

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
国立大学法人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、非ケトン性低血糖を伴った2例をCFC症候群について症例報告を行ったCostello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、Costello症候群の診療指針について論文を発表した。さらにCostello症候群を含むRASopathiesに対するシグナル伝達経路阻害剤についての論文的考察を行った。

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

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
Cardio-facio-cutaneous 症候群は BRAF や MAP2K1/2 の病的バリエーションをもつが、ヌーナン症候群類縁疾患の中でも精神運動発達遅滞を含めた神経症状が重度である。その中でも難治性のけいれんの頻度が高いことが知られている。当研究室では千葉大学小児科との共同研究にて非ケトン性低血糖を伴った2例をCFC症候群について症例報告を行った。1例は4歳で輸液療法を受けているにもかかわらず非ケトン性低血糖性昏睡と左半球痙攣重積を認め、舞踏

病様運動失調を伴う重篤な後遺症を呈した。遺伝学的検査にて MAP2K1 の病的バリエーションが同定された。症例 2 は長期の全身性発作を認めたが完治をみた症例である。MRI では両側大脳基底核と視床に T2 伸長を認め、右被殻が優勢であった。成長ホルモンやコルチゾール分泌低下などは否定され、CFC 症候群においてミトコンドリア β 酸化異常来す可能性を示唆した。

2) Costello 症候群の診療指針について

前年度に Costello 症候群の遺伝子内重複とその臨床症状について論文発表を行った。

Costello 症候群でこれまでに同定されているミスセンス変異、遺伝子内重複、スプライシング変異と、その臨床的特徴をまとめた。

今年度は、昨年度にまとめた Costello 症候群の遺伝子変異と臨床症状を含み、その管理指針について記載した論文を報告した。小児期の Costello 症候群における中核的な管理指針は、①消化器・内分泌、②神経系、③心臓・呼吸器、④眼科的なフォローであり、付随的な管理指針は①腫瘍、②整形・形成、③皮膚科的なフォローに分けてそれぞれの診療指針を記載した。

Costello 症候群の成人期の症状・自然歴は未だ明らかでないところも多いが、成人期における中核的な管理指針は、①整形外科、②皮膚科、③腫瘍に対する対応である。付随的な管理は①眼科、②循環器・呼吸器への対応、③神経系、④消化器・内分泌となる。

3) RAS/MAPK パスウェイ阻害剤投与について

RASopathies の遺伝子変異は原則的に RAS/MAPK シグナル伝達経路を活性化する変異であり、MEK 阻害剤を初めとしたパスウェイ阻害剤の投与がその根本的な原因の改善に有効である可能性が指摘されていた。現時点で RASopathies に対する MEK 阻害剤投与は承認されていない。

最近、Costello 症候群 5 例に対しても MEK 阻害剤を投与した症例報告が報告された。遺伝子変異のうちわけは p.G12S が 3 人、p.G13C、p.G12C が一人ずつであった。いずれも生後 1 年以内に肥大型心筋症を発症し、MEK 阻害剤が投与され、改善を認めた。これらの患者では現時点では重篤な有害事象はでていないと報告された。

D. 考察

Costello 症候群は希少疾患であり、遺伝子変異陽性者の論文報告は、250 例程度である。その中で p.G12S 変異が約 60% を占める。Costello

症候群の症状はほぼ均一と考えられてきたが、近年、12,13 番のコドン以外のアミノ酸置換や、遺伝子内重複、スプライシング変異などが同定されてきており、少ない数ではあるが、遺伝子—表現型相関も見られるようになってきた。今回イタリアのグループと執筆した Costello 症候群の診療指針は、このような遺伝子型特異的な表現型も含まれており、新しい診療指針として有用と考えられる。その一方で成人期の包括的な症状・自然歴に対する研究はまだ進んでおらず、今後の検討が必要と考えられた。

最近、肥大型心筋症を伴う RIT1 遺伝子変異を持つ Noonan 症候群に対する MEK 阻害剤投与(Off label)について、カナダのグループから報告された他 (Andelfinder G et.al. J am Coll Cardiol.2019)、Noonan 症候群のリンパ管異形成症にも MEK 阻害剤が有効であったという症例報告が出てきている (Nakao AT et al. J Pediatr.2022.)。原理的には RAS/MAPK シグナルの阻害が症状改善に寄与すると考えられるが、がん領域、あるいは神経線維腫症 I 型における使用実績においても副作用の報告もあり、どのような症状、年齢でどの薬剤をどのような投与量で使用するのか、あるいはその投与期間などはまだ不明であるため、マウスモデルなどをもちいた前臨床試験も含めて今後の検討が必要と考えられる。

E. 結論

Costello 症候群の遺伝子—表現型連関について調査を行い、イタリアのグループと共に Costello 症候群の診療指針の論文を報告した。RASopathies に対するシグナル伝達経路阻害剤投与について文献的考察を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表
- 1) Leoni C, Viscogliosi G, Tartaglia M, Aoki Y, Zampino G. Multidisciplinary Management of Costello Syndrome: Current Perspectives. J Multidiscip Healthc. 2022;15:1277-96.
- 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.
- 3) Shiohama T, Fujii K, Kosaki R, Watanabe Y, Uchida T, Hagiwara S, Kinoshita K, Sugita K, Aoki Y, Shimojo N. Severe neuroglycopenic symptoms due to nonketotic hypoglycemia in

children with cardio-facio-cutaneous syndrome.
Am J Med Genet A. 2022;188(12):3505-9.

2. 学会発表

- 1) Aoki Y, Genotype-based management for Noonan syndrome, 11th International Meeting of Pediatric Endocrinology, Buenos Aires (online), 2023.03.07, 国際

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