

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。コストロ症候群・CFC 症候群、先天異常症候群等

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

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顕性遺伝(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。保健収載にて遺伝学的検査が可能になったが、各疾患の自然歴や長期予後は不明である。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、Costello 症候群、CFC 症候群においてこれまでに遺伝子解析を行った過去の症例の年齢分布の解析を行い、悪性腫瘍の合併例についての文献考察を行った。さらにヌーナン症候群診断基準 ver2 策定時に、BRAF 遺伝子陽性患者の表現型についての検討を行った。

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)

永井康貴(東北大学病院・医員)

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 になどについての文献考察を行う。ヌーナン症候群の診断基準改定時に Costello 症候群・CFC 症候群の診断基準の見直しも行う。AMED 班とも連携し、過去に遺伝学的検査を行った患者さんの追跡調査を検討する。

A. 研究目的

ヌーナン症候群、コストロ症候群および 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性疾患である。いずれの疾患についても原因遺伝子が明らかになり、保健収載にて遺伝学的検査が可能になったが、まだ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についても検討が必要である。本研究ではこれまでに遺伝子変異陽性となった患者さんや主治医からの情報収集可能な体制を検討し、特に10代後半から成人における合併症の把握や生活状況の把握を目指す。

B. 研究方法

(倫理面への配慮)

遺伝学的検査と臨床症状取得に関しては東北大学医学系研究科の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

(1)過去に診断した Costello 症候群・CFC 症候群における年齢分布の検討

Costello 症候群、CFC 症候群の成人期の表現型やその腫瘍合併率については不明なところが多い。特に Costello 症候群においては2005年と2012年に出版された2報の論文を参考にしているが、その情報は大変少ない。

Costello 症候群、CFC 症候群の原因遺伝子は2005年、2006年に同定されており、現在約20年が経過する。これまでに東北大学で遺伝子検査を行った症例の現時点での年齢分布

について検討を行った。Costello 症候群については 54 人が検討対象であり、診断依頼時には 0 歳が 27 人、1～6 歳が 13 人、7～12 歳が 8 人と、0 歳がピークであり、最高年齢は 31 歳～36 歳に 1 人であった。R4 年 4 月時の年齢を検討してみると、13～18 歳が 20 人、19 歳～42 歳が 14 人となっていた。

CFC 症候群においては、82 人中依頼時年齢は、1～6 歳が 42 人、次いで 0 歳が 18 人となっており、Costello 症候群より年長で遺伝子診断が行われていた。依頼時は 19 歳以上の患者は 10 人であり、最高年齢は 48 歳であった。R4 年 4 月時の年齢は、7 歳～12 歳が 41 人、1～6 歳が 15 人となっており、19 歳以上は 17 人となっていた。最高年齢は 52 歳であった。今回は過去に遺伝学的検査を行った患者の解析を行ったが、以前診断した患者の主治医に対して調査を行うことが可能かどうか検討している。遺伝学的検査が保険収載になってからは Costello 症候群、CFC 症候群の遺伝学的検査数やバリエーションの種類、患者の臨床症状などの収集が難しくなっているため、小児関連学会などへの調査についても検討が必要かと考える。

(2)Costello 症候群における腫瘍合併についての文献考察

Costello 症候群は約 15%に悪性腫瘍を合併するといわれてきたが、2017 年までに報告された 34 報の論文を用いて、腫瘍合併例を調べた。最も多いがんは横紋筋肉腫で、15 例であり、遺伝子型としては HRAS p.G12S, p.G12A, p.G12C がそれぞれ 10 例、2 例、2 例であった。神経芽細胞腫は全 2 例が報告されており、その遺伝子型は p.G12S, P.G12A がそれぞれ 1 例であった。膀胱がんは 8 例報告があり、遺伝型は p.G12S, p.G12A が 4 例ずつであった。文献的な考察においても、数は多く得られずその全貌、特に成人例は網羅されていないが、胎児型腫瘍としては横紋筋肉腫が多く、膀胱がんは 10 代以降に発生するとされている。今後は遺伝子解析例の再解析や実態調査などのデータの集積が必要と考えられた。

(3)診断基準に対する検討

AMED エビデンス創出研究班(研究代表者青木洋子)にて、ヌーナン症候群診断基準 ver2 を策定した。その際に BRAF 変異を持っている患者は長期的にフォローすると中等度から重度精神遅滞を合併することが多いという専門家の意見があり、この所見は Gene Reviews の専門家の意見と一致した。

今回の診断基準においては、BRAF が CFC 症候群の原因遺伝子であることを明記した。

D. 考察

過去に遺伝子解析を行った患者のデータを用いて、現在の年齢を推定した。Costello 症候群、CFC 症候群共に 19 歳以上の患者が集積していた。遺伝学的検査が保険収載になってからは Costello 症候群、CFC 症候群の遺伝学的検査数やバリエーションの種類、患者の臨床症状などは収集が難しくなっているが、患者さんの情報収集法について今後も引き続き検討が必要と考えられた。

E. 結論

Costello 症候群、CFC 症候群における成人期の臨床症状や腫瘍合併についての文献は少なく、文献考察では情報が得られないことが明らかになった。過去に遺伝子診断を依頼された主治医への再連絡や患者会を通じた調査を検討していく。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ichikawa Y, Kuroda H, Ikegawa T, Kawai S, Ono S, Kim KS, Yanagi S, Kurosawa K, Aoki Y, Iwamoto M, Ueda H. Electrocardiographic Changes with Age in Japanese Patients with Noonan Syndrome. J Cardiovasc Dev Dis. 2023;11(1).
- 2) Okubo Y, Shibuya M, Nakamura H, Kawashima A, Kodama K, Endo W, Inui T, Togashi N, Aihara Y, Shirota M, Funayama R, Niihori T, Fujita A, Nakayama K, Aoki Y, Matsumoto N, Kure S, Kikuchi A, Haginoya K. Neonatal developmental and epileptic encephalopathy with movement disorders and arthrogryposis: A case report with a novel missense variant of SCN1A. Brain Dev. 2023;45(9):505-11.

2. 学会発表

- 1) Yoko Aoki, Taiki abe, Tetsuya Niihori. Recent progress in RASopathies. Human Genetics Asia 2023, 東京, 2023.10.11-14, 国内
- 2) Koki Nagai, Tetsuya Niihori, Akihiko

Muto, Yoshikazu Hayashi, Taiki Abe1,
Kazuhiko Igarashi, Yoko Aoki. Impaired
hematopoiesis in mice harboring a
disease-associated MECOM (EVI1)
mutation. Human Genetics Asia 2023, 東京,
2023.10.11-14, 国内

- 3) 青木洋子, RASopathies～広がりゆくその
疾患概念～. Human Genetics Asia 2023 ,
岐阜, 2023.10.29, 国内

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし