

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号：29-12B

課題名：リンパ管疾患データベースの整備及び疾患関連試料基礎バンクの作成

主任研究者名（所属施設） 国立成育医療研究センター

（所属・職名）臓器・運動器病態外科部外科・診療部長

（研究成果の要約）小児リンパ管疾患には難治性稀少疾患が多く、最多数のリンパ管腫（リンパ管奇形）とリンパ管腫症、リンパ管拡張症の鑑別は極めて難しい。現時点では明確な区別が出来ない症例も認められ、治療を進められずにいる。これらは臨床経過、治療への反応、切除された病変の病理学的所見、遺伝子変異などあらゆる方面から解析を要するが、そのためのまとまった数のデータと試料が必須である。そのための資料・試料の基礎バンクを確立することが本研究の目的である。

平成30年度は以下の進捗を得た。3年間での目的達成に向けての基盤が順調に固まってきていると考える。

①：当センターおよび慶應義塾大学医学部における現生体試料の各施設におけるリストアップと保存状況の確認がなされ、さらに本年度に上記2施設で行われたリンパ管疾患組織の切除術により7例の試料が追加された。②：各リンパ管疾患の典型的画像の収集は進んでおり、ライブラリーに必要な画像はほぼ揃った。画像サーバーの作成は最後の課題である。③：リンパ管の特異的マーカーによる当施設のリンパ管疾患の免疫染色による検討が行われている。現病理標本のデジタイズ作業は終わり、統合への準備ができています。④：リンパ管腫症・ゴーハム病の臨床データベース構築が予定通り進められており、登録サイトは完成した。⑤：症例リクルートは各種宣伝により有効に進んだ結果、リンパ管疾患の当施設への集中がみられている。データベースは拡充されつつある。⑥：データベース同士のリンクは方法論のみ検討しているが、画像、病理、臨床データのリンクはまだ行われていない。⑦：第3回小児リンパ管疾患シンポジウムが開催された。⑧：介入型臨床研究「限局性リンパ管腫（lymphangioma circumscriptum）に対する無水エタノール注入療法のパイロット研究」「難治性リンパ管腫等に対するブレオマイシン/OK-432 併用局注硬化療法の検討」を継続中。

1. 研究目的

本研究の目的は、将来、当センターに「(小児)リンパ管疾患研究センター」を設立することを念頭においている。

小児リンパ管疾患には難治性稀少疾患が多く、最多数のリンパ管腫（リンパ管奇形）とリンパ管腫症、リンパ管拡張症の鑑別は極めて難しい。現時点では明確な区別が出来ない症例も認められ、治療を進められずにいる。これらは臨床経過、治療への反応、切除された病変の病理学的所見、遺伝子変異などあらゆる方面から解析を要するが、そのためのまとまった数のデータと試料が必須である。

リンパ管に関する基礎的研究（発生学・生理学）は現在国内外で急速に進んでいる分

野である。2000年頃よりリンパ管分子マーカーの発見に伴い大きな発展が続いている。また今まで難治性疾患として診断・治療ともに困難であった様々なリンパ管疾患についても国外のいくつかの国のグループで症例を集中し、疾患分類の作成や診断基準などの標準化を試みている（ISSVA分類）。

国際的に競争し、発信していくためには整備・拡充したリンパ管疾患の横断的データ・試料バンクという布石の上に情報や試料を最大限生かすことが必要である。

研究申請者らはこれまでに小児リンパ管疾患研究チームを形成し、難治性小児リンパ管疾患の基礎・臨床研究を進めてきた。その中でリンパ管腫症例調査、リンパ管腫症/ゴーハム病の全国調査などを通じて疾患の

臨床データを収集し現在疾患データベースとして保持し、解析を続けている。一方、貴重な手術検体やリンパ液などの臨床検体を利用して病変由来初代培養細胞株を作成したり、その細胞を利用した疾患モデル動物の作成、in vitro、in vivo の実験を進めている。

当センターに小児リンパ管疾患症例が集中し、全国の症例の情報も集まると同時に、多数の生体試料またその派生物が生じているという特色がすでにある。収集されたのは希少疾患症例より得られた非常に貴重な試料であり、また現在進行中の研究および今後も新たに計画される様々な研究での有効利用が見込まれる。

具体的には以下の成果を目指し研究を進める。

1、リンパ管疾患患者データベース（連結可能匿名化）常時症例追加が可能なシステムを構築

2、1とリンクした病理組織標本のデジタルデータベースの構築

3、1とリンクした画像データベースの構築

4、1とリンクした臨床検体及び派生試料の保存システムの構築

5、現在進行中の介入型臨床研究の遂行
これらを通じてデータベースの一般研究者利用のための準備をし、開始にこぎつける。

リンパ管疾患データベースはリンパ管疾患センター設立の折には、大きな役割を果たすものである。

2. 研究組織

研究者

藤野明浩	国立成育医療研究センター
野坂俊介	国立成育医療研究センター
義岡孝子	国立成育医療研究センター
小関道夫	岐阜大学附属病院
木下義晶	新潟大学医学部
高橋正貴	国立成育医療研究センター
黒田達夫	慶應義塾大学医学部

3. 研究成果

3年間の研究期間に以下の進捗を得た。完全なる目的達成には至らなかったが、あと一歩であり、引き続き、研究者の連携により完成へ向けて進めていく。

(1)：当センターおよび慶應義塾大学医学部における現生体試料の各施設におけるリストアップと保存状況の確認がなされ、さらに本年度に上記2施設で行われたリンパ管疾患組織の切除術により7例の試料が追加された。（藤野、高橋、黒田）

(2)：各リンパ管疾患の典型的画像の収集が行われ、ライブラリーに必要な画像はほぼ揃った。しかしながら閲覧、検索可能なデータベースとしての画像サーバーの構築には至らず、引き続き整備を進める必要がある。（野坂）

(3)：リンパ管の特異的マーカーによる当施設のリンパ管疾患の免疫染色による検討が継続的に行われている。当センター内症例の病理標本のデジタイズ作業は終わり、データはほぼ揃ったが、検索可能なデータベースの構築には至らず、今後も作業を進め、最終的に画像検査、臨床情報とのリンクを行う予定である。（義岡）

(4)：リンパ管腫症・ゴーハム病の臨床データベース構築が予定通り進められ、平成30年3月に登録サイトは完成した。（小関）

(5)：症例リクルートは各種宣伝により有効に進んだ結果、リンパ管疾患の当施設への集中がみられている。データベースは拡充されつつある。（黒田）

(6)：データベース同士のリンクは方法論のみ検討しているが、画像、病理、臨床データのリンクはまだ行われていない。今後は関連研究班の全国規模でのレジストリーシステム RADDAR-J との連携を行い、より詳細な情報を有する有効なデータベースとして整備していくこととなった。（木下、藤野）

(7)：平成30年9月には第3回小児リンパ管疾患シンポジウムを開催し、研究チームの研究成果を報告し、また広く一般の患者さんに説明し情報を共有した。HP「リンパ管疾患情報ステーション」は患者団体と会合を行い、患者ページの拡充の作業を開始した。研究期間内にまとめるには至らなかったが、引き続き管理を続け発展させていく。

(8)：特定臨床研究「限局性リンパ管腫 (lymphangioma circumscriptum) に対する無水エタノール注入療法のパイロット研究」(実施計画番号 jRCTs031180276) 「難治性リンパ管腫等に対するブレオマイシン

/OK-432 併用局注硬化療法の検討」(実施計画番号 jRCTs031180265) を継続中。エタノール研究はリクルート観察期間とも終了し、分担研究施設の慶應義塾大学とともにデータ整理を開始している。ブレオマイシン研究はリクルートが終了しているが、また治療中、観察中の患者が多数おり、研究期間を延長している。(藤野、野坂、黒田)。

試料の収集は十分進んでおり、慶應義塾大学医学部と国立成育医療研究センターの試料の整理がなされた。各種試料の効率的な整理と試料間のリンク、施設間の有効利用の整備が今後の課題として残る。

4. 研究内容の倫理面への配慮

本研究の基盤となる臨床情報は、厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則った研究として収集されている。プライバシーの保護、不利益・危険性の排除については特に厳守した研究であり、集計されたデータは、「観察研究」による「連結可能匿名化された情報」で「被験者の心理的苦痛を伴わないもの」である。各研究施設での倫理審査を経て施行された。また本研究にて整備される生体試料の一部は遺伝子解析研究に用いられる可能性があるが、その場合には「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)等の規定に基づいて計画され、研究計画は倫理委員会の議を経て承認された研究計画に則って行われる。研究対象者には、文書により本研究の内容、方法および予想される結果を十分に説明し十分な理解(インフォームドコンセント)を得た上で実施される。また倫理面でも、結果

による不利益は全く生じないように配慮が充分になされ、対象(患者およびコントロール)となる個人の人権擁護が充分になされている。

また当研究において収集された臨床検体派生物を用いて動物実験研究も行われるが、「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」に則った研究としてであり、動物の苦痛の除去に十分に配慮された適正なものとして各施設において厳正に審査の上承認されている。上記のごとく現計画では倫理問題に抵触する研究は含まれないと考えられるが、研究計画は施行後も各研究施設の倫理審査委員会により、定期的な監査・モニタリングがおこなわれる。

<倫理審査委員会にて承認された研究課題等>

☆(受付番号:585)小児リンパ管疾患の組織細胞生物学的検討

☆(受付番号:596)小児リンパ管疾患の症例調査

☆(受付番号:721)限局性リンパ管腫(lymphangioma circumscriptum)に対する無水エタノール注入硬化療法のパイロット研究(特定臨床研究へ移行済)。

☆(受付番号:768)リンパ管腫症とその類縁疾患に関する遺伝子研究

☆(受付番号:1224)難治性リンパ管腫等に対するブレオマイシン/OK-432併用局注硬化療法の検討(特定臨床研究へ移行済)。