

令和元年6月19日現在

機関番号：13701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16246

研究課題名(和文) ゴーハム病の発症因子および病態の解明

研究課題名(英文) Elucidating pathogenic mechanisms of Gorham-stout disease

研究代表者

野澤 明史 (Akifumi, Nozawa)

岐阜大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：20772106

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：ゴーハム病は原因不明の全身骨が進行性に溶解する極めて稀な難治性疾患である。本研究の目的は、「ゴーハム病が骨溶解を起こすメカニズムの解明」である。申請者らは、病変部位の微小環境における「破骨細胞の活性化および、リンパ管増殖に関わるサイトカインの発現」が病態形成に関わっていると考えた。本研究では、これらの微小環境を再現した動物モデルを作成し、ゴーハム病の発生機序の解明を最大の目標とする。

バイオマーカー検索のため、ゴーハム病の患者の血漿、コントロールの血漿を用いて、血管・リンパ管新生に関わるマーカーおよび、骨代謝に関わるマーカーをマルチプレックスアッセイシステムを用いた解析パネルで網羅的に解析した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ゴーハム病の患者の血漿、コントロールの血漿を用いて、血管・リンパ管新生に関わるマーカーおよび、骨代謝に関わるマーカーをマルチプレックスアッセイシステムを用いた解析パネルで網羅的に解析した。その結果によって、病態、原因に迫ることができた。また病態解明により、GSDの病変を特異的に抑制する治療薬の開発にも繋がることが可能となる。また将来的には、GSDの難治症例の治癒率やQOL向上、医療費削減などの社会貢献に繋げることができる。

研究成果の概要(英文)：Gorham disease is the extremely rare intractable disease that all unidentified body dissolves in progressively. The purpose of this study "is elucidation of the mechanism that go ham disease causes osteolysis". The applicants thought that "activation of the osteoclast and expression in the microenvironment of the lesion part of cytokine about lymphatic vessel increase" affected the condition of a patient formation. In this study, I make the animal model that reproduced these microenvironment and have greatest goal of getting the elucidation of the outbreak mechanism of gorham disease.

For a biomarker search, I analyzed a marker about blood vessel, lymphatic vessel new life and a marker concerned with bone metabolism with the analysis panel using the multiplex assay system using the plasma of the patient of gorham disease, plasma of the control cyclopedically.

研究分野：血管腫

キーワード：ゴーハム病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

**ゴーム病 (Gorham-Stout Disease:GSD)**とは、全身骨に破壊性、進行性に骨溶解が起こり、溶解した骨組織は増殖したリンパ管に置換される、**極めて稀な疾患**である。**病因、病態は不明で、診断、治療法も確立されていない。**

肋骨や脊椎骨病変が骨溶解を起こすと、周辺にリンパ組織が増殖し、乳び胸水によって呼吸困難や窒息を起こしたり、頭蓋骨が骨溶解を起こすと髄液漏、髄膜炎や脳神経症状を認め、**致命的**となる可能性がある。

**当教室の小関道夫先生**が研究班代表として行った全国調査によると、GSDは国内で40例程度であるが、**当教室では7例の診療経験がある。**また、申請者らは、昨年に頭蓋骨GSDの症例を小児血液がんの一流国際誌に報告した(文献2:Pediatric Blood Cancer 2016)。本症例は**進行性に頭蓋底骨が溶骨し、髄液漏、髄膜炎を反復し、内耳神経を圧迫、難聴**を生じた。病変部位の病理組織所見は、「**破骨細胞とリンパ管の浸潤、増殖**」を認めていた。

我々は、**抗血管、リンパ管新生作用**を持つ、インターフェロン-2bや受容体拮抗薬、mTOR阻害剤を使用したところ、骨溶解の進行が停止し、髄液漏、難聴などが改善、骨新生も認めた。

近年、病変部位の微小環境において、**破骨細胞の活性化やリンパ管増殖に関わる VEGF-C を始めとする RANKL、M-CSF などのサイトカインの発現**が注目されている。

我々は、GSDの診療経験より、「**炎症および血管新生に関係するサイトカイン**」に注目し、**ゴーム病の病態機序解明に結びつける研究**を考案した。

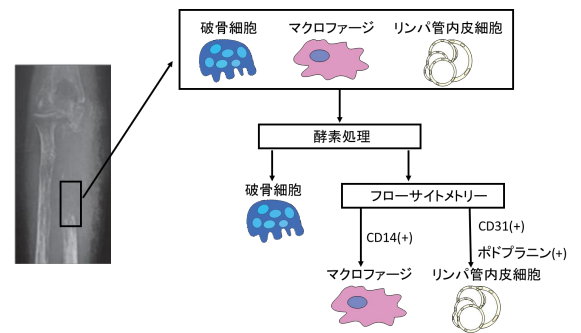


図4: 採取検体からの細胞分離法

### 2. 研究の目的

GSDは原因不明の難病で、「**破壊性、進行性、連続性に骨が溶解する**」ことが特徴である。骨が進行性に溶解する現象は通常認めることは無いため、**溶骨が起きている病変周辺の微小環境になんらかの原因がある**と考えられる。また、病理学的には「**破骨細胞の増殖、活性化**」、「**リンパ管内皮細胞の存在**」が明らかとなっているため、これらの細胞に注目し、「**発症要因**」を解明する研究を行いたい。

そのために、1) **GSD患者から得られた検体**から重要なサイトカイン、遺伝子を抽出する、

2) これらが**破骨細胞、リンパ管内皮細胞に与える影響**を検討し、

3) GSDの**微小環境を動物モデルに再現**することによって、

GSD患者に起こっている、**骨溶解の“謎を解明する**。

### 3. 研究の方法

#### **1、GSD患者検体(血漿、病変組織)における破骨細胞の活性化やリンパ管増殖に関わるサイトカイン、関連遺伝子の抽出**

GSD患者の血漿でサイトカインの濃度を、病変組織で VEGF-C などの遺伝子の mRNA 発現量を測定することで、破骨細胞の活性化やリンパ管増殖に関わるサイトカイン、および関連遺伝子の候補を挙げる。

## 2、異常破骨細胞やリンパ管内皮細胞の機能解析

GSD 患者の病変組織からフローサイトメトリーを用いて異常な破骨細胞、マクロファージ、リンパ管内皮細胞を分離培養する(図4)。分離培養した異常な破骨細胞の骨吸収能やリンパ管内皮細胞の増殖能を健常人のものと比較する。

## 3、GSD のモデルマウスの作成

免疫不全マウスの骨に分離培養した破骨細胞、マクロファージ、リンパ管内皮細胞を注射し、GSD の病変を再現するか観察する。また、VEGF-C などの病態に関連していると考えられる遺伝子を高発現するトランスジェニックマウスを作成し、GSD が発症するか観察する。

### 4. 研究成果

免疫ゴーハム病は原因不明の全身骨が進行性に溶解する、極めて稀な難治性疾患である。本研究の目的は、「ゴーハム病が骨溶解を起こすメカニズムの解明」である。申請者らは、病変部位の微小環境における「破骨細胞の活性化および、リンパ管増殖に関わるサイトカインの発現」が病態形成に関わっていると考えた。本研究では、これらの微小環境を再現した動物モデルを作成し、ゴーハム病の発生機序の解明を最大の目標とする。

バイオマーカー検索のため、ゴーハム病の患者の血漿、コントロールの血漿を用いて、血管・リンパ管新生に関わるマーカーおよび、骨代謝に関わるマーカーをマルチプレックスアッセイシステムを用いた解析パネルで網羅的に解析した。

### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

### 6. 研究組織

(1)研究分担者

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。