

2023年2月16日

報道機関 各位

【配信先】新潟県政記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会

新潟大学

悪性脳腫瘍（神経膠腫）の術後に生じる 静脈血栓塞栓症の病態解明と早期診断マーカーを特定 －可溶性 CLEC-2 値の臨床応用－

【本研究成果のポイント】

- PDPN が高頻度に発現している IDH 野生型悪性神経膠腫では可溶性 CLEC-2 値（C2PAC 指数）が上昇しており PDPN との結合の結果、血小板活性が高まっていることを示しました。
- 術後の静脈血栓塞栓症は IDH 野生型悪性神経膠腫で高頻度であり、血小板の活性化が一因であることが示唆されます。
- 可溶性 CLEC-2 値（C2PAC 指数）を用いることで術後の静脈血栓塞栓症をより早期に予知・発見することが可能となります。

新潟大学脳研究所脳神経外科分野の安藤和弘非常勤講師、棗田学助教、藤井幸彦教授らの研究グループは、株式会社 LSI メディエンスとの共同研究で、予後不良とされるイソクエン酸脱水素酵素遺伝子（IDH）野生型の悪性神経膠腫（こうしゅ）（注1）の術後に合併する静脈血栓塞栓症の機序と早期発見・予測のための指標（バイオマーカー）を同定することに成功しました。静脈血栓塞栓症は、深部静脈血栓塞栓症と肺塞栓症の総称であり、いわゆる「エコノミークラス症候群（注2）」とも言われます。下肢にできた血栓が心臓から肺動脈に移動すると呼吸困難を引き起こし突然死の原因となります。故に、悪性神経膠腫患者の術後管理において、その早期発見は重要です。本研究グループは、既に IDH 野生型悪性神経膠腫では組織中に Podoplanin (PDPN, ポドプラニン) というタンパク質の発現が高く、PDPN の発現が高い症例では術後の静脈血栓塞栓症の合併頻度が高いことを報告しています。PDPN は血小板表面のレセプターである CLEC-2 と結合し、血小板活性を惹起します。今回の研究では、悪性神経膠腫患者の術後早期に血液中の CLEC-2（可溶性 CLEC-2）を測定し、IDH 野生型の患者で値が上昇しており、さらには静脈血栓塞栓症を合併した患者では顕著に上昇していたことがわかりました。特に可溶性 CLEC-2 値を血小板数で割った C2PAC 指数が術後静脈血栓塞栓症を合併した患者で上昇しており、静脈血栓塞栓症予測の有用なバイオマーカーであることが判明しました。

本研究の結果より、①PDPN の発現量が高い IDH 野生型悪性神経膠腫の術後で可溶性 CLEC-2 値、C2PAC 指数 が上昇していることが判明しました。②静脈血栓塞栓症を合併した際、可溶性

CLEC-2 値、C2PAC 指数が上昇しており、IDH 野生型悪性神経膠腫症例の静脈血栓塞栓症発症に血小板活性が強く関わっていることが判明しました。これまで、静脈血栓塞栓症合併には凝固系が強く関わっていると考えられてきましたが、本研究では、凝固系の亢進の前段階に血小板の活性化も強く関与していることが示唆され、IDH 野生型悪性神経膠腫症例に合併する静脈血栓塞栓症の病態解明に繋がりました。また、術後に可溶型 CLEC-2 値を評価することで静脈血栓塞栓症合併をより早期に予知・発見するが可能となり、臨床におけるより安全な術後管理に寄与できることが期待されます。

I. 研究の背景

悪性神経膠腫を含め、悪性腫瘍患者では 10-20%の割合で静脈血栓塞栓症を合併すると言われていています。悪性神経膠腫における静脈血栓塞栓症の危険因子として、年齢・下肢麻痺・腫瘍のサブタイプなどが報告されていますが、そのメカニズムについては不明な点が多いです。本研究グループは既に、悪性神経膠腫術後の静脈血栓塞栓症は、腫瘍細胞中の PDPN が高頻度に発現される IDH 野生型悪性神経膠腫で多く、PDPN が静脈血栓塞栓症の危険因子となり得ることを報告しています (Watanabe *et al. World Neurosurgery*, 2019)。PDPN は血小板に発現している CLEC-2 受容体と結合することで血小板凝集を誘導することが既に知られています。血小板活性が高い状態では血漿中の可溶型 CLEC-2 値が高く、血栓形成において重要な役割を担っていると考えられています。可溶型 CLEC-2 は血小板活性と同時に血液中に放出され、血小板活性の重要なバイオマーカーの一つとして知られており、様々な疾患（血栓性細小血管症、播種性血管内凝固症候群、急性冠症候群および急性虚血性脳卒中）で上昇することが報告されています。しかし、可溶型 CLEC-2 値と腫瘍細胞中の PDPN 発現量との相関関係については報告がありません。本研究では、悪性神経膠腫における可溶型 CLEC-2 値と腫瘍細胞中の PDPN 発現、さらには静脈血栓塞栓症合併との相関関係を明らかにし、血栓形成の病態生理についても解明しました。

II. 研究の概要・成果

2018 年 4 月から 2020 年 8 月までに新潟大学脳研究所脳神経外科で手術介入を行った World Health Organization (WHO) グレード 3 以上の悪性神経膠腫 44 症例を対象とし、IDH 野生型群 35 例と IDH 変異型群 9 例とで比較検討を行いました。静脈血栓塞栓症合併の診断には D ダイマー値を用いました。本研究グループは以前、開頭術後に合併する静脈血栓塞栓症スクリーニングにおいて D ダイマーが有用であることを報告しています (Natsumeda *et al. World Neurosurgery*, 2018)。血液中の可溶型 CLEC-2 の測定には LSI メディエンス社製の専用 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) キットを使用しました。また、CLEC-2 は血小板に発現しているため、血小板数に影響を受ける可能性があり、可溶型 CLEC-2 値を血小板数で割った値を C2PAC 指数として定義し、比較を行いました。なお、比較の対照群には悪性脳腫瘍以外の手術症例や健常ボランティアの結果も加えました。

PDPN 発現量が高い IDH 野生型悪性神経膠腫では可溶型 CLEC-2 値と C2PAC 指数が対照群と比較して有意に上昇しており、血小板活性が亢進していることが示されました (図 1)。静脈血栓塞

栓症の合併は合計 9 例で、IDH 野生型群で多い結果（8 例対 1 例）となりました。

IDH 野生型群では静脈血栓塞栓症の合併が多く、可溶性 CLEC-2 値と C2PAC 指数が高かったことを受け、次に IDH 野生型群で可溶性 CLEC-2 値や C2PAC 指数が静脈血栓塞栓症合併の予測因子となり得るかを検討しました。IDH 野生型群を、静脈血栓塞栓症を合併した 8 例と合併しなかった 27 例との 2 群における可溶性 CLEC-2 値と C2PAC 指数を比較しました。静脈血栓塞栓症合併群では可溶性 CLEC-2 値が高い傾向にあるものの有意差は認めず、C2PAC 指数は静脈血栓塞栓症合併群で有意に上昇していました。また、静脈血栓塞栓症を予測するための C2PAC 指数のカットオフ値を 3.7 とすると、感度 87.5%で特異度 51.9%でした（図 2）。

この結果から、IDH 野生型悪性神経膠腫の術後では腫瘍に発現している PDPN が血中に放出され CLEC-2 との結合体が形成されることが、静脈血栓塞栓症合併の重要な因子であることが判明しました。つまり血小板活性が術後の静脈血栓塞栓症合併に関わっており、C2PAC 指数は静脈血栓塞栓症合併を予測・診断する新しいバイオマーカーとなる可能性があることが示されました。これまで静脈血栓塞栓症の合併には、既に生じているであろう血栓を D-dimer 値でスクリーニングすることが一般的でした。今回の研究では CLEC-2 値や C2PAC 指数を用いて血栓が形成される前の段階で予知ができる可能性があり、より安全な術後管理につなげることができます（図 3）。また、これまで静脈血栓塞栓症合併には、凝固因子が強く関わっているとされていますが、今回の研究で血小板活性も強く関わっていることが示され、今後の治療選択に役立てられる可能性があります。

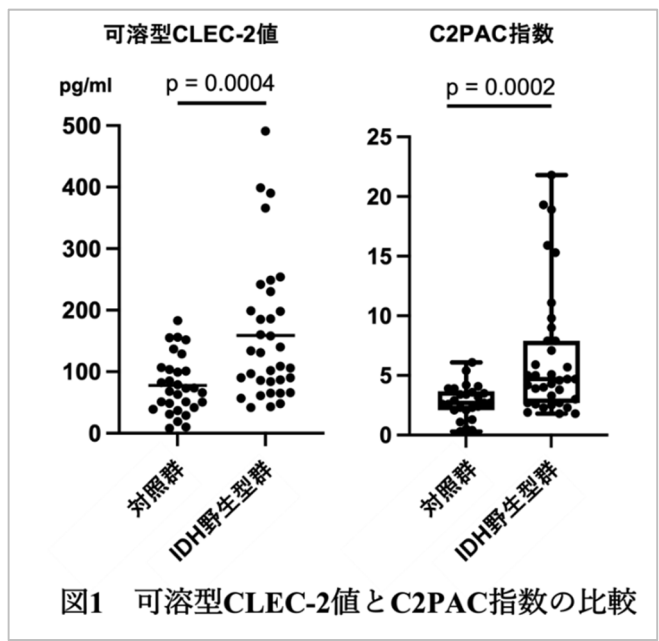


図1 可溶性CLEC-2値とC2PAC指数の比較

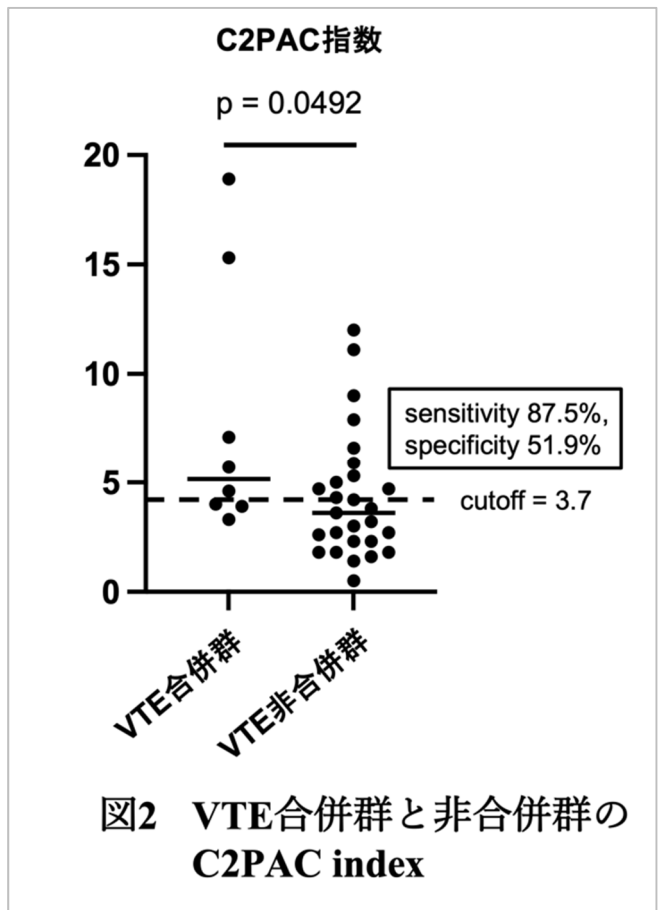


図2 VTE合併群と非合併群の C2PAC index

血小板活性が静脈血栓塞栓症(VTE)の合併に強く関与している

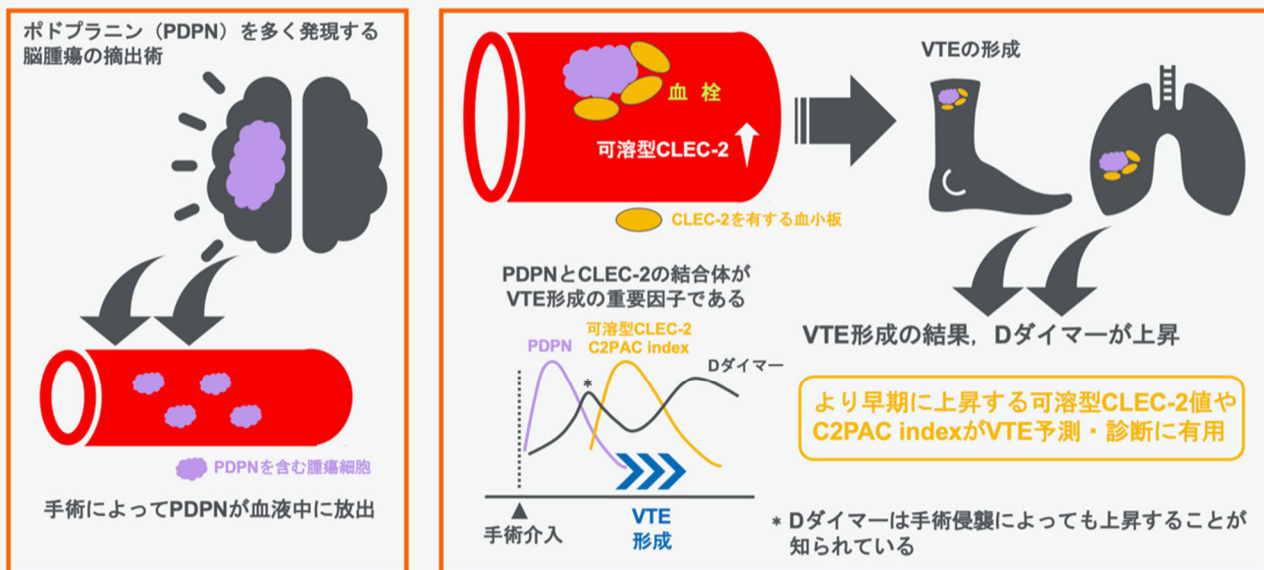


図3 本研究のサマリ

III. 今後の展開

今回の研究では、静脈血栓塞栓症を合併した時点での評価でありましたが、今後は合併する前段階での評価も加え、CLEC-2 や C2PAC 指数がどのように推移するかを検討する必要があります。さらには抗血小板剤や抗 PDPN 療法が治療薬として選択できるかどうか、動物実験を含め、検証をしていく必要があると考えています。

IV. 研究成果の公表

本研究成果は、2023年1月21日、国際科学誌「Thrombosis Research」に掲載されました (IF = 10.407)。

論文タイトル：Elevated ratio of C-type lectin-like receptor 2 level and platelet count (C2PAC) aids in the diagnosis of post-operative venous thromboembolism in IDH-wildtype gliomas

著者：Kazuhiro Ando, Manabu Natsumeda, Masahide Kawamura, Kamon Shirakawa, Masayasu Okada, Yoshiro Tsukamoto, Takeyoshi Eda, Jun Watanabe, Shoji Saito, Haruhiko Takahashi, Akiyoshi Kakita, Makoto Oishi and Yukihiro Fujii

doi: 10.1016/j.thromres.2023.01.018

V. 謝辞

本研究は日本学術振興会、科学研究費助成事業、若手研究 (JP20K17920) の支援を受けて行われました。

【用語解説】

(注1)・・・イソクエン酸脱水素酵素をコードする遺伝子 (IDH) の変異がなく、発生した悪性脳腫瘍のこと。IDH 遺伝子に変異がないため野生型と呼ぶ。一方、IDH 遺伝子の変異が生じることで発生した悪性脳腫瘍を変異型と呼ぶ。

(注2)・・・飛行機などで長時間座った体制が続くと下肢の静脈の流れが悪くなり、静脈内に血栓を生じる。

本件に関するお問い合わせ先

新潟大学脳研究所 脳神経外科科学分野

非常勤講師 安藤 和弘 (あんどう かずひろ)

助教 梶田 学 (なつめだ まなぶ)

TEL : 025-227-0653

E-mail : upper27swing@gmail.com