

VHL 病及び多発性内分泌腫瘍症の診療標準化と患者支援、新たな治療法開発の研究班

研究代表者

執印 太郎 高知大学教育研究部医療学系泌尿器科学

研究分担者

寶金 清博 北海道大学大学院医学研究科脳神経外科学分野
西川 亮 埼玉医科大学国際医療センター脳神経外科
夏目 敦至 名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科
倉津 純一 熊本大学大学院生命科学研究部脳神経外科学
齊藤 延人 東京大学医学部脳神経外科
篠原 信雄 北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科
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
米谷 新 埼玉医科大学医学部眼科
福島 敦樹 高知大学教育研究部医療学系眼科学
石田 晋 北海道大学大学院医学研究科眼科学分野
西森 功 西森医院
伊藤 鉄英 九州大学大学院病態制御内科学
田村 和朗 近畿大学理工学部生命科学科遺伝医学
長谷川 奉延 慶應義塾大学医学部小児科学
中村 英二郎 京都大学医学研究科メディカルイノベーションセンター
悪性制御研究ラボ

研究協力者

若林 俊彦 名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科
寺坂 俊介 北海道大学病院脳神経外科
五十嵐 久人 九州大学病院臨床教育研修センター
中村 英夫 熊本大学大学院生命科学研究部脳神経外科学
中富 浩文 東京大学医学部脳神経外科
武笠 晃丈 東京大学医学部脳神経外科
高柳 俊作 東京大学医学部付属病院輸血部
山崎 一郎 高知大学医学部附属病院手術部

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、睪臓の神経内分泌腫瘍・嚢胞、副腎褐色細胞腫、腎臓の腫瘍・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^{1, 2)}。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^{3, 4)}。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^{5, 6)}。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⁷⁾。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⁸⁾。



Eugen von Hippel



Arvid Lindau

参考論文

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っており(1-hit)、その後対立 allele に体細胞変異(somatic mutation)が起こることによって(2-hit)、遺伝子機能が完全に消失する。一方、散发例の腎腫瘍などでも 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¹⁾。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^{2, 3)}。

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 α 、 β の 2 つの構造機能領域(domain)からなり、 α -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⁴⁻⁶⁾。もう一方の β -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 α である。転写因子 HIF は HIF α と HIF β の 2 分子のヘテロ複合体を形成し、さらに HIF α 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 α は正常酸素圧状態では HIF prolyl hydroxylase(HPH)によりプロリン残基(HIF1 α では 402、564 番、HIF2 α 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 α 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^{7, 8)}。一方、低酸素状態では HIF α のユビキチン化と分解が抑制され、HIF α は核内に移行し HIF β 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⁹⁾。

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⁹⁻¹²⁾。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 α 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腎腫瘍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機構、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^{13, 14)}。

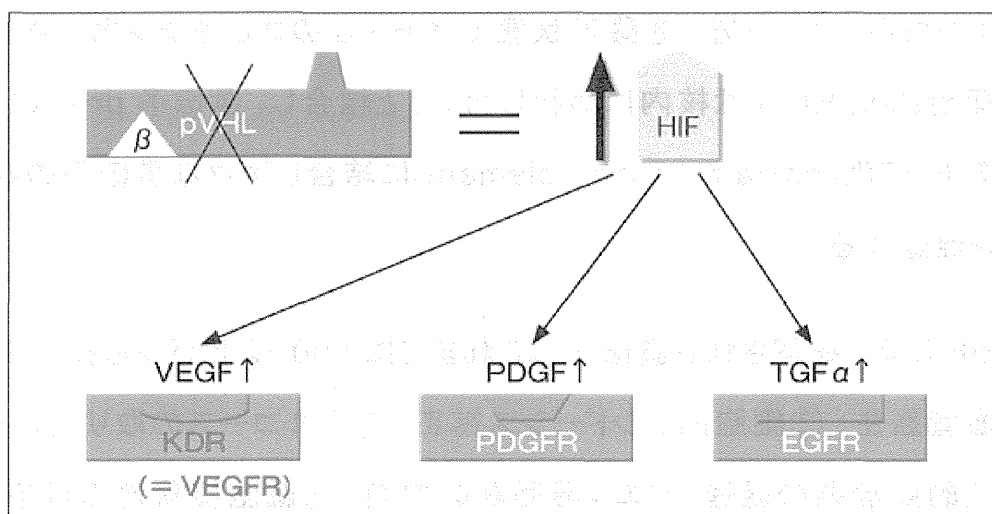


図 2-1 VHL 病における腫瘍発症の機構

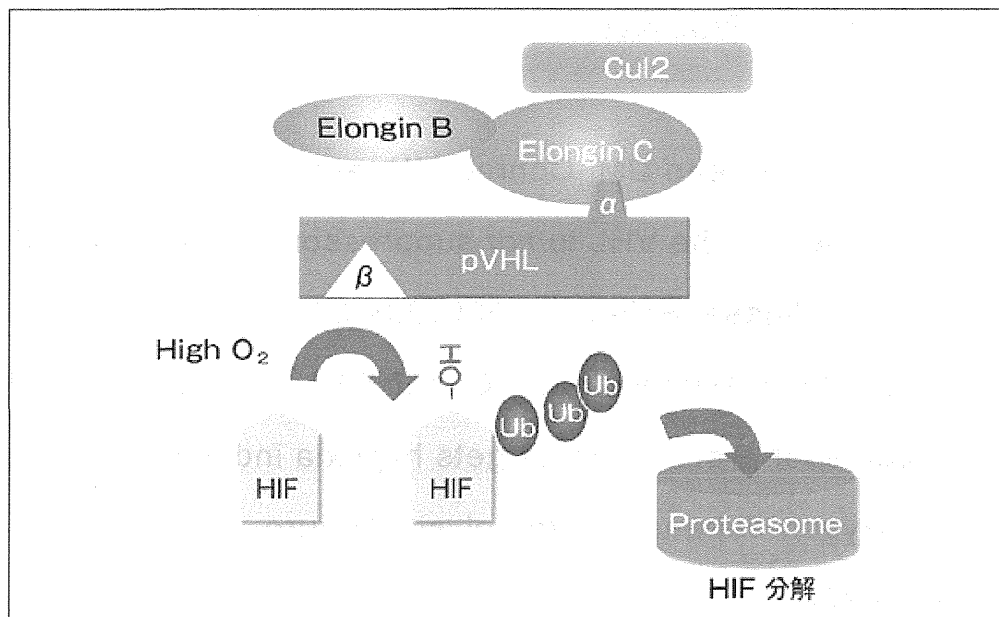


図 2-2 VHL 蛋白の複合体による HIF の分解

参考論文

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 O₂ 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 O₂ 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: O₂ 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、腭嚢胞、腭神経内分泌腫瘍、腎嚢胞、腎腫瘍、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。腎腫瘍と腭神経内分泌腫瘍は、多発性かつ再発性である。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
腭	嚢胞	13-80	17-61
	神経内分泌腫瘍	16-68	8-17
腎	嚢胞	15-	60-80
	腫瘍	20-60	25-50
副腎パラガングリオン	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

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)¹⁾

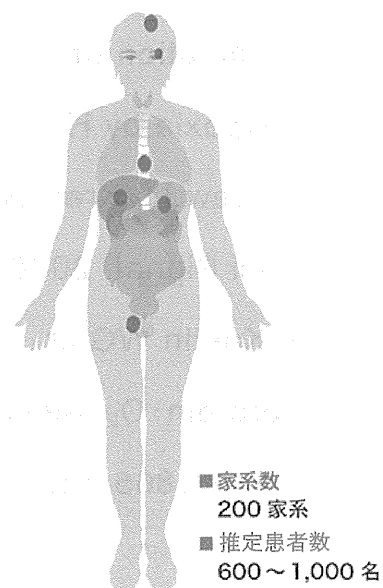


図 3 VHL 病で腫瘍が発症する臓器と頻度
●: 発症部位

参考論文

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、内耳リンパ嚢腫、腎腫瘍、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. 腎腫瘍
 - 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
 - e. 内耳リンパ嚢腫

③ 遺伝子検査陽性 (遺伝子診断で VHL 遺伝子異常が確認された場合)

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 病で見られる病変が 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 病で見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ように変わってきている^{1, 2)}。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。

参考論文

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	腎腫瘍	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)¹⁾

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 型のなかでも腎腫瘍発症の有無でさらに 2 型 A(腎腫瘍なし)、2 型 B(腎腫瘍あり)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。

参考論文

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)。

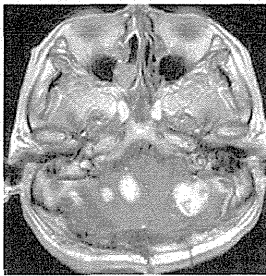


図 6-1a 小脳血管芽腫
VHL 病の多発性小脳血管芽腫。
ほぼ均一で著明な造影効果を認める。

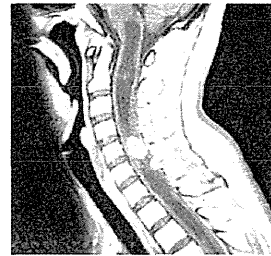


図 6-1b 脊椎血管芽腫
脊髄空洞症様嚢胞を伴った脊髄血管芽腫。

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。

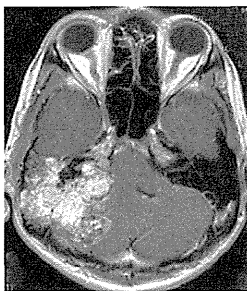


図 6-2 内耳リンパ嚢腫
側頭骨から後頭蓋窩内に進展した大きな内耳リンパ嚢腫。

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

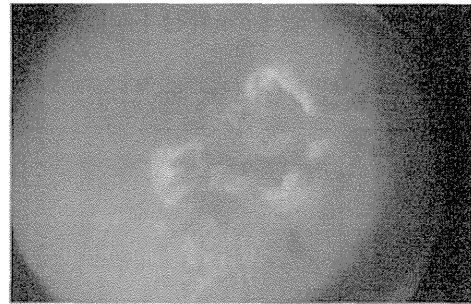


図 6-3b 網膜血管腫(治療前)
血管腫より出血を認める。



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腫瘍
1 回の腹部臓器の CT または MRI で診断可能。

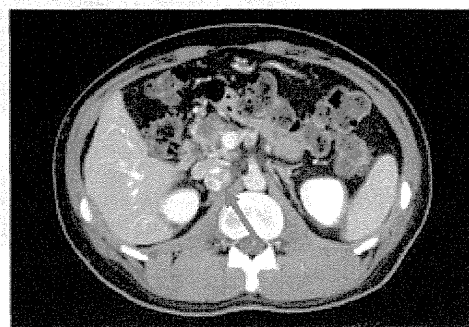


図 6-4b VHL 病に発生した傍神経節腫瘍(パラグングリオーマ)
パラグングリオーマ(↑)が背側より下大静脈を圧排している。

5. 腎腫瘍

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
両腎の腫瘍と左腎の嚢胞を認める。

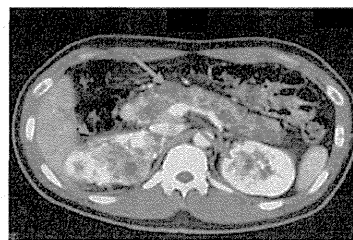


図 6-5b 両腎腫瘍と膵嚢胞の合併例
主訴血尿、青矢印:膵嚢胞 赤矢印:腎腫瘍

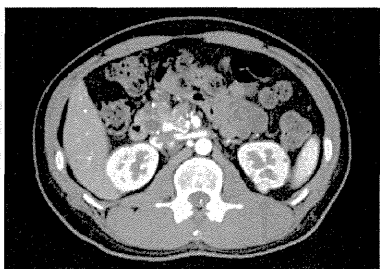


図 6-5c 腎腫瘍初期
左腎の背側に小腫瘍を認める(↑)



図 6-5d 腎腫瘍初期
右腎の腹側に小腫瘍を認める(↑)

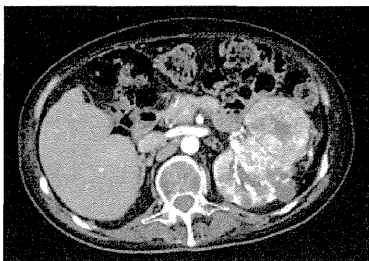


図 6-5e 左腎腫瘍と腎嚢胞の合併例

6. 膵嚢胞

腎腫瘍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)。

腎腫瘍の診断の際の造影 CT で同時に診断することが望ましい。

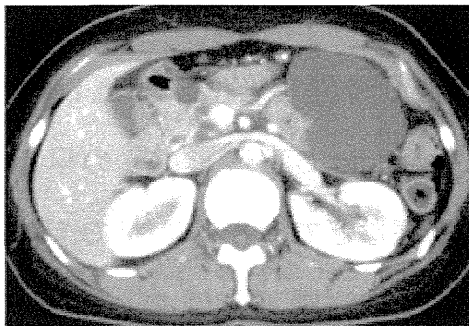


図 6-6a 膵臓に大小の嚢胞性病変が多発している。

(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)

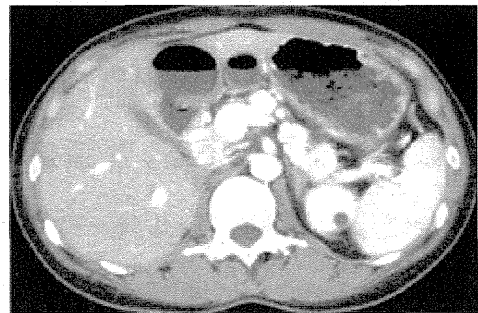


図 6-6b 膵臓に造影早期に濃染される多発性の腫瘍病変を認める。

(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)