総説

遺伝子変化からみたヒト遺伝性腎癌の発生機序

高知医科大学医学部泌尿器科学講座

執 印 太 郎

MOLECULAR GENETIC MECHANISM OF HEREDITARY HUMAN
KIDNEY CANCER DEVELOPMENT

Taro Shuin

Department of Urology Kochi Medical School

Here we reviewed the molecular genetic mechanism in the development of 4 types of human hereditary kidney cancers. These include von Hippel-Lindau (VHL) disease, hereditary papillary renal carcinoma, familial renal cancers with translocation of chromosome 3, and Tuberous sclerosis. Loss of function of the VHL disease gene is responsible for the von Hippel-Lindau disease and major portion of sporadic clear cell renal carcinoma. Activated c-Met oncogene is responsible for the development in some cases of hereditary papillary renal cell carcinomas and sporadic papillary renal carcinomas. There are several cases of familial renal carcinoma in that translocations of chromosome 3 p are demonstrated. The molecular genetic mechanism of this disease is not known. Several reports show the development of renal cell carcinoma in Tuberous sclerosis patients. TSC 1 or TSC 2 gene may be responsible for these tumors. The detail in this disease not well known. Molecular genetic analyses for hereditary renal cancer identified several oncogenes and tumor suppressor genes in hereditary as well as sporadic renal carcinomas. Future studies may reveal new category of oncogenes or tumor suppressor genes that are involved in the human kidney cancer development.

Key words: hereditary kidney cancer, oncogene, tumor suppressor gene

要旨: 現在までの疫学的また分子生物学的な解析より4つのカテゴリーの遺伝性ヒト腎細胞癌が存在することが報告されている。我々はこの論文でこの4種類のヒト遺伝性腎細胞癌の分子生物学的な発生機構について概説した。

Von Hippel-Lindau (VHL) 病と一般に発生する淡明細胞型腎細胞癌ではVHL 病癌抑制遺伝子はその原因遺伝子であり、この遺伝子の不活性化が発生の初期機構である。家族性乳頭型腎癌と一般に発生する乳頭型腎細胞癌の一部ではc-MET 癌遺伝子の活性化がその原因であることが明らかとなった。また、染色体3番に転座をもつ遺伝性腎癌の家系も報告されているがその原因遺伝子は明らかではない。結節性硬化症の一部のものでは腎細胞癌が発生するため結節性硬化症の原因遺伝子TSC 1, TSC 2の不活性化がその原因とみなされている。今後の分子生物学的な研究でヒト腎癌の発症に関わる新たな癌遺伝子や癌抑制遺伝子が発見されると考えられる。

キーワード: 遺伝性腎癌, 癌遺伝子, 癌抑制遺伝子

はじめに

最近の分子遺伝学の進歩により多くの遺伝性腫瘍性疾患の原因が明らかにされている。腎細胞癌でもいく

つかの発見が得られた。現在、遺伝性腎腫瘍の主なもの2種類あり、von Hippel-Lindau 病、遺伝性乳頭型腎癌 (HPRC, hereditary papillary renal carcinoma) が

図3 VHL 病で発生する病態.

sengerRNA (mRNA) の転写を促進して長い mRNA にする蛋白の一部であり, CUL 2 は cell cycle に関与する蛋白とされている. この複合体はある特定の mRNA の不活性化に働いている. VHL 蛋白が不活性化して特定の mRNA の不活性化機構が壊されるため特異的な mRNA 群とその蛋白の発現が増加して腎癌の発生進展に有利な環境を作られる. それらの蛋白群は主に低酸素状態で誘導されるものであり, 次のようなものが上げられる²⁾.

a) Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF, 血管新生因子の 1 種)

b) PDGF β chain, (血小板由来の増殖因子の 1 種)

c) Glucose transporter 1 (Glucose を細胞内へ取り込む蛋白)

d) TGF α (癌遺伝子の 1 種であり, 上皮成長因子の受容体に結合して増殖機構を制御する.)

これ以外にも VHL 蛋白が機能喪失することにより発現が増加する messengerRNA としては,

e) Carbonic anhydrase 9 (CA 9) (脱炭酸酵素)

又それ以外の数種の機能不明蛋白群が上げられる³⁾.

2. 核内の転写因子である SP-1 蛋白は正常な VHL 蛋白の中央部に結合している. この機構により SP-1 蛋白は細胞内で VHL 蛋白に固定化された状態となり核内転写因子としての機能は果たせない. しかし, VHL 蛋白が不活性化することにより SP-1 蛋白は細胞内で自由な状態となり, 核内へ移行して VEGF 遺伝子の上流部に結合して, 転写, 即ち mRNA 合成を促進する. SP-1 の作用により幾つかの蛋白群の mRNA の転写が促進される⁴⁾.

3. 細胞内でのシグナル伝達蛋白である Protein kinase C は幾つかの分子種にわかれているが, そのうちの atypical protein kinaseC と VHL 蛋白が結合する

図4 VHL 病における優性遺伝形式.

表1 VHL 病で見られる病態，発生頻度とその治療法

病 態	発症時期	検査方法	治療法
網膜血管腫 (57%)	0 ～ 68 歳 (平均 25 歳)	眼底検査 蛍光眼底検査	laser (小さな腫瘍) cryotherapy (大きな腫瘍)
褐色細胞腫 (19%)	7 ～ 58 歳 (平均 27 歳)	血圧測定 尿中カテコールアミン測定 血中カテコールアミン測定 腹部 CT MIBGscinchigraphy	副腎摘出 (部分切除)
中枢神経系の血管芽腫 (小脳, 脳幹) (54%)	9 ～ 68 歳 (平均 29 歳)	神経学的検査 CTscan	症状あれば摘出術
血管芽腫 (脊髄) (14%)	15 ～ 66 歳 (平均 30 歳)	神経学的検査	症状あれば摘出術 無症状の小腫瘍では経過観 察
腎細胞癌 (40% 以上)	19 ～ 70 歳 (平均 39 歳)	超音波検査 CTscan	直径 3cm 以下の小腫瘍は 経過観察 直径 3cm 以上の腫瘍は腫 瘍核出術か腎部分切除
腹部臓器の嚢胞 (腎臓, 脾臓, 脾臓) (50% 以上)		超音波検査 CTscan	無症状では経過観察
内耳リンパ管腫		CTscan 聴力検査	

ことが最近判明した．このことにより atypical protein kinaseC の機能を VHL 蛋白が制御している可能性がある．VHL 蛋白の不活性化でその制御機構が壊れることにより癌化が促進されると考えられる⁵⁾．

4. VHL 蛋白はその先端部と末端部分で細胞の接着蛋白，Fibronectin と結合し Fibronectin 蛋白の合成を助け細胞外に移送する役目を持つと報告された．そのため異常な VHL 蛋白を持つ細胞により細胞外での Fibronectin の蓄積が減少し細胞の接着性が低下する．この結果，異常増殖が促進する⁶⁾．

これらのことは一般に発生する淡明型腎細胞癌でも同様と考えられる．

II. 腎臓と他臓器の病変

VHL 病で発症する腎病変は腎細胞癌と腎嚢胞である．腎細胞癌は大小多数が腎内に発生している．すべて淡明型腎細胞癌 (clear cell carcinoma) で構成されている．興味深い事に腎嚢胞も腎細胞癌と同様にその嚢胞の内壁は淡明型腎細胞癌の細胞で構成されている．その点で一般の腎嚢胞とは異なっており，嚢胞も嚢胞型腎細胞癌と同様に理解される．しかし幸いなことに VHL 病で発症する腎細胞癌は臨床的には，一般に発生する腎細胞癌とは異なり，進行は遅いとされている⁷⁾．腎細胞癌のみが転移を起こす．組織は異なるが中枢神

経系の血管芽腫や網膜血管腫も非常によく似た淡明型腎細胞癌様のグリコーゲンに富んだ病理組織像を示す．

III. VHL 病における VHL 病遺伝子の異常

VHL 病の 70% の家系では末梢血の DNA を用いて DNA 解析により VHL 癌抑制遺伝子の遺伝子異常の有無を検査することができる．VHL 病における VHL 遺伝子の異常は一般に発生する腎細胞癌における VHL 遺伝子の異常とは異なり塩基の置換 (missense mutation) の頻度が多く (約 40%)，塩基の欠失や挿入は比較的少ない (19%)．特に褐色細胞腫を合併する家系の多くのものでは missense mutation を中心にして遺伝子上のほぼ決まった位置に異常を認める (図 5)．遺伝子異常の部位で発症する病態のパターンをも予測できる⁸⁾⁹⁾．これの診断は理論的にはその個体が病態を発症する前でも解析が可能である．

現在米国，西ヨーロッパでは医療機関と検査施設の協力で VHL 病遺伝子異常を DNA 診断法として利用した早期診断が行われている．しかしながらこれを行う場合は医師と患者及びその家族の信頼関係が重要であり，この診断を本格的に奨める際，また結果を説明する際にそれが将来どのようなような結果をもたらすかを明確に説明して同意をとっておく必要があ

表2 VHL 病の臨床診断基準

1. VHL 病の家族歴がある場合、以下の1病変を発症
中枢神経の血管芽腫
(多発性)腎癌
褐色細胞腫
網膜血管腫
脾ラ氏島腫瘍
精巣上体嚢胞(腺腫)
2. VHL 病の家族歴がない場合
A) 中枢神経の血管芽腫と網膜血管腫を合併
B) Aの病変のどちらか+以下に示す1病変以上を合併
腎癌
褐色細胞腫
精巣上体嚢胞(腺腫)
脾病変(嚢胞、腫瘍)

る。米国では Cancer 誌の発表で VHL 病は DNA 診断を利用して早期診断を行なうべき疾患と認識されつつあるが、本邦では informed consent の内容や書式の統一、またいったいどのような家族性腫瘍性疾患が DNA 診断に適しているかの検討が諸施設でなされつつある¹⁰⁾。参考までに、VHL 病の診断基準と治療法を表1,表2に記した。

IV. 散発性腎細胞癌の VHL 病遺伝子異常

散発性(一般に発生する)腎細胞癌では約 80% が淡明細胞型腎細胞癌とされる。VHL 病遺伝子の解析により、そのうち約 50% 以上で遺伝子異常が報告されている。VHL 病ではその VHL 病遺伝子の異常は主に塩基

の置換であるが、淡明細胞型腎細胞癌では塩基の挿入、欠失が主体となる。また、過去の報告では VHL 病遺伝子近傍の cytosine 塩基のメチル化で遺伝子が不活性化されているものが淡明細胞型腎細胞癌の 20% に存在すると報告されている¹¹⁾¹²⁾。どちらももう1コピーの VHL 病遺伝子は染色体上で VHL 病遺伝子が欠失していると考えられる。これにより淡明細胞型腎細胞癌の約 70% では VHL 病遺伝子の不活性化により発症していると考えられる。淡明細胞型腎癌では VHL 遺伝子上で塩基配列異常の起こる部位については全く特異性はない。現在では VHL 遺伝子上の遺伝子異常の部位と腎細胞癌の予後については特別な関連はないとされる。これについては今後の多検体の解析を待たねばならない。

遺伝性乳頭型腎癌 (HPRC, Hereditary papillary renal carcinoma)

原因遺伝子と発症病態

比較的新しく発見された遺伝性疾患であり、欧米を中心に世界的にも乳頭型腎癌を発生する家系が十数家系発見されている。本邦でもまだ数例しか存在しないと考えられる。家族性かつ両側性で乳頭型の組織構築を示す腎細胞癌を腎内に多数発生する。発症年齢が高齢なため家族歴がはっきりしない例もある。これらの家系では腎細胞癌以外には特徴的な癌は報告されていない¹³⁾。

原因遺伝子として染色体7番に存在する c-met の遺

図5 VHL 病における遺伝子異常の部位

VHL 遺伝子は、現在では 639 塩基対からなり、213 アミノ酸をコードしていると考えられている。Elongon, VBP-1 の結合部位はエクソン 3 に存在する。変異はエクソン 1 の後半からエクソン 3 の前半に分布しており、褐色細胞腫を伴う家系は、エクソン 3 の特定の領域 (codon 167) に変異が集中している。

図6 家族性と散発性乳頭型腎細胞癌における c-met 遺伝子上の遺伝子異常の部位。

伝子異常が報告されている。c-met は Hepatocyte growth factor の受容体で細胞膜に存在するが、特に c-met の細胞内にあるチロシン残基のリン酸化に関わる部位に遺伝子異常が発見される¹⁴⁾(図6)。

この c-met 遺伝子異常の結果、増殖因子である Hepatocyte growth factor が存在しなくとも c-met 蛋白の過剰の自己リン酸化が起こる。その結果、増殖シグナルに関する異常が起こると理解される。このように c-met は遺伝性乳頭型腎癌は癌遺伝子として働き発生すると考えられる。また、一部の家系では異常な c-met 遺伝子を持つ7番染色体が2本以上に増幅していることが最近報告されている¹⁵⁾。この腎腫瘍は CTscan では hypovascular な像を示す。治療についてまだ一定の見解はない。

一般に発生する乳頭型腎細胞癌

遺伝性ではないが、一般に発生する乳頭型腎細胞癌の一部で遺伝性乳頭型腎癌と同様に c-met 遺伝子の異常が報告されている。これらのものでは c-met 遺伝子異常で腎癌が発生していると考えられる。また、c-met 遺伝子異常以外にも乳頭型腎細胞癌の一部で X 染色体と1番染色体間の転座の例が報告されている¹⁶⁾。この結果、1番染色体上の PRCC 遺伝子と X 染色体上の TFE 3 遺伝子間の融合した遺伝子が形成される。TFE 3 遺伝子蛋白は B リンパ球の免疫グロブリンの転写因子である。PRCC 遺伝子についてその機能は不明である。PRC-TFE 3 融合蛋白が正常な TFE 3 遺伝子の機

図7 TFE 3 遺伝子と PRCC 遺伝子の融合部位の詳細

上の2つの図はそれぞれ TFE 3 遺伝子と PRCC 遺伝子の構造を示す。PRCC にある2つ矢印の部分で遺伝子が切断され、その部分に TFE 3 遺伝子が転座している。3段目の図は UOK 120, UOK 146 細胞で融合した遺伝子の構造を示す。4段目の図は UOK 124 細胞での融合した遺伝子の構造を示す。

能を抑制することがその作用機序の1つと考えられている(図7)。

3番染色体を含む染色体転座家系

過去に染色体3番と8番間で転座を認める家系、Translocation (3;8) (p14.2;q24.1) が報告されている¹⁷⁾。これらの家系では淡明細胞型腎癌を発生する。3番染色体上の転座点を解析してその部位に存在する遺伝子を同定する試みがなされているが、まだ遺伝子は発見されていない。1つにはこの家系では3番染色体上の VHL 遺伝子が異常を起こしていることがその病因ではないかと推定されている¹⁸⁾。最近、遺伝性腎癌の染色体転座 t(2;3) (q35;q21) の家系が報告されて、VHL 病遺伝子とは別の淡明型腎細胞癌発生機序が指摘されている¹⁹⁾。また、これ以外にも染色体転座なしに世界的には淡明型腎細胞癌を発生する家系が報告されている²⁰⁾。

結節性硬化症 (Tuberous sclerosis)

結節性硬化症は TSC 1, TSC 2 という原因遺伝子座があるとされていた。TSC 1 は染色体9番上にあり TSC 2 は16番染色体上に原因遺伝子がある²¹⁾²²⁾。結節性硬化症では一般には腎血管筋脂肪腫が発生するが、一部の症例で淡明型腎細胞癌が発生した事が報告されている²³⁾²⁴⁾。TSC 2 では16番染色体 p13.3 に Tuberin と命名された34個のエクソンをもつ遺伝子が同定された。この蛋白は GTPase 活性化蛋白の1種と考えられている。一方、昨年になり9番染色体 q34 に TSC 1 の遺伝子も同定された。これは Hamartin

と命名されているが他の蛋白と共通性はない。2つの蛋白は別々の機能を持つというより複合体を形成して働いている可能性が指摘されている²⁵⁾。

遺伝性に腎癌を発生する Eker ラットでは TSC 2 遺伝子の異常が腎癌発生の原因とされている。ラットでは腎細胞癌の原因遺伝子は TSC 2 遺伝子とみなされている²⁶⁾。ヒトではその主なものは VHL 病遺伝子であるが、現在のところ VHL 病遺伝子を 2 コピーとも不活性化させたマウス (いわゆる遺伝子 knockout mouse) では正常な個体が発生しない。VHL 病遺伝子を 1 コピーのみ不活性化させたマウスでも腎細胞癌の発生は見られていない²⁷⁾。

追加：今年に入って NCI の Zbar らにより家族性の Oncocytoma の家系が 5 家系報告された。まだ、染色体上の原因遺伝子座は明らかでない。発生は男 4 に対して女 1 の割合であり、男性に発生しやすい。確かな遺伝性腎癌の 1 種として確立される為には今後、さらに多くの家系が発見され解析されることが望まれる²⁸⁾。

文 献

- 1) Latif, F., Tory, K. et al. : Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*, **260** : 1317—1320, 1993.
- 2) Mahar, R.E. and Kaelin, W.G. : Reviews in Molecular Medicine, von Hippel-Lindau disease. *Medicine* **76**, 381—391, 1997.
- 3) Zbar, B., Stolle, C., Linehan, W.M., Ivanov S., Kuzumin, I. and Lerman, M. : Von Hippel-Lindau disease 1998 : Selected aspects of clinical research at the National Cancer Institute and Identification of new target gene. Abstract of the 3 rd international Symposium on von Hippel-Lindau disease. 1998.
- 4) Mukhopadhyay, D., Knebelmann, B., Cohen, H.T., Ananth, S. and Sukhatme, V.P. : The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene product interacts with Sp 1 to repress vascular endothelial growth factor promoter activity. *Mol. Cell. Biol.* 5629—5639, 1997.
- 5) Pal, S., Claffey, K.P., Dvorak, H.F., and Mukhopadhyay, D. : The von Hippel-Lindau gene product inhibits vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor expression in renal cell carcinoma by blocking protein kinase C pathways. *J. Biol. Chem.* 27509—27512, 1997.
- 6) Ho, M., Each, R.L., Lonergan, K.M., Whaley, J.M., Stemmer-Rachamimov, A.O., Louis, D.N., Gavin, B. J., Kley, N., Kaelin, W.G. Jr., Iliopoulos, O. : The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein is required for proper assembly of an extracellular fibronectin matrix. *Mol. Cell.* 1998 : 959—68
- 7) Shinohara, N., Nonomura, K., Harabayashi T., Togaishi, M., Nagamori, S. : Koyanagi Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *J. Urol* 1995 Dec ; **154** (6) : 2016—9
- 8) Clinical research Group for VHL in Japan : Germline mutation in the von Hippel-Lindau disease gene in Japanese VHL. *Hum. Molec. Genet.* **4** : 2233—2237, 1995.
- 9) Zbar, B., Kishida, T. et al. : Germline mutation in the von Hippel-Lindau disease (VHL) gene in families from North America, Europe, and Japan. *Hu. Mut.* **8** : 348—357, 1996.
- 10) The American Cancer Society of Clinical : Oncology position on genetic testing, Implication for health care providers-workshop No. 4. *Cancer (Supplement)* **80**, 632—634, 1997.
- 11) Shuin, T., Kondo, K., Torigoe, S., Kishida, T., Kubota, Y., Hosaka, M., Nagashima, Y., Kitamura, H., Latif, F., Zbar, B., et al. : Frequent somatic mutations and loss of heterozygosity of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene in primary human renal cell carcinomas. *Cancer Res* **54** : 2852—2855, 1994.
- 12) Gnarr, J.R., Tory, K., Weng, Y., Schmidt, L., Wei, M.H., Li, H., Latif, F., Liu, S., Chen, F., Duh, F.M., et al. : Mutations of the VHL tumor suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet.* **7** : 85—90, 1994.
- 13) Zbar, B., Tory, K., Merino, M., Schmidt, L., Glenn, G., Choyke, P., Walther, M., Lerman, M. and Linehan, W.M. : Hereditary papillary renal cell carcinoma. *J. Urology* **151** : 561—566, 1994.
- 14) Schmidt, L., Duh, F.M., Chen, F., Kishida, T., Glenn, G., Choyke, P., Scherer, S.W., Zhuang, Z., Lubensky I., Dean, M., Allikmets, R., Chidambaram, A., Bergerheim, U.R., Feltis, J.T., Casadevall, C., Zamarron, A., Bernues, M., Richard, S., Lips, C.J., Walther MM, Tsui LC, Geil, L., Orcutt, M.L., Stackhouse, T., Zbar, B., et al. : Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet* **16** : 68—73, 1997
- 15) Fischer, J., Palmedo, G., von Knobloch, R., Bugert, P., Prayer-Galetti, T., Pagano, F., Kovacs, G. : Duplication and overexpression of the mutant allele of the MET proto-oncogene in multiple hereditary papillary renal cell tumors. *Oncogene* 1998, **13** : 733—9.

- 16) Sidhar, S.K., Clark, J., Gill, S., Hamoudi, R., Crew, A. J., Gwilliam, R., Ross, M., Linehan, W.M., Birdsall, S., Shipley, J., Cooper, C.S. : The t (X; 1) (p 11.2; q 21.2) translocation in papillary renal cell carcinoma fuses a novel gene PRCC to the TFE 3 transcription factor gene. *Hum Mol Genet*, **5** : 1333—8, 1996.
- 17) LaForgia, S., Lasota, J., Latif, F., Boghosian-Sell, L., Kastury, K., Ohta, M., Druck, T., Atchison, L., Cannizzaro, L.A., Barnea, G., et al. : Detailed genetic and physical map of the 3 p chromosome region surrounding the familial renal cell carcinoma chromosome translocation, t (3; 8) (p 14.2; q 24.1). *Cancer Res* **53** (13) : 3118—24, 1993.
- 18) Schmidt, L., Li, F., Brown, R.S., Berg, S., Chen, F., Wei, M.H., Tory, K., Lerman, M.I., Zbar, B. : Mechanism of Tumorigenesis of Renal Carcinomas Associated with the Constitutional Chromosome 3; 8 Translocation. *Cancer J Sci Am* **1** (3) : 191, 1995.
- 19) Bodmer, D., Eleveld, M.J., Ligtenberg, M.J., Weterman, M.A., Janssen, B.A., Smeets, D.F., de Wit, P.E., van den Berg, A., van den Berg, E., Koolen, M. L., Geurts van Kessel, A. : An alternative route for multistep tumorigenesis in a novel case of hereditary renal cell cancer and a t (2; 3) (q 35; q 21) chromosome translocation. *Am J Hum Genet* 1998 **62** : 1475—83.
- 20) The, B.T., Nord, B., Kytola, S., Giraud, B., Arver, B., Limacher, J.M., Gross, D., Nicol, D. : Familial non-VHL, non-papillary renal cell carcinoma. Abstract of the 3rd international Symposium on von Hippel-Lindau disease.
- 21) van Slechtenhorst, M., de Hoogt, R., Hermans, C., Nellist, M., Janssen, B., Verhoef, S., Lindhout, D., van den Ouweland, A., Halley, D., Young J, Burley, M., Jeremiah, S., Woodward, K., Nahmias, J., Fox, M., Ekong, R., Osborne, J., Wolfe, J., Povey, S., Snell RG, Cheadle, J.P., Jones, A.C., Tachataki, M., Ravine, D., Kwiatkowski, D.J., et al. : Identification of the tuberous sclerosis gene TSC 1 on chromosome 9 q 34. *Science* 1997 Aug 8; **277** (5327) : 805—8.
- 22) European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium : Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* **75** : 1305—1315, 1993.
- 23) Sampson, J.R., Patel, A., Mee, A.D. : Multifocal renal cell carcinoma in sibs from a chromosome 9 linked (TSC 1) tuberous sclerosis family. *J. Med. Genet.* **32** : 848—850, 1995.
- 24) Bjornsson, J., Short, M.P., Kwiatkowski, D.J., Henske, E.P. : Tuberous sclerosis-associated renal cell carcinoma. *Am. J. Path.* **149** : 1201—1208, 1996.
- 25) van Slechtenhorst, M., Nellist, M., Nagelkerken, B., Cheadle, J., Snell, R., van den Ouweland, A., Reuser, A., Sampson, J., Halley, D., van der Sluijs, P. : Interaction between hamartin and tuberlin, the TSC 1 and TSC 2 gene products. *Hum. Molec. Genet.* **7** : 1053—1057, 1998.
- 26) Kobayashi, T., Hirayama, Y., Kobayashi, E., Kubo, Y., Hino, O. : A germline insertion in the tuberous sclerosis (Tsc 2) gene gives rise to the Eker rat model of dominantly inherited cancer. *Nature Genet.* **9** : 70—74, 1995.
- 27) Gnarr, J.R., Ward, J.M., Porter, F.D., Wagner, J.R., Devor, D.E., Grinberg, A., Emmert-Buck, M.R. : Defective placental vasculogenesis causes embryonic lethality in VHL-deficient mice. Westphal H, Klausner RD, Linehan WM *Proc Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **94** : 9102—7, 1997.
- 28) Weirich, G., Glenn, G., Junker, K., Merino, M., Storckel, S., Lubensky, I., Choyke, P., Pack, S., Amin, M., Walther, M.M., Linehan, W.M., Zbar, B. : Familial renal oncocytoma : clinicopathological study of 5 families. *J Urol* 1998 Aug; **160** (2) : 335—40