

図9 遺伝性放射線高感受性疾患



図10 閾値なし直線モデル

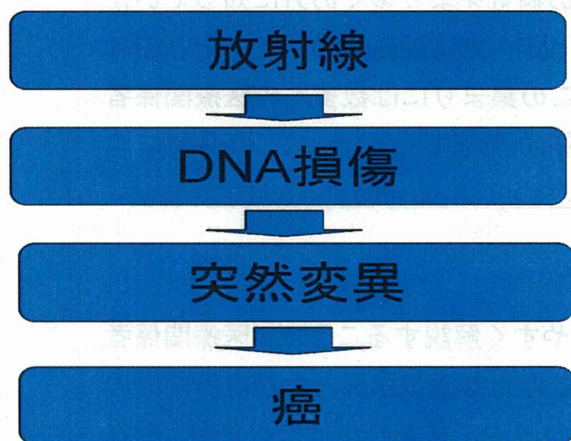


図11 発癌に至る過程と生体防御機能

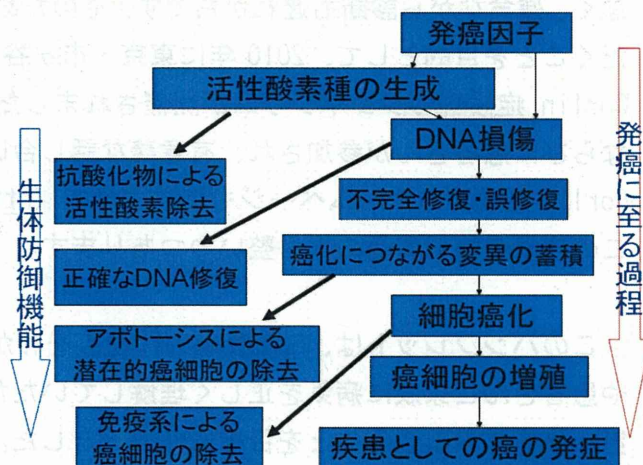
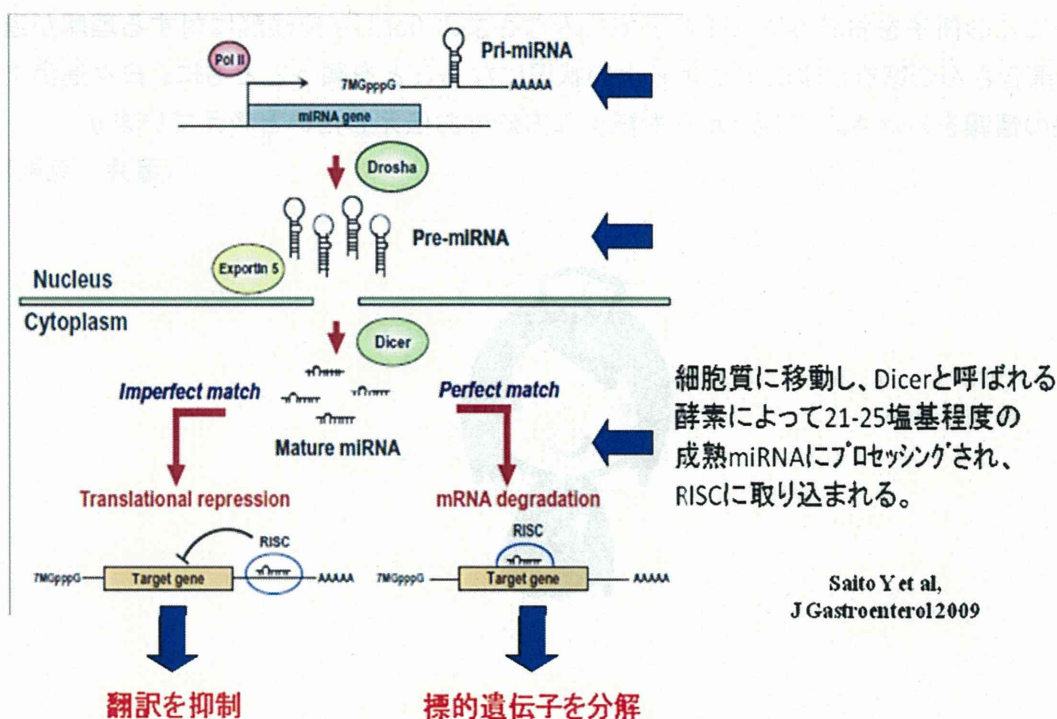


図12 マイクロRNA発生の分子機構



## 6. Gorlin 症候群の今後

Gorlin 症候群ではその臨床症状が特徴的であるため、必要最低限の検査をすることで正しく診断することができます。そして早期に診断して早期に対処すれば、健康被害を最少に抑えることが十分できる疾患です。また近い将来、市場に登場してくるであろう抗腫瘍薬を適切に使用することで、患者さんの QOL の改善や医療費の抑制も期待することができます。

それにも関わらず現状では Gorlin 症候群の社会的かつ医療的認知は必ずしも十分でなく、残念ながら診断も遅れがちです。そのためこの病気をより多くの方に知っていただくことを目的として、2010 年に東京・市ヶ谷で、2011 年に関西・神戸で、それぞれ Gorlin 症候群のシンポジウムが開催されました。この集まりには数多くの医療関係者ならびに患者さんが参加され、有意義な話し合いが持たれました。そして 2010 年には Gorlin 症候群のホームページも作成されて (<http://gorlin.chibadai-shonika.net/>) この疾患の情報発信の場も整いつつあります。

このパンフレットは、この疾患の問題点をわかりやすく解説することで、医療関係者や患者さんご家族に病気を正しく理解していただき、新たな医療状況および患者関係の第一歩を踏み出せることを目標に作成しました。わかりやすさを心がけましたが、それでも専門的な言葉がありやや難しい部分もあるかもしれません。今後より理解されやすいものに作りかえてゆく予定ですので、お気づきの点がございましたら、どうぞ遠慮なくご意見をお寄せください。

最後にこの冊子をお読みになることで、みなさまの Gorlin 症候群に対する理解が進んで、患者さんご家族が少しでもよりよい状況になることを願うとともに、日々進歩する医療の情報をみなさんにこれからも様々な方法でお伝えしたいと考えています。

(藤井 克則)




Gorlin 症候群のホームページができました！

<http://gorlin.chibadai-shonika.net/>



- HOME ▶
- Gorlin 症候群とは ▶
- 研究内容 ▶
- メンバー紹介 ▶
- 研究班の活動 ▶
- アクセス・連絡先 ▶
- リンク ▶

 **千葉大学**  
千葉大学大学院医学研究院  
医学部

### 研究概要

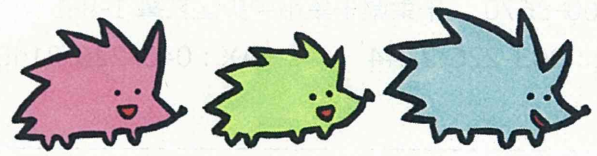
Gorlin 症候群は、1960 年アメリカの Gorlin 博士によって報告された先天性奇形症候群です。肋骨奇形や手掌足底の小陥凹等の先天奇形と、顎骨嚢胞や基底細胞癌等の高発癌性を特徴とする疾患であり、現在日本には 300 名の患者さんがおられることが分かっています。近年の研究により PTCH1 遺伝子異常によってこの疾患が発症することがわかり、腫瘍に対する新しい治療法も提案されています。このホームページでは Gorlin 症候群をわかりやすく解説することでこの病気を正しく理解するとともに、新しい情報を提供することを目的としています。



### トピックス

- 第2回Gorlin症候群シンポジウムの詳細が決まりました  
平成24年1月21日(土)午後1時より、第2回Gorlin症候群シンポジウムを兵庫医療大学講堂(神戸)にて開催します。日本のGorlin症候群の特徴、研究の進捗状況、皮膚科・脳外科・歯科口腔外科・小児科・カウンセリング科の各科より診療内容の報告があります。多数のご参加をお待ちしています。(2011年12月7日)
- Gorlin症候群のリーフレット(冊子)を配布します  
第2回Gorlin症候群シンポジウム(神戸)にて、Gorlin症候群のリーフレット(冊子)を配布します。Gorlin症候群がどのような病気で、どんな対処が可能なのかわかりやすく書

ご意見がございましたら事務局までお寄せください  
よろしくお祈りします



平成 23 年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
「Gorlin 症候群の病態解明と治療法確立のための臨床的研究」班  
(課題番号 H22-難治-一般-120)

【研究代表者】

藤井 克則 千葉大学大学院医学研究院小児病態学 講師

【研究分担者】

宮下 俊之 北里大学医学部分子遺伝学 教授

斎藤加代子 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 所長・教授

杉田 克生 千葉大学教育学部基礎医科学 教授

野口 一馬 兵庫医科大学歯科口腔外科学 講師

【研究協力者】

内川 英紀 千葉大学医学部附属病院 助教

塩 浜 直 千葉大学大学院医学研究院 大学院生

水落 弘美 千葉大学大学院医学研究院 大学院生

田中 健史 千葉大学大学院医学研究院 環境影響生化学 助教

事務局 国立大学法人 千葉大学大学院医学研究院小児病態学  
藤井 克則 内川 英紀  
〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1  
TEL : 043-226-2144 FAX : 043-226-2145

# ヘッジホッグシグナルと脳腫瘍

塩浜 直<sup>1)</sup>, 内川英紀<sup>1)</sup>, 水落弘美<sup>1)</sup>, 宮下俊之<sup>2)</sup>, 藤井克則<sup>1)</sup>

Tadashi SHIOHAMA, Hideki UCHIKAWA, Hiromi MIZUOCHI, Toshiyuki MIYASHITA, Katsunori FUJII

1) 千葉大学大学院医学研究院小児病態学  
2) 北里大学医学部分子遺伝学

ヘッジホッグシグナルは、形態形成と細胞増殖において中核的な役割を果たし、特に髄芽腫や基底細胞癌などの腫瘍形成において治療標的となる重要な経路である。Gorlin 症候群（母斑基底細胞癌症候群）は、ヘッジホッグ受容体である PTCH 遺伝子の異常により生じる先天性奇形症候群であり、肋骨異常、手掌足底小陥凹、大脳鎌の石灰化を主とした多彩な身体奇形と角化嚢胞性歯原性腫瘍、髄芽腫、基底細胞癌などの易腫瘍形成を特徴とする。Gorlin 症候群では髄芽腫に対する全脊髄照射により二次性に基底細胞癌を生じるため注意が必要である。現在、同経路を阻害する低分子化合物の臨床応用が進んでおり、髄芽腫で効果が報告されている。したがって脳腫瘍の治療においてもヘッジホッグ経路を理解することが望ましい。

**Key Words:** ヘッジホッグシグナル, Gorlin 症候群, 髄芽腫, 基底細胞癌, 分子標的療法

## I. はじめに

ヘッジホッグシグナルは胎生期の形態形成と細胞増殖を担う経路である。すなわち胎生期の本経路の異常では Gorlin 症候群をはじめとする奇形症候群を来し、出生後においては同経路の活性化が髄芽腫や基底細胞癌などの腫瘍形成において中核的な役割を果たしている。さらに同経路の阻害剤は臨床でも抗腫瘍作用を示し、すでに髄芽腫などの悪性腫瘍に対する低分子化合物治療による臨床試験が始まっている。したがって同経路を理解することは脳腫瘍の診療にあたる読者にも重要と考える。腫瘍形成との関連性という本稿の主旨に沿って、①ヘッジホッグシグナルと発癌の関連性、②髄芽腫の治療において重要な疾患である Gorlin

症候群について、③ヘッジホッグシグナルに対する分子標的療法の3点に分けて概説する。

## II. ヘッジホッグシグナルと発癌

まずヘッジホッグシグナル発見の経緯から述べる。1970年代後半に Lewis らによりショウジョウバエの研究が行われ、発生過程において特定の遺伝子群が順次発現することにより形態形成が調節されていることが明らかになった<sup>1, 2)</sup>。すなわちヒトを含めた生物の形態形成はギャップ遺伝子群による前後軸形成、ペアルール遺伝子群による体節の位置決定、セグメントポラリティ遺伝子群による体節の区画化という普遍的な過程を経て成り立っている。伝達経路の主要なリガンドであるヘッジホッグと、その受容体である patched は

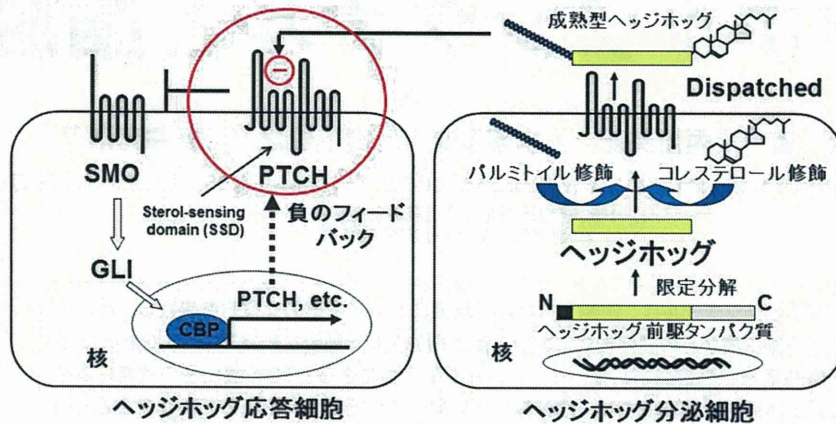


図1 ヘッジホッグシグナル (ヒト) (文献18より許可を得て転載)

ヘッジホッグタンパクは分泌細胞内で限定分解を受けた後、C末端にコレステロール修飾を、N末端にパルミトイル修飾を受けて、Dispatchedを経由して細胞外に放出される。ヘッジホッグ応答細胞では、ヘッジホッグが受容体のPTCHに結合するとSMOの抑制が解除され、転写制御因子であるGLI1を介してPTCH遺伝子等の転写が亢進する。産生されたPTCHは負のフィードバック機構によりシグナルを制御する。簡潔にするため primary cilia は省略した。

セグメントポラリティ遺伝子群に含まれる。ヘッジホッグ遺伝子を変異させたショウジョウバエは、通常腹側に局在した縞状の歯状突起が全身に分布し、表現型がハリネズミ (ヘッジホッグ) のようになることが、その名前の由来となっている。ヒトにおいては、胎生期からのヘッジホッグ伝達経路の異常は Gorlin 症候群を初めとする奇形症候群の原因となり、その一方で出生後には基底細胞癌<sup>3, 4)</sup>や髄芽腫<sup>5, 6)</sup>、消化管腫瘍<sup>7)</sup>などの悪性腫瘍の発生に深く関与している。

次にヘッジホッグシグナルについて概説する(図1)。ヘッジホッグタンパクは分泌細胞内で合成後に自己分解 (auto-processing) を行い、N末端でパルミトイル修飾を、C末端でコレステロー

ル修飾を受け、Dispatchedを経由して細胞外に放出される。リガンドであるヘッジホッグは哺乳類では3種類のホモログ (sonic hedgehog : SHH, Indian hedgehog : IHH, desert hedgehog : DHH) が知られており、特にSHHが生物学的に最も重要である。ヘッジホッグは応答細胞に発現している12回膜貫通型タンパクの Patched1 (PTCH1) を受容体としている。ヘッジホッグが未結合のときには、PTCHは隣接する7回膜貫通型タンパクの Smoothed (SMO) が細胞膜へ局在化するのを抑制し、下流のシグナルはOFFの状態になっている。しかしヘッジホッグがPTCHに結合すると、SMOの抑制が解除され細胞膜に移行することで下流の転写調節因子

である Gli (GLI) が活性化し、核内に移行する。最終的に CRE 結合蛋白質 (CBP) により PTCH や GLI などの転写活性が亢進する。さらに転写活性された PTCH によりヘッジホッグシグナルは負のフィードバックを受ける。

最近の研究により PTCH による SMO 抑制において、細胞から線毛上に突出した細胞内器官である primary cilia がきわめて重要な役割を果たすことが判明した<sup>8)</sup>。すなわち PTCH による抑制が外れた SMO は、細胞膜に単純に局在化するのではなく primary cilia に沿って局在化することにより、初めて下流の GLI が活性化するのである。さらに primary cilia 欠損マウスによる基底細胞癌形成の検討により、primary cilia は単にヘッジホッグシグナルを介在するだけではなく、下流のヘッジホッグシグナルを抑制する働きも併せ持つことも判明した<sup>9)</sup>。ヘッジホッグシグナルと同様に腫瘍形成と胚形成で重要な役割を果たす重要なシグナルである Wnt 経路においても、primary cilia はシグナル抑制に働くことがわかっており<sup>10)</sup>、今後 primary cilia の発現調節が腫瘍治療の新たな治療標的となる可能性も考えられる。

ヘッジホッグシグナルの活性亢進と多種の腫瘍形成には密接な関連性が認められている。膠芽腫や髄芽腫などの腫瘍細胞において GLI や PTCH の発現が亢進しており<sup>5)</sup>、乳癌組織の免疫染色においても SHH、GLI や PTCH の発現亢進が証明されている<sup>11)</sup>。

活性亢進の要因としては、リガンドの過剰発現と伝達経路の体細胞変異の2つの側面が考えられる。腫瘍細胞におけるリガンドの過剰発現として

は、肺小細胞癌<sup>12)</sup>、消化器系腫瘍<sup>7)</sup>、膀胱癌<sup>13)</sup>においてヘッジホッグの過剰分泌によるヘッジホッグシグナルの活性化が報告されている。腫瘍細胞によるヘッジホッグの自己分泌により細胞増殖が促進されていると考えられている。

その一方でヒト腫瘍細胞内におけるヘッジホッグシグナルの体細胞変異についても報告がある。基底細胞癌において PTCH および SMO の体細胞変異が報告されている<sup>3, 4)</sup>。最近では、髄芽腫小児例における腫瘍組織の遺伝子解析により 17% (15/88) で PTCH 変異を認め、最も高率な変異であったとの報告がある<sup>6)</sup>。いずれの腫瘍においても PTCH は機能喪失性変異に伴うハプロ不全により、SMO は機能獲得性変異により下流のヘッジホッグシグナル伝達経路の活性亢進に至ることで、腫瘍形成を促進すると考えられる。詳細は後述するが SMO 阻害薬による同経路の遮断が抗腫瘍効果を示すことから、同経路の活性亢進が腫瘍形成において中核的な役割を果たしていることがわかる。

またヘッジホッグ伝達経路は小脳の発生過程と髄芽腫の発生にも深く関与する。胎生期には小脳プルキンエ細胞から SHH が分泌され、外顆粒層細胞には PTCH が発現する。それに伴い外顆粒層細胞の SHH ヘッジホッグ経路が活性化することで小脳の層構造が形成される<sup>14, 15)</sup>。小脳層構造の形成を終えると、外顆粒層細胞は第四脳室下壁の後髄沓を残してほとんどが消退する。髄芽腫は小脳外顆粒層に残存した前駆細胞における SHH ヘッジホッグ伝達経路の活性亢進により発生すると考えられており<sup>16)</sup>、小児の髄芽腫が小脳

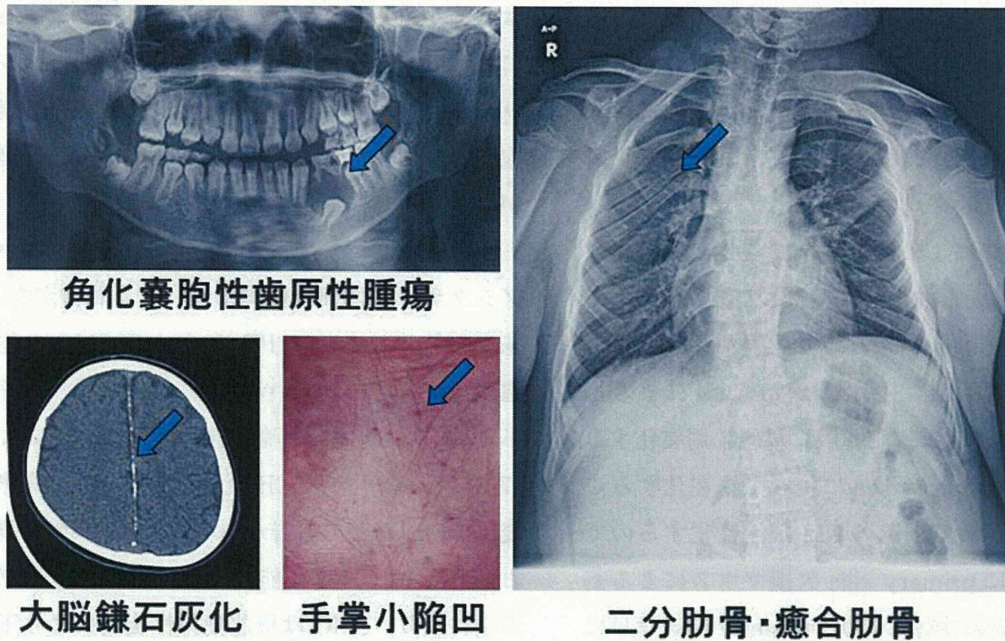


図2 Gorlin 症候群の臨床症状 (文献18より許可を得て転載)

虫部に発生するという臨床上的の事実と合致する。

### Ⅲ. Gorlin 症候群

Gorlin 症候群 (母斑基底細胞癌症候群) はヘッジホッグ受容体である PTCH の遺伝子変異により生じる先天奇形症候群である。肋骨異常, 手掌足底小陥凹, 大脳鎌の石灰化を主とした多彩な身体奇形と角化嚢胞性歯原性腫瘍, 髄芽腫, 基底細胞癌などの易腫瘍形成を特徴とする (図2)<sup>17, 18, 19, 20)</sup>。臨床症状の詳細は本稿の主旨から外れるので別稿に譲るが, 年齢依存性に腫瘍が出現する高発癌性の遺伝疾患であるため早期診断が重要である。同疾患では放射線治療により, 照射部位に一致した皮膚に基底細胞癌が生じることが知られ

ており<sup>21, 22, 23)</sup> (図3), 髄芽腫や基底細胞癌の治療においても放射線治療は一般的に禁忌とされている。髄芽腫の発見の時点では, Gorlin 症候群の診断がなされていない症例もあるため, 特徴的な臨床症状や易腫瘍形成の家族歴に注意して, 本疾患を見逃さないようにすることがきわめて重要である。また疑わしい臨床所見を認めた際には継時的な画像検査も頭部 CT ではなく頭部 MRI を選択するなど過度の放射線照射を避ける配慮が必要である。Gorlin 症候群は常染色体優性遺伝する疾患であり, 遺伝カウンセリングの必要性からも専門医への紹介が望ましい。



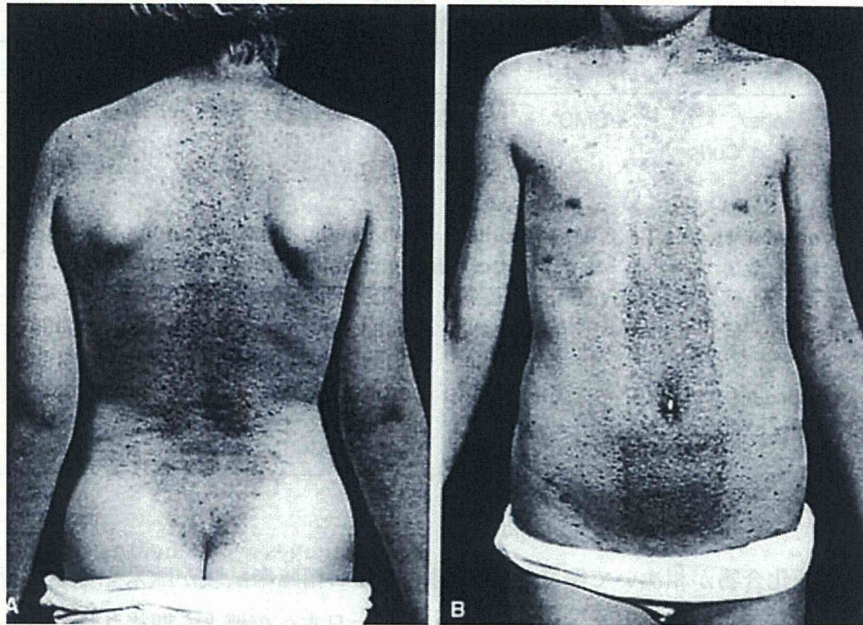


図3 Gorlin 症候群患者における放射線誘発性基底細胞癌 (Walter AW, et al: J Pediatr Hematol Oncol 19: 258-62, 1997 より許可を得て転載)

Gorlin 症候群の患児において髄芽腫に対する放射線治療を行ったところ、20 カ月後に胸腹部、背部の照射部位に一致して多発性の基底細胞癌が発症した。

#### IV. ヘッジホッグシグナルに対する分子標的療法

前述のようにヘッジホッグシグナルの活性亢進は種々の腫瘍細胞の増殖促進において重要な役割を果たしており、その経路の阻害による腫瘍治療には大きな関心がもたれていたが、SMO 阻害作用を有する cyclopamine についての報告が、創薬に至る大きな転換点になった。1960 年代よりカリフォルニアに生息する corn lily という植物を形態形成期の妊娠羊が摂取すると、単眼症の子羊が出生することが知られていたが<sup>24)</sup>、1998 年以降、その原因が cyclopamine という麦角アル

カロイドであること<sup>25)</sup>、cyclopamine が SMO に結合することにより特異的な阻害作用を示すことが判明した<sup>26)</sup>。形態形成期の胎児に cyclopamine が移行することでヘッジホッグのハプロ不全と同様の病態が生じ、単眼症を発症したことになる。このことは cyclopamine は形態形成期においては催奇形性を示すが、同時にヘッジホッグシグナル経路依存性の腫瘍に対する治療薬となる可能性を意味する。事実その後、cyclopamine はモデルマウスにおいて髄芽腫<sup>27)</sup>、胃癌<sup>28)</sup>、膵臓癌<sup>29)</sup>において著しい抗腫瘍効果を示すことが報告された。さらに精力的な drug discovery system とマウス線維芽細胞を用いた網羅的研究により、cy-

表1 ヘッジホッグシグナルに対する低分子療法 (文献30より一部抜粋)

製剤名	製薬会社	標的分子	対象となる腫瘍	臨床試験
GDC0449	Roche/ Genentech/Curis	SMO	髄芽腫, 再発性多形膠芽腫, 基底細胞癌, 胃十二指腸癌, 転移性直腸癌, 肺小細胞癌, 卵巣癌, 転移性膀胱癌	第II相
BMS-833923	BMS/Exelixis	SMO	基底細胞癌, 肺小細胞癌, 転移性胃十二指腸癌, 多発性骨髄腫	第I相
LDE225	Novartis	SMO	髄芽腫 基底細胞癌	第I相 第II相
PF0449913	Pfizer	不明	慢性骨髄性白血病	第II相
IPI-926	Infinity	SMO	転移性固形腫瘍	第I相

clopamine 類似の低分子化合物が相次いで開発されている<sup>30, 31)</sup> (表1)。

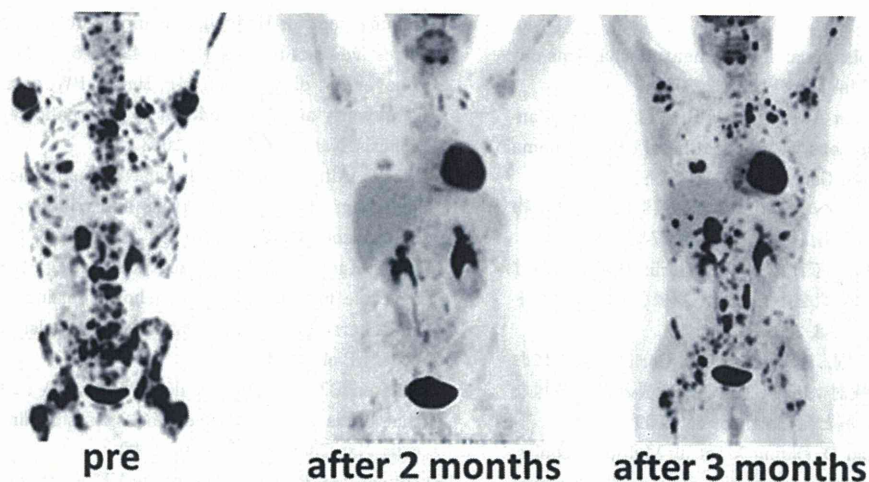
ヘッジホッグシグナル伝達経路を遮断する薬剤としては, SHH, SMO, GLI それぞれに対して阻害作用を有する低分子化合物<sup>30, 31, 32)</sup>, さらにSHH 中和抗体<sup>33)</sup>, PTCH 抗体<sup>34)</sup> などの抗腫瘍効果が報告されている。現時点で臨床応用が最も進んでいるのは cyclopamine と同じ SMO 阻害効果を持つ低分子化合物である。2009年に多発性転移巣のある髄芽腫の患者に対して, SMO 阻害作用を持つ GDC0449 を経口投与したところ転移巣が著明に消退したという報告がなされた<sup>35)</sup>。その後 SMO の機能獲得性変異があり腫瘍自体は再発したが, SMO 阻害薬に抗腫瘍効果があり, ヘッジホッグシグナルが腫瘍治療において主要な分子標的になりうることを示した非常にインパクトある報告であった (図4)。それに続いて, GDC0449 は髄芽腫, 基底細胞癌, 胃十二指腸癌, 転移性膀胱癌, 肺小細胞癌, 転移性大腸癌, 再発性多形膠芽腫に

対する第二相臨床試験が欧米を中心に行われており<sup>30, 36)</sup>, 日本への導入も期待されている。

ヘッジホッグシグナルは形態形成以外にも, 正常機能として SHH は心筋梗塞後の心筋修復<sup>37)</sup> に, IHH は骨形成過程<sup>38)</sup> に, DHH は末梢神経の髄鞘形成<sup>39)</sup> に働くことが報告されている。一方, 髄芽腫モデルマウスに SMO 阻害薬である HhAntag を投与したところ短期間にもかかわらず不可逆的な骨構造異常をきたしたとの報告がある<sup>40)</sup>。このように, ヘッジホッグシグナル遮断に伴う正常幹細胞への影響には注意が必要である。抗腫瘍作用を減弱させることなく, この問題点をどのように克服するかが今後の重要な研究課題である。

## V. おわりに

ヘッジホッグシグナルは腫瘍形成, 形態形成, 骨代謝等の多方面でたいへん注目されている経路である。今後は, 同経路を阻害する低分子化合物療法が脳腫瘍に対しても治療選択肢の一つになっ



Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

**図4** 髄芽腫患者における SMO 阻害薬 (GDG-0449) の治療効果 (文献 35 より許可を得て転載)

継時的な FDG-PET では、治療前に全身性散在していた髄芽腫転移部位が、治療開始 2 カ月後にはいったん縮小した。その 1 カ月後には再燃を認めた。

ていくと考えられるが、本稿がその背景の理解の一助になれば幸いである。

#### 参考文献

- 1) Lewis EB: A gene complex controlling segmentation in *Drosophila*. *Nature* 276: 565-70, 1978
- 2) Nüsslein-Volhard C, Wieschaus E: Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*. *Nature* 287: 795-801, 1980
- 3) Xie J, Murone M, Luoh SM, et al: Activating Smoothed mutation in sporadic basal-cell carcinoma. *Nature* 391: 90-2, 1998
- 4) Hahn H, Wicking C, Zaphropoulos PG, et al: Mutations of the human homolog of *Drosophila patched* in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell* 85: 841-51, 1996
- 5) Dafmane N, Sanchez P, Gitton Y, et al: The sonic Hedgehog-Gli pathway regulates dorsal brain growth and tumorigenesis. *Development* 128: 5201-12, 2001
- 6) Parsons DW, Li M, Zhang X: The genetic landscape of the children cancer medulloblastoma. *Science* 28: 435-9, 2011
- 7) Berman DM, Karhadkar SS, Maitra A, et al: Widespread requirement for Hedgehog ligand stimulation in growth of digestive tract tumor. *Nature* 425: 846-51, 2003
- 8) Rohatgi R, Milenkovic L, Scott MP: Patched1 regulates hedgehog signaling at the primary cilium. *Science* 317: 372-6, 2007
- 9) Wong SY, Seol AD, So P, et al: Primary cilia can both mediate and suppress hedgehog pathway-dependent tumorigenesis. *Nature Med* 15: 1055-61, 2009
- 10) Lancaster MA, Schroth J, Gleason JG: Subcellular spatial regulation of signaling at the primary cilium. *Mature Cell Biol* 13: 700-7, 2011
- 11) Kubo M, Nkamura M, Tasaki A, et al: Hedgehog signaling pathway is a new therapeutic target for patients with breast cancer. *Cancer Res* 64: 6071-4, 2004
- 12) Watkins DN, Berman DM, Burkholder SG, et al: Hedgehog signaling within airway epithelial progenitors and in small-cell lung cancer. *Nature* 422: 313-7, 2003
- 13) Karhadkar SS, Bova GS, Abdallah N, et al: Hedgehog signaling in prostate regeneration, neoplasia and metastasis. *Nature* 431: 707-12, 2004
- 14) Dahmane N, Ruiti-Altaba A: Sonic hedgehog regulates the growth and patterning of the cerebellum. *Development* 126: 3089-100, 1999
- 15) Sneyne RJ, Chu T, Lewin A, et al: Local control of cell generation by cerebellar purkinje cells. *Mol Cell Neurosci*

- 6: 230-51, 1995
- 16) Marino S. Medulloblastoma: development mechanisms out of control. *Trends Mol Med* 11: 17-22, 2005
- 17) Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, et al: Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet* 69: 299-308, 1997
- 18) 藤井克則, 宮下俊之: ヘッジホッグと形態形成: 発生生物学から臨床医学への応用. *脳と発達* 41: 247-52, 2009
- 19) 田辺 良, 藤井克則, 宮下俊之, 他: Gorlin 症候群における臨床的検討: 主要症状を中心とした多様な症候スペクトラム. *脳と発達* 41: 253-8, 2009
- 20) 遠藤真美子, 藤井克則, 宮下俊之, 他: Gorlin 症候群における分子遺伝学的検討: PTCH1 遺伝子変異とその多様な変異スペクトラム. *脳と発達* 41: 259-63, 2009
- 21) O'Malley S, Weitman D, Olding M, et al: Multiple neoplasms following craniospinal irradiation for medullo blastoma in a patient with nevoid basal cell carcinoma syndrome: Case report. *J Neurosurg* 86: 286-8, 1997
- 22) Walter AW, Pivnick EK, Bale AE, et al: Complications of the nevoid basal cell carcinoma syndrome: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 19: 258-62, 1997
- 23) Aszterbaum M, Epstein J, Oro A, et al: Ultraviolet and ionizing radiation enhance the growth of BCCs and trichoblastomas in patched heterozygous knockout mice. *Nature Med* 5: 1285-91, 1999
- 24) Keeler RF, Binns W: Teratogenic compounds of *Veratrum californicum* (Durand). V. Comparison of cyclopien effects of sterodis from the plant and structurally related compounds from other sources. *Teratology* 1: 5-10, 1968
- 25) Cooper MK, Porter JA, Young KE, et al: Pantat-derived and synthetic teratogens inhibit the ability of the targets tissues to respond to sonic hedgehog signaling. *Science* 280: 1603-7, 1998
- 26) Taipale J, Chen JK, Cooper MK, et al: Effects of oncogenic mutations in smoothened and patched can be reversed by cyclopamine. *Nature* 406: 1005-9, 2000
- 27) Berman DM, Karthdkar SS, Hallahan AR, et al: Medulloblastoma growth inhibition by hedgehog pathway blockade. *Science* 297: 1559-61, 2002
- 28) Berman DM, Karhadkar SS, Maitra A, et al: Widespread requirement for Hedgehog ligand stimulation in growth of digestive tract tumors. *Nature* 425: 846-51, 2003
- 29) Thayer SP, di Magliano MP, Heiser PW, et al: Hedgehog is an early and late mediator of pancreatic cancer tumorigenesis. *Nature* 425: 851-6, 2003
- 30) Mas C, Altaba ARI: Small molecule modulation of HH-GLI signaling: Current leads, trials and tribulations. *Biochem Pharmacol* 80: 712-23, 2010
- 31) Frank-Kamenetsky M, Zhang XM, Bottega S, et al: Small-molecule modulators of Hedgehog signaling: identification and characterization of smoothened agonists and antagonists. *J Biol* 1: 10, 2002
- 32) Stanton BZ, Oeng LF, Maloof N, et al: A small molecule that binds Hedgehog and blocks its signaling in human cells. *Nat Chem Biol* 5: 154-6, 2009
- 33) Hyman JM, Firestone AJ, Heine VM, et al: Small molecule inhibitors reveal multiple strategies for hedgehog pathway blockade. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 14132-7, 2009
- 34) Nakamura M, Kubo M, Yanai K, et al: Anti-patched-1 antibodies suppress hedgehog signaling pathway and pancreatic cancer proliferation. *Anticancer Res* 27: 3743-7, 2007
- 35) Rudin CM, Hann CL, Laterra J, et al: Treatment of medulloblastoma with hedgehog pathway inhibitor GDC-0449. *N Engl J Med* 361: 1173-8, 2009
- 36) Von Hoff DD, LoRusso PM, Rubin CM, et al: Inhibition of hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 361: 1164-72, 2009
- 37) Kusano KF, Pola R, Murayama T, et al: Sonic hedgehog myocardial gene therapy: tissue repair through transient reconstitution of embryonic signaling. *Nat Med* 11: 1197-1204, 2005
- 38) Ohba S, Kawaguchi H, Kugimiya F, et al: Patched1 haploinsufficiency increases adult bone mass and modulate Gli3 repressor activity. *Dev Cell* 14: 689-99, 2008
- 39) Parmantier E, Lynn B, Lawson D, et al: Schwann cell-delivered Desert hedgehog controls the development of peripheral nerve sheaths. *Neuron* 23: 713-24, 1999
- 40) Kimura H, Ng JM, Curran T: Transient inhibition of the Hedgehog pathway in young mice causes permanent defects in bone structure. *Cancer Cell* 13: 249-60, 2008

