

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

**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**

平成 28 年度総括・分担研究報告書

研究代表者 長谷川奉延

平成 29 (2017) 年 5 月

目次

I. 総括研究報告

| | |
|--|---|
| 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----- | 1 |
| 長谷川奉延 | |

II. 分担研究報告

| | |
|--|----|
| 1 . 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の実態調査に関する研究----- | 4 |
| 長谷川奉延、高橋裕、室谷浩二、石井智弘、坂元好昭 | |
| (資料 1 - 1) 一次調査結果概要 | |
| (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) | |
| 2 . 機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の試料収集に関する研究----- | 10 |
| 石井智弘、高橋裕、室谷浩二、坂元好昭 | |
| 3 . 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----- | 12 |
| 関する研究 1 : 自律性卵巢嚢腫 | |
| 石井智弘、室谷浩二、鳴海覚志 | |
| (資料 3 - 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 | |
| (資料 3 - 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 | |
| 4 . 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----- | 23 |
| 関する研究 2 : 機能性下垂体腺腫 (先端巨大症) | |
| 高橋裕、鳴海覚志 | |
| 5 . McCune-Albright 症候群患者会との連携に関する研究----- | 25 |

長谷川奉延、石井智弘

(資料5 - 1) 患者会とのメールやり取り 1

(資料5 - 2) 患者会とのメールやり取り 2

(資料5 - 3) 患者会活動状況(産経新聞 10月2日記事)

| | | |
|-------------|---------------------|----|
| III. | 研究成果の刊行に関する一覧表----- | 30 |
|-------------|---------------------|----|

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

機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の実態調査に関する研究

研究代表者 長谷川奉延・慶應義塾大学医学部小児科学教室・教授
研究分担者 石井智弘・慶應義塾大学医学部小児科学教室・准教授
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 室谷浩二・神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科・医長
研究分担者 坂元好昭・慶應義塾大学医学部形成外科教室・助教

研究要旨

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。現在機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の診療実績を解析中である。また機能亢進型 GNAS 変異関連疾患のひとつである McCune-Albright 症候群に関する全国規模のデータベースを構築した。

研究連携者

柴田浩憲・慶應義塾大学医学部小児科学教室・助教
井原健二・日本小児内分泌学会小児疾患患者臨床情報登録委員会・委員長

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。本研究では、機能亢進型 *GNAS* 変異関連疾患の有病率を算出し、さらにその診療実績を明らかにすることを目的とする。また McCune-Albright 症候群に関する全国規模のデータベースを構築する。

B. 研究方法

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。すなわち平成 27 年 12 月におこなわれた日本小児内分泌学会理事会でこの一次調査を行うことが承認され、平成 28 年 1 月に調査を実施した。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。なお一次調査の対象は日本小児内分泌学会評議員 180 名であり、最終回答割合は 110/180 人: 61%であった (資料 1 - 1 一次調査結果概要 参照)。

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、診療実態を調査中である。平成 28 年 3 月に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 自律性機能性卵巢嚢腫 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。

(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、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。個人情報とは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

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

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。

なし

C. 研究結果

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1-1 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。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. 学会発表

(英文)

なし

(和文)

なし

D. 考察

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症候群5.0人、単骨性線維性骨異形成1.2人、自律性卵巢嚢腫5.5人)と算出した。

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、自律性機能性卵巢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。

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

E. 結論

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。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。

G. 研究発表

1. 論文発表

(英文)

なし

(和文)

資料 1 - 1 一次調査結果概要

アンケート返答割合

| | | |
|------|----------|-------|
| 評議員別 | 110/180人 | 61.1% |
| 施設別* | 65/115施設 | 56.5% |

* 海外施設および病院を持たない研究機関を除外

機能亢進型GNAS変異関連疾患をフォローしている施設割合

| | |
|---------|-------|
| 39/64施設 | 60.9% |
|---------|-------|

機能亢進型GNAS変異関連疾患集計

| | 症例数(人) |
|--------------------|--------|
| McCune-Albright症候群 | 68 |
| 単骨性線維性骨異形成 | 16 |
| 機能性下垂体腺腫 | 4 |
| 自律性卵巢嚢腫 | 74 |
| 総計 | 162 |

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

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

ご所属 _____
 ご住所 _____
 調査担当者ご芳名 _____
 E-mailアドレス _____

質問1. 各症例の性別、記入時年齢、診断時年齢、病室数、病室部位、診断法について下記の表にご記入ください。

| 症例番号 | 性別 | 生年月日 | 記入時年月日 | 診断時年月日 | 病室数 ¹⁾ | 病室部位 | 画像診断法 ²⁾ |
|------|----|------|--------|--------|-------------------|------|---------------------|
| 1 | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | |
| 4 | | | | | | | |
| 5 | | | | | | | |
| 6 | | | | | | | |
| 7 | | | | | | | |
| 8 | | | | | | | |
| 9 | | | | | | | |
| 10 | | | | | | | |

注1) 連続的に複数の病室におよぶ場合は、病室を1つとお答えください。
 注2) 画像診断法はレントゲン写真、CTや骨シンチなどをご選択またはご記入ください。
 注3) 生年月日の日があいまいな場合は15日としてご記入ください。

質問2. 骨折、骨変形および手術（線維性骨異形成症に伴うもの）の有無について下記の表にご記入ください。

| 症例番号 ¹⁾ | 骨折の有無 ²⁾ | 骨変形の有無 ²⁾ | 手術の有無 ²⁾ |
|--------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| 1 | | | |
| 2 | | | |
| 3 | | | |
| 4 | | | |
| 5 | | | |
| 6 | | | |
| 7 | | | |
| 8 | | | |
| 9 | | | |
| 10 | | | |

注1) 症例番号は質問1の症例番号に合わせてください。
 注2) 有無を○、×でご記入ください。

質問3. 各症例の機能亢進型GNAS変異解析についてお聞きします。解析の有無、検体種、解析法および変異の種類について下記の表にご記入ください。

| 症例番号 ¹⁾ | 解析の有無 ²⁾ | 検体種 ³⁾ | 解析法 ⁴⁾ | PNAの有無 ⁵⁾ | 変異の種類 ⁶⁾ |
|--------------------|---------------------|-------------------|-------------------|----------------------|---------------------|
| 1 | | | | | |
| 2 | | | | | |
| 3 | | | | | |
| 4 | | | | | |
| 5 | | | | | |
| 6 | | | | | |
| 7 | | | | | |
| 8 | | | | | |
| 9 | | | | | |
| 10 | | | | | |

注1) 症例番号は質問1の症例番号に合わせてください。
 注2) 解析の有無を○、×でご選択ください。
 注3) 検体種はDNAを抽出した組織名を、ご選択またはご記入ください。
 注4) 直接シーケンシング (DS) や次世代シーケンシング (NGS) などの解析法を、ご選択またはご記入ください。
 注5) Peptide Nucleic Acid (PNA) 法の併用の有無をご選択ください。
 注6) 抽出した変異をご選択またはご記入ください。変異が抽出されなかった場合には、“変異なし”をご選択ください。

ご協力誠にありがとうございました
 調査票送付先: hiro21@a8.keio.jp
 調査事務局 : 慶應義塾大学医学部小児科学教室
 〒160-8582 東京都新宿区信濃町35
 TEL:03-3353-1211 FAX:03-5379-1978

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

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

ご所属 _____
ご住所 _____
調査担当者ご芳名 _____
E-mailアドレス _____

質問1. 症状についてお聞きします。
各症例の発症年齢、診断時年齢、初発症状、および診断時Tanner分級を下記表にご記入ください。

| 症例番号 | 生年月日 | 記入時年月日 | 診断時年月日 | 初発症状 ¹⁾ | 診断時Tanner分級 ²⁾ | |
|------|------|--------|--------|--------------------|---------------------------|----|
| | | | | | 乳房 | 陰毛 |
| 1 | | | | | | |
| 2 | | | | | | |
| 3 | | | | | | |
| 4 | | | | | | |
| 5 | | | | | | |
| 6 | | | | | | |
| 7 | | | | | | |
| 8 | | | | | | |
| 9 | | | | | | |
| 10 | | | | | | |
| 11 | | | | | | |
| 12 | | | | | | |
| 13 | | | | | | |
| 14 | | | | | | |
| 15 | | | | | | |

注1) 乳房腫大、恥毛発生、性器出血などをご選択またはご記入ください。複数ある場合は、複数ご記入ください。
注2) Tanner分級を1-5の数字でご選択ください。
注3) 生年月日の日があきらかでない場合は15日としてご記入ください。

質問2. 診断時の検査所見についてお聞きします。
各症例の診断時年齢、血清検査値、およびFSH/LH¹⁾ 濃度測定結果を下記表にご記入ください。

| 症例番号 ¹⁾ | 診断時年齢 ²⁾ | | 診断時血液検査値 ²⁾ | | | FSH/LH ¹⁾ 濃度測定 ²⁾ | | 腫瘍ができた卵巣の位置 ³⁾ |
|--------------------|---------------------|---|------------------------|----|-----|---|------|---------------------------|
| | 年 | 月 | E2 | LR | FSH | LH濃度 | LH濃度 | |
| 1 | | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | | |
| 4 | | | | | | | | |
| 5 | | | | | | | | |
| 6 | | | | | | | | |
| 7 | | | | | | | | |
| 8 | | | | | | | | |
| 9 | | | | | | | | |
| 10 | | | | | | | | |
| 11 | | | | | | | | |
| 12 | | | | | | | | |
| 13 | | | | | | | | |
| 14 | | | | | | | | |
| 15 | | | | | | | | |

注1) 症例番号は質問1の症例番号に合わせてください。
注2) E2の単位はpg/mLで、LHおよびFSHの単位はmIU/mLでご記入ください。
注3) 卵巣の位置を、右側、左側、両側または腫瘍確認できずのいずれかから選択してください。

質問3. 各症例の機能亢進型GNAS変異解析についてお聞きします。
解析の有無、検体種、解析法および変異の種類について下記表にご選択またはご記入ください。

| 症例番号 ¹⁾ | 解析の有無 ²⁾ | 検体種 ³⁾ | 解析法 ⁴⁾ | PNAの有無 ⁵⁾ | 変異の種類 ⁶⁾ |
|--------------------|---------------------|-------------------|-------------------|----------------------|---------------------|
| 1 | | | | | |
| 2 | | | | | |
| 3 | | | | | |
| 4 | | | | | |
| 5 | | | | | |
| 6 | | | | | |
| 7 | | | | | |
| 8 | | | | | |
| 9 | | | | | |
| 10 | | | | | |
| 11 | | | | | |
| 12 | | | | | |
| 13 | | | | | |
| 14 | | | | | |
| 15 | | | | | |

注1) 症例番号は質問1の症例番号に合わせてください。
注2) 解析の有無を○、×でご選択ください。
注3) 検体種はDNAを抽出した組織名を、ご選択またはご記入ください。
注4) 直接シーケンシング (DS) や次世代シーケンシング (NGS) などの解析法を、ご選択またはご記入ください。
注5) Peptide Nucleic Acid (PNA) 法の併用の有無をご選択ください。
注6) 検出した変異をご選択またはご記入ください。変異が検出されなかった場合には、“変異なし” をご選択ください。

ご協力誠にありがとうございました
調査票送付先 : hiro21@a8.keio.jp
調査事務局 : 慶應義塾大学医学部小児科学教室
〒160-8582 東京都新宿区信濃町35
TEL:03-3353-1211 FAX:03-5379-1978

機能亢進型 GNAS 変異関連疾患の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教室・准教授
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 室谷浩二・神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科・医長
研究分担者 坂元好昭・慶應義塾大学医学部形成外科教室・助教

研究要旨

今回の研究対象である、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 疾患について、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。

研究連帯者

柴田浩憲・慶應義塾大学医学部小児科学教室・助教

卵巣嚢腫 7 例を収集した。

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* 変異関連疾患には、重症型である McCune-Albright 症候群(MAS: 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)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。今回の研究対象は、MAS、単骨性線維性骨異形成、機能性下垂体腺腫、自律性卵巣嚢腫であり、その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

昨年度に引き続き、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)

資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

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

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。

E. 結論

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。

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

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

Cushing syndrome due to bilateral adrenal
hyperplasia in McCune-Albright syndrome. Hor Res
Paediatr (in press)

(和文)

なし

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, Adachi M, Sasaki G, Shibasaki 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

(国内)

なし

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：
自律性卵巢嚢腫

研究分担者 石井智弘・慶應義塾大学医学部小児科学教室・准教授
研究分担者 室谷浩二・神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科・医長
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

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 変異の検出を試みた。7 例中 5 例 (71.4%) において機能亢進型 GNAS 変異を同定した。

研究連帯者

柴田浩憲・慶應義塾大学医学部小児科学教室・助教
朝倉由美・神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科

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、自律性卵巢嚢腫も含む。今回は自律性卵巢嚢腫における機能亢進型 *GNAS* 変異の検出を目的とした。

なお過去において、nested PCR と制限酵素を用い自律性卵巢嚢腫 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;](#))。

B. 研究方法

自律性卵巢嚢腫 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解析した。すなわち、機能亢進型 *GNAS* 変異 (R201H, R201C, Q227L) の存在するエクソン 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せず)。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。解析はベンチトップ型次世代遺伝子解析装置 Miseq (イリミナ社) を用いた。標準的な読み取りの depth は 50,000 以上であった。

(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

5 例 (71.4%) において、PNA を併用した次世代型遺伝子解析により機能亢進型 *GNAS* 変異を同定した (資料 3 - 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 3 - 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)。

D. 考察

今回の研究により、自律性卵巢嚢腫の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、自律性卵巢嚢腫が機能亢進型 *GNAS* 変異関連疾患であることと矛盾しない。今後、末梢血の機能亢進型 *GNAS* 変異陰性例において、卵巢嚢腫由来 DNA での解析が望まれる。

E. 結論

自律性機能性卵巢嚢腫7例中5例において機能亢進型 *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)

1. Shibata H, Narumi S, Ishii T, Muroya K, Asakura Y, Adachi M, Sasaki G, Shibasaki 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

(国内)

なし

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

資料 3 - 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

Detection of somatic activating *GNAS* mutations in girls with isolated autonomous ovarian cyst by next generation sequencing.

Shibata H, Narumi S, Ishii T, Muroya K, Asakura Y, Adachi M, Sasaki G, Shibazaki T, Hara Y, Hasegawa T.

(1) Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

(2) Department of Molecular Endocrinology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

Background: GnRH-independent precocious puberty (PP) due to autonomous ovarian cyst is one of the features of McCune-Albright syndrome (MAS) caused by somatic activating *GNAS* mutations. In a previous report, somatic activating *GNAS* mutations were found in 13 (33.3%) of 39 ovarian samples from girls with isolated autonomous ovarian cyst (J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2107). In the same report, a series of nested PCR and restriction enzyme digestion detected somatic activating *GNAS* mutations in only 3 (7.7%) in 39 peripheral blood leucocytes (PBL) samples. We reported that next generation sequencing (NGS) detected somatic activating *GNAS* mutations sensitively from PBL samples in MAS (PLoS One 2013; 8: e60525).

Objective: To determine if we could detect somatic activating *GNAS* mutations in girls with isolated autonomous ovarian cyst by NGS using PBL samples.

Method: The study included 7 prepubertal girls with GnRH-independent PP due to isolated autonomous ovarian cyst. We excluded cases with fibrous dysplasia (FD) and/or café-au-lait skin spots. We performed both NGS and combinatory method of peptide nucleic acids (PNA) probe with NGS (PNA-NGS) using PBL samples from all patients.

Results: We detected somatic activating *GNAS* mutations in one (14.3%) by NGS and 5 (71.4%) by PNA-NGS of PBL samples (Table.1).

Conclusion: The combinatory method of PNA-NGS can detect somatic activating *GNAS* mutations sensitively from PBL samples in girls with isolated autonomous ovarian cyst. Our data suggest that somatic activating *GNAS* mutation is the major cause of isolated autonomous ovarian cyst.

Table 1. Characteristics of 7 girls with isolated autonomous ovarian cyst.

| Case | First symptom | | First evaluation | | | MAS feature | | Ovarian cyst | Last evaluation Age (yrs) | Mutation detection method | |
|------|---------------|------|------------------|----------------|--------------|-------------|-------------|--------------|---------------------------|---------------------------|----------|
| | Age (yrs) | Type | Age (yrs) | Bone age (yrs) | Tanner stage | FD | Skin Lesion | | | NGS | PNA-NGS |
| 1 | 4.8 | B | 5.3 | 5.4 | B2P1 | Absent* | Absent | Present | 12.0 | Negative | Negative |
| 2 | 0.3 | B, M | 1.9 | 1.9 | B3P1 | Absent* | Absent | Present | 4.8 | Negative | Negative |
| 3 | 3.0 | B, M | 7.5 | 10.5 | B2P1 | Absent* | Absent | Present | 10.2 | Negative | R201C |
| 4 | 1.5 | B | 4.6 | 4.6 | B2P1 | Absent* | Absent | Present | 7.3 | Negative | R201H |
| 5 | 1.0 | B | 2.7 | 3.0 | B3P1 | Absent** | Absent | Present | 5.3 | Negative | R201H |
| 6 | 3.3 | B | 3.3 | 3.1 | B2P1 | Absent** | Absent | Present | 5.5 | Negative | R201C |
| 7 | 1.4 | B, M | 1.5 | 1.5 | B2P1 | Absent** | Absent | Present | 4.3 | R201H | R201H |

Abbreviations: B breast, P pubic hair, M vaginal bleeding.

*FD was ruled out by skeletal radiographic examination.

**FD was ruled out by absence of history both of fracture and skeletal deformity.

Detection of somatic activating *GNAS* mutations in girls with isolated autonomous ovarian cyst by next generation sequencing

Hironori Shibata¹, Satoshi Narumi^{1,2}, Tomohiro Ishii¹, Koji Muroya³, Yumi Asakura³, Masanori Adachi³, Goro Sasaki⁴, Takumi Shibazaki⁵, Yosuke Hara⁵, Tomonobu Hasegawa¹

(1) Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

(2) Department of Molecular Endocrinology, National Research Institute for Child Health and Development, Tokyo, Japan

(3) Department of Endocrinology and Metabolism, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama, Japan

(4) Department of Pediatrics, Tokyo Dental College Ichikawa General Hospital, Ichikawa, Chiba, Japan

(5) Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan

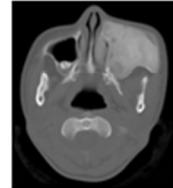
Take Home Message

Somatic activating *GNAS* mutations
is the major cause of
isolated autonomous ovarian cyst

|

McCune-Albright syndrome (MAS)

- Caused by a somatic activating mutation of *GNAS*
- Characterized clinically by the classic triad
 - Fibrous dysplasia (FD)
 - Café-au-lait skin spots
 - GnRH-independent precocious puberty (PP) due to autonomous ovarian cyst



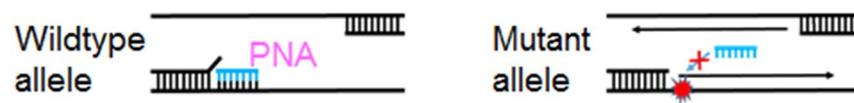
Somatic activating *GNAS* mutations in isolated autonomous ovarian cyst

- Ovarian samples
 - direct sequencing
 - detected in 13 (33.3%) of 39
- Peripheral blood leucocytes (PBL) samples
 - nested PCR and restriction enzyme digestion
 - detected in only 3 (7.7%) in 39

J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2107 |

Detection of somatic activating *GNAS* mutations by next generation sequencing (NGS)

- PBL samples in MAS
NGS with peptide nucleic acids (PNA) probe
detected in 12 (75.0%) of 16



PLoS One 2013; 8: e60525 |

Objective

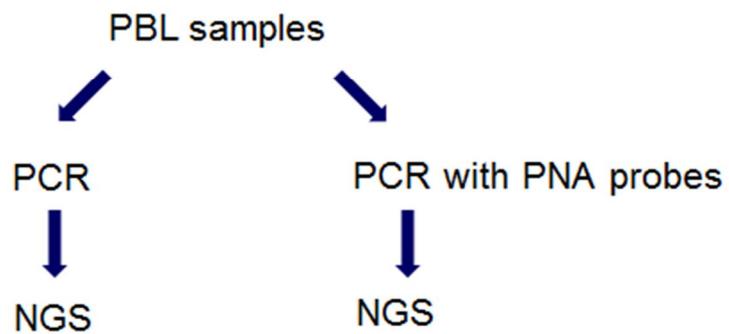
To determine if we could detect somatic activating *GNAS* mutations in girls with isolated autonomous ovarian cyst by NGS using PBL samples

|

Participants

- Inclusion criteria
 - GnRH-independent PP due to isolated autonomous ovarian cyst
- Exclusion criteria
 - Fibrous dysplasia (FD)
 - Café-au-lait skin spots

Methods Mutation detection



Results

Characteristics of 8 participants

| Case | First symptom | | First evaluation | | | MAS feature | | | Last evaluation |
|------|---------------|------|------------------|------------------|--------------|--------------|-------------|--------------|-----------------|
| | Age (years) | Type | Age (years) | Bone age (years) | Tanner stage | FD | Skin lesion | Ovarian cyst | Age (years) |
| 1 | 4.8 | B | 5.3 | 5.4 | B2P1 | Absent* | Absent | Present | 12.0 |
| 2 | 0.3 | B, V | 1.9 | 1.9 | B3P1 | Absent* | Absent | Present | 4.8 |
| 3 | 3.0 | B, V | 7.5 | 10.5 | B2P1 | Absent* | Absent | Present | 10.2 |
| 4 | 1.5 | B | 4.6 | 4.6 | B2P1 | Absent* | Absent | Present | 7.3 |
| 5 | 1.0 | B | 2.7 | 3.0 | B3P1 | No history** | Absent | Present | 5.3 |
| 6 | 3.3 | B | 3.3 | 3.1 | B2P1 | No history** | Absent | Present | 5.5 |
| 7 | 1.4 | B, V | 1.5 | 1.5 | B2P1 | No history** | Absent | Present | 4.3 |
| 8 | 5.3 | V | 5.5 | 4.6 | B1P1 | No history** | Absent | Present | 6.4 |

Abbreviations: B breast, P pubic hair, V vaginal bleeding.

*No lesion on skeletal radiographic examination.

**No history of fracture nor skeletal deformity.

Results

Detection of somatic activating *GNAS* mutations

| Case | Mutation detection method | |
|------|---------------------------|--------------|
| | NGS | NGS with PNA |
| 1 | Negative | Negative |
| 2 | Negative | Negative |
| 3 | Negative | R201C |
| 4 | Negative | R201H |
| 5 | Negative | R201H |
| 6 | Negative | R201C |
| 7 | R201H | R201H |
| 8 | Negative | Negative |

< Detection probabilities >

- NGS
one (12.5%) in 8
- PNA-NGS
5 (62.5%) in 8

Discussion

- This is the first report of somatic activating *GNAS* mutations analyses using NGS in isolated autonomous ovarian cyst
 - We detected somatic activating *GNAS* mutations sensitively from PBL samples by PNA-NGS
- ⇒ Somatic activating *GNAS* mutations is the major cause of isolated autonomous ovarian cyst

Discussion

- Somatic activating *GNAS* mutations analysis by PNA-NGS using PBL sample is less invasive than biopsy
- ⇒ PNA-NGS using PBL sample may be useful for differentiation of GnRH-independent PP

Take Home Message

Somatic activating *GNAS* mutations
is the major cause of
isolated autonomous ovarian cyst

|

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

McCune-Albright 症候群患者会との連携に関する研究

研究代表者 長谷川奉延・慶應義塾大学医学部小児科学教室・教授

研究分担者 石井智弘・慶應義塾大学医学部小児科学教室・准教授

研究要旨

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。

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 McCune-Albright 症候群(マッキューン・オルブライト症候群)であり、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。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、患者会と連携することを目的とした。

B. 研究方法

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)
先方のメール内容は個人情報削除した。

C. 研究結果

患者会の設立を援助した(資料 5 - 1 患者会とのメールやり取り 1 参照:先方の個人情報は〇〇〇〇と修正)。また患者会から活動状況の提供を受けた(資料 5 - 2 患者会とのメールやり取り 2、および資料 5 - 3 患者会活動状況(産経新聞 10 月 2 日記事) 参照)。

D. 考察

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

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

(英文)

なし

(和文)

なし

2. 学会発表

(英文)

なし

(和文)

なし

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

資料5 - 1 . 患者会とのメールやり取り 1

お久しぶりです、お世話になります。

遅くなりましたが、当患者会の facebook ページを開設いたしました。

また、先日第1回交流会を実施し、来年春に第2回交流会を予定しております。

同患者の方へ、交流会含め facebook ページをぜひご紹介いただけましたら嬉しいです。

<https://www.facebook.com/muccunealbright/>

今後、専門機関へ配架してもらえるように、会の案内チラシの作成も考えております。作成しましたら、お伝えしたいです。

失礼いたします。

8月15日

マッキューン・オルブライツ症候群患者の会

〇〇〇〇

資料5 - 2 . 患者会とのメールやり取り2

一つ質問があり、メールしました。

先日、開催された「第17回 指定難病検討委員会

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000138733.html>」にて、マッキューン・オルブライト症候群は指定難病の要件を満たさないと判断されていました。そして、その根拠が「発病の機構が明らかでない」とされていますが、前年度検討時の落選理由「診断に関し客観的な指標による一定の基準が定まっていること」と異なっているかと思われます。

どうして異なっているのでしょうか。落選理由が変わることはあるのでしょうか。

また、「発病の機構が明らかでない」ことは、指定難病入りするには大変厳しい状況でしょうか。

毎度ながら、ぶしつけな質問で大変失礼します。恐れ入りますが、またお返事いただければ嬉しいです。

10月5日

マッキューン・オルブライト症候群患者会

〇〇〇〇

追伸

嬉しいことがありました。

なんと、10/2(日)産経新聞(大阪発行)で患者会の活動についての記事が掲載されました！

活動がさらに広がることを願います^^

<産経新聞ネットニュース>

<http://www.sankei.com/smp/west/news/161002/wst1610020018-s1.html>

資料5 - 3 . 患者会活動状況 (産経新聞 10月2日記事)

難病と闘う女性「同じ境遇の人の支えに」 患者会設立へ活動 マッキューン・オルブラ

イト症候群 (山本祐太郎)

有病率が10万～100万人に1人

突然、額にたんこぶのようなものができたのは平成7年、5歳の夏だった。病院で「線維性骨異形成症」と診断を受けた。骨が変形したり、もろくなったりする原因不明の病気だ。

顔面や頭部の骨が出っ張り、視神経が圧迫される恐れがある。歯茎の骨も出てくるため、定期的に骨を削る必要があり、24歳までに8回の手術を重ねてきた。骨折も数回しており、激しい運動は禁止されている。

2年前には、成長ホルモンが過剰に分泌され、顔つきの変化や手足の肥大などが起こる「先端巨大症」の疑いがあると診断。昨年、原因となる脳下垂体の腫瘍摘出手術を受けた。

度重なる手術、発症

ほかにも次々と新たな病気を発症し、「病気を治すのではなく、病気を見つけるために通院しているようなものだ」と悲観していた。昨年2月、MASと診断されて初めて、これまでさまざまな病気を発症した理由が分かった。

「次はどういった病気が発症するのか。いつまで闘病生活が続くのか。どうしてほかの人と同じではないのか」

不安が次から次へと押し寄せてきた。大学を卒業後、社会福祉士として働いてきたが、病気によって続けられないかもしれないという心配もある。

何よりも心細かったのは同じ境遇の人がいないことだった。

「小さな輪を少しずつ広げて」

国内ではほとんど患者が確認されていない病気で、医療関係者も「教科書でしか見たことがない」というほど。ほかの患者の治療法や闘病生活の様子を知ることもできなかった。

「家族らとも違う、同じ病気を持つ人同士だからこそ分かち合えることがある」との思いが強くなり、患者会の結成を決意。難病患者らを支えるNPO法人「大阪難病連」(大阪市)の協力を得て、ホームページにMASの患者の情報を求める案内を出したほか、自身の思いなどをつづったブログやフェイスブックも始めた。こうした活動が実を結び、最近、東海地方に

住む40代の女性患者と知り合うことができた。互いの生活や治療の状況などを話し合うと、相手の苦勞が手に取るように分かり、安心感が生まれた。

有病率が10万～100万人に1人とされ、骨や皮膚などに異変が起きる明確な治療法のない希少疾患「マッキューン・オルブライト症候群(MAS)」と闘う大阪市内の女性(26)が、患者会を立ち上げようと活動している。国内の患者は非常に少ない疾患。それだけに、「同じ境遇の人がいないと不安が募る。今後発症した人にとって、安心できる場所を作りたい」と意気込んでいる。

「今は小さい輪だが、少しずつでも広げていきたい」。5人ほどが集まれば患者会を立ち上げ、仲間とともに、医療費助成などが受けられる厚生労働省の指定難病入りも目指していくつもりだ。

「疾患の認知度が高まれば、早期発見や治療法の発展にもつながる。そうすれば、同じ悩みを抱える人を減らすことができる」

P患者会への問い合わせは、大阪難病連(電)06・6926・4553)へ。

マッキューン・オルブライト症候群 遺伝子変異が原因で、主に0～10歳の小児が発症する病気。出生後、早期に症状が出現することも多い。顔面や頭部などの骨が変形するなどする「線維性骨異形成症」や、皮膚に褐色の色素斑(はん)ができる「カフェオレ斑」、さまざまな内分泌症状などを併発する。それぞれ別個の病気と診断され、発症に気づかないことも多い。根本的な治療法はなく、各症状に対して治療するしかないのが現状だ。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|---------------|----------|-----------------------|------------------------|------------|-----|------|--------------|
| 福岡秀規、 高橋 裕 | 下垂体腫瘍の成因 | 平田結喜緒 | 下垂体診療 マニュアル | 診断と 治療社 | 東京 | 2016 | 61-64 |
| 高橋 裕 | 先端巨大症 | 福井次夫・ 高木誠・ 小室一成 | 今日の治療 指針2018年 度版 | 医学書 籍社 | 東京 | 2017 | in pre ss |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|------------------|----------|-----------|------|
| Yamamoto M, Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Takahashi M, Nishizawa H, Suda K, Bando H, <u>Takahashi Y.</u> | The prevalence of renal cyst in acromegaly. | Internal Med | 55 | 1685-1690 | 2016 |
| Matsumoto R, Izawa M, Fukuoka H, Iguchi G, Odake Y, Yoshida K, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Yamada S, Ogasawara W, <u>Takahashi Y.</u> | Genetic and clinical characteristics of Japanese patients with sporadic somatotropinoma. | Endocrine J | 63 | 953-963 | 2016 |
| Itonaga T, Goto H, Toujigamori M, Ohno Y, Korematsu S, Izumi T, <u>Narumi S.</u> <u>Hasegawa T.</u> <u>Ihara K.</u> | Three-quarters adrenalectomy for infantile-onset Cushing syndrome due to bilateral adrenal hyperplasia in McCune-Albright syndrome. | Hor Res Paediatr | in press | | 2017 |

| | | | | | |
|------|------------------------------------|-----------------------|--------------|-------|------|
| 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 | 71.5 | 63-66 | 2016 |
| 高橋 裕 | 下垂体疾患と糖代謝異常 先端巨大症 | Medical View Point | in p ress | | 2016 |
| 高橋 裕 | 先端巨大症のQOLと生命予後 ホルモンと臨床 | Medicina | in p ress | | 2016 |
| 高橋 裕 | 内分泌疾患を診きわめる 先端巨大症 | Medicina | in p ress | | 2016 |