

がん関連血栓症の原因探索と 予知マーカーの開発に関する研究

[1] 組織

代表者：南 学

(京都大学医学部附属病院)

対応者：堀内 久徳

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

山下 侑吾

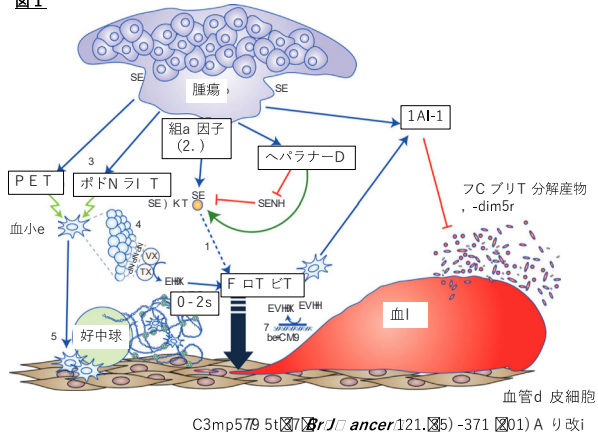
(京都大学医学部附属病院)

研究費：物件費 20 万円

[2] 研究経過

様々ながんにおいて、深部静脈血栓・肺塞栓など静脈血栓塞栓症 (VTE) や脳梗塞・心筋梗塞などの動脈血栓症がしばしば合併する。血栓症はまた、血管新生阻害薬などがん分子標的薬の重大な副作用の一つである。これらがん関連血栓症は、患者の生命予後や QOL に大きな負の影響を与える。しかしながら、がんやがん治療に伴う血栓の発症メカニズムや、血栓症を発症しやすい臨床状況・予知マーカーはほとんど解明されていない。近年、可溶性フィブリンモノマー複合体や好中球 extracellular trap (NETs)、Protein S-K196E 変異など新規の血栓・止血指標が明らかにされているが、これらとがん関連血栓との関連を体系的に評価した研究は行われていない。

図 1



C3mp579 5t(7)Br J cancer 121. (5) -371 (201) A 改i

我々は、がん関連血栓症発症の分子メカニズムや予知マーカーを明らかにし、がん治療の最適化に貢献することを目的として本研究を行った。

令和 2 年度は COVID-19 感染拡大ため、実験は制約があったが、代表者と分担者は、隔月に 1 度程度の割合で研究打合せを行い、腫瘍症例で上昇が見込まれる因子の測定準備を進めた。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

VWF 因子関連指標、ADAMTS13 活性等の測定法の改良に努めた、さらに多くの血栓止血関連因子の測定を可能とするための整備を進めた。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究は学外研究者との交流が飛躍的に活性化し、東北大学、京都大学を含む国内 7 主要アカデミアによる共同前向きレジストリー研究（「がんとがん治療に伴う血栓症の原因探索と予知マーカーの開発に関する研究 (CATCH-J Study; Study of exploration of the cause of cancer- and cancer therapy-associated thrombosis and development of its predicting markers)」プロジェクトに発展した。今後、我が国独自のがん関連血栓症のデータベース構築や、予知マーカーやリスクスコアを確立することで、がん患者に伴う血栓症予防法構築に寄与することが期待されている。

[4] 成果資料

- Hayashi K, Kataoka H, Minami M, et al. (11 人中 3 番目): Association of Zinc Administration With Growth Suppression of Intracranial Aneurysms via Induction of A20. *J Neurosurg* 2020 Mar 27;1-7.
- Suthamwong P, Minami M, et al. (7 人中 2 番目): Administration of mulberry leaves maintains pancreatic β -cell mass in obese/type 2 diabetes mellitus mouse model. *BMC Complement Med Ther* 2020. 20:136.

3. Yasui-Kato M, Patlada S, Yokode M, Kamei K, Minami M: EP4 signalling is essential for controlling islet inflammation by causing a shift in macrophage polarization in obesity/type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2020 17:1479164120945675.
4. Miyata T, Minami M, et al. (9 人中 2 番目): Osteoprotegerin Prevents Intracranial Aneurysm Progression by Promoting Collagen Biosynthesis and Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation. *J Am Heart Assoc* 2020. 9(17):e015731.
5. Nagata M, Minami M, et al. (11 人中 2 番目): Calcium-Binding Protein S100A4 Is Upregulated in Carotid Atherosclerotic Plaques and Contributes to Expansive Remodeling. *J Am Heart Assoc* 2020. 9(18):e016128.
6. Oi M, Yamashita Y, et al. (29 人中 2 番目): D-dimer levels at diagnosis and long-term clinical outcomes in venous thromboembolism: from the COMMAND VTE Registry. *J Thromb Thrombolysis* 2020. 49(4):551-561.
7. Yamashita Y, et al. (29 人中 1 番目): Usefulness of Simplified Pulmonary Embolism Severity Index Score for Identification of Patients With Low-Risk Pulmonary Embolism and Active Cancer: From the COMMAND VTE Registry. *Chest* 2020. 157(3):636-644.
8. Yoshikawa Y, Yamashita Y, et al. (30 人中 2 番目): Effect of Statins on Recurrent Venous Thromboembolism. *Am J Cardiol* 2020. 125(2):189-197.
9. Nishimoto Y, Yamashita Y, et al. (18 人中 2 番目): Validation of the VTE-BLEED score's long-term performance for major bleeding in patients with venous thromboembolisms. *J Thromb Haemost* 2020. 18(3):624-632.
10. Yamashita Y, et al. (8 人中 1 番目): Temporal Trends in the Practice Pattern for Venous Thromboembolism in Japan: Insight From JROAD-DPC. *J Am Heart Assoc* 2020. 9(2):e014582.
11. Tsuyuki Y, Yamashita Y, et al. (12 人中 2 番目): Renal dysfunction and long-term clinical outcomes in patients with venous thromboembolism. *Thromb Res* 2020. 187:39-47.
12. Nishimoto Y, Yamashita Y, et al. (30 人中 2 番目): Predictive ability of modified Ottawa score for recurrence in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Thromb Res* 2020. 191:66-75.
13. Takase T, Iwanaga Y, Yamashita Y, et al. (18 人中 3 番目): Long-term effects of non-retrieved inferior vena cava filters on recurrences of venous thromboembolism in cancer and non-cancer patients. *Eur J Intern Med* 2020. 82:S0953-6205(20)30347-2.
14. Nishimoto Y, Yamashita Y, et al. (30 人中 2 番目): Risk Factors for Major Bleeding During Anticoagulation Therapy in Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *Circ J* 2020. 23:84(11):2006-2014.
15. Seko Y, Kato T, Morimoto T, Yaku H, Inuzuka Y, Tamaki Y, Ozasa N, Shiba M, Yamamoto E, Yoshikawa Y, Yamashita Y, et al. (27 人中 11 番目): Association between body mass index and prognosis of patients hospitalized with heart failure. *Sci Rep* 2020. 10(1):16663.