

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07838

研究課題名(和文) PIK3CA/RASシグナル経路に注目したカポジ型リンパ管腫症の病態解明

研究課題名(英文) Research for the pathogenesis of kaposiform lymphangiomatosis in PIK3CA/RAS signal pathway

研究代表者

小関 道夫 (Ozeki, Michio)

岐阜大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60444303

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：カポジ型リンパ管腫症は全身にリンパ管組織が増殖する進行性の希少難治性疾患であるリンパ管腫症で、近年、病変部位より、血管・リンパ管新生に重要な経路である「PIK3/RASシグナル」の遺伝子変異が検出されたが、その遺伝子異常がどのように臨床像を引き起こすかどうかは不明である。NRAS(Q61R)遺伝子変異をヒトリンパ管内皮細胞に遺伝子導入して、MTT assayによる細胞増殖能、Real-time PCRやウエスタンブロット、阻害剤による効果などを測定した。また、NRAS Q61R変異をリンパ管内皮細胞に発現させたトランスジェニックマウスを作製した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リンパ管腫症の中でも非常に予後が悪く、治療抵抗性であるカポジ型リンパ管腫症の病態マ解明に繋がる研究を行った。最近では、mTOR阻害剤がリンパ管腫症に対する新規治療薬として薬事承認されたが、いまだ治療抵抗性で亡くなる症例も多い。今回の病態解明によって、NRAS変異が病態に関与すること、および新規治療薬に繋がる研究結果を得た。今後はその候補となる薬剤の臨床応用を検討している。

研究成果の概要(英文)：Kaposiform lymphangiomatosis is a progressive, rare, and difficult-to-treat type of lymphangiomatosis that involves the proliferation of lymphatic tissue throughout the body. Recently, genetic mutations in the 'PIK3/RAS signaling' pathway, which is important for angiogenesis and lymphangiogenesis, have been detected in the affected areas, but it is unclear how these genetic abnormalities lead to clinical symptoms. In this study, the NRAS(Q61R) gene mutation was introduced into human lymphatic endothelial cells, and cell proliferation ability was measured using the MTT assay, as well as Real-time PCR and Western blot analysis, and the effects of inhibitors were tested. Additionally, a transgenic mouse expressing the NRAS Q61R mutation in lymphatic endothelial cells was created.

研究分野：小児科学

キーワード：リンパ管腫症

1. 研究開始当初の背景

カポジ型リンパ管腫症(Kaposiform lymphangiomatosis: KLA)は中枢神経を除く全身の臓器にリンパ管組織が増殖する希少性難治性疾患である。病因、病態は不明で、診断、治療も確立されていない難病である。胸部に浸潤し、凝固異常をきたすと致死的であるが、既存の治療は治癒率が低く、また副作用や合併症も多い。申請者は厚生労働省難治性疾患克服研究事業で「リンパ管腫症の全国症例数把握及び診断・治療法の開発に関する研究班」班長として全国調査を行った。これまで国内では症例報告程度しかなかったが、約 100 例について臨床的特徴についてまとめた(Ozeki, *Pediatr Blood Cancer* 2016)。しかし、病態などは、全く解明されていない。近年、脈管異常といい、血管、リンパ管の形成異常や異常増殖を起こす疾患の多くに PIK3CA/RAS 経路の遺伝子異常があることが判明してきている。脈管異常と同様に、KLA も病変部位より PIK3CA、NRAS 遺伝子の「低頻度体細胞モザイク変異」が検出されている。申請者らは遺伝子異常に着目した研究を行うことによって病態解明、および画期的な標的治療薬の開発に繋がるものと考えた。

2. 研究の目的

脈管異常は局所の PIK3CA/RAS 経路の体細胞遺伝子変異で起こると考えられている。申請者は東北大学遺伝医療学分野との共同研究によって KLA の病変組織より、NRAS 遺伝子の低頻度変異を同定し、報告した(Ozeki, *Orphanet J Rare Dis* 2019)。この NRAS 遺伝子変異は、悪性黒色腫などの癌でも認められているが、疾患スペクトラムが異なる疾患で同じ変異が見つかることは、驚きと共に興味深い現象である。我々は癌細胞と違い、KLA を含む脈管異常では病変部位での体細胞モザイク変異のある細胞は『低頻度(5-40%)』であること、また周辺にある組織学的には異常な表現型、構造を呈している細胞は遺伝子変異が検出されないことに着目した。KLA は病変の一部の細胞に異常な紡錘型細胞が存在し、これらは「KLA 細胞」と呼ばれている。KLA 細胞が病態にどのように影響を与えているか不明であるが、我々は『この「異常な紡錘型細胞」が、正常分布しているリンパ管内皮細胞に対してサイトカインなどの何らかの影響を与えることによって、KLA を発症するのではないか』という“仮説”を立てた。

また、同時に我々は世界で初めて KLA 患者の血漿中より、NRAS 遺伝子変異のある cell free DNA(cfDNA)を検出することに成功した(Ozeki, *Orphanet J Rare Dis* 2019)。癌患者では循環する腫瘍細胞と cfDNA が転移などの病態と密接に関わるとされ、さらに最近では新たな腫瘍マーカーとしての有用性も注目されているが、KLA などの脈管異常における役割は不明である。

申請者らが行った別の研究では、KLA 患者の病変部位から培養した細胞はリンパ管内皮細胞ではなく、「間質系に移行した細胞」であることが判明した(非公表)。この細胞を含め、「KLA 細胞」、「NRAS 変異細胞」、「正常リンパ管内皮細胞」と、どのような相互作用を持っているかは、未だに不明である。しかし、我々の結果は、KLA の病態を解明する手前まで到達していると考えている。このように、発症メカニズムの解明は、非常に意義が深く、第一の到達目標であるが、やはり、臨床的には『新規治療薬の開発』が重要である。これらの遺伝子異常は gain of function であり、癌治療と同様に、PIK3CA/RAS 経路の遺伝子異常をターゲットとする薬剤が、これらの難治性疾患に対する標的治療となり、ブレイクスルーとなり得るのではない

かと考えている。

こうした基礎的な研究が進む以前より、mammalian target of rapamycin (mTOR)阻害であるシロリムスが、これらの疾患に対して画期的な治療薬として注目され、非常に高い治療効果を認めている。申請者は研究代表者として難治性リンパ管疾患(リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病)に対する第 相医師主導治験を実施した。また図 7 に示すように、NRAS 遺伝子を抑制する MEK 阻害剤の有効性も in vitro の実験では示されており、シロリムスだけでなく、今後は様々な治療薬の選択も出てくるだろう。しかし、どのような機序で効果を表しているかという基礎的な研究は、ほとんどなされていない。そのため遺伝子変異を基にした疾患モデルを作成し、候補となる薬剤の有効性についての検証、およびその薬理作用機序についても解明する。

3. 研究の方法

1、PIK3CA/RAS 経路関連遺伝子変異に着目した KLA の発症メカニズム解明

A PIK3CA、NRAS 遺伝子変異導入細胞の増殖、機能の解析

既に判明している本疾患で頻度の高い PIK3CA、NRAS 遺伝子変異を正常血管・リンパ管内皮細胞などの培養細胞に遺伝子導入する。遺伝子導入を確認後、細胞増殖や脈管形成能、血管新生などの評価を行ったり、培地内のサイトカインを測定し、正常細胞と比較する。MTT アッセイによる細胞増殖解析および、細胞外マトリックスゲルを用いたチューブフォーメーションアッセイ、血管新生、リンパ管新生に関わるサイトカイン(Angiopoietin-1, 2, Follistatin, G-CSF, IL-8, VEGF-A など 36 種類)についても Luminex multiplex cytokine analysis kits を用いて解析する。

B 遺伝子変異の頻度と発症の関連性の検討

遺伝子導入後、導入細胞と導入の無い正常細胞とを比率を変えて共培養する。比率の違いによって、増殖の違いや管腔構造の違いがあるかどうか検証する。具体的には共培養システムおよび 2 種類の細胞の細胞比率を調整して混和させ、RAFT 3D 細胞培養システムを使用して、導入の無い細胞形態の変化をみる。また VEGF などの血管・リンパ管新生に関わるサイトカインを添加することで、どのような変化をもたらすか、解析する。

2、リンパ管腫症、KLA のモデル動物作成

A ゼブラフィッシュを用いた疾患モデルの作製

モデル動物のひとつとして、ゼブラフィッシュを用いた解析を行う。別の疾患に対しては既に同様の研究がなされており、EPHB4 遺伝子異常を持つトランスジェニックゼブラフィッシュはリンパ管の構造の異常を示すことが報告されている(Hum Mol Genet 2018)。同様に PIK3CA、NRAS 遺伝子変異による構造の変化に着目する。

B モデルマウスの作成

また CRISPR/ Cas9 システムを用いて PIK3CA、NRAS 遺伝子変異を持つマウスを作製して、KLA の病態が生じているかどうかを調べる。これらの疾患は、血管・リンパ管奇形が全身性に起こり、骨溶解や縦隔・体幹のリンパ管組織の浸潤、脾臓病変、血液凝固異常など多彩な症状を呈するといわれているが、発生期から解析することで発症の時期や一義的变化を明らかにできる。成体における血管・リンパ管の同定は VEGFR2-EGFP マウスや Prox1-EGFP マウスと交配する。マウスの血中 cfDNA の変異遺伝子検出も試みる。さらに in vivo イメージングによって、病変部位の MRI 画像および、代謝活性および酸素濃度を測定し、正常組織との違いを

検出する。

3、PIK3CA/RAS 経路をターゲットとした新規治療薬剤の開発

A 遺伝子導入細胞株を用いた新規治療候補薬剤の有効性の検証

1A で培養した細胞株に標的治療の候補となる薬剤を添加し、その増殖や脈管構造形成、血管新生などを抑制するかどうかを検証する。候補となる薬剤は、mTOR 阻害剤(シロリムス)、MEK 阻害剤(トラメチニブ)、PIK3 阻害剤(TAK117)などがある。

B 疾患モデル動物を用いた新規治療候補薬剤の有効性の検討

2A、2B で作成したゼブラフィッシュ、マウスを用い、上記の薬剤添加後の機能および異常な脈管構造の変化について検討する。また病変部位、あるいは血中の血管・リンパ管新生のサイトカインや標的経路の蛋白発現、mRNA 発現の変化を確認する。また in vivo イメージング、核磁気共鳴法(NMR/MRI)を用い、治療前後での生体で起こる mTOR 関連、酸素活性など代謝の解析を行う。

4、KLA 患者の PIK3CA/RAS 経路をターゲットとしたエクソーム解析、cfDNA 解析

これまで検出された KLA の遺伝子異常は PIK3CA、NRAS 遺伝子であるが、実際はまだ解析件数が少なく、その他の遺伝子変異も検出される可能性がある。本研究は東北大学医学部・遺伝医療学分野との共同研究で PIK3CA/Akt/mTOR、RAS 経路だけでなく、様々な遺伝子変異を検出するため、Cancer research パネルを用いて、より幅広く解析を行う。また検出された遺伝子変異に対し、患者血漿の cfDNA を抽出・解析を行い、病勢や治療効果などとの関連性を検討し、マーカーとしての有用性を検証する

4. 研究成果

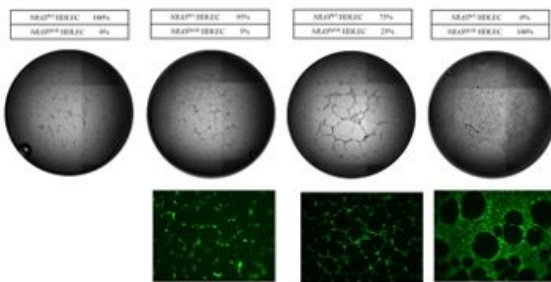
リンパ管腫症に高頻度に認める NRAS Q16R 変異に注目し、リンパ管内皮細胞株へ変異遺伝子導入を作製したところ、野生型細胞に比べ変異型細胞は大きく変形した細胞で、増殖能が高く、管腔形成能が低下していた。チューブフォーメーションアッセイでは、変異細胞の割合が増えれば増えるほど、Tube 形成が稚拙となり、シート状の増殖となった。解析ソフトで定量すると有意差が明らかとなった。スクラッチアッセイでは変異細胞は正常細胞に比べ遊走能が高いことが明らかになった。タンパク測定では異細胞では RAS 経路の下流にある ERK 発現の亢進を認めた。サイトカイン定量では NRAS 変異細胞では、リンパ管新生に関連あることが報告されている Angiopoietin-2 の産生亢進と VEGF-C の低下、増殖因子である HB-EGF、G-CSF の有意な亢進が見られた。メタボローム解析では変異細胞と wild type ではパターンが異なることが判明した。変異細胞に mTOR 阻害剤 sirolimus、MEK 阻害剤 trametinib を添加して Tube formation assay を行うと、稚拙であった tube formation は、mTOR 阻害剤、MEK 阻害剤の添加により野生型細胞の tube 形成に類似した形態をとった。mTOR 阻害剤により、mTOR 経路のタンパク合成の低下(p-mTOR、p-AKT)、MEK 阻害剤により mTOR 経路(p-mTOR、p-AKT)および RAS-MEK 経路のタンパク合成の低下(p-ERK)を認めた。両薬剤、特に MEK 阻害剤は、細胞増殖を抑えるのみではなく、異常なリンパ管構築を改善し、形態や機能面でのリンパ管腫症に対する改善効果が期待されると考察した。これらの結果は英文論文にまとめ、PLOS ONE 誌に投稿、2024 年 5 月 publish された。(Yasue S, Ozeki M, Nozawa A, Endo S, Ohnishi H. Changes in cell morphology and function induced by the NRAS Q61R mutation in lymphatic endothelial cells. PLoS One. 2024 May 29;19(5):e0289187. doi: 10.1371)

また GNAQ- Q209L(血管腫の原因遺伝子)を導入した細胞株を用い、Sirolimus(mTOR)阻

害剤、Trametinib (MEK) 阻害剤で抑制される遺伝子群を RNA シークエンエンスで解析したところ、いくつかの遺伝子が有意に変化していることが判明し、解析を進めている。

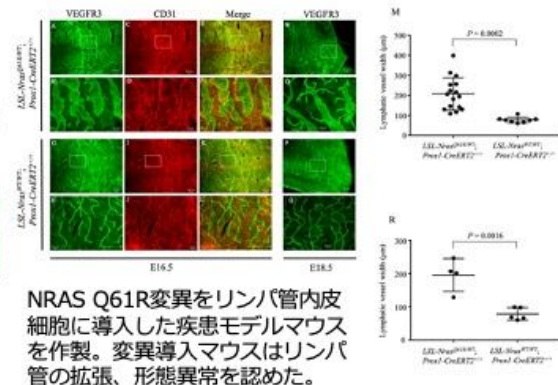
また低頻度の NRASQ61R 体細胞モザイク変異をリンパ管内皮細胞に場所 (臓器・組織) と時間特異的に遺伝子改変が可能な CreERT2-LoxP システムを用いて疾患モデルマウスを作製したところ、異常に拡張したリンパ管を持つマウスとなった。この結果は英文論文にまとめ、Human Molecular Genetics に掲載された。(Nozawa A, Abe T, Niihori T, Ozeki M, Aoki Y, Ohnishi H. Lymphatic endothelial cell-specific NRAS p.Q61R mutant embryos show abnormal lymphatic vessel morphogenesis. Hum Mol Genet. 2024 May 13;ddae080. doi: 10.1093/hmg/ddae080.)

Changes in cell morphology and function induced by the NRAS Q61R mutation in lymphatic endothelial cells



NRAS Q61R変異をリンパ管内皮細胞に導入した細胞を濃度を変化させてチューブフォーメーションアッセイを行うと、変異型細胞の割合によって管腔形成能が低下した。

Lymphatic endothelial cell-specific NRAS p.Q61R mutant embryos show abnormal lymphatic vessel morphogenesis



NRAS Q61R変異をリンパ管内皮細胞に導入した疾患モデルマウスを作製。変異導入マウスはリンパ管の拡張、形態異常を認めた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 小関道夫	4. 巻 54
2. 論文標題 血管腫・血管奇形（脈管異常）. 小児疾患診療のための病態生理3	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 小児内科増刊号	6. 最初と最後の頁 1105-1110
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小関道夫	4. 巻 43
2. 論文標題 頭頸部リンパ管腫の診断と治療 難治性リンパ管疾患に対するシロリムス療法	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 小児耳	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小関 道夫	4. 巻 317
2. 論文標題 【母斑・母斑症の診療update-基礎から実践まで-】青色ゴムまり様母斑症候群・Klippel-Trenaunay症候群・その他の脈管腫瘍・脈管奇形	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Derma	6. 最初と最後の頁 25-34
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Komamizu Sayano, Ozeki Michio, Hayashi Daichi, Endo Saori, Hori Hirose Yumiko, Sasaki Satoru, Ohnishi Hidenori	4. 巻 65
2. 論文標題 Pediatric case of acquired progressive lymphatic anomaly treated with sirolimus	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 e15497
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ped.15497	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagao Daiki, Ozeki Michio, Nozawa Akifumi, Yasue Shiho, Sasai Hideo, Endo Saori, Kato Takazumi, Hori Yumiko, Ohnishi Hidenori	4. 巻 45
2. 論文標題 A Case of Multifocal Lymphangioendotheliomatosis With Thrombocytopenia and Changes in Coagulopathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Hematology/Oncology	6. 最初と最後の頁 e384 ~ e388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPH.0000000000002597	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nozawa Akifumi, Fujino Akihiro, Yuzuriha Shunsuke, Suenobu Souichi, Kato Aiko, Shimizu Fumiaki, Aramaki-Hattori Noriko, Kuniyeda Kanako, Sakaguchi Kazuya, Ohnishi Hidenori, Aoki Yoko, Ozeki Michio	4. 巻 67
2. 論文標題 Comprehensive targeted next-generation sequencing in patients with slow-flow vascular malformations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 721 ~ 728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-022-01081-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morimoto Akira, Ozeki Michio, Sasaki Satoru, Baba Naoko, Kuwano Yoshihiro, Kaneko Tsuyoshi	4. 巻 64
2. 論文標題 Severe hypoglycemia in propranolol treatment for infantile hemangiomas	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 e15278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.15278	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasue Shiho, Ozeki Michio, Endo Saori, Kanayama Tomohiro, Suzui Natsuko, Nakamura Sayaka, Kishimoto Kenji, Kosaka Yoshiyuki, Miyazaki Tatsuhiko, Demizu Yusuke, Soejima Toshinori, Kawamura Atsufumi, Ohnishi Hidenori	4. 巻 44
2. 論文標題 Poorly Differentiated Chordoma of the Clivus With Loss of SMARCB1 Expression in a Pediatric Patient: A Case Report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Hematology/Oncology	6. 最初と最後の頁 465 ~ 470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPH.0000000000002402	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hori Yumiko, Hirose Katsutoshi, Ozeki Michio, Hata Kenji, Motooka Daisuke, Tahara Shinichiro, Matsui Takahiro, Kohara Masaharu, Higashihara Hiroki, Ono Yusuke, Tanaka Kaishu, Toyosawa Satoru, Morii Eiichi	4. 巻 17
2. 論文標題 Correction: PIK3CA mutation correlates with mTOR pathway expression but not clinical and pathological features in Fibro-adipose vascular anomaly (FAVA)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diagnostic Pathology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13000-022-01224-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ninomiya Hiroshi, Ozeki Michio, Nozawa Akifumi, Yasue Shiho, Endo Saori, Inuzuka Masayuki, Obara Natsuko, Mochizuki Kiyofumi, Kawaguchi Masaya, Kaneko Yo, Ohe Naoyuki, Aoki Yoko, Matsuo Masayuki, Iwama Toru, Ohnishi Hidenori	4. 巻 101
2. 論文標題 A rare pediatric case of McCune?Albright syndrome with acute visual disturbance	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e28815 ~ e28815
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000028815	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hori Yumiko, Hirose Katsutoshi, Ozeki Michio, Hata Kenji, Motooka Daisuke, Tahara Shinichiro, Matsui Takahiro, Kohara Masaharu, Higashihara Hiroki, Ono Yusuke, Tanaka Kaishu, Toyosawa Satoru, Morii Eiichi	4. 巻 17
2. 論文標題 PIK3CA mutation correlates with mTOR pathway expression but not clinical and pathological features in Fibro-adipose vascular anomaly (FAVA)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diagnostic Pathology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13000-022-01199-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kuwabara Yuya, Ozeki Michio, Hira Kota, Fujisaki Hiroyuki, Ohnishi Hidenori	4. 巻 64
2. 論文標題 A case of sirolimus treatment of kaposiform hemangioendothelioma in the neck	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.15000	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小関道夫, 安江志保, 遠渡沙緒理, 山本崇裕, 兼村信宏, 古井辰郎, 大西秀典	4. 巻 1
2. 論文標題 岐阜県における小児AYA世代に対する取り組み ~AYA WEEKを通じて~	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 AYAがんの医療と支援	6. 最初と最後の頁 77-81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小関道夫	4. 巻 41
2. 論文標題 【脈管異常のアップデート-新ISSVA分類で深める病態の理解-】脈管異常に対する薬物療法の動向と展望	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 画像診断	6. 最初と最後の頁 1261-1271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小関道夫	4. 巻 317
2. 論文標題 青色ゴムまり様母斑症候群・Klippel-Trenaunay症候群・その他の脈管腫瘍・脈管奇形	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Derma	6. 最初と最後の頁 25-34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 野澤明史, 小関道夫	4. 巻 84
2. 論文標題 PIK3CA (関連疾患:Klippel-Trenaunay症候群) 小児遺伝子疾患辞典	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 小児科診療	6. 最初と最後の頁 1459-1460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小関道夫	4. 巻 62
2. 論文標題 乳児血管腫(いちご状血管腫)治療の実際	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 小児科	6. 最初と最後の頁 1695-1705
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ninomiya Hiroshi, Ozeki Michio, Nozawa Akifumi, Yasue Shiho, Endo Saori, Inuzuka Masayuki, Obara Natsuko, Mochizuki Kiyofumi, Kawaguchi Masaya, Kaneko Yo, Ohe Naoyuki, Aoki Yoko, Matsuo Masayuki, Iwama Toru, Ohnishi Hidenori	4. 巻 101
2. 論文標題 A rare pediatric case of McCune?Albright syndrome with acute visual disturbance	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e28815 ~ e28815
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.0000000000028815	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hori Yumiko, Hirose Katsutoshi, Ozeki Michio, Hata Kenji, Motooka Daisuke, Tahara Shinichiro, Matsui Takahiro, Kohara Masaharu, Higashihara Hiroki, Ono Yusuke, Tanaka Kaishu, Toyosawa Satoru, Morii Eiichi	4. 巻 17
2. 論文標題 PIK3CA mutation correlates with mTOR pathway expression but not clinical and pathological features in Fibro-adipose vascular anomaly (FAVA)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diagnostic Pathology	6. 最初と最後の頁 19
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13000-022-01199-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kuwabara Yuya, Ozeki Michio, Hira Kota, Fujisaki Hiroyuki, Ohnishi Hidenori	4. 巻 64
2. 論文標題 A case of sirolimus treatment of kaposiform hemangioendothelioma in the neck	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 e15000
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.15000	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Fumihiko, Kato Hiroki, Ozeki Michio, Matsuo Masayuki	4. 巻 11
2. 論文標題 CT and MRI Findings of Focal Splenic Lesions and Ascites in Generalized Lymphatic Anomaly, Kaposiform Lymphangiomas, and Gorham-Stout Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Imaging Science	6. 最初と最後の頁 44 ~ 44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.25259/JCIS_101_2021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nozawa Akifumi, Ozeki Michio, Yasue Shiho, Endo Saori, Noguchi Kei, Kanayama Tomohiro, Tomita Hiroyuki, Aoki Yoko, Ohnishi Hidenori	4. 巻 68
2. 論文標題 Characterization of kaposiform lymphangiomas tissue derived cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Blood & Cancer	6. 最初と最後の頁 e29086
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pbc.29086	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasue Shiho, Ozeki Michio, Endo Saori, Ishihara Takuma, Nishiguchi Kurimoto Mana, Jinnin Masatoshi, Kawamura Miho, Seishima Mariko, Ohnishi Hidenori	4. 巻 48
2. 論文標題 Validation of measurement scores for evaluating vascular anomaly skin lesions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 993-998
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15839	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyazaki Taichi, Ozeki Michio, Sasai Hideo, Ohnishi Hidenori	4. 巻 63
2. 論文標題 Propranolol for infantile hemangiomas with hyperinsulinemic hypoglycemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 724 ~ 725
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14471	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計29件（うち招待講演 24件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 小関道夫
2. 発表標題 脈管異常に伴う血液凝固異常.
3. 学会等名 第2回神奈川小児血液疾患WEBセミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 小関道夫
2. 発表標題 専門医のための血管腫・血管奇形の基礎知識.
3. 学会等名 東京小児がん研究グループ（TCCSG）セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 Ozeki M, Yasue S, Endo S, Maekawa T, Fujino A, Fumino S, Furukawa T, Takemoto J, Tajiri T, Ohnishi H.
2. 発表標題 Effects of sirolimus for localized intravascular coagulopathy of slow-flow vascular malformations
3. 学会等名 International Society for the Study of Vascular Anomalies
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 小関道夫
2. 発表標題 脈管異常に伴う血液凝固異常
3. 学会等名 静岡県血液疾患セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 小関道夫
2. 発表標題 難治性脈管異常に対するシロリムス療法
3. 学会等名 第8回日本HHT研究会 HHT JAPAN (招待講演)
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 小関道夫
2. 発表標題 症例から学ぶ！小児科医のためのリンパ管疾患の最新治療
3. 学会等名 日本小児科学会学術集会(第125回) (招待講演)
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 小関道夫
2. 発表標題 治療すべき乳児血管腫とそのタイミングとは？
3. 学会等名 おおさか小児皮膚疾患治療フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 小関道夫
2. 発表標題 難治性リンパ管疾患に対するシロリムス療法. シンポジウム1：難治性リンパ管疾患への薬物療法.
3. 学会等名 日本血管腫血管奇形学会学術集会(第18回) (招待講演)
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 小関道夫
2. 発表標題 難治性脈管異常に対するシロリムス療法研究の進捗
3. 学会等名 第3回シロリムス新作用研究会(招待講演)
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 小関 道夫
2. 発表標題 血管腫血管奇形診療の最新の知見 難治性血管腫血管奇形に対する最新の薬物療法.
3. 学会等名 日本脈管学会学術総会(第64回)(招待講演)
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 小関 道夫
2. 発表標題 難治性脈管異常に対する新たな治療戦略～ラパリムスの位置づけ～
3. 学会等名 Hokkaido LM Expert Seminar(招待講演)
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 小関 道夫, 林 大地, 安江 志保, 遠渡 沙緒理, 文野 誠久, 古川 泰三, 武本 淳吉, 田尻 達郎, 大西 秀典:
2. 発表標題 脈管異常のシロリムス療法に関連したバイオマーカー検索
3. 学会等名 日本小児血液・がん学会学術集会(第64回)
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 小関 道夫
2. 発表標題 難治性血管腫・血管奇形に対する新たな治療選択
3. 学会等名 信州形成外科学会(第85回)(招待講演)
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 小関 道夫
2. 発表標題 プロプラノロール塩酸塩シロップの服薬指導ポイント
3. 学会等名 第27回滋賀県薬業連携研修会(招待講演)
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 小関 道夫
2. 発表標題 小児・AYA世代がんと患者支援について
3. 学会等名 岐阜県相談支援実務者研修会(招待講演)
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 小関道夫
2. 発表標題 乳児血管腫治療におけるChildren Firstの実践
3. 学会等名 第124回日本小児科学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 小関道夫
2. 発表標題 リンパ管腫、血管腫
3. 学会等名 第36回日本小児外科学会卒後教育セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 小関道夫, 安江志保, 遠渡沙緒理, 清島真理子, 大西秀典
2. 発表標題 乳児血管腫患者家族のQOL調査の妥当性検討および前方視的解析
3. 学会等名 第45回日本小児皮膚科学会学術大会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 小関道夫, 安江志保, 遠渡沙緒理, 浅田隆太, 橋本大哉, 前川貴伸, 藤野明浩, 藤村匠, 黒田達夫, 宗崎良太, 武本淳吉, 文野誠久, 古川泰三, 田尻達郎
2. 発表標題 難治性リンパ管疾患に対するシロリムスの有効性及び安全性を検討する多施設共同医師主導治験（SILA study）
3. 学会等名 第12回血管腫血管奇形講習会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Michio Ozeki
2. 発表標題 The research for complex lymphatic anomalies in Japan (LGDA Founder 's Awards)
3. 学会等名 LGDA/LMI International Conference on Complex Lymphatic Anomalies (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 小関道夫
2. 発表標題 岐阜県における小児・AYA世代への取り組み
3. 学会等名 第9回岐阜県がん情報センター県民公開講座（招待講演）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 小関道夫
2. 発表標題 新しい治療薬・シロリムス療法について
3. 学会等名 第4回小児リンパ管疾患シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 小関道夫
2. 発表標題 難治性リンパ管疾患に対するシロリムス療法
3. 学会等名 第2回JASMIN研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 小関道夫
2. 発表標題 難治性リンパ管疾患の病態と最新治療
3. 学会等名 第83回日本臨床外科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 小関道夫
2. 発表標題 小兒難治性リンパ管疾患に対するシロリムスへの期待
3. 学会等名 第63回日本小兒血液がん学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 小関道夫
2. 発表標題 Effects of sirolimus for localized intravascular coagulopathy of slow-flow vascular malformations
3. 学会等名 第63回日本小兒血液がん学術集会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 小関道夫
2. 発表標題 難治性リンパ管疾患に対するシロリムス療法
3. 学会等名 第3回小兒リンパ勉強会（招待講演）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 小関道夫
2. 発表標題 脈管異常に伴う血液凝固異常
3. 学会等名 第2回神奈川小兒血液疾患WEBセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 小関道夫
2. 発表標題 専門医のための血管腫・血管奇形の基礎知識
3. 学会等名 日本小児血液・がん学会、東京都小児・AYA世代がん診療連携協議会、東京小児がん研究グループ（TCCSG）共同開催研修会（招待講演）
4. 発表年 2021年～2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------