

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 変異関連疾患の実態調査により機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の有病率を 20 歳未満人口比で、10 万人に 11.7 人と算出した。McCune-Albright 症候群の患者情報をデータベース化した。2. McCune-Albright 症候群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。3. 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、自律性卵巢嚢腫の 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。4. 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者にモザイクとして機能亢進型 GNAS 変異を同定した。5. 散発性機能性下垂体腺腫（先端巨大症）59 例を解析し、30 例に腫瘍病変における機能亢進型 GNAS 変異を認めた。そのうちの 4 例において末梢血にモザイクとして機能亢進型 GNAS 変異を同定した。6. 自律性卵巢嚢腫 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 変異を同定した。7. マッキューン・オルブライト症候群の患者会と連携した。すなわち、患者会とメールのやりとりによる情報交換を行った。

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

高橋裕・神戸大学・医学部糖尿病内分泌内科学・准教授
安達昌功・神奈川県立こども医療センター内分泌代謝
科・部長（平成27年度）

室谷浩二・神奈川県立こども医療センター内分泌代謝
科・部長（平成28年度）

石井智弘・慶應義塾大学小児科学教室・准教授

坂本好昭・慶應義塾大学形成外科学・助教

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

井原健二・大分大学医学部小児科学講座・教授

A. 研究目的

様々な器官の cyclic AMP(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

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、自律性卵巢嚢腫、その他を含む。平成 27 年度から平成 28 年度の 2 年間の本研究の目的は以下のごとくである。1. 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の実態調査を行うことにより、有病率を算出し、診療実績を明らかとする。さらに MAS に関する全国規模のデータベースを構築する。2. 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を策定し、学会の承認をえる。3. 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の対象者を設定し、試料を収集する。4. 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患のひとつである単骨性線維性骨異形成において機能亢進型 GNAS 変異を検出する。

5. 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患のひとつである機能性下垂体腺腫（先端巨大症）において機能亢進型 GNAS 変異を検出する。6. 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患のひとつである自律性卵巢嚢腫において機能亢進型 GNAS 変異を検出する。7. 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患のひとつであるマッキューン・オルブライト患者会

と連携する。

B. 研究方法

平成 27 年度から平成 28 年度の 2 年間の本研究の研究方法は以下のごとくである。

1. 日本小児内分泌学会評議員 180 名（総施設数 112 施設）を対象に日本小児内分泌学会評議員メーリングリストを用いて一次調査を行った。なお一次調査を行うこと、およびその内容については、日本小児内分泌学会理事会での審議・承認を得た。実際に評議員に送付した一次調査のアンケート調査用紙を資料 1 - 1 として示す。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した。二次調査として日本小児内分泌学会と連携し、診療経験のある評議員に調査票を送付し、診療実態を調査している。すなわち慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得て、平成 29 年 3 月 31 日現在、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診療実績を二次調査として行っている（資料 1 - 2 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患疫学 2 次調査票 McCune-Albright 症候群、資料 1 - 3 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患 疫学 2 次調査票 線維性骨異形成症、資料 1 - 4 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患 疫学 2 次調査票 自律性機能性卵巣嚢腫 参照）。さらに一次調査結果をもとに、McCune-Albright 症候群のデータベースを構築する。すなわち、McCune-Albright 症候群の患者情報を電子データ化し、専用ノートパソコンで管理する。

2. 日本小児科学会（会長：平成 27 年度五十嵐隆・平成 28 年度高橋孝雄）、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、MAS の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。

3. 研究代表者および研究分担者で話し、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。

4. 次世代型遺伝子解析装置を用いて、単骨性線維性骨異形成(monostotic fibrous dysplasia; 以下 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。骨病変として 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。

5. 次世代型遺伝子解析装置を用いて、機能性下垂体腺腫(先端巨大症)の試料(末梢血および腫瘍手術試料)における機能亢進型 GNAS 変異(R201H, R201C, Q227L)の検出を試みた。方法の詳細は上記 4. MFD と同様であり、さらにモザイクを疑う症例においてはデジタル PCR による確認を行っている。

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

6. 次世代型遺伝子解析装置を用いて、自律性卵巢嚢腫の末梢血における機能亢進型 GNAS 変異 (R201H, R201C, Q227L) の検出を試みた。方法の詳細は上記4. MFDと同様である。

7. 平成28年8月に追加した目標であり、平成28年8月に立ち上がったマッキューン・オルブライト症候群の患者会とメールのやりとりによる情報交換を行った。

(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、臨床研究指針・疫学研究指針に準拠した。個人情報に連結不可能匿名化した。データを保存するノートパソコン、バックアップ用のHDは、最小限の紙媒体データとともに事務室の鍵付きキャビネットに保管した。

C. 研究結果

1. 評議員106名(施設数63/115施設:55.8%)から回答を得た。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(資料1-5 一次調査結果概要 参照)。現在二次調査(平成29年3月31日現在、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診療実績)の結果を解析中である(資料1-2 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患 疫学 2次調査票 McCune-Albright症候群、資料1-3 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患 疫学 2次調査票 線維性骨異形成症、資料1-4 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患 疫学 2次調査票 自律性機能性卵巢嚢腫 参照)。また、McCune-Albright 症候群の患者情報を電子データ化し、専用ノートパソコンに保管した。

2. MASの診断基準および重症度分類(資料2-1 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2-2 指定難病に関する要望書 参照: 要望疾病一覧32にマッキューン・オルブライト症候群の記載あり)。平成29年4月1日現在、マッキューン・オルブライト症候群は

指定難病として指定されていない。

3. 試料収集に関する今回の研究の疾患対象を、MAS、単骨性線維性骨異形成(monostotic fibrous dysplasia; MFD)、機能性下垂体腺腫、自律性卵巢嚢腫の4疾患とした。2年間(平成28年12月まで)に全国からMAS49例、MFD13例、機能性下垂体腺腫92例、自律性卵巢嚢腫18例の試料を収集した。

4. MFD8例(年齢:10歳~67歳、男性:女性=4:4)で解析した結果は以下のとおりである(資料4-1. 第49回日本小児内分泌学会学術集会抄録、および資料4-2. 第49回日本小児内分泌学会学術集会発表パワーポイント 参照)。(1)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(R201H またはR201C)を同定した。(2)同定された変異はR201H5例、R201C3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。

5. 機能性下垂体腺腫(先端巨大症)59例を解析し、30例に成長ホルモン産生下垂体腫瘍病変に機能亢進型 GNAS 変異を認めた。その中の4例において末梢血にも機能亢進型 GNAS 変異を同定した。現在デジタルPCRを用い、結果の再現性の確認をするとともに、未検討の症例を解析中である。

6. 自律性卵巢嚢腫7例中5例(71.4%)の末梢血において機能亢進型 GNAS 変異を同定した。(資料6-1. The 9th Biennial Scientific Meeting of the Asia Pacific Paediatric Endocrine Society / The 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology 抄録、および資料6-2. The 9th Biennial Scientific Meeting of the Asia Pacific Paediatric Endocrine Society / The 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology 発表パワーポイント 参照)。

7. 患者会の設立を援助した(資料7-1患者会とのメールやり取り1 参照:なお先方の個人情報は〇〇〇〇と修正済み)。また患者会の活動を援助し、活動状況の提供を受けた(資料7-2 患者会とのメールやり取り2、および資料7-3 患者会活動状況(産経新聞10月2日記

事) 参照)。

D. 考察

1. 我が国で初めて機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の実態調査(一次調査)を行った。2016年1月1日現在、日本小児内分泌学会評議員勤務施設で診療されている機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の総数は162例であった。今回の調査には、小児内分泌科以外の診療科(たとえば内分泌内科あるいは整形外科)で診療されている症例が含まれないため、実際の総数はこの数より多いと考えるが、現時点では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10万人に11.7人(McCune-Albright 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。機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の実態調査(二次調査)の成績により、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として、McCune-Albright 症候群、線維性骨異形成、自律性機能性卵巣嚢腫についてはそれらの診療実績が明らかになると期待される。また McCune-Albright 症候群に関する全国規模のデータベースを初めて構築した。本研究助成終了後も、日本小児内分泌学会小児疾患患者臨床情報登録委員会との連携によりこのデータベースの運用を継続し、我が国における McCune-Albright 症候群の疫学データの質の向上に努める予定である。

2. 本研究により、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。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。さらに本研究により策定し、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、今後 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。

3. 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。

4. MFD8 例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。また、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 は損傷を受けること、および強く石灰化した骨病変から通常の方法では DNA 抽出は困難であることが判明した。

5. 今回の研究により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)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。このことは散発性機能性下垂体腺腫(先端巨大症)の一部が機能亢進型 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とともに、唾液など他のサンプルでの解析が必要であると考え。さらに結果の validation、および再現性の確認をするために、独立した modality としてデジタル PCR による解析を進めている。また、機能亢進型 GNAS 変異関連疾患としての散発性機能性下垂体腺腫(先端巨大症)の臨床的特徴について解析予定である。

6. 今回の研究により、自律性卵巣嚢腫の7例中5例(71.4%)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。過去において、nested PCR と制限酵素を用い自律性卵巣嚢腫39例中、末梢血で機能亢進型 GNAS 変異を3例(7.7%)に同定したという報告がある(Lumbroso S, et al. Activating Gs Mutations: Analysis of 113 Patients with Signs of McCune-Albright Syndrome—A European Collaborative Study. J Clin Endocrinol Metab 89: 2107-2113, 2004;). この過去の報告に比して、今回の7

例中5例(71.4%)という値が高いことは本研究方法の感度の高さを反映すると考える。今後結果の validation のために卵巣嚢腫由来 DNA での解析が望まれる。

7. 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し、患者の生の声を行政に届ける予定である。

E. 結論

1. 2016年1月1日現在、日本小児内分泌学会評議員勤務施設で診療されている機能亢進型GNAS変異関連疾患の総数は162例であった。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10万人に11.7人であると初めて明らかにした。McCune-Albright症候群に関する全国規模のデータベースを初めて構築した。2. 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。3. 2年間に機能亢進型GNAS変異関連疾患として、全国からMAS49例、線維性骨異形成13例、機能性下垂体腺腫92例、自律性機能性卵巣嚢腫18例の試料を収集した。4. 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者でモザイクとして機能亢進型GNAS変異を同定した。5. 機能性下垂体腺腫(先端巨大症)59例を解析し、30例に腫瘍病変における機能亢進型GNAS変異を認めた。その中の4例において末梢血にも機能亢進型GNAS変異を同定した。6. 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。7. 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. 研究発表

1. 論文発表

(英文)

1. Suda K, Fukuoka H, Iguchi G, Hirota Y, Nishizawa H, Bando H, Matsumoto R, Takahashi M, Sakaguchi K, Takahashi Y. The prevalence of acromegaly in hospitalized patients with type 2 diabetes Endocrine J. 62:53-9, 2015

2. Taniguchi M, Hosoda K, Akutsu N, Takahashi Y, Kohmura E Endoscopic endonasal transsellar approach for laterally extended pituitary adenomas -Volumetric analysis of cavernous sinus invasion-. Pituitary. 18:518-24, 2015
3. Yamamoto M, Fukuoka H, Iguchi G, Matsumoto R, Takahashi M, Nishizawa H, Suda K, Bando H, Takahashi Y. The prevalence and associated factors of colorectal neoplasms in acromegaly: a single center based study. Pituitary. 18:343-351., 2015
4. Yoshida K, Fukuoka H, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Iguchi G, Ogawa W, Webb SM, Takahashi Y. The quality of life in acromegalic patients with biochemical remission by surgery alone is superior to that in those with pharmaceutical therapy without radiotherapy, using the newly developed Japanese version of the AcroQoL. Pituitary. 18:876-883,2015
5. Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Odake Y, Yoshida K, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Yamada S, Ogawa W, Takahashi Y. Accelerated telomere shortening in Acromegaly; IGF-I induces telomere shortening and cellular senescence. *PLoS One*. 10:e0140189, 2015
6. 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
7. 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
8. 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)
9. 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.

(和文)

1. 今日の小児治療指針 下垂体性巨人症と先端巨大

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 高橋 裕 医学書院 236-237, 2015

2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 高橋 裕 内分泌疾患を診きわめる 先端巨大症 Medicina, 2016 in press
7. 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. Factors associated with quality of life in Japanese patients with acromegaly. Yoshida K, Fukuoka H, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Iguchi G, Ogawa W, Webb SM, Takahashi Y. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society 2015
2. Prevalence of *AIP* gene mutations in Japanese patients with sporadic acromegaly and the efficacy of cabergoline therapy. Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Bando H, Kentaro S, Nishizawa H, Yoshida K, Takahashi M, Yamada S, Izawa M, Inoshita N, Ogawa W, Takahashi Y. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society 2015
3. 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
4. Shibata H, Narumi S, Ishii T, Muroya K, Asakura Y, 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
5. 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. 高橋 裕. 先端巨大症の病態と治療 Update (特別講演) 千葉臨床内分泌代謝 FORUM 2015
2. 高橋 裕. Acromegaly The Year(特別講演) アクロメガリーフォーラム 2015
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 高橋 裕. 新たな病態: 先端巨大症における老化の促進 (教育講演) 先端巨大症治療 Update 博多 2016
8. 高橋 裕. 先端巨大症の新たな治療戦略 (特別講演) 先端巨大症治療 Update 大阪 2016
9. 高橋 裕. 先端巨大症の診断と治療 Update (特別講演) アクロメガリーウェブ講演会 2016
10. 高橋 裕. 先端巨大症の新たな病態 (特別講演) 名古屋エンドクリン研究会 2016
11. 高橋 裕. 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) メディアセミナー 2017

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

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

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし