

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare/intractable diseases
- 研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Research for establishing clinical guidelines, and for the clinical application of pathological and cell biological findings of congenital lymphatic diseases
- 研究開発担当者 (日本語) 慶應義塾大学医学部外科学 (小児) 教授 黒田 達夫
所属 役職 氏名： (英語) Department of Pediatric Surgery, Keio University School of Medicine, Professor, Tatsuo Kuroda
- 実施期間： 平成 26 年 6 月 2 日 ～ 平成 28 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 疾患関連候補遺伝子の機能解析、疾患由来細胞移植によるモデル動物の作成、及び新規治療の開発
開発課題名： (英語) Functional analysis of disease-related candidate genes, Preparation of model animals by disease-derived cell transplantation, and development of new treatments
- 研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター臓器・運動器病態外科部外科 医長 藤野 明浩
所属 役職 氏名： (英語) Pediatric Surgery, National Center for Child Health and Development, Chief, Akihiro Fujino

分担研究 (日本語) リンパ管腫症とゴーハム病の鑑別診断法の確立
 開発課題名: (英語) Establishment of a differential diagnosis method for lymphangiomatosis and Gorham's disease
 研究開発分担者 (日本語) 岐阜大学医学部附属病院小児科 併任講師 小関 道夫
 所属 役職 氏名: (英語) Department of Pediatrics, Gifu University Hospital, Senior Lecturer, Michio Ozeki

分担研究 (日本語) リンパ管疾患情報ステーションの整備・管理
 開発課題名: (英語) Maintenance and management of Website the "lymphatic Disease Information Station"
 研究開発分担者 (日本語) 国際医療福祉大学病院小児外科 教授 森川 康英
 所属 役職 氏名: (英語) Department of Pediatric Surgery, International University of Health and Welfare Hospital, Professor, Yasuhide Morikawa

分担研究 (日本語) 患者自己申告を起点とした症例登録方法の確立
 開発課題名: (英語) Establishment of case registration method starting from patient self-report
 研究開発分担者 (日本語) 東海大学医学部外科学系小児外科 教授 上野滋
 所属 役職 氏名: (英語) Department of Pediatric Surgery, Tokai University School of Medicine, Professor, Shigeru Ueno

分担研究 (日本語) 第2回小児リンパ管疾患シンポジウムの開催
 開発課題名: (英語) Holding The 2nd Pediatric Lymphatic Disease Symposium
 研究開発分担者 (日本語) 埼玉県立小児医療センター 病院長 岩中 督
 所属 役職 氏名: (英語) Saitama Children's Medical Center, President, Tadashi Iwanaka

分担研究 (日本語) 疾患画像の保管・閲覧システムの構築および画像診断基準の確立
 開発課題名: (英語) Construction of disease image storage / viewing system, and establishment of image diagnostic standard
 研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター放射線診療部 部長 野坂 俊介
 所属 役職 氏名: (英語) Department of Radiology, National Center for Child Health and Development, Head, Shunsuke Nosaka

分担研究 (日本語) リンパ管腫由来初代培養株の作成と薬剤効果の解析と応用、及び疾患別 iPS 細胞作成
 開発課題名: (英語) Preparation of primary culture strain derived from lymphangioma and its application for drug effect analysis, and iPS cell preparation from lymphatic diseases
 研究開発分担者 (日本語) 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 梅澤 明弘
 所属 役職 氏名: (英語) Center for Regenerative Medicine, National Center for Child Health and Development Research Institute, Head, Akihiro Umezawa

分担研究 (日本語) 小児リンパ管疾患の病理組織学的診断及び疾患マーカー開発、小児リンパ管疾患病理組織データベースの作成
 開発課題名: (英語) Histopathological diagnosis and disease marker development of pediatric lymphatic disease, Establishment of histopathology database of pediatric lymphatic disease
 研究開発分担者 (日本語) 北里研究所病院病理診断科 医長 松岡 健太郎
 所属 役職 氏名: (英語) Department of Pathology, Kitasato Institute Hospital, Head Physician, Kentaro Matsuoka

分担研究 (日本語) リンパ管疾患の疾患遺伝子の探索と解析
 開発課題名: (英語) Search and analysis of disease-related genes of lymphatic disease
 研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院医学系研究科遺伝医療学分野 教授 青木 洋子
 所属 役職 氏名: (英語) Department of Medical Genetics, Tohoku University School of Medicine, Professor, Yoko Aoki

分担研究 (日本語) 各リンパ管疾患症例登録システムの整備・管理
 開発課題名: (英語) Maintenance and management of lymphatic disease case registration system
 研究開発分担者 (日本語) 九州大学大学病院総合周産期母子医療センター 准教授 木下 義晶
 所属 役職 氏名: (英語) General Perinatal Maternal and Child Medical Center, Kyusyu University Hospital, Associate professor, Yoshiaki Kinoshita

分担研究 (日本語) 限局性リンパ管腫の生物学的特性の検討及び脈管奇形モデルマウスの検討
 開発課題名: (英語) Investigation of biological properties of lymphangioma circumscriptum, and study of vascular malformation model mouse
 研究開発分担者 (日本語) 浜松医科大学医学部皮膚科学講座 准教授 平川 聡史
 所属 役職 氏名: (英語) Department of Dermatology, Hamamatsu University School of Medicine, Associate professor, Satoshi Hirakawa

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

当研究は2009年以降に採択された先天性リンパ管疾患に関する複数の厚労科研究班の疫学研究成果と疾患に直結した基礎医学的先行研究を統合し、診断・治療へ発展させることを目的とした。

先天性リンパ管疾患の多くは、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であり、患者QOLは満足できるものではない。先行する疫学調査を元にした提言により、2015年に一部が難病指定されたが、各リンパ管疾患が難病として認識され、各診断基準と診療指針を確立することは、診療の質を向上に必須である。

一方、これらの難治性疾患の克服には基礎研究成果の診断・治療への応用が必須である。正常リンパ管の基礎研究は急速に発展しているが、当対象疾患の基礎的研究は報告が少ない。本開発研究の研究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。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を確立していたが、続け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ゲノム解析による疾患関連遺伝子・原因遺伝子探索等が進められた。

当研究においてはいくつかの大きな成果を得た。黒田達夫、藤野明浩（慶應義塾大学医学部）、梅澤明弘（国立成育医療研究センター再生医療研究センター）らはリンパ管腫由来細胞の培養技術を応用し、遺伝子導入により不死化・可視化された細胞を用いる「リンパ管腫」モデル動物が確立し、同時に *in vitro* のリンパ管腫3D培養モデルが開発し、前臨床試験への応用が可能となった。また平川聡史（浜松医科大学皮膚科学）は脈管異常モデルの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、小関道夫（岐阜大学医学部附属病院）、野坂俊介（国立成育医療研究センター）、松岡健太郎（北里研究所病院）らはリンパ管腫症・ゴーハム病については全国調査集計・診断基準の作成に加えて、病理・画像の解析結果を加味して、リンパ管腫症・ゴーハム病を中心としたリンパ管疾患の診断フローチャートが作成された。

黒田・藤野・梅澤はリンパ管疾患由来組織と組織由来初代培養細胞を収集しており、約20症例の検体を保管している。過去に培養の報告がないゴーハム病由来の貴重な細胞も得られた。またリンパ管腫由来細胞15株のマイクロアレイによる90通りの検討で発現レベルの異常を認めた疾患関連候補遺伝子17個が挙げられている。17の候補遺伝子のうち3遺伝子につき解析した。

リンパ管腫症/ゴーハム病の遺伝子解析用検体51検体が収集され、青木洋子（東北大学大学院）によりゲノム解析が進められた。

新規治療のシーズの一つとして、リンパ管疾患に対するmTOR阻害剤の医師主導治験の準備を進めてきたが、当AMED研究管理下の疾患レジストリを利用する治験として本年度のAMED第二次募集において採択された。現在PMDAとの対面助言準備中であり今後独立して治験を進める。

また開発研究と平行して維持・発展させているHP「リンパ管疾患情報ステーション」は、疾患レジストリを取り扱っており、2016年に改修を行った。上野（東海大学医学部）、森川（国際医療福祉大学病院）、木下（九州大学大学院）が管理を分担している。野坂、岩中督（東京大学小児外科）を会長として2回開催された「小児リンパ管疾患シンポジウム」では、専門家向けに研究の最前線を紹介し、情報を渴望している患者向けにも役立つ情報を選んで提供するなど、疾患関連情報の広報活動も進め、多くの賛同を得た。

The purpose of this research is to integrate epidemiological studies of multiple study teams on congenital lymphatic disease adopted after 2009 and to integrate prior fundamental medical-biologic research directly linked to disease and develop them into diagnosis and treatment.

Many congenital lymphatic vessel diseases are rare refractory diseases whose cause is unknown and effective treatment does not exist, and patient QOL is not satisfactory. Proposals based on preceding epidemiological surveys suggested that some diseases were designated as intractable diseases in 2015, but each lymphatic disease is recognized as an intractable disease, establishing each diagnostic criteria and clinical guidelines improves the quality of medical treatment.

On the other hand, to overcome these intractable diseases, application of basic research results to diagnosis and treatment is essential. Basic research on normal lymphatic vessels is rapidly developing, but basic research on this disease is reported little. Researchers in this research have been conducting basic research on target diseases before this research group was formed. We have already established a system for collecting lymphatic disease specimens and preparing primary cultured cells by disease, but we will continue to search for diagnostic markers by pathological tissue specimens, prepare various primary cultured cells, biological Research on disease-related genes and causative genes by examination and genome analysis, etc. were advanced.

In this research we got some important results. Tatsuo Kuroda, Akihiro Fujino (Keio University School of Medicine), Akihiro Umezawa (National Center for Child Health and Development Research Institute) and others applied culture techniques of lymphangioma-derived cells and transfected cells that were immortalized and visualized by gene transfer "Lymphangioma" model animal to be used was established, and at the same time an in vitro lymphangioma 3D culture model was developed and it became possible to apply it to the preclinical test.

In addition, Hirakawa Satoshi (Hamamatsu School of Medicine) succeeded in obtaining a vivid image with a light sheet microscope by applying the transparent technique in the lesion in the tongue of the VEGFtg mouse of the vascular abnormality model. Meanwhile, Michio Ozeki (Gifu University Hospital), Shunsuke Nosaka (National Center for Child Health and Development), Kentaro Matsuoka (Kitasato Institute Hospital) and others, in addition to preparing nationwide survey compilation and diagnostic criteria for lymphangiomatosis and gorham disease, A diagnostic flow chart of lymphangiopathy disease centered on lymphangiomatosis and gorham disease was created taking account of the pathology / image analysis result.

Kuroda, Fujino, Umezawa collects tissues derived from lymphatic vessels and primary cultured cells derived from tissues, and stores about 20 cases of specimens. Valuable cells derived from Gorham's disease which had not been reported in the past were also obtained. In addition, 17 disease-related candidate genes showing expression level abnormality by 90 kinds of microarray analysis of 15 lymphatoma-derived cells are mentioned. Three of the 17 candidate genes were analyzed.

51 specimens for genetic analysis of lymphangiomatosis / Gorham's disease were collected and genome analysis was advanced by Yoko Aoki (Tohoku University School of Medicine).

As one of the seeds for new treatments, we have been preparing doctor-initiated clinical trials of mTOR inhibitors against lymphangiopathy, but adopted in this year's AMED secondary recruitment as a trial using this disease registry under AMED research management. It was done. We are currently preparing face-to-face advice with PMDA and will proceed clinical trial independently in the future.

Website 'Lymphatic Disease Information Station' which maintains and develops in parallel with development research deals with disease registry, and was refurbished in 2016. Ueno (Tokai University School of Medicine), Morikawa (International University of Health and Welfare Hospital), Kinoshita (Kyusyu University Hospital) are responsible for administration.

In " Pediatric Lymphatic Disease Symposium " chaired by Kuroda and Iwanaka (Saitama Children's Medical Center) held twice, we introduced the forefront of research for experts and also for patients who are thirsting for information, we also promoted public relations activities on disease related information, such as selecting and providing useful information, and gained a lot of approval.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 14 件、国際誌 9 件)

1. Hirakawa S, Detmar M, Karaman S. Lymphatics in nanophysiology. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014 , 74, 12-8.
2. Inoue S, Moriya M, Watanabe Y, Miyagawa-Tomita S, Niihori T, Oba D, Ono M, Kure S, Ogura T, Matsubara Y, Aoki Y. New BRAF knock-in mice provide a pathogenetic mechanism of developmental defects and a therapeutic approach in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Hum Mol Genet.* 2014, 23(24), 6553-66.
3. Ozeki M, Nozawa A, Hori T, Kanda K, Kimura T, Kawamoto N, Fukao T. Propranolol for infantile hemangioma: Effect on plasma vascular endothelial growth factor. *Pediatr Int.* 2016, 58(11), 1130-5.
4. Ozeki M, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Ibuka T, Miyazaki T, Fukao T. Everolimus for primary intestinal lymphangiectasia with protein-losing enteropathy. *Pediatrics.* 2016, 137(3), 1-5.
5. Ozeki M, Fujino A, Matsuoka K, Nosaka S, Kuroda T, Fukao T. Clinical Features and Prognosis of Generalized Lymphatic Anomaly, Kaposiform Lymphangiomatosis and Gorham-Stout Disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2016, 63(5), 832-8.
6. Nozawa A, Ozeki M, Kuze B, Asano T, Matsuoka K, Fukao T. Gorham-Stout Disease of the Skull Base with Hearing Loss: Dramatic Recovery and Anti-Angiogenic Therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2016, 63(5), 931-4.

7. Kato H, Ozeki M, Fukao T, Matsuo M. Craniofacial CT findings of Gorham-Stout disease and generalized lymphatic anomaly. *Neuroradiology*. 2016, 58(8), 801-6.
8. Matsumoto H, Ozeki M, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Nagano A, Azuma E, Miyazaki T, Fukao T. Successful Everolimus Treatment of Kaposiform Hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt Phenomenon: Clinical Efficacy and Adverse Effects of mTOR Inhibitor Therapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016, 38(8), e322-5.
9. Nishida-Fukuda H, Araki R, Shudou M, Okazaki H, Tomono Y, Nakayama H, Fukuda S, Sakaue T, Shirakata Y, Sayama K, Hashimoto K, Detmar M, Higashiyama S, 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*. 2016, 291(20), 10490-500.
10. 藤野明浩, 高橋信博, 石濱秀雄, 藤村匠, 加藤源俊, 富田紘史, 瀧本康史, 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*. 2014, 46(2), 105-10.
11. 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. *児外科*. 2014, 46(6), 635-38.
12. 小関道夫. 複数の診療科で遭遇しうる「リンパ管腫症」の実像. *日経メディカル*. 2014
13. 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*. 2014, 46(11), 1181-6.
14. 藤野明浩. 胸部 縦隔腫瘍. *小児内科*. 2015, 47(6), 907-16.
15. 小関道夫, 藤野明浩, 黒田達夫, 濱田健一郎, 中村直子, 高橋正貴, 松岡健太郎, 野坂俊介, 深尾敏幸. リンパ管腫症・ゴーハム病の診断と治療. *臨床整形外科*. 2015, 50(6), 531-9.
16. 藤野明浩, 小関道夫, 上野滋, 岩中督, 木下義晶, 野坂俊介, 松岡健太郎, 森川康英, 黒田達夫. リンパ管腫とリンパ管腫症・ゴーハム病の成人例の実際. *小児外科*. 2015, 47(7), 775-82.
17. 小関道夫, 藤野明浩, 松岡健太郎, 野坂俊介, 深尾敏幸. リンパ管腫症・ゴーハム病. *日本臨床*. 2015, 73(10), 1777-88.
18. 小関道夫, 深尾敏幸. リンパ管腫症/ゴーハム病の診断と治療. *新薬と臨床*. 2016, 65(6), 857-62.
19. 藤野明浩, 黒田達夫. 頸部広範囲リンパ管腫 (リンパ管奇形). *小児外科*. 2016, 48(9), 894-900.
20. 高橋正貴, 藤野明浩, 小関道夫, 渡邊稔彦, 前川貴伸, 松岡健太郎, 野坂俊介, 黒田達夫, 瀧本康史, 金森豊. 難治性胸水の外科治療. *小児外科*. 2016, 48(9), 933-7.
21. 藤野明浩. リンパ管腫 (嚢胞性リンパ管奇形) 周産期の諸問題. *日本周産期・新生児医学会雑誌*. 2016, 51(5), 1423-7.
22. 小関道夫, 深尾敏幸. 【乳児血管腫】乳児血管腫に対するプロプラノロール療法中のリスクマネジメント. *Pharma Medica*. 2016, 34(12), 86-90.
23. 小関道夫, 藤野明浩, 深尾敏幸. 【リンパ管奇形のすべて】リンパ管腫症・ゴーハム病. *小児外科*. 2016, 48(12), 1320-4.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Nationwide Study of Lymphangiomas and Gorham-Stout disease in Japan, 口頭, Ozeki M, Hori T, Kanda K, Matsui E, Fukao T, Kondo N, Matsuoka K, Nosaka S, Fujino A, Kuroda T, The 20th International Workshop of the International Society for the Study of Vascular Anomalies, 2014/4/2, 国外.
2. A preliminary study of the effect of kampo medicine on the human lymphoma derived lymphatic endothelial cells, Mototoshi Kato, Akihiro Fujino, Arhans Ismael, Toru Morisada, Nobuhiro Takahashi, Motohiro Kano, Takumi Fujimura, Yohei Yamada, Ken Hoshino, Tatsuo Kuroda, EUPSA 2015(European Pediatric Surgical Association, Annual Meeting), 2015/6/17-20, 国外.
3. From clinical to basic biological study: A strategic approach to new treatment of lymphangioma, Fujino A, 68th Congress of The Korean Surgical Society Annual Congress of KSS 2016, 2016/11/3, 国外.
4. 新生児の難治性良性腫瘍の現状と展望, 口頭, 木下義晶, 第 32 回周産期学シンポジウム, 2014/2/7-8, 国内.
5. 小児の難治性の良性腫瘍に対する治療戦略 難治性小児胚細胞腫瘍の解析と治療戦略, 口頭, 木下義晶, 代居良太, 川久保尚徳, 宗崎良太, 田口智章, 第 114 回日本外科学会学術集会, 2014/4/3, 国内.
6. 難治性リンパ管腫症 (lymphangiomas) の集学的治療における外科の役割, 口頭, 高橋正貴, 藤野明浩, 黒田達夫, 他, 第 114 回日本外科学会学術集会, 2014/4/3, 国内.
7. 顔面リンパ管腫の手術経験, 口頭, 彦坂信, 金子剛, 長島隼人, 藤野明浩, 第 57 回日本形成外科学会総会・学術集会, 2014/4/9-11, 国内.
8. ヌーナン症候群の新規原因遺伝子 RIT1 の同定, 口頭, 青木洋子, 新堀哲也, 岡本伸彦, 水野誠司, 黒澤健司, 緒方勤, 井上晋一, 松原洋一, 第 117 回日本小児科学会学術集会, 2014/4/11-13, 国内.
9. リンパ管腫症・ゴーハム病症例の全国調査報告, 口頭, 小関道夫, 堀友博, 神田香織, 加藤善一郎, 深尾敏幸, 松岡健太郎, 野坂俊介, 藤野明浩, 黒田達夫, 第 117 回日本小児科学会学術集会, 2014/4/13, 国内.
10. 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, 口頭, 高橋正貴, 松岡健太郎, 小関道夫, 藤野明浩, 他, 第 103 回日本病理学会総会, 2014/4/25, 国内.
11. 新生児外科手術における臍部アプローチ, 木下義晶, 江角元史郎, 宗崎良太, 永田公二, 林田真, 家入里志, 田口智章, 第 51 回日本小児外科学会, 2014/5/8-10, 国内.
12. リンパ管腫症・ゴーハム病症例の全国調査報告, 口頭, 小関道夫, 堀友博, 神田香織, 加藤善一郎, 深尾敏幸, 松岡健太郎, 野坂俊介, 藤野明浩, 黒田達夫, 第 51 回日本小児外科学会学術集会, 2014/5/10, 国内.
13. 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, 口頭, 藤野明浩, 黒田達夫, 他, 第 51 回日本小児外科学会学術集会, 2014/5/10, 国内.
14. リンパ管腫・血管腫, 口頭, 藤野明浩, 第 30 回日本小児外科学会卒後教育セミナー, 2014/5/11, 国内.

15. 当科における乳児血管腫 に対するプロプラノロール療法の臨床的検討, ポスター, 小関道夫, 堀友博, 神田香織, 川本典生, 加藤善一郎, 深尾敏幸, 第 114 回日本皮膚科学会, 2014/5/29, 国内.
16. 急性呼吸障害を生じた頸部・縦隔リンパ管腫症例の検討, 口頭, 藤野明浩, 青木一憲, 黒田達夫, 他第 28 回日本小児救急医学会学術集会, 2014/6/7, 国内.
17. 縦隔腫瘍の一例, 口頭, 松岡健太郎, 高橋正貴, 野坂俊介, 他, 第 128 回関東東海地区小児病理カンファレンス, 2014/6/20, 国内.
18. リンパ管腫症・ゴーハム病症例の全国調査報告, 口頭, 小関道夫, 堀友博, 神田香織, 加藤善一郎, 深尾敏幸, 松岡健太郎, 野坂俊介, 藤野明浩, 黒田達夫, 第 47 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2014/7/18, 国内
19. リンパ管腫症・ゴーハム病症例の全国調査報告, 講演, 小関道夫, 堀友博, 神田香織, 加藤善一郎, 深尾敏幸, 松岡健太郎, 野坂俊介, 藤野明浩, 黒田達夫, 第 11 回血管腫血管奇形研究会, 2014/7/20, 国内.
20. リンパ管奇形(Lymphatic malformation)の病理学的鑑別, 口頭, 松岡健太郎, 高橋正貴, 藤野明浩, 他, 第 34 回日本小児病理研究会, 2014/9/6, 国内.
21. 次世代シーケンサーを用いた希少遺伝性疾患の遺伝子解析研究の現状, 口頭, 青木洋子, 日本人類遺伝学会第 59 回大会, 2014/11/19-2, 国内.
22. Molecular analysis of RASopathies using next generation sequencer, 口演, Aoki Y, Niihori T, Inoue SI and Matsubara Y, The 14 th East Asian Union of Human Genetics (EAUHGS) Annual Meeting, 2014/11/20, 国内.
23. 当科における乳児血管腫 に対するプロプラノロール療法の臨床的検討, ポスター, 小関道夫, 堀友博, 神田香織, 川本典生, 加藤善一郎, 深尾敏幸, 第 56 回日本小児血液がん学会, 2014/11/30, 国内.
24. Nationwide Study of Lymphangiomatosis and Gorham-Stout disease in Japan, 口頭, Michio Ozeki, Tomohiro Hori, Kaori Kanda, Eiko Matsui, Toshiyuki Fukao, Naomi Kondo, Kentaro Matsuoka, Shunsuke Nosaka, Akihiro Fujino, Tatsuo Kuroda, 第 56 回日本小児血液がん学会, 2014/11/30, 国内.
25. Ongoing lymphangioma study at pediatric surgery department in Keio University School of Medicine, 口頭, Arhans Chairal Ismael, Akihiro Fujino, Mototoshi kato, Toru Morisada, Kiyotomo Abe, Takahiro Shimizu, Nobuhiro Takahashi, Hideo Ishihama, Motohiro Kano, Takumi Fujimura, Yohei Yamada, Naoki Shimojima, Ken Hoshino, Tatsuo Kuroda, 第 115 回日本外科学会定期学術集会, 2015/4/16, 国内
26. リンパ管腫症に対するエベロリムス療法, ポスター, 小関道夫, 神田香織, 堀友博, 川本典生, 加藤善一郎, 深尾敏幸, 第 118 回日本小児科学会学術集会, 2015/4/18, 国内.
27. 小児リンパ管疾患の最近の話題について, 口頭, 小関道夫, 第 3 回京都岐阜小児外科カンファレンス, 2015/4/24, 国内.
28. リンパ管腫由来リンパ管内皮細胞に対する漢方薬の影響の検討, 口頭, 加藤源俊, 藤野明浩, Arhans Chairul Ismael, 森定徹, 阿部陽友, 清水隆弘, 高橋信博, 石濱秀雄, 狩野元宏, 藤村匠, 山田洋平, 星野健, 黒田達夫, 第 52 回日本小児外科学会学術集会, 2015/5/28, 国内.

29. 縦隔に限局するリンパ管腫に対する適切な治療について，口頭，上野滋，藤野明浩，岩中督，森川康英，木下義晶，小関道夫，野坂俊介，松岡健太郎，第 52 回日本小児外科学会学術集会，2015/5/30，国内。
30. 難治性縦隔リンパ管腫に対する治療戦略 治療に難渋した縦隔リンパ管腫の 1 例，ポスター，高橋信博，藤野明浩，阿部陽友，清水隆弘，石濱秀雄，加藤源俊，狩野元宏，藤村匠，山田洋平，星野健，中原理紀，黒田達夫，第 52 回日本小児外科学会学術集会，2015/5/30，国内。
31. リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形):周産期の諸問題，口頭，藤野明浩，第 51 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会，2015/7/12，国内。
32. KMP を伴う血管性腫瘍に対する mTOR inhibitor 療法の有効性と安全性，口頭，小関道夫，西村沙織，野澤明史，神田香織，堀友博，川本典生，永野昭仁，深尾敏行，第 12 回日本血管腫血管奇形学会学術集会，2015/7/17，国内。
33. 高度の難聴が V 字回復した頭蓋底 Gorham-Stout disease の 1 例，口頭，野澤明史，小関道夫，西村沙織，神田香織，堀友博，川本典生，久世文也，深尾敏行，第 12 回日本血管腫血管奇形学会学術集会，2015/7/18，国内。
34. リンパ管腫由来リンパ管内皮細胞に対する漢方薬の影響の検討，口頭，加藤源俊，藤野明浩，Arhans Chairul Ismael，高橋信博，藤村匠，森定徹，星野健，黒田達夫，第 12 回日本血管腫血管奇形学会学術集会，2015/7/18，国内。
35. 難治性リンパ管疾患の実態，口頭，藤野明浩，第 12 回日本血管腫血管奇形学会学術集会，2015/7/18，国内。
36. リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形)の研究状況について，口頭，藤野明浩，第 4 回リンパ学に関する松本カンファランス，2015/8/22，国内。
37. Kaposiform Lymphangiomatosis に合併する凝固異常症について，口頭，小関道夫，西村沙織，野澤明史，堀友博，神田香織，川本典生，加藤善一郎，深尾敏幸，藤野明浩，黒田達夫，松岡健太郎，野坂俊介，岐阜血友病研究会，2015/9/4，国内。
38. The efficacy of mTOR inhibitor for Kasabach Merritt Phenomenon，口頭，Michio Ozeki，Hideaki Matsumoto，Tomohiro Hori，Kaori Kanda，Norio Kawamoto，Akihito Nagano，Takatoshi Ohno，Toshiyuki Fukao，第 77 回日本血液学会学術集会，2015/10/16，国内。
39. 頭頸部の複雑型脈管異常に対する新しい薬物療法の選択肢，口頭，小関道夫，野澤明史，堀友博，神田香織，川本典生，深尾敏幸，第 60 回日本口腔外科学会総会・学術集会，2015/10/18，国内。
40. 小児の血管腫・血管奇形 ガイドラインから一分類と治療の標準化と新たな試みー，口頭，渡邊彰二，加藤基，岩中督，第 31 回日本小児外科学会秋季シンポジウム，2015/10/31，国内。
41. 日本のリンパ管腫患者に対する硬化療法の検討ー平成 21～23 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業結果報告，口頭，小川雄大，藤野明浩，上野滋，岩中督，森川康英，黒田達夫，第 31 回日本小児外科学会秋季シンポジウム，2015/10/31，国内。
42. リンパ管腫の至適治療時期の検討，口頭，高橋正貴，出家亨一，杉山正彦，新井真理，石丸哲也，佐藤かおり，魚谷千都絵，高見尚平，藤代準，岩中督，第 31 回日本小児外科学会秋季シンポジウム，2015/10/31，国内。
43. リンパ管奇形(リンパ管腫・リンパ管腫症)病理診断の標準化と新たな試み，口頭，松岡健太郎，第 31 回日本小児外科学会秋季シンポジウム，2015/10/31，国内。

44. リンパ管腫（嚢胞性リンパ管奇形）の治療標準化について，口頭，藤野明浩，第 31 回日本小児外科学会秋季シンポジウム，2015/10/31，国内。
45. リンパ管腫（リンパ管奇形）とリンパ管腫症に対する新しい薬物療法の選択肢，口頭，小関道夫，野澤明史，堀友博，神田香織，前川貴伸，藤野明浩，深尾敏幸，第 31 回日本小児外科学会秋季シンポジウム，2015/10/31，国内。
46. 難治性胸腹水を呈するリンパ管関連疾患の外科的治療，口頭，高橋正貴，藤野明浩，前川貴伸，松岡健太郎，野坂俊介，小関道夫，田原和典，渡邊稔彦，大野通暢，竹添豊志子，黒田達夫，淵本康史，金森豊，第 31 回日本小児外科学会秋季シンポジウム，2015/10/31，国内。
47. リンパ管腫に対する硬化療法 造影剤を用いた透視ガイド下注入療法について，口頭，加藤源俊，藤野明浩，Arhans Chairul，阿部陽友，小川雄大，森禎三郎，清水隆弘，高橋信博，石濱秀雄，藤村匠，山田洋平，下島直樹，星野健，黒田達夫，第 31 回日本小児外科学会秋季シンポジウム，2015/10/31，国内。
48. Sirolimus が有効であったリンパ管腫症／ゴーハム病 2 例の臨床経過，口頭，前川貴伸，吉田馨，高橋正貴，藤野明浩，小関道夫，松岡健太郎，北村正幸，野坂俊介，淵本康史，金森豊，阿部淳，窪田満，第 31 回日本小児外科学会秋季シンポジウム，2015/10/31，国内。
49. 内科療法によって重度の難聴が回復した頭蓋底 Gorham-Stout disease の 1 例，口頭，野澤明史，小関道夫，西村沙織，神田香織，堀友博，川本典生，折居建治，加藤善一郎，深尾敏幸，東海地方会，2015/11/8，国内。
50. 複雑型脈管異常に対する mTOR 阻害剤の有効性，口頭，小関道夫，第 119 回日本小児科学会学術集会，2016/5/15，国内。
51. リンパ管奇形の診断と治療，口頭，藤野明浩，第 8 回日本血管腫血管奇形講習会，2016/5/20，国内。
52. 血管腫・血管奇形の薬物療法，口頭，小関道夫，第 8 回日本血管腫血管奇形講習会，2016/5/20，国内。
53. 複雑型脈管異常に対する mTOR 阻害剤の有効性，口頭，小関道夫，第 13 回日本血管腫血管奇形学会学術集会，2016/5/20，国内。
54. Kaposiform lymphangiomatosis の臨床学的特徴と凝固異常について，口頭，小関道夫，第 13 回日本血管腫血管奇形学会学術集会，2016/5/20，国内。
55. 難治性リンパ管腫（特に海綿状）に対するブレオマイシン局注療法の実際，口頭，藤野明浩，清水隆弘，阿部陽友，森禎三郎，高橋信博，石濱秀雄，藤村匠，山田洋平，下島直樹，星野健，黒田達夫，第 13 回日本血管腫血管奇形学会学術集会，2016/5/21，国内。
56. リンパ管腫（一般型・嚢胞状リンパ管奇形）前臨床試験モデルの作成，口頭，藤野明浩，Arhans C. Ismael，加藤源俊，藤村匠，森定徹，平川聡史，梅澤明弘，黒田達夫，第 13 回日本血管腫血管奇形学会学術集会，2016/5/21，国内。
57. 当院におけるリンパ管腫（リンパ管奇形）に対するブレオマイシン局注硬化療法の検討，口頭，藤野明浩，清水隆弘，阿部陽友，森禎三郎，高橋信博，石濱秀雄，藤村匠，山田洋平，下島直樹，星野健，黒田達夫，第 53 回日本小児外科学会学術集会，2016/5/25，国内。
58. Kaposiform lymphangiomatosis に合併する凝固異常について，口頭，小関道夫，第 53 回日本小児外科学会学術集会，2016/5/26，国内。

59. 胎児水腫からリンパ浮腫へ移行したリンパ管形成不全の 1 例（リンパ管シンチグラフィ所見からの考察），口頭，藤野明浩，中原理紀，清水隆弘，藤村匠，阿部陽友，森禎三郎，高橋信博，石濱秀雄，山田洋平，下島直樹，星野健，黒田達夫，第 16 回小児核医学研究会，2016/6/18，国内。
60. 乳児血管腫（いちご状血管腫）に対するプロプラノロール療法，口頭，小関道夫，中部日本小児科学会，2016/8/21，国内。
61. 両側顔面・頸部・縦隔の巨大リンパ管腫の 3 症例の検討，口頭，竹添豊志子，小川雄大，朝長高太郎，野村美緒子，大野通暢，渡邊稔彦，田原和典，菱木知郎，藤野明浩，金森豊，第 27 回日本小児外科 QOL 研究会，2016/10/15，国内。
62. 越婢加朮湯が奏効した乳児胸背部リンパ管腫の一例，口頭，田原和典，野村美緒子，小川雄大，朝長高太郎，竹添豊志子，大野通暢，渡邊稔彦，藤野明浩，金森豊，第 32 回日本小児外科学会秋季シンポジウム，2016/10/28，国内。
63. リンパ管腫（リンパ管奇形）の克服へ向けて，講演，藤野明浩，第 42 回北海道小児がん研究会，2017/2/17，国内。

（3）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

第 1 回小児リンパ管疾患シンポジウム，2015 年 2 月 15 日開催，於：国立成育医療研究センター

- 1) 小児リンパ管疾患の実態，藤野明浩
- 2) リンパ管腫，高橋正貴
- 3) リンパ管腫症・ゴーハム病，小関道夫
- 4) リンパ管疾患の画像所見について，野坂俊介
- 5) リンパ管疾患の病理，松岡健太郎
- 6) リンパ管と遺伝子，青木洋子
- 7) 疾患概要説明，藤野明浩，小関道夫
- 8) リンパ管疾患研究の現状，松岡健太郎，高橋正貴
- 9) リンパ管疾患を支える医療費の助成，前川貴伸
- 10) よりよいケアを目指して，土屋秋海

第 2 回小児リンパ管疾患シンポジウム，2016 年 9 月 18 日開催，於：国立成育医療研究センター

- 1) リンパ管腫（リンパ管奇形）各論、臨床的疑問点，木下義晶
- 2) リンパ管腫症・ゴーハム病他 各論、臨床的疑問点，小関道夫
- 3) リンパ管疾患の分類について，木下義晶
- 4) リンパ管“奇形”かリンパ管“腫”か病院病理医の立場として感じる問題点，松岡健太郎
- 5) リンパ管腫（嚢胞性リンパ管奇形）の細胞生物学的検討，藤野明浩，高橋正貴
- 6) 限局性リンパ管腫の生物学的特性の検討，平川聡史
- 7) ゴーハム病・リンパ管腫症の遺伝子検索，青木洋子
- 8) 難治性リンパ管異常に対するシロリムス療法～医師主導治験を目指して～，小関道夫
- 9) 2nd International Conference on Generalized Lymphatic Anomaly and Gorham-Stout Disease に参加して，小関道夫

- 10) リンパ管疾患研究班, 藤野明浩
- 11) リンパ管について (正常生理学), 平川聡史
- 12) リンパ管腫 (リンパ管奇形) 疾患概要説明, 木下義晶
- 13) リンパ管腫 (リンパ管奇形) 研究進捗状況, 藤野明浩
- 14) リンパ管腫症・ゴーハム病～疾患概要・最新の研究動向～, 小関道夫
- 15) リンパ管疾患を対象とした医療費助成の変更点, 前川貴伸
- 16) ガイドライン作成について, 木下義晶
- 17) 研究協力をお願い, 上野滋
- 18) 第1回シンポジウム (2015年) のアンケート結果, 出家享一

(4) 特許出願

特になし