

審査の結果の要旨

氏名 緒方 英

本研究は、現在のところ明確な診断基準、有効な治療がない深刻な疾患であるリンパ浮腫の発症メカニズムを明らかにするために、ヒトリンパ浮腫リンパ管検体と独自に開発したマウスのリンパ浮腫モデルを用いて、リンパ浮腫の病態変化の詳細な解析を行ったものである。そして、以下の結果を得た。

1. 慢性リンパ浮腫リンパ管は正常リンパ管に比べて明らかな壁肥厚を認めた。増殖している細胞の多くは形質変換を起こし脱分化した平滑筋細胞と考えられた。平滑筋細胞の形質変換は動脈硬化などに代表される慢性炎症機序によって誘導され、ヒトリンパ浮腫においても、炎症機序の寄与が示唆された。
2. マウスリンパ浮腫モデルを作成では透過性の亢進した新生リンパ管とリンパ球と単球・マクロファージを主体とした免疫細胞の集積を認めた。炎症プロセスが、未熟なリンパ管新生をもたらしている可能性が高いことが示唆された。
3. 可溶性 VEGFR-3 抗体及び可溶性 VEGFR-3 発現アデノウイルスを用いたリンパ管新生抑制のリンパ管新生への介入状態では過剰なリンパ管新生、リンパ液の漏出は抑えられ、浮腫自体も著明に減少した。このことから過剰なリンパ管新生とリンパ管の成熟障害がリンパ浮腫の病態基盤である可能性が示唆された。
4. リンパ浮腫部に多数のリンパ球が集積することから、リンパ球の機能的寄与について検討した。リンパ球を持たない *Rag2* ノックアウト(*Rag2KO*)マウスでは明らかに未熟な新生リンパ管が少なく、浮腫も軽度であり、リンパ球はリンパ管新生と浮腫に重要であることが示唆された。
5. *In vitro* のリンパ管新生アッセイでは浮腫部の集積 CD4 陽性 T 細胞のみではリンパ管の管腔形

成の促進はみられなかったが、CD11b 陽性マクロファージと共培養することにより、明らか管腔形成促進を認めた。浮腫部の CD4 陽性 T 細胞がリンパ管新生に重要であることが強く示唆された。

以上、本論文は、慢性リンパ浮腫のリンパ管検体を用いて慢性期のリンパ浮腫の病態、およびマウスリンパ浮腫モデルを用いて、リンパ浮腫の発症メカニズムを明らかにした。この分子解明は、未だ有効な治療法のないリンパ浮腫に対する新たな治療戦略の開発に重要な貢献を成す。よって、学位の授与に値するものであると考えられる。