

令和 6 年 5 月 9 日現在

機関番号：17601

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15403

研究課題名(和文) 癌関連静脈血栓症の血栓形成機序と発症予測所見の解明

研究課題名(英文) Pathophysiology of cancer-associated 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) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：がん関連静脈血栓塞栓症(がん関連VTE)は、担癌患者における致死的な病態の一つであるが、その病態機序は未だ不明な点が多い。

本研究ではVTEの剖検症例を用いて病理組織学的検討を行った。がん関連VTEでは、約3割の症例で血栓中にがん細胞を認め、血管周囲組織からの直接浸潤によるもの、あるいは小集簇性に存在していた。血栓内がん細胞には、血栓因子である組織因子あるいはポドプラニンの発現を約9割に認めた。これらの結果から、直接浸潤による血管壁の破壊や経血流的に侵入したがん細胞が血栓因子を発現することで、凝固反応・血小板凝集を促進し、がん関連VTEの病態に直接的に寄与することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん関連血栓症は、悪性腫瘍を有する患者に発症する、生命予後に関わる疾患である。特に、がん関連静脈血栓症は、がん患者の発症率が高く、その病態解明は喫緊の課題となっている。これまでに、人体の中でどのようにがんに関連した血栓が形成されているのか、その検討はほぼなされていない。

本研究では、病理解剖症例を対象として、多数の血栓組織を解析した。その結果、多くの血栓組織には、がん細胞そのものが存在すること、血栓内がん細胞そのものが、血栓傾向に向かわせる因子を発現していることが明らかとなった。

本研究によって、人体病理に基づいたがん関連血栓症の新規知見が得られた。さらなる臨床診断法、治療法への

研究成果の概要(英文)：Cancer-associated venous thromboembolism (VTE) is a critical complication in patients with cancer. However, the pathological findings of human venous thrombus are limited.

We clinically examined the autopsy cases of VTE. Vascular wall invasion or small cell clusters of cancer cells was observed in thrombi in 27.5% of deep vein thrombosis and 25.9% of pulmonary embolism cases. The majority of the cancer cells in deep vein thrombi appeared to be invading the vessel wall, whereas the majority of pulmonary thrombi had cancer cell clusters, consistent with embolization via blood flow. These cancer cells were immunohistochemically positive for TF and/or podoplanin in up to 88% of VTE cases.

Vascular wall invasion or cancer cell clusters in thrombi might influence thrombogenesis of cancer-associated VTE. The expression of TF and podoplanin in cancer cells may induce coagulation reactions and platelet aggregation. NETs may play a role in the early stages of VTE, regardless of cancer status.

研究分野：病理学

キーワード：がん関連血栓症 静脈血栓塞栓症 人体病理

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍を有する患者（担癌患者）においては、血栓傾向になることが古くから知られており、近年では癌関連血栓症（CAT）として概念化されている。また CAT においては、致死的な静脈血栓塞栓症が発症しやすいことが知られている。

担癌患者の 4-20% に静脈血栓塞栓症が発症するとされ、発症 1 年後の生存率は 50% と極めて不良である (Tagalakis V, et al. Am J Med 2013)。発症予防には抗血栓治療が重要となるが、標準的な抗血栓治療は治療効果に乏しく、むしろ治療による出血リスクが大きな課題となっている (Prandoni P, et al. Blood 2002)。このため CAT の発症機序の解明と血栓性リスクの高い症例を抽出することは喫緊の課題となっている。

CAT の発症機序は、多くの癌種において血液凝固の開始因子である組織因子の発現が報告され、易血栓性状態であることが示されている。また、疫学研究や、培養細胞や動物モデルを用いた基礎研究から、悪性腫瘍の原発臓器によって静脈血栓塞栓症の血栓形成機序や発症リスクが異なることが示唆され、癌組織由来のサイトカイン、微小小胞、好中球細胞外トラップなど、様々な因子の関与が推定されている (Hisada Y, et al. Blood 2017, Suzuki-Inoue K. Blood 2019)。しかし、これらの機序を裏付ける人体病理学的な検討は報告されておらず、その発症機序は未だ不明な点が多い。

### 2. 研究の目的

#### CAT の血栓形成機序を明らかにする

申請者は、血栓症の病態病理の解明を研究テーマとして、静脈血栓の組成と経過時間の関連 (Thromb J 2016)、新鮮血栓の代謝産物の同定 (Thromb Res 2019)、血栓の検出に有用な非侵襲的画像診断の技術開発 (Thromb Haemost 2020) などを行い報告してきた。

これらの研究過程で、担癌症例の静脈血栓中に多くの癌細胞が存在していることを見出し、これらの血栓形成への関与に着目した。婦人科癌を用いた検討では、組織因子や血小板活性化作用を持つポドプラニン (D2-40 抗原) の発現は癌種によって差異があり、浸潤リンパ球数が血栓症発症に関連することを見出し、CAT の発症を原発巣の病理像で予測しうる可能性を示した (論文投稿中)。また静脈血栓症の MRI 画像と病理像の対比解析により、症候性の静脈血栓のサイズとその性状を報告した (Thromb Haemost 2020)。

以上の結果を踏まえて、本研究では、人体病理に基づいたがん関連血栓症の病態・血栓形成機序を明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

宮崎大学の連続剖検症例 (n=2,564) より、担癌 VTE (n=114) と非担癌 VTE (n=66) を抽出した。それぞれの群の背景疾患、癌の原発部位、組織型について解析を行った。また、VTE 血栓組織の血栓内癌細胞の有無、血栓関連因子の発現の有無と発現細胞を検討し、血栓組成 (赤血球、フィブリン、血小板、好中球細胞外トラップ)、器質化の程度について、非担癌 VTE と比較した。

### 4. 研究成果

担癌 VTE では、27% の症例で静脈浸潤や小集塊として血栓内に癌細胞を認めた (図 1)。血栓内癌細胞の 41% に壊死を認め、断片化した核・細胞質が血栓内に確認された。癌細胞を有する VTE 組織の 84% に、癌細胞周囲の血小板凝集やフィブリン形成を認めた。免疫組織化学で、血栓内癌細胞は組織因子、ポドプラニン、plasminogen activator inhibitor-1、組織型プラスミノゲンアクチベーターをそれぞれ 76%、44%、20%、36% に発現していた。担癌静脈血栓は、非担癌静脈血栓に比して血栓サイズが大きい傾向にあったが、赤血球、血小板、フィブリンの割合に差を認めなかった。担癌の深部静脈血栓では器質化所見をより高頻度に認め、器質化領域の組織因子陽性マクロファージは担癌 VTE に多い傾向にあった。好中球細胞外トラップは、初期の器質化血栓に認められ、担癌 VTE と非担癌 VTE で差を認めなかった。

本研究から、およそ 3 割の症例で血栓に癌細胞が存在し、血栓関連因子の発現や壊死による細胞崩壊が血栓形成ならびに血栓の溶解や器質化反応に関与することが示唆された (図 2)。

本研究は、多数の人体血栓組織を用いて癌関連血栓症の病態解析を行った研究であり、人体において、初めて癌細胞そのものによる、直接的な血栓形成への寄与を明らかとした研究成果と考えられる。

本研究成果は、国際英文誌に掲載された (文献)

#### 文献)

Gi T, Kuwahara A, Yamashita A, Matsuda S, Maekawa K, Moriguchi-Goto S, Sato Y, Asada Y. Histopathological Features of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Presence of Intrathrombus Cancer Cells and Prothrombotic Factors. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023 Jan;43(1):146-159. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.318463.

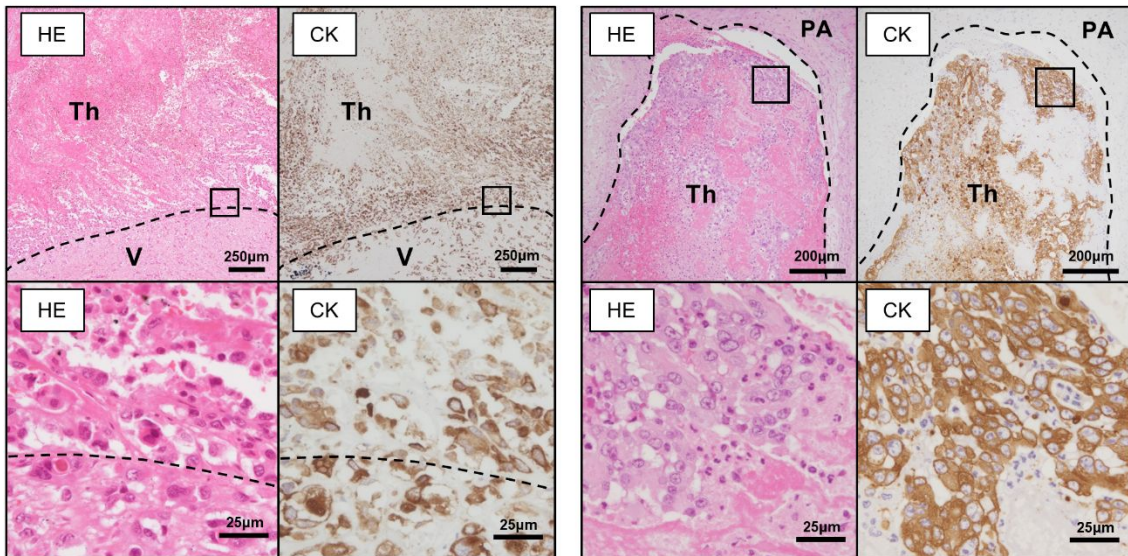


図1. 癌関連血栓症の代表的病理組織像

下大静脈血栓（左写真）ならびに肺血栓塞栓（右写真）。血栓(Th)内に、サイトケラチン(CK)陽性像を示す多数の癌細胞を認める。下大静脈血栓では、周囲静脈壁の直接浸潤に伴う破壊を認める。（文献より引用）

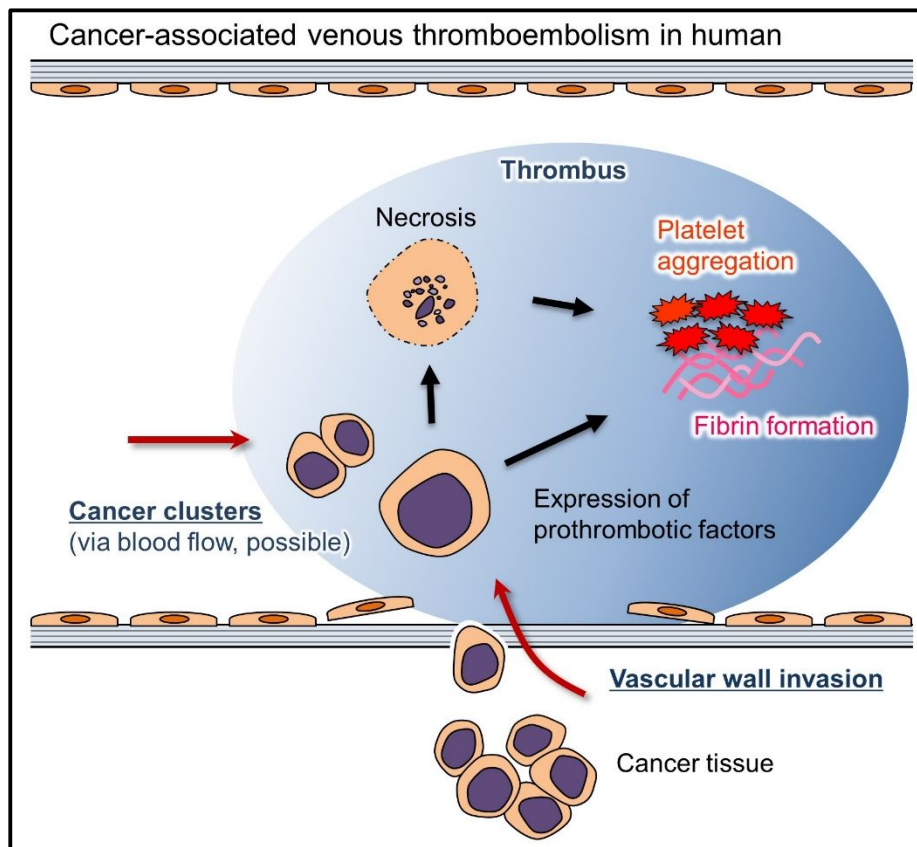


図2. 人体病理より想起される癌関連静脈血栓塞栓症の病態・形成機序（文献より引用）

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3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 Gi Toshihiro, Kuroiwa Yasuyoshi, Kihara Yasushi, Miyaushiro Sae, Yamashita Atsushi	4. 巻 5
2. 論文標題 Magnetic Resonance Imaging of Cancer-Associated Deep Vein Thrombus in a Patient With Gastric Cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Circulation Reports	6. 最初と最後の頁 265 ~ 266
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1253/circrep.CR-23-0028	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, Kuwahara Aya, Yamashita Atsushi, Matsuda Shuntaro, Maekawa Kazunari, Moriguchi-Goto Sayaka, Sato Yuichiro, Asada Yujiro	4. 巻 43
2. 論文標題 Histopathological Features of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Presence of Intrathrombus Cancer Cells and Prothrombotic Factors	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 146 ~ 159
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/ATVBAHA.122.318463	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 魏 峻洸, 山下 篤, 浅田 祐士郎	4. 巻 279
2. 論文標題 血栓性疾患の病理	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 1084-1089
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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8件（うち招待講演 3件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Toshihiro Gi, Aya Kuwahara, Atsushi Yamashita, Shuntaro Matsuda, Kazunari Maekawa, Sayaka Moriguchi-Goto, Yuichiro Sato, Yujiro Asada
2. 発表標題 Presence of intrathrombus cancer cells as vascular wall invasion and cell cluster patterns in human cancer-associated venous thromboembolism.
3. 学会等名 Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 魏 峻洸、桑原 彩、松田俊太郎、前川 和也、盛口 清香、佐藤 勇一郎、浅田 祐士郎、山下 篤
2. 発表標題 癌関連静脈血栓塞栓症：血栓内癌細胞における血栓関連因子の発現
3. 学会等名 第28回宇日本血管病理研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 魏 峻洸、桑原 彩、松田俊太郎、前川 和也、盛口 清香、佐藤 勇一郎、浅田 祐士郎、山下 篤
2. 発表標題 癌関連静脈血栓塞栓症における浸潤性・小集簇性癌細胞の血栓内局在と血栓関連因子の発現
3. 学会等名 第45回日本血栓止血学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 魏 峻洸、桑原 彩、松田俊太郎、前川 和也、盛口 清香、佐藤 勇一郎、浅田 祐士郎、山下 篤
2. 発表標題 癌関連静脈血栓塞栓の病理学的特徴
3. 学会等名 第112回日本病理学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 魏 峻洸
2. 発表標題 癌関連静脈血栓塞栓症の病理
3. 学会等名 第54回日本動脈硬化学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 魏 峻洸
2. 発表標題 癌関連静脈血栓塞栓症： 深部静脈血栓と肺血栓塞栓の病理
3. 学会等名 第5回日本腫瘍循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 魏 峻洸
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学術集会 学術推進委員会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 魏 峻洸、佐藤勇一郎、山下 篤、阿萬 紫、前川和也、中村恵理子、大栗伸行、浅田祐士郎。
2. 発表標題 卵巣癌における組織因子発現および腫瘍浸潤リンパ球と静脈血栓塞栓症との関連。
3. 学会等名 第43回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

宮崎大学医学部病理学講座構造機能病態学分野のHP  
<http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/home/pathophysiology/works/2021-2/>

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
---------	---------