

令和 2 年 5 月 13 日現在

機関番号：15201

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K16062

研究課題名（和文）脂肪由来幹細胞のリンパ管新性能に着眼した皮膚がん転移機構の解明

研究課題名（英文）Investigation of skin metastasis using lymphangiogenesis of adipose-derived stem cells

研究代表者

林田 健志（Hayashida, Kenji）

島根大学・学術研究院医学・看護学系・講師

研究者番号：50599933

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：皮膚がん転移時にサイトカインがもたらすリンパ管新生を誘導する機序について、マウスを用いて解明を行った。放射線照射を行ったリンパ浮腫モデルマウスを作成して、脂肪由来幹細胞を移植し、リンパ管新生を誘導するサイトカインの網羅的解析と、その際に形成されるリンパ管の形態学的特徴を免疫染色や電子顕微鏡を用いた観察を行った。その結果、幹細胞は組織の線維化を改善することで、嵌入型リンパ管の再生を起こしていることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん治療時に行われる外科治療や放射線照射に伴う、リンパ浮腫やリンパ漏の機序を解明した。がんのリンパを介した転移機構は複雑で未解明だが、マウスを用いた今回の検討により、その新しい治療オプションが発見され、自家脂肪由来幹細胞移植は、拒絶反応もなく、採取や移植が比較的容易なため、リンパ浮腫、リンパ漏の治療方法として有用な治療方法になると思われた。

研究成果の概要（英文）：The model was established by x-irradiation and surgical removal of the lymphatic system in situ. The number of lymphatic vessels with LYVE-1 immunoreactivity increased significantly in mice subjected to transplantation of 7.5×10^5 ADSCs. Proliferative cell nuclear antigen staining showed increased lymphatic endothelial cell (LEC) and extracellular matrix proliferation. Picro-sirius red staining revealed normal collagen fiber orientation in the dermal tissue after ADSC transplantation. Scanning electron microscopy revealed structures similar to the intraluminal pillar during intussusceptive angiogenesis on the inside of dilated lymphatic vessels. Our findings indicate that ADSC transplantation contributes to lymphedema reduction by promoting LEC proliferation, improving fibrosis and dilation capacity of lymphatic vessels, and increasing the number of lymphatic vessels via intussusceptive lymphangiogenesis.

研究分野：創傷

キーワード：リンパ浮腫 創傷 皮膚がん リンパ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高齢人口の増加に伴い、皮膚がんの発症率が増加している。近年、免疫チェックポイント阻害剤による治療が、臨床応用されているものの、その費用対効果は十分ではない。また、皮膚がんのリンパ行性転移は、予後を決定する重要な因子であるが、皮膚がんのリンパ管を介する転移の過程ははまだ解明されていない。

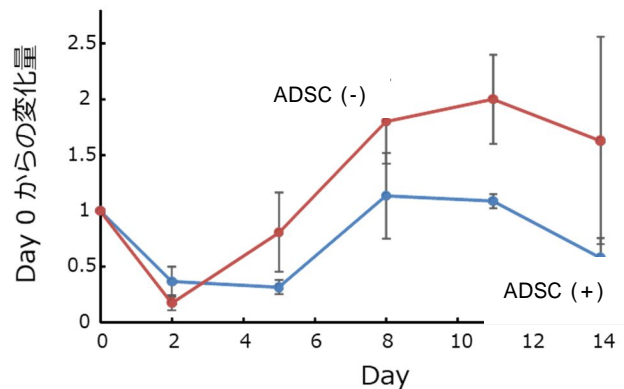
2. 研究の目的

皮膚がんのリンパ管を介した転移過程における、サイトカインの関与について、ADSCs を投与した下肢リンパ浮腫モデルマウスを用いて徹底的に解明する。さらに、臨床治療におけるリンパ転移の防止策につなげることが目的である。

3. 研究の方法

リンパ浮腫モデルマウスを用いて、リンパ浮腫に関連するメディエーターの活性亢進、液性因子の発現亢進について、正常部とリンパ浮腫部における発現差を比較検証する。

4. 研究成果



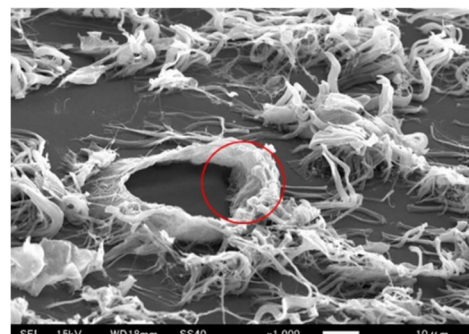
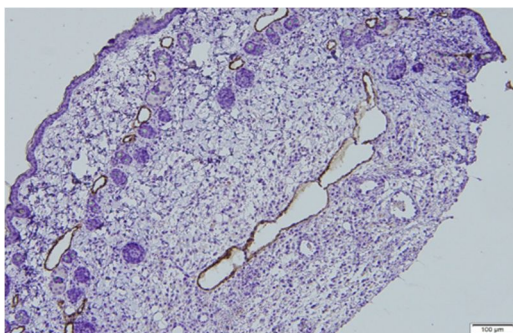
放射線照射と外科的リンパ管切離術によりマウスリンパ浮腫モデルの作成に成功した。

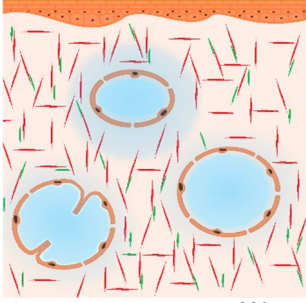
リンパ管新生因子のマスター遺伝子といわれる Prox-1 の発現量を幹細胞投与の有無で検討した。幹細胞投与群で8日目から有意に増加していた。

グループ分けしたマウスの解析を行い、リンパ管新生の過程を免疫染色と電子顕微鏡の併用方法を用いて、3次元的なリンパ管の再生過程を明らかにした。

リンパ管新生のイニシエーターとなるサイトカインの解析を行ったが、キーサイトカインは同定できず、それぞれのサイトカインが交差的に機能してリンパ管新生が行われていると推察した。

皮膚の線維化評価において、幹細胞投与群では、有意に線維化が抑制され、放射線によるリンパ管の拡張阻害が改善されていた。その結果、リンパ管の拡張とリンパ管内皮細胞の内腔への嵌入が観察され、嵌入型のリンパ管新生が確認された。





上図のようにリンパ管の内腔にむかって内皮細胞嵌入していくことによりリンパ管の数が増加し、リンパ浮腫やリンパ漏が改善する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Shirakami Eri, Yamakawa Sho, Hayashida Kenji	4. 巻 8
2. 論文標題 Strategies to prevent hypertrophic scar formation: a review of therapeutic interventions based on molecular evidence	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Burns & Trauma	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/burnst/tkz003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hayashida Kenji, Yamakawa Sho, Shirakami Eri	4. 巻 98
2. 論文標題 Lymphovenous anastomosis for the treatment of persistent congenital chylothorax in a low-birth-weight infant	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e17575 ~ e17575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.0000000000017575	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hayashida Kenji, Yamakawa Sho, Saijo Hiroto, Fujioka Masaki	4. 巻 98
2. 論文標題 Foot reconstruction with the superficial circumflex iliac artery perforator flap under local anesthesia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e13888 ~ e13888
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.0000000000013888	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yamakawa Sho, Hayashida Kenji	4. 巻 7
2. 論文標題 Dorsal hand reconstruction with radial artery perforator-based adipofascial flap	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Plastic and Aesthetic Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20517/2347-9264.2020.20	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamakawa Sho, Hayashida Kenji	4. 巻 7
2. 論文標題 Advances in surgical applications of growth factors for wound healing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Burns & Trauma	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1186/s41038-019-0148-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計5件(うち招待講演 2件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 林田健志、荻野龍平
2. 発表標題 脂肪由来幹細胞と血管付きリンパ節移植の併用療法は、リンパ管を再生させることでリンパ浮腫を防止する
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荻野龍平、林田健志
2. 発表標題 リンパ浮腫モデルマウスを用いた リンパ管新生誘導因子に関する検討
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hayashida K, Yamakawa S
2. 発表標題 Advances in surgical management of post-burn contractures
3. 学会等名 The 41st John A. Boswick M.D. Burn and Wound Care Symposium(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hayashida K
2. 発表標題 Research in wound healing
3. 学会等名 XXI National Conference of Indian Society of Wound Management (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林田健志、山川翔、白神英莉
2. 発表標題 放射線照射部におけるリンパ管再生の形態観察
3. 学会等名 第11回日本創傷外科学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考