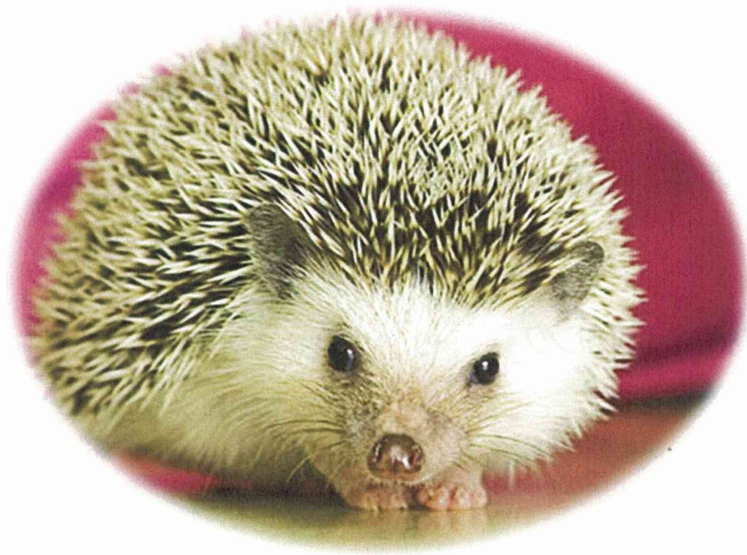


第2回

GORLIN症候群シンポジウム



期日 平成24年1月21日(土)

会場 兵庫医療大学講堂

主催：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)

《プログラム》

13:00~14:00

I. はじめに.....藤井 克則

II. シンポジウム.....司会 塩浜 直

1. Gorlin 症候群について

千葉大学大学院医学研究院小児病態学 藤井 克則

2. Gorlin 症候群の疫学調査

千葉大学医学部附属病院小児科 内川 英紀

3. Gorlin 症候群と遺伝子変異

北里大学医学部分子遺伝学 宮下 俊之

4. ヘッジホッグシグナリング

兵庫医科大学遺伝学 中野 芳朗

休憩 (15分)

14:15~15:30

5. Gorlin 症候群の診療.....司会 水落 弘美

a) 皮膚疾患 (基底細胞癌)

兵庫県立がんセンター皮膚科 村田 洋三

b) 歯科口腔外科疾患

兵庫医科大学歯科口腔外科 野口 一馬

c) 放射線環境と疾患

千葉大学教育学部基礎医科学 杉田 克生

d) 遺伝カウンセリング

東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 斎藤加代子

e) 脳神経外科疾患

北里大学医学部脳神経外科 岡 秀宏

休憩 (10分)

15:40~16:20

III. 質疑応答.....司会 藤井 克則

a) 患者さんの立場から

b) Gorlin 症候群に関する質疑応答

c) Gorlin 症候群の今後について

IV. おわりに.....宮下 俊之

はじめに

今から 17 年前（1995 年）に、私は千葉大学病院で 1 人の患者さんにお会いしました。たまたま抗生剤の副作用で小児科に入院されたのですが、特異的顔貌と肋骨奇形と大脳鎌石灰化があり、杉田克生先生のご助言により Gorlin 症候群と診断しました。この病気は 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、肋骨奇形や手掌足底小陥凹等の先天奇形と基底細胞癌や髄芽腫等の高発癌性を特徴とする疾患です。ただこの時点では Gorlin 症候群の原因も不明で治療法もなく、病気を診断できたものの適切なアドバイスができず、大変歯がゆい思いをしたことを今でも覚えています。

しかしその後の医学の進歩はめざましいものでした。1996 年には Gorlin 症候群の責任遺伝子が *PTCH1* と同定され、多くの患者さんで *PTCH1* 遺伝子変異が報告されるようになりました。2002 年には阻害剤の cyclopamine が Gorlin 症候群で発生する髄芽腫に効果があることが Nature 誌に報告され、2009 年には新たな阻害剤 GDC-0049 のヒトの基底細胞癌と髄芽腫の治療効果が New England Journal of Medicine 誌に掲載されました。このように Gorlin 症候群に関わる新しい医療的知見は毎年のように一流誌に報告され、尽きることがありません。

このように高発癌性に対する新たな治療法が毎年のように提案されているにも関わらず、日本国内では今まで Gorlin 症候群のまとまった調査が行われたことはありませんでした。しかし 2009 年より厚生労働省難治性疾患克服研究事業が始まり、Gorlin 症候群はその一つとして初めて採択されました。初めての全国調査が 2009-2010 年に行われ、現在日本には Gorlin 症候群の患者さんが 310 名おられて、日本人人口 23 万人に 1 人の割合で日本国内に存在することが判明しました。また臨床症状の解析から基底細胞癌の発症率が欧米豪と比較して少ないことが明らかになりました。詳細な解析と病気の治療に対する実際の提言はこれからですが、これらの研究が日本国内の Gorlin 症候群研究の新たな一歩になればと考えています。

Gorlin 症候群は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。昨年の東京・市ヶ谷に引き続き、関西・神戸で初めて行われるこの第2回 Gorlin 症候群シンポジウムでは、この病気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しています。ぜひ活発な質疑応答をしていただき、Gorlin 症候群への理解を深めていただければ幸いです。

このシンポジウムを開催するには今まで多難な道のりがありました。しかし多くの患者さんと関係する諸先生の協力があって初めてこの日を迎えることができました。試行錯誤の結果、Gorlin 症候群のホームページ (<http://gorlin.chibadai-shonika.net/>) も作成されて情報発信の準備も整いました。まだまだ道半ばですが、Gorlin 症候群が私たち社会の中でさらに認知され、そして経年的に発生する腫瘍に対する治療が円滑に行われるようになるまで、この集まりを継続してゆけたらと願っています。

最後に、この年度末の忙しい時期にも関わらず今回のシンポジウムの開催にあたりご協力いただいた厚労省班会議のメンバーおよびシンポジストの方々、そして千葉大事務局の先生方の熱意と労力に深く感謝いたします。

平成 24 年 1 月 21 日

千葉大学大学院医学研究院小児病態学

藤井 克則

1. Gorlin 症候群について

藤井 克則

千葉大学大学院医学研究院 小児病態学

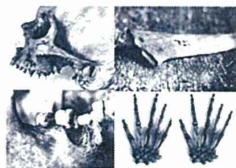
Gorlin症候群とは



Robert J Gorlin 博士
(1923-2006)

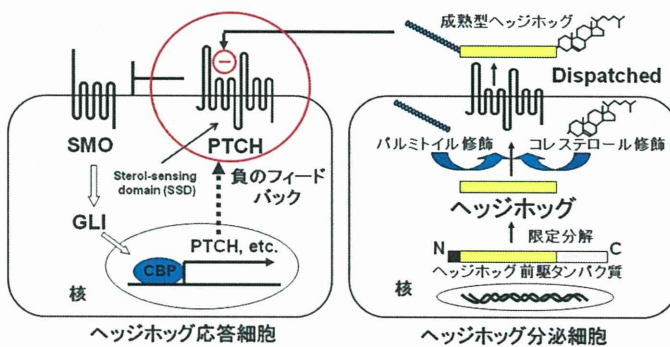
Gorlin症候群は、1960年Gorlin博士によって報告された先天性奇形症候群である。別名、基底細胞母斑症候群、母斑性基底細胞癌症候群と呼ばれる。発達上の奇形と高発癌性を特徴とする。

古代エジプトにも
Gorlin症候群は
存在した



1

Gorlin症候群はなぜ起きる？

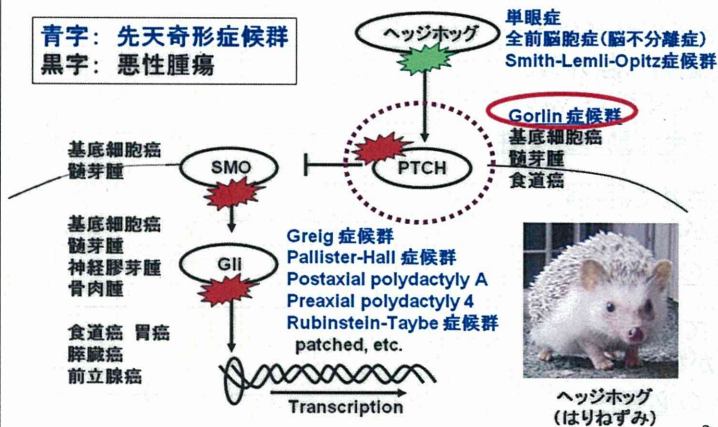


PTCH遺伝子異常によってSMO以下のシグナルが亢進して発症する

2

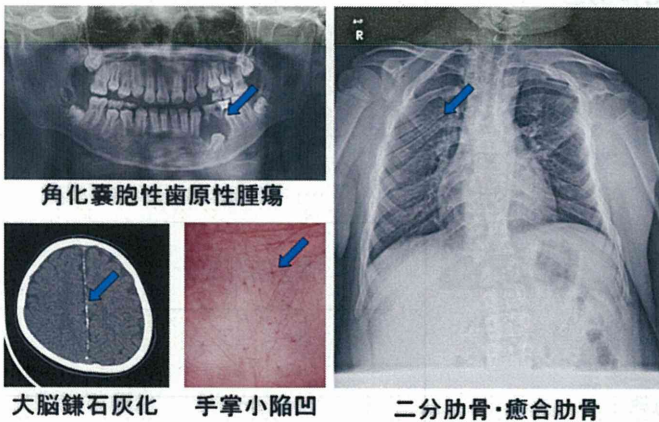
ヘッジホッグシグナルとヒト疾患

青字: 先天奇形症候群
黒字: 悪性腫瘍



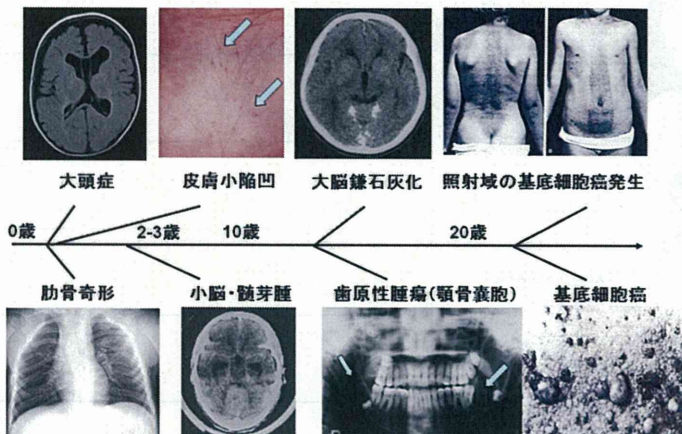
3

Gorlin症候群の臨床症状



4

Gorlin 症候群の臨床経過



5

Gorlin 症候群の社会的問題点

1. 高発癌性遺伝疾患でありながら治療指針がない。
診療が小児科、脳外科、皮膚科、歯科口腔外科と多岐にわたるため系統的な治療がなされていない。
→ 日本の診断・治療指針の作成と啓発活動の必要性
2. 特定疾患や小児慢性疾患に認定されておらず、患者やその家族に経済的な支援がない。
→ 国内の患者数把握と医療費調査の必要性
3. 分子標的治療薬が市場に出始めているが、その適否を判断する機関や指針がない。
→ 国内の患者数把握と医療費調査の必要性

6

2009-2011 厚生労働省科学研究費 難治性疾患克服研究事業

「Gorlin 症候群における病態解明と治療法確立のための臨床的研究」班

【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 教授

斎藤加代子 東京女子医科大学小児科 教授

杉田克生 千葉大学教育学部 教授

野口一馬 兵庫医科大学歯科口腔外科講師



【研究協力者】

内川 英紀 千葉大学医学部附属病院 助教

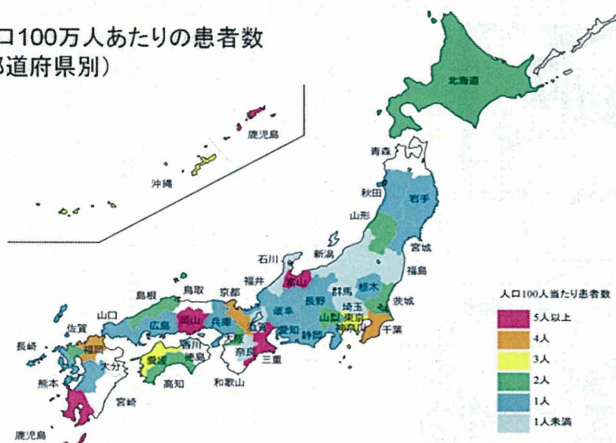
塩浜 直 千葉大学大学院医学研究院 大学院生

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 助教

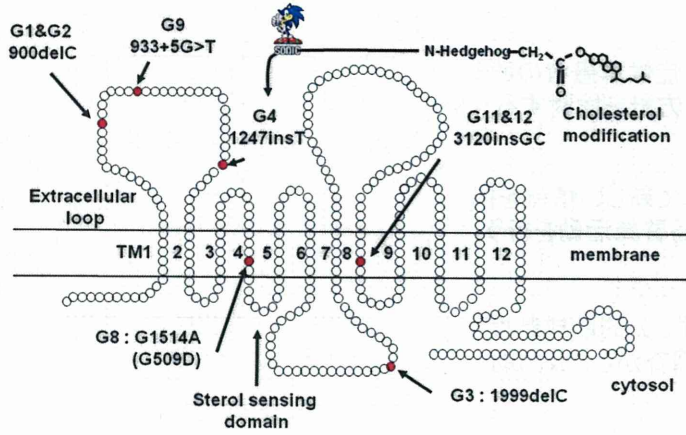
Gorlin症候群の国内患者分布

人口100万人あたりの患者数
(都道府県別)



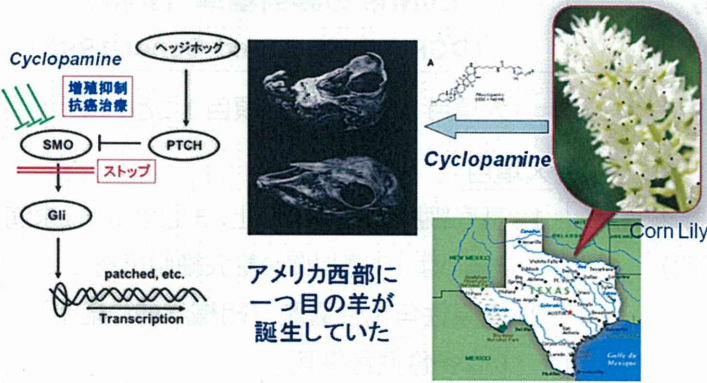
8

Gorlin症候群のPTCH1遺伝子解析



9

Gorlin症候群の腫瘍治療 —阻害剤の発見—



10

Gorlin症候群の腫瘍治療 —阻害剤の臨床応用—



11

Gorlin 症候群班研究の方向性

1. 日本人患者の臨床像を明らかにする

全国2次調査における157名のGorlin 症候群患者の臨床像を検討し、本邦の診断および治療方針を検討する

2. Gorlin症候群の医療的・社会的啓発活動を行う

Gorlin症候群のホームページを作成して新しい情報を掲載するとともに、パンフレット作成による啓発活動を行う。

3. Gorlin症候群への医療経済的助成を目指す

Gorlin症候群は高発癌性にも関わらず、公的助成制度の適応はない。患者数把握と医療費調査から、公的助成対象になるよう働きかけを行う。

12

【参考資料】

Kimonis の診断基準 (米国) (Kimonis; Am J Med Genet 1997)	Evans の診断基準 (英国) (DGR Evans; J Med Genet 1993)
<p>大項目 2つ、または大項目 1つと小項目 2つ</p> <p><u>大項目</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 基底細胞癌 (2つ以上、または 20 歳未満) 2. 歯原性角化性嚢胞 (組織学的に証明) 3. 手掌または足底小陥凹 (3つ以上) 4. 大脳鎌石灰化 5. 肋骨奇形 (二分肋骨、癒合肋骨、著明な扁平肋骨) 6. 家族歴 (1親等以内) <p><u>小項目</u>：以下のどれか 1つを満たすもの</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 大頭症 (身長補正したもの) 2. 先天奇形：口蓋裂あるいは口唇裂、前額突出、粗野顔貌、中等度から重度の眼間乖離 3. その他の骨奇形：スプレングル変形、胸郭変形、著明な合指症 4. 放射線学的異常：トルコ鞍の骨性架橋、椎骨奇形 (半椎体、癒合/延長椎体)、手足のモデリング変形、手足の火焰様透過像、 5. 卵巣線維腫 6. 髄芽腫 	<p>大項目 2つ、または大項目 1つと小項目 2つ</p> <p><u>大項目</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 基底細胞癌 (3 個以上、または 30 歳未満)、あるいは 10 歳以降の基底細胞母斑 2. 歯原性角化性嚢胞 (組織学的に証明)、あるいは多骨性骨嚢胞 3. 手掌足底小陥凹 (3つ以上) 4. 異所性石灰化：大脳鎌石灰化 (層状または 20 歳未満) 5. 家族歴 <p><u>小項目</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 先天骨奇形：肋骨奇形 (二分、癒合、扁平、欠損) または椎骨奇形 (二分、楔状、癒合) 2. 大頭症 (97 パーセントイル以上)、前額突出 3. 心臓線維腫、または卵巣線維腫 4. 髄芽腫 5. 腸管膜リンパ嚢胞 6. 先天奇形：口唇裂/口蓋裂、多指症、眼球異常 (白内障、眼球欠損、小眼球症)

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



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

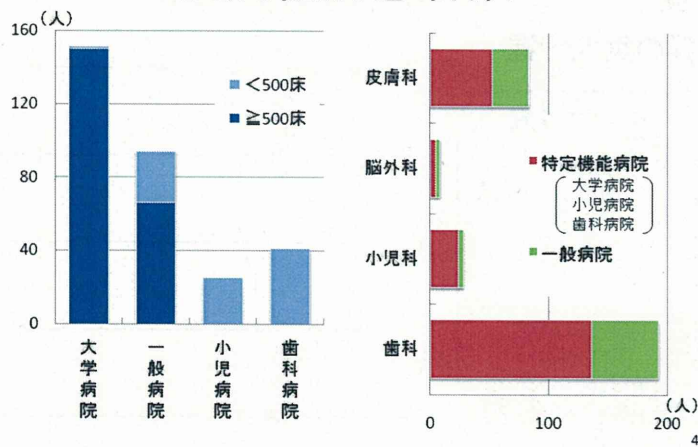
調査時期 2009年10月

	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

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

なし:960施設

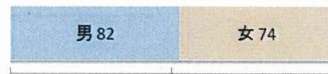
第2次調査 概要

調査時期 2010年1月

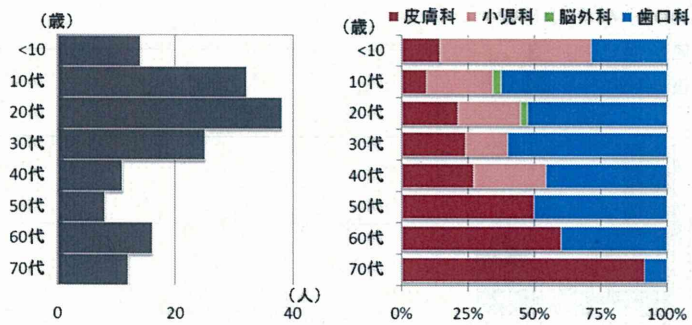
	全体	歯科 口腔外科	小児科 遺伝科	脳神経 外科	皮膚科	神経 内科
送付 施設数	159	78	22	7	51	1
回答 施設数	67	27	13	2	24	1
回答率 (%)	41.9	40.3	59.1	28.6	47.1	100
患者数	157	75	32	2	46	1

6

性別



年齢分布



7

Kimonisの診断基準

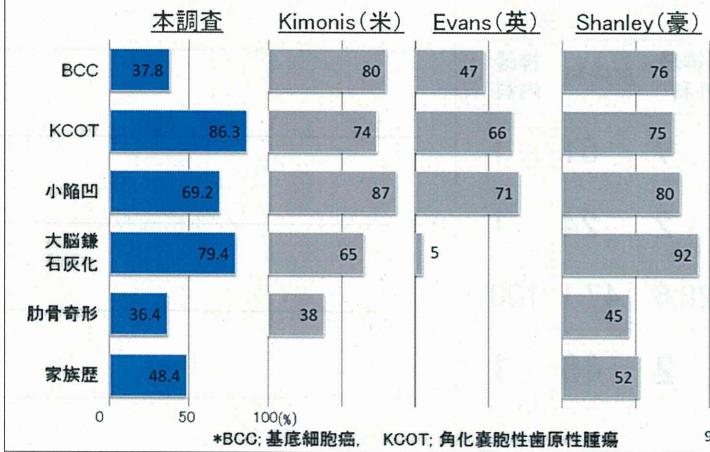
(Kimonis; Am J Med Genet 1997)

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. 卵巢線維腫
6. 家族歴	6. 髓芽腫

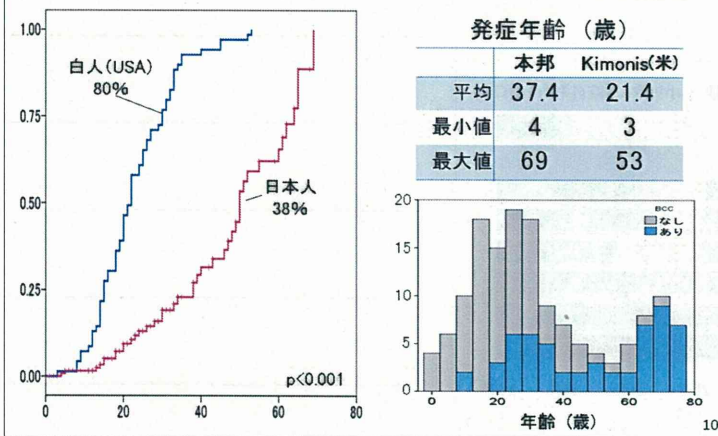
《確定診断》大2コ or 大1コ+小2コ

8

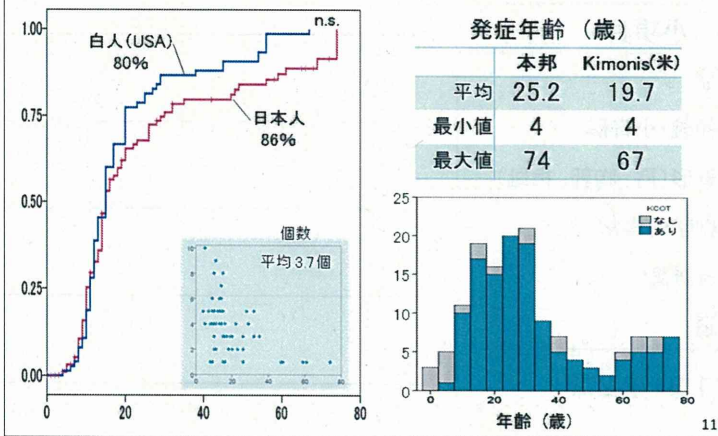
Kimonis項目の比較 (大項目)



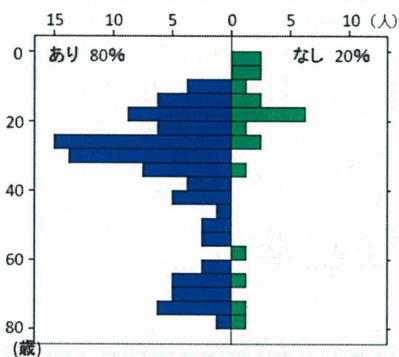
基底細胞癌



角化嚢胞性歯原性腫瘍



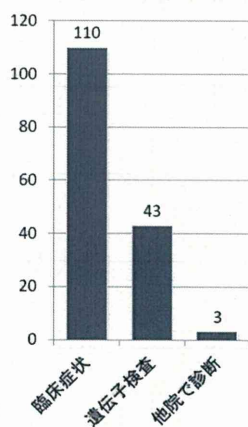
大脳鎌石灰化



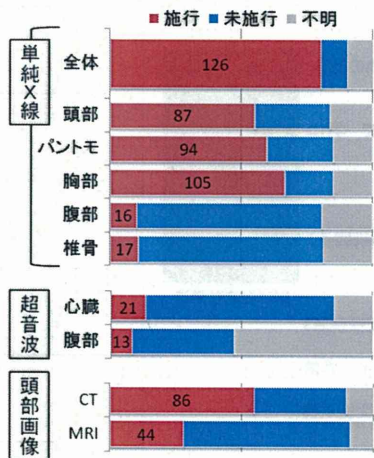
	あり	なし
平均年齢	36.2	25.5
SD	19.47	23.43
中央値	30歳	17歳
最小	8歳	

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
- 角化嚢胞性歯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

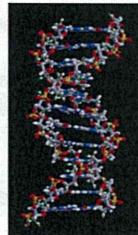
遺伝子とは

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

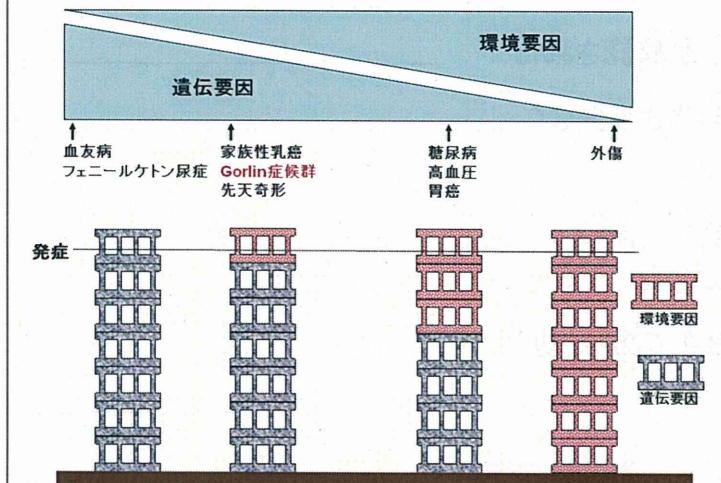
Gorlin症候群

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

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

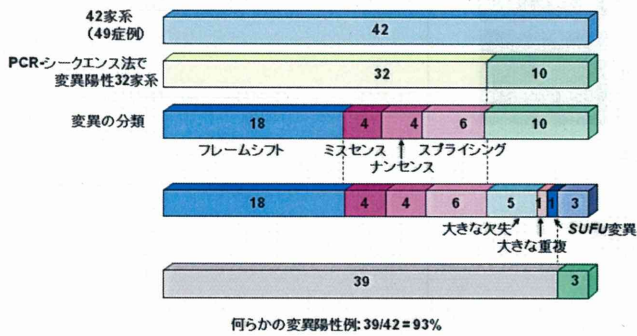
不要な紫外線や放射線照射を避けることで皮膚がんの予防が可能

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

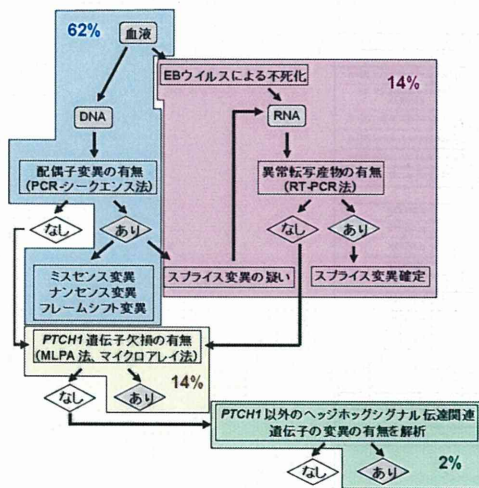
家系の有する変異が陰性であった場合

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	} ⇒	最も簡単に同定できる変異(難易度★) 52%
ミスセンス変異	⇒	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	⇒	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	⇒	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



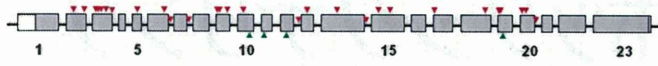
遺伝子欠失

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	G50	Intron 20	c.3449+1G>A	Splice variant, truncation
G65	9	c.1221delT	Frameshift, truncation	Miscense			
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.1665T>A	p.N555K
G53	13	c.1787dupT	Frameshift, truncation	G32	19	c.3257T>G	p.L1066R
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.550C>T	p.O184X
G23	19	c.3203_3204insT	Frameshift, truncation	G41	15	c.2308C>T	p.R770X
G44	19	c.3209_3217delGlnsA	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)(q21.2q33.1)	G61	4	c.550C>T	p.R1840>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