

201442070A

厚生労働科学研究委託費

難治性疾患実用化研究事業

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

H26-委託(難)-一般-070

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 藤野 明浩

平成27(2015)年 3月

本報告書は、厚生労働省の科学研究委託事業による委託業務として、学校法人慶應義塾が実施した平成26年度「先天性リンパ管疾患の診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」の成果を取りまとめたものです。

## 目 次

### I. 委託業務成果報告

#### ① 総括

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 ----- 1

藤野 明浩

(資料1) 先天性リンパ管疾患研究のロードマップ

(資料2) 研究計画概要

(資料3) 2015/1/5 ヒアリング資料

(資料4) 2015/3/13 成果報告会ポスター

### II. 委託業務成果報告 (業務項目)

#### ② 先天性リンパ管疾患診断技術の改良

★リンパ管疾患のエクソーム解析 ----- 17

青木 洋子

★小児リンパ管疾患の病理組織学的診断に関わるマーカー開発 ----- 21

松岡 健太郎

(資料) 第1回小児リンパ管疾患シンポジウム 講演資料

★限局性リンパ管腫の生物学的特性の検討 ----- 30

平川 聡史

(資料1) 限局性リンパ管腫の生物学的特性の検討 (概要)

(資料2) 脈管奇形マウスの検討 (概要)

★リンパ管腫症とゴーハム病の鑑別診断法の確立 ----- 36

小関 道夫

(資料1) 症例調査の入口と症例管理番号の発行例

(資料2) 症例情報入力 of 1例 (A; 臨床症状、B: 画像病理検査、C; 治療、D; 画像等の提供依頼)

③ 先天性リンパ管疾患治療開発への応用 ----- 44

★ 各疾患由来初代培養株の作成

★ 疾患関連候補遺伝子の機能解析

黒田 達夫・藤野 明浩

★疾患特異的 iPS 細胞の作成 ----- 51

★リンパ管腫由来細胞に対する薬剤効果の解析

梅澤 明弘・藤野 明浩

(資料) 第1回小児リンパ管疾患シンポジウム 講演資料

④ 臨床データ収集・管理、情報の発信	60
★リンパ管疾患情報ステーションの整備・管理	
★患者自己申告を起点とした症例登録システムの構築	
★疾患由来組織・画像の保存 (連結可能匿名化済み)	
★小児リンパ管疾患シンポジウム	
★各リンパ管疾患症例登録システムの整備・管理	
岩中督・上野滋・小関道夫・木下義晶・野坂俊介・森川康英・藤野明浩	
(資料1) シンポジウムポスター	
(資料2) シンポジウム会告	
(資料3) シンポジウムレポート	

III. 学会等発表実績	79
--------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	85
-----------------	----

# I. 委託業務成果報告

## 総括

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患実用化研究事業）  
委託業務成果報告

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

① 総括

業務主任者

藤野 明浩 慶應義塾大学医学部外科学（小児） 講師

**研究要旨**

当研究は稀少な難治性先天性リンパ管疾患（主にリンパ管腫（嚢胞性リンパ管奇形）、リンパ管腫症・ゴーハム病）を克服する事を最終目的としたプロジェクトであり、先行する疫学的研究成果と臨床に即した基礎医学的研究の結果を統合し有効に発展させる応用研究である。

上記の大目標達成のための課題として以下の4点の3年間の業務項目を計画した。

- ①総括
- ②先天性リンパ管疾患診断技術の改良
- ③先天性リンパ管疾患治療開発への応用
- ④臨床データ収集・管理、情報の発信

本研究班の研究責任・分担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ネットワーク、疾患別初代培養細胞樹立法が確立されており、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を進める。長期展望として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。

またHP「リンパ管疾患情報ステーション」を利用して、一般への疾患に関する臨床・研究の情報公開、患者会との交流を行い一般への認知を広めるとともに、リンパ管疾患の診断システム、症例登録システム、調査研究システムを確立する。また公開シンポジウムを行い、疾患関連情報を広く公開する機会を設ける。これら一つ一つが長期的な疾患対策の礎となる。

## A. 研究目的

当研究は稀少な難治性先天性リンパ管疾患（主にリンパ管腫（嚢胞性リンパ管奇形）、リンパ管腫症・ゴーハム病）を克服する事を最終目的としたプロジェクトであり、先行する疫学的研究成果と臨床に即した基礎医学的研究の結果を統合し有効に発展させる応用研究である。

先天性リンパ管疾患は、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来す。しばしば鑑別診断が困難であり、小児関連各科が診療に難渋する。様々なリンパ管疾患が混同され診断・治療を困難にしている面もみられ、これらを整理し関連各科共通の診断基準・診療ガイドラインを作成する事は今後この領域の疾患の医療の質を高める上で避けることはできない。国際的にもそういう大規模な試みは過去に認められず意義が大きい。

当研究チームは、5年来厚生労働科研費難治性疾患克服研究事業で進められてきた難治性疾患研究（平成 21-23 年度難治性疾患等克服研究事業「日本におけるリンパ管腫患者（特に重症患者の長期経過）の実態調査及び治療指針の作成に関する研究」藤野班、平成 24-25 年度「小児期からの消化器系希少難治性疾患群の包括的調査研究とシームレスなガイドライン作成」田口班、平成 24-25 年度「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究班」小関班）を再編し、基礎研究を一方進めてきた研究チームを統合したものである。

当研究計画の3年間の業務項目は、大き

く以下の4点で示される。

- ①総括
- ②先天性リンパ管疾患診断技術の改良
- ③先天性リンパ管疾患治療開発への応用
- ④臨床データ収集・管理、情報の発信

①総括：以下の②③④の業務項目を総括し、常に新規診断法、治療、創薬、他分野への応用等を念頭におき、研究プロジェクトの最大の効果を挙げることの責任を負う。研究全体の事務局として、班会議、連絡会等を行って進捗の管理を行い、報告書を作成する。

②先天性リンパ管疾患診断技術の改良：以下の4つの課題に分けて研究を進める。各々先行する研究のアドバンテージ（データバンクや試料）を生かして進める。次に述べる③と深く関連しており、各々の業務は相補的に発展すると考えられる。

- a. リンパ管疾患のエクソーム解析（青木）
- b. 小児リンパ管疾患の病理組織学的診断に関わるマーカー開発（松岡）
- c. 限局性リンパ管腫の生物学的特性の検討（平川）
- d. リンパ管腫症とゴーハム病の鑑別診断法の確立（小関）

③先天性リンパ管疾患治療開発への応用：大きく以下の4つの業務に分けているが、実際の内容は互いに絡み合っており、まずは各リンパ管疾患由来初代培養細胞株を樹立することにより、疾患関連候補遺伝子の機能解析、疾患特異性 iPS 細胞の樹立へと進む。また疾患モデル動物の作成も進められており、これら全て

を利用して新規診断・治療法の開発につなげていく。

- a. 各疾患由来初代培養株の作成（黒田）
- b. 疾患関連候補遺伝子の機能解析（藤野）
- c. 疾患特異的 iPS 細胞の作成（梅澤）
- d. リンパ管腫由来細胞に対する薬剤効果の解析（梅澤）

④臨床データ収集・管理、情報の発信：  
以下の 5 つの業務を担当者の元に進め、研究期間内に期間終了後に安定して利用出来るシステムを構築する。患者データや得られた試料を収集、蓄積し、また得られた情報を広く発信することを目的とする。これらは、当該疾患を正確に理解し、診断技術を向上させ、研究を発展の上治療法開発へ導くために欠かせない業務である。

- a. リンパ管疾患情報ステーションの整備・管理（森川）
- b. 患者自己申告を起点とした症例登録システムの構築（上野）
- c. 疾患由来組織・画像の保存（連結可能匿名化済み）（野坂）
- d. 小児リンパ管疾患シンポジウム（岩中）
- e. 各リンパ管疾患症例登録システムの整備・管理（木下）

研究対象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。リンパ管の基礎研究は急速に発展しているが、当対象疾患の臨床寄りの基礎研究は少ない。その中で本研究班の研究責任・分担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を進める。各研究計画の倫理審査は既に終了している。

結果は診断・創薬開発、予防等に直結すると考えられる。長期展望として 10 年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。

## B. 研究方法

### ②先天性リンパ管疾患診断技術の改良

基本的には前研究班時代に収集した患者情報や組織試料等を用いて解析し、疾患の特徴を得て診断向上を目指す。

#### ②a.

リンパ管腫症、ゴーハム病患者の血液、組織検体を用いてエクソーム解析を行い、疾患関連遺伝子を検索する。

#### ②b.

リンパ管疾患の組織標本を収集し、疾患毎の組織学的特徴を掴む。各疾患由来細胞の遺伝子発現プロファイルより得られた特異的遺伝子を組織上で検討する。

#### ②c.

既存のデータベースよりリンパ管奇形の中でも臨床的に特異な性質を示す限局性リンパ管腫をもつ患者を抽出。組織検体を生物学的に検討（登録症例の手術検体及び病理組織の収集と組織学的評価）し、適切な疾患分類を作る。

#### ②d.

リンパ管腫症・ゴーハム病症例情報を前方視的に登録するシステムを構築し、

新規症例の経過や特徴を縦断的に解析することにより病態解明を目指す。

### ③先天性リンパ管疾患治療開発への応用

#### ③a.

リンパ管疾患患者の外科的治療時の切除組織の余剰部よりリンパ管内皮細胞株やその他の細胞株を作成する。

#### ③b.

すでに得られているリンパ管腫由来細胞株の遺伝子発現プロファイルより疾患関連遺伝子を抽出し、その機能を解析する。

#### ③c.

③a で樹立された細胞株を用いて、iPS細胞を作成する。

#### ④d.

リンパ管腫由来細胞に対して現在使用されている薬剤及びコンセンサスはまだ得られていない薬剤の効果の解析を行う。

### ④臨床データ収集・管理、情報の発信

#### ④a.

リンパ管疾患情報ステーションの整備・管理をおこなう。

#### ④b.

稀少疾患患者を効率的に調査研究に参加させるため患者自己申告を起点とした症例登録システムを構築する。

#### ④c.

疾患由来組織・画像の保存を連結可能匿名化して行う。拠点は国立成育医療研究医療センターとする。

#### ④d.

小児リンパ管疾患シンポジウム開催の準備、広報、開催。

#### ④e.

得られている各リンパ管疾患症例登録システムの整備・管理を行う。

#### (倫理面への配慮)

本研究の基盤となる臨床情報は、厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」に則った研究により収集された。プライバシーの保護、不利益・危険性の排除については特に厳守した研究であり、集計されたデータは、「観察研究」による「連結可能匿名化された情報」で「被験者の心理的苦痛を伴わないもの」であり、研究を行う各施設での倫理審査を経て施行された。

一部の研究は既に診断治療目的で採取された「人体から採取された試料等」を用いるが、研究対象者には、文書により本研究の内容、方法および予想される結果を十分に説明し十分な理解（インフォームドコンセント）を得た上で実施されるものであり、その「保存、利用」や「人権擁護」については厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」に準拠しており、すでに研究計画は各研究施設の倫理審査にて承認を得ている。

上記はいずれも平成27年4月に施行予定の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」にも準拠している。

また本研究の一部は遺伝子解析研究であるが、これは「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（文部科学省、厚生労働省、経済産業省）等の規定に基づいて計画され、研究計画は倫理委員会の議を経て承認されている。研究対象者には、文書により本研究の内容、方法および予想される結果を十分に説明し十分な理解（インフォームドコンセント）を得た上で実施され

る。また倫理面でも、結果による不利益は全く生じないように配慮が充分になされ、対象（患者およびコントロール）となる個人の人権擁護が充分になされている。

また動物実験研究も行われるが、「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」に則った研究であり、動物の苦痛の除去に十分に配慮された適正なものとして各施設において厳正に審査の上承認されている。

上記のごとく現計画では倫理問題に抵触する研究は含まれないと考えられるが、研究計画は施行後も各研究施設の倫理審査委員会により、定期的な監査・モニタリングがおこなわれる。

## C. 研究結果

②a. リンパ管腫症・ゴーハム病において小関らが収集した 11 家系（罹患者 11 人、健常人家族 3 人）、罹患部位の 3 サンプルについて、DNA を抽出し全エクソーム解析を行った。現在そのデータを収集し解析中である。

②b. リンパ管疾患は単純な嚢胞状拡張病変(simple cystic dilatation)を呈する群と複雑な内部構造 (complex cystic dilatation)を呈する群とに分けることができた。さらに、後者においては、血管奇形で認めるカポジ様病変を示す部が存在するもの (complex cystic lymphatic dilatation with kaposiform foci)があった。リンパ管疾患の病理組織学的特徴に基づいて以上のように 3 群に分けることができた。さらに各リンパ管疾患の遺伝子発現プロファイルより新たな疾患マー

カーを検討している。

②c. 予備調査、グループの組織化・準備、倫理審査が終了した。倫理審査には主要 3 組織での審査を順に行ったため想定外に時間がかかり、実際の試料収集へいたらなかった。

②d. 本研究で得られた疫学的データや臨床情報、診断基準をホームページ上で公開し、医療従事者や一般患者に情報提供することができた。リンパ管腫症とゴーハム病を明確に区別する方法は現時点では存在せず、今後の研究課題である。

③a. 先天性リンパ管疾患病変の生検及び切除術より余剰組織を用いて初代培養細胞株の作成を行った。平成 26 年度前半には新たな組織検体が得られず、その後には続くべき研究に影響を与えたが、後半にはリンパ管腫（嚢胞性リンパ管奇形）3 例、ゴーハム病 1 例の組織検体を得ることが出来た。これらよりそれぞれリンパ管内皮細胞、線維芽細胞を得ることができた。

③b. 平成 26 年度までに得られたリンパ管腫由来リンパ管内皮細胞 (Human lymphangioma derived lymphatic endothelial cell, HL-LEC) 株の遺伝子発現解析より疾患関連候補遺伝子 17 個が挙げられていたが、それらにつき検討を開始した。もっとも有力視している遺伝子 X は HL-LEC において共通して発現レベルの高い転写因子であるが、HL-LEC の不死化細胞において shRNA により遺伝子発現を抑えた細胞モデルを作成した。一方、正常リンパ管内皮細胞 (Normal LEC) の不死化細胞に遺伝子 X を強制発現するモデルを作成中である。これらを

用いて遺伝子 X のリンパ管内皮細胞における機能を解析していく。

③c. 本年度はその材料となる各リンパ管疾患由来細胞が年度前半に確立されなかったため、遅れている。特にリンパ管腫症とゴーハム病につき iPS 細胞の有用性があると考えられる。

③d. リンパ管腫（嚢胞性リンパ管奇形）に対する治療薬である OK-432、漢方薬を中心に現時点で有効可能性の報告がある薬剤についてリンパ管腫由来リンパ管内皮細胞を用いて検討を行っている。

④a, e. 前研究班にて設立したリンパ管疾患の総合的 HP「リンパ管疾患情報ステーション」は調査研究の進捗に伴い、特にリンパ管腫症・ゴーハム病のページが充実化された。また新たな調査研究開始の準備が行われている。

④b. 患者自己申告を起点とした症例登録システムについてはリンパ管疾患情報ステーション内に作成中である。来年度の調査研究開始時に合わせて完成される。

④c. 疾患由来組織・画像の保存（連結可能匿名化済み）については国立成育医療研究センター内に疾患毎に画像保存するシステムを作成している。実際の保管はまだ開始していない。

④d. 平成 27 年 2 月 15 日（日）に第 1 回小児リンパ管疾患シンポジウムを国立成育医療研究センターにて開催し、延べ約 160 名の医師、医療関係者、患者、家族が参加した。リンパ管腫（嚢胞性リンパ管奇形）、リンパ管腫症・ゴーハム病の新たな症例登録システムの整備を行った。

## D. 考察

リンパ管疾患に関する情報を効率的に収集し、整理・活用するための基盤の構築と診断・治療への新たなシーズ開発が中心となっており、現時点では大きな新たな治療実用化の糸口は掴めていない。しかしながら、前研究のそれぞれのアドバンテージを利用して、それぞれほぼ順調に研究が進んでいる。

## E. 結論

稀少難治性疾患である先天性リンパ管疾患攻略に向けたプロジェクトで、新規診断法・治療法の開発へのシーズを探索すると同時に、長期に渡る情報の基盤となるデータベースシステム、患者との情報交換システムの構築などが計画され、進められている。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 藤野明浩, 高橋信博, 石濱秀雄, 藤村匠, 加藤源俊, 富田紘史, 湊本康史, 星野健, 黒田達夫: 気道周囲を取り巻く頸部・縦隔リンパ管腫切除. 小児外科 46(2): 105-110, 2014
- 2) 藤野明浩, 森定徹, 梅澤明弘, 黒田達夫: ヒトリンパ管腫モデル動物の作成. 小児外科 46(6):635-638, 2014.
- 3) 藤野明浩, 上野滋, 岩中督, 木下義晶,

小関道夫, 森川康英, 黒田達夫: リンパ管腫. 小児外科 46(11):1181-1186, 2014.

リンパ管奇形 (Lymphatic malformation) の病理学的鑑別. 第34回日本小児病理研究会 (2014年9月6日, 岡山)

## 2.学会発表

- 1) 高橋正貴, 藤野明浩, 黒田達夫, 他. 難治性リンパ管腫症 (lymphangiomatosis) の集学的治療における外科の役割. 第114回日本外科学会学術集会 (2014年4月3日, 京都)
- 2) 彦坂信, 金子剛, 長島隼人, 藤野明浩. 顔面リンパ管腫の手術経験. 第57回日本形成外科学会総会・学術集会 (2014年4月9-11, 長崎)
- 3) 藤野明浩, 黒田達夫, 他. 我が国における「リンパ管腫」と「ISSVA分類におけるリンパ管奇形」の現況. 第51回日本小児外科学会学術集会 (2014年5月10日, 大阪)
- 4) 藤野明浩, 青木一憲, 黒田達夫, 他. 急性呼吸障害を生じた頸部・縦隔リンパ管腫症例の検討. 第28回日本小児救急医学会学術集会 (2014年6月7日, 横浜)
- 5) 高橋正貴, 松岡健太郎, 小関道夫, 藤野明浩, 他. リンパ管関連疾患診断基準策定のための臨床病理学的検討. 第103回日本病理学会総会 (2014年4月25日, 広島)
- 6) 松岡健太郎, 高橋正貴, 藤野明浩, 他.

## 3.その他

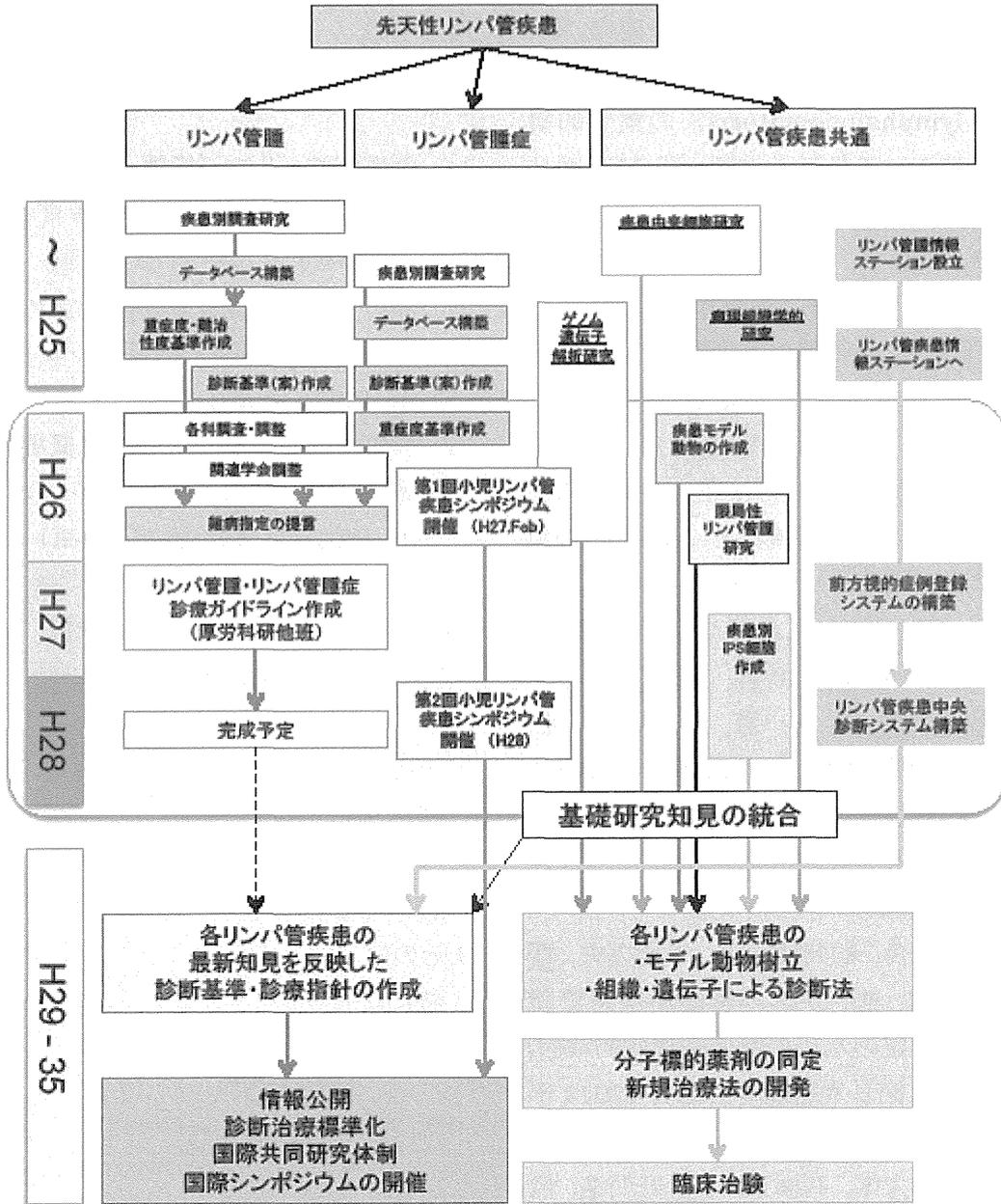
### ☆講演

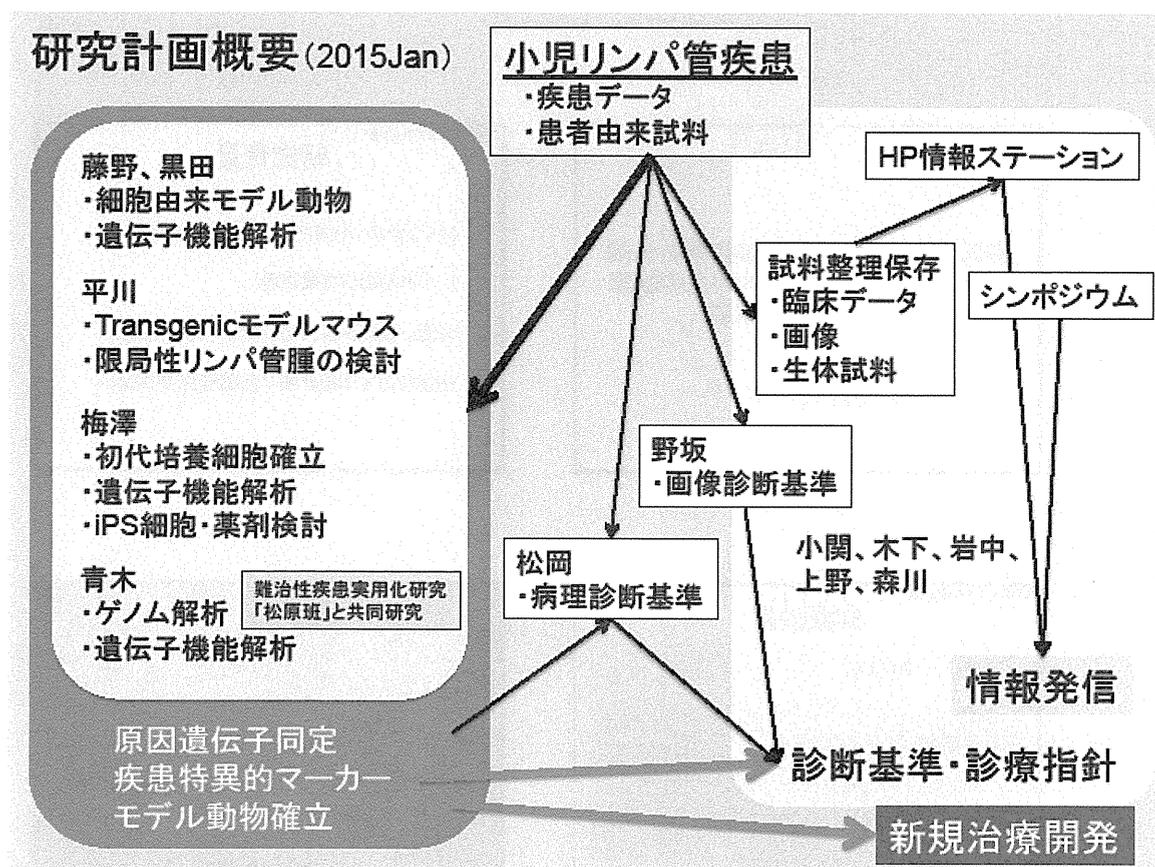
- 1) 藤野明浩. リンパ管腫・血管腫. 第30回日本小児外科学会卒後教育セミナー (2014年5月11日, 大阪)
- 2) 藤野明浩. 小児リンパ管疾患の実態. 第1回小児リンパ管疾患シンポジウム (2015年2月15日, 東京)
- 3) 藤野明浩, 小関道夫. 疾患概要説明. 第1回小児リンパ管疾患シンポジウム (2015年2月15日, 東京)

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし

先天性リンパ管疾患研究ロードマップ (2015Jan.)





2015/15 ヒアリング報告書

**先天性リンパ管疾患の診療指針作成  
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  
慶應義塾大学小児外科

2015/15 ヒアリング報告書

**研究背景**

いくつかの(小児)リンパ管疾患が存在  
いずれも稀少で難治性  
分類、病態理解、治療ともに十分検討未  
疾患に対する臨床寄り基礎研究が少ない

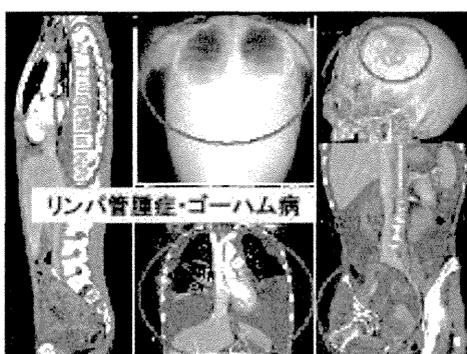
2015/15 ヒアリング報告書

**対象疾患**

小児リンパ管疾患

Single Emacopy 奇形腫  
リンパ管腫 (リンパ管奇形)  
Spleen Enlargement of fetus  
先天性リンパ管腫

リンパ管腫症  
ゴーハム病



2015/15 ヒアリング報告書

平成21-23年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

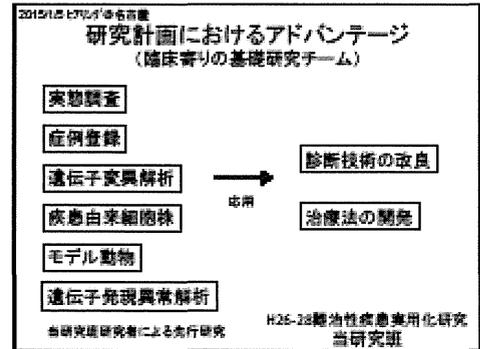
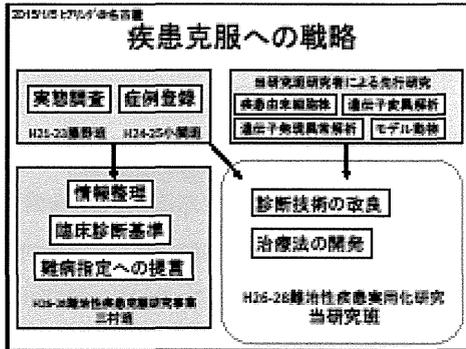
**「日本におけるリンパ管腫患者(特に重症患者の  
長期経過)の実態調査及び治療指針の作成」**

代表研究者 国立成育医療研究センター外科 藤野明浩  
分担研究者 慶應義塾大学医学部小児外科 森川康夫  
登録症例約1500 京都大学医学部小児外科 上野 直  
 東京大学医学部小児外科 若中 智

平成24-25年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

**「リンパ管腫症の nationwide 症例数把握及び診断・治療  
法の開発に関する研究」**

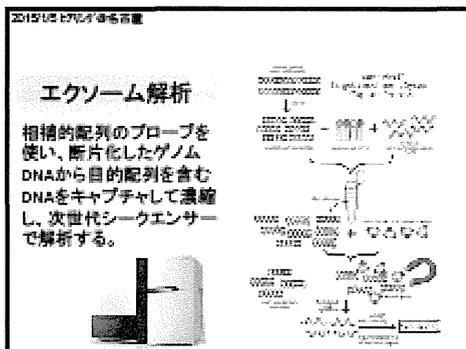
代表研究者 成島大学小児科 小野道英  
分担研究者 成島大学小児科 正藤道英  
登録症例約100 慶應義塾大学小児外科 高田道英  
 慶應義塾大学小児外科 藤野明浩



2015年度 H26イノベーション

### 研究計画及び進捗状況

- 2015年度 H26イノベーション
- ### 小児リンパ管疾患診断技術の改良 (疾患の網羅的解析による情報の応用)
- 1 リンパ管疾患のエクソーム解析
  - 2 リンパ管疾患の病理組織学的診断マーカー開発
  - 3 限局性リンパ管腫の生物学的特性の検討
  - 4 リンパ管腫症とゴーン病の鑑別診断法の確立



- 2015年度 H26イノベーション
- ### 1 リンパ管腫症のエクソーム解析
- ・ 全国調査で収集した11家系
  - 血液検体
    - 患者 11人
    - 表現型正常の家族 34人
  - 骨組織・骨組織線維芽細胞・胸水細胞 3検体
- 全48検体のゲノムのエクソーム解析終了。  
現在原因遺伝子の絞り込み中。
- 国立研究開発法人理研 遺伝子発現実用化研究「小児科・産科領域疾患の高精度遺伝子検出技術」(2015年度)の成果報告書 (1)臨床応用(2)社会実用化

2015/15 1704/6名発表

### リンパ管腫患者由来細胞の大規模遺伝子発現スクリーニング

正常リンパ管内皮細胞 (NLECs)      リンパ管腫由来細胞及び正常化細胞 (MNCs)

Gene	NLECs	MNCs
CD34	+	+
CD45	+	+
CD68	-	-
CD133	-	-
CD146	-	-
CD166	-	-
CD200	-	-
CD24	-	-
CD30	-	-
CD31	+	+
CD36	-	-
CD44	+	+
CD47	+	+
CD54	+	+
CD57	-	-
CD61	-	-
CD63	-	-
CD66	-	-
CD68	-	-
CD70	-	-
CD73	-	-
CD81	-	-
CD84	-	-
CD86	-	-
CD90	-	-
CD95	-	-
CD102	-	-
CD104	-	-
CD105	-	-
CD106	-	-
CD108	-	-
CD109	-	-
CD110	-	-
CD117	-	-
CD119	-	-
CD120	-	-
CD123	-	-
CD135	-	-
CD138	-	-
CD141	-	-
CD144	-	-
CD146	-	-
CD147	-	-
CD151	-	-
CD152	-	-
CD153	-	-
CD154	-	-
CD155	-	-
CD156	-	-
CD157	-	-
CD163	-	-
CD166	-	-
CD168	-	-
CD170	-	-
CD171	-	-
CD173	-	-
CD174	-	-
CD175	-	-
CD177	-	-
CD178	-	-
CD179	-	-
CD180	-	-
CD181	-	-
CD182	-	-
CD183	-	-
CD184	-	-
CD185	-	-
CD186	-	-
CD187	-	-
CD188	-	-
CD189	-	-
CD190	-	-
CD191	-	-
CD192	-	-
CD193	-	-
CD194	-	-
CD195	-	-
CD196	-	-
CD197	-	-
CD198	-	-
CD199	-	-
CD200	-	-
CD201	-	-
CD202	-	-
CD203	-	-
CD204	-	-
CD205	-	-
CD206	-	-
CD207	-	-
CD208	-	-
CD209	-	-
CD210	-	-
CD211	-	-
CD212	-	-
CD213	-	-
CD214	-	-
CD215	-	-
CD216	-	-
CD217	-	-
CD218	-	-
CD219	-	-
CD220	-	-
CD221	-	-
CD222	-	-
CD223	-	-
CD224	-	-
CD225	-	-
CD226	-	-
CD227	-	-
CD228	-	-
CD229	-	-
CD230	-	-
CD231	-	-
CD232	-	-
CD233	-	-
CD234	-	-
CD235	-	-
CD236	-	-
CD237	-	-
CD238	-	-
CD239	-	-
CD240	-	-
CD241	-	-
CD242	-	-
CD243	-	-
CD244	-	-
CD245	-	-
CD246	-	-
CD247	-	-
CD248	-	-
CD249	-	-
CD250	-	-
CD251	-	-
CD252	-	-
CD253	-	-
CD254	-	-
CD255	-	-
CD256	-	-
CD257	-	-
CD258	-	-
CD259	-	-
CD260	-	-
CD261	-	-
CD262	-	-
CD263	-	-
CD264	-	-
CD265	-	-
CD266	-	-
CD267	-	-
CD268	-	-
CD269	-	-
CD270	-	-
CD271	-	-
CD272	-	-
CD273	-	-
CD274	-	-
CD275	-	-
CD276	-	-
CD277	-	-
CD278	-	-
CD279	-	-
CD280	-	-
CD281	-	-
CD282	-	-
CD283	-	-
CD284	-	-
CD285	-	-
CD286	-	-
CD287	-	-
CD288	-	-
CD289	-	-
CD290	-	-
CD291	-	-
CD292	-	-
CD293	-	-
CD294	-	-
CD295	-	-
CD296	-	-
CD297	-	-
CD298	-	-
CD299	-	-
CD300	-	-
CD301	-	-
CD302	-	-
CD303	-	-
CD304	-	-
CD305	-	-
CD306	-	-
CD307	-	-
CD308	-	-
CD309	-	-
CD310	-	-
CD311	-	-
CD312	-	-
CD313	-	-
CD314	-	-
CD315	-	-
CD316	-	-
CD317	-	-
CD318	-	-
CD319	-	-
CD320	-	-
CD321	-	-
CD322	-	-
CD323	-	-
CD324	-	-
CD325	-	-
CD326	-	-
CD327	-	-
CD328	-	-
CD329	-	-
CD330	-	-
CD331	-	-
CD332	-	-
CD333	-	-
CD334	-	-
CD335	-	-
CD336	-	-
CD337	-	-
CD338	-	-
CD339	-	-
CD340	-	-
CD341	-	-
CD342	-	-
CD343	-	-
CD344	-	-
CD345	-	-
CD346	-	-
CD347	-	-
CD348	-	-
CD349	-	-
CD350	-	-
CD351	-	-
CD352	-	-
CD353	-	-
CD354	-	-
CD355	-	-
CD356	-	-
CD357	-	-
CD358	-	-
CD359	-	-
CD360	-	-
CD361	-	-
CD362	-	-
CD363	-	-
CD364	-	-
CD365	-	-
CD366	-	-
CD367	-	-
CD368	-	-
CD369	-	-
CD370	-	-
CD371	-	-
CD372	-	-
CD373	-	-
CD374	-	-
CD375	-	-
CD376	-	-
CD377	-	-
CD378	-	-
CD379	-	-
CD380	-	-
CD381	-	-
CD382	-	-
CD383	-	-
CD384	-	-
CD385	-	-
CD386	-	-
CD387	-	-
CD388	-	-
CD389	-	-
CD390	-	-
CD391	-	-
CD392	-	-
CD393	-	-
CD394	-	-
CD395	-	-
CD396	-	-
CD397	-	-
CD398	-	-
CD399	-	-
CD400	-	-

2015/15 1704/6名発表

## 2 リンパ管疾患の病理組織学的診断マーカー開発

病理組織診断による各リンパ管疾患の鑑別は出来ない

**17遺伝子**  
リンパ管腫由来全株で  
共通して正常細胞と異なる発現

各リンパ管疾患組織における発現検討  
→ 病理診断マーカーとしての有用性

2015/15 1704/6名発表

## 3 限局性リンパ管腫の生物学的特性の検討

### リンパ管奇形: 腫瘍性病変の検索

【背景1】良質な管腫・血管奇形の鑑別性  
血管免疫性肉芽腫 嚢状血管腫

【背景2】高度悪性性リンパ管腫は、  
全てリンパ管奇形へ移行する

【目的】リンパ管腫由来の腫瘍性病変を異型リンパ管奇形との鑑別を明らかにすること

【研究計画】  
腫瘍性病変の有無を病理組織学的に検討

増殖活性: Ki-67(免疫)      CD31(免疫)

### 【研究計画】

**平成26年度: 研究グループの組織化・準備**

- ★ 慶応大学 形成外科(中野啓貴)
- ★ 浜松医科大学 皮膚科(平川梨史)
- ★ 国立成育医療研究センター 皮膚腫瘍科(松岡健太郎)
- ★ 慶應義塾大学 小児外科(藤野明彦)

→ 検体審査(承認1, 申請中2)を経て臨床研究を開始

**平成27年度: 免疫染色及び病理組織学的検索と評価**

- ★ 組織検索: 先行研究による登録症例及び新規症例
- ★ 評価
  1. Ki-67による増殖活性の決定
  2. 原発巣と再発巣の増殖活性
  3. 腫瘍巣と病理組織学的分類

**平成28年度: ISVA分類との比較→国際基準への提議**

## 4 リンパ管腫症とゴーハム病の鑑別診断法の確立

Lymphatic malformation 74 cases (M:F=36:38)  
(JCO-CO 2003 to 2014)

Original diagnosis	No. of cases	ISVA 2014	No. of cases
Lymphangioma	70		
Lymphangioma, HCB			67
Lymphangioma / Capillary lymphangioma			2
Lymphangioma, cystic	2		2
Lymphangioma, intrabdominal	2		2
Lymphangioendothelioma	4	Generalized LM	4
		LM in Gutters- stomach disease	3



2015年10月10日現在

### 臨床データ収集・管理、情報の発信

- 1 リンパ管疾患情報ステーションの整備・管理
- 2 患者自己申告を起点とした症例登録システムの構築
- 3 疾患由来組織・画像の収集・保存
- 4 患者・家族等への情報発信・シンポジウムの開催

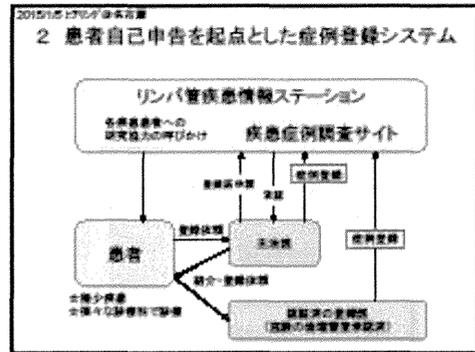
2015年10月10日現在

### 1 リンパ管疾患情報ステーション

<http://www.lymphaticdisease.net/>

2015年10月10日現在

### リンパ管疾患情報ステーション 症例登録サイト



2015年10月10日現在

### 3 疾患由来組織・画像の収集・保存

- ☆ きわめて稀少な試料
- ☆ 連結可能匿名化
- ☆ 切除組織および派生試料:  
国立成育医療研究センター  
慶應義塾大学医学部
- ☆ 画像データ:  
国立成育医療研究センター

2015年10月10日現在

### まとめ

- ☆ 難治性の疾患に沿った先行研究のアドバンテージを生かして継続的に一連の研究を開始している。
- ☆ 発見された分子マーカー、遺伝子変異を中心とした生物学的視点に沿った診断技術の改良が見込まれる。
- ☆ 同時に疾患特異的な治療への応用

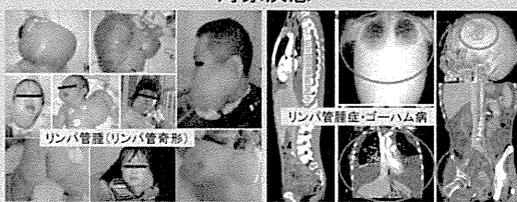
## 先天性リンパ管疾患の診療指針作成及び 病理・細胞生物学的知見の臨床応用へ向けた研究

○藤野明浩、青木洋子、岩中督、上野滋、梅澤明弘、小関道夫、  
木下義晶、黒田達夫、野坂俊介、平川聡史、松岡健太郎、森川康英

### 研究背景

いくつかの(小児)リンパ管疾患が存在  
いずれも稀少で難治性  
分類、病態理解、治療ともに十分検討未  
疾患に対する臨床寄り基礎研究が少ない

### 対象疾患



リンパ管腫(リンパ管奇形)  
リンパ管腫症・ゴーム病

### 本研究の三課題と各事業

#### 小児リンパ管疾患診断技術の改良 (疾患の網羅的解析による情報の発信)

- 1 リンパ管腫症のエクソーム解析
- 2 リンパ管腫症の病態網羅的診断マーカー開発
- 3 限局性リンパ管腫の生物学的特性の検討
- 4 リンパ管腫症とゴーム病の鑑別診断法の確立

#### 先天性リンパ管疾患治療開発への応用

- 1 各疾患由来初代培養株の作成
- 2 疾患特異的iPS細胞の作成
- 3 疾患関連幹細胞因子の機能解析と治療への応用
- 4 胚幹細胞モデルマウスの確立
- 5 リンパ管腫症・ゴーム病モデル動物に対する薬剤効果の解析と応用の検討

#### 臨床データ収集・管理、情報の発信

- 1 リンパ管腫症登録データベースの整備・管理
- 2 患者自己申告を起点とした症例登録システムの構築
- 3 患者発生記録・情報の収集・保存
- 4 患者・家族等への情報発信・シンポジウムの開催

### 平成26年度研究成果

#### 小児リンパ管疾患診断技術の改良

##### エクソーム解析

標的配列のプライムを  
探し、特異化したゲノム  
DNAをモザイクして高解  
析、高精度シーケンサー  
で解析する。



##### リンパ管腫症由来細胞の 大規模遺伝子発現スクリーニング

正常細胞・癌細胞・リンパ管腫症由来細胞の遺伝子発現プロファイルの比較

遺伝子	正常細胞	癌細胞	リンパ管腫症由来細胞
CD34	+	+	+
CD31	+	+	+
CD133	+	+	+
CD146	+	+	+
CD166	+	+	+
CD182	+	+	+
CD200	+	+	+
CD244	+	+	+
CD263	+	+	+
CD300	+	+	+
CD326	+	+	+
CD349	+	+	+
CD361	+	+	+
CD368	+	+	+
CD371	+	+	+
CD372	+	+	+
CD373	+	+	+
CD374	+	+	+
CD375	+	+	+
CD376	+	+	+
CD377	+	+	+
CD378	+	+	+
CD379	+	+	+
CD380	+	+	+
CD381	+	+	+
CD382	+	+	+
CD383	+	+	+
CD384	+	+	+
CD385	+	+	+
CD386	+	+	+
CD387	+	+	+
CD388	+	+	+
CD389	+	+	+
CD390	+	+	+
CD391	+	+	+
CD392	+	+	+
CD393	+	+	+
CD394	+	+	+
CD395	+	+	+
CD396	+	+	+
CD397	+	+	+
CD398	+	+	+
CD399	+	+	+
CD400	+	+	+

#### 先天性リンパ管疾患治療開発への応用

- 1 各疾患由来初代培養株の作成
- 2 疾患特異的iPS細胞の作成
- 3 リンパ管腫症由来細胞・ゴーム病由来細胞
- 4 各リンパ管疾患由来細胞・モデル動物に対する薬剤効果の解析

#### 臨床データ収集・管理、情報の発信

- 1 リンパ管腫症登録データベース
- 2 患者自己申告を起点とした症例登録システム

#### 平成26年度総括及び今後の展望

- ★ 難治性の疾患に沿った先行研究のアドバンテージを生かして継続的に一連の研究を開始している。
- ★ 発見された分子マーカー、遺伝子変異を中心とした生物学的視点に沿った診断技術の改良が見込まれる。
- ★ 早期に疾患特異的な治療への応用へ展開したい