

関節リウマチの抗 TNF- α 療法にみるリンパ管修復機構

○大川 将司¹, 今田 啓介¹, 佐藤 隆¹, 伊東 晃¹ (東京薬大薬, 生化学・分子生物学)

【目的】リンパ管は、炎症においてはマクロファージなどを回収し血流に還流する排水路として炎症制御に関わると考えられ、事実、関節リウマチ(RA)に対する抗 tumor necrosis factor (TNF) α 抗体療法により関節炎の鎮静化に伴い滑膜リンパ管の増生が観察されること、または実験的リンパ管新生阻害による関節炎の悪化が報告されている。そこで、抗 TNF α 療法におけるリンパ管増生機構を明らかにするため、リンパ管内皮細胞の *in vitro* 管腔形成における炎症性サイトカインである interleukin (IL)-1 β および TNF α の影響について検討した。【方法】マトリゲル上にヒト微小リンパ管内皮細胞または微小血管内皮細胞を播種した後、IL-1 β または TNF α で処理し、管腔形成を顕微鏡下で観察した。また、リンパ管形成に関与する vascular endothelial growth factor (VEGF)-C の受容体である VEGFR-3 発現に対する IL-1 β および TNF α の影響をリアルタイム RT-PCR 法にて検討した。【結果】リンパ管内皮細胞は血管内皮細胞と同様にマトリゲル上にて播種 4 時間後から管腔を形成し、24 時間後もその管腔を維持した。この管腔形成に対して IL-1 β は影響を及ぼさなかったが、TNF α は、播種 6 時間後から管腔の崩壊を誘導した。血管内皮細胞ではこのような崩壊は観察されなかったことから、この現象がリンパ管内皮細胞に特異的であると示唆された。また、TNF α はリンパ管内皮細胞の VEGFR-3 発現を濃度依存的に抑制したが、IL-1 β では変化が見られなかった。【結語】リンパ管内皮細胞は、血管内皮細胞とは異なり TNF α により特異的に管腔が早い段階で崩壊することが明らかとなった。すなわち、RA における抗 TNF α 療法は、TNF α によるリンパ管形成不全の是正も重要な作用機序であることが示唆される。