

氏 名 丸山 和晃

所属・職名 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

○ 受賞の感想と今後の抱負

この度は、栄誉ある三医会賞（医学研究部門）を賜り、大変光栄に存じます。これまで御指導いただいた今中教授ならびに、研究を支えてくださった共同研究者、関係各位に深く感謝申し上げます。本研究では、難治性脈管疾患の発生的背景と分子病態の解明を通じ、新たな治療戦略の可能性を示すことができました。今後は、基礎研究の成果を臨床応用へと発展させ、三重県ならびに我が国の医療水準向上に貢献できる研究を一層推進していきたいと考えております。引き続き御指導・御鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

○ 医学研究のテーマ

「難治性脈管疾患の分子メカニズムの解明と治療開発」

○ 研究の概要と将来展望

本研究は、申請者がこれまで一貫して取り組んできた血管・リンパ管発生の発生的・分子病理学的解析を基盤とし、難治性頭頸部脈管奇形の局在性と分子病態を統合的に解明した点に特色がある。申請者は、頭頸部の血管・リンパ管内皮が心筋と同一の発生起源である心咽頭中胚葉（cardiopharyngeal mesoderm, CPM）に由来することを明らかにしてきた（Dev Biol 2019, iScience 2021, The EMBO J 2024）。この発生的知見に基づき、本研究では、ヒト脈管奇形で最も頻度の高い PIK3CA 活性化変異（H1047R）を CPM 由来内皮細胞に特異的に導入したマウスモデルを構築し、頭頸部に限局した低流速性脈管奇形を再現することに成功した。

さらにシングルセル RNA-seq 解析により、変異内皮細胞において低酸素環境が存在しないにもかかわらず HIF-1 α が異常に安定化・活性化され、解糖系シグナルの亢進と VEGF-A のオートクライン的分泌が誘導されることを見出した。この分子異常はヒト患者検体でも再現性をもって確認され、HIF-1 α 阻害剤や VEGF-A 中和抗体の局所投与により、マウスにおける異常脈管形成が有意に抑制されることを実証した。一方で、従来治療である mTOR 阻害薬の効果は限定的であり、HIF-1 α -VEGF-A 軸を標的とした治療戦略が、既存治療を凌駕する新規治療候補となり得ることを世界で初めて示した（Torii et al., EMBO Mol Med, 2025）。

以上の成果は、頭頸部脈管奇形の局在性を発生的細胞起源から説明し、その分子病態を低酸素シグナルという新たな軸で統一的に理解可能とした点に独創性がある。発生学・分子病理学・臨床病理学を架橋することで、基礎研究の成果を直接的に治療戦略へと結びつけた本研究は、難治性脈管疾患に対する新たな治療概念を提示するとともに、将来的な臨床応用に大きく貢献する研究であると考えられる。

○ 本研究に関連する代表的な原書学術論文（5編）

1. Sota Torii, Keiki Nagaharu, Nanako Nakanishi, Hidehito Usui, Yumiko Hori, Katsutoshi Hirose, Satoru Toyosawa, Eiichi Morii, Mitsunaga Narushima, Yoshiaki Kubota, Osamu Nakagawa, Kyoko Imanaka-Yoshida, **Kazuaki Maruyama (最終・責任著者)**. Embryological cellular origins and hypoxia-mediated mechanisms in PIK3CA-driven refractory vascular malformations. *EMBO molecular medicine*17(6):1499, 2025 年

2. Shoichiro Yamaguchi, Natsuki Minamide, Hiroshi Imai, Tomoaki Ikeda, Masatoshi Watanabe, Kyoko Imanaka-Yoshida, **Kazuaki Maruyama(最終・責任著者)**. The development of early human lymphatic vessels as characterized by lymphatic endothelial markers. *The EMBO Journal* 43(5) 868-885 2024 年
3. **Kazuaki Maruyama (第一著者)**, 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
4. **○Kazuaki Maruyama(第一・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 in mouse. *eLife* 11 2022 年
5. **○Kazuaki Maruyama(第一・責任著者)**, Kazuaki Naemura, Hiroki Kurihara et al., Semaphorin3E-PlexinD1 signaling in coronary artery and lymphatic vessel development with clinical implications in myocardial recovery. *iScience* 24(4) 102305-102305 2021 年

○ 略歴

・学歴（学部卒業以降）：

平 2 3. 3 信州大学医学部卒

平 2 5. 4 東京大学大学院医学系研究科分子生物学専攻代謝生理化学入学

平 2 5. 3 同上修了 医学博士取得

・職歴、研究歴：

平 2 3. 4-平 2 5. 3 信州大学医学部附属病院研修医

平 2 9. 4-平 3 0. 3 東京大学大学院医学系研究科代謝生理化学 特任研究員

平 3 0. 3-平 3 0. 1 2 米国オクラホマ医学振興財団 ポストドクトラルフェロー

平 3 1. 1-令 2. 9 東京大学大学院医学系研究科代謝生理化学 客員研究員

令 2. 3-令 3. 2 三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学 助教（研究科内講師）

令 3. 3- 現職

○ 専門分野

脈管生物学, 実験病理学, 腫瘍循環器学

○ 医学博士、専門医資格など

医学博士(東京大学(平成 2 5 年))、死体解剖資格(令和 6 年)、病理専門医(令和 7 年)

受賞歴

- ・平成 28 年 5 月 Weinstein Conference 2016, Travel Award
- ・平成 28 年 12 月 第 16 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会, YIA 優秀賞
- ・平成 28 年 12 月 心血管代謝週間 (4 学会合同学術総会), YIA 優秀賞
- ・平成 30 年 3 月 第 82 回日本循環器学会学術集会, YIA 基礎研究優秀賞
- ・令和元年 7 月 第 1 回 New Lymphology Conference, 若手研究奨励賞
- ・令和 3 年 12 月 第 29 回血管生物医学会学術集会, YIA 優秀賞

- 令和4年6月 第46回日本リンパ学会総会, 学会奨励賞 (西賞)
- 令和4年9月 第18回日本血管腫血管奇形学会, 若手優秀演題賞
- 令和4年11月 第44回心筋生検研究会学術集会. YIA 優秀演題賞
- 令和7年5月 三重大学学長賞