

氏 名 <sup>あべ ゆう</sup> 阿部 裕

学位の種類 博士 (医学)

学位授与年月日 平成 24 年 3 月 27 日

学位授与の条件 学位規則第 4 条第 1 項

研究科専攻 東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻

学位論文題目 コステロ症候群・CFC 症候群の全国実態調査とその病態の解明に関する研究

論文審査委員 主査 教授 呉 繁夫 教授 松原 洋一  
教授 下瀬川 徹 教授 有馬 隆博

## 論文内容要旨

コステロ症候群と cardio-facio-cutaneous (CFC) 症候群は特異的顔貌・心疾患・骨格異常・精神遅滞・皮膚症状・易発がん性を特徴とする、ヌーナン症候群類似の常染色体優性遺伝性疾患である。2001 年、ヌーナン症候群の原因遺伝子としてチロシンホスファターゼ SHP-2 をコードする *PTPN11* が同定された。その後、*PTPN11* 変異はヌーナン症候群の 50% に同定されたが、残りの患者や類縁疾患のコステロ症候群や CFC 症候群には同定されなかった。2005 年に、東北大学遺伝病学分野ではコステロ症候群の原因遺伝子が *HRAS* であることを同定し、さらに CFC 症候群において *KRAS*、*BRAF*、*MAP2K1/2* (*MEK1/2*) の変異を報告した。ヌーナン症候群においてはこれまでに *PTPN11*、*SOS1*、*KRAS*、*RAF1*、*NRAS*、*SHOC2*、*CBL* のミスセンス変異が同定されている。また、LEOPARD 症候群においても *PTPN11* と *RAF1* の変異が報告されている。これらの遺伝子を原因とする疾患は臨床的にも類似しており、RAS/MAPK シグナル伝達経路に異常をもつ疾患として新しい疾患概念が確立された (The RAS/MAPK 症候群)。これらの疾患では、原因遺伝子の同定に伴い報告される患者数も増加している。これまでに少なくともコステロ症候群では世界中で 150 人が遺伝子診断されており、CFC 症候群も 100 人以上が報告されている。全世界では CFC 症候群の患者数はおよそ 200～300 人と推定されているが、臨床症状が軽度な患者では診断されていない可能性もある。コステロ症候群・CFC 症候群に関して、これまで臨床疫学的研究は実施されておらず臨床疫学的特徴について不明な点が多く残っている。私たちは両疾患の正確な患者数、自然歴、生命予後や悪性腫瘍の合併率について明らかにするため、全国臨床疫学研究を実施した。

全国調査は一次調査と二次調査に分けて実施した。一次調査は日本の全患者数の把握を目的とし、日本国内の全病院の小児科および重症心身障害者施設を階層(病院の規模、病床数)ごとに 5～100% の抽出率(調査機関数/対象機関数)で無作為に抽出した。各医療機関に質問表を送付し、遺伝子診断によりコステロ症候群・CFC 症候群と診断されている患者数を記入してもらい回収した。遺伝子解析未施行症例には、希望に応じて遺伝子解析を行った。一次調査の結果と遺伝子診断の結果から、全国の患者数を推計した。二次調査では一次調査で報告された症例について臨床症状や自然歴に関する詳細な情報を収集することを目的とし、コステロ症候群・CFC 症候群についての臨床症状解析シートを一次調査で報告のあった各医療機関に送付した。

一次調査で 1127 施設から 856 の回答を得た (回答率 76%)。 *HRAS* 変異陽性のコステロ症候群患者 54 人、*KRAS*、*BRAF* および *MAP2K1/2* のいずれかの変異陽性の CFC 症候群患者 54 人の回答があった。さらに遺伝子解析希望例 42 人に対し解析を行い、新たにコステロ症候群 9 人、CFC 症候群 8 人を同定した。日本におけるコステロ症候群・CFC 症候群の患者数を推計すると、それぞれ 99 人 (95%信頼区間, 77-120)、157 人 (95%信頼区間, 86-229) であり、有病率はそれぞれ 1,290,000 人に 1 人、810,000 人に 1 人であった。二次調査では 18 歳から 32 歳までの成人症例がコステロ症

候群 6 人、CFC 症候群 9 人の合計 15 人報告された。臨床症状に関して、肥大型心筋症が 15 人中 6 人、肺動脈狭窄が 15 人中 4 人、不整脈が 15 人中 3 人、脳構造異常が 15 人中 5 人、けいれんが 15 人中 7 人で報告された。悪性腫瘍合併症例の報告はなかった。一方 ADL に関する項目では、成人症例 15 人中 10 人は自立歩行が可能で、7 人が会話によるコミュニケーションが可能であった。CFC 症候群と診断されている寝たきりの症例 2 人を除いた 13 人では自立経口摂取が可能であった。成人症例 15 例全例で精神発達遅滞を認めたが、11 人は入院加療の必要がなく自宅に居住していた。

本研究はコストロ症候群・CFC 症候群に関して世界で初めて実施された疫学調査である。本研究ではコストロ症候群・CFC 症候群の全国患者数をそれぞれ 99 人、157 人と推計したが、これまでに世界的に報告されている変異陽性患者数がそれぞれ約 150 人～200 人であることを考えると、実際には従来考えられていたよりも多くの患者が存在する可能性が示唆された。今回の解析では成人症例 15 人全例で精神発達遅滞を認めたものの、自立歩行・自立経口摂取・簡単な会話が可能な症例も多く、入院の必要がなく自宅で生活している症例も多く存在することが明らかとなった。32 歳以上の症例は報告がなかったが、本研究は調査対象機関を主に小児科としており、特に臨床症状の軽い症例は見逃されている可能性があるため、実際には 32 歳以上の患者も存在するものと考えられる。成人症例の自然歴をさらに明らかにしていくため、本研究で報告された症例について今後も長期的にフォローアップを継続していく必要がある。今回用いた調査方法はこれまでに、モヤモヤ病や重症筋無力症など難治性疾患の全国疫学調査に用いられてきた。この方法は、行政等の支援がなくても研究室レベルで全国疫学調査の完遂が可能であり、また小規模な病院まで含めた日本全国の病院について効率的に情報収集することが可能であるため、稀な疾患の有病率の推計に有効である。回答率は患者数の推計の際に標準誤差を最小にするために重要であるが、本研究の回答率は 76% であり同じ調査方法を用いて実施された過去の 8 つの全国調査の回答率のなかでは最も高値であった。今回の研究では、2 名において RAS/MAPK シグナル伝達経路に関連する 2 つの分子に変異が同定された。このような RAS/MAPK シグナル伝達経路に存在するもう一つの変異が表現型を修飾している可能性について検討していくためには、さらなる詳細な検討と症例の集積が必要であると考えられた。また、本研究におけるコストロ症候群での悪性腫瘍合併の頻度は 9% (43 人中 4 人) であり、これは近年の報告よりもやや低い結果であった。CFC 症候群でも血液悪性腫瘍合併例が 2 名報告され、コストロ症候群と同様に遺伝子診断とその後の腫瘍スクリーニングのためのフォローアップの重要性が示唆された。



遅滞を認めたものの、自立歩行・自立経口摂取・簡単な会話が可能な症例も多く、入院の必要がなく自宅で生活している症例も多く存在することが明らかとなった。32歳以上の症例は報告がなかったが、本研究は調査対象機関を主に小児科としており、特に臨床症状の軽い症例は見逃されている可能性があるため、実際には32歳以上の患者も存在するものと考えられる。成人症例の自然歴をさらに明らかにしていくため、本研究で報告された症例について今後も長期的にフォローアップを継続していく必要がある。今回用いた調査方法はこれまでに、モヤモヤ病や重症筋無力症など難治性疾患の全国疫学調査に用いられてきた。この方法は、行政等の支援がなくても研究室レベルで全国疫学調査の完遂が可能であり、また小規模な病院まで含めた日本全国の病院について効率的に情報収集することが可能であるため、稀な疾患の有病率の推計に有効である。回答率は患者数の推計の際に標準誤差を最小にするために重要であるが、本研究の回答率は76%であり同じ調査方法を用いて実施された過去の8つの全国調査の回答率のなかでは最も高値であった。今回の研究では、2名においてRAS/MAPKシグナル伝達経路に関連する2つの分子に変異が同定された。このようなRAS/MAPKシグナル伝達経路に存在するもう一つの変異が表現型を修飾している可能性について検討していくためには、さらなる詳細な検討と症例の集積が必要であると考えられた。また、本研究におけるコストロ症候群での悪性腫瘍合併の頻度は9% (43人中4人) であり、これは近年の報告よりもやや低い結果であった。CFC症候群でも血液悪性腫瘍合併例が2名報告され、コストロ症候群と同様に遺伝子診断とその後の腫瘍スクリーニングのためのフォローアップの重要性が示唆された。

以上は、今まで不明であったコストロ症候群・CFC症候群患者の実態を明らかにした画期的な研究であり、学位論文としてのふさわしい内容である事を認める。