リンパ管新生

細野加奈子, 馬嶋 正隆

1. はじめに

リンパ管は血管とともに生体内において広範囲なネットワークを形成しており, 末梢組織で血管から漏出した間質液, タンパク質, 脂肪, 免疫担当細胞などを吸収し, 集合リンパ管を介して血管系へと環流することにより血管の閉鎖循環系を維持している。また, リンパ管は末梢臓器とリンパ節, そしてリンパ節同士をつなぐ脈管であり, 体内に侵入してきた細菌などの非自己物質を免疫系により認識・排除する免疫系ネットワークを司る重要な器官でもある。

その重要性とは裏腹に, リンパ管の存在は100年以上前から明らかにされていたにもかかわらず本格的に生体内生成機構や機能調節に関する研究が進みはじめたのは今世紀に入ってからで, 現在も次々に新しい発見が続くホットな研究領域である。

2. リンパ管発生とリンパ管新生

「血管形成」には前駆細胞からの分化によって血管網が形成される“vasculogenesis”と既存の血管網から発芽する“angiogenesis”の二つの過程がある。vasculogenesisには血管内皮細胞の分化と増殖, 管形成などの過程が含まれていると考えられているのに対し, angiogenesisの過程には分化は基本的には想定されていない。

一方, 「リンパ管形成」の詳細な過程については議論の余地が多い。しかし現在のところ, 胎児期のリンパ管発生は静脈内皮細胞から分化し発芽するというものが最も有力な説とされている。成体におけるリンパ管形成は, 既存のリンパ管内皮細胞の増殖・出芽・管腔形成により生じるリンパ管新生 (lymphangiogenesis) が中心に起こる。骨髄由来のCD11b陽性単球/マクロファージがリンパ管内皮細胞へ分化することでリンパ管新生を引き起こすという報告はあるが(1), リンパ管新生における末梢血中のリンパ管内皮前駆細胞の存在や血管新生に認められるvasculogenesisに相当する過程は現在のところ明確には確認されておらず, その可能性については今後さらなる検討が必要である。

3. リンパ管新生関連因子

リンパ管の発生と新生においては血管内皮細胞増殖

因子 (VEGF) のアイソフォームである VEGF-C/D とその受容体である VEGF 受容体サブタイプ VEGFR-3 を中心とした分子や機構が中心的な役割を担っている (図1)(2)。VEGFR-3は細胞内にチロシンキナーゼ領域を持ち, 成体においてはリンパ管内皮細胞特異的に発現している。一方, VEGF-Cはリンパ管内皮細胞に対する特異的な増殖因子であり, リンパ管内皮細胞の遊走を促進する。IL-1 β などの炎症性サイトカインにより主に間質系細胞から誘導されると考えられているが, 低酸素での誘導は認められない。VEGF-Dは VEGF-C 類似の C 末端をもち VEGF-C 同様のプロセシングを受けるが, 発現が肺に強く低酸素での誘導が認められることが VEGF-C と異なる。VEGF-C/D/VEGFR-3 シグナルの低下または活性化により, それぞれリンパ浮腫そして病的リンパ管新生が誘引され, このシグナルの調節によりそれらの病態の改善が見られることが複数のグループにより報告されている。FGF-2, HGF, PDGF-BB といった成長因子が様々な実験モデルでリンパ管新生を誘導することが示されているが, これらの効果の多くは, VEGF-C/D の誘導を続発した間接作用であることが示唆されている。その他, 脂質メディエーターや TGF- β スーパーファミリー

図1 リンパ管新生の分子機構

NRP: neuropilin, PIGF: placenta growth factor.

キーワード: リンパ管新生, VEGF-C, VEGFR-3

北里大学 医学部 薬理学 (〒252-0374 神奈川県相模原市南区北里 1-15-1)

E-mail: hosono@med.kitasato-u.ac.jp, mmajima@med.kitasato-u.ac.jp 原稿受領日: 2013年2月19日, 依頼原稿

Title: Lymphangiogenesis. Author: Kanako Hosono, Masataka Majima

ーが惹起するシグナル、ケモカイン、Notch シグナルなどが注目を集めている。

また、VEGFR-3 のほかにリンパ管内皮細胞に特異的に発現する膜タンパク質としてはLYVE-1やPodoplaninが知られている。ヒアルロン酸受容体として同定されたLYVE-1は細胞接着機能をもつ膜貫通型糖タンパク質CD44のホモログであり、リンパ管内皮細胞に発現し、リンパ球の接着・遊走に関与している。病理的な条件下でもリンパ管を特異的に同定するため現在最も有用なリンパ管マーカーと考えられている。Podoplaninは糸球体透過性調整タンパク質として同定されたリンパ管特異的な膜タンパク質であり、リンパ管内皮細胞の細胞膜に局在するI型膜タンパク質である。胎生期リンパ管が発生する際、リンパ管内皮細胞はリンパ嚢を形成する一方、リンパ管は静脈から完全に分離しなければならないが、Podoplaninはこの分離を司る。こうしたリンパ管内皮マーカーの発現はホメオボックス遺伝子の1つであるProx1が調節しており、リンパ管分化のマスター遺伝子であることが報告されている(3)。

4. リンパ管が関与する様々な病態

1) リンパ浮腫

リンパ浮腫にはリンパ管やリンパ節の先天的な発育不全による先天性リンパ浮腫と感染や外科的手術などによる後天的なリンパ管の機能不全による続発性リンパ浮腫がある。リンパ浮腫のほとんどが続発性だが、6,000人に1人の割合で先天性リンパ浮腫が発生する。主な先天性リンパ浮腫であるMilroy病やlymphedema-distichiasis (LD) 症候群ではそれぞれVEGFR-3とFoxC2が原因遺伝子であることが報告されている(4, 5)。

続発性リンパ浮腫の主な原因は乳がんや婦人科がんなどで腋窩あるいは後腹膜リンパ節廓清を伴う手術であり、近年、マウスなどにおける集合リンパ管障害モデルに対してウイルスベクターを用いてVEGF-Cを発現させるとリンパ管新生が促されることが報告され、リンパ浮腫の治療法の開発に向けて期待が高まっている(6)。

2) 腫瘍リンパ管新生とリンパ節転移

がんの進行や予後を評価するうえで所属リンパ節転移と遠隔転移はきわめて重要な因子であるが、近年、ヒト皮膚悪性黒色腫をはじめとする複数のがん腫においてがん原発巣ではリンパ管新生が生じ、センチネルあるいは所属リンパ節転移を促進することが明らかとなり、患者の予後のリスクファクターとなることが示されている(7, 8)。この腫瘍に随伴するリンパ管新生においてもVEGF-C・D/VEGFR-3経路が重要であることが臨床的知見や種々の腫瘍モデルを用いた動物実験で実証されている。さらにリンパ管新生は原発巣に止まらず所属リンパ節でも生じることが報告されており、所属リンパ節におけるリンパ管新生がリンパ節転移の拡大と関連することから転移に適した微小環境が

作られる「リンパ管ニッチ」という概念が提唱されている(9)。

3) 炎症におけるリンパ管新生

皮膚炎や創傷治癒、腹膜炎、慢性気道炎症など、様々な病的炎症において血管新生とともにリンパ管新生の誘導が観察されている。また多くのがん微小環境でも炎症細胞浸潤が認められ、腫瘍も広義の慢性炎症ととらえることができる。炎症性サイトカインはNF- κ Bによるプロモーターの活性化を介して様々な細胞種でVEGF-Cの産生を充進させたり、Prox1と協調してリンパ管内皮細胞のVEGFR-3の発現を充進することが報告されている(2, 10)。また、脂質メディエーターが炎症巣やがん局所のストローマ細胞に作用しVEGF-C/Dを誘導してリンパ管新生増強作用を発揮していることが見出されている(11-13)。炎症組織で集積が確認されるマクロファージや顆粒球がVEGF-C/Dを産生することは複数のモデルで報告されており、VEGF-C/D刺激でリンパ管新生が起こった結果として、局所浮腫・炎症性浸潤の消散や抗原提示細胞の移動が促進される(14, 15)。

腎臓や角膜の移植においてもリンパ管新生が起こり、免疫応答に関与していることが示唆されている。宿主リンパ管内皮細胞由来のCCL21は移植片由来のCCR7陽性樹状細胞を呼び寄せて最初のアロ抗原認識を惹起し移植片の拒絶反応に繋がる。このような獲得免疫による移植片拒絶を妨げるために、リンパ管新生を抑えることの有効性が心臓・角膜・脾臓細胞などの移植実験で報告されている(15)。

5. おわりに

リンパ管新生はもっとも注目されている分野の1つであり著しい進歩をみせているが、まだ研究すべき部分は多く残されている。解剖学的、生理学的、分子生物学的、さらには免疫学的アプローチから明らかとなったさまざまな知見の融合がさらなるリンパ管研究の発展につながるものと期待される。

文 献

- 1) Maruyama K, et al. J Clin Invest. 2005;115:2363-2372.
- 2) Alitalo K, et al. Nature. 2005;438:946-953.
- 3) Wigle JT, et al. EMBO J. 2002;21:1505-1513.
- 4) Karkkainen MJ, et al. Nat Genet. 2000;25:153-159.
- 5) Fang JM, et al. Am J Hum Genet. 2000;67:1382-1388.
- 6) Tammala T, et al. Nat Med. 2007;13:1458-1466.
- 7) Dadras SS, et al. Am J Pathol. 2003;162:1951-1960.
- 8) Hirakawa S, et al. Am J Pathol. 2009;175:2235-2248.
- 9) Hirakawa S, et al. Cancer Sci. 2009;100:983-989.
- 10) Flister MJ, et al. Blood. 2010;115:418-429.
- 11) Kashiwagi S, et al. Lab Invest. 2011;91:1314-1325.
- 12) Hosono K, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011;31:1049-1058.
- 13) Kubo H, et al. Biomed Pharmacother. 2010;64:101-106.
- 14) Ataru RP, et al. Blood. 2009;113:5650-5659.
- 15) Alitalo K. Nat Med. 2011;17:1371-1380.