

報告者 氏名(年齢) 丸山 和晃 (39歳)

令和5年3月6日

所属・職名 三重大学大学院医学系研究科修復再生病理学、助教(学内講師)

受賞の感想と今後の抱負

この度は、栄えある緑の風記念医学研究振興会賞を賜り、感謝申し上げます。また今中恭子先生をはじめ、これまで研究をご指導いただいた先生方や研究を一緒に行ってきた先生方に感謝申し上げます。今回の受賞を励みに、三重大学医学部のさらなる発展に微力ながら貢献していきたいと存じます。

受賞テーマ

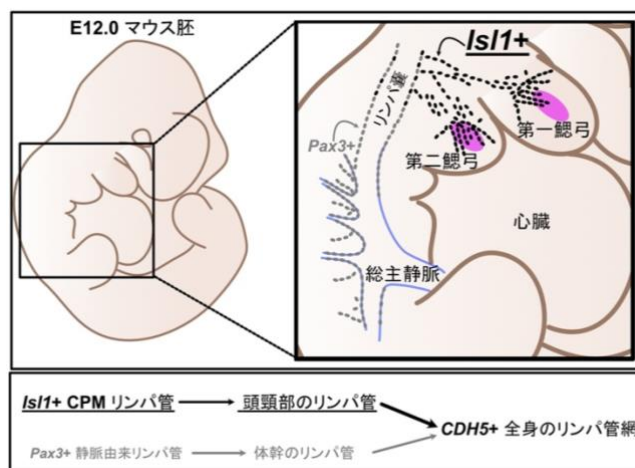
発生学的解析を基盤とする頭頸部脈管疾患の病態解明

研究の概要と将来展望

リンパ管奇形は、頭頸部・縦隔に形態的・機能的に異常なリンパ管が生じる難治性疾患である。本疾患は発生異常により生じると考えられているが原因はよくわかっていない。呼吸・嚥下・摂食に関わる重要な脈管・神経・臓器が近接しており治療難易度が高く、生涯にわたる多診療科の集学的ケアを必要とする。

リンパ管内皮細胞 (lymphatic endothelial cells: LECs) は静脈内皮細胞からの出芽 (lymphangiogenesis) による単一起源に由来すると考えられてきたが、申請者らは、心臓リンパ管の独自起源や発生を制御するシグナルが存在する事を報告した(文献1, 2, 4)。さらに、申請者が同定した心臓リンパ管の起源が、頭頸部筋肉・心筋の起源として近年同定された **Cardiopharyngeal mesoderm (CPM)** と同一のものであるという事を明らかにした。すなわち、頭頸部・縦隔・心臓では、体幹部の静脈由来 LECs とは起源が異なり、転写因子 *Islet1* (*Isl1*) 陽性の CPM が直接の分化転換 (lymphvasculogenesis) により LECs を産生し、リンパ管網が形成される。このリンパ管の分布領域は原因不明の難病であるヒトリンパ管奇形の発生部位と一致したことから、同領域にヒトリンパ管奇形 LECs で高頻度に検出される *PIK3CA* 機能獲得型変異を引き起こすことで、ヒト病態モデルマウスの作成が可能であると考えられた。

本研究により原因不明の難病である頭頸部脈管奇形の原因を明らかにし、その成因となる、新たな分子標的薬の開発を目指す。



リンパ管内皮細胞の供給源: 1. 総主静脈 (Pax3+)(●), 2. CPM (Isl1+)(●).

本研究に関連する代表的な原書学術論文

1. ***Kazuaki Maruyama(責任著者)**, Sachiko Miyagawa-Tomita, Yuka Haneda, Mayuko Kida, Fumio Matsuzaki, Kyoko Imanaka-Yoshida, *Hiroki Kurihara
The cardiopharyngeal mesoderm contributes to lymphatic vessel development
eLife **11** 2022 年 10 月 5 日
2. ***Kazuaki Maruyama(責任著者)**, Kazuaki Naemura, Yuichiro Arima, Yasunobu Uchijima, Hiroaki Nagao, Kenji Yoshihara, Manvendra K. Singh, Akiyoshi Uemura, Fumio Matsuzaki, Yutaka Yoshida, Yukiko Kurihara, Sachiko Miyagawa-Tomita, *Hiroki Kurihara
Semaphorin3E-PlexinD1 signaling in coronary artery and lymphatic vessel development with clinical implications in myocardial recovery
iScience, **24(4)** 102305-102305 2021 年 4 月
3. Ryo Saito, Michinori Koebis, Taku Nagai, Kimiko Shimizu, Jingzhu Liao, Bolati Wulaer, Yuki Sugaya, Kenichiro Nagahama, Naofumi Uesaka, Itaru Kushima, Daisuke Mori, **Kazuaki Maruyama**, Kazuki Nakao, Hiroki Kurihara, Kiyofumi Yamada, Masanobu Kano, Yoshitaka Fukada, Norio Ozaki, Atsu Aiba
Comprehensive analysis of a novel mouse model of the 22q11.2 deletion syndrome: a model with the most common 3.0-Mb deletion at the human 22q11.2 locus.
Translational psychiatry, **10(1)** 35-35 2020 年 2 月 5 日
4. **Kazuaki Maruyama**, Sachiko Miyagawa-Tomita, Kaoru Mizukami, Fumio Matsuzaki, Hiroki Kurihara.
Isl1-expressing non-venous cell lineage contributes to cardiac lymphatic vessel development
Developmental Biology, **452(2)** 134-143 2019 年 8 月

略歴

- 2022 年 4 月- 三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学 学内講師
- 2021 年 4 月-2022 年 3 月 三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学 助教
- 2020 年 10 月-2021 年 3 月 東京大学アイソトープ総合センター 特任研究員
- 2019 年 1 月-2020 年 9 月 東京大学代謝生理化学客員研究員
- 2018 年 3 月-2018 年 12 月 米国オクラホマ医学研究振興財団 博士研究員
- 2017 年 4 月-2018 年 3 月 東京大学代謝生理化学 特任研究員
- 2011 年 4 月-2013 年 3 月 信州大学医学部附属病院研修医

学歴・留学歴

- 2018 年 3 月-2018 年 12 月 米国オクラホマ医学研究振興財団 博士研究員
- 2013 年 4 月-2017 年 3 月 東京大学大学院医学系研究科代謝生理化学 医学博士取得
- 2005 年 4 月-2011 年 3 月 信州大学医学部医学科 医師免許取得

専門分野

発生学、循環器病理、脈管生物医学、心臓免疫

資格

医学博士 (2017 東京大学)