

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	浅 井 一 樹
論文審査担当者 主 査 眼科学 根 岸 一 乃 薬理学 安 井 正 人 内科学 片 岡 圭 亮 内科学 金 子 祐 子 学力確認担当者： 審査委員長：安井 正人 試問日：2025年 1月20日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：The Necroptosis Pathway Is Upregulated in the Cornea in Mice With Ocular Graft-Versus-Host Disease (眼移植片対宿主病モデルマウスの角膜におけるネクロプトーシス経路の活性化について)				
本研究では、慢性移植片対宿主病（GVHD）モデルマウスの角膜のプロテオーム解析を行い新規分子及び生物学的経路の探索を試みた。その結果、GVHDマウス角膜では、Necroptosis経路、Mitogen活性化プロテインキナーゼ経路、好中球細胞外トラップ経路の3つの重要なシグナル伝達経路が活性化され、Receptor-interacting protein kinase（RIPK）1、Gasdermin Dなど眼GVHDでは新規分子の活性化を見出し報告した。 審査では、放射線照射による影響について問われた。放射線が眼表面に影響を与える可能性はあるが、GVHD発症モデルと対照群共に同線量照射され、両群の差を結果として解析したので影響はないと回答された。本研究で発見した伝達経路は治療標的と考えるか、また今後の研究の進め方を問われた。今回の結果では、伝達経路の活性化が病因と結果のどちらかは確認できず、今後は一部の分子に着目して経時的に評価すると回答された。GVHD角膜にNecroptosis経路の分子発現が上昇するのは、角膜組織所見ではなく、免疫細胞の浸潤を示す可能性を問われた。全角膜を解析したので、免疫細胞浸潤等は含まれているが両群での差があることは有意義と考えると回答された。眼科ではすでに上皮の染色等の所見スコアがあるが、新規マーカー探索の意義について問われた。現在のスコアは症状出現後の所見であり、炎症の程度を評価するマーカーは疾患の発症及び予後予測でも重要であると回答された。本モデルを慢性GVHDモデルとして扱うことの限界について、特に移植後4週での慢性GVHDは早いのではないかと指摘された。本モデルは急性GVHDの表現型が明瞭に出現しないが、GFPドナーを用いた移植によるドナー細胞の組織浸潤の評価、3週での慢性GVHDの発症は複数報告されており4週時での解析は慢性GVHDモデルとして確立されていると回答された。眼GVHDの角膜以外の症状について問われた。涙腺の線維化、慢性炎症によるドライアイ、結膜の瞼球癒着、マイボーム腺機能不全などの前眼部症状が多く見られると回答された。その上で、後眼部はなぜ症状が出ないのか、今後評価するときに後眼部も見ること、GVHD特有の機序がわかる可能性を指摘された。消化管等の粘膜常在細菌と直接接する臓器にGVHDが発症しやすい点で眼表面も同様であるが、今後、解析の際には後眼部も評価すると回答された。マウス解析の結果、予想外の新規経路や分子等認めなかったかと問われた。今回免疫学的所見に着目していたが、別経路でRegulation of actin cytoskeleton経路や関連分子が見いだされており今後検討していくと回答された。 以上、本研究には今回着目した変化がマウスモデルでの一時期の結果であり、実際の慢性GVHDの病態への関連性の点で、今後の課題は残るが、GVHDモデルマウス角膜で、RIPK1をはじめ新規分子の変化に着目し、今後のGVHDの予後予測や治療の分子候補を提示したことで有意義な研究であると評価された。				