

リンパ管と血管による細胞動態制御からみた免疫学

田中 稔之

要 旨：リンパ管系は血管系とともに免疫細胞の重要な交通路として機能し，免疫細胞のダイナミックな生体内移動と機能的に統合された免疫系の構築に不可欠の役割を担っている。血管系を介する免疫細胞の動員は接着分子やケモカインなどにより制御された多段階接着反応である。最近の解析から，リンパ管を介する免疫細胞動員も接着分子，ケモカインおよび脂質メディエーターにより積極的に制御されることが明らかにされつつある。(J Jpn Coll Angiol, 2008, 48: 151-157)

Key words: cell trafficking, adhesion molecule, chemokine, S1P, S1P₁

はじめに

免疫細胞は血管系とリンパ管系の二つの脈管系を交通路として生体内を活発に移動し，機能的に統合された免疫系を構築している。例えば，リンパ球は血管系とリンパ管系の間を行き来しながら二次リンパ組織を巡回し，病原体の侵入を監視している。一方，末梢組織で抗原を捕捉した抗原提示細胞は，輸入リンパ管を経てリンパ節に移動し，ナイーブリンパ球への抗原提示を通じて免疫応答を制御する。本稿では，血管系とリンパ管系の二つの脈管系を介する免疫細胞の動態制御機構に関する最近の知見を概説する。

リンパ球ホーミング： 高内皮細静脈(HEV)からのレッスン

ナイーブリンパ球は，リンパ節やパイエル板などの二次リンパ組織に血行性に移住し，輸出リンパ管を経て再び血液系に戻る循環を繰り返す¹⁻³⁾。また，末梢組織に移住したリンパ球は輸入リンパ管を経て所属リンパ節に移動し，再びこの循環経路に合流する。「リンパ球再循環」と呼ばれるこの回遊現象はリンパ球に特異的で，顆粒球や単球にはみられない(**Fig. 1**)。血液中を循環するナイーブリンパ球がリンパ節やパイエル板に血行性に移住するとき(リンパ球ホーミング)，リンパ球は高内皮細静脈(high endothelial venule: HEV)に特異的

に接着し，その血管壁を通過する¹⁻³⁾。リンパ球とリンパ節HEVの接着反応(**Fig. 2**)は，リンパ球が発現するL-セレクチンが媒介するリンパ球ローリング(ステップ1)に始まり，ケモカイン刺激(ステップ2)を受けて活性化したインテグリンLFA-1によるHEVへの強い接着(ステップ3)と，HEVを通過する血管外遊走(ステップ4)からなる連続した多段階反応で，その分子機序が次第に明らかにされつつある。

(1) HEVに発現するL-セレクチンリガンドとその構造

リンパ球に発現するL-セレクチンはシアリルルイスX(sLex)様糖鎖構造を認識する接着分子で，HEV上でのリンパ球ローリングに必須の役割をもつ⁴⁾。末梢リンパ節HEVに発現するL-セレクチンリガンドは，L-セレクチン結合性糖鎖で高度に修飾された一群のシアロムチンで，リンパ節の“住所”(address)を示す接着分子として機能することから peripheral node addressin (PNAd)と総称される⁴⁾(**Fig. 3**)。筆者らはHEVの遺伝子発現解析を通じて，PNAdを形成するシアロムチンとして，endomucin⁵⁾およびnepmucin⁶⁾を同定している。HEV上でのリンパ球ローリングを阻害するMECA-79抗体は，PNAdに提示される糖鎖エピトープを認識し，この糖鎖エピトープはL-セレクチン結合性糖鎖構造の一部を形成している⁴⁾。

PNAdに提示されるL-セレクチン結合性糖鎖はフコー

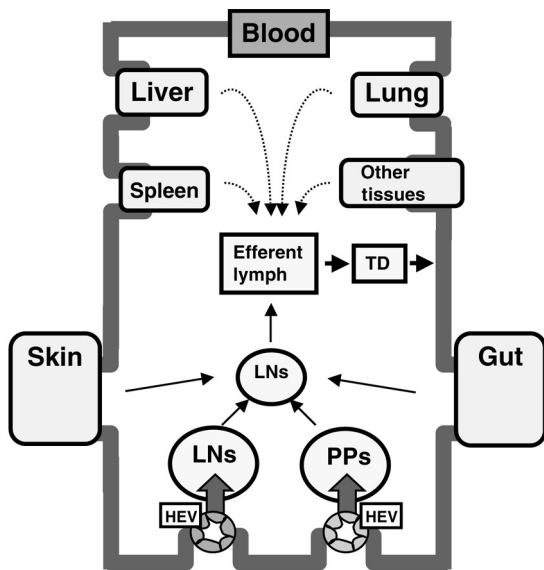


Figure 1 Lymphocyte recirculation via blood and lymphatic vessels. Lymphocytes in the blood circulation enter secondary lymphoid tissues, such as lymph nodes (LNs) and Peyer's patches (PPs), through HEVs and subsequently return to the blood via lymphatics. TD: thoracic duct

ス転移酵素や硫酸転移酵素を含む一群の糖鎖修飾酵素の協調的な働きにより合成される⁴⁾。L-セレクトリン結合性糖鎖に特徴的な硫酸基の転移に注目した解析から、HEVに選択的に発現する硫酸転移酵素 (GlcNAc6ST-2) とHEVを含む広範な組織に発現する硫酸転移酵素 (GlcNAc6ST-1) がL-セレクトリン結合性糖鎖の生合成に重要であり、これらの二重欠損マウスでは、HEVにおけるL-セレクトリン結合性糖鎖の生合成とHEVを介するリンパ球ホーミングが著しく減弱することが示されている^{7,8)}。

(2) HEVに発現するケモカインとその結合分子によるリンパ球動員の制御

HEV上をローリングするリンパ球は、HEVに発現するケモカインによる刺激を受け、活性化されたインテグリン依存的にHEVへ強く接着する (Fig. 2)⁹⁾。T細胞のHEVへの接着には、HEVに発現するケモカインCCL21およびCCL19が重要な役割を担う⁹⁾。CCL21およびCCL19はともにケモカインレセプターCCR7に結合し、LFA-1の迅速な活性化を誘導する。CCL21およびCCL19を欠損するplt/pltマウスでは、T細胞のHEVへの

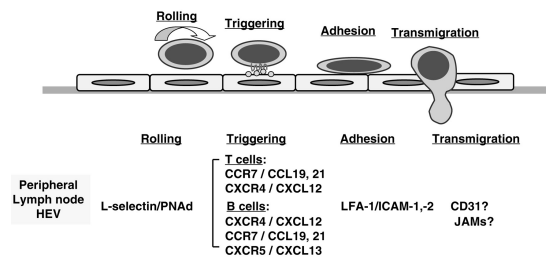


Figure 2 Multiple adhesion cascades in lymphocyte-HEV interaction. In peripheral LN HEVs, lymphocytes initiate rolling via L-selectin/PNAd interactions. Subsequently, lymphocyte adhesion is triggered by chemokines expressed on the luminal surface of HEVs. These lymphocytes firmly adhere to HEVs mainly via LFA-1/ICAM-1, 2 interactions. Detailed mechanisms underlying the transmigration process remain unclear.

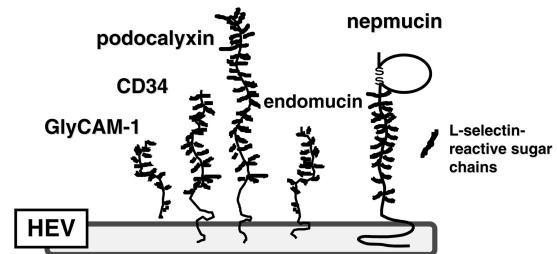


Figure 3 L-selectin ligands expressed by LN HEVs. Lymph node (LN) HEVs express multiple sialomucins, including GlyCAM-1, CD34, podocalyxin, endomucin and nepmucin. They are heavily modified with O-linked glycans that are reactive with L-selectin.

接着が著しく障害されているが、CCL21あるいはCCL19を皮下投与するとリンパ節HEVのケモカイン提示とT細胞接着が再構成される⁹⁾。

B細胞とHEVの接着にはCCL21およびCXCL12に加え、CXCL13が重要な役割を果たす。われわれはCXCL13がリンパ節およびパイエル板HEVの管腔面に分布し、CXCL13欠損マウスではパイエル板や腸間膜HEVへのB細胞接着が著しく障害されていること、CXCL13の局所投与によりCXCL13欠損HEVにおけるCXCL13提示とB細胞接着が回復することを見だしている^{10,11)}。B細胞ホーミングにおけるCCL21、CXCL12およびCXCL13の協調的な作用機構やそれぞれの役割分担については今後さらに解析が必要である。

可溶性で容易に拡散するケモカインがHEVで機能するためには、これらを局所に保持するメカニズムが必要である¹²⁾。われわれは、HEVには他の血管系にはみら

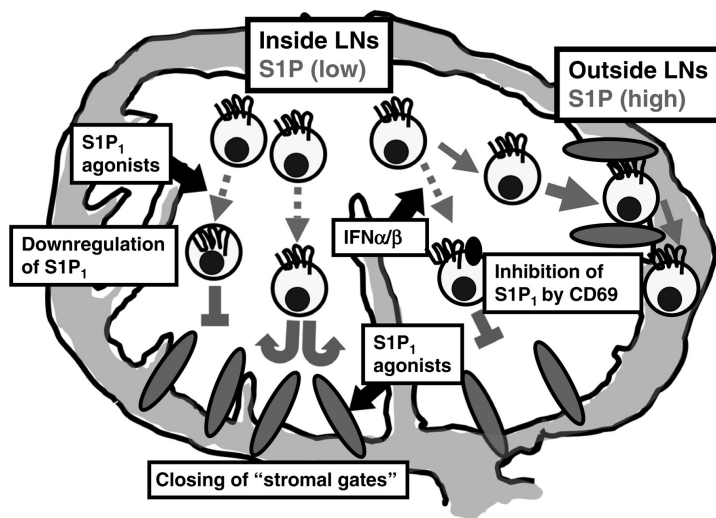


Figure 4 Roles of S1P signals in lymphocyte egress from lymph nodes. Lymphocytes in the blood, which has abundant S1P, express little surface S1P₁. After migration into a lymphoid organ, where S1P concentration is no longer sufficient to cause receptor downregulation, the lymphocytes re-express surface S1P₁ to become fully competent to egress from lymphoid organs. By down-regulating surface S1P₁, S1P₁ agonists, such as FTY720, blocks the egress process. S1P₁ agonists also act on lymph node stromal cells to close “stromal gates” and suppress lymphocyte egress. IFN α/β can induce CD69, which negatively regulates functions of S1P₁.

れないさまざまなケモカイン捕捉分子が発現し、HEVとその近傍のケモカインの空間配置と活性を制御することを見いだした¹⁾。また、HEVの外層を取り巻くコラーゲンIVもケモカイン捕捉分子として機能する¹³⁾。これらの知見は、HEVに発現する多様なケモカイン捕捉分子が効率的なリンパ球ホーミングを可能にするケモカイン環境を構築することを示唆している。インテグリンを介してHEVに強く接着したリンパ球はHEVの血管壁を通過して、リンパ節やパイエル板に移住していく。HEV上でのリンパ球のローリングやそれに引き続く接着段階に比べ、リンパ球の血管外遊走を制御する分子機構については不明な点が多い。

二次リンパ組織からの リンパ球遊出とその制御

HEVを介してリンパ節やパイエル板に移住したナイーブリンパ球は二次リンパ組織内で特異抗原に遭遇すると^{1-3, 14)}、エフェクター機能を獲得するとともに、標的組織トロピズムのすり込み¹⁵⁾を受ける。このような感作リンパ球は、末梢組織へ移住するために輸出リンパ管を介して二次リンパ組織から遊出して再び循環プールに戻る必要がある。

リンパ球の二次リンパ組織からの遊出制御に、生理活性脂質sphingosine-1-phosphate (S1P)が重要な役割を演じることが明らかにされている¹⁶⁾ (Fig. 4)。S1PはGタンパク質共役型の特異的な受容体(S1P₁からS1P₅)に結

合して作用を発揮する脂質メディエーターで^{16, 17)}、血液およびリンパ液中のS1Pは高濃度に維持されているが、リンパ節内では特異的な分解酵素の働きで低濃度になることが示されている¹⁸⁾。このS1P濃度分布と一致して、血液中のリンパ球ではリガンド結合によりS1P受容体はdownregulateされているが、リンパ節に移住後のリンパ球はS1P受容体を再発現し、S1P依存的にリンパ節外へ遊出するモデルが示されている¹⁹⁾。このようなS1Pによるリンパ球遊出の解析は、免疫抑制剤FTY720の逆薬理学的な解析に端を発している²⁰⁾。FTY720は生体内で速やかにリン酸化されてS1P₂を除く4種のS1Pレセプターに結合するアゴニストに変換され、S1P受容体(特にS1P₁)の再発現の抑制を通じてリンパ球をリンパ節やパイエル板に停留させて薬理作用を発揮すると考えられている²⁰⁾ (Fig. 4)。

最近、S1Pによる二次リンパ組織からのリンパ球遊出の制御機構について新たな知見が報告されている。PappuらはS1P産生に重要な働きを担う酵素(sphingosine kinase-1; Sphk1 および sphingosine kinase-2; Sphk2)の遺伝子改変マウスとその骨髓キメラマウスを用いた解析を行い、血漿中のS1Pは主として骨髓由来細胞、特に赤血球に由来するのに対して、リンパ液中のS1Pの産生には放射線抵抗性のストロマ細胞が重要な役割を演じることを明らかにした²¹⁾。さらに、遺伝子欠損マウスのリンパ球動態を詳細に解析し、赤血球由来のS1P補充は胸腺および脾臓からのリンパ球の血液中への遊

出を回復するがリンパ節からのリンパ球遊出は再構築できないことから、リンパ節から輸出リンパ管へのリンパ球遊出には放射線抵抗性のストロマ細胞に産生の制御を受けるS1Pが重要であることを明らかにしている²¹⁾。またPhamらはこのようなS1P_iを介するシグナルは、CCR7などによるリンパ球のリンパ節へのretentionシグナルに拮抗的に働くことでリンパ球遊出を促進することを示している²²⁾。

一方、WeiらはS1P_iに特異的な合成アゴニスト(SEW2871)を用いて、摘出リンパ節髄質におけるT細胞動態の詳細な解析を行い、S1P_iアゴニストがリンパ節髄質のストロマ細胞バリアを「閉じて」リンパ球の遊出を妨げるとするモデルを提出している²³⁾(Fig. 4)。また、Shiowらは免疫応答の過程でリンパ節からのリンパ球遊出が一時的にshut downされること、IFN- α/β がこのshut downを強く誘導することおよびCD69の過剰発現がT細胞の胸腺外移動を抑制することなどに注目して解析を進め、CD69がS1P_iと複合体を形成し、S1P_iの機能を負に制御することを示している²⁴⁾(Fig. 4)。生理活性脂質S1Pとその受容体による二次リンパ組織からのリンパ球の遊出過程は免疫制御の新しい標的として注目されており、今後さらに詳細な解析が望まれる。

リンパ管を介するリンパ球の末梢組織からリンパ節への動員

血液循環に戻った感作リンパ球の遊走トロピズムは標的組織の活性化血管内皮細胞と感作リンパ球の相互作用によって規定される¹⁵⁾。例えば、skin-tropicなT細胞は特定の翻訳後修飾を受けたPSGL-1をはじめとする機能的なE-, P-セレクトインリガンドを高発現し、皮膚炎症部位の血管内皮細胞と相互作用する。これに対して、gut-tropicなT細胞はintegrin $\alpha 4 \beta 7$ を強く発現しており、MAdCAM-1との相互作用を通じて消化管細静脈と選択的に相互作用する。これらの細胞接着分子に加えて、皮膚や消化管に選択的に発現するケモカインも感作リンパ球の組織特異的な動員に重要な役割を担う¹⁵⁾。感作T細胞は末梢組織に移住した後、循環プールに戻るために末梢組織を離れ、輸入リンパ管を経て再び所属リンパ節に入る。しかし、リンパ管を介する免疫細胞動員機構については、不明な点が多い。

Debesらはリンパ管を介するT細胞動員におけるケモカインシグナルの役割について解析を進め、T細胞が

末梢組織を離れ輸入リンパ管を経て所属リンパ節に戻る過程にCCR7を介するシグナルが重要であることを示している²⁵⁾(Fig. 5)。彼女らはマウス皮下に投与したCD4⁺T細胞の所属リンパ節への動員は百日咳毒素感受性でありCCR7欠損メモリーCD4⁺T細胞は野生型メモリーT細胞に比べて、皮膚から輸入リンパ管を経由した所属リンパ節への動員が減少していることを見いだした。また、輸入リンパ管内のT細胞の多くがCCR7を発現していた。

一方、Ledgerwoodらは、S1P_iを介するシグナルがリンパ球の末梢組織への逗留を促進し、輸入リンパ管を介するリンパ節へのリンパ球動員を負に制御することを明らかにしている²⁶⁾(Fig. 5)。彼らは、足蹠および静脈内に投与したリンパ球のリンパ節への移住機構を解析し、S1P_iを介するシグナルが末梢組織へのリンパ球貯留を促進し、リンパ球の輸入リンパ管を介するリンパ節への動員を抑制することを明らかにした²⁶⁾。また、活性化リンパ球ばかりでなくナイーブリンパ球も同様な制御を受けることや、リンパ管内皮様細胞株を用いた解析などから、リンパ球とリンパ管内皮細胞の相互作用には、HEVを介するリンパ球の相互作用とは異なりL-セレクトインとそのリガンドは不要であるが、LFA-1-ICAM-1およびVLA-4-VCAM-1経路が特に重要な役割を果たすことを示している²⁶⁾。これらの知見は、輸入リンパ管を介するリンパ球の動員が血管系を介するリンパ球動員と同様に接着分子やケモカインおよび脂質メディエーターにより積極的に制御されることを示している。

輸入リンパ管を介する抗原提示細胞の動員とその制御

特異抗原を認識するリンパ球の生体内動態に加えて、抗原提示に関わる樹状細胞の挙動も次第に明らかにされつつある²⁷⁾。末梢組織に分布する未熟樹状細胞は抗原を捕捉して成熟を始めると、抗原提示に重要な副刺激分子とともにCCR7の発現を増強し、CCR7リガンドケモカイン依存的に輸入リンパ管を経て所属リンパ節へ移動することが示されている²⁷⁾。

Johnsonらは炎症刺激に応答した抗原提示細胞のリンパ節への動員機構を解析し、ヒトリンパ管内皮細胞はTNFなどの炎症性サイトカイン刺激によりICAM-1、VCAM-1、E-セレクトインおよび特定のケモカインを発

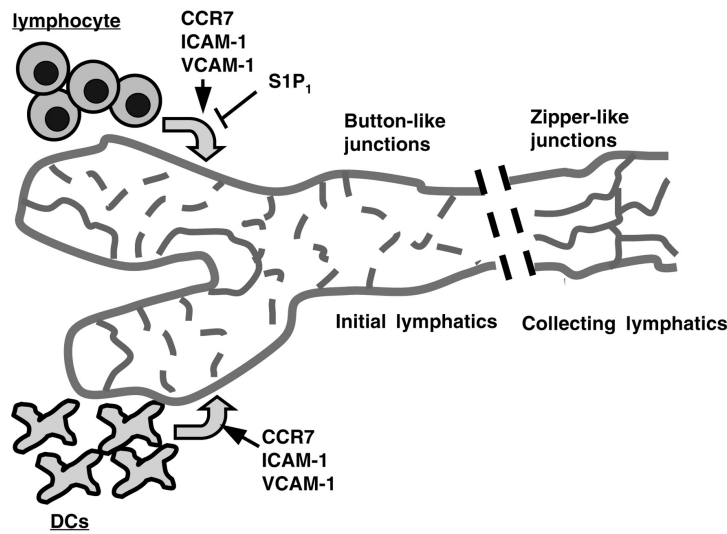


Figure 5 Recruitment of lymphocytes and DCs via lymphatics. Discontinuous “button-like” junctions and continuous “zipper-like” junctions are mainly distributed in endothelium of initial lymphatics and collecting lymphatics, respectively. Lymphocytes and CD11c⁺ DCs adhere to endothelium of lymphatics utilizing ICAM-1 and VCAM-1-mediated adhesion pathways. CCR7-dependent signals promote lymphocyte entry into the afferent lymphatics, whereas S1P₁-dependent signals cause tissue retention.

現することやマウス皮下への炎症刺激に応答する CD11c⁺細胞の所属リンパ節への遊走に ICAM-1 および VCAM-1 が重要な役割を果たすことを示している²⁸⁾ (Fig. 5)。このような抗原提示細胞の動員を制御するリンパ管の構造的な特性には不明な点が多い。Balukらは隣接したリンパ管内皮細胞には血管内皮細胞にみられる連続した接着構造としての“ジッパー”様junction構造とは異なり、不連続な“ボタン”様junction構造が存在することを報告している²⁹⁾ (Fig. 5)。ボタン様junctionは、ジッパー様junctionと同様にVE-cadherin, occludin, claudin-5, ZO-1, JAM-1などの細胞接着分子を含み、両者の構成要素に明らかな違いは見いだされていない。しかし、Balukらによれば、このボタン様junctionは輸入リンパ管の先端部位に選択的に分布し白血球動員が主としてこの領域にみられることなどから、リンパ管内皮細胞に特徴的なボタン様junctionがリンパ管を介する白血球動員に積極的に関与する可能性が示唆されている²⁹⁾ (Fig. 5)。

おわりに

血管系とリンパ管系の二つの脈管系は個体レベルでの免疫系の恒常性の維持に不可欠な免疫担当細胞の交通路として機能している。それぞれの脈管系には固有の免疫細胞動員機構が存在し、免疫担当細胞のダイナミックな動員制御を通じて効率的な免疫応答を支えている。最近の解析では、成熟した免疫担

当細胞ばかりでなく骨髄の多能性造血前駆細胞が血液系から末梢組織に移住し、輸入リンパ管を経て再び血管系に戻り、生体防衛に積極的に関与することが示唆されている³⁰⁾。血管系を介する細胞動員制御機構に比べ、リンパ管系を介する細胞動態の制御には不明な点が多い。今後、免疫細胞の生体内移動を制御する分子機構のさらに深い理解に基づく新しい免疫制御技術の開発が期待される。

謝 辞

本稿で述べた著者らの実験結果は、大阪大学大学院医学系研究科免疫動態学研究室(宮坂昌之教授)で多くの共同研究者とともに行われました。ここに記して感謝します。

文 献

- 1) Miyasaka M, Tanaka T: Lymphocyte trafficking across high endothelial venules: dogmas and enigmas. *Nat Rev Immunol*, 2004, **4**: 360–370.
- 2) Tanaka T, Ebisuno Y, Kanemitsu N et al: Molecular determinants controlling homeostatic recirculation and tissue-specific trafficking of lymphocytes. *Int Arch Allergy Immunol*, 2004, **134**: 120–134.
- 3) von Andrian UH, Mempel TR: Homing and cellular traffic in lymph nodes. *Nat Rev Immunol*, 2003, **3**: 867–878.
- 4) Rosen SD: Ligands for L-selectin: homing, inflammation, and beyond. *Annu Rev Immunol*, 2004, **22**: 129–156.
- 5) Kanda H, Tanaka T, Matsumoto M et al: Endomucin, a sialomucin expressed in high endothelial venules, supports L-

- selectin-mediated rolling. *Int Immunol*, 2004, **16**: 1265–1274.
- 6) Umemoto E, Tanaka T, Kanda H et al: Nepmucin, a novel HEV sialomucin, mediates L-selectin-dependent lymphocyte rolling and promotes lymphocyte adhesion under flow. *J Exp Med*, 2006, **203**: 1603–1614.
 - 7) Kawashima H, Petryniak B, Hiraoka N et al: N-acetylglucosamine-6-O-sulfotransferases 1 and 2 cooperatively control lymphocyte homing through L-selectin ligand biosynthesis in high endothelial venules. *Nat Immunol*, 2005, **6**: 1096–1104.
 - 8) Uchimura K, Gauguier JM, Singer MS et al: A major class of L-selectin ligands is eliminated in mice deficient in two sulfotransferases expressed in high endothelial venules. *Nat Immunol*, 2005, **6**: 1105–1113.
 - 9) Rot A, von Andrian UH: Chemokines in innate and adaptive host defense: basic chemokine grammar for immune cells. *Annu Rev Immunol*, 2004, **22**: 891–928.
 - 10) Ebisuno Y, Tanaka T, Kanemitsu N et al: Cutting edge: the B cell chemokine CXCL13 is expressed in the high endothelial venules of lymph nodes and Peyer's patches and affects B cell trafficking across high endothelial venules. *J Immunol*, 2003, **171**: 1642–1646.
 - 11) Kanemitsu N, Ebisuno Y, Tanaka T et al: CXCL13 is an arrest chemokine for B cells in high endothelial venules. *Blood* 2005, **106**: 2613–2618.
 - 12) Middleton J, Patterson AM, Gardner L et al: Leukocyte extravasation: chemokine transport and presentation by the endothelium. *Blood*, 2002, **100**: 3853–3860.
 - 13) Yang BG, Tanaka T, Jang MH et al: Binding of lymphoid chemokines to collagen IV that accumulates in the basal lamina of high endothelial venules: its implications in lymphocyte trafficking. *J Immunol*, 2007, **179**: 4376–4382.
 - 14) Mempel TR, Henrickson SE, von Andrian UH: T-cell priming by dendritic cells in lymph nodes occurs in three distinct phases. *Nature*, 2004, **427**: 154–159.
 - 15) Mora JR, von Andrian UH: T-cell homing specificity and plasticity: new concepts and future challenges. *Trends Immunol*, 2006, **27**: 235–243.
 - 16) Cyster JG: Chemokines, sphingosine-1-phosphate, and cell migration in secondary lymphoid organs. *Annu Rev Immunol*, 2005, **23**: 127–159.
 - 17) Rosen H, Goetzl EJ: Sphingosine 1-phosphate and its receptors: an autocrine and paracrine network. *Nat Rev Immunol*, 2005, **5**: 560–570.
 - 18) Schwab SR, Pereira JP, Matloubian M et al: Lymphocyte sequestration through S1P lyase inhibition and disruption of S1P gradients. *Science*, 2005, **309**: 1735–1739.
 - 19) Lo CG, Xu Y, Proia RL et al: Cyclical modulation of sphingosine-1-phosphate receptor 1 surface expression during lymphocyte recirculation and relationship to lymphoid organ transit. *J Exp Med*, 2005, **201**: 291–301.
 - 20) Chiba K, Matsuyuki H, Maeda Y et al: Role of sphingosine 1-phosphate receptor type 1 in lymphocyte egress from secondary lymphoid tissues and thymus. *Cell Mol Immunol*, 2006, **3**: 11–19.
 - 21) Pappu R, Schwab SR, Cornelissen I et al: Promotion of lymphocyte egress into blood and lymph by distinct sources of sphingosine-1-phosphate. *Science*, 2007, **316**: 295–298.
 - 22) Pham TH, Okada T, Matloubian M et al: S1P1 receptor signaling overrides retention mediated by G α i-coupled receptors to promote T cell egress. *Immunity*, 2008, **28**: 122–133.
 - 23) Wei SH, Rosen H, Matheu MP et al: Sphingosine 1-phosphate type 1 receptor agonism inhibits transendothelial migration of medullary T cells to lymphatic sinuses. *Nat Immunol*, 2005, **6**: 1228–1235.
 - 24) Shio LR, Rosen DB, Brdicková N et al: CD69 acts downstream of interferon- α/β to inhibit S1P1 and lymphocyte egress from lymphoid organs. *Nature*, 2006, **440**: 540–544.
 - 25) Debes GF, Arnold CN, Young AJ et al: Chemokine receptor CCR7 required for T lymphocyte exit from peripheral tissues. *Nat Immunol*, 2005, **6**: 889–894.
 - 26) Ledgerwood LG, Lal G, Zhang N et al: The sphingosine 1-phosphate receptor 1 causes tissue retention by inhibiting the entry of peripheral tissue T lymphocytes into afferent lymphatics. *Nat Immunol*, 2008, **9**: 42–53.
 - 27) Randolph GJ, Angeli V, Swartz MA: Dendritic-cell trafficking to lymph nodes through lymphatic vessels. *Nat Rev Immunol*, 2005, **5**: 617–628.
 - 28) Johnson LA, Clasper S, Holt AP et al: An inflammation-induced mechanism for leukocyte transmigration across lymphatic vessel endothelium. *J Exp Med*, 2006, **203**: 2763–2777.
 - 29) Baluk P, Fuxe J, Hashizume H et al: Functionally specialized junctions between endothelial cells of lymphatic vessels. *J Exp Med*, 2007, **204**: 2349–2362.
 - 30) Massberg S, Schaerli P, Knezevic-Maramica I et al: Immunosurveillance by Hematopoietic progenitor cells trafficking through blood, lymph, and peripheral tissues. *Cell*, 2007, **131**: 994–1008.

Cell Trafficking via Blood and Lymphatic Vessels and Immune Surveillance

Toshiyuki Tanaka

Laboratory of Immunobiology, School of Pharmacy, Hyogo University of Health Sciences, Hyogo, Japan

Key words: cell trafficking, adhesion molecule, chemokine, S1P, S1P₁

Homeostasis of the immune system is maintained by the highly regulated trafficking of immune-competent cells through blood and lymphatic vessels. Lymphocyte entry into lymph nodes occurs via high endothelial venules and requires the concerted action of selectins, chemokines, and integrins. In contrast to the established multistep adhesion cascade of cell entry into tissues from blood vessels, molecular rules that control cell trafficking through lymphatic vessels are still poorly understood. Recent studies, however, show that the cell trafficking via lymphatic vessels is also actively regulated by various cell adhesion molecules, chemokines, and lipid mediators. In this review, I briefly summarize the current understanding of immune cell trafficking in vivo and compare it with those regulated by the blood and lymphatic vessels.

(J Jpn Coll Angiol, 2008, **48**: 151–157)