

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：84414

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15384

研究課題名（和文）リンパ管奇形に対するシロリムス薬事承認を見据えた病理診断基準の確立

研究課題名（英文）Establishing criteria for pathological diagnosis of lymphatic malformation in anticipation of regulatory approval of the mTOR inhibitor sirolimus.

研究代表者

廣瀬 由美子（堀由美子）（Hirose, Yumiko）

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター（臨床研究センター）・その他部局等・研究員

研究者番号：60528785

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：リンパ管奇形は、機能面および整容面において患者のQOLを著しく低下させ、しばしば難治性である。近年、新たな治療方法としてmTOR阻害薬であるシロリムスが著効することが報告され、世界に先駆けて、本邦での薬事承認を目指した第Ⅰ相試験が2019年に終了し、保険収載された。リンパ管奇形は病理診断により確定されるが、静脈奇形や他の類似する脈管系疾患との鑑別がしばしば困難である。承認薬を使用するために、脈管系疾患の正確な分類方法を確立することが急務である。本研究では、ヒト病理検体を用いた免疫組織化学的染色と遺伝子変異解析を組み合わせることで、リンパ管奇形と他の脈管系疾患とを鑑別できることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在は、mTOR阻害薬であるシロリムスのリンパ管奇形に対する効能が薬事承認され、保険収載されている（2021年）。各種のがん（腫瘍）において遺伝子異常に対応する分子標的薬治療が標準治療となりつつあることと同様、リンパ管奇形などの脈管系疾患においても分子標的薬治療が応用され始めている。本研究により、遺伝子背景を考慮した新たな病理学的診断基準が確立され、正しい治療方法を選択することが可能となることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Patients of lymphatic malformation (LM) often suffer from functional impairment and aesthetic deformity which significantly affect the quality of life and may be life-threatening. The mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor sirolimus is a new effective treatment for difficult-to-treat LMs. Preclinical trials have been conducted to test the efficacy of sirolimus in LM. However, LM pathologically resembles various vascular malformations, and are therefore often difficult to differentiate from other similar vascular malformations. The objective of this study is to establishing criteria for pathological diagnosis of LM in anticipation of regulatory approval of the sirolimus. A combined immunostaining and genetic testing gene can be useful for diagnosing LM.

研究分野：人体病理

キーワード：脈管異常 脈管奇形 リンパ管奇形 リンパ管腫 静脈奇形 mTOR PIK3CA シロリムス

一方で、PIK3CA 遺伝子野生型のリンパ管奇形症例の平均年齢は 10.45 歳 (1-50 歳) で、男女比は 6:5 であった。発生部位は、頭頸部 3 症例、四肢 6 症例、体幹部 2 症例であった。

以上より、FFPE 病理検体を用いた免疫組織化学的染色と遺伝子変異解析を組み合わせることにより、リンパ管奇形と他の類似する脈管異常を鑑別できることが示唆された。本研究により、遺伝子背景を考慮した新たな病理学的診断基準を確立し、正しい治療方法を選択することが可能となることが期待される。

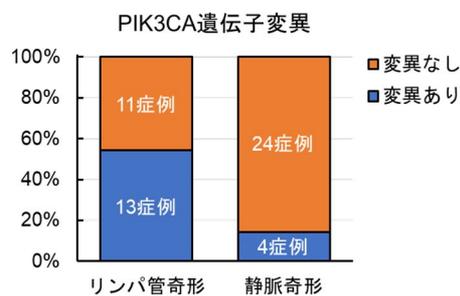


図 2 . PIK3CA 遺伝子変異解析結果。縦軸は遺伝子変異の症例頻度を示す。

<引用文献>

ISSVA classification for vascular anomalies. Available at: <https://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018.pdf>

「難治性血管腫・脈管奇形・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」班編集：血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管奇形・リンパ管腫症診療ガイドライン 2022. Available at: <https://issvaa.jp/wp/wp-content/uploads/2024/02/456f4401fc4d6ae2872da1dd57563868.pdf>

Huber S, Bruns CJ, Schmid G, et al. Inhibition of the mammalian target of rapamycin impedes lymphangiogenesis. *Kidney Int.* 2007;71:771-777. PMID: 17299523.

Hori Y, Ozeki M, Hirose K, et al. Analysis of mTOR pathway expression in lymphatic malformation and related diseases. *Pathol Int.* 2020;70:323-329. PMID: 32067331.

Freixo C, Ferreira V, Martins J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review. *J Vasc Surg.* 2020;71:318-327. PMID: 31676179.

Moneghini L, Tosi D, Graziani D, et al. CD10 and CD34 as markers in vascular malformations with PIK3CA and TEK mutations. *Hum Pathol.* 2020;99:98-106. PMID: 32272124.

Hori Y, Hirose K, Ozeki M, et al. PIK3CA mutation correlates with mTOR pathway expression but not clinical and pathological features in Fibrofiprose vascular anomaly (FAVA). *Diagn Pathol.* 2022;17:19. PMID: 35094709.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Komamizu Sayano, Ozeki Michio, Hayashi Daichi, Endo Saori, Horii 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 -
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 堀由美子、森井英一、廣瀬勝俊	4. 巻 39
2. 論文標題 これからの脈管異常診療において求められる病理診断	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 診断病理	6. 最初と最後の頁 247-254
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 堀由美子、廣瀬勝俊、森井英一	4. 巻 41
2. 論文標題 脈管異常の病理診断	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 画像診断	6. 最初と最後の頁 1199-1207
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15105/GZ.0000002522	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 堀由美子、廣瀬勝俊、眞能正幸、森井英一	4. 巻 39
2. 論文標題 血管腫・血管奇形	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 病理と臨床	6. 最初と最後の頁 1123-1127
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 Yumiko Hori, Katsutoshi Hirose, Michio Ozeki, Kenji Hata, Daisuke Motooka, Shinichiro Tahara, Takahiro Matsui, Masaharu Kohara, Hiroki Higashihara, Yusuke Ono, Kaishu Tanaka, Satoru Toyosawa & Eiichi Morii	4. 巻 17
2. 論文標題 PIK3CA mutation correlates with mTOR pathway expression but not clinical and pathological features in Fibroblastic 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	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 Lymphoendotheliomatosis 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 Hirose Katsutoshi, Hori Yumiko, Ozeki Michio, Motooka Daisuke, Hata Kenji, Tahara Shinichiro, Matsui Takahiro, Kohara Masaharu, Maruyama Kazuaki, Imanaka-Yoshida Kyoko, Toyosawa Satoru, Morii Eiichi	4. 巻 145
2. 論文標題 Comprehensive phenotypic and genomic characterization of venous malformations	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Human Pathology	6. 最初と最後の頁 48 ~ 55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2024.02.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hori Yumiko, Morii Eiichi, Osuga Keigo, Hirose Katsutoshi	4. 巻 63
2. 論文標題 血管腫・血管奇形の病理	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 脈管学	6. 最初と最後の頁 85 ~ 90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7133/jca.23-00017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 堀由美子
2. 発表標題 脈管奇形の分類 - 静脈奇形・リンパ管奇形を中心に -
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 堀由美子, 小関道夫, 森井英一, 廣瀬勝俊
2. 発表標題 3.FFPE検体を用いた、静脈奇形の病理所見・免疫組織化学染色・遺伝子変異の包括的解析
3. 学会等名 第18回日本血管腫血管奇形学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 林大地, 小関道夫, 野沢明文, 遠渡沙緒理, 大西秀典, 加藤充純, 堀由美子
2. 発表標題 診断・治療に難渋している左大腿脈管性腫瘍の一例
3. 学会等名 第18回日本血管腫血管奇形学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 堀由美子, 廣瀬勝俊, 森井英一
2. 発表標題 血管腫血管奇形診療の最新の知見 - 血管腫・血管奇形の病理 -
3. 学会等名 第63回日本脈管学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 右近琴, 堀由美子, 廣瀬勝俊, 松井崇浩, 清川博貴, 荒牧典子, 鈴木沙知, 中山口バート, 井上正則, 森井英一
2. 発表標題 Fibro-adipose vascular anomaly (FAVA)におけるmTOR関連因子の免疫組織学的検討
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀 由美子
2. 発表標題 ISSVA分類に基づいた「血管腫」の病理診断と従来分類との対比
3. 学会等名 第120回 日本皮膚科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀由美子, 廣瀬勝俊, 小関道夫, 森井英一
2. 発表標題 Fibro-adipose vascular anomaly (FAVA) における遺伝子変異と臨床病理学的所見との関連
3. 学会等名 第17回日本血管腫血管奇形学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀 由美子, 廣瀬 勝俊, 松井 崇浩, 豊澤 悟, 森井 英一
2. 発表標題 静脈奇形におけるTEK遺伝子変異の 臨床病理学的意義
3. 学会等名 第112回日本病理学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 堀由美子
2. 発表標題 血管腫・血管奇形の病態診断
3. 学会等名 第19回日本血管腫血管奇形学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023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