



令和8年1月29日
秋田大学

秋田大学の研究成果が 米国の科学雑誌「The Journal of Clinical Investigation」にオンライン掲載 脂質がリンパ管の弁を形成する新規メカニズムを解明

研究のポイント

- ・リンパ管の弁形成と維持に必要な生理活性脂質とその受容体を同定
- ・脂質がリンパ管弁を作る細胞に働き、弁形成と維持を制御する分子の流れを解明
- ・リンパ浮腫の発症原因の理解及び新たな治療法の開発に期待

概要

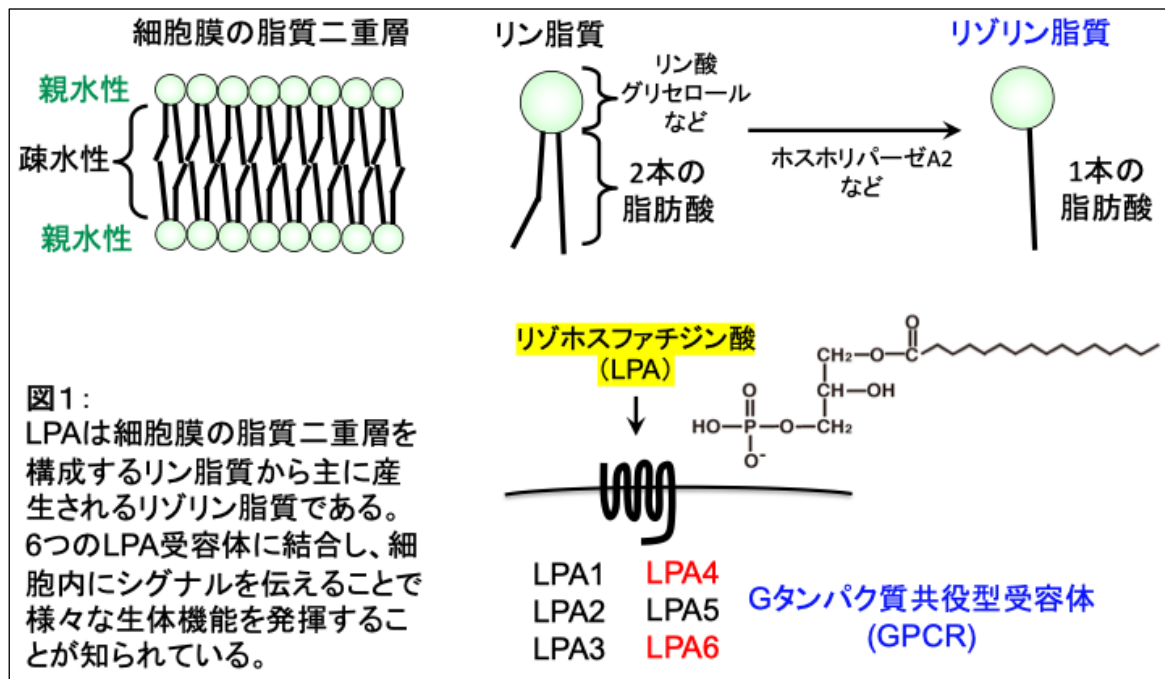
リゾホスファチジン酸 (LPA) は血液やリンパ液中に含まれ、細胞の表面に存在する受容体を介して多彩な生理機能を発揮する生理活性脂質です。秋田大学 大学院医学系研究科 生体防御学講座 安田大恭 講師、石井聡 教授の研究グループは、LPA の第4受容体 (LPA4) と LPA6 が協調してリンパ管の弁形成とその維持に重要な役割を果たすことを、その分子機構とともに明らかにしました。本成果は、LPA4/LPA6 の機能を促すことでリンパ管の形態と機能を改善し、リンパ浮腫の予防や治療につながる可能性を示すものです。

本研究成果は、日本時間1月13日付で米国の科学雑誌 The Journal of Clinical Investigation に発表されました。

研究の背景

リンパ管は、組織にたまった余分な体液や炎症性物質を回収して体内循環へ戻すとともに、免疫細胞の移動や炎症の制御にも関わる重要な循環系です。リンパ管の形成異常や機能不全は、リンパ浮腫の発症に直結するだけでなく、炎症の遷延や組織障害など、様々な病態の悪化にも関わることで知られています。このため、リンパ管の再生や機能回復を促進する治療戦略の確立は、医療上の重要な課題となっています。一方で、リンパ管新生は多くのがんの転移や進展に関与することから、リンパ管形成因子を標的としたがん治療の研究も進められています。しかし、リンパ管形成の制御機構には未解明な点が多く、病態に応じて「促進」と「抑制」を適切に使い分けるための分子基盤の確立が求められています。

さらに、リンパ管の機能を担保する上で重要な構造として、リンパ液の逆流を防ぐ「弁」が存在

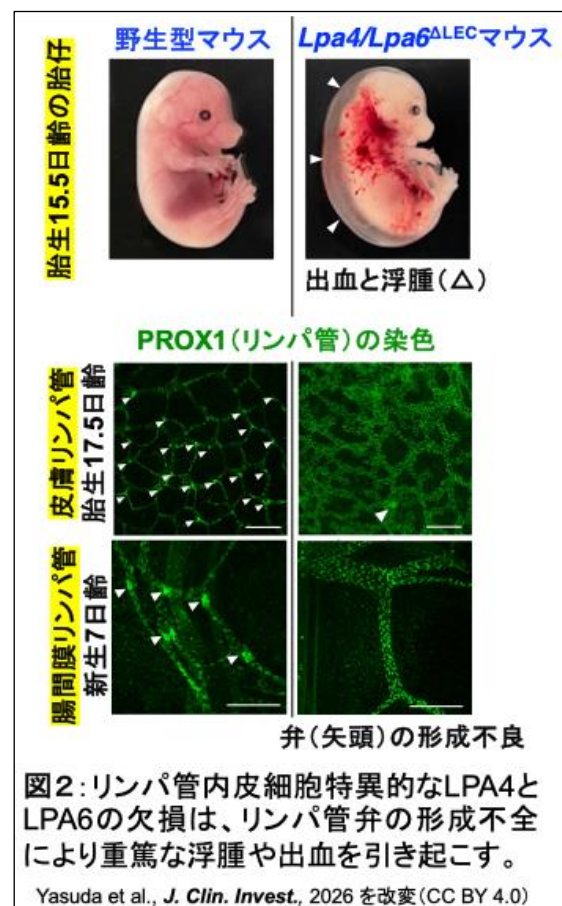


します。リンパ管弁の形成と維持の破綻はリンパ循環の障害につながると考えられますが、その制御メカニズムにはなお不明な点が残されています。こうした背景から、リンパ管弁の形成・維持を支える新たな分子機構の解明は、リンパ管機能不全に起因する疾患の理解と治療標的探索の両面で大きな意義を持ちます。

生体膜を構成するリン脂質から産生されるリゾリン脂質（脂肪酸が1本外れた構造をもつ脂質）には、生理活性脂質として働くものがあります。代表例としてリゾホスファチジン酸 (LPA) やスフィンゴシン1-リン酸 (S1P) などが知られていますが（図1）、これらは血液やリンパ液中に含まれています。LPAの特異的受容体として6種類のGタンパク質共役型受容体 (GPCR; LPA1～LPA6) が報告されています（図1）。これまでに当講座では、LPAがリンパ管形成に重要な役割を果たすことを示唆してきましたが（Sumida et al., *Blood*, 2010）、その詳細な分子機構は未解明でした。本研究は、LPAによるリンパ管形成の分子機構の解明を目的に進めました。

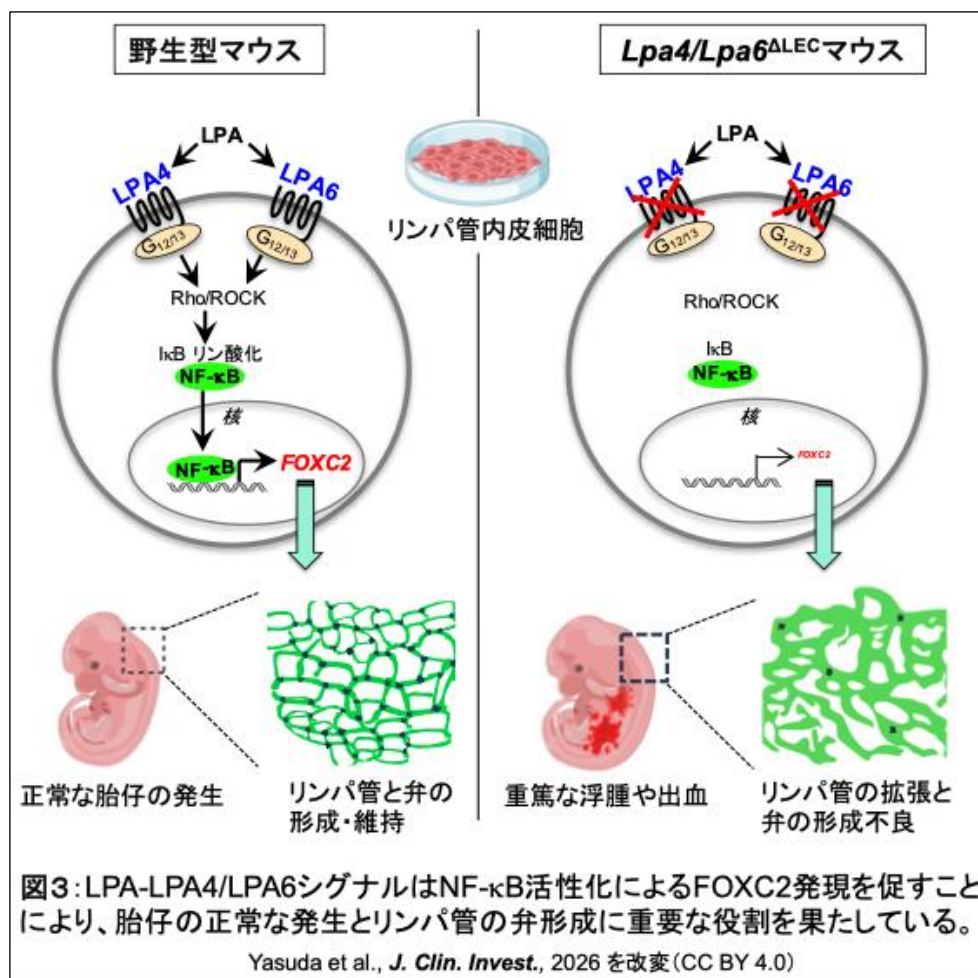
研究の結果

マウスの肺由来リンパ管内皮細胞 (LEC) には、LPA 受容体のうち *Lpa4* と *Lpa6* 遺伝子の発現が認められました。そこで、タモキシフェン誘導性のLEC 特異的 *Lpa4/Lpa6* 二重欠損 (*Lpa4/Lpa6^{ΔLEC}*)



マウスを作製したところ、胎子の多くが胎生後期に重篤な浮腫と出血を呈し、胎生致死となることを見出しました (図 2)。リンパ管には LEC が分化して形成される弁が存在し、その形成不全はリンパ浮腫の原因となります。そこで、胎子の背部皮膚や新生仔の腸間膜におけるリンパ管を免疫染色し、弁を含む形態を観察したところ、*Lpa4/Lpa6*^{ΔLEC} マウスではリンパ管が異常に拡張し、弁の数も著しく減少していました (図 2)。さらに、新生仔において *Lpa4/Lpa6* 二重欠損を誘導すると、既に形成されていた弁が退縮・消失しました。以上の結果から、LEC に発現する LPA4 と LPA6 は発生期のリンパ管弁形成に加えてリンパ管の管腔形成にも関与し、更に出生後の弁の維持にも必須の役割を担うことが明らかになりました。

次に、LPA によるリンパ管弁形成・維持の分子機構として、1) LPA が LEC の LPA4/LPA6 を介して Gα12/Gα13 タンパク質を活性化すること、2) その下流で転写因子 NF-κB の核移行を促すこと、3) 核へ移行した NF-κB がリンパ管弁形成・維持に重要な転写因子 FOXC2 の発現を誘導すること、という一連のシグナル経路を明らかにしました (図 3)。



本研究の意義と今後の展開

炎症を引き起こす仕組みには、細胞の働きを切り替える「スイッチ」のような制御が関わっていることが知られています。本研究では、このような細胞内の制御機構が、炎症とは関係のない発生期から出生後にかけて進むリンパ管の「弁」の形成と維持にも欠かせないことを明らかにしました。さらに、リンパ液中に存在する生理活性脂質 LPA が、リンパ管の内側を形づくる細胞にあ

る受容体を介してこの制御を働かせ、弁の形成と維持に必要な遺伝子の働きを引き出す仕組みを示しました (図 3)。リンパ管の弁はリンパ液の逆流を防ぐ重要な構造であり、その障害はリンパ浮腫につながると考えられます。本成果は、リンパ浮腫の発症メカニズムの理解を深めるとともに、リンパ管の機能を回復させる新たな治療法開発につながる可能性があります。

共同研究

本研究は、東京慈恵会医科大学 分子生物学講座、国立健康危機管理研究機構 脂質シグナリングプロジェクト、新潟大学医学部 薬理学講座、秋田大学大学院 医学系研究科 微生物学講座、微生物化学研究所、筑波大学 実験動物学研究室との共同研究の成果です。

研究支援

日本学術振興会 (JSPS) 科研費、日本医療研究開発機構 (AMED)、国立健康危機管理研究機構、武田科学振興財団、先進医薬研究振興財団、鈴木謙三記念医化学応用研究財団、持田記念医学薬学振興財団、金原一郎記念医学医療振興財団、小野医学研究財団、東北乳酸菌研究会

原論文

雑誌名 : The Journal of Clinical Investigation (オンライン版 : 1 月 13 日)

論文題目:

Lysophosphatidic acid-mediated NF- κ B activation promotes FOXC2 expression essential for lymphatic valve development

著者:

安田大恭*、佐藤菜、柳田圭介、橋立(吉田)智美、椎谷友博、進藤英雄、平惇希、海老原敬、清水孝雄、平島正則、水野聖哉、高橋智、石井聡* (*責任著者)

Daisuke Yasuda*, Nana Sato, Keisuke Yanagida, Tomomi Hashidate-Yoshida, Tomohiro Shiya, Hideo Shindou, Atsuki Taira, Takashi Ebihara, Takao Shimizu, Masanori Hirashima, Seiya Mizuno, Satoru Takahashi, Satoshi Ishii* (*corresponding author)

URL: <https://www.jci.org/articles/view/193364>

DOI: 10.1172/JCI193364

【お問い合わせ先】

(研究内容)

秋田大学大学院医学系研究科

生体防御学講座 教授 石井聡

E-mail: satishii@med.akita-u.ac.jp

TEL: 018-884-6089

生体防御学講座 講師 安田大恭

E-mail: dyasuda@gipc.akita-u.ac.jp

TEL: 018-884-6090

(その他)

秋田大学医学系研究科・医学部総務課長 小柳

電話 : 018-884-6005 / FAX : 018-884-8619

Email: m-soumu@jimu.akita-u.ac.jp