

学位審査結果報告書

学位申請者氏名 宮城 勇大

学位論文題目 Submandibular gland-specific inflammaging-induced hyposalivation in the male senescence-accelerated mouse prone1

審査委員 (主査) 竹 内 弘



(副査) 人 見 涼 露



(副査) 古 株 彰一郎



学位審査結果の要旨

老化は哺乳類の組織や細胞に著しい影響を及ぼすが、加齢が唾液腺機能に与える影響には未だ不明な点が多い。そこで申請者の宮城氏らは老化促進モデルマウスである Senescence-accelerated mouse prone 1 (SAMP1) を用いて、加齢が顎下腺 (SMG) および耳下腺 (PG) 機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的として本研究を行なった。

雄性 SAMP1 を使用し、16 週齢を young 群、48 週齢を aged 群とした。まず *in vivo* における唾液分泌量を評価するため、ムスカリン受容体作動薬ピロカルピン (3 mg/ kg) を腹腔内投与し、PG および SMG それぞれの唾液腺導管から分泌された唾液を回収した。その結果、SMG からの唾液分泌量は young 群よりも aged 群の方が有意に低値を示したが、PG からの唾液分泌量は両群間で同等であった。次に、組織レベルにおける SMG の機能的評価のため、*ex vivo* 解析を行った。ムスカリン受容体アゴニストであるカルバコール刺激による SMG からの唾液分泌量は、aged 群の方が young 群よりも有意に低値であった。また、カルシウムイオノフォア A23187 刺激による唾液分泌量も同様の結果を示した。さらに、SMG 腺房細胞内カルシウム濃度を測定したところ、カルバコール刺激による細胞内カルシウム濃度上昇程度は、young 群と aged 群の SMG において同等であった。一方、ヘマトキシリン・エオジン染色による組織学的解析と、免疫組織学的解析を行ったところ、aged 群 SMG に多くのリンパ球浸潤を認め、その多くは CD4 陽性リンパ球であることが明らかとなった。次いで、リアルタイム RT-PCR にて唾液分泌に関わる膜タンパク質である transmembrane member 16 (TMEM16A); Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter 1 (NKCC1); aquaporine 5 (AQP5) の mRNA 発現量を評価した。その結果、TMEM16A と NKCC1 の発現量は、young 群と aged 群の SMG で同等だったが、AQP5 は、aged 群 SMG において young 群 SMG よりも有意に発現量が低かった。PG における AQP5、TMEM16A、および NKCC1 の発現量は、aged 群と young 群で同等であった。さらに、炎症性サイトカインである interleukin-6 (IL-6) と tumor necrosis factor α (TNF- α)、細胞周期調節に関与する p16^{Ink4a} に関して mRNA 発現量を評価したところ、IL-6 および p16^{Ink4a} の発現量は young 群 SMG より aged 群 SMG で有意に増加していたが、PG では両群間に有意な差を認めなかった。TNF- α の発現量は PG、SMG いずれにおいても young 群と aged 群で同等であった。

これらの結果は、老化が PG と SMG に異なる影響を与えることを示しており、さらに SMG では加齢による細胞老化とそれに伴う慢性炎症が生じ、AQP5 の発現量が低下することによって、唾液分泌量が減少するという機序の存在を示唆するものである。

本研究内容について申請者の宮城氏に対し、主査と2名の副査による試問および聴講者からの質疑応答を行い、唾液腺によって老化の影響が異なった点など結果の解釈、実験手法および当該分野における意義と臨床との関連、今後の課題等について概ね適切な回答を得た。本研究の成果は、老化が唾液腺機能に与える影響を明らかにし、その機序の理解および有効な治療法の開発に寄与するもので、審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。