

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—

【ポイント】

- 血管とリンパ管は独立したネットワークを全身くまなく張り巡らせ、最終合流地点までは一切交わることがありません。血管とリンパ管がその独立性を維持している仕組みは長年未解明でした。
- マウスを使った実験により、血管内皮細胞に存在するFlcnという分子の働きをなくすと血管とリンパ管が吻合することを発見し、Flcnが血管とリンパ管の独立性を維持する門番として働いていることを明らかにしました。
- 今回の発見は、がん転移のメカニズム解明の糸口となり得るとともに、がんの外科治療などの後遺症として起こるリンパ浮腫（注1）に対する画期的な治療方法の開発へと発展することが期待されます。

【概要説明】

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2）まで一切接続することなく、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・構造を比べると、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。今回、熊本大学国際先端医学研究機構の馬場理也准教授と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、横浜市立大学、米国国立がん研究所などとの共同研究により、血管とリンパ管の独立性が維持される仕組みを明らかにしました。

本研究では、多発性肺嚢胞、腎がん、良性の皮膚腫瘍などを典型的症状とする遺伝性疾患である「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*）に着目し、これをマウスの血管内皮細胞で欠失させると、静脈内の各所で「リンパ管もどき静脈内皮細胞」が生じ、血管とリンパ管が吻合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ています。リンパ浮腫においては、リンパ節郭清（切除）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とリンパ管をつなぎ合わせた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。

本研究成果は令和2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。

【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なく、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、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・構造を比べると、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。このメカニズムを解明して、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れば、社会的に大きな問題になっている、がん手術後に発症するリンパ浮腫の治療法へ直接結びつきます。つまり、詰まったリンパの流れを直接静脈に還流させる迂回路（静脈ーリンパ管シャント）をつくることで、浮腫（むくみ）を改善させることができると考えています。このため、血管とリンパ管の独立性を担保するメカニズムの研究が世界各国で盛んに行われていますが、全く解明されていないのが現状です。

【研究の内容・成果】

本研究では、まず多発性肺嚢胞、腎がん、良性の皮膚腫瘍などを典型的症状とする遺伝性疾患である「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*) に着目し、血管内皮細胞において *Fln* 遺伝子をなくした「血管内皮細胞特異的 *Fln* 欠損マウス」を作成したところ、血管とリンパ管の異常吻合により胎児期に致死となる、ということを見出しました。さらに、血管とリンパ管が完全に分離した生後のマウスにおいても、血管内皮細胞における *Fln* 遺伝子をなくすと、同様に異常吻合してしまうことを見出しました (図1)。

上記の実験から、*Fln* が欠失すると、静脈内の各所で「リンパ管もどき静脈内皮細胞」が出現し、この細胞が原因となり血管とリンパ管の吻合が起きることが分かりました。そのメカニズムは、通常はリンパ管発生制御の中心的転写因子である *Prox1* (注4) が静脈で発現しないように *Fln* が制御していますが、血管内皮細胞の *Fln* の制御が破綻すると、静脈で *Prox1* が発現し、「リンパ管もどき静脈内皮細胞」が生じるというものでした。また、*Fln* の欠失によって転写因子 *Tfe3* が核内に移行し、*Prox1* の発現を直接制御していることも分かりました (図2)。実際、*Fln* ノックアウトマウスに *Tfe3* ノックアウトマウスを掛け合わせたところ、*Fln* が欠失していても *Tfe3* がなければ *Prox1* は発現せず、「リンパ管もどき静脈内皮細胞」は見られませんでした。

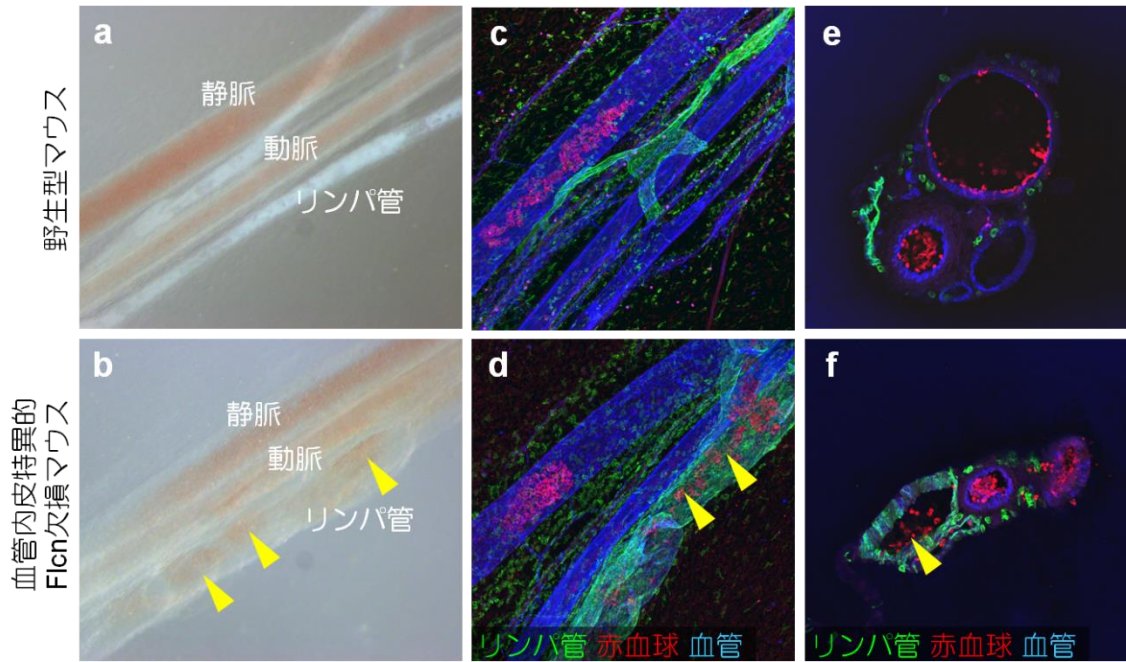


図 1. 血管内皮特異的 *Flcn* 欠損マウスにおける血管—リンパ管異常吻合

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。

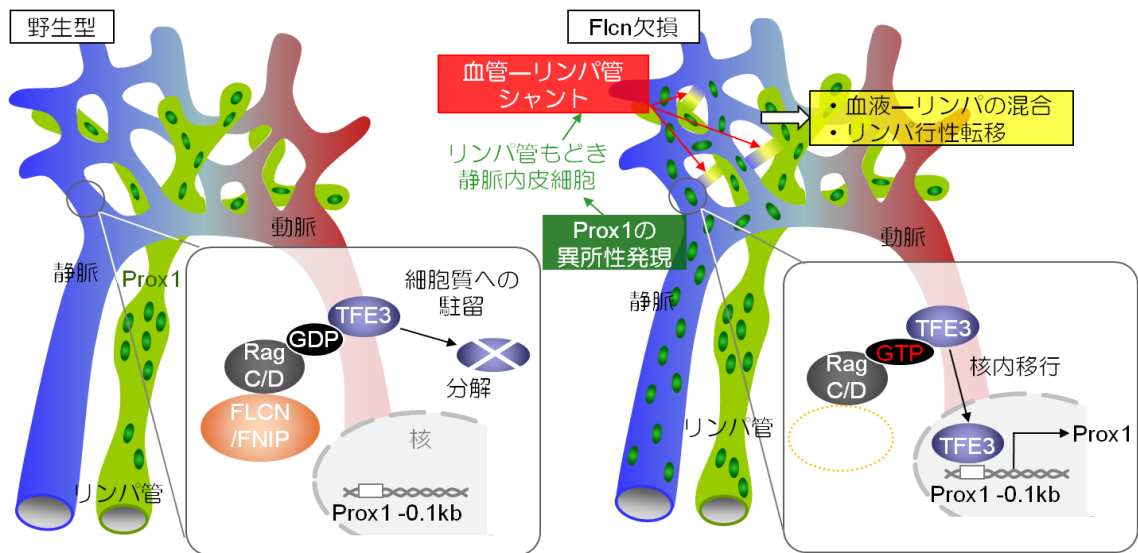


図 2 . 血管とリンパ管の分離が維持される仕組み

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、血管がリンパ管と吻合してしまう。つまり、*Flcn* は血管とリンパ管の可塑性を制御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。

【研究の意義・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、なぜ一切接続することなく、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きた生物学的な疑問を解明したという学術的重要性を持ちます。また、臨床的側面からは、がん転移のメカニズム解明の糸口となる可能性とともに、リンパ浮腫に対する治療への発展の可能性を秘めています。がん手術後のリンパ浮腫においては、リンパ節郭清（切除）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、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ていますが、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言い難いのが現状です。将来的には 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とリンパ管をつなぎ合わせた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。

【用語解説】

（注1）**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2）**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間質液へと拡散した後、組織液から組織の細胞へと拡散する。

（注4）**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。

【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、公益財団法人三菱財団自然科学研究助成、日本学術振興会科学研究費助成事業の支援を受けました。

【論文情報】

論文名：Blood and lymphatic systems are segregated by the FLCN tumor suppressor

著者：Ikue Tai-Nagara, Yukiko Hasumi, Dai Kusumoto, Hisashi Hasumi, Keisuke Okabe, Tomofumi Ando, Fumio Matsuzaki, Fumiko Itoh, Hideyuki Saya,

Chang Liu, Wenling Li, Yoh-suke Mukoyama, W. Marston Linehan, Xinyi Liu, Masanori Hirashima, Yutaka Suzuki, Shintaro Funasaki, Yorifumi Satou, Mitsuko Furuya, Masaya Baba*, Yoshiaki Kubota* (*責任著者)

掲載誌 : *Nature Communications* (オンライン版)

doi : 10.1038/s41467-020-20156-6

URL : <https://rdcu.be/cbUbc>

【お問い合わせ先】

[研究に関すること]

熊本大学 国際先端医学研究機構

がん代謝学分野

准教授 馬場 理也 (ばば まさや)

電話 : 096-373-6836

E-mail : babam@kumamoto-u.ac.jp

[報道に関すること]

熊本大学 総務部総務課広報戦略室

電話 : 096-342-3271

E-mail : sos-koho@jimui.kumamoto-u.ac.jp