

一話 題一

RAS/MAPK 症候群について

日本医科大学薬理学
森谷 晃

RAS/MAPK 経路は、増殖因子シグナルなどの下流において、低分子量 G タンパク質である RAS の活性化を起点とし、RAF, MEK, MAPK といった下流のタンパク質リン酸化酵素が順次活性化される細胞内シグナル伝達経路である。本経路は、細胞の増殖、分化、アポトーシス、老化など多様な生理機能において重要な役割を担っている¹。近年では、RAS/MAPK 経路の制御機構として、リン酸化に加え、アセチル化、SUMO 化、ユビキチン化などの多様な翻訳後修飾の関与や、遺伝子発現変化を介したフィードバック機構の存在が明らかとなり、その制御ネットワークの全体像が徐々に解明されつつある²⁻⁷。

RAS/MAPK 経路を構成する RAS や RAF などのはがん原遺伝子として広く知られているが、これらの遺伝子に生じる先天的な変異は本経路を恒常的に活性化させ、RAS/MAPK 症候群 (RASopathies) と総称される先天奇形症候群の原因となる。RASopathies は、原因遺伝子や臨床像に基づき、神経線維腫症 I 型、Noonan 症候群、Costello 症候群、cardio-facio-cutaneous (CFC) 症候群などに分類される。これらは、低身長、特徴的顔貌、心疾患、皮膚異常といった身体症状に加え、知的発達症や自閉スペクトラム症などの精神神経症状を共通して呈する⁸⁻¹⁰。特に心疾患については、肺動脈弁狭窄症や心室中隔欠損症などの先天性心疾患が RASopathies 患者の約 60% に認められる。また、肥大型心筋症は約 18% で認められ、多様な心疾患が併存する患者も存在する¹¹。さらに、知的発達症については、RAS/MAPK 経路の下流の遺伝子変異であるほど重篤化する傾向が報告されている⁹。現在のところ、重篤な叢状神経線維腫を呈する神経線維腫症 I 型患者にのみ MEK 阻害薬の使用が多く、多くの国で承認されているが、他の RASopathies の治療は対症療法に限られる。しかしながら、Noonan 症候群、CFC 症候群の治療については、治験の段階で一部の身体症状に対して MEK 阻害薬の有効性が報告されている¹²⁻¹⁴。その一方で、RASopathies の精神神経症状に対する治療法は、いまだ十分に確立されていない。実際、RASopathies 患者およびその介護者は、自閉スペクトラム症や学習・記憶能力の問題から社会適応に対する強い不安を抱えている。そして、その不安は患者および介護者の QOL 低下に影響していることが報告されており、効果的な治療法が期待されている¹⁵。本稿では、RASopathies の中でも特に重篤な精神神経症状を呈する CFC 症候群について、近年の臨床報告およびモデル動物を用いた研究成果を取り上げる。

CFC 症候群は、RAS/MAPK 経路を構成する BRAF, MEK1/2, KRAS の遺伝子変異を原因とし、共通する RASopathies の病態に加え、摂食障害や成長ホルモン分泌不全、眼科的異常、筋緊張低下、てんかん、乳糜胸など、多様な全身症状を呈することが報告されている¹⁶。本疾患の治療法についても対症療法が推奨されているが、MEK 阻害薬トラメチニブによる難治性乳糜胸やてんかんに対する有効性が報告されている^{13,14}。しかしながら、これらの報告でもまた CFC 症候群の知的発達症などの精神神経症状に対する効果については十分な検討はされていない。

CFC 症候群の分子基盤の解明を目的として、CFC 症候群のなかで高頻度に認められるヒト BRAF Q257R 変異に相当する、マウス BRAF Q241R 変異を胎児期から全身で発現させたマウスが作製され解析が進んでいる。このマウスは、発育不全、頭蓋形成異常、心房中隔欠損、ひだ状の被毛、消化管の奇形など、CFC 症候群に類似した表現型を示す。また、脳構造に明らかな異常を認めず、行動解析から学習障害が確認されている。これらの結果から、作製されたマウスは CFC 症候群の有用なモデルマウスであると考えられている。一方で、発育不全や心奇形などの全身性の異常が行動に影響を及ぼし、見かけ上の学習障害である可能性が指摘されていた¹⁷。その後、このマウスが示した学習障害に着目し、変異型の BRAF が神経機能へ及ぼす影響を検討するため、成熟後の神経細胞特異的に BRAF Q241R を発現させたマウスが開発されている。このマウスは全身での明らかな異常を認めず、行動解析で学習障害が確認されている¹⁸。これらの知見は、BRAF Q241R の発現が発生過程における神経回路形成異常よりも、成熟後の神経機能に影響を及ぼす可能性を示し、CFC 症候群の精神神経症状については、分子機能を標的とした薬理学的介入により改善できる可能性を示唆していた。モデル動物を用いた CFC 症候群の治療研究としては、BRAF G596V 変異を発現するゼブラフィッシュや全身性の BRAF Q241R 変異マウスにおいて、MEK 阻害薬であるミルダメチニブが発生異常や消化管の奇形の改善に有効であることが報告されている^{19,20}。しかしながら、精神神経症状に焦点を当てた治療研究は依然として限られている。神経学的特徴を適切に評価できるモデルとして、前述の成熟後の神経細胞特異的に BRAF Q241R 変異を発現するマウスを用いた学習障害に対する治療効果の検討が重要になると考えられる。

今後、RASopathies に関する研究の進展に伴う治療法の確立により、身体症状だけでなく精神神経症状の改善を通じて、患者およびその介護者の QOL 向上につながることを期待される。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Malumbres M, Barbacid M: RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 459-465.
2. Kubota Y, O'Grady P, Saito H, Takekawa M: Oncogenic Ras abrogates MEK SUMOylation that suppresses the ERK pathway and cell transformation. *Nat Cell Biol* 2011; 13: 282-291.
3. Steklov M, Pandolfi S, Baietti MF, et al: Mutations in LZTR1 drive human disease by dysregulating RAS ubiquitination. *Science* 2018; 362: 1177-1182.
4. Bigenzahn JW, Collu GM, Kartnig F, et al: LZTR1 is a regulator of RAS ubiquitination and signaling. *Science* 2018; 362: 1171-1177.
5. Li Y, Xu W, McBurney MW, Longo VD: SirT1 inhibition reduces IGF-I/IRS-2/Ras/ERK1/2 signaling and protects neurons. *Cell Metab* 2008; 8: 38-48.
6. Lake D, Corrêa SAL, Müller J: Negative feedback regulation of the ERK1/2 MAPK pathway. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73: 4397-4413.
7. Leguay K, Kent OA: Dynamic coupling of MAPK signaling to the guanine nucleotide exchange factor GEF-H1. *OncoTargets Ther* 2025; 18: 147-159.
8. Tidyman WE, Rauen KA: The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr Opin Genet Dev* 2009; 19: 230-236.
9. Cesarini L, Alfieri P, Pantaleoni F, et al: Cognitive profile of disorders associated with dysregulation of the RAS/MAPK signaling cascade. *Am J Med Genet* 2009; 149A: 140-146.
10. Geoffroy MM, Falissard B, Green J, et al: Autism spectrum disorder symptom profile across the RASopathies. *Front Psychiatry* 2021; 11: 585700.
11. Albakri A: RASopathy-associated cardiomyopathy. *Int Med Care* 2019; 3: 1-13.
12. De Brouchoven I, Lorand J, Bofferding L, Sorlin A, Van Damme A, Danhaive O: Trametinib as a targeted treatment in cardiac and lymphatic presentations of Noonan syndrome. *Front Pediatr* 2025; 13: 1475143.
13. Leenders EKSM, van den Brink VC, Kleimeier LER, et al: Targeted therapy for complex lymphatic anomalies in patients with Noonan syndrome and related disorders. *Int J Mol Sci* 2025; 26: 6126.
14. D'Onofrio G, Delrue MA, Lortie A, et al: Treatment of refractory epilepsy with MEK inhibitor in patients with RASopathy. *Pediatr Neurol* 2023; 148: 148-151.
15. Elizondo EM, Floyd AM, Foy AMH, et al: Patient and caregiver perspectives on neurodevelopmental and mental health care for RASopathies. *Ther Adv Rare Dis* 2026; 7: 1-19.
16. Pierpont MEM, Magoulas PL, Adi S, et al: Cardio-facio-cutaneous syndrome: Clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics* 2014; 134: e1149-e1162.
17. Moriya M, Inoue S, Miyagawa-Tomita S, et al: Adult mice expressing a Braf Q241R mutation on an ICR/CD-1 background exhibit a cardio-facio-cutaneous syndrome phenotype. *Hum Mol Genet* 2015; 24: 7349-7360.
18. Moriya A, Inoue S, Saitow F, et al: Q241R mutation of Braf causes neurological abnormalities in a mouse model of cardio-facio-cutaneous syndrome, independent of developmental malformations. *Hum Mol Genet* 2025; 34: 418-434.
19. Anastasaki C, Rauen KA, Patton EE: Continual low-level MEK inhibition ameliorates cardio-facio-cutaneous phenotypes in zebrafish. *Dis Models Mech* 2012; 5: 546-552.
20. Inoue S, Takahara S, Yoshikawa T, et al: Activated Braf induces esophageal dilation and gastric epithelial hyperplasia in mice. *Hum Mol Genet* 2017; 26: 4715-4727.

(受付：2026年4月24日)

(受理：2026年5月25日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。