

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	平 山 雅 敏
主 論 文 題 名				
Functional lacrimal gland regeneration by transplantation of a bioengineered organ germ (再生涙腺原基移植による機能的涙腺の再生)				
(内容の要旨)				
<p>涙腺は、神経機能と連携して涙液分泌を行うことにより眼表面を保護する。涙腺の機能不全による涙液分泌低下から引き起こされるドライアイは、視力低下を引き起こし、患者のクオリティ・オブ・ライフを著しく低下させる。ドライアイは、免疫学的疾患や加齢、ディスプレイ作業により生じ、患者数は増加傾向にある。現在のドライアイ治療は、人工涙液点眼を中心とした保存的治療であるため、涙腺機能の再生を図る涙腺再生医療の実現が期待されている。これまで涙腺機能の再生を目的として涙腺の組織幹細胞研究が進められているものの、実用化には至っていない。そこで、本研究では、器官再生による涙腺機能の再生が可能であるか明らかとするために、マウス胎仔涙腺原基由来の上皮細胞、間葉細胞を用いて作製した再生涙腺原基を、成体マウスに移植することで、機能的涙腺の再生の実現可能性について検討した。</p> <p>まず、再生涙腺原基が作製可能であるか明らかとするために、胎生16日のマウス涙腺原基由来の上皮細胞、間葉細胞を用いて、三次元的細胞操作技術である器官原基法により再生涙腺原基を作製したところ、作製された再生涙腺原基は、器官培養により上皮の伸長、分枝を認めたことから、再生涙腺原基は発生可能であることがわかった。また、同様の方法を用いて、眼表面に脂質を分泌するハーダー腺の再生も可能であることが明らかとなった。次に、涙腺を外科的に切除したドライアイモデルマウスを作製し、涙腺欠損部へ移植したところ、再生涙腺はホストの涙腺導管と接続し、生着することが明らかとなった。生着した再生涙腺は、組織学的解析により、腺房、導管、筋上皮細胞からなる正常と同等の腺構造を認め、神経の侵入を認めた。涙腺機能の発現には、再生涙腺がホストの神経機能と連携し、眼表面の刺激に応じて涙液を分泌することが重要である。そこで、再生涙腺の涙液分泌機能を明らかとするために、眼表面を冷温刺激したところ、再生涙腺移植マウスは、主要な涙液蛋白を含む涙液を分泌し、正常と同等の涙液分泌機能を持つことがわかった。また、再生ハーダー腺移植マウスにおいて、脂質を多く含む涙液の分泌を認めた。これらの結果から、再生涙腺はホスト神経機能と連携した涙液分泌機能を有することが示された。再生涙腺が眼表面保護作用を有することを明らかとするために、再生涙腺移植マウスの眼表面障害を解析したところ、再生涙腺移植マウスの眼表面障害は、涙腺全摘マウスと比べ改善し、健全な眼表面を維持することが可能であった。これらの結果から、再生涙腺は眼表面保護作用を有することが示された。</p> <p>以上より、本研究は、再生涙腺原基移植による機能的涙腺の再生を実証し、涙腺再生医療の実現可能性を明らかとした。今後の課題として、再生涙腺作製のための臨床応用可能な細胞シーズの探索と、疾患モデルマウスの開発、疾患モデルに対する有用性の検討が考えられる。</p>				