

発生学的解析に基づくリンパ管・血管奇形の病態解明、 新規治療法開発



三重大学大学院医学系研究科修復再生病理学・助教 丸山 和晃

【研究の背景・必要性】

脈管奇形は先天性の脈管（血管・リンパ管）形成不全で、新生児の1%程度に発生すると考えられています。正確な頻度は不明ですが、毛細血管奇形・リンパ管奇形の80%、静脈奇形の40%程度が頭頸部に生じる事が報告されています（Zenner et al., *JCI insight*, 2019）。

生下時より形態的・機能的に異常な脈管が顔面・口腔・咽喉頭・頸部・縦隔に形成されます。この領域は食物摂取や呼吸、さらには審美的にも非常に重要な領域であり、治療が難しくなる一因となっています。しかし、なぜ疾患に解剖学的な特徴が生じるのかその原因はわかっていません。

近年では、研究の進歩から、こうした疾患の遺伝子変異の同定が進んでいます。特にリンパ管奇形の60～70%程度と血管奇形の20%程度でPIK3CA^{H1047R}という遺伝子変異がみつき、とても注目されています。

我々は、発生学的な解析から、マウスやヒトでは頭頸部領域の脈管が体幹部とは異なり、特殊な起源を持つことを明らかにしてきました（図1）（Maruyama et al., *Dev bio*, 2019, Maruyama et al., *iScience*, 2021, Maruyama et al., *eLife*, 2022, Yamaguchi, Maruyama et al., *The EMBO Journal*, 2024など）。近年の研究では、体の脈管の性質は解剖学的な部位により異なることがわかってきており、この

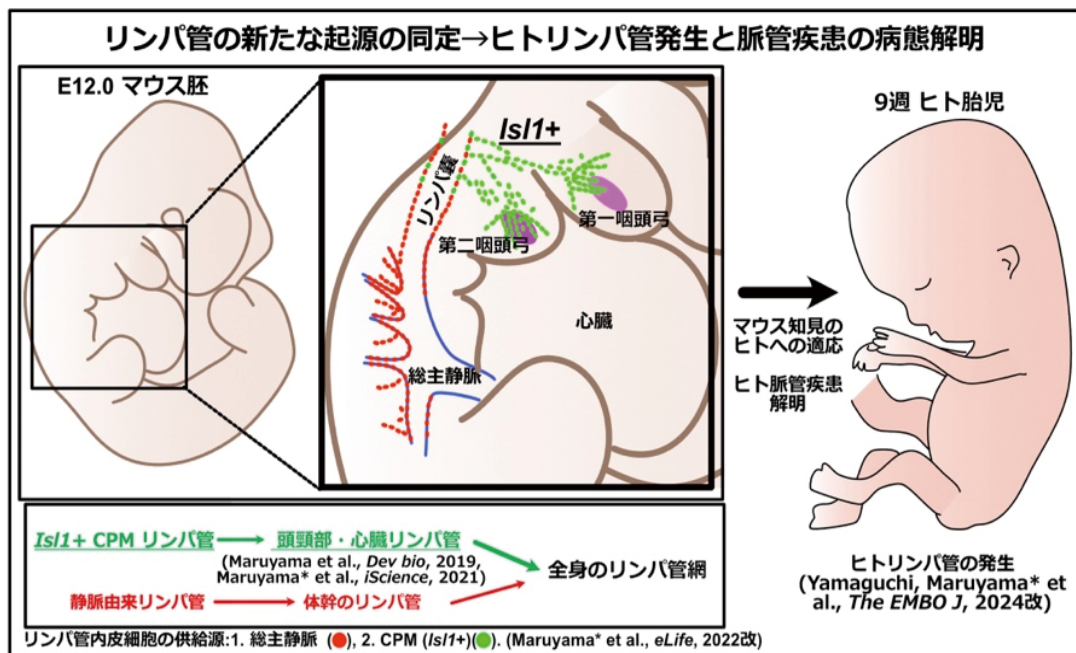


図1：申請者のこれまでの研究概要

解剖の特殊性や起源が病気の成立に影響を与えていると予想しました。

詳細は割愛しますが、この頭頸部の脈管起源となる細胞にヒトと同様に変異遺伝子からできるタンパク質を発現させて、病態や分子シグナルの変化を解析しています(図2, 3)。これまでの解析から、非常に多くの事がわかってきました。現在論文作成中であり、新しい治療に関することや病気の原因についてかなり詳しい発表ができると考えます。難病で苦しむ患者さんに、基礎研究の成果を応用し、新しい薬を届けられるように努力します。

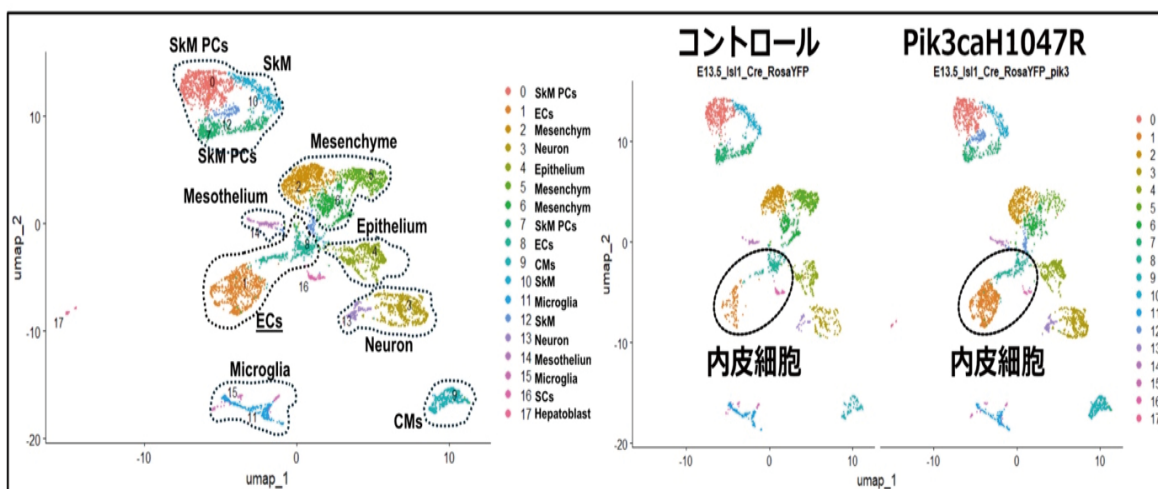
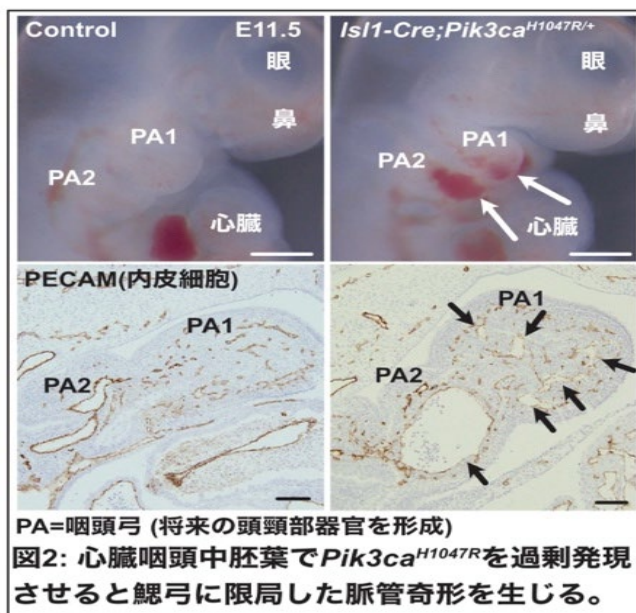


図3:Pik3caH1047R発現は内皮細胞での遺伝子発現を大きく変動させる