

## 嚢胞性リンパ管腫に対する増悪分子メカニズムに即した創薬研究

富山大学 学術研究部医学系 病態・病理学講座

山本誠士

生体において、リンパ管は血管とともに全身に分布して脈管系を構成している。血管は、赤血球を運搬していることから組織内で容易に目視できるため、早期から発生学的・病態生理学的研究が盛んにおこなわれてきた。一方リンパ管は、組織中で視認困難なため、血管ほど研究が進展していなかった。しかし近年、リンパ管発生に重要な因子が次々と発見され、それらを対象とした発生学的、分子生物学的、病理学的解析によって生体におけるリンパ管の重要性が再認識されている。

リンパ管新生は、既存のリンパ管から発生するとされる。VEGF-C や VEGF-D など、いくつかの因子がリンパ管新生に関与していることが報告されているが、適切な形状のリンパ管形成にどのような細胞群と分子シグナルが関与しているか不明な部分が多い。

我々はこれまでに、PDGFR $\beta$  ノックアウト( $\beta$ -KO)線維芽細胞を用い細胞遊走研究を行ってきたが、 $\beta$ -KO 線維芽細胞がリンパ管新生に関与しているとされる VEGF-D および SVEP1 の発現低下を示すことを見出した。VEGF-D、SVEP1 の発現低下は、リンパ管の低形成に関連するとされている。しかしながら、予想に反して、 $\beta$ -KO マウス組織を用いた検討では、対象群と比較して異常なリンパ管拡張が観察されたことから、VEGF-D および SVEP1 以外のリンパ管増殖にかかわる分子の存在が示唆された。

そこで  $\beta$ -KO 線維芽細胞とリンパ管内皮細胞との共培養実験を行った結果、リンパ管内皮細胞の増殖因子として新規に Amphiregulin (AREG)を発見した。さらに、ヒト嚢胞性リンパ管腫サンプルを用いた研究においても、嚢胞状のリンパ管周囲の線維芽細胞で AREG が高発現していることを見出した。さらに、 $\beta$ -KO マウスに対して抗 AREG 抗体を用いた治療実験を行った結果、対象群と同程度にまでリンパ管拡張が抑制されていた。これらの結果から、ヒト嚢胞性リンパ管腫の病因として、線維芽細胞が発現する AREG が重要であることが強く示唆されるとともに、嚢胞性リンパ管腫に対する抗 AREG 抗体を用いた治療に期待が持てる。

# CV

## 氏名、生年月日、所属等

2021年10月6日現在

氏名: 山本 誠士(やまもとせいじ)  
性別: 男  
生年月日: 1968年12月6日生まれ(52歳)  
所属・職: 富山大学 学術研究部医学系  
病態・病理学講座・講師  
電話・FAX: 076-415-8879・076-434-5016  
e-mail seiyama@med.u-toyama.ac.jp



## 学歴および職歴

### 学歴

1987年3月 富山県立 雄山高等学校 卒業  
1987年4月 富山大学 理学部 生物学科 入学  
1991年3月 富山大学 理学部 生物学科 卒業  
1991年4月 富山大学 理学研究科 修士課程 生物学専攻 入学  
1993年3月 富山大学 理学研究科 修士課程 生物学専攻 修了  
2003年4月 東京大学 医学系研究科 博士課程 病因・病理学専攻 入学  
2007年3月 東京大学 医学系研究科 博士課程 病因・病理学専攻 修了  
博士(医学)取得(東京大学: 博医第2832号)

### 職歴

1993年4月 富山化学工業株式会社 入社 総合研究所薬理部門勤務  
1996年4月 富山化学工業株式会社 臨床開発部勤務  
2000年4月 富山化学工業株式会社 医薬営業部勤務  
2003年3月 富山化学工業株式会社 退社  
2007年4月～2013年3月 富山大学 大学院医学薬学研究部(医) 分子医科薬理学講座 助教  
2012年8月～2013年3月 国立長寿医療研究センター 遺伝子蛋白質解析室 在外研究員  
2013年4月～2015年3月 国立長寿医療研究センター バイオバンク 在外研究員  
2013年4月～2018年5月 富山大学 大学院医学薬学研究部(医) 病態・病理学講座 助教  
2018年6月～現在 富山大学 学術研究部医学系 病態・病理学講座 講師

## 専門分野

血管生物学、ペリサイト生物学、神経幹細胞学

## 受賞歴

2017年 9月: Toyama Academic GALA 2017(産学連携交流会研究成果発表)一般部門優秀賞  
2011年 12月: Best Poster Award of The 1st Asia-Pacific Vascular Biology Meeting  
2010年 1月: Annual Scientific Award of The Society of Critical Care Medicine (5名共同受賞)  
2009年 10月: 第17回日本血管生物医学会優秀論文賞  
2009年 7月: 第51回日本平滑筋学会総会優秀演題賞