

ドライアイに関する研究： 世界ドライアイ・ワークショップ（2007年）の 研究分科委員会による報告

要旨

DEWS研究分科委員会のメンバーはドライアイ疾患の基礎となる基本機構に関する研究のレビューを行った。涙液層、涙腺および副涙腺、オキュラーサーフェス上皮（角膜および結膜を含む）、マイボーム腺、涙道系、免疫系に関するエビデンスが評価された。評価では動物とヒト双方における研究データが考慮された。結果は一連の情報マトリックスの形で示されており、現時点で分かっていることを特定し、裏付けとなる参考文献を提供している。さらに調査が必要な分野の特定を試みている。

キーワード

DEWS, ドライアイ, ドライアイワークショップ, ドライアイのメカニズム

I. 序文



研究小委員会のメンバーを各自の専門分野に応じてグループ分けし、各メンバーにその分野におけるドライアイ病変の基本機構についてのエビデンスのレビューを依頼した。この作業を促進するために、標準化したテンプレート（DEWS研究委員会報告用紙-付録1 [www.tearfilm.org にアクセス])を作成し、メンバーはこれを使用して各自の結果を提出した。提出された報告から得た

Accepted for publication January 2007.

Research Subcommittee members: **Ilene K. Gipson, PhD (Chair)**; Pablo Argüeso, PhD; Roger Beuerman, PhD; Stefano Bonini, MD; Igor Butovich, PhD; Reza Dana, MD, MPH; Darlene Dartt, PhD; Dan Gamache, PhD; Bryan Ham, PhD; Marcia Jumblatt, PhD; Donald Korb, OD; Friederich Kruse, MD; Yoko Ogawa, MD; Friedrich Paulsen, MD, PhD; Michael Stern, PhD; Deborah F. Sweeney, PhD; John Tiffany, PhD; John Ubels, PhD; Mark Willcox, PhD.

Proprietary interests of Subcommittee members are disclosed on pages 202 and 204.

Reprints are not available. Articles can be accessed at: www.tearfilm.org

Correspondence related to this chapter of the DEWS Report should be directed to: Ilene K. Gipson PhD, Schepens Eye Research Inst, 20 Staniford Street, Boston, MA 02114-2500. Tel: 617-912-0210. Fax: 617-912-0126. Email: gipson@vision.eri.harvard.edu

Pablo Argüeso participated in the writing of the manuscript.

©2007 Ethis Communications, Inc. *The Ocular Surface* ISSN: 1542-0124. (No authors listed). Research in dry eye: report of the Research Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). 2007;5(2):179-193.

情報に基づき、情報マトリックスを作成した。

涙液層、涙腺および副涙腺、オキュラーサーフェス上皮（角膜および結膜を含む）、マイボーム腺、涙道系、免疫系に関するエビデンスを評価した。評価では動物とヒト双方における研究データが考慮された。結果は裏付けとなる参考文献と共に一連の情報マトリックスの形で示されており、現時点で分かっていることを特定し、さらに調査が必要な分野を特定している。

II. 研究分科委員会の目的

研究小委員会の目的は次の通りである：

- A. ドライアイ疾患の基礎となる基本機構を定義する十分なエビデンスの有無を検討する。
 1. 涙液層の機能不全に寄与する以下の眼および全身の構成部位の一次性変化および／または二次性反応に関する知識の状態を要約する。
 - a. 涙液層
 - b. 涙腺および副涙腺
 - c. オキュラーサーフェス上皮、角膜、結膜
 - d. マイボーム腺
 - e. 涙道系
 - f. 免疫系
 2. 知識が不十分な分野を特定し、症候群全体に共通する病変の有無を判断するため、情報マトリックスを構築する。
 3. 臨床情報がある分野または欠如している分野を特定する。
- B. パートAから得たデータに基づき、第2の疑問に対する答えを出す：ドライアイの機構に関する基礎知識の状況は、これらの機構がどのように疾患症状につながるのかを特定するのに十分であるか。
- C. 可能であればドライアイ病変の機構の定義を作成する、または機構に関する試験可能な主要仮説を立てる。

II. 涙液と涙液層

A. ヒト疾患

前回のドライアイ・ワークショップ報告（国立眼研究所 [NEI] / 1995年業界ワークショップ、以下「1995年ワークショップ」）で示されたエビデンスは、あらゆる形態のドライアイ（DE）において涙液層の浸透圧が上昇していること、そして涙液分泌減少型（aqueous-deficient）ドライアイにおいては涙液量およびリゾチームやラクトフェリンなど特定の涙液中タンパク質が減少していることを示した¹。また、涙液油層の完全性低下などに起因する蒸散による涙液消失型

OUTLINE

- I. 序文
- II. 研究分科委員会の目的
- III. 涙液と涙液層
 - A. ヒト疾患
 - B. ドライアイの動物モデル
- IV. オキュラーサーフェス
 - A. ヒト疾患
 - B. in vitroおよび動物モデル
- V. 免疫系
 - A. ヒト疾患
 - B. ドライアイのin vitro/動物モデル-免疫系
- VI. ドライアイ疾患における急性および慢性炎症機構の仮説
- VII. 涙腺/副涙腺/鼻涙管
 - A. ヒト疾患
 - B. in vitro/動物モデル
- VIII. マイボーム腺
 - A. ヒト疾患
 - B. in vitro/動物モデル
- IX. ドライアイ病変の基礎となる機構

(evaporative)ドライアイも認識された。

1995年ワークショップ以降の新たなエビデンスは、DEにおいてはマイボーム腺の脂質組成および脂質分布が変化しており、プラスミン、マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)、防御分子、およびホスホリパーゼA2IIaを含む生物活性のある多数の涙液中タンパク質が増加していることを示している。また、シェーグレン症候群(SS)ドライアイに加え非シェーグレン症候群(NSS)ドライアイにおいても炎症性サイトカインの増加があり、乾燥性角結膜炎(KCS)およびSSでは杯細胞のムチンMUC5ACの減少がある(表1)。

上記の涙液層の組成変化に関する情報は乏しく、ヒトの涙液層の組成変化がどのように涙液の機能不全に関係しているのかは不明である。ドライアイ疾患の機構をよりよく理解するためには、明確に定義、ステージ分け、年齢調整した大規模な患者群または被験者群のプロテオーム、リピドーム、およびグライコーム解析を実施し、ドライアイ疾患に特異的なバイオマーカーを開発する必要がある。涙液中タンパク質のプロテオームのベースライン研究開発には前進があったが、正常眼とドライアイの涙液を比較する研究は不足している⁴¹⁻⁴⁴。質量分析は、分子および化合物の同定のための強力な分析ツール⁴⁵であり、正常な涙液の標準脂質プロファイルの確立およびDEモデルから得た涙液の具体的な成分の違いの特定に使用されている。

マイボーム腺分泌物中の脂質の判定および特定に質量分析を応用することによって、過去に報告された組成は修正が必要であることが実証されている。しかし、脂質のクラスおよび機能性は非常に多様であるという報告により、この取り組みは複雑なものになっている。脂質クラスを区別するためには、分離および検知用の別の分析アプローチが必要である。

現在、高スループット質量分光分析およびグリカン配列解析がグライコーム解析に利用可能となっており、これら

の方法を正常者およびDE患者における涙液中グリカンの分析に使用することができる。同様に、涙液層の膜結合型ムチンおよび分泌型ムチンの比率および量を特定する必要がある。また、さまざまな涙液の安定性尺度(涙液層破壊時間[TFBUT]など)と涙液のムチンおよび脂質の量および特性との関係を特定することも重要である。

B. ドライアイの動物モデル

1995年ワークショップにおいて取り上げられた動物モデルには、マイボーム腺、涙腺、および瞬膜を切除することによって涙液の浸透圧上昇およびオキュラーサーフェス創傷を引き起こし、ヒトにおけるDEの特性を模倣したウサギモデルが含まれていた。

1995年ワークショップ以降の新たなモデルおよび発見事項には以下が含まれる: 1) スコポラミンおよび乾燥性の環境的ストレスを用いたDEマウスモデルにおいて涙液中の炎症性サイトカイン値および浸透圧が上昇、2) neurturin欠損マウスにおいてDEが発現し涙液層の炎症性メディエーター値が上

Abbreviations used in text and tables

↑ = Increase in/increased
↓ = Decrease in/decreased
Δ = Change in/changes to
-/- = Homozygous null mouse
- = totally depleted
ACAT-1 = Acyl-CoA:cholesterol acyltransferase-1
Auto-AG = Autoantigen
BUT = Breakup time
CALT = Conjunctiva-associated lymphoid tissue
Chr Bleph = Chronic blepharitis
CIC = Cicatrizing disease
Conj = Conjunctiva/conjunctival
Cont lens = Contact lens
DE = Dry eye
DES = Dry eye syndrome
EDA = Ectodermal dysplasia
ENV STR = Environmental stress
epi = Epithelia/epithelial
Epi. Diff/sq metaplasia = Epithelial differentiation/squamous metaplasia
GVHD = Graft vs host disease
KCS = Keratoconjunctivitis sicca
Lac = Lacrimal
Meibom = Meibomian
↓MG = Loss of meibomian glands
MGD = Meibomian gland dysfunction
NSS = Non-Sjogren syndrome
NSS/ACQ = Aqueous-deficient non-Sjogren syndrome
Nasolac = Nasolacrimal
NLD = Nasolacrimal duct
RA-MGD = Retinoic acid induced MGD
SCOP = Scopolamine
siRNA = Small interfering RNA
Spont DE = Spontaneous dry eye
SS = Sjogren syndrome
TALT = Tear duct-associated lymphoid tissue
TBUT = Tear breakup time
Undif KCS = undifferentiated keratoconjunctivitis sicca
↓Vit A = Vitamin A deficient
-Vit A = Vitamin A totally depleted

Table 1. Information matrix: human tear film

	KCS*	NSS	SS	MGD	Androgen Deficiency	Contact Lens/DE	Refs Refs
Tear Volume/Osmolarity:							
↑ Osmolarity, ↓ Volume	✓	✓	✓	✓	✓	✓	2-6
↑ Evaporation	✓			✓			1, 7-9
↓ Meniscus	✓	✓	✓	✓	✓	✓	5, 10-13
Correlation: Evaporation to osmolarity & lipid layer	✓						14, 15
↓ BUT, ↑ Surface tension	✓	✓	✓	✓	✓	✓	5, 12, 16-20
Mucins:							
↓ Glycoproteins, MUC5AC	✓		✓	✓			21-23
Lipids:							
Δ Lipid patterns, Distribution			✓	✓			24, 25
↓ Polar lipids	✓						26
↓ Lipid layer, ↑ Evaporation	✓						14
Proteins:							
Δ Proteins	✓						27, 28
↑ Plasmin levels	✓						29
↑ MMPs				✓			30, 31
↑ Inflammation markers, PRPs	✓			✓			32
↓ Lactoferrin							33
↑ Nine defensive molecules				✓			34
↓ Lysozyme, Lactoferrin							35
↑ Phospholipase A2 IIa	✓					✓	36, 37
Inflammatory Mediators:							
Proinflammatory cytokines: IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α			✓	✓			38-40

*Type not defined

昇、3) 涙腺切除ウサギモデルにおいてデキサメタゾン治療によりTFBUT低下およびオキュラーサーフェス損傷が逆転、4) 涙腺神経支配除去ウサギモデルにおいて涙液中タンパク質および脂質プロファイルの変化が発生(表2)。

示された既存のエビデンスに関連した重要な研究分野のひとつは、涙液浸透圧、涙液層破壊、および炎症性ストレス反応の相関関係を明らかにする必要性に関するものである。その目的に向け、現在、上皮特有の分化特性を有する不死化ヒト角結膜上皮細胞株が利用可能となっている^{46,47}。これらの細胞は、表面上皮に対する涙液浸透圧、炎症性メディエーター、およびDE涙液の影響の研究に有用である。

DE病変に対する洞察を提供するために、ドライアイの動物モデルにおいて質量分析、リビドーム解析、およびプロテオーム解析を実施すべきである。動物の涙液プロテオーム、リビドーム、およびグライコームの

比較は、ヒトと関連の深い最も適切なモデル(例:ウサギの涙液のクロロフォルム抽出物はヒトの涙液に極めて近い)を突き止める助けとなる⁴⁵。

IV. オキュラーサーフェス

A. ヒト疾患

1995年ワークショップで取り上げられたドライアイのオキュラーサーフェス病変には、色素吸収の増加によって示さ

Table 2. Information matrix: animal tear film

	Rabbit	Mouse	Refs
Tear Vol/Osmolarity			
↑ Osmolarity + ↓ Tear volume	-Meibomian glands	Scop & Env Str	48-49
↑ Osmolarity, ↑ surface injury	-Lacrimal gland		50
↓ BUT, ↓ surface injury with dexamethasone	-Lacrimal gland		51
Lipids			
↑ Acylglycerols	-Lacrimal gland/nictitans		45
Lipids in rabbit/human match	-Lacrimal gland/nictitans		45
Proteins			
↓ Protein	-Nerves		52
↑ IL-1β		-Neurturin	53

れる上皮のバリア機能の低下（機構に関するデータはなし）、オキユラーサーフェスの損傷を引き起こす涙液層の浸透圧上昇、結膜杯細胞の喪失、および表面上皮細胞の扁平上皮化生の増加（形態学的観察）が含まれていた。

1995年報告以降の新たなエビデンスは、細胞表面、分泌型ムチン、および上皮細胞に発現する角質化関連タンパク質に変化があることを示している。また、角膜の神経支配密度および感度にも変化がある。複数の研究によって、結膜上皮細胞のターンオーバーの上昇が証明されている。エビデンスは、結膜上皮細胞が免疫反応において活動的であり、炎症性メディエーターの供給源であることを示している⁸⁵（表3）。

こうしたことが分かっているにもかかわらず、ドライアイ疾患における涙液層およびオキユラーサーフェスに関する情報は未だ不完全である。年齢および性別で調整した対照群との比較において、明確に定義しステージ分けしたドライアイ患者群の結膜上皮のプロテオームおよびグライコームを特定し、同疾患に共通する表層側組成の変化を特定することは有用である。年齢、性別、またはその両方がオキユラーサーフェス上皮に対する環境的ストレスの影響を左右するかどうかを判断することが望まれる。そしてDE易罹患者の遺伝的予測因子があれば特定することが重要である。最後に、DE初期の断続的段階と慢性疾患とを比較することによって、DEを引き起こす一次性経路と同疾患に伴う二次性反応を区別できる可能性がある。

B. in vitro および動物モデル

1995年ワークショップの時点でin vitro および動物モデルから収集された情報は、バリア機能の低下を特定した。これ

は、複数のドライアイ動物モデルにおける色素吸収、複数のドライアイ動物モデルにおける杯細胞の喪失、およびビタミンA欠損におけるオキユラーサーフェス上皮の角質化によって実証されていた。

1995年ワークショップ以降の研究により、保護バリアとしての膜結合型ムチンの役割（in vitro のヒト上皮細胞）、細胞ターンオーバーの上昇（ドライアイ実験用マウス）、および炎症性サイトカインの発現増加（ドライアイ実験用マウス）が特定された。またオキユラーサーフェス損傷の分子機構の研究に役立つツールとして、新たなマウスモデルが開発された。涙腺および/またはマイボーム腺機能不全マウスモデルは、オキユラーサーフェス病変のより優れた判定（染色、杯細胞密度など〔表4〕）を可能にしている。

現在の知識を考慮し、涙液機能不全の機構におけるオキユラーサーフェス疾患の役割を判断するためには、さらなる研究が必要である。ヒトとマウスの涙液および表層側の上皮表面プロテオーム/グライコームの比較によって、動物モデルの妥当性確認を行うための共通成分を特定し、ドライアイモデルのデータ解釈を促進することが可能である。誘導可能な特定のドライ疾患モデルおよび慢性疾患モデルは、さらに開発していく必要がある。重要事項として、杯細胞喪失があらゆる形態のDEの特徴となっていることから、上皮幹細胞からの杯細胞分化機構および杯細胞喪失の機構を判定する必要がある。角膜上皮のバリア機能維持に対するさまざまな細胞表面分子の寄与を解明するために、siRNA技術を用いてin vitro の機能性試験を開発することも有用である。ドライアイの標準化動物モデルにおいて機能性試験を実施するために、ノックアウト、ノックイン、ノックダウン動物を用いた最新

Table 3. Information matrix: human ocular surface

	Undif KCS	NSS/ACQ	SS	CIC	↓ Vit A	Cont Lens	LASIK	Refs
Corneal and conj. epi. cell damage as indicated by dye penetrance — Fluorescein, lissamine green, rose bengal	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Well established
Mucins:								
↓ Goblet cells	✓	✓	✓	✓	✓	↑	✓	54-61
↓ MUC5AC	✓		✓					22, 23
Mucin glycosylation altered	✓					✓		62-65
Δ Glycosyltransferases				✓				66
Δ Membrane-associated mucins		✓	✓					22, 57, 65, 67
Δ Conj. Cell-Epithelial:								
↓ Microplacae			✓					68
Filamentary keratitis	✓							69
↑ Stratification	✓			✓				66, 70
Epi proliferation			✓					71
Δ Nuclear/chromatin structure	✓		✓					72-74
↑ Apoptosis	✓	✓	✓					75
Δ Innervation		✓	✓				✓	76-80
↑ Infection	✓							35, 81
↑ Keratinization related proteins			✓		✓			82-84
Inflammatory markers on conj. epi. cells	✓	✓	✓					75, 85

Table 4. Information matrix: animal ocular surface epithelium

	In vitro/human oc surf epi	Rabbit	Mouse	Rat	Dog	Refs
Goblet cells; mucins/glycoproteins:						
Rose bengal penetrance	-MUC16					86
↓ Goblet cells, MUC5AC		-Vit A -Meibomian gland -Neurotrophic keratitis	Scop & env str -/- Neurturin -/- I κβ-ζ	-Vit A		48, 53, 87-91
Δ Mucin glycosylation					Spont. DE	92
↓ Membrane associated mucins	-Vit A -Serum		-/- Neurturin	-Vit A		53, 89, 93, 94
↓ Glycogen		-Meibomian gland -Lacrimal gland -Neurotrophic keratitis				48, 50, 88
Epi. Diff/sq. Metaplasia:						
↑ Keratinization		-Vit A		-Vit A	Spont. DE	95-97
↑ Conj epi proliferation			Scop & env str			90
↑ Apoptosis			Scop & env str			98
↑ Inflammatory cytokines/MMPs:						
	+Hyperosmolar str		-/- Neurturin Scop & env str + Hyperosmolar str			49, 53, 99-101
Reversal of ocular surface defects/inflammation without meibomian gland:						
			EDA knockin			102

の遺伝子操作技術の使用を探究していくべきである。フルオレセイン染色、リサミングリーン染色、およびローズ・ベンガル染色の原理を特定する必要がある。また上皮と基質との相互作用がDEの発現に影響を及ぼすか否かを判断することも有用であろう。

V. 免疫系

A. ヒト疾患

1995年ワークショップからのエビデンスは、SSDEが自己免疫疾患によるものであり、自己抗原に対する応答が炎症による涙腺組織の破壊を引き起こすことを示した。1995年の報告以降の新たなエビデンスは、SSDEのみでなくNSSDEにおいても結膜組織および涙腺組織の炎症性サイトカインおよびT細胞群が増加していることを示している。ドライアイにおいては、ケモカインおよびその受容体が増加する。移植片対宿主病 (GVHD) におけるドライアイは、涙腺およびオキキュラーサーフェス上皮の炎症および免疫細胞浸潤を伴う。また、線維芽細胞および骨髄由来細胞の浸潤を伴う線維症もこの疾患の特徴である。オキキュラーサーフェス上皮細胞が炎症反応を調節できることは明白である (表5)。

DEにおけるヒト涙液の機能不全において免疫系が果たす役割に関する情報は未だ不足している。涙液層や結膜に比べ、角膜における変化に関する情報や、疾患の原因となる免疫因子の初期変化および役割に関する情報は、ほとんどまたは全くない。どの変化が一次性でどの変化が二次性かという「因果関係」の判断に必要な情報が得られていない。

角膜および涙液層に存在する免疫調節タンパク質およびペプチド (TGF-β、α-MSH、IL-1Raなど) の役割をより正確に

特定すること、またドライアイ疾患における先天免疫の役割 (ラクトフェリン、リゾチーム、Toll様受容体、補体、キニン-キニノゲン、アラキドン酸代謝物、神経ペプチドを含む) を明確化することが必要である。

B. ドライアイのin vitro/動物モデル-免疫系

1995年ワークショップのモデルおよび発見事項は、シクロスポリンAがイヌの自然発生ドライアイモデルの治療に有効であることを裏付けた。1995年の報告以降に入手可能となった新たなエビデンスは、IFN-γがヒト結膜細胞においてHLA-DRおよびICAM-1をアップレギュレートできることを示しており、オキキュラーサーフェス細胞が炎症に反応し炎症を調節できることを示唆している。スコポラミンと環境的ストレス、または環境的ストレスのみを用いたドライアイのマウスモデルは、オキキュラーサーフェスのストレスがヒトのドライアイにおいて見られる炎症性/T細胞変化を誘発し得ることを示している。エビデンスは、T細胞が乾燥性ストレスによって誘発される炎症の媒体となっている可能性を示唆している¹²⁶ (表6)。

DEの涙液機能不全の機構における免疫系の役割を判断するために、どのような疑問を解明していくことが可能であろうか、あるいはモデル系を用いてどういった種類の有望な基礎研究を行う必要があるだろうか。涙腺疾患に比べ、DEにおけるオキキュラーサーフェス疾患の初期免疫病理発生におけるT細胞の役割に関する情報は不足している。オキキュラーサーフェス疾患がどの程度T細胞媒介性であるのかを明確にする必要がある。また、この疾患における自己免疫の役割および自己抗原の性質の特定も必要である。ムチン遺伝子およびタンパク質に対する炎症性サイトカインの影響を判定するた

Table 5. Information matrix: human immune system/dry eye

	Undifferentiated KCS	NSS	Rosacea DE	SS	GVHD	Refs
Conjunctiva:						
↑ CD3, CD8 cells				✓	✓	103
↑ CD4 and T cells		✓		✓	✓	104-108
↑ Chemokine CCR5 receptor	✓	✓		✓	✓	109, 110
↑ Fas		✓				75
↑ ICAM-1					✓	111
Conjunctiva and Tears:						
↑ IL-1, TNF- α and IL-8, IL-6			✓	✓		38-40
Conjunctiva and Lacrimal Gland:						
↑ MHC class II, HLA-DR	✓	✓		✓	✓	75, 105, 107, 110-113
↑ CD40, CD40 ligand, CD80, CD86	✓	✓		✓	✓	75, 107
Fibrosis					✓	107, 108, 114
Lacrimal Gland:						
Lacrimal gland: ↑ CD4, T & B cells	✓			✓	✓	108, 115-117
↑ ICAM-1	✓				✓	107, 118
Inflammatory infiltrate		✓		✓		119, 120
Shared autoantigens, lacrimal & salivary gland		✓				115
↑ Fas-Fas ligand, IL-1 β , IL-6, IFN- γ , vascular cell adhesion molecule-1 & intercellular adhesion molecule-1 infiltrating lymphocytes, apoptosis		✓				121-123

めの研究が必要である。また、ドライアイ症候群における先天免疫系の役割も明確化する必要がある(ラクトフェリン、リゾチーム、補体、キニン/キミノゲン、アラキドン酸代謝物、神経ペプチド、Toll様受容体、サーファクタントタンパク質Dを含む)。

VI. ドライアイ疾患における急性および慢性炎症機構の仮説

角膜・オキュラーサーフェス炎症に関する Cullen Symposium (Baylor College of Medicine, テキサス州ヒューストン、2005年1月、「The Ocular Surface」Vol.3、補遺)では、DEに見られる炎症を含む急性および慢性オキュラーサーフェス炎症について機構に関する統一見解(図1)を提供する試みが行われた¹³⁰。

1) 急性炎症機構: オキュラーサーフェスの刺激(ウイルス、細菌、環境によるもの)が、急速な血管内皮セレクチンの発現およびプライミングされていない(非標的化) T細胞の結膜への血管外遊出につながる。

2) 慢性炎症機構: オキュラーサーフェスに対する負荷(長期的)が抗原提示細胞(樹状細胞を含む)の活性化およびリンパ組織への流入につながり、T細胞がプライミングされオキュラーサーフェスを標的とすることを可能にする。

3) 症状は主に角膜上皮損傷と相関する。これは、炎症性刺激、アポトーシス促進性刺激、および高浸透圧の細胞毒性影響が媒介となって生じる累積損傷によるものと考えられる。上皮の喪失/失活と同時に、角膜の侵害受容神経終末の刺激が起こる。

Table 6. Information matrix: animal immune system

	In vitro Animal	Rabbit	Mouse	Dog	Refs
IFN- γ ↑ HLA-DR, ICAM-1	Conj Primary Culture				124
Inflammation ↑ Conj, lacrimal gland apoptosis			Scop & Env Str	Spont. DE	96, 98
IFN- γ in TH1-type inflammations and DE			Scop & Env Str, Env Str		118, 125
T cells mediate local inflammation to eye drying			Scop & Env Str		126
Lac Inflammation & DE					
↑ T cells, CD4 especially			Autoimmune dacryoadenitis		127
↑ CD3 T cells; CD8, CD4			GVHD Model		128
↑ ICAM-1			MRL/lpr mice		118
↑ MHC class II		DE			129

VII. 涙腺／副涙腺／鼻涙管

A. ヒト疾患

1955年ワークショップからのエビデンスは、SSDE患者の涙腺にはリンパ球の浸潤があり、涙液の分泌量が低下していることを示した。一部のエビデンスはドライアイとエプスタイン・バー・ウイルス感染が関連している可能性を示唆したが、この点については賛否両論があった。鼻涙管閉鎖はDEにおいてオキュラーサーフェス染色を改善することが明らかになっていた。

1995年ワークショップ以降に蓄積されたエビデンスは、SS患者の涙腺におけるリンパ球の型、Fas-Fasリガンド発現、およびアポトーシスマーカーを特定した。C型肝炎およびHIV感染と、NSDEおよびSSDEとの関連性を示唆するいくつかのエビデンスがある。M3ムスカリン様アセチルコリン受容体に対する自己抗体が特定され、その血清値上昇は鼻刺激によるシルマー値の低下およびローズ・ベンガル染色スコアの上昇と相関している。DEでは涙液中のムチンが増加する(表7と表8)。

ドライアイにおける涙腺、副涙腺、および鼻涙管の役割に関しては、未だ解明されていない疑問がある。現在の情報レベルに基づき、明確に特徴付けられ年齢／性別で調整した正常者群とDE患者群における涙腺プロテオームの比較、ならびに異なるKCSの涙腺プロテオームの比較を行い、各疾患タイプの潜在的バイオマーカーを特定することは有用である。

ドライアイ疾患患者の副涙腺および鼻涙管に関する情報は特に不足している。副涙腺に関する組織学的データおよび免疫組織化学的データはすべて正常組織に由来しており、どのタイプのドライアイについても副涙腺に関する情報は入手できていない。DEにおいて副涙腺がどの程度影響を受けているのかは不明である。副涙腺はオキュラーサーフェスの結膜下組織中にあるため、涙腺分泌促進点眼剤の重要な治療上の標的となっている。副涙腺における遺伝子発現は、主涙腺に比べ明確化されていない。基礎涙液分泌または涙液分泌障害に対する副涙腺と主涙腺の相対的な寄与は分かっておらず、副涙腺および主涙腺の遺伝子発現を比較する必要がある。

同様に、ドライアイ疾患における鼻涙管機能に関する情報も不足している。涙点閉鎖の便益に関する長期研究は十分に行われていない。Yenら¹⁵⁰は、正常被験者において一時的な涙点閉鎖後にオキュラーサーフェスの知覚および涙液産生が低下したことを示した。しかし、正常な被験者には涙点閉鎖の14日から17日後までに涙液産生および涙液クリアランスを

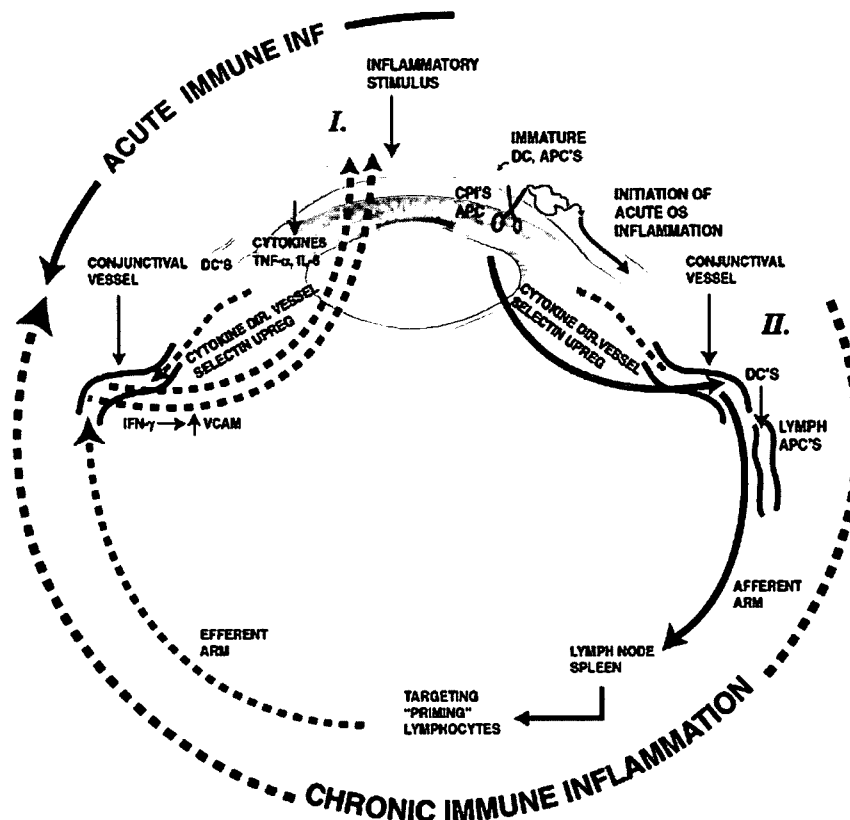


Figure 1. Hypothesis of the mechanism of acute and chronic immune inflammation.

I. Inflammatory stimuli (microbial antigens, trauma, UV light, hyperosmolar stress) initiate acute immune inflammation by stimulating production and release of inflammatory cytokines (eg, IL-1, TNF- α , and IL-6) by the ocular surface epithelial cells, which activate immature antigen presenting cells (APCs) and increased expression of adhesion molecules (eg, ICAM 1) and selectins by the conjunctival vascular endothelium, which facilitates recruitment of inflammatory cells to the ocular surface.

II. Chronic immune inflammation, which involves procurement and processing of antigens by ocular APCs that migrate to the regional lymph nodes and spleen via conjunctival lymphatics and veins, respectively, and prime naive T-cells. Primed CD4 T-cells travel to the conjunctiva where they adhere to activated vascular endothelium and enter the tissue through diapedesis. Cytokines produced by activated T-cells, such as IFN- γ , amplify the immune response by increasing adhesion molecules (eg, VCAM) expression by conjunctival blood vessels.

APCs = antigen presenting cells; CPIs = corneal proteases; DC = dendritic cell; TNF- α = tumor necrosis factor alpha; IL-6 = interleukin 6; IFN- γ = interferon gamma. (Reprinted from McDermott AM et al. Pathways of corneal and ocular surface inflammation: a perspective from the Cullen Symposium. *Ocul Surf* 2005;3(4):S131-S138.)

閉鎖前のレベルまで回復させる自己調節機構があるようであり、DE患者ではこの機構が欠如していると見られる¹⁵⁰。したがって、周辺洞組織(cavernous body)の血管への涙液成分吸収^{151,152}は涙液産生のシグナルを提供しており、涙液が不足している場合そのシグナルが途絶える可能性があるとして示唆される。鼻涙管上皮および血管におけるフィードバックシステム、ならびにそれらとオキュラーサーフェス系との関係を特性化するための研究が必要である。

B. in vitro／動物モデル

1995年ワークショップの報告ではSSのマウスモデルが特定され、このマウスではアンドロゲンによって涙腺の炎症が低減したことが示された。

1995年の報告以降、マイクロアレイ解析を用いた試験が行われ、マウスにおいて急性角膜損傷後に涙腺遺伝子発現の劇的な変化が起こることが示されている。SSのマウスモデルにおいて、サイトカインおよびケモカインが特定されており、

コリン作用性の変化および神経伝達物質放出の変化も特定されている。SSのNFSマウスモデルにおいて α -フォドリンが自己抗原として特定され、SSのNODマウスモデルにおいてはICA69が自己抗原として特定されている。ムスカリン様受容体はラットモデルにおけるSSの自己抗原である。また、鼻涙管は標識されたコルチゾールを吸収できることが実証されており、鼻涙管内で涙液成分の吸収が起り得ることを示唆している(表9)。

ドライアイの動物モデルの妥当性を確認するためには、ヒトとマウス双方における涙腺のトランスクリプトームおよびプロテオームの特性化および比較を行うことが重要であると考えられる。正常マウスとDEマウスの涙腺のプロテオームを比較することも有益である可能性がある。また、老

齢のマウスモデルやラットモデルにおいて発生する涙腺分泌の減少は、どのシグナル経路が変化することによって起こるのかを特定することも重要である。動物モデルにおいて、涙腺の機能不全における筋上皮細胞の役割は未だ特定されていない。自家リンパ球ウサギモデルを使用し、再循環の欠陥による潜在的抗原への曝露がSSを発症させるのかを判断することが有用と考えられる。涙腺における自己免疫疾患の誘発に用いられる細胞機構の特定にも、自家リンパ球ウサギモデルを使用することができる。またこのモデルは、タンパク質分泌の開口分泌プロセスが涙腺機能不全の標的であるか否かを判断することや、レーザーキャプチャマイクロダイセクションによって涙腺機能不全における涙腺管細胞の役割を特定する目的でも使用可能である。

鼻涙管については、鼻涙管細胞に関する情報が不足しており、鼻涙管上皮の細胞株は現在のところ利用できるようになっていない。動物モデルにおいて解明されていない疑問には、ドライアイモデルでは鼻涙管周囲の洞組織の血管への涙液成分吸収が変化または停止しているのか、また鼻

Table 7. Information matrix: human lacrimal gland/nasolacrimal duct

	KCS	SS	GVHD	Aging	Refs
Lacrimal Gland					
Inflammatory infiltrate		✓	✓		107, 108, 119, 120
Shared autoantigens, lacrimal and salivary gland		✓			115
↑ FAS-FAS ligand, IL-1 β , IL-6, IFN- γ , VCAM-1, ICAM-1, Infiltrating lymphocytes, apoptosis		✓			121-123
Viral etiology of hepatitis C, HIV, Epstein Barr	✓	✓			131-135
Autoantibodies to M3 muscarinic acetylcholine receptors		✓			136
Correlation: Serum autoantibody levels to Schirmer with nasal stimulation and rose bengal/ fluorescein staining		✓			137
↑ MUCs 4, 5AC & 5B in human lacrimal gland (4 cadavers with dry eye)				✓	138
↓ Innervation in lacrimal glands	✓	✓			139
↑ Fibrosis				✓	140
Nasolacrimal Ducts (NLD)					
Occluding nasolac. syst. (punctum plugs, etc.) improves oc. surf. DE	✓	✓			>100 refs.
DE & nasolac diseases occur frequently in middle to advanced-age women	✓	✓			141

涙管へ排出された涙液はどのようなのか、といったものが含まれる。

VIII. マイボーム腺

A. ヒト疾患

1995年ワークショップ報告は、DEにおけるマイボーム腺の脂質減少および/または変化、ならびに腺房および細管の形態異常について立証した。

1995年報告以降の新たなエビデンスは、加齢期にある人、抗アンドロゲン治療を受けている患者、および/または完全型アンドロゲン不応症候群(アンドロゲン欠乏症)の女性における管上皮の角質化、開口部の化生、およびマイボーム腺分泌物の質の低下を特定している。SSの女性における栄養摂取(オメガ3脂肪酸、ビタミンB6、ビタミンDなど)とマイボーム腺分泌物の極性脂質プロファイルとの間に相関関係があることが示されている。マイボーム腺疾患は、全ドライアイ患者の60%超において寄与因子となっている可能性があるという判断がなされている(表10)。

Table 8. Information matrix: human accessory lacrimal gland (not DE relevant)

	Refs.
Acinar structure similar in accessory and main glands	142, 143
Secretory immune system of accessory and main gland similar	142, 144, 145
Innervation of accessory and main gland similar	146, 147
Protein secretion and signaling pathways similar in accessory and main glands	145, 148, 149

Table 9. Information matrix: animal lacrimal gland/nasolacrimal duct

	In Vitro	Rabbit	Mouse	Rat	Dog	Refs
Lacrimal Gland:						
Coculture of lacrimal acinar cells/lymphocytes activates lymphocytes and cause inflammation in host lacrimal gland	Lacrimal gland	✓				153-157
↑ Lymphocytic infiltration, CD4, CD8; ↑ Fas, Fas-Ligand & cytokine			MRL/lpr mouse NOD mouse model of SS			158-166
Androgens ↓ inflammation, are immunosuppressive & decrease androgen receptors			MRL/Mp-lpr/ lpr mice; NZB/NZW F1 Mouse	Exp. autoimmune dacryoadenitis	Dog DE	161, 167-176
Lacrimal gland autoantigen or extract causes lymphocytic infiltration in lacrimal gland			Mouse in vivo	Rat in vivo		172, 173, 177, 178
Cholinergic function altered Sjögren's syndrome ICA69 is autoantigen			NOD mouse model of SS			179, 180
Lymphocytic infiltration blocks lacrimal gland secretion by preventing nerve release of neurotransmitters in Sjögren's syndrome			MRL/lpr mouse model of SS			181
α-fodrin is an autoantigen for the lacrimal gland and causes Sjögren's syndrome			NFS Mouse model of SS			182
↑ vulnerability to herpes infection				Cells of female lacrimal gland		174
Δ Lacrimal gland gene express. in corneal injury			Normal mouse			183
Nasolacrimal duct (NLD):						
³ H-cortisol incorporated from NLDs into rabbit blood		Absorpt. of lipophilic substances fr. tear fluid by epi. of NLDs		No absorption of lipophilic substance from tears by epi. of NLDs		184, 185
Anatomy useful for investigating NLDs		Comparative studies			Comparative studies	184-186
↓ Secretion ↓ Innervation ↑ Lipofusci			Aging model			187

ヒトのドライアイの涙液機能不全におけるマイボーム腺の役割については、未だ情報が不足している。一次性および二次性のマイボーム腺疾患 (MGD) において、管の過角質化は MGD の共通因子であり、MGD につながる主要事象であるという仮説 (新説ではない) に基づき、マイボーム腺管の角質化に影響を及ぼしている因子をさらに探究するべきである。

ウサギにおけるエピネフリン毒性、および恐らくそれより関連性の高いヒトにおけるレチノイド毒性に関する文献から、何らかのヒントを引き出せる可能性がある。また、結膜炎 (アレルギー性、慢性など) または SS ドライアイが MGD と関連していることを示唆し、メディエーター (炎症性またはそれ以外) が結膜を通してマイボーム腺および管に移動する可能性を示唆する、不十分なが興味深い文献からもヒントを得られる可能性がある。

研究アプローチには、以下が含まれると考えられる:

1) 複数の上皮における角質化プロセスに関する文献のレビュー

2) レチノイドの作用機構のレビュー、ならびに粘膜、移行上皮 (マイボーム腺管上皮など)、および皮膚における角質化に関わる遺伝子によって調節されているプロセスのレビュー

3) 角質化プロセスに関し、レチノイドの制御下にあるシグナル伝達経路とアドレナリン (特に α アドレナリン) の制御下にある経路の相互作用が起こり得るポイントの比較レビュー

4) 細胞レベルにおける角質化の組織化学および電子組織化学、角質化マーカーへの注目

5) 抗_瘡レチノイド化合物の作用を阻害または逆転する能力を持つレチノイドやその他の化合物の探究

6) 緑内障用のアドレナリン様作用薬による治療を受けた眼、特に作用薬が片眼だけに使用された場合における MGD の相対的発症頻度に関する臨床試験

涙液層が機能するのに十分な油層を供給するために必要な最低限の腺の数、およびマイボーム腺の喪失または形態異常

Table 10. Information matrix: human meibomian gland

	KCS	Chr Bleph	MGD	NSS	SS	Androgen Deficiency	Aging	Cont Lens	Refs
Meibomian gland loss/ obstruction/distortion decreased secretions		✓	✓	✓18.5%	✓60%		✓	✓	6, 188-195
Δ Lipid profiles						✓	✓	✓	36, 196-198
Keratinization, orifice metaplasia						✓	✓		5, 10
Melting pt. of lipid 3° higher than normal			✓						199
Bacterial strains associated with Chr Bleph		✓							200
↑ Fluorescein, rose bengal			✓						195
Δ Lipid layer; ↑ Thickness	✓					✓	✓	✓	36, 197, 198, 201, 202

につながる分子機構について知る必要がある。油層がどのように水層と結合しているのか、またDEではこの結合が変化するかを特定することは、涙液層の安定性におけるリポカリンおよびその他の脂質キャリアの役割を明らかにすることと同様重要である。マイボーム腺分泌物に含まれる重要脂質種のモル比がDEの発症に伴って変化するかを判断するために、最新の分析技術、特に液体クロマトグラフィー／質量分析を用いて、正常被験者およびDE患者のマイボーム腺分泌物の包括的な定性的評価および定量的評価を行う必要がある。正常被験者から採取したマイボーム腺分泌物の脂質組成を模倣し同様の生物物理学的特性を持つ人工的な涙液層油層モデルの作成は有用であろう。マイボーム腺閉鎖の因果関係に関しては、マイボーム腺の閉鎖によって必ずしも霰粒腫が形成されないのはなぜか、などの疑問がある。

加えて、マイボーム腺の機能における年齢関連の変化や、マイボーム腺閉鎖と栄養の関係についても、さらに詳しく知る必要がある。眼瞼およびオキュラーサーフェスの潤滑性における脂質の役割を明確化することが必要である。MGDにおいて lid wiper および lid wiper epitheliopathy が何らかの役割を果たしているのか。

B. in vitro / 動物モデル

1995年ワークショップの時点では、エビネフリンウサギモデルにおける管上皮の角質化を除き、MGDの動物モデルについては比較的情報が少なかった。その後、新たなモデルおよび発見事項により、ヒトにおいてマイボーム腺機能不全と関連するアンドロゲン欠乏症がマイボーム腺分泌物の脂質プロ

ファイルを変化させ、涙液層の不安定化および蒸散による涙液消失型ドライアイを引き起こすという知識が得られた。マウスおよびウサギにおけるアンドロゲン欠乏症は、マイボーム腺における脂質プロファイルおよび遺伝子発現の変化と関連する(表11)。

未だ多くの疑問が解明されておらず、さまざまな形態のDEおよび涙液機能不全の機構におけるマイボーム腺の役割を特定するために、モデル系を用いた基礎研究を行う必要がある。最も重要な事項として、油層の構造および組成、ならびに実験的MGDにおける油層の変化を特定する必要がある。マイボーム腺分泌物のどの成分が実際に涙液層に広がるのか、また油の融点および発現性の有意な変化を引き起こすのに必要な組成変化は何かを特定することが必要である。最後に、油層の構造およびMGDにおける油層の変化を理解する必要がある。

IX. ドライアイ病変の基礎となる機構

当グループは、これまでの報告において蓄積された情報に由来するデータに基づき、ドライアイの基礎となる基本機構を定義するには情報が不十分であるが、その機構に関する仮説を前進させる可能性はあると判断した。エビデンスはドライアイが多因子性であることを示唆している。年齢、ホルモン状態、遺伝的特徴、性別、免疫状態、神経支配の状態、栄養、病原体、および環境的ストレスといった因子によって、オキュラーサーフェス系の成分の細胞・分子構造／機能は変化する。オキュラーサーフェス系 (Ocular Surface System) という用語および概念は、2006年5月フロリダ州マイアミで行われたDEWS会議での総会合意によって採用された。

Table 11. Information matrix: animal meibomian gland

	Rabbit	Mouse	Hamster	Refs
↓ MG, Conj. erythema	RA-MGD model	-/- EDA	RA-MGD model	102, 203, 204
↑ Ductal keratinization	MGD/epinephrine model			205
↑ Sterols and ceramides	MGD/epinephrine model			206
Atrophic MG with ocular surface damage		-/- ACAT-1		207
↓ Androgens				
Δs Lipids, gene expression in meibomian gland	castrated male model	castrated male model		208-210

「オキュラーサーフェス系」は、「神経支配による上皮の連続性および内分泌系・免疫系により機能的な器官系として連結された、角膜、結膜、涙腺、副涙腺、鼻涙管、およびマイボーム腺の表面が湿性の腺上皮、ならびにその表層側および基底のマトリックス」と定義されている(詳しい説明はGipson, 2007211を参照)。オキュラーサーフェス系には眼瞼の一部も含まれる。オキュラーサーフェス系という単位を記述する理論的根拠は複数ある。第一に、オキュラーサーフェス系の主要機能は、角膜(オキュラーサーフェス)に平滑な屈折面を提供し、その面を保護および維持することである。したがって、オキュラーサーフェス系という名称は、オキュラーサーフェスにおけるその主要機能と結び付いている。第二に、オキュラーサーフェスの上皮は全て連続しており、表面の外胚葉から発生したものである。角膜上皮と結膜上皮は、管上皮を通して涙腺、腺上皮をはじめ、副涙腺、マイボーム腺、および鼻涙管系ともつながっている。これらの腺系は、本質的にオキュラーサーフェス上皮が陥入し分化したものである。第三に、これらの上皮のどの部位も涙液層の成分を産生する。一連の上皮の各種領域の機能は、神経系、内分泌系、免疫系、および血管系によって統合されており、結合組織と局所細胞によって維持されている。最後に、ドライアイ疾患はオキュラーサーフェスに影響を及ぼし、オキュラーサーフェスにおいて検出される。

*オキュラーサーフェス系という用語は、以前Stern、Pflugfelder、およびBeuerman²¹²⁻²¹⁵によって説明された涙液機能単位(Lacrimal Functional Unit)をさらに精密にしたものであり、この補遺の他稿(第1章:定義と分類)にて詳しく取り上げている²¹⁶。オキュラーサーフェス系またはその分泌物のひとつまたは複数の構成要素の変化は、涙液層または角膜上皮の表面組成(涙液の浸透圧や量など)の変化を引き起こし、乾燥および上皮損傷に対する感受性(色素浸透度によって証明)につながる。上皮損傷は炎症性メディエーターの放出につながる。それに伴う炎症は、オキュラーサーフェス系の慢性的な調節解除によって、さらに損傷を拡大、持続させる。

REFERENCES

- Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21:221-2
- Gilbard JP, Farris RL, Santamaria J 2nd. Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1978;96:677-81
- Farris RL, Gilbard JP, Stuchell RN, Mandell UD. Diagnostic tests in keratoconjunctivitis sicca. *CLAO J* 1983;9:23-8
- Nichols JJ, Sinnott, LT. Tear film, contact lens, and patient-related factors associated with contact lens-related dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1319-28
- Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, et al. Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4874-82
- Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, et al. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. *Cornea* 1991;10:277-285
- Tsubota, K and Yamada, M. Tear evaporation from the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2942-50
- Mathers WD, Daley TE. Tear flow and evaporation in patients with and without dry eye. *Ophthalmology* 1996;103:664-9
- Goto E, Endo K, Suzuki A, et al. Tear evaporation dynamics in normal subjects and subjects with obstructive meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:533-9
- Cermak JM, Krenzer KL, Sullivan RM, et al. Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomian gland and

- ocular surface? *Cornea* 2003;22:516-21
- Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. Tear meniscus measurement in the diagnosis of dry eye. *Curr Eye Res* 1996;15:653-61
- Kallarackal GU, Ansari EA, Amos N, et al. A comparative study to assess the clinical use of fluorescein meniscus time (FMT) with tear break up time (TBUT) and Schirmer's tests (ST) in the diagnosis of dry eyes. *Eye* 2002;16:594-600
- Savini G, Barboni P, Zanini M. Tear meniscus evaluation by optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2006;37:112-8
- Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optom Vis Sci* 1997;74:8-13
- Craig JP, Singh I, Tomlinson A, et al. The role of tear physiology in ocular surface temperature. *Eye* 2000;14 (Pt 4):635-41
- Tiffany JM, Winter N, Bliss G. Tear film stability and tear surface tension. *Curr Eye Res* 1989;8:507-15
- Nagyova, B, Tiffany JM. Components responsible for the surface tension of human tears. *Curr Eye Res* 1999;19:4-11.
- Glasson MJ, Stapleton F, Keay L, et al. Differences in clinical parameters and tear film of tolerant and intolerant contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:5116-24
- Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4753-61
- Yamada M, Mochizuki H, Kawai M, et al. Decreased tear lipocalin concentration in patients with meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol* 2005;89:803-5
- Dohlman CH, Friend J, Kalevar V, et al. The glycoprotein (mucus) content of tears from normals and dry eye patients. *Exp Eye Res* 1976;22:359-65
- Argueso P, Baram M, Spurr-Michaud S, et al. Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of patients with Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1004-11
- Zhao H, Jumblatt JE, Wood TO, Jumblatt MM. Quantification of MUC5A Cprotein in human tears. *Cornea* 2001;20:873-7
- Goto E, Tseng SC. Differentiation of lipid tear deficiency dry eye by kinetic analysis of tear interference images. *Arch Ophthalmol* 2003;121:173-80
- Danjo Y, Hamano T. Observation of precorneal tear film in patients with Sjogren's syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73:501-5
- Shine WE, McCulley JP. Keratoconjunctivitis sicca associated with meibomian secretion polar lipid abnormality. *Arch Ophthalmol* 1998;116:849-52
- Grus FH, Sabuncuo P, Herber S, Augustin AJ. Analysis of tear protein patterns for the diagnosis of dry eye. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:1213-6
- Ohashi Y, Ishida R, Kojima T, et al. Abnormal protein profiles in tears with dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2003;136:291-9
- Virtanen T, Konttinen YT, Harkonen M, Tervo T. Tear fluid plasmin activity of dry eye patients with Sjogren's syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:137-41
- Afonso AA, Sobrin L, Monroy DC, et al. Tear fluid gelatinase B activity correlates with IL-1alpha concentration and fluorescein clearance in ocular rosacea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2506-12
- Sobrin L, Liu A, Monroy DC, et al. Regulation of MMP-9 activity in human tear fluid and corneal epithelial culture supernatant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1703-9
- Grus FH, Podust VN, Bruns K, et al. SELDI-TOF-MS ProteinChip array profiling of tears from patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46: 863-76
- Danjo Y, Lee M, Horimoto K, Hamano T. Ocular surface damage and tear lactoferrin in dry eye syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994;72:433-7
- Koo BS, Lee DY, Ha HS, et al. Comparative analysis of the tear protein expression in blepharitis patients using two-dimensional electrophoresis. *J Proteome Res* 2005;4:719-24
- Seal DV. The effect of aging and disease on tear constituents. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1985;104 (Pt 4):355-62
- Glasson, M, Stapleton F, Willcox M. Lipid, lipase and lipocalin differences between tolerant and intolerant contact lens wearers. *Curr Eye Res* 2002;25:227-35
- Aho VV, Nevalainen TJ, Paavilainen V, Saari KM. Group IIA phospholipase A2 content of tears in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002 Jul;240(7):521-3
- Tishler M, Yaron I, Geyer O, et al. Elevated tear interleukin-6 levels in patients with Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1998;105:2327-9
- Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, et al. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjogren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999;19:201-11
- Solomon A, Dursun D, Liu Z, et al. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye

- disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2283-92
41. Molloy MP, Bolis S, Herbert BR, et al. Establishment of the human reflex tear 2D-PAGE reference map: a first step towards the diagnosis of disease. *Electrophoresis* 1997;18: 2811-5
 42. Tsai PS, Evans JE, Green KM, et al. Proteomic analysis of human meibomian gland secretions. *Br J Ophthalmol* 2006;90:372-7
 43. Mulvenna I, Stapleton F, Hains PG, et al. Low molecular weight analysis of tears using matrix assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *Clin Experiment Ophthalmol* 2000;28:205-7
 44. Fung K, Morris C, Duncan M. Mass spectrometric techniques applied to the analysis of human tears: a focus on the peptide and protein constituents. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(PtA):601-5
 45. Ham BM, Jacob JT, Keese MM, Cole RB. Identification, quantification and comparison of major non-polar lipids in normal and dry eye tear lipidomes by electrospray tandem mass spectrometry. *J Mass Spectrom* 2004;39:1321-36
 46. Gipson IK, Spurr-Michaud SJ, Argueso P, et al. Mucin gene expression in immortalized human corneal-limbal and conjunctival epithelial cell lines. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2496-506
 47. Robertson DM, Li L, Fisher S, et al. Characterization of growth and differentiation in a telomerase-immortalized human corneal epithelial cell line. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:470-8
 48. Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG. Tear film and ocular surface changes after closure of the meibomian gland orifices in the rabbit. *Ophthalmology* 1989;96:1180-6
 49. Stewart P, Chen Z, Farley W, et al. Effect of experimental dry eye on tear sodium concentration in the mouse. *Eye Contact Lens* 2005;31:175-8
 50. Gilbard JP, Rossi SR, Gray KL, et al. Tear film osmolarity and ocular surface disease in two rabbit models for keratoconjunctivitis sicca. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:374-8
 51. Nagelhout TJ, Gamache DA, Roberts L, et al. Preservation of tear film integrity and inhibition of corneal injury by dexamethasone in a rabbit model of lacrimal gland inflammation-induced dry eye. *J Ocul Pharmacol Ther* 2005;21:139-48
 52. Salvatore MF, Pedroza L, Beuerman RW. Denervation of rabbit lacrimal gland increases levels of transferrin and unidentified tear proteins of 44 and 36 kDa. *Curr Eye Res* 1999;18:455-66
 53. Song XJ, Li DQ, Farley W, et al. Neurturin-deficient mice develop dry eye and keratoconjunctivitis sicca. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4223-9
 54. Poon AC, Geerling G, Dart JK, et al. Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1188-97
 55. Ralph RA. Conjunctival goblet cell density in normal subjects and in dry eye syndromes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1975;14:299-302
 56. Nelson JD, Havener VR, Cameron JD. Cellulose acetate impressions of the ocular surface. Dry eye states. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1869-72
 57. Pflugfelder SC, Tseng SC, Yoshino K, et al. Correlation of goblet cell density and mucosal epithelial membrane mucin expression with rose bengal staining in patients with ocular irritation. *Ophthalmology* 1997;104:223-35
 58. Blodi BA, Byrne KA, Tabbara KF. Goblet cell population among patients with inactive trachoma. *Int Ophthalmol* 1988;12:41-5
 59. Sommer A. Treatment of corneal xerophthalmia with topical retinoic acid. *Am J Ophthalmol* 1983;95:349-52
 60. Lievens CW, Connor CG, Murphy H. Comparing goblet cell densities in patients wearing disposable hydrogel contact lenses versus silicone hydrogel contact lenses in an extended-wear modality. *Eye Contact Lens* 2003;29:241-4
 61. Albiets JM, McLennan SG, Lenton LM. Ocular surface management of photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2003;19:636-44
 62. Versura P, Maltarello MC, Cellini M, et al. Detection of mucus glycoconjugates in human conjunctiva by using the lectin-colloidal gold technique in TEM. II. A quantitative study in dry-eye patients. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1986;64:451-5
 63. Garcher C, Bron AJ, Baudouin C, et al. CA 19-9 ELISA test: a new method for studying mucus changes in tears. *Br J Ophthalmol* 1998;82:88-90
 64. Versura P, Maltarello MC, Cellini M, et al. Detection of mucus glycoconjugates in human conjunctiva by using the lectin-colloidal gold technique in TEM. III. A quantitative study in asymptomatic contact lens wearers. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1987;65:661-7
 65. Hayashi Y, Kao WW, Kohno N, et al. Expression patterns of sialylated epitope recognized by KL-6 monoclonal antibody in ocular surface epithelium of normals and dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2212-7
 66. Argueso P, Tisdale A, Mandel U, et al. The cell-layer- and cell-type-specific distribution of GalNAc-transferases in the ocular surface epithelia is altered during keratinization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:86-92
 67. Danjo Y, Watanabe H, Tisdale AS, et al. Alteration of mucin in human conjunctival epithelia in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:2602-9
 68. Koufakos DI, Karabatsas CH, Sakkas LI, et al. Conjunctival surface changes in patients with Sjogren's syndrome: a transmission electron microscopy study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:541-4
 69. Albiets J, Sanfilippo P, Troutbeck R, Lenton LM. Management of filamentary keratitis associated with aqueous-deficient dry eye. *Optom Vis Sci* 2003;80:420-30
 70. Murube J, Rivas L. Biopsy of the conjunctiva in dry eye patients establishes a correlation between squamous metaplasia and dry eye clinical severity. *Eur J Ophthalmol* 2003;13:246-56
 71. Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Arch Ophthalmol* 2002;120:330-7
 72. Meller D. The fine structure of chromatin alterations in conjunctival epithelial cells in keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 1999;18:225-32
 73. Albiets JM, Bruce AS. The conjunctival epithelium in dry eye subtypes: effect of preserved and non-preserved topical treatments. *Curr Eye Res* 2001;22:8-18
 74. Bjerrum KB. Snake-like chromatin in conjunctival cells of normal elderly persons and of patients with primary Sjogren's syndrome and other connective tissue diseases. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73:33-6
 75. Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1356-63
 76. Benitez del Castillo JM, Wasfy MA, Fernandez C, Garcia-Sanchez J. An in vivo confocal masked study on corneal epithelium and subbasal nerves in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3030-5
 77. Xu KP, Yagi Y, Tsubota K. Decrease in corneal sensitivity and change in tear function in dry eye. *Cornea* 1996;15:235-9
 78. Horwath-Winter J, Vidic B, Schantzer G, Schmut O. Early changes in corneal sensation, ocular surface integrity, and tear-film function after laser-assisted subepithelial keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:2316-21
 79. Hovanesian JA, Shah SS, Maloney RK. Symptoms of dry eye and recurrent erosion syndrome after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:577-84
 80. Wilson SE. Laser in situ keratomileusis-induced (presumed) neurotrophic epitheliopathy. *Ophthalmology* 2001;108:1082-7
 81. Scott IU, Flynn HW Jr, Feuer W, et al. Endophthalmitis associated with microbial keratitis. *Ophthalmology* 1996;103:1864-70
 82. Kawasaki S, Kawamoto S, Yokoi N, et al. Up-regulated gene expression in the conjunctival epithelium of patients with Sjogren's syndrome. *Exp Eye Res* 2003;77:17-26
 83. Nakamura T, Nishida K, Dota A, et al. Elevated expression of transglutaminase 1 and keratinization-related proteins in conjunctiva in severe ocular surface disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:549-56
 84. Nakamura T, Nishida K, Dota A, Kinoshita S. Changes in conjunctival clusterin expression in severe ocular surface disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1702-7
 85. Narayanan S, Miller WL, McDermott AM. Conjunctival cytokine expression in symptomatic moderate dry eye subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2445-50
 86. Argueso P, Tisdale A, Spurr-Michaud S, et al. Mucin characteristics of human corneal-limbal epithelial cells that exclude the rose bengal anionic dye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:113-9
 87. Hatchell DL, Sommer A. Detection of ocular surface abnormalities in experimental vitamin A deficiency. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1389-93
 88. Gilbard JP, Rossi SR. Tear film and ocular surface changes in a rabbit model of neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* 1990;97:308-12
 89. Tei M, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Gipson IK. Vitamin A deficiency alters the expression of mucin genes by the rat ocular surface epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:82-8
 90. Dursun D, Wang M, Monroy D, et al. A mouse model of keratoconjunctivitis sicca. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:632-8
 91. Ueta M, Hamuro A, Yamamoto M, et al. Spontaneous ocular surface inflammation and goblet cell disappearance in I kappa B zeta gene-disrupted mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:579-88
 92. Corfield AP, Donapaty SR, Carrington SD, et al. Identification of 9-O-acetyl-N-acetylneuraminic acid in normal canine pre-ocular tear film secreted mucins and its depletion in keratoconjunctivitis sicca. *Glycoconj J* 2005;22:409-16
 93. Tsubota K, Goto E, Fujita H, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83:390-5
 94. Hori Y, Spurr-Michaud S, Russo CL, et al. Differential regulation of mem-

- brane-associated mucins in the human ocular surface epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:114-22
95. Tseng SC, Hatchell D, Tierney N, et al. Expression of specific keratin markers by rabbit corneal, conjunctival, and esophageal epithelia during vitamin A deficiency. *J Cell Biol* 1984;99:2279-86
 96. Gao J, Schwalb TA, Addeo JV, et al. The role of apoptosis in the pathogenesis of canine keratoconjunctivitis sicca: the effect of topical Cyclosporin A therapy. *Cornea* 1998;17:654-63
 97. Toshino A, Shiraiishi A, Zhang W, et al. Expression of keratinocyte transglutaminase in *Cornea* of vitamin A-deficient rats. *Curr Eye Res* 2005;30:731-9
 98. Yeh S, Song XJ, Farley W, et al. Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:124-9
 99. Luo L, Li DQ, Doshi A, et al. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4293-301
 100. Li DQ, Chen Z, Song XJ, et al. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4302-11
 101. Li DQ, Luo L, Chen Z, et al. JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1beta, TNF-alpha and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2006;82:588-96
 102. Cui CY, Smith JA, Schlessinger D, Chan CC. X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia disruption yields a mouse model for ocular surface disease and resultant blindness. *Am J Pathol* 2005;167:89-95
 103. Rojas B, Cunha R, Zafirakis P, et al. Cell populations and adhesion molecules expression in conjunctiva before and after bone marrow transplantation. *Exp Eye Res* 2005;81:313-25
 104. Raphael M, Bellefgh S, Piette JC, et al. Conjunctival biopsy in Sjogren's syndrome: Correlations between histological and immunohistochemical features. *Histopathology* 1988;13:191-202
 105. Stern ME, Gao J, Schwalb TA, et al. Conjunctival T-cell subpopulations in Sjogren's and non-Sjogren's patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2609-14
 106. Pflugfelder SC, Huang AJ, Feuer W, et al. Conjunctival cytologic features of primary Sjogren's syndrome. *Ophthalmology* 1990;97:985-91
 107. Ogawa Y, Kuwana M, Yamazaki K, et al. Periductal area as the primary site for T-cell activation in lacrimal gland chronic graft-versus-host disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1888-96
 108. Ogawa Y, Yamazaki K, Kuwana M, et al. A significant role of stromal fibroblasts in rapidly progressive dry eye in patients with chronic GVHD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:111-9
 109. Gulati A, Sacchetti M, Bonini A, Dana MR. Chemokine receptor CCR5 expression in conjunctival epithelium of patients with dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2006;124:710-6
 110. Baudouin C, Liang H, Bremond-Gignac D, et al. CCR 4 and CCR 5 expression in conjunctival specimens as differential markers of T(H)1/T(H)2 in ocular surface disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:614-9
 111. Aronni S, Cortes M, Sacchetti M, et al. Upregulation of ICAM-1 expression in the conjunctiva of patients with chronic graft-versus-host disease. *Eur J Ophthalmol* 2006;16:17-23
 112. Tsubota K, Fujihara T, Saito K, Takeuchi T. Conjunctival epithelium expression of HLA-DR in dry eye patients. *Ophthalmologica* 1999;213:16-9
 113. Jones DT, Monroy D, Ji Z, et al. Sjogren's syndrome: cytokine and Epstein-Barr viral gene expression within the conjunctival epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3493-3504
 114. Ogawa Y, Kodama H, Kameyama K, et al. Donor fibroblast chimerism in the pathogenic fibrotic lesion of human chronic graft-versus-host disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4519-27
 115. Matsumoto I, Tsubota K, Satake Y, et al. Common T cell receptor clonotype in lacrimal glands and labial salivary glands from patients with Sjogren's syndrome. *J Clin Invest* 1996;97:1969-77
 116. Pepose JS, Akata RF, Pflugfelder SC, Voight W. Mononuclear cell phenotypes and immunoglobulin gene rearrangements in lacrimal gland biopsies from patients with Sjogren's syndrome. *Ophthalmology* 1990;97:1599-605
 117. Williamson J, Gibson AA, Wilson T, et al. Histology of the lacrimal gland in keratoconjunctivitis sicca. *Br J Ophthalmol* 1973;57:852-8
 118. Gao J, Morgan G, Tieu D, et al. ICAM-1 expression predisposes ocular tissues to immune-based inflammation in dry eye patients and Sjogren's syndrome-like MRL/lpr mice. *Exp Eye Res* 2004;78:823-35
 119. Sullivan D, et al. Aqueous tear deficiency in Sjogren's syndrome: Possible causes and potential treatment, in Pleyer U, et al (eds). *Oculodermal diseases—immunology of bullous oculo-muco-cutaneous disorders*. Buren, The Netherlands, Aeolus Press, 1997, pp 95-152
 120. Zoukhri D. Effect of inflammation on lacrimal gland function. *Exp Eye Res* 2006;82:885-98
 121. Tsubota K, Fujita H, Tsuzaka K, Takeuchi T. Quantitative analysis of lacrimal gland function, apoptotic figures, Fas and Fas ligand expression of lacrimal glands in dry eye patients. *Exp Eye Res* 2003;76:233-40
 122. Saito I, Terauchi K, Shimuta M, et al. Expression of cell adhesion molecules in the salivary and lacrimal glands of Sjogren's syndrome. *J Clin Lab Anal* 1993;7:180-7
 123. Ono M, Yoshino K, Tsubota K, Saito I. Subclass expression of IgA in lacrimal glands of patients with Sjogren's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:185-8
 124. Zhan H, Towler HM, Calder VL. The immunomodulatory role of human conjunctival epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3906-10
 125. Barabino S, Shen L, Chen L, et al. The controlled-environment chamber: a new mouse model of dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2766-71
 126. Niederhorn J, Stern ME, Pflugfelder SC, et al. Desiccating stress induces T cell-mediated Sjogren's syndrome-like lacrimal keratoconjunctivitis. *J Immunol* 2006;176:3950-57
 127. van Blokland SC, Versnel MA. Pathogenesis of Sjogren's syndrome: characteristics of different mouse models for autoimmune exocrinopathy. *Clin Immunol* 2002;103:111-24
 128. Hassan AS, Clouthier SG, Ferrara JL, et al. Lacrimal gland involvement in graft-versus-host disease: a murine model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2692-7
 129. Yang T, Zeng H, Zhang J, et al. MHC class II molecules, cathepsins, and La/SSB proteins in lacrimal acinar cell endomembranes. *Am J Physiol* 1999;277:C994-C1007
 130. McDermott A, Perez V, Huang AJ, et al. Pathways of corneal and ocular surface inflammation: A perspective from the Cullen Symposium. *Ocul Surf* 2005;3:S131-S138
 131. Lee-Wing MW, Hodge WG, Diaz-Mitoma F. Investigating a viral etiology for keratoconjunctivitis sicca among patients who are positive for human immunodeficiency virus. *Cornea* 1999;18:671-4
 132. Matoba AY. Ocular disease associated with Epstein-Barr virus infection. *Surv Ophthalmol* 1990;35:145-50
 133. Tsubota K, Fujishima H, Toda I, et al. Increased levels of Epstein-Barr virus DNA in lacrimal glands of Sjogren's syndrome patients. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73:425-30
 134. Zegans ME, Anninger W, Chapman C, Gordon SR. Ocular manifestations of hepatitis C virus infection. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13:423-7
 135. Merayo-Lloves J, Baltatzis S, Foster CS. Epstein-Barr virus dacryoadenitis resulting in keratoconjunctivitis sicca in a child. *Am J Ophthalmol* 2001;132:922-3
 136. Bacman S, Perez-Leiros C, Sterin-Borda L, et al. Autoantibodies against lacrimal gland M3 muscarinic acetylcholine receptors in patients with primary Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:151-6
 137. Tsubota K, Fujihara T, Takeuchi T. Soluble interleukin-2 receptors and serum autoantibodies in dry eye patients: correlation with lacrimal gland function. *Cornea* 1997;16:339-44
 138. Paulsen F, Langer G, Hoffman W, Berry M. Human lacrimal gland mucins. *Cell Tissue Res* 2004;316:167-77
 139. Rivas L, Murube J, Toledano A. [Innervation of the lachrymal gland in patients with primary Sjogren's syndrome. An immunohistopathological study]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2002;77:623-29
 140. Obata H, Yamamoto S, Horiuchi H, Machinami R. Histopathologic study of human lacrimal gland. Statistical analysis with special reference to aging. *Ophthalmology* 1995;102:678-86
 141. McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998;105:1114-9
 142. Gillette T, Allansmith MR, Greiner JV, Janusz M. Histologic and immunohistologic comparison of main and accessory lacrimal tissue. *Am J Ophthalmol* 1980;89:724-30
 143. Seifert P, Spitznas M, Koch F, Cusumano A. The architecture of human accessory lacrimal glands. *Ger J Ophthalmol* 1993;2:444-54
 144. Allansmith MR, Kajiyama G, Abelson MB, Simon MA. Plasma cell content of main and accessory lacrimal glands and conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 1976;82:819-26
 145. Hunt S, Spitznas M, Seifert P, Rauwolf M. Organ culture of human main and accessory lacrimal glands and their secretory behaviour. *Exp Eye Res* 1996;62:541-54
 146. Seifert P, Spitznas M. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) innervation of the human eyelid glands. *Exp Eye Res* 1999;68:685-92
 147. Esmaeli-Gutstein B, Hewlett BR, Harvey JT. Characterization of adrenergic receptors in the accessory lacrimal glands of the upper eyelid. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 1999;15:245-51
 148. Gillette TE, Greiner JV, Allansmith MR. Immunohistochemical localization of human tear lysozyme. *Arch Ophthalmol* 1981;99:298-300

149. Obata H, Horiuchi H, Dobashi Y, et al. Immunohistochemical localization of epidermal growth factor in human main and accessory lacrimal glands. *Jpn J Ophthalmol* 1993;37:113-21
150. Yen MT, Pflugfelder SC, Feuer WJ. The effect of punctal occlusion on tear production, tear clearance, and ocular surface sensation in normal subjects. *Am J Ophthalmol* 2001;131:314-23.
151. Ayub M, Thale AB, Hedderich J, et al. The cavernous body of the human efferent tear ducts contributes to regulation of tear outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4900-7
152. Paulsen FP, Thale AB, Hallman UJ, et al. The cavernous body of the human efferent tear ducts: function in tear outflow mechanism. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:965-70
153. Guo Z, Azzarolo AM, Schecter JE, et al. Lacrimal gland epithelial cells stimulate proliferation in autologous lymphocyte preparations. *Exp Eye Res* 2000;71:11-22
154. Guo Z, Song D, Azzarolo AM, et al. Autologous lacrimal-lymphoid mixed-cell reactions induce dacryoadenitis in rabbits. *Exp Eye Res* 2000;71:23-31
155. Zhu Z. Lacrimal histopathology and ocular surface disease in a rabbit model of autoimmune dacryoadenitis. *Cornea* 2003;22:25-32
156. Franklin R, McGee DW, Shepard KF. Lacrimal gland-directed B cell re-sponses. *J Immunol* 1985;135:95-99
157. Liu S, Zhou DH, Franklin RM. Lacrimal gland-derived lymphocyte proliferation potentiating factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:650-7
158. Jabs DA, Enger C, Prendergast RA. Murine models of Sjogren's syndrome. Evolution of the lacrimal gland inflammatory lesions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:371-80
159. Jabs DA, Prendergast RA, Rorer EM, et al. Cytokines in autoimmune lacrimal gland disease in MRL/MpJ mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2567-71
160. Akpek EK, Jabs DA, Gerard HC, et al. Chemokines in autoimmune lacrimal gland disease in MRL/MpJ mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:185-90
161. Sato EH, Ariga H, Sullivan DA. Impact of androgen therapy in Sjogren's syndrome: hormonal influence on lymphocyte populations and Ia expression in lacrimal glands of MRL/Mp-lpr/lpr mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2537-45
162. Rocha E, Wickham LA, Huang Z, et al. Presence and testosterone influence on the levels of anti- and pro-inflammatory cytokines in lacrimal tissues of a mouse model of Sjogren's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:485-91
163. Toda I, Wickham LA, Sullivan DA. Gender and androgen treatment influence the expression of proto-oncogenes and apoptotic factors in lacrimal and salivary tissues of MRL/lpr mice. *Clin Immunol Immunopathol* 1998;86:59-71
164. Toda I, Sullivan BD, Wickham LA, Sullivan DA. Gender- and androgen-related influence on the expression of proto-oncogene and apoptotic factor mRNAs in lacrimal glands of autoimmune and non-autoimmune mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999;71:49-61
165. Tornwall J, Lane TE, Fox RI, Fox HS. T cell attractant chemokine expression initiates lacrimal gland destruction in nonobese diabetic mice. *Lab Invest* 1999;79:1719-26
166. Robinson CP, Cornelius J, Bounous DE, et al. Characterization of the changing lymphocyte populations and cytokine expression in the exocrine tissues of autoimmune NOD mice. *Autoimmunity* 1998;27:29-44
167. Vendramini AC, Soo C, Sullivan DA. Testosterone-induced suppression of autoimmune disease in lacrimal tissue of a mouse model (NZB/NZW F1) of Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:3002-6
168. Sullivan DA, Edwards JA. Androgen stimulation of lacrimal gland function in mouse models of Sjogren's syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997;60:237-45
169. Ariga H, Edwards J, Sullivan DA. Androgen control of autoimmune expression in lacrimal glands of MRL/Mp-lpr/lpr mice. *Clin Immunol Immunopathol* 1989;53:499-508
170. Sato E, Sullivan D. Comparative influence of steroid hormones and immunosuppressive agents on autoimmune expression in lacrimal glands of a female mouse model of Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:2632-42
171. Rocha F, et al. Effect of androgen analogue treatment and androgen withdrawal on lacrimal gland inflammation in a mouse model (MRL/Mp-lpr/lpr) of Sjogren's syndrome. *Reg Immunol* 1994;6:270-7
172. Liu SH, Prendergast RA, Silverstein AM. Experimental autoimmune dacryoadenitis. I. Lacrimal gland disease in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987;28:270-5
173. Mizejewski G. Studies of autoimmune induction in the rat lacrimal gland. *Experientia* 1978;34:1093-5
174. Huang Z, Lambert RW, Wickham LA, Sullivan DA. Analysis of cytomegalovirus infection and replication in acinar epithelial cells of the rat lacrimal gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1174-86
175. Stern M. Ocular surface inflammation: a causative factor in dry eye. *J Rheumatol* 1997;50(Suppl):42
176. Gao J, Stern M. Modulators of apoptosis in the lacrimal gland of dry eye dogs. *J Rheumatol* 1997;50(Suppl):43
177. Liu SH, Zhou DH, Hess AD. Adoptive transfer of experimental autoimmune dacryoadenitis in susceptible and resistant mice. *Cell Immunol* 1993;150:311-20
178. Ono M, Rocha FJ, Sullivan DA. Immunocytochemical location and hormonal control of androgen receptors in lacrimal tissues of the fe-male MRL/Mp-lpr/lpr mouse model of Sjogren's syndrome. *Exp Eye Res* 1995;61:659-66
179. Yamamoto H, Sims NE, Maccauley SP, et al. Alterations in the secretory response of non-obese diabetic (NOD) mice to muscarinic receptor stimulation. *Clin Immunol Immunopathol* 1996;78:245-55
180. Winer S, Astsaturov I, Cheung R, et al. Primary Sjogren's syndrome and deficiency of ICA69. *Lancet* 2002;360:1063-9
181. Zoukhri D, Kublin CL. Impaired neurotransmitter release from lacrimal and salivary gland nerves of a murine model of Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:925-32
182. Haneji N, Nakamura T, Takio K, et al. Identification of alpha-fodrin as a candidate autoantigen in primary Sjogren's syndrome. *Science* 1997;276:604-7
183. Fang Y, Choi D, Searles RP, Mathers WD. A time course microarray study of gene expression in the mouse lacrimal gland after acute corneal trauma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:461-9
184. Paulsen FP, Foge M, Thale AB, et al. Animal model for the absorption of lipophilic substances from tear fluid by the epithelium of the nasolacrimal ducts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3137-43
185. Paulsen F, Thale AB, Mentlein R. What happens to tears inside the efferent lacrimal passage? An animal experimental study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:496-9
186. Hirt RA. Comparative anatomy of the canine efferent tear duct system with regard to mucin production. *Ann Anat Suppl* 2003;185:259-260
187. Rios JD, Horikawa Y, Chen LL, et al. Age-dependent alterations in mouse exorbital lacrimal gland structure, innervation and secretory response. *Exp Eye Res* 2005;80:477-91
188. Sullivan BD, Cermak JM, Sullivan RM, et al. Correlations between nutrient intake and the polar lipid profiles of meibomian gland secretions in women with Sjogren's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):441-7
189. Robin JB, Jester JV, Nobe J, et al. In vivo transillumination biomicroscopy and photography of meibomian gland dysfunction. A clinical study. *Ophthalmology* 1985;92:1423-6
190. Gutgesell VJ, Stern GA, Hood CI. Histopathology of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 1982;94:383-7
191. Matsuoka T. Video-meibographic observations of the meibomian gland. *Jpn J Clin Ophthalmol* 1996;50:351-4
192. Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ. Assessment of meibomian gland function in dry eye by meibometry. *Arch Ophthalmol* 1999;117:723-9
193. Hykin PG, Bron AJ. Age-related morphological changes in lid margin and meibomian gland anatomy. *Cornea* 1992;11:334-42
194. Shimazaki J, Goto E, Ono M, et al. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1998;105:1485-8
195. Shimazaki J, Sakata M, Tsuboto K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1266-70
196. Sullivan BD, Evans JE, Dana MR, Sullivan DA. Impact of androgen deficiency on the lipid profiles in human meibomian gland secretions. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):449-58
197. Sullivan BD, Evans JE, Krenzer KL, et al. Impact of antiandrogen treatment on the fatty acid profile of neutral lipids in human meibomian gland secretions. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4866-73
198. Sullivan BD, Evans JE, Cermak JM, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: effect on human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1689-99
199. Ong BL, Larke JR. Meibomian gland dysfunction: some clinical, biochemical and physical observations. *Ophthalmic Physiol Opt* 1990;10:144-8
200. Dougherty JM, McCulley JP. Bacterial lipases and chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:486-91
201. Isreb MA, Greiner VJ, Korb DR, et al. Correlation of lipid layer thickness measurements with fluorescein tear film break-up time and Schirmer's test. *Eye* 2003;17:79-83
202. Sullivan BD, Evans JE, Dana MR, Sullivan DA. Influence of aging on the polar and neutral lipid profiles in human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1286-92

203. Lambert RW, Smith RE. Pathogenesis of blepharoconjunctivitis complicating 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) therapy in a laboratory model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:1559-64
204. Lambert RW, Smith RE. Effects of 13-cis-retinoic acid on the hamster meibomian gland. *J Invest Dermatol* 1989;92:321-5
205. Jester JV, Nicolaidis N, Kiss-Palvolgyi I, Smith RE. Meibomian gland dysfunction. II. The role of keratinization in a rabbit model of MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:936-45
206. Nicolaidis N, Santos EC, Smith RE, Jester JV. Meibomian gland dysfunction. III. Meibomian gland lipids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:946-51
207. Yagyu H, Kitamine T, Osuga J, et al. Absence of ACAT-1 attenuates atherosclerosis but causes dry eye and cutaneous xanthomatosis in mice with congenital hyperlipidemia. *J Biol Chem* 2000;275:21324-30
208. Steagall R, Yamagami H, Wickham LA, Sullivan DA. Androgen control of gene expression in the rabbit meibomian gland. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):465-476
209. Sullivan DA, Sullivan BD, Ullman MD, et al. Androgen influence on the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3732-42
210. Schirra F, Suzuki T, Richards SM, et al. Androgen control of gene expression in the mouse meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:3666-75
211. Gipson IK. Friedenwald Lecture: The ocular surface: the challenge to enable and protect vision. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2007, in press)
212. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, et al. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998;17:584-9
213. Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five year review. *Cornea* 2000;19:644-9
214. Beuerman RW, Mircheff AK, Pflugfelder SC, Stern ME. The lacrimal functional unit, in Pflugfelder SC, Stern ME, Beuerman RW. Dry eye and the ocular surface—a unified approach. New York, Marcel Dekker, 2004
215. Stern ME, Gao J, Siemasko KF, et al. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* 2004;78:409-16
216. (No authors listed) Definition and classification of dry eye: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the 2007 Dry Eye Workshop. *Ocul Surf* 2007;5:75-92

DEWS Disclosures

Disclosures of financial/proprietary relationships of DEWS participants with companies with products or interests related to dry eye

STEERING COMMITTEE MEMBERS

Christophe Baudouin has received financial support from Alcon, Allergan, Pfizer, Santen, and Thea. He has been a consultant to Alcon, Allergan, Bausch & Lomb, Novagali, Pfizer, Santen, and Laboratoires Théa and is currently consulting for Allergan, Novartis, Pfizer and Novagali.

Anthony J. Bron has a personal financial interest in OcuSense. He has been a consultant to Acucela, Alcon, Novartis, OcuSense, Proctor and Gamble, Senju, and Takeda, and he has received gifts from Alcon, Allergan, and Takeda. Currently, Professor Bron is a consultant for Actelion, Acucela, Canfitte Novagali, OcuSense, Proctor and Gamble and Takeda. He receives meeting support from Alcon, and Allergan.

Murat Dogru has no proprietary interest in any company with products or interests related to dry eye.

Gary N. Foulks has received financial support from Alacrity, Allergan, Inspire, Lantibio, Novartis, and Otsuka and he has a personal financial interest in Inspire. He is, or has been, a consultant to Alacrity, Alcon, Alimera Sciences, Allergan, Bausch & Lomb, Fovea, Inspire, ISTA, Lantibio, Nascent, Novagali, Novartis, OcuSense, Otsuka, and Pfizer, Santen, Sarcode and XTL Biopharmaceuticals. He has received gifts from Alacrity, Alcon, Bausch & Lomb, Inspire, Otsuka, and Pfizer.

Ilene K. Gipson has received financial support from Alcon.

Michael A. Lemp has received financial support from Addition Technologies, Alcon, Allergan, Bausch & Lomb, Inspire, Novagali, Novartis, Pfizer, OcuSense, and Santen. He is a consultant for Otsuka Research Corp. and Fovea Pharmaceuticals. He has a personal financial interest in Inspire and OcuSense, and he is Chief Medical Officer of OcuSense.

J. Daniel Nelson has no proprietary interest in any company with products or interests related to dry eye. He is listed on a patent for dry eye that is held by the University of Illinois.

Kelly K. Nichols has a personal financial interest in Inspire, and she is a consultant to Alcon, Allergan, and Inspire.

Stephen C. Pflugfelder has received support from Allergan, and he is a consultant to Allergan. He is listed on two patents held by the University of Miami that relate to dry eye disease.

Debra A. Schaumberg has received financial support from DSM Pharmaceuticals, Daiichi, and Pfizer Consumer Healthcare, Inc. She has a personal financial interest in OcuSense, and she is a consultant to OcuSense.

Janine A. Smith is named on a patent held by the US government.

David A. Sullivan has received financial support from Allergan, and has served as a consultant to Allergan and Novartis. He is named as the inventor on patents for Sjogren Syndrome and Keratoconjunctivitis Sicca treatments held by the Schepens Eye Research Institute.

Alan Tomlinson has received financial support from Allergan, Renaissance Pharmaceuticals, and Pfizer. He has a personal financial interest in Bausch & Lomb.

Kazuo Tsubota has received financial support from Etech and Santen, and he is a consultant to Nidek and Rainbow. He is named on multiple patents both in the U.S. and Japan that relate to dry eye disease.

SUBCOMMITTEE MEMBERS

Mark Abelson is president of Ophthalmic Research Associates, a company that provides consulting and research services to many ophthalmic industries.

Julie Albietz has no proprietary interest in any company with products or interests related to dry eye.

Pablo Argüeso has received financial support from Alcon.

Penny Asbell serves as a Speaker Bureau consultant to Alcon, Allergan, Bausch & Lomb, Inspire, Novagali, Novartis, Otsuka, Pfizer, Santen, and Vistakon Pharma.

Jules Baum has no proprietary interest in any company with products or interests related to dry eye.

Carolyn Begley has received financial support from Alcon Research, Allergan, and Vistakon. She is a consultant to Alcon and Novartis.

Roger Beuerman has received financial support from Advanced Ocular Systems and Allergan, and he is a consultant to both companies.

Stefano Bonini has received financial support from Alcon, Allergan, Bausch & Lomb, Novartis, SIFI and SOOFT. He is a member of the Anabasis Society, SrL, which holds rights to a patent for the use of NGF as it relates to the treatment dry eye disease.

Igor Butovich has no proprietary interest in any company with products or interests related to dry eye.

Barbara Caffery has no proprietary interest in any company with products or interests related to dry eye.

Margarita Calonge is a consultant to Allergan.

Reza Dana has received financial support from Allergan, Biogen-Idec, and Johnson & Johnson. He is a consultant to Johnson & Johnson.

Darlene Dartt has received financial support from Johnson & Johnson and Otsuka. She is a consultant to Johnson & Johnson, and holds a patent with that company. She has received gifts from Johnson & Johnson and Alcon.

Desmond Fonn has received financial support from Advanced Medical Optics, Alcon, Allergan, Bausch & Lomb, Ciba Vision, CooperVision, and Johnson & Johnson Vision Care. He is a consultant to Ciba Vision, and he has received gifts from Ciba Vision and CooperVision.

Daniel Gamache is employed by Alcon and is named on many of its patents related to dry eye disease.

Gerd Geerling is a consultant to Pfizer Health

Care and Novartis Pharma. He holds a patent application for a dry eye product. The patent has not been assigned.

Eiki Goto has no proprietary interest in any company with products or interests related to dry eye.

Franz Grus has no proprietary interest in any company with products or interests related to dry eye.

Bryan Ham has no proprietary interest in any company with products or interests related to dry eye.

Marcia Jumblatt has no proprietary interest in any company with products or interests related to dry eye.

Shigeru Kinoshita has received financial support from Alcon Japan, Alblast Ltd, Otsuka, Senju, and Santen. He is a consultant to Advanced Medical Optics, Otsuka and Senju.

Donald Korb has a personal financial interest in Ocular Research of Boston and Kolis Scientific. He is an employee of and holds patents with both companies.

Friedrich Kruse has no proprietary interest in any company with products or interests related to dry eye.

Peter Laibson has no proprietary interest in any company with products or interests related to dry eye. He is on the Speakers Bureau for Bausch & Lomb.

James McCulley is a consultant for Alcon Laboratories.

Juan Murube has no proprietary interest in any company with products or interests related to dry eye disease.

Gary Novack owns and operates PharmaLogic, which provides editorial and consulting services to industry.

George Ousler is employed by Ophthalmic Research Associates, a company that provides consulting and research services to many ophthalmic industries.

Jerry Paugh's employing institution has received financial support from Alcon, Allergan, and Bausch & Lomb.

Friedrich Paulsen has no proprietary interest in any company with products or interests related to dry eye.

Ian E. Pearce has received support from Allergan, Pfizer, and Sequani, Ltd. He is a consultant to Pfizer, and he has received gifts from Pfizer.

Maurizio Rolando has received gifts from Alcon and Pfizer.

Oliver Schein has received financial support from Bausch & Lomb, Novartis, and he has received financial support from CIBA (inactive). He is a consultant to Bausch & Lomb.

Jun Shimazaki has no proprietary interest in any company with products or interests related to dry eye.

Michael Stern is employed by Allergan.

DEWSDISCLOSURES *continued*

Deborah Sweeney has no proprietary interest in any company with products or interests related to dry eye.

John Tiffany is a consultant to Pfizer Consumer Healthcare. He holds a patent for lipid-containing eyedrops (no longer active).

Ikuko Toda has no proprietary interest in any company with products or interests related to dry eye.

John Ubels has no proprietary interest in any company with products or interests related to dry eye. He is a consultant for Alcon Research, Ltd.

Hitoshi Watanabe has no proprietary interest in any company with products or interests related to dry eye.

Mark Willcox has received financial support from CIBA, Alcon, Allergan, Clearlab International Pte, and Ocular Sciences (CooperVision). He currently receives funding from Alcon, Allergan, Bausch & Lomb, and CIBA Vision.

Clive G. Wilson has received financial support from industries in the fields of gastroenterology and ocular drug delivery unrelated to dry eye. He is a consultant to Allergan (retinal drug delivery) and to GlaxoSmithKline (biopharmaceutics).

Norihiko Yokoi has no proprietary interest in any company with products or interests related to dry eye.

INDUSTRY LIAISON COMMITTEE

Fouad Amer is employed by Novartis.

Michael J. Brubaker is employed by Alcon.

Timothy Comstock is employed by Bausch & Lomb.

David Eveleth is employed by Pfizer.

William Florida formerly employed by Novartis.

Fulvio Foschini is employed by SOOFT.

Sherryl Frisch formerly employed by Pfizer, now Johnson & Johnson, McNeil Consumer Health Care Group

Jeff Gilbard is employed by Advanced Vision Research and is a consultant to that company.

Kate Kline is employed by Allergan.

Ami Shah formerly of Bausch & Lomb

Masatsugu Nakamura is employed by Santen.

Ian Vessey is employed by Novartis.

NON-MEMBER ATTENDEES

Piero Biondi is employed by SOOFT.

Elizabeth Fini is employed by Bascom-Palmer Eye Institute.

Sebastiano Giuffrida is employed by Bausch & Lomb.

Marco Marchetti is employed by SOOFT.

Becky Palchek is employed by Santen.

Christopher Paterson is employed by the University of Louisville.

Kevin Stanley formerly of Alcon Laboratories.

翻訳 財団法人 国際医学情報センター

発行者 TFOS & ドライアイ研究会

発行日 2008年3月31日

制作 株式会社 メディ・プロデュース

印刷 有限会社 フラットデザイン