



CMSI Seminar オーガナイザー
狩野 光伸（東大・医・分子病理学）

去る2011年8月23日（火）、東京大学医学部教育研究棟11階分子病理学教室セミナールームにてCMSI-GCOEセミナーが学内・外の参加者を多数集めて開催されました。本セミナーは2008年7月より実施されているグローバルCOEプログラム「学融合に基づく医療システムイノベーション（CMSI）」（拠点リーダー：片岡一則教授）の一環として企画、開催されています。

当日は、腫瘍生物学などの分野で、血管新生と並んで近年注目の分野であるリンパ管新生について、最新の知見を、同分野の有名なレビュー（Tammela T, Alitalo K. Lymphangiogenesis: Molecular mechanisms and future promise. *Cell*. 2010, 19;140(4):460-76）の著者でもあるTammela氏からお話しいただいた。

近年腫瘍治療において治療標的として注目を集めるVEGFファミリーは、血管新生とリンパ管新生を血管内皮のVEGFチロシンキナーゼ受容体（VEGFR）を通じて刺激する。中でも以前よりリンパ管新生への関与が示されてきたVEGFR3については、成熟マウスで起こる血管新生でもその関与が示唆されてきているということが紹介された。血管新生の発芽（sprout）においてVEGFR3の高発現がみられ、これを抑制すると、発芽、血管密度、血管分枝、内皮細胞増殖の減少がみられる。特にVEGFR3の内皮細胞における出生後の欠失が、Notchシグナルの減少を介して、行き過ぎた血管発芽や分枝をもたらすことは驚きであった。このことはVEGFR3の中和抗体では起きない。さらに、マクロファージが、VEGFR3および2のリガンドとなるVEGF-Cを、血管分枝が起きている部位で分泌することが示された。VEGF-Cのヘテロ接合マウスでは、血管分枝の減少による血管新生の障害がみられた。Notchリガンドの制御因子でまた遺伝子発現標的としてFoxC2が知られているが、Foxc2^{+/-};Vegfr3^{+/-}としたマウスは、Vegfr3^{+/-}のみで見られる血管障害から回復した。これらの結果から、マクロファージ由来のVEGF-Cが血管発芽におけるtip cellでのVEGFR3活性化を介してNotchシグナルを活性化し、発芽した血管同士の融合部位における内皮細胞の形質転換に寄与していることが示唆された。

このほかにも、動物実験及びヒトにおける知見より、転移の過程でリンパ管内に存在する腫瘍細胞が、腫瘍再発の源と想定されることが、紹介された。腫瘍転移の治療法を研究している出席者も多く、活発な議論が交わされた。