

## 癌関連静脈血栓塞栓症の病理と病態

### [1] 組織

代表者：山下 篤

(宮崎大学医学部病理学講座)

対応者：堀内 久徳

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

魏 峻光 (宮崎大学医学部病理学講座)

研究費：物件費 13 万 0 千円，旅費 0 千円

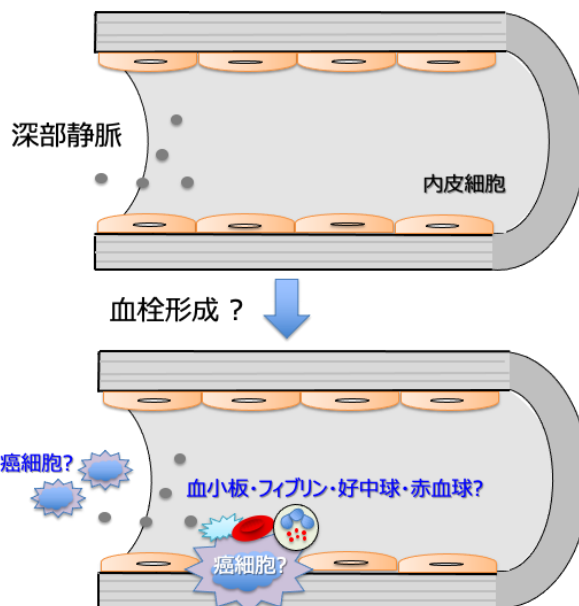
### [2] 研究経過

悪性腫瘍を有する症例（担癌症例）においては、血栓傾向になることが知られており、癌関連血栓症として概念化されている。担癌症例の 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。このため癌関連血栓症の発症機序の解明は喫緊の課題となっている。

癌関連血栓症の発症機序に関して、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、これまでの培養細胞や動物モデルを用いた基礎研究から、悪性腫瘍の原発巣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。しかし、癌関連血栓症の血栓形成において、癌細胞の直接的関与を証明した病理病態的研究は報告されていない（図）。

申請者らはこれまでに静脈血栓塞栓症の剖検例の検討、静脈血栓の経過時間に伴う組成変化、新鮮血栓の検出に有用な非侵襲的な画像診断技術の開発などを報告してきた。また婦人科癌を用いた検討で組織因子や血小板活性化作用を持つポドプラニンの発現の程度が組織型により異なること、浸潤リンパ球数が血栓症発症に関連することから、癌関連血栓症の発症リスクを原発巣で予測しうる可能性が示唆された。

本共同研究では、近年ますますその重要性を増している癌関連静脈血栓や肺血栓塞栓の病理を明らかにすることを目的として研究を行った。



以下、研究活動状況の概要を記す。

本年度は上皮性悪性腫瘍である癌に注目し、担癌解剖症例（79 例）の静脈血栓と肺血栓塞栓の病理所見を比較した。血栓中の癌細胞の有無を検討し、癌細胞および非癌細胞における血栓性因子（組織因子、ポドプラニン、線溶系因子）の発現を検討した。なお、本共同研究を行うにあたり、2 ヶ月に一度、計 6 回の Web 会議を継続した。

### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず第 1 に、組織学的検討では悪性リンパ腫や骨髄系腫瘍を除く上皮性悪性腫瘍である癌に注目した。癌関連静脈血栓塞栓のヘマトキシリンエオジン染色標本(n=79)で病理所見を検討した。静脈血栓塞栓、深部静脈血栓、肺血栓塞栓の 27% に癌細胞が存在した。癌細胞は①静脈周囲からの浸潤もしくは②癌細胞の小集団として血栓内に存在した。①の浸潤による血栓形成は深部静脈血栓の 70%、肺血栓塞栓の 30% に、②の癌細胞小集団は深部静脈血栓の 30%、肺血栓塞栓の 70% に認められた。上皮細胞指標であるサイトケラチンの免疫組織化学で癌細胞面積の中央値

は 13%で深部静脈血栓と肺血栓塞栓で差を認めなかった。細胞内物質により血小板凝集や血液凝固反応が促されるため腫瘍の壊死を評価した。深部静脈血栓、肺血栓塞栓の 40%に腫瘍細胞の壊死を認め、壊死により崩壊した細胞質成分と核成分は血栓成分に取り囲まれていた。

第2に、血栓内癌細胞における血栓性因子の発現を検討した。上皮性腫瘍を対象とし (n=25, 造血器腫瘍を除く) 血栓内癌細胞における組織因子 (血液凝固の開始因子)、ポドプラニン (血小板凝集因子)、組織プラスミノゲン活性化因子 (tPA、線溶因子)、プラスミノゲン活性化因子阻害物 1 (PAI1、抗線溶因子) の発現を免疫組織化学で検討した。血栓内癌細胞の 76%に組織因子、44%にポドプラニン、36%に tPA の発現を認めたが、PAI1 の発現は 20%のみであった。組織因子は腺癌や扁平上皮癌の 75%に発現していたが、ポドプラニンは扁平上皮癌で常に発現しており、腺癌では 40%であった。tPA 発現は腺癌の 40%に認めた。よって、癌腫による血小板凝集や血液凝固反応への影響が異なることや、血栓形成のみならず血栓溶解への関与が示唆された。

第3に、組織因子やポドプラニンは非腫瘍細胞での発現が報告されているため、非腫瘍細胞であるマクロファージや線維芽細胞での発現を検討した。蛍光二重染色でマクロファージの一部に組織因子やポドプラニンを発現する細胞を認め、それらは主に器質化領域に局在した。そのため、血栓形成よりも血栓形成後の器質化反応に関与していることが示唆された。組織因子発現マクロファージは非癌症例の血栓塞栓と比して癌関連血栓塞栓で高頻度に認めたが、ポドプラニン発現マクロファージの頻度に差を認めなかった。

### (3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究により、学外研究者との交流が飛躍的に活性化した。本共同研究で明らかにしようとしている研究成果は、癌関連静脈血栓塞栓症の予防や治療法の開発に結びつくと考えられ、今後の発展が期待される。

## [4] 成果資料

(1) 魏 峻洸、山下 篤. 癌関連静脈血栓塞栓症の病理 (シンポジウム). 第 54 回日本動脈硬化学会総会. 久留米 (2022)

(2) 魏 峻洸. 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 (スポンサードシンポジウム). 第 5 回日本腫瘍循環器学会学術集会. 東京 (2022)

(3) 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; 43: 146-159.