

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 23 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590408

研究課題名(和文) パート・ホッグ・デュベ症候群：関連病変の分子病理学的探索と診断法の確立

研究課題名(英文) Birt-Hogg-Dube syndrome: Molecular analysis and diagnosis of related lesions

研究代表者

中谷 行雄 (Nakatani, Yukio)

千葉大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：20137037

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：パート・ホッグ・デュベ(Birt-Hogg-Dube; [BHD])症候群は腎癌を発生する可能性が高い遺伝性疾患で、多発性肺嚢胞や気胸が殆どの症例に認められる。我々はこれまで100家系を遺伝子診断し、同胞を含め200名の患者を把握した。本研究では、気腫性嚢胞と見なされてきた肺病変の解明、本症候群における腎腫瘍の病理組織学的解明、FLCN変異が散発性肺癌・腎癌・諸臓器腫瘍発生に関与している可能性などを検討した。

研究成果の概要(英文)：Birt-Hogg-Dube syndrome (BHDS) is an autosomal dominant inherited disorder associated with a germline mutation of the folliculin gene (FLCN), characterized by fibrofolliculomas, renal tumors, pulmonary cysts and pneumothorax. The number of BHDS individuals is not studied in Japan. We have diagnosed 100 BHDS families by genetic testing. Pulmonary cysts in BHDS are bilateral and multifocal. Individuals with BHDS have a high risk of developing spontaneous, recurrent pneumothorax. Although BHD pulmonary cysts are frequently misdiagnosed as nonspecific cystic diseases, they are distinctly different in histopathology from other bullous changes. Renal tumors in BHDS showed overexpression of glycoprotein non-metastatic B (GPNMB) and underexpression of FLCN, whereas sporadic tumors showed inverted patterns. The distinctive expression patterns of GPNMB and FLCN might identify patients with renal tumors who need further work-up for BHDS.

研究分野：診断病理学

キーワード：フォリキュリン パート・ホッグ・デュベ症候群 腎腫瘍 肺嚢胞

1. 研究開始当初の背景

BHD 症候群は、多発性肺嚢胞及び自然気胸、皮膚線維性毛包腫、腎腫瘍を高率に発症する常染色体優性遺伝性疾患である。Folliculin (以下 FLCN) とよばれる蛋白質をコードする *FLCN* 遺伝子の変異が関与する。モデル動物の研究から、*FLCN* は mTOR 経路に関与する癌抑制遺伝子として機能すると推測されている。本症候群の腎には嫌色素性腎癌、oncocytoma、両者の特徴を併せ持つ hybrid tumor の発生が知られているが、肺・皮膚病変との関連は不明である。*FLCN* 変異は散発性腎癌の一部における関与も報告されているが、肺における機能や肺癌との関連、諸臓器の腫瘍発生における関与については殆ど不明である。

2. 研究の目的

申請者らのチームはこれまで国内外の医療機関から BHD 症候群を疑う症例のコンサルテーションを数十家系以上経験してきた。現在、関連施設やコンサルテーション症例における気胸症例、多発性嚢胞患者のデータ解析を通して、本症候群における肺嚢胞の病理診断基準の確立と、発症機構解明を目指して精力的に研究を展開している。本研究では次の3点を目標に設定した。

- (1) ブラ様変化と記載され気腫性嚢胞と見なされてきた肺病変は、*FLCN* の haploinsufficiency を基盤に緩やかな mTOR 経路の活性化を生じ、組織発生の経過中に間質と相互作用しながら発育する病変であることを証明する。また、この経路の活性化に関わる異常タンパクの組織発現を探索し、本症候群肺嚢胞の組織診断マーカーを見出す。
- (2) 本症候群における腎腫瘍の病理組織学的、分子病理学的異常を解明する。
- (3) *FLCN* 変異が、散発性肺癌・腎癌・諸臓器腫瘍発生に関与している可能性を探索する。

3. 研究の方法

- (1) 関連施設で診断・手術された BHD 症候群肺嚢胞の病理組織所見の更なる集積
- (2) 同上症例における mTOR 経路関連異常タンパク発現の解析と診断マーカーへの適用探索
- (3) 同上症例における家系の *FLCN* 変異パターンの解析と、データベースに登録されていない新規変異の検索

4. 研究成果

- (1) 全国から BHD 症候群の報集積がすすみ、100 家系を確定診断し、同胞を含め 200 名以上の患者を把握した。
- (2) 臨床病理学的な肺嚢胞形成に関する研究論文 2 編、総説 1 編、および各種研究会や学会で本邦の BHD 症候群に関する肺嚢胞形成仮説を積極的に発表した。



[BHD 肺嚢胞上皮の p-mTOR+ と経路亢進]

- (3) 腎腫瘍に関しても、診断に貢献する組織像の特徴、免疫染色所見、*FLCN* 以外にマーカーとなりうる GPNMB の同定など、研究論文 3 編、症例報告 2 編、総説 1 編、および各種研究会や学会で本邦の BHD 症候群患者に発症する腎腫瘍の特徴を積極的に発表した。
- (4) 新たな遺伝子変異パターンを 10 か所同定した。
- (5) 腎腫瘍以外に甲状腺癌、肺癌、唾腺腫瘍などの情報集積をすすみ、数例に関しては *FLCN* の LOH を同定した (未発表)。
- (6) 千葉大学医学部附属病院および横浜市立大学附属病院における専門外来や、日本病理学会コンサルテーションシステムを駆使して、BHD 症候群を疑う症例の診断や診断後の患者ケア体制を確立してきた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 9 件)

1. Iribe Y, Kuroda N, Nagashima Y, Yao M, Tanaka R, Gotoda H, Kawakami F, Imamura Y, Nakamura Y, Ando M, Araki A, Matsushima J, Nakatani Y, Furuya M. Immunohistochemical Characterization of Renal Tumors in Patients with Birt-Hogg-Dubé Syndrome. *Pathol Int.* (査読有) 2015; 65:126-32. doi: 10.1111/pin.12254.

2. Furuya M, Hong SB, Tanaka R, Kuroda N, Nagashima Y, Nagahama K, Suyama T, Yao M, Nakatani Y. Distinctive Expression Patterns of GPNMB and Folliculin in Renal Tumors in Patients with Birt-Hogg-Dubé Syndrome. *Cancer Sci.* (査読有) 2015;106:315-23. doi: 10.1111/cas.12601.
 3. Yamada Y, Sakamoto S, Furuya M, Nihei N, Nakatani Y, Ichikawa T. Case of bilateral and multifocal renal cell carcinoma associated with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Int J Urol.* (査読有) 2015; 22:230-1. doi: 10.1111/iju.12649.
 4. Kuroda N, Furuya M, Nagashima Y, Gotoda H, Kawakami F, Moritani S, Ota S, Hora M, Michal M, Hes O, Nakatani Y. Review of Renal Tumors associated with Birt-Hogg-Dubé syndrome with focus on clinical and pathobiological aspects. *Pol J Pathol.* (査読有) 2014; 66: 93-99. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25119168>
 5. Kuroda N, Furuya M, Nagashima Y, Gotoda H, Moritani S, Kawakami F, Imamura Y, Bando Y, Takahashi M, Kanayama H, Ota S, Michal M, Hes O, Nakatani Y. Intratumoral peripheral small papillary tuft (ITPSPT): A diagnostic clue of renal tumors associated with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Ann Diagn Pathol.* (査読有) 2014;18:171-6. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2014.03.002.
 6. 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.* (査読有) 2013;63:45-55. doi: 10.1111/pin.12028.
 7. Furuya M, Nakatani Y. Birt-Hogg-Dubé Syndrome. *J Clin Pathol.* (査読有) 2013;66:178-188. doi: 10.1136/jclinpath-2012-201200.
 8. Furuya M, Tanaka R, Koga S, Yatabe Y, Gotoda H, Takagi S, Hsu YH, Fujii T, Okada A, Kuroda N, Moritani S, Mizuno H, Nagashima Y, Nagahama K, Hiroshima K, Yoshino I, Nomura F, Aoki I, Nakatani Y. Pulmonary Cysts of Birt-Hogg-Dubé Syndrome: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of 9 Families *Am J Surg Pathol.* (査読有) 2012;36: 589-600. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182475240.
 9. Nagashima Y, Furuya M, Gotohda H, Takagi S, Hes O, Michal M, Grossmann P, Tanaka R, Nakatani Y, Kuroda N. FLCN gene-mutated renal cell neoplasms: mother and daughter cases with a novel germline mutation. *Int J Urol.* (査読有) 2012;19:468-70. doi: 10.1111/j.1442-2042.2011.02945.x.
- 〔学会発表〕(計 18 件)
1. 入部 康弘, 矢尾 正祐, 長嶋洋治, 中谷行雄, 古屋充子: Birt-Hogg-Dube 症候群における腎癌の網羅的染色体解析. 第 73 回日本癌学会学術総会, (神奈川県横浜市パシフィコ横浜), 2014.9.25-27
 2. 松嶋惇, 入部 康弘, 矢尾 正祐, 長嶋洋治, 巢山貴仁, 原 勲, 中谷行雄, 古屋充子: パートホッグデュベ症候群患者に発生した多発性腎腫瘍および甲状腺腫瘍の FLCN 遺伝子解析. 第 73 回日本癌学会学術総会, (神奈川県横浜市パシフィコ横浜), 2014. 9.25-27
 3. 中谷行雄, 長嶋洋治, 矢尾 正祐, 松嶋惇, 入部 康弘, 古屋充子: 本邦の Birt-Hogg-Dubé 症候群 62 家系における臨床病理像の特徴と腎癌発症率およびその他の悪性腫瘍発症率の検討. 第 73 回日本癌学会学術総会, (神奈川県横浜市パシフィコ横浜), 2014. 9.25-27
 4. 松嶋惇, 古屋充子, 巢山貴仁, 長嶋洋治, 黒田直人, 田中玲子, 中谷行雄: Birt-Hogg-Dube 症候群 (BHDS) 患者に発生した腎癌の 1 例。第 45 回 腎癌研究

- 会(東京都品川区品川インターシティホール), 2014. 7.20.
5. 古屋充子, 田中玲子, 黒田直人, 長嶋洋治, 矢尾正祐, 中谷行雄: Birt-Hogg-Dube 症候群の臨床病理・疫学に関する検討. 第 45 回 腎癌研究会(東京都品川区品川インターシティホール), 2014. 7.20.
 6. 古屋充子, 田中玲子, 黒田直人, 長嶋洋治, 矢尾正祐, 中谷行雄: Birt-Hogg-Dube 症候群における腎腫瘍の臨床病理学的検討. 第 103 回日本病理学会総会.(広島県広島市広島国際会議場), 2014.4.24 - 26
 7. 松嶋惇, 古屋充子, 長嶋健, 巢山貴仁, 長嶋洋治, 太田聡, 青木一郎, 市川智彦, 宮崎勝, 黒田直人, 田中玲子, 中谷行雄: Birt-Hogg-Dube 症候群患者に発生した腎 hybrid oncocytic chromophobe tumor および甲状腺濾胞癌に関する分子病理学的検討. 第 103 回日本病理学会総会.(広島県広島市広島国際会議場), 2014. 4. 24 - 26
 8. 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,(山梨県甲府市甲府富士屋ホテル), 2013.11.21-22
 9. 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,(神奈川県横浜市パシフィコ横浜), 2013.10.3-5
 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,(神奈川県横浜市パシフィコ横浜), 2013.10.3-5
 11. Furuya M, Tanaka R, Yao M, Nagashima Y, Koga S, Nakatani Y: A clinicopathologic study of 72 individuals in 33Asian BHD families. 5th BHD and 2nd HLRCC Symposium, Paris, France, 2013.6.27-29
 12. Furuya M, Nakatani Y: A Clinicopathological Study of the Lung in 72 Individuals with Birt-Hogg-Dubé Syndrome. Pulmonary Pathology Society Biennial Meeting, Grenoble, France, 2013.6.26
 13. 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,(北海道札幌市ロイトン札幌), 2013.6.6-8
 14. 中谷行雄, 古賀俊輔, 吉野一郎, 野村文

- 夫, 長嶋洋治, 古屋充子: Pathology of Pulmonary Cysts in Birt-Hogg-Dubé syndrome: Impact on Diagnosis of BHD Families with Renal Cell Cancers. 第 71 回日本癌学会学術総会(北海道札幌市ロイトン札幌), 2012.9.19-21
15. 古賀俊輔, 長嶋洋治, 矢尾正祐, 野村文夫, 中谷行雄, 古屋充子: Genetic Testing, Clinicopathologic Findings and Care of Renal Cell Cancers in the Patients with Birt-Hogg-Dubé Syndrome. 第 71 回日本癌学会学術総会(北海道札幌市ロイトン札幌), 2012.9.19-21
 16. 古屋充子, 田中玲子, 谷田部恭, 藤井丈士, 後藤田裕子, 黒田直人, 森谷鈴子, 古賀俊輔, 長濱清隆, 長嶋洋治, 長谷川剛, 廣島健三, 中谷行雄: Birt-Hogg-Dube 症候群と確定した 10 家系における肺嚢胞の病理学的検討. 第 101 回日本病理学会総会,(東京都新宿区京王プラザホテル), 2012.4.26-28
 17. 西井鉄平, 田辺美樹子, 奥寺康司, 田中玲子, 松澤哲宏, 野澤昭典, 中谷行雄, 古屋充子: 新規遺伝子変異を示した Birt-Hogg-Dubé 症候群の 1 例:反復性桔梗を伴う多発性肺嚢胞の分子病理学的検討. 第 101 回日本病理学会総会,(東京都新宿区京王プラザホテル), 2012.4.26-28
 18. 富居一範, 岸本充, 清川貴子, 長嶋洋治, 中谷行雄: papillary renal cell carcinoma with tubulocystic carcinoma element の一例. 第 101 回日本病理学会総会,(東京都新宿区京王プラザホテル), 2012.4.26-28

〔図書〕(計 1 件)

1. 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.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)
取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.bhd-net.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

中谷 行雄 (NAKATANI, Yukio)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号: 20137037

(2)研究分担者

古屋 充子 (FURUYA, Mitsuko)

横浜市立大学・医学研究科・准教授

研究者番号：10361445

長嶋 洋治 (NAGASHIMA, Yoji)
東京女子医科大学・附属病院・教授
研究者番号：10217995

太田 聡 (OHTA, Satoshi)
千葉大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号：90324342

(3)連携研究者

山口 淳 (YAMAGUCHI, Atsushi)
千葉大学・大学院医学研究院・准教授
研究者番号：00314336

廣島 健三 (HIROSHIMA, Kenzo)
東京女子医科大学・八千代医療センター・教授
研究者番号：80218833