

2021年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	唾液腺機能を制御する分子群の同定 —唾液腺制御機構の包括的理解を目指して—
キーワード	①唾液腺、②外分泌腺、③ケモカイン

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	カイボリ ユウイチロウ 海堀 祐一郎
配付時の所属先・職位等 (令和3年4月1日現在)	姫路獨協大学 薬学部 助教
現在の所属先・職位等 (令和4年7月1日現在)	姫路獨協大学 薬学部 助教
プロフィール	2019年3月に京都薬科大学大学院博士課程を修了し、博士(薬学)を取得。2019年4月より現職。外分泌腺組織の構築と外分泌液産生のメカニズムの解明に取り組んでいる。

1. 研究の概要

現在わが国では超高齢化社会へと突入し、今後もこの傾向が続くとみられている。汗腺、唾液腺、涙腺、乳腺などに代表される外分泌腺は他の組織同様、加齢と共にその機能が低下する。加齢やシェーグレン症候群などにより唾液量が低下した口腔乾燥症では、唾液量の低下による食事摂取困難や嚥下困難などを引き起こし、彼らの生活の質は著しく低下する。さらに、口腔では大量の唾液が細菌の組織内への侵入を防いでいる。そのため、口腔内の唾液量が低下すると口腔内細菌が増殖し、虫歯や味覚障害を引き起こす。しかしながら、唾液量を増やすための根本的な手段は未だ確立されていない。申請者はこれまでの解析から、細胞走化性因子であるケモカインを欠損したマウスにおいて、唾液産生量が低下していることを見出している。そこで本研究では、ケモカインを切り口として、唾液産生の制御機構の解明を目指した。本研究は、将来的な口腔乾燥症の治療法の開発の礎となることが期待される。

2. 研究の動機、目的

2021年現在、わが国では65歳以上の高齢者の割合が29.1%に上る超高齢化社会へと突入しており、今後も暫くその割合は増加が続くとみられている。唾液腺、汗腺、皮脂腺、乳腺などの外分泌腺は他の組織同様、加齢と共にその機能が低下する。とりわけ唾液産生に関しては、常時、口腔内が乾燥した感覚を持つ方が65歳以上の高齢者の27.6%に達することが報告されている(厚生科学研究費補助金長寿科学総合研究事業、平成13年度報告書)。加齢の他、自己免疫疾患であるシェーグレン症候群の患者数などを合わせると、口腔内の唾液量が低下した「口腔乾燥症患者」は、国内だけでも800万人以上存在している。

健康な成人では、唾液腺から1日あたり1.0~1.5リットルにも及ぶ大量の唾液が分泌され、口腔内へと供給されている。唾液の働きは多岐に渡っており、代表的なものでは、口腔内の粘膜の保護、口腔内の自浄、消化、歯の修復や抗菌などが挙げられる。しかし、唾液産生を制御するメカニズムは未解明な点が多い。そのため、口腔乾燥症の改善には、主に保湿剤や人工唾液、副交感神経刺激剤などによる対症療法しかなく、根本的に口腔乾燥症を治療する手段は存在しない。そこで本研究では、ケモカインを切り口とした解析をさらに大きく展開させ、唾液

産生を中心的に制御する分子群を同定し、唾液産生の調節を俯瞰的スケールで理解するための分子メカニズムを明らかにしていくことを目的とした。唾液産生制御因子群の同定は、口腔乾燥症における新規の治療法の標的となりうるだけでなく、分子メカニズムの俯瞰図を描くことで、疾患予備軍や無自覚な方々への予防的アプローチを積極的に拡充できると考えた。

3. 研究の結果

申請者は、予備検討において、ケモカイン遺伝子欠損マウスの唾液腺では粘液性唾液量の低下によるグラム陽性細菌の浸潤が亢進することを見出している。ケモカインは対応するケモカイン受容体と結合すると、主に細胞遊走能を惹起するが、その際には種々のシグナルを介して、受容体を発現した細胞内のアクチン骨格の再構築が行われる。そこで申請者はまず、蛍光免疫染色法により、唾液腺におけるケモカイン受容体の局在を解析した。その結果、明確ではないものの、ケモカイン受容体が唾液の通り道である導管上皮細胞に発現している様子が観察された。次に、ケモカイン受容体が発現する導管上皮細胞におけるアクチン骨格を調べたところ、野生型マウスではF-actin（重合アクチン）が頂端側（導管内部側）に偏って局在していたのに対して、ケモカイン欠損マウスでは、F-actinは頂端、側面、基底膜にほぼ均一に局在していた。上皮細胞では、細胞内の構成成分が均等ではなく、偏りを持って分布する、細胞内極性を有している。これにより、上皮細胞の分裂軸の方向が決定される。ケモカイン欠損マウスの唾液腺導管上皮細胞では、F-actinの細胞内分布に異常が生じていたことから、ケモカインはケモカイン受容体を介して細胞内の極性保持に寄与する可能性が示唆された。

また、唾液腺構成分子の発現や局在についても解析したところ、野生型に比べてケモカイン欠損マウスでは水チャネルAqp5の発現に変動が認められた。唾液腺は、主に上記の導管上皮細胞と腺房細胞から構成される。MUC2（腺房細胞のマーカー）やCK18（導管上皮細胞のマーカー）の異所性発現も認められたことから、ケモカイン欠損マウスでは唾液腺の構成が破綻している可能性が示唆された。

以上のことから、ケモカインは本来の細胞遊走能として、血球系細胞と同様に唾液腺構成細胞を適切に配置している、あるいは、シグナルの誘導因子として細胞内極性（特に唾液腺幹細胞）を維持することで、唾液産生に寄与していると考えられる。

4. 研究者としてのこれからの展望

本研究により、ケモカインが唾液腺の機能や組織構築に関与することを見出すことができた。唾液腺では、幹細胞の候補はいくつか見出されているが、明確には同定されていない。上記のケモカイン欠損マウスでは、唾液産生だけでなく、唾液腺構成細胞の配置の異常も観察されたことから、このケモカインが唾液腺幹細胞の分化の一端を担っている可能性も考えられ、将来的な唾液腺幹細胞の同定にも繋がるのが期待される。

今回使用したケモカイン欠損マウスでは、唾液産生のみならず、大腸粘液や皮脂腺といった外分泌腺からの外分泌液の産生低下も認められている。そのため、このケモカインに関する解析を進めて行くことで、外分泌腺に普遍的な分子メカニズムを見出すことが出来るのではないかと期待している。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

本研究助成により、唾液腺の機能や組織構築の一端を解明することが出来ました。唾液は生存に必須の因子ではないものの、唾液量の低下により口腔内が乾燥すると、炎症や味覚異常を引き起こし、人々の生活の質を低下させます。そのため、本研究をさらに発展させ、加齢などにより唾液が低下した方々への治療に繋がりたいと考えています。

また、本研究の助成により、唾液腺の制御に関与することが示唆された遺伝子を組織特異的に欠損できるマウスを購入することが出来ました。誠に感謝いたします。この遺伝子は、様々な組織での機能制御に必須であることから、唾液腺のみならず、全身の外分泌腺での機能制御の解明にも繋がるのではないかと期待しております。