

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
 総括研究報告書

多彩な内分泌異常を生じる遺伝性疾患（多発性内分泌腫瘍症およびフォンヒッペル・  
 リンドウ病）の実態把握と診療標準化の研究

研究代表者 櫻井晃洋 札幌医科大学医学部教授

**研究要旨**  
 内分泌疾患はホルモンの多彩な作用によってさまざまな臨床症状を呈する。特に  
 遺伝性内分泌臓器に発生する遺伝性腫瘍の場合は、臨床症状の多彩さと再発率の  
 高さゆえに患者に多大な身体的負担を課すことになる。本研究ではこうした疾患  
 のうち多発性内分泌腫瘍症1型（MEN1）、2型（MEN2）、およびフォンヒッペ  
 ル・リンドウ病（VHL）について、その実態把握と診療の標準化、診療水準の向  
 上を目指した研究を行った。

研究分担者氏名・所属機関名および所属機関における職名

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	櫻井晃洋	札幌医科大学 遺伝医学	教授
研究分担者	今井常夫	国立病院機構東名古屋病院	病院長
	内野眞也	野口病院 外科	部長
	岡本高宏	東京女子医科大学 外科学	教授
	小杉眞司	京都大学大学院医学研究科	教授
	鈴木眞一	福島県立医科大学 甲状腺内分泌学	教授
	執印太郎	高知大学	理事
	篠原信雄	北海道大学 腎泌尿器外科学	教授
	矢尾正祐	横浜市立大学 泌尿器科学	教授
	菅野 洋	国際医療福祉大学熱海病院 脳神経外科学	教授
	寶金清博	北海道大学 脳神経外科学	教授
	西川 亮	埼玉医科大学国際医療センター 脳神経外科学	教授
	夏目敦至	名古屋大学 脳神経外科学	准教授
	中村英夫	熊本大学 脳神経外科学	講師
	福島敦樹	高知大学 眼科学	教授
	伊藤鉄英	九州大学 病態制御内科学	准教授
	田村和朗	近畿大学 理工学部生命科学科	教授
	長谷川奉延	慶應義塾大学 小児科学	教授
	斉藤延人	東京大学 脳神経外科学	教授
	中村英二郎	京都大学 メディカルイノベーションセンター	特定准 教授

## A. 研究目的

多発性内分泌腫瘍症 (MEN) 及びフォンヒッペル・リンドウ病 (VHL) は複数の内分泌臓器に異時性に良性、悪性の腫瘍や機能異常が多発する常染色体優性遺伝性疾患であり、ホルモンの多彩な作用によってさまざまな臨床症状を呈する。MEN1, MEN2およびVHLの原因遺伝子は明らかにされているが、変異によって特定の臓器にのみ病変が発生する理由や一部の病変が悪性化する機序についてはいまだ不明な点が多い。現在のところ本症の腫瘍発生や増殖を阻止する方法は存在せず、治療の原則は定期検査により病変を早期に発見し、外科的治療を行うことにとどまる。しかし罹患臓器が多岐にわたるため、患者は度重なる手術が必要となり、負担が大きい。本疾患群は稀少疾患であるため多くの医師にとって症例経験が少なく、標準的医療の指標を明示することや本症に関する紹介や相談の場を明らかにすることが求められる。また、これらの疾患は、多診療科の横断的な診療が必要なこともあり、診療ネットワークが不可欠となる。本研究ではこれらの疾患の診療実態把握とともに、診療・研究連携体系を確立し、一般医療者への診療支援をおこなうとともに、患者が適切な診断治療を受けられるよう医療支援することを目的とした。

## B. 研究方法

上記研究目的に記載した個々の目標をいくつかのカテゴリーにまとめ、以下に具体的な研究方法を述べる。

MEN, VHL の両者について、①遺伝学的検査の実施、②診療ガイドラインの改訂、③症例登録、④医療関係者向けの情報提供と問い合わせ対応、⑤患者・家族、一般市民に対する啓発活動、を行った。

①遺伝学的検査について、MEN1 は主に先進医療として野口病院において、VHL は研究協力として高知大学において実施した。

MEN2の原因遺伝子であるRETについては、これまではMEN1と同様に野口病院で解析を行っていたが、甲状腺髄様癌に対する

RET 遺伝学的検査が保険収載されたことから、今後の解析機会は減っていくと予想される。

②診療ガイドラインはVHLに関しては以前に公開した内容の再検討を行い、大きな変更は不要であると判断したが、分子標的薬の導入など、標準治療の内容が変わっていく可能性が高いため、情報収集を続けることとした。MEN1, MEN2 については、個々の病変からこれら疾患を診断するためのフローチャートについて、改訂作業を継続している。

③症例登録は、MEN, VHL のいずれにおいても、平成 27 年度以降、運用資金の問題から新規の症例登録が困難な状態となっていたが、これを再開すべく、病態登録の統一化を図るためにチーム内で可能な範囲内でのデータ収集を開始継続した。

④すでに制作・公開しているホームページについて、継続的に管理更新を行った。特に保険診療となったRET 遺伝学的検査が国内のどの医療機関においても適切に実施されるよう、MEN2 とRET 遺伝学的検査に関する説明資料や同意書の作成を行った。作成した資料および同意書は日本家族性腫瘍学会のホームページに掲載し、学会誌等でも紹介した。

⑤VHL, MEN それぞれに患者・家族会があり、それらの会合において、最新の情報を紹介した。

## 倫理面への配慮

本研究では患者の臨床情報が医療機関の枠組みをこえて収集されるため、個人情報保護は細心の注意を払っている。研究の内容については、札幌医科大学医倫理審査委員会に対して倫理審査申請を行い、承認を得ている。また、生じうる倫理的問題については、分担研究者の小杉が必要に応じて対応している。

## C. 研究結果

上記研究目的に記載した個々の目標について、以下の成果を得た。

### 1) 遺伝学的検査の実施

平成 28 年度において、MEN1 遺伝学的検査を 30 例、RET 遺伝学的検査を 15 例に対して行った。遺伝性と判明した症例については、

サーベイランスとともに心理的な支援も行いながら、疾患への理解が得られるよう患者および家族への働きかけに力を入れた。RET 遺伝学的検査については平成 28 年度診療報酬改定によって保険収載がなされたことから、今後本研究班において解析を実施する機会はなくなっていくと考えられる。

## 2) 診療ガイドライン改訂

先行研究班では個々の病変から MEN1 および MEN2 を診断するためのフローチャートを作成、公開したが、その後蓄積されたデータや遺伝学的検査をめぐる状況の変化(甲状腺髄様癌に対する RET 遺伝子の保険収載)などを踏まえ、また診断のピットフォールとなる点を追記するなど、MEN 臨床の経験が豊富でない医療者にも分かりやすいアルゴリズムとなるよう改訂作業を行った。作業は現在も継続しており、平成 29 年度中に関連学会の承認を得た上で公開する予定である。VHL については、各病態担当研究者・遺伝に関する研究者に対して過去に作成した VHL 病診療ガイドラインの見直しを依頼し、必要に応じての改訂を行った。その結果では大きな点での改訂はなかった。今後、逐次、関係学会での承認を得られるように研究を進める。

## 3) 症例登録

MEN, VHL のいずれにおいても、平成 27 年度以降、運用資金の問題から新規の症例登録が困難な状態となっていたが、これを再開すべく、病態登録の統一化を図るためにチーム内で可能な範囲内でのデータ収集を開始継続した。現在、統一的なフォーマットなどを含めて検討中である。ただし、この作業は個人情報をも特定されることが無いようにするため慎重に行う必要があると考えている。

## 4) 診療に関する情報提供と問い合わせ対応

保険診療となった RET 遺伝学的検査が国内のどの医療機関においても適切に実施されるよう、MEN2 と RET 遺伝学的検査に関する説明資料や同意書の作成を行った。作成した資料および同意書は日本家族性腫瘍学会のホームページに掲載し、学会誌等でも紹介した。

また主に札幌医科大学、信州大学、京都大学、野口病院、高知大学、横浜市立大学において、MEN および VHL に関する問い合わせに対応できる体制を整備した。本年度は特に医療関係者から、保険診療としての RET 遺伝学

的診断の運用法、遺伝学的検査の対象、遺伝学的検査結果の解釈についての問い合わせが多かった。また、MEN および VHL に関わる診療科の専門医への紹介も積極的に行っており、九州地区では本疾患に関与する専門医が集まり家族性腫瘍についての情報交換を行った。MEN および VHL に関する問い合わせは年々増加しており、このことは本研究班の活動により国内での MEN/VHL に対する認識が着実に浸透してきていることを示す。

## 6) 患者・家族、一般市民啓発

MEN, VHL のいずれも患者・家族会があり、それぞれに情報共有や市民啓発の活動を行っており、本研究班はこれらの活動を支援している。遺伝性疾患である点での病態の説明、厚労省の難病に対する取り扱い、最新の診断法および治療法などについて情報を提供するとともに、精神的な面での支援を行い生活支援の基盤の確立を計るべく以前から継続的に活動を行っている。平成 28 年度は以下の日程で勉強会を開催した。

平成 28 年 4 月 16 日 松本市

平成 28 年 9 月 17 日 福島市

平成 28 年 10 月 29 日 札幌市

## D. 考察

MEN および VHL は複数の内分泌臓器に腫瘍や過形成を生じる疾患であり、MEN ではさらに発症病変の組合せにより MEN1 と MEN2 に分類されている。MEN1, MEN2, VHL はそれぞれ 3-4 万人にひとり程度の罹病率と推定されているが、実際に診断が確定している患者はそれよりかなり少ないと思われる。その理由としては、内分泌疾患の多くが特徴的な臨床症状を呈さず、症候の治療のみに終始してその背景にある内分泌疾患の診断治療に至らない症例が少なくないこと、多臓器にまたがる複数の病変の確認をもって臨床的に診断が可能となることから、初発病変の診断の際に適切な全身検索がなされないこと、また家族歴聴取が十分に行われなかったために家系内に罹患者がいてもその情報が患者の早期発見に生かされないこと、などが考えられる。

これらの疾患はそれぞれ別個の原因遺伝子の変異によるが、いずれも常染色体優性遺伝性疾患であり、病変の新規発症と再発は一

生涯にわたって続く。このため、早期発見のための検査、新規発症・再発病変に対する治療が繰り返される。患者のほとんどは複数回の外科治療やそれに引き続く内科治療が必要で、QOLに大きな影響を与える。一般医療者における本疾患群の認知度はいまだ十分といえない。また多診療科の横断的な診療が必要となることから、医療者側では特別な診療体制を作って診療を行わないと一生涯でのQOLを保てるような適切な診断治療は不可能である。現在もまだ適切な診断治療を受けられないままになっている患者は少なくないと考えられ、すべての患者が良好なQOLを保てるようにするためには本研究班の活動は大きな使命を担っていると言える。

本研究班ではさまざまな活動を行っているが、その基本にある理念は「ネットワーク」である。稀少疾患の情報を適切に収集・解析し、そこから信頼できるエビデンスを導きだし、すべての医療者が参照できるような標準的医療の形を提示できること、すべての患者が等しく質の高い医療を受けられるようにすること、これらの実現のためには多くの医療者、多くの医療機関が協同するネットワークが不可欠である。

ネットワークには「情報」のネットワーク、「診療」のネットワーク、「研究」のネットワーク、「人材」のネットワークが想定される。本研究班は先行研究の時期から継続して、「情報」のネットワークとしての患者データバンクの構築と解析や遺伝学的検査の実施、診療指針の作成を進めてきた。「診療」のネットワークとしては、診療実態調査とともに、地区ごとの診療のハブ&スポーク化を進めている。「研究」のネットワークとしては、本症の発症機序を明らかにし、有効な治療法、病因に即した有効な治療薬の開発のための基礎研究の推進を目的として、患者から提供された末梢血より細胞株を樹立し、多くの研究者が利用できるようにしてきた。「人材」のネットワークとしては、特に患者・家族のネットワーク化支援をここで強調しておく。本研究班では患者調査のほか、患者会の活動の支援、さらに一般市民も対象とした勉強会などを開催し、本症の認知度を高めるよう努めてきた。

本研究班の成果によって、将来の本症患者に対するよりよい医療の提供を可能とすべく、次年度以降も引き続き精力的に研究活動を続けていく所存である。

## E. 結論

本研究班での活動により、着実にMENおよびVHLの診療に対する認識が浸透しつつある。一方で、新たな治療薬の出現や検査の保険収載など、最新の動向については、まだ医療関係者に十分周知されているとはいえない。これを踏まえ、今後もより多くの医療者・医療機関に対し、学会や講演等で情報を伝え、様々な医療機関とのネットワークの構築に努めていく必要がある。さらにこのネットワークを通じて、遺伝学的検査の適切な提供、検査結果の適切な解釈のもとに、患者一人一人に応じた医療を提供できるよう、患者だけでなく医療者への適切な情報提供も可能になると考える。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1) 論文発表

1. Muro S, Tabara Y, Matsumoto H, Setoh K, Kawaguchi T, Takahashi M, Ito I, Ito Y, Murase K, Terao C, Kosugi S, Yamada R, Sekine A, Nakayama T, Chin K, Mishima M, Matsuda F; Nagahama Study Group. Relationship Among Chlamydia and Mycoplasma Pneumoniae Seropositivity, IKZF1 Genotype and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in A General Japanese Population: The Nagahama Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Apr;95(15):e3371.
2. Kimura G, Kasahara M, Ueshima K, Tanaka S, Yasuno S, Fujimoto A, Sato T, Imamoto M, Kosugi S, Nakao K. Effects of atorvastatin on renal function in patients with dyslipidemia and chronic kidney disease: assessment of clinical usefulness in CKD patients with atorvastatin (ASUCA) trial. *Clin Exp*

- Nephrol. 2016 Jul 8.
3. Izuhara Y, Matsumoto H, Nagasaki T, Kanemitsu Y, Murase K, Ito I, Oguma T, Muro S, Asai K, Tabara Y, Takahashi K, Bessho K, Sekine A, Kosugi S, Yamada R, Nakayama T, Matsuda F, Niimi A, Chin K, Mishima M; Nagahama Study Group. Mouth breathing, another risk factor for asthma: the Nagahama Study. *Allergy*. 2016 Jul;71(7):1031-6.
  4. Tabara Y, Arai H, Hirao Y, Takahashi Y, Setoh K, Kawaguchi T, Kosugi S, Ito Y, Nakayama T, Matsuda F; Nagahama study group. The causal effects of alcohol on lipoprotein subfraction and triglyceride levels using a Mendelian randomization analysis: The Nagahama study. *Atherosclerosis*. 2016 Dec 22; 257:22-28.
  5. Matsumoto H, Izuhara Y, Niimi A, Tabara Y, Nagasaki T, Kanemitsu Y, Murase K, Oguma T, Ito I, Muro S, Sekine A, Matsuda F, Kosugi S, Nakayama T, Chin K, Mishima M; Nagahama Study Collaboration Group. Risks and Cough-Aggravating Factors in Prolonged Cough: Epidemiological Observations from the Nagahama Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Feb 10.
  6. Matsumoto T, Tabara Y, Murase K, Takahashi Y, Setoh K, Kawaguchi T, Muro S, Kadotani H, Kosugi S, Sekine A, Yamada R, Nakayama T, Mishima M, Matsuda F, Chin K. Combined association of clinical and lifestyle factors with non-restorative sleep: The Nagahama Study. *PLoS One*. 2017, 12(3):e0171849.
  7. Tabara Y, Arai H, Hirao Y, Takahashi Y, Setoh K, Kawaguchi T, Kosugi S, Ito Y, Nakayama T, Matsuda F; Nagahama study group. Different inverse association of large high-density lipoprotein subclasses with exacerbation of insulin resistance and incidence of type 2 diabetes: The Nagahama study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017, 127:123-131.
  8. Toriie S, Sugimoto T, Hokimoto N, Funakoshi T, Ogawa M, Oki T, Dabanaka K, Namikawa T, Sakurai A, Hanazaki K: Evaluation of the minimally invasive parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism: a retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)* 10: 42-47, 2016.
  9. Takano K, Ogasawara N, Matsunaga T, Mutai H, Sakurai A, Ishikawa A, Himi T: A novel nonsense mutation in the NOG gene causes familial NOG-related symphalangism spectrum disorder. *Hum Gen Variat Aug* 4;3:16023..
  10. Shiki M, Hida T, Sugano K, Kaneko R, Kamiya T, Sakurai A, Yamashita T: Muir-Torre syndrome caused by exonic deletion of MLH1 due to homologous recombination. *Eur J Dermatol* 27 : 54-58, 2017.
  11. Okumura F, Uematsu K, Byrne SD, Hirano M, Joo-Okumura A, Nishikimi A, Shuin T, Fukui Y, Nakatsukasa K, Kamura T. Parallel Regulation of von Hippel-Lindau Disease by pVHL-Mediated Degradation of B-Myb and Hypoxia-Inducible Factor  $\alpha$ . *Mol Cell Biol*. 36(12):1803-17, 2016.
  12. Kobayashi A, Takahashi M, Imai H, Akiyama S, Sugiyama S, Komine K, Saijo K, Takahashi M, Takahashi S, Shiota H, Sato N, Fujishima F, Shuin T, Shimodaira H, Ishioka C. Attainment of a Long-term Favorable Outcome by Sunitinib Treatment for Pancreatic Neuroendocrine Tumor and Renal Cell Carcinoma Associated with von Hippel-Lindau Disease. *Intern Med*. 55(6):629-34, 2016.
  13. Obara W, Karashima T, Takeda K, Kato R, Kato Y, Kanehira M, Takata R, Inoue K, Katagiri T, Shuin T, Nakamura Y, Fujioka T. Effective induction of cytotoxic T cells recognizing an epitope peptide derived from hypoxia-inducible protein 2 (HIG2) in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother*.

- 66(1):17-24, 2017.
14. Labrousse-Arias D, Martínez-Alonso E, Corral-Escariz M, Bienes-Martínez R, Berridy J, Serrano-Oviedo L, Conde E, García-Bermejo ML, Giménez-Bachs JM, Salinas-Sánchez AS, Sánchez-Prieto R, Yao M, Lasa M, Calzada MJ. VHL promotes immune response against renal cell carcinoma via NF- $\kappa$ B-dependent regulation of VCAM-1. *J Cell Biol.* 216(3):835-847, 2017.
  15. Ito H, Kondo K, Kawahara T, Kaneta T, Tateishi U, Ueno D, Namura K, Kobayashi K, Miyoshi Y, Yumura Y, Makiyama K, Hayashi N, Hasumi H, Osaka K, Yokomizo Y, Teranishi JI, Hattori Y, Inoue T, Uemura H, Yao M, Nakaigawa N. One-month assessment of renal cell carcinoma treated by everolimus using FDG PET/CT predicts progression-free and overall survival. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017 Mar 22. doi: 10.1007/s00280-017-3275-z. [Epub ahead of print]
  16. Ito H, Makiyama K, Kawahara T, Osaka K, Izumi K, Yokomizo Y, Nakaigawa N, Yao M. The impact of gender difference on operative time in laparoscopic partial nephrectomy for T1 renal tumor and the utility of retroperitoneal fat thickness as a predictor of operative time. *BMC Cancer.* 16(1):944, 2016.
  17. Bausch B, Wellner U, Peyre M, Boedeker CC, Hes FJ, Anglani M, de Campos JM, Kanno H, Maher ER, Krauss T, Sansó G, Barontini M, Letizia C, Hader C, Schiavi F, Zanoletti E, Suárez C, Offergeld C, Malinoc A, Zschiedrich S, Glasker S, Bobin S, Sterkers O, Ba Huy PT, Giraud S, Links T, Eng C, Opocher G, Richard S, Neumann HP; International Endolymphatic Sac Tumor (ELST) Consortium.. Characterization of endolymphatic sac tumors and von Hippel-Lindau disease in the International Endolymphatic Sac Tumor Registry. *Head Neck.* 38 Suppl 1:E673-9, 2016.
  18. Takayanagi S, Mukasa A, Tanaka S, Nomura M, Omata M, Yanagisawa S, Yamamoto S, Ichimura K, Nakatomi H, Ueki K, Aburatani H, Saito N. Differences in genetic and epigenetic alterations between von Hippel-Lindau disease-related and sporadic hemangioblastomas of the central nervous system. *Neuro Oncol.* 2017 Mar 30. doi: 10.1093/neuonc/nox034. [Epub ahead of print]
  19. 櫻井晃洋, 山崎雅則: MEN1 に伴う膵消化管 NET. *消化器内視鏡* 28: 1894-1900, 2016.
  20. 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症 1 型 (MEN1). *肝胆膵* 72: 951-959, 2016.
  21. 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症の遺伝子診断の現状と問題点. *内分泌・糖尿病・代謝内科* 42: 212-217, 2016.
  22. 櫻井晃洋: 遺伝性甲状腺癌. *医学のあゆみ* 260: 785-790, 2017.
  23. 櫻井晃洋: 神経内分泌腫瘍と遺伝性疾患. *腫瘍内科* 19: 291-296, 2017.
  24. 櫻井晃洋: 遺伝医療部門の役割—診療, 研究の支援と連携—. *臨牀小児医学* 64: 3-6, 2017.
- 2) 学会発表
1. 櫻井晃洋: 遺伝子診断とその対応. 第89回日本内分泌学会学術総会 シンポジウム23「神経内分泌腫瘍の診断と治療 現状と課題」京都, 2016年4月21-23日
  2. 堀内喜代美, 岡本高宏, 櫻井晃洋, 鈴木眞一, 今井常夫, 内野眞也, 小杉眞司, 河本泉, 山田正信, 梶博史, 福嶋義光, 今村正之: 多内分泌腺腫瘍症 (MEN) 1型における原発性副甲状腺機能亢進症 (PHPT) の治療の現状. 第28回日本内分泌外科学会総会 パネルディスカッション「多発性内分泌腫瘍症の診断と治療」横浜 2016年5月26-27日
  3. 櫻井晃洋: 遺伝性内分泌腫瘍—最近の話題. 第22回日本家族性腫瘍学会学術集会 教育セッション 松山 2016年6月3-4日
  4. 櫻井晃洋: 遺伝性NET—どうやって見つけるか, 見つけたらどうするか—. 第7回 Tohoku-NET WORK 福島, 2016年6月18

- 日
5. 櫻井晃洋: 遺伝性腫瘍診療の重要性—遺伝性内分泌腫瘍を例に. 第14回日本臨床腫瘍学会学術集会 シンポジウム「エビデンスに基づく遺伝性腫瘍診療の現状と課題」神戸, 2016年7月28-30日
  6. 櫻井晃洋: 遺伝性腫瘍に対する分子標的薬. 日本薬物動態学会第31回年会 日本薬物動態学会・日本人類遺伝学会合同シンポジウム「薬理遺伝学の臨床応用～現状と未来への展望～」松本, 2016年10月13-15日
  7. 櫻井晃洋: MENに伴う副腎病変および褐色細胞腫について. 第26回臨床内分泌代謝Update Update「MENを含む副腎疾患の病態と臨床: 遺伝子からみた最近の進歩」さいたま, 2016年11月18-19日
- H. 知的所有権の取得状況  
該当なし