

# RASopathy と心血管異常

加藤 太一

名古屋大学大学院医学系研究科成長発達医学

## Cardiovascular Abnormality in RASopathies

Taichi Kato

Department of Pediatrics/Developmental Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Aichi, Japan

石川論文は、*SHOC2* 遺伝子の変異を認めた Noonan 症候群の症例で、左単一冠動脈の拡張を認めた症例の報告である<sup>1)</sup>。Noonan 症候群においては、*PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *RIT1* などにくらべ、*SHOC2* 遺伝子による Noonan 症候群は頻度が低く、臨床的には、まばらで抜けやすい頭髪と成長ホルモン分泌不全を特徴とした Noonan-like syndrome with loose anagen hair と呼ばれる病態が特徴的である。また、Noonan 症候群において、冠動脈拡張は頻度は少ないものの、時に合併することが知られている。Noonan 症候群は 1,000~2,000 人に 1 人と頻度が高く、心疾患の合併が 50~80% があるため、小児循環器疾患の診療において、比較的遭遇することが多い症候群である。ここでは、Noonan 症候群の遺伝子変異と心血管疾患の関連について概説する。

### RAS/MAPK 経路と RASopathy の概念

Noonan 症候群では最初に原因遺伝子として *PTPN11* が報告されて以来、*SOS1*, *RAF1*, *RIT1* など、さまざまな遺伝子が疾患原因遺伝子として同定されてきた。これらの遺伝子は細胞の増殖、分化、生存、代謝に関連する細胞内シグナル伝達経路である RAS/MAPK 経路に含まれる、または関連する遺伝子である。RAS/MAPK 経路は細胞外からの成長因子、サイトカイン、ホルモンなどの刺激によって、レセプター型のチロシンキナーゼがリン酸化し、活性化することに始まる。刺激になるリガンドがレセプターに結合すると、GRB2 などのアダプター蛋白がリクルートされ、SOS などの RAS-GEF (guanine nucleotide exchange factors) と複合体を形成する。RAS-GEF は、非活性型である GDP 結合型 RAS を、活性型である GTP 結合型 RAS に変換する機能を持ち、この活性型 RAS が、RAF を活性化、さらに、MEK, ERK がリン酸化を受けて活性化されるようになる。リン酸化された ERK が核内に移行して、細胞外からの刺激が遺伝子の発現調節に伝わっていく<sup>2)</sup> (Fig. 1)。

こうした一連のシグナル伝達に異常をきたす疾患群を近年は RAS/MAPK 症候群、あるいは RASopathies と呼ぶようになってきている<sup>3,4)</sup>。RASopathies に含まれる疾患としては Noonan 症候群のほかに、Noonan 症候群との臨床像が重なる、多発性黒子を伴う Noonan 症候群 (以前は LEOPARD 症候群と呼ばれていた)、Cardio-facio-cutaneous (CFC) 症候群、Costello 症候群などが挙げられる。これらの疾患では、多発性黒子を伴う Noonan 症候群における *PTPN11*, *RAF1*, CFC 症候群における *BRAF*, *MAP2K1/2*, *KRAS*, Costello 症候群における *HRAS* などの変異が報告されている<sup>3,4)</sup>。そのほかに、神経線維腫症 1 型は活性型である GTP 結合型 RAS を非活性型である GDP 結合型 RAS に変換する RAS-GAP (GTPase-activating protein) である *NF1* の変異によって起こり、一部の症例で Noonan 症候群様の症状を呈することがあり、その場合 NF-Noonan 症候群と呼ばれる。

一方で、臨床的に Noonan 症候群を疑い、既知の遺伝子について変異解析を行った場合、何らかの変異が判明する割合は 60~70% であり、今後も新規の疾患に関連した遺伝子が同定される可能性がある。実際、2014 年以降

doi: 10.9794/jspccs.35.132

注記：本稿は、次の論文の Editorial Comment である。

石川伸行, ほか：左単一冠動脈の拡張を伴い、*SHOC2* 遺伝子異常が認められた Noonan 症候群の 1 例。日小児循環器会誌 2019; 35: 127–131

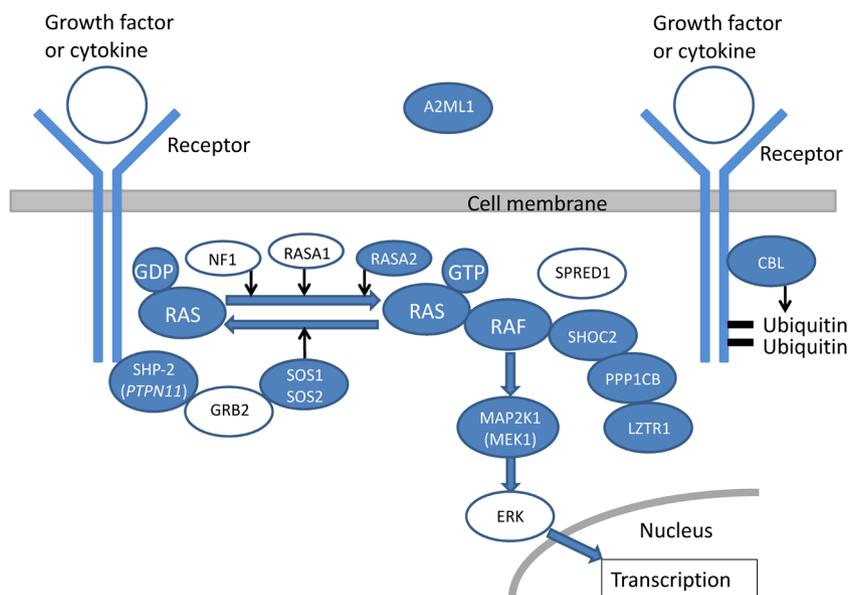


Fig. 1 The RAS/MAPK pathway and related gene in RASopathies

Shaded circles indicate the molecules associated with Noonan syndrome or Noonan syndrome-like phenotype. RAS includes HRAS, KRAS, MRAS, NRAS, RIT1 and RRAS. Among them, mutations in *RIT1*, *KRAS*, *MRAS*, *NRAS* and *RRAS* were reported in Noonan syndrome or Noonan syndrome-like phenotype. RAF includes BRAF and RAF1. Mutations in *RAF1* were also reported in Noonan syndrome. Although *BRAF* is known as a causative gene in CFC syndrome, some patients with mutations in *BRAF* show Noonan syndrome phenotype clinically.

でも *RRAS*, *LZTR1*, *RASA2*, *A2ML1*, *SOS2*, *PPP1CB*, *MRAS* などの新規遺伝子が報告されているが、症例数も少なく、疾患発症の機序が解明されていないものも多い。

### Noonan 症候群の心血管異常と遺伝子変異との関連

Noonan 症候群における心血管異常としては肺動脈弁狭窄（20～50%）、心房中隔欠損症（10～20%）、肥大型心筋症（10～20%）などが頻度の高いものとして挙げられる。また、頻度の低いものとして大動脈弁狭窄や大動脈弁二尖弁、僧帽弁異常などの弁疾患、ファロー四徴症や心室中隔欠損症、そして石川論文のように冠動脈の異常などが報告されている。

Noonan 症候群に特徴的なこととして、肺動脈弁狭窄は異形成弁が多いため、通常のカテーテルによる弁形成術が奏功しないことが多い。また、肥大型心筋症は、特発性に比較して発症時期が早期であることが報告されており、発症の中央値が5か月とされている<sup>5)</sup>。また、死因の主な原因はうっ血性心不全であり、特に6か月以内に、うっ血性心不全を伴った肥大型心筋症を診断された場合、1年生存率が31%と非常に低い<sup>6)</sup>。

頻度の高い *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *RIT1* については、心血管異常の臨床症状との関連が検討されてきている<sup>7-10)</sup>。 *PTPN11* は Noonan 症候群の原因と判明する前より、マウスなどで半月弁形成に関わることが知られていたものであり、その変異例では、肺動脈弁狭窄の頻度が高いが、肥大型心筋症の頻度は低い。ただし、 *PTPN11* 変異を伴う肥大型心筋症は生命予後が悪い報告がある<sup>11)</sup>。また、心房中隔欠損症も比較的に見られる。また、Noonan 症候群で *PTPN11* に次いで頻度の高い *SOS1* 変異例では肺動脈弁狭窄が多いが、これも肥大型心筋症の合併は少ない。一方で、肥大型心筋症は *RAF1* 変異例の80%程度、 *RIT1* 変異例の70%に認められ、これらの変異で頻度は極めて高い。遺伝子変異が同定されていると、こうした合併症のリスク判定に役立つ。

Noonan 症候群では心血管以外でも、小児循環器診療において特にピットフォールになりうる合併症がある。その一つとして、石川論文でも論じられているように、出血傾向の問題が挙げられる。約1/3は一つまたはそれ以上の凝固異常を認め、また、血小板減少を呈することもあり、必ずしも全員に臨床症状があるわけではないが、時に異常出血を呈する場合は注意すべきである。したがって、冠動脈拡張に対して、アスピリンを使用すべきかどうかは、症例の蓄積が必要と思われる。リンパ管の形成異常も乳び胸やリンパ浮腫と関連しうるため、注意

が必要である。

症候群を伴う心血管疾患では、通常の診療に加えて、こうした症候群特有の病態を踏まえた診療を行うと同時に、まれな臨床症例については、症例の蓄積によって、管理法が確立されることが望まれる。

#### 引用文献

- 1) 石川伸行, 堀米仁志, 村上 卓, ほか: 左単一冠動脈の拡張を伴い, *SHOC2* 遺伝子異常が認められた Noonan 症候群の 1 例. 日小児循環器会誌 2019; **35**: 127-131
- 2) Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, et al: Noonan syndrome. *Lancet* 2013; **381**: 333-342
- 3) Aoki Y, Niihori T, Narumi Y, et al: The RAS/MAPK syndromes: Novel roles of the RAS pathway in human genetic disorders. *Hum Mutat* 2008; **29**: 992-1006
- 4) Tidyman WE, Rauen KA: The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr Opin Genet Dev* 2009; **19**: 230-236
- 5) Gelb BD, Roberts AE, Tartaglia M: Cardiomyopathies in Noonan syndrome and the other RASopathies. *Prog Pediatr Cardiol* 2015; **39**: 13-19
- 6) Wilkinson JD, Lowe AM, Salbert BA, et al: Outcomes in children with Noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy: A study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J* 2012; **164**: 442-448
- 7) Razzaque MA, Nishizawa T, Komoike Y, et al: Germline gain-of-function mutations in *RAF1* cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2007; **39**: 1013-1017
- 8) Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, et al: Gain-of-function *RAF1* mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 2007; **39**: 1007-1012
- 9) Aoki Y, Niihori T, Banjo T, et al: Gain-of-function mutations in *RIT1* cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. *Am J Hum Genet* 2013; **93**: 173-183
- 10) Prendiville TW, Gauvreau K, Tworog-Dube E, et al: Cardiovascular disease in Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 2014; **99**: 629-634
- 11) Calcagni G, Limongelli G, D'Ambrosio A, et al: Cardiac defects, morbidity and mortality in patients affected by RASopathies. CARNET Study Results. *Int J Cardiol* 2017; **245**: 92-98