伝子変異のスペクトラムとその臨床症状との相関について文献 review を行った。Costello 症候群においてミスセンス変異、遺伝子内重複、IDX エクソンの欠失によるスプライシングによる場合が報告されており、それぞれに特徴的な臨床症状を検討した。さらに Costello 症候群における膀胱がんの合併とそのサーベイランスについて文献的検討を行った。

### 研究協力者

新堀哲也（東北大学・大学院医学系研究科准教授）  
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

スーナン症候群、コストロ症候群および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  
Costello 症候群の原因遺伝子はがん原遺伝子の HRAS であり、Costello 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、海外のグループと共に HRAS 遺伝子変異のスペクトラムとその臨床症状との相関や、診療指針について文献 review を行った(論文投稿中)。Costello 症候群の変異は HRAS の 12,13 コドンの変異が多い。子のコドン内であっても臨床症状の特徴に少し違いがあることがわかってきた。コドン

12,13 以外にも、p.Thr58Ile、p.Gly60Asp、p.Lys117Arg、p.Ala146Thr/Val/Pro などの変異が同定されてきたが、これらの表現型は非典型、あるいは軽度な場合も多い。HRAS の変異はほとんどが新生突然変異であるが、遺伝性のもも報告されてきた。p.Thr58Ile は父子例で同定された。p.Gly60Asp は顔の特徴が軽微な母から軽い表現型を持つ息子に伝達された。これ以外にも somatic mosaicism や生殖細胞系列モザイクの例も報告されている。

HRAS の変異の種類としてミスセンス変異以外に遺伝子内重複も報告されてきた。これまでに p.Glu37dup が低身長、精神遅滞、疎な毛髪、筋骨格系の症状を持つ児に同定された。その後、p.(Glu62\_Arg68dup)あるいは p.(Glu63\_Asp69dup)をもつ2例が報告されていた。分担者らは、Costello 症候群患者において、2つの既知の HRAS 変異体である p.(Glu63\_Asp69dup)、p.(Glu62\_Arg68dup) および1つの新規 HRAS 変異体 p.(Ile55\_Asp57dup)を同定した。これらの遺伝子内重複を持つ児の表現型を検討したところ、非典型的な部分もあるものの、当研究班から報告した3例は重度な肥大型心筋症が同定された。さらにこれまでに他の RASopathies で報告されているが Costello 症候群では報告されていなかった頭蓋骨早期癒合症が一例で見られた。

HRAS の病的バリエーションとして報告があるもう一つの種類は IDX エクソンのスプライス異常である。一般に IDX エクソンは HRAS タンパクに使用されないエクソンであるが、IDX 内の10塩基欠失により、成熟タンパク質に IDX エクソンが挿入された形となり、活性型のタンパク質になることが示された。この IDX エクソン変異を持つ児の症状は成長障害/精神遅滞、特異的顔貌、外胚葉の異常であった。

以上のように HRAS バリエーションは、ミスセンス変異、遺伝子内重複、IDX エクソンの欠失と3つの種類があることが明らかになった。遺伝子バリエーションの種類も増えてきており、それに伴って臨床症状のスペクトラムも広がっていることが明らかになった。

## 2) Costello 症候群における膀胱がんのサーベイランスに対する文献考察

Costello 症候群には約15%に悪性腫瘍が合併する。横紋筋肉腫、神経芽細胞腫などが乳幼児期に合併するが、10歳頃から膀胱がんの合併がある。これまでのサーベイランスとしては尿検査と腹部エコーが提案されてきた。今回 Leoni らは10歳以上の Costello 症候群13人に対して膀胱鏡を用いたスクリーニング検査を行った。一回目の膀胱鏡で何か病変部があった者に対しては12-24か月毎に膀胱鏡と尿検を行いフォロー

した。全体として膀胱鏡を行った90%に前悪性病変、71%に上皮異形成、19%に低悪性度の乳頭腫様上皮新生物があった。10%は膀胱がんの G1/low grade(Ta)にて切除をおこなった。全体として76%が最初の膀胱鏡で何等かの病変を認めた。これらの結果から10歳以上の Costello 症候群では膀胱病変が認められるために膀胱鏡などを用いたスクリーニングの検討が必要になると考えられた。

## D. 考察

HRAS 遺伝子内重複が同定された Costello 症候群3人の臨床症状の検討をおこなった。これまでの Costello 症候群に同定された HRAS バリエーションの文献 review を行い、ミスセンス変異、遺伝子内重複、IDX エクソンの欠失によるスプライシング異常の3種類があることが分かった。最も頻度の高い変異は p.G12S であり、コドン12,13の病的バリエーションを持つ場合は典型的な Costello 症候群の症状を呈する。その中でも p.G12V は重症型であり、生後早期、あるいは乳児期に死亡した。コドン12,13以外のコドンのミスセンス変異、あるいは遺伝子内重複などは少し臨床症状が非典型的な例も多い。

RASopathies は頭蓋骨早期癒合症の合併が多いが、今回初めて Costello 症候群に頭蓋骨早期癒合症の合併を報告した。

Costello 症候群には10歳代から膀胱がんが合併することが知られていたが、その実態は明らかでなく、サーベイランスとしては尿検査と腹部エコーに限られていた。今回のイタリアのグループにおける膀胱鏡での検討は10歳以上の90%に前悪性病変が認められたというものあり、今後膀胱鏡によるスクリーニングの可能性を示唆するものであった。

## E. 結論

HRAS の遺伝子内重複をもつ3例の Costello 症候群を報告した。HRAS のミスセンス変異、遺伝子内重複、IDX エクソンの欠失によるスプライシング異常が原因となることが確認された。Costello 症候群に頭蓋骨早期癒合を伴う症例を報告した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Gualtieri A, Kyprianou N, Gregory LC, Vignola ML, Nicholson JG, Tan R, Inoue SI, Scagliotti V, Casado P, Blackburn J, Abollo-Jimenez F, Marinelli E, Besser REJ, Hogler W, Karen Temple I, Davies JH, Gagunashvili A, Robinson I, Camper SA, Davis SW, Cutillas PR, Gevers EF, Aoki Y,

Dattani MT, Gaston-Massuet C. Activating mutations in BRAF disrupt the hypothalamo-pituitary axis leading to hypopituitarism in mice and humans. Nat Commun. 2021;12(1):2028.

2. Nagai K, Niihori T, Okamoto N, Kondo A, Suga K, Ohhira T, Hayabuchi Y, Homma Y, Nakagawa R, Ifuku T, Abe T, Mizuguchi T, Matsumoto N, Aoki Y. Duplications in the G3 domain or switch II region in HRAS identified in patients with Costello syndrome. Hum Mutat. 2022;43(1):3-15.

## 2. 学会発表

1. Yoko Aoki, Noncanonical GTPases: RRAS2, RRAS, MRAS, RIT1, 7th International RASopathies Symposium: Pathways to Understanding -Expanding Knowledge, Enhancing Research and Therapeutic Discovery 2, USA(online), July 23-25, 2021, 国際
2. 青木洋子、野澤明史、新堀哲也、小関道夫、リンパ管疾患と原因遺伝子, 第45回 日本リンパ学会総会, 東京(オンライン), 44351, 国内
3. 永井 康貴、新堀 哲也、岡本 伸彦、近藤 朱音、須賀 健一、大平 智子、早瀬 康信、本間 友佳子、中川 竜二、井福 俊允、阿部 太紀、水口 剛、松本 直通、青木 洋子, HRAS 遺伝子内重複患者の分子学的解析と臨床症状, 日本人類遺伝学会第66回大会, 横浜(オンライン), 2021年10月13日～10月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