

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

「Noonan症候群の診療ガイドラインの作成に関する研究」

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

ヌーナン症候群は、低身長、心疾患・骨格異常・軽度の精神遅滞や発達障害を示す先天異常症候群である。ヌーナン症候群の原因としてRAS/MAPKシグナル伝達経路の複数の分子に変異が同定されてきたが、現在も新規原因遺伝子が同定され報告されている。本研究では、日本における遺伝子陽性患者の表現型の検討を行い、ヌーナン症候群の診断基準の改定と診療ガイドライン策定をめざす。本年度は、診断基準に含める遺伝子を選定するために、現在保険収載遺伝子には含まれていない新規原因遺伝子の検討を進めた。診療指針作成のためのCQ選定や遺伝子型-表現型連関について考察を行った。

A. 研究目的

ヌーナン症候群は、低身長、心疾患・骨格異常・軽度の精神遅滞や発達障害を示す先天異常症候群である。ヌーナン症候群の原因としてRAS/MAPKシグナル伝達経路の複数の分子に変異が同定されてきたが、まだ原因不明の患者は存在し、現在も新規原因遺伝子が同定され報告されている。本研究では、日本における遺伝子診断による表現型の検討を行いながら、ヌーナン症候群の診断基準の改定と診療ガイドライン策定をめざす。

B. 研究方法

1) 最近同定された原因遺伝子陽性患者の表現型の検討と文献的考察

日本における保険収載されている Noonan 症候群の原因遺伝子は以下の 9 個になっている

(PTPN11,SOS1,RAF1,RIT1,KRAS,NRAS,SHO C2,CBL,BRAF)、遺伝学的検査に組み込まれていない遺伝子、あるいはごく最近同定された新規原因遺伝子について、日本人における遺伝子同定状況と、ClinGen Expert Panel における検討結果と (Grant et a. Human Mutat, 2018) 照らし合わせて文献的な考察を行った。

2) CQ の設定

CQ は AMED エビデンス創出班「ヌーナン症候群類縁疾患の診断・診療ガイドライン作成

に向けたエビデンス創出研究(研究代表者青木洋子)」と、共同して診療指針策定を目指している。ヌーナン症候群の診断基準や診療ガイドラインの改訂に必要と考えられる CQ を設定し、今回は遺伝子型-表現型連関について考察した。

3) ヌーナン症候群の診断基準改定に対する検討

診断基準に含める遺伝子を選定するために、現在保険収載遺伝子には含まれていない新規原因遺伝子を文献的に検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、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(2021-1-271))。

C. 研究結果

1) 最近同定された原因遺伝子陽性患者の表現型の検討と文献的考察

昨年度に引き続き、日本の保険収載遺伝子に入っておらず、最近同定された Noonan 症候群原因遺伝子についての文献的考察を行った。

2) CQ の設定

ヌーナン症候群の診断基準や診療ガイドラインの改訂に必要と考えられる CQ を検討した。

今年度には診断基準改定に重要な CQ と考えられる「ヌーナン症候群の診断基準にどの

遺伝子をいれるべきか？」についての検討を行った。(3) -②、③にその概要を記載)。遺伝子型-表現型連関について考察を行い、学会にて報告した。

3) ヌーナン症候群の診断基準改定に対する検討

AMED エビデンス創出班(研究代表者青木洋子)と連携し、2013年に松原らが中心となって策定した診断基準をもとに、他の国における指針や、文献における診断基準と臨床的妥当性のある遺伝子について検討を行った。検討した主な事項を以下に示す。

① van der Burgt の臨床診断の表において、女性では停留精巣を持たないために男女別に臨床症状を記載した。

② ClinGen Expert panel (Grant Aret al. Hum Mutat, 2018) での提言をもとに、保険収載されている遺伝子の他に、新規原因遺伝子として *SOS2*, *RIT1*, *LZTR1* を代表的なヌーナン症候群の原因遺伝子として追加した。その後同定された *RRAS*, *RRAS2*, *MRAS* については、これらの遺伝子変異もヌーナン症候群の原因として報告されているが、まだ頻度が低く報告も少ないため、同定されたバリエーションの病因性については慎重な判断が望まれるとの注釈をつけたうえで、診断基準に記載をした。

③ *BRAF* は Sarkozyet al. の論文(Human Mutat 30(4):695-702, 2009)で限られた遺伝子変異(p.T241M/R など)が Noonan 症候群の表現型に関連すると報告され、現時点で Noonan 症候群の GeneReviews でも Noonan 症候群の 2%未満で原因となりうると記載されている。その一方で、GeneReviews の CFC 症候群では、「While individuals with a clinical diagnosis of either Noonan syndrome with multiple lentiginos or Noonan syndrome have been reported in the medical literature to be associated with pathogenic variants in *BRAF*, I the author feels strongly that a pathogenic variant in *BRAF* molecularly defines CFC syndrome.」と、*BRAF* の病的バリエーション陽性者は CFC 症候群の表現型を持つと結論している。AMED エビデンス創出班(研究代表者青木洋子)での小児遺伝専門医による検討でも、*BRAF* 病的バリエーション陽性者のほとんどは CFC 症候群の表現型を持っていること、幼少期に遅れが明らかでなくても、成長するといけいれんや精神遅滞が明らかになり CFC 症候群に合致してくる症例が多いという意見が多数であった。そのような経緯を鑑み、今回の診断基準では、*BRAF* を *PTPN11* などと同等の

「ヌーナン症候群における代表的な原因遺伝子」の中には入れずに、病的バリエーションの解釈とともに注釈として加えるのみにとどめた。④診断基準の中で、以前の診断基準では鑑別診断として取り上げていた疾患群を類縁疾患とした。

D. 考察

現在、日本においては Noonan 症候群遺伝学的検査において、9 遺伝子 (*PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *RIT1*, *KRAS*, *NRAS*, *SHOC2*, *CBL*, *BRAF*) を解析対象としている。2018年に発表された ClinGen Expert Panel においても *CBL* を除く 8 遺伝子の評価は「definitive」であり、これらの遺伝子を遺伝子診断を用いる臨床的妥当性、臨床的有用性は得られていると考えられる。

今回の診断基準改定にて、*LZTR1* は代表的なヌーナン症候群遺伝子として診断基準に含められたが、*LZTR1* は常染色体顕性遺伝(優性遺伝)と潜性遺伝(劣性遺伝)バリエーションについてがきちんと分類されていないことに加え、その機能的な意義が確立されていない。さらに *LZTR1* バリエーションは Schwannomatosis でも同定されるため、臨床的な鑑別も求められる。さらにまだ陽性例が少ない *RRAS*, *RRAS2*, *MRAS* についてはバリエーションの病原性について慎重な判断が望まれる。

BRAF は基本的には CFC 症候群の原因遺伝子であり、Noonan 症候群では頻度が低く、限られたバリエーションのみが該当する可能性があることを確認した。

E. 結論

ヌーナン症候群の原因遺伝子とその表現型について検討を行い、診断基準改定に必要な文献的考察を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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 Muta** 43: 3-15, 2022
2. Ichikawa Y, Kuroda H, Ikegawa T, Kawai S, Ono S, Kim KS, Yanagi S, Kurosawa K, Aoki Y, Ueda H. Cardiac features of Noonan

syndrome in Japanese patients. **Cardiol Young**. 27:1-6,2022.

3. Tartaglia M, Aoki Y, Gelb BD. The molecular genetics of RASopathies: An update on novel disease genes and new disorders. **Am J Med Genet C Semin Med Genet**. 190(4):425-439, 2022

2. 学会発表

1. 青木洋子、野澤明史、阿部太紀、新堀哲也、小関道夫、Somatic RASopathies: リンパ管腫症・Gorham 病の原因検索 第 29 回日本遺伝子診療学会大会 2022 年 7 月 14 日

2. Yoko Aoki Genotype-based management for Noonan syndrome, 11th International Meeting

of Pediatric Endocrinology 2023 年 3 月 5 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