

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)  
総合研究報告書

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。本研究では 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。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について文献的な review を行い、診療指針と共に論文として報告した。

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, 2022-1-702)。

**C. 研究結果**

1) Costello 症候群の臨床症状の検討と診療指針の報告

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。Costello 症候群の変異は HRAS の 12, 13 コドンの変異が多い。これら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(Nagai K et al. Hum Mutat, 2022)。

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。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。

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が、最近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。本論文を中心にCostello症候群における腫瘍合併に対して文献的reviewを行った。

上記の遺伝子変異スペクトラムと臨床症状のreviewを含め、診療指針について論文として報告した(Leoni C et al. J Multidiscip Healthc. 2022)。

## 2) CFC症候群の臨床症状の検討

CFC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(Shiohama T et al. Am J Med Genet A. 2022)。

臨床的にNoonan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(Ando Y et al. Case Rep Neurol, 2021)。

## 3) Noonan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Noonan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。

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reviewを行い、移行期医療のプロセスについて考察を行った。

## D. 考察

1) 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、遺伝子一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の把握や、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。

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も示唆するものであった。

2) Noonan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。

3) 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。

## E. 結論

*HRAS* 遺伝子変異のスペクトラムと遺伝子特異的な臨床症状を検討し、Costello 症候群の診療指針を報告した。Costello 症候群、CFC 症候群とも成人期の臨床症状や自然歴、がん発症のリスクはいまだ不明であるため、小児期から継続した医療体制や患者支援体制の構築が有用と考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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 Fail.* 2020;7(2):721-6.
- 2) 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 Rep Neurol.* 2021;13(1):108-18.
- 3) 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.
- 4) 藤井 隆, 須藤 陽介, 佐々木 綾子, 永井 康貴, 青木洋子, 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.
- 5) Leoni C, Viscogliosi G, Tartaglia M, Aoki Y, Zampino G. Multidisciplinary Management of

Costello Syndrome: Current Perspectives. *J Multidiscip Healthc.* 2022;15:1277-96.

- 6) 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.
- 7) 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) 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, 青木 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, オンライン, 2020.09.10-12, 国内
- 2) Aoki Y, Noncanonical GTPases: *RRAS2*, *RRAS*, *MRAS*, *RIT1*. 7th International RASopathies Symposium: Pathways to Understanding -Expanding Knowledge, Enhancing Research and Therapeutic Discovery 2, USA(online), 国際
- 3) 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), 2021.06.04, 国内
- 4) 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), 2021.10.13-16, 国内
- 5) 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