

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

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 理事

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顕性（優性）もしくは隐性（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20種類の原因遺伝子が同定されており、疾患群の総称としてRASopathiesと呼称されている。現在、約80%の症例で病因遺伝子が明らかにされているものの未だ病因遺伝子が不明な症例も存在する。また、本疾患群に対する治療薬の開発が待ち望まれていたが、本年度、MEK阻害薬の有効性が相次いで報告された。今後も引き続き最新の研究情報および臨床情報を収集し、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重要である。

研究協力者

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

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、*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*, *RRAS2*, *MAPK1*, *RREB1*, *SPRED2*の各遺伝子も病因遺伝子であることが判明した。これらの遺伝子はいずれもRAS/MAPKシグナル伝達経路に関連することから、疾患群の総称としてRASopathiesと呼称されている。現在、上記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、さらなる原因遺伝子解明が課題である。

また、原因遺伝子の同定に基づく病態解明を通じて、本症候群に対する治療薬の開発も急務である。本年度は、治療の有効性が報告されたMEK阻害薬について情報を収集した。

B. 研究方法

本年度は、新たにヌーナン症候群の分子標的治療薬として報告されたMEK阻害薬について、文献的情報収集と検討を行った。

また、ヌーナン症候群関連疾患が疑われる症例について未診断疾患イニシアチブとの連携をおこなった。

(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ものと考えられる。

C. 研究結果

2022年、英国、米国、デンマークの三つの独立した研究グループから、ヌーナン症候群の病態に対してMEK阻害薬が有効であったとの報告がなされた。

1) ヌーナン症候群患者におけるリンパ管異常に対してMEK阻害薬が奏功（英国）

重篤なリンパ管異常（central conducting lymphatic abnormalities）を合併したヌーナン症候群の成人患者1名におけるMEK1阻害薬trametinibによる治療が報告された。この患者はRIT1遺伝子に*de novo*の病的バリエーション[c.246T>G; p.(Phe82Leu)]を有していた。典型的な顔貌を有し、出生時に手術治療を要しない肺動脈狭窄を認めたが、知能および身長は正常であった。10歳台に、下肢と外陰部のリンパ浮腫が生じ、圧迫療法・手術療法を受けた。その後、乳び胸水、腹水貯留、心嚢液貯留による心タンポナーデと胸水貯留による安静時呼吸困難が生

じた。利尿剤、MCT を用いた食事療法、ドレナージは奏功せず、手術療法、塞栓療法の適応外と判断され、患者は生命の危機に瀕していた。そこで、がんの治療薬である MEK 阻害薬 trametinib の経口投与 (1 mg/day より開始し、2 mg/day に増量) を行ったところ、劇的に奏功し、退院可能となった。副作用としては、嘔気、胃炎、便秘、下腿の湿疹が認められたのみであった。

(Gordon et al. Front Genet 2022 Sep 27;13:1001105. PMID:36238151)

2) ヌーナン症候群患者における肥大型心筋症に対して MEK 阻害薬が奏功 (デンマーク)

患児は新生児期に特異顔貌、肥大型心筋症、肺動脈弁異形成、僧帽弁異形成が認められ、遺伝子解析によって RIT1 遺伝子に既知の病的変異が同定された (c.170C>G: p.(Ala57Gly))。その後、心筋肥大が進行して右室流出経路の閉塞が顕著となり生命の危機に瀕する状況となった。手術療法の適応ではないと判断されたため、trametinib の経口投与 (適応外使用) が開始された (0.025 mg/kg/day より開始し、0.04 mg/kg/day まで増量)。投薬によって心筋肥大が減少し21か月後には完全に消失するに至った。副作用としては、乾燥肌と皮疹が認められた。その後肺動脈弁狭窄に対する経皮的バルーン拡張が行われた。現在3歳半で、これまでの発育は正常と報告されている。(Leegaard et al. Eur J Med Genet 2022 Nov;65(11):104630. PMID:36184070)

3) ヌーナン症候群患者における肺出血・消化管出血に対して MEK 阻害薬が奏功 (米国)

症例は、PTPN11 遺伝子に Q510E 変異を有する15歳のヌーナン症候群患者で、心臓移植後に僧帽弁置換を受けていた。大量の肺出血による急性呼吸不全を生じたため、ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) 治療を受けていた。その後、血管新生によると考えられる大量の消化管出血と腹腔内出血があり、薬物療法が行われたが効果が認められなかった。そこで、MEK 阻害薬 selumetinib の経口投与 (20 mg/day) を行ったところ奏功し、患者は退院することができた。(Chakraborty et al. Pediatrics 2022 Oct 1;150(4):e2022056336. PMID:36082608)

D. 考察

本年度、三つの独立した研究グループから、ヌーナン症候群の重篤な病態 (リンパ浮腫、肥大型心筋症、出血傾向) に対して MEK 阻害薬の経口投与が有効であると報告された。いずれの報告も生命の危機に瀕した患者に対する緊急対応として、適応外 (off-label) の使用がなされており、入念にデザインされた臨床試験ではない。

またそれぞれ1例報告であることから、MEK 阻害薬の効果を普遍的に証明するには不十分な側面が残されている。

しかしながら、ヌーナン症候群は RAS/MAPK シグナル伝達経路に関わる遺伝子の変異により、その恒常的な活性化が生じるために引き起こされることが判明している。したがって、この経路の病的活性化を抑制することによって病態の改善が期待されることは以前より関連の研究者から指摘されていた。MEK 阻害薬の作用機序を鑑みると、今回の一連の報告は、分子標的薬としての治療効果があったものと考えられる。

MEK 阻害薬は、これまでにがんの治療薬として様々な薬剤が開発され、臨床試験を経て臨床現場で広く用いられている。その効果のみならず、安全性と副作用も仔細に報告されており、比較的安全に長期にわたって使用できることが明らかにされている。これらの薬剤を適応拡大という形でヌーナン症候群の治療に用いることは適切と考えられる。今後の系統的な臨床試験の実施が望まれる。

今回の論文報告の対象患者は、RIT1 遺伝子変異を有する患者が2名、PTPN11 遺伝子変異患者が1名であった。ヌーナン症候群の病因遺伝子は少なくとも20種類の多岐にわたっており、どの遺伝子が原因であっても MEK 阻害薬が有効かどうか、また本症候群で認められる種々の臨床症状のどれに対して有効か、などの検証が必要と考えられる。

E. 結論

ヌーナン症候群患者における致死的な合併症に対して MEK 阻害剤の経口投与による治療法が有効と考えられた。今後、系統的な臨床試験を実施することが望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kanno M, Suzuki M, Tanikawa K, Numakura C, Matsuzawa SI, Niihori T, Aoki Y, Matsubara Y, Makino S, Tamiya G, Nakano S, Funayama R, Shirota M, Nakayama K, Mitsui T, Hayasaka K. Heterozygous calyculin-binding protein/Siah1-interacting protein (CACYPB/SIP) gene pathogenic variant linked to a dominant family with paucity of interlobular bile duct. J Hum Genet. 2022;67(7):393-7.
- 2) Takahashi Y, Date H, Oi H, Adachi T, Imanishi N, Kimura E, Takizawa H, Kosugi S, Matsumoto N, Kosaki K, Matsubara Y, Consortium I, Mizusawa H. Six years' accomplishment of the Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: nationwide project in Japan to discover causes, mechanisms, and cures. J Hum Genet. 2022;67(9):505-13.

- 3) Takeuchi I, Yanagi K, Takada S, Uchiyama T, Igarashi A, Motomura K, Hayashi Y, Nagano N, Matsuoka R, Sugiyama H, Yoshioka T, Saito H, Kawai T, Miyaji Y, Inuzuka Y, Matsubara Y, Ohya Y, Shimizu T, Matsumoto K, Arai K, Nomura I, Kaname T, Morita H. STAT6 gain-of-function variant exacerbates multiple allergic symptoms. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(5):1402-9 e6.
- 4) Yanagi K, Coker J, Miyana K, Aso S, Kobayashi N, Satou K, Richman A, Indupuru S, Matsubara Y, Kaname T. Biallelic CC2D2A variants, SNV and LINE-1 insertion simultaneously identified in siblings using long-read whole-genome sequencing and haplotype phasing. *J Hum Genet*. 2023.

2. 学会発表
なし

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