

術適応となり、VHL 病患者では核出術が望ましいとされる。大きな腎癌でも遠隔転移がなければ手術に踏み切っても差し支えなく、また昨今の腎癌に対する抗がん剤治療成績の向上から、進行がんでも生存期間を延長することは十分可能である。ただ、VHL 患者では多発性、両側性に発生する可能性が高いので、手術は機能温存が望まれる。

膵内分泌腫瘍に関しては、腫瘍の部位によって膵頭十二指腸切除という侵襲の大きな手術にならざるを得ないことなどから、手術適応はある程度限定されてくるものと考えられる。膵内分泌腫瘍は、肝転移をきたしやすいが、これに対しては症例 1 で示したように TAE が治療として適切であると考慮される。ただ、本症例 1 のように ACTH 分泌性の腫瘍は報告も少なく大変珍しい例と考えられる。

E. 結論

VHL 病患者を治療するに当たっては、様々な臓器に発生する腫瘍の特徴をよく把握した上で治療に望む必要がある。特に最も発生する可能性が高い中枢神経系血管芽腫を扱う脳神経外科は常に VHL 病を念頭において、治療を考える必要があり、腎癌を扱う泌尿器科医も VHL 病の存在を念頭において安易な腎摘を行わないことが求められる。

F. 参考文献

- 1) フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病診療ガイドライン「フォン・ヒッペルリンドウ病の病態調査と診断治療系確立の研究」班編、中外医学社、2011、東京
- 2) 菅野 洋：von Hippel-Lindau 病. 日本

臨床増刊号 新時代の脳腫瘍学 214-218, 2010、日本臨床社

- 3) 菅野 洋：脳腫瘍の遺伝子診断-現状と未来-. 日本臨床増刊号 新時代の脳腫瘍学 298-302, 2010、日本臨床社

G. 研究発表

1. 論文発表

外国語論文

- 1) Kanno H, Kuratsu J, et al. A multicenter epidemiological study of central nervous system hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. (submitted)

日本語論文

- 1) 菅野 洋：家族性脳腫瘍の基礎と臨床. BRAIN and NERVE. 2012; 64(5):557-564.

2. 学会発表

- 1) 菅野 洋、村田英俊、川原信隆：von Hippel-Lindau 病に伴う中枢神経系血管芽腫の治療戦略, 第 70 回日本脳神経外科学会 (2011 年 10 月, 横浜)
- 2) Kanno H: A multicenter epidemiological study of central nervous system hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease in Japan, 10th International VHL Symposium 2012 (2012.1, Houston, TX, USA)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

フォン・ヒッペルリンドウ病全国疫学調査の解析およびまとめ： 中枢神経系血管芽腫

研究報告者 倉津 純一 熊本大学大学院医学薬学研究部先端生命医療科学部門
脳・神経科学講座脳神経外科学分野

中村 英夫 熊本大学大学院医学薬学研究部先端生命医療科学部門
脳・神経科学講座脳神経外科学分野

【研究要旨】

フォン・ヒッペルリンドウ (VHL) 病は、常染色体優性遺伝の疾患で、複数の臓器に腫瘍性あるいは嚢胞性病変を多発する。1993年に原因遺伝子 (VHL 遺伝子) も同定され、その遺伝子産物の分子生物学的機能に関しても解明されてきている。臨床的には、VHL 病は中枢神経系に血管芽腫が多発すると同時に、眼病変、腎病変、膵臓等の内分泌臓器に病変を有するために、複数の診療科で横断的に治療をしていく必要がある。今回、我々は、VHL 病に携わるすべての診療科に応用できるガイドブックの作成を行った。VHL 病はあくまで全身性の疾患であり、我々脳神経外科医にとっては、中枢神経系以外の病態も十分に把握して診療すべき疾患である。そこで、複数の診療科より問題となる症例を定期的に検討し、専門の診療科以外の知識を広く共有することを試みた。学会では平成 23 年 11 月に開催された日本脳腫瘍学会にて VHL 病の総説の講演をおこなった。

A. 研究目的

VHL 病は常染色体優性遺伝の形式をとる遺伝疾患であり、VHL 家系から発症する場合と、特発的に遺伝子異常が起こり発症する場合がある。脳神経外科領域において中枢神経系の血管芽腫が発見された場合に、VHL 病にともなう血管芽腫かどうかを見極める必要がある。VHL 病に伴う血管芽腫である場合には、他の全身性の病変の検索、診断も行う必要がある。臨床的な VHL 病的確な診断、治療法の確立を研究目的とする。

B. 研究方法

1. 他科の診療科と共同して、VHL 病の診断、治療全般を網羅するガイドブックを作成する。
2. 診療科を越えて、各診療科より VHL 病の症例を持ち寄り、検討を加える。

C. 研究結果

各診療科にて VHL 病に伴う疾患の診断と治療におけるガイドブックが、それぞれの疾患の病態に基づいて作成された。VHL 病

は複数の診療科で治療することが多く、専門以外の診療科で治療される病変の病態を把握するのに非常に役に立つと思われた。また、症例検討会で、他の診療科の病変を検討することで、VHL 病を全身性の疾患であると認識し、専門以外の病変部の診断法、治療のタイミング等を理解することができた。

D. 考察

VHL 病は、複数の腫瘍性病変や嚢胞性病変が認められる疾患であるが、的確な診断、治療を行えば、長期生存が期待できると思われる。VHL 病を治療するに当たっては、疾患に対する総合的な理解が必要である。

E. 結論

VHL 病を診療するにあたって、我々が作

成したガイドブックが有用と思われる。定期的な症例検討会は専門以外の診療科の疾患を把握するのに有用であった。

F. 参考文献 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし

2. 学会発表

1) 倉津純一：教育講演「VHL に伴う中枢神経系血管芽腫」、第 29 回日本脳腫瘍学会学術総会（2011 年 11 月、岐阜）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 該当なし

中枢神経系血管芽腫に対する放射線治療

研究報告者 宝金 清博 北海道大学大学院医学研究科脳神経外科
寺坂 俊介 北海道大学病院脳神経外科

【研究要旨】

放射線治療は、症候性となったものあるいは増大傾向を続ける腫瘍に対して、手術摘出リスクが高く手術困難と判断される時に第2選択肢として用いられる。約90%の症例に定位放射線治療が行われ、約80%が再発病変に対する照射であった。文献上の報告例では定位放射線治療による腫瘍制御率（少なくとも腫瘍が増大しない）は治療後5年では良好であるが（80%以上）、2010年にAsthagiriらは治療後10年で61%、15年で51%まで腫瘍制御率が低下することを報告している。脊髄血管芽腫の治療成績は頭蓋内病変と同様である。拡大する嚢胞成分が問題となる例には単独放射線治療の選択は適切ではない。VHL特有の問題は、定位放射線治療をした腫瘍に近接した部位に新たに腫瘍が発生・増大した場合に、追加の照射では放射線照射野の重複が生じることである。

A. 研究目的

脳脊髄に発生した血管芽腫への放射線治療の方法・照射時期・治療効果を検討する。

B. 研究方法

VHL病患者に発生する中枢神経系血管芽腫について放射線治療の方法や照射時期に関してアンケート調査を行った。また文献から放射線治療の代表的な治療成績を検索した。

C. 研究結果

アンケート結果からは中枢神経系血管芽腫62症例82病変に対して何らかの放射線治療がおこなわれていたことが判明した。

1) 照射方法（図1）：定位照射が73病変（89%）、外照射が9病変（11%）に行

われていた。SRS（一回照射）とSRT（分割照射）では文献的にはどちらかが優れているという結論はない。

2) 照射時期（図1）：放射線治療が初発病変への治療として用いられたものは16病変と少なく、多くは再発病変（81%）に用いられていた。また照射部位は小脳病変が最も多く（71%）脳幹病変と脊髄病変は各々14%であった。（図2）

3) 治療効果：文献上の報告例では定位放射線治療による腫瘍制御率（少なくとも腫瘍が増大しない）は治療後5年で80%以上である。2009年のMossらの報告では、定位放射線治療をされた31例82病変での局所制御率は、3年で85%、5年で82%であったとされる。5例で放射線壊死（平均腫瘍辺縁線量28.2Gy）が発生し、その内の

2 例が症候性であった。照射前に症候性であった 41 病変中の 36 病変 (88%) で臨床症状が改善した。しかし 2010 年に Asthagiri らは Moss らと同様に治療後 5 年までは腫瘍制御率は良好であるが、その後 10 年で 61%、15 年で 51%まで腫瘍制御率が低下することを報告した。小脳血管芽腫への定位放射線治療は比較的安全性が高い。脳幹部血管芽腫は遅発性放射線障害が生じた場合には重篤な神経症状を呈することが懸念されたが、定位放射線治療による遅発性合併症の発生頻度は極めて低い。脊髄血管芽腫の治療成績は頭蓋内病変と同様である。拡大する嚢胞成分が問題となる例には単独放射線治療の選択は適切ではない。このような場合には手術によって嚢胞を縮小さしめて残った結節に放射線治療を行う方法がある。VHL 特有の問題は、定位放射線治療をした腫瘍に隣接した部位に新たに腫瘍が発生する場合がある。照射野の重複を防ぐためには無症候性腫瘍に対する予防的照射は勧められない。

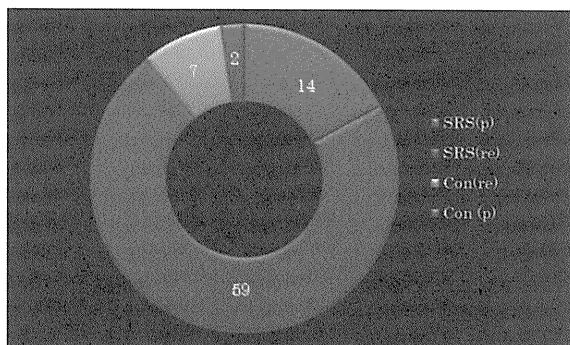


図 1 SRS ; 定位照射、Con; 外照射、p; 初発、re; 再発

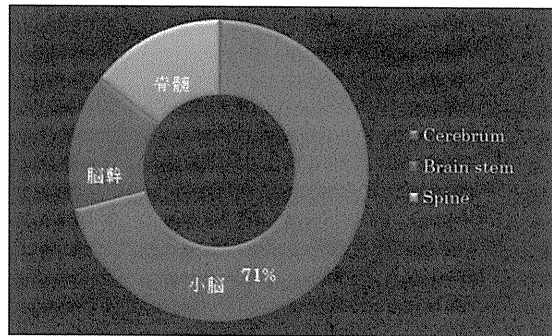


図 2

D-E. 考察と結論

中枢神経系血管芽腫に対する定位放射線治療の局所腫瘍制御率は治療後 5 年までは良好である。症候性となり手術リスクが高く手術困難な腫瘍に対しては積極的に検討されるべき治療方法である。無症候性腫瘍への予防的放射線照射は本疾患の特性から極力回避すべきである。

F. 参考文献

1. Anmerman JM, Lonser RR, Dambrosia J, et al. Long-term natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: implication for treatment. *J Neurosurg* 105: 248-55, 2006.
2. Asthagiri AR, Mehta GU, Zach L, et al. Prospective evaluation of radiosurgery for hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *Neuro-Oncology* 12(1):80-86, 2010.
3. Chang SD, Meisel JA, Hancock SL, et al. Treatment of hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease with linear accelerator-based radiosurgery. *Neurosurgery* 43: 28-35, 1998.

4. Jawahar A, Kondziolka D, Garces YI, et al. Stereotactic radiosurgery for hemangioblastomas of the brain. *Acta Neurochir (Wien)* 142(6): 641-4, 2000.
 5. Kano H, Niranjana A, Mongia S, et al.: The role of stereotactic radiosurgery for intracranial hemangioblastomas. *Neurosurgery* 63(3): 443-451, 2008.
 6. Koh ES, Nichol A, Millar BA, et al. Role of fractionated external beam radiotherapy in hemangioblastoma of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69: 1521-6, 2007.
 7. Matsunaga S, Shutti T, Inomori S, et al. Gamma knife radiosurgery for intracranial haemangioblastoma. *Acta Neurochir (Wien)* 149: 1007-13, 2007.
 8. Moss JM, Choi CY, Adler JR, et al. Stereotactic radiosurgical treatment of cranial and spinal hemangioblastomas. *Neurosurgery* 65: 79-85, 2009.
 9. Niemelä M, Lim YJ, Söderman M, et al. Gamma knife radiosurgery in 11 hemangioblastomas. *J Neurosurg.* 85: 591-6, 1996.
 10. Park YS, Chang JH, Chang JW, et al. Gamma knife surgery for multiple hemangioblastomas. *J Neurosurg.* 102: 97-101, 2005.
 11. Patrice SJ, Sneed PK, Flickinger JC, et al. Radiotherapy for hemangioblastoma: results of a multiinstitutional experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35: 493-9, 1996.
 12. Smalley SR, Schomberg PJ, Earle JD, et al. Radiotherapeutic considerations in the treatment of hemangioblastomas of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18: 1165-1171, 1990.
 13. Tago M, Terahara A, Shin M, et al. Gamma knife surgery for hemangioblastomas. *J Neurosurg.* 102: 171-4, 2005.
 14. Wang EM, Pan L, Wang BJ, et al. The long-term results of gamma knife radiosurgery for hemangioblastomas of the brain. *J Neurosurg.* 102: 225-9, 2005.
- G. 研究発表
1. 論文発表
 - 1) 嶋嶋雄大、寺坂俊介、下田祐介、小林浩之、黒田敏、浅野剛、山口秀、村田純一、宝金清博：巨大延髄背側血管芽腫の1治療例 *No Shinkei Geka* 2012 ; 40(3) : 229-234
 2. 学会発表 該当なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得 該当なし
 2. 実用新案登録 該当なし
 3. その他 該当なし

フォン・ヒッペルリンドウ病の病態調査と診断治療系確立の研究

研究報告者 西川 亮 埼玉医科大学国際医療センター脳神経外科

【研究要旨】

フォン・ヒッペルリンドウ病診療ガイドラインを完成させ、2回に渡って症例検討会をWeb会議形式で行い情報交換を行った。フォン・ヒッペルリンドウ病は多臓器に病変を発生するために、複数科の専門家の協力体制を構築することが極めて重要であるが、Web会議によって脳神経外科、外科、内科、泌尿器科などの専門家が随時情報を共有し意見を交換することが出来た。

A. 研究目的

フォン・ヒッペルリンドウ病は多臓器に病変を発生するため、複数科の専門家の協力体制を構築する。

B. 研究方法

日本全国の専門家が、各人の研究室に居ながらにして、他科の専門家と意見・情報交換を行うことができる体制を構築するために、Web会議を行った。

C. 研究結果

第1回の症例検討会は平成24年2月6日16時00分-17時00分に行われ、3例の症例が供覧された。

(1)症例1 50歳女性

30歳 鞍上部血管芽腫手術 右眼失明
33歳 小脳血管芽腫手術
36歳 脊髄血管芽腫手術
38歳 膵内分泌腫瘍を認められる
42歳 膵内分泌腫瘍肝転移に対してTAE開始。以後TAEを続ける

48歳 C1脊髄血管芽腫摘出施行。術後4か月目より両上肢のしびれがある。脱力なし
49歳 高血圧、高血糖、ACTH高値(>150)にて薬物療法中

この症例に関しては、(1)中枢神経には血管芽腫の残存があるが、症状がないために経過観察でよいこと、(2)膵内分泌腫瘍についてはこれがACTHを分泌しているかどうかの確認が必要で、分泌しているとすれば摘出を考慮すべき、といった討論があった。

(2)症例2, 3省略

第2回の症例検討会は平成24年3月8日16時00分-17時00分に行われ、やはり3例の症例が供覧された。

D. 考察

Web会議は画像と音声も十分に鮮明で実用に耐えるものであった。症例検討会においては各3例の症例供覧討論の後に10th International VHL Medical Conferenceの報告がありこれも非常に有益であった。今

後は各施設において PC をプロジェクターに繋ぐなどすれば、更に多数の医師やメディカルスタッフとも情報の共有が図れるものと期待される。

E. 結論

Web 会議により本疾患における複数科の専門家の協力体制が構築された。

F. 参考文献 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

VHL 結合タンパク Hypoxia inducible factor の機能解析

研究報告者 夏目 敦至 名古屋大学大学院医学系研究科 脳神経病態制御学講座
脳神経外科

【研究要旨】

VHL 結合タンパクである Hypoxia inducible factor (HIF) は α サブユニットと β サブユニットからなる二量体である。 α サブユニットには HIF-1 α 、HIF-2 α 、HIF-3 α の 3 つのアイソフォームがあり、このうち HIF-1 α 、2 α は、 β サブユニットと結合して核内に移行し、血管新生、代謝、腫瘍増殖、浸潤転移に関連する遺伝子を転写誘導する。一方、HIF-3 α は HIF-1 α 、2 α の negative regulator と考えられているが、詳細は未だ不明な点が多い。我々は本研究で、悪性脳腫瘍における HIF-3 α の機能解析を行った。

また、VHL 病に合併する内耳リンパ嚢腫の説明文書を作成した。

A. 研究目的

VHL 遺伝子は腫瘍抑制遺伝子で、この遺伝子欠損により脳、網膜などに血管芽腫や腎癌を発症する。VHL 遺伝子産物は HIF-1 α タンパクのユビキチン化酵素として機能し、その機能異常は HIF-1 α の恒常的な安定化に伴う HIF-1 の転写活性化につながる。従来、脳腫瘍の代表格である髄膜腫では腫瘍形成・進展に強く関与する hypoxia inducible factor 1 α (HIF-1 α) が高発現していることは知られていた。一方、HIF-3 α は HIF-1 α の negative regulator と言われているものの詳細は今なお不明である。本研究の目的は、HIF-3 α の機能解析を行い、髄膜腫に対する革新的な分子標的治療を開発することである。

B. 研究方法

レトロウイルスベクターを用いて、悪性髄膜腫細胞株 (HKMM, IOMM-Lee) に、green fluorescence protein (GFP) タグをつけた HIF-3 α の 2 種類のスプライシングバリエント (HIF-3 α 2, HIF-3 α 4) を遺伝子導入して安定発現株を得た。これらの細胞の、正常酸素下および低酸素下、あるいはマウス脳内における増殖能、腫瘍血管増生能を評価した。また、マウスを用いた腫瘍モデルの生存期間も検証した。

(倫理面への配慮)

各施設における動物実験に関する倫理規定を遵守した。

C. 研究結果

IOMM-Lee において、HIF-1 α の転写量は有意に増加しており、一方 HIF-3 α 2 の転写量は有意に減少していた。これに脱メチル

化剤 5-aza-deoxycytidine を作用させたところ、HIF-3 α 2 の転写量は回復傾向を示した (Fig 1)。

次に HIF-3 α 2 を導入した細胞株を用いて western blotting を行ったところ、HIF-3 α 2 の発現を確認することができた (Fig 2)。この株を用いて、HIF-3a2 と HIF-1 α の導入を免疫沈降法で確かめたところ、両者は確かに結合することが示唆された (Fig 3)。

Cell growth assay では、興味深いことに HIF-3 α 2 を導入した株ではむしろ有意に増殖が亢進しており、一方 HIF-3 α 4 を導入した株では著名に増殖が抑制されていた (Fig 4)。この株をマウス脳内に移植して作成した腫瘍モデルの生存期間を

Kaplan-Meier 法でプロットし、Log-rank 検定を行ったところ、HIF-3 α 4 モデルでは有意に生存期間の延長が認められた (Fig 5)。さらに、モデルに tetramethylrhodamine dextran を静注して血管造影を行い、この腫瘍組織を共焦点顕微鏡で観察して 3 次元画像を構築し、血管密度を相対定量したところ、HIF-3 α 4 モデルでは血管密度が著名に低下していた (Fig 6)。

D. 考察

髄膜腫は非常に豊富な血管をもち、HIF-1 α と VEGF の高発現が特徴的である。また HIF-1 α は VEGF をはじめ、EPO、GLUT1 をはじめ腫瘍形成・進展に関わる 100 を超える様々な遺伝子を標的にしていることもわかってきた。これまでに我々は、メチル化標的遺伝子の解析が、WHO grade によらない髄膜腫の再発・予後予測を可能にするのを示した。この遺伝子群に HIF-1 α の negative regulator と考えられてきた

HIF-3 α が含まれていたことは大変に興味深い。

von Hippel Lindau 病 (VHL) と関連の深い腎癌などでは、HIF-3 α 4 の安定発現により VEGF 発現が抑制され、血管密度が低下するのが報告されている。我々はこの研究で、HIF-3a4 の安定発現は髄膜腫においても血管密度を低下させ、モデル動物の生存期間を延長させることを示せた。悪性髄膜腫に対する有効な化学療法が存在しない現在、HIF-3 α の機能解析を進めることで、髄膜腫はもとより他の癌腫の治療にも応用できる分子標的治療の開発が期待できる。

E. 結論

髄膜腫において、HIF-3 α 4 は HIF-1 α の機能を阻害して細胞増殖や血管密度を抑制し、モデル動物の生存期間を延長させる。HIF-3 α の機能解析により、髄膜腫はもとより HIF-1 α が過剰に発現している他の腫瘍性病変に対する革新的分子標的治療を開発できる可能性がある。

F. 参考文献

1. Kishida Y, Natsume A, Kondo Y, et al. Epigenetic subclassification of meningiomas based on genome-wide DNA methylation analyses. *Carcinogenesis*. 2012;33 (2) :436-41.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
 - 1) 第 70 回日本脳神経外科学会総会 (2011 年 10 月, 横浜)
 - 2) 第 29 回日本脳腫瘍学会 (2011 年 11 月,

岐阜)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

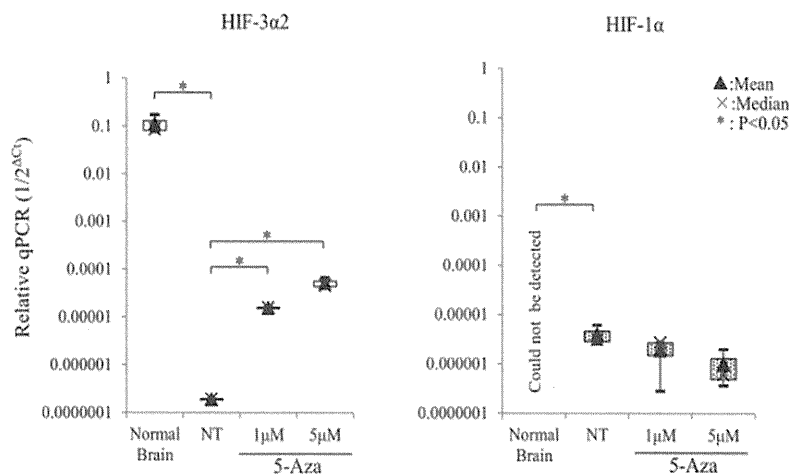


Fig.1 5-aza-deoxycytidine can increase transcription of HIF-3 α 2

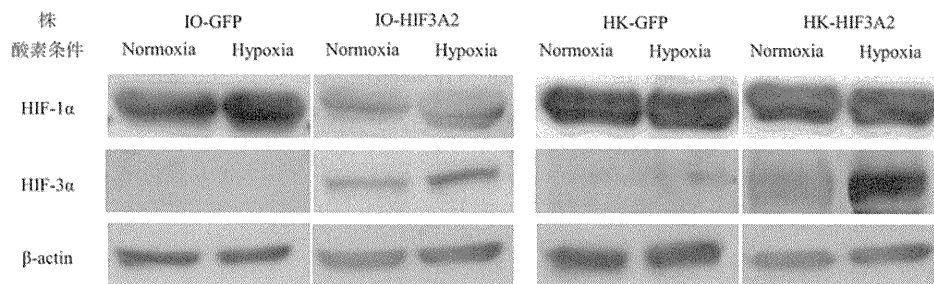


Fig.2 Expression of HIF-3 α 2

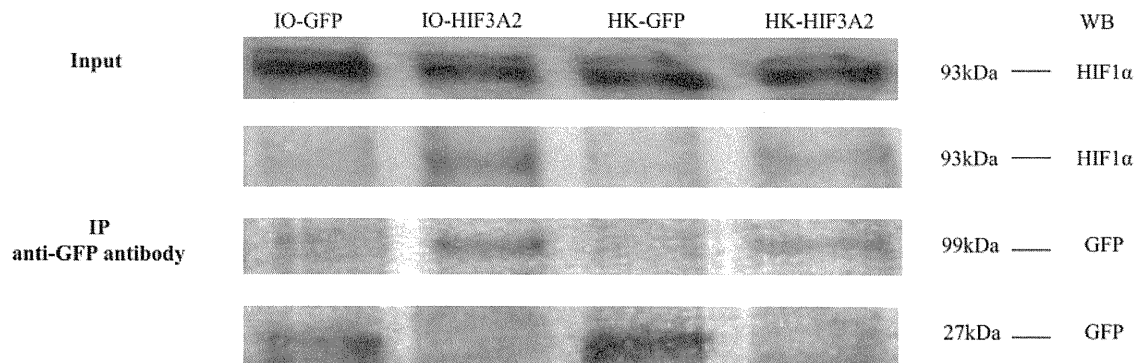


Fig.3 Immunoprecipitation. HIF-3 α 2 interact with HIF-1 α

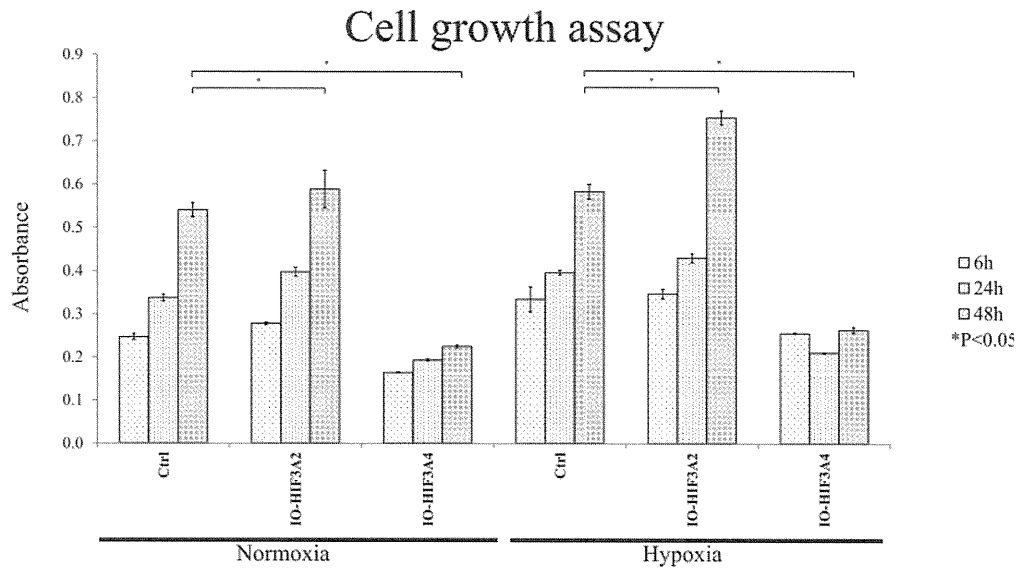


Fig. 4 Cell growth assay. HIF-3 α 4 decrease meningioma cell growth in vitro.

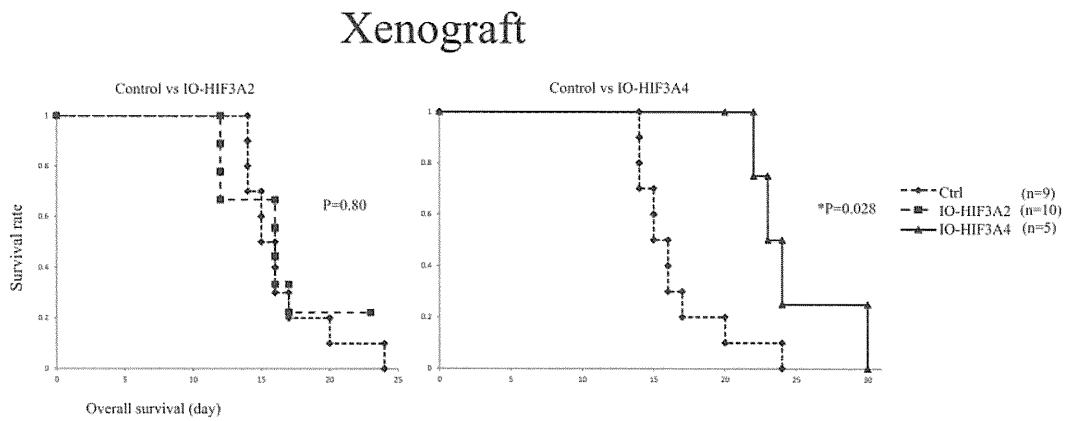


Fig. 5 Xenograft. HIF-3 α 4 prolongs overall survival in animal model.

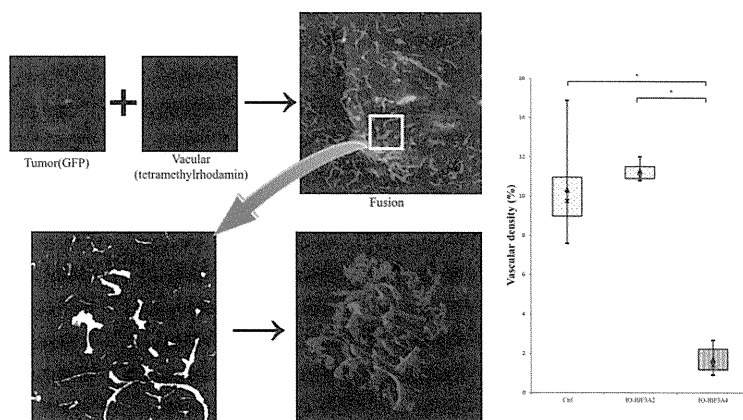


Fig. 6 Quantitative determination of tumor vascular density. HIF-3 α 4 significantly decrease vascular density in meningioma.

フォン・ヒッペルリンドウ病の病態調査と診断治療系確立の研究
腎癌の診断・治療

研究報告者 篠原 信雄 北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科

【研究要旨】

VHL 病患者に発症する腎癌は、若年発生・多発性・両側性という特性がある。これらの点を考慮し適切な治療方針を決定するための診断治療指針が作成された。しかし、内容はむずかしく一般的な医師や患者さんにはわかりにくいという点があり診断治療指針を解説したガイドブックの作成をおこなった。これについては今後多くの医師、患者さんの目を通し、より理解しやすく使いやすいものに変えていく必要がある。一方、今年度から実施された VHL 症例検討会議は、1 症例に発症する多彩な疾患に対し Web システムを通して各専門領域のエキスパートの議論が可能という点で非常にすぐれたものである。今後さらにこれを実施し洗練された形での実施がのぞまれる。

A. 研究目的

VHL 病は常染色体優性遺伝性で各種の腫瘍が多発する難治性疾患である。主に中枢神経系と網膜血管腫、腎細胞癌、副腎褐色細胞腫、膝腫瘍、内耳リンパ嚢腫、精巣上体嚢腫が発症する。本年度の研究では、疾患を広く周知するため VHL 病患者に発症する腎癌の診断治療指針に基づくガイドブックの作成を行う。あわせて、施設間で情報を共有するシステムの確立を目的に VHL 症例検討会議（Web 会議）の実践を行う。

B. 研究方法

- 1) VHL 病患者に発症する腎癌の診断治療指針に基づくガイドブックの作成し、腎癌診断治療指針の内容をわかりやすく解説する。
- 2) VHL 症例検討会議を Web 会議の形で実

施し、その有用性を評価する。

C. 研究結果

- 1) ガイドブック：腎癌の症状・経過観察の方法と治療法について、診断治療指針にそったものを作成し得た。今後患者さんを含めた多くの方の目を通し、内容の評価をうける予定である。
- 2) VHL 症例検討会議：
2/6/2012 に実施された第 1 回の Web 会議に参加した。腎癌を有し、治療に難渋した 2 症例について、コメントした。左腎摘除後で残腎である右腎に発生した腎癌に関し、診断治療指針に基づいて経過観察の重要性を指摘した。また有転移例に対する治療法として、一般的な腎癌に用いられる分子標的療法剤の有用性を指摘した。

D. 考察

VHL 病のように希少な疾患は、その病態・経過が明確にはなっていない。我々は日本国内での実態調査を実施し、これを明らかにした。さらにこの結果に欧米の報告も加え、診断治療指針が作成された。ただ、その内容の多くは専門的であり、専門医以外の医師や患者さんにはその内容が理解しえないと思われる。その点で、今回作成したガイドブックは、広く本症を周知する意味で有意義なものと考えられる。今後多くの目を通してよりわかりやすいものに変えていく必要がある。一方、各症例に関する Web 会議は、日本各地に存在する専門医の情報共有、コンサルテーションシステムとして非常に有用であると思われた。回数をかさねることで、より洗練された形での Web 会議の確立が必要である。

E. 結論

VHL 病患者に発症する腎がんに関し、ガイドブックの作成と Web 会議の実施は有用であると思われた。

F. 参考文献 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

フォン・ヒッペルリンドウ（VHL）病ガイドブックの作成
フォン・ヒッペル・リンドウ病難治例の臨床的検討

研究報告者 矢尾 正祐 横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器分子遺伝学

【研究要旨】

1) VHL病診療ガイドラインおよび本邦のVHL病全国疫学調査結果にもとづいて、一般患者などを対象に想定した「フォン・ヒッペルリンドウ病ガイドブック」の作成に取りかかり、以下の項目を中心に分担作成を行った。1) 遺伝について：DNAと原因遺伝子、2) 症状について：褐色細胞腫、3) 診断法について：一般検査法、4) 経過観察と治療法について：褐色細胞腫、5) VHL病と診断されたら：日常生活。

2) フォン・ヒッペル・リンドウ病難治例に関して、多施設専門医参加によるweb ベースの症例検討会を行い、診断および最適な治療法等に関して総合討論を行った。

VHL 病は稀な遺伝性、全身性疾患であることから、今回作成するガイドブックが病気の理解に有用となることが期待される。また各領域の専門医が参加し、VHL 患者個別の最適な診断、治療について検討することが非常に有意義であると考えられた。

A. 研究目的

VHL 診療ガイドラインおよび本邦の全国疫学調査結果にもとづいて、一般患者などを想定した平易で理解しやすい形式の「フォン・ヒッペルリンドウ病ガイドブック」の作成を行う。

またフォン・ヒッペル・リンドウ病難治症例に関して、web ベースの多施設専門医参加型の症例検討会を行い、診断および最適な治療法に関して総合討論を行う。

B. 研究方法

1. VHL ガイドブックを作成した。特に以下の項目を中心に分担作成を行った。1) 遺伝について：DNA と原因遺伝子、2) 症状について：褐色細胞腫、3) 診断法につ

いて：一般検査法、4) 経過観察と治療法について：褐色細胞腫、5) VHL 病と診断されたら：日常生活。

1) 遺伝について：DNA と原因遺伝子
《遺伝と遺伝子》

「遺伝」とは、「親の体質が子に伝わること」です。「体質」には顔かたち、体つきのほか、病気にかかりやすいことなどが含まれます。人の体の状態は遺伝とともに生まれ育った環境によっても決まりますが、遺伝は基本的な部分で体質や性格の形成に重要な役割を果たしています。

「遺伝」に「子」という字が付き「遺伝子」となると、「遺伝を決定する小単位」という科学的な言葉になります。人の場合には、2万数千個の遺伝子を持っていますがその

本体は「DNA」という物質です。「DNA」は、A、T、G、Cという四つの印（正確には塩基といいます）の連続した鎖です。印は全体では約30億個もあり、その印が何百～何千個という単位でまとまり、それぞれの遺伝子（小単位）を作っています。一つの細胞の中には2万数千個の遺伝子全てが存在しています。

遺伝子DNAは細かく巻かれ染色体という形で細胞内の核の中に存在しています。ヒトでは1番から22番までの22種類の常染色体と、X、Yという性染色体があります。ヒトの細胞は全部で46本の染色体を持っていますが、その内訳は1から22番までの常染色体が1対ずつ（各2本ずつ）で合計44本、さらに男性ではXY、女性ではXXという組み合わせで性染色体を2本持つからです（図2.1-1）。この対のうち的一方は父親、残りは母親由来の遺伝情報です。

人間の体全体は約60兆個の細胞から成り立っていますが、細胞の一つ一つにすべての遺伝情報が含まれています。それぞれの遺伝子はそれぞれ特有の働きをもっています。実際にはこの遺伝子DNA（設計図）をもとにしてメッセンジャーRNA（mRNA）というものがまず作られ、そこからさらに蛋白ができます。この蛋白が細胞や体の一部品となり実際の働きを行います。これまでの研究でこれら遺伝子の配列やそこからできる蛋白の働きも少しずつ分かってきています。遺伝子には二つの重要な働きがあります。一つは、遺伝子は精密な「体の設計図」です。受精した一つの細胞は分裂を繰り返してふえ、一個一個の細胞が、「これは目の細胞」、「これは腸の細胞」と決まりながら、最終的には約60兆個まで増

えて人体を形作ります。二つ目は「種の保存」です。先祖から現在まで「人間」という種が保存されてきたのも、遺伝子の働きによります。

《遺伝子と病気》

こうした役割をもつ遺伝子の配列や構造には、人それぞれにわずかな違いがあり、それが各人の個性や特徴のもとになっていると考えられます。またその違いのなかにはさまざまな病気の原因となるようなものもあります。完成された人体の細胞で遺伝子が増殖し、特別な構造をもつようになるとその細胞を中心にその人限りの病気が発生することがあります。これを体細胞変異といい、がんがその代表的な病気です。一方、ある遺伝子が生まれつき病気を起こしやすい構造をしていると、この遺伝子が伝わった子孫ではそのために病気がおこる可能性があります。

このように説明すると、遺伝子配列や構造の変化が必ず病気を引き起こすと思われるかもしれませんが、遺伝子の変化が病気を引き起こすことはきわめてまれなことで考えられています。たとえば、一人一人の顔や指紋が違うのと同じように、生まれつき遺伝子にも違いがありますが、その大部分は病気との直接的な関わりがないことがわかってきました。また、人体を形作る約60兆個の細胞では頻りに遺伝子の変化が起きていますが、そのほとんどは病気との関わりがありません。遺伝子構造の変化のうちごく一部のみが病気を引き起こし、遺伝する病気として現れます。

しかし、遺伝病は決してまれなものではありません。全ての新生児の5%以上は遺

伝性や先天性の病気をもちます。どんな人でもおよそ 10 種類くらいの劣性遺伝病の遺伝子変化をもっていると考えられています。家族・親戚に同じ病気の人がいなくても遺伝病が起こってくるのがしばしばあるのは、突然変異だけではなく、その劣性遺伝病の原因となる遺伝子の変化を持っている健康な人同士がたまたま結婚したことによるのです。

《フォン・ヒッペル・リンドウ (von Hippel-Lindau, VHL) 病とその遺伝子について》

フォン・ヒッペル・リンドウ病 (VHL) は、遺伝性の病気で、50 年以上前にフォン・ヒッペルとリンドウという二人の医学者の名をとって、名付けられました。フォン・ヒッペルは眼科医で、網膜にできる血管腫という腫瘍を 100 年以上前に報告しました。またリンドウは病理医で、小脳にできる血管芽腫という良性の脳腫瘍を報告しています。この両疾患はしばしば一人の患者で同時にみられ、また遺伝することがその後分かりました。この病気は、優性遺伝という形式をとって遺伝し、夫婦のどちらかがこの病気をもっていると、その夫婦から生まれる子供は性別に関係なく、半分の確率で VHL 病になります。この病気の人には数万に一人いるとされています。親からこの病気を受け継ぐ場合が多いですが、突然変異でこの病気の体質を新たにもつ人もいます。この新しい突然変異は VHL 病の家系では約 20% にみられます。

《VHL 遺伝子について》

この病気の遺伝子の本体は、1993 年に米国

で解明されました。ヒトの 3 番目の染色体にある比較的小さな遺伝子で、フォン・ヒッペル・リンドウ病腫瘍抑制遺伝子 (「VHL 遺伝子」と呼ばれています) といい、蛋白を作る設計図の部分は約 600 個の塩基でできています (図 2.1-1)。

《VHL 蛋白の働き》

VHL 遺伝子が見つかった後、その蛋白の働きがこまかく調べられてきました (図 2.1-2)。これまでに分かってきたことは、VHL 蛋白は細胞内で、別のいくつかの蛋白と組み合わせ (「VHL 複合体」と呼びます)、HIF (ヒフ) (低酸素誘導因子) という別の蛋白の分解を調節しています。VHL 遺伝子に変化が起こり、正常な VHL 蛋白が作れなくなると、HIF 蛋白が不必要に強く働き、その結果、1) 血管をたくさん作る蛋白群 (VEGF、PDGF など)、2) ブドウ糖の分解代謝を促進し細胞のエネルギーを作るような酵素や蛋白群、3) 細胞の運動を促進させるような蛋白群、などがたくさんできてしまい腫瘍や嚢胞性病変の発生に関わっていることが分かりつつあります。実際、血管芽腫や腎臓の癌では小さな血管がたくさん作られていて、腫瘍に栄養分を補給したり、あるいは腫瘍内で出血を起こしやすいことも知られています。そこで血管をたくさん作る蛋白の作用を特異的に抑えるような新しい薬剤が近年開発され、腎癌や VHL 病の腫瘍の治療薬として使えるようになってきました。

2) 症状について：褐色細胞腫

褐色細胞腫は副腎の髄質から発生する腫瘍です。副腎は腎臓のすぐ上に左右一つづ

つあり、大きさは3~4cm、厚みが1cm程の小さな臓器で、外側の皮質と、内側の髄質に分けられ、それぞれから大事なホルモン群を分泌しています(図3.5-1)。また褐色細胞腫は副腎以外の傍神経節(パラガングリオンともよびます)という神経細胞の塊から発生することがあります。この細胞の塊は、首から骨盤内の膀胱の近くまで、動脈という体の中の大きな血管に沿うように並んでおり(図3.5-2)、そこから発生した腫瘍は副腎外あるいは異所性の褐色細胞腫と呼ばれ、VHL病の褐色細胞腫の10~13%ぐらいを占めています。また褐色細胞腫は良性が大部分ですが、VHL病では2~6%で悪性例(転移を起こします)がみられることがあります。

褐色細胞腫ではアドレナリン、ノルアドレナリンなどの副腎髄質ホルモン(カテコールアミンあるいはカテコラミンともいいます)が過剰に分泌されます。これらは本来、血液の循環、体温調節や内臓の働きなど自律神経系を調節しているホルモンで、緊張した時や恐怖に襲われた時に出るホルモンです。ところが褐色細胞腫からこのホルモンが大量に分泌されてしまうことで、高血圧や動悸、頭痛、体の熱感、過剰な発汗、冷たく湿っぽい皮膚、胸や胃の痛み、吐き気、視覚障害、不安感などの様々な症状が現れます。これらの症状が突然現れた場合はパニックに襲われたようになります。症状は急に起こりまた消えることがありますが、これは腫瘍からのホルモン分泌がその時の気分や腫瘍の圧迫・刺激などによって引き起こされるからです。またある種の薬剤(麻酔薬やベータ遮断薬など)でもホルモン分泌が引き起こされるので、手術や

出産など医療処置をうける場合には注意が必要です。

3) 診断法について：一般検査法

VHL病ではいろいろな臓器に病気ができる可能性があるため、それらの臓器や病気に応じた医学的な検査が必要です。しかし全ての検査を一時に受ける必要は全くありません。医学的検査にはそれぞれ長所、短所があり、検査を受けることでよく分かることと分からないことがあります。また検査には体の負担や苦痛、副作用も伴います。VHLの病気ではそれらができやすい年齢もおおよそ分かっており、患者さんごとに発症しやすい病気のパターンの違いもみられます。そこで自分自身に必要な検査を、適切な時期と間隔で、担当医と相談しながら受けることが大切です。

また臓器によってはお互いに近くにあり一種類の検査で、同時に評価できる場合があります。例えば、「小脳、延髄の血管芽腫と内耳のリンパ嚢腫」では頭の造影MRI(あるいはCT)で同時にみるのが可能です。一方脊髄の血管芽腫では部位が離れており、頭とは別に造影MRI検査が必要になります。また眼の病気も頭のMRIではこまかく分かりません。

「脾臓・腎臓の嚢胞や腫瘍性病変、副腎やおなかの中にできる副腎外褐色細胞腫」も腹部のCT(ダイナミック造影検査)(あるいは腹部MRI検査)で同時に評価することができます。(尚、腹部のCT、MRIでは脊髄は詳しくわかりません。)CTやMRI検査ではそれぞれに専用の造影剤を使用することで、より細かく病気の状態を調べることができます。これらは注射の薬ですが、ア

アレルギー反応など体質に合わない人が時にいます。以前に造影剤注射で皮膚に発疹がでたり、体調が悪くなったりした経験がある、また他の薬などにアレルギーがある場合には、検査の際は、事前に担当医、看護師や検査技師にそのことを話すことが大切です。

また患者さんや家族ごとの病気のパターンの違いでは、褐色細胞腫ができない家系、出来やすい家系はかなりはっきりと分かれており、出来やすい家系は全体の20%と頻度は低いですが、高率に褐色細胞腫ができるので、VHL2型家系と呼んで区別しています。2型家系では、褐色細胞腫からカテコールアミンの過剰分泌が起こるので、血液や尿中のそれらの量を測ることができます。一方VHL病の他の腫瘍では血液や尿による特異的な腫瘍マーカー検査はまだありません。ここで年齢ごとの検査を大まかにまとめました。

(1歳より)

①網膜血管腫のある家系では、眼底検査

(2歳より10歳)

①を継続

②褐色細胞腫のある家系では、褐色細胞腫の問診、血液・尿のカテコールアミン検査。

③脳の神経学的検査

(11歳より19歳)

①、②、③継続

④頭部、脊髄の造影MRI検査

⑤腹部超音波検査や必要ならMRIなど

⑥男性では精巣上体の触診検査

(20歳以後)

①、②、③、④、⑥継続

⑤腹部CT(造影)検査(あるいはMRI)

4)経過観察と治療法について：褐色細胞腫

(経過観察)褐色細胞腫を起こすVHL2型家系では、最も早い診断例として3歳児の例が国内で報告されています。そこで2型家系であることが分かっている場合には、2歳過ぎより年1回の問診(褐色細胞腫に特有な症状の有無について)や必要なら尿・血液のホルモン検査を開始した方が良いでしょう。さらに10歳より画像検査(超音波や腹部MRIなど)を導入し他の腹部病変と同時にスクリーニングを行います。また20歳より腹部CTでも他の腹部病変と同時にスクリーニングが可能です。画像検査の間隔は1回/1~3年ぐらいですが、体の状態などに合わせて担当医と相談しましょう。

なお、副腎髄質のシンチグラム(MIBGシンチ)とって、微量の放射性物質を用いて腫瘍の位置を特定する検査もありますが、負担が比較的大きいので褐色細胞腫が強く疑われる場合の確定診断時に行う方が良いでしょう。

(診断と治療)確定診断法は一般例の褐色細胞腫と同様で、ホルモン検査、CTなどの画像検査、副腎髄質シンチ等で総合的に診断します。一方画像検査で偶然見つかった、比較的小さくてホルモンを出していないもの(非機能性と呼びます)では経過観察が可能です。この場合には、間隔を詰めて1回/6ヶ月ぐらいで検査を受け、1)ホルモン値が上昇、2)腫瘍が3.5cm以上

に増大、あるいは、3) 他の手術を予定する場合などに褐色細胞腫の治療を決断するのが良いでしょう。

治療は通常例と同様に全身麻酔をかけて腫瘍切除手術を行います。手術前には高血圧などの症状を安定させる薬をしばらく飲んでから手術を行います。可能な限り正常の副腎皮質を残す手術が奨められています。両側に腫瘍ができてしまい手術後に副腎機能が残らなかった場合には、副腎皮質ホルモン剤の補充が不可欠で、毎日経口していかなければなりません。また腹腔鏡を用いた切開創の小さい手術も症例により施行していますので、担当医と相談しましょう。

5) VHL 病と診断されたら：日常生活

《妊娠、出産について》

以下のようないくつかの心構えが必要でしょう。

VHL 病は常染色体優性遺伝性の遺伝形式を持つので、片親（お父さんあるいはお母さん）のみが VHL 病の体質を持っている場合には、その子供には、性別に関係なく、VHL 病の体質が 50%の確率で引き継がれます。これは仮に 4 人の子供を持ったらそのうちの 2 人が VHL 病の体質を持つ確率があるという意味で、子供の体の半分に病気ができやすいという意味ではありません。また両親とも VHL 病の体質を持つ場合にはその確率は 75%（4 人の子供ならそのうちの 3 人の確率）です。

VHL 病の体質を持たない子供を産み分ける方法やまた妊娠中に児の体質がどうかを確実にかつ安全に判別する方法はまだ確立されていません。

またお母さんが VHL 病の場合には、妊娠前

には自分がどのような合併病変を現在持っているか、それは少なくとも妊娠・出産の期間は安定した状態が見込まれるかを知ることが大切です。とくに中枢神経系の血管芽腫、腎癌、褐色細胞腫などで注意が必要です。

《健康な生活をするためには》

VHL 病の腫瘍の発症を確実に防ぐような生活習慣、食事やサプリメントの類はまだ分かっていません。しかし一般的ながんの予防に良い生活態度、禁煙、バランスの良い食事、標準的な体重の維持、適度な運動の継続などが、体やこころの状態を健康的に保つのに大切であることはいまでもありません。これらの詳細は国立がん研究センターのホームページ（http://ganjoho.jp/public/pre_scr/prevention/evidence_based.html）などを参考にしてください。

《医療費助成制度》

医療費を助成する制度は国および地方自治体が定めており、細かな部分については各自治体によって違いがあります。詳しい点については担当医や病院、自治体の保健所などに問い合わせてください。2011 年の時点では、小児（18 歳未満）の場合では、1) 脳あるいは脊髄腫瘍、2) 褐色細胞腫（内分泌疾患）で慢性特定疾患の助成が、また東京都では母斑症（都 83 という分類）の扱いで助成制度があります。

2. フォン・ヒッペル・リンドウ病症例検討

各施設で治療中や他院から問い合わせのあった、フォン・ヒッペル・リンドウ病患