

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 リンパ管奇形 診療ガイドラインの策定

平川聡史 浜松医科大学 准教授

研究要旨

リンパ管腫・リンパ管腫症は、リンパ管の奇形により生じる疾病と考えられている。一方、二つの疾病では、しばしば出血を伴ったり、リンパ液が血性を帯びたりすることがある。従って、リンパ管奇形の病態において、血液や血管が関わる可能性がある。しかし、リンパ管腫・リンパ管腫症について、血液及び血管を考察した研究は、いまだ報告が少ない。そこで本研究では、病理組織学的手法に基づいて、主にリンパ管腫における血液あるいは血管病変に関する情報収集を行い、評価を試みた。研究結果は、リンパ管腫に血液成分や血管病変の存在を積極的に支持するものではないものの、リンパ管腫の組織学的特徴を明らかにすることにより、リンパ管腫症との間に差異が生じる可能性を示唆するものである。今後症例数を増やし、さらに病理学的手法に基づいた検証を進める必要である。

**A. 研究目的**

リンパ管腫・リンパ管腫症は、リンパ管の奇形により生じる疾病である。本研究の目的は、リンパ管腫において、リンパ管とともに脈管全体の評価を行い、血液や血管病変を観察することにより、リンパ管奇形の病態を明らかにすることである。

**B. 研究方法**

臨床的にリンパ管腫と診断され、手術を施行された症例から病理組織標本を収集し、組織学的に検討を行った。病理組織は、ヘマトキシリン・エオジン染色で脈管の増生及び血液成分の有無を観察するとともに、免疫組織学的手法により脈管の特性を観察し、評価を行った。脈管は、抗ポドプラニン抗体を用いて標識を行い、位相差顕微鏡で観察した。

(倫理面への配慮)

本研究は、研究課題名「小児リンパ管疾患の組織細胞生物学的検討」（承認番号：第R14-280号）として、浜松医科大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会承認

されている。

**C. 研究結果**

リンパ管腫の病理組織を収集し、病理組織を集積して評価したところ、リンパ管腫病変部の脈管に血液成分は散見されたものの、全ての症例で観察されるものではなかった。

**D. 考察**

本研究では、主に病理組織学的手法を行い、リンパ管腫における血液成分及び脈管の特性を評価したが、組織学的にリンパ管と称される脈管には、血液成分は必ずしも観察されるものではなく、比較的少数例に止まった。この結果は、術前の評価で血管病変の混入が疑われたり、血管腫の合併が疑われたりする症例では、手術適応そのものに含まれず、病理組織として検討する本研究には存在しなかった可能性がある。本研究は、リンパ管奇形に含まれるリンパ管腫やリンパ管腫症を差別化する上で役立ち、今後ガイドライン作成において有用な情報を構築する基盤となる可能性がある。

## E. 結論

リンパ管奇形では、リンパ管とともに血液や血管成分を評価することにより、内包する疾患を差別化する可能性があることが示唆された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Hirakawa S, Detmar M, Karaman S. Lymphatics in nanophysiology. Adv Drug Deliv Rev. 30;74C:12-18, 2014.
2. Nishida-Fukuda H, Araki R, 以下11名, Hirakawa S. Ectodomain shedding of lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1 (LYVE-1) is induced by vascular endothelial growth factor A (VEGF-A). J Biol Chem. 291;10490-10500, 2016.

### 2. 学会発表

1. 平川聡史 松崎典弥生 西口昭広 明石 満. 積層化を用いた培養リンパ管内

皮細胞のVEGF-Cシグナル伝達. 第47回日本結合組織学会学術大会. 品川. 2015年5月15-16日 .

2. Hirakawa S. Role of angiogenesis and lymphangiogenesis in tumor development. The 14<sup>th</sup> international symposium of the cutaneous biology research institute, Yonsei University College of Medicine. Seoul, South Korea, September 3<sup>rd</sup>, 2016.

## G. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

### 1 特許取得

山内豊彦 平川聡史 他2名. 血管透過性亢進抑制作用の評価方法. 特許第6057333号. 2016年12月28日.

### 2 実用新案登録

なし

### 3 その他

なし