

令和元年5月14日現在

機関番号：13802

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K17788

研究課題名(和文) エイコサペンタエン酸を用いた二次性リンパ浮腫に対する薬物治療法の開発

研究課題名(英文) Eicosapentaenoic acid inhibits skin fibrosis in acquired lymphedema

研究代表者

佐野 真規 (Masaki, Sano)

浜松医科大学・医学部附属病院・診療助教

研究者番号：40733514

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ラットリンパ浮腫モデルにおけるエイコサペンタエン酸エチル(EPA)の治療効果：ラットモデルにEPAを投与すると、皮膚の線維化が抑制された。また、ラットリンパ浮腫皮膚由来線維芽細胞においても、EPAの添加でコラーゲン生成が低下した。ヒトリンパ浮腫進行度評価法の確立：皮膚弾力計を用いて、皮膚弾力年齢を算出した。皮膚弾力年齢が、リンパ浮腫早期では5歳、晩期では10歳増加することを示した。ヒトリンパ浮腫症例におけるEPAの治療効果：ヒトリンパ浮腫皮膚由来線維芽細胞においても、EPAの添加でコラーゲン生成が低下した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究成果を、国内外の学会で発表した。さらに学術論文を執筆し、英文医学雑誌へ投稿し、結果が認められ近日中に掲載予定である。本研究での大きな成果は、ラットモデルにおいて治療効果を示したこと、ヒトリンパ浮腫由来線維芽細胞において治療効果を示したこと、ヒトリンパ浮腫皮膚を定量的に評価する方法を開発したことの3点である。これらの結果を基に、リンパ浮腫の薬物治療の開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：Eicosapentaenoic acid (EPA) inhibited fibrosis in rat model and skin fibroblasts. Skin elasticity was measured using Cutomete MPA580. The relationship between the properties of skin from the healthy forearm and thigh, those of the affected thigh, and age was analyzed. Predicted skin elasticity age (EA) were calculated from the forearm, while actual values were calculated from the thigh, and the difference (EA) was assessed. EA significantly increased with disease progression. This is the first report to evaluate lower limb skin elasticity in lymphedema quantitatively and non-invasively.

研究分野：リンパ浮腫、血管外科

キーワード：リンパ浮腫 線維化 イコサペンタエン酸エチル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

リンパ浮腫患者では四肢の腫脹・倦怠感・疼痛を認め、進行すると皮膚は硬化し quality of life (QOL) は著しく障害される。本邦では約 20 万人、世界では約 5000 万人の患者がリンパ浮腫に罹患している。しかし、病態は解明されておらず、有効な薬物治療も行われていない。またリンパ浮腫の進行度評価には国際リンパ学会の病期分類が一般的に用いられているが、主観的評価であり、客観性に欠ける。ヒトリンパ浮腫皮膚の客観的評価方法も、未開発である。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、エイコサペンタエン酸(EPA)を用いて、二次性リンパ浮腫に対する新しい薬物治療を確立することである。申請者は、リンパ浮腫の皮膚硬化には筋線維芽細胞と TGF- $\beta$  1 が関与することと、EPA により筋線維芽細胞からの TGF- $\beta$  産生が抑制されることを発見した。本研究では、ラットモデルとヒトリンパ浮腫症例において、EPA の治療効果を検証する。具体的には、ラットリンパ浮腫モデルでの EPA の治療効果の検証、ヒトリンパ浮腫における非侵襲的な進行度評価方法の開発、ヒトリンパ浮腫症例への EPA の治療効果の検証の 3 点である。

## 3. 研究の方法

ラットリンパ浮腫モデルにおける EPA の治療効果：まずラットリンパ浮腫モデルに、EPA を経口投与し、皮膚硬度、コラーゲン発現量等を測定し、治療効果を評価する。

ヒトリンパ浮腫進行度評価法の確立：次に、ヒトリンパ浮腫例に皮膚硬度計、皮膚弾力計、四肢体積測定、CT 四肢皮下脂肪量計測、MR 四肢エラストグラフィーを施行し、非侵襲的な進行度の評価方法を確立する

ヒトリンパ浮腫症例における EPA の治療効果：さらにヒトリンパ浮腫症例に、EPA を経口投与し、で確立した方法を用いて治療効果を評価する。

## 4. 研究成果

研究成果を、国内外の学会で発表した。さらに学術論文を執筆し、英文医学雑誌へ投稿し、結果が認められ近日中に掲載予定である。具体的には以下の 3 つである。

ラットリンパ浮腫モデルにおける EPA の治療効果：ラットモデルにおいて、EPA 投与後に皮膚線維化が抑制された。また、ラットリンパ浮腫皮膚由来線維芽細胞においても、EPA の添加でコラーゲン造成が低下した。

ヒトリンパ浮腫進行度評価法の確立：皮膚弾力計を用いて、皮膚弾力年齢を算出した。皮膚弾力年齢が、リンパ浮腫早期では 5 歳、晩期では 10 歳増加することを示した。

ヒトリンパ浮腫症例における EPA の治療効果：ヒトリンパ浮腫皮膚由来線維芽細胞においても、EPA の添加でコラーゲン造成が低下した。

これらの結果は、これまでに国内外でも報告されておらず、本研究で独自に得られたものである。これらの結果を基に、リンパ浮腫の薬物治療の開発が期待される。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

1 .Masaki Sano, Satoshi Hirakawa (2 番目), Kazunori Inuzuka (5 番目), Hiroya Takeuchi (12 番目), Naoki Unno (13 番目, last), Development of a noninvasive skin evaluation method for lower limb lymphedema. Lymphatic Research Biology, 査読あり, in press.

2 . Masaki Sano, Satoshi Hirakawa (2 番目), Kazunori Inuzuka (10 番目), Hiroya Takeuchi (21 番目), Naoki Unno (23 番目, last), Involvement of myofibroblasts and transforming growth factor beta1 in skin fibrosis development in secondary lymphedema, Journal of Pathology, 2019, submit

〔学会発表〕(計 8 件)

2016 年

1 . 発表者・佐野真規、血管生物医学会若手の会：二次性リンパ浮腫の病態解明と新しい薬物治療の開発

2 . 発表者・佐野真規、静脈学会：リンパ浮腫皮膚由来線維芽細胞を用いたエイコサペント酸エチルの二次性リンパ浮腫に対する治療効果の検討

3 . 発表者・佐野真規、European venous forum : Involvement of myofibroblasts in the

## pathophysiology of secondary lymphedema

2017 年

4 . 発表者・佐野真規、リンパ学会：エイコサペンタエン酸を用いた二次性リンパ浮腫に対する薬物治療法の開発

5 . 発表者・佐野真規、国際リンパ学会：Development of non-invasive evaluation methods for skin fibrosis of lymphedema

2018 年

6 . 発表者・佐野真規、リンパ学会：新しいラット下肢リンパ浮腫モデルの作成と皮膚硬度評価方法の確立

7 . 発表者・佐野真規、静脈学会：新しいラット二次性リンパ浮腫モデルの開発とヒトリンパ浮腫との比較

8 . 発表者・佐野真規、脈管学会：皮下脂肪細胞の二次性リンパ浮腫の病態への関与

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。