

子群に HIF-1 α の negative regulator と考えられてきた HIF-3 α が含まれていたことは大変に興味深い。

近年 HIF-3 α には様々なスプライシングバリエーションが存在するのがわかってきた。中でも von Hippel Lindau 病と関連の深い腎癌などで HIF-3 α 4 の安定発現させると、VEGF 発現が抑制されて血管密度が低下するのが報告されている。我々はこの研究で、HIF-3 α 4 の安定発現は、悪性髄膜腫において抗血管新生作用をもたらす、糖代謝および腫瘍微細環境における低酸素を改善させることを示した。

また、腫瘍細胞はワールブルク効果を新たに利用するようになっているにもかかわらず、ミトコンドリアの代謝機能、特にグルタミンを分解して ATP と乳酸を生産する glutaminolysis にも依存し続ける。グルタミンは、がん細胞における生合成のための重要なエネルギー源、窒素源であり、同化過程の炭素基質でもあって、増殖中の細胞に大量に取り込まれるが、グルタミン代謝の調節については詳しく解明されていない。これによってグルタミン異化反応が促進される。

グルタミナーゼがグルタミンをグルタミン酸に変換すると、このグルタミン酸が、ATP 生産のために TCA 回路で代謝されたり、グルタチオン合成の基質に使われたりする。

E. 結論

手術で摘出された低悪性度神経膠腫のうち、IDH1-R132H 変異を有する腫瘍 20 検体と IDH1 変異がない腫瘍 13 検体の代謝産物の定量を CE-TOF-MS を用いて網羅的に行った。

その結果、IDH1-R132H 変異を有する腫瘍

において顕著に 2-HG が新生成されることが確認された。さらに興味深いことに、変異を有する腫瘍で glutamine と glutamate の有意な低下が認められ、glutaminolysis の亢進により、 α -KG を補っている可能性が示唆された。

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) Ohka F, Ito M, Ranjit M, Senga T, Motomura A, Motomura K, Saito K, Kato K, Kato Y, Wakabayashi T, Soga T, Natsume A: Quantitative metabolome analysis profiles activation of glutaminolysis in glioma with IDH1 mutation. *Tumour Biol.* 2014 Mar 5.
- 2) Ando H, Natsume A, *et. al.* A hypoxia-inducible factor (HIF)-3 α splicing variant, HIF-3 α 4 impairs angiogenesis in hypervascular malignant meningiomas with epigenetically silenced HIF-3 α 4. *Biochem Biophys Res Commun.* 433(1):139-44, 2013

2. 学会発表

- 1) 第30回日本脳腫瘍学会(2012年11月, 広島)
- 2) Joint Neurosurgical Convention 2013 (2013年1月, ハワイ)

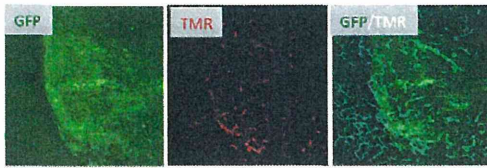
H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

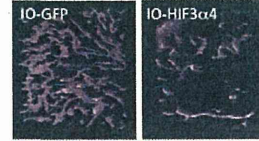
1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

☒ 1

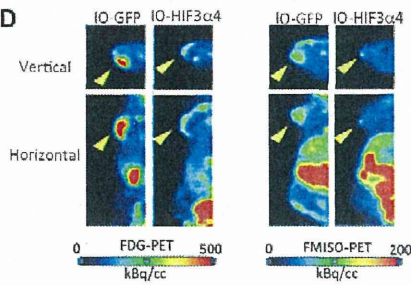
A



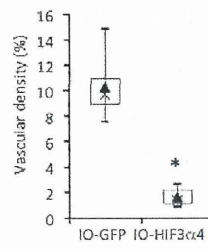
B



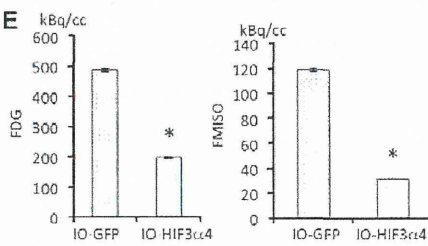
D



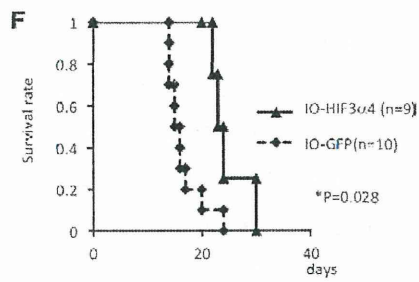
C



E

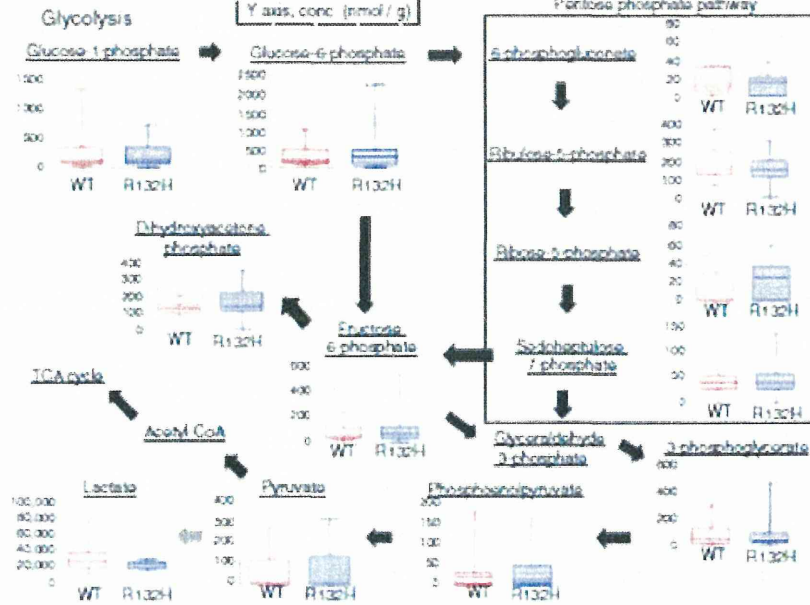


F



☒ 2

(a)



フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究：
腎癌の診断・治療

研究報告者 篠原 信雄 北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科

【研究要旨】

VHL 病患者に発症する腎癌は、若年発生・多発性・両側性という特性がある。これらの点を考慮し適切な治療方針を決定するための診断治療指針、また一般的な医師や患者さん向けにガイドブックの作製が作成された。また、平成 24 年度に VHL 病患者に発症する腎癌症例に対する重症度分類を作成した。これについても現在患者さん側からの評価をいただいた。その結果、腎癌においては 18%の患者さんが最重症と評価された。現在医師による評価を実施している。一方、平成 23 年度から実施されている VHL 症例検討会議は、1 症例に発症する多彩な疾患に対し、全体会議または Web システムを通して各専門領域のエキスパートの議論が可能という点で非常にすぐれたものである。今後さらに症例の蓄積が必要である。

A. 研究目的

VHL 病は常染色体優性遺伝性で各種の腫瘍が多発する難治性疾患である。主に中枢神経系と網膜血管芽腫、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。疾患を広く周知するため作成された VHL 病患者に発症する腎癌の診断治療指針、ガイドブックの有用性を評価するとともに、VHL 病患者に発症する腎癌における von Hippel-Lindau (VHL) 病重症度分類 (Ver. 1.0) を作成し、それに基づく重症度判定を行う。あわせて、平成 23 年度より実施している VHL 症例検討会議 (Web 会議) を実践し、腎癌に対する治療法を検証する。

B. 研究方法

1. VHL 病患者に発症する腎癌における

von Hippel-Lindau (VHL) 病 重症度分類 (Ver. 1.0) を作成し、それに基づく重症度判定を行う。

2. VHL 症例検討会議を実施し、その有用性を評価する。

C. 研究結果

1. 腎癌の進行度に加え、日常・社会生活にも即した von Hippel-Lindau (VHL) 病 重症度分類 (Ver. 1.0) を作成し得た。その結果、調査に協力いただいた 46 例の患者さんにおいて、重症度 0 が 26 例(56%)、1 が 8 例(17%)、2 が 4 例(9%)、3 が 4 例(9%)、4 が 4 例(9%)であった。これらの結果から患者さんからの評価では、腎癌について最重症と考えられる患者さんの割合は 46 例中 8 例(18%)であることが明らかになった。今後、同様の調査を医療機関側にも依頼し、

重症度評価を再度加えることが決定され、現在解析中である。

2. VHL 症例検討会議：

2年間にわたり、6回の症例検討会が実施され、多くの患者の腎癌治療について議論がなされた。その議論を通し、腎癌治療の実際と問題点が明らかになった。今後、これらの議論の結果が臨床的に応用されるとともに、ガイドライン等の改訂においていかにされる必要がある。

D. 考察

VHL病のように希少な疾患は、その病態・経過が明確にはなっていない。我々は日本国内での実態調査を実施し、これを明らかにし論文化した。この結果に欧米の報告も加え、診断治療指針が作成すると同時にガイドブックを作成した。ガイドブックは当科で経過観察中の患者・家族に提供し、評価していただいたが、非常にわかりやすいとの意見であった。今後、多くの施設で実際にVHL病患者、家族に評価いただく必要があると考えられた。

平成24年度はVHL病患者に発症する腎癌に対する von Hippel-Lindau (VHL) 病 重症度分類 (Ver. 1.0) を作成した。平成25年度には、患者さん側からの評価がなされ、最重症に分類される例が18%と、我々が想定したより多いことが示された。この点については、医療者側からの評価も必要とされた。これらを通し、我々が作成した重症度分類の有用性を評価する必要があると思われた。

これらに加え、今後の展開を考える場合、我々のみならず日本各地に存在する本疾患に関する専門医の情報共有が必要である。その点で現在実施されている症例検討会お

よびWeb会議の活動の強化・拡充が必要である。また、検討会で議論された治療難渋例を教訓事例として、何らかの形で情報発信するシステムの構築も必要と思われた。

E. 結論

VHL病患者に発症する腎がんに関し、von Hippel-Lindau (VHL) 病 重症度分類 (Ver. 1.0) を作成し、評価を加えた。また症例検討会 (Web会議) の実施は臨床的に有用であると思われた。

F. 参考文献 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

外国語論文

- 1) Shinohara N, Shuin T:
Clinicopathological features and prognosis of renal cell carcinoma in Japanese patients with von Hippel-Lindau disease. J Transl Med Epidemiol 2(1): 1017, 2014

日本語論文

- 1) 執印太郎、篠原信雄、矢尾正佑、山崎一郎、田村賢司、鎌田雅行：von Hippel-Lindau 病全国疫学調査における腎癌の臨床的解析. 日泌尿会誌 103(3): 552-556, 2012

2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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

フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究

研究報告者 矢尾 正祐 横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器分子遺伝学

【研究要旨】

① フォン・ヒッペル・リンドウ（VHL）病の診療指針に基づく診断治療体制の確立を目的に、各領域専門医の参加による VHL 病症例検討会を行うとともに、研究班で作成した診療指針（ガイドライン）の有用性について検討を行い、これを確認した。

② VHL 病患者の重症度基準の作成を新たに行った。その中の特に褐色細胞腫の項目についてとりまとめを行った。引き続き作成した重症度分類（案）を用いて、自身で診療中の患者について疾患全般の重症度判定を試みた。

VHL 病は多臓器に腫瘍病変を多発する難治性疾患であり、診療指針（ガイドライン）を参考にしつつ、各領域専門医参加型の検討を継続し、患者個別の最適な治療法やフォロー法を探ることが重要である。また疾患の重症度分類（案）を作成したので、今後その有用性についての検証が必要である。

A. 研究目的

フォン・ヒッペル・リンドウ（VHL）病の診療指針に基づく、本邦での診断治療体制の確立を目指す。

B. 研究方法

① VHL 診療指針の有用性についての検討

各領域の専門医が参加した web base による VHL 病症例検討会を継続的に開催し、本研究班で作成した VHL 病診療指針を実際に運用しながら症例ごとに総合的な討論を行い、その有用性について検証を行った。

② VHL 病患者の重症度基準の新規作成

その中の特に褐色細胞腫の項目についてとりまとめを行った。VHL 病に伴う褐色細胞腫では、疾患をまったく認めない状態（0）から、疾患を伴う状態を、（1）から（4）までの段階的重症度で層別化した。これまで

の先行研究から褐色細胞腫では、カテコラミンの過剰分泌状態あるいは手術後の副腎不全状態と、これらに対する長期の薬物治療、また 2～6%と頻度は稀であるが悪性転移例等で、QOL が大きく損なわれると考えられ、これらの因子を考慮した重症度基準を作成した。さらに患者の全身状態の一般的な評価法として広く用いられているカルノフスキーの performance status score（PS）を判定に取り入れた。

C. 研究結果

① VHL 病の個別患者に対する症例検討会は合計 7 回行われ、それぞれの症例に対して本研究班で作成した VHL 病診療指針（ガイドライン）を実際に運用しながら、各領域専門医により総合的な討論が行われ、診療指針が概ね適正であることが確認できた。

② 褐色細胞腫の重症度基準を以下のように作成した。

Ph0：画像および内分泌生化学検査上、褐色細胞腫を認めない

Ph1：褐色細胞腫を画像上認めるが、内分泌症状なし

Ph2：内分泌症状(1)を認めるが薬物コントロール(2)が良好で、日常・社会生活に問題なし

Ph3：内分泌症状(1)を認め、薬物コントロール(2)が不十分で、日常・社会生活に軽度の問題あり（カルノフスキーPS 90-70）

Ph4：① 内分泌症状(1)を認め、薬物コントロール(2)が困難で、日常・社会生活に支障が大きい（カルノフスキーPS 60 以下） ② 悪性褐色細胞腫で、遠隔転移巣を有する。

(1)内分泌症状とは、褐色細胞腫からのカテコラミン過剰分泌状態、あるいは手術後で副腎皮質ホルモンの低下あるいは不全状態を含む

(2)薬物コントロールとは、カテコラミン過剰分泌時の降圧剤（ α β 遮断薬など）、あるいは副腎機能低下時の皮質ホルモン補充を含む

D. 考察

VHL 病は他臓器に腫瘍病変を多発する難治性疾患であり、また患者ごとの合併疾患や病態の多様性が非常に大きいことが、実際の症例検討を通して再認識された。そこで、各領域専門医参加型の総合的な検討を継続していくことが重要であると考えられ、また本研究班で作成した診療指針（ガイドライン）が概ね有用であるとの印象を持った。その一方で VHL 病は非常に稀な疾患であるため、班員もほとんど経験がないような症例も見うけられ、海外の専門医にも広

く意見を仰いでいくことも重要であると考えられた。

また本研究班で新たに作成した VHL 病の重症度分類（案）を用いて、自身が治療あるいは経過観察中の患者 30 数名について重症度判定を行い、データは匿名化後に研究班に提出した。

E. 結論

VHL 病の診療指針に基づく診断治療体制の確立を目的に、各領域専門医が参加した VHL 病症例検討会を行い、また VHL 病診療指針（ガイドライン）の有用性について検討を行った。また VHL 病の重症度分類（案）を新たに作成した。

F. 参考文献

- 1) 「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(研究代表者:執印太郎) 『フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病診療ガイドライン』, 中外医学社、ISBN978-4-498-04806-5、2011 年 12 月。

G. 研究発表

論文発表

外国語論文

- 1) Yao M, Shinohara N, Yamazaki, Tamura K, Shuin T. Von Hippel-Lindau disease-associated pheochromocytoma: epidemiology, clinical characteristics, and screening and surveillance protocols in Japan. J Transl Med Epidemiol, 2(1):1014-18, 2014.

日本語論文

- 1) 執印太郎、篠原信雄、矢尾正祐、山崎一郎、田村賢司、鎌田雅行：von Hippel-Lindau 病全国疫学調査におけ

る腎癌の臨床的解析、日本泌尿器科学
会雑誌、103(3) :552-556

- 2) 執印太郎、矢尾正祐、篠原信雄、山崎
一郎、田村賢司：本邦von

Hippel-Lindau病に伴う褐色細胞腫の
特徴、全国疫学調査とその解析結果、
日本泌尿器科学会雑誌、
103(3) :557-561, 2012

学会発表

- 1) 執印太郎、山崎一郎、矢尾正祐、篠原
信雄、田村賢司：von Hippel-Lindau
病の病態調査と診断治療系確立の研究。
第100回日本泌尿器科学会総会、横浜、
2012年4月。
2) 執印太郎、山崎一郎、蘆田真吾、田村
賢司、矢尾正祐、篠原信雄：本邦 von

Hippel-Lindau 病に伴う褐色細胞腫の
特徴 全国疫学調査とその解析結果。第
18回日本家族性腫瘍学会総会、大阪、
2012年6月。

- 3) 水野伸彦、中村麻美、山中弘行、林 成
彦、中井川 昇、矢尾正祐、窪田吉信：
褐色細胞腫再発に対して副腎部分切除
術を施行し、ステロイド補充療法を離
脱できた Von Hippel-Lindau 病の1例。
第18回日本家族性腫瘍学会総会、大阪、
2012年6月。

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 病全国疫学調査の重症度調査結果（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 における網膜血管腫の重症度分類を作成した。程度分類は 0~4 とした。具体的には網膜血管腫の有無、網膜滲出性病変の有無、治療への反応性の有無により分類することとした。治療後で網膜血管腫を認めない場合は、視力で重症度を判断することとした。両眼性、片眼性により区別せず、視力低下の判定は障害程度等級表を参考とすることとした。

平成 24 年度に作成した重症度分類を用いて、VHL 病網膜血管腫の患者の重症度分類を試みた。その結果、グレード 0 は 21 人、グレード 1 は 9 人、グレード 2 は 2 人、グレード 3 は 8 人、グレード 4 は 6 人であった。%表示ではグレード 0 は 45.6%、グレード 1 は 19.6%、グレード 2 は 4.3%、グレード 3 は 17.4%、グレード 4 は 13.0%であった。

A. 研究目的

VHL 病における網膜血管腫の重症度分類を作成し、それを用いて、各重症度の割合を評価する。

B. 研究方法

網膜血管腫の有無、網膜滲出性病変の有無、治療への反応性の有無、視力、両眼性、片眼性などの観点から、VHL 病における網膜血管腫の程度分類を試みた。視機能障害の指標として障害程度等級表を参考とした。重症度分類には、VHL 病網膜血管腫で、重症度分類に必要な情報を持ち合わせた 46 名を対象とした。

C. 研究結果

1. 網膜血管腫の重症度分類の作成。以下の通りに分類。

0：網膜血管腫を認めない

1：網膜血管腫を認めるが、（網膜滲出性病変がないため）治療の必要がなく、日常・社会生活に問題なし（視力低下なし）

2：網膜血管腫を認め、（網膜滲出性病変に対する）治療によく反応して、日常・社会生活に問題なし（視力低下なし）

3：網膜血管腫を認め、（網膜滲出性病変への）治療に対する反応が不十分で、日常・社会生活に軽度の問題あり（視力低下あり）

4：網膜血管腫を認め、（網膜滲出性病変に対する）治療が困難で、日常・社会生活に支障が大きい（視力低下が著しい）

2. 調査結果

グレード 0 は 21 人、グレード 1 は 9 人、グレード 2 は 2 人、グレード 3 は 8 人、グレード 4 は 6 人であった。%表示ではグレード 0 は 45.6%、グレード 1 は 19.6%、グ

グレード2は4.3%、グレード3は17.4%、グレード4は13.0%であった。

D. 考察

VHL病全体の重症度を判定するには、各臓器毎の重症度を判定し、総合的に評価する必要がある。網膜滲出性病変の有無、治療への反応性の有無を基本に網膜血管腫の重症度を分類した。視機能障害の評価は身体障害者程度等級表に準拠することにより社会通念上相当とした。本研究成果をもとにVHL病網膜血管腫の重症を把握する疫学調査が必要になると考えられた。また、症例数が少ないため、さらに症例を増やす必要があると考えられた。

E. 結論

VHL病における網膜血管腫の重症度分類を作成した。重症度分類を用いることにより、網膜血管腫をグレード分けできることが判明した。

F. 参考文献

- 1) 身体障害者障害程度等級表（身体障害者福祉法施行規則（昭和25年厚生省令第15号）別表第5号）

G. 研究発表

論文発表

外国語論文

- 1) Kase S, Ishida S. Retinal Capillary Hemangioma in von Hippel-Lindau Disease: Current Concept, Diagnosis and Managements, J Transl Med Epidemiol, 2(1): 1010, 2014

学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

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

フォン・ヒッペル・リンドウ病の診療指針に基づく診断治療体制確立の研究：
膝病変（膝神経内分泌腫瘍、膝嚢胞）

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】

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、膝腫瘍、内耳リンパ嚢腫、精巣上体嚢腫が発症する。本研究班では、24年度までにVHL病に合併する膝神経内分泌腫瘍と膝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、更には患者用のガイドブックの作成・発刊を行い、この難治性疾患の診断治療系確立について寄与してきた。24年度は更にVHL病における疾患別の重症度基準を作成した。25年度には患者会に依頼し重症度調査を行ったが、患者の主体的な判断では最重症が予想以上に多かった。複数の臓器に病変を有する患者が少なくないことと、患者主体の判定では重症度を重く判定されたことが考えられた。25年度は更に医師主体で判定基準を見直す作業を行っている。また24-25年度通じて、それまでに行われてきたVHL病のweb症例検討会を行った。VHL病は複数の臓器に病変を来し、一施設にすべての専門医を有することは多くなく、このような形態の症例検討会が有用と考えられた。

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、膝腫瘍、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。しかし、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。本研究班では、24年度までにVHL病に合併する膝神経内分泌腫瘍と膝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1、2、更には患者用のガイドブックの作成・発刊3を行い、この難治性疾患の診断治療系確立について寄与してきた。24-25年度については以下の点を研究の主目的とした。1) 作成したVHL病ガイドラインを実践し、その有用性を評価する。2) VHL病における疾患別の重症度基準を作成し、重症度判定と予後調査を行う。3) 23年度も施行したインターネット会議（3eConference）を用いたVHL病症例検討会の継続を行う。

B. 研究方法

1)作成した VHL 病ガイドラインを実践し、その有用性を評価する。

各施設にてガイドラインに基づいた VHL 病の診療を実践し、問題点や改訂点について引き続き検討していく。

2) VHL 病の重症度基準の作成と重症度判定について

特発性間質性肺炎、網膜色素変性症、再生不良性貧血、潰瘍性大腸炎、強皮症、パーキンソン病、筋委縮性側索硬化症の重症度分類が提示され、VHL 病に関する重症度判定基準に対して協議が行われたところ以下のような意見が出された。

1：各病態を何段階評価にするか統一すべき（4段階評価が一般的）

2：機能と病変の範囲の両方で分類を作成すべき

3：患者さんの要望も大事なので、要望とすり合わせての分類の作成が重要

4：潰瘍性大腸炎でも入院日数や腫瘍の数を因子として加えたので、これらも加えるほうが良い。

これらの意見を元に各臓器別に重症度分類に対する検討が行われた。

そして作成された重症度判定基準を使用して VHL 患者会

3) インターネット会議 (3eConference)

を用いた VHL 病症例検討会

平成 24 年度は平成 24 年 9 月 27 日（木）、12 月 26 日（木）、平成 25 年 7 月 22 日、平成 25 年 11 月 13 日、平成 25 年 12 月 19 日、平成 26 年 2 月 27 日に開催された。

C. 研究結果

24-25 年度は上記の 2)、3) につき報告する。

2) VHL 病の重症度基準の作成と重症度判定

について：膵病変

VHL 病に合併する膵病変には 1) 膵神経内分泌腫瘍、および 2) 膵嚢胞があり⁴、下記のようにそれぞれ独立させた重症度判定基準を作成した。

膵神経内分泌腫瘍

PNET 0: 膵神経内分泌腫瘍を認めない。

PNET1: 膵神経内分泌腫瘍を認めるが経過観察で良く、日常・社会生活に支障なし。

PNET2: 膵神経内分泌腫瘍を認め、治療が必要である。日常・社会生活に問題ないか、軽度の支障あり。

PNET3: 膵神経内分泌腫瘍および遠隔転移を認め、治療が必要である。日常・社会生活に問題ないか、軽度の支障あり。

PNET4: 膵神経内分泌腫瘍および遠隔転移を認め、治療が必要である。日常・社会生活に支障が大きい。

当初は疾患の進行度を主体とした重症度判定基準を提案したが、治療の必要性和日常・社会生活への影響度を主体とした上記の形に修正した。

膵嚢胞

PC0: 膵嚢胞を認めない

PC1: 膵嚢胞を認めるも症状なし。日常・社会生活に支障なし。

PC2: 膵嚢胞により症状を認めるが、治療の必要がなく、日常・社会生活に支障は軽度である。

PC3: 膵嚢胞により腹痛などの症状や膵内外分泌機能低下を認め、治療が必要である。日常・社会生活に支障は軽

度である。

PC4: 膵嚢胞により腹痛などの症状や膵内外分泌機能低下を認め、治療が必要である。日常・社会生活に支障が大きい。

各臓器の診断基準を用いて VHL 病患者会への調査を実施し、この診断基準の妥当性がまず検証された。重症度は「4」が一つ、もしくは「3」が2つ以上を最重症として検討した。膵疾患に着目すると膵神経内分泌腫瘍においては「0」70%、「1」15%、「2」4%、「3」2%、「4」9%と殆どが膵神経内分泌腫瘍を認めないか、軽症患者であった。ただし重症者も少なからず存在することが判明した。膵のう胞では、「0」33%、「1」46%、「2」13%、「3」2%、「4」6%との結果であった。調査結果では、回答のあった46人中21人(45%)が最重症の判定となり、予想に反して重症者が多いことが判明した。理由として①患者主体の調査のため、このような結果になった可能性、②同時に複数の病変を有する患者が多く存在したと考えられ、最重症の基準を高く設定した方が良い可能性、など種々の要因が考えられる。次に医師主体で重症度判定を検証する目的で、調査票が平成25年度末までに各班員の施設に送付された。今後、調査票回収後に解析、患者主体による判定結果と比較検討し本重症度評価を検証する予定である。

3) インターネット会議 (3eConference) を用いたVHL病症例検討会

<平成24年9月27日>

症例1: 37歳、女性。多発性膵嚢胞に対する方針と左腎腫瘍の治療方針と時期について

討議された。症例2: 15歳、女性。これまでに2回小脳血管芽手術の既往あり。頸髄C3/4、頭蓋頸髄移行部の腫瘍に対する手術時期と、他臓器のスクリーニング時期について討議が行われた。

<平成24年12月26日>

症例1: 36歳、女性。両側腎癌に対し、右腎部分切除術+腫瘍核出術、焼灼術、左腎腫瘍核出術、焼灼術施行。右腎背側に認められる緩徐に増大する腫瘍性病変の治療方針について討議された。

症例2: 33歳、男性。小脳血管芽腫摘出術、左腎癌手術、腎嚢胞に対する手術の既往あり。腎癌・腎嚢胞に対する方針と脊髄と頭蓋頸椎移行部血管芽腫に対する治療方針が討議された。

症例3: 23歳、女性。母親がVHL病と診断された際に遺伝相談を受け、VHL病と診断。右腎癌、右副腎領域の腫瘍、腎動脈下の傍大動脈領域の腫瘍についての治療方針が討議された。

<平成25年7月22日>

症例1: 30歳、男性。小脳血管芽腫と診断されたことを契機に、全身検索にて膵のう胞を指摘。今後の経過観察について討議され、①膵嚢胞性腫瘍の鑑別②精巣上体に異常がないかの検査③褐色細胞腫のスクリーニングの必要性が提案された。

<平成25年11月13日>

症例1: 58歳、女性。両側褐色細胞腫、網膜血管腫、小脳血管芽腫延髄に血管腫の既往有り。今回、膵頭部腫瘍(直径2cm以上)、左腎下極に大きな腫瘍あり。右腎下極に3-4cmの腫瘍が指摘された。膵腫瘍の鑑別、膵腫瘍手術術式、腎癌手術方針などについて討議が行われた。

症例2：18歳、女性。多発性小脳血管芽腫の既往有、腓嚢胞、副腎嚢胞、血管芽腫を経過観察中。経過観察されていた右卵巣嚢腫の増大に対し治療方針について討議が行われた。

<平成25年12月19日>

症例1：27歳、女性。脳室血管芽腫摘出術、両側腎癌に対するRFA、脊髄血管芽腫摘出術、両側腎癌に対する凍結療法既往有り。右副腎に褐色細胞腫を認め、鏡視下右副腎摘出術(部分切除)施行。手術時期と術式、他の治療法について討議された。

症例2：28歳、男性。小脳血管芽腫、網膜血管腫、腓頭部腫瘍(2cm)、右腎腫瘍、精巣上体腫瘍あり。小脳腫瘍術後、腓腫瘍核手術後にPNETと診断。右腎腫瘍核出術+のう胞焼灼術、網膜血管腫に対するレーザー治療が行われた経緯の紹介があった。PNETに対する核出術、腹腔鏡下手術の可能性などについて討議された。

<平成26年2月27日>

症例1：PNET術後の肝転移再発の患者で、徐々に増大傾向にあった。自覚症状はないが術後病理所見でKi-67指数5%とNET G2であり分子標的薬の適応と考えられた。

D. 考察

VHL病は難治性疾患であり、種々の腫瘍性疾患を併発する。同時に複数の腫瘍に罹患することも稀ではなく、治療に難渋し日常・社会生活に支障が出る患者も認められる。平成24年度までに本邦における診療ガイドライン、患者向けのハンドブック作成を行い、平成24年度では更にVHL病の病態を疾患ごとではなく包括的に捉えるために重症度判定基準が提唱され作成された。作成の過程に提唱された問題点としては、1)

重症度判定は一定期間もしくは、治療後に見直しを行うか、2) 腓嚢胞や網膜血管腫などの生命予後に直接かわらない疾患の重症度分類と、腎癌や褐色細胞腫などを同等に扱ってもよいのか、などが挙げられた。平成25年度に、これらの重症度分類について本邦VHL病患者会に協力を依頼し調査を行ったところ、腓神経内分泌腫瘍患者については1割弱重症例が認められ、全体でも予想以上に最重症例が多い結果となった。この要因としては、1) 患者の主観的な評価であったこと。「日常・社会生活における支障」の評価において医療者と患者間で捉え方が異なる可能性、2) 複数の病変を1人の患者が有することが多いため、現在の判定基準では重症例が増える結果となった可能性などが挙げられる。現在、医師主体による判定を行い現行基準の再評価を行っており、今後の検討が待たれるところである。

一方、インターネットによる症例カンファレンスは、平成24-25年度も引き続き行われた。いずれも複数の臓器にわたって疾患を持ち単一診療科で治療方針を決定することが難しい症例であった。複数の異なった領域の専門家によるインターネットカンファレンスは、VHL病患者の診療において非常に有用であり、複数の診療科を患者が受診する必要がなかった。一医療施設にすべての領域の専門医を備えているところは決して多くなく、VHL病患者にとって理想的な診療体系の一つとみなされ、今後も継続すべきと考えられる。

E. 結論

本研究班で平成24-25年度に行ってきた研究内容について報告した。重症度判定基

準については更なる検証が必要であり、症例検討会も継続が望まれる。

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) 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.* 16(36):4515-8, 2010
- 3) 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・リンドウ病ガイドブック. 2011年、中外医学者 (東京)
- 4) Igarashi H, Ito T, Nishimori I, Tamura K, Yamasaki I, Tanaka M, Shuin T. Pancreatic involvement in the Japanese patients with von Hippel-Lindau disease: results of a nationwide survey. *J Gastroenterol.*

49(3):511-6, 2014

G. 研究発表

論文発表

外国語論文

- 1) Igarashi H, Ito T, Nishimori I, Tamura K, Yamasaki I, Tanaka M, Shuin T. Pancreatic involvement in the Japanese patients with von Hippel-Lindau disease: results of a nationwide survey. *J Gastroenterol.* 49(3):511-6, 2014

学会発表

- 1) Igarashi H, Ito T, Nishimori I, Tamura K, Yamasaki I, Tanaka M, Jensen RT, Shuin T. Preliminary Results of a Nationwide Survey of Pancreatic Neuroendocrine Tumors in von Hippel-Lindau Disease in Japan. 10th Annual ENTETS Conference, 2013. Barcelona

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

4. 特許取得 該当なし
5. 実用新案登録 該当なし
6. その他 該当なし

〔IV〕

研究成果の刊行に関する 一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

和文書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
執印太郎、田 村賢司、井上 啓史、山崎一 郎	Von Hippel-Lindau 病	古江増隆	皮膚科臨床アセット 15. 診療最前線 母斑と母斑症	中山書店	東京	2013	276-282

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohka F, <u>Natsume A</u> , et al.	Quantitative metabolome analysis profiles activation of glutaminolysis in glioma with IDH1 mutation.	Tumour Biol		in press	2014
Kase S, <u>Ishida S</u>	Retinal Capillary Hemangioma in von Hippel-Lindau Disease: Current Concept, Diagnosis and Managements	J Transl Med Epidemiol	2(1)	1010	2014
<u>Kanno H</u> , Higashida T, Kubo A	Role of the von Hippel-Lindau Tumor Suppressor Protein in Neuronal Differentiation of Somatic Stem Cells and its Application to Neuronal Regeneration: A Review	J Transl Med Epidemiol	2(1)	1013	2014
<u>Yao M</u> , <u>Shinohara N</u> , <u>Yamasaki I</u> , <u>Tamura K</u> , <u>Shuin T</u>	von Hippel-Lindau Disease-Associated Pheochromocytoma: Epidemiology, Clinical Characteristics, and Screening and Surveillance Protocols in Japan	J Transl Med Epidemiol	2(1)	1014	2014
<u>Shinohara N</u> , <u>Shuin T</u>	Clinicopathological features and prognosis of renal cell carcinoma in Japanese patients with von Hippel-Lindau disease.	J Transl Med Epidemiol	2(1)	1017	2014
<u>Shuin T</u> , et al.	A Proposed Clinical Grading System to Define Impaired Organ Function and Quality Of Life in Patients with von Hippel-Lindau (VHL) Disease in Japan	J Transl Med Epidemiol	2(1)	1018	2014
<u>Igarashi H</u> , <u>Ito T</u> , <u>Nishimori I</u> , <u>Tamura K</u> , <u>Yamasaki I</u> , <u>Tanaka M</u> , <u>Shuin T</u> .	Pancreatic involvement in the Japanese patients with von Hippel-Lindau disease: results of a nationwide survey.	J Gastroenterol	49(3)	511-6	2014
Kanno H, Shuin T, et al.	Clinical features of patients bearing central nervous system hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease.	Acta Neurochir	155(1)	1-7	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kanno H, Kubo A, Yoshizumi T, Mikami T, Maegawa J.	Isolation of multipotent nestin-expressing stem cells derived from the epidermis of elderly humans and TAT-VHL peptide-mediated neuronal differentiation of these cells.	Int J Mol Sci	14	9604-9617	2013
Kanno H, et al.	The VHL tumor suppressor protein regulates tumorigenicity of U87-derived glioma stem-like cells by inhibiting the JAK/STAT signaling pathway.	Int J Oncol	42(3)	881-886	2013
Ando H, Natsume A, et al.	A hypoxia-inducible factor (HIF)-3 α splicing variant, HIF-3 α 4 impairs angiogenesis in hypervascular malignant meningiomas with epigenetically silenced HIF-3 α 4.	Biochem Biophys Res Commun	433(1)	139-44	2013
中村 英夫, 倉津 純一, 執印 太郎	VHL病に伴う中枢神経系血管芽腫	脳神経外科ジャーナル	22(1)	52-61	2013
執印太郎、篠原信雄、矢尾正祐、他	von Hippel-Lindau病全国疫学調査における腎癌の臨床的解析	日本泌尿器科学会雑誌	103	552-556	2012
執印太郎、矢尾正祐、篠原信雄、他	von Hippel-Lindau病に伴う褐色細胞腫の特徴：全国疫学調査とその解析結果	日本泌尿器科学会雑誌	103	557-561	2012
菅野 洋	家族性脳腫瘍の基礎と臨床	BRAIN and NERVE—神経研究の進歩	64	557-564	2012

[V]

研究成果の刊行物・別刷

von Hippel-Lindau 病

はじめに

*1 OMIM 193300

- ① von Hippel-Lindau 病*1は常染色体優性遺伝性疾患で、多臓器に腫瘍と嚢胞を多発する。網膜血管腫、中枢神経系血管芽腫、膵神経内分泌腫瘍、膵嚢胞、副腎褐色細胞腫、腎細胞癌、腎嚢胞、精巣上体嚢胞腺腫、女性で子宮広間膜嚢腫、内耳リンパ嚢腫などが報告されている。
- ② 歴史的に、ドイツの眼科医 Eugen von Hippel が網膜の多発血管腫の家族例に注目して19世紀末から20世紀初頭に報告し (von Hippel, 1895¹⁾, 1904²⁾), スウェーデンの神経病理医 Arvid Lindau は、網膜、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 (Lindau, 1926³⁾, 1927⁴⁾)。この2医師の名称より、von Hippel-Lindau 病と命名された (Melmon ら, 1964⁵⁾; Lamiell ら, 1989⁶⁾)。
- ③ 家系の連鎖解析により、ヒト3番染色体短腕上に原因遺伝子の局在を推定し (Seizinger ら, 1988⁷⁾)、5年後にアメリカ NIH/NCI のグループが positional cloning 法により3番染色体短腕 3p25 の領域に原因遺伝子を同定し、von Hippel-Lindau 病 (VHL) 遺伝子として1993年に報告した (Latif ら, 1993⁸⁾)。
- ④ 国内調査の結果では約260家系が存在し、1,000人弱の患者がいることが推測されている。

発症頻度と診断基準

- ① 欧米の調査では100万人に1家系、または3.8万人に1人の頻度で存在するとされる。診断基準と発症する臓器は■のようになっている。
- ② 発症するほとんどの腫瘍に性差はない。

病因・病態

- ① VHL 遺伝子により転写、翻訳される VHL 蛋白は正常酸素圧下では E3 ubiquitin ligase 複合体として転写因子 HIF (hypoxia-inducible factor