

特集：過渡的複合体が関わる生命現象の統合的理解  
—生理的準安定状態を捉える新技術と応用—

## ケモカインによる白血球，癌細胞の生体内移動調節と ケモカイン共働作用の関与

早坂 晴子, 岡田 麻里, 白 忠 彬,  
黒田 康 嵩, 吉田 淳 一, 宮坂 昌 之

リンパ球は血管系と二次リンパ組織との間を循環し，免疫系の恒常性を維持している．リンパ球は高内皮細静脈 (high endothelial venule ; HEV) という特殊な血管に結合し，その内皮細胞間隙を通過することで血行性に組織へ移行する．このプロセスには，リンパ球上と HEV に選択的に発現する分子群との一過的，連続的な相互作用が重要である．リンパ球の二次リンパ組織移行のプロセスは癌の遠隔臓器への転移と一部共通である可能性が考えられる．私たちの最近の研究から，複数のケモカインが共働的に作用し，リンパ球および癌細胞のケモカイン応答性を調節することがわかってきた．本稿では，リンパ球トラフィッキングにおける分子間相互作用について概説し，さらにリンパ球トラフィッキングおよび癌のリンパ行性転移におけるケモカインの役割に関する知見を紹介する．

### はじめに

リンパ球は血液系からリンパ組織へ移行し，再びリンパ系から血液系へ戻ることで生体内を循環している．血液中のリンパ球は，高内皮細静脈 (high endothelial venule ; HEV) という特殊な小静脈からリンパ組織へ移行する．HEV はリンパ節とパイエル板に限局して存在する血管で，その内皮細胞は丈が高く核が大きいという，他の血管内皮細胞と明瞭に区別される形態的特徴を持つ (図 1)．HEV 周囲には，細網線維芽細胞 (fibroblastic reticular cell ; FRC)

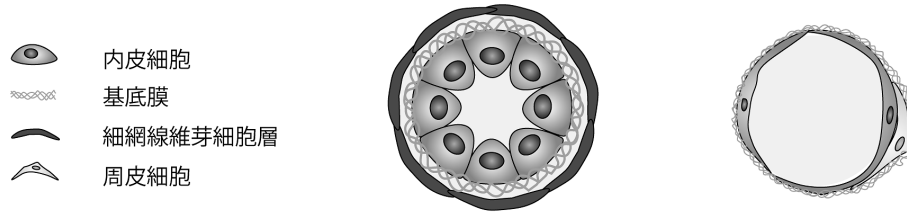
と呼ばれる周皮細胞様細胞が層状に存在し，これらが産生する細胞外マトリックスにより，HEV 周囲に分厚い基底膜が形成される．このため，HEV は光学顕微鏡で容易に判別できる．HEV 内皮細胞は，リンパ球との選択的相互作用に関与する分子群を選択的に発現し，これらの中には L-selectin に対するリガンド分子群，ケモカイン分子群，インテグリン結合分子，酵素などが含まれる (表 1)．

生理的な条件下のリンパ球トラフィッキングは，リンパ球と HEV 内皮細胞間での分子間相互作用が一過的，連続的に誘導されることが重要であり，その結果としてリンパ球のみが HEV を通過し，二次リンパ節実質に移行することができる．このプロセスは，①リンパ球と HEV の弱い接着，②インテグリンの活性化，③リンパ球と HEV の強い接着，④リンパ球の血管外への移行の四つのステップから成る (図 2)．これまでの研究から，各ステップを媒介する分子群の作用様式が明らかになってきた<sup>1)</sup>．本稿では，これらのステップにおけるケモカインの役割を中心に概説する．

大阪大学大学院医学系研究科感染免疫学講座・免疫学フロンティア研究センター免疫動態学 (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2)

Regulation of immune cell and cancer cell trafficking by multiple chemokines

Haruko Hayasaka, Mari Okada, Zhongbin Bai, Yasutaka Kuroda, Junichi Yoshida and Masayuki Miyasaka (Laboratory of Immunodynamics, Department of Microbiology and Immunology, Osaka University Graduate School of Medicine, Immunology Frontier Research Center, Osaka University, 2-2, Yamada-oka, Suita, Osaka 565-0871, Japan)



	HEV	HEV以外の細静脈
内皮細胞	丈が高く肥厚している	平坦
基底膜	厚い	薄い
血管周囲	数層の細網線維芽細胞層	薄い平滑筋層

図1 HEVの構造

HEVは形態的に細静脈から区別される。内皮細胞は背が高く肥厚しており、フィブロネクチン、コラーゲンIV、ラミニンなどに富む分厚い基底膜に囲まれている。HEV周囲には数層の細網線維芽細胞が存在する。

表1 リンパ球とHEVの相互作用に關与する代表的な分子群

分類	主な分子	リンパ球トラフィッキングにおける機能
L-selectin リガンド	適切に糖鎖修飾された GlyCAM-1, CD34 など	ローリングを媒介
インテグリンリガンド	MAdCAM-1 (粘膜リンパ節とパイエル板 HEV に選択的)	インテグリン $\alpha_4\beta_7$ に結合し、ローリングと細胞接着を媒介
インテグリンリガンド	ICAM-1, ICAM-2	インテグリン LFA-1/ $\alpha_L\beta_2$ に結合し、細胞接着を媒介
ケモカイン	CCL21, CCL19, CXCL13, CXCL12	インテグリンの活性化 細胞遊走の誘導など
酵素	Autotaxin	リゾフォスファチジン酸産生と血管外移動
酵素	GlcNAc6ST2	L-selectin 結合型糖鎖の発現
ケモカイン結合分子	Mac25/angiomodulin	ケモカイン, 増殖因子の固相化?
ケモカイン結合分子	DARC	ケモカインの固相化, 輸送?

### 1. リンパ球のローリング

末梢リンパ節 HEV におけるリンパ球の血管外移動における第一のステップは、血中を流れるリンパ球と HEV 内皮細胞との接触である。血中を流れるリンパ球は HEV 内皮細胞上を回転（ローリング）しながら減速する。このステップは、リンパ球トラフィッキングに必須であり、リンパ球に発現する L-selectin により媒介される。L-selectin のリガンドとして、PNAd (peripheral node addressin) と総称される L-selectin 結合型糖鎖をもつ GlyCAM-1, CD34, endomucin, nepmucin などの糖タンパク質が知られている。L-selectin と固相化したリガンドとの親和性は  $K_d$  約 100  $\mu\text{M}$  程度と低く、速やかに ( $k_{off} \geq 10 \text{ s}^{-1}$ ) 解離するため<sup>2)</sup>、リンパ球 L-selectin と HEV 上のリガンドとの間で一過的で親

和性の低い相互作用がおこる。

### 2. ケモカインによるインテグリンの活性化

L-selectin/L-selectin リガンドの相互作用は不安定で一過的であり、リンパ球が HEV を介して血管外移行するためには、さらに強固な接着が必要である。LFA-1 欠損マウス<sup>3)</sup>や LFA-1 阻害抗体投与の実験から<sup>4)</sup>、強固な接着にはリンパ球に発現する LFA-1 ( $\beta_2$  インテグリン) と HEV 内皮細胞に発現するイムノグロブリンスーパーファミリー分子 ICAM-1, ICAM-2 が必要であることが明らかになっている。LFA-1 は不活性化状態でリンパ球に発現するため、ICAM-1, ICAM-2 との結合には活性化状態への構造変化が必要である。LFA-1 の活性化を誘導する分子としてケモカインが重要である。ケモカインは、主に白血球に作用す

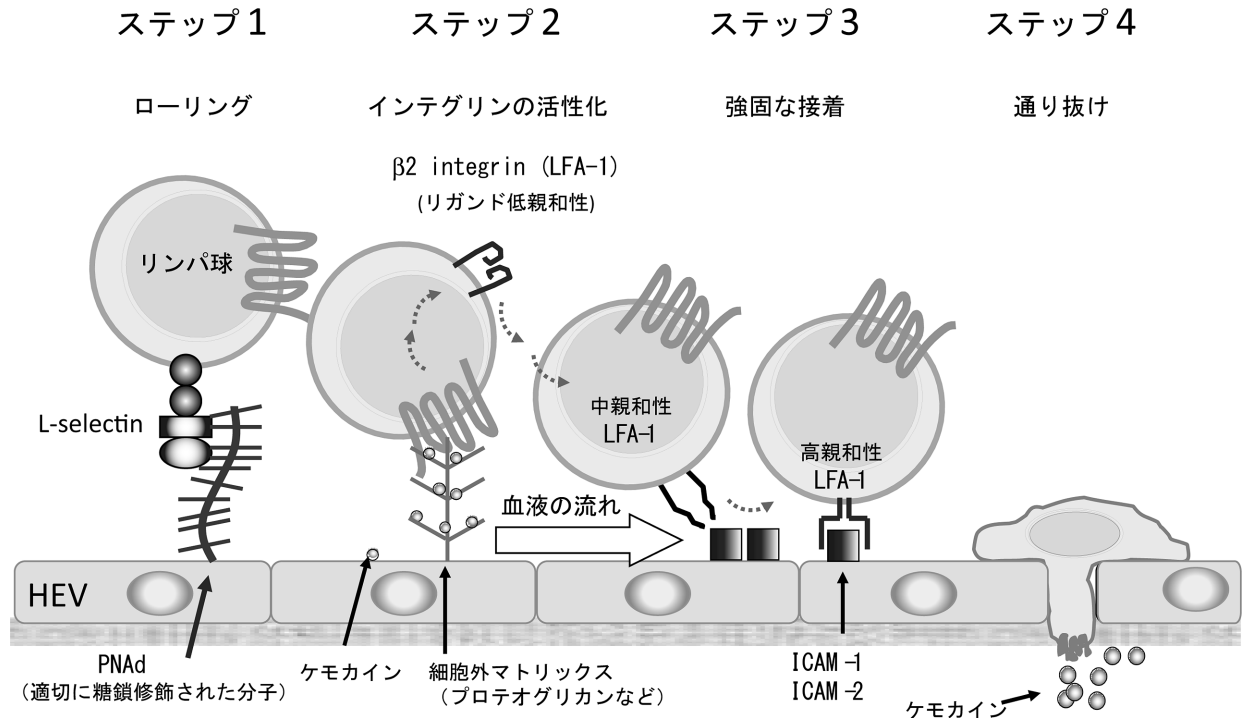


図2 リンパ球の二次リンパ組織への移行ステップ

ステップ1は、リンパ球のL-selectinと、HEV上のPNAdと呼ばれるリガンド分子群との低親和性結合により媒介される。次にリンパ球は細胞外マトリックスに提示されたケモカインから刺激を受け、インテグリンの多段階活性化が起こる(ステップ2)。活性化インテグリンはHEV上のICAM-1、ICAM-2との高親和性結合により、リンパ球がHEV内皮細胞に強固に接着する(ステップ3)。最後にケモカイン、接着分子の作用などによりリンパ球が血管外へ移行する(ステップ4)。

る低分子量の塩基性分泌タンパク質で、Gタンパク共役型受容体(G protein coupled receptor; GPCR)を介して標的細胞内にシグナルを誘導する。HEVでは、CCL21/SLC、CCL19/ELC、CXCL12/SDF-1 $\alpha$ 、CXCL13/BLCなどのリンパ組織で定常的に発現するリンフォイドケモカインと呼ばれるケモカイン分子群がその内腔側および基底膜側に発現する<sup>5)</sup>。リンフォイドケモカインは速やかにLFA-1の活性化を誘導するが、その効果は一過的であり、リンパ球のICAM-1への接着誘導は、刺激後数分間で元のレベルまで回復する<sup>6)</sup>。一方、ケモカイン受容体のシグナル伝達を百日咳毒素処理により阻害すると、HEVへのリンパ球接着が顕著に阻害される<sup>7)</sup>。このリンパ球接着は、ケモカインシグナリングに加えて、shear stress(血流に起因する物理的ストレス)<sup>8)</sup>や相互作用するリガンド密度<sup>9)</sup>などの外的因子によっても調節される。

LFA-1活性化には数段階のステップがある<sup>10)</sup>。LFA-1は抗体エピトープの反応性から、リガンド低親和性の折れ曲がった構造、中程度の親和性を持つ伸展した構造、リガンド高親和性構造をとることが知られている。Shear stress存在下でLFA-1がリガンド高親和性結合するためには、低親和性から中親和性構造への遷移が必要である<sup>11)</sup>。ケモカイン未刺激のリンパ球に発現するLFA-1はリガンド低親和性の折れ曲がった構造をとっているが、ケモカイン刺

激を受けると、LFA-1は中親和性構造へと変化する<sup>11)</sup>。また、構造変化の調節にはケモカインの存在様式も重要であり、固相化ケモカインはshear stress存在下で中親和性LFA-1構造を誘導するのに対して、可溶性ケモカインは中親和性構造の誘導活性が低い<sup>11)</sup>。このため固相化ケモカインは可溶性ケモカインよりも効率よく高親和性LFA-1を誘導できる<sup>11)</sup>。インテグリン活性化の最後のステップとして、中親和性LFA-1は、リガンドと相互作用することにより、さらにリガンド高親和性LFA-1へ構造変化し、より強固な結合が生じる。

このように、ケモカインで誘導されるLFA-1の過渡的構造変化は、リンパ球-HEV相互作用に重要な役割を果たす。培養血管内皮細胞を用いた実験からも、血管内皮細胞に提示されたケモカインがインテグリン活性化を誘導し、血管内皮細胞上でのリンパ球動態を調節することが示唆される<sup>12)</sup>。今後、生体内でのリンパ球トラフィッキング調節におけるケモカイン依存的LFA-1過渡的構造変化の重要性について明らかにする必要がある。

### 3. リンパ球の血管外移動

HEV上では複数のリンフォイドケモカインがプロテオグリカンや細胞外マトリックスタンパク質により捕捉され、内腔側だけでなく基底膜側にも発現する。基底膜側あ

るいはリンパ節実質に発現するリンフォイドケモカインが、HEVからのリンパ球血管外遊走を調節する可能性が示唆されている<sup>5)</sup>。HEV内皮細胞に接着し、細胞間隙を通過したリンパ球は、基底膜側に発現するケモカインに再び接触する。この際にshear stressという機械的刺激が重要な役割を果たす<sup>8)</sup>。すなわち、インテグリンの活性化がおこりにくいために、LFA-1/ICAM-1を介する細胞接着はおこらず、ケモカインにより細胞の運動性が亢進する<sup>8)</sup>。このように血管外環境においては、リンパ球がケモカインと相互作用しても運動性が維持されるように調節されており、HEV内皮細胞間隙を通過したリンパ球は効率よくリンパ節実質に移行できるのかもしれない。また血管外移行には、LFA-1のリガンド結合親和性が適度に低下することが必要であり<sup>13)</sup>、HEV基底膜側では内腔側で一度活性化されたLFA-1が不活性化されるメカニズムがあるかもしれない。このほか、リンパ球の血管外移行には、HEV内皮細胞ジャンクションに発現するCD31/PECAM-1やJAM (Junctional adhesion molecule) ファミリータンパク質、また最近の私たちの研究からリゾリン脂質の関与が示唆されている<sup>14,15)</sup>。

#### 4. リンパ球トラフィッキングにおけるケモカイン共働作用

リンフォイドケモカインは、コラーゲンIV、フィブロネクチン、プロテオグリカンなどの細胞外マトリックス成分に結合する性質を持つため、複数のケモカインがHEV周囲の細胞外マトリックス上に濃縮し、近接して発現する<sup>5)</sup>。このことから、リンフォイドケモカインがHEV内皮細胞上で共働的に働き、リンパ球トラフィッキングを調節する可能性が考えられる。Tリンパ球のHEVを介したリンパ組織移行には、CCL19およびCCL21が主要な働きをし、CXCL12が補助的な役割を持つと考えられてきた<sup>16)</sup>。一方、私たちは最近、CCR7リガンド(CCL19/21)依存性のTリンパ球の細胞遊走がCXCL12によって調節される可能性を見出した<sup>17)</sup>。マウス腸間膜リンパ節由来Tリンパ球をCXCL12で前処理し、通常では細胞遊走誘導がおきない低濃度のCCR7リガンドに対する反応性を解析したところ、低濃度CCR7リガンドに対して反応性を示すようになった(図3A)。またこのとき、CCR7リガンドに反応し遊走開始するまでの時間は短縮されたが(図3B)、細胞遊走速度はコントロールと同程度であった(図3C)。これらの結果から、CXCL12がリンパ球のCCR7リガンド感受性を促進する可能性が考えられた。CXCL12は、CCR7依存性の細胞遊走のみならず、CCR7リガンド依存的に誘導されるアクチン重合およびERKリン酸化の程度および持続時間も促進した(図4)。また、蛍光標識リンパ球をマウス尾静脈から移入し、リンパ節へのトラフィッキングを観察したところ、CCR7リガンドで前処理したリンパ球がより

速やかにリンパ節へ集積した(図4)。一方、CXCR4ノックアウトマウス由来のTリンパ球あるいはCXCR4阻害剤の存在下(図3A)でCXCL12の促進効果がみられないことから、CXCL12の作用はCXCR4を介することが明らかになった。以上のことから、CXCL12/CXCR4シグナリングは、CCR7リガンドに対するTリンパ球の応答性を調節する可能性が考えられた。

現在のところ、CXCL12がCCR7のリガンド高感受性を誘導するメカニズムは不明である。CXCL12処理により、細胞膜表面に発現するCCR7の発現量や、リガンド結合活性に明らかな変化はみられないことから<sup>17)</sup>、CCR7/CCR7リガンド複合体の量的増加を伴わないメカニズムが考えられる。またCCR7感受性調節におけるCXCL12の作用は一過的であり、細胞を前処理後、洗浄によりCXCL12を除去した場合にはCCR7リガンドに対する促進効果はみられない(白、未発表データ)。これらのことから、CXCL12/CXCR4の複合体が安定に形成されることが、CCR7のリガンド高感受性の維持に必要であると考えられる。今後、細胞膜上のCCR7の多量体化、構造変化、翻訳後修飾などの視点から解析し、CXCR4シグナリングでこれらが調節される可能性を検討する必要がある。

#### 5. 癌転移とケモカイン

CXCL12はリンパ節以外でも、骨髄、肺など多くの組織で広範に発現している。CXCL12は造血幹細胞や前駆細胞の骨髄への移動・定着において必須の役割を果たすが<sup>18)</sup>、近年、癌細胞の生体内移動への関与が示唆されている<sup>19)</sup>。これまでにCXCR4を高発現する乳癌細胞がCXCL12高発現臓器へ高転移性であること、CXCR4中和抗体の投与により実験的乳癌転移が抑制されることが示されている<sup>20)</sup>。また、前立腺癌、メラノーマ、口腔扁平上皮癌細胞など多くのCXCR4発現癌細胞において、CXCL12発現臓器への転移能との関連が報告されている<sup>21)</sup>。

CCR7リガンドはHEVやリンパ節ストローマ以外に皮膚のリンパ管からも産生され、末梢組織から局所リンパ節への樹状細胞や活性化リンパ球移動に関与する<sup>22)</sup>。CCR7はヒト乳癌や胃癌など多種の癌細胞で発現することから、CCR7を介するシグナリングが癌のリンパ行性転移に関与する可能性が考えられる。マウスメラノーマを用いた実験的転移モデルでは、CCR7の強制発現によりリンパ節転移が促進する<sup>23)</sup>。ヒトメラノーマでもCCR7の発現と転移能との間に正の相関があり、高転移性メラノーマでは、リンパ管内皮細胞由来のCCL21が、CCR7陽性癌細胞に対してパラクライン的に作用することで、癌細胞のリンパ節転移に関与する可能性が示唆されている<sup>24)</sup>。

一方、ケモカインがどのようなメカニズムで癌細胞の転移に関与するかについては、さまざまな可能性が考えられ

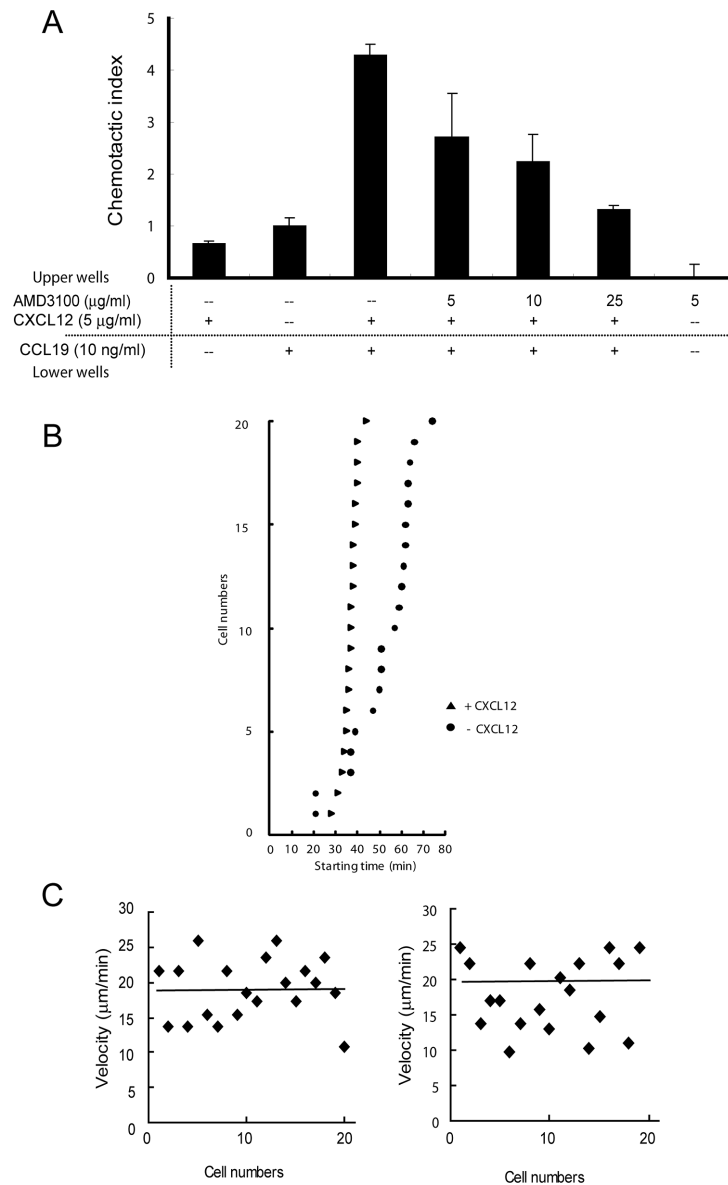


図3 CXCL12がCCR7リガンド誘導性マウスTリンパ球ケモタキシスに与える影響

(A) CXCL12によるCCR7誘導性ケモタキシスの促進

マウスT細胞とCXCL12をケモタキシスアッセイチャンパー上部に、CCR7リガンド(CCL19)をチャンパー下部にそれぞれ添加し、2時間後に下部に移動したT細胞数を計測した。Chemotactic indexとして、CCL19単独添加時に移動した細胞数に対する相対的値を示した。CXCL12とCCL19を添加した場合、単独添加時と比較して移動細胞数は相乗的に増加した。CXCR4阻害剤であるAMD3100をチャンパー上部に添加したところ、濃度依存的にCXCL12の効果が抑制された。

(B) リアルタイムケモタキシスアッセイによるCCR7リガンド誘導性ケモタキシスの解析

リアルタイムケモタキシス観察システム(EZ-TAXIScan, GEヘルスケア・ジャパン)を用いて、CCL21誘導性ケモタキシスに対するCXCL12の影響を解析した。CXCL12で前処理、あるいはコントロール処理をおこなったTリンパ球を観察フィールド上の移動開始点に整列させ、反対側からCCL21を注入した後、細胞遊走の様子を経時的に観測した。最終到達点に最初に到達した細胞20個について、移動開始までの経過時間を測定した。CXCL12添加により細胞遊走開始時間の短縮がみられた。

(C) (B)で解析した各Tリンパ球について、観察フィールド上での細胞遊走速度を計測し、各細胞ごとにプロットした。パネル内の直線は平均値を表す。CXCL12前処理の有無による細胞遊走速度の変化は見られなかった。

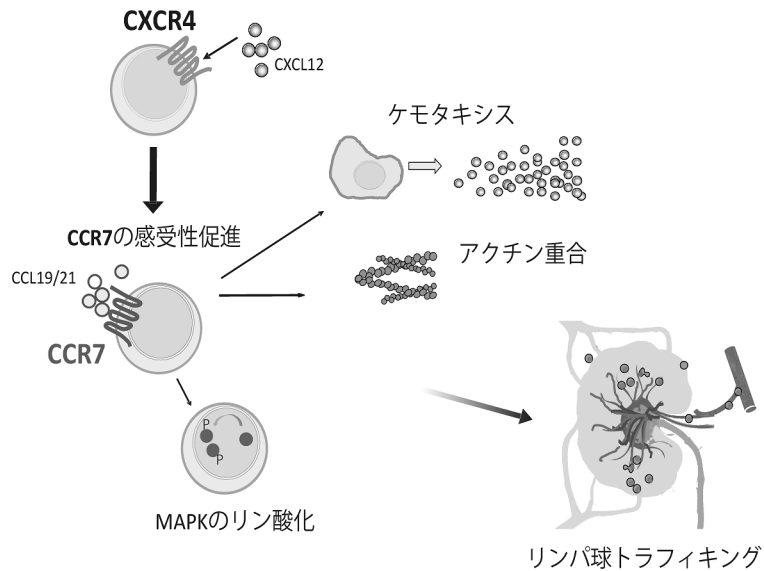


図4 CXCL12とCCR7リガンドの共働作用

Tリンパ球にCXCL12/CXCR4相互作用によりシグナルが入ると、CCR7リガンド感受性が亢進する。Tリンパ球では、CXCL12前処理により、CCR7リガンド依存的なケモタキシス、MAPKのリン酸化、アクチン重合、リンパ球トラフィッキングの亢進が観察される。

る。ケモカインは *in vitro* で癌細胞の細胞遊走を誘導することから、転移先臓器から分泌されるケモカインが癌細胞を誘引するという仮説が提唱されているが、実際にケモカインが遠隔地から癌細胞を呼び寄せるのかについては十分な証明がない。リンパ球の二次リンパ組織移行におけるケモカイン作用機序から考えると、血行性転移において、ケモカインは原発巣の腫瘍細胞をケモカイン発現臓器に誘引するというよりも、血中に遊離した癌細胞に局所で作用する可能性が考えられる。リンパ球トラフィッキングにおいては、HEV 内腔に捕捉されたケモカインがリンパ球表面のインテグリンを活性化し、その結果リンパ球と HEV との接着が誘導される。このことを考慮すると、ケモカインが癌細胞と血管内皮細胞との接着を促進し、転移臓器への選択的集積に関与する可能性が考えられる。これまでに、CXCL12 処理により、メラノーマ細胞のインテグリンを介した血管内皮細胞への結合が亢進し、抗  $\beta 1$  インテグリン中和抗体投与によって肺転移が抑制されることが報告されている<sup>25)</sup>。

ケモカインは、細胞接着、細胞遊走の誘導のみならず、癌細胞の増殖、生存シグナル、血管内皮前駆細胞の腫瘍組織への誘導、免疫不応答の誘導など、様々なステップで癌の進展（プログレッション）に関与する（図5）。ケモカインは癌細胞あるいは癌組織ストローマから産生され、オートクライン、パラクライン的に作用すると考えられる。私たちはリンパ球トラフィッキングにおけるケモカイン共働作用の知見から、癌組織においても複数のケモカイン

が共働作用する可能性を考えている。乳癌、メラノーマ、大腸癌ではリンパ球と同様、複数のケモカイン受容体が同時に癌細胞上に発現する<sup>26)</sup>。また特定の癌細胞株では、CXCL12 存在下で低濃度の CCL21 に対する細胞遊走が亢進する（早坂、未発表データ）。さらに私たちは、免疫不全マウスへのヒト乳癌細胞同所移植により生じた腫瘍原発巣で、CXCL12 が主にストローマ細胞で発現し、CCL21 がリンパ管周囲に発現するという知見を得ている（岡田、早坂、未発表データ）。これらの知見から、ストローマ細胞由来の CXCL12 が癌細胞の CCR7 リガンド反応性を促進し、CCR7 リガンド高感受性の癌細胞が CCR7 リガンドを発現するリンパ管へ侵入することでリンパ行性転移が成立するというモデルが考えられる。癌転移におけるケモカイン共働作用の関与については、今後詳細な解析が必要である。

## 6. おわりに

リンパ球トラフィッキングのプロセスは、不安定で過渡的な分子間相互作用が、必要に応じてしかるべき部位で働くことでおこる生体内現象の一例である。リンパ球と HEV 内皮細胞との接着を媒介する分子群は、ある時は弱く、ある時は強固に相互作用することで、リンパ球の血管外移行を調節する。この分子間相互作用には、血管内皮細胞が発現するケモカインが重要な役割を果たす。ケモカインはインテグリンの過渡的構造変化を誘導し、リンパ球に発現するインテグリンを段階的に活性化する。インテグリンの過

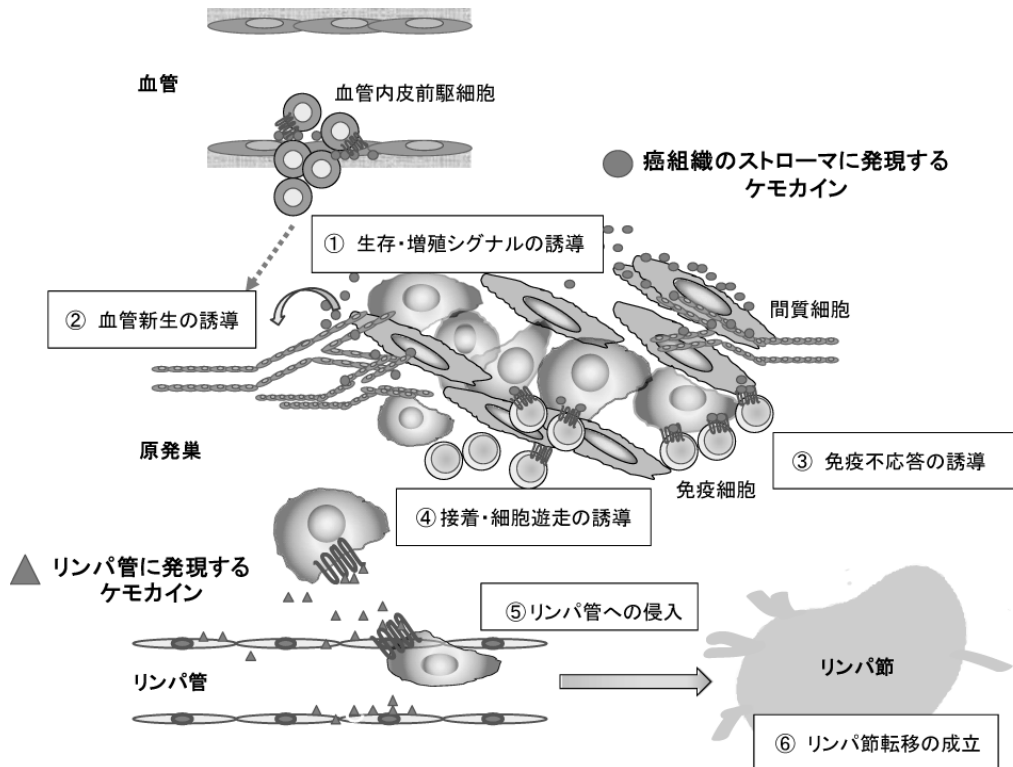


図5 癌転移におけるリンフォイドケモカインの関与

癌原発巣の間質細胞から発現するケモカインにより癌細胞の生存、増殖が亢進する(①)。場合によっては、血管内腔に提示されたケモカインにより血管内皮前駆細胞が腫瘍組織へ動員され、腫瘍血管が構築される(②)。また免疫不応答が誘導される可能性がある(③)。ケモカイン受容体シグナルによる癌細胞の接着、細胞遊走(④)、またリンパ管に発現するケモカインの作用(⑤)でリンパ管内に侵入した癌細胞は、リンパ行性にリンパ節に移行し、転移が成立する(⑥)。

渡的構造変化は、リンパ球と血管内皮細胞の強固な接着、およびリンパ球の血管外遊走の調節に重要であると考えられる。また一つのケモカインの作用で別のケモカイン受容体の感受性が変化し、共働的に作用することでリンパ球や癌細胞の標的組織への移動が巧みに調節されているかもしれない。今後、過渡的で不安定な分子間相互作用を安定的に捕捉し解析するとともに、過渡的な分子構造変化を調節する因子について研究をすすめることが重要である。

## 文 献

- Miyasaka, M. & Tanaka, T. (2004) *Nat. Rev. Immunol.*, 4, 360-370.
- Nicholson, M.W., Barclay, A.N., Singer, M.S., Rosen, S.D., & van der Merwe, P.A. (1998) *J. Biol. Chem.*, 273, 763-770.
- Berlin-Rufenach, C., Otto, F., Mathies, M., Westermann, J., Owen, M.J., Hamann, A., & Hogg, N. (1999) *J. Exp. Med.*, 189, 1467-1478.
- Hamann, A., Jablonski-Westrich, D., Duijvestijn, A., Butcher, E.C., Baisch, H., Harder, R., & Thiele, H.G. (1988) *J. Immunol.*, 140, 693-699.
- Yang, B.G., Tanaka, T., Jang, M.H., Bai, Z., Hayasaka, H., & Miyasaka, M. (2007) *J. Immunol.*, 179, 4376-4382.
- Campbell, J.J., Hedrick, J., Zlotnik, A., Siani, M.A., Thompson, D.A., & Butcher, E.C. (1998) *Science*, 279, 381-384.
- Warnock, R.A., Askari, S., Butcher, E.C., & von Andrian, U.H. (1998) *J. Exp. Med.*, 187, 205-216.
- Woolf, E., Grigoroza, I., Sagiv, A., Grabovsky, V., Feigelson, S.W., Shulman, Z., Hartmann, T., Sixt, M., Cyster, J.G., & Alon, R. (2007) *Nat. Immunol.*, 8, 1076-1085.
- Constantin, G., Majeed, M., Giagulli, C., Piccio, L., Kim, J.Y., Butcher, E.C., & Laudanna, C. (2000) *Immunity*, 13, 759-769.
- Alon, R. & Dustin, M.L. (2007) *Immunity*, 26, 17-27.
- Shamri, R., Grabovsky, V., Gauguet, J.M., Feigelson, S., Manevich, E., Kolanus, W., Robinson, M.K., Staunton, D.E., von Andrian, U.H., & Alon, R. (2005) *Nat. Immunol.*, 6, 497-506.
- Shulman, Z., Shinder, V., Klein, E., Grabovsky, V., Yeager, O., Geron, E., Montresor, A., Bolomini-Vittori, M., Feigelson, S.W., Kirchhausen, T., Laudanna, C., Shakhbar, G., & Alon, R. (2009) *Immunity*, 30, 384-396.
- Park, E.J., Peixoto, A., Imai, Y., Goodarzi, A., Cheng, G., Carman, C.V., von Andrian, U.H., & Shimaoka, M. (2010) *Blood*, 115, 1572-1581.
- 白 忠彬, 蔡 林君, 梅本英司, 竹田 彰, 池野 嵩, 秦枝里奈, 早坂晴子, 宮坂昌之 (2011) *炎症と免疫*, 19, 8-13.

- 15) Nakasaki, T., Tanaka, T., Okudaira, S., Hirosawa, M., Umemoto, E., Otani, K., Jin, S., Bai, Z., Hayasaka, H., Fukui, Y., Aozasa, K., Fujita, N., Tsuruo, T., Ozono, K., Aoki, J., & Miyasaka, M. (2008) *Am. J. Pathol.*, **173**, 1566–1576.
  - 16) Okada, T., Ngo, V.N., Ekland, E.H., Forster, R., Lipp, M., Littman, D.R., & Cyster, J.G. (2002) *J. Exp. Med.*, **196**, 65–75.
  - 17) Bai, Z., Hayasaka, H., Kobayashi, M., Li, W., Guo, Z., Jang, M.H., Kondo, A., Choi, B.I., Iwakura, Y., & Miyasaka, M. (2009) *J. Immunol.*, **182**, 1287–1295.
  - 18) Kucia, M., Jankowski, K., Reza, R., Wysoczynski, M., Bandura, L., Allendorf, D.J., Zhang, J., Ratajczak, J., & Ratajczak, M.Z. (2004) *J. Mol. Histol.*, **35**, 233–245.
  - 19) Tanaka, T., Bai, Z., Srinoulprasert, Y., Yang, B.G., Hayasaka, H., & Miyasaka, M. (2005) *Cancer. Sci.*, **96**, 317–322.
  - 20) Muller, A., Homey, B., Soto, H., Ge, N., Catron, D., Buchanan, M.E., McClanahan, T., Murphy, E., Yuan, W., Wagner, S. N., Barrera, J.L., Mohar, A., Verastegui, E., & Zlotnik, A. (2001) *Nature*, **410**, 50–56.
  - 21) Balkwill, F. (2004) *Semin. Cancer Biol.*, **14**, 171–179.
  - 22) Bromley, S.K., Thomas, S.Y., & Luster, A.D. (2005) *Nat. Immunol.*, **6**, 895–901.
  - 23) Wiley, H.E., Gonzalez, E.B., Maki, W., Wu, M.T., & Hwang, S.T. (2001) *J. Natl. Cancer Inst.*, **93**, 1638–1643.
  - 24) Shields, J.D., Emmett, M.S., Dunn, D.B., Joory, K.D., Sage, L. M., Rigby, H., Mortimer, P.S., Orlando, A., Levick, J.R., & Bates, D.O. (2007) *Oncogene*, **26**, 2997–3005.
  - 25) Cardones, A.R., Murakami, T., & Hwang, S.T. (2003) *Cancer Res.*, **63**, 6751–6757.
  - 26) Zlotnik, A. (2006) *Int. J. Cancer*, **119**, 2026–2029.
-