

- 1) プレタール錠 50mg・100mg、散
20% インタビューフォーム、大塚
製薬
- 2) 高橋貞夫ほか：脈管学，32(7)，
651-655, 1992
- 3) 増澤幹男ら、フィラリア症による慢
性リンパ浮腫と重症リンパ漏、日本
皮膚科学会雑誌:111(2), 179-83
- 4) Sugaya M, et al. Lymphatic
dysfunction in transgenic mice
expressing KSHV k-cyclin under the
control of the VEGFR-3 promoter.
Blood.2005 Mar 15;105(6):2356-63.
- 5) Jin D, et al. Adrenomedullin induces
lymphangiogenesis and ameliorates
secondary lymphoedema. Cardiovasc
Res. 2008 Dec 1;80(3):339-45.

「独立行政法人 国立国際医療研究セ
ンター」

7. 健康危険情報
なし

8. 研究発表

臨床研究データに関しては、特許申
請に伴い、2012年5月の時点で結果の
公表は行っていない。

基礎研究データに関しては、2011年、
「The 36th Annual Meeting of the
Japanese Society for Investigative
Dermatology」にて口演にて発表した。

9. 知的財産の出願・登録

出願番号

「特願 2012-106414」

発明の名称

「リンパ浮腫治療薬及び 治療方法」

権利関係

10.

参考資料

表 1 患者背景

	性(女=0)	年齢	BMI	部位(両側=1)	罹患期間(年)	癌手術	治療効果
患者A	0	80	22.9	0	13	1	1
B	0	68	22.9	0	4	1	1
C	0	79	32	0	10	1	0
D	0	66	25.7	0	5	1	1
E	0	77	22	1	3	1	0
F	0	70	32.4	1	2	0	0
平均		73.3	26.3		6.2		

図 1 片側リンパ下肢浮腫患者における治療効果

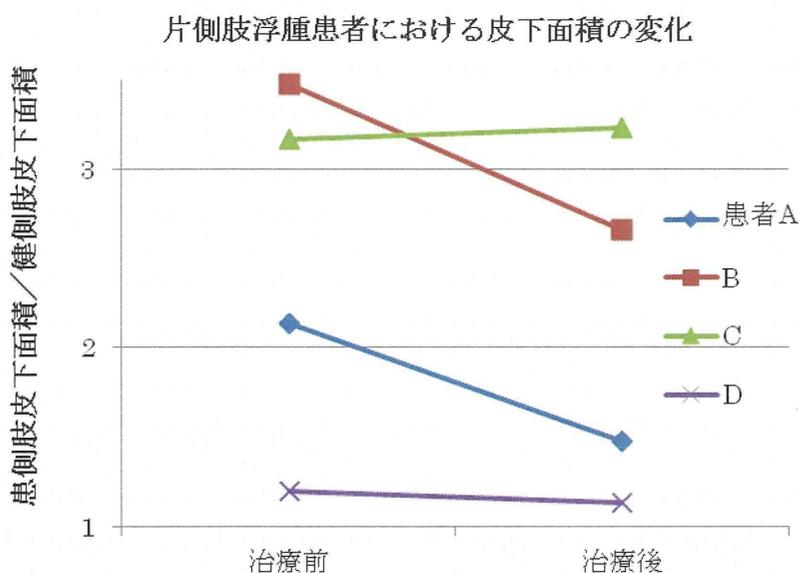


図 2 両側下肢リンパ浮腫患者における治療効果

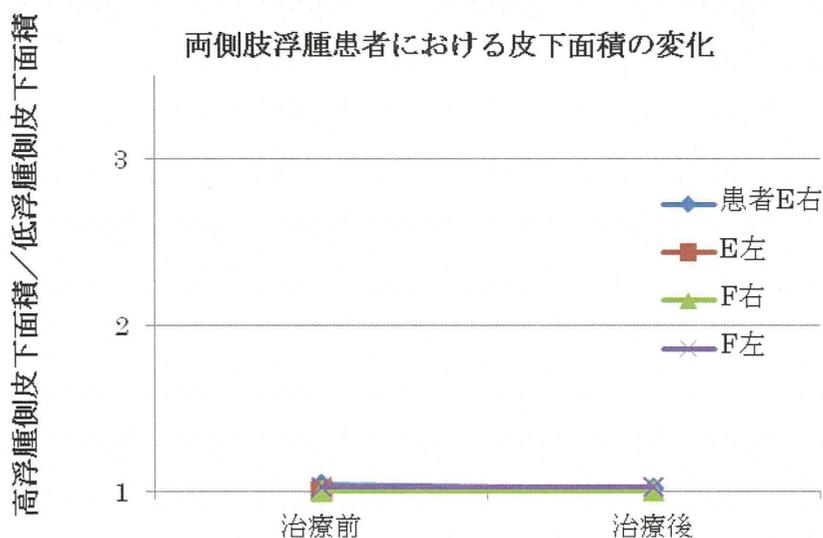
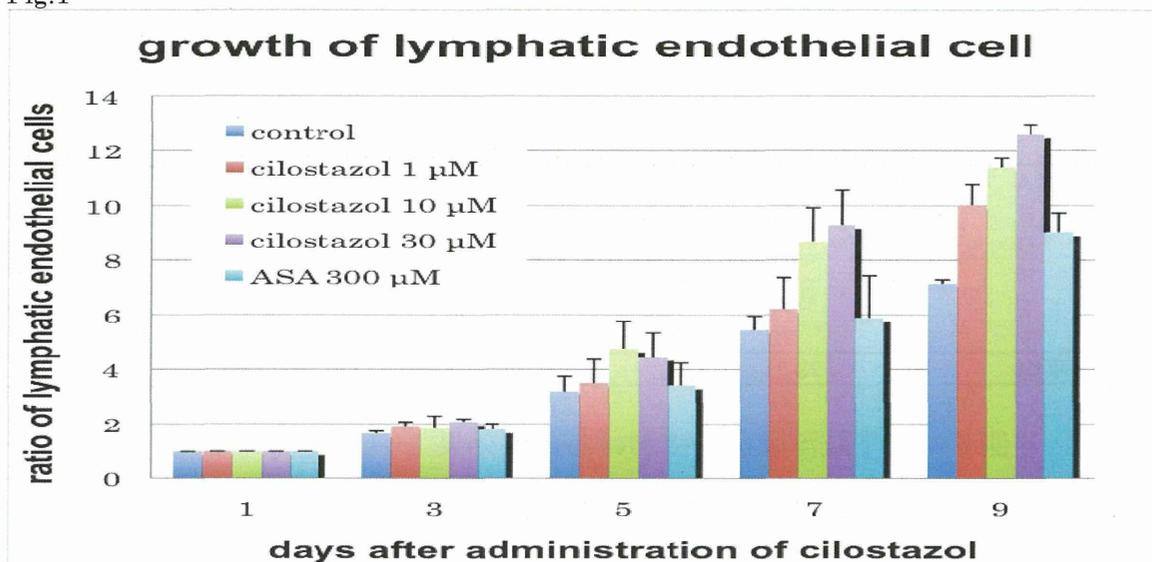
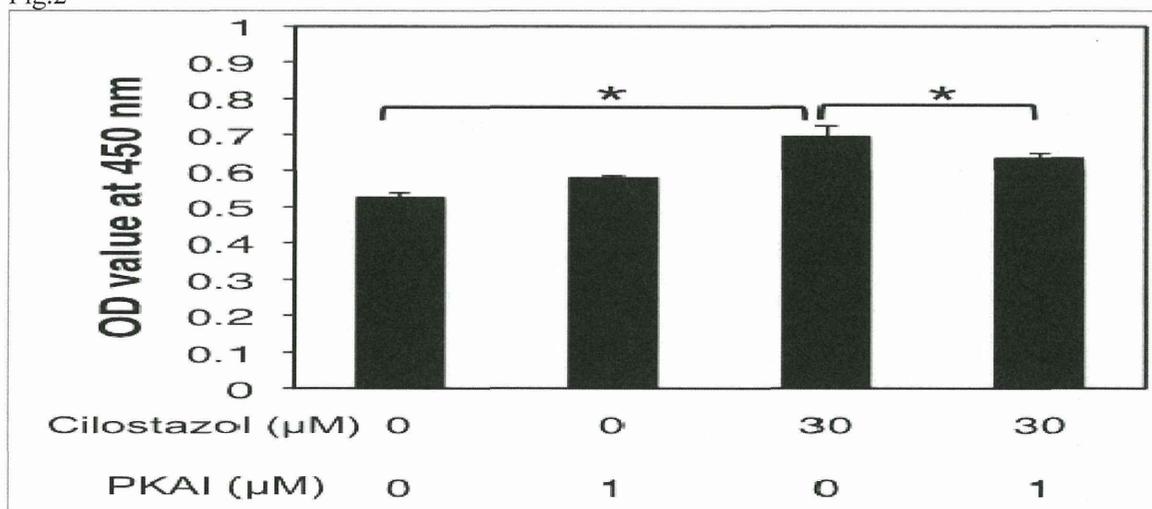


Fig.1



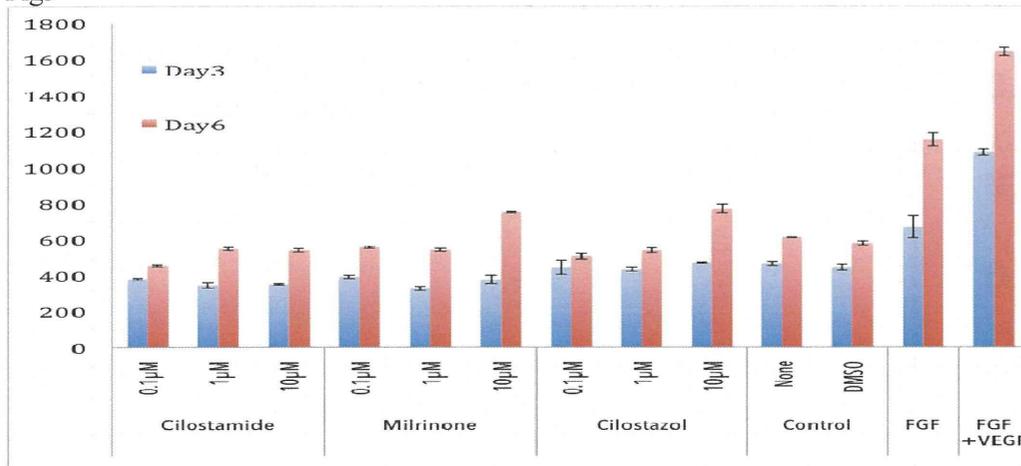
リンパ管内皮細胞の Cilostazol 投与後の経時的変化。Cilostazol の濃度が 1 μ M、10 μ M、30 μ M と増すにつれて細胞数の増加がみられた。

Fig.2



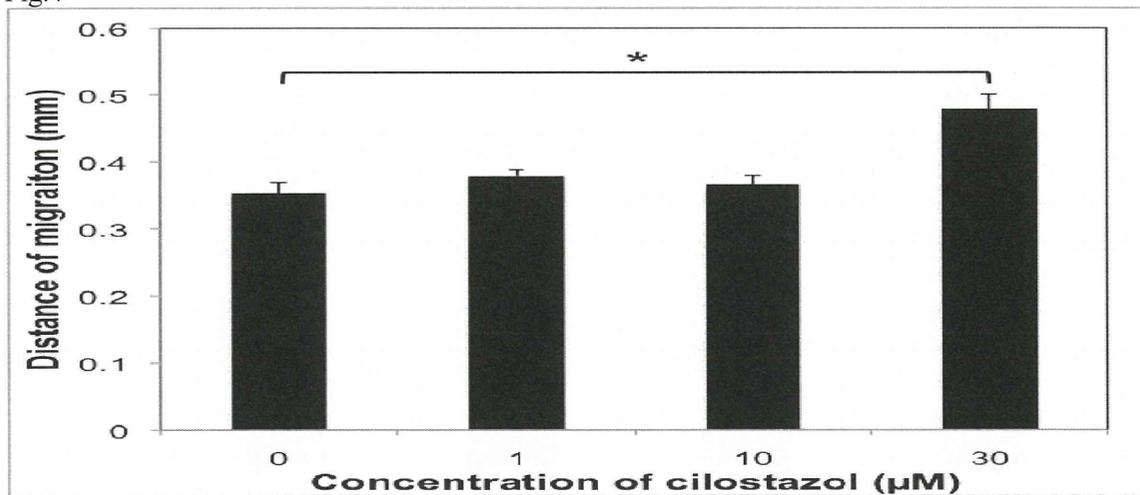
Cilostazol または PKA 阻害薬の存在下におけるリンパ管内皮細胞の増殖能 (WST-1 assay)。30 μ M で細胞の増加がみられたが、PKA inhibitor の投与により増加は抑制された。

Fig3



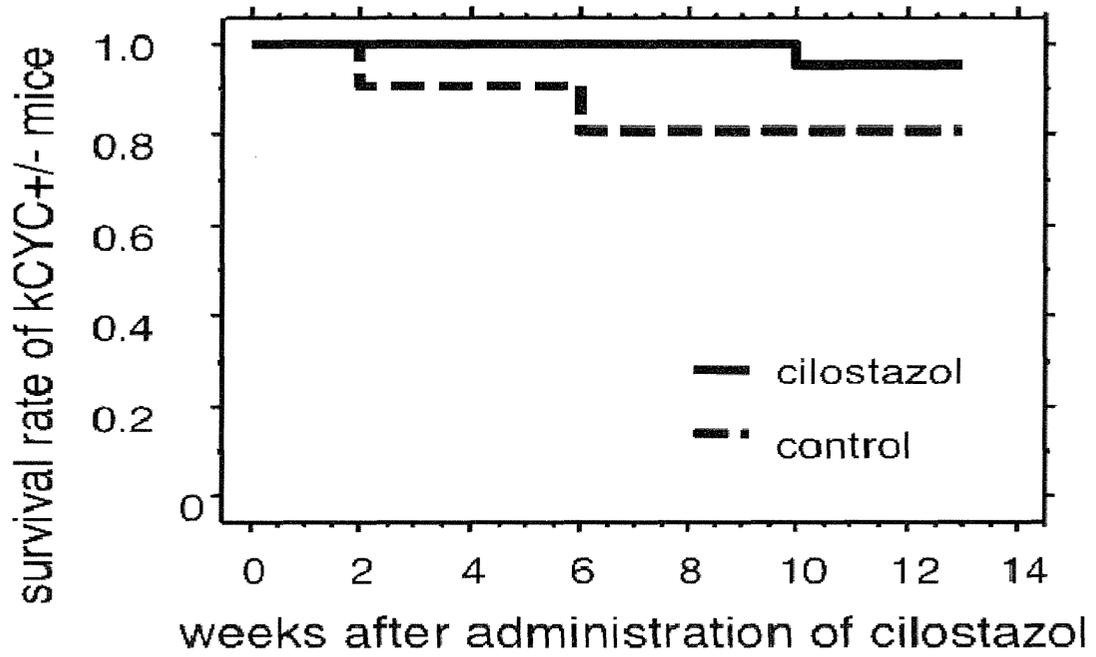
Cilostazol および Cilostamide と Milrinone を作用させてから 3 日後 (青) および 6 日後 (赤) の細胞数。Cilostazol と Milrinone は、ほぼ同等な増殖効果を示した。一方、Cilostamide は、細胞増殖促進効果は認められるものの他の 2 剤と比較して弱い傾向が認められた。(Control はネガティブ、FGF 及び FGF+VEGF はポジティブコントロール)

Fig.4



Cilostazol 存在下におけるリンパ管内皮細胞の遊走能。30μM において遊走が促進された。

Fig.5



kCYC+/- トランスジェニックマウスの生存率。Cilostazol 投与群において生存率の改善がわずかにみられた。

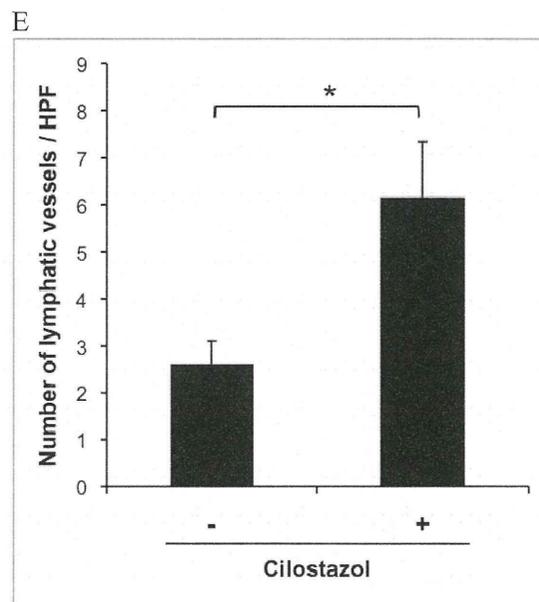
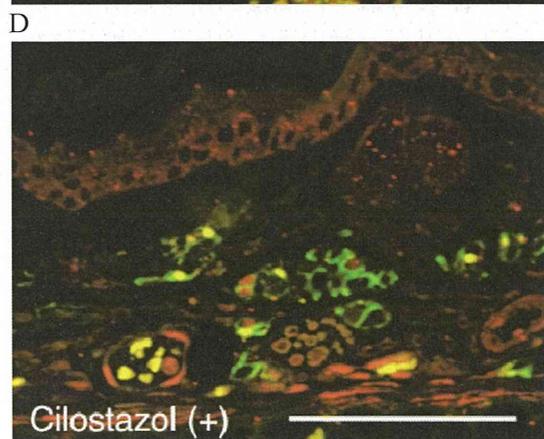
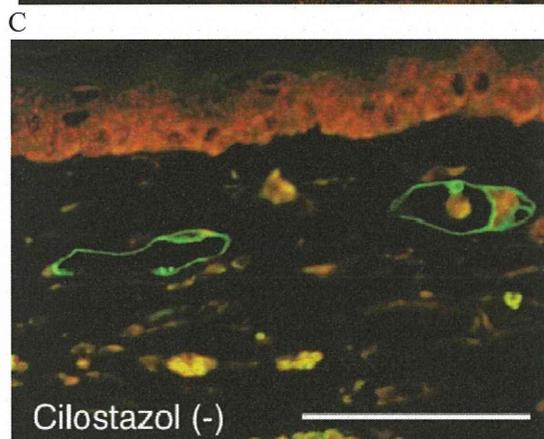
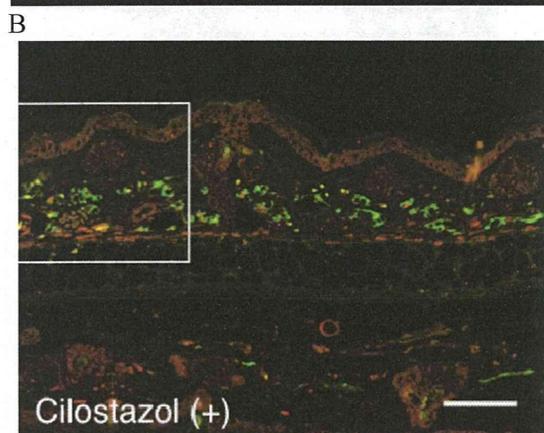
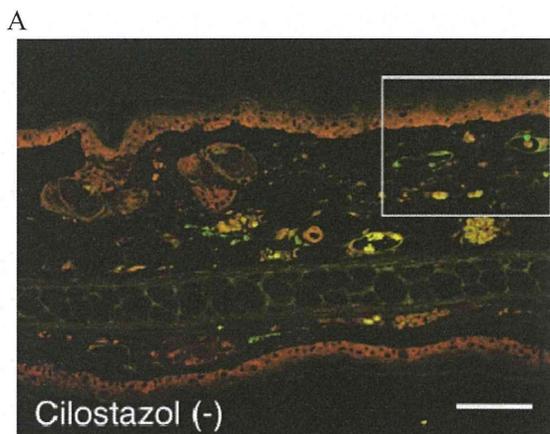


Fig.6 A, B マウス耳の皮膚に対して抗 podoplanin 抗体 (緑)、抗 CD31 抗体 (赤) で蛍光染色を行った。C, D はそれぞれ A, B の拡大像。Cilostazol 群において、拡張したリンパ管の近傍に細いリンパ管がみられた。Bar は 100 μ m。E リンパ管を顕微鏡下にカウントしたところ Cilostazol 群において多数のリンパ管が観察された。

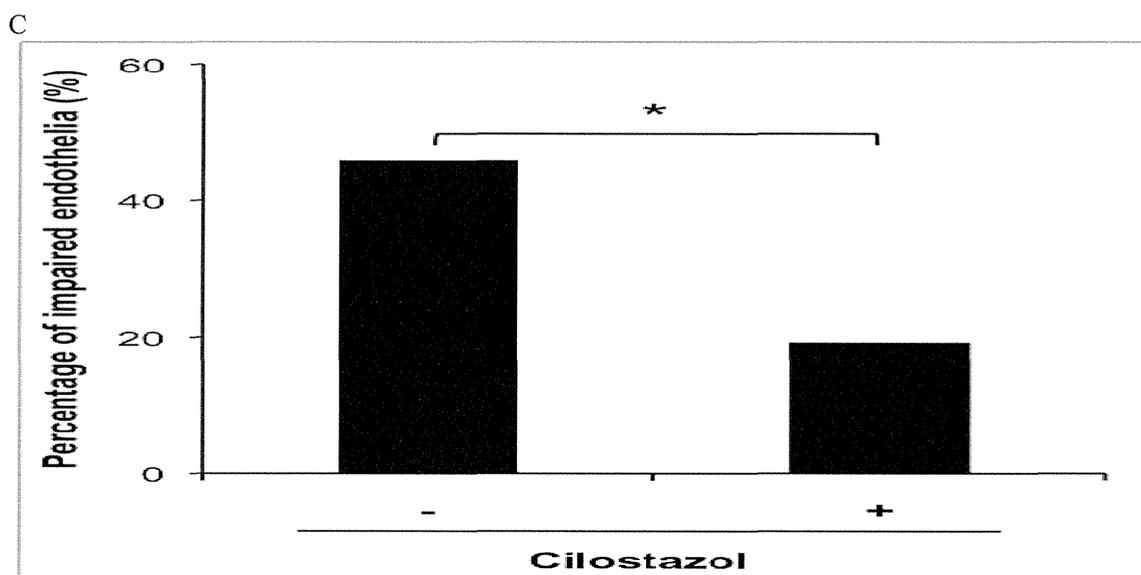
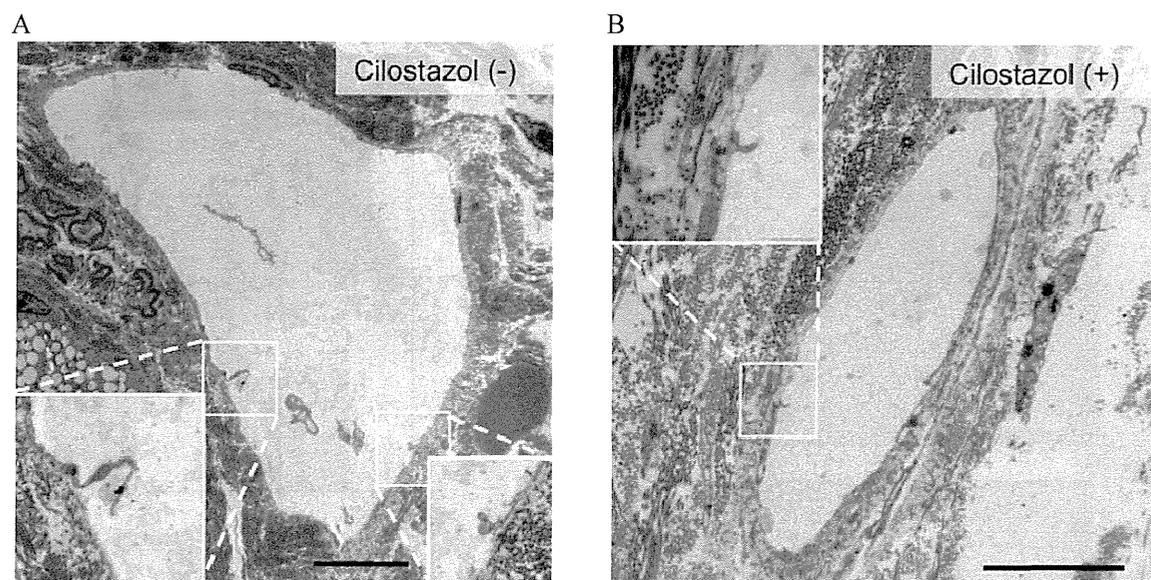
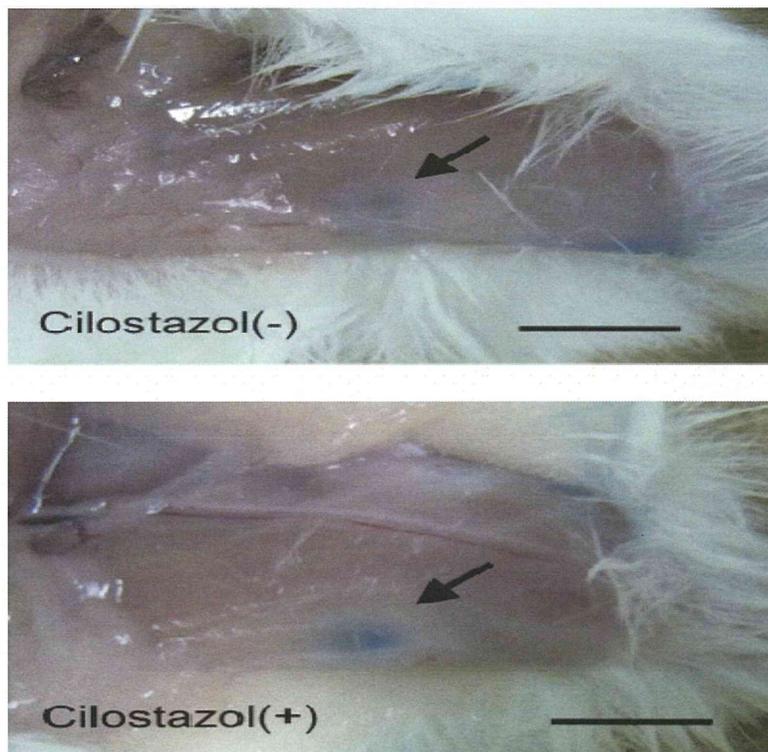


Fig.7 マウス耳の皮膚を電子顕微鏡で観察した。リンパ管の代表的な像を示す。A Cilostazol 非投与群では基底膜から内皮細胞が剥離していた。B 投与群では同様の所見はあまりみられなかった。Bar はそれぞれ 10nm, 5nm。C 同定したリンパ管のうち内皮の剥離が観察されたものの割合を示す。Cilostazol 投与群では非投与群と比較して剥離が少なかった ($P<0.05$)。

A



B

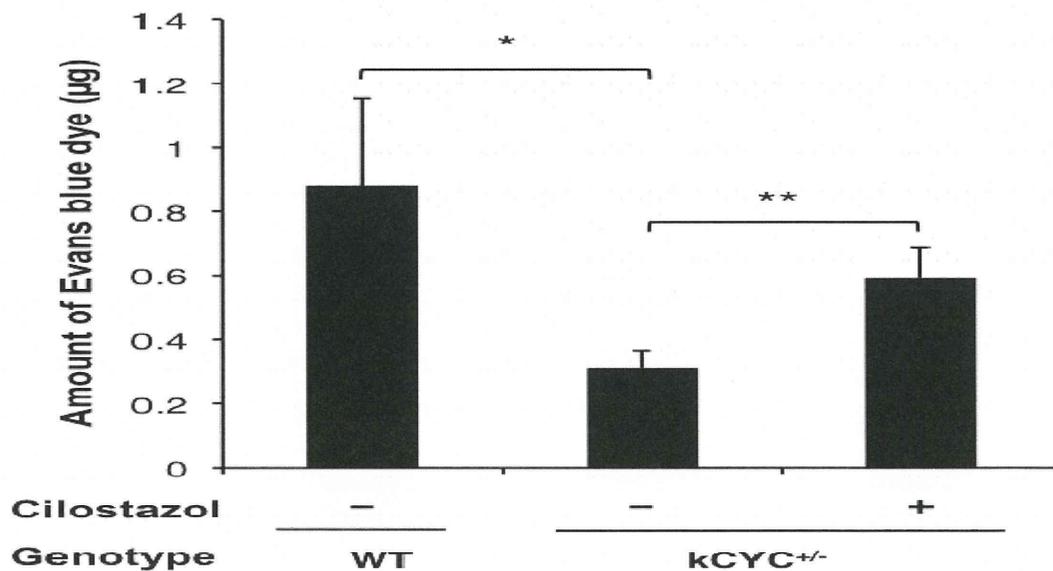
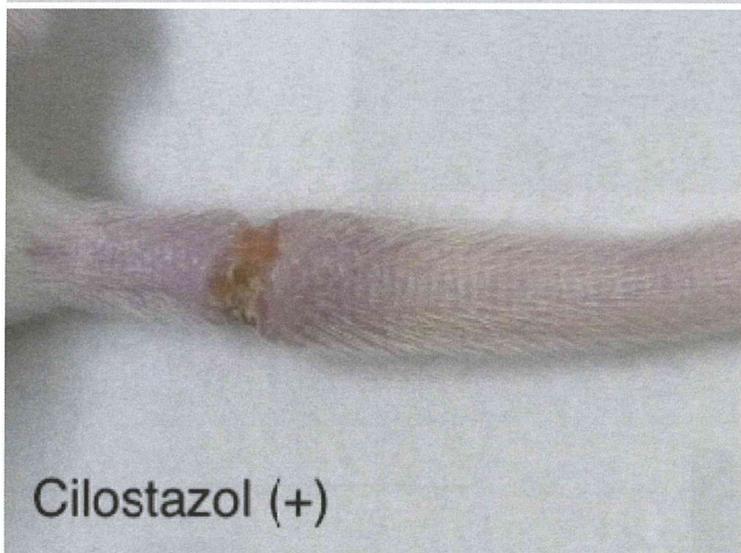


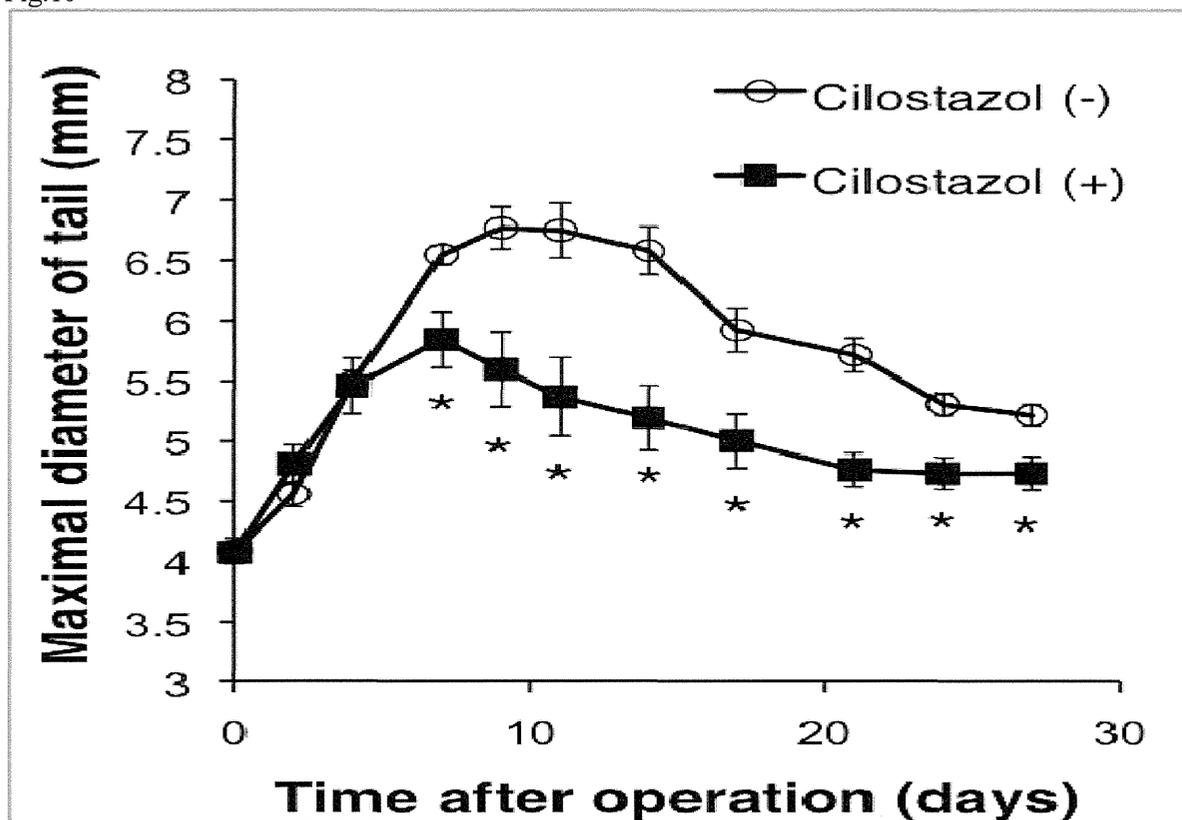
Fig.8 A Cilostazol 飼料投与マウスに対して色素を注射し、10分後の膝窩リンパ節の外観を示す。Cilostazol 投与群のマウスでは非投与群よりも濃くリンパ管が濃く染まるのが観察された。B 膝窩リンパ節に流入した Evans blue を定量した。WT と比較して Tg マウスでは移行する色素の量が低下していた。Tg の Cilostazol 投与群では非投与群と比較して色素量の増加がみられた。

Fig.9



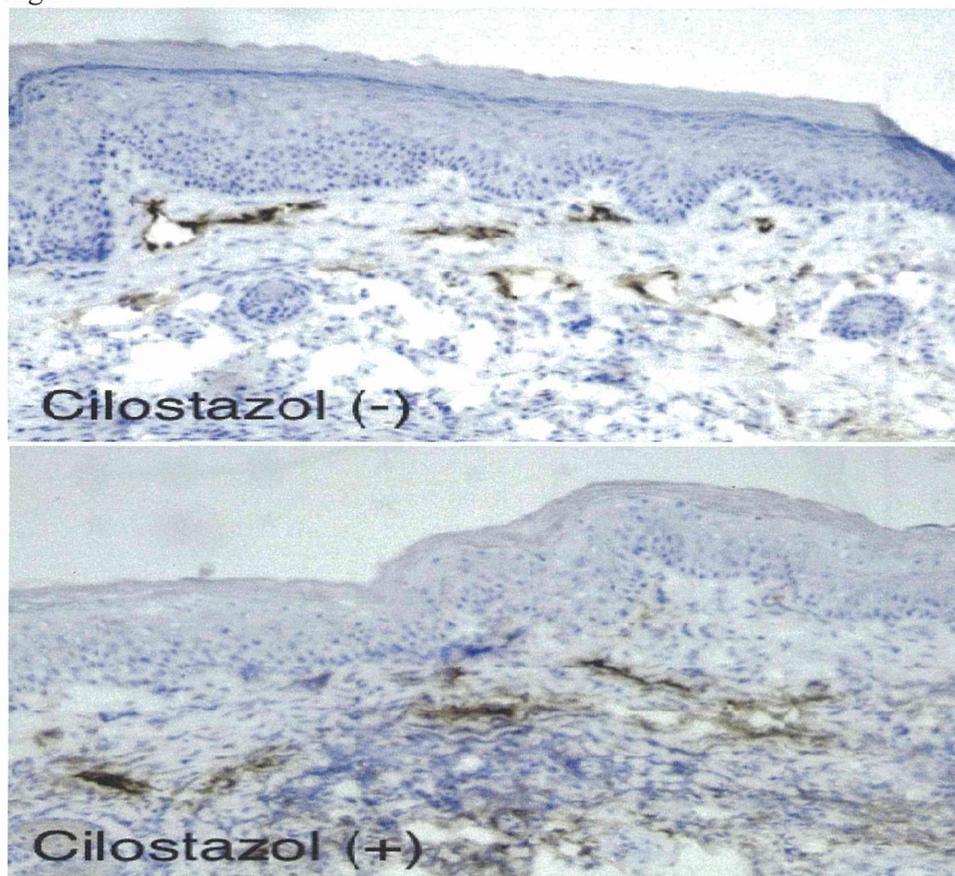
マウス尾のリンパ浮腫モデル。尾の皮膚を一定幅で全周性に剥離し、手術後 9 日目の写真を示した。

Fig.10



マウスの尾の直径の経時的変化。Cilostazol 投与群において尾の直径が減少する傾向がみられた。

Fig.11



尾の皮膚に対して抗 LYVE-1 抗体で免疫染色を施行した。Cilostazol 非投与群においてリンパ管の拡張がみられたが、投与群では拡張がみられなかった。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
リンパ浮腫治療への breakthrough を目指して II

平成 24 ~ 25 年度 総合研究報告書
発行 平成 26 年 3 月

厚生労働省 難治性疾患克服研究事業
リンパ浮腫治療への breakthrough を目指して II
研究代表者 福田尚司

独立行政法人 国立国際医療研究センター BTOLE 事務局
〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1
TEL:03-3207-7181(代表)

