

## NEWS RELEASE

## 難病の原因を解明

## ~難治性血管奇形の発生起源と低酸素シグナル伝達機構の解明~

- 原因不明で指定難病である難治性血管奇形、リンパ管奇形の原因を解明
- PIK3CA 変異を背景に、胚発生段階での細胞起源が難治性血管奇形の病態形成に寄与することを解明
- 単一細胞 RNA-seq 解析により、低酸素状態下での Vegf-A 上昇を伴うシグナル伝達経路が活性化されることを確認
- HIF-1 $\alpha$  および Vegf-A 阻害による奇形血管の進展抑制が示され、今後の治療標的として期待される

## 【概要】

三重大学・大阪大学・慶應義塾大学・国立循環器病研究センター・神奈川県立こども医療センターの共同研究グループは、PIK3CA(H1047R)遺伝子変異によって生じる難治性血管奇形について、胚発生段階の細胞起源が病変の発生部位を決定することと、正常な酸素分圧下でも以上に活性化した低酸素シグナル伝達が本病態の形成に深く関わることを明らかにいたしました。

本研究では、マウスを用いて単一細胞 RNA-seq や分子解析を実施し、HIF-1 $\alpha$  などの低酸素誘導因子に関連する遺伝子の発現が上昇し、その刺激に応じて血管やリンパ管の増殖を促進する Vegf-A などの脈管増殖因子が増加することが明らかになりました。さらに、ヒト患者検体においても、マウスモデルと同様に VEGF-A や HIF-1 $\alpha$  が過剰に産生されることが確認されました。マウスモデルで HIF-1 $\alpha$  や Vegf-A を抑制する薬剤の投与により、血管・リンパ管奇形の進行が有意に抑えられる可能性が示唆されました。

## 【背景】

脈管奇形は先天性疾患の一つで、特に顔や首の周辺に多く見られ、治療が難しい病気に分類されます。血管奇形やリンパ管奇形を含む脈管奇形では、PIK3CA 遺伝子の変異が主な原因の一つとして注目されておりますが、現行の治療法では十分な効果が得られないケースも多く、新たな治療法の開発が世界中で模索されています。

これまでの研究では、病変が形成された後のマウスモデルやヒト細胞を用いて病態メカニズムが解明されてきましたが、ヒトにおける病態との直接的な関係は十分に明らかにされておりました。そこで本研究では、胚発生時の細胞由来に着目し、難治性脈管奇形の病変が形成される初期段階でのシグナル変動を捉えることで、その発生機序を解明することを目指しました。

## 【研究内容】

本研究では、以下の3点について解析を行いました。

## 1. 【胚発生時の細胞起源の解明】

マウスを用いた実験により、PIK3CAH1047R 変異が特定の胚細胞系列で発現することで、特に治療の難しい頭頸部に見られる難治性脈管奇形(指定難病)が再現されることが確認されました。

## 2. 【低酸素シグナル伝達の活性化】

単一細胞 RNA-seq 解析の結果、通常の酸素分圧下でも、HIF-1 $\alpha$  の安定化や Vegf-A などの増殖因子の発現が顕著に増加していることが明らかになりました。

### 3. 【治療標的としての HIF-1 $\alpha$ ・Vegf-A 阻害】

マウスモデルにおいて、HIF-1 $\alpha$  や Vegf-A を抑制する薬剤を投与すると、奇形脈管の形成が大幅に抑えられることが実証され、これらの分子が新たな治療標的となる可能性が示唆されました。

### 【今後の展望】

本研究の成果は、難治性脈管奇形の根本原因となる分子レベルの仕組みを明らかにし、抗腫瘍薬としてすでに臨床応用されている HIF-1 $\alpha$  や Vegf-A 阻害薬が脈管奇形にも応用できることが期待されます。また、胚発生時の細胞由来に関する知見は、脈管奇形全体の病気の仕組みやなぜ頭頸部領域に脈管奇形が生じやすいのか病態の解剖学的指向性を説明する大きな手がかりとなると考えられます。

### 【用語解説】

・PIK3CA 変異:PIK3CA は、細胞が成長したり血管が正常に形成されるために必要なシグナルを伝える遺伝子ですが、その変異はこのシグナルの働きを乱し、脈管の正常な発生や維持に影響を及ぼします。本遺伝子変異はリンパ管奇形や静脈奇形で最も多く検出される変異です。

・低酸素シグナル伝達:通常、細胞は十分な酸素がある状態で働いていますが、酸素が不足すると HIF-1 $\alpha$  などのたんぱく質が活性化されます。このたんぱく質が働くことで、細胞は特定の遺伝子の発現を促進し、酸素不足に対応しようとする仕組みです。本疾病では酸素が十分にある状態でも異常に低酸素シグナルが活性化していることがわかりました。

・細胞系譜:胚が成長する過程で、どの細胞がどのような働きを持つ細胞に変わっていくか、その分化経路や起源を追跡する方法を指します。これにより、体の各部位がどの細胞からできているのかが理解できます。

・指定難病:治療法が確立されておらず、患者さんが長期にわたって治療やサポートを必要とする病気のことをいいます。脈管奇形では特に頭頸部領域に生じるものが難病に指定されています。

### 【論文情報】

掲載誌: EMBO Molecular Medicine

掲載日: 日本時間 2025 年 4 月 16 日 9 時

DOI: 10.1038/s44321-025-00235-1

論文タイトル:Embryological Cellular Origins and Hypoxia-Mediated Mechanisms in PIK3CA

-Driven Refractory Vascular Malformations

著者: Sota Torii (三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学)

Keiki Nagaharu (三重大学大学院医学系研究科 血液腫瘍学)

Nanako Nakanishi (三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学)

Hidehito Usui (神奈川県立こども医療センター 外科)

Yumiko Hori (大阪大学大学院医学系研究科病態病理学/国立病院機構大阪医療センター臨床検査科)

Katsutoshi Hirose (大阪大学大学院歯学研究科 顎顔面口腔病理学講座)

Satoru Toyosawa (大阪大学大学院歯学研究科 顎顔面口腔病理学講座)

Eiichi Morii (大阪大学大学院医学系研究科病態病理学)

Mitsunaga Narushima (三重大学大学院医学系研究科 形成外科学)

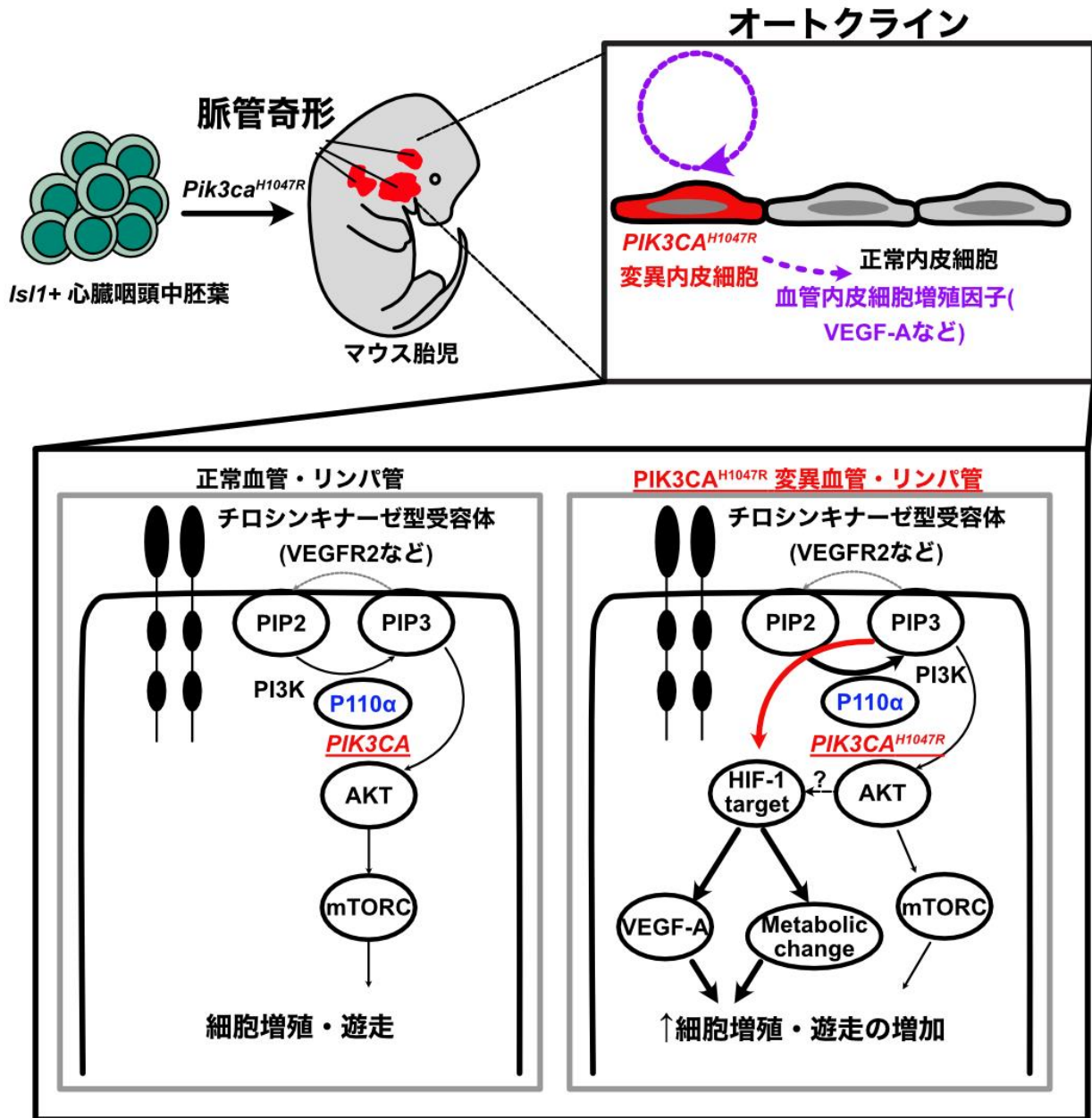
Yoshiaki Kubota (慶應義塾大学医学部 解剖学)

Osamu Nakagawa (国立循環器病研究センター 分子生理部)

Kyoko Imanaka-Yoshida (三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学)

Kazuaki Maruyama (三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学)

概要図: Pik3ca 変異により内皮細胞自身から VEGF-A などの内皮細胞増殖因子が分泌されるようになり、自分自身や周囲の細胞の増殖を促進する。そのため異常な脈管が形成される。



#### 【謝辞】

本研究は、丸山和晃への以下の各助成により実施いたしました。各機関からのご支援に深く感謝申し上げます。

- ・日本学術振興会 科学研究費助成事業(JP20K17072, JP23K15949)
- ・日本応用酵素協会 Vascular Biology Innovation(VBIC 研究助成金)
- ・公益財団法人 先進医薬研究振興財団 若手研究者助成
- ・公益財団法人 武田科学振興財団 医学系研究継続助成(基礎)
- ・公益財団法人 金原一郎医学医療振興財団 第39回基礎医学医療研究助成金
- ・三重大学 生命の駅伝がん研究 奨励賞
- ・公益財団法人 日立財団 第55回倉田奨励金

- ・公益財団法人 難病医学研究財団 医学研究奨励助成事業
- ・公益財団法人 持田記念医学薬学振興財団 研究助成金
- ・国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED, 22jm0610079h0001)
- ・三重大学 研究促進・大学院改革に係る研究助成事業(分野横断的な共同研究支援事業)
- ・公益財団法人 テルモ生命科学振興財団 研究助成
- ・公益財団法人 住友財団 基礎科学研究助成

<本件に関するお問合せ>

三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学 研究科内講師

丸山 和晃

TEL:059-231-5009

E-mail:k.maruyama0608@gmail.com