

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011

課題番号：23659412

研究課題名（和文）リンパ浮腫の分子病態解明と治療法開発

研究課題名（英文）Elucidation of molecular mechanisms of lymphedema

研究代表者

眞鍋 一郎 (MANABE ICHIRO)

東京大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号：70359628

研究成果の概要（和文）：本研究計画では、リンパ浮腫の基盤にある炎症プロセスと過剰なリンパ管新生について、その病態的意義と、制御分子機構の検討を行った。マウスリンパ浮腫モデルにおいて、未熟なリンパ管の過剰な新生が浮腫を惹起することを見いだした。この分子機序の解析を進め、免疫細胞が寄与する炎症プロセスが重要なことを見いだした。また、リンパ浮腫を抑制する薬剤を同定し、その作用機序が、炎症抑制であることを見いだした。

研究成果の概要（英文）：In this project we addressed the mechanisms underlying the development of lymphedema. We found that an excessive generation (lymphangiogenesis) of immature lymphatic vessels pivotally contributes to the development of lymphedema in a mouse lymphedema model. Moreover, we found that inflammatory processes promote lymphangiogenesis. Furthermore, we identified chemical compounds that suppress lymphedema by inhibiting the inflammatory processes.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：リンパ浮腫、慢性炎症、リンパ管

1. 研究開始当初の背景

リンパ浮腫は、リンパ液の滞留による四肢の著明な浮腫・拡大や、繰り返す蜂窩織炎やリンパ漏によって患者の日常生活を著しく障害する。また、リンパ管肉腫を併発することも知られている。有効な治療法は存在せず、マッサージと弾性ストッキングによって、一時的に浮腫を軽減することしかできていない。わが国では、外科・婦人科手術の際のリンパ節郭清後に発症する続発性が圧倒的に多く、乳癌手術後の20-30%、子宮癌手術後の20-40%に発症すると報告されており、国内で上肢リンパ浮腫が3-5万人、下肢リンパ浮腫が5-7万人存在すると推定されている。しかしながら、リンパ浮腫は単純に外科手術に伴うリンパ管閉塞・除去によって生じるものではなく、術後3-5年以上の経過を経て発症するものであり、その発症機序は全く分かって

いない。

我々はこれまでに病理学的検討により、慢性リンパ浮腫では形質変換した平滑筋細胞主体のリンパ管壁の肥厚が生じていることを見いだした。また、新たにマウスを用いたリンパ浮腫モデルを確立した。このモデルでは、組織学的に、急性期にリンパ球とマクロファージを主体とした多数の免疫細胞集積と過剰なリンパ管新生が引き起こされる。新生リンパ管は、透過性が亢進しており、浮腫の原因となる。また、新生リンパ管の成熟異常がさらに炎症を進める可能性がある。以上の結果から、リンパ浮腫は炎症と過剰なリンパ管新生によって生じるという仮説を立てた。本研究計画では、このモデルの妥当性と、制御分子群の同定・機能解析を行うことを目的とする。また、有効な薬剤の探索とその作用機序の解明を目指す。

2. 研究の目的

リンパ管浮腫の分子機構について、炎症と過剰なリンパ管新生の寄与を確立し、これらのプロセスを制御する分子群の同定と機能解析を行う。また、リンパ浮腫抑制作用を持つ薬剤を同定し、その作用機序を解析する。

3. 研究の方法

本研究計画では、リンパ浮腫の基盤にある炎症プロセスと過剰なリンパ管新生について、その病態的意義と、制御分子機構の解明を目指す。また、リンパ浮腫抑制薬の探索とその作用機序を解析する。そのため、①リンパ浮腫における過剰なリンパ管新生の役割の解析、②炎症プロセスの誘導機構とリンパ管新生、リンパ管成熟障害への寄与の解析、③リンパ浮腫抑制薬の同定と作用機序の解析を並行して進める。①においては、リンパ管新生への介入による、病態意義の解析を中心とした研究を行う。②では、炎症プロセスの誘導に関わる分子の同定と、集積する免疫細胞がリンパ管新生にどのように影響するかを検討する。

4. 研究成果

マウスリンパ浮腫モデルにおける組織学的変化を時系列で解析した。リンパ管結紮とリンパ節除去により、急速に多数の免疫細胞が集積するとともに、著明なリンパ管新生が惹起されることが明らかとなった(図1)。新生リンパ管は屈曲蛇行し、透過性が亢進しており、リンパ液の漏出によりリンパ浮腫を増悪させると考えられた。

さらに、リンパ浮腫部に集積する細胞を解析したところ、主にリンパ球であった。リンパ球の寄与を検討するために、リンパ球欠損マウスにリンパ浮腫モデルを作製してみたところ、リンパ管新生とリンパ浮腫が著明に抑制されることから、リンパ球がリンパ管新生に重要であることが考えられる。以上より、リンパ浮腫の発症には炎症プロセスが重要な役割を担うと考えられる。

一方、リンパ浮腫抑制作用を持つ薬剤を探索し、薬剤Aがリンパ管新生とリンパ浮腫の発症を抑制することを見いだした。この薬剤は炎症プロセスを阻害することにより、リンパ管新生を抑制すると考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

- ① Eguchi K, Manabe I, Oishi-Tanaka Y, Ohsugi M, Kono N, Ogata F, Yagi N, Ohto

U, Kimoto M, Miyake K, Tobe K, Arai H, Kadowaki T, Nagai R. Saturated fatty acid and TLR signaling link β cell dysfunction and islet inflammation. *Cell Metab* 15:518-533, 2012.

- ② Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Kakuta S, Iwakura Y, Takayama N, Oehara J, Otsu M, Kamiya A, Petrich B, Urano T, Kadono T, Sato S, Aiba A, Yamashita H, Sugiura S, Kadowaki T, Nakauchi H, Eto K, Nagai R. In vivo

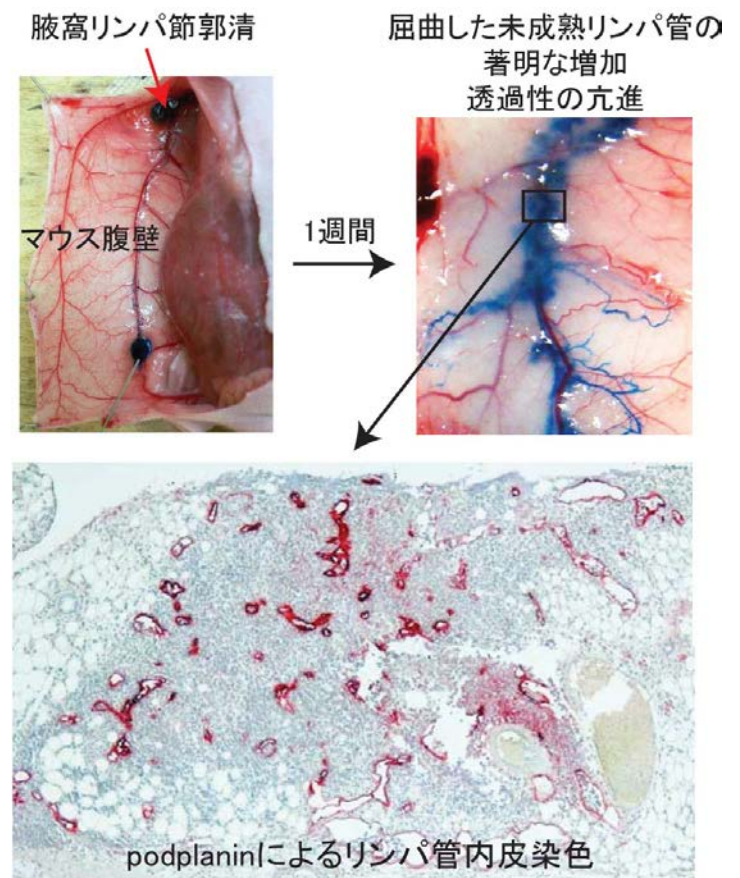


図1 マウス腹壁リンパ浮腫モデル 屈曲した未熟なリンパ管の新生があり、組織像でも Podoplanin 陽性リンパ管内皮で構成される多数のリンパ管が認められる。

imaging visualizes discoid platelet aggregations without endothelium disruption and implicates contribution of inflammatory cytokine and integrin

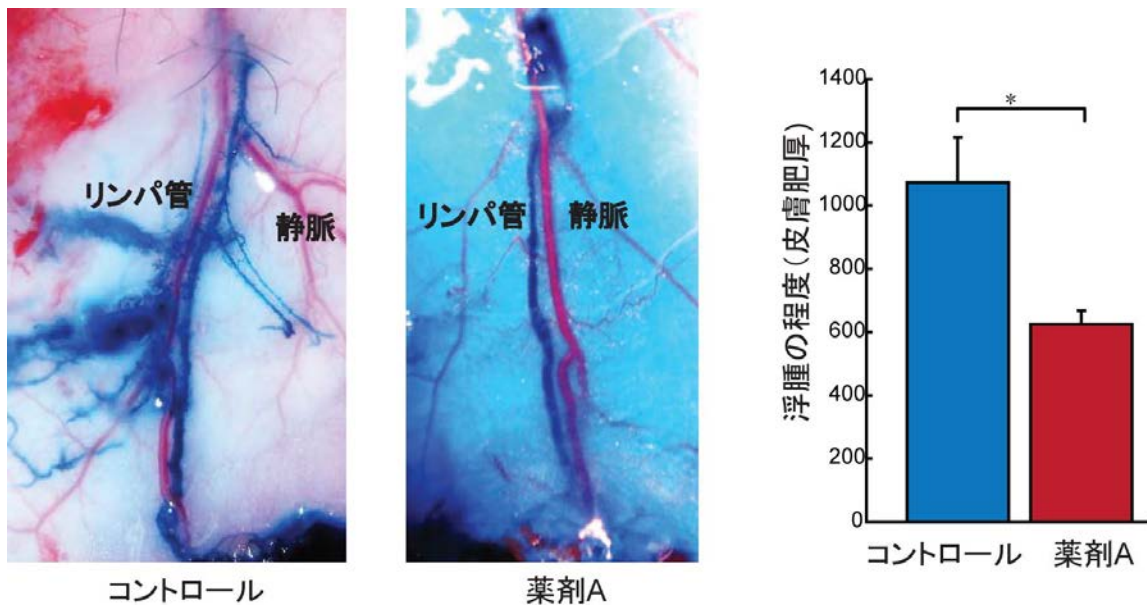


図2 リンパ浮腫抑制薬 薬剤Aにより、過剰なリンパ管新生が抑制され浮腫が軽減する。

signaling. *Blood* e45-56, 2012.

[学会発表] (計8件)

- ① 真鍋一郎 慢性炎症と膵β細胞機能障害 シンポジウム21 慢性炎症と糖代謝異常 第54回日本糖尿病学会年次学術集会 札幌 2011年5月21日
- ② 真鍋一郎 慢性炎症と心血管・代謝・腎疾患 シンポジウムBS3 組織炎症と肥満・生活習慣病 第11回日本抗加齢医学会総会 京都 2011年5月26日
- ③ 真鍋一郎 心血管代謝疾患における慢性炎症 シンポジウム3: 慢性炎症と心不全 第15回日本心不全学会学術集会 鹿児島 2011年10月13日
- ④ 真鍋一郎 Chronic inflammatory processes mediated by parenchymal sensor cells and stromal effector cells Symposium 3: Obesity and Adipose Tissue Inflammation 第19回日本血管生物医学会学術集会 東京 2011年12月9日
- ⑤ Manabe I. Propagation of chronic inflammation underlies multiple tissue

dysfunctions in lifestyle diseases

Symposium 2S15pI: Chronic

inflammation and epigenetics in

life-style disease 第34回日本分子生物学会年会 (シンポジウムオーガナイザー) 横浜 2011年12月14日

- ⑥ 真鍋一郎 心腎代謝における慢性炎症とエイジング 第28回臨床フリーラジカル会議 京都 2012年1月20日
- ⑦ 真鍋一郎 心・腎・代謝疾患における実質・間質細胞コミュニケーション シンポジウム14: 多臓器間ネットワーク異常に基づく循環器系機能障害と薬物治療 第85回日本薬理学会年会 京都 2012年3月15日
- ⑧ 真鍋一郎 Chronic inflammation in homeostasis and pathology in cardiometabolic syndrome and chronic kidney disease Symposium 21: 循環器疾患の成因における慢性炎症の意義 第76回日本循環器学会総会・学術集会 福岡 2011年3月16日

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://plaza.umin.ac.jp/manabe>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

眞鍋 一郎 (MANABE ICHIRO)

東京大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号 : 70359628

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

藤生 克仁 (FUJIIU KATSUHITO)

東京大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号 : 30422306

江口 航生 (EGUCHI KOSEI)

東京大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号 : 20529094

松本 佐保姫 (MATSUMOTO SAHOHIME)

東京大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号 : 80570184