

補体欠損はマウスリンパ浮腫の進展には関与しないが炎症を増強する

西岡 俊彦^{1,2)}、片山 圭一¹⁾、岩淵 禎弘³⁾、橋本 真一³⁾、朝村 真一²⁾、井上 徳光¹⁾

¹⁾ 和歌山県立医科大学 分子遺伝学講座、²⁾ 和歌山県立医科大学 形成外科学講座、

³⁾ 和歌山県立医科大学 分子病態解析研究部

Complement deficiency does not contribute to the development of mouse lymphoedema
but enhances inflammation.

Toshihiko Nishioka^{1,2)}, Kei-ichi Katayama¹⁾, Sadahiro Iwabuchi³⁾,
Shinichi Hashimoto³⁾, Shinichi Asamura²⁾ and Norimitsu Inoue¹⁾

¹⁾ Molecular Genetics, Wakayama Medical University

²⁾ Plastic Surgery, Wakayama Medical University

³⁾ Molecular Pathophysiology, Institute of Advanced Medicine, Wakayama Medical University

〔はじめに〕

第 58 回日本補体学会学術集会奨励賞を賜り、大変光栄に思っております。日本補体学会関係各位に深く感謝申し上げますとともに、受賞寄稿としまして、研究内容の一部や研究に至った背景を述べさせていただきます。

1. リンパ浮腫とは

リンパ浮腫は原因不明の原発性リンパ浮腫と続発性リンパ浮腫に大別される。本邦では、がん治療に伴うリンパ節郭清や術後放射線照射などによりみられる続発性リンパ浮腫が多くを占めている。主に婦人科がんや乳がん術後にみられることが多いが、膀胱がんや前立腺がんの術後にもみられる。また、乳がん術後や婦人科がんの術後約 30%にリンパ浮腫が発症すると言われている^{1,2)}。本邦では、1 年間に新たにがんと診断された罹患数はおおよそ 100 万人³⁾と年々増加しており、それに伴いリンパ浮腫患者も増加していくことが予想される。

2. リンパ浮腫の問題

術後のリンパ浮腫の発症時期は患者により様々で、

術後すぐに発症する場合や 10 年以上経過してから発症する場合もある。リンパ浮腫は一度発症すると根治が難しく、蜂窩織炎を繰り返したり、浮腫による四肢の変形によって運動障害などが出現したりすることで、心理的・社会的問題が生じ QOL が低下する⁴⁾。また、社会全体の認知度が低いことや医師自体の関心が薄いということも問題点であったが、最近では、発症早期から治療に介入する施設も多くなっている。

3. リンパ浮腫治療の現状

リンパ浮腫治療の基本は、日常生活指導とともに用手的リンパドレナージ、圧迫療法を用いた複合的理学療法を中心とする保存的治療である。近年では、リンパ管細静脈吻合術 (LVA) などの外科治療も行われており、症状の軽減は認める症例はあるものの、複合的治療から離脱できる症例は少ない⁵⁾。薬物治療に関しては、いまだ確立されたものはないのが現状である。

4. リンパ浮腫の分子メカニズム

リンパ浮腫では慢性的な炎症性変化に伴って、線

維化や脂肪組織の沈着を起こし病期が進行していく。リンパ浮腫患者の患部皮膚および皮下組織において、リンパ球やマクロファージ、好中球などの免疫細胞の浸潤が見られることが分かっている⁶⁾。動物モデルにおいては、CD4⁺T細胞のTh2細胞への分化は、線維化やリンパ管機能障害に関わっていることが知られているが、詳細な分子メカニズムは未だ不明な点も多い^{7,8)}。

近年、抗C5抗体であるエクリズマブの登場により、補体はさまざまな疾患の治療における重要なターゲットとして注目され、抗補体薬の適応が拡大してきている。われわれは、補体欠損マウスを用いてリンパ浮腫進展における補体活性化の関与や抗補体薬の可能性について検討した。

[方法]

リンパ浮腫モデルについて

広く用いられているマウスリンパ浮腫モデルには、大きく分けて尾部リンパ浮腫モデルと膝窩リンパ節郭清モデルがある。両者それぞれ、長所・短所があり、尾部リンパ浮腫モデルは、手術操作の煩雑さが欠点であるが、比較的長期間の浮腫を再現できる。一方、膝窩リンパ節郭清モデルは、実際の臨床に近いモデルではあるが、浮腫の期間が短い⁹⁾。

われわれは、前者の尾部リンパ浮腫モデルを用いておこなった。実際には、9-11週齢のマウスを用いて、顕微鏡下で尾部より10mm遠位の皮膚を3mm幅で取り除いた。その後、尾部末梢よりパテントブルーを皮下注射すると、左右の静脈(図1.赤色)に伴走する2本のリンパ管(図1.黒矢印)が可視化され、それら合計4本のリンパ管(図1.青色)を10-0ナイロンで結紮した。

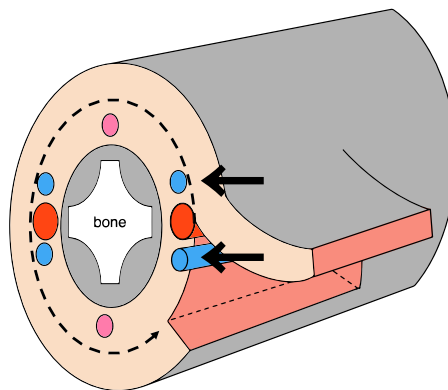


図1：尾部リンパ浮腫モデルのシェーマ

[結果・考察]

今回、マウスリンパ浮腫において、補体活性化の関与は示唆されたが、補体欠損マウスではかえって組織の炎症を増強しているようであった。実際、C3KOマウスのリンパ浮腫組織では、死細胞の増加やCD4⁺T細胞の増加を認めていた。

このことから、抗補体薬はリンパ浮腫の治療としては用いることは難しいが、抗補体薬を使用する際には、リンパ浮腫の有無やリンパ節郭清を伴うがん手術の既往に注意する必要があると考えている。

[おわりに]

私は、臨床では形成外科医として従事しており、形成外科では実際に顕微鏡下でのリンパ管細静脈吻合術(LVA)や血管吻合術を行っています。実際に形成外科の技術を臨床だけでなく、研究の分野にも活かすことで目の前の患者だけではなく、医学全体にも貢献できる可能性があると考えております。

今回、研究に携わって、臨床と研究を両立させることがいかに大変かということを実感しました。またそれが、今後臨床と研究を両立していくうえでの課題でもあります。今回の受賞を励みに、補体研究の発展に少しでも寄与できるようこれからも努力していく所存です。なお、本研究は現在論文投稿中です¹⁰⁾。

[謝辞]

第 58 回 日本補体学会学術集会にて、日本補体学会より奨励賞を賜り、また本受賞記念寄稿を発表させて頂き、感謝申し上げます。

〔利益相反〕

筆者は、本論文内容に関する開示すべき COI 関係にある企業はありません。

〔文献〕

- 1) 北村薫、赤澤宏平. 乳癌術後のリンパ浮腫に関する多施設実態調査と今後の課題. 脈管学 50: 715-720 (2011)
- 2) 飯田泰志、佐々木寛. リンパ浮腫に関する新たな検討と試み. 参加と婦人科 77: 1083-1088 (2010)
- 3) 厚生労働省. 全国がん登録 罹患数・率 報告. 国立がん研究センターがん対策情報センター. 厚生労働省健康局がん・疾病対策課, 17-24 (2018)
- 4) McWayne J, Heiney SP. Psychologic and social sequelae of secondary lymphedema: a review. *Cancer*. 104: 457-466 (2005)
- 5) Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema: a comprehensive review. *Ann Plast*

Surg. 59: 464-72 (2007)

- 6) Olszewski WL. Pathophysiological aspects of lymphedema of human limbs: I. Lymph protein composition. *Lymphat Res Biol*. 1: 235-43 (2003)
- 7) Zampell JC, Yan A, Elhadad S, Avraham T, Weitman E, Mehrara BJ. CD4(+) cells regulate fibrosis and lymphangiogenesis in response to lymphatic fluid stasis. *PLoS One*. 7: e49940 (2012)
- 8) Avraham T, Zampell JC, Yan A, Elhadad S, Weitman ES, Rockson SG, et al. Th2 differentiation is necessary for soft tissue fibrosis and lymphatic dysfunction resulting from lymphedema. *Faseb j*. 27: 1114-1126 (2013)
- 9) Zhou C, Su W, Han H, Li N, Ma G, Cui L. Mouse tail models of secondary lymphedema: fibrosis gradually worsens and is irreversible. *Int J Clin Exp Pathol*. 13: 54-64 (2020)
- 10) Nishioka T, Katayama K, Kumegawa S, Isono K, Baba T, Tsujimoto H, Yamadda G, Inoue N, Asamura S. Increased infiltration of CD4+ T cell in the complement component C3 deficient lymphedema model. (Under preparation)