

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：13802

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15643

研究課題名(和文)新規pericyte特異的マーカーMyosin 1Bの病理学への応用

研究課題名(英文)An application of myosin 1B, a newly identified human pericytic marker, to diagnostic pathology

研究代表者

目黒 史織 (Meguro, Shiori)

浜松医科大学・医学部・助教

研究者番号：40724290

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：我々は以前に新たなpericyteマーカーMyosin 1B (MYO1B)を見出し、血管壁細胞はMYO1B+hCD-であるpericyte、MYO1B-hCD+である血管平滑筋細胞、MYO1B+hCD+である両者の中間的な血管壁細胞に分類できることを報告した。今回はMYO1Bを診断病理学へ応用することを目的とした。皮下腫瘍および軟部腫瘍で検討したところ、-SMA+MYO1B+hCD-の細胞のみから構成された真のpericyte腫瘍と解釈される腫瘍を1例見出した。また、synaptophysinがびまん性に陽性を示す鼻腔内のグロームス腫瘍が1例見つかったため報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MYO1BとhCDを組み合わせることで、ヒトホルマリン固定パラフィン包埋材料において、免疫組織化学的にpericyteへの分化を検討できるようになった。MYO1Bを診断病理学に応用し、皮下腫瘍および軟部腫瘍のpericyteへの分化を検討したところ、pericyteのみから構成されると考えられる腫瘍を見出し、報告することができた。その他にも、鼻領域のsinonasal glomangiopericytomaなどpericyteへの分化を検討したい腫瘍において、MYO1Bは有用であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In our previous study, we identified myosin 1B (MYO1B) as a new pericyte marker, and we have reported that vascular mural cells were classified into three types of cells; -SMA(+)/MYO1B(+)/hCD(-) pericytes, -SMA(+)/MYO1B(-)/hCD(+) vascular smooth muscle cells, and -SMA(+)/MYO1B(+)/hCD(+) vascular mural cells with intermediate features. The aim of this study was the application of MYO1B to diagnostic pathology. We found a soft tissue tumor entirely composed of -SMA(+)/MYO1B(+)/hCD(-) tumor cells, indicating that the tumor was a perivascular myoid tumor with definitive pericytic differentiation. Furthermore, we reported a case of a nasal glomus tumor with diffuse and strong synaptophysin expression.

研究分野：病理学

キーワード：pericyte 血管平滑筋細胞 perivascular tumor myosin 1B

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Pericyte は毛細血管などの微小血管（毛細血管と毛細血管後細静脈など）の内皮細胞の周囲を取り巻く細胞であり、微小血管よりも径の大きな血管の血管平滑筋細胞（vascular smooth muscle cells、以下 vSMCs）と連続性を有する。Pericyte には血管の構築の維持、血管透過性や血流の調整などの働きがあると考えられている（図1）。

また、pericyte は血管新生や創傷治癒の際にも重要な役割を担っており、間葉系幹細胞の候補の細胞と考えられている。さらには、pericyte は筋線維芽細胞（以下 myofibroblast）の起源の1つとも考えられており、pericyte の機能や分化を究明することは臓器線維症のメカニズムを解明する上でも意義深いと思われる。

Pericyte を詳細に研究するためには、pericyte を vSMCs、fibroblast、myofibroblast および他の間葉系細胞から区別するマーカーが必要であるが、pericyte 特異的なマーカーは、我々が平成26年に研究を開始した当時は発見されていなかった。それまでは、neural-glia antigen 2 (NG2)、platelet-derived growth factor receptor-beta (PDGFRβ)、CD146 および alpha-smooth muscle actin (α-SMA) などがマウスの pericyte マーカーとして用いられていたものの、それらは vSMCs、血管内皮、fibroblast および myofibroblast などにおいても発現しており、pericyte のみに特異的に発現しているマーカーではなかった。診断病理学的にも、“血管周皮性腫瘍”に分類されている腫瘍において、腫瘍細胞が pericyte 由来であることの証明はその殆どは電子顕微鏡の観察によってなされてきた。

我々は、平成26-28年度の科学研究費補助金（若手研究B）を利用し、pericyte、vSMCs および fibroblast の遺伝子プロファイルを行い、新たな pericyte マーカー Myosin 1B (MYO1B) を見出した。そして、MYO1B と平滑筋マーカーである high molecular weight caldesmon (hCD) を組み合わせることで、ホルマリン固定パラフィン包埋ヒト皮膚組織材料の血管壁細胞は MYO1B+hCD- である pericyte、MYO1B-

hCD+ である血管平滑筋細胞、MYO1B+hCD+ である両者の中間的な血管壁細胞に分類できることを見出した（図2）。次に、ヒト皮膚の血管周囲性腫瘍54例（血管平滑筋腫 28例、グロームス腫瘍 23例、筋周皮腫 3例）における腫瘍細胞の pericyte への分化を検討した。MYO1B と hCD の免疫染色を行い各々の成分を半定量的に評価した。その結果、血管平滑筋腫は血管平滑筋細胞の特徴を有していること（MYO1B-hCD+）、グロームス腫瘍は pericyte と vSMCs の中間の特徴を有する細胞（MYO1B+hCD+）から主に構成されていること、筋周皮腫の中には形態学的に血管平滑筋腫と鑑別が難しいものが存在するが、免疫組織化学的にも血管平滑筋腫に近い特徴を有するものが存在することを見出した。Pericyte すなわち MYO1B+hCD- の細胞のみから構成される腫瘍は54例中には認められなかった（Hum Pathol. 2017; 62: 187-198）。

以上の研究結果を踏まえ、抗 MYO1B 抗体と抗 hCD 抗体を組み合わせることで免疫組織化学的に pericyte と vSMCs を染め分けることができ、診断病理学への応用が期待できる。また、MYO1B^{Red} トランスジェニック (Tg) マウスを利用して pericyte を生きたまま単離することが可能となり、pericyte の生理的機能をより明らかにすることができると考えられる。さらに、MYO1B は pericyte の fate mapping にも活用できると考えられる。

2. 研究の目的

MYO1B を診断病理学へ応用することを目的とする。(1) 真の pericyte 腫瘍は存在するのか、(2) 鼻領域には perivascular myoid phenotype を示す sinonasal glomangiopericytoma と呼ばれる腫瘍があるが pericyte への分化を伴っているのか、などを抗 MYO1B 抗体と抗 hCD 抗体を用いて免疫組織化学的に検討する。

3. 研究の方法

(1) 真の pericyte 腫瘍の検討：真の pericyte 腫瘍は MYO1B+hCD- を示す細胞のみから構成されると予想される。また、α-SMA は陽性である。そこで、浜松医科大学医学部附属病院において2010年以降に採取された皮下腫瘍および軟部腫瘍の手術材料あるいは生検材料を review し、HE 染色の組織像のみでは病理診断が困難で、かつ免疫組織化学的に α-SMA 陽性例を拾い上げ、そ

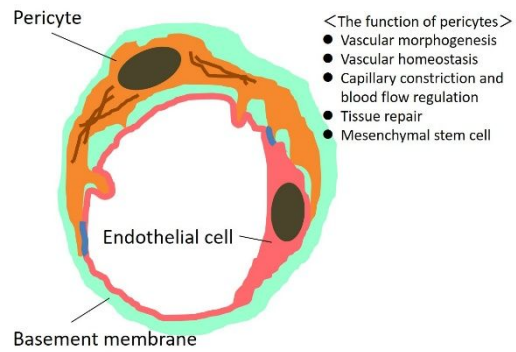


図1. Pericyteおよびpericyteの機能

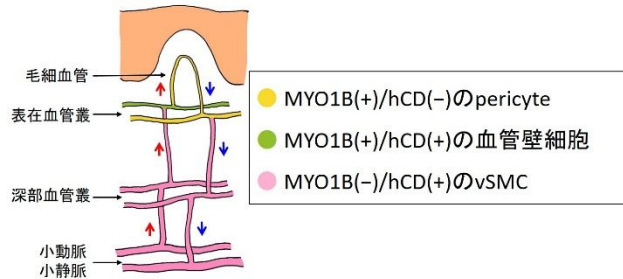


図2. MYO1BとhCDを用いた血管壁細胞の分類

(Hum Pathol. 2017; 62: 187-198.より改変)

れらに対し MY01B および hCD の免疫染色を行った。

(2) 鼻の sinonasal glomangiopericytoma の検討：浜松医科大学医学部附属病院において過去に採取された手術材料あるいは生検材料の中から、鼻領域の sinonasal glomangiopericytoma の症例を抽出し、MY01B などの免疫染色を行い、pericyte の特徴を有しているか検討する。

4. 研究成果

(1) 真の pericyte 腫瘍の検討：上記 3 (1)のごとく、HE 染色の組織像のみでは病理診断が困難で、かつ免疫組織化学的に -SMA 陽性例を拾い上げ、それらに対し MY01B および hCD の免疫染色を行ったところ、MY01B+hCD- の細胞のみから構成される腫瘍が 1 例見つかった (図 3)。MY01B+hCD- のみから構成されているということは、すなわち真の pericyte 腫瘍と解釈されたため、この例に関しては症例報告を行った (Meguro S, et al. Pathol Int. 2019 Apr; 69(4): 246-248.)。

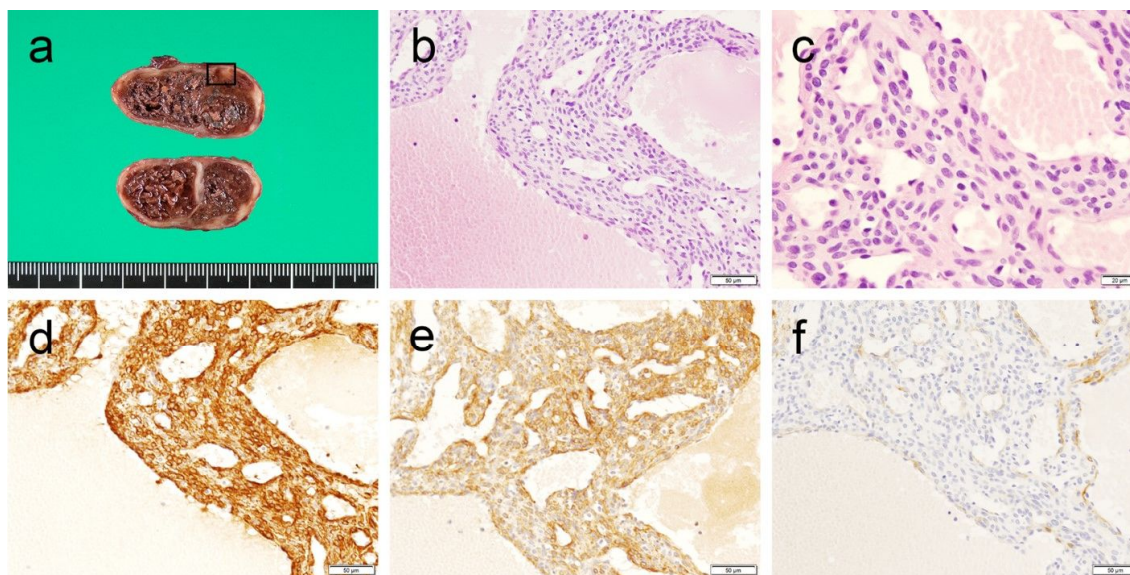


図3. 真のpericyte腫瘍と考えられた一例:腫瘍の肉眼像(a)、HE染色弱拡大像(b)、HE染色強拡大像(c)。免疫組織化学的に腫瘍はα-SMAがびまん性に陽性(d)、MY01Bがびまん性に陽性(e)、hCDは陰性(f)を示す。

(Pathol Int. 2019; 69: 246-248. Figure 1より)

(2) 鼻の sinonasal glomangiopericytoma の検討：当院の手術材料の中から、1例の sinonasal hemangiopericytoma (beta-catenin が核に陽性となる) を収集した。免疫組織化学的に hCD は腫瘍全体で陰性であり、その中に -SMA と MY01B 陽性の領域がみられた。また、 -SMA、MY01B、hCD いずれも陰性で、かつ CD34 陽性の領域も認められた。鼻の sinonasal hemangiopericytoma は pericyte 分化を伴っているのか、症例数を増やして検討したいと考えており、今後も症例の収集を継続する予定である。

なお、症例収集の過程で、免疫組織化学的に synaptophysin がびまん性に陽性を示す鼻腔内のグロームス腫瘍が見つかった。この腫瘍は、びまん性に -SMA、MY01B、synaptophysin が陽性、多くの細胞で hCD 陰性であった。また、melan-A、HMB45、CD56、chromogranin-A はいずれも陰性であった。以上の結果からは、synaptophysin がびまん性に強陽性を示す鼻腔内のグロームス腫瘍と考えられた。グロームス腫瘍で synaptophysin がびまん性に陽性となる理由は不明であったが、興味深い免疫組織化学的形質であること、稀な腫瘍であることから症例報告を行った (図 4)。

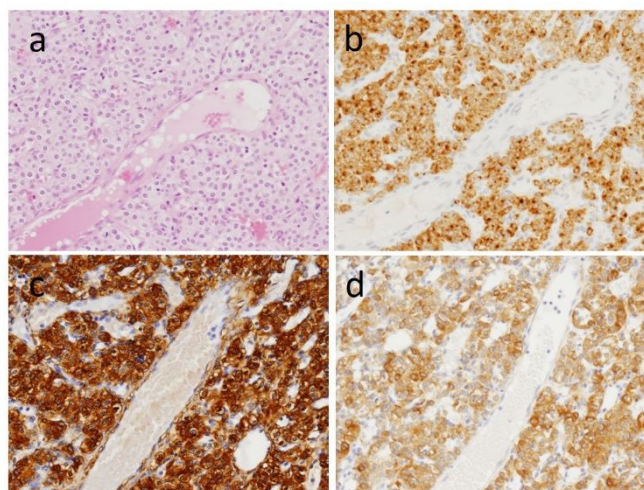


図4. Synaptophysin陽性を示した鼻のグロームス腫瘍の一例: (a)腫瘍のHE染色強拡大像(a)。免疫組織化学的に、腫瘍はsynaptophysinがびまん性に陽性(b)、α-SMA陽性(c)、MY01B陽性(d)、を示す。

(Pathol Int. 2019; 69: 672-674. Figure 1より改変)

<引用文献>

1. Armulik A, Genové G, Betsholtz C. Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises. *Dev Cell*. 2011; 21: 193-215.
2. Meguro S, Akamatsu T, Matsushima S, et al. Phenotypic characterization of perivascular myoid cell neoplasms, using myosin 1B, a newly identified human pericyte marker. *Hum Pathol*. 2017; 62: 187-198.
3. Meguro S, Matsushima S, Enomoto Y, et al. Immunohistochemical examination using the pericyte marker myosin 1B in a perivascular myoid tumor of soft tissue with definitive pericytic differentiation. *Pathol Int*. 2019; 69: 246-248.
4. Meguro S, Kusama Y, Matsushima S, et al. Nasal glomus tumor: A rare nasal tumor with diffuse and strongly positive synaptophysin expression. *Pathol Int*. 2019; 69: 672-674.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Meguro Shiori, Matsushima Sayomi, Enomoto Yasunori, Kawasaki Hideya, Kosugi Isao, Tsuchida Takashi, Baba Satoshi, Fukamizu Hidekazu, Yamato Yu, Iwashita Toshihide	4. 巻 69
2. 論文標題 Immunohistochemical examination using the pericyte marker myosin 1B in a perivascular myoid tumor of soft tissue with definitive pericytic differentiation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 246 ~ 248
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/pin.12777	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 Meguro Shiori, Kusama Yukiko, Matsushima Sayomi, Yagi Haruna, Kawasaki Hideya, Kosugi Isao, Tsuchida Takashi, Baba Satoshi, Enomoto Yasunori, Hosokawa Seiji, Iwashita Toshihide	4. 巻 69
2. 論文標題 Nasal glomus tumor: A rare nasal tumor with diffuse and strongly positive synaptophysin expression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 672 ~ 674
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/pin.12866	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0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----