



von Hippel-Lindau病患者の遺伝子異常と表現型

高橋, 健太郎

飯田, 啓二

(Citation)

神戸大学医学部紀要, 65(1/2/3/4):35-42

(Issue Date)

2005-03

(Resource Type)

departmental bulletin paper

(Version)

Version of Record

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/00422386>



von Hippel-Lindau 病患者の遺伝子異常と表現型

高橋 健太郎, 飯田 啓二

神戸大学大学院医学系研究科 応用分子医学講座
内分泌代謝・神経・血液腫瘍内科学

連絡先：高橋健太郎

神戸大学大学院医学系研究科 応用分子医学講座
内分泌代謝・神経・血液腫瘍内科

〒650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-2

電話：078-382-5885

FAX：078-382-5899

(平成17年1月20日受付)

要 約

von Hippel-Lindau (VHL) 病は血管芽腫、腎透明細胞癌、褐色細胞腫、脾腫瘍、精巣上体嚢胞腫、などの腫瘍が多発する常染色体優性遺伝の家族性腫瘍症候群であり、VHL 遺伝子はその原因遺伝子とされている。今回我々は、当科において VHL 病が疑われる 4 家系 22 名の患者に対し遺伝子解析を行なった。VHL 遺伝子の β sheet 領域のナンセンス変異の症例では褐色細胞腫を伴わない VHL 病タイプ 1 の表現型を示し、 α domain のミスセンス変異の家系では褐色細胞腫を伴う VHL タイプ 2 であり、既報の所見を確認できた。また、新規変異を同定した家系 1 では、褐色細胞腫に加えて肝血管腫の合併を見出した。最近 VHL 遺伝子のノックアウトマウスで高率に肝血管腫を発症することが報告された。今までヒトの VHL 病で肝血管腫合併の報告は乏しいが、今回合併例が見出されたことより、VHL 遺伝子変異の種類と肝血管腫合併の関連について注意深く観察し分析することは病態のメカニズム解明に重要であると思われる。

緒 言

VHL 病は網膜血管芽腫、小脳や脊髄など中枢神経系の血管芽腫、腎透明細胞癌、褐色細胞腫、脾腫瘍、精巣上体嚢胞腫などの腫瘍が多発する常染色体優性遺伝の家族性腫瘍症候群である⁽¹⁾。家族性腫瘍症候群において近年次第にその原因遺伝子が明らかにされてきているが、VHL 病についてもその原因遺伝子 (VHL 遺伝子) が同定され遺伝子診断が可能になってきた⁽²⁾。

様々な遺伝子変異が同定されてはきているが、遺伝子型と表現型との相関についてはいまだ十分には明らかでない。今回、私たちは当科にて解析し遺伝子変異が同定された VHL 家系についてその遺伝子型と表現型の関連を調べた。

症 例

【家系 1】

症例は 66 歳男性。主訴は頭重感。56 歳頃、検診で高血圧を指摘されたが放置していた。家族歴では 3 人の兄に大腸癌がある。長男が十二指腸潰瘍にて他院を受診した際に腹部 CT にて偶然に右副腎腫大を指摘された。高血圧があり精査の結果、褐色細胞腫と診断され副腎摘出術を施行された。父親である当患者も高血圧を指摘された既往があったため家族性褐色細胞腫の可能性に対して近医で腹部 CT を施行されたところ両側副腎腫大を指摘された。57 歳頃より頭重感が出現し、血圧 170/100mmHg と高値を指摘されたため α_1 ブロッカーの内服加療が開始され、約 1 ヶ月後精査目的にて当院紹介入院となった。

入院時現症は、身長 166cm。体重 57kg。血圧 144/92mmHg (降圧剤内服下)。脈拍 84/分、整。体温 36.0℃。眼球結膜眼瞼結膜異常なし。頸部異常なし。肺音清。心音清。腹部平坦軟弱。肝胆脾 触知せず。表在リンパ節触知せず。皮膚は湿潤しやや発汗過多傾向を示す。四肢、神経学的所見異常なし。血中および尿中カテコラミン値はアドレナリンにくらべノルアドレナリン優位であった (表 1)。腹部 CT では右副腎が径約 2 cm、左副腎が径約 4 cm に腫大 (図 1) 肝臓には

【キーワード】 von Hippel-Lindau 病, 家族性腫瘍, 遺伝子解析, 肝血管腫, 褐色細胞腫

肝血管腫を認めた(図2)。 ^{131}I -MIBG (metaiodobenzylguanidine) シンチグラフィーにて右副腎に一致した集積を認めた(図3)。

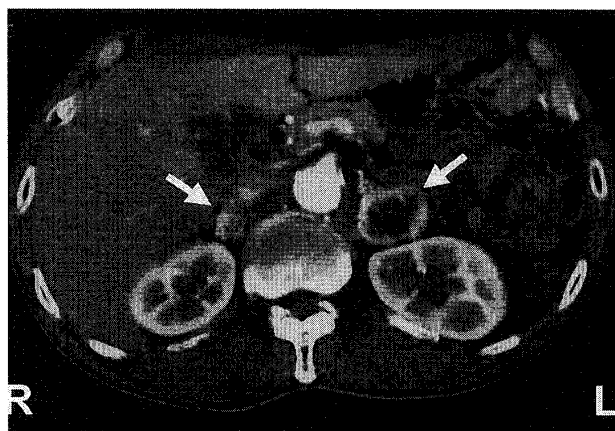


図1.【症例1】の褐色細胞腫

腹部 CTにて右副腎は径2cm, 左副腎は径4cmに腫大している。

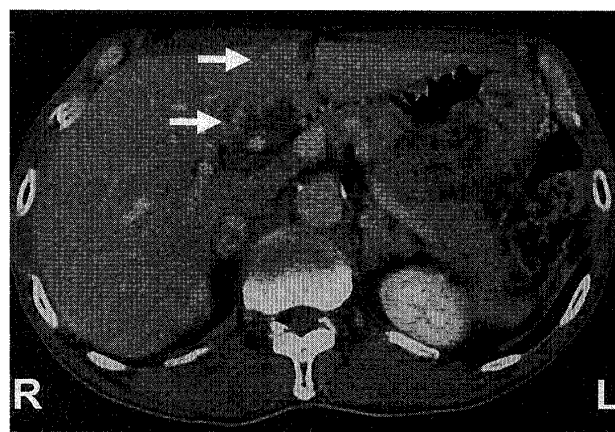


図2.【症例1】の肝血管腫

腹部 CTにて径1.5cm及び径4cmの肝血管腫を認める。

【家系2】

症例は30歳男性。主訴は左上肢しびれ感。家族歴では父が糖尿病と脳血管芽腫で VHL 病と診断されている。1995年肺炎にて近医受診の際に脾臓と腎臓に腫瘤を指摘され、その時、糖尿病も指摘された。腫瘤は精査を受けるも悪性ではないとのことで経過観察となっていた。1999年3月、感冒様症状にて近医受診した際、再度糖尿病指摘されインスリン導入目的にて近医入院となった。入院時現症は、身長170cm。体重60kg。血圧110/80mmHg。脈拍88/分、整。神経学的所見で、左上肢深部腱反射低下、左アキレス腱反射亢進、左 Babinski 反射陽性、左C4～C8領域の知覚障害、両下肢深部知覚の低下を認めた。握力は右30kg、左13kgと左優位の低下を認めたが下肢筋力低下は認めなかった。Romberg 徴候や fasciculation も認めなかった。

尿検査では尿糖を認め、血液生化学検査では、空腹

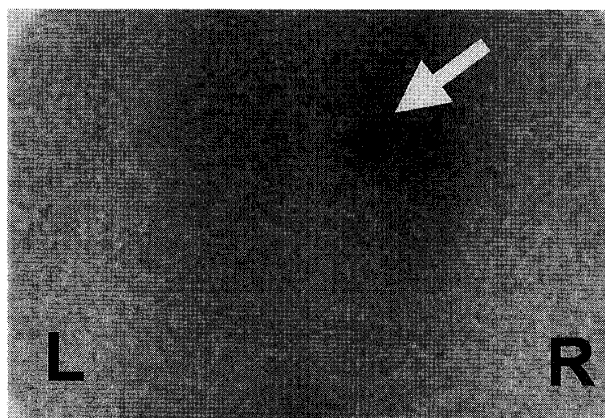
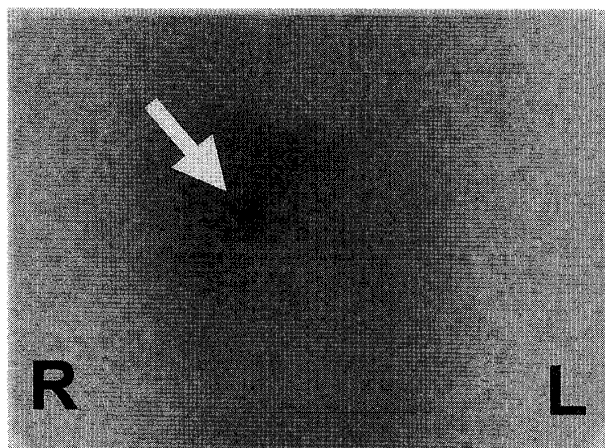


図3.【症例1】の ^{131}I -MIBG シンチグラフィー
右副腎に一致して集積を認める。

時血糖219mg/dl, 食後2時間血糖347mg/dlと高値を示し、HbA1c12.9%で糖尿病をみとめた。空腹時 IRI (4.0-9.2) 5.1 $\mu\text{U}/\text{ml}$, 空腹時血清 CPR (1.2-2.0) 2.0ng/ml, 抗 GAD 抗体 (-) であった。眼底検査では網膜の血管腫をみとめた。(図4)

腹部 CT 上、多発性の脾嚢胞(図5)及び左腎の腎腫瘍(図6)を認めた。

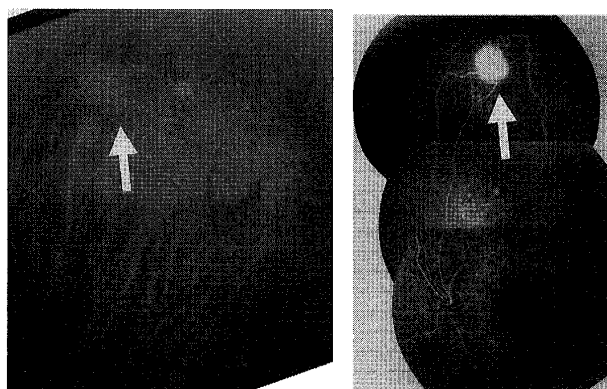


図4.【症例2】の網膜血管腫

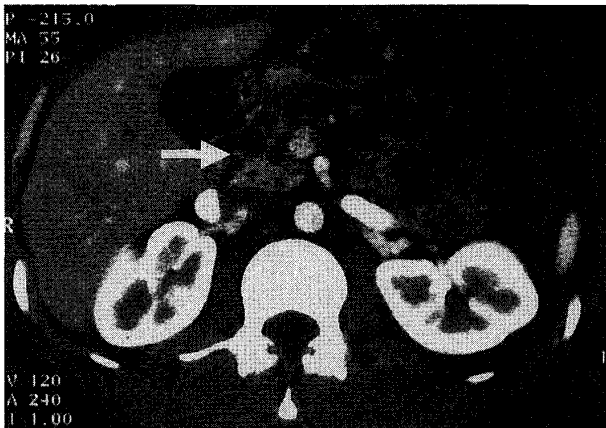


図 5.【症例 2】の膵嚢胞（造影 CT）

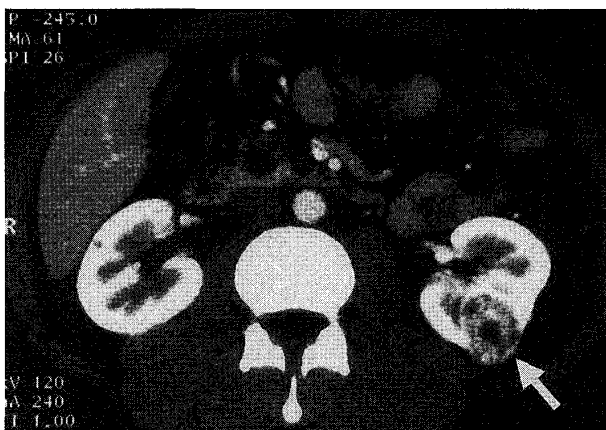


図 6.【症例 2】の腎細胞癌（造影 CT）

【家系 3】

症例（3-1）は54歳男性。家族歴は父が心筋梗塞、母が総胆管癌。既往歴は、17歳に肺結核、37歳に左副腎腫瘍摘出術を施行したが腫瘍の種類や性状など詳細は不明。定期健康診断時のX線写真で偶然右横隔膜下の石炭化を指摘された。腹部CTで石炭化を伴う右副腎腫瘍が認められ精査目的にて入院となった。内分泌学的異常は認めなかったため経過観察となっている。

症例（3-2）は20歳女性で症例（3-1）の長女。高血圧を近医で指摘されたことから当院受診。内分泌学的検査にてノルアドレリン優位のカテコラミン上昇をみとめ（表1）また腹部CTにて両側の副腎腫大をみとめ褐色細胞腫と診断され両側副腎摘出術をおこなった。

症例（3-3）は51歳男性で症例（3-1）の弟。

検診にて腹腔内石炭化を指摘され腹部CTで左副腎腫瘍を認めた。内分泌学的検査でやはりカテコラミン上昇をみとめた。しかし、 ^{131}I -MIBGシンチグラフィーでは胸腔内集積をみとめMRI上心臓背面に腫瘍を認めた。左副腎と胸部腫瘍の摘出を行いそれぞれ褐色細胞腫とパラガングリオーマと診断された。

症例（3-4）は20歳男性で症例（3-3）の次男。

高血圧及び左の副腎腫大を指摘。眼底検査で網膜血管腫も指摘された。褐色細胞腫として左副腎摘出をおこなった。

症例（3-5）は49歳女性。症例（3-1）と（3-3）の妹。他院にて膵腫瘍を指摘されていた。兄たちがVHL病と診断されていたため当院にての遺伝子診断を希望し来院。膵腫瘍については摘出術がおこなわれneuroendocrine tumorと診断された⁽³⁾。

【家系 4】

症例は42歳女性。既往歴に右眼未熟児網膜症がある。家族歴として親族に褐色細胞腫瘍と脳腫瘍が多発してVHL病といわれているとのことで遺伝相談目的で来院。特に自覚症状はない。血圧も128/82mmHg、脈拍72/分と正常。身体所見所見上も異常なし。家族歴があること及び本人の希望により遺伝子検索を行った。その結果変異が発見されたため、スクリーニング検査をおこなった。腹部エコーでは両腎に腎嚢胞をみとめるが副腎の腫大等は指摘されず。

頭頸部MRI上、小脳虫部背側から上部頸髄背側に $9 \times 10 \times 17\text{mm}$ 、第3頸椎レベルの脊髄に $10 \times 6 \times 15\text{mm}$ 大のT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号を呈する嚢胞性病変を認め小脳及び脊髄の血管腫（図7、8）と診断された。現在、脳神経外科にて経過観察中である。

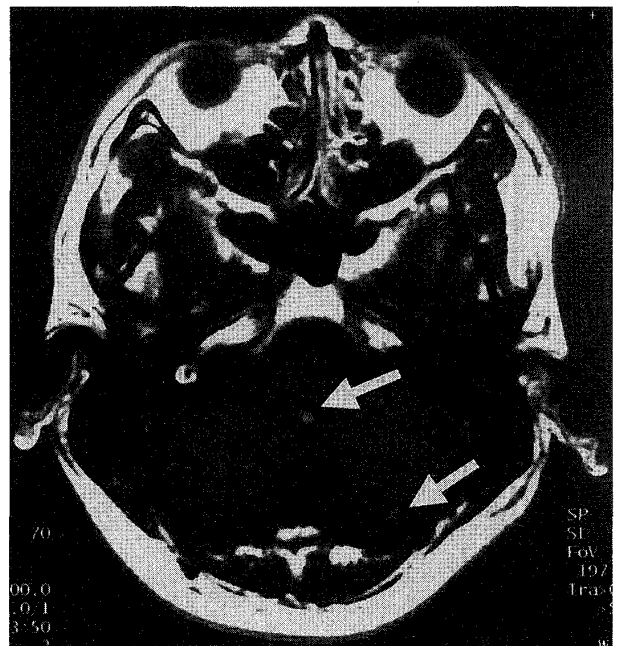


図 7.【症例 4】の小脳血管芽腫

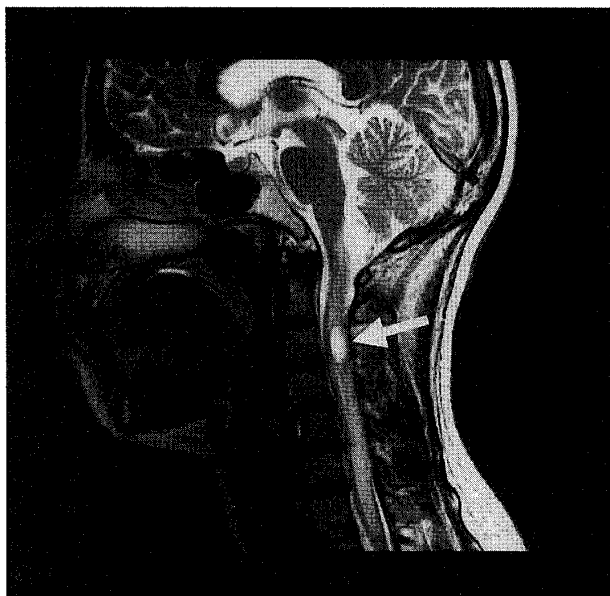


図8.【症例4】の脊髄血管芽腫

方 法

遺伝子解析

患者本人及びその家族に文書によるインフォームド・コンセントを得て、VHL遺伝子の解析を行なった。解析については神戸大学大学院医学系研究科医学倫理委員会の承認を得た。方法は、末梢白血球よりゲノムDNAを抽出し(Wizard Genomic DNA Purification Kit, Promega, #A1120) VHL遺伝子を構成する3つのエクソンそれぞれについて、エクソン/イントロン境界部を含むようにPCR法で増幅、精製後直接シーケンス法で塩基配列を決定した。(ABI PRISM 310 Genetic Analyzer, Applied Biosystems)

直接シーケンス法で変異の認められた配列について、さらに制限酵素を用いたPCR-RFLP (restriction fragment length polymorphism) 法で確認をおこ

なった。家系の遺伝子解析にはPCR-RFLP法を用いた。

結 果

【家系1】

154番目のコドンの塩基がCCAがTCAとなり、コードされるアミノ酸がプロリンからセリンに変化するヘテロ接合体のミスセンス変異を同定した。

【家系2】

113番目のコドンの塩基がCGAがTGAとなり、コードされるアミノ酸がアルギニンからストップコドンに変化するヘテロ接合体のナンセンス変異を同定した。家族の遺伝子解析については、同意が得られず本人以外の検索は行えなかった。

【家系3】

161番目のコドンの塩基がCCAがTCAとなり、コードされるアミノ酸がプロリンからセリンに変化するヘテロ接合体のミスセンス変異を同定した。

【家系4】

167番目のコドンの塩基がCGGがTGGとなり、コードされるアミノ酸がアルギニンからトリプトファンに変化するヘテロ接合体のミスセンス変異を同定した。

遺伝子型と表現型について表2にまとめた。変異が同定されたアミノ酸の位置を図9に図示した。

考 察

VHL遺伝子は、1993年Latifらによってvon Hippel-Lindau病の原因遺伝子として染色体第3番の短腕の

表1 褐色細胞腫を認めた症例のカテコラミン値

	単位	基準値	症例1	症例3-2	症例3-3	症例3-4
血中アドレナリン	ng/ml	>0.17	0.18	0.04	0.03	0.15
ノルアドレナリン	ng/ml	0.15-0.57	4.2↑	3.6↑	2.1↑	7.2↑
ドーパミン	ng/ml	<0.03	0.03	<0.02	<0.02	<0.02
尿中アドレナリン	μg/day	1-23	16.5	3.4	9.6	98.8
ノルアドレナリン	μg/day	29-120	452↑	905↑	488↑	3040↑
ドーパミン	μg/day	100-1000	660	750	500	1100↑
メタネフリン	mg/day	0.05-0.20	0.12		0.11	0.62
ノルメタネフリン	mg/day	0.10-0.28	0.71↑		0.9↑	14↑
VMA	mg/day	1.3-4.9	7.0↑	19.5↑	4.3	40.1↑

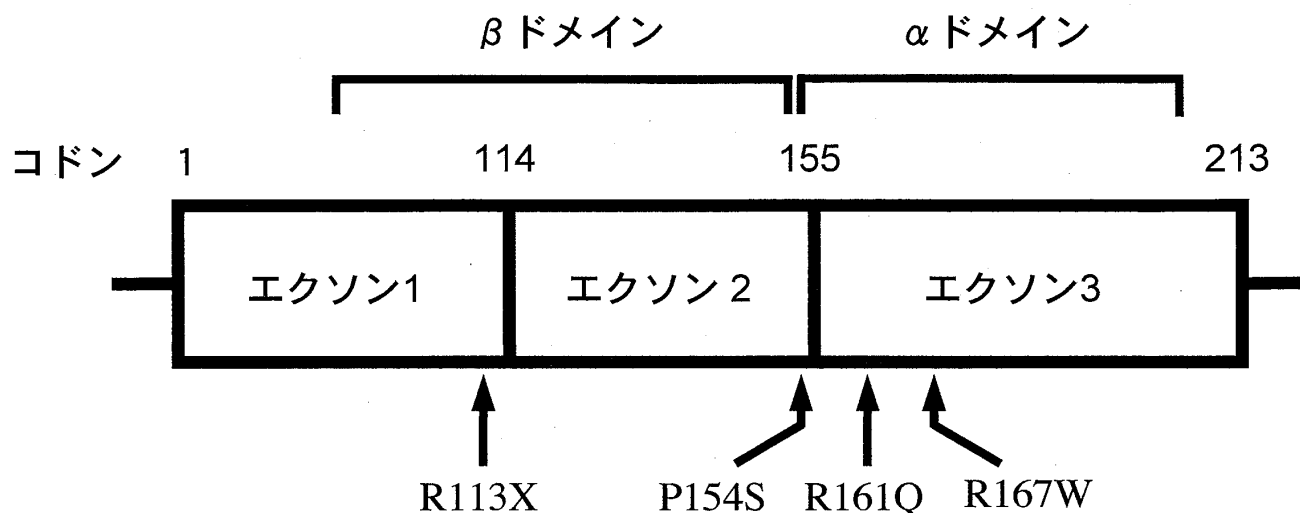


図9.変異とその位置

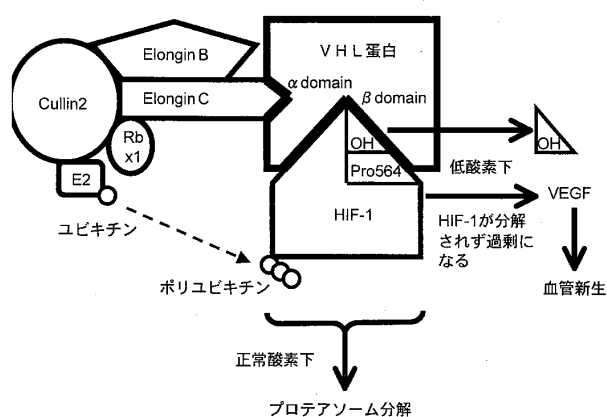


図10.VHL 蛋白の機能

p25.3に存在する事が明らかにされた⁽²⁾。VHL 遺伝子の翻訳領域は計3個のエクソンよりなり、639塩基対213アミノ酸残基からなる成熟蛋白質をコードしている。VHL 遺伝子は癌抑制遺伝子として働くと考えられており⁽²⁾、VHL 遺伝子異常による腫瘍発生の機序はいわゆる Knudson の two hit theory で説明されている。すなわち、生殖細胞変異として VHL 遺伝子に異常があってもそれだけでは発症せず、さらに体細胞変異が重なることにより VHL 遺伝子の癌抑制遺伝子としての機能が失われ腫瘍が発生すると考えられている⁽⁴⁾。私たちが解析した症例においても、同定した生殖細胞変異はすべてヘテロ接合体変異であった。

VHL 蛋白の機能については近年急速に解析が進んできている。VHL 蛋白は elongin C と elongin B と複合体を形成しさらに cullin 2 蛋白、Rbx1 と結合し、この複合体がユビキチンリガーゼとして働くことによりユビキチンプロテアソーム系の蛋白分解系を動かすと考えられている^(5, 6)。VHL 蛋白は基質認識サブユニットとして働き、その基質として低酸素応答の

中心的転写因子である hypoxia induced factor 1 α (HIF-1 α) が同定されている⁽⁷⁾。VHL 蛋白の異常はユビキチンリガーゼ活性を低下させる、あるいは HIF-1 α との結合を低下させることにより、HIF-1 蛋白の分解を阻害し、このことが VHL 病の血管増殖を伴う腫瘍発生機序の一部になっている可能性が考えられる⁽⁸⁾。それによると β sheet 構造に富む N 末端側のアミノ酸残基 (63-154番) β domain と呼ばれる部分と α helix に富むアミノ酸残基 (155-192番) からなる α domain と呼ばれる部分があり、VHL 蛋白は α domain の大部分と β domain の一部を介して elonginC と結合する。一方、HIF 等の基質とは β domain を介して結合する (図10)。VHL 病は、褐色細胞腫の有無により、伴うものをタイプ2、伴わないものをタイプ1と分類している⁽⁹⁾。興味深いことに、これまでの報告ではナンセンス変異やフレームシフトを引き起こすような、すなわち VHL 蛋白の大部分が欠損するような変異では、VHL タイプ1の表現型をきたすことが多く、一方 α domain における点変異の場合に、褐色細胞腫を含む VHL タイプ2の表現型をきたすことが多いことが報告されているが、詳細な機序についてはいまだ不明の部分が多い⁽⁹⁻¹¹⁾。今回私たちが報告した症例においても、家系1, 3, 4に示すように、 α domain における点変異を有する家系ではいずれも褐色細胞腫を発症し、そのうち家系1で同定された変異は新規変異であった。対照的に家系2に示すように β sheet 領域におけるナンセンス変異の例では腎細胞癌や血管腫を多発しているものの褐色細胞腫は認められなかった。ただし、網膜血管腫や小脳血管芽腫は β sheet 領域のナンセンス変異でも α domain の点変異でも認められていることから、VHL

表2 遺伝子変異と表現型

家系	1	2	3	4
遺伝子変異	P154S CCA→TCA	R113X CGA→TGA	R161Q TCG→TTG	R167W CGG→TGG
表現型	褐色細胞腫 膵嚢胞 網膜血管腫 小脳血管芽腫 脊髄血管芽腫 腎細胞癌 肝血管腫		褐色細胞腫 膵嚢胞 網膜血管腫	褐色細胞腫 小脳血管芽腫 脊髄血管芽腫
			傍神経節腫瘍	

(略号 P:Proline,S:Serine,R:Arginine,Q:Glutamin,W:Tryptophan,X:STOP)

病における血管腫と褐色細胞腫の発生は別のメカニズムによることが今回の私たちの症例から示唆される。また、VHL病における褐色細胞腫は、通常の褐色細胞腫と異なり、ノルアドレナリン優位にカテコラミンが上昇することが報告されているが⁽¹²⁾、当科の症例においても同様の傾向を示した(表2)。すなわち、ノルアドレナリン優位のカテコラミン増加の患者に遭遇した場合、VHL病を念頭において他の臓器の病変検索をすることが必要と思われた。

一方最近、VHL病に対する動物モデルとしてノックアウトマウスの作成が行われているがVHL遺伝子のホモ接合体は胎生致死であった⁽¹³⁾。Cre-loxPシステムを用いたVHL遺伝子のヘテロ接合体モデルマウスでは、興味深いことにヒトとは異なり網膜血管腫、中枢神経系の血管芽腫、腎細胞癌は発生せず、マウスモデルではヒトのVHL病ではまれな肝血管腫が発生したことが報告されている^(14, 15)。肝血管腫自体は通常疾患として問題となることは少ない一方、いわゆる健康人においてもしばしば散見されることよりその病的意義が乏しいためであると考えられる。しかしながらノックアウトマウスの表現型を見てみると肝血管腫もVHL病に関係する病変である可能性は十分に考えられる。今回、症例1の家系においてVHL病の新規変異をみつけたがその症例においては肝血管腫瘍をみとめた。調べ得る範囲ではこれまで肝血管腫とVHL遺伝子の変異の相関についてはほとんど報告がなく、私たちも一例のみの報告なので今後の症例の集積が必要であるが、無症候であることなどのために、いままで

にVHL病と診断されている症例の中に肝血管腫が見落とされている可能性もあると思われる。VHL病のなかで肝血管腫の存在に注意を払い、遺伝子変異との関連が明らかになればvon Hippel-Lindau病の表現型とVHL遺伝子各部位との関連、さらにその表現型を示す分子機構の解明につながる可能性もある。

謝 辞

本研究に当たり、御指導賜りました神戸大学大学院医学系研究科応用分子医学講座内分泌代謝・神経・血液腫瘍内科学の千原和夫教授に深謝いたします。当研究室の研究助手、緒方智夏さん、井村香代さん、竹内加奈さんに深謝致します。また症例の御紹介をいただきました、市立小野市民病院門脇誠三先生、神戸通信病院猪俣純枝先生に御礼申し上げます。

文 献

- 1) Linehan, W.M., Lerman, M.I., Zbar, B.: Identification of the von Hippel-Lindau (VHL) gene. Its role in renal cancer. JAMA 273: 564-570, 1995.
- 2) Latif, F., Tory, K., Gnarr, J., Yao, M., Duh, F.M., Orcutt, M.L., Stackhouse, T., Kuzmin, I., Modi, W., Geil, L., Schmidt, L., Zhou, F., Li, H., Wei, H., Chen, F., Glenn, G., Choyke, P., Walther, M.M., Crossey, P.A., Ferguson-

- Smith, M.A., Paslier, D.L., Chumakov, I., Cohen, D., Chinault, A.C., Maher, E.R., Linehan, W.M., Zbar, B., Lerman, M.I.: Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 260:1317-1320, 1993.
- 3) Iida, K., Okimura, Y., Takahashi, K., Inomata, S., Iguchi, G., Kaji, H., Chihara, K.: A variety of phenotype with R161Q germline mutation of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene in Japanese kindred. *Int J Mol Med* 13:401-404, 2004.
 - 4) Knudson, A.G., Jr., Strong, L.C.: Mutation and cancer: neuroblastoma and pheochromocytoma. *Am J Hum Genet* 24:514-532, 1972.
 - 5) Iwai, K., Yamanaka, K., Kamura, T., Minato, N., Conaway, R.C., Conaway, J.W., Klausner, R.D., Pause, A.: Identification of the von Hippel-Lindau tumor-suppressor protein as part of an active E3 ubiquitin ligase complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:12436-12441, 1999.
 - 6) Kamura, T., Koepp, D.M., Conrad, M.N., Skowrya, D., Moreland, R.J., Iliopoulos, O., Lane, W.S., Kaelin, W.G., Jr., Elledge, S.J., Conaway, R.C., Harper, J.W., Conaway, J.W.: Rbx1, a component of the VHL tumor suppressor complex and SCF ubiquitin ligase. *Science* 284:657-661, 1999.
 - 7) Maxwell, P.H., Wiesener, M.S., Chang, G.W., Clifford, S.C., Vaux, E.C., Cockman, M.E., Wykoff, C.C., Pugh, C.W., Maher, E.R., Ratcliffe, P.J.: The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 399:271-275, 1999.
 - 8) Stebbins, C.E., Kaelin, W.G., Jr., Pavletich, N.P.: Structure of the VHL-ElonginC-ElonginB complex: implications for VHL tumor suppressor function. *Science* 284:455-461, 1999.
 - 9) 執印太郎, 蘆田真吾, 矢尾正祐, 菅野洋: 【遺伝性腫瘍症】 責任遺伝子, 発症機構, 臨床病理学的特徴 Von Hippel-Lindau 病. *日本臨床* 58:1454, 2000.
 - 10) Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease (VHL) gene in Japanese VHL. Clinical Research Group for VHL in Japan. *Hum Mol Genet* 4:2233-2237, 1995.
 - 11) Zbar, B., Kishida, T., Chen, F., Schmidt, L., Maher, E.R., Richards, F. M., Crossey, P.A., Webster, A.R., Affara, N.A., Ferguson-Smith, M.A., Brauch, H., Glavac, D., Neumann, H.P., Tisherman, S., Mulvihill, J.J., Gross, D.J., Shuin, T., Whaley, J., Seizinger, B., Kley, N., Olschwang, S., Boisson, C., Richard, S., Lips, C.H.M., Linehan, W.M., Lerman, M.: Germline mutations in the Von Hippel-Lindau disease (VHL) gene in families from North America, Europe, and Japan, *Hum Mutat* 8:348-357, 1996.
 - 12) Eisenhofer, G., Walther, M.M., Huynh, T.T., Li, S.T., Bornstein, S.R., Vortmeyer, A., Mannelli, M., Goldstein, D.S., Linehan, W.M., Lenders, J.W., Pacak, K.: Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1999-2008, 2001.
 - 13) Gnarr, J.R., Ward, J.M., Porter, F.D., Wagner, J.R., Devor, D.E., Grinberg, A., Emmert-Buck, M.R., Westphal, H., Klausner, R.D., Linehan, W.M.: Defective placental vasculogenesis causes embryonic lethality in VHL-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:9102-9107, 1997.
 - 14) Haase, V.H., Glickman, J.N., Socolovsky, M., Jaenisch, R.: Vascular tumors in livers with targeted inactivation of the von Hippel-Lindau tumor suppressor. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:1583-1588, 2001.
 - 15) Ma, W., Tessarollo, L., Hong, S.B., Baba, M., Southon, E., Back, T.C., Spence, S., Lobe, C.G., Sharma, N., Maher, G.W., Pack, S., Vortmeyer, A.O., Guo, C., Zbar, B., Schmidt, L.S.: Hepatic vascular tumors, angiectasis in multiple organs, and impaired spermatogenesis in mice with conditional inactivation of the VHL gene. *Cancer Res* 63:5320-5328, 2003.

Genetic analysis and phenotype in von Hippel-Lindau disease

Kentaro Takahashi, Keiji Iida

Division of Endocrinology/Metabolism, Neurology, and Hematology/Oncology, Department
of Clinical Molecular Medicine, Kobe University Graduate school of Medicine

ABSTRACT

Von Hippel-Lindau (VHL) disease is a dominantly inherited familial cancer syndrome, characterized by retinal, spinal, and cerebellar haemangioblastomas, clear cell renal carcinomas, pheochromocytomas, pancreatic tumors, and endolymphatic sac tumor that is associated with a germ line mutation of the VHL gene.

We performed genetic analysis in patients with VHL disease and their family members, and identified 4 different mutations of the VHL gene.

As described previously, patients with nonsense mutation at the region encoding the β sheet showed type 1 VHL disease without pheochromocytoma (PHE) whereas those with missense mutation at the region encoding the α domain showed type 2 phenotype with PHE. In addition, we identified a novel missense mutation (P154S) in family 1. It is of interest that one of the family members showed hepatic hemangiomas (HH) as well as PHE. Although HH is not reported as a phenotype of VHL disease so far, heterozygous *vhl* gene disrupted mice (*vhl*^{+/-}-mice) demonstrated HH, suggesting that HH may be one the phenotype of VHL disease even in human. Codon 154 is located at the boundary between α and β domain of the VHL protein. In summary, the finding in our patients suggests that HH may be one of the phenotype of human VHL disease and may provide novel information about genotype-phenotype correlation in terms of hepatic hemangioma in human VHL disease.