

2. 公募研究

研究課題名：食餌性状による耳下腺の萎縮および再生メカニズムの解明と新規ドライマウス治療への応用

研究代表者：根津顕弘（北海道医療大学 歯学部 口腔生物学系 薬理学分野）

研究分担者：細矢明宏（北海道医療大学 歯学部 口腔構造・機能発育学系 組織学分野）
佐藤寿哉（北海道医療大学 歯学部 口腔生物学系 生理学分野）

【研究の背景と目的】

ラットを液状餌で14日間飼育すると、耳下腺が正常サイズの半分まで萎縮する。この萎縮は固形餌で3日以上飼育するだけで正常サイズに回復することが報告された。我々の実験でも萎縮した耳下腺が旺盛な自己回復能を有することが確認されている。興味深いことに、この萎縮と回復は顎下腺や舌下腺では起こらない。唾液腺は腺の種類によって支配神経が異なっており、耳下腺は舌咽神経、顎下腺と舌下腺は顔面神経に支配されている。液状餌の継続により耳下腺の大きさを維持できない理由や、萎縮からの回復のしくみについては明らかにされていないが、何らかの神経機構の関与が予想される。

この萎縮や自己回復のメカニズムを明らかにし、それらを人為的に制御できれば、ドライマウスに対する新しい予防・治療法の開発に寄与できると考えられる。本研究課題では、①食餌性状による耳下腺の萎縮と再生のメカニズムを解明し、②それに基づく薬物治療の基盤を構築する。

【実験方法】

1) 食事性状変化による耳下腺萎縮とその後の回復の誘導：7週齢 Wistar 系雄性ラットの餌を液状餌に変更し、14日間飼育した。その後、固形餌に変更し1日あるいは3日間飼育することにより、耳下腺の回復を促した（L14S1 および L14S3）。対照群に実験期間中すべて液状餌（L15 および L17）、あるいはすべて固形餌で飼育（S15 および S17）したものを用いた（図 1）。上記条件で飼育したラットを安楽死後、耳下腺、顎下腺および舌下腺を摘出し重量を測定した。

2) 食餌性状変更による唾液分泌機能の解析：上記条件で飼育したラットを麻酔後、薬物投与用カテーテルを大腿静脈に挿入した。唾液分泌刺激はシリンジポンプを用いたアセチルコリン（ACh）の静脈内持続投与により行った。ACh 投与による持続的な唾液分泌は、予め重量を測定しておいた綿球をラット口腔内に挿入する綿球法により測定した。

3) 唾液腺再生に関わるシグナルの解析：液状餌14日間飼育した後、固形餌で3日間飼育中に1日1回薬物投与を行った。対照群として17日間固形餌（S17）、17日間液状餌（L17）、

および 14 日間液状餌の後 3 日間固形餌（L14S3）で飼育したものをを用いた。これらの条件で飼育したラットを安楽死後、耳下腺、顎下腺および舌下腺を摘出し重量を測定した。

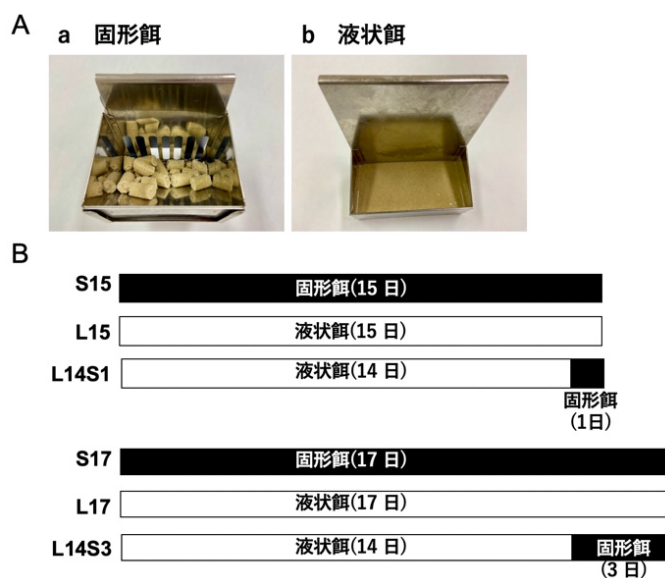


図 1：食餌性状変更実験プロトコール

【結果と考察】

1) 食事性状変化による耳下腺萎縮とその後の回復の誘導：17 日間の液状餌の摂取（L17）によって耳下腺重量が固形餌群（S17）の 40%まで低下した。一方、3 日間の固形餌摂取（L14S3）の耳下腺重量は、ほぼ固形餌群（S17）と同等であった（図 1A）。また液状餌による顎下腺の重量変動はわずかで（図 2B）、舌下腺では食餌性状変更による腺重量に違いは認められなかった。

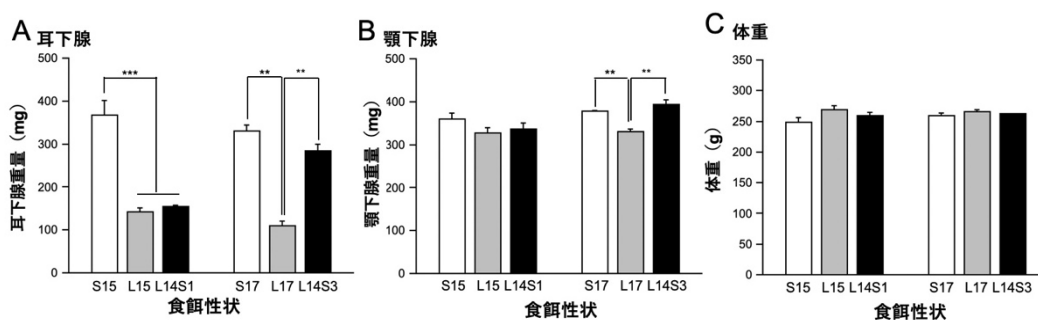


図 2：食餌性状変更による耳下腺、顎下腺、および体重の変化

2) 食餌性状変更による唾液分泌機能の解析：17 日間の液状餌摂取（L17）により、ACh による唾液分泌量は固形餌（S17）の約 50%まで低下した。一方、3 日間の固形餌摂取（L14S3）の唾液分泌機能は、ほぼ固形餌群（S17）と同等であった（図 3）。

3) 唾液腺再生に関わるシグナルの解析：液状餌摂取（L17）では耳下腺萎縮とともに唾液分泌機能の低下が認められた。また 14 日間の液状餌による萎縮はと分泌機能低下は 3 日間の固形餌（L14S3）では正常レベル（固形餌：S17）まで回復することが明らかとなった。

そこで、固形餌による回復における抗コリン薬（アトロピン）全身投与や神経節遮断薬（ヘキサメトニウム）の局所投与の効果調べたところ、日中、夜間あるいは 2 時間の食餌時間中での投与に関わらず、耳下腺重量は 3 日間の固形餌摂取（L14S3）と同等であった。現在のところ、各種遮断薬を用いた実験では萎縮耳下腺からの回復のしくみにおける自律神経神経系の関与を示す結果は得られなかった。

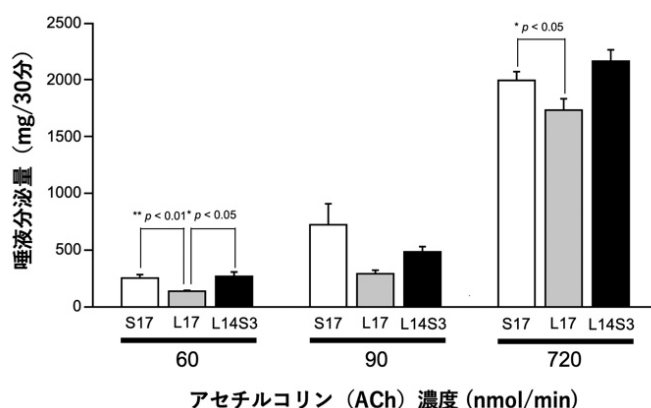


図 3：食餌性状変更によるアセチルコリンの静脈内持続投与による唾液分泌量の変化

【今後の展望】今後、液状餌飼育で萎縮した耳下腺を回復させるしくみを調べるため、17 日間液状餌で飼育した最後の 3 日間に様々な薬物を投与し、萎縮腺を再生させる薬物を検索する。この実験で得られる結果は、萎縮からの再生のメカニズムの解明に寄与するだけでなく、唾液腺再生を促すという全く新しい治療法の開発への大きなヒントとなるものと考えられる。

また、食餌性状変更によって変化する遺伝子を網羅的解析によって検索する予定である。液状餌の摂食に咀嚼の減少によって耳下腺は萎縮し、また萎縮耳下腺は固形餌の摂食による咀嚼の増加によりわずか 3 日で腺体の大きさと唾液分泌機能の回復が認められた。網羅的遺伝子発現量解析により、細胞の増殖や分化等に関わる遺伝子や、分泌機能に関わる分子（受容体、イオンチャネル、共輸送体など）の発現量にどのような変化があるかを解析する。また得られた遺伝子をマーカーとして用い、耳下腺の維持や萎縮からの再生に関わる細胞内あるいは細胞外のシグナル伝達機構を解析する予定である。

研究協力者：高橋 茂（北海道大学大学院 歯学研究院 口腔機能解剖学教室）

MST Tahmina Akter（北海道医療大学 歯学部 口腔生物学系 薬理学分野）

加藤志織（北海道医療大学 歯学部 第 3 学年）