

基底細胞癌の分子生物学と発癌機序  
分子生物学

## PTCH1 と基底細胞癌

Protein patched homolog 1 (PTCH1) and basal cell carcinoma

小川 英作      宇原 久      奥山 隆平

**Key words** : PTCH1, ヘッジホッグシグナル経路, 基底細胞癌(BCC), 基底細胞母斑症候群

### はじめに

Patched1 (PTCH1) は、ヘッジホッグシグナル経路を構成する1分子である。ヘッジホッグシグナル経路は、ショウジョウバエで最初に見つかった体節極性に関連するシグナルであり、構成要素であるヘッジホッグとPTCHは、セグメントポラリティ遺伝子群という形態形成に関与する遺伝子群に属する。ショウジョウバエを用いた研究によって形態形成にかかわる遺伝子が多数単離された。更に、それらの遺伝子の形態形成メカニズムを調べる実験過程で、ショウジョウバエの変異体が数多く出現した。その一つに、正常では縞状である腹側歯状突起が、ハリネズミのような形態に変化している変異体が発見され、その責任遺伝子が‘Hedgehog’ (ハリネズミ) と名づけられた。ヘッジホッグには、脊椎動物では、3種類のホモログが存在する。最も重要かつ広範囲に発現しているものは、1993年にクローニングされ、当時流行っていたテレビゲームの主人公の名前から、‘ソニックヘッジホッグ’ と名づけられた<sup>1)</sup>。発生学分野ではよく知られるこの分子を臨床医学でも有名にした理由は、この遺伝子と基底細胞母斑症候群との関連が証明されたからである<sup>2-4)</sup>。

PTCH1は、発生だけではなく、癌抑制遺伝子としての側面もある。

本稿では、PTCH1を中心に解説する。

### 1 ヘッジホッグシグナル経路について<sup>5)</sup> (図1)

ヘッジホッグシグナル経路は、1つの細胞から別の細胞へのシグナル伝達経路である。まず、Hedgehog (HH) が細胞内で転写翻訳を経て、合成され(図1, ①)、最終的にはコレステロールとパルミチン酸が付加された分子が形成される(図1, ②)。それが、Dispatched (DISP) を介して(図1, ③)、細胞外に分泌される(図1, ④)。別の細胞の膜に存在するPTCH受容体に、HHが結合する(図1, ⑤)。HHが結合していないときは、PTCHによって、Smoothed (SMO) は抑制されている(図1, ⑥)。HHが結合すると、SMOは活性化し、細胞内小胞から線毛に移動する(図1, ⑦)。その後、下流の転写因子GLIが核内に移動して(図1, ⑧)、転写を促進(または抑制)する。このような経路を経て、タンパクの発現が調節され(図1, ⑨)、発生や増殖を制御する。しかし、この経路が、異常をきたすと、様々な疾患が発症する。

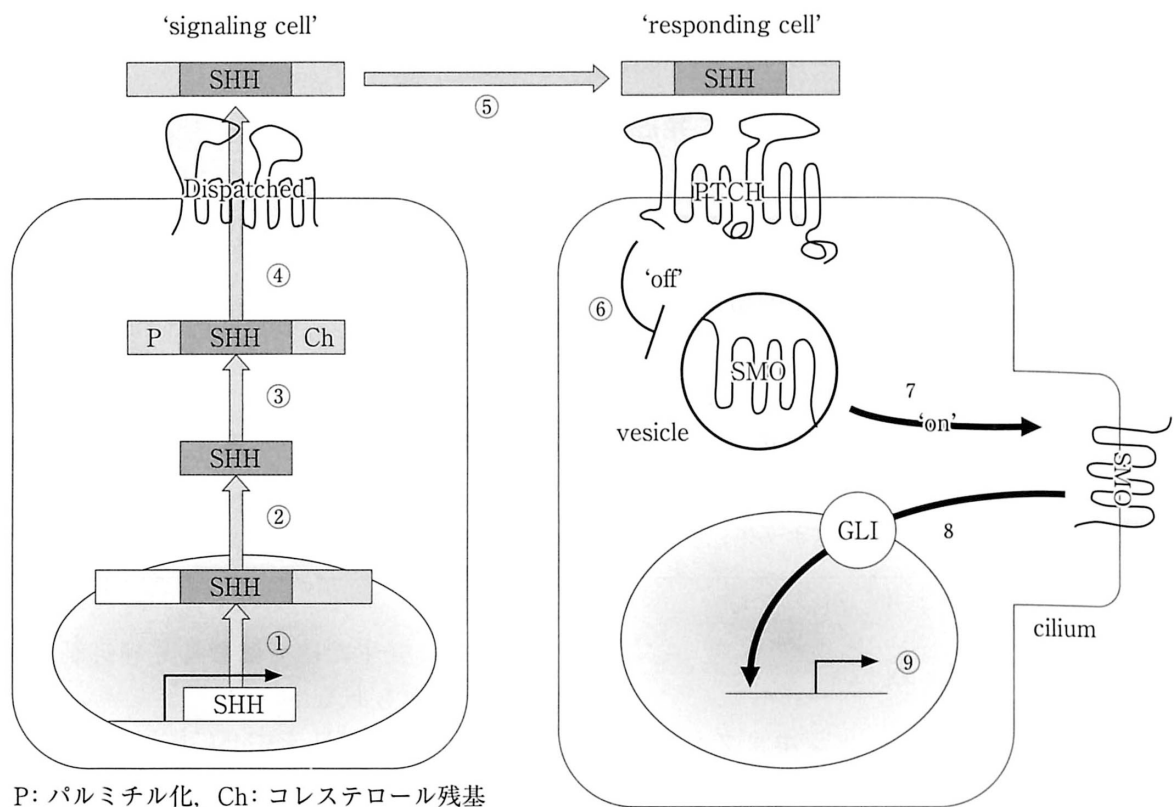


図1 ヘッジホッグシグナル経路

## 2 Patched1 とは(図2)<sup>5)</sup>

Patched1 (PTCH1) は、ヘッジホッグファミリー(ほ乳類では、ソニックヘッジホッグ(SHH)、デザートヘッジホッグ(DHH)、インディアンヘッジホッグ(IHH)の3種類の相同遺伝子がある)の受容体である。ゼブラフィッシュ、マウス、ヒトのPTCHには、PTCH1とPTCH2の2種類のホモログが存在する。PTCH1とPTCH2は表皮発生において異なる部分に発現しており、2つのタンパクには異なる機能があると考えられる。しかし、重要なのは主にPTCH1である。ヒトでは、PTCH1遺伝子は9q22.3に位置しており、約1,500アミノ酸糖タンパクからなっている。12回膜貫通型タンパクであり、細胞内にN末端とC末端を有し、2つの大きな細胞外ループ構造をもっている(図2)。2つの細胞外ループ構造が、ヘッジホッグ結合に重要であり、特に、2番目の細胞外ループ構造は、リガンドの結合に必須である。また、C末端が欠失する変異では、リガンドは結合するが、PTCH1は

SMOを抑制できなくなる。PTCH1の遺伝子変異は基底細胞母斑症候群、幾つかの基底細胞癌(BCC)、髄芽腫、髄膜腫、神経外胚葉腫瘍、乳癌、食道癌、有棘細胞癌、毛包上皮腫で確認されている。最も多い遺伝子変異はタンパクの欠失であるが、幾つかのミスセンス遺伝子変異が全前脳症でも認められている。

一方、PTCH2遺伝子は1p32-p34に存在しており、1,204個のアミノ酸をコードしている。PTCH2はPTCH1とは54%の相同性があり、マウスPtch2とは90%もの相同性がある。PTCH2も12個の膜貫通型ドメインからなり、2つの大きな細胞外ループ構造をもつ。しかし、PTCH1と異なり、C末端ドメインが短くなっている(図2)。ヒトでのPTCH2の遺伝子変異は髄芽腫、基底細胞癌や基底細胞母斑症候群の1家系で報告されている。

PTCH1、PTCH2は、いずれもsterol sensing domain(SSD)を有している(図2)<sup>6)</sup>。これは、約180個のアミノ酸からなる5回膜貫通型ドメインである。ほかにSSDをもつ有名なものには、

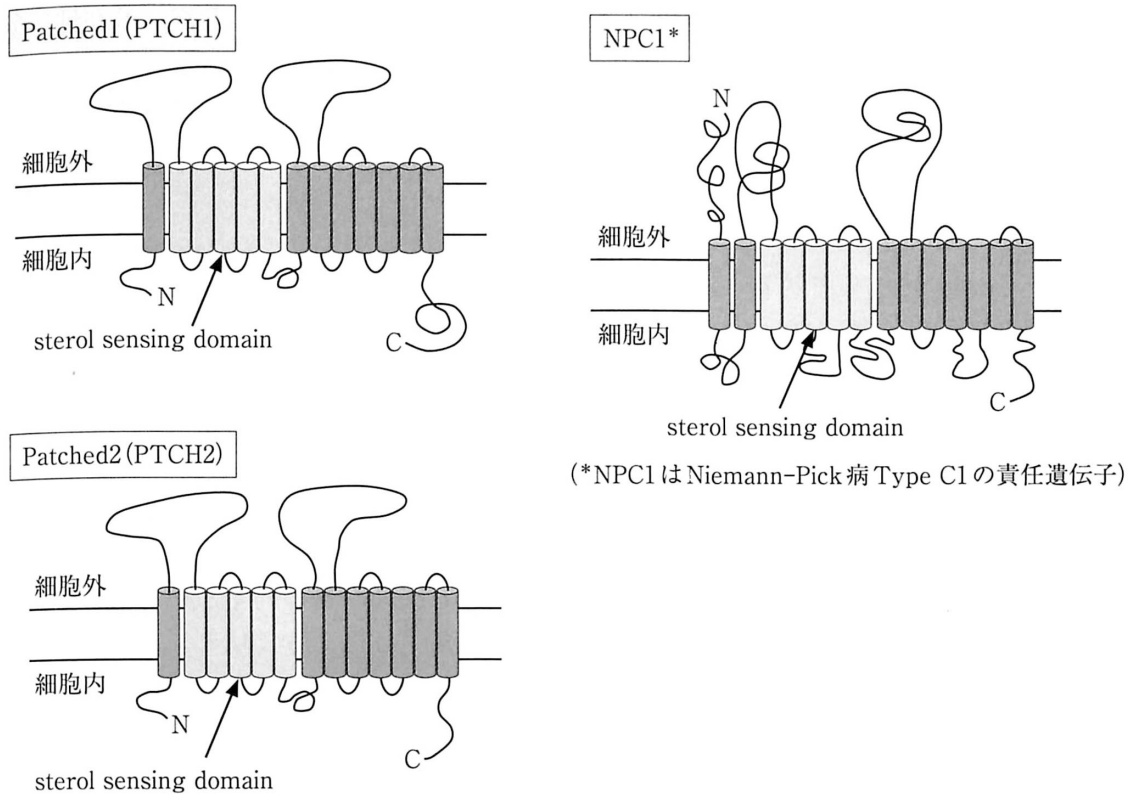


図2 PTCH1の構造

ニーマンピック病の責任遺伝子である NPC1 がある。SSD をもつタンパクに共通する役割は、コレステロールの恒常性の維持やコレステロールに関連するシグナリングに関連することである。PTCH1 の SSD は HH の自己切断やパルミチン酸付加に関連する役割はないと考えられるが、現時点では、その機能は明らかではない。PTCH にヘッジホッグが結合すると、SMO は抑制を解かれ、細胞内小胞からショウジョウバエでは細胞膜に、脊椎動物では線毛に移動する(図1)。PTCH は、直接の相互作用ではなく、触媒作用に基づいて、SMO の活性を抑制している<sup>7)</sup>。更に、PTCH1 は、構造的に輸送体やポンプタンパクに関連していると考えられる。これまでの研究から、PTCH1 は SMO に内在するステロールを取り出して、SMO の活性化を抑制していると考えられている。HH が結合しているか、PTCH1 が欠失していれば、ステロールは SMO に結合し、SMO は活性化している。ステロールがないと、SMO は不活化するが、ステロールがあれば、活性化する。実際、シク

ロパミン(ヘッジホッグシグナル経路抑制物質)がステロールと結合していると、SMO は不活化している。

### 3 基底細胞母斑症候群と癌抑制遺伝子 PTCH1<sup>8,9)</sup>

基底細胞母斑症候群は、別名 Gorlin 症候群ともいわれ、1960 年に Gorlin らにより最初に報告された常染色体優性遺伝疾患である<sup>10)</sup>。主な症状として、①皮膚症状(基底細胞癌(90%以上の症例で多発する)、表皮嚢腫、掌蹠小陥凹など)、②骨格異常(肋骨病変(二分肋骨、頸部潜在性二分脊椎など)、脊柱病変(後側彎症など))、③中枢神経異常(脳硬膜石灰化、髄芽腫(約3-5%)、トルコ鞍の bridging など)、④特異的な顔貌(前頭突出、両眼隔離など)、⑤口腔奇形(下顎の歯原性角化嚢胞(90%以上の症例で生じる)、口唇・口蓋裂など)、⑥その他(卵巣線維腫、心臓線維腫など)がある。有病率は、アメリカでは、57,000-164,000 人に1人である。

我が国では厚生労働省難治性疾患克服研究事業で、1次調査が行われ、2009年に300人を超える患者が確認された日本人の基底細胞母斑症候群25例を対象とした解析結果では、欧米人では47-80%の発症率を占める基底細胞癌が20%と極めて低率であることと、髄芽腫の症例がなかったことが示された<sup>11</sup>(その後2011年に、日本人基底細胞母斑症候群における髄芽腫は、最初の症例報告がなされた<sup>12)</sup>。少数の解析ではあるが、人種差が基底細胞癌の発症に関与しているかもしれない。

基底細胞母斑症候群の血縁家系を用いた連鎖解析によって、原因遺伝子がヒト染色体9q22にあることがわかり<sup>2</sup>、その後の解析でPTCHが同定された<sup>3,4</sup>。この基底細胞母斑症候群に生じる基底細胞癌などの各種腫瘍の発症メカニズムについては、癌抑制遺伝子の変異による癌化の仮説であるKnudsonのツーヒット仮説で説明されている。この症候群の罹患者は、生来、PTCH1の1つのアレルに遺伝的に変異をもっている。その変異の多くはPTCH1の欠失であり、この機能のない遺伝子が、優性遺伝形式で運ばれ、これがファーストヒットとなるその後、紫外線などにより、セカンドヒットがもう一方の正常アレルに起こるとヘテロ接合性の消失が生じ、両方のアレルの不活化によりPTCH1の抑制機能が消失し、ソニックヘッジホッグシグナル経路の過活性化が生じることになる。PTCH1はファーストヒットのみでも、マルフ

ァン体型、大頭症、下顎前突、潜在性二分脊椎、軸後多趾、口唇裂や口蓋裂などの異常の発生が認められ、これらは胎生期におけるPTCH遺伝子産物の不足によるものと推察されている。

#### 4 基底細胞癌と癌抑制遺伝子PTCH1

基底細胞母斑症候群ではない患者に生じた孤発性基底細胞癌の70%以上にPTCH1に変異があることが報告された<sup>13</sup>。ピリミジン2量体以外の変異はSMOの変異であり、全体の10-20%に認められ、また、ごくまれに、PTCH2やSUFUの変異が認められた。別の報告<sup>14</sup>では、孤発性基底細胞癌の約半数にPTCH1の変異を認め、多くは接するピリミジンが2量体を形成するものであった。ピリミジン2量体の多くは紫外線によるDNA損傷によって形成されるので、紫外線が孤発性基底細胞癌の発症の鍵の一つであることが示唆された。これらの成果に基づき、ヘッジホッグ信号伝達経路の阻害薬vismodegibが開発され<sup>15</sup>、2012年に米国食品医薬品局(FDA)が進行性基底細胞癌に対する初めての薬剤として認可した。ヘッジホッグ経路は基底細胞癌のみならず様々な癌腫や形態異常に関与している経路であり、今後更に解明が進むことで有効な治療薬の登場に結びつく可能性が考えられる。

謝辞 一部はがん研究開発費(23 A 22)に拠った。

#### 文 献

- 1) Riddle RD, et al: Sonic hedgehog mediates the polarizing activity of the ZPA. *Cell* **75**: 1401-1416, 1993.
- 2) Gailani MR, et al: Developmental defects in Gorlin syndrome related to a putative tumor suppressor gene on chromosome 9. *Cell* **69**: 111-117, 1992.
- 3) Johnson RL, et al: Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science* **272**: 1668-1671, 1996.
- 4) Hahn H, et al: Mutations of the human homolog of Drosophila patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell* **85**: 841-851, 1996.
- 5) Cohen MM: Hedgehog signaling update. *Am J Med Genet A* **152A**: 1875-1914, 2010.
- 6) Kuwabara PE, Labouesse M: The sterol-sensing domain: multiple families, a unique role? *Trends Genet* **18**: 193-201, 2002.
- 7) Taipale J, et al: Patched acts catalytically to suppress the activity of Smoothened. *Nature* **418**: 892-

- 897, 2002.
- 8) Epstein EH: Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer* **8**: 743–754, 2008.
  - 9) de Zwaan SE, Haass NK: Genetics of basal cell carcinoma. *Australas J Dermatol* **51**: 81–92, 2010.
  - 10) Gorlin RJ, Goltz RW: Multiple nevoid basal cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib. A syndrome. *N Engl J Med* **262**: 908–912, 1960.
  - 11) 田辺 良ほか: Gorlin 症候群における臨床的検討 腫瘍症状を中心とした多様な症候スペクトラムー. *脳と発達* **41**: 253–257, 2009.
  - 12) Fujii M, et al: Novel PTCH1 mutations in Japanese Nevoid basal cell carcinoma syndrome patients: two familial and three sporadic cases including the first Japanese patient with medulloblastoma. *J Hum Genet* **56**: 277–283, 2011.
  - 13) Gailani MR, et al: The role of the human homologue of Drosophila patched in sporadic basal cell carcinomas. *Nat Genet* **14**: 78–81, 1996.
  - 14) Heitzer E, et al: UV fingerprints predominate in the PTCH mutation spectra of basal cell carcinomas independent of clinical phenotype. *J Invest Dermatol* **127**: 2872–2881, 2007.
  - 15) Von Hoff DD, et al: Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **361**: 1164–1172, 2009.
-