

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2：
機能性下垂体腺腫(先端巨大症)

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 鳴海覚志・国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部・室長

研究要旨

様々な臓器における cAMP シグナルを伝達する 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、先端巨大症を含む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。本研究では次世代シーケンサー(NGS)を用いた高感度体細胞モザイク検出法を用いて、MAS の症候を満たさない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。さらに Validation としてデジタル PCR による解析を進めている。

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 症候群のみならず、散発性機能性下垂体腺腫(先端巨大症)も含む。今回は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* 変異の検出を目的とした。本研究においては我々が開発した次世代型遺伝子解析装置(NGS)を用いた高感度体細胞モザイク検出法を用いる。

B. 研究方法

私たちは成人における散発性機能性下垂体腺腫(先端巨大症)を多数集積しており、その中で *GNAS* 体細胞モザイク性機能亢進変異を持った症例の有無についての解析を行った。具体的には 59 例の散発性先端巨大症症例の腫瘍サンプルにおける *GNAS* 変異解析とともに末梢血 DNA における NGS による *GNAS* 変異体細胞モザイクの有無について解析を行った。モザイクを疑う症例においてはデジタル PCR による確認を行う。

(倫理面への配慮)

実施している遺伝子解析は神戸大学院医学研究科遺伝子解析研究倫理委員会および医学倫理委員会の承

認を得て施行している。臨床検体の使用に際して、患者および家族からインフォームドコンセントを得た上で、神戸大学医学部倫理委員会の規約を遵守し、学内の現有設備用いて研究を実施している。また患者の個人情報期間外に漏洩しないよう資料や解析データは万全の security システムを持って厳重に管理している。

C. 研究結果

これまで散発性機能性下垂体腺腫(先端巨大症)59 例を解析し、30 例に GH 産生下垂体腫瘍における *GNAS* 体細胞変異を認めた。その中で4例においては末梢血の NGS 解析によって *GNAS* の体細胞モザイク変異を同定し、腫瘍の成因になっている可能性が考えられた。現在結果の Validation、再現性の確認をする為に独立した modality としてデジタル PCR による解析を進めている。

D. 考察

今回の結果から散発性機能性下垂体腺腫(先端巨大症)の一部が *GNAS* の体細胞モザイク変異によって引き起こされる可能性が示唆された。すなわち散発性機能性下垂体腺腫(先端巨大症)は機能亢進型 *GNAS* 変異関連疾患であることと矛盾しない。しかしながら手法が高感度であるゆえにモザイクの検出にはサンプルコンタミネーションなどのアーチファクトの可能性を可及的に排除する

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

とともに、唾液など他のサンプルでの解析や甲状腺腫瘍合併例ではその腫瘍における *GNAS* 変異の解析など多角的なアプローチによる確認が必要であると考えている。現在 modality による確認作業を行なっている。

E. 結論

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。

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.* 2016 55 1685-90.
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.* 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. 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