

DNA 修復とテロメア関連異常常症の遺伝学的背景

疾患	生物学的背景	遺伝形式: 遺伝子
毛細血管拡張性運動失調症	DNA修復子エックポイント	AR: ATM
ブルーム症候群	相同組み換え修復	AR: BLM
先天性角化不全症	テロメア維持	XLR: DKC1
		AD: TERC, TERT, TINF2, RTEL1, PARN, NAF1
		AR: NOP10, NHP2, TERT, RTEL1, PARN, CTC1, STN1, POT1, WRAP53, ACD
ファンゴニ貧血	DNA鎖間架橋修復	AR: FANCA, FANCC, FANCD1/BRC42, FANCD2, FANCE, FANCF, FANGC, FANCI, FANCL/BRIPI/BACH1, FANCL, FANCM, FANCN/PALB2, FANCO/RAD51C, FANCI, FANCL/BRIPI/BACH1, FANCL, FANCM, FANCN/PALB2, FANCO/RAD51C, FANCP/SLX4, FANCG/XPF/ERCC4, FANCR/RAD51, FANCES/BRCA1, FANCT/UBE2T, FANCU/XRCC2, REV7/MAD2L2
		XLR: FANCB
Nijmegen 断裂症候群	DNA2重鎖切断修復	AR: NBN
Rothmund Thomson症候群	DNA 複製・修復	AR: RECQL4
色素性乾皮症	塩基除去修復	AR: DDB2, ERCC1, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, POLH, XPA, or XPC

DNA損傷修復異常症

東京医科歯科大学 小児科
高木正稔

毛細血管拡張性運動失調症(AT)

常染色体劣性遺伝形式
責任遺伝子ATM
DNA損傷応答において中心的な役割を担うATは1:40,000~1:100,000の頻度で出生40%に悪性腫瘍合併
症状
小脳失調、眼球運動失行、舞踏、免疫不全、呼吸器合併症
嚥下障害、腫瘍の合併
AFP上昇、IgA, IgE, IgG2低値、7:14 染色体転座をもつリンパ球の出現
マネージメント
年一回の血算、LDHの測定、代謝関連の検査、放射線被ばくは避けること

保因者においてもがんの発症リスクが高いことが知られる

毛細血管拡張性運動失調症

遺伝子検査	リンパ腫	血液腫瘍評価: 病歴、診察、血算(年1回)、LDH、代謝関連、放射線の検査は避ける、
新生児スクリーニング(TREC)	ALL	免疫評価: 免疫学者の推奨による免疫グロブリンレベルの測定、
αフェトプロテイン上昇	卵巣腫瘍	皮膚評価: 皮膚視診(年1回)
7:14 染色体転座	胃癌	呼吸器評価: ペースライン、必要時呼吸機能検査
ウエスタンブロット法(研究)	黒色腫	消化器/栄養評価: ペースライン、必要時嚥下機能検査、栄養の管理
放射線による染色体断裂(研究)	平滑筋腫	内分泌評価: 糖尿病スクリーニング(年1回)
	肉腫	神経学的評価: 支持療法
		整形外科評価: 側弯症評価(年1回)
		歯科評価: 検診(2年1回)

Nijmegen 断裂症候群

遺伝子検査 リンパ腫
DEB またはMMMC による髄芽腫
染色体断裂 膠芽腫
PHA刺激リンパ球での横紋筋肉腫
7:14 染色体転座
ウエスタンブロット法
(研究)
血液腫瘍評価: 病歴、診察、血算(年1回)、LDH、代謝関連、放射線の検査は避ける、HPV ワクチン(米国小児科学会ガイドラインに基づく)
免疫評価: 免疫学者の推奨による免疫グロブリンレベルの測定、
皮膚評価: 皮膚視診(年1回)
呼吸器評価: ベースライン検査、必要時の積極的な治療
消化器/栄養評価: ベースライン、必要時嚥下機能検査、栄養の管理

内分泌評価: 成長の評価、女性で卵巣機能不全の評価
神経学的評価: 発達の評価と、必要に応じた早期介入
眼科評価: 診察(年1回)、
整形外科評価: ベースラインの奇形の評価
歯科評価: 検診(2年1回)

Nijmegen断裂症候群(NBS)

常染色体劣性遺伝形式
責任遺伝子NBN
DNA2重鎖損傷修復においてMRN複合体の一つとして機能
NBSは1:100,000の頻度で出生、東欧のスラブ系をオリジンとする。
40%に悪性腫瘍合併

症状
小脳失調、眼球運動失行、舞踏、免疫不全、呼吸器合併症
嚥下障害、腫瘍の合併

CD3⁺ CD4⁺ T細胞低値、IgA、IgG2、IgG4低値、7:14 染色体転座をもつリンパ球の出現

マナージメント

免疫不全に対してのマナージメントが必要、呼吸器の反復感染症への対応や発育不全に対し、内分泌、栄養状態の評価が必要
年1回の血算が必要
放射線被ばくは避けること

保因者においても乳癌、前立腺癌の発症リスクが高いことが知られる

Bloom症候群

常染色体劣性遺伝形式
責任遺伝子BLM
RECOヘリケース
2~300人のBloom症候群の患者が報告されている、1/3はファウンダー効果を持つ
Askenazi Jewish
症状
胎児期および出生後の成長障害、低身長、日光過敏症、胃食道逆流現象、易感染性、易発がん性、レジストリーからは136人の患者から212の腫瘍が報告、胃や消化管の腫瘍、泌尿生殖器腫瘍、リンパ腫、ALL、AML、肉腫、腎芽腫、髄芽腫、網膜芽腫など、重複がんも高頻度に見られる。

マナージメント

決められたサーベイランスはない、白血病、リンパ腫に気を付けるべき、
2番目は大腸がんであるが、16歳の報告がある。15歳より便潜血検査を行うべき、
乳癌は17歳から報告がある。中央値は35.8歳、18歳からMRIによる検診を毎年行う。
CTIによる発がんリスク上昇を避けるべくMRIによる検査が望まれる。

Bloom 症候群

遺伝子検査: リンパ腫
DEB またはMMMC によるAML
染色体断裂、姉妹染色 ALL
分体交換(sister chromatid exchange) 肉腫
(研究) 泌尿生殖器癌
髄芽腫、
網膜芽細胞腫
血液腫瘍評価: 血算(3~4か月毎)、放射線は避ける、乳腺のMRI/超音波検査(18歳以降)、annual 大腸内視鏡(15歳以降年1回)、腎芽腫を同定するための腎超音波検査(診断から8歳まで、3~4か月毎)、HPV ワクチン(米国小児科学会ガイドラインに基づく)
皮膚評価: 皮膚視診(年1回)、日光被ばくを避ける
呼吸器評価: 呼吸機能評価
消化器/栄養評価: ベースライン、必要時嚥下機能検査、栄養のマナージメント
内分泌評価: 空腹時血糖、TSH(年1回)整形外科評価: 側弯症評価(年1回)
歯科評価: 検診(2年1回)

先天性角化不全症

遺伝子検査:	頭頸部扁平上皮癌 血液腫瘍評価:血算(年1回)、臨床所見に応じた骨髄検査(年1回)、造血細胞移植センターへの早期の紹介、HPV ワクチン、思春期からの耳鼻科診察(年1回)
in situ hybridizationを 使ったフローサイトメ トリーによる白血球 のテロメア長測定	MDS 肛門生殖器癌
免疫不全:免疫学者の推奨による免疫グロブリンレベルの測定	
皮膚評価:皮膚視診(年1回)	
呼吸器評価:ベースラインの呼吸機能検査と定期的フォローアップ	
消化器/栄養評価:肝機能評価(年1回)、アンドロゲン療法が行われている場合はより頻回に行う	
内分泌評価:糖尿病スクリーニング(年1回)	
神経評価:診断時MRIによる小脳低形成の評価、発達障害に対する早期介入	
眼科評価:診察(年1回)、涙管閉塞のモニタリングと早期からの管理	
整形外科評価:症状に基づいた股関節、肩関節の阻血性壊死の評価	
歯科評価:検診(2年に1回)	
耳鼻科評価:ベースラインの聴覚検査	
循環器評価:ベースラインの動脈脈奇形と心奇形の評価	
泌尿生殖器評価:ベースラインの泌尿生殖器奇形の評価	

Rothmund-Thomson 症候群

遺伝子検査	骨肉腫
腫瘍評価:放射線照射を避ける、骨肉腫のリスクを考えた画像評価、HPV ワクチン(米国小児科学会のガイドラインに基づく)	基底細胞癌
皮膚評価:過度の紫外線暴露を避ける、日焼け止めの使用、皮膚視診(年1回)、病変への早期の治療介入	皮膚扁平上皮癌
眼科評価:診察(年1回)、必要に応じた白内障の治療	
内分泌評価:骨量減少への対応	
整形外科評価:ベースラインでの骨格のサーベイ	
歯科評価:検診(2年に1回)、低形成歯、エナメル質欠損への適切なケア	

Fanconi 貧血

遺伝子検査:	頭頸部扁平上皮癌 血液腫瘍評価:血算(年1回)、臨床所見に応じた骨髄検査(年1回)、造血細胞移植センターへの早期の紹介、HPV ワクチン、思春期からの耳鼻科診察(年1回)
DEB またはMMC による染色体断裂	MDS 肛門生殖器癌
免疫不全:免疫学者の推奨による免疫グロブリンレベルの測定	
皮膚評価:皮膚視診(年1回)	
呼吸器評価:ベースラインの呼吸機能検査と必要時の検査	
消化器/栄養評価:肝機能評価(年1回)	
アンドロゲン療法が行われている場合はより頻回に行う	
内分泌評価:糖尿病スクリーニング(年1回)、成長曲線の評価	
整形外科評価:放射線による奇形の評価と必要に応じた管理	
泌尿生殖器:ベースラインの腎奇形の評価	
循環器評価:ベースラインの心奇形の評価	
耳鼻科評価:聴覚検査(年1回)10代からの腫瘍の発生の検索	
歯科評価:検診(2年に1回)	

Rothmund-Thomson 症候群(RTS)

常染色体劣性遺伝形式

責任遺伝子RECQL4 RECQヘリカーズ

2~300人のRothmund-Thomson 症候群の患者が報告されている、RECQL4遺伝子変異のない臨床的に診断されるRTS1型は原発がん性は低い。

症状

多型皮膚萎縮症(高色素斑、低色素斑、萎縮、毛細血管拡張)、薄毛、角化増殖、低身長、骨粗しょう症を含む骨格異常、歯の形成異常、白内障
骨肉腫の合併(平均10歳)はトランケーション変異なしでは発症は0.00/年だが、1つもしくは2つのトランケーション変異があると発症は0.05/年になる。少数例で皮膚基底細胞癌、皮膚扁平上皮癌、とRECQL4の特定の変異で発症するRAPADILINO 症候群ではリンパ腫のリスクが高い、骨髄不全やMDS、白血病の報告もある。

マネージメント

RTS患者は、がんリスクに関するカウンセリング、皮膚の検診とケア、眼科検査と白内障スクリーニング、歯科ケアが必要。患者は過剰な放射線(UVまたはIR)の曝露を避け、適切な日焼け止めを使用し、皮膚病変をモニターする。レチノイドは角質増殖を管理するために使用され、ハルスレーザー治療は毛細血管拡張症の瘢痕化を改善するために使用される。RECQL4の変異を有するRTS患者は、骨格の異常を特定するために5歳前に骨格の検査を受けることが推奨され、骨肉腫の合併リスクに対するカウンセリングを受け、骨肉腫の徴候および症状に注意すること。症状が戻られた場合ベースライン骨格の検査と比較することが重要であるが、骨肉腫発症のモニタリングのためのルーチンの検査の有用性は不明。

色素性乾皮症

遺伝子検査

悪性黒色腫	腫瘍評価: 診断時より開始, 日光暴露、放射線暴露を避ける
基底細胞癌	; 皮膚病変の早期発見と治療: 6-12か月毎の眼および耳鼻科領域の腫瘍の検査
皮膚扁平上皮癌	皮膚評価: 3か月毎の皮膚評価
白血病	消化器/栄養評価: 嚥下機能評価, 必要に応じ栄養サポート
脳腫瘍	眼科評価: 診察6-12か月毎
脊髄腫瘍	神経学評価: 発達の遅れの評価と進行性の神経症状の評価
	整形外科評価: 側弯症評価 (年1回)
	耳鼻科評価: ベースラインの聴覚検査と必要に応じたがん検査6-12か月毎

色素性乾皮症(XP)

常染色体劣性遺伝形式

責任遺伝子 *DDB2*, *ERCC1*, *ERCC2*, *ERCC3*, *ERCC4*, *ERCC5*, *POLH*, *XPA*, *XPC*

欧米では100万人に1人。本邦での頻度は2.2万人に1人

XP-A が55%を占め、皮膚症状のみのV型が25%でこれに次ぐ、その他、XP-D が8%、XP-F が7%、XP-C が4%であり、XP-E は稀、

症状

臨床的には皮膚症状のみの皮膚型XP (XP cutaneous disease)、皮膚症状に神経症状を伴う神経型XP (XP neurological disease)、皮膚症状にコケイン症候群を合併するコケイン症候群合併型 (XP/CS complex)

皮膚基底細胞癌、扁平上皮癌、悪性黒色腫を合併

稀には白血病、脳腫瘍、脊髄腫瘍、その他の固形腫瘍

マネージメント

3か月毎の皮膚の検診、眼科医によるモニタリング、聴覚喪失に対する耳鼻科でのフォロー、内分泌学的な評価、そして栄養面で、特にビタミンDの補充が必要