

受付番号：2015-432

倫理審査結果通知書

2016年3月7日

小児科学
長谷川 奉延 様

慶應義塾大学医学部長
岡野 栄之
(公印省略)

過日ご提出されました倫理審査申請について、倫理委員会による審査の結果、下記のとおり
判定されましたのでお知らせいたします。 ※承認番号、研究期間は、判定が「承認」の場合のみ有効

記

課 題 名 : 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の表現型須ペクトラムに関する研究
判 定 : 承認
承認番号 : 20150432 (受付番号 : 2015-432)
許可日 : 2016年3月7日 (承認日 : 2016年3月7日)
研究期間 : 2016年3月7日 ~ 2018年3月31日
勧告または理由 : 修正点を確認し、承認した。

以上

機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の診断基準および重症度分類 の策定と学会での承認に関する研究

研究代表者 長谷川 奉延・慶應義塾大学医学部小児科学・教授

研究要旨

様々な器官の cAMP パスウェイを介在する Gs 蛋白質をコードする遺伝子 *GNAS* に体細胞モザイク性機能亢進変異が生じる機能亢進型 *GNAS* 変異関連疾患の最重症型は、多骨性線維性骨異形成、カフェオレ斑、様々な内分泌機能亢進症を三徴とする McCune-Albright 症候群(MAS)である。本研究では MAS の診断基準および重症度分類を策定し、学会での承認を得た。この診断基準および重症度分類を用い、日本小児科学会を通じ、MAS を第 3 次指定難病の対象疾患として厚生労働省に要望した。

研究分担者

安達 昌功・神奈川県立こども医療センター・部長

石井 智弘・慶應義塾大学医学部小児科学・専任講師

療ガイドラインの作成と普及研究班」(担当者：国立成育医療研究センター内分泌代謝科医長 堀川玲子)とともに、診断基準および重症度分類を策定し、日本小児内分泌学会(理事長：緒方勤)の承認を得た。

なお、策定に際し、小児慢性特定疾病情報センターのホームページ

http://www.shouman.jp/instructions/5_43_93/

に公開されている 2014 年 10 月 6 日日本小児内分泌学会文責の MAS 診断の手引きも参考にした。

A. 研究目的

様々な器官の cAMP パスウェイを介在する Gs 蛋白質をコードする遺伝子 *GNAS* に体細胞モザイク性機能亢進変異が生じる機能亢進型 *GNAS* 変異関連疾患の最重症型は、多骨性線維性骨異形成、カフェオレ斑、様々な内分泌機能亢進症を三徴とする McCune-Albright 症候群(MAS)である。本研究では MAS の診断基準および重症度分類を策定し、学会での承認を得ることを目的とした。

(倫理面への配慮)

なし

B. 研究方法

日本小児科学会(会長：五十嵐隆)、日本小児内分泌学会(担当者：国立成育医療研究センター内分泌代謝科医長 堀川玲子)、日本内分泌学会(担当者：国立成育医療研究センター副院長 横谷進・福岡大学医学部内分泌糖尿病内科教授 柳瀬敏彦)、厚生労働科学研究費補助金「性分化・性成熟疾患群における診

C. 研究結果

MAS の診断基準および重症度分類(資料 診断基準および重症度分類 参照)を策定し、日本小児内分泌学会での承認を得た。この診断基準および重症度分類を用い、日本小児科学会を通じて MAS を第 3 次指定難病の対象疾患として厚生労働省に要望した(資料 指定難病に関する要望書 の要望疾病一覧 32 マッキーン・オルブライト症候群 参照)。

D. 考察

今回の研究により策定し、学会承認された診断基準および重症度分類を用い、日本小児科学会を通じてMASを第3次指定難病の対象疾患として厚生労働省に要望したことにより、MASが指定難病と指定される可能性がある。言うまでもないことであるが、指定難病は難病医療法に基づいて厚生労働大臣が指定する疾患であり、その医療費は国による助成対象となる。すなわち指定難病は、難病のうち患者の置かれている状況からみて、良質かつ適切な医療の確保を図る必要性が高いものとして、厚生科学審議会の意見を聴いて厚生労働大臣が以下の要件をすべて満たすものを指定する。(1)患者数が本邦において一定の人数(人口の0.1%程度以下)に達しないこと、(2)客観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立していること。今回の研究は、これらの要件(2)を明確化したものである。

さらに本研究の結果、MASの診断、重症度、および治療に関する情報が一元化されたことにより、今後の機能亢進型GNAS変異関連疾患、とくにMAS診療の質の向上に寄与すると考える。

E. 結論

GNAS変異関連疾患の最重症型であるMcCune-Albright症候群(MAS)の診断基準および重症度分類を策定し、学会での承認を得た。この診断基準および重症度分類を用い、日本小児科学会を通じ、MASを第3次指定難病の対象疾患として厚生労働省に要望した。

G. 研究発表

1. 論文発表

(英文)

なし

(和文)

なし

2. 学会発表

(海外)

なし

(国内)

- 1) 糸永知代、後藤洋徳、関口和人、宮原弘明、是松聖悟、泉達郎、末延聡一、今井一秀、井原健二、鳴海覚志、長谷川奉延。両側副腎腺腫からCushing症候群を来したMcCune-Albright症候群の6生月女児例 第88回日本内分泌学会学術総会 2015年4月23日-25日
- 2) 野ヶ山泰介、柴田浩憲、松村和哉、中野さつき、松浦宏樹、原洋祐、古庄知己、石井智弘、長谷川奉延、栗津緑。Fanconi症候群を呈したMcCune-Albright症候群の1例 第37回日本小児体液研究会 2015年8月29日
- 3) 柴田浩憲、鳴海覚志、石井智弘、坂本好昭、西村玄、長谷川奉延。単骨性線維性骨異形成症は体細胞モザイクGNAS機能亢進変異で生じる単一疾患である 第49回日本小児内分泌学会学術集会 2015年10月8日-10日
- 4) 鳴海覚志、長谷川奉延。NGSを用いた機能亢進型GNAS変異の検出: McCune-Albright症候群および類縁疾患における解析経験 日本人類遺伝学会第60回大会シンポジウム9 2015年10月14日-17日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

マッキューン・オルブライト症候群

○ 概要

1. 概要

皮膚カフェオレ斑、線維性骨異形成症、ゴナドトロピン非依存性思春期早発症を三主徴とする疾患群。出生時より徴候が明らかな場合と、徐々に臨床症状が現れる場合があり、三主徴がすべて揃わないこともある。10歳以下の小児期に発症し、出生後早期に症状が出現することも多い。皮膚カフェオレ斑は出生時より認める。

2. 原因

多くのホルモン受容体である G タンパク結合受容体(GPCR)において、細胞内情報伝達を担うGs α タンパクの活性型変異により起こる。変異は胎生期の体細胞変異であるため、変異を有した細胞の分布により、上記三主徴以外にも様々な内分泌腺の機能亢進を起こしうる。また、徴候の左右差もこのような理由で生じる。

3. 症状

10歳以下の小児期に発症し、出生後早期に症状が出現することも多い。

皮膚カフェオレ斑、線維性骨異形成症、ゴナドトロピン非依存性思春期早発症を三主徴とする。出生時より徴候が明らかな場合と、徐々に臨床症状が現れる場合があり、三主徴がすべて揃わないこともある。ゴナドトロピン非依存性思春期早発症は低年齢より間欠的に出現し、性器出血を起こす。線維性骨異形成症により、身体の左右差や変形(特に顔面)、易骨折性を呈する。顔面骨の変形により、頭痛・聴神経の圧迫による難聴などを呈することがある。ホルモン過剰症は種々の臓器に認められ、甲状腺機能亢進症、副甲状腺機能亢進症、クッシング症候群、巨人症などを伴うことがある。

4. 治療法

皮膚カフェオレ斑は、皮膚科治療は困難である。線維性骨異形成症は易骨折性、骨変形を来たし、進行性のことが多い。整形外科的治療が必要となる場合もある。骨痛にはビスフォスフォネートがある程度有効である。ゴナドトロピン非依存性思春期早発症は、間欠的に出現し、治療の対象とならない場合もある。内分泌腺の機能亢進症に対しては、外科的治療が必要となる場合が多い。

5. 予後

ゴナドトロピン非依存性思春期早発症は、自然な二次性徴発来以後はほとんど問題とならなく

なるが、時に月経不順の原因となる。骨病変の進行の程度が予後を大きく左右する。内分泌腺の機能亢進症は、治癒するものから難治のものまで有り、難治性の乳児クッシング症候群では予後不良例(死亡例)の報告がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は 100 人未満と予想される。また、成人の患者が確認できている。

2. 発病の機構

不明（GNAS遺伝子の体細胞における機能亢進変異が本疾患を招く機序は不明である）。

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

必要である。また、特に頭蓋・顔面骨の線維性骨異形成症は、慎重な経過観察が必要である。

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

研究班作成の重症度分類を用いて中等症・重症を対象とする。

○ 情報提供元

日本小児科学会、日本小児内分泌学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター内分泌代謝科医長 堀川玲子

日本内分泌学会

当該疾病担当者 国立成育医療研究センター副院長 横谷 進

当該疾病担当者 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科教授 柳瀬敏彦

厚生労働科研費補助金「性分化・性成熟疾患群における診療ガイドラインの作成と普及研究班」

研究分担者（当該疾病担当） 国立成育医療研究センター内分泌代謝科医長 堀川玲子
厚生労働科研費補助金「機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の表現型スペクトラムに関する研究班」

研究代表者（当該疾患担当） 慶應義塾大学医学部小児科学教授 長谷川奉延

<診断基準>

小児期に小児慢性特定疾病の診断基準を満足すると判定された患者に関しては、そのまま承認する。これは、検査を繰り返す必然性がないことと、小児期からの治療介入により成人期では正確な診断を下すことが困難となることが多いことによる。

診断基準

- 1) 以下の三主徴を有する。(注1)
 - 皮膚カフェオレ斑
 - 線維性骨異形成症
 - ゴナドトロピン非依存性思春期早発症
- 2) 1)の疑いがあり、他の内分泌腺でホルモン産生過剰症(下垂体成長ホルモン、副腎糖質コルチコイド、副甲状腺ホルモン、甲状腺ホルモン過剰症など)を認める。
- 3) 皮膚・骨・性腺の組織、ホルモン過剰産生を認める内分泌組織において、Gs α をコードする遺伝子(GNAS遺伝子)に活性型変異を認める。(注2)

診断確実例 以下のいずれかを認めた場合。

- 1) 診断基準1)の三主徴の二項目以上を有する。
- 2) 診断基準1)の一項目および3)の遺伝子変異を認める。
- 3) 診断基準2)および3)の遺伝子変異を認める。

疑い例 診断確実例には当てはまらないが、以下の場合にはマッキューン・オルブライト症候群が強く疑われ、暫定的な臨床的診断は可能である。さらに精査・経過観察を進める。

- 1) 診断基準1)の三主徴の一項目を有する。
- 2) 診断基準2)を認める。

注1) 以下の徴候は順次出現することもあり、三主徴のいずれか一つでも典型的所見を認めた場合は、注意深く経過観察を行う。

- カフェオレ斑：辺縁不整なミルクコーヒー色の色素沈着を、複数個認める。体の左右どちらかに偏在することが多く、体幹や大腿部に好発するが、顔面等他の部位にも見られる。
神経線維腫症に伴うカフェオレ斑と鑑別する。
- 線維性骨異形成症：骨レントゲン単純撮影、放射性テクネシウムによる骨シンチグラムにて確認する。骨病変により四肢等に左右差を生ずることもある。
- ゴナドトロピン非依存性思春期早発症：診断は同症の診断基準によるが、加えて、多くは早発月経のみを認め、初期には乳房腫大や成長率の上昇、骨年齢の促進を伴わないこともある。これは卵巣からの不規則・断続的なエストロゲン分泌によって起こ

るため、症状は持続しないこともあり、血中ホルモン値の上昇を捉えられないことも多い。

注2) 末梢血白血球における *GNAS* 遺伝子変異を参考所見とする。通常の DNA 直接シーケンス法のみでは検出できず、DNA 直接シーケンス法とペプチド核酸法の併用、あるいは次世代シーケンス法とペプチド核酸法の併用で検出可能になる場合が多いので注意を要する。

文献)

Pediatric Endocrinology Sperling
William's Textbook of Endocrinology
小児内分泌学 小児内分泌学会編

<重症度分類>

軽症：マッキューンオルブライト症候群の診断はなされているが、継続的な治療を必要とすることはなく、日常生活にも支障がない。

中等症：継続的な内科的治療を要する。あるいは、継続的な内科的治療の他に、骨合併症等に対する外科的治療を要する。

重症：中等症の項目の他に、下記の要項が存在する。

- ホルモン産生腫瘍等の複数回の外科的介入を必要とする
- 骨病変に伴う複数回の骨折と変形・運動障害、視聴覚障害、重篤な片頭痛・骨痛などを有する。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6カ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

ただし、症状が寛解と悪化を繰り返す場合は、直近1年間の状況で判断することとする。

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

平成 27 年 8 月 31 日

厚生労働省
健康局 疾病対策課
課長 田原 克志 殿

要 望 書

公益社団法人 日本小児科学会
会 長 五十嵐 隆

認定 NPO 法人 難病のこども支援全国ネットワーク
会 長 小林 信秋

謹啓

益々ご清栄のことと、お慶び申し上げます。

近年の医療技術の進歩や治療薬等の開発により、小児期に発症する多くの難治性疾病患者が成人を迎えることができるようになって参りました。しかしながら、成人の診療科へ移行できず小児科医や小児外科医などの小児への医療提供者が中心となって診療を担当している疾病も多く、第 1 次ならびに第 2 次指定難病の選定作業においては十分にご検討頂けていない疾病があると考えております。つきましては、小児系の医師や学会、ならびにこれらの疾病の患者会等の考えを、第 3 次指定難病の選定におきましては、十分に考慮して戴きたく存じます。

この度、日本小児科学会は、小児の難治性疾患患者の診療に携わる内科・外科の関係学会と協力し、小児期に発症する難治性疾病のうち成人期以降も医療的支援・研究等が必要と考える疾病で、指定難病の 5 つの要件を満たしていると考えられる 104 疾病を選定いたしました。第 3 次指定難病の選定の際には、これらの疾病を候補として御検討戴きたく、患者会と共に要望申し上げます。

なお、具体的な疾病名につきましては、別紙「要望疾病一覧」としてお示しいたしますので、宜しく願い申し上げます。

謹白

平成 27 年 8 月 31 日

厚生科学審議会
疾病対策部会指定難病検討委員会
委員長 千葉 勉 殿

要 望 書

公益社団法人 日本小児科学会
会 長 五十嵐 隆

認定 NPO 法人 難病のこども支援全国ネットワーク
会 長 小林 信秋

謹啓

益々ご清栄のことと、お慶び申し上げます。

近年の医療技術の進歩や治療薬等の開発により、小児期に発症する多くの難治性疾病患者が成人を迎えることができるようになって参りました。しかしながら、成人の診療科へ移行できず小児科医や小児外科医などの小児への医療提供者が中心となって診療を担当している疾病も多く、第 1 次ならびに第 2 次指定難病の選定作業においては十分にご検討頂けていない疾病があると考えております。つきましては、小児系の医師や学会、ならびにこれらの疾病の患者会等の考えを、第 3 次指定難病の選定におきましては、十分に考慮して戴きたく存じます。

この度、日本小児科学会は、小児の難治性疾患患者の診療に携わる内科・外科の関係学会と協力し、小児期に発症する難治性疾病のうち成人期以降も医療的支援・研究等が必要と考える疾病で、指定難病の 5 つの要件を満たしていると考えられる 104 疾病を選定いたしました。第 3 次指定難病の選定の際には、これらの疾病を候補として御検討戴きたく、患者会と共に要望申し上げます。

なお、具体的な疾病名につきましては、別紙「要望疾病一覧」としてお示いたしますので、宜しく願い申し上げます。

謹白

〔本検討に参加した主な学会等〕

日本小児科学会
日本小児血液・がん学会
日本小児腎臓病学会
日本小児呼吸器学会
日本小児アレルギー学会
日本新生児成育医学会
日本小児循環器学会
日本小児内分泌学会
日本小児リウマチ学会
日本先天代謝異常学会
日本小児神経学会
日本小児栄養消化器肝臓学会
日本小児遺伝学会
日本免疫不全症研究会
日本小児皮膚科学会
日本小児外科学会
日本小児期外科系関連学会協議会
日本整形外科学会
日本小児科医会
日本小児保健協会

〔難病のこども支援全国ネットワーク 参加団体〕

特定非営利活動法人 ALD の未来を考える会（副腎白質ジストロフィー）
Beckwith-Wiedemann 症候群親の会
CAPS 患者・家族の会（クリオピリン関連周期性発熱症候群、高 IgD 症候群）
CHARGE の会
CCHS ファミリー会（先天性中枢性低換気症候群）
CdLS Japan（コルネリア・デ・ランゲ症候群）
SMA（脊髄性筋萎縮症）家族の会
SSPE 青空の会（亜急性硬化性全脳炎）
TS つばさの会（結節性硬化症）
あすなる会（若年性特発性関節炎）
アラジーポット（アレルギー性疾患）
異染性白質ジストロフィー患者家族の会
滑脳症親の会 lissangel
公益財団法人がんの子どもを守る会
魚鱗癬の会
骨形成不全友の会
小児交互性片麻痺親の会
小児神経伝達物質病家族会
シルバー・ラッセル症候群ネットワーク
人工呼吸器をつけた子の親の会
腎性尿崩症友の会
スタージウェーバー家族の会
染色体起因しょうがいじの親の会
全国筋無力症友の会
一般社団法人 全国膠原病友の会
全国色素性乾皮症（XP）連絡会
一般社団法人 全国心臓病の子どもを守る会
全国軟骨無形成症患者・家族の会（つくしの会）
全国尿素サイクル異常症患者と家族の会
一般社団法人 全国ファブリー病患者と家族の会
先天性トキソプラズマ&サイトメガロウイルス感染症患者会「トーチの会」
竹の子の会（ブラダー・ウィリー症候群）
胆道閉鎖症の子どもを守る会
つぼみの会（1型糖尿病(インスリン欠損症)）

低フォスファターゼ症の会
天使のつばさ（全前脳胞症）
ニーマン・ピック病の会
日本ゴーシェ病の会
日本コケイン症候群ネットワーク
日本水頭症協会
特定非営利活動法人 日本トウレット協会
日本二分脊椎症協会
日本ハンチントン病ネットワーク
日本ムコ多糖症患者家族の会
日本レット症候群協会
日本 WAGR 症候群の会
ひだまりたんぽぽ（有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症）
ポプラの会（成長ホルモン分泌不全性低身長症）
マルファンネットワークジャパン
ミトコンドリア病患者・家族の会
特定非営利活動法人 無痛無汗症の会「トゥモロウ」
もやもや病の患者と家族の会
モワット・ウィルソン症候群家族会

要望疾病一覧

通し番号	要望疾病名
1	ネイル・パテラ症候群（爪膝蓋症候群）
2	家族性若年性高尿酸血症性腎症
3	ネフロン瘻
4	腎血管性高血圧（線維筋性異形成による）
5	尿細管性アシドーシス
6	ギッテルマン症候群
7	バーター症候群
8	先天性腎尿路奇形（CAKUT）
9	ロウ症候群
10	咽頭狭窄（声門下狭窄）
11	先天性気管狭窄症
12	先天性嚢胞性肺疾患
13	カテコラミン誘発多形性心室頻拍
14	早期再分極症候群
15	心室細動
16	ブルガダ症候群
17	QT 延長症候群
18	不整脈源性右室心筋症
19	心筋緻密化障害
20	心内膜線維弾性症
21	収縮性心膜炎
22	肺静脈狭窄症
23	左肺動脈右肺動脈起始症
24	肺動静脈瘻
25	三尖弁狭窄症
26	僧帽弁狭窄症
27	アルドステロン合成酵素欠損症
28	偽性低アルドステロン症
29	性分化疾患
30	軟骨低形成症
31	ターナー症候群
32	マッキューン・オルブライト症候群

33	関節型若年性特発性関節炎
34	遺伝性自己炎症性疾患
35	小児期発症 1 型糖尿病
36	インスリン受容体異常症
37	永続型新生児糖尿病、および再発した一過性新生児糖尿病
38	ホモシチン尿症
39	高メチオニン血症
40	非ケトーシス型高グリシン血症
41	シトリン欠損症
42	シスチン尿症
43	β -ケトチオラーゼ欠損症
44	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル CoA 合成酵素欠損症 (HMG-CoA 合成酵素欠損症)
45	スクシニル-CoA : 3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ (SCOT) 欠損症
46	3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ欠損症
47	メチルグルタコン酸尿症
48	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症
49	カルニチン回路異常症
50	極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症
51	中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症
52	三頭酵素欠損症
53	ガラクトキナーゼ欠損症
54	フルクトース-1, 6-ビスホスファターゼ欠損症
55	ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ欠損症
56	ピオプテリン代謝異常症
57	芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症
58	瀬川病
59	セピアプテリン還元酵素欠損症
60	慢性活動性 EBV 感染症
61	後天性免疫不全症候群 (HIV 感染によるものに限る。)
62	慢性移植片対宿主病
63	先天性トキソプラズマ症
64	先天性サイトメガロウイルス感染症
65	ゴーリン症候群 (基底細胞母斑症候群)
66	ウンフェルヒト・ルトボルク病

67	ラフォラ病
68	小児交互性片麻痺
69	エカルディーグティエール症候群
70	WAGR 症候群
71	微絨毛封入体病
72	家族性腺腫性ポリポーシス
73	周期性嘔吐症候群
74	急性肝不全（昏睡型）
75	特発性肝内胆管減少症
76	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
77	先天性多発肝内胆管拡張症（カリ病）
78	先天性胆道拡張症
79	先天性肝線維症
80	成因不明肝硬変症
81	肝外門脈閉塞症
82	先天性門脈欠損症
83	クリグラー・ナジャー症候群
84	先天性胆汁酸代謝異常症
85	短腸症
86	ビールズ症候群
87	カムラチ・エンゲルマン症候群
88	2型コラーゲン異常症関連疾患
89	ランガー・ギーディオン症候群
90	9q34 症候群
91	1q 重複症候群
92	ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群
93	コルネリア・デランゲ症候群
94	スミスレムリオピッツ症候群
95	色素失調症
96	ハーラマン・ストライフ症候群
97	ラーセン症候群
98	TRPV4 異常症
99	偽性軟骨無形成症
100	点状軟骨異形成症
101	大理石骨病

102	多発性軟骨性外骨腫症
103	内軟骨腫症
104	四肢形成不全

機能亢進型 *GNAS* 変異関連疾患の疾患対象者の設定と試料収集に関する研究

研究分担者 石井 智弘・慶應義塾大学医学部小児科学・専任講師
研究分担者 高橋 裕・神戸大学糖尿病内分泌内科学・准教授
研究分担者 安達 昌功・神奈川県立こども医療センター・部長
研究分担者 坂本 好昭・慶應義塾大学医学部形成外科学・助教

研究要旨

今回の研究の疾患対象を、McCune-Albright 症候群、単骨性線維性骨異形成、機能性下垂体腺腫、自律性卵巣嚢腫の4疾患とした。そのうえで、全国から疾患対象者の試料(血液、あるいは病変手術試料)を収集した。

研究分担者

鳴海 覚志・慶應義塾大学医学部小児科学・特任助教

A. 研究目的

様々な器官の cAMP パスウェイを介在する Gs 蛋白質をコードする遺伝子 *GNAS* に体細胞モザイク性機能亢進変異が生じる機能亢進型 *GNAS* 変異関連疾患には最重症型である McCune-Albright 症候群(MAS)のみならず、単骨性線維性骨異形成、機能性下垂体腺腫、自律性卵巣嚢腫、その他を含む。研究の対象となる疾患を設定し、疾患対象者の試料を収集することを目的とした。

B. 研究方法

研究代表者および研究分担者で討論し、試料の収集に関する今回の研究対象疾患を決定した。そのうえで、疾患対象者の試料(血液、あるいは病変手術試料)を全国の小児科医、内分泌内科医、形成外科医、その他から収集した。

(倫理面への配慮)

試料の収集に関しては慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認のもとに行った。またヘルシンキ宣言、ヒトを対象とする医学系研究に関する倫理指針に準拠した。

C. 研究結果

今回の研究の疾患対象を、MAS、単骨性線維性骨異形成、機能性下垂体腺腫、自律性卵巣嚢腫の4疾患とした。

全国からMAS37例、単骨性線維性骨異形成12例、機能性下垂体腺腫59例、自律性卵巣嚢腫11例の試料を収集した。

D. 考察

今回の研究により機能亢進型 *GNAS* 変異関連疾患の試料が全国から収集された。さらに資料数を増やす努力を継続している。

E. 結論

機能亢進型 *GNAS* 変異関連疾患として、MAS37例、単骨性線維性骨異形成12例、機能性下垂体腺腫59例、自律性卵巣嚢腫11例の試料を収集した。

G. 研究発表

1. 論文発表

(英文)
なし
(和文)
なし

2. 学会発表

(海外)
なし

(国内)

- 1) 糸永知代、後藤洋徳、関口和人、宮原弘明、是松聖悟、泉達郎、末延聡一、今井一秀、井原健二、鳴海覚志、長谷川奉延。両側副腎腺腫から Cushing 症候群を来した McCune-Albright 症候群の6生月女児例 第 88 回日本内分泌学会学術総会 2015 年 4 月 23 日－25 日
- 2) 野ヶ山泰介、柴田浩憲、松村和哉、中野さつき、松浦宏樹、原 洋祐、古庄知己、石井智弘、長谷川奉延、栗津緑。Fanconi 症候群を呈した McCune-Albright 症候群の 1 例 第 37 回日本小児体液研究会 2015 年 8 月 29 日
- 3) 柴田浩憲、鳴海覚志、石井智弘、坂本好昭、西村玄、長谷川奉延。単骨性線維性骨異形成症は体細胞モザイク GNAS 機能亢進変異で生じる単一疾患である 第 49 回日本小児内分泌学会学術集会 2015 年 10 月 8 日－10 日
- 4) 鳴海覚志、長谷川奉延。NGS を用いた機能亢進型 GNAS 変異の検出：McCune-Albright 症候群および類縁疾患における解析経験 日本人類遺伝学会第 60 回大会シンポジウム9 2015 年 10 月 14 日－17 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の機能亢進型 GNAS 変異の検出に関する研究1： 単骨性線維性異形成

研究分担者 石井 智弘・慶應義塾大学医学部小児科学・講師
研究分担者 坂本 好昭・慶應義塾大学医学部形成外科学・助教
研究分担者 鳴海 覚志・慶應義塾大学医学部小児科学・特任助教

研究要旨

機能亢進型 GNAS 変異関連疾患のひとつである骨性線維性骨異形成において、機能亢進型 GNAS 変異の検出を試みた。検討した単骨性線維性骨異形成 8 例全例で骨病変と末梢血のいずれかまたは両方でモザイクとして機能亢進型 GNAS 変異を同定した。

研究連携者

柴田 浩憲・慶應義塾大学医学部小児科学教・助教
西村 玄・東京都立小児総合医療センター診療放射線科・部長

A. 研究目的

本研究では機能亢進型 GNAS 変異関連疾患のひとつであり、今回の研究対象疾患の1つである単骨性線維性骨異形成(monostotic fibrous dysplasia; MFD)に着目し、MFDにおける機能亢進型GNAS変異の陽性割合を算出することを目的とした。

B. 研究方法

次世代型遺伝子解析装置を用いて、MFDの試料(末梢血および骨病変手術試料)における機能亢進型 GNAS 変異(R201H, R201C, Q227L)の検出を試みた。すなわちリンパ球および骨病変から DNA を抽出した。骨病変は 5 例は凍結骨、3 例はホルマリン固定パラフィン包埋切片(脱灰処理時にギ酸を使用)であった。機能亢進型 GNAS 変異の好発部位であるエクソン8および9を PCR 法で増幅した。変異の高感度検出実験では、野生型 PCR 産物の増幅を抑制し、変異型産物の存在割合を増幅する

ペプチド核酸プローブ(PNA; Gly-NH₂-CGC TGC CGT GTC -HAc)を混和した(ただし定量実験では混和しなかった)。1st PCR には、次世代解析で用いるアダプター配列を両断端に付加したプライマーを用いた。得られた PCR 産物を精製し、アタッチメント配列、インデックス配列を付加したプライマーで 2nd PCR を行った。この結果、次世代解析可能なライブラリが構築される。解析はベンチトップ型次世代遺伝子解析装置Miseq(イルミナ社)を用いた。1ランあたり最大 48 検体を同時処理し、標準的な読み取りのdepthは50,000以上であった。出力された配列データは BWA, SAMtools を用いたLinux ベースのパイプラインで解析し、塩基ごとの非標準配列のコール数を出力した。バックグラウンドの変異検出率を把握するため、各実験には同一ランに 3 検体のコントロールも解析し、3 検体の平均+2.5SD 以上の割合で変異が検出された際にのみ変異陽性と判定した。PNAを使用しない実験結果に基づき、変異細胞のモザイク率を算出した。

(倫理面への配慮)

本研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認のもとに行った。またヘルシンキ宣言、ヒトを対象とする医学系研究に関する倫理指針、

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に準拠した。

C. 研究結果

8例（年齢：10歳～67歳、男性：女性＝4：4）まで解析した結果は以下のとおりである。1. 全例で骨病変と末梢血のいずれかまたは両者でモザイクとして機能亢進型GNAS変異を同定した。2. 同定された変異はR201H 5例、R201H 3例であった。3. 4例では骨病変由来DNAのPCRでGNASのみならず、GAPDHも増幅されなかった。このうちの3例の骨検体は、脱灰処理時にギ酸を使用したホルマリン固定パラフィン包埋切片であった。もう1例の骨検体は凍結骨であるが、6回の手術を受けており、肉眼的に骨が強く石灰化していた。

D. 考察

全例で骨病変と末梢血のいずれかまたは両者にモザイクとして機能亢進型GNAS変異を認めたことは、MFDが機能亢進型GNAS変異関連疾患であることと矛盾せず、単一疾患であることを強く示唆する。ホルマリン固定パラフィン包埋切片の脱灰処理時にギ酸によりDNAは損傷を受ける。強く石灰化した骨病変から通常の方法ではDNA抽出は困難である。

E. 結論

骨性線維性骨異形成8例全例で骨病変と末梢血のいずれかまたは両者でモザイクとして機能亢進型GNAS変異を同定した。

G. 研究発表

1. 論文発表

（英文）
なし
（和文）
なし

2. 学会発表

（海外）

なし

（国内）

- 1) 糸永知代、後藤洋徳、関口和人、宮原弘明、是松聖悟、泉達郎、末延聡一、今井一秀、井原健二、鳴海覚志、長谷川奉延。両側副腎腺腫からCushing症候群を来したMcCune-Albright症候群の6生月女児例 第88回日本内分泌学会学術総会 2015年4月23日－25日
- 2) 野ヶ山泰介、柴田浩憲、松村和哉、中野さつき、松浦宏樹、原洋祐、古庄知己、石井智弘、長谷川奉延、栗津緑。Fanconi症候群を呈したMcCune-Albright症候群の1例 第37回日本小児体液研究会 2015年8月29日
- 3) 柴田浩憲、鳴海覚志、石井智弘、坂本好昭、西村玄、長谷川奉延。単骨性線維性骨異形成症は体細胞モザイクGNAS機能亢進変異で生じる単一疾患である 第49回日本小児内分泌学会学術集会 2015年10月8日－10日（資料 第49回日本小児内分泌学会学術集会抄録 及び 第49回日本小児内分泌学会学術集会発表ppt 参照）
- 4) 鳴海覚志、長谷川奉延。NGSを用いた機能亢進型GNAS変異の検出：McCune-Albright症候群および類縁疾患における解析経験 日本人類遺伝学会第60回大会シンポジウム9 2015年10月14日－17日

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし