

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：細胞内シグナル伝達異常による先天奇形症候群の病態解明と治療法開発の研究
2. 研究開発代表者：東北大学大学院医学系研究科 教授 青木 洋子
3. 研究開発の成果

RAS/MAPK症候群は、細胞内シグナル伝達異常が原因となる先天奇形症候群である。特異的顔貌・先天性心疾患・低身長・精神遅滞などを示す常染色体優性遺伝性疾患であり、ヌーナン症候群・Costello（コステロ）症候群、cardio-facio-cutaneous (CFC)症候群などが含まれる。研究代表者らはコステロ症候群、CFC症候群の原因がHRAS, KRAS, BRAFであることを世界に先駆けて報告し(Aoki et al. **Nature Genetics** 2005, Niihori Aoki et al. **Nature Genetics** 2006)、RASシグナル伝達異常を示す症候群をRAS/MAPK症候群と総称することを国際的に提唱した。これまでにRAS/MAPK症候群(RASopathies)の原因は10個以上に上るが、いまだその約40%は原因が不明である。またわが国における自然予後・合併症・治療などの実態は不明であり、根本的な治療法はない。研究代表者らはこれまでに難治性疾患克服研究事業の研究班として1) 全国疫学調査を行い、患者数・成長ホルモン投与人数・腫瘍合併例を明らかにした。2) RAS/MAPK症候群700例の遺伝子解析を行い、その臨床症状やその変異タンパクの活性化メカニズムについて報告した。3) 難病・がんなどの実用化研究の拠点班（研究代表者 松原洋一）と連携して次世代シーケンスによる解析を行い、ヌーナン症候群の新規原因遺伝子RIT1を同定した（Aoki et al. **Am J Hum Genet**, 2013）、4) 日本独自の診断基準と診療指針を作成した、5) 初めて日本でRAS/MAPK症候群シンポジウムを開催した。

本研究の目的はRAS/MAPK症候群の、モデル生物を用いた病態解明および治療法の開発研究を行うことである。また患者における自然予後、合併症などの実態を明らかにするために、成人患者の調査やシンポジウムを通して医療機関・患者への情報提供を推進してゆく。平成27年度の成果は以下の通りである。

- 1) RAS/MAPK症候群の臨床・分子診断の提供：全国からの診断依頼を受け、RAS/MAPK症候群の臨床診断と遺伝子解析を行った。また、次世代シーケンサーを用いて、新規に同定された原因遺伝子や類似疾患の原因遺伝子を含めた網羅的解析基盤を整備した。また日本人ヌーナン症候群患者における成長曲線の作成を行った。
  - 2) 新規原因遺伝子同定と機能解析：全エクソーム解析を行い、新規原因遺伝子を同定しSanger法を用いた確認や機能解析を行っている。モザイク型RASopathiesの新規原因遺伝子変異2つを同定し報告した。そのうちBRAF変異陽性患者に対して分子標的薬を用いて治療を行った。
  - 3) モデルマウスにおける、発病メカニズムの解明と治療法の開発・検討：CFC症候群モデルマウスの成獣型マウスの表現型を詳細に検討し、論文を発表した。CFC症候群モデルマウスにおいて、7種の薬剤・化合物のスクリーニングを行い新たに有効な薬剤を1つ同定した。
  - 4) 成人患者の調査：遺伝子診断陽性例における成人期における生活歴・合併症についての調査を開始した。
  - 5) 医療機関・患者への情報提供：コステロ症候群・CFC症候群第3回シンポジウムを行い、成育医療成育医療研究開発費（深見班）と協力して患者登録を開始した。
4. その他