

マルホ皮膚科セミナー

2014年1月9日放送

「第112回日本皮膚科学会総会⑨ 教育講演 31-3

高発癌性遺伝性疾患の概要と最近の知見」

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部皮膚科学分野
教授 久保 宜明

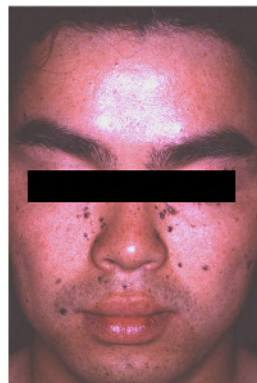
はじめに

癌を好発する遺伝性疾患にはさまざまなものがありますが、ここでは母斑性基底細胞癌症候群、Cowden 病とその関連疾患を取り上げ、最近の知見を含めて解説します。また、それらの疾患における我々の遺伝子診断の現状や問題点にも言及したいと思います。

NBCCS(母斑性基底細胞癌症候群)

母斑性基底細胞癌症候群(nevoid basal cell carcinoma syndrome)、NBCCS と略します。基底細胞母斑症候群とも呼ばれます。常染色体優性遺伝形式をとり、発症頻度は約6万人に1人と言われています。NBCCS では、若年、およそ20才台より、基底細胞癌(BCC)が多発します。その他の皮疹として掌蹠の小陥凹がみられます。皮膚以外の症状としては、顎骨の歯原性角化嚢胞がみられ、歯科で初発症状として発見されることが多いようです。また、前頭や頭頂部の突出、両眼解離や広い鼻根部によって、特徴的な顔貌を呈します。二分肋骨や側弯症などの骨格異常も生じます。小児期に気を付けるべきものに脳腫瘍の髄芽腫があります。発症率は5%程度で、平均2歳時に発症すると言われています。

主な原因遺伝子は *PTCH1* です。NBCCS では、2つのアレルの一方に *PTCH1* 遺伝子の不活性化変異がみられます。*PTCH1* 蛋白は、分泌型シグナル蛋白 Sonig hedgehog (SHH)の受容体であ



基底細胞癌(BCC)

り、細胞膜上で膜受容体蛋白 *Smoothed (SMO)* と結合し、*SMO* の伝達経路を抑制しています。*PTCH1* 蛋白に機能異常があると *SMO* 経路が活性化され、下流の *Gli1* などの転写因子が亢進し、*NBCCS* の病態を生じると考えられます。最近欧米において、*NBCCS* の多発性 *BCC* に対して経口の *SMO* 阻害剤 (*Vismodegib*) の有効性が報告されています。近い将来、本邦でも *NBCCS* に対し *SMO* 阻害剤 (*Vismodegib*) の保険適用が期待されます。

当院では、臨床研究倫理審査委員会での承認のもと、*NBCCS* の遺伝子診断を行っています。個々のエクソンの変異を調べる方法で現在までに、*NBCCS4* 家系と 14 孤発例につき行いました。変異の検出率は 11/18(61%)です。11 変異の内訳は、欠失 5 例、挿入 1 例、スプライシング部位の変異 1 例、ナンセンス変異 1 例、ミスセンス変異 3 例でした。変異を検出できなかった 7 例では、*PTCH1* 遺伝子に我々の方法では検出できない比較的大きな異常があるかもしれません。また最近 *PTCH1* 遺伝子以外に、*PTCH2* 遺伝子や *SMO* の下流の *SUFU* 遺伝子に変異がある症例も報告されていますので、*PTCH2* 遺伝子や *SUFU* 遺伝子に変異があるかもしれません。

Cowden 病

次に *Cowden* 病は、最初に報告された患者さんのお名前から命名された疾患です。常染色体優性遺伝形式をとり、発症頻度は約 20 万人に 1 人とされていますが、見逃され過少評価されている可能性もあります。皮膚癌でなく、内臓悪性腫瘍を好発します。皮膚粘膜病変がほぼ必発し特徴的です。皮膚科医として知っておくべき疾患です。ただ個々の病変は自覚症状を欠き、軽微ですので見逃しやすく注意が必要です。顔面では扁平隆起性の小丘疹が多発します。年齢とともに過角化傾向が強くなるようです。外毛根鞘腫が典型的とされていますが、比較的高齢でなければその所見は得られません。歯肉や口唇には乳頭腫状小丘疹が敷石状にみられ特徴的です。手背足背や掌蹠には扁平の角化性小丘疹が散在します。時に *sclerotic fibroma* を合併することがあります。皮膚粘膜以外では、食道から大腸におよぶ消化管ポリポーシスが特徴的で、本邦ではほぼ必発します。10%に甲状腺癌、女性の 25-50%に乳癌、女性の 5-10%に子宮内膜癌などの内臓悪性腫瘍を好発します。また、大頭症や小脳の腫瘍性病変 (*Lhermitte-Duclos* 病) を合併することもあります。



乳頭腫状小丘疹

主な原因遺伝子は *PTEN* です。*Cowden* 病では、2つのアレルの一方に *PTEN* 遺伝子の不活性化変異がみられます。*PTEN* 蛋白は基本的に脱リン酸化酵素であり、細胞内ホスファチジルイノシトール3リン酸 (*PI3K*) を抑制する働きがあります。*PTEN* 蛋白に機能異常があると *PI3K - Akt* 経路が活性化され、アポトーシスが抑制され細胞増殖が亢進し、*Cowden* 病の病態を生じると考えられます。

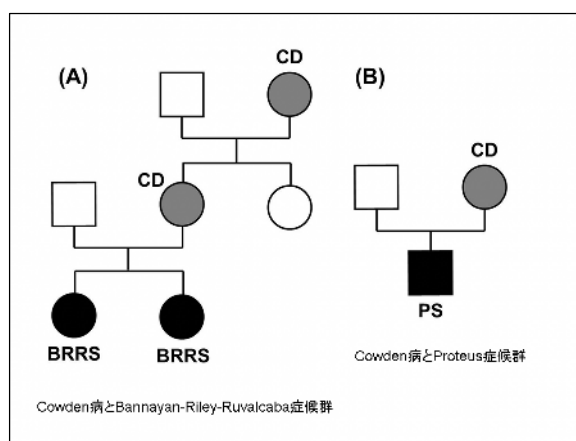
当院では現在まで、*Cowden* 病 4 家系と 7 孤発例につき遺伝子診断を行いました。変異の検出

率は 9/11(82%)であり、9 変異の内訳は、ナンセンス変異 4 例、欠失 2 例、挿入 2 例、ミスセンス変異 1 例でした。変異を検出できなかった2例では、PTEN 遺伝子のプロモーター異常や大きな異常があるかもしれませんが、PTEN 遺伝子以外の PIK3CA 遺伝子や AKT1 遺伝子などに変異があるかもしれません。

PTEN 遺伝子が原因となる疾患群

お話したように Cowden 病の原因遺伝子は PTEN 遺伝子ですが、PTEN 遺伝子に不活性化変異を持つ症例が必ずしも Cowden 病の表現型を示すとは限りません。PTEN 遺伝子が原因となる疾患群をまとめて PTEN hamartoma tumor syndrome と称されます。この疾患群には、大頭症、多発脂肪腫や血管腫、男性では亀頭の色素斑などを生じる Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群、手足の部分的肥大、片側肥大、結合組織母斑、表皮母斑を生じる Proteus 症候群などがあります。

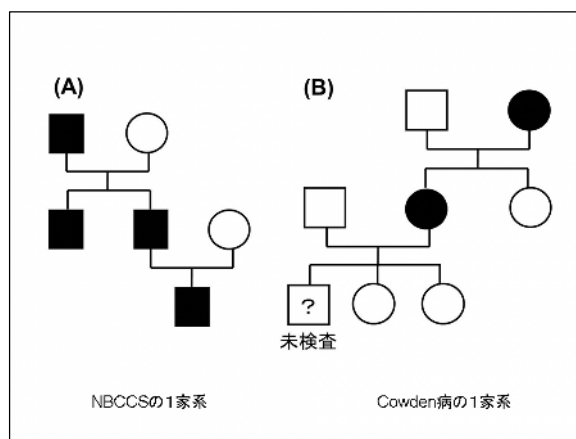
Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群の約 50-60%、Proteus 症候群の約 20%においても PTEN 遺伝子に不活性化変異がみられます。複雑なことに、同一家系内でも、Cowden 病と Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群(図 A)、あるいは Cowden 病と Proteus 症候群が混在している報告(図 B)もあります。それらの表現型の決定には PTEN 遺伝子の変異型以外に何らかの要因が関与すると推測されますが、まだ不明です。最近、29 例中 26 例の Proteus 症候群において、過誤腫性病変のみに AKT1 遺伝子の活性化変異が見出されています。Proteus 症候群の主な病態は、胎生期早期の AKT1 活性化変異によるモザイク病変であると考えられます。これらの疾患群に”PTEN/AKT/PI3K-opathy”という新しい名称も提唱されています。



それらの表現型の決定には PTEN 遺伝子の変異型以外に何らかの要因が関与すると推測されますが、まだ不明です。最近、29 例中 26 例の Proteus 症候群において、過誤腫性病変のみに AKT1 遺伝子の活性化変異が見出されています。Proteus 症候群の主な病態は、胎生期早期の AKT1 活性化変異によるモザイク病変であると考えられます。これらの疾患群に”PTEN/AKT/PI3K-opathy”という新しい名称も提唱されています。

小児期の遺伝子診断に残る課題

当院では、2003 年に発表された「遺伝学的検査に関するガイドライン」を遵守し、遺伝子診断を行っています。その後ガイドラインは見直され、2011 年 2 月に日本医学会から「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」が発表されましたが、そのガイドラインも遵守しています。当院では現在まで、NBCCS、Cowden 病の各 1 家系において未成年の発症前遺伝子診断を行いました。NBCCS の 1 家系では、乳児期の男児に遺伝していることが判明し(図 A)、Cowden 病の 1 家系では、2 人の女兒に遺伝していないことがわかりました(図 B)。



NBCCS の男児の両親には、適切にサンスクリーン剤を使って無防備な日光曝露を避けるよう指導し、小児科

とともに経過観察しています。髄芽腫の発症はありません。NBCCS や Cowden 病などの高発癌性遺伝性疾患では、小児期での発症前遺伝子診断は発症予防や病変の早期発見・治療につながると思われていますが、遺伝の確定した患者にとって、小児期から将来にわたりいろいろな面で心配や不安が生じる可能性も考えられます。小児期の遺伝子診断についてはまだ多くの課題が残っており、今後の課題だと思います。