

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	福 井 正 樹
論文審査担当者	主 査	眼科学	坪 田 一 男	
微生物学・免疫学	本 田 賢 也		皮膚科学	天 谷 雅 行
耳鼻咽喉科学	小 川 郁			
学力確認担当者：			審査委員長：本田 賢也	
			試問日：平成30年12月20日	
(論文審査の要旨)				
論文題名：Reduced Expression of VAMP8 in Lacrimal Gland Affected by Chronic Graft-versus-Host Disease (慢性移植片対宿主病の涙腺におけるVAMP8の発現低下)				
<p>慢性移植片対宿主病 (cGVHD) は造血幹細胞移植後の合併症であり、眼cGVHD領域ではドライアイの頻度が最も多い。本研究では、分泌顆粒の分泌に関連するタンパクの一つであるvesicle-associated membrane protein 8 (VAMP8) を検討した。ヒト及びマウスモデル涙腺の病理組織像で、腺房細胞の萎縮と線維化、炎症細胞浸潤を、電子顕微鏡像で腺房上皮細胞の分泌顆粒の減少を認め、免疫染色像で腺房上皮細胞間接着因子のE-cadherinとVAMP8の発現低下部位が一致した。マウスモデルでは涙液分泌量が野生型群、対照群と比べ、骨髄移植後8週で有意に低下し、定量的PCRでVAMP8のmRNA量がcGVHD発症時期の骨髄移植後3週で有意に低下した。cGVHDの涙腺でのVAMP8の低下による涙液分泌低下が示唆され、cGVHDによるドライアイの病態に関わる可能性が示された。</p> <p>審査では、cGVHDの発症機序を問われた。cGVHDの発症機序は急性GVHD同様Hostの抗原提示細胞によるDonorのT細胞の活性化が考えられていたが、既報でcGVHDマウスモデルを応用し、Donorの間葉系幹細胞によるHostのT細胞の活性化が示され、発症の機序と考えていることを回答された。次にcGVHDでは眼のどの組織が標的になるかを問われた。涙腺、結膜が標的組織であり、涙腺筋上皮細胞や結膜上皮の基底細胞にリンパ球の接着を認め、細胞の基底膜の破綻を認めることを回答された。cGVHD患者の涙液量の経時変化について問われた。cGVHD患者では移植後約6か月から反射性涙液分泌が低下する既報があり、本研究でも涙液分泌の低下を確認したことを回答された。臨床例で対照をSjögren症候群の涙腺とした理由を問われた。健常者の涙腺を対照とすべきだが倫理的観点から、また、Sjögren症候群では高度な線維化を伴わないことから、診断目的に生検を行った検体を対照としたことを回答された。cGVHDでのVAMP8の発現低下に伴う分泌顆粒の形態変化があるか問われた。涙腺の分泌顆粒の形態はVAMP8の発現低下による顆粒の分泌障害による貯留で容積の増大が予想されたが、電子顕微鏡像ではマウスモデルと対照群で分泌顆粒の容積に差はなかった。VAMP8は顆粒同士の融合にも関与するとの既報があり、分泌顆粒の成熟にも影響し増大しなかった可能性を回答された。本研究で認めた上皮間葉転換の所見とVAMP8の低下、涙液減少の因果関係について問われた。本研究では各現象の因果関係は示せておらず、今後マウスモデルで例えば上皮間葉転換を誘導するTGF-βの阻害剤による上皮間葉転換の抑制によりVAMP8の発現が上昇すること、遺伝子改変マウスでVAMP8の高発現により涙液分泌が回復することの検討が必要であると回答された。</p> <p>以上、本研究は検討すべき課題を残しているものの、cGVHDのヒト、マウスモデルにおける涙腺でのVAMP8の発現低下を明らかにし、cGVHDドライアイの発症機序の解明および治療開発につながる可能性において、有意義な研究であると評価された。</p>				