

2020年12月16日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

血管とリンパ管の独立性が維持される仕組みを解明 —リンパ浮腫を抑える新たな治療法の開発に期待—

血管とリンパ管は、別々のネットワークを全身に張り巡らせ、それぞれ独自の機能を発揮します。両者は、最終合流地点である頸部の静脈角（注1）まで一切接続すること無く、各々が独立したネットワークを形成します。しかしながら、血管とリンパ管、特に静脈とリンパ管の特徴・構造はほとんど見分けがつかないほど酷似しており、両者がお互いをどのように見分け、独立性を担保しているのかは、古くからの疑問として残されてきました。

慶應義塾大学医学部解剖学教室の田井育江専任講師、久保田義顕教授らは、同内科学（循環器）教室、同外科学（一般・消化器）教室、同形成外科学教室、同先端医科学研究所、横浜市立大学、熊本大学、米国 NIH などとの共同研究で明らかにしました。

今回、多発性肺嚢胞、腎がん、線維毛包種などを典型的症状とする Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群の原因遺伝子として知られるフォリクリン (Flcn)（注2）に関し、これを血管内皮細胞で欠失させると、血管のところどころで「リンパ管もどき静脈内皮細胞」が生じ、血管がリンパ管を接続すべき対象と誤認識してしまうことを見出しました。

今回の結果は、がんの外科治療などの後遺症として起こるリンパ浮腫に対する治療への発展の可能性を秘めます。リンパ浮腫においては、リンパ節郭清の結果、リンパの還流機能が低下し上肢・下肢に深刻な浮腫（むくみ）が生じますが、Flcn のシグナル経路に介入することで、局所で薬剤的に静脈－リンパ管シャントを創出できれば、リンパ浮腫の画期的治療になると考えます。

本研究成果は 2020 年 12 月 9 日（米国東部時間）の『Nature Communications』オンライン版に掲載されました。

1. 研究の背景

血管とリンパ管は、別々のネットワークを全身に張り巡らせ、それぞれ独自の機能を発揮します。両者は、最終合流地点である頸部の静脈角まで一切接続すること無く、各々が独立したネットワークを形成します。血管は、肺から取り入れた酸素を全身の組織に運搬し、受け渡すパイプラインとして働きます。一方、リンパ管は血管が回収しきれなかった組織液（注3）を取り込むとともに、抗原提示細胞のリンパ節への経路となり免疫システムの一部として働きます。しかしながら、血管とリンパ管、特に静脈とリンパ管の特徴・構造はほとんど見分けがつかないほど酷似しており、両者がお互いをどのように見分け、独立性を担保しているのかは、古くから疑問として残されてきました。もしこのメカニズムが解明されれば、人為的に、任意の場所で血管とリンパ管を吻合させることができ、がん手術後リンパ浮腫（注4）

の治療法へ直接結びつきます。つまり、薬剤の投与により、詰まったリンパの流れを直接静脈に還流させる迂回路（静脈－リンパ管シャント）を作製し浮腫（むくみ）を改善させることができます。がん手術後リンパ浮腫は社会的に大きな問題になっており、血管とリンパ管の独立性を担保するメカニズムを解き明かそうとする基礎研究が世界各国で盛んにおこなわれています。しかしながら、そのメカニズムは多くのことが未解明であるのが現状です。

2. 研究の概要と成果

本研究では、まず多発性肺嚢胞、腎がん、線維毛包種などを典型的症状とする Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群の原因遺伝子として知られるフォリクリン (Flcn) が血管内皮細胞で発現しないよう遺伝子操作したマウス（血管内皮細胞特異的欠損マウス）を作成したところ、血管とリンパ管が正常と異なる部位でもところどころで接続し（異常吻合）、死に至る、という表現型を見出しました。この表現型は出生後の Flcn 遺伝子欠失、つまり胎児期は健常なマウスと同じように Flcn を発現させて血管とリンパ管を正常に形成させ、血管とリンパ管が完全に分離した出生後に Flcn を欠失させた場合でも、同様に異常吻合が起きることを見出しました（図 1）。さらに、そのメカニズムとして、Flcn はリンパ管発生マスター転写因子である Prox1（注 5）の発現量を負に制御していること、また、血管内皮細胞で Flcn が欠失すると Prox1 が発現しリンパ管に類似した『リンパ管もどき静脈内皮細胞』となり、このような細胞が生じた血管はリンパ管を接続すべき対象と認識してしまうことを見出しました。また、このメカニズムの詳細として、Flcn によって核内移行が抑制される転写因子 TFE3 は Prox1 の制御領域に結合し、Prox1 の発現を直接制御していることを見出しました。実際、遺伝子欠損マウスの重複交配により、生体でもこの経路がワークしていることが示されました。

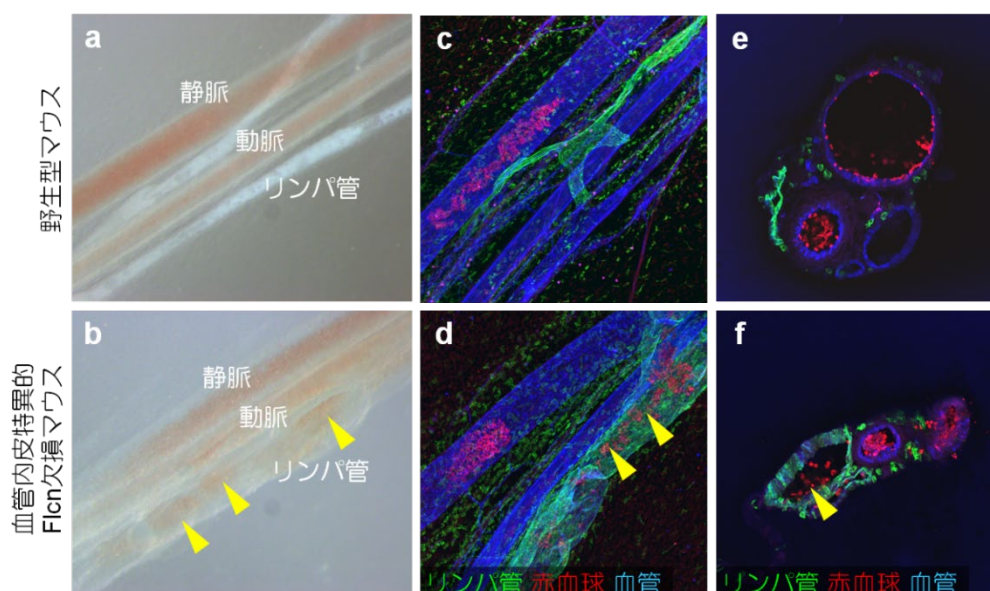


図 1. 血管内皮特異的 Flcn 欠損マウスにおける血管－リンパ管異常吻合

野生型 (a, c, e) および血管内皮特異的 Flcn 欠損マウス (b, d, f) における腸間膜画像。血管内皮特異的 Flcn 欠損マウスでは血管とリンパ管が異常吻合し、リンパ管内に赤血球が流れている。

3. 研究の意義・今後の展開

本研究成果は血管・リンパ管という体内の2つの酷似する循環系が、なぜ一切交通することなく、独立したネットワークを形成するのかという、長年世界的に未解明とされている生物学的な疑問を解き明かしたという学術的重要性を持ちます(図2)。また、臨床的側面からは、がん転移のメカニズムの解明の糸口となる可能性とともに、がんの外科治療などの後遺症として起こるリンパ浮腫に対する治療への発展の可能性を秘めます。がん手術後のリンパ浮腫においては、リンパ節郭清の結果、リンパの還流機能が低下し上肢・下肢に深刻な浮腫(むくみ)が生じます。現在のところ、治療法として運動療法や弾性ストッキングなどの理学療法、鏡視下リンパ管-静脈吻合術が挙げられますが、熟練のマイクロサージャリー(微小外科)の技術を以てしても治療効果が十分とはいえないのが現状です。本研究は将来的にFlcnのシグナル経路に介入することで、局所で薬剤的に静脈-リンパ管シャントを創出する、リンパ浮腫の画期的治療につながると期待されます。

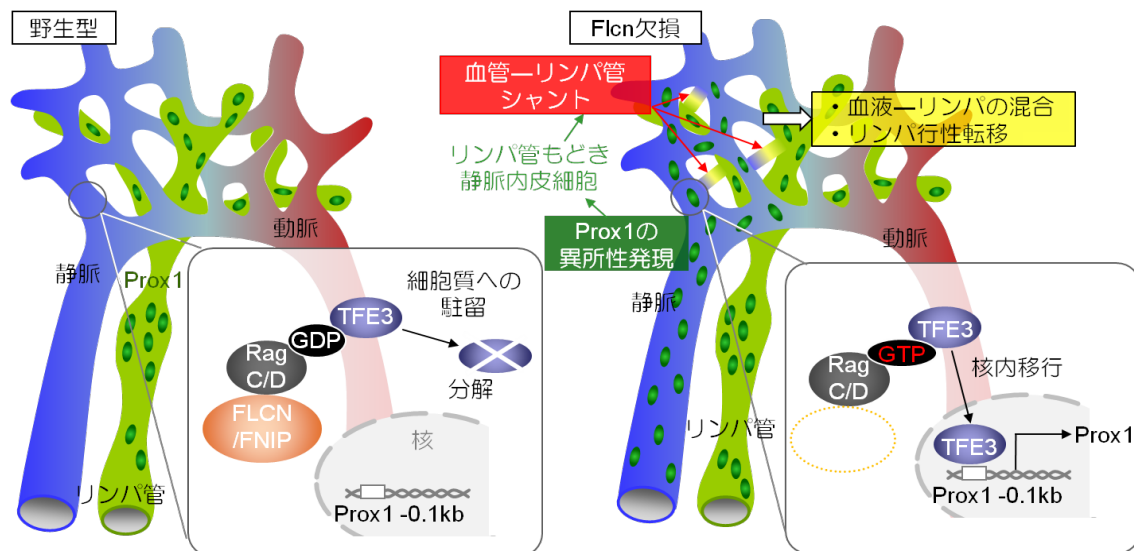


図2. 血管とリンパ管の分離が維持される仕組み

通常、Flcnが転写因子TFE3を細胞質にとどめ、静脈におけるProx1の発現を抑えている。このためFlcnが欠失すると、TFE3が核内移行し、静脈でProx1が発現するようになり「リンパ管もどき静脈内皮細胞」が出現する。この細胞が原因となり、血管がリンパ管を接続すべき対象であると認識してしまう。つまり、Flcnは血管とリンパ管の可塑性を抑制する門番として働き、血管とリンパ管の分離を維持している。

4. 特記事項

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業「血管・リンパ管の独立性を担保する分子機構とその病態への応用」、公益財団法人三菱財団自然科学研究助成「血管とリンパ管が独立したネットワークを構築する原理の解明」の支援を受けました。

5. 論文について

英文タイトル: Blood and lymphatic systems are segregated by the FLCN tumor suppressor
タイトル和訳: 血管とリンパ管は腫瘍抑制遺伝子 FLCN によって分離される

著者名: 田井育江、蓮見由紀子、楠本大、蓮見壽司、岡部圭介、安藤知史、松崎文雄、伊東史子、佐谷秀行、Chang Liu、Wenling Li、向山洋介、W Linehan Marston、Xinyi Liu、平島正則、鈴木譲、舟崎慎太郎、佐藤賢文、古屋充子、馬場理也、久保田義顕

掲載誌: Nature Communications (オンライン版)

DOI: 10.1038/s41467-020-20156-6

【用語解説】

- (注 1) 静脈角：リンパ管を通して回収された組織液が最終的に血管へと還流する合流地点、つまり人体において唯一血液とリンパが混じりあう部位。通常、頸部の鎖骨下静脈と内頸静脈との合流地点において、リンパ管が開口している。
- (注 2) フォリクリン (Flcn)：肺の嚢胞（のうほう）、腎がん、皮膚の隆起（線維毛包種）などを典型的症状とする Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群の原因遺伝子として知られる。Flcn タンパクは主に細胞質に存在し、結合因子である FNIP (Folliculin-interacting protein) -1,2 とともに Rag GTP アーゼなどの酵素の働きを調節し、主に細胞の栄養不足の状態を感知するセンサーに関連する遺伝子の発現を調節している。
- (注 3) 組織液：組織の余剰の液体。細胞間液・細胞間リンパ液とも呼ばれる。血液により運ばれた酸素やタンパク質などの物質は、毛細血管壁を介して細胞間のすきまを満たしている液体へと拡散した後、組織液から組織の細胞へと拡散する。
- (注 4) リンパ浮腫：リンパの流れが遮断されることで、腕や足にむくみが生じる疾患。リンパ浮腫は大きく 2 つに分類される。一つは原因不明の「特発性リンパ浮腫」であり、もう一つは、がんの手術などの後遺症として起こる「続発性リンパ浮腫」である。社会的に特に問題になっているのは後者であり、リンパ節郭清の結果、リンパの還流機能が低下し上肢・下肢に深刻な浮腫（むくみ）が生じる。現在のところ、治療法として運動療法や弾性ストッキングなどの理学療法、鏡視下リンパ管-静脈吻合術が挙げられる。
- (注 5) Prox1 (prospero-related. homeobox1)：発生期、血管内皮からリンパ管内皮細胞が生じる際に必須の転写因子。通常、リンパ管内皮細胞に特異的に発現し、リンパ管をリンパ管たらしめるために必要十分な因子。血管に Prox1 を人為的に発現させると、リンパ管に分化転換することで知られる。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信させていただいております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 解剖学教室

久保田義顕（くぼた よしあき）教授

TEL：03-5315-4358 FAX：03-5315-4359 Email：ykubo33@a3.keio.jp

<http://www.keiovascular.com/>

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学 信濃町キャンパス総務課：山崎・飯塚

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL：03-5363-3611 FAX：03-5363-3612 E-mail：med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp>

※本リリースのカラー版をご希望の方は【本リリースの配信元】までご連絡ください。