

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：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
2. 研究開発代表者：藤野 明浩（慶應義塾大学医学部 外科学教室（小児））
3. 研究開発の成果

当研究は先天性リンパ管疾患に関する疫学的研究成果と臨床に即した基礎医学的先行研究の結果を統合し医療へ発展させることを目的としている。

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。各リンパ管疾患が難病として認識され、既存の知見による診断基準と診療指針作成することは、リンパ管疾患診療の質を高め、社会の認知を受ける上で必須である。先行した疾患調査研究の結果をもとに提言がなされ、平成 27 年度には一部が難病として指定された。

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。本開発研究の研究責任・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、疾患別不死化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。

平成 27 年度はすでにいくつかの大きな成果が得られている。数年計画であった疾患モデル動物確立であるが、まずリンパ管腫由来リンパ管内皮細胞培養技術を応用し遺伝子導入によりモデル動物が確立され、前臨床試験への応用が可能となった。同時に前臨床試験の一段階前となる *in vitro* の 3D 培養によるリンパ管腫モデルも作成し、この利用が可能となった。また脈管異常モデルの VEGFtg マウスの舌における病変において、透明化技術を応用し、ライトシート顕微鏡で鮮やかな画像を得ることに成功した。一方、リンパ管腫症・ゴーハム病については全国調査集計・診断基準に加えて、病理・画像の検討を加味して、リンパ管腫症・ゴーハム病を中心とした複雑型脈管異常の診断フローチャートが作成された。リンパ管腫組織、リンパ管腫由来リンパ管内皮細胞の解析より得られた 17 の疾患関連候補遺伝子のうち 3 つにつき解析を進めており、全てにつき 2016 年度内にスクリーニングを終える。これらは疾患マーカーとして病理診断への応用の可能性があり、同時に結果を得られる見込みである。

これらから診断・治療に直結すると思われるシーズが得られており、当初計画の最終年度である 2016 年度内に開発への方向性を確定する見込みである。その 1 つとしてリンパ管腫症等のリンパ管疾患を含む脈管疾患に対する mTOR 阻害剤の医師主導治験を行う準備を進めており、すでに PMDA と折衝を開始している。準備ができ次第治験を開始する予定である。

また HP「リンパ管疾患情報ステーション」「小児リンパ管疾患シンポジウム」等を通じて、疾患関連情報の収集と一般への公開を行う活動も進めており、開発研究と平行して維持・発展させている。