

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。これまでの共同研究の結果から、24 か月齢のマウスでは4 か月齢のマウスと比べ、①飲水量が顕著に減少したこと、②唾液腺の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こと、③組織内に多数のリンパ球浸潤が見られたこと、④老化マーカーである p21 の発現が組織内に多く見られたことを明らかにした。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。当初、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つチオレドキシニンに着目していたが、近年、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もつチオレドキシニン制御因子 Txnip が注目されている。そこで本研究ではチオレドキシニンではなく Txnip を中心に検討することとした。

Txnip は NLRP3 (NLR family pyrin domain

containing 3 : NLR のサブファミリーであり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) に結合し、NLRP3 インフラマソームの活性化を抑制することで IL-1 β の分泌を減らすことが明らかになっている (Zhou R et al. Nature Immunology. 2010)。このように Txnip はチオレドキシニンに対する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。これまでに老齢 C57BL/6J マウスを使用した老化に伴う唾液腺分泌障害に対する Txnip の関与は報告されていない。そこで本研究では、唾液腺の機能低下と炎症細胞の浸潤の原因を探るため、老化に伴う唾液腺の変化にはどの細胞種が関与しているか、またその細胞種における Txnip の発現量の変化を検討した。検討には 12 週齢と 94 週齢のマウス唾液腺を使用し、シングルセル RNA-Seq による解析を行った。

活動状況の概要図を下記に示す。研究打ち合わせは主にメールを使用した。

(活動状況概略図)

C57BL/6J マウス

- ① 12週齢
- ② 94週齢



唾液腺



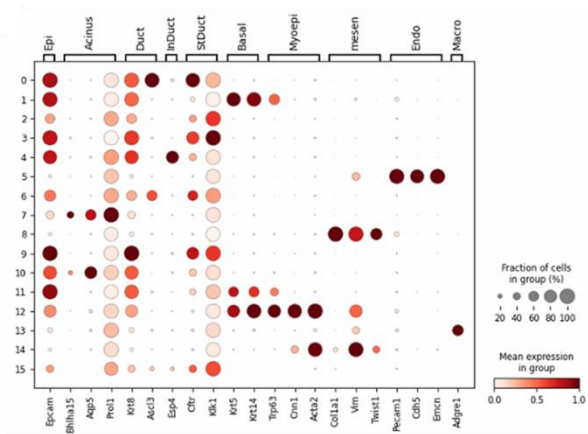
シングルセルRNA-seq

[3] 成果

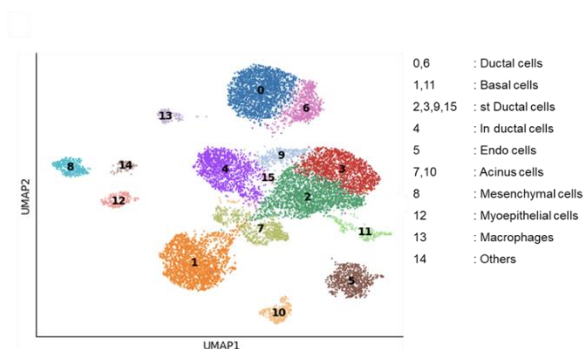
(3-1) 研究成果

本年度の成果を以下に示す。

1. 各細胞種マーカー (図1) による UMAP (図2)。

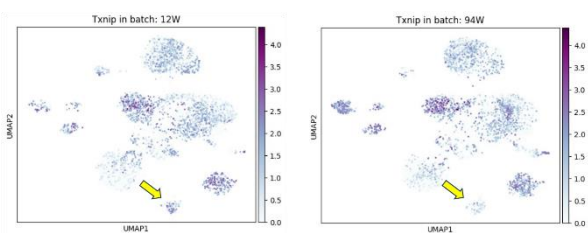


(図1) 細胞種マーカーと発現



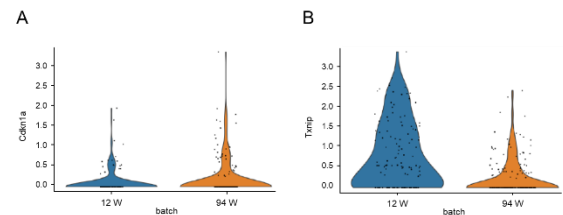
(図2) UMAP

2. 94 週齢のマウス唾液腺の腺房細胞では、12 週齢と比べ、Txnip の発現量は低下した (図3)。



(図3) 12週齢と94週齢のマウス唾液腺腺房細胞におけるTxnipの発現量の比較

3. 94 週齢のマウス唾液腺の腺房細胞では、12 週齢と比べ、老化マーカーである Cdkn1a の発現量は増加 (A) し、Txnip の発現量は低下 (B) した (図4)。



(図4) 12週齢と94週齢のマウス唾液腺腺房細胞におけるCdkn1aとTxnipの発現量の比較

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究では、シングルセル RNA-Seq により加齢に伴う唾液腺内の Txnip の発現変化を検討した。その結果、Txnip は加齢に伴い唾液腺の腺房細胞において発現量が低下することが明らかになった。これまでに唾液腺における Txnip の報告はないことから、本研究結果は唾液腺 - Txnip の関係だけではなく、唾液腺 - Txnip - 老化の関係を明らかにしていくための最初の足掛かりとなると考えられる。今後は老齢マウスにおいて観察される唾液腺機能低下と炎症細胞の浸潤が、Txnip と関連した NLRP3 インフラマソームなどの因子により引き起こされるかを検討していく。次年度以降も東北大学加齢医学研究所から提供される老齢 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

こちらは現在解析や実験が進行中の研究であり、未だ学会や論文で発表を行っていないが、今後は成果を発表していく予定である。