

難治性疾患克服研究の対象となっている123疾患について

主任研究者；久保恵嗣

疾患名；肺リンパ脈管筋腫症(LAM)

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について（特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。）

（1）原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1			
2			
3			

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

（2）発生病序の解明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	久保恵嗣	平成15年 - 16年、全国疫学調査研究をおこなった。 (平成16年度呼吸不全に関する調査研究報告書)	
2	久保恵嗣	上記結果を公表した (Respirology 12:523, 2007)	
3			

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1			
2			
3			

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	久保恵嗣(平成 18年度)	乳糜腹水や乳糜胸水を合併する LAM 症例では、 GnRH 治療により管理可能であること、乳糜中の LAM 細胞クラスターを減少させ、LAM 細胞にアポト ーシスを誘導すること、を明らかにした	
2	久保恵嗣(平成 19年度)	GnRH 治療により肺機能の経年的悪化率を改善でき る症例があることを明らかにした。	
3			

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

ウ その他根本治療の開発についてもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1			
2			
3			

他の研究事業の成果と分かち難い場合は、備考欄に「合」と記載し理由を付記。

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1998年	LAMは癌抑制遺伝子の一つである tuberous sclerosis complex (TSC) 遺伝子の異常により発生する。	Am J Hum Genet 62:810
2			
3			

(2) 発生機序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	2003年	LAMはTSC遺伝子の異常により平滑筋細胞(LAM)細胞が増殖したものである。	Am J Respir Crit Care Med 167: 976
2	2005年	LAMはリンパ管新生とLAM細胞クラスターの産生により転移して進展する可能性を明らかにした。	Am J Surg Pathol 29: 1356
3	2006年	LAM患者では血清中のリンパ管内皮細胞増殖因子 VEGF-Dが増加し、重症度と関連する可能性を明らかにした。	Lymphatic Res Biol 4: 143

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1			
2			
3			

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	2006	MMP や VEGF 産生を抑制するドキシサイクリンにより LAM の病態が改善した 1 例を報告し、LAM 治療への応用の可能性を報告した。	N Engl J Med 354; 24
2			
3			

ウ その他根本治療の開発についてもの

	時期	内容	文献
1	2007	Sirolimus 4mg/日の内服投与により乳糜胸水、骨盤腔の lymphangioliomyoma が消失し、呼吸機能が改善した症例を報告し、LAM 治療へ有用性を報告した。	Ann Int Med 146; 687
2			
3			

3. 現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1) 原因の解明について

	課題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	TSC 遺伝子以外の病因遺伝子の追求	不明	臨床病型の解析と平行して検討
2	臨床的重症度や表現型と関連する遺伝子多型の同定	可能性あり	臨床病型の解析と平行して検討
3	公的患者登録制度の確立(原因・発生機序の解明、治療法の開発、すべてに対して有用なデータベースとなる)	可能性あり	特定疾患治療研究事業対象疾患への新規認定

(2) 発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究 スケジュール
1	LAM 細胞における TSC 遺伝子の LOH 解析 と欠失アレルの由来の解析	可能性あり	病変細胞の LOH 解析
2	初代培養 LAM 細胞の細胞生物学的特性の検 討	可能性あり	培養 LAM 細胞 の集積
3	予後の不良群と良好群との病態の解析	可能性あり	症例の追跡調査
4	全国疫学調査の再履行(平成 18 年- 19 年)	可能性あり	進行中

(3) 治療法 (予防法を含む) の開発

	課 題	解決の可能性	今後の研究 スケジュール
1	ラパマシンの国際的臨床治験への参加	可能性あり	Rare Lung Disease Consortium、ヨーロ ッパ諸国との連携
2			
3			

4 . 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法 (重症化防止のための治療法) の確立

	重症化防止のための治療法確 立について解決すべき課題	5 年以内に解決 できる可能性	解決不可能な 場合の理由	左記理由を解決して いくスケジュール
1	GnRH ホルモン療法(偽閉経 療法)の有用性の検討	可能性あり	症 例 数 が 少 ない	薬剤治験体制の整 備
2	アロマトーゼ阻害薬の有用 性の検討	可能性あり	症 例 数 が 少 ない	薬剤治験体制の整 備

3				
4				
5				