



硫化水素を標的としたリンパ管新生療法 ～根本治療のない二次性リンパ浮腫治療への期待～

名古屋大学大学院医学系研究科循環器内科学の鈴木淳也（すずき じゅんや）大学院生、清水優樹（しみず ゆうき）助教、室原豊明（むろはら とよあき）教授らの研究グループは『硫化水素がリンパ管新生を促し、リンパ浮腫に対する治療法となる可能性』について調査、検証を行いました。

二次性リンパ浮腫^{*1}とは、がん治療におけるリンパ節郭清、放射線療法などによりリンパ管システムの機能不全が引き起こされ四肢が腫れあがる疾患です。見た目の問題だけでなく、四肢の機能障害、繰り返す疼痛や炎症などを引き起こし著しいQOL(Quality of Life)の低下を引き起こす疾患です。また今後もがん治療の進歩によりがん患者の生命予後が改善する事でリンパ浮腫の患者が増えてくる事も予想されています。しかし現在のリンパ浮腫に対する治療は弾性ストッキングによる圧迫や運動、スキンケアなどの理学的な対症療法が中心で、根本的な治療が難しいのが現状です。そこで本研究で注目されたのが硫化水素によるリンパ管新生療法です。硫化水素は腐卵臭(卵が腐ったようなにおい)を伴う気体ですが、体内にも微量に存在しガス情報伝達物質として抗酸化作用や免疫調節、代謝、血管新生や血管拡張などに広く関わっている事が知られています。同グループはDATS^{*2}というニンニクの匂い成分に多く含まれ、体内に取り込まれると、硫化水素を発生する物質を投与することにより、リンパ浮腫組織において、リンパ管新生を促進させ、浮腫を軽減させる事を発見しました。このことで将来的に、難治性である二次性リンパ管浮腫に対する有用な治療方法となる可能性が示されました。

本研究結果は米国科学誌である「Journal of the American Heart Association」(2022年10月26日付オンライン版)に掲載されました。

ポイント

- 二次性リンパ浮腫はがん治療の進歩によりさらに増えてくる事が予想され、著しい QOL の低下を引き起こす疾患である。しかし現在は理学的な対症療法が中心で根本的な治療が難しい疾患である。
- 本研究ではニンニク匂い成分に多く含まれ、体内にて硫化水素を発生させる DATS を投与する事で体内の硫化水素濃度を上昇させ、リンパ管新生を促し、二次性リンパ浮腫を軽減させることを発見した。
- 今後硫化水素によるリンパ管新生療法が確立され、二次性リンパ浮腫患者を救う根本的治療となる事が期待される。

1. 背景

二次性リンパ浮腫はがん治療におけるリンパ節郭清、放射線療法などにより、リンパ管システムの機能不全が引き起こされ四肢が腫れる疾患です。容姿だけの問題ではなく、四肢の機能障害、皮膚潰瘍、繰り返す疼痛や感染などにより、著しい QOL の低下を引き起こす疾患です。将来がん治療において、より多く放射線療法が行われ、がん治療の進歩により予後が改善する事により患者数が増える事が予想されています。しかしリンパ浮腫は根本的な治療が難しく、弾性ストッキングの装着や運動、スキンケアなどの理学的な対症療法が中心となっており、新しい治療方法の開発が期待されています。

そこで本研究グループが目にしたのが硫化水素(H_2S)です。硫化水素は体内にごく少量存在するガス分子で、一酸化窒素や一酸化炭素と同様に体内にてガス情報伝達物質として作用することが知られています。硫化水素は体内において酵素(CSE など)により生成され、生体における恒常性の維持に重要な役割を担っています。硫化水素の生体内の作用としては、抗酸化作用、免疫や代謝の調整、血管新生や血管拡張など幅広い作用が知られています。また、DATS というニンニクの匂い成分に多く含まれる物質が生体内で硫化水素を発生する事もわかっています。本研究グループでは以前に虚血組織において、DATS の投与により血管新生が促進され、下肢虚血が改善するという報告をしています。本研究では、硫化水素のリンパ管新生を調節する機構を解明し、さらには DATS の投与が二次性リンパ浮腫組織に対する新規治療となり得るか否かに関して評価、検証をおこないました。

2. 研究成果

本研究において、マウスの尻尾の皮下組織表層のリンパ管ネットワークを焼灼・分断し、人為的に二次性リンパ浮腫モデルを作成し検証を実施しました。まず生体内にて硫化水素を発生させる酵素である CSE を遺伝子改変により欠損したマウス[CSE ノックアウト(KO)マウス]と、通常の野生型マウスを対象群としてリンパ浮腫を作製したところ、リンパ浮腫組織における硫化水素濃度は CSE-KO マウスで低下している事を確認しました。次に、リンパ浮腫作成 4 週間後まで観察すると、CSE-KO マウスではリンパ管の発達が乏しく、リンパ浮腫の程度が増悪する事が明らかとなりました。

一方、野生型のマウスに対してリンパ浮腫を作成し DATS を腹腔内に投与したところ、DATS を投与しなかったマウスに比べ、血液中やリンパ浮腫組織中の硫化水素濃度が上昇するこ

とを確認しました。さらには、リンパ浮腫作成 4 週間後まで観察すると、DATS を投与した群においてリンパ浮腫の程度が軽減する事がわかりました。次に、免疫蛍光染色を行い顕微鏡でリンパ浮腫組織を観察すると、DATS を投与したマウスではより多くの新生リンパ管内皮細胞が認められ、リンパ管新生が促進されることが示されました。このことから、DATS の投与により、生体内で硫化水素が生成され、リンパ管新生が促されリンパ管の機能不全が改善され、リンパ浮腫が軽減したことが示唆されました。

また詳細な治療機序解明の目的で、培養ヒトリンパ管内皮細胞を用いた細胞レベルでの実験を行いました。リンパ管内皮細胞に DATS を添加すると硫化水素が生成され、リンパ管内皮細胞がより活発に増殖し、細胞の遊走能や管腔形成能も促進される事がわかりました。また、その過程で硫化水素はリンパ管内皮細胞に直接働き、一部は PI3K/Akt シグナルを介していることも実証しました。

本研究から、生体内で硫化水素を発生させることで、リンパ管新生を促進し、二次性リンパ管浮腫軽減に繋がる事が示されました。このことから硫化水素を標的とする治療方法が、二次性リンパ浮腫に対する新たな治療になり得る可能性が示されました。

3. 今後の展開

本研究では、マウスにおいて硫化水素を標的とすることでリンパ管新生を促進し、二次性リンパ管浮腫を改善させることが証明されました。この結果を受け、今後は中型動物や大型動物での安全性と有効性を検証したのちに、最終的には実際の患者に対する治療法として確立していく事を目指し、さらなる研究を進めていきたいと考えています。

4. 用語説明

※1 二次性リンパ浮腫;

人間の全身にはリンパ管という管が張り巡らされており、その中をリンパ液が循環することで免疫反応などに関わっている。がん治療における手術や放射線治療によりリンパ管が閉塞・途絶すると、リンパ液の循環が滞り、末梢の手足が腫れあがってしまう状態を二次性リンパ浮腫という。二次性というのは、手術などで後天的に障害を受けて発生したという意味である。

※2 DATS;

ジアリルトリスルフィド(Diallyl Trisulfide)の略。三硫化アリル。

ニンニクに多く含まれる成分で、生体内において硫化水素を発生させるドナー(供与体)となる。

5. 発表雑誌

掲雑誌名 : Journal of the American Heart Association

論文タイトル : Hydrogen sulfide attenuates lymphedema via the induction of lymphangiogenesis through a PI3K/Akt-dependent mechanism

著者 :

Junya Suzuki¹; Yuuki Shimizu¹; Takumi Hayashi¹; Yiyang Che¹; Zhongyue Pu¹; Kazuhito

Tsuzuki¹; Shingo Narita¹; Rei SHibata²; Isao Ishii³; John Calvert⁴; Toyoaki Murohara¹;

所属 :

¹Department of Cardiology, Nagoya University Graduate School of Medicine,
Nagoya, Japan

²Department of Advanced Cardiovascular Therapeutics, Nagoya University Graduate School of
Medicine, Nagoya, Japan

³Laboratory of Health Chemistry, Showa Pharmaceutical University, Machida, Tokyo, Japan

⁴Department of Surgery, Division of Cardiothoracic Surgery, Carlyle Fraser Heart Center,
Emory University School of Medicine, Atlanta, GA

DOI : 10.1161/JAHA.122.026889

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Jou_221028en.pdf