



Japanese Association of Sirolimus Medical
Investigation Network (JASMIN)

第6回シロリムス新作用研究会

2025年10月18日（土）

13:00 ~ 17:00

TKPガーデンシティPREMIUM名古屋新幹線口
バンケットルーム4A

〒453-0015 愛知県名古屋市中村区椿町1-16 井門名古屋ビル



第 6 回シロリムス新作用研究会 プログラム・抄録集

会期:令和 7 年 10 月 18 日(土)13:00 – 17:00

会場:TKP ガーデンシティ PREMIUM 名古屋新幹線口

バンケットルーム 4A

ハイブリッド開催

ご挨拶

このたび、第6回シロリムス新作用研究会(JASMIN 研究会)を開催するにあたり、ご挨拶申し上げます。2020年の第1回開催以来、本研究会は、シロリムスの基礎的作用機序から臨床応用に至るまで、多彩な領域の先生方が集い、活発な議論を重ねてこられました。これまでの歴史を築かれた諸先生方のご尽力に、心より敬意を表します。

本年より、小関が会長を務めさせていただくこととなりました。これまでのJASMINの歩みを継承しつつ、さらなる研究分野の拡大と、新たな疾患への応用を探り、創出できる会としたいと考えております。本邦におけるシロリムスの臨床応用は、リンパ脈管筋腫症に始まり、難治性脈管異常(血管腫・脈管奇形)、結節性硬化症、進行性骨化性線維異形成症、限局性皮質異形成、Pendred 症候群、原発性免疫不全症候群、特発性多中心性キャッスルマン病、全身性強皮症、後天性慢性赤芽球癆など、実に多岐にわたる疾患へと広がり、それぞれの領域で注目を集めています。その多面的な作用を理解し、異なる分野の知見を共有することにより、新たな臨床応用の可能性が開けるものと確信しております。

今回の会では、国内で実際にシロリムスを臨床で使用されている医師、ならびに基礎・臨床研究を進めておられる研究者の方々にご登壇いただき、最新の知見を共有していただきます。一般演題では、これまで取り上げられてこなかった小児疾患への応用や基礎研究など5題を予定しております。教育講演では、中津海副会長よりシロリムスの基礎研究について、小関からは難治性脈管異常に対する臨床試験の成果をご報告いたします。研究進捗報告では、本研究会を基盤として進めているシロリムスの代表的副作用である口内炎の病態解明・克服を目指した OPCSS 研究の成果、脈管異常に対するシロリムスゲルの開発状況、さらに注目の Pendred 症候群に関する特定臨床研究の報告を予定しております。

特別講演では、名古屋市立大学大学院医学研究科 脳神経科学研究所の澤本和延先生より「mTOR 阻害剤による早産児脳障害予防と脳再生医療」について、防衛医科大学校小児科学の今井耕輔先生より「自己免疫性リンパ増殖免疫不全症(ALPID)に対するシロリムス治療」についてご講演いただきます。いずれも国内の最先端の研究成果であり、領域横断的な議論が展開されることを期待しております。

本研究会が、分野の垣根を越えた学術交流の場として、参加された皆さまの新たな発想や共同研究のきっかけとなれば幸いです。

岐阜大学大学院医学系研究科 小児科学分野

小関 道夫

参加者へのお願い

- ・ZOOM 登録 URL より、事前に参加登録のお申し込みをお願いします。
- ・参加費は無料です。
- ・ハイブリッド開催ですが、ご発表の先生は、原則、現地参加にてお願いします。
- ・ZOOM ミーティングを使用しますので、WEB 参加の方は「マイクオフ、カメラオフ」でご視聴ください。質疑応答発言をされる際には「マイクオン」にしてください(カメラは自由です)。

【TKP ガーデンシティ PREMIUM 名古屋新幹線口】アクセス

住所:愛知県名古屋市中村区椿町 1-16 井門名古屋ビル(会場:4階) TEL052-990-2654

 電車、新幹線の方: JR 東海道本線名古屋駅太閤通口徒歩 3 分

 お車の方:施設内に駐車場、提携駐車場はございません。近隣のコインパーキングをご利用ください



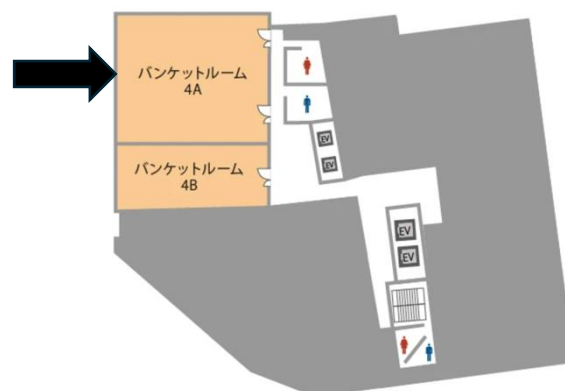
名古屋駅太閤通口よりのご案内が HP に掲載されていますので、参考にしてください

(右 QR コードより)



施設内 4 階フロア図

バンケットルーム 4A



発表者様への連絡事項

- ・発表スライドは事前にメールでの提出、もしくは当日の発表 30 分前までに受付まで USB でご提出ください。メールで提出された後に修正がありましたら、受付までお知らせください。
- ・発表時間は、一般演題は 10 分(発表 7 分、質疑応答 3 分)、教育講演 13 分(発表 10 分、質疑応答 3 分)、研究進捗について 15 分(発表 10 分、質疑応答 5 分)、特別講演 50 分(発表 45 分、質疑応答 5 分)です。時間厳守でお願いします。
- ・発表用 PC は Windows11、発表用ソフトは PowerPoint2024 を準備しています。
- ・スライドの 1 枚目に利益相反(COI)に関するスライドを入れてください。様式は特に決まっていません。ご自身の所属されている学会等の様式を参考に作成してください。

プログラム

会長挨拶

13:00-13:05

岐阜大学大学院医学系研究科 小児科学 小関道夫

一般演題

13:05-13:55

座長 東京科学大学 医療イノベーション機構

遠藤 明史

1. 重篤な消化管出血・乳び腹水を呈し、シロリムスで治療したリンパ管腫症の一乳児例

北海道大学 小児科

○松菌 優、高橋 和樹、瀬越 尚人、大浦 果寿美、安部 樹太郎
寺下 友佳代、平林真介、長 祐子、真部 淳、植木 将弘

2. 先天性肺静脈狭窄症に対するシロリムス全身投与療法の経験

静岡県立こども病院 循環器科

○眞田 和哉、沼田 寛、安心院 千裕、渋谷 茜、森 秀洋
石垣 瑞彦、佐藤 慶介、芳本 潤、金 成海、満下 紀恵
新居 正基、田中 靖彦

3. 新規治療法開発を目指した A20 ハプロ不全症における mTOR シグナル伝達経路の解析

岐阜大学医学部医学科¹⁾、大学院医学系研究科 医科学専攻生殖・発育医学講座
小児科学²⁾、難治性脈管異常医学講座³⁾、医学部附属病院 ゲノム疾患・遺伝子診療
センター⁴⁾、大学院医学系研究科 希少難病研究室⁵⁾

○武政 亜実¹⁾、酒井 むい¹⁾、林 大地²⁾、野澤 明史²⁾³⁾
安江 志保²⁾、遠渡 沙緒理²⁾³⁾、白木 真由香²⁾、小関 道夫²⁾
大西 秀典²⁾⁴⁾⁵⁾

4. シロリムスによる ADM2 発現抑制を介したカサバツハメリット現象の治療機序

名古屋市立大学薬学部¹⁾、岐阜大学大学院医学系研究科 小児科学²⁾
難治性脈管異常医学講座³⁾、名古屋市立大学大学院薬学研究科⁴⁾

○倉田 菜名¹⁾、松尾 みのり¹⁾、小関 道夫²⁾、野澤 明史³⁾
大西 秀典²⁾、中津海 洋一⁴⁾、白根 道子⁴⁾

5. アクネ菌(C.acnes)を用いた 肉芽腫様モデルにおけるシロリムスの抑制効果

杏林大学医学部 呼吸器内科学教室¹⁾、衛生学公衆衛生学教室²⁾

○春日 啓介¹⁾、白土 健²⁾、石井 晴之¹⁾

教育講演

13:55-14:20

座長 名古屋大学大学院 生命農学研究科応用生命科学 高原 照直

1. シロリムスの基礎研究:これまでとこれから

名古屋市立大学大学院 薬学研究科

中津海 洋一

2. 難治性脈管異常に対するシロリムス臨床試験の結果報告

岐阜大学大学院医学系研究科 小児科学

小関 道夫

(休憩) 10 分

特別講演 1

14:30-15:20

座長 名古屋市立大学大学院 薬学研究科 中津海 洋一

mTOR 阻害剤による早産児脳障害予防と脳再生医療

名古屋市立大学大学院医学研究科 脳神経科学研究所神経発達・再生医学分野¹⁾
生理学研究所神経発達再生機構研究部門²⁾

澤本 和延

研究進捗について

15:25-16:10

座長 岐阜大学大学院医学系研究科 小児科学

小関 道夫

1. シロリムス口内炎の発症機序と経過に関する観察研究(OPCSS)について

GM-CSF 吸入推進機構¹⁾、新潟大学医歯学総合病院²⁾、岐阜大学医学部附属病院³⁾
NHO 近畿中央呼吸器センター⁴⁾、福島県立医科大学⁵⁾、長崎大学病院⁶⁾、広島大学病院⁷⁾
熊本大学病院⁸⁾、神戸中央市民病院⁹⁾、京都大学医学部附属病院¹⁰⁾
千葉大学医学部附属病院¹¹⁾、九州大学病院¹²⁾、京都府立医科大学附属病院¹³⁾
九州大学病院¹⁴⁾、ノーベルファーマ株式会社¹⁵⁾

○中田 光¹⁾、北村 信隆¹⁾、岩倉 百合子²⁾、小関 道夫³⁾、井上 義一⁴⁾、新井 徹⁴⁾
谷野 功典⁵⁾、木下 義晶²⁾、坂本 憲穂⁶⁾、服部 登⁷⁾、坂上 拓郎⁸⁾、富井 啓介⁹⁾
半田 知宏¹⁰⁾、鈴木 拓児¹¹⁾、馬場 智尚¹²⁾、文野 誠久¹³⁾、田尻 達郎¹⁴⁾
結城 幸子²⁾、島 賢治郎²⁾、高田 俊範²⁾、田中 崇裕²⁾、清水 健次¹⁵⁾、武井 延之²⁾

2. 脈管異常の皮膚病変に対するシロリムスゲルの医師主導第Ⅱ相治験

和歌山県立医科大学 皮膚科

神人 正寿

3. 聴力測定アプリを活用した、Pendred 症候群に対するシロリムス療法の長期安全性を検討する多施設共同オープンラベル特定臨床研究

北里大学分子遺伝学¹⁾、北里大学医学部 耳鼻咽喉科頭頸部外科²⁾
北里研究所病院 耳鼻咽喉科³⁾、慶應義塾大学再生医療リサーチセンター⁴⁾

○藤岡 正人¹⁻⁴⁾、吉浜 圭祐³⁾、大橋 正尚¹⁾、松崎 佐栄子¹⁾³⁾、山本 賢吾¹⁾²⁾
新田 義洋²⁾、栗岡 隆臣²⁾、佐野 肇²⁾、山下 拓²⁾

特別講演 2

16:10-17:00

座長 岐阜大学大学院医学系研究科 小児科学

大西 秀典

自己免疫性リンパ増殖免疫不全症(ALPID)に対するシロリムス治療について

防衛医科大学校 小児科学

今井 耕輔

特別講演 1

mTOR 阻害剤による早産児脳障害予防と脳再生医療

名古屋市立大学大学院医学研究科 脳神経科学研究所神経発達・再生医学分野¹⁾
生理学研究所神経発達再生機構研究部門²⁾

澤本 和延

周産期脳障害は、運動機能や認知機能に長期的な障害を残す重大な疾患である。既存の治療では失われたニューロンを回復させることはできず、再生医療的アプローチの開発が強く求められている。哺乳類の生後脳には側脳室周囲に神経幹細胞が存在し、出生後も一定期間ニューロン新生が持続する。特にヒトでは新生児期から乳児期にかけて限定的に存在するため、周産期脳障害の治療に応用可能な有望な細胞源と考えられる。我々の研究グループはこれまで、大脳皮質障害、脳室周囲白質軟化症、早産などのモデルマウスにおいて、ニューロン新生を操作することで神経再生と機能回復を促す治療概念を提示してきた。また、コモンマーモセット新生児虚血性脳障害モデルでは、薬剤によるニューロン移動促進効果を見だし、霊長類においても神経再生を誘導できる可能性を示した。さらに、早産モデルマウスにおいて神経幹細胞の代謝異常が生後の幹細胞機能に影響することを発見し、ヒト早産死後脳でも同様の異常を同定した。その分子基盤として mTOR シグナルの過剰活性化が関与することを明らかにし、mTOR 阻害剤の投与によりニューロン新生の低下が改善することを確認した。

これらの成果は、ニューロン新生を利用した再生医療の基盤構築に加え、mTOR 阻害剤による早産児脳障害の予防戦略にもつながる可能性を示している。本講演では、これら最新の知見を紹介し、今後の展開について議論する。

特別講演 2

自己免疫性リンパ増殖免疫不全症 (ALPID) に対するシロリムス治療について

防衛医科大学校 小児科学

今井 耕輔

原発性免疫不全症 (primary immunodeficiency: PID) は、先天的な遺伝子異常により易感染性を主症状とする疾患群であったが、近年、易感染を必ずしも伴わない自己炎症性疾患、アレルギー、自己免疫疾患、炎症性腸疾患、リンパ増殖症や骨髄不全症、骨髄異形成症候群を呈する中に、先天的な遺伝子異常が見つかるようになってきたため、原発性免疫異常症 (Inborn errors of immunity: IEI) と呼ばれるようになっていく。その中で、PI3K-AKT-mTOR パスウェイの亢進を来す疾患群を ALPID (Autoimmune-lymphoproliferative immunodeficiencies) と呼ぶようになった。この中には、PI3K δ の機能獲得型変異による APDS (活性化 PI3K δ 症候群)、FAS 経路の異常による自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS) とその類縁疾患、制御性 T 細胞異常症である IPEX、CTLA4 ハプロ不全症、LRBA 欠損症、などが含まれる。いずれも mTOR 阻害薬であるラパマイシン/シロリムスが有効であるとされており、医師主導治験 (RALPID 試験)・特定臨床研究に取り組んで来た。本講演では、ALPID に対するシロリムス治療を中心に、最近のトピックを紹介する。

教育講演

1. シロリムスの基礎研究:これまでとこれから

名古屋市立大学大学院 薬学研究科

中津海 洋一

シロリムス(ラパマイシン)は、イースター島の土壌から分離されたマクロライド化合物として発見され、当初は抗真菌薬として注目された。その後、免疫抑制作用を契機に臨床応用が広がるとともに、マウスを用いた解析では抗がん作用や抗動脈硬化作用、さらには寿命延長作用に至るまで、その薬効がきわめて多岐にわたることが示された。そして、その分子標的がセリン・スレオニンキナーゼ「mechanistic Target of Rapamycin (mTOR)」であることが解明され、細胞生物学に大きなインパクトを与えた。

この半世紀にわたる研究の歴史は、真核生物に共通する栄養応答の仕組みを理解するうえで重要なマイルストーンとなってきた。インスリンやアミノ酸が mTORC1 複合体を活性化する機構は詳細に解明され、さらに mTORC1 はリボソーム、オートファジー、脂質・糖代謝などを包括的に制御することが明らかになった。これによりラパマイシンは「代謝と寿命の制御を解き明かす鍵」として位置づけられるに至った。

私自身もこれまで、mTORC1 の下流リン酸化シグナルの網羅的解析を通じて、多数の基質タンパク質を同定してきた。こうした解析は、シロリムスの多彩な薬効がどのような分子経路を介して発現するのかを理解する手がかりを与えている。近年は mTORC1 が P-body 形成や m6A 修飾を介した新たな翻訳制御機構に関与することを見出しており、mTORC1 とラパマイシンの多彩な作用を示唆するものである。

本講演では、ラパマイシンと mTOR 研究の歩みを振り返りつつ、シロリムスがもたらした生物学的パラダイムの変遷を概観する。そして、翻訳調節やタンパク質寿命の制御に関する私たちの最新成果を紹介しながら、今後の基礎研究が拓く可能性について議論したい。

2. 難治性脈管異常に対するシロリムス臨床試験の結果報告

岐阜大学大学院医学系研究科 小児科学

小関 道夫

難治性の脈管腫瘍・脈管奇形(血管腫・血管奇形)とは、カサバツハ・メリット現象を起こすカポジ型血管内皮腫又は房状血管腫、リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群などを指す。四肢の片側肥大及び疼痛、潰瘍、機能障害、臓器障害等、様々な症状を起こし、小児慢性特定疾病や指定難病である。

近年、これらの病変部位から TEK、PIK3CA 遺伝子の体細胞活性化型変異が検出され、異常な脈管を作ることによって発症することが病因ではないかと考えられている。その中で、哺乳類ラパマイシン標的タンパク質(mTOR)阻害剤であるシロリムスの本疾患に対する有効性が注目されている。我々は 2017 年よりリンパ管疾患に対するシロリムス錠、2020 年より小児用製剤である顆粒剤を加え、リンパ管疾患以外の疾患も加えた医師主導治験を実施し、良好な結果であったため、2024 年 1 月に薬事承認となった。また並行して、長期投与試験として 131 例の患者にシロリムスを投与し、その結果が 2025 年に明らかとなった。

本講演では、シロリムスの治療効果と安全性について自験例と海外の文献などをまとめ、報告する。

研究進捗について

1. シロリムス口内炎の発症機序と経過に関する観察研究(OPCSS)について

GM-CSF 吸入推進機構¹⁾、新潟大学医歯学総合病院²⁾、岐阜大学医学部附属病院³⁾、NHO 近畿中央呼吸器センター⁴⁾、福島県立医科大学⁵⁾、長崎大学病院⁶⁾、広島大学病院⁷⁾、熊本大学病院⁸⁾、神戸中央市民病院⁹⁾、京都大学医学部附属病院¹⁰⁾、千葉大学医学部附属病院¹¹⁾、九州大学病院¹²⁾、京都府立医科大学附属病院¹³⁾、九州大学病院¹⁴⁾、ノーベルファーマ株式会社¹⁵⁾

○中田 光¹⁾、北村 信隆¹⁾、岩倉 百合子²⁾、小関 道夫³⁾、井上 義一⁴⁾、新井 徹⁴⁾、谷野 功典⁵⁾、木下 義晶²⁾、坂本 憲穂⁶⁾、服部 登⁷⁾、坂上 拓郎⁸⁾、富井 啓介⁹⁾、半田 知宏¹⁰⁾、鈴木 拓児¹¹⁾、馬場 智尚¹²⁾、文野 誠久¹³⁾、田尻 達郎¹⁴⁾、結城 幸子²⁾、島 賢治郎²⁾、高田 俊範²⁾、田中 崇裕²⁾、清水 健次¹⁵⁾、武井 延之²⁾

シロリムスによる口内炎(stomatitis)は mTOR 阻害薬で最も頻度の高い有害事象の一つであり、投与開始 3 か月以内に最大 90%の患者に生じるとされる。その発症頻度や重症度、持続期間は個人差が大きく、口腔粘膜の再生能や唾液中の成長因子分泌能が関与する可能性がある。本研究の目的は、シロリムス誘発性口内炎の発症時期・頻度・重症度の個体差を明らかにするとともに、口腔粘膜細胞変化や唾液中上皮成長因子(epidermal growth factor: EGF)分泌との関連を検討することである。

本研究は 10 施設共同の前向きコホート研究であり、対象はシロリムス(1-2 mg/日)投与予定の 34 例であった。観察期間は 24 週間で、日誌による症状記録、定期的な口腔内診察、頬粘膜細胞の採取、唾液 EGF 測定を行った。評価項目は、口内炎の発症率、時期、部位分布、細胞面積やデスモグレイン-3 発現(投与前および 4 週)、唾液 EGF 濃度と分泌速度(投与前、4 週、12 週、24 週)であり、累積口内炎日数や VAS スコアとの関連を解析した。

結果として、投与 100 日までに 90.7%が口内炎を発症し、疼痛性口内炎は 87.1%、治療介入は 71.0%であった。発症率は 4 週で 48%とピークを迎え、16 週までに 10%に減少したが、24 週時点では再度 20%に上昇した。重症度はいずれも CTCAE Grade 1-2 に留まり、重度の病変は認めなかった。初期病変は頬粘膜や口唇に多く、舌病変は後期に多くみられた。また、1 mg 群は 2 mg 群に比して軽度であったが、舌病変はむしろ多く認められた。さらに、投与 4 週で頬粘膜細胞面積やデスモグレイン-3 発現が減少した例では、口内炎の持続期間が長く VAS スコアも高値を示した。一方、投与前の唾液 EGF 分泌量が高い患者では口内炎発症リスクが低かった。結論として、シロリムス誘発性口内炎は投与 4 週目にピークを迎え、100 日以内に 90%が発症する。部位や重症度、持続には個人差が大きく、頬粘膜細胞の縮小や EGF 低値が増悪因子となり得る。こうした基盤要因の解明は、予後改善に寄与する可能性がある。

2. 脈管異常の皮膚病変に対するシロリムスゲルの医師主導第Ⅱ相治験

和歌山県立医科大学 皮膚科

神人 正寿

「脈管異常の皮膚病変に対するシロリムスゲルの多施設共同、プラセボ対照二重盲検、無作為化、並行群間比較医師主導第Ⅱ相治験」(2021～2024 年度)が日本医療研究開発機構 (AMED) の「臨床研究・治験推進研究事業」に採択された。虎の門病院、岐阜大学、大阪大学、和歌山県立医大、熊本大学、そして横浜市立大学の 6 施設で実施し、本研究会の皆様のご協力のおかげで、2023.4 月に目標の 50 症例を無事に満了することができた。主要評価項目であるシロリムスゲル群での治療開始 12 週後における中央写真判定による脈管異常の有意な改善を達成することはできなかったが、副次評価項目である病変の大きさについては有意差を認めた。次相試験の実施可否と今後の展望について報告する。

3. 聴力測定アプリを活用した、Pendred 症候群に対するシロリムス療法の 長期安全性を検討する多施設共同オープンラベル特定臨床研究

北里大学分子遺伝学¹⁾、北里大学医学部 耳鼻咽喉科頭頸部外科²⁾
北里研究所病院 耳鼻咽喉科³⁾、慶應義塾大学再生医療リサーチセンター⁴⁾

○藤岡 正人¹⁻⁴⁾、吉浜 圭祐³⁾、大橋 正尚¹⁾、松崎 佐栄子¹⁾³⁾、山本 賢吾¹⁾²⁾

新田 義洋²⁾、栗岡 隆臣²⁾、佐野 肇²⁾、山下 拓²⁾

Pendred 症候群/DFNB 4 (PDS) は、1896 年に Vaughan Pendred によって報告された、変動性進行性難聴と反復性めまい、及び甲状腺腫を主徴とする稀少遺伝性疾患である (Pendred V, Lancet 1896)。我々は、iPS 細胞創薬研究から mTOR 阻害剤のシロリムスをその細胞死抑制剤として同定し (Hosoya M et al., Cell Reports, 2017)、シロリムス少量療法の第 I/IIa 相医師主導治験 (Fujioka M, et al. Medicine. 2020.) において、6 か月間の低用量投与における、その安全性及び忍容性と、同薬の難聴進行抑制を推定し得る臨床 PoC とを見出してきた。

本発表では、本療法の開発研究の経過報告として、2025 年 5 月に First-patient-in となった「Pendred 症候群/ DFNB4 に対するシロリムスの長期安全性を検討する多施設共同オープンラベル特定臨床研究 (jRCTs031240673)」の概要についてを報告する。当研究では本疾患に対するシロリムスの長期投与の安全性を確認するとともに、自宅聴力測定アプリを用いて治療効果について探索する試験であり、さまざまな背景を有する PDS 患者への投与経験を蓄積することを主眼にしている。また、2025 年 6 月に NPO 法人化した患者会、ZENPE (前庭水管拡大症・ペンドレッド症候群 患者家族会) との協業のころみもあわせて紹介したい。

謝辞) 本研究は臨床研究法に則り、順天堂大学臨床研究審査委員会 (CRB3180012) の審査承認の下、ノーベルファーマ株式会社から研究薬及び役務の提供、並びに研究費の一部支援を受けている。試験の企画遂行は、北里大学病院臨床研究推進センター、北里研究所病院研究部臨床試験センターから、研究資金は文科省科研費基盤 A (24H00648)、公益財団法人大樹生命厚生財団、北里大学病院臨床研究推進助成から援助を受けている。

一般演題

1. 重篤な消化管出血・乳び腹水を呈し、シロリムスで治療したリンパ管腫症の一乳児例

北海道大学 小児科

○松菌 優、高橋 和樹、瀬越 尚人、大浦 果寿美、安部 樹太郎
寺下 友佳代、平林真介、長 祐子、真部 淳、植木 将弘

【背景】リンパ管腫症は、難治性リンパ管疾患の一つで、全身に異常なリンパ管病変を起こし多彩な症状を示す一方、病態は未だ不明な点が多く、診断・治療法が十分確立されていない。出血も合併症の 1 つであるが、ショックに至る重症な出血を呈する患者は稀である。近年は難治性リンパ管疾患に対して mTOR 阻害薬の有効性が示されている。今回生後 1 カ月で重篤な消化管出血で発症したリンパ管腫症の乳児を経験した。

【症例】出生時より前額部・上口唇・体幹・四肢など全身に血管腫を認めていた。血小板低下や凝固異常はなく、経過観察となった。生後 1 か月時に、黒色便と新鮮血の嘔吐があり、近医に精査入院した。血液検査で Hb 7.5g/dL と貧血があり上部消化管出血疑いとして、赤血球と新鮮凍結血漿が輸血された。翌日未明にかけて黒色便が持続し、頻脈、朝の血液検査で Hb3.9g/dl を確認し、出血性ショックの診断で高次医療機関へ転院した。全身状態安定後に実施した上部消化管内視鏡検査では、明らかな出血点はなかった。消化管出血の原因や背景疾患の精査のため当科へ転院した。消化管出血シンチ、メッケル憩室シンチで空腸からの出血が疑われた。審査腹腔鏡検査で多量の乳び腹水、腸管傍リンパ管の拡張や腸間膜の浮腫状変化を認めた。腸間膜の病理検査で、リンパ管が豊富に認められ線維増生とともに紡錘形細胞増生を認め、リンパ管腫症と診断し、シロリムスの内服を開始した。内服開始後 2 週間の腹部エコーでは腹水の減少を認め、有効性が示唆された。

【考察】リンパ管腫症では、消化管出血の報告はあるが、乳児期かつショックに至るような重症例の報告は稀である。本患者は全身の血管腫と腸間膜のリンパ管腫の所見から、消化管出血にリンパ管腫が関連していると考え、シロリムス治療を開始した。なお、過成長や腫瘤形成は認めておらず、病態の考察とほかの鑑別疾患について報告する。

2. 先天性肺静脈狭窄症に対するシロリムス全身投与療法の経験

静岡県立こども病院 循環器科

○眞田 和哉、沼田 寛、安心院 千裕、渋谷 茜、森 秀洋
石垣 瑞彦、佐藤 慶介、芳本 潤、金 成海、満下 紀恵
新居 正基、田中 靖彦

【はじめに】先天性肺静脈狭窄症 (Congenital pulmonary venous stenosis; CPVS) は稀な疾患であるが、急速に進行し重症肺高血圧となり極めて予後不良である。CPVS に対しては手術やカテーテル治療が行われてきたが、未だ救命は困難である。近年、欧米では CPVS に対して mTOR 阻害剤であるシロリムス全身投与療法 (SST) が試みられ、良好な経過が得られている。今回、重症の CPVS に対し肺静脈ステント留置後に SST を行なった。

【症例】5 か月、女児。診断は CPVS、心房中隔欠損 (ASD)、重症肺高血圧。両側の PVS に対し 6 か月時に P V S 解除術を施行した。手術時に採取した肺の病理組織で左肺優位に PVS に伴う肺泡出血や二次的な毛細血管増生に加えて肺の発達異常の所見を認めた。PVS 解除により肺高血圧は改善したが、術後 1 か月で PVS が急速に進行し 7 か月時に再手術を行ったが、再手術後 1 か月で再び P V S が進行し肺出血を来したため、9 か月時にハイブリッド手術による両側肺静脈ステント留置術を行なった。ステント狭窄予防のために院内倫理委員会の承認を得て PVS の進行を抑制するために術後 2 週間より SST を開始した。その後、複数回のカテーテル治療を繰り返したが、肺静脈狭窄の進行が完全には抑制できず、2 歳で死亡した。

【考察】PVS に対する SST は既存の手術やカテーテル治療の後療法として肺静脈の新生内膜増殖抑制効果が期待されている。当科で過去に経験した CPVS の重症例は 4 例で全例、診断から 6 か月以内に死亡していた。本症例ではカテーテル治療と SST を併用することで過去の症例よりも生存期間が得られたものの、病態の改善には至らなかった。CPVS に対する SST の適切な開始時期は今後の検討課題である。

3. 新規治療法開発を目指した A20 ハプロ不全症における mTOR シグナル伝達経路の解析

岐阜大学医学部医学科¹⁾、大学院医学系研究科 医科学専攻生殖・発育医学講座
小児科学²⁾、難治性脈管異常医学講座³⁾、医学部附属病院 ゲノム疾患・遺伝子診療
センター⁴⁾、大学院医学系研究科 希少難病研究室⁵⁾

○武政 亜実¹⁾、酒井 むい¹⁾、林 大地²⁾、野澤 明史²⁾³⁾
安江 志保²⁾、遠渡 沙緒理²⁾³⁾、白木 真由香²⁾、小関 道夫²⁾
大西 秀典²⁾⁴⁾⁵⁾

【目的】A20 ハプロ不全症(HA20)は TNFAIP3 遺伝子のハプロ不全変異により発症する遺伝性自己炎症性疾患である。先行研究では、TNFAIP3 遺伝子の抑制が mTOR 経路を活性化することが報告されている。本研究では、HA20 患者由来試料における mTOR 経路の解析を行った。

【方法】健常者と HA20 患者より樹立した不死化 B 細胞を用いて比較検討を行った。mTOR 経路の蛋白群のリン酸化と mTOR 阻害薬添加による影響をイムノブロット法にて検討した。さらに mTOR 阻害薬添加によるインターフェロン誘導遺伝子(ISG)発現への影響をリアルタイム PCR 法にて検討した。

【結果】患者細胞において S6K、4E-BP1 などの mTOR 経路のリン酸化蛋白の発現増加が認められた。mTOR 阻害薬 10nM 以上の濃度において、mTOR 経路の蛋白のリン酸化が著明に抑制され、ISG の発現抑制効果も確認された。

【結語】HA20 における mTOR 経路の異常活性化を明らかにし、mTOR 阻害薬が新たな治療薬の有力な候補となる可能性を示した。

4. シロリムスによる ADM2 発現抑制を介したカサバツハメリット現象の治療機序

名古屋市立大学薬学部¹⁾、岐阜大学大学院医学系研究科小児科学²⁾
難治性脈管異常医学講座³⁾、名古屋市立大学大学院薬学研究科⁴⁾

○倉田 菜名¹⁾、松尾 みのり¹⁾、小関 道夫²⁾、野澤 明史³⁾
大西 秀典²⁾、中津海 洋一⁴⁾、白根 道子⁴⁾

カサバツハ・メリット現象(Kasabach-Merritt phenomenon: KMP)は、稀少な血管性腫瘍に合併する重篤な播種性血管内凝固様病態であり、血小板消費と凝固異常を特徴とする。その発症機構の一つとして血管腫細胞における GNAQ 活性化変異が同定されており、異常な血管新生と血流動態の破綻が病態形成に寄与すると考えられている。従来の治療は副腎皮質ステロイドやビンクリスチンなどが用いられてきたが、奏効率や副作用の点で限界がある。近年、mTOR 阻害薬シロリムスが KMP に対して顕著な治療効果を示すことが報告され、新たな治療選択肢として注目されている。

我々の解析から、血管内皮細胞における GNAQ 活性化変異が Adrenomedullin 2 (ADM2, Intermedin) の発現を強力に誘導することが明らかとなり、さらに臨床検体において ADM2 血中濃度の上昇が確認された。シロリムスにより ADM2 の発現は抑制されることから、ADM2 が同薬の主要な治療標的の一つである可能性が示唆される。ADM2 は強力な血管拡張ペプチドであり、NO 産生経路を介して血管透過性や腫瘍血流を亢進させることが知られている。過剰な ADM2 シグナルは血管腫内の異常血流や血小板捕捉を助長し、KMP 病態の形成に関与すると考えられる。

シロリムスによる ADM2 発現低下は、血管腫内の異常血管新生や血管透過性の改善をもたらし、血小板消費の抑制と止血能の回復につながる可能性がある。さらに、ADM2 発現はシロリムス治療効果を予測する新たなバイオマーカーとなり得ると期待される。

5. アクネ菌(*C.acnes*)を用いた 肉芽腫様モデルにおけるシロリムスの抑制効果

杏林大学医学部 呼吸器内科学教室¹⁾、衛生学公衆衛生学教室²⁾

○春日 啓介¹⁾、白土 健²⁾、石井 晴之¹⁾

【背景】肺サルコイドーシスは類上皮細胞肉芽腫の形成を特徴とする全身性疾患である。肉芽腫の原因は不明であるが、主に単球/マクロファージ系細胞と T 細胞で構成され、異物を周囲組織から物理的に分離する一種の防御反応とされる。アクネ菌(*C. acnes*)はサルコイドーシスの肉芽腫検体から唯一培養同定された微生物であり病態への関与が示唆されている。治療は全身ステロイド薬の投与にて行われるが、中止後に再燃する例もあり、新たな治療法が必要とされる。近年、mTOR 阻害薬である Rapamycin の投与により肺サルコイドーシスが改善した例等の報告が散見され、肉芽腫では mTOR シグナルの活性が高いことも明らかとなり、シロリムスは新たな治療薬となる可能性がある。本研究は、サルコイドーシスの病態機序を *in vitro* において検証するための方法論を提案するため、アクネ生菌による肉芽腫形成モデルを確立することである。またこのモデルを用いて治療薬であるプレドニゾロンと治療薬として期待されるラパマイシンの細胞凝集塊の形成抑制効果を評価した。

【方法】健康ボランティアから末梢血を採取し、PBMC を調製した。PBMC とアクネ菌 *C.acnes*(JCM 6425T)を multiplicity of infection(MOI) 1, 0.1, 0.01, 0 で 7 日間共培養を行い、形成された肉芽腫様細胞塊、接着細胞を KEYENCE 顕微鏡(BZ-X700)で観察した。さらに、同一 MOI 条件で前投薬としてプレドニゾロン、ラパマイシン 0, 2, 20nM で刺激した後に共培養を 14 日間行い、細胞凝集塊の形成抑制効果を観察した。

【結果】PBMC とアクネ生菌の共培養によって MOI 0.1 で、肉芽腫様細胞塊、類上皮細胞様の接着細胞が観察された。これらの現象は、アクネ菌フリーでは引き起こされなかった。前投薬下で共培養では、プレドニゾロン 2nM、ラパマイシン 20nM でそれぞれ細胞塊形成を抑制された。

【結論】PBMC とアクネ生菌との共培養によって、サルコイドーシス患者のリンパ節病変と類似した肉芽腫様細胞塊と HW 体の形成が観察できた。プレドニゾロン、ラパマイシンにはそれぞれ細胞塊形成抑制効果が確認できた。

お問い合わせ

シロリムス新作用研究会(JASMIN 研究会) 運営事務局

(岐阜大学大学院医学系研究科

難治性脈管異常医学講座 内)

Tel : 058-230-6386

Fax : 058-230-6387

E-mail: jasmin@g.thers.ac.jp

