



東北大学



2013年6月19日

報道機関各位

東北大学大学院医学系研究科  
東北大学加齢医学研究所

## 心筋症をもつ先天性疾患の新しい原因遺伝子を発見 病態解明と治療法開発へ

東北大学大学院医学系研究科遺伝病学分野の青木洋子准教授、新堀哲也助教、松原洋一教授、創生応用医学研究センター細胞増殖制御分野中山啓子教授、加齢医学研究所神経機能情報研究分野小椋利彦教授、番匠俊博研究員の研究グループは、肥大型心筋症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 RIT1（リットワン）遺伝子変異を同定しました。

本研究はヒトの発生において RIT1 の変異が、癌原遺伝子 HRAS（エイチラス）、KRAS（ケーラス）、NRAS（エヌラス）の変異と同じ働きを持つことを初めて示しました。この発見によって、ヌーナン症候群の病態の解明と新しい治療法の開発が期待されます。

本研究結果は American Journal of Human Genetics 誌オンライン版で 2013 年 6 月 20 日付け（日本時刻 6 月 21 日）に掲載されます。

### 【研究内容】

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<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互いに類似しています。青木准教授らは 2005 年と 2006 年にコステロ症候群と CFC (シーエフシー) 症候群の原因となる遺伝子を世界で初めて同定しました (Aoki et al. Nature Genet 2005, Niihori et al. Nature Genet 2006)。その後世界各国の研究者によって、これらの疾患で RAS/MAPK (ラスマップケー) シグナル伝達系の分子に次々と変異が同定されたことから、青木准教授らは RAS/MAPK 症候群<sup>注2</sup>という新しい疾患概念を提唱しました。東北大学はこれらの病気における厚生労働省難病研究班の代表となり、遺伝病学分野と小児科が共同して、これまで 600 例以上の RAS/MAPK 症候群に対して遺伝子診断を提供してきました。しかしながら、その一方で約 40% は原因が依然として不明なため、新たな原因遺伝子の検索を行ってきました。

東北大学は、平成 23 年度より厚生労働科学研究プロジェクトにおける全国で 5 か所の次世代シーケンサー拠点に指定されましたが、今回の研究はこの次

世代シークエンサーを駆使して行われたものです。RIT1 遺伝子変異はこれまでに原因が不明だった 180 人の RAS/MAPK 症候群のうち 17 人 (9%) に同定されました。RIT1 遺伝子変異をもつ患者さんはヌーナン症候群の中でも肥大型心筋症の合併率が高いことがわかりました。遺伝子変異を導入したゼブラフィッシュでは、心臓の異常や頭部の変形が確認されました。本研究成果は、これまで機能が不明であった RAS サブファミリーの RIT1 が古典的癌原遺伝子 RAS (HRAS, KRAS, NRAS) と同じ働きを持つ可能性があることを初めて示すとともに、同疾患の病態の解明や治療への道を切り開くものとして期待されます。

この研究は、内閣府最先端・次世代研究開発支援プログラム「RAS/MAPK シグナル伝達異常症の原因・病態の解明とその治療戦略 (代表・青木洋子)」、厚生労働省難病関係研究分野のプロジェクト「次世代シークエンサーを駆使した希少遺伝性難病の原因解明と治療法開発の研究 (代表・松原洋一)」、厚生労働省難治性疾患等克服研究事業「分子診断に基づくヌーナン症候群の診断・治療ガイドライン作成と新規病因遺伝子探索 (代表・松原洋一)」によって行われました。大阪府立母子保健総合医療センター、愛知県心身障害者コロニー、神奈川県立こども医療センター、埼玉県立小児医療センター、浜松医科大学など全国の小児科・遺伝科との共同研究です。

#### 【用語説明】

注 1. 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：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。

注 2. RAS/MAPK 症候群：ヌーナン症候群、コストロ症候群、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複数の遺伝子が先天性疾患の原因になることが明らかになった。2008 年に青木准教授らがこれらの症候群を総称して新しい疾患概念「RAS/MAPK 症候群」を提唱した (Aoki et al. Hum Mutat 2008)。欧米では RASopathies とも呼ばれる。細胞内シグナル伝達経路である RAS/MAPK シグナル伝達経路は、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。これらの遺伝子の生殖細胞系列での変異 (germline mutation) は先天性疾患の原因となり、体細胞 (somatic mutation) な変異は癌で同定されてきた。

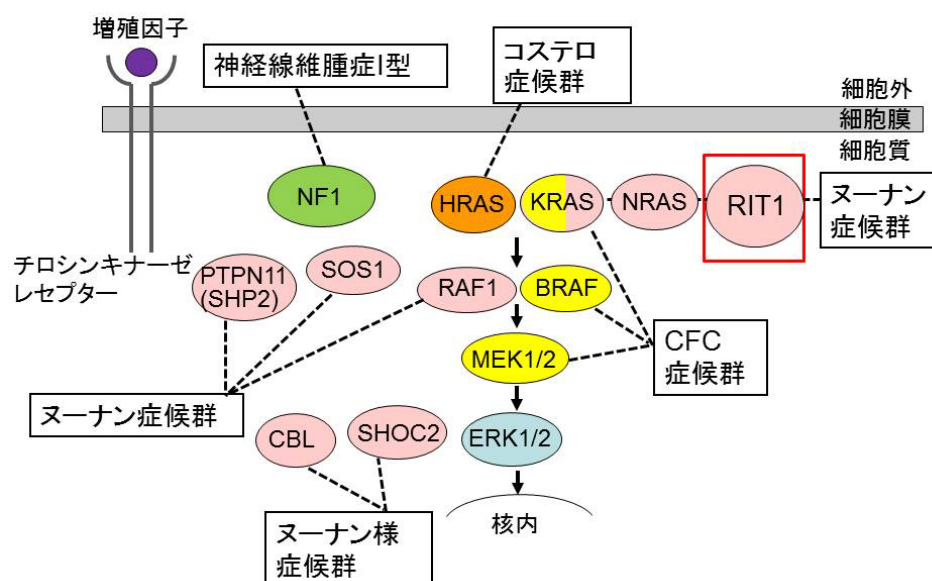
#### 【論文題目】

Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome (American Journal of Human Genetics)

「RIT1 の機能獲得性変異は RAS/MAPK 症候群であるヌーナン症候群の原因となる」

米国の学術誌である American Journal of Human Genetics に掲載されます。

【図】



#### 【研究内容について】

東北大学大学院医学系研究科遺伝病学分野

准教授 青木 洋子 (あおき ようこ)

電話番号： 022-717-8139

ファックス： 022-717-8142

#### 【報道担当】

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号： 022-717-7891

ファックス： 022-717-8187

Eメール： hinada@med.tohoku.ac.jp