

2019年5月24日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科

## ヌーナン症候群の新しい原因遺伝子を発見 ゼブラフィッシュでヒト遺伝病の病態を再現

### 【発表のポイント】

- 国の指定難病であるヌーナン症候群<sup>注1</sup>の患者において、全ての遺伝子のDNA配列を調べることによって原因となる新規の遺伝子を発見した。
- 患者で発見された遺伝子の違い(変異)をゼブラフィッシュに導入したところ、頭頸部の異常や、体長が短くなるなど、患者で見られた病態が再現された。
- 本研究の成果より、ヌーナン症候群患者の正確な診断率の向上、病態解明ならびに治療法開発が期待される。

### 【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科遺伝医療学分野の新堀哲也(にいほり てつや)准教授、永井康貴(ながい こうき)大学院生、青木洋子(あおき ようこ)教授、創生応用医学研究センター細胞増殖制御分野中山啓子(なかやま けいこ)教授らの研究グループは、Duke 大学(米国)、横浜市立大学などと共同で、先天性心疾患や骨格の異常などを伴う先天性疾患であるヌーナン症候群の新規原因遺伝子として *RRAS2*(アールラスツー) 遺伝子変異を同定しました。この遺伝子変異をモデル動物である熱帯魚のゼブラフィッシュに導入したところ、頭頸部の異常、体長が短くなるなど、ヌーナン症候群患者で見られた病態が再現されました。この発見によって、ヌーナン症候群の診断率の向上、病態の解明と新しい治療法の開発が期待されます。

本研究成果は *American Journal of Human Genetics* 誌オンライン版で2019年5月23日午前11時付け(米国東部時間、日本時間5月24日午前0時)に掲載されました。本研究は独立行政法人日本学術振興会や国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)などの支援を受けて行われました。

## 【研究内容】

ヌーナン症候群・コストロ症候群・cardio-facio-cutaneous (CFC, シーエフシー) 症候群<sup>注1</sup>は低身長・心疾患・骨格の異常・がん感受性を伴う先天性疾患でお互いに類似しています。これらの疾患では RAS/MAPK (ラス・マップケー) シグナル伝達経路<sup>注2</sup>の分子の変異が原因となっていることから、現在では RASopathies (ラソパシーズ)<sup>注3</sup>と呼ばれています。しかし、既知の疾患遺伝子をすべて調べても、ヌーナン症候群の約 2 割の患者では遺伝子変異が見つからず、新たな疾患遺伝子の存在が予測されてきました。

新堀准教授らは、既知の疾患遺伝子に変異が見つからない患者27人について全遺伝子の網羅的解析(全エクソーム解析、WES<sup>注4</sup>)を行いました。その結果、ヌーナン症候群患者2人において、分類上RASに近いRRAS2に変異が同定されました。その一方、WESを行った未診断の患者1人にRRAS2変異が同定され、臨床症状を振り返ったところヌーナン症候群に合致していることがわかりました。培養細胞の実験で、見つかった遺伝子変異はRAS/MAPK経路を活性化する変異であることが示されました。さらに、ゼブラフィッシュに遺伝子変異を導入したところ、頭頸部の異常、体長が短くなるなど、ヌーナン症候群患者で見られた症状が再現されました。本研究によりヌーナン症候群患者の正確な診断率の向上、病態解明ならびに治療法開発への道を切り開くものとして期待されます。

この研究は、独立行政法人日本学術振興会科学研究費補助金国際共同研究加速基金「次世代シーケンサーを用いたヌーナン症候群類縁疾患の網羅的遺伝子診断システムの確立(国際共同研究強化)(代表・新堀哲也)」、AMED難治性疾患実用化研究事業「細胞内シグナル伝達異常による先天性疾患の新しい治療パスウェイ検索と治療法開発(代表・青木洋子)」「小児・周産期領域における難治性疾患の統合オミックス解析拠点形成(代表・松原洋一)」などによって行われました。Duke大学、横浜市立大学、大阪母子医療センター、埼玉県立小児医療センター、広島大学などとの共同研究です。

## 【用語説明】

- 注1. ヌーナン症候群、コステロ症候群、**cardio-facio-cutaneous(CFC,シーエフシー)**症候群:特異的顔貌・心奇形・肥大型心筋症・骨格の異常・癌感受性を示す先天性疾患。お互いに類似しており、臨床症状だけでは鑑別が難しい場合がある。青木教授、新堀准教授らは過去にコステロ症候群、CFC 症候群の原因となる遺伝子を世界で初めて同定した (Aoki et al. Nature Genet 2005, Niihori et al. Nature Genet 2006)。さらに青木教授らは次世代シーケンサーを駆使してヌーナン症候群の原因となる遺伝子を新たに発見した(Aoki et al. Am J Hum Genet 2013)。
- 注2. **RAS/MAPK**(ラス・マップケー)シグナル伝達経路:細胞内シグナル伝達経路であり、細胞外の刺激を核内に伝える重要なシグナル伝達経路である。**RAS**、**RAF**、**MEK**、**ERK** などの様々な分子によって制御される。これらの遺伝子の精子や卵子といった生殖細胞系列での変異は先天性疾患の原因となり、体細胞での変異は癌で同定されてきた。
- 注3. **RASopathies**(ラソパシーズ):ヌーナン症候群、コステロ症候群、CFC 症候群などの総称。細胞内シグナル伝達経路である **RAS/MAPK** シグナル伝達経路を制御する分子の遺伝子がこれらの先天性疾患の原因になることから提唱されている。
- 注4. **全エクソーム解析(WES)**:全遺伝子のエクソンと呼ばれる DNA 領域を全て読み取ること。エクソンは全ての DNA 配列の 1-2%程度だが、タンパク翻訳領域を含み、遺伝子の機能的に重要である。

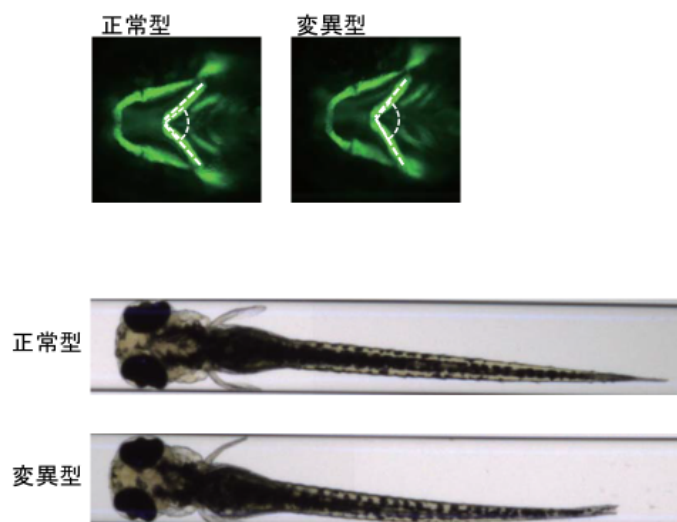


図 1. 正常型または患者さんで同定された変異型 **RRAS2** を導入したゼブラフィッシュでの症状。(上)変異型では正常型と比較して顎の骨(角舌骨)の角度が大きい。(下)変異型では正常型と比較して体長が短い。

**【論文題目】**

Title: Germline activating *RRAS2* mutations cause Noonan syndrome

Authors: Tetsuya Niihori, Koki Nagai, Atsushi Fujita, Hirofumi Ohashi, Nobuhiko Okamoto, Satoshi Okada, Atsuko Harada, Hirotaka Kihara, Thomas Arbogast, Ryo Funayama, Matsuyuki Shirota, Keiko Nakayama, Taiki Abe, Shin-ichi Inoue, I-Chun Tsai, Naomichi Matsumoto, Erica E. Davis, Nicholas Katsanis, Yoko Aoki

題名:「RRAS2 遺伝子の活性化変異はヌーナン症候群を引き起こす」

著者名: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, Thomas Arbogast, 舟山亮, 城田松之, 中山啓子, 阿部太記, 井上晋一, I-Chun Tsai, 松本直通, Erica E. Davis, Nicholas Katsanis, 青木洋子

掲載誌名、巻、号、ページ

American Journal of Human Genetics

DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.04.014

**【お問い合わせ先】**

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科遺伝医療学分野

准教授 新堀 哲也(にいほり てつや)

電話番号: 022-717-8139

Eメール: [tniihori@med.tohoku.ac.jp](mailto:tniihori@med.tohoku.ac.jp)

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号: 022-717-7891

FAX 番号: 022-717-8187

Eメール: [pr-office@med.tohoku.ac.jp](mailto:pr-office@med.tohoku.ac.jp)