

Figure 2. Left panel: GISTIC analysis results for copy number alterations in 22 clear cell renal cell carcinomas with wild-type *VHL* determined by segmentation analysis of normalized signal intensities from 250K SNP arrays. Amplifications (red) and deletions (blue) are displayed across the genome (chromosome positions, indicated along the y axis). Middle panel: the statistical significance of the copy gain aberrations identified is displayed as FDR  $q$  values to account for multiple-hypothesis testing. Chromosome positions are indicated

along the y axis with centromere positions indicated by dotted lines. Statistically significant copy gain events exceeded the significance threshold (green line). Right panel: the statistical significance of the copy gain losses identified is displayed. Four statistically significant peaks exceed the significance threshold for copy number gains and six for deletions were identified. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com).]

abnormalities gains at 5q35.2 or 12q24.3 and loss at 14q11.2 were equally frequent.

Comparison of the gain/loss patterns in *VHL* cRCC and *VHL* wild-type cRCC revealed that the most common CNAs (gains on 5q and losses on 3p and 14q) were common to both tumor sets (though the precise GISTIC peaks might vary). Overall, *VHL*-wt cRCC had more significant regions of CNA than *VHL* RCC. Frequent (>20% of tumors) statistically significant peaks that were detected in only one set of tumors included gains on 8q and losses on 1p and 17p in *VHL*-wt cRCC and gain on 7p and loss on 8p in *VHL* RCC.

As for *VHL* RCC, we interrogated the results of high throughput sequencing of 3,544 genes in RCC (Dalgliesh et al., 2010) and our previously reported Illumina Goldengate methylation array profiling results for *VHL*-wt cRCC analyzed in this study by McRonald et al. (2009). Lists of the genes in the 13 candidate regions are recorded in Supplementary Tables 3 and 4. We note that, despite the tumors being selected for the absence of a detectable *VHL* gene mutation, the GISTIC delineated region of chromosome arm 3p loss contained the *VHL* TSG. Sequencing data for sporadic RCC were available for 12 of 66 other genes in the GISTIC defined 3p region but none of these genes were found to be frequently mutated in the study

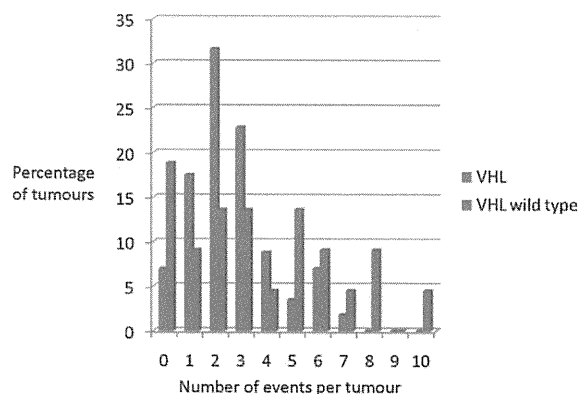


Figure 3. Distribution of copy number abnormalities (in GISTIC defined significant regions) in renal cancers from von Hippel-Lindau disease patients and sporadic renal cancers with wild-type *VHL*. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com).]

by Dalgliesh et al. (2010) (Table 3). In addition, none of the 159 genes from other significant regions of copy loss were mutated in >3% of sporadic RCC (Dalgliesh et al., 2010; Table 3). Interrogation of our previous published Illumina Goldengate methylation array analysis (McRonald et al., 2009) revealed that *EFNB3*, which maps within the 17p copy number loss region, was methylated in 20% of sporadic *VHL*-wt cRCC (TP53 was also included in this region).

*VHL*-wt cRCC with 3p loss had more copy number changes (median: 5, mean: 5.3) than *VHL*-wt cRCC without 3p loss (median: 1, mean: 2). 8q gain was detected in 5/11 *VHL*-wt cRCC with 3p loss but was not present in *VHL*-wt cRCC without 3p loss ( $P = 0.035$ ).

## DISCUSSION

We investigated the cRCC from patients with VHL disease and sporadic cRCC without detectable evidence of *VHL* inactivation for copy number abnormalities using high-resolution SNP microarrays. To our knowledge, this study is only the second array-based genome wide analysis of copy number abnormalities in VHL disease associated cRCC. Thus, Beroukhim et al. (2009) reported previously a study of VHL and sporadic RCC using the same microarray platform (Affymetrix 250K SNP array) and this provided us with the opportunity to undertake a GISTIC-based analysis of the combined data for VHL RCC. The combined analysis revealed five significant regions of copy number loss and four significant regions of copy number gain. As expected, the most frequent copy number change (86% of VHL RCC) was 3p loss and it was striking that the GISTIC analysis identified a very small critical region that contained only six genes including the *VHL* TSG. The next most frequent change in VHL cRCC was 5q gain and GISTIC analysis highlighted a ~18 Mb interval containing 133 genes. The other significant copy number loss/gain alterations occurred in no more than 25% of tumors and in most cases the critical regions identified were large and contained many candidate genes (though the infrequent 12q12 loss region was very small and did not contain any genes). To identify potential candidate genes that might map within the identified regions the results from the Cancer Genome Project sequencing of 3,544 genes in 101 sporadic RCC (Dalgliesh et al., 2010) were interrogated to identify frequently mutated genes. However, excepting *VHL*, no such genes were identified. Apart from *VHL*, the most commonly mutated genes in cRCC demonstrate mutations in only a minority of tumors (e.g., 7% for *CDKN2A*, 6% for *PTEN* and *SETD2*; Dalgliesh et al., 2010). In contrast, in excess of 50 candidate TSG have been reported to be inactivated by acquired promoter region hypermethylation (see Morris and Maher, 2010 references within) and we have previously reported a methylation profile of 807 genes in VHL RCC using CpG methylation array method-

ology (McRonald et al., 2009). Although only a fraction of the genes within the five significant regions of copy number loss were represented on the Illumina Goldengate methylation array we note that three genes *PITX*, *TNFRSF10C*, and *DUSP4* were frequently methylated in the VHL RCC samples. *TNFRSF10C* and *DUSP4* map to the 8p region that was deleted in VHL RCC (no significant correlation between the presence of deletion and gene methylation was detected). *TNFRSF10C* encodes a member of the TNF-receptor superfamily (DcR1) that contains an extracellular TRAIL-binding domain and a transmembrane domain, but no cytoplasmic death domain (and so is not capable of inducing apoptosis). The protein is not expressed in many cancer cell lines and has been reported to show promoter hypermethylation and silencing in a variety of cancers including VHL disease associated pheochromocytomas (Shivapurkar et al., 2004; Margetts et al., 2005). *DUSP4* encodes a dual specificity protein phosphatase (also known as MKP-2) that was recently reported to be frequently epigenetically silenced gene in gliomas (Waha et al., 2010). Hence both *TNFRSF10C* and *DUSP4* would seem to merit further investigation as candidate TSGs in VHL disease associated RCC.

Most RCC in VHL disease patients are detected presymptomatically and surgically removed when the tumor reaches ~3 cm. In contrast, only a minority of sporadic RCC is detected presymptomatically and so, on average, cRCC removed from sporadic patients are larger than those removed from VHL patients. Hence genetic and epigenetic differences between VHL RCC and sporadic *VHL*-wt cRCC might reflect (a) differences in stage of tumorigenesis (i.e., later in sporadic cases), (b) differences in mechanisms of tumorigenesis according to the presence or absence of *VHL* mutations, and/or (c) in view of the smaller number of RCC analyzed, lack of power to detect changes in the sporadic *VHL*-wt cRCC. Copy number gains on chromosomes 2, 5, and 12 were found in both VHL and wild-type *VHL* cRCC (also on chromosome 7 but this did not reach statistical significance in wild-type *VHL* cRCC) but a chromosome 8 peak was only detected in wild-type *VHL* cRCC. Copy number losses on chromosomes 3 and 14 were found in both tumor types but chromosomes 1, 11, 16, and 17 losses were only significant in wild-type *VHL* cRCC. Given that (on average) non-VHL tumors were more advanced this might be expected, but it was interesting that loss on chromosome 8 was only apparent in VHL

cRCC, suggesting that it is likely to be preferentially associated with *VHL*-dependent mechanisms of tumorigenesis. The presence of 3p25 loss in the “*VHL*-wt cRCC” might reflect the presence of undetected non-coding region or mosaic mutations in a “contaminating” subset of tumors or that 3p loss was targeting other 3p TSG or that partial (hemizygous) *VHL* inactivation might promote tumorigenesis in these cases. However, we note that whereas 3p25 loss was present in *VHL* tumors with very few copy number changes it did not appear to be such an early event in the *VHL*-wt cRCC suggesting that many such tumors are initiated by *VHL* independent mechanisms (even if 3p loss occurs subsequently). 14q loss has previously been associated with tumor aggressiveness and poor survival in RCC (Alimov et al., 2004). We note that the chromosomes 2 and 17 regions of gain and loss, respectively, in *VHL*-wt cRCC contained the candidate genes *HIF2A* (*EPAS1*) and *TP53*. Inactivation of *VHL* leads to increased expression of HIF-1 and HIF-2 hypoxia inducible transcription factors but several lines of evidence suggest that HIF-2 rather than HIF-1 is critical for driving renal tumorigenesis (Mandriota et al., 2002; Kondo et al., 2003; Raval et al., 2005; Morris et al., 2009), including the recent finding that a genome-wide association study of RCC identifies *HIF2A* as one of two significant susceptibility loci (Purdue et al., 2011); hence, it may be that gains of the *HIF2A* region in *VHL*-wt cRCC might partially mimic the effects of *VHL* inactivation.

Consistent with the hypothesis that the sporadic non-*VHL* cRCC were (on average) removed at a more advanced stage, *VHL*-wt cRCC did, on average, harbor more copy number changes than *VHL* cRCC (Fig. 3). A previous analysis of a very large number of unselected RCC reported that the most frequent cytogenetic changes were loss of 3p (60%), 14q (28%), 8p (20%), 6q (17%), 9p (16%), and 4p (13%), gain of 5q (33%) and trisomy 7 (26%) (Klatte et al., 2009). Copy number analysis studies of sporadic RCC using high resolution SNP arrays have demonstrated recurrent losses on 3p, 4, 6q, 8p, 9p, and 14q and recurrent gains on 1q, 2, 5q, 7, and 12 (Dalgliesh et al., 2010), as did previous smaller studies using lower resolution microarrays (Cifola et al., 2008; Toma et al., 2008). Though the design of these studies differed from ours (sporadic RCC rather than *VHL* cRCC), as most unselected RCC will be cRCC with *VHL* inactivation, it is apparent that most of the copy number changes observed in *VHL* cRCC also occur in sporadic cRCC suggesting that *VHL* RCC

could be used as a model to elucidate the timing of genetic changes in the evolution of cRCC (kidneys removed from *VHL* patients typically contain, in addition to the clinical RCC, a multitude of smaller lesions of varying sizes).

The ultimate aim of cancer geneticists is to understand the precise pathogenetic mechanisms that drive tumorigenesis in individual cancers and so provide a basis for personalized cancer therapies. A comprehensive genomic analysis of RCC requires knowledge of the mutational, transcriptional, epigenetic, and copy number status of individual genes. Further advances in the evaluation of gene copy number analysis (e.g., higher resolution arrays and massive parallel sequencing techniques) will facilitate the investigation on copy number status of individual genes. At present, the most widely detected copy number changes are large (often encompassing a whole chromosome or chromosome arm) but bioinformatic tools such as GISTIC can highlight smaller regions that are apparently most likely point to contain key genes (as exemplified with 3p25 and *VHL*). Our findings suggest that *VHL* cRCC can provide a paradigm for delineating the evolution of the most common form of sporadic RCC. In addition, although there is overlap between the copy number changes detected in *VHL* cRCC and sporadic *VHL*-wt cRCC some changes (16q and 17p) are preferentially associated with specific subtypes and further studies are required to determine the potential role of individual genes within these regions.

#### ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Dr. Rameen Beroukhim for providing raw data for analysis.

#### REFERENCES

- Alimov B, Sundelin B, Wang N, Larsson C, Bergerheim U. 2004. Loss of 14q31-q32.2 in renal cell carcinoma is associated with high malignancy grade and poor survival. *Int J Oncol* 25: 179–185.
- Banks RE, Tirukonda P, Taylor C, Hornigold N, Astuti D, Cohen D, Maher ER, Stanley AJ, Harnden P, Joyce A, Knowles M, Selby PJ. 2006. Genetic and epigenetic analysis of von Hippel-Lindau (*VHL*) gene alterations and relationship with clinical variables in sporadic renal cancer. *Cancer Res* 66:2000–2011.
- Ben-Yaacov E, Eldar YC. 2008. A fast and flexible method for the segmentation of aCGH data. *Bioinformatics* 24:i139–i145.
- Beroukhim R, Getz G, Nghiemphu L, Barretina J, Hsueh T, Linhart D, Vivanco I, Lee JC, Huang JH, Alexander S, Du J, Kau T, Thomas RK, Shah K, Soto H, Perner S, Prensner J, Debiasi RM, Demichelis F, Hatton C, Rubin MA, Garraway LA, Nelson SF, Liau L, Mischel PS, Cloughesy TF, Meyerson M, Golub TA, Lander ES, Mellinghoff IK, Sellers WR. 2007. Assessing the significance of chromosomal aberrations in cancer: Methodology and application to glioma. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:20007–20012.

- Beroukhi R, Brunet JP, Di Napoli A, Mertz KD, Seeley A, Pires MM, Linhart D, Worrell RA, Moch H, Rubin MA, Sellers WR, Meyerson M, Linehan WM, Kaelin WG, Jr., Signoretti S. 2009. Patterns of gene expression and copy-number alterations in von-hippel lindau disease-associated and sporadic clear cell carcinoma of the kidney. *Cancer Res* 69:4674–4681.
- Cifola I, Spinelli R, Beltrame L, Peano C, Fasoli E, Ferrero S, Bosari S, Signorini S, Rocco F, Perego R, Proserpio V, Raimondo F, Mocarelli P, Battaglia C. 2008. Genome-wide screening of copy number alterations and LOH events in renal cell carcinomas and integration with gene expression profile. *Mol Cancer* 7:6.
- Dalglish GL, Furge K, Greenman C, Chen L, Bignell G, Butler A, Davies H, Edkins S, Hardy C, Latimer C, Teague J, Andrews J, Barthorpe S, Beare D, Buck G, Campbell PJ, Forbes S, Jia M, Jones D, Knott H, Kok CY, Lau KW, Leroy C, Lin ML, McBride DJ, Maddison M, Maguire S, McLay K, Menzies A, Mironenko T, Mulderrig L, Mudie L, O'Meara S, Pleasance E, Rajasingham A, Shepherd R, Smith R, Stebbings L, Stephens P, Tang G, Tarpey PS, Turrell K, Dykema KJ, Khoo SK, Petillo D, Wondergem B, Anema J, Kahnski RJ, Teh BT, Stratton MR, Futreal PA. 2010. Systematic sequencing of renal carcinoma reveals inactivation of histone modifying genes. *Nature* 463:360–363.
- Foster K, Crossey PA, Cairns P, Hetherington JW, Richards FM, Jones MH, Bentley E, Affara NA, Ferguson-Smith MA, Maher ER. 1994. Molecular genetic investigation of sporadic renal cell carcinoma: Analysis of allele loss on chromosomes 3p, 5q, 11p, 17 and 22. *Br J Cancer* 69:230–234.
- Gnarra JR, Tory K, Weng Y, Schmidt L, Wei MH, Li H, Latif F, Liu S, Chen F, Duh FM, Lubensky I, Duan DR, Florence C, Pozzatti R, Walther MM, Bander NH, Grossman HB, Brauch H, Pomer S, Brooks JD, Isaacs WB, Lerman MI, Zbar B, Linehan WM. 1994. Mutations of the VHL tumor suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet* 7:85–90.
- Hupe P, Stransky N, Thiery JP, Radvanyi F, Barillot E. 2004. Analysis of array CGH data: From signal ratio to gain and loss of DNA regions. *Bioinformatics* 20:3413–3422.
- Kaelin WG. 2007. Von Hippel-Lindau disease. *Annu Rev Pathol* 2:145–173.
- Klatte T, Klatte T, Rao PN, de Martino M, LaRochelle J, Shuch B, Zomorodian N, Said J, Kabbinar FF, Beldegrun AS, Pantuck AJ. 2009. Cytogenetic profile predicts prognosis of patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 27:746–753.
- Kondo K, Kim WY, Lechpammer M, Kaelin WG, Jr. 2003. Inhibition of HIF2 $\alpha$  is sufficient to suppress pVHL-defective tumor growth. *PLoS Biol* 1:E83.
- Latif F, Tory K, Gnarra J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, Stackhouse T, Kuzmin I, Modi W, Geil L, Schmidt L, Zhou F, Li H, Wei MH, Chen F, Glenn G, Choyke P, Walther MM, Weng Y, Duan D-SR, Dean M, Glava D, Richards FM, Crossey PA, Ferguson-Smith MA, Le Paslier D, Chumakov I, Cohen D, Chinault AC, Maher ER, Linehan WM, Zbar B, Lerman MI. 1993. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 260:1317–1320.
- Li C, Wong WH. 2001. Model-based analysis of oligonucleotide arrays: Expression index computation and outlier detection. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:31–36.
- Maher ER, Yates JR, Ferguson-Smith MA. 1990a. Statistical analysis of the two stage mutation model in von Hippel-Lindau disease, and in sporadic cerebellar haemangioblastoma and renal cell carcinoma. *J Med Genet* 27:311–314.
- Maher ER, Yates JR, Harries R, Benjamin C, Harris R, Moore AT, Ferguson-Smith MA. 1990b. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Q J Med* 77:1151–1163.
- Mandriota SJ, Turner KJ, Davies DR, Murray PG, Morgan NV, Sowter HM, Wykoff CC, Maher ER, Harris AL, Ratcliffe PJ, Maxwell PH. 2002. HIF activation identifies early lesions in VHL kidneys: Evidence for site-specific tumor suppressor function in the nephron. *Cancer Cell* 1:459–468.
- Margetts CD, Astuti D, Gentle DC, Cooper WN, Cascon A, Catchpole D, Robledo M, Neumann HP, Latif F, Maher ER. 2005. Epigenetic analysis of HIC1, CASP8, FLIP, TSP1, DCR1, DCR2, DR4, DR5, KvDMR1, H19 and preferential 11p15.5 maternal-allele loss in von Hippel-Lindau and sporadic pheochromocytomas. *Endocr Relat Cancer* 12:161–172.
- McRonal FE, Morris MR, Gentle D, Winchester L, Baban D, Ragoussis J, Clarke NW, Brown MD, Kishida T, Yao M, Latif F, Maher ER. 2009. CpG methylation profiling in VHL related and VHL unrelated renal cell carcinoma. *Mol Cancer* 8:31.
- Morris MR, Hughes DJ, Tian YM, Ricketts CJ, Lau KW, Gentle D, Shuib S, Serrano-Fernandez P, Lubinski J, Wiesener MS, Pugh CW, Latif F, Ratcliffe PJ, Maher ER. 2009. Mutation analysis of hypoxia-inducible factors HIF1A and HIF2A in renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 29:4337–4343.
- Morris MR, Maher ER. 2010. Epigenetics of renal cell carcinoma: The path towards new diagnostics and therapeutics. *Genome Med* 2:59.
- Prowse AH, Webster AR, Richards FM, Richard S, Olschwang S, Resche F, Affara NA, Maher ER. 1997. Somatic inactivation of the VHL gene in Von Hippel-Lindau disease tumors. *Am J Hum Genet* 60:765–771.
- Purdue MP, Johansson M, Zelenika D, Toro JR, Scelo G, Moore LE, Prokhorchouk E, Wu X, Kiemenev LA, Gaborieau V, Jacobs KB, Chow WH, Zaridze D, Matveev V, Lubinski J, Trubicka J, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Bucur A, Bencko V, Foretova L, Janout V, Boffetta P, Colt JS, Davis FG, Schwartz KL, Banks RE, Selby PJ, Harnden P, Berg CD, Hsing AW, Grubb RL, III, Boeing H, Vineis P, Clavel-Chapelon F, Palli D, Tumino R, Krogh V, Panico S, Duell EJ, Quirós JR, Sanchez MJ, Navarro C, Ardanaz E, Dorronsoro M, Khaw KT, Allen NE, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Trichopoulos D, Linseisen J, Ljungberg B, Overvad K, Tjønneland A, Romieu I, Riboli E, Mukeria A, Shangina O, Stevens VL, Thun MJ, Diver WR, Gapstur SM, Pharoah PD, Easton DF, Albanes D, Weinstein SJ, Virtamo J, Vatten L, Hveem K, Njølstad I, Tell GS, Stoltenberg C, Kumar R, Koppova K, Cussenot O, Benhamou S, Oosterwijk E, Vermeulen SH, Aben KK, van der Marel SL, Ye Y, Wood CG, Pu X, Mazur AM, Boulygina ES, Chekanov NN, Foglio M, Lechner D, Gut I, Heath S, Blanche H, Hutchinson A, Thomas G, Wang Z, Yeager M, Fraumeni JF, Jr., Skryabin KG, McKay JD, Rothman N, Chanock SJ, Lathrop M, Brennan P. 2011. Genome-wide association study of renal cell carcinoma identifies two susceptibility loci on 2p21 and 11q13.3. *Nat Genet* 43:60–65.
- Raval RR, Lau KW, Tran MG, Sowter HM, Mandriota SJ, Li JL, Pugh CW, Maxwell PH, Harris AL, Ratcliffe PJ. 2005. Contrasting properties of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) and HIF-2 in von Hippel-Lindau-associated renal cell carcinoma. *Mol Cell Biol* 25:5675–5686.
- Reich M, Liefeld T, Gould J, Lerner J, Tamayo P, Mesirov JP. 2006. GenePattern 2.0. *Nat Genet* 38:500–501.
- Shivapurkar N, Toyooka S, Toyooka KO, Reddy J, Miyajima K, Suzuki M, Shigematsu H, Takahashi T, Parikh G, Pass HI, Chaudhary PM, Gazdar AF. 2004. Aberrant methylation of trail decoy receptor genes is frequent in multiple tumor types. *Int J Cancer* 109:786–792.
- Tan MH, Wong CF, Tan HL, Yang XJ, Ditlev J, Matsuda D, Khoo SK, Sugimura J, Fujioka T, Furge KA, Kort E, Giraud S, Ferlicot S, Vielh P, Amsellem-Ouazana D, Debré B, Flam T, Thiounn N, Zerbib M, Benoît G, Droupy S, Molinié V, Vieillefond A, Tan PH, Richard S, Teh BT. 2010. Genomic expression and single-nucleotide polymorphism profiling discriminates chromophobe renal cell carcinoma and oncocytoma. *BMC Cancer* 10:196.
- Toma MI, Grosser M, Herr A, Aust DE, Meye A, Hoefling C, Fuessel S, Wuttig D, Wirth MP, Baretton GB. 2008. Loss of heterozygosity and copy number abnormality in clear cell renal cell carcinoma discovered by high-density affymetrix 10K single nucleotide polymorphism mapping array. *Neoplasia* 10:634–642.
- Waha A, Felsberg J, Hartmann W, von dem Knesebeck A, Mikeška T, Joos S, Wolter M, Koch A, Yan PS, Endl E, Wiestler OD, Reifenberger G, Pietsch T, Waha A. 2010. Epigenetic downregulation of mitogen-activated protein kinase phosphatase MKP-2 relieves its growth suppressive activity in glioma cells. *Cancer Res* 70:1689–1699.



# 〔VI〕

フォン・ヒッペル・リンドウ病

診療ガイドライン

# 1

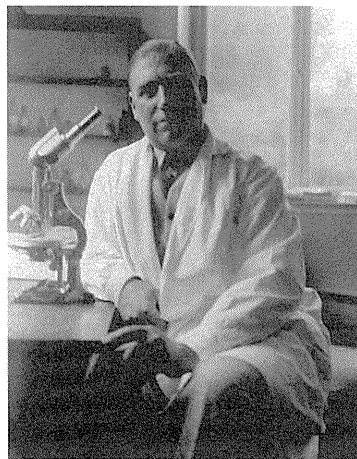
## VHL 病の歴史

フォン・ヒッペル・リンドウ (von Hippel-Lindau; VHL) 病 (あるいは症候群) (MIM ID#193300) は、常染色体優性遺伝性の疾患で、複数の臓器に腫瘍性あるいは嚢胞性病変を多発する。発症病変としては、網膜血管腫、中枢神経系 (小脳、延髄、脊髄) の血管芽腫、膵臓の神経内分泌腫瘍・嚢胞、副腎褐色細胞腫、腎臓の癌・嚢胞、精巣上体嚢胞腺腫、さらに内耳リンパ嚢の腫瘍や女性の子宮広間膜の嚢胞腺腫なども報告されている。

歴史的には、ドイツの眼科医である Eugen von Hippel が網膜の多発血管腫例、家族例に注目し、19世紀末から20世紀初頭にかけてこれらを報告している<sup>1,2)</sup>。またスウェーデンの神経病理医である Arvid Lindau は、網膜のみでなく中枢神経系にも血管腫を多発する家族例の病理検索所見を報告した<sup>3,4)</sup>。その後本疾患の臨床病態が<sup>5)</sup>、Melmon ら、さらに Lamiell らによって整理され、本疾患は先の2人の医師名を冠して von Hippel-Lindau 病とよばれるようになっていく<sup>5,6)</sup>。1988年に Seizinger らは家系の連鎖解析により、ヒト染色体3番短腕上に原因遺伝子の局在を推定した<sup>7)</sup>。その5年後に、米国 NIH/NCI のグループが中心となり、positional cloning 法により 3p25-26 領域より原因遺伝子の同定に成功し、von Hippel-Lindau 病 (VHL) 遺伝子として1993年に報告した<sup>8)</sup>。



Eugen von Hippel



Arvid Lindau

### 参考文献

- 1) von Hippel E. Vorstellung eines Patienten mit einer sehr ungewöhnlichen Netzhaut. Ber Deutsch Ophthal Ges. 1895; 24: 269.
- 2) von Hippel E. Über eine sehr seltene Erkrankung der Netzhaut. Albrecht von Graefes Arch Ophthal. 1904; 59: 83-106.

- 3) Lindau A. Studien uiber Kleinhirncysten. Bau, Pathogenese und Beziehungen fur angiomatosis retinae. Acta Pathol Microbiol Scand. 1926: 3(Suppl 1): 1-128.
- 4) Lindau A. Zur Frage der Angiomatosis Retinae und Ihrer Hirncomplication. Acta Ophthal. 1927: 4: 193-226.
- 5) Melmon KL, Rosen SW. Lindau's disease: review of the literature and study of a large kindred. Am J Med. 1964: 36: 595-617.
- 6) Lamiell JM, Salazar FG, Hsia YE. Von Hippel-Lindau disease affecting 43 members of a single kindred. Medicine(Baltimore). 1989; 68(1): 1-29.
- 7) Seizinger BR, Rouleau GA, Ozelius LJ, et al. Von Hippel-Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal cell carcinoma. Nature. 1988; 332(6161): 268-9.
- 8) Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. Science. 1993; 260(5112): 1317-20.

# 2

## 発症機構とVHL蛋白の機能

VHL 遺伝子は癌抑制遺伝子 (tumor suppressor gene) に分類され, Knudson が提唱した 2-hit の機構で2つのアレル (allele) に変異が起これることによってその機能が消失し, 細胞の腫瘍化が始まると考えられる. VHL 家系患者では, 遺伝的変異 (germline mutation) により, 出生時にすでに片側の VHL 遺伝子の不活性化が起これっており (1-hit), その後対立 allele に体細胞変異 (somatic mutation) が起これることによって (2-hit), 遺伝子機能が完全に消失する. 一方, 散発例の淡明細胞型腎癌などでも VHL 遺伝子の高頻度の変異, 不活性化が検出されるが, この場合には, 2回の体細胞変異が起きている. 臨床的に VHL 病と診断された家系患者においては 80 ~ 90%で, この遺伝子の遺伝的変異が検出できるので, この遺伝子変異を指標にした, いわゆる遺伝子診断 (DNA test) が行われている.

VHL 遺伝子は3つの exon より構成されており, ヒトゲノム上では 3p25.3 上の約 13,000bp の領域に存在し, そこから全長約 4.5kb の mRNA が転写される<sup>1)</sup>. mRNA の蛋白翻訳領域は 639 塩基であるが, アミノ酸 1 番と 54 番の 2 カ所のメチオニンより翻訳が開始され, それぞれ 213 と 160 アミノ酸 (約 30kd と 19kd のサイズ) の VHL 蛋白が作られ, 両者とも腫瘍抑制機能をもっている<sup>2,3)</sup>.

VHL 蛋白 (pVHL) の機能でこれまでに最もよく解析されているのが, E3 ubiquitin ligase 複合体としての機能であり, 転写因子 HIF (hypoxia-inducible factor) (低酸素誘導因子) の分解制御を行っている. pVHL は  $\alpha$ ,  $\beta$  の2つの構造機能領域 (domain) からなり,  $\alpha$ -domain で Elongin C, さらに Elongin B, CUL2, RBX1 と結合し, E3 ubiquitin ligase 複合体 (VHL/E3 complex) を形成する<sup>4,6)</sup>. もう一方の  $\beta$ -domain で標的蛋白と結合するが, このユビキチン化標的蛋白の1つが, 翻訳後修飾 (プロリン残基の水酸化) を受けた HIF  $\alpha$  である. 転写因子 HIF は HIF  $\alpha$  と HIF  $\beta$  の2分子のヘテロ複合体を形成し, さらに HIF  $\alpha$  に cofactor である CBP/p300 が結合し, 転写因子として機能活性をもつ. HIF  $\alpha$  は正常酸素圧状態では HIF prolyl hydroxylase (HPH) によりプロリン残基 (HIF1  $\alpha$  では 402, 564 番, HIF2  $\alpha$  では 405, 531 番のアミノ酸) が水酸化され翻訳後修飾を受ける. HPH により水酸化 (翻訳後修飾) された HIF  $\alpha$  蛋白は VHL/E3 complex でポリユビキチン化され, その後 26S proteasome で急速に分解される<sup>7,8)</sup>. 一方, 低酸素状態では HIF  $\alpha$  のユビキチン化と分解が抑制され, HIF  $\alpha$  は核内に移行し HIF  $\beta$  と結合し, 遺伝子 promoter 内の HRE (hypoxia response element) に結合し様々な遺伝子の転写を促進する<sup>9)</sup>.

HIF により転写される遺伝子はこれまでに 100 以上が知られており, ①血管新生, ②細胞内アシドーシス補正, ③グルコースの取り込み・嫌氣的解糖系の促進, クエン酸回路の抑制,

④細胞接着性の低下，運動性・転移能の促進，マトリックスの再構成，など様々な機能にかかわっている<sup>9,12)</sup>。一方，VHLが不活性化した細胞では，正常酸素圧状態においてもHIF $\alpha$ の分解ができず，HIFはこれらの遺伝子群を恒常的，非生理的に発現させ，これが細胞の腫瘍化に結びついていることが想定されている。①に関連する遺伝子としては，VEGF, PDGFB, ANGPT2などが知られており，血管の内皮細胞や周皮細胞（pericyte）の増殖を促進し，血管の新生・成熟・維持などの作用をもつ。VHL病で特徴的な血管芽腫や淡明細胞型腎癌では腫瘍血管の造成が顕著であり，VEGFも高発現している。

さらに，VHL蛋白はHIF調節以外にも様々な機能をもつことが想定されており，i) 神経細胞のapoptosis抑制と褐色細胞腫の発生病機，ii) fibronectin (FN1), type IV collagenとの結合と細胞外マトリックスの構成調節，iii) 細胞のprimary ciliaの形成と嚢胞形成，などについても現在解析が進みつつある<sup>13,14)</sup>。

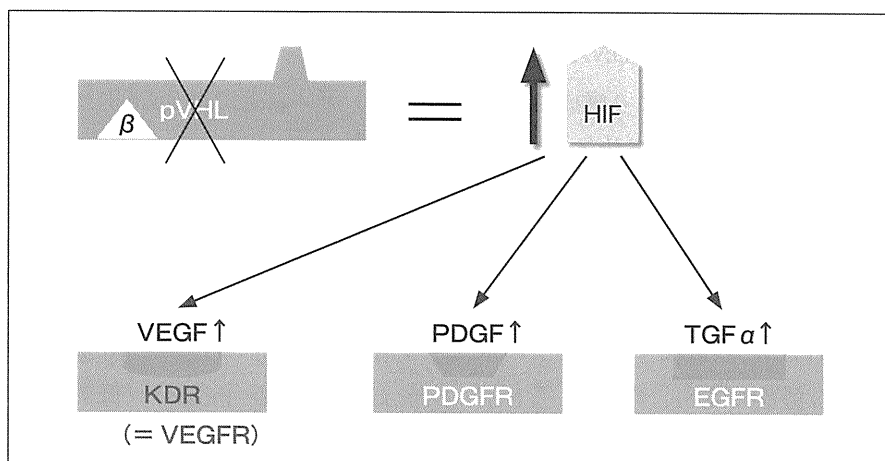


図 2-1 VHL 病における腫瘍発症の機構

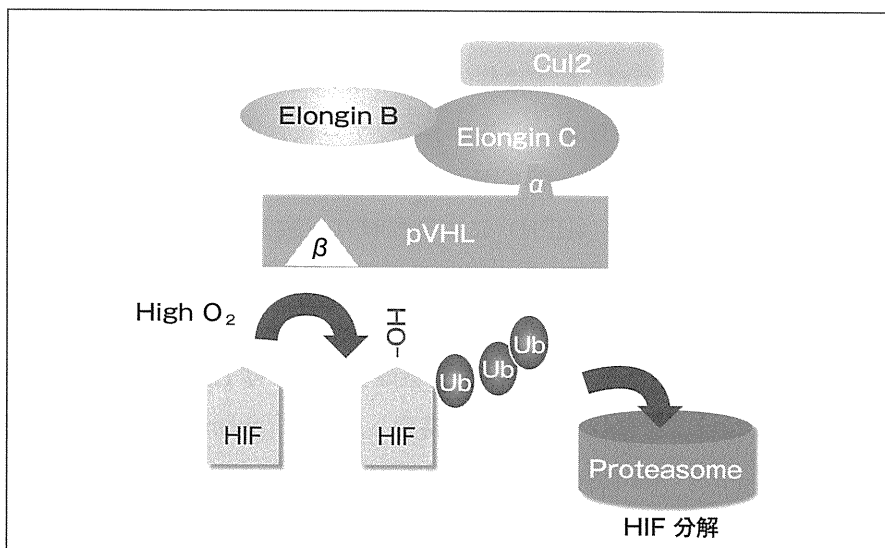


図 2-2 VHL 蛋白の複合体による HIF の分解

---

## 參考論文

- 1) Renbaum P, Duh FM, Latif F, et al. Isolation and characterization of the full-length 3' untranslated region of the human von Hippel-Lindau tumor suppressor gene. *Hum Genet.* 1996; 98(6): 666-71.
- 2) Iliopoulos O, Kibel A, Gray S, et al. Tumour suppression by the human von Hippel-Lindau gene product. *Nat Med.* 1995; 1(8): 822-6.
- 3) Schoenfeld A, Davidowitz EJ, Burk RD. A second major native von Hippel-Lindau gene product, initiated from an internal translation start site, functions as a tumor suppressor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95(15): 8817-22.
- 4) Kamura T, Koepp DM, Conrad MN, et al. Rbx1, a component of the VHL tumor suppressor complex and SCF ubiquitin ligase. *Science.* 1999; 284(5414): 657-61.
- 5) Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature.* 1999; 399(6733): 271-5.
- 6) Stebbins CE, Kaelin WG Jr, Pavletich NP. Structure of the VHL-Elongin C-Elongin B complex: implications for VHL tumor suppressor function. *Science.* 1999; 284(5413): 455-61.
- 7) Ivan M, Kondo K, Yang H, et al. HIF $\alpha$  targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O<sub>2</sub> sensing. *Science.* 2001; 292(5516): 464-8.
- 8) Jaakkola P, Mole DR, Tian YM, et al. Targeting of HIF- $\alpha$  to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O<sub>2</sub>-regulated prolyl hydroxylation. *Science.* 2001; 292(5516): 468-72.
- 9) Pouyssegur J, Dayan F, Mazure NM. Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumour regression. *Nature.* 2006; 441(7092): 437-43.
- 10) Kelly BD, Hackett SF, Hirota K, et al. Cell type-specific regulation of angiogenic growth factor gene expression and induction of angiogenesis in nonischemic tissue by a constitutively active form of hypoxia-inducible factor 1. *Circ Res.* 2003; 93(11): 1074-81.
- 11) Ceradini DJ, Kulkarni AR, Callaghan MJ, et al. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1. *Nat Med.* 2004; 10(8): 858-64.
- 12) Manalo DJ, Rowan A, Lavoie T, et al. Transcriptional regulation of vascular endothelial cell responses to hypoxia by HIF-1. *Blood.* 2005; 105(2): 659-69.
- 13) Frew IJ, Krek W. pVHL: a multipurpose adaptor protein. *Sci Signal.* 2008; 1(24): pe30.
- 14) Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: O<sub>2</sub> sensing and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2008; 8(11): 865-73.

# 3

## 発症する腫瘍とその特徴

中枢神経系（脳脊髄）血管芽腫，網膜血管（芽）腫，内耳リンパ嚢腫，膝嚢胞，膝神経内分泌腫瘍，腎嚢胞，腎癌，褐色細胞腫，精巣上体嚢腫，子宮広間膜嚢腫などが発症する。表1に海外，主に米国での発症年齢と発症頻度を示す。発症する腫瘍はどれも多発性で再発性，若年発症という特徴をもっている。典型は中枢神経系血管芽腫であり多発性，再発性で神経症状を示し，患者のQOLの著しい低下を起こす。腎癌と膝神経内分泌腫瘍は，多発性かつ再発性で，他臓器転移を示す悪性腫瘍である。まれに副腎褐色細胞腫が悪性所見を示す。本邦における各腫瘍と嚢胞の発症頻度と患者数は詳細な調査結果がないため不明である。

表1 VHL病で発症する腫瘍

| 臓器              | 病変      | 発症年齢(歳) | 頻度(%) |
|-----------------|---------|---------|-------|
| 網膜              | 血管腫     | 1-67    | 40-70 |
| 中枢神経系           | 血管芽腫    | 9-78    | 60-80 |
| 小脳              |         |         | 44-72 |
| 脳幹              |         |         | 10-25 |
| 脊髄              |         |         | 13-50 |
| 内耳              | 内耳リンパ嚢腫 | 12-50   | 11-16 |
| 膝               | 嚢胞      | 13-80   | 17-61 |
|                 | 神経内分泌腫瘍 | 16-68   | 8-17  |
| 腎               | 嚢胞      | 15-     | 60-80 |
|                 | 腎癌      | 20-60   | 25-50 |
| 副腎,<br>パラガングリオン | 褐色細胞腫   | 3-60    | 10-20 |
| 精巣上体(男性)        | 嚢腫      | 思春期以降   | 25-60 |
| 子宮広間膜(女性)       | 嚢腫      | 16-46   | -10   |

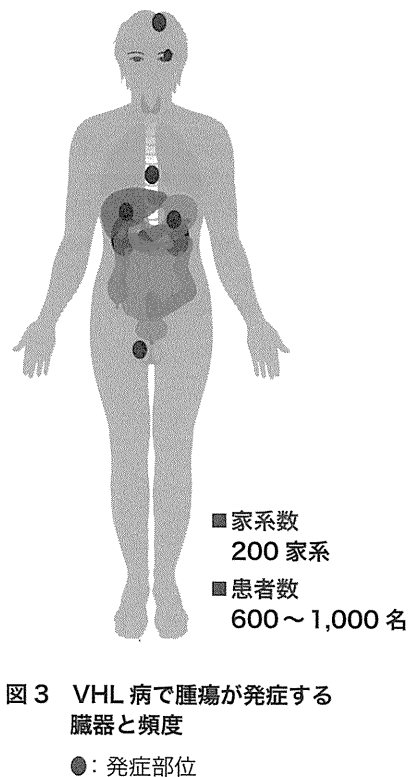


図3 VHL病で腫瘍が発症する臓器と頻度

注：本邦における各腫瘍と嚢胞の発症頻度は調査結果がないため不明である。

(Lonser R, et al. Lancet. 2003; 361: 2059-67)<sup>1)</sup>

### 参考文献

1) Lonser R, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. Lancet. 2003; 361: 2059-67.



# 4

## 臨床診断基準

### 1 VHL 病の家族歴が明らかである場合

網膜血管腫，中枢神経系血管芽腫，腎癌，褐色細胞腫，膵臓の病気（膵嚢胞・膵臓の神経内分泌腫瘍）精巣上体嚢胞腺腫があることが診断されている。

### 2 VHL 病の家族歴がはっきりしない場合

- 1) 中枢神経系血管芽腫あるいは網膜血管腫を複数個（2 個以上）発症
- 2) 中枢神経系血管芽腫または網膜血管腫と以下に述べる病気がある
  - (a) 腎癌
  - (b) 褐色細胞腫
  - (c) 膵臓の病気（膵嚢胞・膵臓の神経内分泌腫瘍）
  - (d) 精巣上体嚢胞腺腫

#### 解説

診断基準は，家族歴がある場合とない場合で異なり，家族歴がある場合は VHL 病でみられる病変が 1 つでも認められれば VHL 病と診断できるが，家族歴がない場合は VHL 病でみられる腫瘍が異なる 2 つ以上の臓器に存在すれば VHL 病と診断される。中枢神経系あるいは網膜の多発性血管芽腫は従来，VHL 病の診断基準を厳密には満たさなかったが，2003 年の Lonser らの報告以降，多発性血管芽腫があれば VHL 病と診断するということになってきている<sup>1,2)</sup>。今回の診断基準も Lonser らの報告に準じた。多発性血管芽腫で家族歴がない場合は，厳密には，遺伝子診断で VHL 遺伝子異常が確認されれば確実に VHL 病と診断できる。

#### 参考文献

- 1) Lonser R, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. Lancet. 2003; 361: 2059-67.
- 2) Hes FJ, Hoppener JW, Lips CJ. Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease. J Clin Endocrinol Metabol. 2003; 88: 969-74.

# 5

## 臨床的分類

### 要約

下記の表が一般に臨床的分類として用いられている。

表 2 VHL 病の分類

| 分類          | 腎癌 | 褐色細胞腫 | 網膜血管腫 | 中枢神経系血管芽腫 |
|-------------|----|-------|-------|-----------|
| VHL 病 1 型   | +  | -     | +     | +         |
| VHL 病 2 型 A | -  | +     | +     | +         |
| VHL 病 2 型 B | +  | +     | +     | +         |
| VHL 病 2 型 C | -  | +     | -     | -         |

(Lonser R, et al. Lancet. 2003; 361: 2059-67)<sup>1)</sup>

### 解説

褐色細胞腫を合併して発症しないか、発症するかで VHL 病 1 型（褐色細胞腫発症なし）、VHL 病 2 型（褐色細胞腫発症あり）と分類する。2 型のなかでも腎癌発症の有無でさらに 2 型 A（腎癌なし）、2 型 B（腎癌あり）に分類し、さらに褐色細胞腫のみが発症するものを 2 型 C と分類する。2 型のものの多くは VHL 蛋白が Elongin C と結合する部位の一部のアミノ酸の異常が多い。全体のなかで 2 型の占める割合は 10 ～ 20%といわれる。

### 参考文献

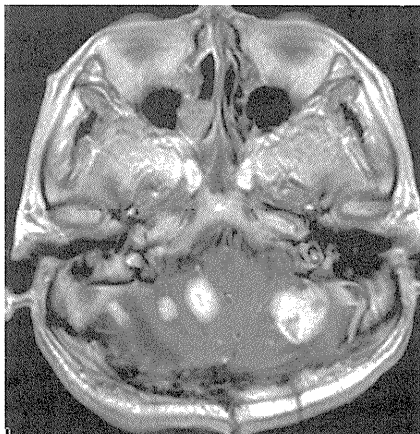
1) Lonser R, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. Lancet. 2003; 361: 2059-67.

# 6 診断法

## 1 > 臨床的診断法

### 1) 中枢神経血管芽腫

造影 MRI による特徴的な濃染像と嚢胞様の所見で診断する (図 6-1a, 6-1b).



**図 6-1a 小脳血管芽腫**  
VHL 病の多発性小脳血管芽腫。  
ほぼ均一で著明な造影効果を認める。



**図 6-1b 脊椎血管芽腫**  
脊髄空洞症様嚢胞を伴った脊椎血管芽腫。



### 2) 内耳リンパ嚢腫

造影 MRI (場合により造影 CT 追加) にて診断する (図 6-2)。頭部の中枢神経系血管芽腫の診断の際に同時に行っておくことが望ましい。

**図 6-2 内耳リンパ嚢腫**  
側頭骨から後頭蓋窩内に進展した大きな内耳リンパ嚢腫。

### 3) 網膜血管腫

散瞳下眼底検査，細隙灯顕微鏡検査にて特徴的な血管腫像を示す（図 6-3a, 3b, 3c）.

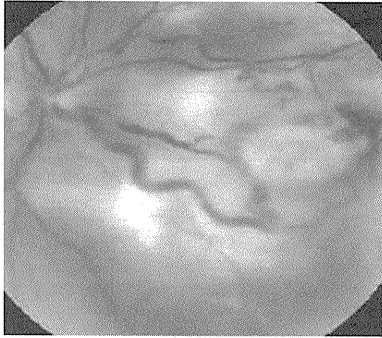


図 6-3a 網膜血管腫

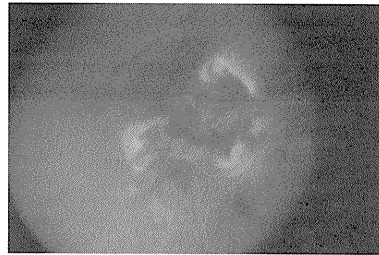


図 6-3b 網膜血管腫（治療前）  
血管腫より出血を認める.

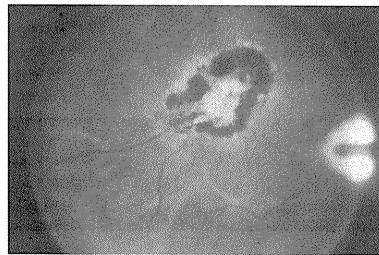


図 6-3c 網膜血管腫（治療後）  
網膜光凝固斑を認める.

### 4) 褐色細胞腫

- ①（スクリーニング検査）随時尿メタネフリン・ノルメタネフリン（Cr 補正）（基準上限の 3 倍以上を陽性）
- ② 24 時間酸性蓄尿による，メタネフリン，ノルメタネフリン検査，アドレナリン，ノルアドレナリン検査（基準値上限の 3 倍以上を陽性）
- ③ 血中カテコールアミン検査（基準値上限の 2 倍以上を陽性）  
（画像検査）Dynamic CT（造影 CT の早期相），単純 MRI で多発性の特徴的な腫瘍所見を認める（図 6-4a, 4b）.



図 6-4a VHL 病 type2B に発生した  
右副腎褐色細胞腫と両側腎癌

1 回の腹部臓器の CT または MRI で診断可能.



図 6-4b VHL 病に発生した傍神経節腫瘍  
（パラガングリオーマ）

パラガングリオーマ（↑）が背側より下大静脈を  
圧排している.

## 5) 腎癌

Dynamic CT (造影CTの早期相), 単純MRIで多発性の特徴的な腫瘍所見を示す. 多くで腎嚢胞の所見を合併する. 同じCTで膵嚢胞, 膵臓の神経内分泌腫瘍を同時に診断することが望ましい (図6-5a, 5b, 5c, 5d, 5e).

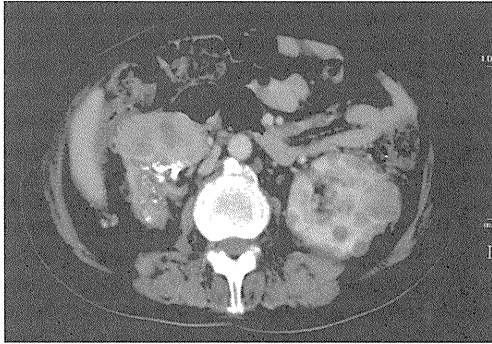


図 6-5a VHL 病の両腎腫瘍  
両腎の癌と左腎の嚢胞を認める.

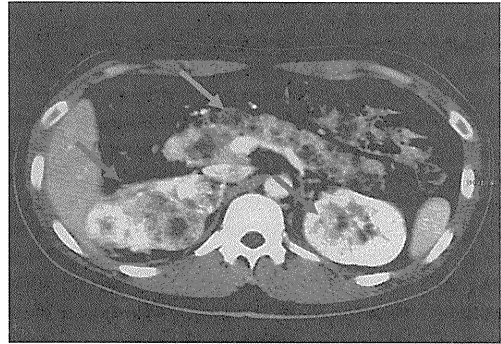


図 6-5b 両腎腫瘍と膵嚢胞の合併例  
主訴血尿. 青矢印: 膵嚢胞 赤矢印: 腎腫瘍

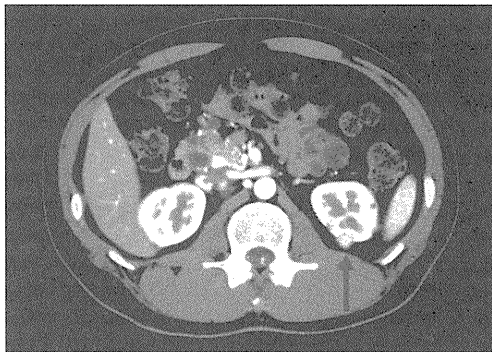


図 6-5c 腎癌初期  
左腎の背側に小腫瘍を認める (↑).

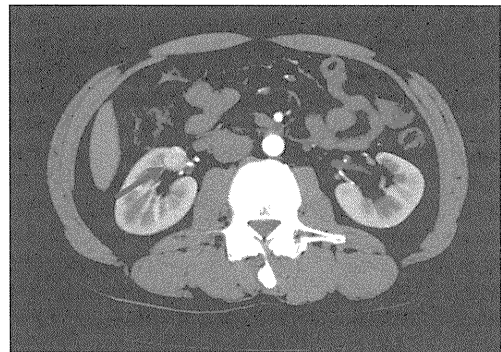


図 6-5d 腎癌初期  
右腎癌の腹側に小腫瘍を認める (↑).

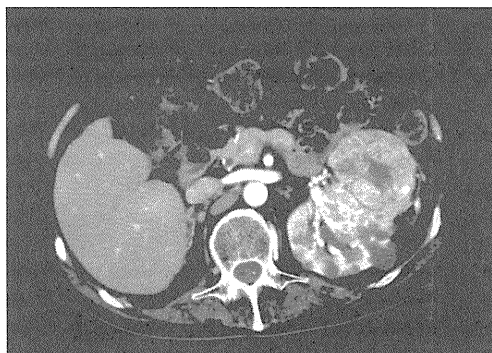


図 6-5e 左腎癌と腎嚢胞の合併例

## 6) 膵嚢胞

腎癌を診断する際の造影 CT，特徴的な多発性嚢胞の所見を示す (図 6-6a)。

## 7) 膵神経内分泌腫瘍

Dynamic CT (造影 CT の早期相) で濃染する腫瘍像を示す (図 6-6b)。

腎癌の診断の際の造影 CT で同時に診断することが望ましい。

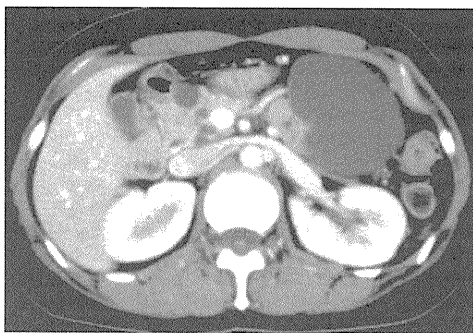


図 6-6a

膵臓に大小の嚢胞性病変が多発している。

(Tamura K, Nishimori I, Ito T, et al. Diagnosis and Management of pancreatic neuroendocrine tumor in von Hippel-Lindau disease. World J Gastroenterol. 2010; 6(36) : 4515-8 より転載)

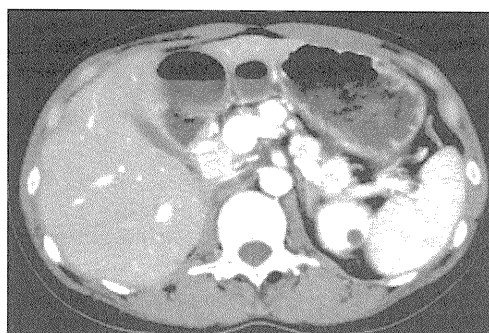


図 6-6b

膵臓に造影早期に濃染される多発性の腫瘍病変を認める。

(Maeda H, Nishimori I, Okabayashi T, et al. Total pancreatectomy for multiple neuroendocrine tumors of the pancreas in a patient with von Hippel-Lindau disease. Clin J Gastroenterol. 2009; 2: 222-5 より転載)

### 解説

中枢神経系血管芽腫では造影 MRI (Cr 値が 1.5 を超えない場合) が推奨される。内耳リンパ嚢腫は造影 MRI，造影 CT が推奨される。内耳リンパ嚢腫は中枢神経系血管芽腫の診断時に同時に行えば被曝や医療費の無駄を防ぐことができる。網膜血管腫では散瞳下眼底検査による腫瘍の検索，細隙灯顕微鏡検査によるブドウ膜炎や緑内障などの合併症の有無を確認が推奨される。褐色細胞腫では，①尿中メタネフリンまたはノルメタネフリン，②尿中アドレナリンまたはノルアドレナリン，ただし基準値上限の 3 倍以上を陽性とする。血中カテコールアミン，また部位診断としては単純 T2MRI, MIBG シンチグラフィ，Dynamic CT (造影 CT の早期相) も有用であるが，造影 CT では高血圧発作の誘発に注意が必要である。また血中遊離メタネフリン検査は，褐色細胞腫の診断で感度，特異度とも高く，近日中に保険収載予定である。腎癌では Dynamic CT (造影 CT の早期相)，ただし造影剤アレルギー，腎機能障害などで造影 CT ができない場合は単純 MRI が推奨される。膵神経内分泌腫瘍では Dynamic CT (造影 CT の早期相) が推奨される。そのためこれらの検査は腎癌の診断時に同時に行えば被曝や医療費の無駄を防ぐことができる。これらの詳細は各腫瘍の診断治療指針および経過観察指針を参考にしていきたい。



## 2 > 遺伝子診断法

### 要約

塩基配列解析法（DNA シークエンシング）と欠失 / 重複検出法<sup>(注1)</sup>にて約 84%で診断できる（ただし、これらは現在、保険適応はない）。

【注 1】 欠失 / 重複検出法: 定量的 Southern, FISH, quantitative PCR, real-time PCR, multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA), array CGH 法など DNA の大規模な変異を検出する方法

### 解説

遺伝学的検査に関するガイドラインなどによれば発病率が 100%の疾患であり、予防法治療法が確立しており、治療によって QOL が保たれる疾患は遺伝子診断を行うことができる疾患とされる。これより VHL 病は遺伝子診断で予後を改善する疾患であると考えられる<sup>1)</sup>。

遺伝子診断に関する手続きを簡単に述べると、対象者に疾患の内容について十分な遺伝カウンセリングを行い、遺伝子診断の目的、方法、血縁者への影響も含め予想される結果、検査精度（検査の限界）などをわかりやすく説明したうえで、被検者の意志により書面の同意を得て行う。未成年者の場合は親権者の代諾によって行う。結果、開示の際は対象者の意志で知る権利と知らないでいる権利を保障されている。現在、保険適応はなく行っている施設は高知大学医学部泌尿器科のみである。

VHL 遺伝子の翻訳領域は 639 塩基（213 アミノ酸）であるが、splice 部位の異常、3' 側の異常や、大規模な DNA 鎖の欠失なども存在する。過去の解析結果では VHL 病の本邦における遺伝子診断の診断率は本邦例では 84%である<sup>2)</sup>。診断結果の内訳は塩基配列解析で対象者の 75%が診断可能であり、さらに約 9%で MLPA 法などの欠失 / 重複検出法により DNA の大規模な変異が診断可能である<sup>3,4)</sup>。

TCGCGC GAGC CCT  
200

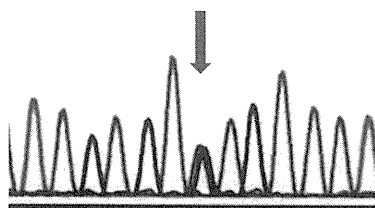
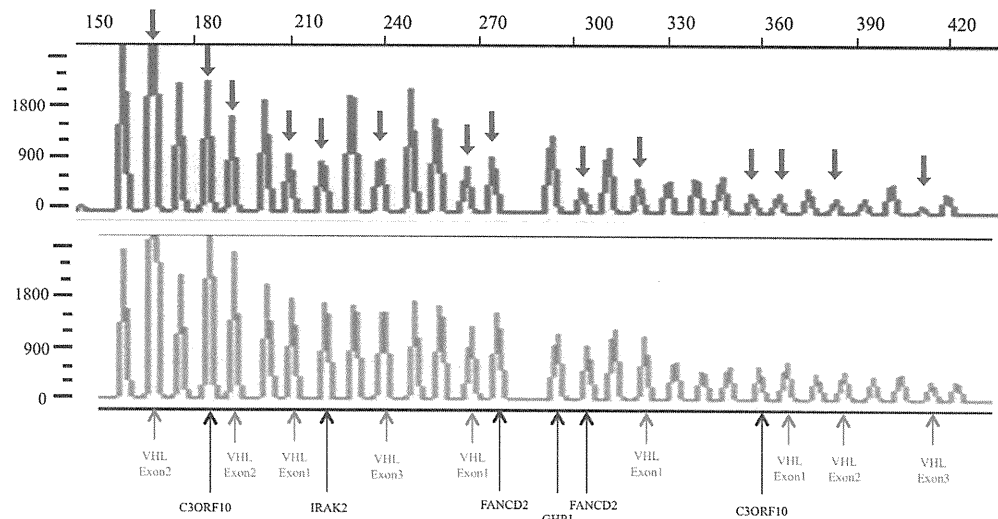


図 6-7 ダイレクトシーケンス解析

VHL 遺伝子 exon1 の 208 番目の G（グアニン）が A（アデニン）に置換し、コドン 70 の Glu（グルタミン酸）が Lys（リジン）に変異した ミスセンス変異がみられる。





**図 6-8 Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)**

上: 患者検体; *VHL* 遺伝子全欠失, 赤の矢印 (⇒) の部分が正常コントロールより低い。  
患者検体では PCR 増幅産物量が正常コントロールに比べて約半分程度 (65%以下) に減少している。

3 番染色体短腕上の *FANCD2* 遺伝子 - *C3ORF10* 遺伝子 - *VHL* 遺伝子 - *IRAK2* 遺伝子, 広範囲の DNA 断片の欠失例。

下: 正常コントロール

#### 参考文献

- 1) 遺伝医学関連の学会等(10学会および研究会). 遺伝学的検査に関するガイドライン. 2003. 日本人類遺伝学会.  
<http://jshg.jp/resources/data/10academies.pdf>
- 2) 自験例, 未発表.
- 3) Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, et al. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res.* 2002; 30(12): e57.
- 4) Huang JS, Huang CJ, Chen SK, et al. Associations between *VHL* genotype and clinical phenotype in familial von Hippel-Lindau disease. *Euro J Clin Invest.* 2007; 37: 492-500.

# 7

## 遺伝カウンセリング

### 要約

VHL 病は常染色体優性遺伝性疾患であるため、VHL 病患者を診断治療し、経過観察を行う際は遺伝性疾患として遺伝子診断と遺伝カウンセリングを行い、適切な対応をとることが望まれる。

### 解説

#### 1 遺伝性疾患に対する遺伝カウンセリングの必要性

遺伝カウンセリングでは患者と家族が必要とする遺伝学的情報とすべての関連情報を提供し、患者・家族のニーズを理解したうえで心理的不安を取り除き、自己決定ができるように支援する行為である。ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に遺伝性疾患の研究の際には遺伝カウンセリングを行うことが推奨されている<sup>1,3)</sup>。VHL 病は常染色体優性遺伝性疾患で、疾患に特有な症状をもつため、患者さんに遺伝子診断や診断、治療に関する有用な情報を提供して遺伝カウンセリングを行い支援することが必要となる<sup>2)</sup>。現在、国立大学付属病院など主ながん拠点病院には遺伝相談が行える体制があり、日本人類遺伝学会認定遺伝専門医か医師以外の認定遺伝カウンセラーによりカウンセリングを行うことができる。

#### 2 遺伝カウンセリングの過程と内容

##### 1) 病歴の調査と家系図の作成

VHL 病の場合は中枢神経系血管芽腫、網膜血管腫、腎癌、睪嚢胞、睪腫瘍（神経内分泌腫瘍）、精巣上体嚢胞、まれに皮膚の血管腫などがあることに留意して行う。第1度近親者から、第2度近親者、第3度近親者までの血縁者について性、生年月日、既往歴（発症歴）、年齢、生死（死因）などを聴取する<sup>3,4,5)</sup>。

##### 2) VHL 病の遺伝子検査を行う際の説明事項

- (a) VHL 病について具体的な説明（常染色体優性遺伝性疾患、浸透率 100%）
- (b) 検査目的と検査方法の具体的説明
- (c) 遺伝子検査の方法と正しく結果が出る確率

高知大学医学部泌尿器科で塩基配列解析と MLPA 法で併せて約 84%の確率である。