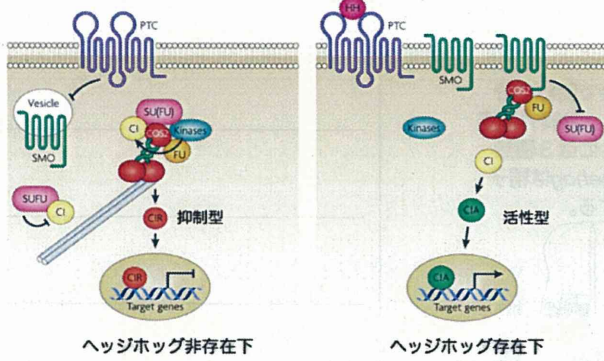
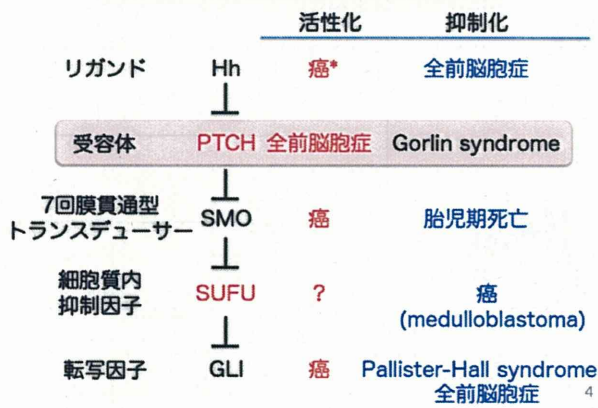


シロウジヨウバエにおけるヘッジホッグ情報伝達系

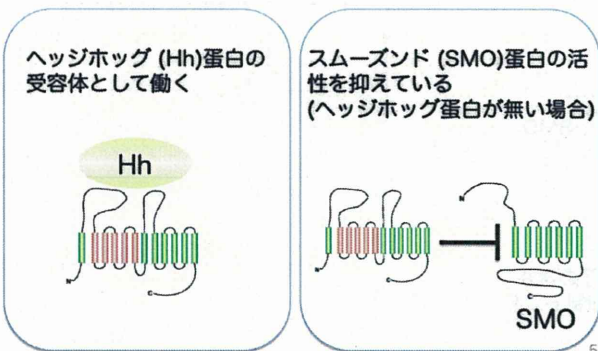


Nature Rev. Genet. 11, 331- 344. (2010) 3

ヘッジホッグ情報伝達系と疾患



PTCH蛋白の二つの機能



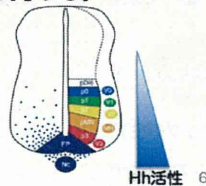
PTCH蛋白の二つの機能

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。



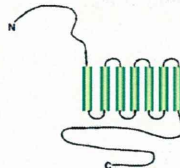
PTCH蛋白の二つの機能

2、スムーズンド (SMO)蛋白の活性を抑えている

スムーズンドとは

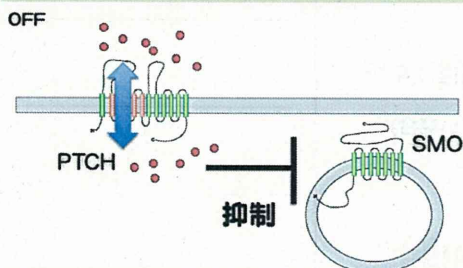
7回膜貫通型の蛋白で、PTCHの下流に存在する。PKA、CKI、GSK3、GRK2などによりリン酸化され、立体構造の変化により活性化すると考えられている。癌においてミスセンス変異による活性化が知られている。

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ンドを標的としている。



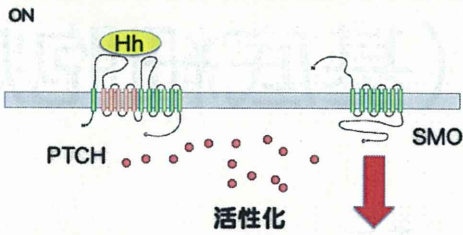
PTCHがSMOを抑制する仕組みは？

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。

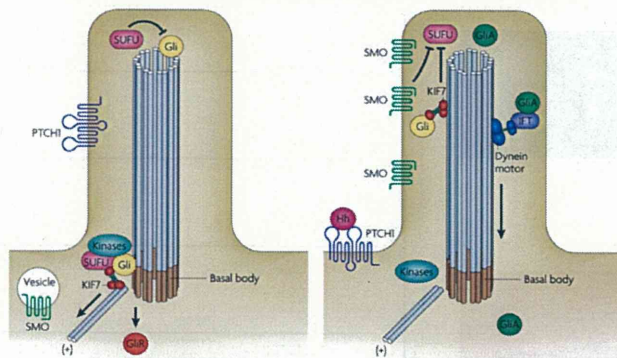
PTCHがSMOを抑制する仕組みは？
Hh存在下



Hh蛋白がPTCHに結合することによりPTCHのトランスポーター機能が抑制される。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



ヘッジホッグ非存在下

ヘッジホッグ存在下

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
- ・ 腫瘍発症に關与する遺伝的要因
(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

基底細胞癌

単発

多発

放射線誘発
ヒ素による誘発
色素性乾皮症
Gorlin症候群

兵庫県立がんセンター皮膚科、14年間(1987-2001年)

基底細胞癌

322例

・単発例 284例
・2個以上の症例 38例

放射線誘発 2例
ヒ素による誘発 1例
色素性乾皮症 5例
Gorlin症候群 1例
背景のない複数例 29例

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

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

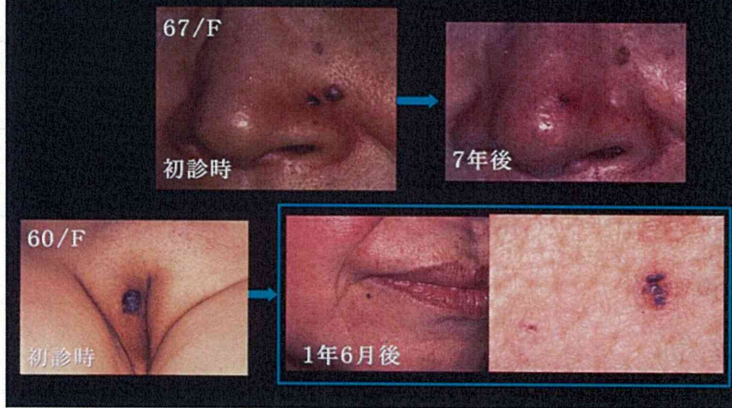
	初診時は単発 →後に新発生	初診時既に複数(19例) →後に更に新発生
1年以内	4個	3個
1年後	4個	
2年後		1個
3年後		
4年後	2個	
5年後		
6年後		
7年後	1個	
8年後		
9年後	1個	
合計	10例(12個)	3例(4個)

新たな基底細胞癌の発生頻度

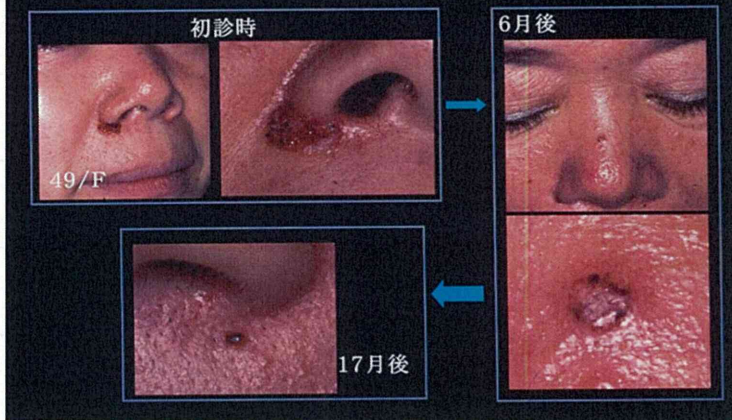
単発で終始した284例と総計し、
 $10 \div (10 + 284) = 3.4\%$ $3 \div 19 = 16\%$

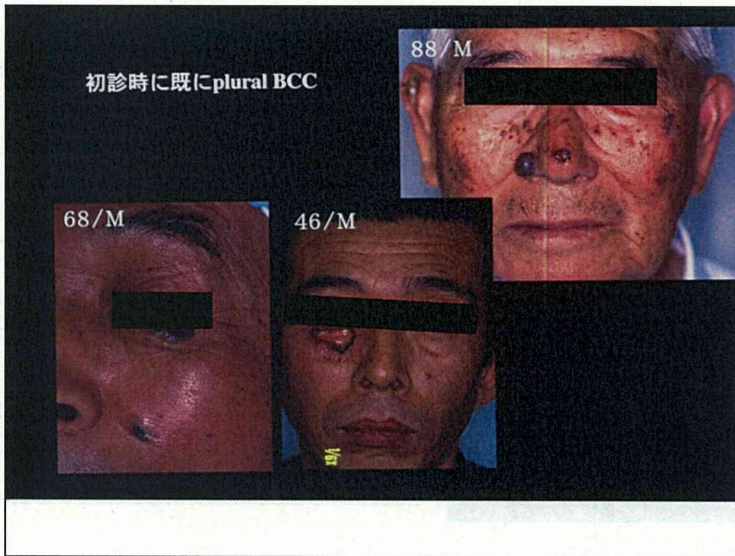
アメリカでの一般人口で基底細胞癌の発生率は0.19%

初診時は単発→follow中にanother BCC



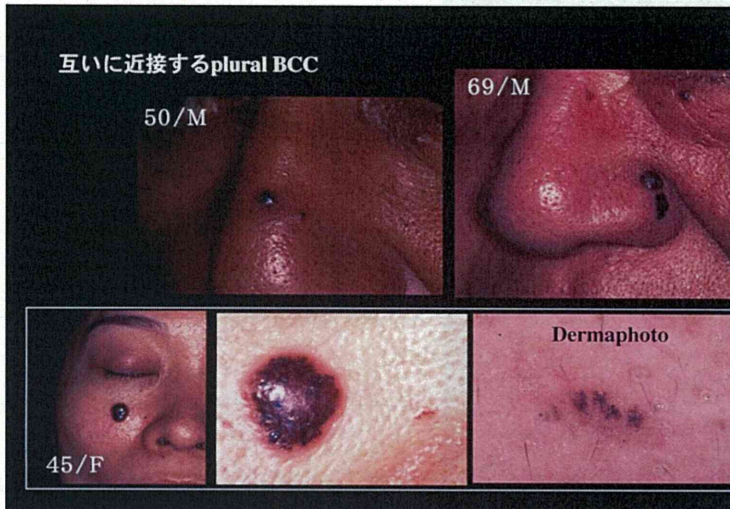
初診時は単発→follow中にanother BCC











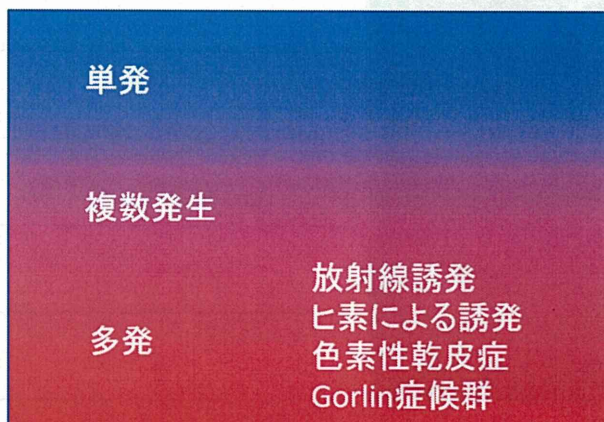
【まとめ】

- 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

2008)

(Gonzalez-Alva et al. J Oral Sci.

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。

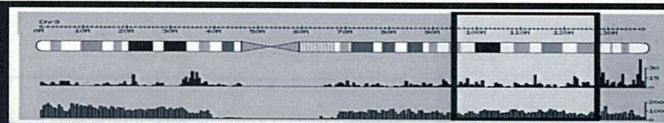
(Mossey PA and Little J. Epidemiology of oral clefts: a international perspective. In "Cleft Lip and Palate From Origin to Treatment" 2002)

- 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)



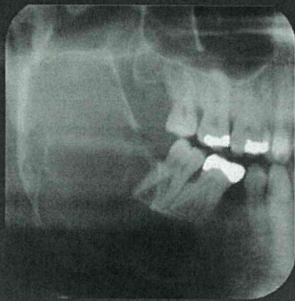
Details of the SNPs investigated in the study.

SNP No.	SNP name	Chromosome Region	Base Frequency	Mapping Gene (SNP Location)	Mapping Gene	Function	Base Change
1	rs107796	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
2	rs2276487	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
3	rs2276488	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
4	rs10112246	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
5	rs10112247	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
6	rs1077920	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
7	rs10112248	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
8	rs2266465	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
9	rs2266470	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
10	rs10112249	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
11	rs10112250	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
12	rs10112251	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
13	rs10112252	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
14	rs10112253	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
15	rs10112254	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
16	rs10112255	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
17	rs10112256	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
18	rs10112257	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
19	rs10112258	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
20	rs10112259	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
21	rs10112260	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
22	rs10112261	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
23	rs10112262	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
24	rs10112263	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
25	rs10112264	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
26	rs10112265	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
27	rs10112266	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
28	rs10112267	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
29	rs10112268	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
30	rs10112269	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
31	rs10112270	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
32	rs10112271	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
33	rs10112272	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
34	rs10112273	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
35	rs10112274	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
36	rs10112275	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
37	rs10112276	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
38	rs10112277	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
39	rs10112278	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
40	rs10112279	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
41	rs10112280	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
42	rs10112281	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
43	rs10112282	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
44	rs10112283	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
45	rs10112284	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
46	rs10112285	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
47	rs10112286	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
48	rs10112287	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
49	rs10112288	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
50	rs10112289	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
51	rs10112290	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
52	rs10112291	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
53	rs10112292	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
54	rs10112293	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
55	rs10112294	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
56	rs10112295	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
57	rs10112296	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
58	rs10112297	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
59	rs10112298	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
60	rs10112299	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
61	rs10112300	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
62	rs10112301	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
63	rs10112302	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
64	rs10112303	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
65	rs10112304	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
66	rs10112305	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
67	rs10112306	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
68	rs10112307	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
69	rs10112308	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
70	rs10112309	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
71	rs10112310	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
72	rs10112311	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
73	rs10112312	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
74	rs10112313	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
75	rs10112314	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
76	rs10112315	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
77	rs10112316	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
78	rs10112317	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
79	rs10112318	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
80	rs10112319	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
81	rs10112320	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
82	rs10112321	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
83	rs10112322	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
84	rs10112323	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
85	rs10112324	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
86	rs10112325	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
87	rs10112326	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
88	rs10112327	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
89	rs10112328	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
90	rs10112329	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
91	rs10112330	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
92	rs10112331	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
93	rs10112332	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
94	rs10112333	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
95	rs10112334	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
96	rs10112335	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
97	rs10112336	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
98	rs10112337	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
99	rs10112338	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG
100	rs10112339	9q22.32	0.0100	PTEN	PTEN	phosphatidylinositol-3-OH kinase class I	AG

(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%)

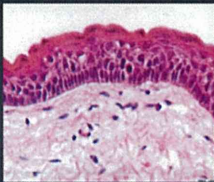
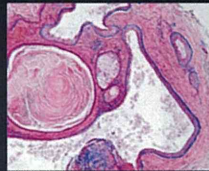


Mendes RA, Carvalho JFC, and van der Waal I.
 "Characterization and management of the keratocystic odontogenic tumor in relation to its histopathological and biological features."
 Oral Oncol. 2010

Gorlin症候群と単発性KCOTの比較

	Gorlin症候群	単発性KCOT
発生部位	上・下顎いずれも前歯部にも発生	下顎、それも臼歯部にほぼ限定
発生時期と個数	永久歯交換期早期多発性	ほぼ単発性
再発率	再発率は高い	再発しにくい
がん化の可能性	適切な処置をせず放置すればがん化の可能性は高いと言われている	一般的にGorlin症候群よりは低いと言われている

角化嚢胞性歯原性腫瘍・KCOT(病理組織像)



クロマチンに濃染する円柱形の基底細胞の増生と錯角化
角化物様の内容物
娘嚢胞の形成

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

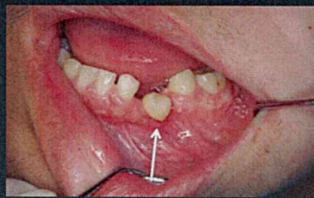
症候性KCOTが再発するのは・・・

- 不完全な腫瘍の摘出（特に顎骨を吸収し、骨膜など軟組織に近接している部位や生検施行部）
- 娘嚢胞の再増殖や埋伏歯周囲の歯原性上皮からの再発
- de novoな病変の発生

細胞増殖の観点からも非症候性のKCOTよりも症候性KCOTは増殖能が旺盛で、組織浸潤も著明である。

症候性KCOTの治療法

- 骨内病変に対しては摘出・開窓が原則。軟組織への浸潤が疑われる場合は骨膜や周囲組織を含めて摘出
- 再発症例は下顎骨区域切除を考慮
- 埋伏歯の矯正治療や歯牙移植については評価は分かれている（われわれは成功している）



歯列矯正は保険診療です！

適応症例について

（厚生労働省HPより抜粋）

- 顎顎口蓋裂に起因した咬合異常
- 顎離断等の手術を必要とする顎変形症
- 以下の疾患に起因する咬合異常

ゴールデンハー症候群（顎弓異常症を含む）、髄骨・頭蓋異形成症、クルーゾン症候群、トリーチャー・コリンズ症候群、ピエールロバン症候群、ダウン症候群、ラッセルシルバー症候群、ターナー症候群、ベックウィズ・ウィードマン症候群、尖頭合指症、ロンベルグ症候群、先天性ミオパチー、顔面半側肥大症、エリス・ヴァン・クレベルト症候群、軟骨形成不全症、外胚葉異形成症、神経線維腫症、基底細胞母斑症候群、ヌーナン症候群、マルファン症候群、ブラダーウィリー症候群、顔面裂、筋ジストロフィー、大理石骨病、色素失調症、ロー顔一指症候群、メービウス症候群、カブキ症候群、クリッペル・トレノーネイ・ウェーバー症候群、ウィリアムズ症候群、ビンダー症候群、スティックラー症候群

自立支援医療（更生・育成医療）指定機関とは

- 歯科矯正の診断、治療を行うのに十分な医療スタッフ体制および医療機器設備を有していること
- 専門科目について、適切な医療機関における研究従事年数が（歯科では）5年以上であること
- これまでの研究内容と口蓋裂の歯科矯正の臨床内容とに関連が認められること
- 歯科矯正を標榜していること
- 関係学会（日本矯正歯科学会および日本口蓋裂学会）に加入していること



5. Gorlin 症候群の診療

c) 放射線環境と疾患

杉田 克生

千葉大学教育学部 基礎医科学

遺伝子に傷を与えるストレス



2

小児の放射線被ばく

- 成人より放射線に対する感受性が著しく高い
- 平均余命が長く放射線障害が発現する機会がより多い

放射線発がん発症リスクが成人に比し
数倍高い可能性

遺伝性放射線高感受性疾患

網膜芽細胞腫
神経線維腫症1型
Li-Fraumeni症候群
Gorlin症候群



発癌

閾値なし直線モデル

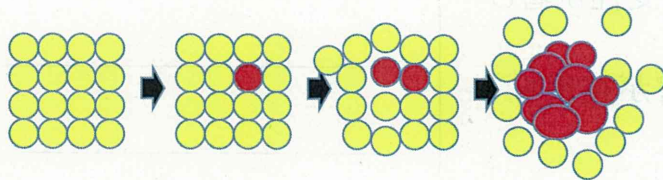
放射線

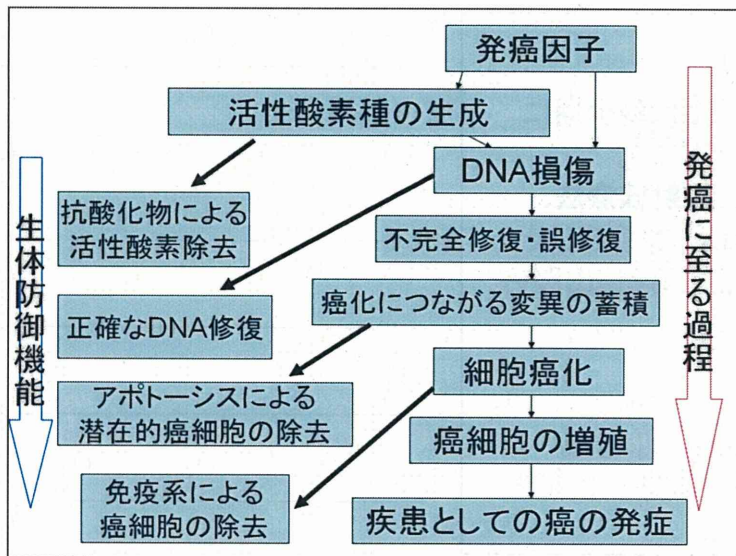
DNA損傷

突然変異

癌

1個の細胞から生ずる癌





ゴーリン症候群と放射線治療

↓

髄芽腫放射線治療部位から
多発性基底細胞癌が数年後に発生

↓

放射線に代わりうるの治療法は？

髄芽腫・膠芽腫に対し、HuIFN-βによる抗腫瘍効果とmiR-431発現に関する検討

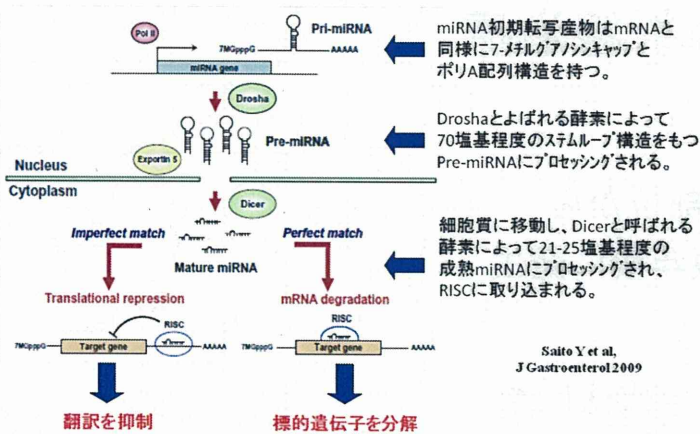
【背景】

Gorlin症候群患者において、主に幼少期に合併することが多い**髄芽腫、膠芽腫**。
標準的治療法は、手術療法、放射線療法、化学療法であるが、それに加え、**免疫療法として、HuIFN-βの静脈内投与、腫瘍摘出腔内投与等**が試みられている

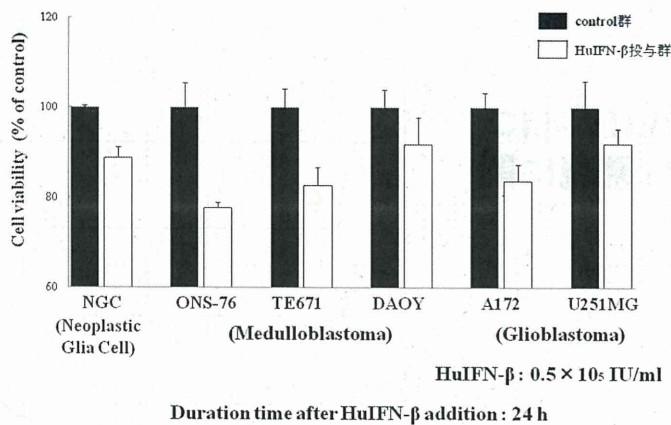


髄芽腫、膠芽腫において、**HuIFN-βによる抗腫瘍効果にmiR-431の発現が関与？**

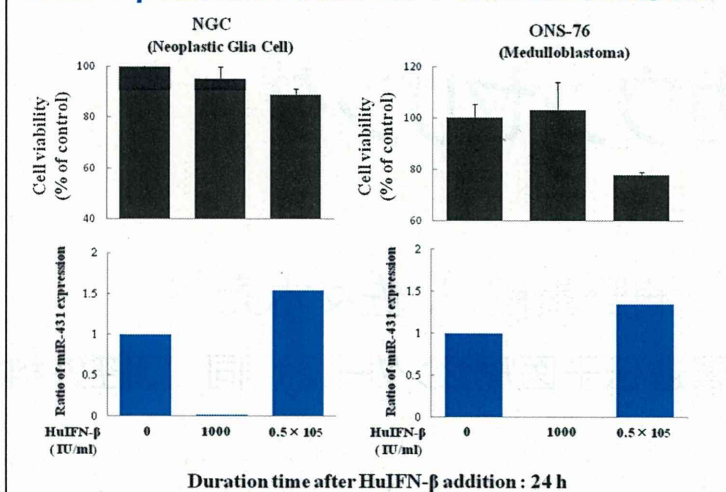
【microRNA発生の分子機構】



HuIFN-β致死感受性 (MTS assay)



HuIFN-β 添加後の細胞生存率とmiRNA発現変化



髄芽腫治療後

- 二次癌の早期発見
- MRI検査
- 皮膚癌の早期症状に対する患者教育

ALARA

米国の被ばく低減キャンペーン
as low as reasonably achievable
 「合理的に達成できる限り低線量
 で撮影しよう」

5. Gorlin 症候群の診療

d) 遺伝カウンセリング

齋藤加代子¹⁾、浦野真理¹⁾、佐々木亮²⁾

1) 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 2) 同 口腔外科

遺伝カウンセリングの定義

National Society of Genetic Counselors, 2005

遺伝カウンセリングとは、人々が遺伝性疾患における医学的、心理学的、家族的影響について理解し、それに適応できるように支援するプロセスである。

このプロセスは、以下を統合したものである。

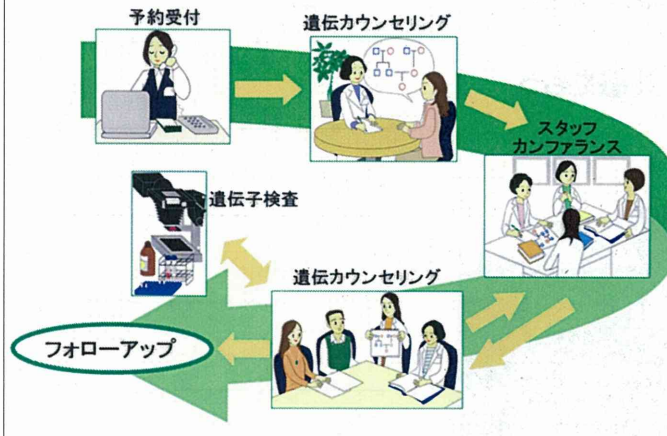
- 疾患の発生または再発の可能性を評価するための家族歴や病歴の解釈
- 遺伝、検査、管理、予防、資源、および研究に関する教育
- リスクまたは状況に対するインフォームド
チョイスや適応を促すためのカウンセリング



遺伝カウンセリングでは何をするのか？

- 情報収集 家系図、病歴、検査と追加の評価
- 評価 身体所見、臨床検査、画像検査、診断の検証
- 再発率の評価 追加または将来の検査の可能性
- 遺伝子検査 説明と同意
結果解釈、説明
- カウンセリング 疾患の自然歴と疾患による影響
再発に対する不安のケア
- 意思決定 他の専門家の紹介
保険に関する情報提供
支援団体に関する情報提供
- 診断がつかない症例についての継続的臨床評価
- 心理社会的支援

遺伝カウンセリングの流れ



3

Gorlin症候群＝母斑性基底細胞癌(NBCC)症候群の診断基準

Kimonisら, 1997

NBCCの診断は、大基準2 または 大基準1と小基準2によってなされる。

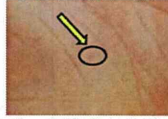
大基準

1. 20歳以前の2個以上または1個の基底細胞癌
2. 顎における歯原性角化嚢胞の病歴
3. 3個以上の手掌足底小陥凹
4. 大脳鎌の薄板状の石灰化
5. 肋骨異常(二分、癒合、低形成)
6. 1度近親者におけるNBCC症候群

大脳鎌の石灰化



手掌の小陥凹



小基準

1. 大頭症
2. 先天奇形: 口唇口蓋裂、前頭突出、粗な顔貌、中等度から重度の眼間乖離
3. 他の骨格異常: Sprengel変形、鳩胸、合指症
4. X線における異常: トルコ鞍の架橋、半側椎体、椎体の癒合などの脊椎異常、指骨の炎型の透過領域
5. 卵巣線維腫
6. 髓芽腫

Sprengel変形



遺伝カウンセリングの対象

- 遺伝性疾患の診断を受けた場合
→ 確定診断としての **遺伝子検査**
- 家族歴がある場合 → 保因者診断、**発症前診断**
- 外表奇形、先天性多発奇形、精神発達遅滞、先天異常
→ **細胞遺伝学的検査(CGHアレイ)**
- 出生前診断
高年齢妊娠 → 染色体検査
重篤な遺伝性疾患 → 遺伝子検査
- 着床前診断
- 習慣流産、不妊 → 染色体検査
- 血族結婚
- 母体血清マーカーテスト陽性
- 超音波診断で胎児異常診断
- 催奇形物質の曝露

遺伝カウンセリングの心得

- ・ プライバシーの保たれた、快適な空間の確保
- ・ 話のしやすい雰囲気:傾聴
- ・ クライアントの感情に注意を払い、共感をもって支える
- ・ 情報をわかりやすく伝える
- ・ 質問にはわかりやすく、正確に答える
- ・ 自己決定の支援



遺伝子検査の目的と特徴

目的:疾患の確定診断(鑑別診断、除外診断のこともある)

- 症状・臨床経過、予後の予測
- 治療方針、療育方針の決定
- 家族における遺伝に関する情報提供
- 根本治療の提供

(例) 酵素補充療法:ライソゾーム
キレート剤、亜鉛:ウィルソン病
造血幹細胞移植:副腎白質ジストロフィー
モルフォリノ:(近い将来)筋ジストロフィー

早期診断、腫瘍摘出:家族性腫瘍(Gorlin症候群)

特徴:対象の多くは難病

- 両親・本人にとって、不安と葛藤が生じる可能性

患者・家族の心理的葛藤への理解・共感

この過程で提供される医療の質が患者・家族を支えていく

Gorlin症候群の遺伝カウンセリング

- ・ 原因遺伝子は染色体9q22.3のPTCH遺伝子
- ・ 浸透率は100%
- ・ 常染色体優性遺伝形式
罹患者の子は50%の確率で変異遺伝子を有する
=罹患者の子は発症の確率が50%
- ・ 診断された患者の70-80%は両親のどちらかが罹患している
- ・ 新生突然変異は20-30%
- ・ 遺伝子変異と表現型の相関は報告されていない。