

令和元年5月22日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20351

研究課題名（和文）大網乳斑移植による広範囲リンパ管ネットワーク再生

研究課題名（英文）Extensive lymphatic network regeneration by the transplantation of omentum milk spot

研究代表者

山路 佳久（YAMAJI, YOSHIHISA）

千葉大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：80400951

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：リンパ浮腫は慢性的な疾患で現在も根治に至る治療法は確立されていない。大網はリンパ流の豊富な組織で、乳斑と呼ばれるリンパ細網構造物を大量に用いる組織である。乳斑の移植によるリンパネットワーク形成の是非を検討した。人間の新鮮解剖体の大網を検証し、さらに本研究用に作成した腹部リンパ浮腫モデルマウスにおいての実験では、血流のない大網乳斑移植では有意なリンパシステムの構築がなされず、血流のあるリンパ節移植では認められた。さらにリンパ節周囲の瘢痕のネットワーク形成への関与が示唆された。

リンパシステムの構築に血流の存在が重要であり、線維化の過程をコントロールすることが今後の課題としてあげられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

癌の治療において、手術でリンパ節をとったり、放射線治療をおこなったりすると、リンパの流れが悪くなって手足がむくむ状態が一生続く、いわゆるリンパ浮腫という病気になることがあります。大変日常生活に支障をきたす病気ですが、完治に至る治療法はまだ確立されておりません。リンパというものに対してまだまだ基礎的な研究が必要とされており、本研究は、人間のお腹の中にある大網というリンパが豊富な組織に着目し、リンパ浮腫の治療法開発の下地となるような基礎的実験を行っております。

研究成果の概要（英文）：Lymphedema is a chronic disease and there is no established treatment for complete recovery. The omentum is rich in lymphatic system, which has a large amount of lymphoreticular structure called a milky spot. We examined the lymphatic network formation by transplantation of milk spots. We examined the omentum of human cadavar. In the experiments on abdominal lymphedema model mice prepared for this study, significant lymphatic system reconstruction was not achieved by transplantation of nonvascularized milk spots, but was achieved by vascularized lymphnode transfer. Furthermore, scar tissue around lymph nodes might play a significant role in the lymphatic network formation.

The existence of blood flow is important for the reconstruction of the lymphatic system, and further study of controlling the fibrosis is necessary.

研究分野：リンパシステム

キーワード：大網 リンパシステム リンパ浮腫 乳斑

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

リンパ浮腫は慢性的な疾患で現在も根治に至る治療法は確立されていない。大網はリンパ流の豊富な組織でリンパ浮腫に対して有茎・遊離大網移植が使用され効果を認めている。大網にはリンパ節は存在せず 0.3-3.5 mm² の「乳斑」と呼ばれるマクロファージやリンパ球などが集積して構成されるリンパ細網構造物が大量に存在しリンパ機能の中心的役割を担っている。しかし、大網内の乳斑がリンパ浮腫に対して効果を発揮する機序は不明である。

2. 研究の目的

大網内の乳斑をリンパ浮腫部位に移植することで広範囲にわたるリンパ循環と免疫機能の回復が可能であるか検証し、またリンパ浮腫の治療における大網やリンパ節移植の果たす役割を解明することにより、リンパ浮腫治療に最適化された大網乳斑移植法を確立することである。

3. 研究の方法

(1) 倫理委員会の承認と同意を得て、人間の凍結死体を用いて大網の観察を行なった。大網血管内に色素を注入し、さらに過酸化水素水を用いて集合リンパ管を同定して色素注入を行い、血管と集合リンパ管の位置関係を同定した。また、同一個体の大網組織と下肢皮下組織を採取し、免疫染色を用いて形態評価を行なった。

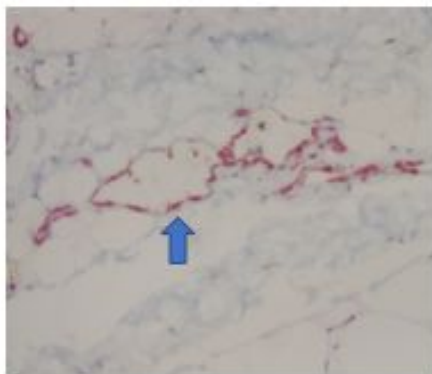
(2) 生体内の大網の評価を行うために、腹部皮下でのリンパ定量評価が可能とするマウスモデルを作成した。

(3) 上記で作成したマウスの腹部にリンパ鬱滞を作成し、血流なし大網移植とリンパ節移植を施行し、さらに血管柄付きリンパ節移植を施行した。

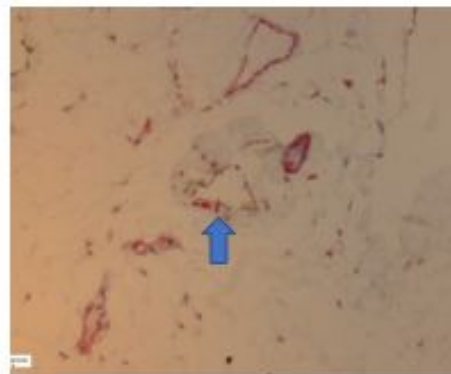
4. 研究成果

(1)大網の主要血管沿いに多数の集合リンパ管が走行するのが確認された。凍結死体では乳斑の確認は困難であった。下肢集合リンパ管に比べて、大網の集合リンパ管は SMA 染色の染まりが少なく、平滑筋成分の割合が少ないことが示唆された。

αSMA染色(赤)

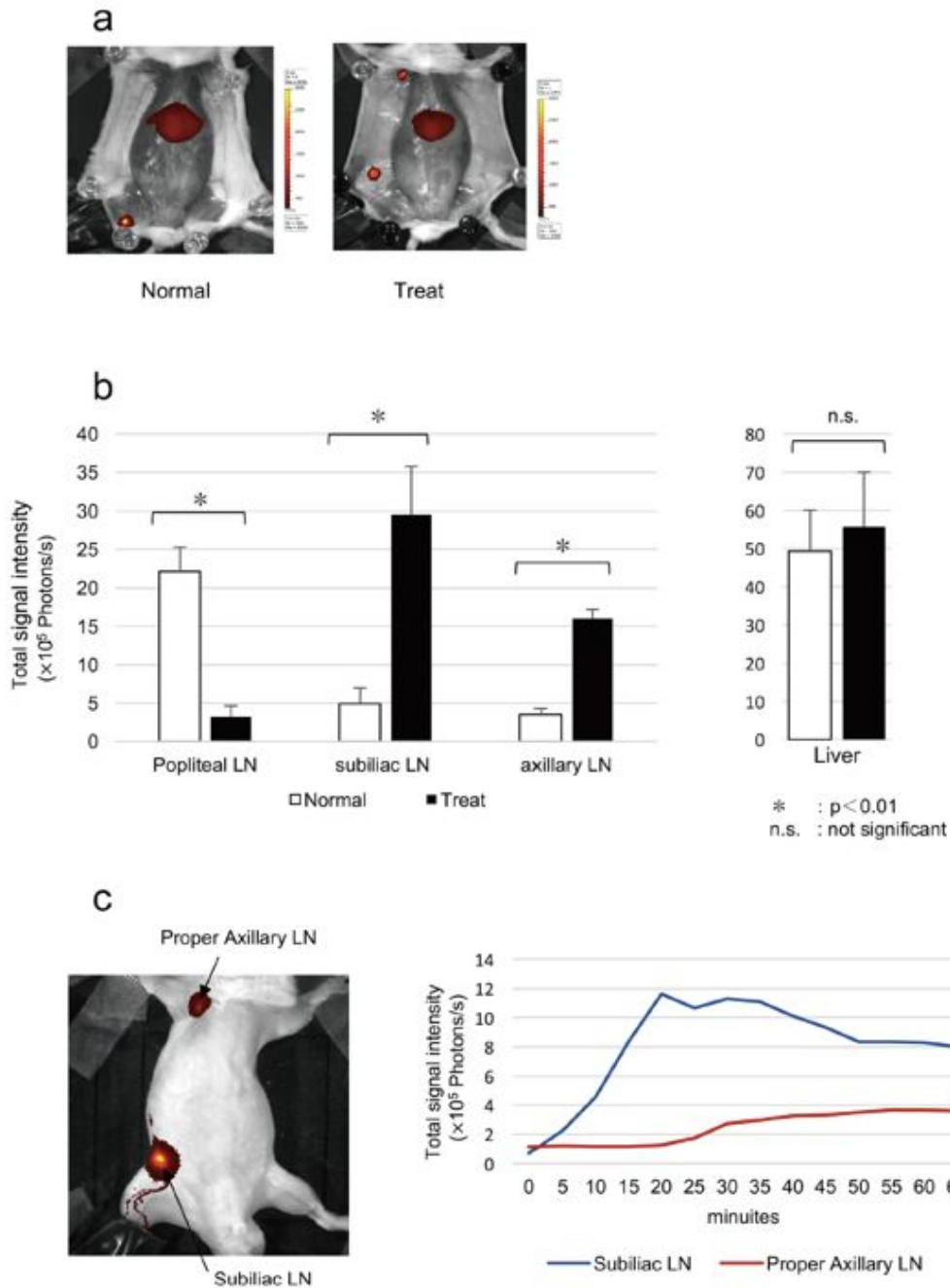


下肢

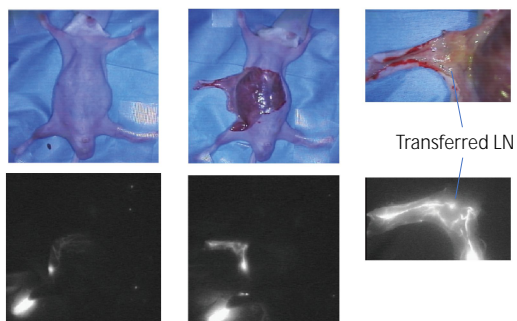


大網

(2)膝窩リンパ節切除により、footpad から投与したリボソームのリンパ節間移行を定量評価できるマウスモデルを作成できた。



(3) 血流なし大網移植、リンパ節移植ではリンパシステムの構築は認められなかった。一方、血管柄付き健側鼠径リンパ節移植では有意にリンパの開通が認められたが、リンパ開通のないものも存在した。組織評価では、移植リンパ節周囲に癒痕組織を認めた。



まとめ

大網乳斑のみの移植によるリンパネットワークの構築は、血流がない状態では困難であった。大網自体は多数のリンパ管を有しており、リンパ管移植としての役割が期待できるが、平滑筋成分の少なさより能動的輸送能は少ないことが示唆され、重力の影響を考慮した移植を考慮することが重要と考えられた。本研究の観察目的に開発されたマウスモデルにおいて、ネットワークの構築に血流の存在が重要であることが確認された。さらに、線維化がネットワーク構築の阻害に働くことが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

Yamaji Yoshihisa、その他7名、筆頭著者。Development of a mouse model for the visual and quantitative assessment of lymphatic trafficking and function by in vivo imaging. Scientific Reports、査読有、8巻、2018

〔学会発表〕(計3件)

Yamaji Yoshihisa. A novel mouse model for visualized and quantitative assessment of lymphatic function using in vivo system, 26th of World Congress of Lymphology, 2017

Yamaji Yoshihisa, Anatomy of the lymphatic system around gastroepiploic vessels: Focus on the treatment of lymphedema, World Society for Reconstructive Microsurgery, 2017

山路佳久、リンパ輸送能の定量評価を目的とした腹部リンパシステム可視化マウスモデルの作成、第26回日本形成外科学会基礎学術集会、2017

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名:

ローマ字氏名:

所属研究機関名:

部局名:

職名:

研究者番号(8桁):

(2)研究協力者
研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。