

〔ポスター（中会議室Ⅰ）〕

自己免疫疾患の イノベーション研究



住田 孝之

Takayuki Sumida

筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）
教授

Professor, Department of Internal Medicine, University of Tsukuba

Innovation research in autoimmune disease

Profile

1979年 千葉大学医学部卒業
1998年 筑波大学 教授（内科学）
専門領域：内科学、リウマチ・膠原病学、臨床免疫学

1979 Graduated, Chiba University,
School of Medicine
1998 Professor, University of Tsukuba
Professional fields : Internal Medicine, Rheumatology, Clinical
Immunology

Abstract

本研究では、自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス（SLE）、皮膚筋炎・多発性筋炎（PM/DM）、シェーグレン症候群（SS）、成人ステイル病（ASD）の4疾患を対象とし、以下の二つの研究プロジェクトを進め、病因・病態の解析および新規分子標的治療を開発することを目的とした。（1）疾患特異的iPS細胞を用いた創薬研究：本研究では、文部科学省「疾患特異的iPS細胞を活性化した難病研究」拠点機関（京都大学 中畑龍俊、東京大学医科研 大津真）との共同研究である。SSにおいては、病因に重要な自己反応性Th1細胞からiPS細胞を作成し、Treg細胞への分化誘導分子を解析し創薬を開発することを目的とした。現在までに、自己抗原の一つであるムスカリン作働性アセチルコリン受容体3（M3R）反応性 Th1細胞からT-iPS細胞の樹立に成功し、Treg細胞への分化誘導中である。（2）ゲノム解析を応用した創薬研究：東京大学、理化学研究所との共同研究により、SS患者656検体、PM/DM患者587検体を対象としたGWAS解析を施行した。その結果、SSにおいては、HLA-DPA2、STAT4、DGUOK-TET3が感受性遺伝子であることが判明した（未発表）。一方、PM/DMにおいては、HLAやRUNX1など含む6つの感受性遺伝子候補として検出された（未発表）。

In the present study, our objective was to analyze the pathogenesis and to generate the molecule-targeted therapy in autoimmune diseases such as SLE, PM/DM, SS, and ASD. We used two research strategies. (1) Application of disease-specific iPS cells: In SS project, we sorted M3R reactive Th1 cells from patients with SS, generated T-iPS cells, and tried to differentiate into Treg cells in order to identify the molecules to induce Th1 to Treg cells. (2) GWAS analysis: To examine the disease-susceptibility genes in autoimmune diseases and find out the new disease specific drugs, we analyzed GWAS study using 656 genes from SS patients and 687 genes from PM/DM patients. Results showed that HLA-DPW, STAT4, and DGUOK-TET3 were found in SS, whereas 6 genes including HLA and RUNX1 were observed in PM/DM patients (unpublished data).

強皮症の病態解明および 革新的医薬品開発の研究



尹 浩 信

Hironobu Ihn

熊本大学大学院生命科学研究部 皮膚病態治療再建学分野・教授
熊本大学医学部附属病院 副病院長

Professor & Chairman, Department of Dermatology and Plastic Surgery, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University
Vice President, Kumamoto University Hospital

Elucidation of pathogenesis and development
of innovative medicine for systemic sclerosis

Profile

1990年 東京大学医学部医学科卒業

2005年 現職

専門領域：強皮症、膠原病、細胞外マトリックス代謝調節、
皮膚腫瘍、水疱症、アトピー性皮膚炎、乾癬

1990 Graduated from University of Tokyo

2005 Employed currently

Specialized area : Scleroderma, connective tissue diseases, ex-
tracellular matrix metabolism, transcriptional regulation, skin
tumors, bullous diseases, atopic dermatitis, psoriasis

Abstract

強皮症の主要病態は、①免疫系の活性化、②線維芽細胞の異常、③血管障害である。これまで3つの病態を説明しうる疾患モデルは見いだされていない。本研究では、転写因子 Fli1 に注目して作成された病態のモデルを用いて、Fli1 の強皮症病態への関与をT細胞、B細胞、マクロファージ、血管内皮細胞などとの関連性から解析する。またブレオマイシン線維化モデルマウス、tight-skin mouse、Fli1 に注目して作成された病態のモデルを用いて、新規薬剤の有効性をスクリーニングする。

本研究ではgenome-wide association study (GWAS) の解析を進め、疾患感受性遺伝子を同定するとともに、重症化の危険因子、予後関連因子を明らかにしたい。

次に2002年に開始された重症型強皮症早期例とその血清の登録・経過観察(レジストリ)事業を継続し、活動性や予後と関連する因子などを解析する。これにより早期診断された症例のうち早期治療を行うべき症例が抽出可能となり、新規薬剤の有効性を確認する際の対象患者が同定できる。

また強皮症患者iPS細胞を、強皮症患者血管内皮細胞・樹状細胞に分化誘導し、強皮症病態への関与を解析するとともに、新規薬剤の有効性をスクリーニングする。

The main features of scleroderma are dysregulation of the immune system, fibroblast activation, and vascular damage. Previously disease models that can show these three conditions have not been found. In this study, using a model of these features that was created with a focus on the transcription factor Fli1, we would like to analyze the involvement of Fli1 in the pathogenesis of scleroderma from relevance to T cells, B cells, macrophages, and endothelial cells. We would also like to screen the efficacy of new drugs using bleomycin mouse model, tight-skin mouse, and new mouse model targeting Fli1.

We would like to identify the disease susceptibility genes and to reveal markers for severity and prognosis, with the results of “genome-wide association study” of systemic sclerosis.

We will continue the registration and follow-up of patients with early severe scleroderma which was begun in 2002. We will analyze such factors associated with activity and prognosis. This will make it possible to pick up the cases which should be treated early and to identify adequate patients at the time of confirming the efficacy of new drugs.

We will induce iPS cells of scleroderma patients into endothelial and dendritic cells, analyze the involvement of these cells in the pathogenesis of scleroderma, and screen the efficacy of new drugs.

新規 BAFF 受容体阻害剤を用いたシェーグレン症候群の革新的治療薬の開発



竹内 勤

Tsutomu Takeuchi

慶應義塾大学 医学部 リウマチ内科 教授
慶應義塾大学病院 病院長

General Director, Keio University Hospital
Professor of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine

Development of innovative drugs for Sjögren's syndrome which target a BAFF receptor

Profile

2009年 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授

2013年 慶應義塾大学病院 病院長

専門領域: 内科学、自己免疫疾患

2009- Present: Professor of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine

2013 October-present : General Director, Keio University Hospital

Specialties: Internal Medicine, Clinical Immunology

Abstract

本研究は、免疫難病であるシェーグレン症候群 (SS) に対し、慶應義塾大学医学部・薬学部、慶應義塾大学病院 (早期・探索的臨床試験拠点) と医薬基盤研究所および田辺三菱製薬が連携して、BAFF受容体を新規標的分子とした革新的治療薬を開発することを目的とする。

自己免疫疾患の一つであるシェーグレン症候群 (SS) では唾液や涙液の減少による口腔乾燥、眼乾燥が患者のQOLを著しく害するが、根治薬は存在しない。発症原因の一つは活性化B細胞による自己抗体の異常産生であり、その抑制がSSの根治につながりうる。我々はSS患者の末梢単球でBAFF受容体が異常に高発現しており (Arth Res & Ther 2011.13:R170)、これがB細胞での抗体の過剰産生に関与することを世界で初めて見出し、BAFF受容体がSS治療薬の標的になりうることを示した。

我々は既にハイスループットスクリーニングでBAFF受容体阻害化合物を複数取得している (特許第5628647号)。これらの化合物はピロロピリミジン骨格を有し、BAFF刺激を加えたSS患者の末梢単球とB細胞の共培養により誘導される抗体の過剰産生を用量依存的に阻害することが明らかとなった。本研究では、これらをリード化合物として最適化と非臨床試験を実施する。



The purpose of this project is to develop innovative drugs for Sjögren's syndrome (SS) by targeting a BAFF receptor (BAFF-R). To this end, Keio University Hospital and Keio University School of Medicine collaborate with

Keio University Faculty of Pharmacy, National Institute of Biomedical Innovation and Mitsubishi Tanabe Pharma Co.

SS is an autoimmune disease whose major clinical manifestations are dry mouth and dry eyes, which may cause QOL deterioration of the patients. However, no disease modifying drugs are currently available. It is conceivable that the pathogenesis of SS is attributed to production of autoantibodies, and that therapy of SS may be achieved by suppressing abnormal production of IgG.

We have found that the expression level of a BAFF receptor (BAFF-R) was significantly elevated in SS monocytes compared to that of normal monocytes. In addition, our in vitro experiments suggested that SS monocytes affected IgG production by SS B cells. These data collectively suggest that monocytes play an important role in IgG overproduction, and that BAFF-R is a possible therapeutic target to treat SS. We have already finished a high-throughput screening of a chemical library searching for compounds that block binding of BAFF to BAFF-R, and discovered two efficacious pyrrolopyrimidine derivatives. These compounds inhibited IgG production in a mixed culture of monocytes and B cells with BAFF in a dose dependent manner. The goal of this project is to carry out preclinical studies using optimized compounds.

原発性免疫不全症候群の 病態解明と新規治療法開発への 応用に関する研究



野々山 恵 章

Shigeaki Nonoyama

防衛医科大学校小児科学講座 教授

Professor and Chairman, Department of Pediatrics,
National Defense Medical College

Analysis of the pathogenesis of Primary
Immunodeficiency Diseases and Development
of the New Treatments

Profile

1982年 東京医科歯科大学医学部卒業
1989年 東京医科歯科大学医学部大学院卒業 (医学博士)
2002年～ 防衛医科大学校小児科 教授
現在
2003年～ 国際免疫学会免疫不全症分類担当専門委員
現在
専門領域: 小児科学、免疫学

1976 School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University, Awarded M. D. in 1982
1985 Graduate School, Tokyo Medical and Dental University, Awarded Ph. D. in 1989
2002- Present : Professor and Chairman, Department of Pediatrics, National Defense Medical College
2003- Present : International Union of Immunologic Societies (IUIS) Committee
Specialties : Pediatrics, Immunology

Abstract

原発性免疫不全症候群の病態を解明し新規治療法の開発を行う事を目的として以下の研究成果があがった。

- 1) 発性免疫不全症患者・家族のExome解析を行い、新規原因遺伝子を8つ同定し、機能解析を行なった。
- 2) 免疫不全症の原因遺伝子Foxp3、common γ 鎖、PI3Kの患者遺伝子変異による立体構造変化解析を行い、重症から軽症での構造変化の違いを解明し、分子標的薬開発の基盤データを得た。
- 3) 病態解明のため、疾患由来iPS細胞を、細網異形成症、Wiskott-Aldrich症候群、GATA2欠損症、先天性好中球減少症、Chediak-東症候群など数多くの原発性免疫不全症で樹立し、免疫系細胞に分化させ病態解析を行った。
- 4) T細胞、好中球分化が障害されている細網異形成症患者由来iPS細胞を樹立した。この疾患由来iPS細胞にレンチウイルスベクターで正常原因遺伝子AK2を導入して、血液幹細胞に分化させ、分化・機能障害がin vitroで修復できることを示した。
- 5) GATA2欠損患者でT細胞分化が障害されていることを示した。
- 6) PI3K CD、PI3KR1の変異によりAKT-mTOR-S6の過剰なリン酸化が起きる事が免疫不全を引き起こすことを明らかにした。

We analyzed the functional and developmental defects in Primary Immunodeficiency diseases.

- 1) Using Exome analysis, we identified 8 new causative genes.
- 2) We revealed the functional defects of Foxp3, common γ chain and PI3K by 3-D analysis.
- 3) We established the iPS cells from Reticular dysgenesis (RD), Wiskott-Aldrich syndrome, GATA2 deficiency, Severe congenital neutropenia, and Chediak-Higashi syndrome, and analyzed the functional and developmental defects of these diseases using the iPS cells.
- 4) We transduced normal AK2 gene into RD derived iPS cells that resulted in normal development of T cells and neutrophils.
- 5) We identified the T cell defects in GATA2 deficiency.
- 6) In PI3K CD deficiency and PI3K R1 deficiency, we demonstrated that the hyper-phosphorylation of Akt, mTOR and S6 caused the immunodeficiency.

遺伝子変異に基づく FMF インフラマソーム病態解明と 炎症制御に向けた トランスレーショナル研究



川上 純

Atsushi Kawakami

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座
リウマチ・膠原病内科学分野（長崎大学病院第一内科）教授

Professor and Chairman, Unit of Translational Medicine,
Department of Immunology and Rheumatology,
Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

Translational research toward the
clarification of autoinflammatory mechanisms
by familial Mediterranean fever (FMF)
inflammasomes based on the Mediterranean
fever (MEFV) gene analysis

Profile

1985年 長崎大学医学部卒業
1991-1993年 米国ハーバード大学ダナ・ファーバー癌研究所
2009年 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科
展開医療科学講座 リウマチ・膠原病内科学分野（長崎大学病院第一内科）准教授
2010年 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
展開医療科学講座 リウマチ・膠原病内科学分野（長崎大学病院第一内科）教授
専門領域：リウマチ・膠原病内科学、臨床免疫学

1985 First Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine
1991 Post-Doctoral Fellow, Division of Tumor Immunology, Dana-Farber Cancer Institute
-1993
2009 Associate Professor, Unit of Translational Medicine, Department of Immunology and Rheumatology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences
2010 Professor and Chairman, Unit of Translational Medicine, Department of Immunology and Rheumatology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

Interest: Rheumatology and clinical immunology

Abstract

家族性地中海熱（Familial Mediterranean fever：FMF）は本邦においても認められるが、平成26～28年度の3年間で、日本人FMFの疾患遺伝子の同定とその遺伝子情報に基づき再構成されたインフラマソームを用いてFMFの新たな分子標的治療の確立を目指す。申請者等を中心としたコンソーシアムで生体試料バンクを平成26年度に整備し、次世代シーケンサーを用いたMediterranean Fever（MEFV）遺伝子の全塩基配列の解析を開始した。平成27年度はそれを完結させ、エキソーム解析を含めた網羅的遺伝子解析も予定し、遺伝子情報を含めたFMFの早期診断システムの構築を目指す。遺伝子機能解析はFMFの分子標的治療の開発には必須であるが、これらは平成27年度に同定を予定する変異/多型遺伝子の情報を基に自己炎症疾患関連変異/多型インフラマソーム再構成系を構築し、FMF関連のpyrin変異体の構築と制御化合物の探索で達成を目指す。遺伝子機能解析の解釈に関しては、臨床検体を用いたFMFバイオマーカーの探索もきわめて重要である。この点については、コンソーシアムで構築された生体試料バンクからの血清検体を用いて、サイトカイン/成長因子などのマルチサスペンションアレイや分泌型マイクロRNA（miRNA）アレイを開始しており、臨床情報を含めての結果の包括的な整合性を確認する。

Familial Mediterranean fever (FMF) is a rare auto-inflammatory disease but found in Japan. We have tried to investigate the clarification of autoinflammatory mechanisms by familial Mediterranean fever (FMF) inflammasomes based on the Mediterranean fever (MEFV) gene analysis during the 3 years from 2014 to 2016 leading to the development of new therapeutic strategy for FMF. We have established the banking of the samples toward patients with FMF and started to investigate the next-generation sequencing of whole MEFV gene this year. We have been planning to accomplish the gene analysis toward FMF next year including whole exome sequencing and aiming to establish the early diagnostic system for FMF including gene information. In addition, functional analysis of FMF inflammasomes, especially those containing pyrin, as well as the search for small molecules to regulate FMF inflammasomes will also be begun next year based on the information of targeted mutated genes. Furthermore, we have been investigating the biomarkers for FMF found in serum/plasma samples of the patients by array technology. These approaches are also supposed to be important to confirm the clinical significance of the results obtained by gene and inflammasomes analysis.

自己炎症性疾患の治療標的分子の 同定および薬剤開発基盤の整備



平家俊男

Toshio Heike

京都大学大学院医学研究科発生発達医学講座発達小児科学 教授

Professor and Director of the Department of Pediatrics, Kyoto University Graduate School of Medicine

Identification of molecular drug targets and establishment of platform for drug innovation of autoinflammatory diseases

Profile

1973-1979年 京都大学医学部
1982-1986年 京都大学大学院医学研究科博士課程
1987-1989年 米国DNAX研究所ポストドクトラルフェロー
1995-2000年 東京大学医科学研究所幹細胞シグナル分子制御研究部助教授
2000-2010年 京都大学大学院医学研究科発生発達医学講座発達小児科学准教授
2010年- 京都大学大学院医学研究科発生発達医学講座発達小児科学教授
専門領域: 臨床免疫学

1973 Kyoto University Faculty of Medicine (M.D.)
-1979
1982 Kyoto University Graduate School of Medicine (Ph.D.)
-1986
1987 Postdoctoral fellow, DNAX Research Institute
-1989
1995 Associate Professor, Department of Stem Cell Regulation, Institute of Medical Science, University of Tokyo
-2000
2000 Associate Professor, Department of Pediatrics, Kyoto University Graduate School of Medicine
-2010
2010- Professor, Department of Pediatrics, Kyoto University Graduate School of Medicine
Specialties: Clinical Immunology

Abstract

自己炎症性疾患は、自然免疫関連遺伝子異常を主たる原因とする稀少遺伝性疾患である。平成26年には新しくAicardi-Goutières syndrome (AGS) が国際分類に加えられ、今後も自己炎症性疾患の概念と分類疾患は拡大していく事が予想される。抗IL-1療法等新規治療法の導入により一部の疾患で全身性炎症の制御が可能となったが、臓器合併症のコントロールは未だ不十分であり、大多数の疾患では既存薬剤は無効であり、治療の標的となる分子さえ不明である。本研究の目的は、自己炎症性疾患の包括的な病態解明と治療標的分子の同定を通じ、革新的治療薬の開発に繋げる事である。対象疾患は、Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS)・Mevalonate kinase deficiency (MKD)・Blau症候群・中條・西村症候群・家族性地中海熱・PAPA症候群の6疾患である。CAPSについては標的分子SOX9を同定し、薬剤探索系の構築に着手している。疾患特異的iPS細胞を用いた研究を行う体制が整っている事に加え、自己炎症性疾患には国内全例を対象とした患者登録システムが稼働しており、包括的研究を通じて疾患病態に即した革新的な創薬が期待できる。

Autoinflammatory diseases are a group of rare genetic disorders caused by defects in innate immune system. In 2014, Aicardi-Goutières syndrome has been added to the international list and the spectrum of the autoinflammatory diseases is rapidly expanding. Systemic inflammation in some diseases is controlled by anti-IL-1 drugs; however, no effective treatment strategy exists for most diseases. The aim of our study is to comprehensively understand the pathophysiology of autoinflammatory diseases and to identify biomolecules that can be the targets of drug innovation. We have already identified SOX9 as a drug target for osteochondral lesion complicating Cryopyrin-associated periodic syndrome, a prototypic autoinflammatory disease, and have started to establish a system for a drug screening. With the aid of disease-specific iPS technology and effective use of the patient samples obtained through WEB-based registration system for all the domestic patients, effective and comprehensive study of the autoinflammatory diseases is being performed to reach the goal of drug innovation.

IgG4 関連疾患の病態解明と 新規治療法の確立に関する研究



三 森 経 世

Tsuneyo Mimori

京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 教授

Professor, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

IgG4-related disease: Investigation of etio-pathogenesis and development of new therapy

Profile

1978年 慶應義塾大学医学部卒
2000年より 現職
専門領域: 内科学、リウマチ学、臨床免疫学

1978 Graduated from School of Medicine, Keio University
2000- Professor, Graduate School of Medicine, Kyoto University

Abstract

IgG4関連疾患は、血清IgG4高値と全身臓器（涙腺、唾液腺、下垂体、甲状腺、膵臓、胆管、腸管、肺、腎臓、後腹膜、大血管系など）へのIgG4陽性形質細胞浸潤を特徴とする新しい疾患概念であり、その発見から疾患概念の確立、診断基準策定へと常に日本が世界をリードしてきた。本研究班では同疾患の病因病態を探索するとともに、ステロイド療法のエビデンスを確立し、難治例・再発例の新たな治療法確立を目的とした。

- 1) 病態解明と新規治療ターゲット開発に関する研究（分担研究）：IgG4 関連疾患の病因・病態を探索し新たな治療ターゲットを探求する研究として、罹患臓器の臨床・病理学的解析、罹患組織の網羅的トランスクリプトーム解析、末梢血および病変組織における種々の免疫細胞の役割、自然免疫と獲得免疫の関与、疾患モデルマウスの開発、を遂行している。
- 2) ゲノム・オミックス解析による病因病態解明に関する研究：600症例以上のDNA検体が収集され、これまでに報告されたHLAの他に、第1染色体上と第4染色体上に新たな疾患関連遺伝子を同定した。
- 3) ステロイド療法のエビデンス確立（全体研究）：IgG4関連疾患 134例の臨床データを集積し、その治療歴、治療前後のバイオマーカー、再燃例の再治療歴を検討した。
- 4) 難治例に対する新規治療法の確立：IgG4 関連疾患に対するリツキシマブ（抗CD20抗体）によるB細胞除去療法の有効性と安全性を検討する日米共同治験を立案中である。

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a new disease entity that is characterized by high level of serum IgG4 and infiltration of IgG4-positive plasma cells in various organs such as lachrymal and salivary glands, thyroid, pancreas, bile duct, lung, kidney and large vessels. Japanese researchers have lead this field in the establishment of the disease entity and diagnostic criteria. In our working group, we aim to investigate etio-pathogenesis of the disease, to establish the evidence of glucocorticoid therapy and to develop new treatment for intractable cases.

- 1) Studies on pathogenesis and new therapeutic targets: Individual researches includes clinico-pathological analysis of affected organs, transcriptome analysis of affected tissues, roles of immune-mediated cells in blood and affected organs, roles of natural and acquired immunity, and development of novel disease model mouse.
- 2) Genomics and omics studies on elucidating etio-pathogenesis and developing new biomarkers: Two novel disease-related genes were discovered on 1st and 4th chromosomes by analyzing DNA samples from more than 600 IgG4-RD patients.
- 3) Establishment of evidence for glucocorticoid therapy: Treatment history, biomarkers and re-treatment of recurrent cases were analyzed in clinical data from 134 cases of IgG4-RD.
- 4) Novel therapy to intractable and recurrent cases: A clinical trial to investigate efficacy and safety of rituximab (anti-CD20) on IgG4-RD is planning in collaboration between Japan and USA.

原発性リンパ浮腫ガイドライン 改訂のための患者評価票の開発と 複合的理学療法評価に関する研究



齊藤 幸裕

Yukihiro Saito

旭川医科大学 外科学講座血管外科 講師

Associate Professor, Department of Vascular Surgery,
Asahikawa Medical University

Development and validation of assessment sheet and evaluation of combined physical therapy for primary lymphedema, to revise the guideline

Profile

1996年 旭川医科大学医学部卒業、医学博士
専門領域: 血管外科、遺伝子治療、血管生物学

1996 M.D. Asahikawa medical university
2007 Ph.D. Asahikawa medical university graduate school of medicine

Specialized fields : Vascular surgery, Gene therapy, Vascular biology

Abstract

【背景】 原発性リンパ浮腫患者数はおよそ3600名であり、発症原因の多くは不明である。根治療法は未確立であり、姑息療法として複合的理学療法が行われるのみである。患者の身体的QOLは著しく障害されている。【これまでの研究成果】 2012年に研究班の成果から原発性リンパ浮腫診断治療指針が作成された。【目的】 本研究はガイドライン改訂を目指し以下の2点を目的とする。1) 浮腫の客観的評価と患者QOLを総合的に判定できるリンパ浮腫治療効果評価票を作成する(1-2年目)。2) 複合的理学療法のベストミックスについて最適化された効率的なプログラムを構築する(小規模1年目、大規模2年目)。最終的には十分なエビデンスレベルをもってガイドライン改訂を行う。【方法】 本研究は関連5学会と共同で実施する。1、リンパ浮腫治療効果評価票の作成(1-2年目): 治療効果の客観的指標に加え身体的QOLを総合的に判断できるように評価項目を設定する。2、複合的理学療法の評価(1-2年目): 非盲検ランダム化並行群間比較試験を施行する。2群計50例の小規模試験と4群計200例の大規模試験を実施する。【期待される成果】 エビデンスレベルの高い研究結果をガイドラインに反映させることができ、これまでに発表した診療ガイドラインの信頼性を向上させることができる。今後は診断基準、検査の指針改訂を目指すとともに、データベース事業を検討したい。

Target disease; primary lymphedema. Objective; To assess combined physical therapy for primary lymphedema and revise its treatment guideline. Outline; This study is constructed three parts; 1, Development and validation of assessment sheet. 2, Clinical trial (Feasibility study). 3, Clinical trial. Clinical study design; Parallel, Randomized, Open study. Target sample size; 50. Primary outcome; Change of volume of lower extremity, lymphedema severity score. Key secondary outcomes; QOL evaluation (SF-36, Euroqol), adverse event. Inclusion criteria; 1, primary secondary lymphedema of unilateral leg. 2, patient without intensive combined physical therapy within three months. 3, more than 20 years. Exclusion criteria; 1, edema due to other causes. 2, edema of upper extremities or body. 3, stage 0-lymphedema. 4, cancer patient. 5, expected life time less than one years. Now development of assessment sheet and clinical trial (feasibility study) are going on.

先天性リンパ管疾患の 治療指針作成及び 病理・細胞生物学的知見の 臨床応用へ向けた研究



藤野明浩

Akihiro Fujino

應義塾大学医学部小児外科 講師

Lecturer, Department of Pediatric Surgery, Keio University School of Medicine

Research for establishing clinical guidelines, and for the clinical application of pathological and cell biological findings of congenital lymphatic diseases

Profile

リンパ管疾患に関する臨床的及び基礎生物学的研究を15年にわたり行っている。

専門領域: 一般小児外科

Research history: 15 years of clinical and basic biological research for lymphangioma and other lymphatic diseases

Specialties : General Pediatric Surgeon

Abstract

当研究は、先行する小児リンパ管疾患に関する疫学的研究成果と臨床検体を用いた基礎医学的研究の結果を統合し、効率良く発展させることを目指した研究である。小児リンパ管疾患は、原因不明で有効な治療法が存在しない稀少な難治性疾患が多く、患者QOLに非常に大きな支障をきたしている。疫学的調査研究や既存の知見により診断基準と治療指針作成することは、リンパ管疾患診療の質を高め、各リンパ管疾患が難病として社会の認知を受ける上で必須である。

一方、これらの疾患の克服においては基礎研究成果の診断・治療への応用が必須である。リンパ管発生に関する基礎研究は急速に発展しているが、本研究の対象疾患に関する臨床寄りの基礎研究は少ない。本研究班の研究者は本研究班結成以前より対象疾患の基礎研究を進めてきた。その成果として既にリンパ管疾患検体収集、疾患別初代培養細胞作成のシステムが確立されており、これらを利用して病理組織検体による診断マーカーの探索、各種初代培養細胞作成、疾患別iPS細胞を用いた生物学的検討や疾患関連遺伝子解析、ゲノム解析による原因遺伝子探索、疾患モデル動物の開発を進める。結果は診断・創薬、新規治療法開発等に直結すると考えられ、10年以内に各リンパ管疾患特異的モデル動物を作成し、戦略的に治療法を開発することを見込む。

本年度は初年度として各プロジェクトの基礎作りが行われたので成果を示す。

Several clinical and epidemiological large-scale researches for congenital pediatric lymphatic diseases have been carried out recently. Separately, basic biological researches for these diseases have been done by some clinical-based basic science researchers using advanced techniques. The aim of this new research project is to combine the former clinical and basic studies and develop them efficiently.

Pediatric lymphatic diseases are generally rare and intractable. The cause is unknown and patients suffer deeply throughout life with low QOL. We need to establish proper evaluation methods and clinical guidelines for these diseases, to improve the quality of medical care around these diseases and to let the Nation and the People recognize these patients.

To conquer these intractable diseases, basic research, which is applicable for diagnosing or treatment, is necessary. Developmental biology for lymphatic vessels is rapidly growing. However, very few researches are ongoing for the diseases of our interest. The members of this study have produced a lot of seeding materials and important results, for pathological diagnosis or for future targeted-therapy, by using patients' samples and primary culture cells.

Here we present the overview of our research projects and the first year products.