

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 大西 哲朗

論 文 題 目

Topical bFGF Improves Secondary Lymphedema through
Lymphangiogenesis in a Rat Tail Model

(bFGF 局所投与による二次性リンパ浮腫改善効果
ラット尾部モデルを用いて)

論文審査担当者

主 査


委員

名古屋大学教授

石黒直樹 

委員

名古屋大学教授

亀井 讓 

委員

名古屋大学教授

山中 亨弘 

指導教授

名古屋大学教授

平 田 仁 

論文審査の結果の要旨

今回、ラット尾部の二次性リンパ浮腫モデルを用いて、bFGF 局所投与によりリンパ脈管新生が亢進し二次性リンパ浮腫の改善が促進されることを確かめた。mRNA、タンパクレベルでの解析により vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) によるリンパ脈管新生の関与が示唆された。組織学的検討の結果、bFGF 投与により、リンパ管密度の増加、浮腫部の組織面積の減少が有意に起こることが確認された。bFGF の局所投与は二次性リンパ浮腫だけでなく、機能回復を阻害する外傷後や術後の浮腫にも有効である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. bFGF の報告では bFGF の腫瘍内への局所投与では腫瘍成長を引き起こすが、遠隔部位の腫瘍成長の促進は認められていない。しかしながら、二次性リンパ浮腫は先進国においては乳癌や子宮癌などの手術や放射線治療術後に発症することが多い。特にリンパ系は癌細胞の転移主要経路であり、VEGF-C や VEGF-D が多くの種類の癌の転移と関連していることが報告されている。growth factor である bFGF や VEGF-C が癌の成長や転移を助長するリスクは常に念頭におき、リスクとベネフィットを検討し使用しなくてはならないと考えられる。
2. ラットの二次性リンパ浮腫モデルはリンパ浮腫の研究に多く用いられてはいるが、他の二次性リンパ浮腫のモデルと同様にモデル作成後 1 ヶ月程度で無治療でも肉眼的には浮腫が改善してしまうことが知られている。人間の二次性リンパ浮腫の場合、リンパ組織の破壊の後、ある程度の時間（場合によって年単位）が経過してから発症してくる特徴がある。このため、他の二次性リンパ浮腫の研究についても言えることだが、モデルが二次性リンパ浮腫の特徴を完全には再現できていない可能性がある。しかしながら、急性期の浮腫の改善が促進されるということは、二次性リンパ浮腫予防の観点から有益であると考えられた。
3. 損傷組織における VEGF-C の作用として、損傷後 1 週間までの早期に血管新生が主に亢進し、その後、血管新生に変わりリンパ脈管新生が非常に促進されることが知られている。本研究においても、血管新生作用とリンパ管新生作用が合わさり、局所のリンパ浮腫の改善効果を認めたと考えられる。

本研究は、二次性リンパ浮腫の治療法を確立する上で、重要な知見を提供した。

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	※甲第	号	氏名	大西 哲朗
試験担当者	主査	石黒直樹	亀井讓	山中真弘
	指導教授	平田	仁	
(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"> 1. bFGF投与による発癌リスクについて 2. ラット二次性リンパ浮腫モデルについて 3. VEGF-Cの血管新生作用の関与について 				
<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、手の外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>				