

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））
難治性血管腫・血管奇形についての調査研究班患者実態調査および治療法の研究

分担研究報告書

血管腫・血管奇形の病理学的検討

研究分担者 森井英一 大阪大学医学系研究科病態病理学 教授

研究要旨

血管病変を奇形か腫瘍かに大別するISSVA分類に基づく診断は、治療に直結する診断である。ところが、病理診断において未だにISSVA分類は完全には浸透していない。そこで、病理分野におけるISSVA分類に基づく症例診断をすすめるために、全国から血管奇形・血管腫病変のコンサルテーションを受け付けることで、ISSVA分類の浸透を図った。また、血管の増殖や分化は複雑な因子のネットワークによって制御されていることが予想されるが、血管奇形を合併する症候群の責任遺伝子の一つであることがわかっている因子であるAGGF1について、多数の血管奇形・血管腫病変を用いて免疫組織化学的に解析した。その結果、定常状態にある完成した血管奇形では発現はみられず、肉芽組織のような血管新生のさかんな組織で発現していることがわかった。

A．研究目的

血管腫・血管奇形は血管そのものが奇形性に、あるいは腫瘍性に増殖する病変であり、過去には海綿状血管腫や単純性血管腫など多くの病名で呼ばれていた。ISSVA分類は、様々な名称の混在していた病変を、問題となっている血管内皮の性状により分類しなおしたものである。本分類では、問題となっている病変を大きく奇形と腫瘍にわけ、さらに静脈性か毛細血管性か動脈性かといった名称をつける。この分類は、治療に直結するため、実地臨床において重要な意義がある。ところが、病理診断は治療方針を決定づける診断であるにも関わらず、いまだに病理医の世界ではISSVA分類は一般的には使われていない。

本研究の目的の一つは、現在病理医が用いている診断名とISSVA分類における診断名との対応を検討すること、さらにISSVA分類の病理診断における浸透を図ることである。また、血管の制御には多くの因子が関与していることが予想されるが、血管奇形を合

併する症候群の原因遺伝子の一つであるAGGF1の機能解析を臨床検体により行うことも目的とする。

B．研究方法

病理診断が下されている血管腫・血管奇形症例を再度見直し、免疫染色や特殊染色を行い、ISSVA分類に基づいた診断を行う。全国より血管腫・血管奇形症例の病理診断に関するコンサルテーションを受ける。さらに、これまで血管腫・血管奇形と診断された症例で、同意を得られたものについて、AGGF1蛋白質の発現を免疫染色にて検討する。

（倫理面への配慮）

血管腫・血管奇形と診断された症例について、研究目的で病理標本を利用することについて、大阪大学医学部倫理委員会で承認された様式に基づいて説明し、同意を得ている。

C．研究結果

過去に診断された診断名で、海綿状血管腫と診断された症例は、免疫染色、特殊染色を行って再検討した結果、大半が静脈奇形であった。また、毛細血管腫と診断された症例は毛細血管奇形であった。過去にはHE染色のみで診断していたが、今回、免疫染色を組み合わせることにより、リンパ管成分が混在する症例がみられた。

全国より診断困難症例についてのコンサルテーションを受けたが、全体の50%が血管腫であった。内訳は、先天性血管腫、乳児血管腫、カポジ肉腫様血管内皮腫が同数であった。これに対し、血管奇形は33%で、リンパ管奇形と動静脈奇形が同数であった。また、血管系とは関係のない軟部腫瘍であった症例もある。

血管奇形も合併することが知られているKlippel-Trenauney症候群の原因遺伝子の一つとして知られているAGGF1について、様々な血管病変で発現解析を行い、ISSVA分類で腫瘍とされている疾患についての発現がないこと、血管奇形でも内皮細胞の増殖がみられない部分では発現していないこと、肉芽のような新生血管の内皮細胞では強い発現を示すことを見出した。また同時に、マスト細胞でも強い発現がみられることもわかった。

D . 考察

ISSVA分類により再度病変を見直してみたが、その際に用いた免疫染色により、これまで毛細血管と認識されていた脈管の中にリンパ管が混在していることがわかった。HE染色のみで診断していることが過去は多かったが、免疫染色や特殊染色を組み合わせることが重要であることが示唆された。

コンサルテーションを受けることにより、診断名にISSVA分類に基づく診断がつくことになり、ISSVA分類の浸透の一助になるものと考えられる。また、血管奇形や血管腫と考えられていた症例の中には他の血管系とは異なる軟部腫瘍もあったことより、コンサルテーションの重要性が示された。

AGGF1蛋白質がマスト細胞に発現していることの報告はない。マスト細胞では、様々な血管新生因子が発現していることが知ら

れているが、AGGF1もその一例なのかもしれない。マスト細胞におけるAGGF1の機能を、遺伝子をノックダウンあるいはノックアウトすることで明らかにすることができるものとする。AGGF1蛋白質は、近年腫瘍にも発現していることが報告されているが、血管腫・血管奇形における発現は詳細には調べられていない。Klippel-Trenauney症候群における毛細血管奇形でAGGF1の発現レベルが亢進している報告はあるが、免疫染色を用いて組織化学的な検討はなされていない。今回の検討結果より、定常状態にある血管奇形の内皮細胞ではAGGF1が発現していないことより、血管奇形におけるAGGF1の役割を再検討する必要があると示唆された。

E . 結論

ISSVA分類を用いた診断において、免疫染色や特殊染色は必須であるが、以前のHE染色のみで行われていた時に見過ごされていた脈管成分も、免疫染色を行うことが明らかになった。また、Klippel-Trenauney症候群の責任遺伝子の一つとして知られているAGGF1が、定常状態の血管奇形の内皮細胞にほとんど発現していないことがわかった。これに対し、肉芽組織における新生血管ではAGGF1の発現が比較的高度にみられ、AGGF1の脈管新生における役割が示唆された。

F . 研究発表

1 . 論文発表

1. Ohnishi K, Tagami M, Morii E, Azumi A. Topical treatment for orbital capillary hemangioma in an adult using b-blocker solution. Case Rep Ophthalmol, 5;60-65, 2014
2. Wada N, Zhan M, Hori Y, Honma K, Ikeda J, Morii E. Characterization of subpopulation lacking both B-cell and plasma cell markers in Waldenstrom macroglobulinemia cell line. Lab Invest, 94;79-88, 2014
3. Wang Y, Jiang Y, Tian T, Hori Y, Wada N, Ikeda J, Morii E. Inhibitory effect of Nodal on the expression of aldehyde dehydrogenase 1 in

endometrioid adenocarcinoma of uterus. *Biochem Biophys Res Comm*, 440;731-736, 2013

4. Ikeda J, Tian T, Wang Y, Hori Y, Honma K, Wada N, Morii E. Expression of FoxO3a in clinical cases of malignant lymphoma. *Pathol Res Pract*, 209;716-720, 2013

5. Nojima S, Toyofuku T, Kamao H, Ishigami C, Kaneko J, Okuno T, Takamatsu H, Ito D, Kang S, Kimura T, Yoshida Y, Morimoto K, Maeda Y, Ogata A, Ikawa M, Morii E, Aozasa K, Takagi J, Takahashi M and Kumanogoh A. A point mutation in Semaphorin 4A associates with defective endosomal sorting and causes retinal degeneration. *Nat Commun*, 4;1406, 2013

6. Satoh S, Kidoya H, Naito H, Yamamoto M, Takemura N, Nakagawa K, Yoshioka Y, Morii E, Takakura N, Takeuchi O and Akira S. Critical role of Trib1 in

differentiation of tissue-resident M2-like macrophages. *Nature*, 495;524-528, 2013

7. 堀由美子、森井英一：血管腫・血管奇形 2014:診断からIVR・治療まで「病理」、メジカルレビュー社 印刷中

2 . 学会発表

堀由美子、和田直樹、戦茂生、池田純一郎、西林章光、波多裕紀、森井英一；ステージ・ウェーバー症候群に血管肉腫を併発した一例 第102回日本病理学会総会（札幌）

G . 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1 特許取得

特になし

2 実用新案登録

特になし

3 その他

特になし