

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

難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究

分担課題：リンパ管腫・リンパ管腫症に関する診療ガイドライン作成（病理診断）

梅澤明弘 国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所 再生医療センター・センター長

研究要旨

本研究は血管腫・血管奇形・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。研究分担者は、脈管奇形（血管奇形およびリンパ管奇形）の診療ガイドラインの策定に際して、総論の分子生物学部門・リンパ管系の発生について最新の知見を含めて文献をレビューした。リンパ管形成が胎児期にどのように発生し、どのような過程をへて成熟リンパ管へと成長していくのか、近年判明してきているその分子生物学的機序を概説し、現在まで同定されているリンパ管奇形・混合型奇形の遺伝子変異について列挙し、リンパ管形成異常のメカニズムについてシグナルカスケードとの関連を概説した。

A. 研究目的

本研究は血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症およびその関連疾患を対象とする。これらの疾患には長期にわたり患者のQOLを深刻に損なう多くの難治性の病態が含まれる。

特にリンパ管関連疾患は稀少疾患であるため、十分なエビデンスの構築が難しく、「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」に従ったガイドライン作成は容易ではない。そのため、病態理解にも重点を置いてガイドラインを充実させる必要がある。分担研究者らは総論の分子生物学部門・リンパ管系の発生について最新の知見をもとに作成し、リンパ管発生異常と疾患の分子生物学的な関連について検討する。

B. 研究方法

分担者としての取り組み

【平成26-28年度】

1. 診療ガイドラインの改訂

現在の「血管腫・血管奇形診療ガイドライン」2013年版には、リンパ管疾患はリンパ

管腫しか含まれていなかった。今回のガイドライン改訂版ではISSVA分類に即して、新たにリンパ管関連疾患が幅広く記載されることとなった。改訂ガイドライン総説部分にもリンパ管の基礎分野が盛り込まれる事となり、分担研究者らはリンパ管の分子生物学を担当することとなった。また、リンパ管奇形・混合型奇形の各疾患の遺伝子変異の記述作成にも加わる。

タイムテーブルは資料の通りである。平成26年度は診療ガイドラインの総説案作成に加わるのと同時に文献検索と文献レビューを行う。平成27年度から本格的な全体の改訂作業に加わり、総説を作成。平成28年度には総説は完成し、リンパ管奇形・混合型奇形についての遺伝子異常について、全体を通して統一した記述に改訂する。

（倫理面への配慮）

全国調査に関しては先行して終了しており、本研究では登録されたデータを用いる。全国調査は複数の医療機関に依頼し、診療情報を調査・集計し、解析して患者数、実際の治療、予後、社会生活レベル等を明らかにし、現在

の考え得る最善の診療指針を作成し、また医療全体における当疾患の位置づけを行うことを目的としており、従来の厚生労働省の「疫学研究における倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」の適応範囲に合致する。集計されるデータは、「連結可能匿名化された情報」「人体から採取された試料等を用いない」「観察研究である」「被験者の心理的苦痛を伴わない」ものである。人権擁護については厚生労働省の「疫学研究における倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」に準拠しており、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計画を作成した。今後「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。

C. 研究結果

1. 「血管腫・脈管奇形診療ガイドライン（仮称）」作成

平成26年度は全体の総説案を作成し、「リンパ管の分子生物学」の文献検索、システマティックレビューを行った。平成27年度から28年度にかけて、総説の分子生物学・リンパ管系を作成した。

また、総説全体を通して、リンパ管奇形・混合型奇形についての遺伝子異常について、全体を通して統一した記述に改訂した。

本研究報告書に基礎分野ガイドライン総説案を掲載する。

D. 考察

リンパ管系の分子生物学的な発生機序に関しては従来明らかにされていなかったが、ここ数年で急速に研究が進んできており、明らかになってきている。これまで、日本ではリンパ管発生の分子生物学的なメカニズムに関するまとまった文献はなかったため、本ガイドラインでは最新の知見をもとにまとめた。

また、本研究の対象疾患であるリンパ管奇形・混合型奇形で、これまでに明らかにされている遺伝子異常をまとめた。そして分子生物学的にリンパ管発生のシグナルカスケード

との関連性を明らかにし、リンパ管形成異常の原因についてまとめた。主に原発性リンパ浮腫をきたすような家族性リンパ管奇形に関連する遺伝子変異のシグナル経路を描くと、主に一つの経路に集約できた。すなわち、PI3K-Akt signaling pathwayからmTOR signaling pathwayを通してVEGF signaling pathwayに至り、lymphangiogenesisを維持する経路が主な経路であった。遺伝子異常が同定されている家族性リンパ管奇形症候群は、シグナル経路の異常により正常なリンパ管形成が阻害された結果、リンパ浮腫として発症することが推測されることがわかった。

E. 結論

「血管腫・血管奇形診療ガイドライン2013」の改訂作業を行い、基礎領域・リンパ管系・分子生物学の総説案を作成した。

リンパ管の発生に関する最新の分子メカニズムをまとめた。また、原発性浮腫をきたすリンパ管形成異常の原因についてまとめた結果、主にPIK3CA, mTOR, VEGF経路のシグナル異常であることが分かった。

F. 研究発表

1. 論文発表

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, 2016; 48: 1247-1251.

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1 特許取得

なし

2 実用新案登録

なし

3 その他

なし