

リンパ管の研究 – 過去, 現在, 未来 –

藤村 朗, 安藤 禎紀

岩手医科大学解剖学講座機能形態学分野

(主任: 藤村 朗 教授)

(受付: 2013年 8 月30日)

(受理: 2013年 8 月30日)

はじめに

解剖学におけるリンパ管の記載は紀元前のヒポクラテスの時代に遡るらしいが, 科学的な意味での最初の発見は 1623 年に Gasparo Aselli がイヌの腸間膜で乳び管を確認した時と言われている。その後, 胸部の解剖を行っていた多くの解剖学者によって胸管が発見され, 乳び管, 胸管は血管とは異なる新しい系統に属するというリンパ管の概念が確立した。リンパ管の発見やその発表については様々な論争があるが, 科学の発展のためにはどうしてもよい論争であるので, これ以上は述べない。日本のリンパ系研究の発展には先駆的な, そして国際的にも認められ, 先進的な研究を行った木原卓三郎先生およびその門下生の方々の功績は大きかった¹⁾。日本におけるリンパ管の解剖学関係成書は「日本人のリンパ系解剖学」²⁾, 「リンパ管」³⁾の2つである。しかしながら, これらの中でも頭頸部領域, 特に口腔領域については記載がほとんどない。リンパ管の構築に関してはかなり早い段階から水銀を使った明示法が報告され, その後, 変法などを含めるとかなり長い間利用された⁴⁾。その後, 墨汁を使った, いわゆる色素注

入法により歯科領域では毛細リンパ管構築として歯髓⁵⁾ および舌⁶⁾ のリンパ管が例外的に報告されている。当時の観察の主眼は集合リンパ管であり, 毛細リンパ管ではなかった。木原が提唱した脈管外通路⁷⁾を否定するものではないが, 実際にはこれらのいくつかに毛細リンパ管が含まれている可能性もあると推測している。これらの報告は当時としては画期的な研究であったが, 現代のリンパ管染色法開発と観察機器の進歩の結果, 見直しが必要であることが明らかとなりつつある。また, リンパ管の発生については 1900 年前後に発表されている動物やヒトの胎児の研究⁸⁻¹¹⁾以降, 検証は行われておらず, 未だに成書にはその図が使われている。我々は現代の染色法や機器を用いて過去の報告の検証を行うことも続けている。過去の報告では両生類まではリンパ管が存在するが, 魚類にはないと言われていた。磯貝はリンパ管がないと言われている魚類にリンパ管らしき構造を確認し¹²⁻¹³⁾, これを裏付ける報告も出ている¹⁴⁾。現在, 硬骨魚類と両生類の間に分類されている肺魚の検索を磯貝らと共同で行っている。

本総説ではいかに口腔領域のリンパ管研究が遅れているか, そして現在我々が注目している

The research of a lymph vessel – The past, the present and the future –

Akira FUJIMURA, Yoshinori ANDO

(chief: Akira FUJIMURA)

2-1-1, Nishitokuta, Yahaba-cho, Shiwagun, Iwate 028-3694, Japan

岩手県紫波郡矢巾町西徳田 2-1-1 (〒028-3694)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 38 : 53-60, 2013

口腔領域リンパ管の利用方法, さらに癌治療や再生医療においてリンパ管の機能の何が期待できるかを紹介する.

1. 過去のリンパ管研究

私の研究テーマは口腔領域の粘膜下毛細血管の形態学的検索であった. げっ歯類の炎症歯肉における毛細血管の形態学的変化について電子顕微鏡を用いて検索し, 形態学的な検索が一段落した時点で, 次に機能的な検索として血管内皮細胞の物質透過機構の研究に着手した. しかしながら, 血管の物質透過が双方向性であるため, 実験結果の解釈に苦慮した. 一方, リンパ管は組織間隙の組織液を吸収する, 物質透過という意味では単一方向性の脈管であったことから, 私の研究はリンパ管にシフトした. ところが, 機能を検索するにも切片上でリンパ管と血管, 特に細静脈との明確な区別が困難であること, しかも成書ではリンパ本幹と胸管以外の記載がほとんどないことが判明した. 1930年代に木原卓三郎先生門下の宮崎が舌粘膜下の毛細リンパ管を報告している¹⁵⁾が, 血管系を含んでいる可能性がある. 歯髄のリンパ管としては磯川¹⁶⁾が報告しているが, これも血管系を含んでいる可能性があり, 未だに歯髄のリンパ管はその存否が議論されている. 近年, 新しいリンパ管染色法でその存在を報告しているが, リンパ管の形態を取っているのか, いわゆる脈管外通路なのかは判然としていない. 我々は 5'-Nucleotidase (以下 5'-Nase) 染色によって歯髄最外層の無細胞層に数本のリンパ管を見出した¹⁷⁻¹⁹⁾が, 同じ染色法で異なる構築も報告されている²⁰⁾.

口腔領域の毛細リンパ管の検索は, 他の分野でも同じであるが, 骨, 歯という硬組織の存在のため形態学的な検索はほとんど行われていなかった. リンパ管は閉鎖系の血管と異なり, 開放系に分類されるため, 血管系で一般的に行われる色素注入法や樹脂注入法²¹⁾を用いることができない. 最近, 須網が集合リンパ管の末梢から色素注入する方法を報告している²²⁾が, 我々

が目的としている毛細リンパ管構築の観察はできない. 形成外科ではリンパ管静脈吻合術の際に皮下に蛍光色素 (インドシアニングリーン) を注入し, リンパ管に吸収された蛍光を近赤外線を確認している²³⁾が, この方法も毛細リンパ管の観察には適していない. 毛細リンパ管構築の検索には切片を作成し, 酵素組織化学的染色または免疫組織化学的染色によって明示しなければ血管との鑑別はほとんど不可能である. しかしながら, 硬組織の存在は切片作成には脱灰処理が必要であり, 脱灰処理は酵素組織化学的, 免疫組織化学的染色には活性を不活化または失活させてしまうため, 両立しないのである. すなわち, 頭頸部領域のリンパ管構築の検索に至るまでのすべての過程を新しく開発しなければならなかった. 脱灰を考えなければ, 加藤の 5'-Nase 染色²⁴⁻²⁶⁾は有効で, 口腔領域の軟組織を摘出して口腔粘膜下毛細リンパ管構築を検索し

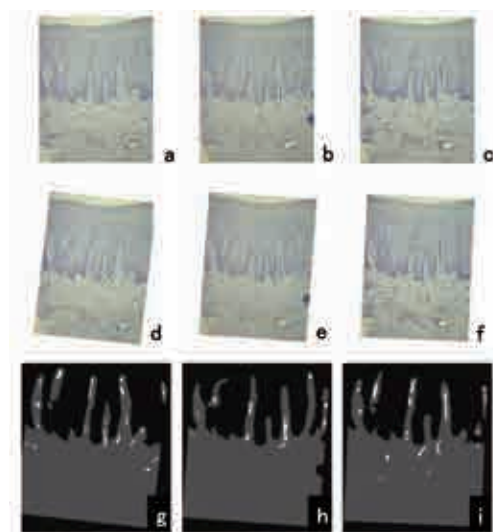


図1 歯肉の連続染色切片の画像処理方法

(a, b, c) リンパ管染色後, ヘマトキシリン染色にて組織構造を明示した連続切片を冷却 CCD カメラ装着の顕微鏡で撮影し, 直接コンピュータに入力. 各々の切片の方向性は不揃いである.

(d, e, f) 画像処理ソフト (Photoshop) を用いて画像を一枚一枚重ね合わせを行い, 軸合わせ作業を行う.

(g, h, i) リンパ管と結合組織を抽出し, 二次化処理を施す. (MVRC Vol.3(1)pp.17-24, 2009 引用)

た。口腔領域全般²⁷⁾、舌²⁸⁻³⁰⁾、舌癌³¹⁻³⁷⁾、頬粘膜³⁸⁻⁴⁰⁾、口蓋⁴¹⁾、歯肉⁴²⁻⁴⁶⁾ (図1,2)、リンパ管の吸収能の検索を行ってきた⁴⁷⁻⁵⁰⁾。硬組織についてはクリオシュタットによる凍結切片 (川本式フィルムトランスファー法)⁵¹⁾により、骨の硬さであればほとんど連続で切片作成が可能となっている。

2. 現在のリンパ管研究

我々の現在進行形の研究の一つは、薬剤の投与経路 (Drug Delivery Route) としてのリンパ管利用である⁵²⁻⁵⁷⁾。癌の治療では化学療法が現在最も期待されている。抗癌剤には分子標的薬、アルキル化剤、代謝拮抗剤、植物アルカロイド、抗癌性抗生物質、プラチナ剤、ホルモン

剤、生物学的応答調節剤が挙げられる。これらの抗癌剤は現実には必ず副作用を伴う。脱毛、倦怠感、嘔吐、下痢、口内炎その他、多くの症状が報告されている。これらのほとんどは用量依存性に発症する。しかしながら、用量を減らすことは抗癌作用を減弱させることになり、現実的には副作用を必要悪として受け入れている。症状によっては、たとえば嘔吐には制吐剤を応用するなどの対症療法を用いているのが現状である。投与量を減らせないのは基本的に全身投与であるためである。経口にしても血管内注射にしても容量は全体重または体表面積で計算することが多い。全身投与の理由の一つに所属リンパ節への転移も同時にたたくことを目的としているためである。容量を減らすことを

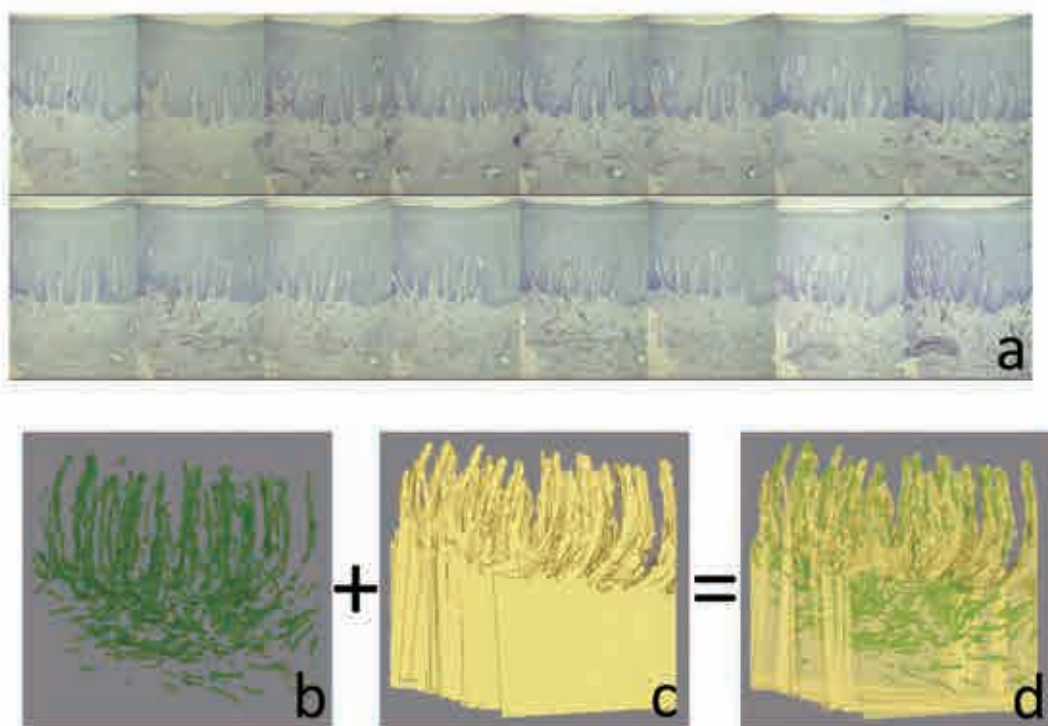


図2 歯肉の連続切片からの三次元立体再構築像の作成方法

(a) 軸合わせを終えたリンパ管と組織構造の連続切片画像。

(b, c) 連続切片画像二次化処理を施し、3D visualization software (ZedView) にてリンパ管 (b) と結合組織 (c) の三次元再構築像を作製する。

(d) 2つの三次元再構築像を重ね合わせることで、上皮下のリンパ管網が結合組織乳頭内へ各一本ずつリンパ管の盲端が侵入していること、盲端は結合組織乳頭の基底部から先端まで枝分かれすることなく侵入しており、先端部は、棍棒状の形態を呈していることが確認できる。

(MVRC Vol.3(1)pp.17-24,2009 一部引用)

与薬剤すべてに利用できると考えている。経口薬剤は消化管から吸収される。薬剤の経路は消化管内で溶解するため、吸収される部位までは溶解しないようにコーティングされており、吸収されるべき部位で溶解する。そこに到達するまでに様々な消化液に暴露されるわけで、それらに対応できるように工夫されている。また、消化管で吸収された薬剤は必ず肝臓を経由する。肝臓での様々な修飾に耐えなければならない。その後、薬剤は心臓、肺、心臓を経由して全身に循環する。一方、経口以外の投与方法のほとんどは消化液にも暴露されず、肝臓での修飾を心配する必要はない。すでに使用されているこれらの薬剤は血管で吸収されてそのまま、

静脈、心臓、肺、心臓を経由して全身に循環するが、口腔粘膜経路の場合、心臓に近いこと、粘膜を構成している上皮の中で付着上皮は細胞間隙も広く、物質の透過が容易であることから、薬剤投与経路としては有力であると考え⁶⁰⁾。実際には臨床では歯肉溝に薬剤を注入することは行われているのであるが、血管にのみ注目しており、リンパ管の存在を忘れていたのである。歯肉炎、歯周炎の際に、歯肉溝に薬剤を注入すると劇的に顎下リンパ節の腫脹が引くのは薬剤が直接顎下リンパ節に到達するためである。口腔領域のリンパ管に吸収された薬剤はいくつかのリンパ節を経由し、静脈角に合流するため、他の部位よりも短時間で薬剤が全身に循環する

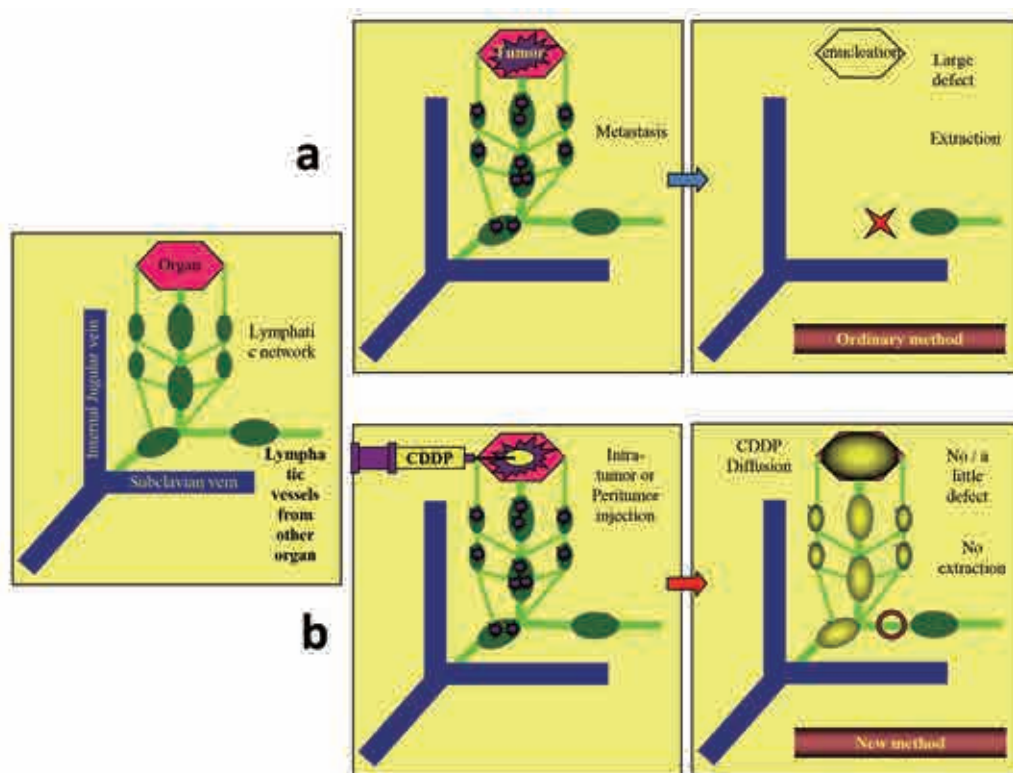


図4 口腔領域の癌の外科手術における全頸部廓清 (a) と腫瘍内または周囲への抗癌剤注入 (b)

現在行われている癌治療は最終的に腫瘍および転移リンパ節の摘出である。これは欠損が大きだけでなく、リンパ経路の遮断という結果を引き起こし、術後に上肢の浮腫を引き越す危険がある。結果として患者のQOLは低下する。抗癌剤の腫瘍内または周囲注入は、Sentinel navigation surgery の考え方も含んでおり、腫瘍および転移リンパ節をほとんど摘出せずにすみ、浮腫の心配もない。結果として患者のQOLは確保されることになる。

と推測できる。現在、我々が開発している徐放製剤を口腔粘膜経由で注射することなく、粘膜下に移行させ、そこで徐放させることで、投与回数を減らすことができるものとする。また、粘膜経由の薬剤を粘膜上に設置するためのツールとして歯科が得意としている暫間義歯、シーネの応用を考えている (図5)。

ま と め

口腔領域からは少し離れるが、現在進行形で進んでいる移植手術、将来可能となることが期待されている再生医療、歯科を含むこれらの技術にリンパ管の存在を忘れてはならない。過去の報告からも、脈管系は栄養供給として重要であることは紛れもない事実であるが、同時に老廃物の除去という排導機能は栄養供給と比較しても遜色のないほど重要な機能である。その約10%を担うのがリンパ管である。たかが10%

であるが、その10%を排導できないで浮腫は起こっているのである。ヨーロッパではリンパドレナージが臨床では活発な活動を行っている^{61, 62, 63)}が、日本ではリンパ管、リンパ流に対する認識は低い。まずは我々がリンパ管構築といった形態学の基礎知識が明らかすることで、医療の中でのリンパ管の存在はさらに大きな意味を持つものと信じている。

謝 辞

リンパ管構築に関しては、過去に私のもとで研究を推進してくれた歴代の大学院生諸氏とともに私も勉強しつつ、リンパ管の形態学的研究法を考案し、最も地味であるが、すべてのリンパ管研究者が必要としている形態学を明らかにできるようになった。本総説を書くにあたり、皆様に感謝申し上げますとともに、このような純粋基礎的研究に対して助成していただいた天藤

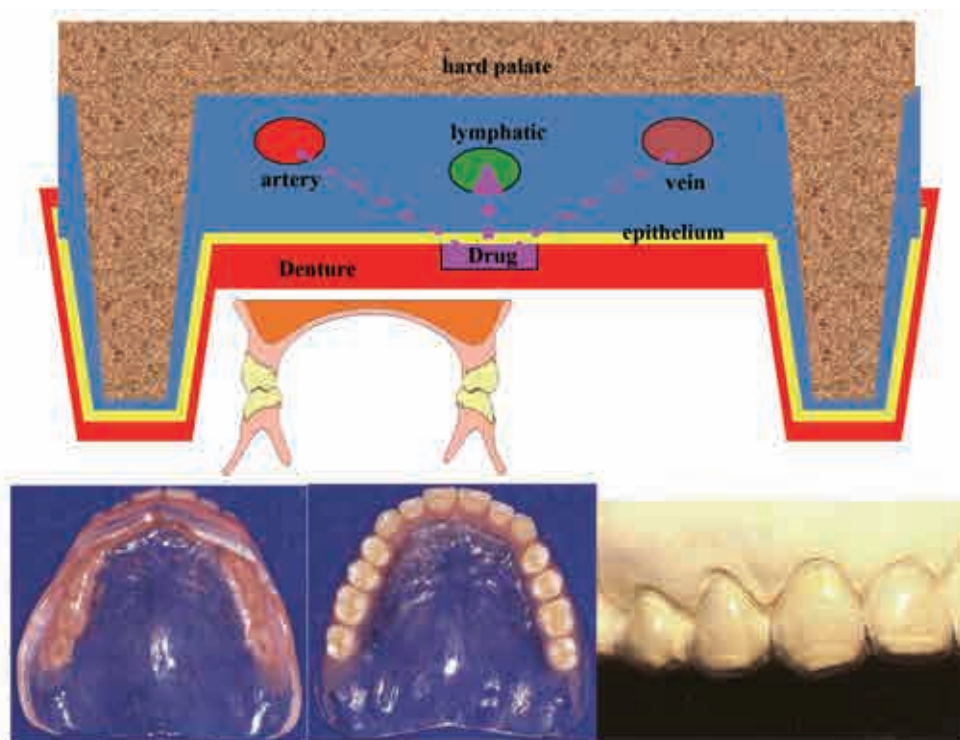


図5 スtentとしてのシーネや義歯の有用性

シーネや義歯の粘膜面に薬剤を置くことで粘膜経由の投与が可能となる。さらに剤型によっては持続的な投与が可能となる。また、有歯顎患者では付着歯肉の存在が有効であり、歯肉溝からの投薬も考えられる。

製薬株式会社, 花王株式会社, キベプラニング
に深謝いたします。

参 考 文 献

- 1) 木原卓三郎 編：血管系, リンパ管系, リンパ組織系, 脈管外通液路系論文及び業績題目集. 京都大学医学部解剖学教室, 1967.
- 2) 忽那将愛：日本人のリンパ系解剖学. 金原出版株式会社, 1968.
- 3) 大谷 修, 加藤征治, 内野滋雄 編：リンパ管機能・形態・発生. 西村書店, 1997.
- 4) 森堅志：末梢リンパ管の形態学的研究法－微細構造並びに血管との位置関係－. 解剖誌, 54: 1-20, 1979.
- 5) Isokawa, S.: Über das Lymphsystem des Zahnes. Zeitschr. F. Zellforsch., 52: 140-149, 1960.
- 6) Miyazaki, H.: Die feinere Verteilung der Lymphgefäße in der Zungenschleimhaut des Menschen. Fol. Anat. Jap., Bd. 11, H. 3, 1933.
- 7) Kihara, T.: Das extravaskuläre Saftbohnensystem. Okajima's Folia Anat. Jpn., 28: 601-631, 1960.
- 8) Sabin, F. R.: On the origin of the lymphatic system from the veins and the development of the lymph hearts and thoratic duct in the pig. Amer. J. Anat., 1: 367-389, 1902.
- 9) Lewis, F. T.: The development of the lymphatic system in rabbits. Amer. J. Anat., 5: 95-111, 1906.
- 10) Sabin, F. R.: The origin and development of the lymphatic system. The Johns Hopkins Hospital Reports, V:1-94, 1913.
- 11) Sabin, F. R.: The lymphatic system in human embryos, with a consideration of the morphology of the system as a whole. Amer. J. Anat., 9: 43-91, 1909.
- 12) Isogai, S., Hitomi, J., Yaniv, K., Weinstein, BM.: Zebrafish as a new animal model to study lymphangiogenesis. Anat Sci Int., 84(3): 102-11, 2009.
- 13) Yaniv, K., Isogai, S., Castranova, D., Dye, L., Hitomi, J., Weinstein, BM.: Live imaging of lymphatic development in the zebrafish. Nat Med., 12(6): 711-716, 2006.
- 14) Ober, EA., Olofsson, B., Mäkinen, T., Jin, SW., Shoji, W., Koh, GY., Alitalo, K., Stainier, DY.: Vegfc is required for vascular development and endoderm morphogenesis in zebrafish. EMBO Rep., 5(1):78-84, 2004.
- 15) Miyazaki, H.: Diefeinere Verteilung der Lymphgefäße in der Zungenschleimhaut des Menschen. Fol. Anat. Jap., 11: 211-227, 1933.
- 16) Isokawa, S.: Über das Lymphsystem des Zahnes., Zeitschr. F. Zellforsch., 52: 140-149, 1960.
- 17) 藤村 朗, 野坂洋一郎：One Special Picture 歯髄にリンパ管はあるか?. The Quintessence, 18: 1153, 1999.
- 18) 藤村 朗：口腔領域における毛細リンパ管構築. リンパ学, 22: 21-26, 1999.
- 19) Matsumoto, Y., Kato, S., Miura, M., Yanagisawa, S., Shimizu, M.: Fine structure and distribution of lymphatic vessels in the human dental pulp: a study using an enzyme-histochemical method. Cell Tissue Res., 288:79-85, 1997.
- 20) 藤村 朗：ゴールデンハムスターの付着上皮下毛細血管に関する研究 第一編 ゴールデンハムスターとラット, マウスとの比較. 歯科学報, 87: 79-100, 1987.
- 21) 藤村 朗：ゴールデンハムスターの付着上皮下毛細血管に関する研究 第二編 歯齦炎と毛細血管構築の関連性について. 歯科学報, 87: 101-122, 1987.
- 22) Suami, H., Shin, D., Chang, DW.: Mapping of lymphosomes in the canine forelimb: comparative anatomy between canines and humans. Plast Reconstr Surg., 129(3): 612-620, 2011.
- 23) 山本 匠, 山本奈奈, 成島三長, 光嶋 勲：ICG リンパ管造影ガイド下リンパ管細静脈吻合術. 脈管学, 52: 327-331, 2012.
- 24) 加藤征治：リンパ管内皮細胞マーカーとリンパ管の発生・新生. リンパ学, 26: 1-20, 2003.
- 25) Ji, RC., Kato, S., Miura, M., Usui, T.: The distribution and architecture of lymphatic vessels in the rat stomach as revealed by an enzyme histochemical method. Okajimas Folia Anatomica Japonica, 73: 37-54, 1996.
- 26) Kato, S., Yasunaga, A., Uchida, U.: Enzyme-histochemical method for identification of lymphatic capillaries. Lymphology, 24: 125-129, 1991.
- 27) Fujimura, A., Nozaka, Y.: Analysis of the three-dimensional lymphatic architecture of the periodontal tissue using a new 3D reconstruction method. MRT, 56: 60-65, 2002.
- 28) 陳寛宏, 藤村 朗：ゴールデンハムスターの舌におけるリンパ管の走行. 岩医大歯誌, 19: 91-102, 1994.
- 29) 梁 榮洲, 藤村 朗：舌粘膜上皮下毛細リンパ管構築－酵素組織化学的検索－. 岩医大歯誌, 25: 283-291, 2000.
- 30) Fujimura, A., Seki, S., Liao, M-Y., Hu, M., Onodera, M., Nozaka, Y.: Three dimensional architecture of lymphatic vessels in the tongue. Lymphology, 36: 120-127, 2003.
- 31) 遠藤光宏：舌の誘発癌下組織における毛細リンパ管の分布と構築に関する実験的研究. 岩医大歯誌, 18: 36-50, 1993.
- 32) 中山温史：誘発舌癌における毛細リンパ管の酵素組織化学的観察. J. J. O. M. S., 41: 104-113, 1995.
- 33) 北原朋広：VX2 舌癌の5'-Nase 染色によるリンパ管の観察. 岩医大歯誌, 20: 270-283, 1995.
- 34) 降旗球司：ウサギ VX2 舌癌の血管とリンパ管への侵襲に関する超微細構造の観察. 岩医大歯誌, 24: 194-205, 1999.

- 35) Seki, S., Fujimura, A.: Three-dimensional changes in lymphatic architecture around VX2 tongue cancer. -Dynamics of growth of cancer-. *Lymphology*, 36: 128-139, 2003.
- 36) Seki, S., Fujimura, A.: Three-dimensional changes in lymphatic architecture around VX2 tongue cancer. -Dynamics changes after administration of antiangiogenic agent-. *Lymphology*, 36: 199-208, 2003.
- 37) Ohta, T., Fujimura, A.: The anti-angiogenic agent, E7820, induces changes in the architecture of lymphatic vessels around tumors. *Dent. J. Iwate Med. Univ.*, 29: 79-92, 2004.
- 38) 大内 治: ウサギ VX2 移植頬粘膜癌の増殖に伴うリンパ管の構築と所属リンパ節への転移経路に関する組織学的研究. *岩医大歯誌*, 22: 36-50, 1997.
- 39) 佐藤 大, 藤村 朗: 頬粘膜下リンパ管の構築と分布量. *岩医大歯誌*, 34: 7-17, 2009.
- 40) Fujimura, A., Sato, Y., Shoji, M., Onodera, M., Nozaka, Y.: Lymphatic architecture of the oral region. -beneath the buccal mucosa-. *MVRC*, 1: 9-11, 2007.
- 41) Fujimura, A., Sato, Y., Shoji, M., Onodera, M., Nozaka, Y.: Lymphatic architecture of the oral region. -Palatum-. *Dentistry in Japan*, 43: 7-11, 2007.
- 42) Liao, M-Y., Fujimura, A.: The distribution of lymphatic vessels in gingiva. *MVRC*, 2: 2-7, 2009.
- 43) Zhang, B., Miura, M., Ji, R.C., Matsumoto, Y., Yanagisawa, S., Kato, S.: Structural organization and fine distribution of lymphatic vessels in periodontal tissues of the rat and monkey: a histochemical study. *Okajimas Folia Anat Jpn.*, 77: 93-107, 2000.
- 44) Masuyama, M., Fujimura, A.: Lymphatic distribution in the mouse periodontal ligament. *MVRC*, 3: 2-10, 2010.
- 45) Ando, Y., Fujimura, A.: Lymphatic architecture of human periodontal tissue beneath the oral epithelium of the gingiva. *MVRC*, 3: 17-24, 2010.
- 46) Ando, Y., Murai, O., Kuwajima, Y., Furukawa, S., Sasaki, D., Okawa, Y., Yaegashi, T., Miura, H., Fujimura, A.: Lymphatic architecture of the human gingival interdental papilla. *Lymphology*, 44: 146-154, 2011.
- 47) 小川 淳: ウサギ VX2 舌癌における毛細リンパ管内皮細胞の HRP 吸収性. *岩医大歯誌*, 21: 242-256, 1996.
- 48) 謝 雪峻, 藤村 朗: 舌のリンパ管による巨大分子クリアランスに関する研究. *岩医大歯誌*, 25: 273-282, 2000.
- 49) Shimotoyodome, A., Meguro, S., Hase T., Tokimitsu, I., Fujimura, A., Nozaka, Y.: Impronevement of macromolecular clearance via lymph flow in hamster gingiva by topical warming and massage. *J. Periodont. Res.*, 35: 310-317, 2000.
- 50) Shimotoyodome, A., Okajima, M., Kobayashi, H., Tokimitsu, I., Fujimura, A.: Impronevement of macromolecular clearance via lymph flow in hamster gingiva by low-power carbon dioxide laser-irradiation. *Laser in Surgery and Medicine*, 29: 442-447, 2001.
- 51) 川本 忠文: 非脱灰骨組織の凍結切片作成法. *Medical Technology*, 31: 771-777, 2003.
- 52) 藤村 朗, 安藤禎紀, 鍵谷忠慶, 杉山育美, 佐塚泰之, 高橋千衣子, 後藤祥子, 世良耕一郎: 改良型徐放製剤 (リポソーム化抗癌剤) の体内動態. *NMCC 共同利用研究成果報文集*, 17: 126-131, 2010.
- 53) 藤村 朗, 安藤禎紀, 鍵谷忠慶, 杉山育美, 佐塚泰之, 高橋千衣子, 後藤祥子, 世良耕一郎: リポソーム化抗癌剤の動態. *NMCC 共同利用研究成果報文集*, 16: 218-224, 2009.
- 54) 藤村 朗, 古城慎太郎, 香木千尋, 安藤禎紀, 小野寺政雄, 野坂洋一郎, 世良耕一郎: 生体からの PIXE 試料採取法の改善. *NMCC 共同利用研究成果報文集*, 15: 172-177, 2008.
- 55) 藤村 朗, 野坂 洋一郎, 世良耕一郎: 頬粘膜および口蓋粘膜経由の抗癌剤投与. *NMCC 共同利用研究成果報文集*, 14: 150-154, 2006-2007.
- 56) 藤村 朗, 佐藤 大, 庄司美樹子, 小野寺政雄, 西村智尚, 野坂洋一郎, 伊藤じゅん, 世良耕一郎: 頬粘膜下リンパ管の薬剤吸収能 -バックカル錠を想定して-. *NMCC 共同利用研究成果報文集*, 13: 71-76, 2005.
- 57) 藤村 朗, 小野寺政雄, 野坂洋一郎, 太田敏博, 齊藤恒夫, ニッ川章二, 世良耕一郎: 薬剤輸送経路としてのリンパ管の検証. *NMCC 共同利用研究成果報文集*, 12: 51-56, 2004.
- 58) Lähdevuuo, M., Honkonen, K., Tervala, T., Tammela, T., Suominen, E., Lähdevuuo, J., Kholová, I., Alitalo, K., Ylä-Herttuala, S., Saariisto, A.: Growth factor therapy and autologous lymph node transfer in lymphedema. *Circulation*, 123: 613-620, 2011.
- 59) Tammela, T., Alitalo, K.: Lymphangiogenesis: Molecular mechanisms and future promise. *Cell*, 140: 460-476, 2010.
- 60) 下野正基, 杉浦邦明, 山村武夫: ヒト正常歯肉上皮の細胞間結合 フリーズ・フラクチャー法による観察. *The Bulletin of Tokyo Dental College*, 22: 223-236, 1981.
- 61) Földi, M., Strössenreuther, R.: リンパドレナージュの基礎知識 (翻訳監修 木部真知子, 野坂洋一郎, 藤村 朗). *日本 DLM 技術者会/キベプラニング*, 東京, 2008.
- 62) Wittlinger, H., Wittlinger, D., Wittlinger, A., Wittlinger, M.: Vodder 式リンパドレナージュ手技 (翻訳監修 藤村 朗, 木部真知子). *日本 DLM 技術者会/キベプラニング*, 東京, 2012.
- 63) Földi, M., Földi, E.: リンパ学 (翻訳総監修 藤村 朗). *キベプラニング*, 東京, 2013.