

早老症研究の最前線

4. ロスモンド・トムソン症候群

Rothmund-Thomson syndrome

金子 英雄

要 約

代表的な「早老症候群」の一つであるウエルナー症候群の病因遺伝子 *WRN* は RecQ ヘリカーゼファミリーに属している。このファミリーには他にロスモンド・トムソン症候群 (RTS) の病因遺伝子である *RECQL4* が存在する。RTS は多形皮膚萎縮症、骨病変、骨肉腫を特徴とする。同じヘリカーゼファミリーの異常であっても表現型は異なる。希少な遺伝性疾患の病態を明らかにすることは、老化のメカニズムを考えるうえで重要と考えられる。

Key words *RECQL4* , 多形皮膚萎縮症, 骨病変, 骨肉腫, 白内障

(日老医誌 2021 ; 58 : 413-416)

はじめに

ロスモンド・トムソン症候群 Rothmund-Thomson 症候群 (RTS) は、眼科医ロスモンドが多形皮膚萎縮症、小柄な体型、両側性の若年性白内障を呈する患者を報告したのが最初である¹⁾。その後、皮膚科医トムソンが多形皮膚萎縮症、小柄な体型、骨格の異常を呈する患者を報告し²⁾、後に一つの症候群にまとめられた。1999 年に病因遺伝子が、RecQ ヘリカーゼファミリーに属する *RECQL4* であることが明らかにされた³⁾。現在までに、ヒト RecQ ヘリカーゼは 1~5 まで知られている。RecQ ヘリカーゼは比較的、相同性が高くアミノ酸配列の中央部にヘリカーゼ領域を有する。*RECQL2* は、早老症で代表的疾患であるウエルナー症候群の病因遺伝子であり、*RECQL3* は、小柄な体型、日光過敏性紅斑、免疫不全、高発癌を特徴とするブルーム症候群の病因遺伝子である。RTS は

RECQL4 の両 allele の遺伝子変異により発症する。

ロスモンド・トムソン症候群の特徴

RTS は、いくつかの病態が混在している「症候群」である。現時点で RTS は 2 つのタイプに分けられ (RTS I と RTS II)、さらに、2 つの類縁疾患 (RAPALIDINO 症候群, Baller-Gerold 症候群) が存在する。RTS II はおよそ、60% に *RECQL4* 遺伝子異常が認められる。RTS I では *RECQL4* 遺伝子異常は認められず病因遺伝子が不明であったが、最近、*ANAPC1* 遺伝子の異常が報告された⁴⁾。RTS I は、多形皮膚萎縮症、外胚葉奇形、若年性白内障を特徴とする。RTS II は、多形皮膚萎縮症、先天性骨欠損、幼児期の骨肉腫の合併、加齢に伴い皮膚癌の合併を特徴とする。RTS の最も特徴的な症状は、生後 3 カ月から 6 カ月ごろから生じる皮疹である (図 1)⁵⁾。はじめ

岐阜県総合医療センター小児療育内科

連絡責任者：金子英雄 岐阜県総合医療センター小児療育内科 [〒500-8717 岐阜市野一色 4-6-1]

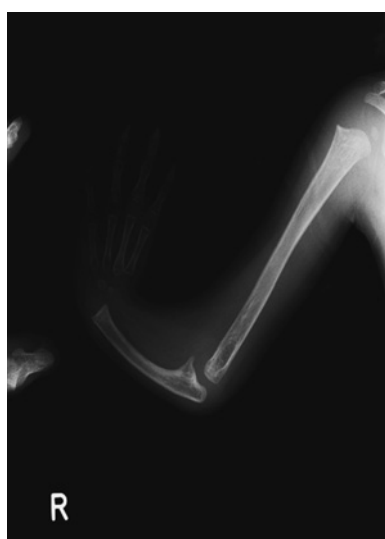
e-mail: kaneko-hideo@gifu-hp.jp

doi: 10.3143/geriatrics.58.413



9か月 急性期

3歳 慢性期

図1 多形皮膚萎縮症. 皮疹は乳児期に顔面(頬部)からはじまり次第に四肢に広がる⁵⁾図2 RECQL4異常症に認められた橈骨, 母指欠損⁶⁾

は, 紫外線のあたりやすい顔面, 特に頬部に紅斑, 浮腫, 水泡のような皮疹が生じ(急性期), その後, 1~2歳のうちに, 四肢に広がり, 最後は臀部に広がる. 通常体幹には広がらない. 次第に, 毛細血管拡張, 過剰な色素沈着, 萎縮性変化を伴い(慢性期), 多形皮膚萎縮症と呼ばれる皮膚像を呈する. 他の疾患でも多形皮膚萎縮は認められるため鑑別には, 出現の時期, 変化の時期を詳細に検討することが重要である. 毛髪

は疎で薄く, 眉毛が認められないこともある. 骨格の異常が70%以上に認められる. 前頭部の突出, 鞍鼻それに長管骨の異常を特徴とする. 橈骨の欠損, 母指の欠損または低形成が比較的多く認められる(図2)⁶⁾. 放射線検査では骨格の異常がRTSの80%近くに認められるとの報告もある. 両側の白内障の出現は早く生後2~3カ月で出現し, 1~2歳のうちに固定する.

RTSの類縁疾患のRAPADILINO症候群は, 以下の特徴を有し, その頭文字をとった疾患名である. 橈骨欠損・低形成(radial hypoplasia/aplasia), 膝蓋骨低形成(patella hypoplasia), 口蓋の低形成, 口蓋裂(cleft palate), 慢性の下痢(diarrhea), 関節の脱臼(dislocated joints), 小柄な体型(little size), 四肢の奇形(limb malformation), 細長い鼻(nose slender), 正常な知能(normal intelligence). 多形皮膚萎縮症は認められない⁷⁾. Baller-Gerold症候群は, 冠状縫合の早期癒合による短頭, 前頭の突出, 眼球の突出, 耳介低位, 橈骨欠損, 母指の欠損, 多形皮膚萎縮症, 骨肉腫, 皮膚癌, 悪性リンパ腫の合併を特徴とする. 2つの類縁疾患ともRECQL4遺伝子異常により発症するが, 他の病態も含まれている.

ロスムンド・トムソン症候群診断指針

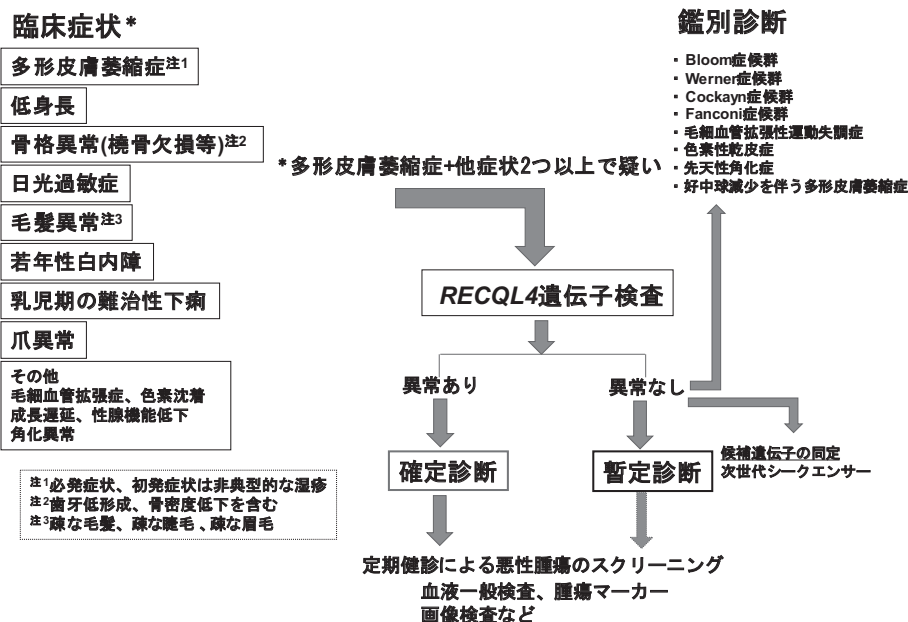


図3 RTSの診断フローチャート

疫学

世界中で約300症例が報告されている⁴⁾。難治性疾患政策研究事業「早老症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究による」(研究代表者 横手幸太郎教授)の一環として、2020年に本邦の小児科、皮膚科へ行ったアンケート調査では、臨床的RTS診断例を含めて8例の報告があった。記載のない1例を除き、多形皮膚萎縮症、眉毛睫毛の異常の皮膚症状を認めた。特に、多形皮膚萎縮症が高頻度であった。骨症状を3例で認めた。骨肉腫で2例が死亡していた。RECQL4遺伝子は7例に検索されていたが、異常があったのは2例のみであった。

診断

多形皮膚萎縮症は必発症状である。低身長、骨格異常(橈骨欠損)、疎な毛髪、爪の異常、若年性白内障、乳児期の難治性下痢があれば、RTSが疑われる(図3)。皮膚症状を有する骨肉腫の患者は全例RTSを鑑

別すべきである。家族歴がある場合はRECQL4遺伝子検査を行い、異常がある場合RTS症候群確診例とする。RTSの約40%は、RECQL4遺伝子異常が確認できないとされており、この場合RTS暫定例とする。この一群は、今後、次世代シーケンサー等を用いた候補遺伝子の探索が必要である。異常がない場合は、他の疾患と鑑別する。鑑別すべき疾患として以下のようなものがある。

Bloom症候群、Werner症候群はともに、病因遺伝子産物がRTSと同様にヘリカーゼタンパクであり、類似の表現型を示す。Bloom症候群は、小柄な体型、日光過敏性紅斑、免疫不全症を特徴とする。染色体検査の姉妹染色分体組み換えの頻度が亢進していることが特徴である。Werner症候群は早老を示す代表的な疾患である。両側の白内障、白髪、皮下組織の石灰化、下肢の潰瘍などを特徴とする。毛細血管拡張性運動失調症は、毛細血管拡張(眼球)、進行性の運動失調症、免疫不全症を特徴とする。色素性乾皮症は生後早期からの日光過敏症を特徴とする。皮膚癌が高率に発症する。先天性角化症は、皮膚の異常な色素沈着、多形皮

膚萎縮症、爪の異常、白斑症を特徴とする。骨髄の分化異常を伴うといった特徴がある。好中球減少を伴う多形皮膚萎縮症は、しばしば RTS と診断されている⁸⁾。その多形皮膚萎縮症は、乳児期に始まるが、RTS とは異なり初期は四肢に出現し、その後、顔に広がる。

治療の実際

過度な日光は皮膚病変を悪化させ、また、皮膚がん発症のリスクを増すため避けるべきである。皮膚病変について、レーザー治療が行われる場合もある。白内障、骨格の異常には、対症療法が主体となる。発癌、特に、骨肉腫の発症について定期的にフォローする必要がある。X 線、UV への感受性は、それほど高くなく、スクリーニング検査を妨げるものではないとされている。抗がん剤への感受性も他の遺伝子修復異常症である毛細血管拡張性運動失調症などと比較して高くなく、通常は、プロトコールに沿った化学療法が試みられている。しかし、抗がん剤投与後は通常以上にモニタリングを頻回に行うことが求められる。発癌がない場合、生命予後は悪くないとされている。RTS に合併した骨肉腫と、そうでない骨肉腫の 5 年生存率は、どちらも 60~70% とかわりない⁹⁾。患者およびその家族には、遺伝的なカウンセリングを行う必要がある。

おわりに

RTS 診断のポイントは生後 3~6 カ月に顔から出現する皮膚症状であり、2~3 歳で多形皮膚萎縮症を呈する。多形皮膚萎縮症を示す遺伝性疾患は他にもあるが、骨格の異常を伴った場合は、RTS が強く疑われる。最終的には *RECQL4* 遺伝子解析を行い、確定診断となる。今後は、*RECQL4* 遺伝子異常を有する RTS を一つの疾患単位と捉え、*RECQL4* 遺伝子異常を有さない RTS と区別し特徴を解析すべきであろう。今後、RTS の医療関係者への認知度が高まり、本邦で症例が集積されることで、新たな診断・治療法の開発

が期待される。

著者の COI (Conflict of Interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Rothmund A: Über cataracte in Verbindung mit einer eigenthuemlichen Hautdegeneration. *Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthal* 1868; 14: 159-182.
- 2) Thomson MS: Poikiloderma congenitale. *Brit J Dermatol* 1936; 48: 221-234.
- 3) Kitao S, Shimamoto A, Goto M, Miller RW, Smithson WA, Lindor NM, et al.: Mutations in *RECQL4* cause a subset of cases of Rothmund-Thomson syndrome. *Nat Genet* 1999; 22: 82-84.
- 4) Ajeawung NF, Nguyen TTM, Lu L, Kucharski TJ, Rousseau J, Molidpere S, et al.: Mutations in *ANAPC1*, Encoding a Scaffold Subunit of the Anaphase-Promoting Complex, Cause Rothmund-Thomson Syndrome Type 1. *Am J Hum Genet* 2019; 105 (3): 625-630.
- 5) Wang LL, Levy ML, Lewis RA, Chintagumpala MM, Lev D, Rogers M, et al.: Clinical manifestations in a cohort of 41 Rothmund-Thomson syndrome patients. *Am J Med Genet* 2001; 102 (1): 11-7.
- 6) Kaneko H, Izumi R, Oda H, Ohara O, Sameshima K, Ohnishi H, et al.: Nationwide survey of Baller-Gerold syndrome in Japanese population. *Mol Med Rep* 2017; 15: 3222-3224.
- 7) Siitonen HA, Sotkasiira J, Biervliet M, Benmansour A, Capri Y, Cormier-Daire V, et al.: The mutation spectrum in *RECQL4* disease. *European Journal of Human Genetics* 2009; 17: 151-158.
- 8) Walne AJ, Vulliamy T, Beswick R, Kirwan M, Dokal I: Mutations in *C16orf57* and normal-length telomeres unify a subset of patients with dyskeratosis congenita, poikiloderma with neutropenia and Rothmund-Thomson syndrome. *Hum Mol Genet* 2010; 19 (22): 4453-4461.
- 9) Larizza L, Roversi G, Volpi L: Rothmund-Thomson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 2.