

課題番号 4

唾液腺分泌障害に対するチオレドキシンの 作用メカニズムを解明し新たな治療方法の基盤構築をする

[1] 組織

代表者：酒井 学
(天理大学医療学部臨床検査学科)

対応者：魏 范研
(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 13 万円

[2] 研究経過

本共同研究の目的は「唾液腺分泌障害に対するチオレドキシンの作用メカニズムを解明し新たな治療方法の基盤構築をする」ことである。わが国は世界に類を見ない高齢化社会へと移行し、生活習慣病や唾液分泌障害の患者が増加している。唾液分泌障害に罹患している潜在患者は日本国内で国民の4人に1人と推定されている。口は会話や飲食といった人が生きていく上で大変重要な器官であり、その機能を果たす上で最も重要なのが唾液である。唾液分泌障害は生活の質(QOL)の低下を招くだけではなく、誤嚥性肺炎など全身疾患のリスク要因となる。我が国における長寿・超高齢化社会の到来を考えると、唾液分泌障害の治療方法を確立することは我が国が取り組むべき重要な課題である。唾液分泌障害の主な原因は加齢に伴う唾液腺組織の障害による機能低下であり、この要因として酸化ストレスの増加と抗酸化機能の低下がある。そこで本共同研究では酸化ストレスに対する酸化還元制御作用をもち、細胞増殖、癌、アポトーシスなど様々な生命応答に重要な役割を担っているチオレドキシ

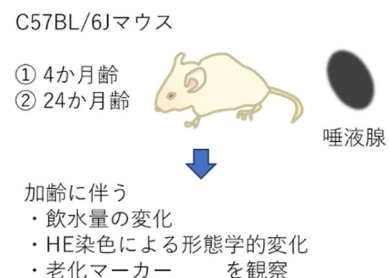
ンに着目する。
NOD 様受容体 (NLR) は細胞質に発現する自然免疫受容体であり、炎症性サイトカインやインターフェロンの産生を誘導する。近年、炎症性疾患に関連するインフラマソーム構成分子の1つであるNLRP1(NLR family pyrin domain containing 1)にチオレドキシ

ンが結合し、NLRP1 インフラマソームの活性化を抑制することが明らかになった(Zhikuan Z et al.Nature.2023)。このようにチオレドキシンは生体の酸化還元状態の制御に重要な働きを示すだけではなく、インフラマソーム構成因子に結合することによって自然免疫応答も制御すると考えられる。

本共同研究で使用する C57BL/6J マウスは老化モデル動物として多くの検討に使用されている。しかしながらこれまでに老齢 C57BL/6J マウスを使用した唾液分泌障害に対するチオレドキシンの関与は報告されていない。そこで本共同研究ではチオレドキシンの抗酸化作用だけではなく、近年明らかになった自然免疫との関連にも注目し、これらの作用を分子生物学的手法により明らかにすることで将来的にはチオレドキシ

ンを唾液分泌障害に対する新たな治療方法として利用するための基盤構築を目指すことを目的とする。使用するマウスは東北大学加齢医学研究所と日本SLC社の4か月齢と24か月齢のC57BL/6JmsSlcの雄を使用した。

(活動状況概略図)

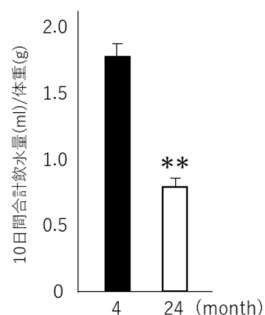


[3] 成果

(3-1) 研究成果

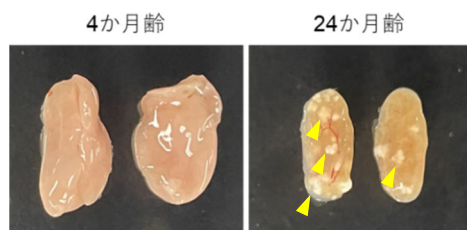
本年度の成果を以下に示す。

- ① 24 か月齢のマウスでは4 か月齢のマウスと比べ、飲水量が顕著に減少した (図1)。



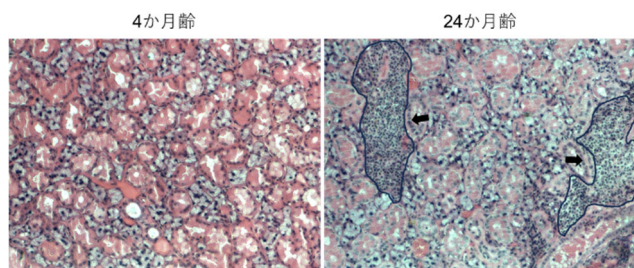
(図1) 4か月齢と24か月齢マウスの10日間合計飲水量/体重

- ② 24 か月齢のマウス唾液腺では4 か月齢のマウスと比べ、大きさの減少と共に、組織内に炎症部位と考えられる白色部が観察された (図2)。



(図2) 4か月齢と24か月齢マウスの唾液腺

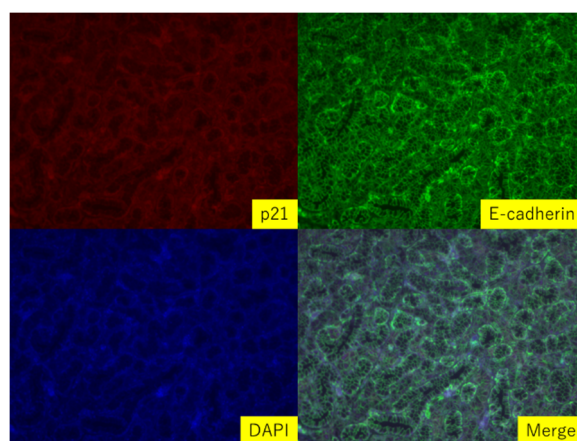
- ③ 24 か月齢のマウス唾液腺では4 か月齢のマウスと比べ、組織内に多数のリンパ球浸潤が見られた (図3)。



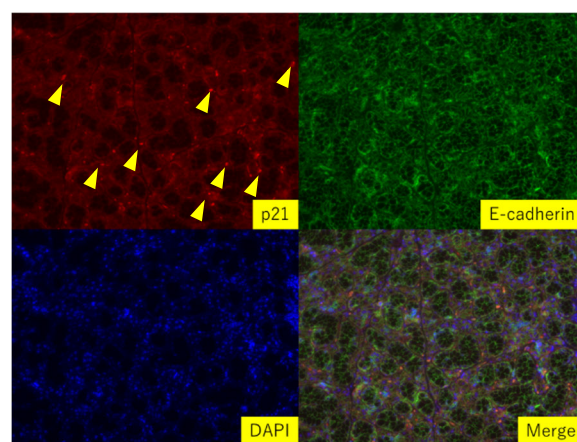
(図3) 4か月齢と24か月齢マウスの唾液腺のHE染色像

- ④ 24 か月齢 (図4-2) のマウス唾液腺では4 か月齢 (図4-1) のマウスと比べ、老化マーカーであるp21の発現が組織内に多く見られた。

(図4-1. 4か月齢マウス)



(図4-2. 24か月齢マウス)



(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究では、これまでに明らかにされていない唾液腺におけるチオレドキシンとNLRP1インフラマソームの関連を調べるための最初の足掛かりとなる結果が得られた。今後は本結果から明らかになった加齢に伴う飲水量の減少やリンパ球浸潤、p21の発現増加が、チオレドキシンとNLRP1インフラマソームに関連するかを検討する。次年度以降も東北大学加齢医学研究所から提供される24か月齢のC57BL/6JmsSlcを効率的に利用して検討を進めたいと考えている。

[4] 成果資料 特になし