

## 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

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

1. 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の有病率を 20 歳未満人口比で、10,000 万人に 11.7 人と算出した。2. 全国から機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の試料(血液、あるいは病変手術試料)を収集した。3. 自律性卵巣嚢腫 7 例中 5 例(71.4%)において機能亢進型 GNAS 変異を同定した。4. 散発性機能性下垂体腺腫(先端巨大症)を解析し一部の症例にモザイクを疑う結果を得た。5. マッキューン・オルブライト症候群の患者会と連携した。

### A. 研究目的

様々な器官の cAMP パスウェイを介する 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 変異関連疾患は、最重症型である McCune-Albright 症候群(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、その他を含む。本研究の目的は以下のごとくである。1. 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の有病率を算出する。2. MAS、単骨性線維性骨異形成、機能性下垂体腺腫、自律性卵巣嚢腫の試料を収集する。3. 自律性卵巣嚢腫における機能亢進型 GNAS 変異を検出する。4. 散発性機能性下垂体腺腫(先端巨大症)における機能亢進型 GNAS 変異を検出する。5. 平成 28 年 8 月にマッキューン・オルブライト症候群の患者会が設立され、活動を開始するにあたり、患者会と連携する。

### B. 研究方法

1. 昨年度、機能亢進型GNAS変異関連疾患の実態調査(一次調査)として日本小児内分泌学会と連携し、日本小児内分泌学会評議員に対し、機能亢進型GNAS変異関連疾患のスペクトラムに含まれる可能性がある疾患の症例数の調査を依頼した。この一次調査の結果をもとに、機能亢進型GNAS変異関連疾患の有病率を算出する。2. 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。3. 自律性卵巣嚢腫7例を対象とし、我々が独自に開発した次世代型遺伝子解析装置を用いた方法で

機能亢進型GNAS変異(R201H, R201C, Q227L)を解析した。4. 散発性機能性下垂体腺腫(先端巨大症)59例を対象とし、我々が独自に開発した次世代型遺伝子解析装置を用いた方法で機能亢進型GNAS変異(R201H, R201C, Q227L)を解析した。5. 患者会とメールのやり取りにより情報交換をおこなった。

(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、神戸大学院医学研究科遺伝子解析研究倫理委員会・医学倫理委員会、および日本小児内分泌学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

1. 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患として、2016 年 1 月 1 日現在経過観察中の症例は計 162 例であった。2. 平成 28 年 12 月までに全国から MAS12 例、線維性骨異形成 1 例、機能性下垂体腺腫 33 例、自律性機能性卵巣嚢腫 7 例を収集した。3. 自律性卵巣嚢腫 7 例中 5 例(71.4%)において機能亢進型 GNAS 変異を同定した。4. 散発性機能性下垂体腺腫(先端巨大症)59 例中 4 例において末梢血から GNAS の体細胞モザイク変異を同定した。5. 患者会の設立を援助し、また患者会から活動状況の提供を受けた。

### D. 考察

1. 20 歳未満人口比で、機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の有病率を 10,000 万人に 11.7 人(McCune-Albright

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

症候群 5.0 人、単骨性線維性骨異形成 1.2 人、自律性卵巣嚢腫 5.5 人)と算出した。2. 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。3. 自律性卵巣嚢腫の 7 例中 5 例において末梢血にモザイクとして機能亢進型 GNAS 変異を認めたことは、自律性卵巣嚢腫が機能亢進型 GNAS 変異関連疾患であることと矛盾しない。4. 散発性機能性下垂体腺腫(先端巨大症)59 例中 4 例において末梢血から GNAS の体細胞モザイク変異を同定したことは機能亢進型 GNAS 変異関連疾患であることと矛盾しない。5. マッキューン・オルブライト症候群の患者会と連携した。今後もこの連携を継続する。

#### E. 結論

1. 今回の研究により、本邦における機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の有病率を 20 歳未満人口比で 10,000 万人に 11.7 人であると初めて明らかにした。2. 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患として、MAS12 例、線維性骨異形成 1 例、機能性下垂体腺腫 33 例、自律性機能性卵巣嚢腫 7 例の試料を収集した。3. 自律性機能性卵巣嚢腫 7 例中 5 例において機能亢進型 GNAS 変異を同定した。4. 散発性機能性下垂体腺腫(先端巨大症)の一部は機能亢進型 GNAS 変異関連疾患である。5. マッキューン・オルブライト症候群の患者会と連携し、メールのやりとりによる情報交換を行った。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(英文)

1. Yamamoto M, Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Takahashi M, Nishizawa H, Suda K, Bando H, Takahashi Y. The prevalence of renal cyst in acromegaly. Internal Med. 55; 1685-1690, 2016
2. Matsumoto R, Izawa M, Fukuoka H, Iguchi G, Odake Y, Yoshida K, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Yamada S, Ogawa W, Takahashi Y. Genetic and clinical characteristics of Japanese patients with sporadic somatotropinoma. Endocrine J.

63 ; 953-963, 2016

3. Itonaga T, Goto H, Toujigamori M, Ohno Y, Korematsu S, Izumi T, Narumi S, Hasegawa T, Ihara K. Three-quarters adrenalectomy for infantile-onset Cushing syndrome due to bilateral adrenal hyperplasia in McCune-Albright syndrome. Hor Res Paediatr (in press)
4. Yamamoto M, Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Takahashi M, Nishizawa H, Suda K, Bando H, Takahashi Y. The prevalence of renal cyst in acromegaly. Internal Med. 2016 55 1685-90.
5. Matsumoto R, Izawa M, Fukuoka H, Iguchi G, Odake Y, Yoshida K, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Yamada S, Ogawa W, Takahashi Y. Genetic and clinical characteristics of Japanese patients with sporadic somatotropinoma. Endocrine J. 2016 63 953-963.

(和文)

1. 下垂体診療マニュアル 下垂体腫瘍の成因 福岡秀規、高橋 裕 診断と治療社 61-64 2016
2. 高橋 裕 内分泌性高血圧 先端巨大症における高血圧と心血管リスク 最新医学, 2016 71, 5, 63-66
3. 高橋 裕 下垂体疾患と糖代謝異常 先端巨大症 Medical View Point, 2016 in press
4. 高橋 裕 先端巨大症の QOL と生命予後 ホルモンと臨床, 2016 in press
5. 高橋 裕 内分泌疾患を診きわめる 先端巨大症 Medicina, 2016 in press
6. 高橋 裕 今日の治療指針 2018 年度版 先端巨大症 医学書籍社 2017 in press

##### 2. 学会発表

(海外)

1. Shibata H, Narumi S, Ishii T, Sakamoto Y, Nishimura G, Hasegawa T. Monostotic fibrous dysplasia is a single disorder caused by somatic mosaic activating mutations in GNAS. The 55th European Society for Paediatric Endocrinology Annual Meeting 2016.9.19-9.12 Paris, France
2. Shibata H, Narumi S, Ishii T, Muroya K, Asakura Y,

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

Adachi M, Sasaki G, Shibazaki T, Hara Y, Hasegawa T. Detection of somatic activating GNAS mutations in girls with isolated autonomous ovarian cyst by next generation sequencing. 2016.11.16-11.20 The 9th Biennial Scientific Meeting of the Asia Pacific Paediatric Endocrine Society / The 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology

3. Increased prevalence of pancreatic cystic neoplasms in patients with acromegaly Odake Y, Fukuoka H, Arisaka Y, Konishi J, Yoshida K, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Iguchi G, Yamada S, Ogawa W, Takahashi Y The 97th Annual Meeting of the Endocrine Society 2016

(国内)

1. 先端巨大症の診断と治療 Update (特別講演) 高橋 裕 アクロメガリーウェブ講演会 2016
2. 先端巨大症の新たな病態(特別講演) 高橋 裕 名古屋エンドクリン研究会 2016
3. 下垂体腫瘍関連希少疾患、指定難病、クッシング病と先端巨大症(特別講演) 高橋 裕 メディアセミナー 2017

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