

論文要旨

氏名	宮城 勇大
タイトル (日英併記)	Submandibular gland-specific inflammaging-induced hyposalivation in the male senescence-accelerated mouse prone1 (顎下腺特異的な inflammaging (加齢に伴う炎症) によって生じた老化促進モデルマウスにおける唾液分泌量の低下)

論文の要旨 (日本語で記載)

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。そこで本研究は、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た。

実験には雄性 SAMP1 を使用し、16 週齢を young 群、48 週齢を aged 群とした。まず *In vivo* 下において PG および SMG の唾液分泌を評価するため、ムスカリン性刺激薬であるピロカルピン (3 mg/kg) を腹腔内投与し、それぞれ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 群と比較して aged 群において有意に低値を示したが、PG からの唾液分泌量は young 群と aged 群で同等であった。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。ムスカリン性アゴニストであるカルバコール刺激を行ったところ、aged 群 SMG からの唾液分泌量は young 群 SMG より有意に減少した。また、カルシウムイオノフォアである A23187 刺激による唾液分泌量も、aged 群において有意に減少した。次に、SMG 腺房細胞内カルシウム濃度の測定を行った。その結果、カルバコール刺激による細胞内カルシウム濃度上昇量は、young 群 SMG と aged 群 SMG において同等であった。一方、ヘマトキシリン・エオジン染色を行ったところ aged 群 SMG に多くのリンパ球浸潤を認め、免疫組織化学の結果より aged 群 SMG に存在する多くのリンパ球細胞は CD4 陽性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 (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 SMG と aged 群 SMG で同等であったが、AQP5 の発現量は、aged 群 SMG において young 群 SMG と比較して有意に低値であった。また、aged 群 PG における AQP5、TMEM16A、および NKCC1 の発現量は、young 群 PG と同等であった。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、aged 群 SMG の IL-6 発現量は、young 群 SMG より有意に増加したが、aged 群 PG と young 群 PG 間に有意な差はなかった。一方で、TNF- α の発現量は PG と SMG それぞれにおいて young 群と aged 群で同等であった。また aged 群 SMG の p16^{Ink4a} の発現量は young 群 SMG より有意に増加を示したが、aged 群 PG の p16^{Ink4a} 発現量は young 群 PG と同等であった。

以上の結果より、老化は PG と SMG へ異なる影響を与えることが明らかとなった。また、SMG において加齢による細胞老化とそれに伴う慢性炎症が生じ、さらに AQP5 の発現量が低下することにより、唾液分泌量が減少することが示唆された。