

学 位 論 文 審 査 要 旨 公開審査日 2019 年 4 月 24 日 (水)

報告番号：甲・乙 第 1792 号	氏名： 成松 明知
-------------------	-----------

論文審査 担当者	主査 教授 横須賀 忠 印	副査 教授 塚原 清彰 印
		副査 教授 長尾 俊孝 印

審査論文の題目： Corneal lymphangiogenesis ameliorates corneal inflammation and edema in late stage of bacterial keratitis. (角膜リンパ管新生は感染性角膜炎の後期における角膜の炎症および浮腫を改善する)

著 者： Akitomo Narimatsu, Takaaki Hattori, Naohito Koike, Kazuki Tajima, Hayate Nakagawa, Naoyuki Yamakawa, Yoshihiko Usui, Shigeto Kumakura, Tetsuya Matsumoto, Hiroshi Goto

掲載誌： Scientific Reports (2019 Feb 27;9(1):2984. doi: 10.1038/s41598-019-39876-x.z)

論文要旨：

リンパ管は角膜の免疫機構に重要な役割を果たしていることが知られているが、細菌感染とリンパ管新生に関する詳細な報告はない。マウス角膜緑膿菌感染モデルを用いてリンパ管新生の機序とその意義について検討した。感染後経時的に角膜の血管およびリンパ管新生を免疫染色で評価したところ、感染 7 日後に既に血管新生を来していたのに対し、リンパ管新生は感染 14 日後の後期に起こった。マクロファージ除去剤を投与すると、後期除去群においては感染 14 日後にリンパ管新生の抑制が見られ、後期リンパ管新生に対するマクロファージの寄与が明らかとなった。また感染 14 日後では後期マクロファージ除去群での臨床スコアと角膜浮腫が悪化する一方、角膜内生菌数には差がなかった。これらの結果から、細菌性角膜炎のリンパ管新生には感染後期マクロファージの存在が重要であり、進展した角膜リンパ管が炎症および浮腫の消退に関与している可能性が明らかになった。

審査過程：

- ① 角膜炎病巣の成立に好中球の直接的関与が少ない事象を実験結果と知見から正しく説明できた。
- ② 14 日より後の後期角膜炎の病態に関しても、自らの結果を踏まえ適切に回答できた。
- ③ 血管・リンパ管新生のエリアと深度に相関関係があることを説明し得た。
- ④ 他の病態におけるマクロファージが関与するリンパ管新生を **Suturing model** を例に説明できた。
- ⑤ リンパ管新生と角膜保護という今回の病態が治療へと応用できるという展望について、具体例を提示し説明できたと共に、今後の課題として前向きに考察する意志を示した。
- ⑥ 血管とリンパ管新生の時間的差違がリンパ液の排出を促す優位性からの結果であると回答できた。
- ⑦ 後期リンパ管新生の治療面におけるデメリットを本人のビジョンを含めて適切に説明できた。
- ⑧ リンパ管新生を誘導するサイトカインの起源がマクロファージである因果関係を説明できた。
- ⑨ 恒常状態の角膜におけるリンパ管・血管新生に関して文献を紹介し適切に回答できた。
- ⑩ リンパ管新生が **M2** マクロファージ分化の結果である可能性を事例をあげて説明できた。
- ⑪ 抗 **CD31** 抗体の特異性に関して実験結果を見直す必要性を理解できた。

価値判定：

マウス角膜緑膿菌感染モデルを用いて、細菌性角膜炎のリンパ管新生には感染後期のマクロファージの存在が重要であること、また進展した角膜リンパ管が炎症および浮腫の消退に関与している可能性を明らかにし、角膜の細菌感染によるリンパ管新生の生理機能的意義を明確に示した。実臨床における角膜炎治療のみならず角膜再生医療にも貢献する成果であり、学位論文としての価値を認める。