

令和 4 年 5 月 12 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K17223

研究課題名（和文）唾液腺の損傷-再生過程を制御する因子の解明と治療への応用

研究課題名（英文）Differences between regenerating salivary glands after salivary gland duct ligation and embryonic salivary glands

研究代表者

皆木 瞳 (Minagi, Hitomi)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・特別研究員 (RPD)

研究者番号：70754810

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：近年、再生医学研究の飛躍的な進歩に伴い、様々な分野で臓器再生を目指した研究が行われている。臓器再生を行う上で、形態形成を捉えることは必須の事項であり、唾液腺や肺、腎臓の臓器形成などにみられる共通の現象として分枝形態形成が知られている。本研究は唾液腺が分枝形態形成を行うという視点から唾液腺損傷-再生過程を解析し、臓器再生に応用し治療に生かすための研究基盤を確立することが目的である。申請者はまずは損傷唾液腺の損傷回復過程と胎仔唾液腺の発生過程の比較を行うところから開始した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究を遂行し、唾液腺の再生に成功することが出来れば唾液腺再生の基礎研究から臨床応用までの一貫した研究の基盤を確立することとなり、非常に特色のある研究になる。さらに権威ある学術雑誌に報告することにより、臓器の発生・再生分野を牽引する報告となり、多くの研究者にとって指標となる。現在の研究から組織損傷-再生機構の基盤へ発展させた研究である。本研究を成功させることは唾液腺再生を行う上での指標となり、再生医療の可能性を拡大させるだけでなく、より臨床応用を視野に入れた重篤な唾液分泌障害の新たな治療法になると考えている。

研究成果の概要（英文）：Most animals and organs have regenerative capabilities. Whether regeneration is a developmental process or a distinct phenomenon that is independent of development is debatable. We examined the differences between developing and regenerating salivary glands using duct ligation models. We performed morphological analyses comparing submandibular gland regeneration and development. To reveal the proliferation processes that occur during salivary gland regeneration and development, we counted the number of Ki67-positive cells over time. In addition, we examined the expression of the following markers: aquaporin 5, smooth muscle actin, cytokeratin 7, and tubulin beta 3. The proliferation patterns seen during regeneration differed from those observed during development. Different salivary gland marker expression patterns were seen during development and regeneration. This study showed that regenerating salivary glands do not follow the same growth process as developing salivary glands.

研究分野：唾液腺

キーワード：唾液腺 再生 発生

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、再生医学研究の飛躍的な進歩に伴い、様々な分野で臓器再生を目指した研究が行われている。臓器再生を行う上で、形態形成を捉えることは必須の事項であり、唾液腺や肺、腎臓の臓器形成などにみられる共通の現象として分枝形態形成が知られている。分枝形態形成というのは枝分かれ構造の形成を指し、個々の臓器特有の形を決める大切な要因の1つになっている。唾液分泌障害に対し、唾液腺を修復する再生医療の確立が期待されている。細胞系譜や前駆細胞の動向などに注目が集まっており、多くの知見が散見される。特に発生段階だけでなく組織損傷後の細胞動態や、前駆細胞の動きについてもいくつか報告されている。臓器再生を図る上で、シグナル伝達機構の解析は必須であるが、唾液腺では損傷-再生過程の調節機構についての包括的な報告はこれまでにない。

2. 研究の目的

過去の研究活動の中で、再構成唾液腺という単細胞から唾液腺を生体外で再形成した組織の作製に成功しているが、損傷唾液腺と再構成唾液腺が同じ未分化性と細胞極性をもつことを発見した。そのため臓器損傷によって引き起こされる組織再生過程を詳細に解析し、臓器再生に応用することで分枝形態形成をした機能的な臓器を再生することができるのではないかと着想した。本研究は唾液腺が分枝形態形成を行うという視点から唾液腺損傷-再生過程を解析し、臓器再生に応用し治療に生かすための研究基盤を確立することが目的である。

3. 研究の方法

申請者は歯科医師として唾液分泌機能低下に対して治療法がない現状を目の当たりにし、外分泌腺の再生研究の重要性を感じ研究に取り組んできた。その研究の特色としては、臨床に応用できる生体に為害性の少ないホルモンや既存薬を用いた様々なアプローチからの唾液腺形成を誘導する研究である。本研究は損傷-再生過程を再現するために *in vivo* で唾液腺損傷モデルを作成した。唾液腺損傷-再生モデルマウスを解析し、損傷-再生過程を詳細に捉え、ターゲット遺伝子を見出した。さらに胎児唾液腺を用いて、生体外で分枝形態形成を再現し、より詳細な解析を行った。*in vivo* で見出したターゲット遺伝子を *in vitro* で促進、阻害することでシグナル解析した。損傷唾液腺で再生過程を、胎児唾液腺で再生過程を比較検討することでその共通の事象やタイミングをとらえることで組織再生への応用を試みた。

4 . 研究成果

本研究期間中に筆頭著者として権威あるが学術雑誌に英語論文を4本投稿した。Evaluation of the Saxon test for patients with hyposalivation without Sjogren ' s syndrome と Analysis of medication-induced xerostomia in elderly Japanese patients は口腔乾燥症外来の患者データを調査してまとめたものである。さらに組織学的な解析を行った論文は2本で Benefits of long-term pilocarpine due to increased muscarinic acetylcholine receptor 3 in salivary glands と Morphological differences between regenerating salivary glands after salivary gland duct ligation and embryonic salivary glands である。そのうち後者は特に本研究の内容である、再生と発生についての比較検討結果をまとめたものである。筆頭発表者の学会発表を10回行った(2021年度4回、2020年2回、2019年度2回、2018年度2回)。そのうち1回はシンポジストとして招待を受けての発表であった。学会発表はコロナ渦のため国内学会のみであり、国際学会には参加できていない。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ono Minagi Hitomi, Yamanaka Yoshie, Sakai Takayoshi	4. 巻 47
2. 論文標題 Evaluation of the Saxon test for patients with hyposalivation without Sjögren's syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 1550 ~ 1556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/joor.13093	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ikai Kazuki, Sakai Manabu, Minagi Hitomi Ono, Gojo Nao, Sakai Takayoshi	4. 巻 594
2. 論文標題 Np63 is upregulated during salivary gland regeneration following duct ligation and irradiation in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 3216 ~ 3226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13896	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ono Minagi Hitomi, Usami Yu, Sakai Manabu, Sakai Takayoshi	4. 巻 229
2. 論文標題 Morphological differences between regenerating salivary glands after salivary gland duct ligation and embryonic salivary glands	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger	6. 最初と最後の頁 151482 ~ 151482
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.aanat.2020.151482	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sakai Manabu, Fukumoto Moe, Ikai Kazuki, Ono Minagi Hitomi, Inagaki Shinobu, Kogo Mikihiro, Sakai Takayoshi	4. 巻 286
2. 論文標題 Role of the mTOR signalling pathway in salivary gland development	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FEBS Journal	6. 最初と最後の頁 3701 ~ 3717
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.14937	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sarper Safiye E., Inubushi Toshihiro, Kurosaka Hiroshi, Ono Minagi Hitomi, Murata Yuka, Kuremoto Koh-ichi, Sakai Takayoshi, Taniuchi Ichiro, Yamashiro Takashi	4. 巻 12
2. 論文標題 Anterior cleft palate due to Cbfb deficiency and its rescue by folic acid	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Disease Models & Mechanisms	6. 最初と最後の頁 038851 ~ 038851
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dmm.038851	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Minagi Hitomi Ono, Ikai Kazuki, Araie Takafumi, Sakai Manabu, Sakai Takayoshi	4. 巻 503
2. 論文標題 Benefits of long-term pilocarpine due to increased muscarinic acetylcholine receptor 3 in salivary glands	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1098 ~ 1102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.06.125	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Minagi Hitomi Ono, Yamanaka Yoshie, Nohara Kanji, Ikai Kazuki, Sakai Takayoshi	4. 巻 26
2. 論文標題 Analysis of medication-induced xerostomia in elderly Japanese patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Oral Investigations	6. 最初と最後の頁 2021 ~ 2029
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00784-021-04182-2	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件(うち招待講演 2件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 皆木 瞳, 宇佐美 悠, 酒井 学, 大内 淑代, 阪井 丘芳
2. 発表標題 発生過程の解明に基づく唾液腺再生への可能性
3. 学会等名 日本歯科基礎医学会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 皆木 瞳, 宇佐美 悠, 井階 一樹, 阪井 丘芳
2. 発表標題 唾液腺障害モデルから探索する再生医療への可能性
3. 学会等名 日本歯科基礎医学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 皆木 瞳, 山中恵賀, 大内淑代, 阪井丘芳
2. 発表標題 サクソテストはすべての患者で有効か -非シェーグレン症候群患者における調査-
3. 学会等名 日本老年歯科医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 皆木 瞳, 山中 賀恵, 野原 幹司, 大内 淑代, 阪井 丘芳
2. 発表標題 高齢者の服薬と口腔乾燥症の実態解明-治療法の確立を目指して-
3. 学会等名 日本唾液腺学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 皆木 瞳, 宇佐美 悠, 酒井 学, 井階一樹, 大内 淑代, 阪井 丘芳
2. 発表標題 唾液腺組織の再生過程は発生過程を模倣しているか?
3. 学会等名 日本口腔科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 皆木 瞳、大内 淑代、阪井 丘芳
2. 発表標題 非シェーグレン症候群患者におけるサクゾンテストの有効性の検討
3. 学会等名 日本口腔科学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------