

201324132A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

Birt-Hogg-Dube (BHD) 症候群の病態解明と包括的診療体制の確立

平成25年度 総括研究報告書

研究代表者 中谷 行雄

平成26(2014)年3月

目 次

I. 総括研究報告	
Birt-Hogg-Dube (BHD) 症候群の病態解明と包括的診療体制の確立に関する研究・・・	1
中谷行雄	
II. 分担研究報告	
1. Birt-Hogg-Dube (BHD) 症候群の遺伝子変異パターンに関する研究……………	7
古屋充子・田中玲子	
2. Birt-Hogg-Dube (BHD) 症候群の腎腫瘍組織像に関する研究……………	13
長嶋洋治	
3. Birt-Hogg-Dube (BHD) 症候群の腎癌病態と治療に関する研究……………	16
矢尾正祐	
4. Birt-Hogg-Dube (BHD) 症候群の肺嚢胞に関する研究……………	19
吉野一郎	
5. Birt-Hogg-Dube (BHD) 症候群の遺伝カウンセリングに関する研究……………	21
野村文夫	
6. Birt-Hogg-Dube (BHD) 症候群の疫学研究……………	24
古屋充子・太田聡	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………	27
IV. 研究成果の刊行物・別刷……………	33

I . 総括研究報告

Birt-Hogg-Dube (BHD) 症候群の病態解明と包括的診療体制の確立

研究代表者 中谷 行雄 千葉大学医学研究院・診断病理学

研究要旨

バート・ホッグ・デュベ (Birt-Hogg-Dubé [BHD]) 症候群は中高年に腎癌を発生する可能性が高い常染色体優性遺伝性疾患である。本疾患では20代から多発性肺嚢胞を有し、高率に気胸を繰り返す。当研究班は全国の呼吸器科医、泌尿器科医、皮膚科医、病理医、かかりつけ医などからのBHD症候群疑い症例の診療相談に応じ、遺伝子診断を提供し、陽性患者に対するカウンセリング、腎癌検診などのフォロー体制を構築してきた。平成25年度の研究終了時までには累計59家系を遺伝子診断し、推定保因者を含め145名の病態を把握した。当研究班によって発信されているBHD症候群診療ウェブサイトの“BHDネット” (<http://www.bhd-net.jp/>) は、現在インターネットで最も高頻度でBHD症候群の検索に利用されるようになった。本年度はBHD症候群の家族から早期腎癌を新たに1例発見し、臓器温存腫瘍摘出術につながった。横浜市立大学附属病院に1年前に開設したBHD症候群専門外来では、本年度新たに20名の受診者へカウンセリングを行い、15名に遺伝子検査を提供した。腎腫瘍や切除肺の病理コンサルテーションも、本年度は当研究班メンバーへ30件程度寄せられた。日本病理学会の承諾を得て施行した全国782医療機関へのアンケート集計から、未診断でBHD症候群の可能性のある症例が80件ほどあることが判った。

研究分担者

古屋充子
横浜市立大学横浜市立大学・医学研究科・分子病理・准教授

長嶋洋治
横浜市立大学横浜市立大学・医学研究科・分子病理・准教授

矢尾正祐
横浜市立大学横浜市立大学・医学研究科・泌尿器科・准教授

吉野一郎
千葉大学大学院医学研究院・呼吸器病態外科学・教授

野村文夫
千葉大学大学院医学研究院・分子病態解析学・教授

太田聡
千葉大学附属病院病理部・准教授

A. 研究目的

Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群は
2002年に原因遺伝子が同定された遺伝性

疾患で、17番染色体短腕にある FLCN (フ
ォリクリン)の胚細胞変異が原因で多発性
肺嚢胞、反復性気胸や多発性・両側性腎癌

などを発生する。当研究班構成員を中心メンバーとするBHDネットは、BHD症候群に精通する約10名の医師より成り、全国の主治医や患者さんに正しい知識と適切な医療を提供するため精力的に研究活動をしてきた。しかしこの疾患に対する認識が乏しいために、腎癌により両側腎臓を失い亡くなる患者さんも少なからずいることが分かった。また腎癌を発症しても殆どのケースが散発癌として診療され、適切な術後のケアや遺伝子診断を受けられていない。

当研究班はウェブサイト「BHD ネット」(<http://www.bhd-net.jp/>)を通じ、全国の医療機関からの診療相談・遺伝子解析に対応しており、この1・2年で相談件数が飛躍的に伸びている。これまで本邦にはBHD症候群に起因する全身疾患を専門的に診療する診療拠点がなかった。当研究班は全国初のBHD症候群専門外来を2012年12月に開設し、包括診療の基盤を確立するとともに、かかりつけ医などから依頼される臨床情報・病理標本・血液検体を元に、正確な診断と疾患概念の確立、治療に向けた基礎研究を行っている。

B. 研究方法

診療拠点確立、実態調査、治療に向けた基礎・臨床研究の3本柱で進めている。

① 診療拠点化：当研究班の特徴の一つに「病理診断からBHD症候群を予測する技術」があり、臨床情報に加えて全国から依頼される病理コンサルテーションを通じBHD症候群の遺伝子検査をすべき症例を選択している。2012年12月より横浜市立大学附属病院にBHD専門外来を開設し、診療拠点化と先進医療申請をすすめている。順次千葉大医学部附属病院および両院の関連施設、各地域の連携施設へと専門施設を拡大し、連携して遺伝子変異と多臓器疾患についての臨床研究を行う。

② 本邦の実態調査：全国の主要な医療機関宛てに患者数や疑い症例の有無、病変の種類、診断、治療などの実態アンケート調査を行う。

③ 病態基礎研究：BHDに起因する肺・腎・皮膚病変の疫学調査、臨床病理解析を更に進め、まず診断基準の確立をめざす。また、三次元培養系による肺嚢胞発生モデルの樹立、FLCNの役割を解明し、治療戦略となる分子の基礎的知見を得る。

治療に向けた臨床研究：まだ1例だが転移性腎癌にmTOR阻害剤が有効であったBHD腎癌症例を我々は経験した。今後の診療におけるmTOR阻害剤の有効性を検証していくことが重要な課題の一つである。反復性気胸は生

命予後には影響しないものの、生活のQOLを著しく低下させることから、外科的治療を減らすことが可能となる治療法が考慮される。我々は肺嚢胞におけるmTOR活性および血管新生について新たな知見を得ており、治療応用を目指した研究を継続する。

(倫理面への配慮)

(ア) 本研究におけるヒト血液・組織の使用については、実施施設および関連施設のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査承認を受けて施行している。検体サンプリングは、病院臨床倫理審査承認を受けたうえで主治医の協力体制のもと、患者各位から同意文書を得るシステムの利用規約を遵守している。

(イ) 個人情報の取り扱いについては、個人名が推定されるような記載はとっておらず、各疾患においては年齢、性別のみを記載している。また個人名が推測できるような発表形態は行わない。

(ウ) 安全対策、環境保護対策については総合安全衛生機構の安全衛生管理マニュアルおよび大学環境ISOに従い、年1・2回の査察と指導を受けている。

C. 研究結果

○2014年3月時点で累計59家系のBHD症候群が遺伝子検査により確定された。うち42家系においては遺伝子変異がexon 11-13に存在した。また欧米では報告されていないパターンもみつかった。国際情報機関に照会したところ、当研究班で同定した新規変異は累計11となった。遺伝子検査未施行家族を含めると、145名の推定保因者中、肺嚢胞132名(91%)、気胸92名(63.4%)、皮膚腫瘍28名(19.3%)、腎腫瘍35名(24%)であった。

○十分な臨床情報の得られたBHD腎癌患者20名中12名(60%)が、腎癌罹患前に気胸治療をされていたが、いずれも気胸治療時にBHD症候群を疑われずに放置されていたことが分かった。

○BHD肺嚢胞の病態病理を明らかにし、各種学会および論文発表を行った。

○BHD腎癌27例について病理学的検討を行い、各学会発表を行った。原著2編、総説1編を投稿中である。

○腎癌と甲状腺癌の重複癌を発症した1名のBHD患者において甲状腺癌腫瘍部におけるFLCNのloss of heterozygosityを証明した(2013年日本病理学会秋季総会優秀賞受賞)。この成果は、BHD症候群では腎癌以外の臓器にFLCN異常関連癌が生じる可能性を示唆する。

○2013年1月から2014年3月の間、横浜市立大学附属病院のBHD専門外来受診

者は 20 名であった。うち遺伝子検査による確定例は 15 名であった。

○2014 年 3 月に日本病理学会の承認を得て全国的なアンケート調査を施行した。現在集計段階であるが、782 施設に施行し 185 施設から返答が得られた（回収率 23.7%）。

D. 考察

○BHD 症候群の概念が医療関係者間に急速に広まりつつあり、本年度は当研究班への問い合わせも 29 件あり、昨年度の倍に増えた。次年度以降も同数あるいはそれ以上の問い合わせ件数が予想される。BHD ネットホームページへのアクセス数も 20-100 件/日を推移しており、医療関係者のみならず BHD 患者さんやご家族が閲覧している可能性が示唆される。

○欧米では皮膚腫瘍で発見されることが多いが、本邦における BHD 症候群家系は反復性気胸と多発性肺嚢胞で精査され発見されることが統計学的に明らかとなった。当研究班の集計では皮膚腫瘍が 19.3%であったが、それらの殆どは呼吸器症状や腎腫瘍から BHD 症候群を疑われた際に指摘されたもので、患者さんが皮疹を主訴として病院を受診したケースは皆無であった。欧米研究者の提唱する診断基準には皮疹が含まれているが、本邦での BHD 症候群診断基準作成に向けて皮疹は大基準に含むべきではなく、最多症状である多発性肺嚢胞や反復性気胸を盛り込むべきと考えられる。

○BHD 腎癌症例の 60%において腎癌発症前に気胸歴があった。進行腎癌を未然防止するために、呼吸器症状で発見される患者さんとそのご家族に対する定期的腎癌検診・診療ガイドラインの作成が急務であり、関係者や関連学会と調整中である。

○患者分布に地域偏在性は認められない一方で、本疾患を取り扱う医療機関が当研究班（千葉・横浜）と東京都内の総合医療機関数か所以外には殆どないことから、地方在住の患者さんが専門医療機関での治療を希望する場合、経済的および精神的負担が大きい。研究組織の地理的拡充が求められる。また BHD 症候群の家系では、働き盛りの年齢層において反復性気胸や多発性腎癌の治療費負担が発生することから、結節性硬化症によるや神経線維腫などの遺伝性疾患同様に公費対象疾患として取り扱うことが望ましい。

E. 結論

本邦における遺伝子診断による BHD 症候群患者数は本年度も倍増し、今後も増えるこ

とが予想される。当研究班の診療活動はネット配信や学会・論文発表を通して医療関係者間に着実に浸透している。一方、診断基準の作成、関連学会の承認を受けた形での診療提言や重症度判定を急ぐ必要がある。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1) 国内
口頭発表 4 件
ポスター発表 3 件
原著論文による発表 1 件
それ以外（レビュー等）の発表 8 件
そのうち主なもの

出版物

- 文光堂：腫瘍病理アトラス「腎癌」
- 中山書店：実践的泌尿器腫瘍病理診断～カンファレンス形式で学ぶ
- 南山堂：器官病理学「呼吸不全」

学会発表

- 日本病理学会春季総会：
○腎癌ワークショップ 2 件
○一般口演 1 件
- 日本癌学会総会：
○一般ポスター発表 2 件

2) 海外

ポスター発表 2 件
原著論文による発表 4 件
それ以外（レビュー等）の発表 2 件
そのうち主なもの

論文発表

○ Sugimoto K et al. Multifocal and microscopic chromophobe renal cell carcinomatous lesions associated with capsuloma without FCLN gene abnormality. *Pathol Int.* 63:510-515, 2013

○ Onuki T et al. Radiologically Indeterminate Pulmonary Cysts in BHD Syndrome. *Ann Thoracic Surg.* in press.

○ Nishii T et al. Unique Mutation, Accelerated mTOR Signaling and Angiogenesis in the Pulmonary Cysts of BHD Syndrome. *Pathol Int.* 63:45-55, 2013.

○ Furuya M, Nakatani Y. BHD Syndrome. *J Clin Pathol*, 66:178-188, 2013.

○ Kuroda N, Tanaka A, Ohe C, Nagashima Y: Recent Advances Of Immunohistochemistry For Diagnosis Of Renal Tumors. *Pathol Int* 63:381-390, 2013

○ Slater AA, Alokail M, Gentle D, Yao M, Kovacs G, Maher ER, Latif F. DNA Methylation Profiling Distinguishes

Histological Subtypes Of Renal Cell Carcinoma. *Epigenetics*. 8-3 : 252-267, 2013

○ Kuroda N et al. Intratumoral peripheral small papillary tufts: a diagnostic clue of renal tumors associated with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Ann Diagn Pathol*, 2014 [Epub ahead of print]

学会発表

○Furuya M et al. A Clinicopathologic Study of 72 Individuals in 33 Asian BHD Families. In 5th BHD Symposium (Paris).

○Furuya M et al. A Clinicopathological Study of the Lung in 72 Individuals with BHD Syndrome. In Pulmonary Pathology Symposium (Grenoble).

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1 特許取得

なし

2 実用新案登録

なし

3 その他

先進医療申請中(BHD 症候群の遺伝子診断：於 横浜市立大学附属病院)

Ⅱ. 分担研究報告

Birt-Hogg-Dube (BHD)症候群の遺伝子変異パターンに関する研究

研究報告者 古屋 充子 横浜市立大学医学部・分子病理・准教授
研究協力者 田中 玲子 千葉大学真菌医学研究センター・助教

研究要旨

バート・ホッグ・デュベ (Birt-Hogg-Dubé [BHD]) 症候群は中高年に腎癌を発生する可能性が高い常染色体優性遺伝性疾患である。当研究班によって発信されているBHD症候群診療ウェブサイトの“BHDネット” (<http://www.bhd-net.jp/>)を通じて全国の医療機関から依頼される遺伝子診断、および横浜市立大学附属病院BHD外来に受診される患者さんごからのBHD症候群疑い症例の診療相談に応じ、遺伝子診断を提供し、陽性患者に対するカウンセリング、腎癌検診などのフォロー体制を構築してきた。平成25年度の研究終了時までには累計59家系を遺伝子診断し、推定保因者を含め145名の病態を把握した。現在インターネットで最も高頻度でBHD症候群の検索に利用されるようになった。本年度はBHD症候群の家族から早期腎癌を新たに1例発見し、臓器温存腫瘍摘出術につながった。2012年12月に横浜市立大学附属病院に開設したBHD症候群専門外来では、本年度新たに20名の受診者へカウンセリングを行い、15名に遺伝子検査を提供した。遺伝子変異解析の結果、FLCN exon 11-13に変異を有する家系が多いことが判った (76.4%)。Exon 11 c.1285dupCは最も頻度が高く (18家系)、有病者38名中、腎癌の罹患者は16名 (42%)であった。国際的なFLCN変異情報登録機関に登録されていない新規変異を11パターン同定した。今後、遺伝子検査の適格基準及び選定方法、カウンセリングの義務化や診断後診療ガイドラインの作成などを急ぐ必要がある。

A. 研究目的

Birt-Hogg-Dubé (BHD)症候群は常染色体優性遺伝性疾患で、17番染色体短腕にあるFLCN (フォリクリン)の胚細胞変異が原因で多発性肺嚢胞、反復性気胸や多発性・両側性腎癌などを発生する。腎癌により両側腎臓を失い亡くなる患者さんも少なからずいることが分かった。また腎癌を発症しても殆どのケースが散発癌として診療され、適切な術後のケアや遺伝子診断を受けていない。

当研究班はウェブサイト「BHD ネット」(<http://www.bhd-net.jp/>)を通じ、全国の医療機関からの診療相談・遺伝子解析に対応している。これまで本邦にはBHD症候群に起因する全身疾患を専門的に診療する診療拠点がなかったが、BHD症候群専門外来を2012年12月に横浜市立大学附属病院に開設し、包括診療の基盤を確立するとともに、かかりつけ医などから依頼される臨床情報・病理標本・血液検体を元に、正確な診断と疾患概念の確立、治療に向けた基礎研究を行っている。肺嚢胞や気胸はBHD症候群以外の患者にも起こる比較的頻度の高い疾患であるため、実際には全例でFLCN遺伝子検査によってBHD症候群の診断を確定し、その変異パターンを検討した。

B. 研究方法

①被験者の適格基準及び選定方法：「1. 選択基準」を満たし、「2. 除外基準」に抵触しない症例を対象とする。

「1. 選択基準」

原則として大基準のうち1項目あるいは小基準のうち2項目を満たす症例を被験対象とする。いずれの場合も年齢が20歳以上であり、定期的な腎臓エコー検査の遂行が可能であることと、被験者が遺伝子検査適応について十分な説明を受け、文書同意していることが必須である。

被験対象大基準 (以下の1)～3)のうち1項目)

1) 顔,上半身の皮膚に多発性小丘疹をもち、病理学的検査の結果、線維毛包腫の診断がついている。

2) 多発性の肺嚢胞を有し、肺嚢胞の外科的切除検体の病理学的検査の結果、COPD, LAMなどが否定され、BHD症候群が強く疑われる上皮性嚢胞像が認められる。

3) 腎腫瘍検体の病理学的検査の結果、腫瘍成分内に嫌色素性腎細胞癌とオンコサイトーマの両方の形態的特徴を備える hybrid oncocytic chromophobe tumor (HOCT) が認められる。あるいは腫瘍部がHOCT以外の組織型 (嫌色素性腎細胞癌や乳頭状腎細胞癌、淡明細胞型腎細胞癌) であっても非腫瘍部の

皮質内に充実性胞巣や管状構造をとるオンコサイトーシス様胞巣が認められ、BHD 症候群が強く疑われる。

被験対象小基準（以下の4）～8）のうち2項目）

4）画像所見上、肺の中・下葉を主体に両側性嚢胞が複数認められ、臨床学的に COPD、LAM などの嚢胞性肺疾患が否定的である。

5）被験者および被験者以外の血縁者1名以上に原因不明の反復性気胸が認められる。

6）50 歳未満発症の腎臓腫瘍で画像所見上、多発性である。あるいは画像所見上は単発だが病理組織学的検査で BHD 症候群関連腎臓腫瘍に好発する成分が含まれる。

7）顔、上半身の皮膚に多発性小丘疹をもち、病理学的検査が行われていないが、肉眼所見では線維毛包腫が強く疑われる。

8）1 親等以内に既に BHD 症候群の遺伝子診断がついている。

「2. 除外基準」

以下の除外基準のうち1つでも該当する症例は本研究の対象としない。また「1. 選択基準」に照らして被験対象基準を満たしていても年齢が 20 歳未満で腫瘍性疾患の既往がない場合や、担当医師が遺伝子検査を不相当と判断した場合は被験対象としない。

被験対象除外基準（以下の1）～3））

1）画像所見上は両側性肺嚢胞が複数認められるが、BHD 症候群の画像的特徴と合致せず、病理組織学検査でも BHD 症候群に特徴的な上皮性嚢胞像が認められない。

2）反復性気胸が被験者および被験者以外の血縁者1名以上に認められても、画像や生理学的所見上は COPD、LAM など BHD 症候群以外の肺疾患が強く疑われ、病理学的検査が行われていない、あるいは検体量が不十分であるため詳細な病理学的検査が行えない。

3）皮膚に多発性丘疹をもち、生検による病理学的検査の結果、線維毛包腫や毛盤腫以外の診断がついている、あるいは皮膚生検されておらず、肺と腎臓に画像所見上は異常がない。

②遺伝カウンセリングと被験者への説明・同意

1) 遺伝子検査前カウンセリング

BHD 症候群についての詳しい説明、家族への遺伝性、疾患との付き合い方、日常生活における注意事項などを臨床遺伝専門医がカウンセリング。

2) 遺伝子検査後カウンセリング

BHD 症候群についての詳しい説明、家族への遺伝性、疾患との付き合い方、日常生活における注意事項などを臨床遺伝専門医がカウンセリング。

③検体採取及び検査方法：本遺伝子検査の検体は原則末梢血である。血液を約 10ml 採血し DNA を抽出し、FLCN 遺伝子変異の有無を検

査する。遺伝子検査方法の詳細については、ダイレクトシーケンス法で行う。白血球から抽出した DNA を、FLCN の蛋白質翻訳領域エクソン 4-14 それぞれに特異的なプライマーを用いて PCR を行い増幅させる。得られた PCR 産物は 2% TAE gel にてバンドサイズを確認し、その後精製する。精製された DNA を 10ng 用いて big dye terminator により各エクソン特異的プライマーを用いて 5' 側と 3' 側からそれぞれラベリング PCR を施行する。Big dye でラベルされた PCR 産物を精製し、65°C で乾燥させた後、ホルムアミド 10 μl に溶解させて 97°C 処理した後、シーケンサーで遺伝子配列を読みとる。変異かどうかは国際的な FLCN データベースから確認する。

④検査結果説明とカウンセリング

検査結果の説明及びカウンセリングを、臨床遺伝専門医が行う

⑤遺伝子変異パターンの解析。

得られた遺伝子変異情報と表現型や家族内推定保因者などの情報を統計学的に検討する。

（倫理面への配慮）

(ア)本研究におけるヒト血液・組織の使用については、実施施設および関連施設のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査承認を受けて施行している。検体サンプリングは、病院臨床倫理審査承認を受けたうえで主治医の協力体制のもと、患者各位から同意文書を得るシステムの利用規約を遵守している。

(イ)個人情報の取り扱いについては、個人名が推定されるような記載はとっておらず、各疾患においては年齢、性別のみを記載している。また個人名が推測できるような発表形態は行わない。

(ウ)安全対策、環境保護対策については総合安全衛生機構の安全衛生管理マニュアルおよび大学環境 ISO に従い、年 1-2 回の査察と指導を受けている。

C. 研究結果

○2014 年 3 月時点で累計 59 家系の BHD 症候群が遺伝子検査により確定された。うち 42 家系においては遺伝子変異が exon 11-13 に存在した。また欧米では報告されていないパターンもみつかった。国際情報機関に照会したところ、当研究班で同定した新規変異は累計 11 となった。遺伝子検査未施行家族を含めると、145 名の推定保因者中、肺嚢胞 132 名(91%)、気胸 92 名(63.4%)、皮膚腫瘍 28 名(19.3%)、腎臓腫瘍 35 名(24%)であった。

○十分な臨床情報の得られた BHD 腎癌患者 20 名中 12 名(60%)が、腎癌罹患前に気胸治療をされていたが、いずれも気胸治療時に BHD 症候群を疑われずに放置されていたことが分かった。

○exon 11 c.1285dupC は腎癌発症頻度が最も高く (18 家系), 有病者 38 名中, 腎癌の罹患率は 16 名(42%)であった。

○2013 年 1 月から 2014 年 3 月の間, 横浜市立大学附属病院の BHD 専門外来受診者は 20 名であった。うち遺伝子検査による確定例は 15 名であった。

D. 考察

○BHD 症候群の概念が医療関係者間に急速に広まりつつあり, 本年度の問い合わせ・相談件数は昨年度の倍に増えた。次年度以降も全国医療機関の医師からの依頼, あるいは患者さん自身がインターネットを調べて当院 BHD 外来を受診するケースが今後も増えていくことが予想される。

○欧米では皮膚腫瘍で発見されることが多いが, 本邦における BHD 症候群家系は反復性気胸と多発性肺嚢胞で精査され発見されることが統計学的に明らかとなった。当研究班の集計では皮膚腫瘍が 19.3%であったが, それらの殆どは呼吸器症状や腎腫瘍から BHD 症候群を疑われた際に指摘されたもので, 患者さんが皮疹を主訴として病院を受診したケースは皆無であった。

○BHD 腎癌症例の 60%において腎癌発症前に気胸歴があった。進行腎癌を未然防止するために, 呼吸器症状で発見される患者さんとそのご家族に対する定期的腎癌検診・診療ガイドラインの作成が急務である。

○遺伝子検査によって BHD 症候群と確定後, 紹介元医療機関の担当医の異動や不十分な理解のために腎臓フォローが適切になされないケースや, 患者さんの家族内推定保因者のケアが不十分なケースが今後増えていくことが予想される。検査後のフォロー体制の充実が課題のひとつと考えられる。

○腎癌以外の悪性疾患については有意な関係が不明である。本研究で肺腺癌と甲状腺癌の重複癌を発症した BHD 患者が各 2 名ずついることが判った。うち甲状腺癌の 1 例については FLCN exon 11 の LOH が認められた。今後多臓器癌との関連について明らかにする必要がある。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

<学会発表>

1) 国内

口頭発表

○古屋充子: 遺伝性腎腫瘍に対する包括診療の取り組み-Birt-Hogg-Dubé 症候群を中心に-ワークショップ 13 「腎癌 up to date-個別化医療を目指して」, 第 102 回日本病理学会

総会, 札幌, 2013.6.

○入部康弘, 古屋充子, 黒田直人, 加藤生真, 元井亨, 青木一郎, 長嶋洋治: 非定型的病理組織像を示した異時性腎癌および転移性肝癌の 1 例, 第 102 回日本病理学会学術総会, 札幌, 2013.6.

○古屋充子, 田中玲子, 長嶋洋治, 黒田直人, 中谷行雄: 気胸を有する多発性肺嚢胞の臨床病理学的検討-Birt-Hogg-Dubé 症候群を中心に-, 第 102 回日本病理学会学術総会, 札幌, 2013.6.

○古屋充子: Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群の臨床病理学的検討, 第 59 回日本病理学会秋期特別総会, B 演説, 甲府, 2013.11.

ポスター発表

○中谷行雄, 古賀俊輔, 吉野一郎, 野村文雄, 長嶋洋治, 古屋充子: Novel mutation and distinctive clinicopathologic features in Asian families with Birt-Hogg-Dubé syndrome. 第 72 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2013.10.

○古賀俊輔, 長嶋洋治, 矢尾正祐, 野村文雄, 中谷行雄, 古屋充子: Japanese renal cell carcinoma patients with Birt-Hgg-Dubé syndrome: a putative hotspot, and pathway of carcinogenesis. 第 72 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2013.10.

○松嶋惇, 古屋充子, 長嶋健, 巢山貴仁, 長嶋洋治, 小野隆, 太田聡, 市川智彦, 宮崎勝, 中谷行雄: Birt-Hogg-Dubé 症候群に発生した甲状腺癌の 1 例, 第 59 回日本病理学会秋期特別総会, 甲府, 2013.11 (優秀賞受賞)

2) 海外

ポスター発表

○Furuya M, Tanaka R, Yao M, Nagashima Y, Koga S, Nakatani Y: A clinicopathologic study of 72 individuals in 33 Asian BHD families. 5th BHD and 2nd HLRCC Symposium, Paris, 2013.6.

○Furuya M, Nakatani Y: A Clinicopathological Study of the Lung in 72 Individuals with Birt-Hogg-Dubé Syndrome. Pulmonary Pathology Society Biennale Meeting, Grenoble, 2013.6.

<論文発表>

1) 原著

○Nishii T, Tanabe M, Tanaka R, Matsuzawa T, Okudela K, Nozawa A, Nakatani Y, Furuya M: Unique mutation, accelerated mTOR signaling and angiogenesis in the pulmonary cysts of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Pathol Int* 63:45-55, 2013.

○Onuki T, Goto Y, Kuramochi M, Inagaki M, Bhunchet E, Suzuki K, Tanaka R, Furuya M. Radiologically Indeterminate Pulmonary Cysts in BHD Syndrome. *Ann Thoracic Surg.* in press.

2) 総説

○ Furuya M, Nakatani Y. Birt-Hogg-Dubé syndrome: clinicopathological features of the lung. *J Clin Pathol* 66:178-186, 2013.

3) 著書

○ Furuya M and Nakatani Y. Pathology of Pneumothorax and Multiple Pulmonary Cysts Associated With Birt-Hogg-Dubé Syndrome. Roberts M.B. ed. *Pneumothorax: Classification, Treatment and Prognostic Factors*. Nova Science Publishers. New York. ISBN 978-1-62618-563-0. pp.43-60. 2013.

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1 特許取得

なし

2 実用新案登録

なし

3 その他

先進医療申請中(BHD 症候群の遺伝子診断：
於 横浜市立大学附属病院)

Birt-Hogg-Dube (BHD)症候群の腎腫瘍組織像に関する研究

研究報告者 長嶋 洋治 横浜市立大学医学部・分子病理・准教授
(現：東京女子医科大学附属病院病理診断科・教授)

研究要旨

バート・ホッグ・デュベ (Birt-Hogg-Dubé [BHD]) 症候群は中高年に腎癌を発生する可能性が高い常染色体優性遺伝性疾患である。平成25年度の研究終了時までには累計59家系を遺伝子診断し、推定保因者を含め145名の患者数に対して35名の腎癌既往歴を把握した。それらの中で治療歴を把握できた27名の腎癌患者について検討した。平均年齢は55歳で、29歳-79歳と幅広い分布での発症が認められた。手術施行された27名については男12：女15で有意な男女差は認められなかった。27名の腎癌患者のうち12名からは多発性の病変が採取された。組織型の検討では嫌色素性腎癌が最も多く (18/47, 38%)、ついで嫌色素性腎癌とオンコサイトーマからなるハイブリッドタイプが多かった (14/47, 30%)。通常、腎臓では明細胞型腎細胞癌が最も多く、嫌色素性腎癌の頻度は5%程度とされる。多発性に嫌色素性腎癌やオンコサイトーマを発症する場合に、全国医療機関の病理医から当研究班メンバーや協力者のもとに病理学的コンサルテーションが届き、その特徴的な組織像からBHD症候群の発見につながる症例も少なからず存在した。一方で、本腫瘍の病理学的特徴が十分に啓蒙されていないため、散発腎癌として不適切な治療を受けていた症例もみられた。今後、WHOの病理組織分類や本邦における腎癌取扱い規約の改定に向けて、BHD症候群を背景とする腎癌に関する更なる病理組織学的検討や病理医の教育が必要である。

A. 研究目的

Birt-Hogg-Dubé (BHD)症候群は常染色体優性遺伝性疾患で、17番染色体短腕にある FLCN (フォリクリン)の胚細胞変異が原因で多発性肺嚢胞、反復性気胸や多発性・両側性腎癌などを発生する。本症候群の予後を左右するのは異時性多発性腎癌であるため、手術された腎癌の病理像から本症候群を疑うことは、その後の適切な診断と治療方針決定のため大変重要である。

本研究では、全国の医療機関からコンサルテーションを依頼された腎腫瘍病理標本を元に、BHD 症候群を背景とする腎癌の病理組織学的特徴と鑑別ポイントとなる所見などについて検討した。

B. 研究方法

- ①BHD 症候群の可能性のある腎腫瘍を病理組織学的に診断し、遺伝子検査の適否について検討した。
- ②すでに BHD 症候群と診断された腎腫瘍を病理組織学的に診断し、特徴像を検討した。
- ③BHD 症候群と診断された腎腫瘍症例の非腫瘍部について病理組織学的に検討した。
- ④BHD 症候群の可能性のある腎腫瘍だったが遺伝子検査の結果BHD症候群ではなかった腎腫瘍について病理組織学的に検討した。

(倫理面への配慮)

(ア)本研究におけるヒト血液・組織の使用については、実施施設および関連施設のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査承認を受けて施行している。検体サンプリングは、病院臨床倫理審査承認を受けたうえで主治医の協力体制のもと、患者各位から同意文書を得るシステムの利用規約を遵守している。

(イ)個人情報の取り扱いについては、個人名が推定されるような記載はとっておらず、各疾患においては年齢、性別のみを記載している。また個人名が推測できるような発表形態は行わない。

(ウ)安全対策、環境保護対策については総合安全衛生機構の安全衛生管理マニュアルおよび大学環境 ISO に従い、年 1-2 回の査察と指導を受けている。

C. 研究結果

○治療歴を把握できた 27 名の腎癌患者について検討した。平均年齢は 55 歳で、29 歳-79 歳と幅広い分布での発症が認められた。

○遺伝子検査で確定した 1 例は腎癌により死亡したが、それ以外にも推定保因者家族で腎癌死亡者が 3 名存在することが判った。担癌生存と両側腎摘出による透析は各 1 名ずつであった。

○BHD症候群と診断された27名から採取された47検体の腎癌組織型の検討では、嫌色素性腎癌が最も多く多く(18/47, 38%), ついで嫌色素性腎細胞癌とオンコサイトーマの両方の形態的特徴を備える hybrid oncocytic tumor (HOCT)が多かった(14/47, 30%).

○肉眼的特徴としてこれらの腎腫瘍剖面は濃い黄色～茶色の色調を呈し、非腫瘍部と境界明瞭の結節として圧排性に発育することが多い。原因不明の嚢胞腎で慢性腎不全に陥ってから発生した腎癌が1名あった。

○組織学的特徴として嫌色素性腎細胞癌やHOCTの他にもオンコサイトーマ、淡明細胞型腎細胞癌、乳頭状腎細胞癌を呈する腫瘍結節が数例ずつ含まれ、分類不能腫瘍も2検体含まれていた。

○非腫瘍部の皮質内に、充実性胞巣や管状構造をとるオンコサイトーシス様胞巣がみられる例が散見された。

D. 考察

○嫌色素性腎細胞癌やHOCTは発生頻度が低い腫瘍で、遺伝的背景情報が不明の場合に正確な組織型を病理学的に診断することは容易ではない。教科書にも記載が乏しく、散发性の淡明細胞型腎細胞癌などと診断されている可能性が危惧される。

○BHD症候群を背景とするHOCTの生物学的悪性度については未だ情報が殆どないが、非腫瘍部との境界は明瞭で細胞分裂像や壊死像も目立たない。浸潤破壊性増殖例や転移例は報告されていないため、HOCTは生物学的にオンコサイトーマと低悪性度嫌色素性腎細胞癌の中間的な経過をたどると予想される。今後の症例集積と臨床病理学的検討が必要である。

○非腫瘍部の皮質内にはオンコサイトーシス様胞巣以外にも1-2個の尿細管におけるオンコサイトーシス様あるいは淡明性変化や、単なる腎嚢胞よりも複雑な構造を呈する多嚢胞性尿細管が散見された。これらの微小変化巣にどのような分子学的変化が起こって腫瘍結節へと発育していくのか、今後の研究が待たれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

<学会発表>

1) 国内

口頭発表

○井上亨, 松浦恵子, 長嶋洋治, 野村威雄, 佐藤文憲, 守山正胤, 三股浩光: Mucinous tubular and spindle cell carcinoma (MTSCC)の網羅的ゲノム異常解析, 第101回日本泌尿器科学会総会(札幌), 2013.4.

○長嶋洋治: 腎腫瘍の新分類と今後の展望、ワークショップ13「腎癌 up to date-個別化医療を目指して」、第102回日本病理学会総会(札幌), 2013.6.

○長嶋洋治, 青木一郎: 両側性 clear cell papillary renal cell carcinoma の一例. 第102回日本病理学会総会(札幌), 2013.6.

○三上修治, 黒田直人, 長嶋洋治, 大家基嗣: 非淡明腎細胞癌の病理、シンポジウム「非淡明細胞腎癌」、第44回腎癌研究会(東京), 2013.7.

○伊藤敬一, 三上修治, 立神勝則, 舛森直哉, 近藤恒徳, 長嶋洋治, 岸田健, 黒田直人, 松山豪泰, 大西哲郎, 中澤速和, 津島知靖, 大家基嗣, 内藤誠二, 浅野友彦 (腎癌研究会共同研究グループ): 本邦における転移性乳頭状腎細胞癌の治療成績—多施設行動研究中間報告、シンポジウム「非淡明細胞腎癌」、第44回腎癌研究会(東京)、2013.7.

ポスター発表

○小泉充之, 花井孝宏, 石田寛明, 服部雄介, 寺西淳地, 湯村寧, 三好康秀, 近藤慶一, 野口和美, 窪田吉信, 長嶋洋治, 黒田直人, 竹内賢吾: 6p21 転座腎細胞癌の一例, 第101回日本泌尿器科学会総会(札幌), 2013.4.

○田辺美樹子, 黒田直人, 竹内賢吾, 金田幸枝, 小野響子, 千葉佐和子, 佐々木毅, 近藤慶一, 長嶋洋治, 野澤昭典: 6p21/TFEB 転座腎細胞癌と思われる1例, 第102回日本病理学会総会(札幌), 2013.6.

○中谷行雄, 古賀俊輔, 吉野一郎, 野村文雄, 長嶋洋治, 古屋充子: Novel mutation and distinctive clinicopathologic features in Asian families with Birt-Hogg-Dubé syndrome. 第72回日本癌学会学術総会, 横浜, 2013.10.

○古賀俊輔, 長嶋洋治, 矢尾正祐, 野村文雄, 中谷行雄, 古屋充子: Japanese renal cell carcinoma patients with Birt-Hgg-Dubé syndrome: a putative hotspot, and pathway of carcinogenesis. 第72回日本癌学会学術総会, 横浜, 2013.10.

○松嶋惇, 古屋充子, 長嶋健, 巢山貴仁, 長嶋洋治, 小野隆, 太田聡, 市川智彦, 宮崎勝, 中谷行雄: Birt-Hogg-Dubé 症候群に発生した甲状腺癌の1例, 第59回日本病理学会秋期特別総会, 甲府, 2013.11 (優秀賞受賞)

2) 海外

ポスター発表

○Furuya M, Tanaka R, Yao M, Nagashima Y, Koga S, Nakatani Y: A clinicopathologic study of 72 individuals in 33 Asian BHD families. 5th BHD and 2nd HLRCC Symposium, Paris, 2013.6.

<論文発表>

1) 原著

○Matsuura K, Inoue T, Kail T, Kuroda N, Nagashima Y, Yano S, Kashima K, Yokoyama S, Sato F, Nomura T, Mimata H, Moriyama M: Molecular analysis of a case of t(6;11) translocation RCC linked to lysosome-like structure. *Histopathology* 64: 306-309, 2014.

○Sakata R, Shimoyamada H, Yanagisawa M, Makiyama K, Nakaigawa N, Inayama Y, Ohashi K, Nagashima Y, Yao M, Kubota Y: Non-functioning juxtaglomerular cell tumor. *Case Rep Pathol* 2013: 973865, 2013.

○Sugimoto K, Takasawa A, Ichimiya S, Murata M, Kimura H, Aoyama T, Gille JJP, Kuroda N, Shimizu H, Hasegawa T, Sawada S, Furuya M, Nagashima Y: Multifocal and microscopic chromophobe renal cell carcinomatous lesions associated with “capsulomas” without FCLN gene abnormality. *Pathol Int* 63: 510-515, 2013.

○Tsukada J, Jinzaki M, Yao M, Nagashima Y, Mikami S, Yashiro H, Nozaki M, Mizuno R, Oya M, Kuribayashi S: Radiological imaging of epithelioid angiomyolipoma of the kidney. *Int J Urol* 2013 [Epub ahead of print].

○Watanabe S, Naganuma H, Shimizu M, Ota S, Murata S-i, Nihei N, Matsushima J, Mikami S, Kuroda K, Nagashima Y, Nakatani Y: Adult nephroblastoma with predominant epithelial component – A differential diagnostic candidate of papillary renal cell carcinoma and metanephric adenoma. Report of three cases. *Case Rep Pathol* 2013, 673865, 2013.

○Kurisaki-Arakawa A, Saito T, Takahashi M, Mitani K, Fukumura Y, Nagashima Y, Argani P, Yao T. A case of bilateral renal cell carcinoma associated with long-term dialysis showing false-positive immunoreactivity for TFE3. *Int J Clin Exp Pathol* 6: 2585-2590, 2013.

2) 総説

○Kuroda N, Tanaka A, Ohe C, Mikami S, Nagashima Y, Inoue K, Shuin T, Taguchi T, Tominaga A, Alvarado-Cabrero I, Petersson F, Brunelli M, Martignoni G, Michal M, Hes O. Review of renal carcinoid tumor with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol* 28: 15-21, 2013.

○Kuroda N, Tanaka A, Sasaki N, Ishihara A, Matsuura K, Moriyama M, Nagashima Y, Inoue K, Petersson F, Martignoni G, Michal M,

Hes O. Review of renal carcinoma with t(6;11)(p21;q12) with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol* 28:685-690, 2013.

○Kuroda N, Tanaka A, Ohe C, Nagashima Y: Recent advances of immunohistochemistry for diagnosis of renal tumors. *Pathol Int* 63: 381-390, 2013.

○Nagashima Y, Kuroda N, Yao M. Transition of organizational category on renal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 43:233-242, 2013.

○長嶋洋治, 田辺美樹子, 菅原江美子, 黒田直人, 竹内賢吾: 腎がんと融合遺伝子. *細胞* 45(6): 280-283, 2013.

○長嶋洋治: 目からウロコ、悪性腫瘍の病理と画像診断-認定専門医取得のために【病理部門】1. 腎. 泌尿器外科(in press)

○長嶋洋治: 総説ビデオ 腎癌取扱い規約 (第4版)~病理学的事項におけるポイント~, *Audio-Visual Journal of JUA*, 19(4), 2013.

3) 著書

○矢尾正祐, 長嶋洋治; 症例 A-6 嫌色素性腎細胞癌とオンコサイトーマ. (編集: 笥善行, 賀本敏行)『実践的泌尿器腫瘍病理診断 ~カンファレンス形式で学ぶ』中山書店, pp.38-48, 2013.

○長嶋洋治, 黒田直人, 矢尾正祐: II. 基礎知識編 A 腎癌の基礎知識 第2節「典型的な腎癌の組織型の特徴」, (編集: 笥善行, 賀本敏行)『実践的泌尿器腫瘍病理診断 ~カンファレンス形式で学ぶ』中山書店, pp.161-169, 2013.

○黒田直人, 田中梓菜, 長嶋洋治: II. 基礎知識編 A 腎癌の基礎知識 第3節「特殊な腎癌の組織型の特徴」, (編集: 笥善行, 賀本敏行)『実践的泌尿器腫瘍病理診断 ~カンファレンス形式で学ぶ』中山書店, pp.170-178, 2013

○長嶋洋治, 黒田直人, 松寄理(編): 腫瘍鑑別アトラス「腎癌」, 文光堂, 東京, 全 253 頁, 2013.

H. 知的所有権の出願・取得状況 (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

Birt-Hogg-Dube (BHD)症候群の腎癌病態と治療に関する研究

研究報告者 矢尾 正祐 横浜市立大学医学部・泌尿器科・准教授

研究要旨

バート・ホッグ・デュベ (Birt-Hogg-Dubé [BHD]) 症候群は成人以降に腎癌を発症する常染色体優性遺伝性の腫瘍疾患である。当科で診療を行ったBHD症候群症例の遺伝子検査、臨床経過や病理組織所見を検討し、本邦のBHD症候群患者および家系に対する診療ガイドライン作成に向けた解析を行った。平成25年度の研究終了時までには遺伝子診断でBHD症候群と確定した7家系の診療を行った。このうち4家系、5名に腎癌を認め、2家系3名は現時点では画像検査で腎腫瘍の発症はなく、引き続きフォローとした。1家系は遺伝子検査を施行した3名全員がFLCN変異陰性と判定できたため、フォローを終了した。5名の腎癌の内訳は、1名が癌死、1名が小腫瘍を認めるも経過観察中、2名が部分切除後フォロー中、1名が手術予定である。部分切除の1例は、自覚症状はないものの、遺伝子検査が陽性だったため、腎画像検査を施行したところ、3cm大の腫瘍が見つかり、手術を施行、最終的に腎癌の診断となった。BHD症候群患者とその家族に対して遺伝子検査を提供し、また適切な腎検診を行うことで早期発見、早期治療に繋げることはBHD症候群患者の腎癌死や透析導入を予防するうえで大変重要である。本邦BHD症候群に対する診療ガイドラインの作成などを急ぐ必要が考えられる。

A. 研究目的

Birt-Hogg-Dubé (BHD)症候群は常染色体優性遺伝性疾患で、日本人においては多発性肺嚢胞、反復性気胸で見つかることが最も多い。多発性・両側性腎癌など腎臓腫瘍を発生する頻度が高いことが知られているものの、実際に BHD 症候群の何割が腎癌になるのかは、現在のところ不明である。近年急速に医療関係者の間で本症候群の認知度が高まり、それまで散發腎癌として治療されていた患者さんの中に BHD 症候群が含まれていたことが少しずつ明らかになってきた。複数の BHD 症候群関連腎癌を診療している医療機関は、現在のところ当院(横浜市立大学附属病院)以外にほとんどなく、このため全国医療機関の泌尿器科医から具体的な診療プロトコールについて相談を受ける機会が増えた。BHD 症候群においては、腎癌が生命予後に直結する病態であるため、本疾患の特徴を理解し、正しい診断と個々の患者に最適な診療を決定するためのガイドライン作成が急務である。平成 25 年度の研究終了時までには遺伝子診断で BHD 症候群と確定した 7 家系の診療を行ってきた。

B. 研究方法

当院泌尿器で診療されている、あるいは過去に診療した BHD 症候群の 7 家系について臨床経過、腎癌所見、予後などを検討した。

(倫理面への配慮)

(ア)本研究におけるヒト血液・組織の使用については、実施施設および関連施設のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査承認を受けて施行している。検体サンプリングは、病院臨床倫理審査承認を受けたうえで主治医の協力体制のもと、患者各位から同意文書を得るシステムの利用規約を遵守している。
(イ)個人情報の取り扱いについては、個人名が推定されるような記載はとっておらず、各疾患においては年齢、性別のみを記載している。また個人名が推測できるような発表形態は行わない。
(ウ)安全対策、環境保護対策については総合安全衛生機構の安全衛生管理マニュアルおよび大学環境 ISO に従い、年 1-2 回の査察と指導を受けている。

C. 研究結果

以下に遺伝子検査の結果、BHD 症候群と確定した 7 家系について個々に概説する。

①50 代男性

左腰背部痛を主訴に前医を受診し、左腎癌多発肺転移と診断され当院を受診した。開腹片側腎摘除術を施行した。腎病理は乳頭状腎癌で、単発発症、病期診断は T2N0M だった。多発肺転移、また肺門部領域に複数の bulla を認めた。術後から IL-2 35 万 U 皮下注 (×2 回) 開始するも PD で 10 ヶ月間で中止。OIF500 万 IU 開始 3 ヶ月間継続するも PD で中止。TS-1 120mg で開始 best

response は SD、28 か月間。その後ソラフェニブ投与を開始したが、1 か月後の評価 CT で PD であったため、スニチニブに変更、維持量 25mg/日 で治療効果は best response SD、4 か月間継続した。その後さらにエベロリムス 10mg/日 で開始後、維持量 7.5mg/日 で治療効果は best response SD、6 か月間継続した。腎摘手術より 78 ヶ月後、分子標的薬開始からは 30 ヶ月で転移進行により永眠された。

②70 代男性

他の泌尿器疾患のため当院にてフォロー中であった。30-40 代に 2 度気胸があり、父と長女も気胸歴を有した。2cm 以下の腎腫瘍が左 2 個、右 1 個認められた。画像上多発性肺嚢胞が認められたことなどから BHD 症候群の可能性があると判断され、遺伝子検査を施行した。FLCN 変異が検出され BHD 症候群と確定した。高齢であることや BHD 症候群における腎癌の発育状況などを考慮して、当分の間は手術施行せずに経過を観察することとした。腎癌診断後 2 年経過するが、腫瘍の増大は明らかではなく、引き続き慎重に経過観察する予定である。

③ 70 代男性とその娘 2 人

実の弟が腎癌に罹患し、他院で遺伝子検査により BHD 症候群と診断された（遺伝子情報は前医から提供を受けた）。70 代男性とその娘 2 人のうち 1 人には軽度の肺嚢胞性変化と皮疹が認められた。3 人は遺伝子検査を希望して揃って受診した。遺伝子検査を行ったが、3 人いずれにも陽性所見は認められなかったため、診療を終了した。

④50 代女性とその息子

40 代頃より気胸を 6 回繰り返してきた。皮疹はないが、息子は気胸歴と皮疹を有する。他院で BHD 症候群を疑われ遺伝子検査を施行され、診断が確定していた。当院で十分なカウンセリングを施行し、定期的な腎検診を行っている。現在のところ 2 名とも明らかな腎病変は確認されていない。

⑥40 代女性とその兄

前医のエコー検査で偶然両側の腎腫瘍が見つかり、精査の CT で両側腎腫瘍および多発肺嚢胞を認めたため BHD 症候群の疑いで当科へ紹介となった。BHD 症候群を示唆するような家族歴、既往歴はなかった。左 31mm、右 13mm 大の埋没型腎腫瘍を一個ずつ認め、左、右の順に約 2 か月の間隔で二期的に開放腎部分切除術を施行した。病理診断は嫌色素腎癌（左）、嫌色素腎癌, eosinophilic variant（右）であった。遺伝カウンセリングとその後施行した DNA test で FLCN の germline mutation を認めた。尚、前額部と頸部に茶褐色の皮疹を認め生検を行ったが、病理は真皮内母斑で、BHD 症候群とは関連

なしと診断した。治療後に、この女性の実子と兄と一緒にカウンセリングと DNA test を受け、女性の兄に同一の FLCN 変異が検出されたため精査目的で当科を受診した。尚、女性の実子は DNA test 陰性であった。兄に自覚症状はなかったが、造影 CT 検査で右腎に単発の 24mm 大、境界不明瞭な埋没型腫瘍と多発肺嚢胞が発見された。また鼻翼・前額部・前胸部に特徴的な常色の皮疹を複数個ずつ認めた。開放右腎部分切除術および皮疹の生検を施行し、病理診断は、それぞれ嫌色素腎癌と線維毛包腫であった。2 名とも現在外来で術後フォロー中である。

⑦50 代男性

25 歳、30 歳時に気胸を発症した。多発性肺嚢胞が認められた。頭頸部・両側四肢に皮疹が認められ、中学生の頃より自覚していた。数年前に交通事故で頸髄を傷め前医でフォローされていたが、両側腎腫瘍が認められたため BHD 症候群を疑われ当院紹介受診となった。DNA test の結果、FLCN 変異が検出され BHD 症候群と確定した。術前検査ののち腫瘍摘出術を予定している。

D. 考察

BHD 症候群を背景とする腎癌は異時性多発が少なからず存在し、定期的な腎検診による早期発見早期治療が原則である。腎癌発症リスクファクターに関して特定の変異パターンで有意差があるかどうかは未だ確定していない。肥満や高血圧のない中年女性にも発症者が認められ、今後の疫学調査を含め、腎癌発症機構とその予防・治療に対する研究を進めていく予定である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 <学会発表>

1) 国内 口頭発表

○矢尾正祐、村上貴之、水野伸彦、塩井康一、佐野 太、澁 桂子、槇山和秀、中井川昇、近藤慶一、岸田 健、長嶋洋治、窪田吉信。腫瘍 PTHLH 過剰発現に伴う血清 Ca 高値は淡明細胞型腎癌に特異的な予後不良因子・腫瘍特性であり非淡明細胞型にはあてはまらない。第 101 回日本泌尿器科学会総会、札幌、2013.4.

ポスター発表

○古賀俊輔、長嶋洋治、矢尾正祐、野村文雄、中谷行雄、古屋充子：Japanese renal cell carcinoma patients with Birt-Hgg-Dubé syndrome: a putative hotspot, and pathway of carcinogenesis. 第 72 回日本癌学会学術総会

2) 海外

ポスター発表

○Furuya M, Tanaka R, Yao M, Nagashima Y, Koga S, Nakatani Y: A clinicopathologic study of 72 individuals in 33 Asian BHD families. 5th BHD and 2nd HLRCC Symposium, Paris, 2013.6.

<論文発表>

1) 原著

○Slater AA, Alokail M, Gentle D, Yao M, Kovacs G, Maher ER, Latif F. DNA methylation profiling distinguishes histological subtypes of renal cell carcinoma. *Epigenetics*. 2013 in press.

2) 総説

○Nagashima Y, Kuroda N, Yao M. Transition of organizational category on renal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 43:233-242, 2013.

3) 著書

○矢尾正祐, 長嶋洋治; 症例 A-6 嫌色素性腎細胞癌とオンコサイトーマ. (編集: 笥善行, 賀本敏行) 『実践的泌尿器腫瘍病理診断 ~カンファレンス形式で学ぶ』中山書店, pp.38-48, 2013.

○長嶋洋治, 黒田直人, 矢尾正祐: II. 基礎知識編 A 腎癌の基礎知識 第2節「典型的な腎癌の組織型の特徴」, (編集: 笥善行, 賀本敏行) 『実践的泌尿器腫瘍病理診断 ~カンファレンス形式で学ぶ』中山書店, pp.161-169, 2013.

H. 知的所有権の出願・取得状況 (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

先進医療申請中(BHD 症候群の遺伝子診断: 於 横浜市立大学附属病院)

Birt-Hogg-Dube (BHD)症候群の肺嚢胞に関する研究

研究報告者 吉野 一郎 千葉大学大学院医学研究院・呼吸器病態外科学・教授

研究要旨

家族性に肺嚢胞性病変を発症するBirt-Hogg-Dubé (BHD)症候群が、続発性気胸の新たな原因疾患として注目されている。【症例1】41歳女性。再発気胸に対し胸腔鏡下右肺嚢胞切除を行った。組織標本で小葉間隔壁にまたがる上皮性嚢胞を認め、末梢血の遺伝子検索によりBHD症候群と診断された。【症例2】家族歴として叔母が気胸の55歳女性。抗リン脂質抗体症候群で通院中に気胸を発症した。CTで中下葉優位に多発する薄壁嚢胞を認め、責任病変の右肺嚢胞を胸腔鏡下に切除した。臨床所見からBHD症候群が疑われ、症例1と同様に確定診断された。非特異的なブラの破裂による気胸として見過ごされているBHD症候群例が少なからずあると推測され、临床上注意を要する。BHD症候群の肺病変の病因はまだ明らかになっていないが、今回の症例から本肺病変は一層の肺胞上皮に内腔を裏打ちされる嚢胞であり、その発生にフォリキュリン蛋白の異常が関与している可能性が考えられた。

A. 研究目的

BHD 症候群は皮膚の線維毛包腫、腎臓悪性腫瘍、肺嚢胞などを合併する症候群である。われわれは最近経験したBHD 症候群の気胸肺について臨床病理学的に発生機序について検討した。

B. 研究方法

臨床的な患者背景と気胸にて切除した肺組織の病理形態、分子生物学的解析を2症例について行った。

(倫理面への配慮)

(ア)本研究におけるヒト血液・組織の使用については、実施施設および関連施設のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査承認を受けて施行している。検体サンプリングは、病院臨床倫理審査承認を受けたうえで主治医の協力体制のもと、患者各位から同意文書を得るシステムの利用規約を遵守している。

(イ)個人情報の取り扱いについては、個人名が推定されるような記載はとっておらず、各疾患においては年齢、性別のみを記載している。また個人名が推測できるような発表形態は行わない。

(ウ)安全対策、環境保護対策については総合安全衛生機構の安全衛生管理マニュアルおよび大学環境 ISO に従い、年 1-2 回の査察と指導を受けている。

C. 研究結果

症例 1

41 歳女性。既往歴として気胸の治療歴がある。気胸を検診で指摘され経過観察されていたところ、3 度の気胸に進行したため前院にて胸腔ドレナージを行い当院受診となった。受診時の胸部レントゲン写真では肺膨張が確認されたが、胸部 CT で両側下葉の内部に不均一に分布する嚢胞を認めた[Fig1A]。エアリークが継続したため 2 日後に胸腔鏡下右肺嚢胞切除を施行し、合併症なく術後 5 日で退院した。切除標本の HE 染色で小葉間隔壁や臓側胸膜を一部陥凹させるように肺胞上皮様細胞で裏打ちされた肺嚢胞を多発性に認めた。病理学的に通常のブラとは異なる特異的な嚢胞であり、BHD 症候群を疑い末梢血による遺伝子診断を行ったところ exon12 の異常配列から BHD 症候群の確定診断を得た。後日、父親に皮膚線維毛包腫があることが判明し、末梢血を用いた BHD 遺伝子検査の結果、同様の遺伝子異常が確認された。

症例 2

気胸の家族歴がある 55 歳女性。動悸・息切れを主訴に来院したのち胸部レントゲン写真で右気胸を指摘された。胸部 CT では中下葉優位に肺内の嚢胞を多数認めた。胸腔ドレナージ後もエアリークが遷延し、8 日後に胸腔鏡下右肺嚢胞切除を施行した。術後に左気胸を認めたものの、ドレナージのみで改善し術後 12 日で退院となった。臨床所見で通

常のブラとしては非典型的な肺嚢胞分布であったため BHD 症候群を疑い、末梢血遺伝子診断を行い exon12 に 2 塩基の欠失を認め BHD 症候群と確定診断された。その後の詳細な病理標本の検索で、小葉間隔壁から臓側胸膜にまたがるように嚢胞が存在し、CAM5.2 および Surfactant Protein A による免疫染色から肺胞上皮細胞の裏打ちが確認された。

D. 考察

BHD 症候群の生命予後においては腎臓悪性腫瘍が問題となり、その頻度は 6~34% で中高年層に発症すると報告されている。一方、肺嚢胞はより高頻度 (83~89%) に認められ、男女差なく若年層に多いと報告されている。うち 24% は気胸を発症するため、本症候群の臨床的な発見の契機として、切除肺嚢胞における病理診断は重要な意義を持ち、腎腫瘍の早期発見と適切な治療選択に繋げることが可能となる。肺嚢胞は胸部 CT 画像では肺底部・胸膜直下に多く、肺実質内にも嚢胞を認める事が特徴として報告されている。このような非典型的な嚢胞を有する気胸患者では BHD 症候群の可能性を考慮する必要があると考えられる。

BHD 症候群は FLCN 遺伝子 (17p12-q11.2) の異常により起こると考えられている [4]。BHD 遺伝子はフォリキュリン蛋白 (FLCN 蛋白) をコードしているが、いまだその機能は不明な点が多い。FLCN 蛋白に関してこれまで癌抑制機能を持つ事や mTOR 経路の活性調節を行っていることが報告されている。In situ hybridization による mRNA の局在解析では正常肺胞上皮細胞に BHD 遺伝子の mRNA が発現していることが報告されている。しかし、肺嚢胞の発生機序は未だはっきりしていない。

これまで、当院の診断病理学教室から嚢胞壁の肺胞上皮細胞にも正常細胞同様 FLCN 蛋白が陽性である事を免疫染色で確認し報告した。先に提示した病理所見とあわせて、BHD 症候群では不完全または変異型の FLCN 蛋白があることによる dominant negative 作用または haploinsufficiency といった機序により、本来の FLCN 蛋白の機能が低下ないし欠損していることが推察される。我々は作業仮説として BHD 症候群の肺病変は、FLCN 蛋白の機能異常が原因となり肺胞上皮と間質の相互作用の異常を引き起こし、臓側胸膜や小葉間隔壁の間質に誘導された肺胞上皮が嚢胞形成し、その一部が気胸を発症するのではないかと考えている。しかしその検証のためにはさらに多数の症例解析や、実験による解明が必要である。われわれの研究室では切除肺から II 型肺胞上皮の分離を行っている。この技術を応用し、

採取された肺胞上皮からの FLCN 蛋白検出や肺胞上皮細胞の三次元培養などを行いこれらの仮説を今後検証していく予定である。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表
<学会発表>
該当なし

<論文発表>
該当なし

H. 知的所有権の出願・取得状況 (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