

第26回 日本血管病理研究会

会 期：2021年11月27日(土)
 開催形式：ハイブリッド開催
 会 場：宮崎観光ホテル 初雁2F
 当番世話人：浅田祐士郎（宮崎大学医学部病理学講座 構造機能病態学分野）

特別講演

座長：浅田祐士郎（宮崎大学医学部病理学講座 構造機能病態学分野）

血管新生の生体力学的制御機構

宮崎大学医学部機能制御学講座 血管動態生化学分野
 西山功一

血管新生は、既存の血管から新たな血管が増生する生体反応で、組織・器官の形成から病態形成まで様々な場で生じる。血管新生においては、血管内皮細胞と傍血管ペリサイトが協調して、管腔を持つ樹状構造を巧妙につくる。そこでは、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）に反応して、チップ内皮細胞が細胞外基質にまず浸潤し、それをストーク細胞が追隨することで血管は伸長する。我々は、血管新生における内皮細胞集団の運動は、これまでの想定以上に極めて動的かつ複雑であることを示した¹⁾。そこでは、内皮細胞は前に後ろに進みながら、常にお互いが混ざり合うように動いていた。さらに、その複雑な運動は、個々の細胞の確率的な動きが、細胞間相互作用によって制御され生じていることが分かった²⁾。また、低分子量Gタンパク RhoJは、内皮細胞の前後の動きの制御に重要であることを同定した³⁾。最近では、マイクロ流路デバイスを使って、血流存在下の血管新生を模倣する実験系を確立し、血流による力学刺激が血管新生の内皮細胞運動にどのように影響を与えているのか検討を行っている。本研究会では、我々がこれまで明らかにしてきた血管新生を行う内皮細胞の集団運動様態とその制御メカニズムを概説した後、最近見出した、血流圧が血管新生を抑制する新たな生体力学的制御機構を紹介したい。

文 献

1) Arima S, Nishiyama K, Ko T, et al: Angiogenic morphogen-

esis driven by dynamic and heterogeneous collective endothelial cell movement. *Development* 2011; **138**: 4763–4776

2) Sugihara K, Nishiyama K, Fukuhara S, et al: Autonomy and non-autonomy of angiogenic cell movements revealed by experiment-driven mathematical modeling. *Cell Rep* 2015; **13**: 1814–1827

3) Fukushima Y, Nishiyama K, Kataoka H, et al: RhoJ integrates attractive and repulsive cues in directional migration of endothelial cells. *EMBO J* 2020; **39**: e102930

セッション1

座長：宮崎龍彦（岐阜大学医学部附属病院病理部 病理診断科）

1-1. ANCA関連血管炎におけるCD47・エフェロサイトーシスの役割

¹北海道大学大学院医学研究科免疫代謝内科学分野, ²北海道大学大学院医学研究科分子病理学分野, ³北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野

麻生里佳¹, 中沢大悟¹, 三好敦子¹, 上田雄翔¹, 西尾妙織¹, 外丸詩野², 石津明洋³, 渥美達也¹

【目的】 ANCA関連血管炎（AAV）の病態形成には好中球細胞外トラップ（NETs）が中心的役割を担い、好中球はNETs形成と共に細胞死に至る。マクロファージによる死細胞の貪食であるエフェロサイトーシスは“don't eat me”シグナルであるCD47により制御される。本研究ではNETsがCD47を高発現し、エフェロサイトーシスから免れ血管炎病態を増悪させると仮説を立てた。【方法】 AAV患者の腎生検標本に免疫染色を行いCD47発現を評価した。*In vitro*実験では、ANCA誘導NETsのCD47発現を蛍光顕微鏡、flow cytometryで検証した。さらにマクロファージとNETsを共培養しタイムラプス撮影を行い、抗CD47抗体の有無で貪食率を評価した。【結果】 AAV患者の腎組織でCD47が高発現していた。*In*

in vitro 実験ではNETsのCD47発現亢進を確認した。貪食実験でNETsは貪食から免れていたが、抗CD47抗体により貪食率が上昇した。【考察】NETsはCD47を高発現しエフェロサイトシスから免れていた。抗CD47抗体によりNETsが除去されAAVが改善する可能性がある。

1-2. 胸部大動脈瘤および冠動脈瘤を呈したIgG4関連疾患の一例

¹山口大学大学院医学系研究科病理形態学講座, ²山口大学大学院医学系研究科基礎検査学, ³山口大学大学院医学系研究科器官病態外科学講座

田中 瑛¹, 河野裕夫², 藏澄宏之³, 鈴木 亮³, 濱野公一³, 池田栄二¹

1-3. 川崎病類似血管炎マウスモデルにおけるSyk阻害薬の有効性について

¹東邦大学医療センター大橋病院病理診断科, ²東京薬科大学薬学部 薬学教育推進センター

浅川奈々絵¹, 大原関利章¹, 牧野治樹¹, 横内 幸¹, 三浦典子², 大野尚仁², 高橋 啓¹

【背景】近年川崎病において自然免疫系の病態への関与が注目されている。カンジダ・アルビカンス細胞壁由来糖蛋白を用いた川崎病類似血管炎マウスモデルでは、自然免疫受容体を介したDectin-2-Syk-CARD9経路が血管炎発症に関与する。現在、数種類のSyk阻害薬が知られており、これらは新たな血管炎治療薬の候補となる可能性がある。【目的】川崎病血管炎類似マウスモデルにおけるSyk阻害薬による血管炎抑制効果を明らかにする。【材料・方法】血管炎誘発物質200 μ g/日をマウス(DBA/2, 4週齢, 雄性)に連続5日間, 腹腔内投与し, 投与終了後1, 2, 3週間(1w, 2w, 3w)で犠牲死させた。Syk阻害薬は血管炎誘導翌日より1日1回, 連日腹腔内投与した。既報に従い汎血管炎発生率, 炎症スコア, 炎症範囲を各治療群と非治療群とで比較した。【結果】対照群と比較し, 汎血管炎発生率, 炎症スコア, 炎症範囲はいずれも治療群の1~3w群で有意に減少した。【考察】Syk阻害薬は川崎病血管炎マウスモデルの血管炎発症を強力に抑制し, 血管炎に対する新規治療薬の一候補となり得る可能性が示唆された。

1-4. 結節性多発動脈炎と皮膚動脈炎の皮膚生検画像の人工知能による鑑別

¹北海道大学医学部保健学科検査技術科学専攻, ²北海道大学大学院保健科学研究院医用生体理工学分野, ³北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野, ⁴北海道大学大学院医学研究院分子病理学教室, ⁵東北医科薬科大学医学部皮膚科学教室

柏 航¹, 加藤千恵次², 西端友香³, 益田紗季子³, 外丸詩野⁴, 川上民裕⁵, 石津明洋^{3*} (*発表者)

【目的】従来、皮膚生検組織所見から結節性多発動脈炎(PAN)と皮膚動脈炎(CA)を鑑別するのは困難とされてきた。これに対し、人工知能(AI)は約96%の確度で両者を鑑別したことを前回の本研究会で報告した。今回は、AIが画像のどのような特徴を読み取り、両者を鑑別したかを知ることを目的とした。【方法】対象とした20枚のPANの画像から5001枚, 100枚のCAの画像から3600枚の切り抜き画像を得た。それらを無作為に8:2に分割し, Training画像とTest画像に分割した。Augmentationを行ったTraining画像をAI(Resnet50アーキテクチャー)に入力し, 学習させた。学習済みAIにTest画像を入力し, 鑑別を行わせ, 確度を評価した。また, 学習済みAIにPANとCAの画像を入力し, Gradient-weighted Class Activation Mapping(Grad-CAM)を行い, 両者の鑑別根拠を可視化した。【結果】Test画像に対するAIの鑑別確度は99.7%であった。Grad-CAMでは, 罹患血管そのものよりも罹患血管周囲の浸潤炎症細胞や結合組織がヒートマップ表示された。【考察】罹患血管そのものよりも, 罹患血管周囲の浸潤炎症細胞や結合組織がPANとCAの鑑別根拠になる可能性が示唆された。

セッション2

座長：池田栄二(山口大学大学院医学系研究科 病理形態学講座)

2-1. 異なる経過を辿ったpulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM)の3症例

¹国立循環器病研究センター・病理部, ²国立循環器病研究センター・肺循環科, ³福井大学医学部附属病院・循

環器内科, ⁴東北医科薬科大学病院・循環器内科, ⁵北摂総合病院・病理診断科

雨宮 妃¹, 青山大雪^{2,3}, 佐藤友啓², 福井重文^{2,4}, 大郷恵子¹, 池田善彦¹, 松本 学¹, 大郷 剛², 植田初江^{1,5}, 畠山金太¹

【背景】肺腫瘍血栓性微小血管症 (pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: PTTM) は肺動脈の微小腫瘍血栓により肺高血圧をきたす極めて予後不良な病態であり, 非特異的な所見を呈しながら急速進行性かつ治療抵抗性の肺高血圧から肺性心に至るため生前診断が困難な疾患である。【症例】①急性肺高血圧症で入院し生前には原発巣不明で剖検にて原発巣が解明された1例, ②剖検にて原発巣が不明であった1例, 及び③生前診断がなされ原発癌に対する治療介入により救命できた1例を提示する。(表1)【考察】原因不明の肺高血圧の鑑別としてPTTMを考慮し, 診断や原発癌への治療介入が得られた症例を経験した。本発表では, 異なる経過を辿ったPTTM症例について病理学的所見に文献的考察を加えて報告する。

2-2. Post-mortem kidney histopathological analysis in 94 patients with COVID-19 in Germany reveals high frequency of myoglobinuria

¹ Institute of Pharmacology, BPC-Marburg, Fachbereich Medizin, Philipps-Universität Marburg, Marburg, Germany, ² University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Center for Internal Medicine III. Medical Clinic and Polyclinic, Hamburg, Ger-

many, ³ University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Center for Anesthesiology and Intensive Care Medicine Department of Intensive Care Medicine, Hamburg, Germany, ⁴ University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Center for Diagnostics Institute of Legal Medicine, Hamburg, Germany, ⁵ University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Nephropathology Section, Institute of Pathology, Hamburg, Germany, ⁶ Pathology Division, Gifu University Hospital, Gifu University Graduate School of Medicine

Kazuhiro Kobayashi^{1,5}, Maximilian Seidl², Faeq Husain-Syed², Mercedes Noriega², Tobias Huber², Victor Puelles², Hermann-Josef Gröne¹, Dominic Wichmann³, Jan Sperhake⁴, Tatsuhiko Miyazaki⁶, Thorsten Wiech⁵

2-3. 剖検例のDES留置後内膜, また培養平滑筋細胞にrapamycin添加後の, Calponin発現の上昇

¹東京医科大学・分子病理学, ²東京医科大学・人体病理学

倉田 厚¹, 原田裕一郎¹, 藤田浩司¹, 大野慎一郎¹, 高梨正勝¹, 長尾俊孝², 黒田雅彦¹

【目的】血管内膜平滑筋は一様に未熟と考えられているが, 我々はh-Caldesmon発現を指標として, その分化成熟の差異を報告してきた。特に薬剤溶出性ステント (drug-eluting stent; DES) 留置後に, 平滑筋増殖抑制のみならずその分化が生じることを前回報告した。今回, 別の分化マーカー Calponinを指標としてその検証を行った。【方法】剖検例冠動脈内膜のSMA陽性平滑筋のうち

表1 異なる経過を辿ったpulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) の3症例

	症例①	症例②	症例③
年齢	60代	60代	30代
性別	男性	男性	女性
主訴	呼吸困難	呼吸困難	呼吸困難
既往歴	胃潰瘍 (20年前)	胃癌 (20年前)	なし
肺動脈圧, mmHg	65/33 (45)	93/50 (61)	68/40 (52)
初回臨床診断名	急性肺動脈血栓塞栓症	CTEPH	肺サルコイドーシス
治療内容 (当院)	人工呼吸器	人工呼吸器, PCPS	人工呼吸器, PCPS
組織診断	印環細胞癌 (剖検)	腺癌 (細胞診: 心嚢液)	腺癌, ROS1陽性 (鎖骨下リンパ節生検)
原発癌	胃癌	不明	肺癌
原発巣への治療介入	なし	なし	化学療法 (分子標的薬)
転帰	死亡 (剖検)	死亡 (剖検)	生存 (3.5年)
発症から死亡までの期間	約10日	約40日	—

のCalponin陽性比率が、ステント留置部で非留置部に比して高まるかを、DES留置後症例5例とBare Metal Stent (BMS)留置後症例4例とで比較した。また、冠動脈平滑筋培養細胞にDESの薬剤2剤を各々添加してCalponin蛋白の発現変動を検討した。【結果】DES留置部では非留置部に比較して、内膜のCalponin陽性比率が上昇したが、BMS留置部では非留置部とほぼ不変であった。冠動脈平滑筋細胞にrapamycin添加後はCalponin発現が上昇したがpaclitaxelを添加しても変化が無かった。【考察】DES留置後はrapamycinにより内膜平滑筋が分化すると示唆された。

2-4. グルタミンは血管平滑筋細胞の凝固活性に関与する

¹宮崎大学医学部病理学講座構造機能病態学分野, ²宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学分野
山下 篤¹, 小山彰平², 松浦祐之介², 前川和也¹, 海北幸一², 浅田祐士郎¹

【目的】代謝センサーであるmTOR (mammalian target

of rapamycin) を抑制するエベロリムス溶出ステント (EES) はステント血栓症のリスクが低い。本研究では、血管壁細胞の代謝変化と血栓性の関連を明らかにする。【方法】家兎腸骨動脈にベアメタルステント (BMS) とEESを留置し形態学的解析とメタボローム解析を行った。ヒト冠動脈平滑筋細胞で血液凝固の組織因子発現におけるエベロリムスとグルタミンの影響を検討した。【結果】EES留置血管はBMSと比較して、内膜面積、平滑筋細胞面積が小さく、組織因子発現が低下した。EES留置により代謝変化が生じており、特にアミノ酸代謝産物がEES留置血管で増加した。代謝変動が大きく、血管壁に豊富に存在したグルタミンに注目した。培養ヒト冠動脈平滑筋細胞ではエベロリムス投与により細胞内グルタミン濃度が増加、組織因子発現は抑制された。グルタミン投与により細胞内グルタミン濃度は増加、組織因子発現は抑制されたがmTOR経路は活性化した。【考察】グルタミンはmTOR経路非依存性の組織因子発現低下を介して血管平滑筋細胞の血栓性に影響すると考えられた。