

論文審査結果報告書

論文提出者氏名 宗政 翔

学位論文題目 Salivary Gland Hypofunction in KK-Ay Type 2
Diabetic Mice

審査委員（主査） 小野 聖太郎



（副査） 福原 正代



（副査） 園木 一男



論文審査結果の要旨

本研究は、2型糖尿病モデルマウスにおける唾液腺機能障害（口腔乾燥症）の発症とそのメカニズムの解明を目的としたものである。

糖尿病患者は口腔乾燥症を引き起こすとされるが、その詳細は明らかになっていない。本研究では2型糖尿病モデルマウスとしてKK-Ayを使用し、コントロールとしてC57BL/6J(B6)を用いた。KK-Ayは6週齢から有意に体重と血糖値が増加しており糖尿病を生じていた。ムスカリン性刺激薬 Carbachol (CCh) による Ex vivo 灌流顎下腺からの唾液分泌を評価したところ、KK-Ayにおける唾液分泌量は有意に減少しており、唾液腺重量との標準化後でも有意な減少を示した。分泌唾液中のイオン濃度を測定したところ、Na⁺およびCl⁻濃度はKK-Ayで有意に減少していた。組織学的分析において、腺房細胞容量はKK-Ayとコントロールで同等であったが、導管細胞容量はKK-Ayで有意に増加していた。免疫組織化学染色にてCl⁻チャネルであるTMEM16Aおよび水チャネルであるAquaporin5、腺房細胞にCl⁻を供給するNa⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporterの発現を評価したところ、KK-AyおよびB6で発現を認め両者に明らかな差はなかった。次いで、Ca²⁺蛍光指示薬であるFura-2を導入した顎下腺腺房を用いて細胞内Ca²⁺濃度変化を測定した。CCh刺激による細胞内Ca²⁺濃度の上昇量は、細胞外Ca²⁺の有無に関わらずKK-Ayで減少していた。一方、小胞体膜上のCa²⁺-ATPaseの阻害薬であるThapsigarginを用いた小胞体Ca²⁺枯渇により引き起こされる細胞外Ca²⁺流入は、KK-AyとB6で同等であった。

以上の成果は、2型糖尿病モデルマウスKK-Ayにおいて唾液分泌量は減少し、それは細胞内Ca²⁺濃度上昇の減少に起因することを示唆している。公開審査において申請者が入念な実験計画とデータ解析を行っていることが確認され、本研究の将来展望に関して申請者からおおむね適切な回答を得た。以上のことから、審査員会では本研究が学位論文として価値あるものと判断した。