



令和3年4月28日

報道機関 各位

## リンパ管腫の発症・増悪メカニズムを解明

富山大学 大学院医学薬学教育部生命・臨床医学専攻総合口腔科学講座の吉田尚史 大学院生（当時、現在歯科医師）、山本誠士 講師、笹原正清 教授らは、血小板由来増殖因子受容体ベータ（PDGFR $\beta$ ）の発現が抑制される遺伝子改変マウスを用いたリンパ管新生の解析を行い、嚢胞状のリンパ管ができることを発見しました。

詳細な分子メカニズムを解析した結果、リンパ管周囲に存在する PDGFR $\beta$  ノックアウト線維芽細胞が過剰な Amphiregulin を分泌しており、リンパ管内皮細胞に発現している EGFR が Amphiregulin を受容することで活性化し、嚢胞状のリンパ管を形成することを解明しました。

さらにヒトでは、難病指定されている嚢胞性リンパ管腫の組織解析を行い、リンパ管周囲の線維芽細胞が過剰な Amphiregulin を分泌していることを確認しました。これらの結果から、線維芽細胞が分泌する Amphiregulin は、嚢胞性リンパ管腫の発症・増悪にかかわる重要な分子であることが明らかとなりました。

この研究成果は、アメリカ東部標準時間の 2021 年 5 月 3 日 15:00（日本時間：5 月 4 日 5:00）に米国科学雑誌「PNAS」に掲載されます。

つきましては、取材・報道方よろしく申し上げます。

## ■研究内容

生体における正常なリンパ管形成は、末梢組織の中で樹状構造をしており、組織液の回収や免疫細胞の配置に重要な役割を果たしていると考えられている（図 1、正常なリンパ管新生参照）。

先天性のリンパ管異常（脈管奇形）として、嚢胞性リンパ管腫（小児慢性特定疾患 告知番号 8）や巨大リンパ管奇形（頸部顔面病変）（指定難病 告知番号 278）が知られている。これらの疾患は、主に小児に発生し、大小のリンパ嚢胞を主体とした腫瘍性病変である。病態生物学的には良性とされるが、頸部の巨大な嚢胞は気道を圧迫し、致命的な場合がある。さらに、頭頸部の大型の腫瘍病変は、整容面で患者や家族の精神的負担が大きいことが問題視されている。

これら難病の発症・増悪分子メカニズムは不明である。治療法としては、主に外科的切除や硬化療法が選択される。しかしながら、頭頸部などの発生部位によっては、これら治療法が選択できないケースもある。またこれら治療方法は、分子メカニズムに即したものではないため、効果不十分なケースがある。そのような背景から、発症・増悪分子メカニズムに即した治療薬の開発が切望されている。

我々は、マウスリンパ管新生モデルを開発し、独自に作出した PDGFR $\beta$  条件的ノックアウトマウスに適用することで、嚢胞性リンパ管腫様の病態を再現することに成功した。本マウスの解析により、これまでリンパ管形成との関連性が知られておらず注目されてこなかった Amphiregulin がリンパ管周囲に存在する線維芽細胞で高発現することを突き止めた。

次に、ヒト嚢胞性リンパ管腫サンプルを用いて Amphiregulin の発現を解析した結果、リンパ管腫周囲の線維芽細胞において、Amphiregulin の高発現が確認された。興味深いことに、嚢胞状のリンパ管内皮細胞自体も Amphiregulin を高発現していた。そこで PDGFR $\beta$  ノックアウト線維芽細胞とヒトリンパ管内皮細胞との共培養を行った結果、リンパ管内皮細胞の Amphiregulin の発現が有意に増加することが明らかとなった。

これらのデータから、線維芽細胞の Amphiregulin 過剰発現をトリガーとして、リンパ管内皮細胞の Amphiregulin 過剰発現を誘導し、それら 2 つのソースの Amphiregulin が、リンパ管内皮細胞に発現する EGFR を介して、リンパ管内皮細胞の異常な増殖を誘導することが明らかとなった（図 1、異常なリンパ管新生参照）。

# News Release



【発信】国立大学法人  
富山大学総務部総務課広報・基金室  
(TEL) 076-445-6028  
(FAX) 076-445-6063

さらに、PDGFR $\beta$  ノックアウトマウスに対して、Amphiregulin 中和抗体、Erlotinib (EGFR の阻害薬) を用い治療実験を行った。その結果、Amphiregulin 中和抗体、Erlotinib とともに嚢胞状のリンパ管形成を劇的に抑制した (図2 参照)。

以上の結果から、これまで発症・増悪分子メカニズムが不明であった嚢胞性リンパ管腫の発症・増悪分子メカニズムの本質が、Amphiregulin の過剰産生によるものであることが明らかとなった。これより、Amphiregulin を分子ターゲットとした創薬開発は、嚢胞性リンパ管腫と巨大リンパ管奇形に対する分子メカニズムに即した有効性の高い治療方法になると考えられる。

本研究は富山大学 歯科口腔外科学講座および皮膚科学講座、富山県立中央病院、熊本大学などとの共同研究の成果である。また、AMED TR-SPRINT (A119, 山本)、JSPS 基盤研究 B (JP17H04062, 笹原) などによる支援を受けて実施されたものである。

■雑誌名 : PNAS (米国科学アカデミー紀要)

■論文題名 : Dysregulation of Amphiregulin stimulates the pathogenesis of cystic lymphangioma .

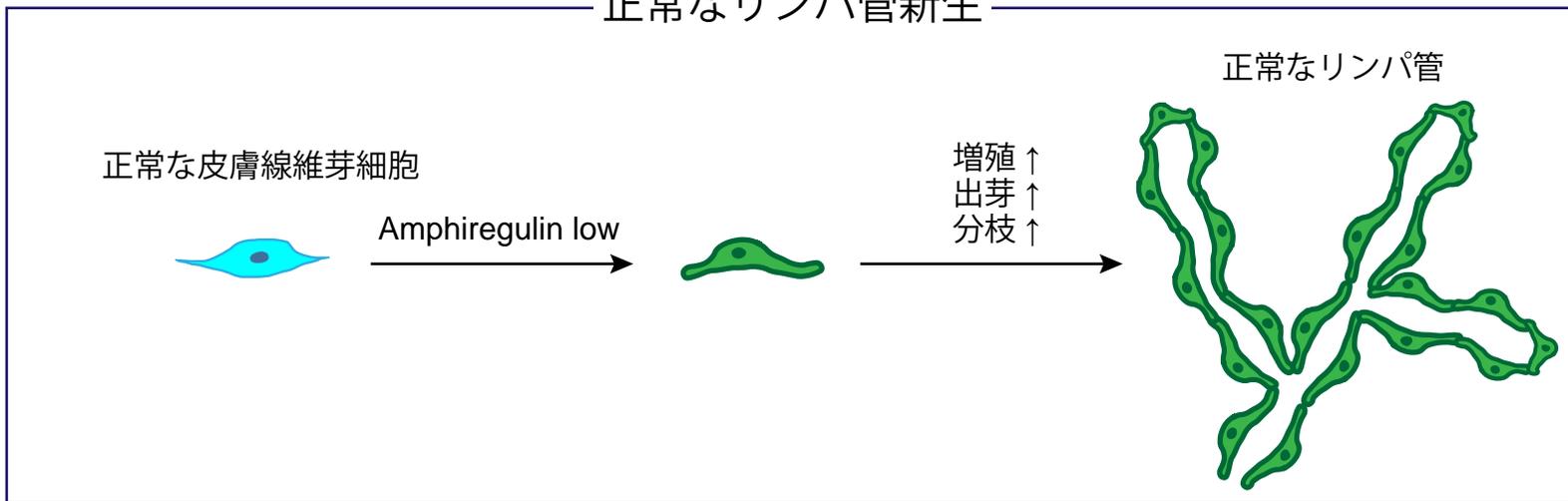
■著者 : Naofumi Yoshida, Seiji Yamamoto\*, Takeru Hamashima<sup>1</sup>, Noriko Okuno, Naruho Okita, Shinjiro Horikawa, Masao Hayashi, Thanh Chung Dang, Quang Linh Nguyen, Koichi Nishiyama, Teruhiko Makino, Yoko Ishii, Kei Tomihara, Tadamichi Shimizu, Masabumi Shibuya, Makoto Noguchi, Masakiyo Sasahara\*

## 【本件に関する問い合わせ先】

富山大学 学術研究部医学系 病態・病理学講座  
山本誠士 講師  
TEL. 076-415-8879

図 1

正常なリンパ管新生



異常なリンパ管新生

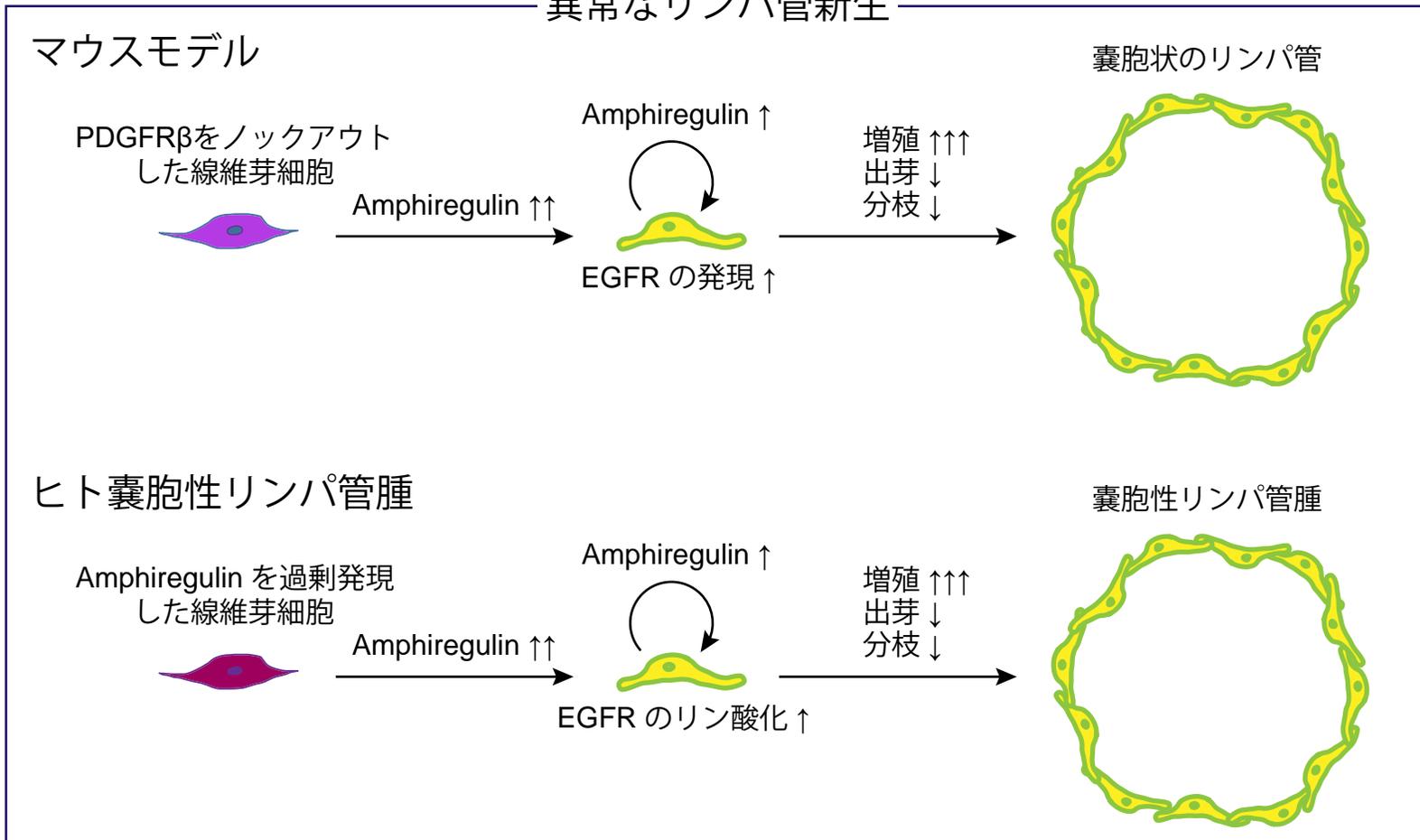
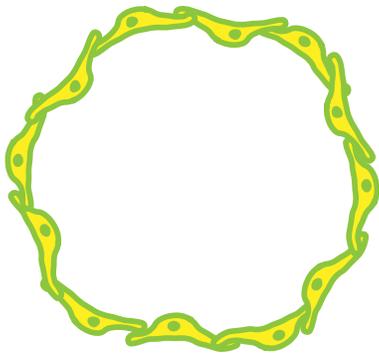


図 2

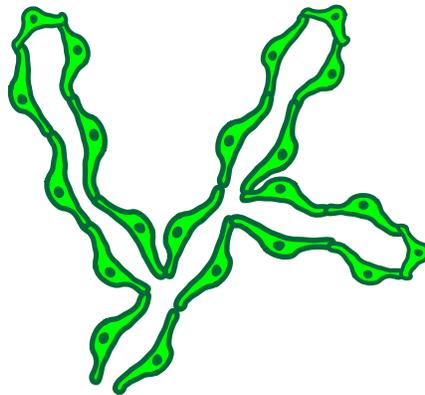
リンパ管治療実験

PDGFR $\beta$ ノックアウトマウス  
無治療群



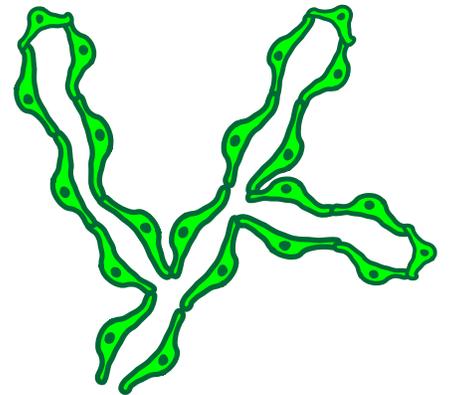
嚢胞状のリンパ管

PDGFR $\beta$ ノックアウトマウス  
中和抗体治療群



正常レベルのリンパ管

PDGFR $\beta$ ノックアウトマウス  
Erlotinib 治療群



正常レベルのリンパ管