

【目的】 静脈奇形は、脈管異常のなかで最も発生頻度が高い疾患であり、原因遺伝子として *TEK* 遺伝子変異あるいは *PIK3CA* 遺伝子変異が検出される。両遺伝子変異ともに *PI3K/AKT* 経路を介して病態発生に関与していると考えられているが、その詳細な分子メカニズムは不明な点が多い。本研究では、静脈奇形における変異遺伝子型と、臨床病理学的特徴、*PI3K/AKT/mTOR* 経路活性化状態、mRNA 発現パターンとの関連性を明らかにすることを目的とした。

【方法】 114 例の静脈奇形患者の病理検体を用いて、次世代シーケンサーにより遺伝子変異を解析した。変異遺伝子型と、臨床病理学的所見、*mTOR* 経路活性化状態の比較を行った。また、空間的トランスクリプトミクス解析により、変異遺伝子型と奇形血管における mRNA 発現パターンの比較を行った。

【結果】 *TEK* 遺伝子変異は 49 例 (43%)、*PIK3CA* 遺伝子変異は 13 例 (11.4%)、*TEK/PIK3CA* 遺伝子変異は 2 例 (1.75%) で検出された。両遺伝子変異が検出されない症例 (other 変異症例) は 50 例 (43.9%) であった。*TEK* 変異症例は、若年患者に多くみられ、皮膚浸潤の頻度が高く、リンパ球の集簇を認めなかった。性別、発生部位、奇形血管の大きさ、血管密度、血管平滑筋の厚さには、変異遺伝子型間で有意差は認められなかった。免疫組織化学的解析の結果、*TEK* 変異症例における活性化型 AKT (p-AKT) の発現は、*PIK3CA* 変異症例や other 変異症例よりも高かった。活性化 *mTOR* (p-mTOR) とその下流エフェクターの発現は、正常血管と比較して、変異遺伝子型に関係なく静脈奇形で高かった。空間トランスクリプトミクス解析の結果、*TEK* 変異を有する静脈奇形では “blood vessel development”、“positive regulation of cell migration”、“extracellular matrix organization” に関連する遺伝子が高発現しており、*TEK/AKT/SP1* 経路の活性化が病態発生に関与していることが示唆された。この経路の詳細な解析は、将来的に静脈奇形 *TEK* 遺伝子変異を標的とした治療薬開発へとつながるものと考えられる。

病理検体を用いた静脈奇形の包括的解析

