

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

慶應義塾大学医学部 小児科学教室¹

慶應義塾大学医学部 形成外科学教室²

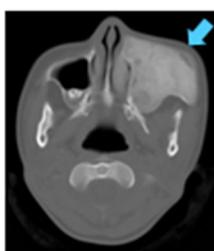
東京都立小児総合医療センター 診療放射線科³

柴田浩憲¹⁾, 鳴海覚志¹⁾, 石井智弘¹⁾, 坂本好昭²⁾,
西村玄³⁾, 長谷川奉延¹⁾

単骨性線維性骨異形成症 (Monostotic Fibrous Dysplasia, MFD)

- FDは骨や骨髄が線維性骨組織に置換する良性疾患
- 体細胞モザイク *GNAS*機能亢進変異が原因
- MFD骨由来検体の直接シーケンシングによる
*GNAS*変異検出の割合は52.5%と報告

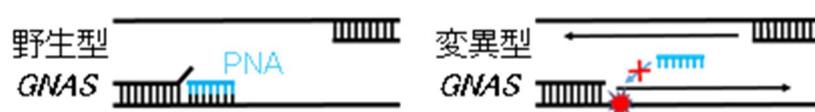
(Hum Pathol 2012; 43: 1234)



次世代シーケンシング(NGS)による 体細胞モザイク *GNAS* 変異検出

- 我々はMcCune-Albright症候群の末梢血 *GNAS* 変異を Peptide nucleic acid (PNA) 法を併用したNGSで高頻度に検出可能と報告

(第47回小児内分泌学会, PLoS One 2013; 8: e60525)



- MFDの末梢血 *GNAS* 変異をNGSで検出した報告なし

目的

骨病変直接シーケンシングおよび末梢血NGSを用い
MFD症例の体細胞モザイク *GNAS* 変異検出の割合を
再検討する

直接シーケンシング: DS

対象

<対象基準>

- 当院で2012年4月から2015年7月までに頭部削骨術を受けたMFD患者
- 病理でFDと診断

<除外基準>

- カフェ・オ・レ斑
- 内分泌障害
- 全身骨レントゲン写真で2箇所以上のFD病変

方法

1. DNA抽出検体

① 骨病変

凍結骨

ホルマリン固定パラフィン包埋切片: FFPE
(FFPEの脱灰時にギ酸を使用)

② 末梢血リンパ球

2. 体細胞モザイク *GNAS* 機能亢進変異解析

① 骨病変由来DNA → DS

② 末梢血リンパ球由来DNA → PNA法併用NGS

結果: 対象 (N=8)

| 症例 | 年齢(歳) | 性別 | 削骨術回数 |
|----|-------|----|-------|
| 1 | 10 | 男 | 1 |
| 2 | 14 | 女 | 1 |
| 3 | 19 | 男 | 1 |
| 4 | 23 | 女 | 1 |
| 5 | 34 | 男 | 2 |
| 6 | 41 | 男 | 1 |
| 7 | 42 | 女 | 3 |
| 8 | 67 | 女 | 6 |

結果: *GNAS*変異解析 (N=8)

| 症例 | 骨病変由来DNA-PCR | | |
|----|--------------|-------------------|--------------------|
| | 骨検体種 | <i>GNAS</i> 増幅 | <i>GAPDH</i> 増幅 |
| 1 | FFPE | なし | なし |
| 2 | FFPE | なし | なし |
| 3 | 凍結骨 | あり | ND |
| 4 | 凍結骨 | あり | ND |
| 5 | FFPE | なし | なし |
| 6 | 凍結骨 | あり | ND |
| 7 | 凍結骨 | あり | ND |
| 8 | 凍結骨* | なし | なし |

*: 病変部が強く石灰化

ND: Not done

考察 1

全例で骨病変と末梢血リンパ球のいずれか
または両者に *GNAS* 変異を認めた



MFDは体細胞モザイク *GNAS* 変異で生じる
単一疾患である

考察 2

骨病変由来DNAのPCRで *GNAS* が増幅されなかった
4例は、*GAPDH* も増幅されなかった

- 3例はFFPEの脱灰処理時に使用したギ酸によりDNAが損傷した
- 他1例は複数回の削骨術の2次性変化により病変部が強く石灰化し、DNAを抽出できなかった



Take Home Message

MFD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

|