

- 1-29.
- 7) Seizinger BR, Rouleau GA, Ozelius LJ, Lane AH, Farmer GE, Lamiell JM, Haines J, Yuen JW, Collins D, Majoor-Krakauer D, 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, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, Stackhouse T, Kuzmin I, Modi W, Geil L, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*. 1993; 260(5112):1317-20.
  - 9) Renbaum P, Duh FM, Latif F, Zbar B, Lerman MI, Kuzmin I. 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.
  - 10) Iliopoulos O, Kibel A, Gray S, Kaelin WG Jr. Tumour suppression by the human von Hippel-Lindau gene product. *Nat Med*. 1995; 1(8):822-6.
  - 11) 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 U S A*. 1998; 95(15):8817-22.
  - 12) Kamura T, Koepp DM, Conrad MN, Skowrya D, Moreland RJ, Iliopoulos O, Lane WS, Kaelin WG Jr, Elledge SJ, Conaway RC, Harper JW, Conaway JW. Rbx1, a component of the VHL tumor suppressor complex and SCF ubiquitin ligase. *Science*. 1999; 284(5414):657-61.
  - 13) Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, Wykoff CC, Pugh CW, Maher ER, Ratcliffe PJ. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature*. 1999; 399(6733):271-5.
  - 14) Stebbins CE, Kaelin WG Jr, Pavletich NP. Structure of the VHL-ElonginC-ElonginB complex: implications for VHL tumor suppressor function. *Science*. 1999; 284(5413):455-61.
  - 15) Ivan M, Kondo K, Yang H, Kim W, Valiando J, Ohh M, Salic A, Asara JM, Lane WS, Kaelin WG Jr. HIFalpha targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O2 sensing. *Science*. 2001; 292(5516):464-8.
  - 16) Jaakkola P, Mole DR, Tian YM, Wilson MI, Gielbert J, Gaskell SJ, Kriegsheim Av, Hebestreit HF, Mukherji M, Schofield CJ, Maxwell PH, Pugh CW, Ratcliffe PJ. Targeting of HIF-alpha to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O2-regulated prolyl hydroxylation. *Science*. 2001; 292(5516):468-72.

- 17) Pouysségur J, Dayan F, Mazure NM. Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumour regression. *Nature*. 2006; 441(7092):437-43.
- 18) Kelly BD, Hackett SF, Hirota K, Oshima Y, Cai Z, Berg-Dixon S, Rowan A, Yan Z, Campochiaro PA, Semenza GL. 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.
- 19) Ceradini DJ, Kulkarni AR, Callaghan MJ, Tepper OM, Bastidas N, Kleinman ME, Capla JM, Galiano RD, Levine JP, Gurtner GC. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1. *Nat Med*. 2004; 10(8):858-64.
- 20) Manalo DJ, Rowan A, Lavoie T, Natarajan L, Kelly BD, Ye SQ, Garcia JG, Semenza GL. Transcriptional regulation of vascular endothelial cell responses to hypoxia by HIF-1. *Blood*. 2005; 105(2):659-69.
- 21) Frew IJ, Krek W. pVHL: a multipurpose adaptor protein. *Sci Signal*. 2008; 1(24):pe30.
- 22) Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: O2 sensing and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008; 8(11):865-73.

### 3) 褐色細胞腫

#### <要約>

- ・VHL病2型家系では、2歳より問診と尿・血液のホルモン検査を開始、10歳より画像検査を導入し他の腹部病変と同時にスクリーニングを行う。
- ・手術では可能な限り副腎部分切除を行い、皮質機能温存をはかる。また腹腔鏡などの低侵襲手技が奨められる。

#### <解説>

VHLでは褐色細胞腫の発症がない家系(1型家系、VHL type 1)と、好発する家系(2型家系、type 2)が知られており、後者では90%以上の患者で褐色細胞腫の発症が見られる家系もある(1, 2)。発症年齢は3歳と早期からみられることがある。一方、VHL例は一般例よりホルモン活性、臨床症状が軽いものが多い(1-7)。

#### 1) 経過観察

家族歴より発症の可能性がある場合(VHL type2家系)

(a) (2歳～生涯): 1x/年で、

- (1) 問診(褐色細胞腫に特有な症状の聴取)
- (2) 生化学検査

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)(基準値上限の3倍以上を陽性)

② 24時間酸性蓄尿による、アドレナリン、ノルアドレナリン検査、メタネフリン、ノルメタネフリン検査(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)

(b) (10歳以上で画像検査導入、他の腹部

病変も同時にスクリーニング) :

腹部超音波 1x/年、腹部MRI 1x/2~3年

(c) (20歳以上~生涯) :

腹部CT 1x/1~2年

尚、MIBGシンチは被検者の負担が大きいので確定診断に用い、通常のスクリーニングとしてはすすめない。

## 2) 診断と治療

診断は一般例の褐色細胞腫と同様に行う。

一方画像検査で偶然見つかった小さな、非機能性のもものでは経過観察が可能である。

この場合、~1x/6ヶ月のフォロー検査を行い、

1) 生化学検査が陽性化、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時点で褐色細胞腫の手術を奨める(8)。

治療は通常例と同様に切除手術を行う。VHLでは同時性、異時性に多発し、複数回の手術の可能性があるため、可能な限り部分切除により副腎皮質機能の温存をはかる。また腹腔鏡などの低侵襲手技が奨められる(8, 9)。

## 参考文献

- 1) Lonsler RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003; 361(9374):2059-67.
- 2) Chen F, Kishida T, Yao M, Hustad T, Glavac D, Dean M, Gnarr JR, Orcutt ML, Duh FM, Glenn G, et al. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: correlations with phenotype. *Hum Mutat*. 1995; 5(1):66-75.
- 3) Walther MM, Reiter R, Keiser HR, Choyke PL, Venzon D, Hurley K, Gnarr

JR, Reynolds JC, Glenn GM, Zbar B, Linehan WM. Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma. *J Urol*. 1999; 162(3 Pt 1):659-64.

- 4) Gimenez-Roqueplo AP, Lehnert H, Mannelli M, Neumann H, Opocher G, Maher ER, Plouin PF; European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENS@T) Pheochromocytoma Working Group. Pheochromocytoma, new genes and screening strategies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 65(6):699-705.
- 5) Eisenhofer G, Lenders JW, Linehan WM, Walther MM, Goldstein DS, Keiser HR. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med*. 1999; 340(24):1872-9.
- 6) Eisenhofer G, Walther MM, Huynh TT, Li ST, Bornstein SR, Vortmeyer A, Mannelli M, Goldstein DS, Linehan WM, Lenders JW, Pacak K. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(5):1999-2008.

- 7) Eisenhofer G, Huynh TT, Elkahloun A, Morris JC, Bratslavsky G, Linehan WM, Zhuang Z, Balgley BM, Lee CS, Mannelli M, Lenders JW, Bornstein SR, Pacak K. Differential expression of the regulated catecholamine secretory pathway in different hereditary forms of pheochromocytoma. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008; 295(5):E1223-33.
- 8) Maranchie JK, Walther MM. Early identification of patients with von Hippel-Lindau disease at risk for pheochromocytoma. *Curr Urol Rep.* 2001; 2(1):24-30.
- 9) Yip L, Lee JE, Shapiro SE, Waguespack SG, Sherman SI, Hoff AO, Gagel RF, Arens JF, Evans DB. Surgical management of hereditary pheochromocytoma. *J Am Coll Surg.* 2004; 198(4):525-34; discussion 534-5.

#### E. 結論

本邦初の医療関係者向けの、フォン・ヒッペルリンドウ (VHL) 病診療ガイドラインおよび一般患者などを想定したガイドブック (草案) の作成を行った。VHL 病の研究、臨床は多岐に渡り、またそれらの成果は日進月歩であり、引き続きガイドラインやガ

イドブックの内容を改定していくことが今後肝要である。また稀な遺伝性、全身性の疾患であることから、患者個別の最適な診断、治療、ケアについて各領域の専門医が参加し、総合的に検討することが有用であると考えられた。

#### F. 参考文献 該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 外国語論文

- 1) Shuib S, Wei W, Sur H, Yao M, et al. Copy number profiling in von Hippel-Lindau disease renal cell carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011;50(7):479-88.

##### 日本語論文

- 1) 矢尾正祐:【患者・家族の相談に応えるがん診療サポートガイド】腎がん かかりつけ医から専門医への質問、家族性に腎がんを発症する VHL 病に関して教えてください。治療、2011;93(4)増刊:1064-1066.

##### 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 病全国疫学調査の解析およびまとめ（網膜血管腫）

研究報告者 石田 晋 北海道大学大学院医学研究科眼科学分野  
福島 敦樹 高知大学教育研究部医療学系眼科学  
米谷 新 埼玉医科大学眼科

【研究要旨】

VHL に合併する網膜血管腫について全国疫学調査を行った。網膜血管腫の特徴は以下の通りであった。1) VHL 病患者の網膜血管腫の発症数は 140 名で、VHL 病全患者の 34% に合併していた、2) 男女比は 1:1、発症年齢は 5 から 68 歳で、平均値 28.5 歳であった、3) 北海道、太平洋沿岸から瀬戸内海地域に帯状に多い傾向にあった、4) 治療に関しては網膜光凝固術を施行されている症例が最も多く、ついで冷凍凝固術、抗 vascular endothelial growth factor (VEGF) 抗体硝子体注射など新たな治療に取り組む施設もあった。これらの結果は前年度に作成したアルゴリズムに合致するものであった。アルゴリズムならびにこれらの結果を解析し、学会ならびに論文として発表した。さらに、患者ならびに家族に VHL に合併する網膜血管腫を理解してもらうガイドブックも作成した。ガイドブックでは眼の構造、網膜血管腫の発症部位による経過予後の違い、そしてアルゴリズムならびに疫学調査結果をもとにどのように経過観察し治療していくかについて述べた。

A. 研究目的

- 1) VHL 病全国疫学調査の調査結果を解析し、平成 21 年度に作成した VHL 網膜血管腫の診療アルゴリズムの妥当性を検討する、
- 2) VHL 病全国疫学調査の解析結果を形として残す。
- 3) 患者向けガイドブックを作成する。

た結果から、わが国の網膜血管腫の実態を詳細に把握することによってアルゴリズム改良の必要性を検討した。

- 2) 上記の結果を解析し、学会ならびに論文として発表した。
- 3) アルゴリズムやアンケート調査結果をもとに患者に網膜血管腫を理解してもらえるような構成のガイドブックを作成した。

B. 研究方法

- 1) 網膜血管腫について発症年齢、性別、発症地域分布、治療法、死亡情報について VHL 病患者を診療している医師にアンケート調査を依頼した。回収され

C. 研究結果

- 1 : 網膜血管腫は、VHL 病の 34% に認められた。
- 2 : 性差はなかった。

3：発症年齢は、小児から高齢者まで幅広いが15歳から35歳までの若年発症が多かった。性差なく青壮年期に発症する傾向については、海外の既報と同様の結果であった。

4：患者の分布は、北海道、太平洋沿岸から瀬戸内海地域にかけて帯状に広がって多く分布する傾向がみられた。

5：死亡例については、VHL全体（42%）と網膜血管腫（34%）で明らかな差はなかった。

6：治療については、網膜レーザー光凝固が最も多く行われていた。

7：今回の結果からは、われわれが昨年作成した網膜血管腫の診療アルゴリズムに変更を加える必要は生じなかった。

8：以上の結果を、日本臨床眼科学会で口演発表した。

9：以上の結果を、あたらしい眼科に論文として発表した。

10：患者ならびに家族にVHLに合併する網膜血管腫を理解してもらうガイドブックを作成した。ガイドブックでは眼の構造、網膜血管腫の発症部位による経過予後の違い、そしてアルゴリズムならびに疫学調査結果を基にどのように経過観察し治療していくかについて述べた。

#### D. 考察

平成21年度に作成したアルゴリズムの妥当性が平成22年度の全国疫学調査結果解析より検証された。これらの結果を、平成23年度に学会ならびに論文として発表した。平成23年度の学会ならびに論文発表結果から、VHL病患者の網膜血管腫の疫学、治療方針などの基本路線が確立されたと考

えられる。また患者ならびに家族向けのガイドブックを作成し、患者ならびに家族に啓蒙できるようになった。今後はこれらの資料を活用し、患者ならびに社会に向けてVHL病患者の網膜血管腫が認知されるように活動したいと考える。

#### E. 結論

平成22年度は疫学調査を行うことにより平成21年度に作成したアルゴリズムの妥当性を検証した。平成23年度は21年度、22年度の成果を形として報告した。

#### F. 参考文献 該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 松下恵理子, 福島敦樹, 石田晋, 白木邦彦, 米谷新, 執印太郎: von Hippel-Lindau (VHL)病における網膜血管腫発症の全国疫学調査結果, あたらしい眼科 28:1773-1775, 2011

##### 2. 学会発表

1) 松下恵理子, 福島敦樹, 石田晋, 白木邦彦, 米谷新, 執印太郎 (「VHL病の病態調査と診断治療系確立の研究」班). フォン・ヒッペル・リンダウ病網膜血管腫に対する診療アルゴリズムの作成とその評価. 日本臨床眼科学会, 東京, 2011.

#### 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

## VHL 病の病態調査と診断治療系確立の研究：腓病変 (腓神経内分泌腫瘍、腓のう胞)

研究報告者 伊藤 鉄英 九州大学大学院医学研究院病態制御内科  
西森 功 西森医院  
五十嵐久人 九州大学大学院医学研究院病態制御内科

### 【研究要旨】

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、主に中枢神経系と網膜血管芽腫、腎細胞癌、副腎褐色細胞腫、腓腫瘍、内耳リンパ嚢腫、精巣上体嚢腫が発症する。本研究では VHL 病に合併する腓神経内分泌腫瘍と腓嚢胞について疫学的調査を行った。VHL 病における腓神経内分泌腫瘍と腓嚢胞の発症頻度については、欧米との大きな差異は認められなかった。その結果を踏まえ、「フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病診療ガイドライン」を作成し、平成 23 年 12 月に発刊した。更に啓発活動目的にて患者向けの VHL 病について解説したガイドブックを作成中である。VHL 病は単一診療科の医師のみでの診療では不十分な疾患である。今回本研究班で、国内で初めてインターネットを用いた各診療科の専門医による症例検討会が行われた。これら疫学調査、診療ガイドライン、患者向けガイドブック、症例検討会を通じて、VHL 病病態解明、国内全体の VHL 病診療の向上に寄与できると考える。

### A. 研究目的

フォン・ヒッペル・リンドウ (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芽腫、腎細胞癌、副腎褐色細胞腫、腓腫瘍、内耳リンパ嚢腫、精巣上体嚢腫が発症する。発症頻度は欧米では 3-4 万人に 1 人とされる。国内での病態は不明であり、この病気に特化したガイドラインは発刊されていなかった。本研究では VHL 病に合併する腓神経内分泌腫瘍と腓嚢胞について疫学的調査を行い、日本におけるガイドラインを作成、更には啓発活動を行うことで患

者の利益に寄与することが主目的である。

### B. 研究方法

平成 22-23 年度、当研究班では以下のことに取り組んできた。

1. VHL 病全国疫学調査
2. 診療ガイドラインの作成・発刊
3. VHL 病ガイドブックの作成
4. インターネット症例検討会

それぞれについて以下に方法、結果を報告する。

### C. 研究結果

## 1 : VHL 病全国疫学調査の結果 (膵神経内分泌腫瘍、膵嚢胞)

### 研究方法

主要な病態（中枢神経系血管芽腫、網膜血管腫、褐色細胞腫、腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍、膵嚢胞、内耳リンパ嚢腫、精巣上体嚢腫）について発症年齢を中心に調査し、各家系における患者実数を調査した。平成 21 年度は過去の調査をもとに、実際に VHL 病患者さんの診療を行っている脳神経外科、眼科、泌尿器科、内科（日本膵臓学会会員）221 名の医師にアンケートを依頼した。106 名から回答が得られアンケートの回収率は 48%であった。その結果本邦で 213 家系、334 名の VHL 病患者さんの存在が確認された。平成 22 年度は調査項目を追加し、平成 21 年度の一次調査で該当有りと回答した 206 施設に追加調査の依頼を出したところ回答があった施設数は 76 施設であった。更に新たに日本膵臓学会の膵臓内科の学会員 1055 名に調査を依頼し、一次調査で該当ありと返事があった 22 施設中、二次調査に回答があったのは 10 施設であった。結果、全 355 件（重複症例あり）の症例の調査結果が得られた。膵神経内分泌腫瘍、膵嚢胞の合併症例について解析した。

### 結果

#### 1) 膵神経内分泌腫瘍

①症例数：53 名（男 20、女 33）、昨年度の集計では 34 名であった。全登録症例数は上記通り 355 例で、発生頻度は 14.9%であった。

②発症年齢：中央値 34 歳（14-65）

③発症の年齢分布：30-39 才に発症のピークを認めた（図 1 参照）。Lonser によると VHL 病の 8-17%の症例において膵神経内

分泌腫瘍の合併がみられる。本邦でもほぼ同様の傾向である。

④膵神経内分泌腫瘍診断時の進行度：記入例では stage I 症例の頻度が多かった。転移は認められない症例の頻度が多かった。

（図 2 参照）

⑤治療（手術療法）：手術療法についての記載は 34 例について認められた。手術回数は 1 回が 29 症例と最も多く、2 回が 3 例、4 回、10 回が 1 例ずつであった。しかし 4 回と 10 回は内容が不明で、手術療法以外の治療がカウントされている可能性も残る。

術式の内容は

a) 膵切除術もしくは核出術	26 例
b) 膵全摘出術	3 例
c) バイパス術	1 例
d) その他	2 例
e) 記載なし	2 例

であった。

⑥治療（手術療法以外）：記載のあった症例は 2 例のみで

- a) 33 歳、女性 手術後、肝転移再発に対し全身化学療法（ダカルバジン→5-FU）
- b) 36 歳、男性手術後、肝転移に対する TAE を繰り返した。

⑦355 例中、死亡が明らかな症例は 16 例記載が認められたが、膵神経内分泌腫瘍が死因となった症例の報告は認められなかった。

#### 2) 膵嚢胞

① 発症者数：152（男：女=70:82）、発生頻度は 42.8%であった。

② 発症年齢：中央値 33 歳（15-68）

③ 発症の年齢分布：10 代後半から発症頻度が上昇し 30-39 才に高いピークをもつ

（図 3 参照）。欧米では VHL 病の 7-71%の症例において膵嚢胞性病変が見られる。本



邦でもほぼ同様の傾向である。

④治療：治療内容について明記されていたのは152例中14例であった。

内訳は

a) 嚢胞切除術	1例
b) 膵切除術	8例
c) 膵全摘出術	1例
d) 嚢胞穿刺	1例
e) 肝管空腸吻合術	1例
f) 膵管ステント留置	1例
g) 胆管ステント留置	1例

と膵切除例が多かった。

## 2：診療ガイドラインの作成

日本国内ではVHL病に特化したガイドラインはこれまで発刊されていなかった。今回当研究班で行った疫学調査により、300名以上の患者さんが確定されたが、希少疾患であるがゆえに、診療ガイドラインの作成が患者側からも要望された。当研究班では「フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病診療ガイドライン」<sup>1)</sup>を作成し、平成23年12月に発刊した。(中外医学社)

国内においてVHL病についての高いエビデンスを示す報告は少なく、そのため専門家集団によって提示された「診療の方向性」を示す意味合いが強い。

膵病変についての項目の要約を以下に示す。

### 膵神経内分泌腫瘍

#### 1) 経過観察

- ・包括的な腹部臓器の経過観察の一環として15歳よりDynamic CT検査を行う。
- ・P-NETのない場合、3年毎に腹部Dynamic CT検査を行う。
- ・P-NETがあり、遠隔転移のない場合は治療適応について検討する。

6～12か月後に腹部Dynamic CTを再検し、

2つの予後因子（①最大腫瘍サイズ $\geq 2\text{cm}$ 、②腫瘍の倍増速度 $\leq 500$ 日）の数により次の検査時期ならびに治療適応を決定する。

・予後因子=0：2-3年後に腹部Dynamic CT検査を行う。

・予後因子=1：6-12ヶ月後に再度腹部Dynamic CT検査を行う。

・予後因子=2：治療を行う

・P-NETがあり、遠隔転移を伴っている場合、治療を行う。

#### 2) 診断と治療

・治療適用ありとされる症例には以下の原則に従い治療を行う。

・遠隔転移の有無にかかわらず、切除可能な症例は手術を行う。

・手術は腫瘍核出術を基本とし、可能な限り膵機能を温存する術式を考慮する。

・手術不可能、非根治手術または術後に再発した症例では、治療にあたり腫瘍の分化度(WHO分類)を考慮する。

・低分化型の膵神経内分泌癌の場合、CDDPおよびVP-16併用の全身化学療法を考慮する(保険適応なし)。

・高分化型の膵神経内分泌癌の場合、全身化学療法についてのコンセンサスはない。他に分子標的薬(mTOR阻害剤など)の臨床試験、Octreotide(サンドスタチンLAR<sup>®</sup>)投与(非機能性腫瘍には保険適応なし)、あるいは経過観察とする。

・肝転移が存在する場合、いずれの組織型においても腫瘍塞栓術、抗癌剤肝動注、ラジオ波焼灼などの治療を考慮する。

### 膵嚢胞性病変(漿液性嚢胞線腫)

#### 1) 膵嚢胞性病変の経過観察

・臨床症状（他臓器の圧迫症状など）のない場合、特に経過観察の必要はない。P-NET に対する経過観察に際し腓嚢胞性病変についても評価する。

## 2) 腓嚢胞性病変の診断治療

・臨床症状（他臓器の圧迫症状）の出現時に切除術を考慮する。

ガイドラインでは更に経過観察と治療フローチャートを臓器病変ごとに巻末に示した。

## 3: ガイドブック作成

医療者向けのガイドライン作成後、患者向けに VHL 病について解説したガイドブックの作成に取り組んだ。腓に関する内容を以下に示す。

### 1) 腓臓とは

腓臓は腰椎の一番目から三番目くらいの高さで、胃の裏側に位置し、十二指腸から横に長く伸びている臓器です。腓臓は外分泌腺と内分泌腺と呼ばれる2つの「腺：分泌物を出すところ」を持ちます。外分泌腺では食物を分解する消化酵素が作られます。消化酵素は腓液として腓臓を貫く「腓管」を通り十二指腸に流れていきます。十二指腸内で食べ物と腓液が混ざり消化がはじまります。腓臓の病気などで外分泌腺の働きが低下すれば消化吸収障害が起こり、脂肪性下痢や腹部不快感が出現します。進行例では体重減少など栄養状態が悪くなります。内分泌腺は主にインスリンなどを分泌し血糖の調節を行います。内分泌腺が障害されれば糖尿病が起こってきます。

### 2) VHL 病における腓病変

VHL 病における腓病変は他の病変と比較し、頻度が少ないと考えられています。腓病変としては①腓神経内分泌腫瘍（以下 PNET）と②腓嚢胞が知られています。

①腓神経内分泌腫瘍（PNET）：欧米の報告では VHL 病の 8-17% の患者さんにおいて PNET の合併がみられますが、本邦でもほぼ同様の傾向です。発症のピークは 30-40 歳とされています。

PNET は上述した「内分泌腺」が腫瘍化したものです。一般的に種々のホルモンを分泌する機能性腫瘍と分泌の見られない非機能性腫瘍が存在します。VHL に合併する PNET は殆どが非機能性のため、発見時には症状のない患者さんが少なくありません。しかし大きな腫瘍や腫瘍の発生した部位によっては様々な症状を起こしてきます。例えば腫瘍によって胆汁の通り道（胆管）が塞がれると黄疸・肝障害が出現します。また腓液が通る腓管が押された場合や塞がれた場合は、上腹部の痛みや背中への痛みが認められます。腹部の不快感が発見の契機になることもあります。腓臓内に複数認められた場合や大きな腫瘍がある患者さんの中には、上述した腓の働きが低下し、消化吸収不良や糖尿病が認められることがあります。診断時、既に 10-20% の患者さんで肝臓やリンパ節、骨などの転移が認められると言われていますが、一般的に腫瘍の発育はゆっくりです。肝臓に転移しても腫瘍が小さな間は症状がほとんどありません。肝臓への転移巣が大きくなったり、腫瘍が多発すると黄疸や、肝臓の働きが低下し様々な症状を来します。

②腓嚢胞：嚢胞は袋状の構造物で「水袋」

と患者さんに説明されることがあります。VHL 病の 7-71% の患者さんに認められ、30 台に発見される患者さんが多いと報告されています。ほとんどが漿液性嚢胞線腫と呼ばれる良性腫瘍で悪性化はごく稀です。ほとんどの患者さんには症状がありませんが、嚢胞が大きくなると胃を圧迫し不快感が認められることがあります。多数の嚢胞を認める患者さんの場合、上述した PNET と同様に出来た部位によって腹痛や黄疸、更に消化不良や糖尿病を来すことがあります。

### 3) PNET の治療方針

VHL 病でない人の非機能性 PNET は一般的に悪性が多いため、手術が可能なものは、すべて手術の適応と考えられています。たとえ肝転移が認められても手術可能な腫瘍に対しては同様です。手術が出来ない VHL 患者さんに発生した PNET の場合はどうでしょうか？ VHL 患者さんの場合、①多発例、再発例も認められる。②他の腫瘍（腎癌など）を合併することがある、などの特徴があります。そのため、明らかな転移がない場合でも手術をすべきかどうかは慎重な検討が必要で、主治医の先生と良く話し合うことが大切です。症状がある場合、大きい腫瘍の場合、発育スピードが速い場合は手術の適応となります。一方無症状の小さい腫瘍の場合、腫瘍の大きさが変化していない場合は、定期的な CT 検査などの画像検査を行いながら経過観察が可能な場合もあります。

転移のために手術ができないと判断された場合は、腫瘍の一部をとって顕微鏡でみる組織検査を行った後に治療方針を決定します。2010 年に PNET の組織分類が改訂さ

れました。それにより PNET は G1、G2、G3 とグループ分けされることになりました。最も悪性度が高い G3 と診断された場合は、肺の小細胞癌の治療に使用する抗癌剤と同じ薬剤を用いて治療を行います。G1 もしくは G2（低-中等度悪性度）の場合、欧米ではストレプトゾシンという抗癌剤を中心に治療が行われますが、日本国内では使用できず、標準的な治療が決まっていません。最近、2011 年 12 月よりエベロリムスという分子標的薬と呼ばれる薬が、進行性 PNET に対して保険診療内で使えるようになりました。他にも進行性 PNET に対して様々な薬剤の臨床試験が現在進んでいます。

転移が肝臓に限定されている場合は、血管造影を用いて、腫瘍を栄養する動脈の血液の流れを遮断し、抗癌剤を動脈内に注入する方法があります。また、肝臓の腫瘍内に針を刺した後にラジオ波電流を用いて腫瘍自体を焼くという治療法もあります。どの治療を選択すべきかについては、主治医の先生と良く協議すべきですが、重要なことは VHL 病の他の臓器症状の程度を踏まえて決定することです。

### 4) 膵嚢胞の治療方針

ほとんどが良性であるため、自覚症状が無い場合は経過観察が可能です。経過観察は他の臓器（腎臓など）の定期検査（CT 検査など）と同時に行うのが良いと考えます。胃など周囲臓器を圧迫して不快感、腹痛を認める場合は手術の適応となります。手術の方法は嚢胞を含めた膵切除術や、嚢胞と小腸を吻合する手術などがありますが、病状に応じて決定します。胆管や膵管を圧迫して黄疸や膵炎を起こしている場合も手術

が検討されます。

#### 5) その他の治療

PNET や膵嚢胞により膵臓の機能が低下した場合は、病状に応じて膵消化酵素薬の内服治療や糖尿病の治療を行うことがあります。

今後編集作業を経て、再来年度中には発刊予定である。

#### 4 : インターネット症例検討会

平成 23 年度の終わりには、インターネット症例検討会を行った。各施設より VHL 病の症例が Web カンファとして提示され、参加した分担研究者/研究協力者により討議された。

1 回目は平成 24 年 2 月 6 日に行われた。

##### 1) 症例 1 : 50 歳、女性

鞍上部血管芽腫手術、小脳血管芽腫手術、脊髄血管芽腫手術の既往有り。

42 歳時より PNET 指摘、肝転移に対し TAE を施行 48 歳時に C1 脊髄血管芽腫提出施行したが術後 4 ヶ月目から両上肢のしびれ出現。49 歳時に高血圧、高血糖、血中 ACTH 高値にて薬物療法中。

この症例に対し以下の内容が討議・検討された。

- a) しびれについては経過観察とする。残存小脳血管芽腫についても、嚢胞が残存せず症状がなければ、経過観察で良い。
- b) VHL 病に合併した PNET の報告には機能性腫瘍は殆ど認められない。本症例の PNET が ACTH を産生しているかどうか確認が必要である。診断も含めて原発巣の摘出術も一つの方法である。
- c) PNET の治療としてソマトスタチンアナ

ログやエベロリムス、肝転移巣に対するラジオ波焼灼術について提示された。

##### 2) 症例 2 : 47 歳、男性

20 歳時に網膜血管芽腫にて右眼失明。24 歳時に小脳血管芽腫手術。28 歳時に左腎癌に対して根治的腎摘出術。35 歳時に網膜血管芽腫手術。39 歳時に小脳血管芽腫手術行も鞍上部腫瘍は摘出せず。

45 歳時、小脳橋角部腫瘍部分摘出 46 歳時右腎癌に対してラジオ波焼灼術。

##### 3) 症例 3 : 66 歳、女性

32 歳時に小脳血管芽腫手術。65 歳時に大きな小脳血管芽腫があり、水頭症による意識障害やふらつきがあった。小脳血管芽腫再手術後、自宅療養。副腎腫瘍と腎癌は治療困難と判断。66 歳時、自宅で死亡（原因不明）

症例 2、3 については血管芽腫、腎癌の治療方針について検討された。

3 月 8 日に第 2 回の症例検討会が行われ、膵頭部の 2cm 程度の PNET に対しての手術療法について討議された症例を含め、3 症例が検討された。

#### D. 考察

VHL 病の 8-17% の症例において膵神経内分泌性腫瘍 (Pancreatic neuroendocrine tumor; PNET) の合併がみられる<sup>2)</sup>。VHL 病に合併する PNET のほとんどは非機能性で無症候性であるが、若年より腹部のサーベイランス検査が開始されるため、一般の非機能性 PNET に比べ早期に発見されることが多く、また、診断時に遠隔転移の見られ

る症例は11-20%と少ない。今回の本邦での調査でも stage I 症例が多く認められ、今までの報告を裏付ける結果であったが、Stage IVb が4例に認められた。

VHL 病の有無によらず PNET の発育は一般に緩徐である。P-NET が死亡原因となる症例は NIH (National Institutes of Health) における検討によると、VHL 病全体の 0.3% (総数 633 例での検討)、PNET を合併した VHL 病の 1.9% (総数 108 例での検討) であり、予後は比較的良好である<sup>3)</sup>。

これまで PNET を合併した VHL 病の最年少報告例は 12 歳 (女性) で、16 歳の報告例が続く。今回の本邦の調査では 14 歳が 1 名に認められた。今回作成された腎癌に対するサーベイランスは 15 歳から開始されること、放射線被曝の影響、造影剤による腎障害などを考慮し、本邦のガイドラインでは包括的な腹部臓器のサーベイランスとして 15 歳より腹部 Dynamic CT 検査を開始することとした<sup>1)</sup>。初回の腹部 CT サーベイランス (15 歳時) において PNET のない場合は、3 年後 (毎) の腹部 Dynamic CT 検査が推奨される。一方、PNET があり、遠隔転移を伴っている症例は治療適用となる。

PNET のサーベイランスにおいて問題となるのは、PNET があり遠隔転移のない症例の取り扱いである。一般の非機能性 PNET は悪性が多いため、すべて手術の適応と考えられている。また I 型多発性内分泌腺腫症患者に発症した非機能性 P-NET も、肝転移が認められる前に早期に手術すべきと考えられている。しかし VHL 病における PNET は 1) 多発あるいは再発が多いこと、2) VHL 病では腎臓癌合併例も少なくなく、それだけで複数回の手術が必要なことがあること、

から PNET 手術適応の決定には慎重を要する<sup>1)</sup>。

PNET を合併した VHL 病の予後因子として、①最大腫瘍径 $\geq 3$ cm、②VHL 遺伝子エクソン 3 の変異、③腫瘍の倍増速度 $\leq 500$  日の 3 つが報告されている。これら 3 つの予後因子のない症例あるいは 1 因子のみを有する症例では遠隔転移が見られないのに対し、2 因子をもつ症例では 33%、3 因子を有する症例では 67% に遠隔転移が見られた。しかし、遺伝子検査は全症例で施行されないこと、遺伝子異常の検出率は 80% 程度であることより、我が国の VHL 病サーベイランスに遺伝子検査結果を含むのは時期尚早と考えられる。

一方、腫瘍の最大径、倍増速度は悪性を反映すると考えられ、手術適応を判断するうえで重要な因子である。PNET があり遠隔転移のない症例では、腫瘍の増殖速度の判定のため、6-12 カ月後に再度腹部 Dynamic CT 検査を行う。この際、腫瘍径 $\geq 2$ cm の症例ではより短い検査間隔 (6 カ月後)、腫瘍系 $< 2$ cm の症例では 1 年後の再検査が推奨される。なお、上記のように遺伝子検査結果を予後因子から除外したこと、2cm 径の PNET でも遠隔転移のある症例があること、一般の (VHL 病のない) 非機能性 PNET では腫瘍径にかかわらず手術が推奨されていることを考慮し、今回作成したガイドラインでは予後因子における最大腫瘍径を 2cm 以上とした<sup>1)</sup>。

2 回目のサーベイランス CT 検査により 2 つの予後因子 (①最大腫瘍サイズ $\geq 2$ cm、②腫瘍の倍増速度 $\leq 500$  日) を判定し、経過観察ならびに治療適応を決定する。すなわち、2 つの予後因子のない症例は 2-3 年後に、1

因子を持つ症例では6-12ヵ月後に3回目のサーベイランスCT検査を行うこととした。上記のサーベイランスにより治療適用ありとされる症例には以下の原則に従い治療を行う。すなわち、遠隔転移の有無にかかわらず、切除可能な腫瘍は核出術を行う。手術は腫瘍核出術を基本とし、可能な限り膵機能を温存する術式を考慮する。また、PNETの手術に際し、他の腹部臓器の合併疾患に対する手術時期も考慮する<sup>1)</sup>。

手術不可能、非根治手術または術後に再発した症例では組織学的検索を行う。WHO2010分類における低分化型の膵神経内分泌癌(NEC)の場合、CDDPおよびVP-16併用の全身化学療法の適応となる<sup>4)</sup>(保険適応なし)。高分化型の膵神経内分泌癌(NET G1/G2)の場合、確立した全身化学療法のコンセンサスはないが、欧米ではStreptozocin (STZ) + Doxorubicin併用療法などが用いられている<sup>4)</sup>。近年進行性PNETに対するmTOR阻害薬であるeverolimusの有効性が示され<sup>5)</sup>、本邦でも2011年12月よりafinitolが保険適応となった。また最近Sunitinibの臨床試験が行われ6、P-NETに対して有効性が報告されている。なお、いずれの組織型でも肝転移が存在する場合は、塞栓術、抗癌剤肝動注、ラジオ波焼灼などの治療も考慮すべきである<sup>4)</sup>。

PNETの治療方針については、手術可能例は手術療法が原則であるが、VHL病合併例は腫瘍の多発あるいは再発が多いため、手術適応の決定には慎重を要する。今回の解析では化学療法やTAEを施行したと記載された症例は2例のみであった。今後登録された症例を長期にfollowすることで、日本

人のVHL患者におけるPNETの予後を検討し、現在治験が進んでいる分子標的薬も含めた治療アルゴリズムを作成していく必要がある。

VHL病の7-71%の症例において膵嚢胞性病変が見られ、組織型の判明した症例ではほとんどが漿液性嚢胞線腫(Serous cystadenoma: SCA)<sup>7)8)</sup>である。膵臓SCAの悪性化はごく稀であり、嚢胞径が大きくなり他臓器の圧迫症状などの臨床症状が出現するまで、経過観察あるいは治療の必要はない。ただし、成人のVHL症例では、悪性化する可能性のある他の膵嚢胞性病変(膵管内乳頭粘液性腫瘍および粘液性嚢胞腫瘍)との鑑別に注意が必要である。

今回膵全摘出術1症例を含み、嚢胞切除術/膵切除術合わせて10症例に切除術が行われていた。手術に至った経緯の詳細は不明であるが、今後更に調査を行い、手術適応の指針の作成が望まれる。

また膵神経内分泌腫瘍と膵嚢胞の両者の併存は17例に認められた。(前者の11.2%、後者の32.1%)両者は併存しやすいのか、どちらが先行発症するのか、など疑問が残り今後の検討すべき課題の一つである。

VHL病は希少疾患であり、複数の診療科にまたがる疾患である。医師側、患者側ともに本疾患についての理解が必要であり、本疾患の啓発が重要である。その点でも今回、我々が作成した「ガイドライン」と、「ガイドブック」が今後それらに寄与することが期待される。

さらに今回国内で初めて、インターネットを用いた各診療科の専門医による症例検討会が行われた。VHL病は単一診療科の医師のみでの診療では不十分な疾患である。

現在は研究分担者/協力者の施設で経験された症例の検討を行っているが、今後こうした症例検討会を充実させ他施設で難渋している症例の検討を行えるようになれば、国内全体の診療の向上に寄与できると考える。

#### E. 結論

本研究班で平成 22-23 年度に行ってきた研究内容につき、膵病変について報告した。今後更なる症例の蓄積と解析が病態解明に必要である。

#### F. 参考文献

- 1) 執印太郎 他. 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. フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病診療ガイドライン. 2011 年 中外医学社 (東京)
- 2) Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003;361:2059-67.
- 3) Blansfield JA, Choyke L, Morita SY, Choyke PL, Pingpank JF, Alexander HR, Seidel G, Shutack Y, Yuldasheva N, Eugeni M, Bartlett DL, Glenn GM, Middleton L, Linehan WM, Libutti SK. Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs). *Surgery*. 2007;142:814-8.
- 4) NCCN guideline for neuroendocrine tumor. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/neuroendocrine.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/neuroendocrine.pdf)
- 5) Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, de Vries EG, Tomassetti P, Pavel ME, Hoosen S, Haas T, Lincy J, Lebwohl D, Öberg K; RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364:514-523.
- 6) Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen JS, Hörsch D, Hammel P, Wiedenmann B, Van Cutsem E, Patyna S, Lu DR, Blanckmeister C, Chao R, Ruzsniwski P. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364: 501-513.
- 7) Hammel PR, Vilgrain V, Terris B, Penfornis A, Sauvanet A, Correas JM, Chauveau D, Balian A, Beigelman C, O'Toole D, Bernades P, Ruzsniwski P, Richard S. Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease. The Groupe Francophone d'Etude de la Maladie de von Hippel-Lindau. *Gastroenterology*. 2000;119:1087-95.
- 8) Neumann HP, Dinkel E, Brambs H, Wimmer B, Friedburg H, Volk B,

Sigmund G, Riegler P, Haag K, Schollmeyer P, et al. Pancreatic lesions in the von Hippel-Lindau syndrome. Gastroenterology. 1991;101:465-71.

G. 研究発表

1. 論文発表

外国語論文

- 1) Tamura K, Nishimori I, Ito T, Yamasaki I, Igarashi H, Shuin T. Diagnosis and management of pancreatic neuroendocrine tumor in von Hippel-Lindau disease. World J Gastroenterol. 2010;16(36):4515-8.

和文著書

- 1) 執印太郎 他. 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. フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病診療ガイドライン. 2011年 中外医学社 (東京)
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

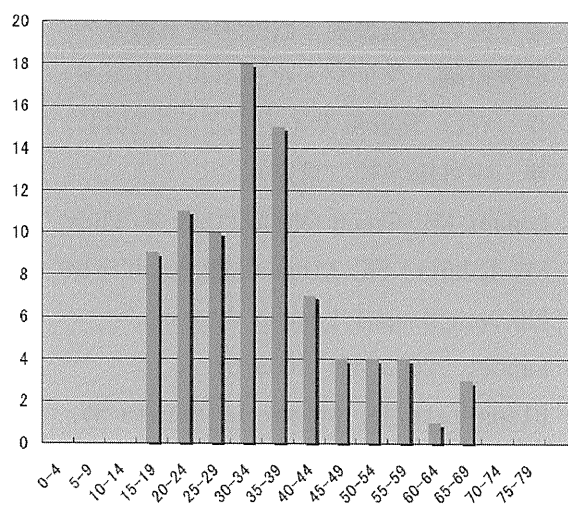
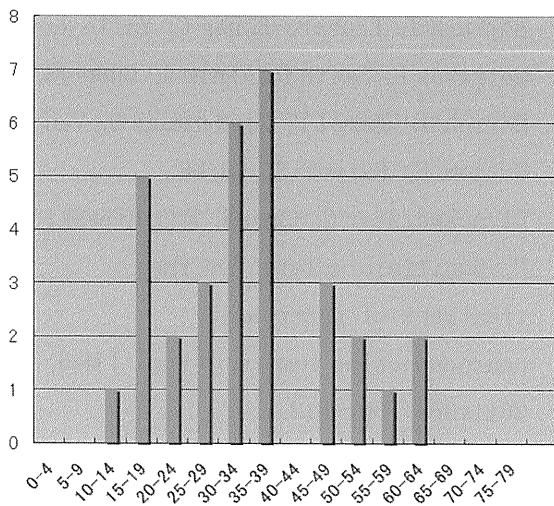
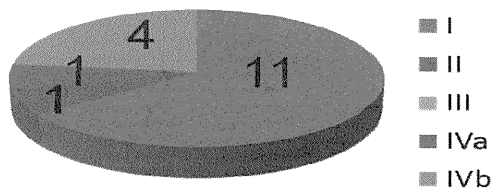


図1 VHL病における膵神経内分泌腫瘍の発症年齢分布 (不明の記載 21例)

図3 VHL病における膵嚢胞の発症年齢分布 (不明の記載 66例)

症例総数53例



症例総数53例

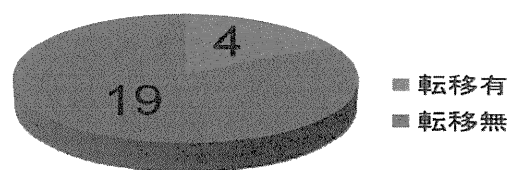


図2 腫瘍進行度; 左 stage別 (記入例 17例)、右 転移の有無 (記入例 23例)



# 〔資料〕

フォン・ヒッペル・リンドウ病

診療ガイドライン

# 1

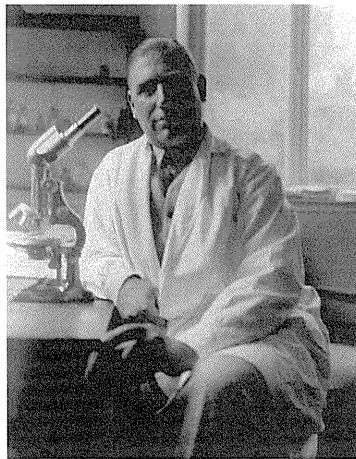
## VHL 病の歴史

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、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,