

## 論文審査の結果の要旨および担当者

|      |   |   |   |   |
|------|---|---|---|---|
| 報告番号 | ※ | 甲 | 第 | 号 |
|------|---|---|---|---|

氏 名 鈴木 淳也

論 文 題 目

Hydrogen Sulfide Attenuates Lymphedema Via the Induction of  
Lymphangiogenesis Through a PI3K/Akt-Dependent Mechanism

(硫化水素は PI3K/Akt シグナル依存的にリンパ管新生を促進し、リンパ浮腫を軽減する)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 菅波 孝祥  
名古屋大学教授

委員 坂野 比呂志  
名古屋大学教授

委員 榎本 篤  
名古屋大学教授

指導教授 室原 豊明

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

硫化水素がリンパ管新生に及ぼす影響を、マウスのリンパ浮腫モデルと細胞実験を通して検証した。生体内にて硫化水素を生成する Cystathionine  $\gamma$ -lyase (CSE) のノックアウト (KO) マウスにおいてリンパ浮腫モデルを作製し検証を行い、CSE-KO マウスでは尾組織の硫化水素濃度が低く、リンパ浮腫の増悪を認めた。続いて生体内にて硫化水素を発生するドナーである diallyl trisulfide (DATS) を用いて検証を行った。野生型マウスのリンパ浮腫モデルに DATS を腹腔内投与した所、血中およびリンパ浮腫組織中の硫化水素濃度が上昇し、リンパ浮腫が軽減される事が示された。病理学的には DATS 投与群ではリンパ管内皮細胞が多く観察され、リンパ管新生の促進が示唆された。また DATS 投与により組織中の Akt のリン酸化が促進された。またヒトリンパ管内皮細胞 (LEC) に DATS を添加すると、増殖能や管腔形成能が促進され、Akt のリン酸化が促進される事も確認した。一方で、DATS とともに PI3K/Akt 阻害薬である Wortmannin を LEC に添加すると DATS の効果が一部キャンセルされた。またリンパ浮腫モデルに DATS とともに Wortmannin を腹腔内投与した所、DATS によるリンパ浮腫改善効果、Akt のリン酸化の促進効果が一部キャンセルされた。以上より、硫化水素は PI3K/Akt シグナル依存的にリンパ管新生を促進する事、硫化水素を標的としたリンパ管新生療法の可能性が示唆された。

本研究に対し以下の点を議論した。

1. 血管内皮細胞においては硫化水素が Sp1 転写因子を sulfhydration し、安定化する事で VEGFR2 のシグナルを増強する事が知られている。リンパ管内皮細胞においても同様の機序で VEGFR3 のシグナルを増強し、それにより PI3K/Akt シグナルを活性化し、PROX1 の発現を増強する事で増殖能、管腔形成能を促進する可能性が考えられる。
2. 長期的にリンパ浮腫の状態が続くことで、皮下組織の線維化や象皮症といわれる表皮が厚く増生した状態となり、不可逆的な機能障害に繋がる。そのため硫化水素による治療は予防あるいは発症早期に介入する必要があると考えられる。臨床応用に際しては投与するタイミングや適応する患者群について評価を行い慎重に検討していく必要がある。
3. 詳細な機序は未解明だが、運動により硫化水素やそれを生成する酵素の発現が調整される事が示されている。人において、運動により生体内で硫化水素を生成する酵素の一つである CBS の基質であるホモシステイン濃度が変化する事が示されている。また動物実験では運動により硫化水素の生成酵素である CSE や 3-MST の発現が上昇する事や、CKD モデルにおいて硫化水素濃度が上昇することなどが示されている。

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   | ※ 甲 第                | 号 | 氏 名                    | 鈴木淳也 |
| 試験担当者  | 主査 菅波 孝祥             |   | 副査 <sub>1</sub> 坂野 比呂志 |      |
|  | 副査 <sub>2</sub> 榎本 篤 |   | 指導教授 室原 豊明             |      |
| (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. 硫化水素が遺伝子発現に影響を及ぼす機序について</li><li>2. 硫化水素による治療を行う病期について</li><li>3. 運動療法と硫化水素について</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、循環器内科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> |                      |   |                        |      |