

別紙 1-1

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第 号
------	---------

氏 名 鈴木 章悟

論 文 題 目

Lidocaine inhibits vascular endothelial growth factor-A-induced angiogenesis

(リドカインは血管内皮細胞増殖因子 A (VEGF-A) 誘発血管新生を抑制する)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 亀井 讓  
名古屋大学教授

委員 秋山 真志  
名古屋大学教授

委員 木山 博資  
名古屋大学教授

指導教授 西脇 公俊

## 論文審査の結果の要旨

ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC) と正常ヒト皮膚線維芽細胞 (NHDF) の共培養血管新生モデルを用いて、臨床有効血中濃度範囲のリドカインが、細胞傷害を引き起こすことなく、血管内皮細胞増殖因子 A (VEGF-A) 誘発血管新生を濃度依存的かつ有意に抑制することを見出した。その抑制メカニズムが、HUVEC における VEGFR2 (VEGF receptor 2) のリン酸化阻害およびその後の細胞増殖抑制であることが示唆された。本研究の臨床応用として、「がんの病的血管新生に対する治療効果を期待する使用」と「重症虚血疾患に対する血管新生療法での使用回避」が考えられ、今回得られた知見は適切な麻酔、鎮痛薬の選択に寄与することが期待される。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 局所浸潤麻酔でリドカインを使用したときの血管新生抑制作用は、局所と全身で分けて考える必要がある。局所では、本論文での濃度設定を超えるリドカイン濃度になることが予測されるため、本論文の結果を当てはめることは出来ないが、高濃度のリドカインでは細胞死を起こす報告がある。しかし、臨床においては局所の縫合不全や組織壊死の増加は示されておらず、反対に利点として血流改善を示した報告がある。全身のリドカイン濃度は中毒量を超えないようにする必要があり、臨床使用では本論文の濃度設定以下になっていると考えられる。本論文の結果からは、癌の転移、再発を抑制する可能性、および血行再建治療で治療効果が減弱する可能性があるが、臨床に应用するには、さらなる研究が必要である。
2. リドカインの血管新生抑制メカニズムとして、本論文では細胞増殖の抑制が認められたが、細胞遊走に影響を認めなかった。また、VEGFR2 リン酸化抑制が認められたが、その下流のタンパクリン酸化抑制は認められなかった。細胞増殖においては Akt、Erk の関与が報告されており、本研究より高濃度のリドカインや他の Na チャネル阻害薬で Erk のリン酸化抑制が報告されている。相対的に低い薬物濃度では検出困難な可能性や、サンプル採取のタイミングにより検出できなかった可能性はある。
3. HUVEC、NHDF 共培養モデルでの新生血管計測方法は、ランダムドットレンズを用いた計測と画像解析ソフトを用いた方法の二つが推奨されている。画像解析ソフトは血管長および血管密度を解析するため、理論上優れていると考えられるが、画像と計測値に乖離が見られたため、もう一つの推奨方法であるランダムドットレンズを用いた。

本研究は、リドカインの血管新生に与える影響を考える上で、重要な知見を示した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第	号	氏 名	鈴木 章悟
試験担当者	主査 亀井 譲		副査 <sub>1</sub> 秋山 真志	
	副査 <sub>2</sub> 木山 博資		指導教授 西脇 公俊	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 局所浸潤麻酔におけるリドカインの血管新生抑制作用について</li><li>2. リドカインの血管新生抑制メカニズムについて</li><li>3. 血管新生の計測方法について</li></ol>				
<p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、麻酔・蘇生医学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				

## 学力審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第 号	氏 名	鈴木 章悟
試験担当者	主査 亀井 讓	副査 <sub>1</sub> 秋山 真志	
	副査 <sub>2</sub> 木山 博資	指導教授 西脇 公俊	
(学力審査の結果の要旨)			
<p>名古屋大学学位規程第10条第3項に基づく学力審査を実施した結果、大学院医学系研究科博士課程を修了したものと同等以上の学力を有するものと学位審査委員合議の上判定した。</p>			