

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）
総合研究報告書

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
	南谷幹史	提供大学ちば総合医療センター 小児科学	病院教授
	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、遺伝学的検査の実施、診療ガイドラインの改訂、症例登録、医療関係者向けの情報提供と問い合わせ対応、患者・家族、一般市民に対する啓発活動、を行った。

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。

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、改訂作業を行った。

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のデータ収集を開始継続した。

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。

VHL, 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、個人情報の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。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と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關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。

5) MEN2 では甲状腺髄様癌に対する遺伝学的検査が保険収載となり、その実施機会が増えたとともに、この結果によって子どもの発症前診断が考慮される機会も増えた。この時に MEN2 の診療経験が深くない医療者でも適切に当事者への説明ができるよう、説明用資料を制作した。

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、29 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
平成 29 年 4 月 15 日 松本市
平成 29 年 10 月 21 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と本症の診断

に至らないこと,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. Saito Y, Onishi N, Takami H, Seishima R, Inoue H, Hirata Y, Kameyama K, Tsuchihashi K, Sugihara E, Uchino S, Ito K, Kawakubo H, Takeuchi H, Kitagawa Y, Saya H, Nagano O. Development of a functional thyroid model based on an organoid culture system. *Biochem Biophys Res Commun.* 497: 783-789, 2018.
2. Koikawa K, Okada Y, Mori H, Kawaguchi M, Uchino S, Tanaka Y. Hyperparathyroidism-jaw Tumor Syndrome Confirmed by Preoperative Genetic Testing. *Intern Med.* 57:

- 841-844, 2018.
3. Yamasaki M, Sato Y, Nomura T, Sato F, Uchino S, Mimata H. Composite paraganglioma-ganglioneuroma concomitant with adrenal metastasis of medullary thyroid carcinoma in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2B: A case report. *Asian J Endosc Surg.* 10: 66-69 2017.
 4. Uchino S, Ishikawa H, Miyauchi A, Hirokawa M, Noguchi S, Ushiyama M, Yoshida T, Michikura M, Sugano K, Sakai T. Age- and Gender-Specific Risk of Thyroid Cancer in Patients With Familial Adenomatous Polyposis. *J Clin Endocrinol Metab.* 101: 4611-4617, 2016.
 5. Ohira T, Takahashi H, Yasumura S, Ohtsuru A, Midorikawa S, Suzuki S, Matsuzuka T, Shimura H, Ishikawa T, Sakai A, Yamashita S, Tanigawa K, Ohto H, Kamiya K, Suzuki S; Fukushima Health Management Survey Group. Associations between Childhood Thyroid Cancer and External Radiation Dose after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident. *Epidemiology.* 2018 Apr 6. [Epub ahead of print].
 6. Takahashi H, Takahashi K, Shimura H, Yasumura S, Suzuki S, Ohtsuru A, Midorikawa S, Ohira T, Ohto H, Yamashita S, Kamiya K. Simulation of expected childhood and adolescent thyroid cancer cases in Japan using a cancer-progression model based on the National Cancer Registry: Application to the first-round thyroid examination of the Fukushima Health Management Survey. *Medicine (Baltimore).* 96: e8631, 2017.
 7. Shimura H, Sobue T, Takahashi H, Yasumura S, Ohira T, Ohtsuru A, Midorikawa S, Suzuki S, Fukushima T, Suzuki S, Yamashita S, Ohto H; Thyroid Examination Unit of the Radiation Medical Center for the Fukushima Health Management Survey Group. Findings of Thyroid Ultrasound Examination Within 3 Years After the Fukushima Nuclear Power Plant Accident: The Fukushima Health Management Survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 103: 861-869, 2018.
 8. Midorikawa S, Ohtsuru A, Murakami M, Takahashi H, Suzuki S, Matsuzuka T, Shimura H, Ohira T, Suzuki SI, Yasumura S, Yamashita S, Ohto H, Tanigawa K, Kamiya K. Comparative Analysis of the Growth Pattern of Thyroid Cancer in Young Patients Screened by Ultrasonography in Japan After a Nuclear Accident: The Fukushima Health Management Survey. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017 Nov 16. [Epub ahead of print]
 9. Iyama K, Matsuse M, Mitsutake N, Rogounovitch T, Saenko V, Suzuki K, Ashizawa M, Ookouchi C, Suzuki S, Mizunuma H, Fukushima T, Suzuki S, Yamashita S. Identification of Three Novel Fusion Oncogenes, SQSTM1/NTRK3, AFAP1L2/RET, and PPFIBP2/RET, in Thyroid Cancers of Young Patients in Fukushima. *Thyroid.* 27: 811-818, 2017.
 10. Ohira T, Takahashi H, Yasumura S, Ohtsuru A, Midorikawa S, Suzuki S, Fukushima T, Shimura H, Ishikawa T, Sakai A, Yamashita S, Tanigawa K, Ohto H, Abe M, Suzuki S; Fukushima Health Management Survey Group. Comparison of childhood thyroid cancer prevalence among 3 areas based on external radiation dose after the Fukushima Daiichi nuclear power plant accident: The Fukushima health management survey. *Medicine (Baltimore).* 95: e4472, 2016.
 11. Kou T, Kanai M, Yamamoto Y, Kamada M, Nakatsui M, Sakuma T, Mochizuki H, Hiroshima A, Sugiyama A, Nakamura E, Miyake H, Minamiguchi S, Takaori K, Matsumoto S, Haga H, Seno H, Kosugi S, Okuno Y, Muto M. Clinical sequencing using a next-generation sequencing-based multiplex gene assay in patients with advanced solid tumors. *Cancer Sci.* 108: 1440-1446,

- 2017.
12. Naruse M, Satoh F, Tanabe A, Okamoto T, Ichihara A, Tsuiki M, Katabami T, Nomura M, Tanaka T, Matsuda T, Imai T, Yamada M, Harada T, Kawata N, Takekoshi K. Efficacy and safety of metyrosine in pheochromocytoma/paraganglioma: a multi-center trial in Japan. *Endocr J.* 65: 359-371, 2018.
 13. Omi Y, Horiuchi K, Haniu K, Tokura M, Nagai E, Isozaki O, Nagashima Y, Okamoto T. Parathyroid carcinoma occurred in two glands in multiple endocrine neoplasia 1: a report on a rare case. *Endocr J.* 65: 245-252, 2018.
 14. Horiuchi K, Sakurai M, Haniu K, Nagai E, Tokumitsu H, Yoshida Y, Omi Y, Sakamoto A, Okamoto T. Impact of "Tailored" Parathyroidectomy for Treatment of Primary Hyperparathyroidism in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *World J Surg.* 42: 1772-1778, 2018.
 15. Hasumi H, Furuya M, Tatsuno K, Yamamoto S, Baba M, Hasumi Y, Isono Y, Suzuki K, Jikuya R, Otake S, Muraoka K, Osaka K, Hayashi N, Makiyama K, Miyoshi Y, Kondo K, Nakaigawa N, Kawahara T, Izumi K, Teranishi J, Yumura Y, Uemura H, Nagashima Y, Metwalli AR, Schmidt LS, Aburatani H, Linehan WM, Yao M. BHD-associated kidney cancer exhibits unique molecular characteristics and a wide variety of variants in chromatin remodeling genes. *Hum Mol Genet.* 2018 May 14. [Epub ahead of print]
 16. Igaki J, Nishi A, Sato T, Hasegawa T. A pediatric case of pheochromocytoma without apparent hypertension associated with von Hippel-Lindau disease. *Clin Pediatr Endocrinol.* 27: 87-93, 2018.
 17. Hasumi H, Yao M. Hereditary kidney cancer syndromes: Genetic disorders driven by alterations in metabolism and epigenome regulation. *Cancer Sci.* 109:581-586, 2018.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
23. 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, atsuda F, Chin K. Combined association of clinical and lifestyle factors with non-restorative sleep: The Nagahama Study. *PLoS One.* 2017, 12(3):e0171849.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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..
 27. 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.
 28. 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 α . *Mol Cell Biol.* 36(12):1803-17, 2016.
 29. Kobayashi A, Takahashi M, Imai H, Akiyama S, Sugiyama S, Komine K, Saijo K, Takahashi M, Takahashi S, Shirota 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.
 30. 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.
 31. 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- κ B-dependent regulation of VCAM-1. *J Cell Biol.* 216(3):835-847, 2017.
 32. 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]
 33. 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.
34. 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.
 35. 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]
 36. 櫻井晃洋：多発性内分泌腫瘍症 2 型 . 最新医学 73: 386-391, 2018.
 37. 櫻井晃洋：多発性内分泌腫瘍症ガイドラインの活用 . 最新医学 72: 1044-1050, 2017.
 38. 櫻井晃洋：神経内分泌腫瘍の遺伝学的背景 . 医学のあゆみ 262: 700-703, 2017 .
 39. 櫻井晃洋：多発性内分泌腫瘍症の診療 . 日本内科学会雑誌 106: 1941-1947, 2017.
 40. 櫻井晃洋：膵神経内分泌腫瘍と遺伝性疾患 . 胆と膵 38: 1357-1362, 2017 .
 41. 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 .
 42. 櫻井晃洋：多発性内分泌腫瘍症 1 型 (MEN1) . 肝胆膵 72: 951-959, 2016 .
 43. 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 .
 44. 櫻井晃洋：遺伝性甲状腺癌 . 医学のあゆみ 260: 785-790, 2017 .
 45. 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 .
 46. 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
8. 櫻井晃洋:多発性内分泌腫瘍症の診療. 第113回日本内科学会講演会 教育講演 東京, 2017年4月14-16日
 9. 櫻井晃洋:多発性内分泌腫瘍症の診断実態調査と診療指針の作成. 第90回日本内分泌学会学術総会 クリニカルアワー4「臨床重要課題アップデート」 京都, 2017年4月20-22日
 10. 櫻井晃洋:遺伝性甲状腺腫瘍 - MENを中心に. 第6回埼玉西部甲状腺カンファレンス 特別講演 川越, 2017年5月31日
 11. 櫻井晃洋:ゲノム医療の今とこれから. 第21回小児分子内分泌研究会 特別講演 七飯, 2017年7月8-9日
 12. 櫻井晃洋:遺伝性内分泌腫瘍の遺伝医療. 第24回日本遺伝子診療学会大会 シンポジウム「家族性腫瘍の遺伝子診療」 千葉, 2017年7月13-15日
 13. 櫻井晃洋:日常診療で遭遇する遺伝性甲状腺疾患. 第34回北海道甲状腺談話会 特別講演 札幌, 2017年7月22日
 14. 櫻井晃洋:遺伝性内分泌腫瘍の遺伝医療. 第18回日本内分泌学会中国支部学術集会 特別講演 松江, 2017年8月26日
 15. 櫻井晃洋:ゲノム医療時代の到来が変えるもの. 第97回北海道医学大会総会 各科トピックス 札幌, 2017年9月16日
 16. 櫻井晃洋:遺伝性内分泌腫瘍の診療が抱える未解決の問題. 第55回日本癌治療学会学術集会 シンポジウム11「遺伝性腫瘍の実臨床 - 理想と現実 -」 横浜, 2017年10月20-22日
 17. 櫻井晃洋:多発性内分泌腫瘍症の診断・治療と遺伝医療. 第27回日本内分泌学会臨床内分泌代謝 Update Update セッション 神戸, 2017年11月24-25日
- H. 知的所有権の取得状況
該当なし

MEN1 および MEN2 の改訂診断基準

MEN1 の改訂診断基準

現行：

以下のうちいずれかを満たすものを MEN1 と診断する．

- ・(複数腫瘍) 原発性副甲状腺機能亢進症，膵消化管内分泌腫瘍，下垂体腫瘍のうち 2 つ以上を有する．
- ・(家族歴) 上記 3 病変のうち 1 つを有し，一度近親者に MEN1 と診断された者がいる．
- ・(遺伝子) 上記 3 病変のうち 1 つを有し，*MEN1* 遺伝子の病原性変異が確認されている．

患者の血縁者に対する発症前遺伝子診断で変異を同定されたが，まだいずれの病変も発症していない者は「未発症 MEN1 変異保有者 (キャリア)」とよぶ．

改訂案：

以下のうちいずれかを満たすものを MEN1 と診断する．

- ・(複数腫瘍) 原発性副甲状腺機能亢進症，膵消化管**神経**内分泌腫瘍，下垂体腫瘍のうち 2 つ以上を有する．
- ・(家族歴) 上記 3 病変のうち 1 つを有し，一度近親者に MEN1 と診断された者がいる．
- ・(遺伝子) 上記 3 病変のうち 1 つを有し，*MEN1* 遺伝子の病原性変異が確認されている．

患者の血縁者に対する発症前遺伝子診断で変異を同定されたが，まだいずれの病変も発症していない者は「未発症 *MEN1* 変異**保持**者 (キャリア)」とよぶ．

MEN2 の改訂診断基準

現行：

- 1) 以下のうちいずれかを満たすものを MEN2 と診断する。
 - ・(複数腫瘍) 甲状腺髄様癌と褐色細胞腫を有する。
 - ・(家族歴) 上記 2 病変のうち 1 つを有し、一度近親者に MEN2 と診断された者がいる。
 - ・(遺伝子) 上記 2 病変のうち 1 つを有し、*RET* 遺伝子の病原性変異が確認されている。

- 2) 以下を満たすものを FMTC と診断する。

家系内に甲状腺髄様癌を有し、かつ甲状腺髄様癌以外の MEN2 関連病変を有さない患者が複数いる。

注：1 名の患者の臨床像をもとに FMTC の診断はできない。MEN2A における甲状腺髄様癌以外の病変の浸透率が 100% ではないため、血縁者数が少ない場合には、MEN2A と FMTC の厳密な区別は不可能である。MEN2B は身体的な特徴から MEN2A や FMTC と区別できる。

患者の血縁者に対する発症前遺伝子診断で変異を同定されたが、まだいずれの病変も発症していない者は「未発症 *RET* 変異保有者 (キャリア)」とよぶ。

改訂案：

- 1) 以下のうちいずれかを満たすものを MEN2 と診断する。
 - ・(複数腫瘍) 甲状腺髄様癌と褐色細胞腫を有する。
 - ・(家族歴) 上記 2 病変のうち 1 つを有し、一度近親者に MEN2 と診断された者がいる。
 - ・(遺伝子) 上記 2 病変のうち 1 つを有し、*RET* 遺伝子の病原性変異が確認されている。

- 2) 以下を満たすものを**家族性甲状腺髄様癌 (FMTC)** と診断する。**FMTC は MEN2A の亜型と位置付けられる。**

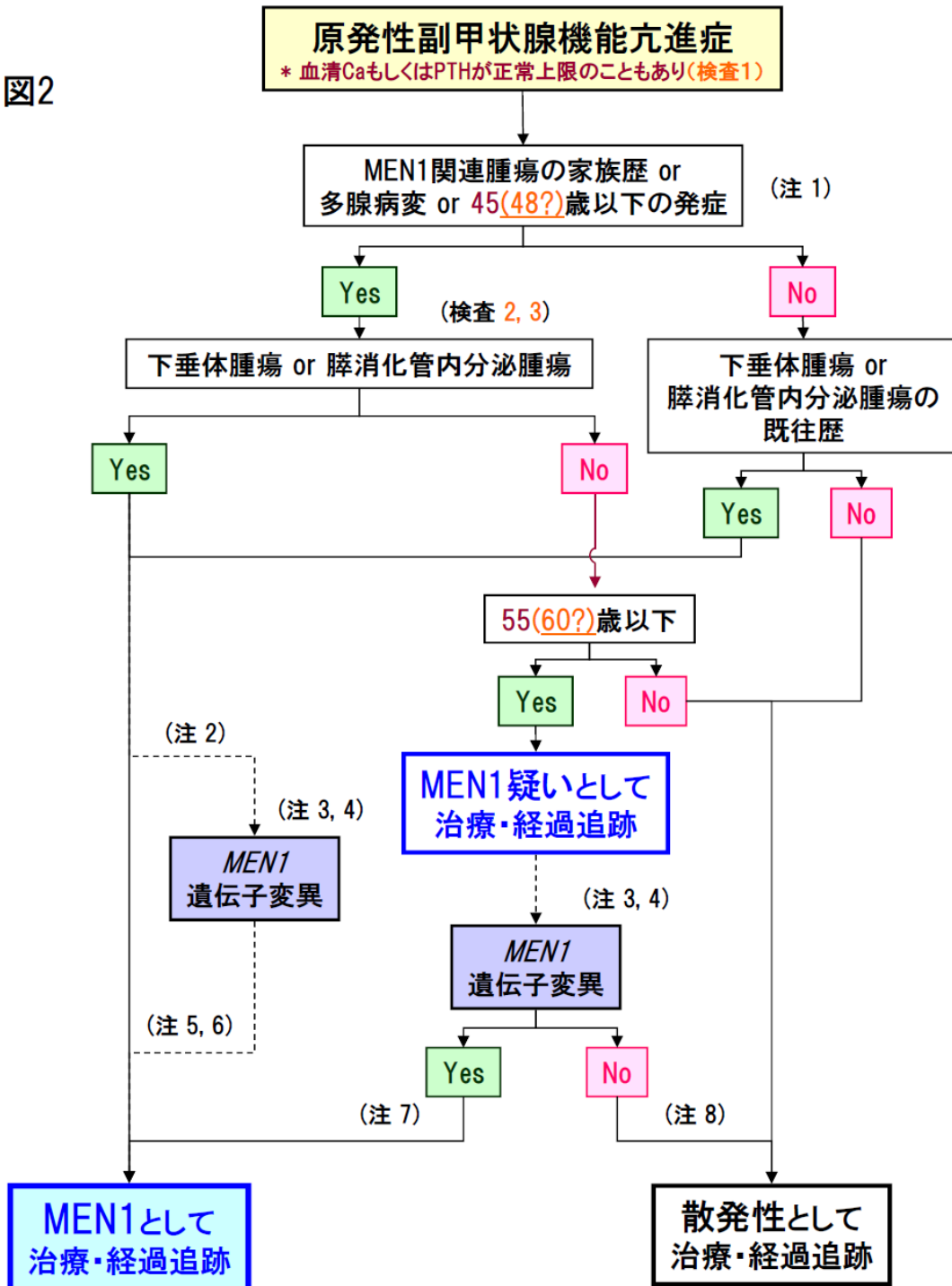
甲状腺髄様癌を有し、かつ甲状腺髄様癌の家族歴があり、かつそれらの者のすべてが他の MEN2 関連病変 (褐色細胞腫、原発性副甲状腺機能亢進症、粘膜神経腫など) を有していない。

注：MEN2A における甲状腺髄様癌以外の病変の浸透率が 100% ではないため、血縁者数が少ない場合には、MEN2A と FMTC の厳密な区別は不可能である。**実際に、同じ遺伝型を有していても、家系により MEN2A の表現型も FMTC の表現型も示しうる。MEN2B は身体的な特徴および遺伝型から MEN2A や FMTC と明瞭に区別が可能である。**

患者の血縁者に対する発症前遺伝子診断で変異を同定されたが、まだいずれの病変も発症していない者は「未発症 *RET* 変異**保持者** (キャリア)」とよぶ。

MEN1診断アルゴリズム改訂案

図2



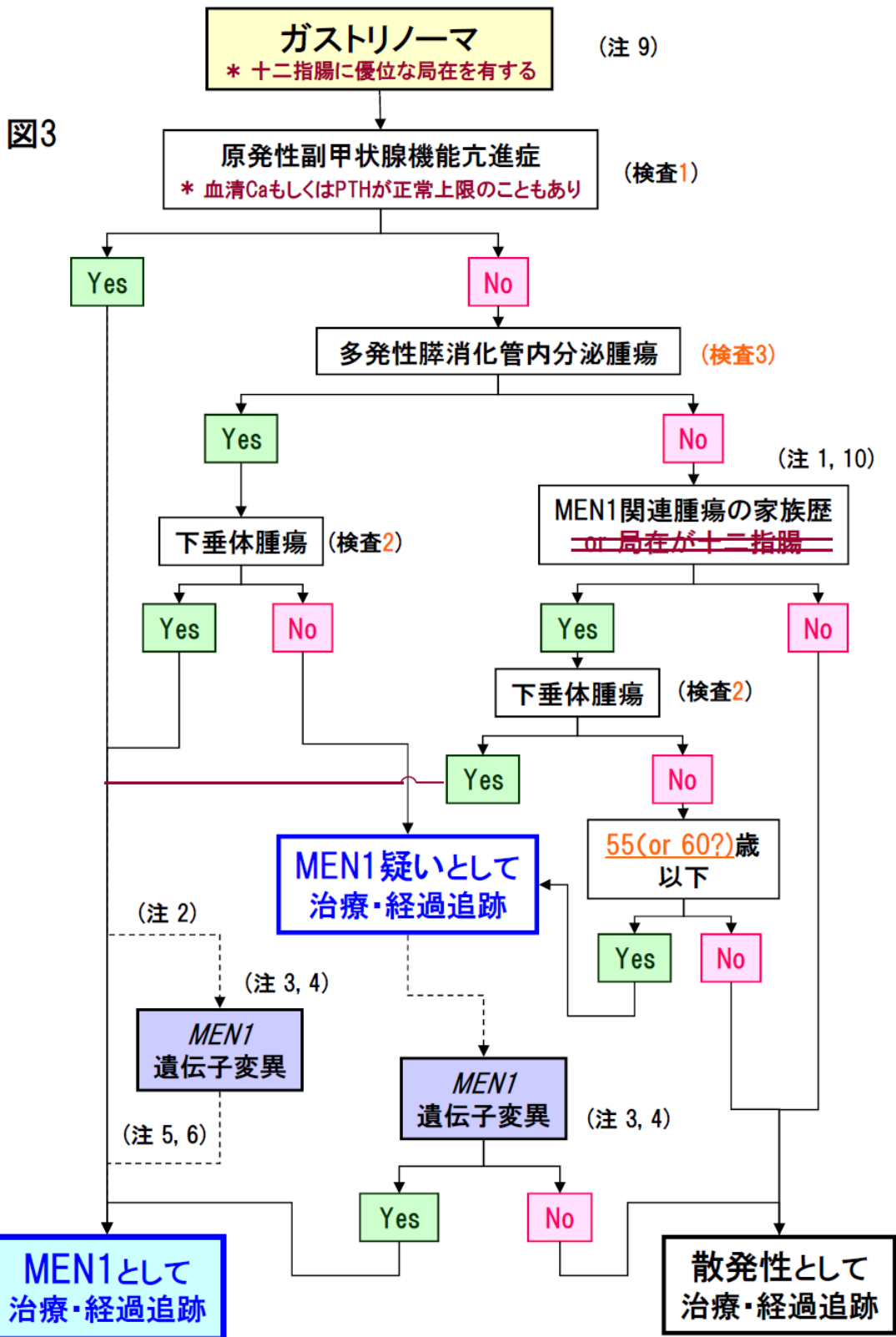


図4

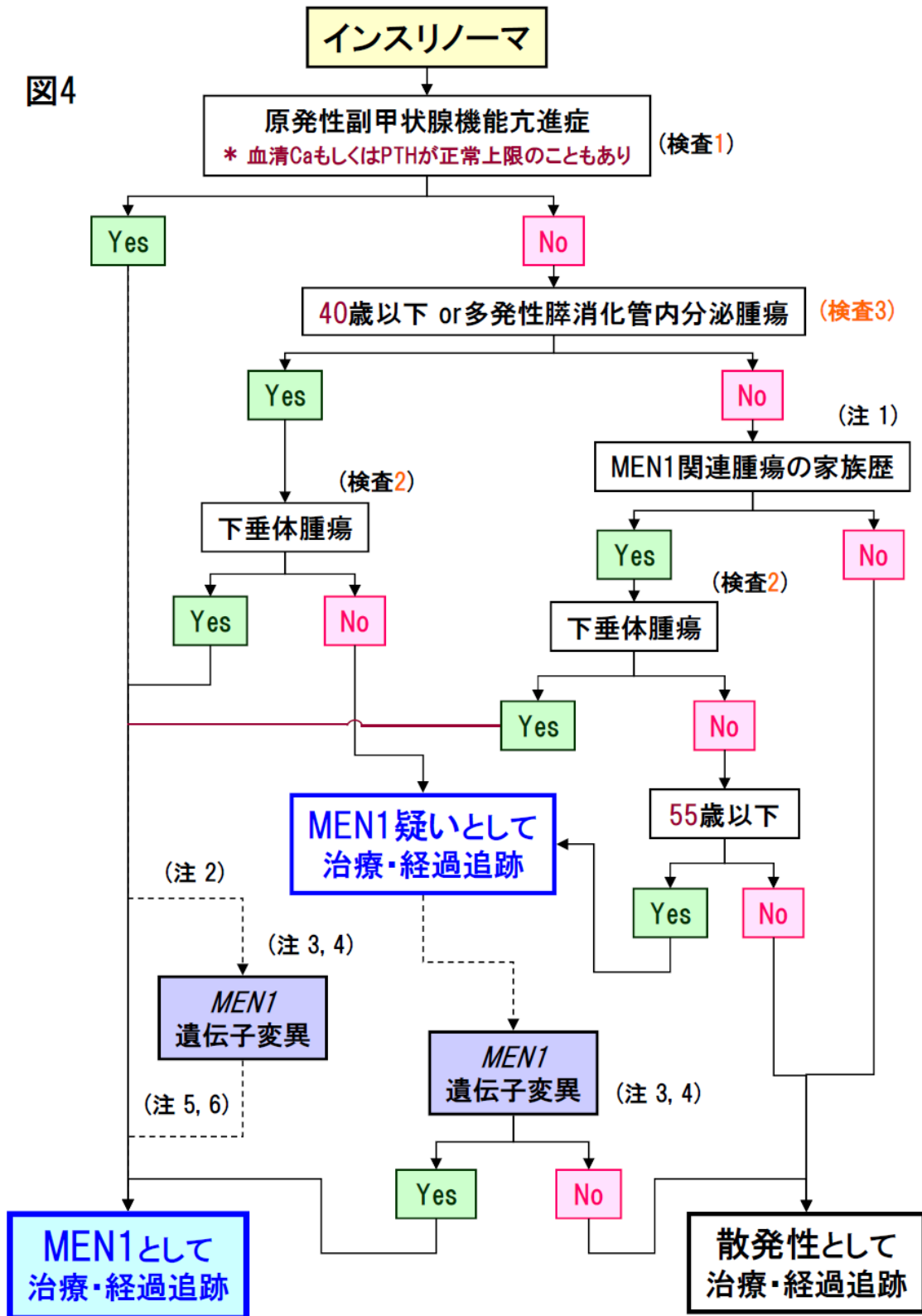


図5

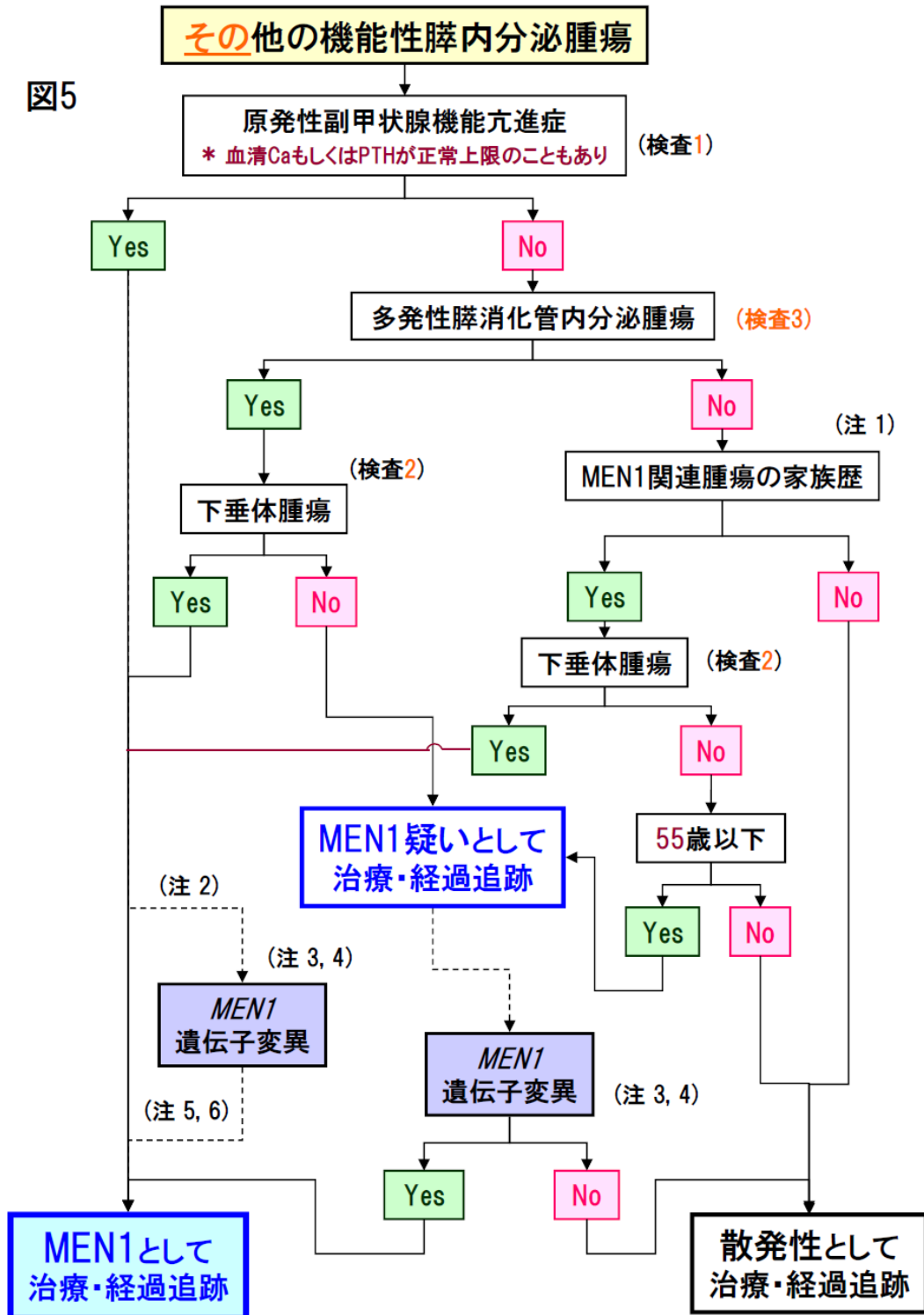


図6

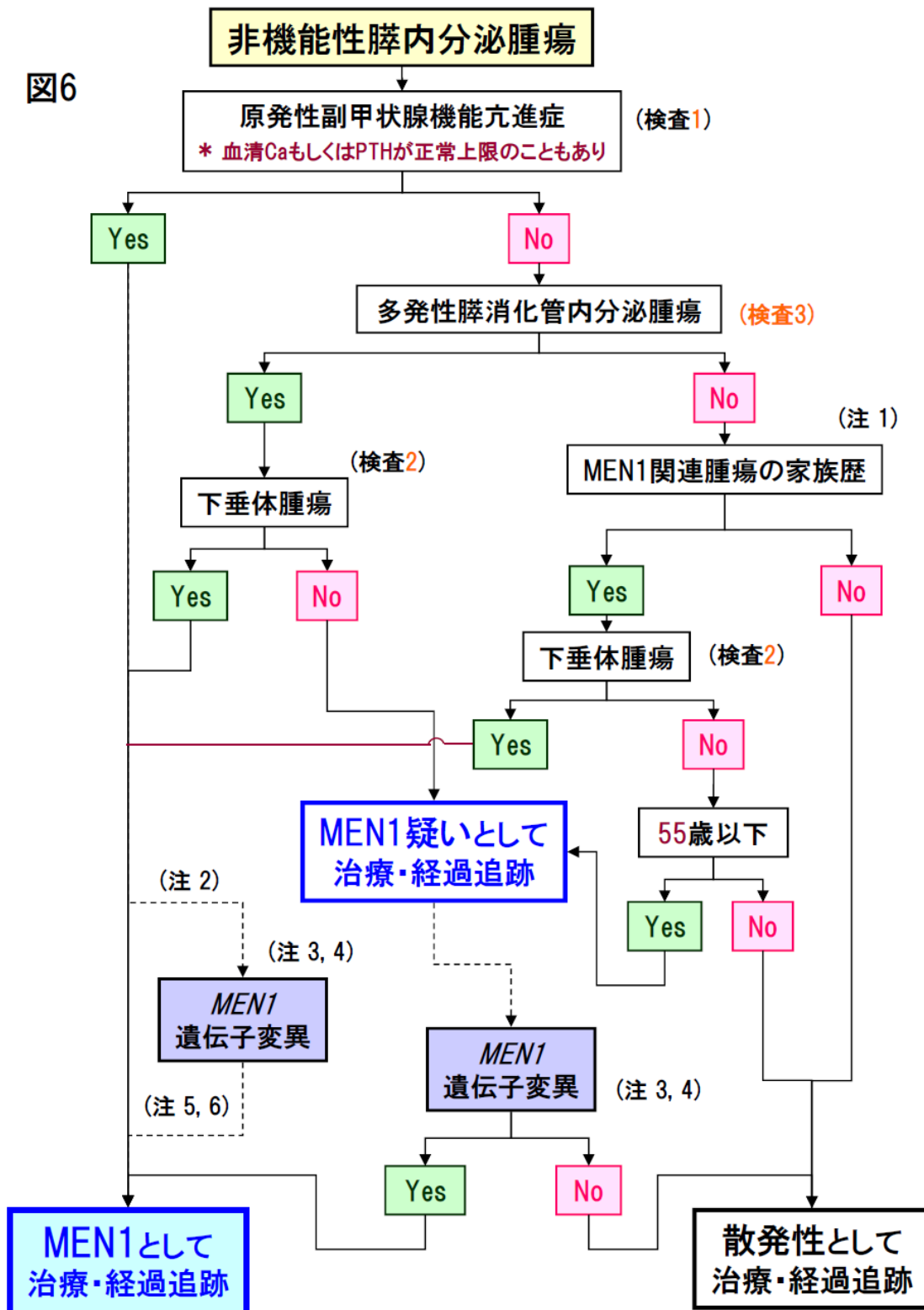
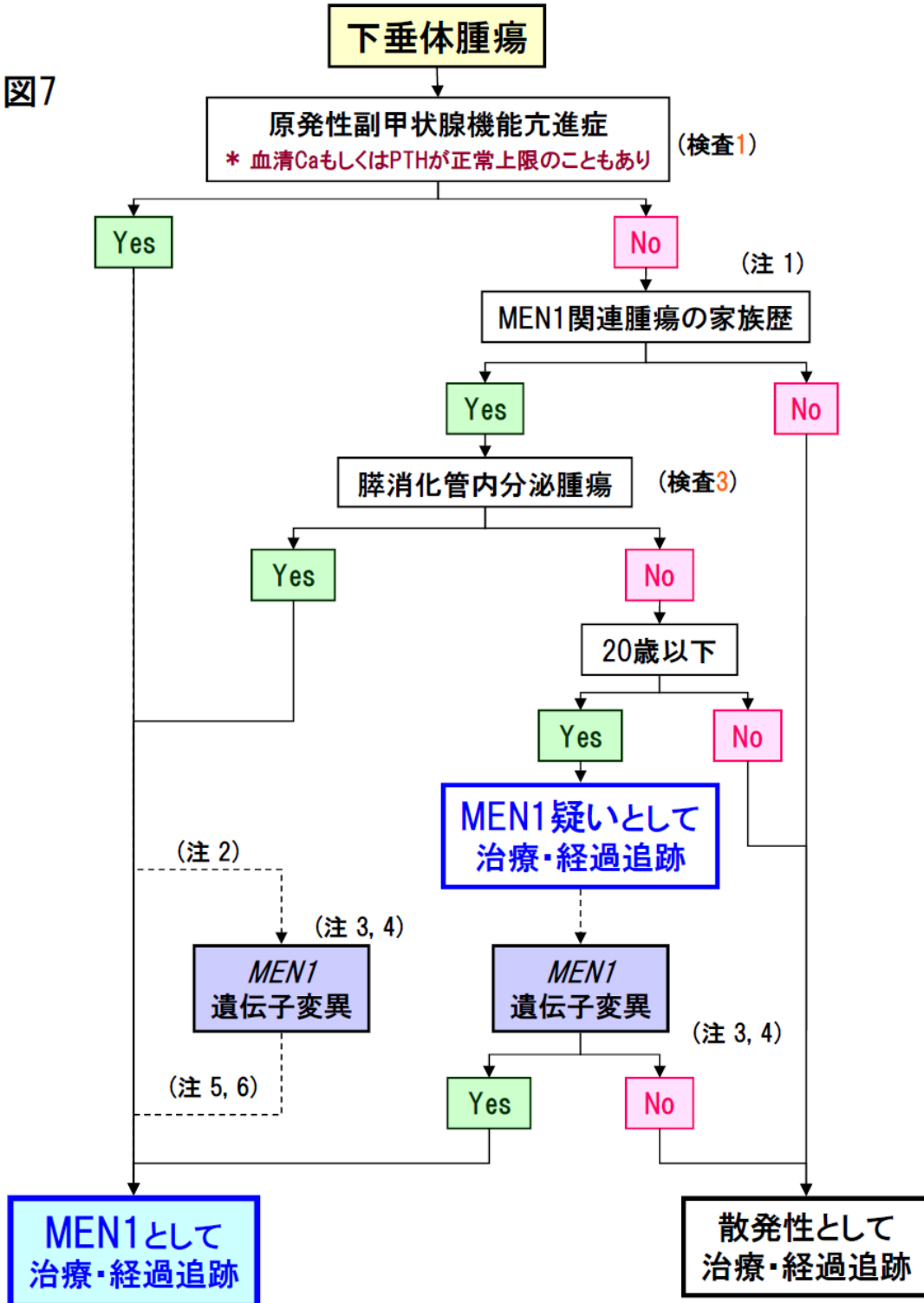


図7



MEN 勉強会イン福島

東北地方のみなさん、おまたせしました。
 今まで東京、京都、大阪、名古屋などで開催してきた「MEN 勉強会」を初めて東北の地、福島市で開催いたします。

むくろじの会 会員の方はもちろんのこと、MEN に関心をお持ちの方、東北地方の未会員の方も大歓迎です。どなたでもご参加ください。

MEN に関して専門の先生方のお話を聞いたり、日頃疑問に思っていることや悩みなどを語り合ったりできる充実したひとときにしたいと思います。

主催 MEN1 MEN患者と家族の会「むくろじの会」・厚生科研MEN/VHL班

日時 平成28年9月17日(土) 13時~17時 参加費：無料

会場 ホテル福島グリーンパレス (JR福島駅西口から徒歩2分)

50-60% 下垂体腫瘍 住所：〒960-8068 福島県福島市太田町13-53 TEL:024-533-1171 FAX:024-533-1197
<http://www.fukushimagp.com/>

90%以上 副甲状腺機能亢進症 勉強会 甲状腺髄様癌 ほぼ100%

講師・発表者 講演・発表者
 ・「MEN 1について」
 ・「MEN 2について」

東京女子医大 甲片井みゆき先生 症 10-20%
 国立東名古屋病院 今井常夫先生

60-70% 膵臓内臓 膵臓内臓
 「新しい薬と検査」

野口病院 内野真也先生

・「遺伝の話」

星総合病院 赤間孝典先生

質疑応答 質疑応答
 ・「質問・応答」

褐色細胞腫 60-80%

フリートーク 患者同士での意見交換など

懇親会 18時から夕食懇親会(希望者) 会費 5,000円

申し込み書

氏名(申込者)	患者・家族等に○を付して下さい	・患者 ・家族 ・その他
出席者人数(申込者を含めた数)	人	
住所	〒	
電話番号(携帯番号)	()	
夕食懇親会	・参加する(人)	・参加しない
意見・質問等ありましたらご記入ください。		

申し込みの宛先 (8月31日までに郵送・電話・FAX・メールのいずれかで申し込んでください。)
 むくろじの会事務局

・個人情報の取り扱いについて

ご記入いただきました個人情報は今回の事務処理のみに使用し、他には使用いたしません。

本会のプライバシーポリシーは WEB(<http://men-net.org/mukuroji/privacypolicy.html>)にてご確認ください。



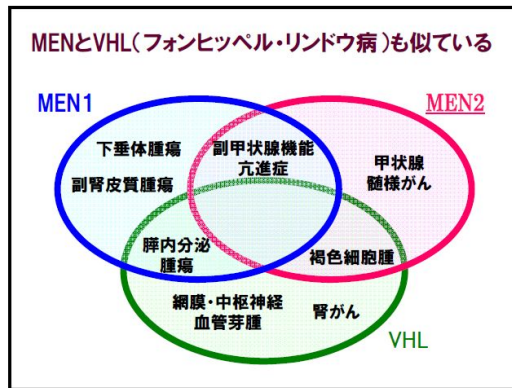


MEN1とMEN2は異なる病気

原因となる遺伝子も異なる
 MEN1: *MEN1* MEN2: *RET*

似ているところ

- ・名前がそっくり!
- ・複数の場所に内分泌関連の腫瘍ができる
- ・遺伝性である: 家族も同じ体質を持っている可能性がある
 ・しかし家族で症状が同じとは限らない
- ・原因の遺伝子がわかっている: 遺伝子診断ができる
- ・一部の腫瘍は悪性化する
- ・患者数が少ない



MENの人はいくらいる?

MEN1 : 1/30,000
 MEN2 : 1/35,000

世界ではそれぞれ約200,000人

日本ではそれぞれ約3-4,000人

多くの患者は診断されていないのでは?

ホルモンの病気はわかりにくい

	腫瘍の部位	主なホルモン	主な症状	受診科
MEN1	副甲状腺	副甲状腺ホルモン	尿路結石 胃・十二指腸潰瘍	泌尿器科 消化器科
	脳下垂体	プロラクチン	無月経	婦人科
	膵	ガストリン インスリン	胃・十二指腸潰瘍 意識混濁, 失神	消化器科 神経内科, 精神科
MEN2	甲状腺	カルシトニン	甲状腺のしこり	内分泌内科・外科
	副腎	カテコラミン	高血圧 心不全	一般内科 循環器科

犯人は現場にいない!

MEN1の診断基準

以下のうちいずれかを満たすものをMEN1と診断する。

- (複数腫瘍)
原発性副甲状腺機能亢進症, 膵消化管内分泌腫瘍, 下垂体腺腫のうち2つ以上を有する。
- (家族歴)
上記3病変のうち1つを有し, 一度近親者にMEN1と診断された者がいる。
- (遺伝子)
上記3病変のうち1つを有し, MEN1遺伝子の病変変異が確認されている。

患者の血縁者に対する発症前遺伝子診断で変異を同定されたが, まだいずれの病変も発症していない者は「未発症 MEN1 変異保有者」とよぶ。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「多発性内分泌腫瘍症1型および2型の診療実態調査と診断治療指針の作成」班

MEN診断の問題点

- ・ MENは「合わせ技」で診断される
- ・ 臨床所見から個々の病変の診断に時間を要する
内分泌疾患共通の問題
- ・ ひとつの病変の診断が他の病変の検索につながらない
MENの認知が不十分
臓器別縦割り診療の「壁」
高リスク群の拾い上げ基準が不明確

MENを正確に診断する意義

- ・ 治療方針がはっきりする
- ・ 今後の健康管理の方針がはっきりする
- ・ MENを持っている家族の早期発見・早期治療につながる

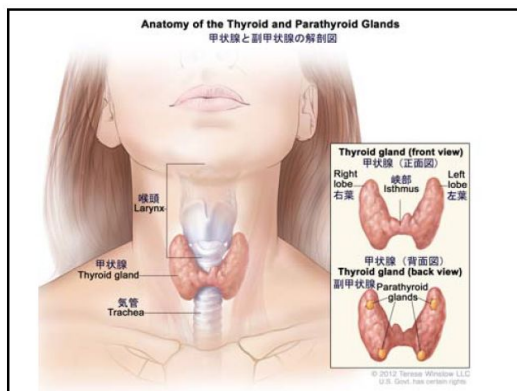
カルシウムの話

副甲状腺ホルモン : 骨からの動員, 腎排泄抑制により血中Ca濃度を上昇させる
カルシトニン : 骨, 腎に作用して骨吸収を抑制し, 腎排泄を促進する

血清中Ca濃度	8.5~10.0 mg/dL
海水中Ca濃度	38~42 mg/dL
大気中Ca濃度	ゼロ



サカナにとっての大問題... いかにかルシウム上昇を防ぐか
カルシウムを上げないしくみが必要
ヒトにとっての大問題 ... いかにかルシウム低下を防ぐか
カルシウムを下げないしくみが必要



●副甲状腺

- ・ 甲状腺の背側に通常4腺
- ・ 正常腺は20-40 mg (米粒大)
- ・ 胸腔内に過剰腺がしばしば存在 (約10%)

●副甲状腺ホルモンの生理機能

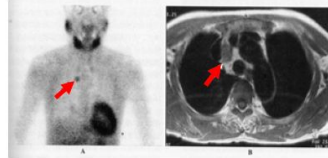
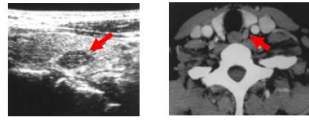
- ・ 骨吸収を促進, 骨からカルシウムを遊離
- ・ 腎臓に働き, 尿に出ていくカルシウムを減らす
- ・ 腎臓に働き, ビタミンD₃を活性型に変える
ビタミンD₃は血液中のカルシウム濃度をあげる

血液中のカルシウムが高いのに副甲状腺ホルモンも高い
⇒ 副甲状腺機能亢進症

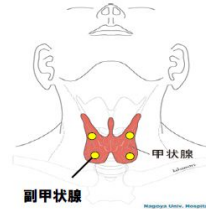
副甲状腺機能亢進症の画像診断

●局在診断

- ・エコー
- ・CT
- ・MRI
- ・シンチ (99mTc-MIBI)



MEN1にともなう副甲状腺機能亢進症の治療



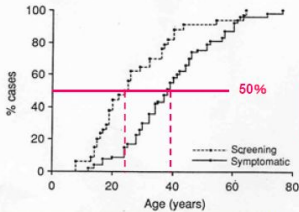
非遺伝性

腫れている腺だけを摘出

MEN1

全部(通常4個)摘出し、一部を腕の筋肉内に移植

MEN1:副甲状腺機能亢進症



いつ手術?

早期手術による骨保護
不完全手術のリスク

MENコンソーシアム

発端者診断時年齢 46.7 ± 12.8 歳
親族診断時年齢 37.8 ± 14.8 歳

機能性膵内分泌腫瘍

ガストリノーマ

ガストリン:膵臓分泌を高める
→ 胃十二指腸潰瘍, 逆流性食道炎, 下痢

インスリノーマ

インスリン:血糖を下げる
→ 冷汗, 動悸, 不安感, 健忘, 意識消失

グルカゴノーマ

グルカゴン:アミノ酸を分解して血糖を上げる
→ 高血糖, 低アミノ酸血症, 体重減少, 紅斑

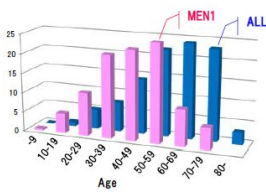
ソマトスタチノーマ

ソマトスタチン:多くのホルモンの分泌を抑制する
→ 高血糖, 胆石, 下痢, 脂肪便

VIP産生腫瘍

VIP:腸でのNa, 水の吸収抑制, 膵臓分泌抑制
→ 水様性下痢, 低K血症, 胃無酸症

日本人膵NET

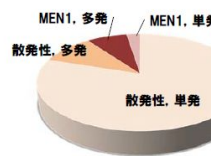


機能	MEN1 (%)	ALL (%)
非機能性のみ	29.0	47.4
ガストリン	29.0	7.9
インスリン	22.0	38.2
グルカゴン	6.1	2.6
ソマトスタチン	1.0	0.7
VIP	1.0	0
ACTH	0.6	0
GRH	0.6	0

Ito T et al. J Gastroenterol 45: 234-245, 2010.
Sakura A et al. Clin Endocrinol 76: 533-539, 2012.

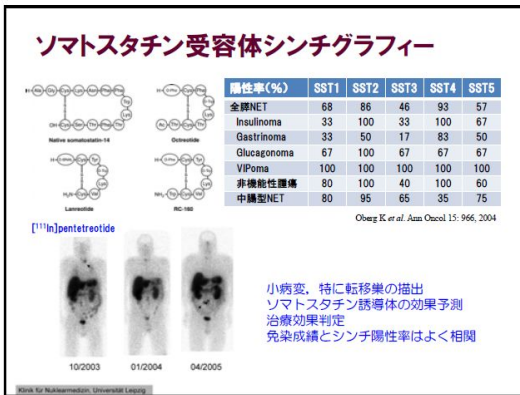
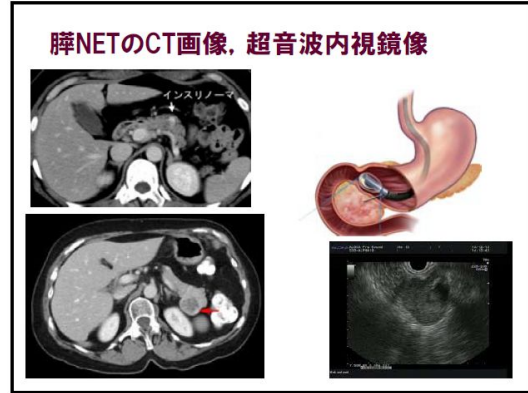
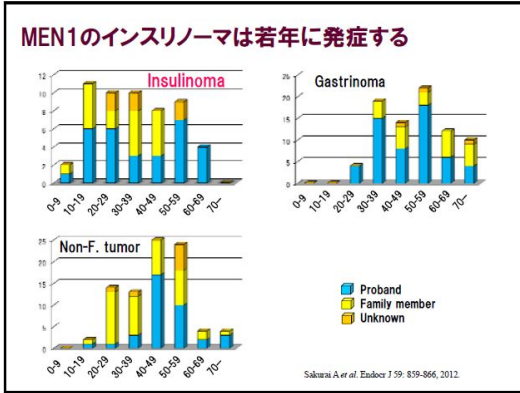
MEN1にともなう膵NETの特徴

- ・ 日本人膵NETの10%はMEN1
- ・ MEN1の74%は多発 ⇔ 日本人全体では82%が単発
- ・ ガストリノーマの25%, インスリノーマの14%はMEN1
- ・ ガストリノーマは十二指腸粘膜内に多発 (CT/MRIでは見つからない)
- ・ 若年のインスリノーマは即MEN1を疑う
- ・ 非遺伝性膵NETに比べて相対的に予後はよい



日本人MEN1患者の膵NET個数

腫瘍数	患者数 (%)
1	82 26.1
2-4	90 28.7
5-10	21 6.7
11個以上	13 4.1
不明	108 34.4
計	314 100.0



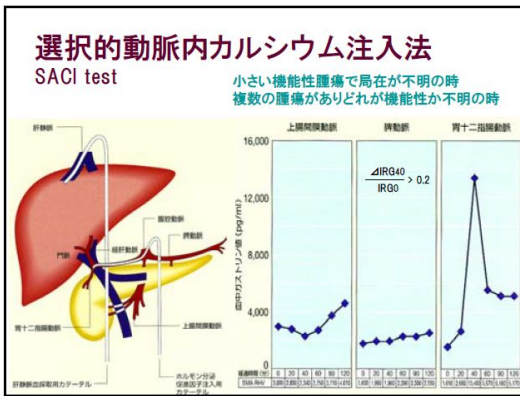
治療方針

MEN1: 膵内分泌腫瘍

非遺伝性
腫瘍はすべて手術の対象

MEN1
ホルモンを作らず, 小さいもの(1-2cm以下)は, 手術せずに経過をみる
極力膵全摘は避ける

MEN1では75%は腫瘍が多発



下垂体腫瘍

下垂体で作られる主なホルモン

- 成長ホルモン
- プロラクチン
- 甲状腺刺激ホルモン
- 副腎皮質刺激ホルモン
- 黄体ホルモン
- 卵胞刺激ホルモン

過剰ホルモンによる症状
圧迫症状: 頭痛, 視野障害

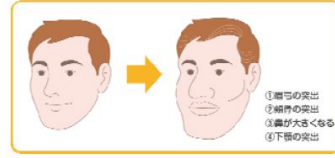
MEN1の下垂体腫瘍

下垂体腫瘍の性状からはMEN1との関連を判断できない

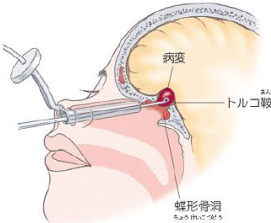
日本人患者における機能性下垂体腫瘍の比率

	MEN1 (%)
非機能性腫瘍	28.2
プロラクチン産生腫瘍	36.5
成長ホルモン産生腫瘍	12.9
プロラクチン/成長ホルモン産生腫瘍	3.4
ACTH産生腫瘍	3.8
TSH産生腫瘍	0.4
その他、不明	14.8

成長ホルモン産生腫瘍:先端巨大症



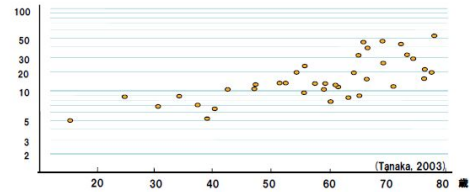
経蝶形骨洞 下垂体腫瘍摘出術



●治療

- 基本は外科的手術（経蝶形骨洞手術）
- プロラクチノーマは原則として薬物治療
- 見つかったらすべて治療が必要か？
- 手術リスク、術後下垂体機能低下症の可能性

下垂体腫瘍容積倍加時間と年齢

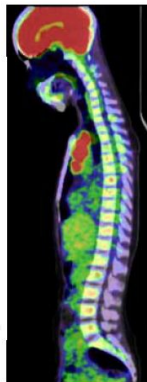
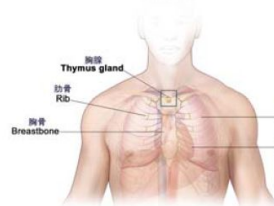


●手術の決断

- ホルモン産生がある場合（プロラクチン以外）
- 非機能性の場合も、臨床症状の有無
- 正常下垂体機能への影響がある場合
- 視神経に近接している場合
- 若年の場合

胸腺神経内分泌腫瘍

Anatomy of the Thymus Gland
胸腺の解剖図



情報サイトがあります

<http://men-net.org>

MEN-Net.org 多発性内分泌腫瘍症情報サイト

MENについて
一般情報 [enter]

本サイトは、医療関係者の方、
患者さんや一般の方に、
MENに関する情報をご提供します。

医療関係者の方へ
最新情報のお問い合わせ
研究情報 [enter]

患者様へ
MEN患者と家族の会

PICKUP

- 最新NEWS
- 「わかる」
- 研究助成情報
- 最新の手引き

最新情報
2013.5.29 / 会報「MEN」の35号が発行されました。
2013.5.13 / 日本多発性内分泌腫瘍学会学術大会 市長が開幕へ
2013.3.3 / 「平成25年度 むくろの会 総会・懇話会・懇
親会」が打ち上げました。

最新ニュースを見る

サイト内検索

検索

©多発性内分泌腫瘍症研究センターチーム 2009 All Rights Reserved.