

審査結果の要旨

報告番号	乙 第 2781 号	氏名	中 村 守 巖
審査担当者	主 査	仲 村 圭 一 郎 (印)	
	副主査	矢 野 陽 久 (印)	
	副主査	大 島 孝 一 (印)	
主論文題目： An Immunohistochemistry-Based Study on Aquaporin (AQP)-1,3,4,5 and 8 in the Parotid Glands, Submandibular Glands and Sublingual Glands of Sjögren's Syndrome Mouse Models Chronically Administered Cevimeline (セビメリンを長期投与したシェーグレン症候群モデルマウスの耳下腺，顎下腺，舌下腺におけるアクアポリン 1, 3, 4, 5, 8 の免疫組織化学的検索)			

審査結果の要旨 (意見)

シェーグレン症候群 (SS) 疾患モデル動物では唾液分泌が低下する。本研究は、SS において唾液分泌を促進することが知られているムスカリン作動薬であるセビメリンの作用機序の解明を目的として、セビメリン投与 SS モデル動物の唾液腺組織におけるアクアポリン (AQP) 分子の動態について免疫組織化学的手法により解析・検討したものである。その結果、SS モデルマウスの耳下腺および顎下腺において腺細胞表面に拡散していた AQP-5 の分布様式が、セビメリン投与により改善すること、また、その効果は休薬や長期投与においても同様であり、さらに、他種の AQP 分子ではそのような変化が認められないことを明確にした。これらの結果は、SS においてセビメリンが AQP-5 の細胞内分布様式を改善することにより唾液分泌を促進することを示すものであり、本論文の内容は学位論文として相応しいと判断される。

論文要旨

セビメリンは唾液分泌を促進させるムスカリン作動薬であり、唾液腺破壊が進行する自己免疫疾患であるシェーグレン症候群 (SS) の治療に用いられている。セビメリンはアクアポリン (AQP) の局在を改善することで、唾液合成に関与している。本研究では長期にセビメリンを投与した SS マウスの唾液腺における AQP-1, 3, 4, 5, 8 の局在を免疫組織化学的に調査した。

実験群は、SS マウスのセビメリン投与群、非投与群および休薬群、正常マウスのセビメリン非投与群を用いた。

AQP-5 は、SS マウスセビメリン投与群および正常マウスセビメリン非投与群の耳下腺および顎下腺の腺房細胞頂端部および側壁部に観察された。唾液分泌および AQP-5 の局在の改善は SS マウスのセビメリン長期投与および 4 週間休薬においても継続していた。AQP-5 とは異なり、AQP-1, 3, 4, 8 はセビメリンに影響されなかった。

結論として、セビメリンを投与することで唾液腺腺房細胞の AQP-5 は正常な位置に保たれ、長期間投与しても唾液分泌効果を示すことが判明した。臨床的には、SS 患者の治療として AQP-5 の局在の乱れを改善し唾液分泌機能を促進するセビメリンは有用であると考えられる。