

| Year | Volume | Pages   | 研究デザイン    | P: サンプル数、セッティング、Pの特徴  |
|------|--------|---------|-----------|---|
| 2014 | 65(4)  | 336-338 | 原著論文/症例報告 | 症例報告:23歳男性。<br>主訴:左膝関節部痛。<br>外来受診1年4ヶ月前から出現<br>MRI:後内側コンパートメントの半月近接部位に多房性の囊腫様腫瘍   |
| 2013 | 18(1)  | 181-185 | 原著論文/症例報告 |   |
| 2013 | 22     | 23-25   | 原著論文/症例報告 | 症例報告:43歳男性。<br>主訴:左膝関節痛、腫脹。血性の関節穿刺液。<br>MRI:膝蓋下脂肪体領域に多房性の囊腫様腫瘍  |
| 2012 | 19(2)  | 291-293 | 原著論文/症例報告 |   |
| 2013 | 64(7)  | 644-646 | 原著論文/症例報告 |   |
| 2013 | 75(2)  | 237-240 | 原著論文/症例報告 |   |
| 2011 | 54(4)  | 751-752 | 原著論文/症例報告 | 2症例の症例報告<br>症例1:24歳 女性。1年前から<br>主訴:左膝関節内血腫。無症状。<br>MRI:関節内外に及ぶintermediate typeの血管腫<br>症例2:12歳 女性。誘因無く<br>主訴:右膝痛。繰り返す血腫<br>MRI:膝関節内腫瘍。intra-articular typeと診断 |
| 2011 | 54(1)  | 47-48   | 原著論文/症例報告 | 症例報告:17歳男性。14歳時に腫脹。<br>主訴:右膝関節痛、腫脹。血性の関節穿刺液。<br>MRI:膝蓋骨内側で大腿骨内顆前方に軟部腫瘍  |
| 2010 | 50(8)  | 677-682 | 原著論文/症例報告 |   |
| 2010 | 53(2)  | 409-410 | 原著論文/症例報告 |   |

| I: 記載されているIとその形式                                | C: 記載されているCとその形式   |
|---|--|
| 鏡視下切除術(周囲滑膜、関節包も含め切除)<br>病理にて確定診断               | びまん性では直視下に完全切除。<br>後方コンパートメントに発生した腫瘤のため、<br>後内側ポータルから鏡視し、前方ポータルから切除することで完全切除が可能  |
|   |  |
| 鏡視下で病変を確認。<br>関節切開下に病巣を切除                       | 腫瘍サイズが大きくかつ易出血性、<br>膝蓋下脂肪体との境界が不明瞭であるため、関節切開下に腫瘍切除。  |
|   |  |
|   |  |
|   |  |
| 2症例とも関節鏡視下切開下に腫瘍切除。<br>1症例で再発を認め、その後関節切開下に病巣を切除 | 膝滑膜血管腫の治療方法<br>切開切除: diffuse type<br>関節鏡下切除: localized type, pedunculate type, manageable size の腫瘍<br>Juxta-articular typeとintermediate typeでは切開切除が適応。<br>intra-articular typeは関節鏡下切除が可能 |
| 鏡視下で病変を確認。<br>関節切開下に病巣を切除                       | 病変が有茎性で小さい場合は鏡視下での切除や焼灼も可能な場合もあるが、出血のコントロールおよび腫瘍の取り残しによる再発防止の観点より関節切開による直視下完全切除を目指すことが重要   |
|   |  |
|   |  |

| O: 記載されているOとその形式  | 除外 | コメント |
|---|----|------|
| 術後1年3ヶ月で疼痛やROM制限無く、経過良好                                       |    |      |
|   |    |      |
| 術後1年7ヶ月で疼痛・腫脹を認めず、ROM制限無く、経過良好                                |    |      |
|   | 除外 |      |
|   | 除外 |      |
|   | 除外 |      |
| 症例1: 術後9ヶ月で再発認めず。<br>症例2: 術後4ヶ月で血腫の再燃を生じ、術後8ヶ月で切開切除(中間広筋とともに) |    |      |
| 術後9ヶ月で、ROM制限無く、疼痛・腫脹を認めない。                                    |    |      |
|   | 除外 |      |
|   | 除外 |      |

| 文献<br>No. | 文献情報           |          |  |  |                                      |
|-----------|----------------|----------|--|--|--------------------------------------|
|           | ID             | Language | Authors  | Title  | Journal                              |
|           | 20101088<br>83 | 日本語      | 星 裕子, 佐粧 孝久, 中川 晃<br>一, 鶴岡 弘章, 東山 礼二, 高<br>橋 和久, 小林 幸平 | 膝関節内に生じた滑膜血管腫の一例   | 関東膝を語る<br>会誌                         |
|           | 20090525<br>03 | 日本語      | 佐々尾 宙, 三尾 健介, 金子 大<br>毅, 根本 孝一, 小林 龍生                  | 膝関節血管腫の3例  | 関東膝を語る<br>会誌                         |
|           | 20083166<br>07 | 英語       | Kim Sung-Jae, Cho Sang-Ho,<br>Ko Duk-Hwan              | Arthroscopic excision of synovial<br>hemangioma of the hip joint(股関節の<br>滑膜血管腫の関節鏡下切除) | Journal of<br>Orthopaedic<br>Science |
|           | 20081184<br>65 | 日本語      | 山本 康洋, 鷺見 大輔, 石村 大<br>輔, 山田 治基, 米川 正洋                  | 膝関節内に発生した滑膜血管腫の2例  | 中部日本整<br>形外科災害<br>外科学会雑<br>誌         |
|           | 20080286<br>79 | 日本語      | 吉澤 隆明, 宮本 雅史, 角田<br>隆, 飯澤 典茂, 伊藤 博元                    | 肩関節に発症した滑膜血管腫の1例   | 関東整形災<br>害外科学会<br>雑誌                 |
|           | 20080054<br>08 | 日本語      | 三ツ口 秀幸, 平田 仁   | 血管腫により肘部管症候群を発生した<br>1例  | 末梢神経                                 |
|           | 20072610<br>17 | 日本語      | 加納 竜太, 阿部 哲士, 大塚 一<br>寛, 長田 宏巳, 今村 哲夫, 松<br>下 隆        | 関節症変化をきたした膝関節滑膜血管<br>腫の1例  | 整形外科                                 |
|           | 20043093<br>64 | 日本語      | 御園生 剛, 石井 朝夫, 赤荻<br>博, 野内 隆治, 落合 直之                    | 足関節破壊を伴った海綿状血管腫症<br>の1例  | 日本足の外<br>科学会雑誌                       |
|           | 20041159<br>61 | 日本語      | 藤田 昌頼, 野村 将彦, 山藤<br>賢, 宮岡 英世                           | 膝関節滑膜血管腫の1例  | 関東整形災<br>害外科学会<br>雑誌                 |
|           | 20021747<br>15 | 日本語      | 沼崎 広法, 菊地 臣一, 矢吹 省<br>司, 長総 義弘                         | 鏡視下切除術を施行した膝滑膜血管<br>腫の1例   | 整形外科                                 |

| Year | Volume | Pages     | 研究デザイン    | P: サンプル数、セッティング、Pの特徴  |
|------|--------|-----------|-----------|---|
| 2009 | 25(1)  | 2-6       | 原著論文/症例報告 |   |
| 2008 | 24(1)  | 21-27     | 原著論文/症例報告 |   |
| 2008 | 13(4)  | 387-389   | 原著論文/症例報告 |   |
| 2007 | 50(6)  | 1075-1076 | 原著論文/症例報告 | 2症例の症例報告<br>症例1:11歳 男児。6歳時に発症も症状は9,11歳時<br>主訴:左膝内側に圧痛を伴う軟部腫瘍<br>MRI:膝内側谷部に限局性病変<br><br>症例2:14歳 女性。12歳時から間歇的疼痛<br>主訴:右膝部腫瘍。疼痛、可動域制限(0-80度)、筋萎縮。<br>MRI:膝蓋上嚢部から内側広筋内に病変 |
| 2007 | 38(5)  | 234-238   | 原著論文/症例報告 | 主訴:左膝関節内血腫。無症状。   |
| 2007 | 18(1)  | 66-69     | 原著論文/症例報告 |   |
| 2007 | 58(7)  | 805-807   | 原著論文/症例報告 | 症例報告:57歳男性。<br>主訴:左膝関節部痛。<br>外来受診6ヶ月前から出現。外来受診後1年は消炎剤等にて経過観察が行われるも骨破壊病変に進展。   |
| 2004 | 25(2)  | 45-49     | 原著論文/症例報告 | 症例報告:32歳女性。30歳時に左足関節痛。<br>主訴:右足関節痛。左下腿皮膚から皮下に血管奇形。<br>可動域制限(背屈0、屈曲30度)、荷重時に関節痛(関節内注射で消失)<br>XP:距骨内側の骨破壊像。脛骨天蓋内側関節面の不整<br>MRI:距骨破壊部に腫瘤性病変。皮下、関節包、筋肉内、骨内に病変             |
| 2003 | 34(6)  | 421-425   | 原著論文/症例報告 |   |
| 2002 | 53(4)  | 436-438   | 原著論文/症例報告 | 症例報告:23歳男性。右膝滑膜血管腫<br>主訴:右膝の疼痛と腫脹、可動域制限<br>MRI:膝蓋下脂肪体に15×8mmの腫瘤<br>色素性絨毛結節性滑膜炎との鑑別  |

| I: 記載されているとその形式  | C: 記載されているCとその形式  |
|--|---|
|  |   |
|  |   |
|  |   |
| <p>症例1: 鏡視下焼灼術(一部組織採取)<br/>           症例2: 関節切開下に病巣を切除(筋肉内は可及的)</p>    | <p>限局性病変: 鏡視下切除、鏡視下焼灼術<br/>           びまん性病変: 関節切開下に腫瘍及び周囲滑膜全切除</p>   |
| <p>腫瘍直上の切開による摘出術<br/>           腫瘍は上腕二頭筋腱鞘と癒着しており、周辺組織を一部含め、一塊に切除。</p> |   |
|  |   |
| <p>関節症変化をきたしTKAを施行。</p>  |   |
| <p>関節固定術<br/>           (関節軟骨切除+腸骨海綿骨移植)</p>                           |   |
|  |   |
| <p>鏡視下切除術<br/>           病理にて確定診断</p>                                  | <p>診断はMRIで行うが、鑑別に血友病性関節症、色素性絨毛結節性滑膜炎(PVS)、特発性膝関節血症<br/>           治療: びまん性では、関節切開下の腫瘍と周囲滑膜の全切除。限局性では、鏡視下切除(再発が不完全になると再発するため注意が必要)</p> |

| O: 記載されているOとその形式  | 除外 | コメント |
|---|----|------|
|   | 除外 |      |
|   | 除外 |      |
|   | 除外 |      |
| <p>症例1:術後3ヶ月で、疼痛、可動域制限認めず<br/>           症例2:術後8ヶ月で、可動域は0-120度まで改善。最大屈曲時の疼痛、筋萎縮は残存。</p> |    |      |
| <p>術後2ヶ月で運動時痛は消失し、<br/>           職場復帰。</p>   |    |      |
|   | 除外 |      |
|   |    |      |
| <p>術後2ヶ月で骨癒合、術後6ヶ月のMRIにて腫瘍消失<br/>           術後14ヶ月:歩行時の荷重時痛は軽快。</p>                     |    |      |
|   | 除外 |      |
| <p>術後6ヶ月で腫脹や疼痛は軽快。日常生活での制限はなし</p>   |    |      |

| 文献<br>No. | 文献情報           |          |  |                                     |                              |
|-----------|----------------|----------|--|-------------------------------------|------------------------------|
|           | ID             | Language | Authors  | Title                               | Journal                      |
|           | 20021052<br>04 | 日本語      | 小島 牧人, 白井 博志, 今井 茂<br>樹, 梶原 康正                       | 関節内出血をきたした膝部静脈奇形の<br>1例             | 臨床放射線                        |
|           | 19990067<br>29 | 日本語      | 土屋 明弘, 守屋 秀繁, 石毛 徳<br>之, 蟹沢 泉, 小林 幸平, 小沼<br>恵子, 三橋 徹 | 関節鏡視下レーザー手術による膝関<br>節血管腫の治療         | 東京膝関節<br>学会会誌                |
|           | 19950521<br>94 | 日本語      | 倉 秀治, 小原 昇, 新納 伸彦,<br>他                              | 膝関節血管腫の5症例                          | 東京膝関節<br>学会会誌                |
|           | 19942201<br>18 | 日本語      | 久保 忠彦, 村岡 博, 下瀬 省<br>二, 他                            | 関節鏡視下摘出術を行った膝関節血<br>管腫の一例           | 関西関節鏡・<br>膝研究会誌              |
|           | 19940713<br>78 | 日本語      | 森下 浩治, 町田 晃, 望月 邦<br>憲, 他                            | 小児の膝関節に発生した海綿状血管<br>腫の二例            | 浜松整形外<br>科紀要                 |
|           | 19940453<br>61 | 日本語      | 吉村 康夫, 井上 広司, 金井 彬                                   | 膝関節に発症した滑膜血管腫の1例                    | 整形外科                         |
|           | 19911617<br>39 | 日本語      | 井上 恵介, 三馬 正幸, 上久保<br>鉄夫, 他                           | 外側膝蓋下部に膨隆を呈した膝関節<br>血管腫の一例          | 関西関節鏡・<br>膝研究会誌              |
|           | 19910710<br>48 | 日本語      | 鳥巢 岳彦, 真角 昭吾, 八塚 知<br>二, 他                           | 人工関節部より発生し広範囲な骨盤破<br>壊を来した海綿状血管腫の一例 | Hip Joint                    |
|           | 19892135<br>46 | 日本語      | 江崎 幸雄, 緒方 公介, 増田 祥<br>男, 他                           | 膝関節内に発生した滑膜血管腫の1症<br>例              | 整形外科と災<br>害外科                |
|           | 19890995<br>92 | 日本語      | 片山 直樹, 川上 紀明, 森 健躬                                   | 膝滑膜血管腫の一例                           | 東京膝関節<br>研究会会誌               |
|           | 19890104<br>06 | 日本語      | 松本 圭司, 鶴飼 和浩, 大野<br>修, 他                             | 膝関節血管腫17例の検討                        | 中部日本整<br>形外科災害<br>外科学会雑<br>誌 |
|           | 19881601<br>78 | 日本語      | 安田 利彦, 阿部 正隆, 本田<br>恵, 他                             | 滑膜血管腫の3症例                           | 東北整形災<br>害外科紀要               |
|           | 19881599<br>30 | 日本語      | 松本 圭司, 鶴飼 和浩, 司馬 良<br>一, 他                           | 膝関節血管腫17例の検討                        | 関節外科                         |

| Year | Volume | Pages     | 研究デザイン    | P: サンプル数、セッティング、Pの特徴   |
|------|--------|-----------|-----------|--|
| 2001 | 46(9)  | 1064-1068 | 原著論文/症例報告 |  |
| 1996 | 17     | 204-206   | 原著論文      | 膝関節血管腫に対し関節鏡視下Holmium YAG laserを施行した小児例に対する後ろ向き研究<br>患者:小児3例(全てIntermediary typeで2例がKTS)<br>手術時年齢:5,5,12歳<br>術後平均経過観察期間:19,13,20ヶ月 |
| 1994 | 14     | 207-211   | 原著論文      |  |
| 1994 | 5(1)   | 70-72     | 原著論文/症例報告 |  |
| 1991 | 2      | 62-63     | 原著論文/症例報告 |  |
| 1993 | 44(3)  | 409-411   | 原著論文/症例報告 |  |
| 1990 | 1(1)   | 39-41     | 原著論文/症例報告 |  |
| 1990 | 16     | 362-366   | 原著論文/症例報告 |  |
| 1989 | 37(3)  | 1265-1268 | 原著論文/症例報告 |  |
| 1988 | 8      | 79-85     | 原著論文/症例報告 |  |
| 1987 | 30(2)  | 916-918   | 原著論文/症例報告 |  |
| 1987 | 31(1)  | 90-94     | 原著論文/症例報告 |  |
| 1987 | 6(5)   | 629-636   | 原著論文      | 一施設での膝関節血管腫の手術例に対する後ろ向き研究<br>患者:17症例(男:8人、女:9人)<br>平均年齢:20歳(2~66歳)<br>主訴:疼痛,腫脹,腫瘤<br>術後経過観察期間(12例で2年以上):平均10年1ヶ月(2年~19年8ヶ月)        |

| I: 記載されているIとその形式  | C: 記載されているCとその形式   |
|---|--|
|   |  |
| 関節鏡視下にHolmium YAG laserを用いて病変を蒸散<br>KTSの5歳の2症例は2回、12歳には1回照射 | 病変が限局性ならば全摘出だが、<br>膝関節周囲の筋肉内病変の切除で機能障害の可能性。                        |
|   |  |
|   |  |
|   |  |
|   |  |
|   |  |
|   |  |
|   |  |
|   |  |
|   |  |
|   |  |
| 腫瘍摘出: 11例<br>腫瘍摘出+滑膜切除: 3例<br>腫瘍摘出+半月板摘出術: 1例               | 術後の放射線療法は以前施行されたことがあったが、<br>second malignancyの可能性や、成長障害を考えて行っていない。 |

| O: 記載されているOとその形式   | 除外 | コメント |
|--|----|------|
|  | 除外 |      |
| 最終外来にて腫脹を認めず、疼痛も軽減し、再発も認めず。<br>膝関節の可動域も改善。   |    |      |
|  | 除外 |      |
| 2年以上の経過観察が行えた12例中3例で再発。<br>術後の膝関節機能は9例で良好。術前から変形性関節症を呈していた2例では機能制限が残存。1例で変形性関節症へと進展。 |    |      |

#### 【4-10 SRLレポートのまとめ】

今回のCQ(N13)において、1次スクリーニングの対象として挙げた文献は、pubmedによる検索から70件、医中誌から75件であった。このうち2次スクリーニングの対象となった文献はpubmedから22件、医中誌から36件であった。2次スクリーニング後最終的にpubmed検索から6件、医中誌から10件が評価対象論文として挙げた。これらのスクリーニング作業で選抜された文献は殆どが「症例報告」で、症例集積研究といえるものも2編のみで、エビデンスの強さとしては「D(とても弱い)」となる。また、対象となる病変についても膝関節内に生じた滑膜血管腫にほぼ限定されるため、「関節内の静脈奇形の適切な治療は何か？」というCQに対し、一定の結論を導き出すことは非常に難しい状況にあると考えられる。

膝関節内の滑膜血管腫は、それ程一般的な病変ではないことから、診断そのものについても言及している論文が多く、治療方法については、病変部を含めた滑膜の拡大切除が基本となり、病変の部位や拡がりに応じて、関節鏡下での低侵襲な切除が可能か関節切開下での直視下切除が必要かというところで殆どの論文が議論されている。また、治療時期も重要な要素のひとつとして報告されており、可及的早期に外科的切除を行うことが良好な術後経過を得るには必要とする報告も多い。さらに、局所的な外科的治療を行っても重度の機能障害が残存する場合には膝関節離断による下腿切断を施行したとする報告も存在する。

その他の治療方法としては、土屋らは関節鏡下でのHolmium YAG laserの有用性について報告し、Fujitaらは広範囲なびまん性病変に対する放射線療法(電子線)の有用性について報告している。いずれも単発的な報告で、他の治療法の可能性を示すもののこれを指示する十分なエビデンスは存在しない。

関節内病変に対する硬化療法についてまとめた論文は存在しなかったが、Mendoncaらは四肢に生じた小児静脈奇形についてまとめ、その中で肘や膝といった関節内に及んだ静脈奇形の治療が最も難しく、再発率も高かったとしている。関節内に及んだ静脈奇形に対する治療戦略としては、まず硬化療法を検討し、硬化療法で病変部を限局させた後に外科的切除を行なうか硬化療法に不適な状況であった場合に、外科的切除を検討することが望ましいとしている。ただし、それらの症例全てで良好な術後経過が得られている訳ではないため、あくまでエキスパートオピニオンとして捉えるべき内容と考えられるが、関節内に及ぶ静脈奇形に対する治療法について言及している論文が皆無で、本CQが滑膜血管腫に限ったものではなく、関節内に存在する静脈奇形全体に対する適切な治療法を検討するものとして捉えると、取り上げる必要があると考え記載した。

#### 【4-11 future research question】

関節内の静脈奇形に関する報告の殆どが、膝の滑膜血管腫に関する症例報告で、関節内に浸潤又は存在する静脈奇形全般のごく一部の特殊な病態に局限した検討に留まってしまいう可能性が高い。

CQで検討すべき項目を滑膜血管腫に局限したとしても1-2例の症例報告に留まる文献が殆どであるため、適切な治療法を検討するのに十分なエビデンスを得るのは困難な状況であるが、一般的に臨床でしばしば問題となる関節内に浸潤又は存在する静脈奇形とは異なった病態とも考えられるため、本CQの検討対象をどのように設定していくかがまずは重要であると考えられる。



201510026A (下巻)

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

**難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症  
および関連疾患についての調査研究**

平成27年度総括・分担研究報告書

下巻

研究代表者 三村秀文

平成28(2016)年3月

# 目次

## 上巻

### I. 総括研究報告書

|   |   |
|---|---|
| 難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および<br>関連疾患についての調査研究 三村秀文 ..... | 1 |
|---|---|

#### 資料

|  |    |
|--|----|
| 1. 研究班名簿 .....                             | 8  |
| 2. 研究班タイムテーブル .....                        | 12 |
| 3. 脈管奇形・血管腫診療ガイドライン（仮称）作成組織 .....          | 14 |
| 4. 診療ガイドラインスコープ .....                      | 16 |
| 5. 診療ガイドライン CQ と推奨文担当者平成 27 年度分 .....      | 20 |
| 6. 診療ガイドラインシステマティックレビューレポート平成 27 年度分 ..... | 22 |

## 下巻

|   |     |
|---|-----|
| 7. 診療ガイドライン総説（基礎分野） .....                 | 600 |
| 8. 指定難病調査票 .....                          | 615 |
| 9. 指定難病解説（難病情報センター資料） .....               | 637 |
| 10. 乳幼児肝巨大血管腫診断基準、重症度分類、ガイドライン CQ 案 ..... | 681 |

### II. 分担研究報告書

|   |     |
|---|-----|
| 重症度に着目した軟部・皮膚脈管奇形全国疫学調査結果の<br>統計学的分析に関する研究 力久直昭 ..... | 685 |
|---|-----|

|                           |     |
|---------------------------|-----|
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... | 689 |
|---------------------------|-----|

|                       |     |
|-----------------------|-----|
| IV. 研究成果の刊行物・別冊 ..... | 693 |
|-----------------------|-----|

## 7. 診療ガイドライン総説（基礎分野）

## 血管腫・脈管奇形診療ガイドライン（仮称）

### 総論

### 分子生物学

## 血管形成の分子機序における基本的原理と血管奇形の遺伝子異常

文責：大阪大学微生物病研究所、高倉

血管は胎児期の脈管形成から始まり、様々な血管リモデリングの過程をへて、全身にくまなく血管網を張り巡らさせる。胎児期の脈管形成期の遺伝子異常においては、先天的な血管奇形を生じさせ、また出生後の体細胞の遺伝子変異においても血管構造に関わるメカニズムに支障が生じると、血管の異形成から血管奇形が生じうる。本診療ガイドラインを理解する上で、血管形成の分子メカニズムの概要を認識することは非常に重要である。そこで、本項では、血管形成が胎児期にどのように発生し、どのような過程をへて成熟血管へと成長していくのか、従来から判明してきているその分子機序を概説し、どのような遺伝子の変異が血管奇形で報告されてきているのかを列挙したい。

### 1) 血管機能

血管は血液成分を組織深部まで送達するパイプとしての機能を持つことは周知であるが、その他の機能として、筋性動脈ではその弛緩収縮により血圧の調節を行い、毛細血管での酸素養分の供給が営まれ、そして細静脈では炎症部位に白血球の浸潤が誘導される。また、血管細胞は組織細胞との直接的な相互作用により、組織形成および組織の維持に機能する。例えば、造血幹細胞や神経幹細胞などの組織幹細胞は、血管領域を生態学的適所（ニッチ）として棲息し、血管細胞の分泌する分子によって幹細胞の自己複製の誘導や未分化性維持などの幹細胞性が誘導される。血管細胞とは、血管の最も内腔を一面に覆う血管内皮細胞とその周囲で内皮細胞と接着する壁細胞（毛細血管ではペリサイト、それより管腔の大きな血管では平滑筋細胞）であるが、主に幹細胞性に関わるのは血管内皮細胞と考えられている。

また、臓器特異的な血管内皮細胞の機能も明らかになりつつある。例えば骨髄の洞様血管の形成には、**notch** シグナルが重要で、**notch** を内皮細胞特異的に欠損させると、血管形成が不十分になり、この場合骨形成も不十分になる。肝

臓では、類洞血管を構築する内皮細胞が分泌する HGF や Wnt2 が肝細胞の維持や再生に重要な役割を果たす。このように血管内皮細胞から分泌され、組織形成に影響を与える分子は、**angiocrine factor** と呼ばれている。血管は構造的な多様性にも適合することができる。例えば腎臓の糸球体形成、内分泌組織における有窓性血管の形成などの構造的特徴に適応する。また、血管には動静脈、リンパ管が存在するが、それぞれ、動脈、静脈、リンパ管内皮細胞は特徴を持った遺伝子発現パターンを示し、それぞれの血管に特有の機能をもたらしていると考えられている。また、既存の血管の中に血管内皮細胞の幹細胞様細胞が存在しており、これが血管の維持や再生に重要な役割を有することが示唆されている。

## 2) 血管の発生 (脈管形成/血管発生)

胎児期早期に血管が存在しない組織における血管の形成は、中胚葉から血管前駆細胞を経て血管内皮細胞への分化が生じ、血管内皮細胞による管腔形成から始まる。この過程は脈管形成あるいは血管発生と呼ばれ (図 1)、後述の既存血管から新しい血管分岐が形成される血管新生の過程とは異なっている。

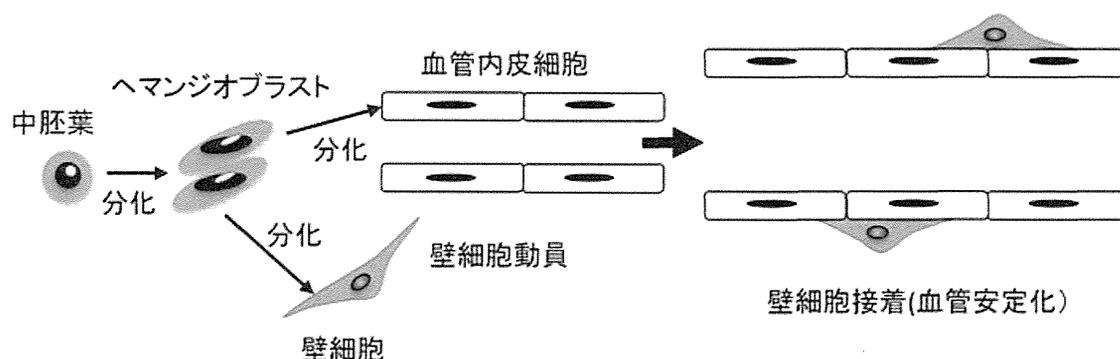


図1 脈管形成の模式図。

中胚葉の発生や中胚葉から内皮細胞系列の細胞への分化決定に、bone morphogenetic protein 4 (BMP4)からのシグナル制御や fibroblast growth factor 2 (bFGF)刺激がそれぞれ重要である。Indian hedgehog (IHH)は、血管内皮細胞の分化誘導に重要であることが示唆されているが、ただしこの分化はヒト ES 細胞を用いた内皮細胞への分化系解析において見いだされたものである。中胚葉細胞からの内皮細胞の分化において、E-26-specific (ETS) 転写因子ファミリーの ER71 (ETS-related 71, 別名 ETV2)が重要な機能を果たす。この分子は、血管系や造血系の発生分化に重要な VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2),

Tie2, Scl, Notch4, そして NFATC1 (nuclear factor of activated T cells, cytoplasmic1) の発現を調節する転写因子 Fox (forkhead transcriptional factor)-C2 と相互作用して、造血系細胞や血管系細胞の発生に必須の機能を果たす。

中胚葉から発生した血管内皮細胞は血管内皮成長因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) により、その受容体である VEGFR1, 2, 3 の中でも特に VEGFR2 を介して、内皮細胞の増殖や管腔形成、そして運動能が誘導され、管腔を有する血管が形成される。一般的に、成熟した血管は、内皮細胞の周囲に壁細胞が接着して安定構造を呈するが、胎児期早期に形成される血管は、壁細胞の裏打ちを伴わず、未成熟な血管である。このような血管では、血管径は一様に拡大しており、原始血管叢とよばれる。この血管叢は、様々な過程を経て大中小の階層性を有する血管に成長していく。この過程はリモデリングと呼ばれ、複数の機序が介在する。例えば、内皮細胞への壁細胞の裏打ち、血管同士の融合によって血管径の太い血管の形成。一本の血管から複数の血管が血管の走行にそって縦方向に分断する嵌入型血管新生。また既存の血管から新しい血管分枝が発芽して、無血管野に侵入していく発芽的血管新生。逆に余剰に形成された血管は内皮細胞のアポトーシスにより退縮する。

### 3) 発芽的血管新生

成体において、様々な病態で観察される血管形成は、既存の血管から新たな血管分岐が発生する発芽的血管新生の過程により主に誘導される。血管新生は、腫瘍血管新生や網膜症の異常血管などの形成に関与することから、この発芽的血管新生の分子メカニズムは病態を改善する格好の治療ターゲットである。従来、血管新生が生じる際には、既存の血管内の内皮細胞が一様に増殖を始め、新規血管分岐を形成すると考えられてきた。しかし、最近この過程には少なくとも異なる3種の内皮細胞が関わっていることが判明してきた (図2)。

低酸素や炎症により分泌される VEGF などの血管系サイトカインが既存の血管を刺激すると、Tip (先端) 細胞と呼ばれる細胞が発生する。この細胞は多くの

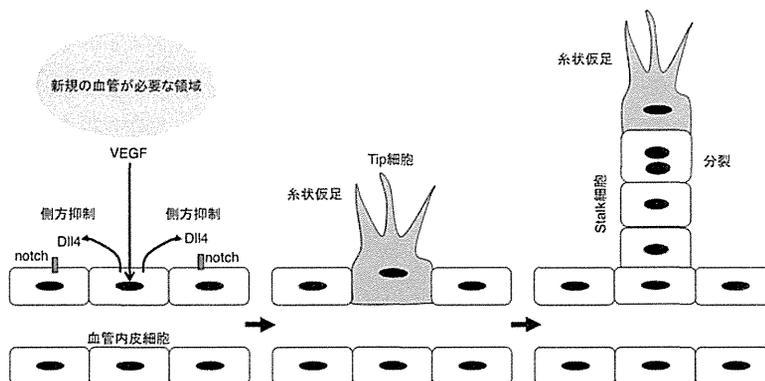


図2 血管新生の模式図。