

2. Gorlin 症候群の疫学調査

内川 英紀、遠藤 真美子

千葉大学医学部附属病院 小児科

全国調査 概要

【目的】本邦におけるGorlin症候群の実態把握

第1次調査

- 500床以上の施設
 - ・小児科/遺伝科
 - ・歯科口腔外科
 - ・皮膚科
 - ・脳神経外科
- 専門医認定施設

Gorlin症候群に関するアンケート調査票

施設名: _____ 施設 別: _____

〒 _____

〒 _____

(1) 貴科において、Gorlin症候群症例 (または疑い例) を診察されていますか。
あり () 無し ()

※注: (1)で「あり」を選択した施設にのみ、この質問naireを送付させていただきます (必ずお返願ください)。

(2) 年齢
0-9歳 () 10-19歳 ()
20-29歳 () 30-39歳 () 40歳以上 ()

(3) 診断確定
確定 () 高度疑い () 軽度疑い ()
未確定 () 診断不明 () その他 ()

(4) 遺伝子検査を行った施設はありますか。
あり () 無し ()

ご回答、誠にありがとうございます。

第2次調査

- ・第1次調査「症例あり」の施設
- ・既に把握している施設

1938
施設

有効回答率

57.8%

あり:147施設
のべ311人

なし:960施設

回答:67施設
(41.9%)
患者数157名

第1次調査 概要

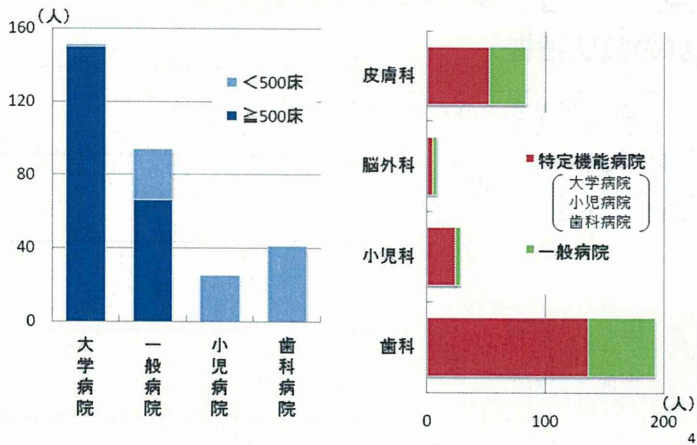
調査時期 2009年10月

	全体	歯科 口腔外科	小児科 遺伝科	脳外科	皮膚科
送付施設数	1938	424	428	483	603
有効回答施設数	1107	213	306	246	342
回答率(%)	57.8	51.6	72.3	50.9	56.7
患者数 (施設数)	311 (147)	192 (77)	28 (12)	8 (6)	83 (52)

Gorlin症候群 患者分布



病院種別患者数



全国調査 概要

【目的】本邦におけるGorlin症候群の実態把握

第1次調査

- 500床以上の施設
 - ・小児科/遺伝科
 - ・歯科口腔外科
 - ・皮膚科
 - ・脳神経外科
- 専門医認定施設

1938
施設

有効回答率
57.8%

あり:147施設
のべ311人

なし:960施設

第2次調査

- ・第1次調査
「症例あり」の施設
- ・既に把握している施設

回答:67施設
(41.9%)
患者数157名

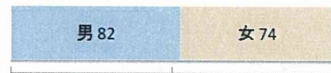
第2次調査 概要

調査時期 2010年1月

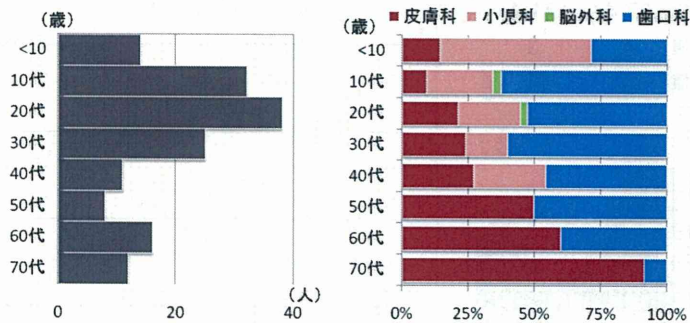
	全体	歯科 口腔外科	小児科 遺伝科	脳神経 外科	皮膚科	神経 内科
送付 施設数	159	78	22	7	51	1
回答 施設数	67	27	13	2	24	1
回答率 (%)	41.9	40.3	59.1	28.6	47.1	100
患者数	157	75	32	2	46	1

6

性別



年齢分布



7

Kimonisの診断基準

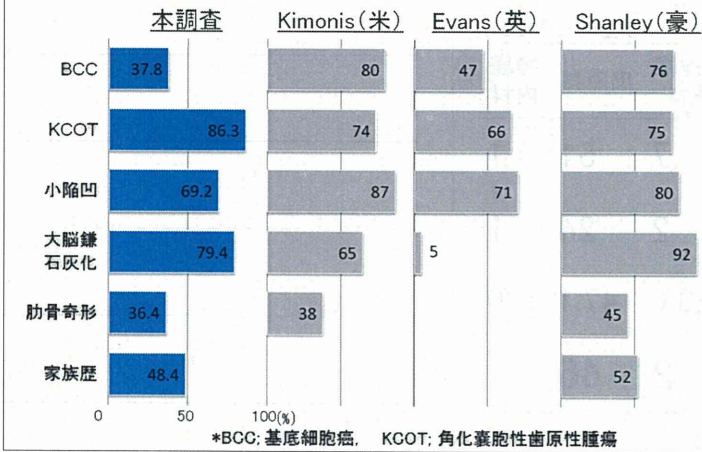
(Kimonis; Am J Med Genet 1997)

大項目	小項目
1. 基底細胞がん(BCC)	1. 大頭症
2. 角化嚢胞性歯原性腫瘍 (KCOT)	2. 特異顔貌・小奇形
3. 手掌・足底陥凹	3. 骨格奇形(肩、胸郭、指趾)
4. 大脳鎌石灰化	4. 放射線学的異常
5. 肋骨変形	5. 卵巣線維腫
6. 家族歴	6. 髄芽腫

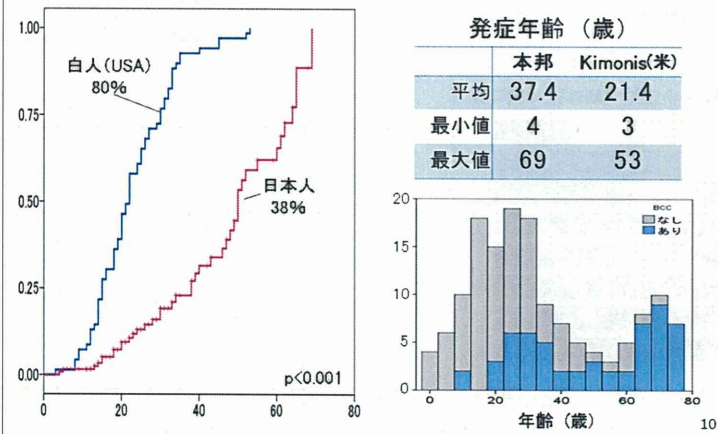
《確定診断》 大2コ or 大1コ+小2コ

8

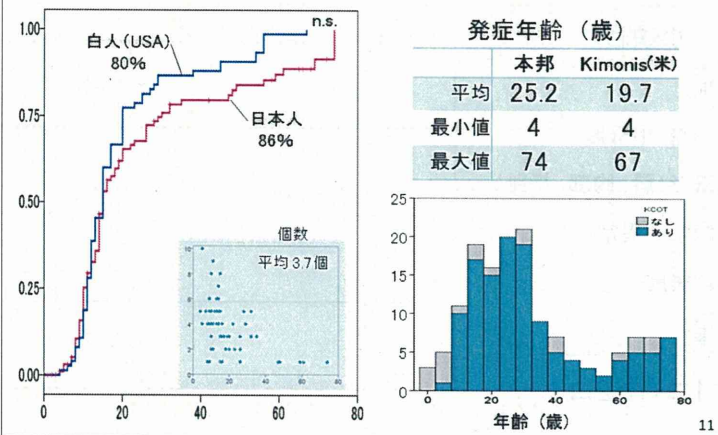
Kimonis項目の比較 (大項目)



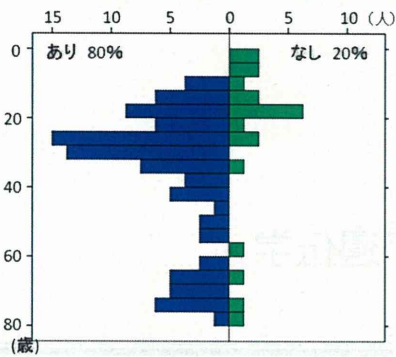
基底細胞癌



角化嚢胞性歯原性腫瘍



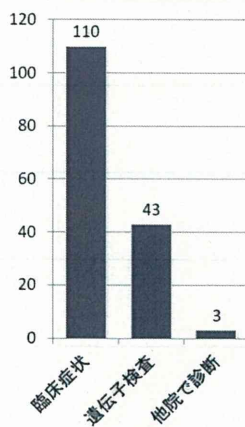
大脳鎌石灰化



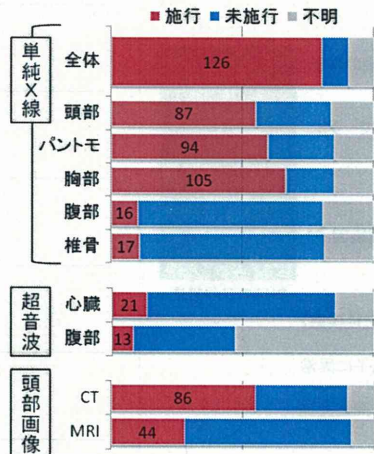
	あり	なし
平均年齢	36.2	25.5
SD	19.47	23.43
中央値	30歳	17歳
最小	8歳	

12

診断方法



検査



13

まとめ

- 全国にGorlin症候群患者311名が確認された
- 基底細胞がんの発症頻度は欧米より少なく発症年齢は遅かった
- 角化嚢胞性菌原性腫瘍の頻度は既報よりやや高く、発症年齢は差がなかった
- 大脳鎌石灰化は最小年齢が8歳であり、幼少期での診断には指標にならない

14

3. Gorlin 症候群と遺伝子変異

宮下 俊之

北里大学医学部 分子遺伝学

遺伝と遺伝子

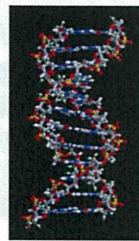
遺伝子とは

生き物の体を作る設計図に相当し、細胞のなかにある生き物の体を作る設計図

DNAという物質からなる

DNAは、A、T、G、Cという4種類の塩基が一定の配列順序で一列に並んだ鎖状の構造の物質である(二重らせん構造)

ヒトは2万数千個の遺伝子を持っている



DNAの立体構造

病気と遺伝子

ほとんど全ての病気は、体質(遺伝因子)と病原体、環境(環境因子)の両者が組み合わされて起こる

Gorlin症候群

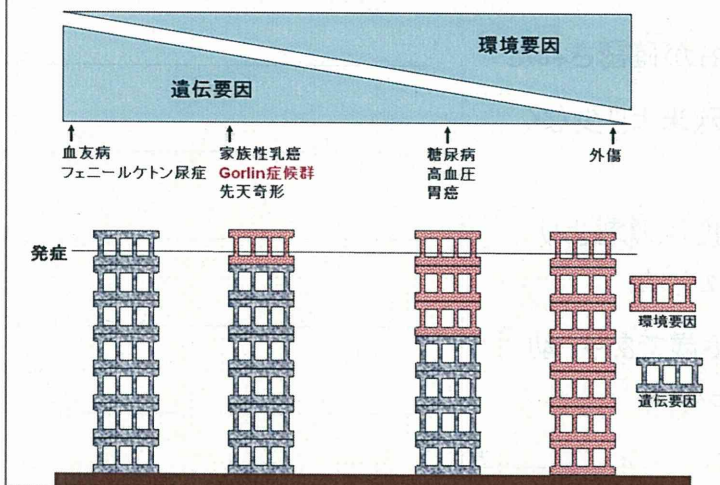
PTCH1という遺伝子の異常が主因になって起こる病気(遺伝性疾患)のひとつ

遺伝子は父親と母親から半分ずつ受け継ぐが、片方の遺伝子に異常があるだけで発症する病気(優性遺伝病)である

親の遺伝子に全く異常がないのに、精子や卵子の遺伝子に突然変異が生じて病気になる場合もある

1

病気と遺伝子



遺伝子解析に伴う利益と不利益

不利益

万が一の個人情報の漏洩による不利益 → 機密保持の徹底、匿名化
 遺伝子解析(結果)に関する不安 → 遺伝カウンセリング
 採血時の苦痛(痛み)

利益

遺伝子変異がある場合ほぼ確実にGorlin症候群が発症するが(highly penetrant)、出現する臨床症状は様々である(wide variation in expressivity) うえに、臨床症状の一部は年齢依存的に発症する(小児期には診断が困難な場合がある)

→ 診断基準を満たすまでの臨床症状の出現を待たず診断が可能

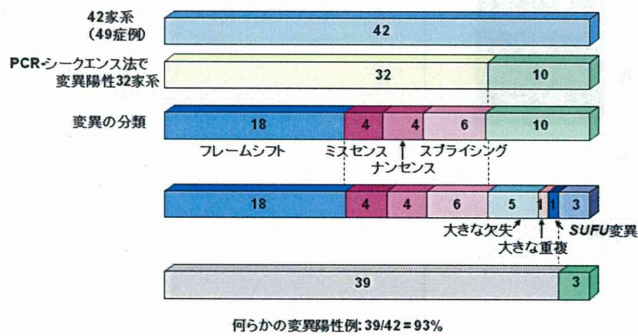
変異が陽性であった場合

不要な紫外線や放射線照射を避けることである程度皮膚がんの予防が可能
 注意深く経過観察することで各種腫瘍の早期発見、早期治療が可能となる

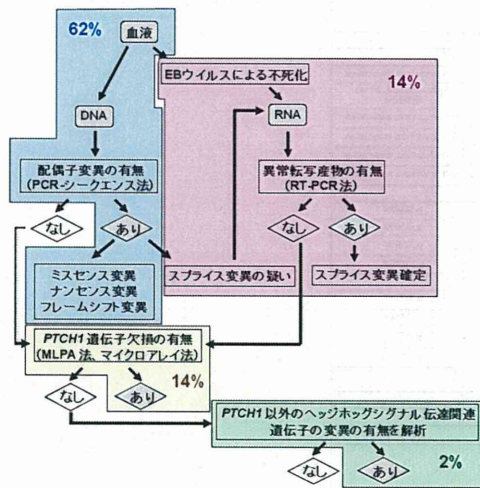
家系の有する変異が陰性であった場合

全く普通に日常生活を送ることができる

NBCCSで検出された遺伝子変異



遺伝子解析の手順



遺伝子変異の種類と難易度

- } フレームシフト変異
ナンセンス変異
 ⇒ 52%
最も簡単に同定できる変異(難易度★)
- ミスセンス変異
 ⇒ 10%
変異の意味づけ(本当にこの変異が原因で発症しているのか)が難しい場合もある(難易度★★)
- スプライス変異
 ⇒ 14%
RNAの解析が必要になるとやや厄介な解析となる(難易度★★)
- 大きな欠失や重複を伴う変異
 ⇒ 14%
通常の方法では同定できずMLPA法、マイクロアレイ法といった高価な検査法が必須(難易度★★★)

遺伝子変異の種類

ぼくの にわに あかい ばらが さいた。



ぼくの にわに あおい ばらが さいた。 ミスセンス変異



ぼくの にわに。 あかい ばらが さいた。 ナンセンス変異

ぼくの にわあ かいば らがさ いた。 フレームシフト変異



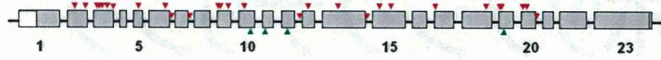
遺伝子欠失

遺伝子解析の結果

PTCH1

patient	exon	mutation	effect on coding	patient	exon	mutation	effect on coding
Deletion, Insertion, Duplication				Splicing			
G56	2	c.290dupA	Frameshift, truncation	G17	Exon 3	c.584G>A	Splice variant, truncation
G40	3	c.279delC	Frameshift, truncation	G9	Intron 6	c.945+5G>T	Splice variant, 29 aa deletion
G15	3	c.459delT	Frameshift, truncation	G29	Intron 7	c.1067+1G>C	Splice variant, truncation
G28	3	c.479_482delAGAC	Frameshift, truncation	G62	Intron 12	c.1729-1G>C	Splice variant, truncation
G38	5	c.714_715delGG	Frameshift, truncation	G57	Intron 14	c.2250+2T>A	Splice variant, truncation
G1	6	c.915delC	Frameshift, truncation	G59	Intron 20	c.3449+1G>A	Splice variant, truncation
G65	9	c.1221delT	Frameshift, truncation	Nonsense			
G4	9	c.1261_1262insT	Frameshift, truncation	G37	9	c.1346T>G	p.M449R
G14	10	c.1416_1419dupTGGC	Frameshift, truncation	G8	11	c.1526G>A	p.G509D
G31	10	c.1472delT	Frameshift, truncation	G34	12	c.1645T>A	p.N555K
G53	13	c.1787dupT	Frameshift, truncation	G32	19	c.3257T>G	p.L1096R
G3	14	c.2011delC	Frameshift, truncation	Nonsense			
G21	17	c.2724_2725insT	Frameshift, truncation	G46	2	c.387G>A	p.W129X
G11	18	c.3130_3131dupGC	Frameshift, truncation	G25	3	c.559C>T	p.O184X
G23	19	c.3203_3204insT	Frameshift, truncation	G41	15	c.2308C>T	p.R770X
G44	19	c.3209_3217del9insA	Frameshift, truncation	G26	15	c.2446C>T	p.O816X
G30	20	c.3325_3328dupGGCG	Frameshift, truncation	SUFU			
G20	20	c.3364_3365delAT	Frameshift, truncation	patient	exon	mutation	effect on coding
G5	1-24	entire gene deletion	Del(pq21.31-22.31)	Nonsense			
G10	1-24	entire gene deletion	inv(p)(q21.2q23.31)	G61	4	c.550C>T	p.R184D>X
G19	1-24	entire gene deletion					
G35	1-24	entire gene deletion					
G36	1-24	entire gene deletion					
G59	10-17	tandem duplication					

PTCH1遺伝子変異の分布



- ▼ ナンセンス変異、フレームシフト変異、スプライシング変異
- ▲ ミスセンス変異

エキソン2からエキソン20まで満遍なく変異が認められ、変異のホットスポット (変異が集中している場所) は見られなかった。



4. ヘッジホッグシグナリング

中野 芳朗

兵庫医科大学 遺伝学

ヘッジホッグシグナリング

中野 芳朗
兵庫医科大学 遺伝学



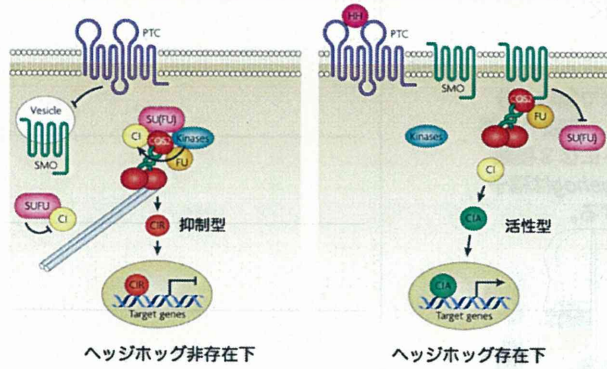
1

Gorlin症候群とヘッジホッグ情報伝達系

- Gorlin 症候群の責任遺伝子は**PTCH1**
- 中国の一家系で**PTCH2**の異常
J Med Genet 45 303-308. (2007)
- 一家系で**Suppressor of fused (SUFU)**の異常
Am J Med Genet.A 149A 1539-1543. (2009)

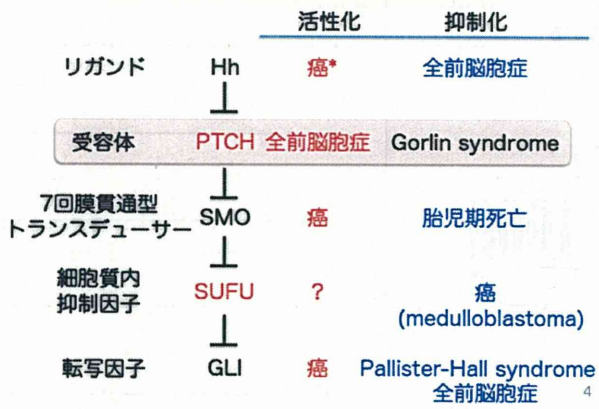
2

シヨウジョウバエにおけるヘッジホッグ情報伝達系

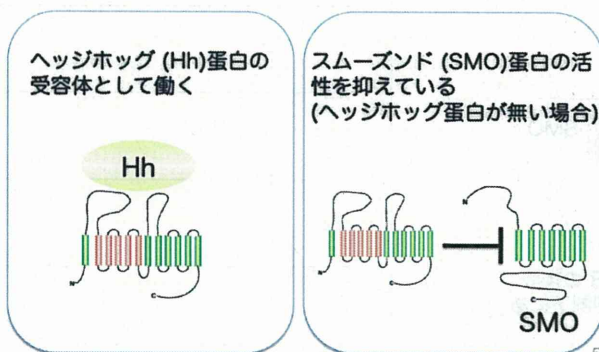


Nature Rev. Genet. 11, 331- 344. (2010) 3

ヘッジホッグ情報伝達系と疾患



PTCH蛋白の二つの機能



5

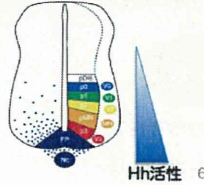
PTCH蛋白の二つの機能

1、ヘッジホッグ (Hh)蛋白の受容体として働く

ヘッジホッグの機能

初期発生から成体における幹細胞の分化維持まで関わる分泌性蛋白で、**モルフォゲン**として知られており、四肢や神経管など多くの器官の発生分化に関与する。ヒトには3種類のヘッジホッグ遺伝子が存在し、*desert hedgehog*は精子形成に、*indian hedgehog*は骨の生育に関与する。

*sonic hedgehog*は神経管における細胞分化、肢の前後軸の決定、消化管の分化など、最も多くの機能を有していることが知られている。



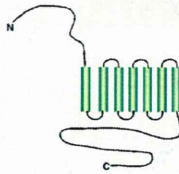
Hh活性 6

PTCH蛋白の二つの機能

2、スムーズド (SMO)蛋白の活性を抑えている

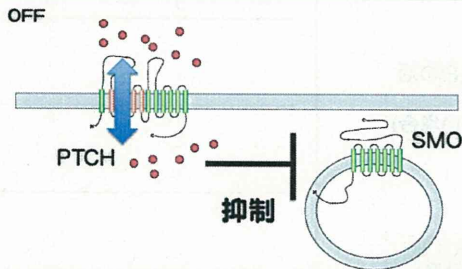
スムーズドとは

7回膜貫通型の蛋白で、PTCHの下流に存在する。PKA、CKI、GSK3、GRK2などによりリン酸化され、立体構造の変化により活性化すると考えられている。癌においてミスセンス変異による活性化が知られている。サイクロバミンなど多くのヘッジホッグ伝達系の阻害剤がスムーズドを標的としている。



7

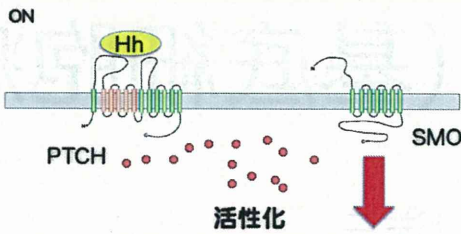
PTCHがSMOを抑制する仕組みは？
Hh非存在下



PTCH蛋白はSMO蛋白の活性化に必要な分子の排除を行なっているのではと考えられている。抑制下にあるSMO蛋白は細胞内vesicleに存在する。

8

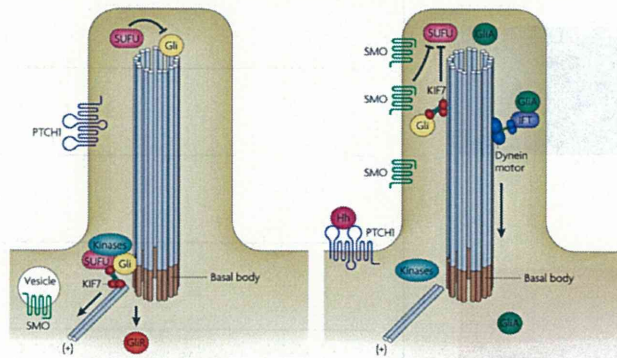
PTCHがSMOを抑制する仕組みは？
Hh存在下



Hh蛋白がPTCHに結合することによりPTCHのトランスポート機能が抑制される。その結果SMO活性化分子の供給が行なわれ、活性化されたSMO蛋白は細胞膜に移動すると考えられている。

9

哺乳類におけるヘッジホッグ情報伝達系



Nature Rev. Genet. 11, 331- 344. (2010)

10

Hh-PTCH-SMOにおいて未解決の問題

- ・ Hh蛋白移動のメカニズム
- ・ PTCHによるHhの量を認識するメカニズム
- ・ PTCHによるSMO抑制のメカニズム
- ・ SMO活性化のメカニズム

Gorlin症候群において未解決の問題

- ・ 病徴の組織特異性
- ・ 腫瘍発症のメカニズム
- ・ 腫瘍発症に関与する遺伝的要因
(腫瘍の種類、発症年齢、人種など)

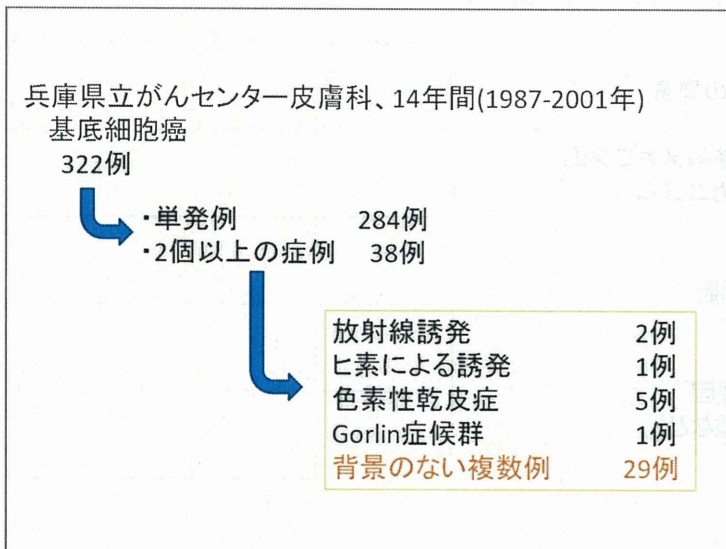
11

5. Gorlin 症候群の診療

a) 皮膚疾患（基底細胞癌）

村田 洋三

兵庫県立がんセンター 皮膚科



背景のない複数例29例の単純統計

年齢	性別	基底細胞癌の個数
40才代 3例	男性 17例	2個 22例
50才代 3例	女性 12例	3個 4例
60才代 9例		4個 2例
70才代 6例		7個 1例
80才代 6例		
90才代 2例		

単発の症例と同様の分布

背景のない複数例29例の発生部位

単発例の発生部位	
頭・顔	223例
躯幹	41例
四肢	20例

2個の場合

♥同一部位

頭・顔に2個 16例
 躯幹に2個 1例

♥異なる部位

頭・顔と四肢 1例
 頭・顔と躯幹 2例
 躯幹と四肢 2例

3個の場合

頭・顔に3個 3例
 頭・顔に2個と躯幹1個 1例

4個の場合

頭・顔に4個 2例

7個の場合(1例)

頭・顔に5個と四肢に2個

背景のない複数例29例の発生部位

	頭・顔に1個あり、他に1個別にある基底細胞癌の部位	単発
頭・顔	16例 (84%)	223例(79%)
躯幹	2例 (11%)	41例(14%)
四肢	1例 (5%)	20例(7%)

➡ 2つ目の発生部位は独立事象的！

複数発生の時間経過

	初診時は単発 →後に新発生	初診時既に複数(19例) →後に更に新発生
1年以内	4個	3個
1年後	4個	
2年後		1個
3年後		
4年後	2個	
5年後		
6年後		
7年後	1個	
8年後		
9年後	1個	
合計	10例(12個)	3例(4個)

新たな基底細胞癌の発生頻度

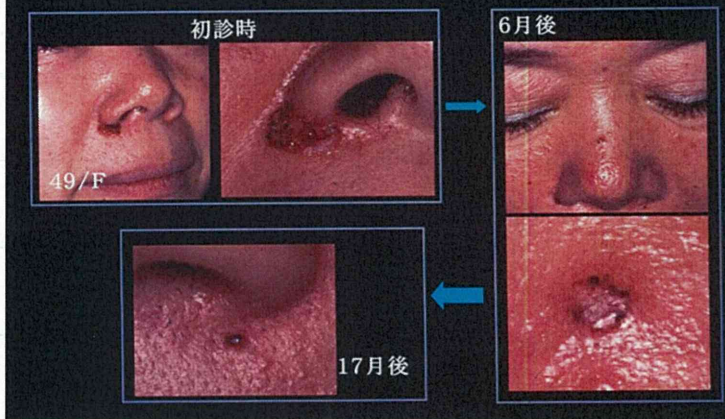
単発で終始した284例と総計し、
 $10 \div (10 + 284) = 3.4\%$ $3 \div 19 = 16\%$

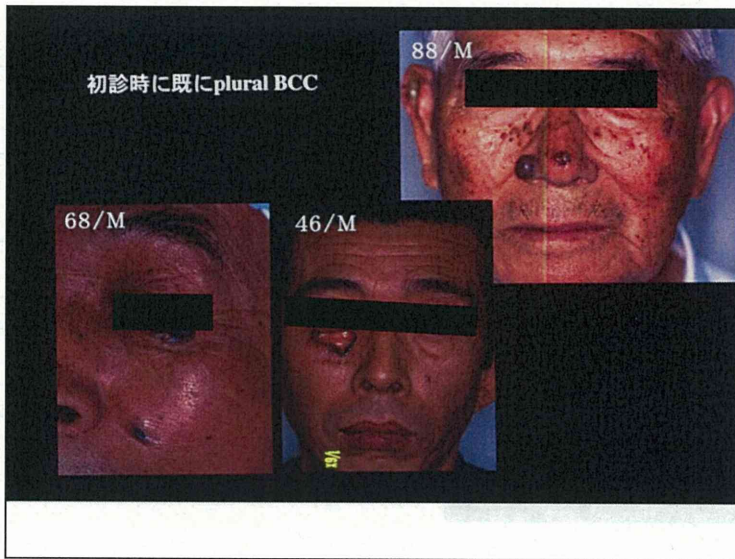
アメリカでの一般人口で基底細胞癌の発生率は0.19%

初診時は単発→follow中にanother BCC

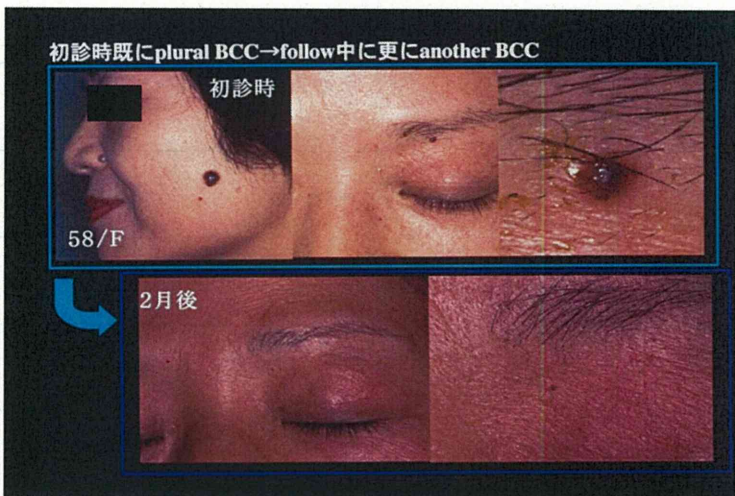


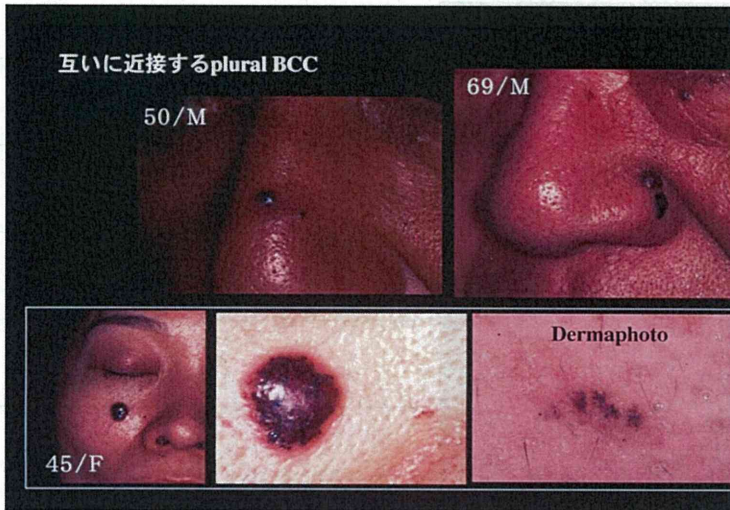
初診時は単発→follow中にanother BCC











【まとめ】

- ① 基底細胞癌を1個発生した症例は、新たな基底細胞癌を発生するリスクが高い。
- ② 初診時に既に、複数個の基底細胞癌の症例は更に新たな基底細胞癌を発生するリスクが、より高い。
- ③ 2つ目の基底細胞癌の発生部位は、単発の基底細胞癌の発生部位と同じパターンを示す。
- ④ 近接部位に複数の基底細胞癌が発生する傾向がある。

【考え】

一般に基底細胞癌の誘引は紫外線とされている。しかし、③、④からは、紫外線以外に、遺伝的背景の存在が示唆される。

基底細胞癌



5. Gorlin 症候群の診療

b) 歯科口腔外科疾患

野口 一馬

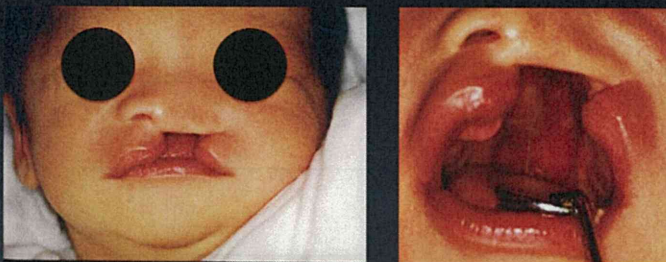
兵庫医科大学 歯科口腔外科学

Gorlin症候群患者にみられる口腔疾患

- 唇顎口蓋裂
出生時の先天異常
通常で500人に1人
Gorlin症候群患者では10~20%で発生？（アジア人種）
- 角化嚢胞性歯原性腫瘍(KCOT)
顎骨内に発生する良性腫瘍の中で最も多い
80~90%のNBCCS患者に発生
25~40%に埋伏歯が存在
全KCOTの4~6%はGorlin症候群
(Gonzalez-Alva et al. J Oral Sci. 2008)

その他に、高口蓋・上顎劣成長・下顎過形成など

Gorlin症候群患者の唇顎口蓋裂



症候性と非症候性の唇顎口蓋裂患者に表現系の差はない

唇顎口蓋裂

- 世界的には1/700の発生頻度だが、Native American やアジア人種では1/500と高率であるのに対し、Africanでは1/2500と極めて発生頻度が低くなる。

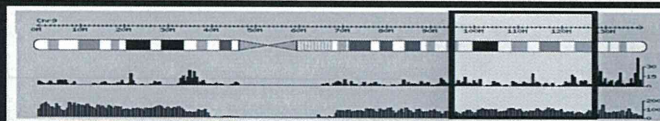
(Mossey PA and Little J. Epidemiology of oral clefts: a international perspective. In "Cleft Lip and Palate From Origin to Treatment" 2002)

- 最近まで9q21の変異が原因とされてきた。

(Marazita ML, et al. Genome scan, fine-mapping, and candidate gene analysis of non-syndromic cleft lip with or without cleft palate reveals phenotype specific differences in linkage and association results. Hum Hered 2009;76:404-416)

- SNPを用いたUSA・スペイン・トルコ・グアテマラ・中国における合同研究では9q22.3-34.1に~45%の原因があることが確認された。

(Letra A et al. Follow-up association studies of chromosome region 9q and nonsyndromic cleft lip/palate. Am J Med Genet 2010;152A(7):1701-10)



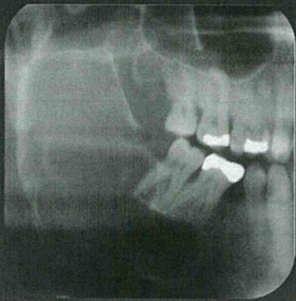
Details of the SNPs investigated in the study.

SNP No.	SNP Name	Chromosome Region	Base Position	Mapping from SNP Location	Mapping Gene	Function	Base Change
1	rs107965	9q22.32	9798951	979797	PTN39	protein tyrosine phosphatase	MC
2	rs2219487	9q22.32	9797917	979797	PTN39	protein tyrosine phosphatase	MC
3	rs207968	9q22.32	9797968	979797	PTN39	protein tyrosine phosphatase	MC
4	rs4411226	9q22.32	9799314	979797	PTN39	protein tyrosine phosphatase	MC
5	rs108871	9q22.31	9807901	979827	PTN39	protein tyrosine phosphatase	MC
6	rs177628	9q22.31	9807901	979827	PTN39	protein tyrosine phosphatase	MC
7	rs1088481	9q22.31	9807901	979827	PTN39	protein tyrosine phosphatase	MC
8	rs209464	9q22.31	98081278	979797	PTN39	protein tyrosine phosphatase	MC
9	rs1088577	9q22.31	9807901	979827	PTN39	protein tyrosine phosphatase	MC
10	rs184111	9q22.31	98081278	979797	PTN39	protein tyrosine phosphatase	MC
11	rs1732028	9q22.31	98081278	979797	PTN39	protein tyrosine phosphatase	MC
12	rs1088577	9q22.31	9807901	979827	PTN39	protein tyrosine phosphatase	MC
13	rs1448576	9q22.31	98081278	979797	PTN39	protein tyrosine phosphatase	MC
14	rs1088577	9q22.31	9807901	979827	PTN39	protein tyrosine phosphatase	MC
15	rs1088577	9q22.31	9807901	979827	PTN39	protein tyrosine phosphatase	MC
16	rs1088577	9q22.31	9807901	979827	PTN39	protein tyrosine phosphatase	MC
17	rs1088577	9q22.31	9807901	979827	PTN39	protein tyrosine phosphatase	MC
18	rs1088577	9q22.31	9807901	979827	PTN39	protein tyrosine phosphatase	MC
19	rs1088577	9q22.31	9807901	979827	PTN39	protein tyrosine phosphatase	MC
20	rs1088577	9q22.31	9807901	979827	PTN39	protein tyrosine phosphatase	MC
21	rs1088577	9q22.31	9807901	979827	PTN39	protein tyrosine phosphatase	MC
22	rs1088577	9q22.31	9807901	979827	PTN39	protein tyrosine phosphatase	MC
23	rs1088577	9q22.31	9807901	979827	PTN39	protein tyrosine phosphatase	MC
24	rs1088577	9q22.31	9807901	979827	PTN39	protein tyrosine phosphatase	MC
25	rs1088577	9q22.31	9807901	979827	PTN39	protein tyrosine phosphatase	MC
26	rs1088577	9q22.31	9807901	979827	PTN39	protein tyrosine phosphatase	MC
27	rs1088577	9q22.31	9807901	979827	PTN39	protein tyrosine phosphatase	MC
28	rs1088577	9q22.31	9807901	979827	PTN39	protein tyrosine phosphatase	MC
29	rs1088577	9q22.31	9807901	979827	PTN39	protein tyrosine phosphatase	MC
30	rs1088577	9q22.31	9807901	979827	PTN39	protein tyrosine phosphatase	MC

(Letra A et al. Follow-up association studies of chromosome region 9q and nonsyndromic cleft lip/palate. Am J Med Genet 2010;152A(7):1701-10)

角化嚢胞性歯原性腫瘍・KCOT(臨床像)

- 歯原性腫瘍全体の4~12%を占める良性腫瘍
- 顎骨内における組織破壊は顕著
- 局所再発も高頻度
- 顎骨内にX線透過性の辺縁明瞭な病変を認める
- 下顎が上顎に比べて好発 (65~83%)



Mendes RA, Carvalho JFC, and van der Waal I.
"Characterization and management of the keratocystic odontogenic tumor in relation to its histopathological and biological features."
Oral Oncol. 2010