

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)）

分担研究報告書

リンパ管の発生とリンパ管奇形についての調査研究

青木洋子 東北大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

本研究はリンパ管腫・リンパ管腫症およびその関連疾患を対象とし、その疾患概念を形成し患者に貢献することを目的とする。脈管奇形（血管奇形およびリンパ管奇形）および肝巨大血管腫の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを策定に当たり、分子生物班としてリンパ管奇形の総説の執筆を行った。リンパ管発生に関する分子機序と、リンパ管奇形に関連する遺伝子について論文検索を行い、総説を執筆した。またリンパ管腫症における分子メカニズムについて検討を行なった。

**A. 研究目的**

リンパ管疾患に関してはリンパ管腫とリンパ管腫症では異なる病態の疾患が混同され診断・治療を困難にしている。これは臨床現場を混乱させることになり、ひいては異なる診断による患者側の混乱も来すことになる。旧藤野班ではリンパ管腫の全国調査が行われ、診断基準（案）、重症・難治性度診断基準（案）が作成された。旧小関班ではリンパ管腫症の全国調査が行われた。本研究では、リンパ管疾患に関し、診断基準、重症・難治性度診断基準についての、ガイドラインを作成するにあたり、リンパ管発生と形態異常の分子メカニズムや、リンパ管奇形における遺伝的背景についての文献検討を行ない、総説を執筆することを目的とする。

**B. 研究方法**

ガイドライン作成は2014年に発表されたMindsのガイドライン作成方法「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」「Minds診療ガイドライン作成マニュアル」に従って作成している。

総説については、分子生物班の中の分担

研究者の梅澤明弘先生、高橋正貴先生と共同し、リンパ管発生の分子機序とリンパ管奇形に関する遺伝子について網羅的に検索し、記載を行う。

リンパ管腫症においてもこれまでの文献をまとめ、そのメカニズムの検討を行う。

（倫理面への配慮）

文献検索が主であり、該当しない

**C. 研究結果**

リンパ管発生についてはSemo et al. Development 143: 924-35, 2016、Martinez-Corral I et al. Exp Cell Res 319: 1618-25, 2013.などのreview論文をもとにして検討を行なった。現在までにリンパ管初期発生は、以下の様に考えられるのが通説である。Sabinらはヒトでは胎生6-7日、マウスでは胎生9.5-10日頃の頸部静脈は、右主静脈(right cardinal vein)と左右のsubclavian veinからなるが、この主静脈(cardinal vein)の静脈内皮細胞からリンパ管内皮細胞になるポテンシャルを持った細胞が発生し、リンパ管内皮細胞へのコミットメントがされる。このときに

リンパ管内皮へ分化にあたっては、SOX18、COUP-TFII、PROX1などの転写因子の連続的かつ協調的な発現により制御されている。

リンパ管内皮としての形質を獲得したリンパ管内皮細胞は、その後主静脈(cardinal vein)から発芽あるいは遊走して管腔(原始リンパ嚢)を形成する。このときに重要な因子はVEGF-C/VEGFR3とCCBEシグナル伝達経路である。その後発芽を繰り返し初期リンパ管叢を形成し、弁形成等を経て機能的リンパ管へのリモデリングが行なわれ、成熟したリンパ管が形成される。

リンパ管形成異常をきたす疾患は多数報告されてきている。常染色体優性、あるいは常染色体劣性遺伝形式をとる症候群としては、リンパ浮腫の他、リンパ性浮腫などを伴う症候群があり、これらはリンパ管発生に関与していると考えられている分子(VEGFC, VEGFR3, FOXC2, CCBE1など)が原因となっている。その他、リンパ管形成異常をきたす疾患群としてRASopathies(ヌーナン症候群類縁疾患)や最近同定されたPIEZO1変異をもつ先天性疾患などがあげられる。また受精卵以降に変異が生じたと考えられるpostzygotic mosaicismの疾患としてCLOVES症候群(PIK3CA)、Proteus症候群(Akt1)などがあげられる。

リンパ管腫症やGorham-Stout病は広範囲に全身病変も合併するが、これまでに家族内での発生は報告されておらず、原因は不明である。

#### D. 考察

リンパ管発生について、その起源に対して論議があったものの、現在はSabinらの唱えた説に落ち着きつつある。リンパ管内皮の発生から全身に張り巡らせるネットワークを構築するまで、更に弁形成にてリン

パ流を制御する過程にはさまざまな分子メカニズムが存在することが明らかになってきた。また、リンパ管形成異常を伴う疾患・症候群では、いずれもリンパ管発生に重要な分子の変異がその原因になることが明らかになってきている。今後、原因不明のリンパ管疾患についても遺伝的背景や分子メカニズムの解明が期待される。

#### E. 結論

リンパ管発生とリンパ管形成異常をきたす疾患群について文献検索を行ない、総説執筆を行った。本総説はリンパ管発生異常の分子メカニズムを考え、疾患概念の形成、診断基準の作成に役に立つと考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

和文

1. 青木洋子、高橋正貴、梅澤明弘：分子生物学的側面からみたリンパ管疾患 小児外科 48: 1247-1251, 2016

##### 2. 学会発表

1. 青木洋子：ゴーハム病・リンパ管腫症の遺伝子検索 第2回リンパ管シンポジウム 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム 平成28年9月18日(日) 国立成育医療研究センター

#### G. 知的所有権の出願・取得状況

##### 1 特許取得

なし

##### 2 実用新案登録

なし

##### 3 その他

なし