

令和 3 年 6 月 5 日現在

機関番号：17601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15083

研究課題名(和文) 肺血栓塞栓症の発症病態における静脈血栓由来DAMPsの関与

研究課題名(英文) venous thrombus-derived DAMPs is associated with pathophysiology of venous thromboembolism

研究代表者

魏 峻洸 (Gi, Toshihiro)

宮崎大学・医学部・助教

研究者番号：30794656

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：静脈血栓塞栓症(VTE)は、深部静脈で形成された深部静脈血栓(DVT)が遊離し、肺動脈に塞栓することで生じる致死的な急性呼吸循環不全であり、その早期診断ならびに病態解明は喫緊の課題である。本研究では、静脈血栓の代謝産物解析、画像解析、病理組織学的解析により、病態解明を進めた。解析の結果、解糖系、プリン系、酸化還元関連代謝産物が赤血球に富む新鮮血栓を反映し、更に核磁気共鳴拡散強調画像が新鮮血栓を検出できることを明らかとした。また、VTEの発症率が高いことで知られる卵巣癌の解析により、癌組織の発現する血栓因子と炎症細胞の程度が、VTE発症と大きく関わることを明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

静脈血栓塞栓症(VTE)は、深部静脈で形成された深部静脈血栓(DVT)が遊離し、肺動脈に塞栓することで生じる致死的な急性呼吸循環不全であり、その早期診断ならびに病態解明は喫緊の課題である。静脈血栓は、新鮮で赤血球に富むものが脆弱であり、遊離し肺塞栓を来しやすいと考えられているが、その検出方法は未だ明らかとなっていない。このため、本研究成果は、代謝産物解析ならびに画像解析のアプローチから、新鮮血栓を描出する方法を確立し、VTEの早期診断、治療に広く臨床応用が期待できる。また、癌組織からVTEリスクを層別化できる可能性が示唆され、今後の発展が期待される。

研究成果の概要(英文)：Venous thromboembolism (VTE) is a fatal cardiovascular disease, caused by acute pulmonary embolism and deep venous thrombus (DVT). In the present study, we approached pathophysiology of VTE with metabolome analysis, imaging, and pathological assessment. We detected that some metabolites, associated with glycolysis, prine, oxidoreductase, might reflect fresh erythrocyte-rich thrombus. In addition, magnetic resonance diffusion-weighted imaging might reflect fresh thrombus. Moreover, expression of pro-thrombotic factors from ovarian cancer tissue and lymphocytes infiltration were associated with VTE risk.

研究分野：血栓症

キーワード：静脈血栓塞栓症

1. 研究開始当初の背景

- (1) 肺血栓塞栓症(**PE, pulmonary thromboembolism**)は、下肢や骨盤内の深部静脈血栓(**DVT, deep vein thrombosis**)が遊離し、肺動脈を閉塞させることで発症する致死的な呼吸循環障害であり、静脈血栓塞栓症(**VTE, Venous thromboembolism**)と総称される。**VTE**の病態については、様々な推定機序が推定されている。特に、静脈血栓由来の血栓因子が**VTE**発症に関与していることが示唆されているが、その病態は未だ明らかとなっていない。**VTE**は、特に担癌患者を有する患者に多く発症することが知られており、癌関連血栓症として認識されている。癌関連血栓症は癌患者の生命予後に大きく関わる病態であり、その病態解明は喫緊の課題である。
- (2) **DVT**の診断・治療戦略においては、血栓成分の組成・器質化の程度などの、静脈血栓の新旧の評価が重要である。特に、急性期の新鮮血栓の検出は、肺血栓塞栓への進展・治療効果予測に繋がるため重要となるが、その評価手法は確立されていない。

2. 研究の目的

- (1) 静脈血栓由来の血栓因子を明らかとし、新たな**VTE**発症機序を明らかとする。
- (2) 急性期の新鮮血栓を描出する検出方法を明らかとする。

3. 研究の方法

(1) 静脈血栓由来因子の病態への関与の解明

VTE合併が多いことで知られる卵巣腫瘍症例を対象とし、卵巣腫瘍組織の血栓因子の発現の程度、腫瘍浸潤リンパ球、ならびに静脈血栓症発症との関連について、臨床病理学的手法を用いて調べた。

(2) 急性期の新鮮血栓を描出する検出方法の開発

動物モデルを用いた静脈血栓の代謝産物解析

家兔静脈血栓を誘導、採取し、メタボローム解析を行った。

非侵襲的臨床撮像法を用いた新鮮血栓の描出

DVT患者、静脈血栓の家兔動物モデル、ヒト静脈血を用いて、核磁気共鳴画像の撮像法である拡散強調画像(**DWI**)を用いた検討を行った。

4. 研究成果

(1) 静脈血栓由来因子の病態への関与

病理組織学的解析の結果、組織因子発現と腫瘍浸潤リンパ球数は、静脈血栓症群で、有意に高かった。以上の所見より、腫瘍由来の血栓因子である組織因子が静脈血栓症発症と関わっており、更に腫瘍リンパ球浸潤が組織因子発現と関わっていることが示唆された。本研究成果は、人体病理に基づき、癌関連血栓症の発症機序を明らかとするものであり、癌患者の静脈血栓症発症の病態解明やリスクの層別化に大きく寄与するものと考えられる。

(2) 急性期の新鮮血栓を描出する検出方法の開発

動物モデルを用いた静脈血栓の代謝産物解析

新鮮静脈血栓では、解糖系、酸化還元、プリンヌクレオチド、トリプトファンに関連する

代謝産物が大きく変動しており、特に乳酸とプリン代謝産物は顕著な濃度増加がみられた。**In-vitro**の検討では、乳酸ならびにグアニンは凝固時間を軽度短縮し、乳酸ならびに**AMP**はコラーゲンによる血小板凝集を阻害することが明らかとなった。ヒトの吸引血栓を用いた検討では、ヒト静脈血栓は**Glut-1**を発現した赤血球に富む新鮮血栓であり、赤血球成分比率と**Glut-1**の発現率は、深部静脈発症時間と負の相関を呈することが明らかとなった。以上の検討から、解糖系、プリン系、酸化還元関連代謝産物が赤血球に富む新鮮血栓を反映し、これらの代謝産物が静脈血栓形成と関連していることが示唆された。また、乳酸濃度の増加は、解糖が活発な赤血球に富む新鮮血栓を反映し、急性期静脈血栓マーカーになり得ることが示唆された。本研究成果については、静脈血栓における代謝産物についてメタボローム解析を用いて明らかにしており、静脈血栓形成への関与のみならず、今後は肺血栓塞栓症における病態関与の解明につながる可能性が考えられる。

非侵襲的臨床撮像法を用いた新鮮血栓の描出

DVT患者、静脈血栓の家兎動物モデル、ヒト静脈血を用いて、核磁気共鳴画像の撮像法である拡散強調画像(**DWI**)を用いた検討を行った。**DVT**は**DWI**で高～等信号が混在した信号強度を呈し、骨盤内**DVT**は下肢**DVT**より**DWI**高信号の傾向を示した。家兎静脈血栓では、**DWI**信号強度は、赤血球の面積率と正の相関を示した。**In-vitro DWI**では、多赤血球血で**ADC**低値を呈する傾向が見られた。以上の結果からは、**DWI**は**DVT**を明瞭に描出することが可能であり、**DWI**高信号は、赤血球に富む新鮮血栓を反映することが示唆された。本研究成果は、**DVT**の血栓因子質的評価を画像診断に応用したものであり、局在診断や進展リスクについて広く臨床応用が期待できる成果と考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Maekawa Kazunari, Sugita Chihiro, Yamashita Atsushi, Moriguchi-Goto Sayaka, Furukoji Eiji, Sakae Tatefumi, Gi Toshihiro, Hirai Toshinori, Asada Yujiro	4. 巻 177
2. 論文標題 Higher lactate and purine metabolite levels in erythrocyte-rich fresh venous thrombus: Potential markers for early deep vein thrombosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thrombosis Research	6. 最初と最後の頁 136 ~ 144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2019.03.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Gi Toshihiro, Kuroiwa Yasuyoshi, Yamashita Atsushi, Mizutani Yuko, Asanuma Taketoshi, Miyati Tosiaki, Maekawa Kazunari, Aman Murasaki, Imamura Takuroh, Asada Yujiro	4. 巻 120
2. 論文標題 High Signal Intensity on Diffusion-Weighted Images Reflects Acute Phase of Deep Vein Thrombus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thrombosis and Haemostasis	6. 最初と最後の頁 1463 ~ 1473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0040-1714280	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 Gi Toshihiro, Yamashita Atsushi, Aman Murasaki, Kuwahara Aya, Asada Yujiro, Kawagoe Yasuyuki, Onishi Junji, Sameshima Hiroshi, Sato Yuichiro	4. 巻 71
2. 論文標題 Tissue factor expression and tumor infiltrating T lymphocytes in ovarian carcinomas and their association with venous thromboembolism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 261 ~ 266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.13074	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 2件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Gi T, Yamashita A, Kuroiwa Y, Konishi Y, Asanuma Y, Imamura T, Asada Y
2. 発表標題 Non-invasive detection of early phase of deep vein thrombus with diffusion-weighted magnetic resonance imaging.
3. 学会等名 27th Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 魏 峻洸, 山下 篤, 黒岩靖淳, 水谷祐子, 浅沼武敏, 今村卓郎, 浅田祐士郎.
2. 発表標題 拡散強調画像を用いた深部静脈血栓の描出ならびに時相評価の検討.
3. 学会等名 第60回日本脈管学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kuga N, Kuroiwa Y, Sakamoto T, Yamashita A, Gi T, Doi S, Kinoshita T, Tanaka T, Kihara Y, Asada Y, Imamura T.
2. 発表標題 A signal change of jugular vein thrombus on diffusion weighted MR imaging.
3. 学会等名 第47回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Gi T, Yamashita A, Matsuda S, Sato Y, Asada Y
2. 発表標題 Histopathological features of cancer-associated venous thromboembolism in human
3. 学会等名 28th Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 魏 峻洸, 山下 篤, 松田 俊太郎, 佐藤 勇一郎, 浅田 祐士郎
2. 発表標題 剖検例を用いた癌関連静脈血栓塞栓症の病理組織学的検討
3. 学会等名 第42回日本血栓止血学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 魏 峻洸, 山下 篤, 松田 俊太郎, 佐藤 勇一郎, 浅田 祐士郎
2. 発表標題 癌関連静脈血栓塞栓症の病理組織学的解析
3. 学会等名 第61回日本脈管学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Toshihiro Gi, Yujiro Asada
2. 発表標題 Histopathological analysis of thrombotic factor expression in cancer tissue
3. 学会等名 第43回日本血栓止血学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関