

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：27102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2021

課題番号：19K24077

研究課題名(和文) Cftrをターゲットとした口腔乾燥症の新規薬物療法の開発

研究課題名(英文) Development of new drug therapy for xerostomia targeting Cftr

研究代表者

宗政 翔 (Takashi, Munemasa)

九州歯科大学・歯学部・助教

研究者番号：40852489

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：口腔乾燥症による唾液分泌量の低下は歯科補綴治療に際し問題となることが多い。本研究では、Cftr増強薬(Ivacaftor：VX-770)を応用し唾液分泌機能の回復・増強に有効が評価することで、Cftrと唾液腺機能との関連について調査することを目的とした。Ex vivo顎下腺灌流実験の結果、コントロール群と比較してCftr増強薬を投与した実験群では唾液分泌量に変化はなかった。しかし、分泌唾液中のイオン濃度やpHを測定したところ、実験群でNa⁺およびCl⁻濃度が有意に低値を示した一方で、pHは有意に高値を示した。以上より、Cftr機能の増強によって唾液の質が変化していることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔乾燥症による唾液分泌量の低下は、インプラント周囲炎や歯周病の増悪、義歯の装着困難などを引き起こし、歯科補綴治療に際し問題となる。近年では、唾液分泌量は正常であるが、唾液の質の変化により口渇や口腔内の乾燥感が惹起されることが報告されている。本研究では、Cftr機能の増強による唾液分泌量の変化は認めなかったが、唾液の質が変化していることが明らかとなった。今後、唾液の粘稠度といった唾液性状の変化についての評価や質が変化するメカニズムについて解明できれば、口腔乾燥症治療法確立の一助となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Decreased saliva secretion caused by xerostomia is often a problem in dental prosthetic treatment. The purpose of this study is to investigate the relationship between Cftr and salivary gland function by applying a Cftr potentiator (Ivacaftor: VX-770) and to evaluate whether it is effective in recovering and enhancing salivary gland function. As a result of the ex vivo submandibular gland perfusion experiment, there was no change in saliva secretion in the experimental group compared with the control group. However, the Na⁺ and Cl⁻ concentrations were significantly lower in the experimental group than control group, while the pH was significantly higher in the experimental group than control group. Therefore, it was clarified that the quality of saliva was changed by the enhancement of Cftr function.

研究分野：唾液生理学

キーワード：唾液 唾液腺 Cftr イオン濃度 pH 口腔乾燥症

1. 研究開始当初の背景

糖尿病患者は全世界で4億人を超え、なお増加し続けている。糖尿病患者では口腔乾燥症を伴うことが多く、歯科領域では、カリエスリスクの上昇やインプラント周囲炎・歯周病の増悪および義歯の装着困難などが大きな問題となっている。しかしながら、糖尿病による口腔乾燥症発症メカニズムの解明および治療法の確立は十分になされていないのが現状である。

これまでに我々の研究グループでは、2型糖尿病モデルマウス KK-A^y の顎下腺からの唾液分泌量が有意に減少しており、その一因が腺房細胞内 Ca²⁺濃度上昇の抑制であることを明らかにしている。

一方で、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*Cftr*) 遺伝子の変異によって起こる嚢胞性線維症 (CF: cystic fibrosis) の成人患者の40~50%に糖尿病が認められると近年報告されていることから、唾液腺の導管細胞に発現している *Cftr* に着目している。*Cftr* は全身の管腔臓器の主要な陰イオンチャネルであり、上皮膜細胞における Cl⁻ と水輸送に重要な役割を果たしている。*Cftr* の機能低下により気道内液や腸管内液など全身の分泌液・粘液が著しく粘稠となり分泌速度が減少することが知られている。2012年に米国で認可された *Cftr* 増強薬 ivacaftor は CF 患者の治療に用いられているが、糖尿病における口腔乾燥症の改善に焦点をあてた研究はこれまでに報告がない。

2. 研究の目的

身の導管細胞に多く発現している *Cftr* に着目し、*Cftr* 遺伝子の変異が糖尿病発症および唾液腺機能におよぼす影響を多角的に評価し、さらに *Cftr* 増強薬が唾液腺機能の回復・増強に有効か評価することで、*Cftr* 増強薬が口腔乾燥症の新規治療薬となりうるか検討することを当初の目的としていた。本研究では、研究期間中にプロトコルの再検討を行い、*Cftr* 増強薬の効果に焦点をあて実験を行った。

3. 研究の方法

Delta F508 の変異をともなう *Cftr* トランスジェニックマウス (*Cftr*^{ΔF/ΔF} マウス) を用いることで、*Cftr* 遺伝子変異と糖尿病、口腔乾燥症の関係について詳細な検討を加えることを当初の目的としていたが、水分分泌に重要な *Cftr* の変異により、マウスの生育が困難であった。そこで本研究では、まず C57BL/6J に対し *Cftr* 増強薬を投与し、唾液分泌量や唾液性状に変化がないかを確認することとした。

実験には9-12週齢の C57BL/6J を用いた。実験24時間前に CFTR 増強薬である Ivacaftor (10 mg/kg) もしくは生理食塩水を腹腔内投与した。

● *Ex vivo* 顎下腺灌流実験 (右図)

麻酔薬である抱水クロラル [400 mg/kg (体重)] をマウス腹腔内に投与し、顎下腺を総頸動脈および導管とともに摘出する。動脈をニードルにつなぎ、生理食塩水を灌流させる。その後、ムスカリン性刺激薬である Carbachol (CCh) 0.3 μM を 1.0 ml/min で灌流し、導管からの分泌唾液量を測定することで、唾液分泌能を評価する。

● イオン濃度測定

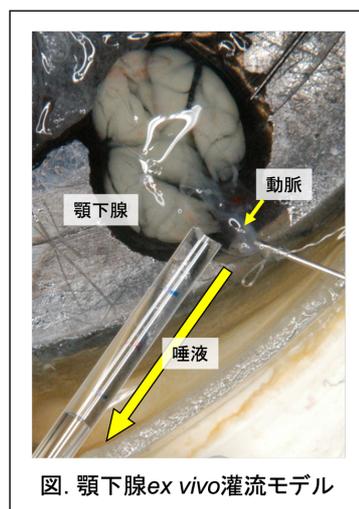
灌流実験で回収した分泌唾液内のイオン濃度 (Na⁺, Cl⁻) を Dri-Chem 7000 (FUJIFILM) を用いて測定した。

● pH 測定

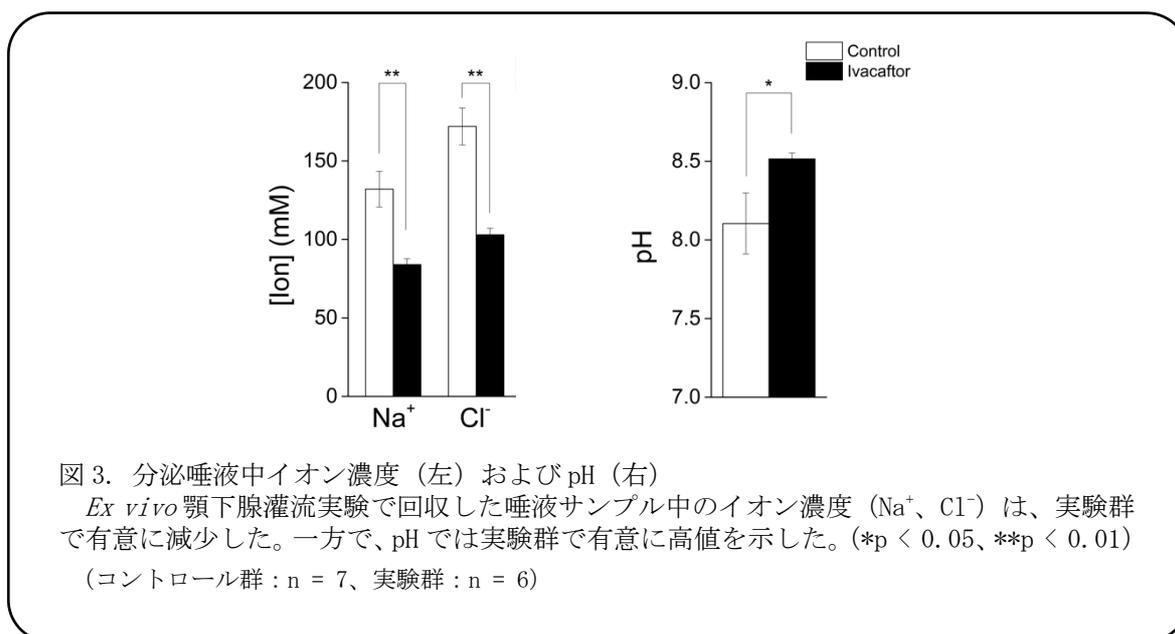
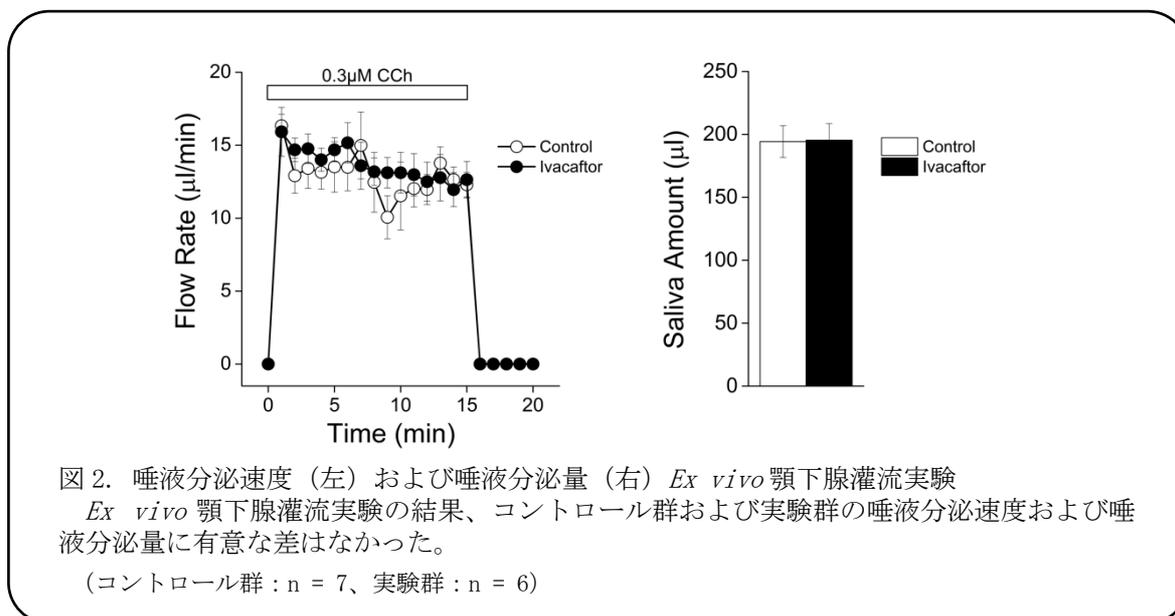
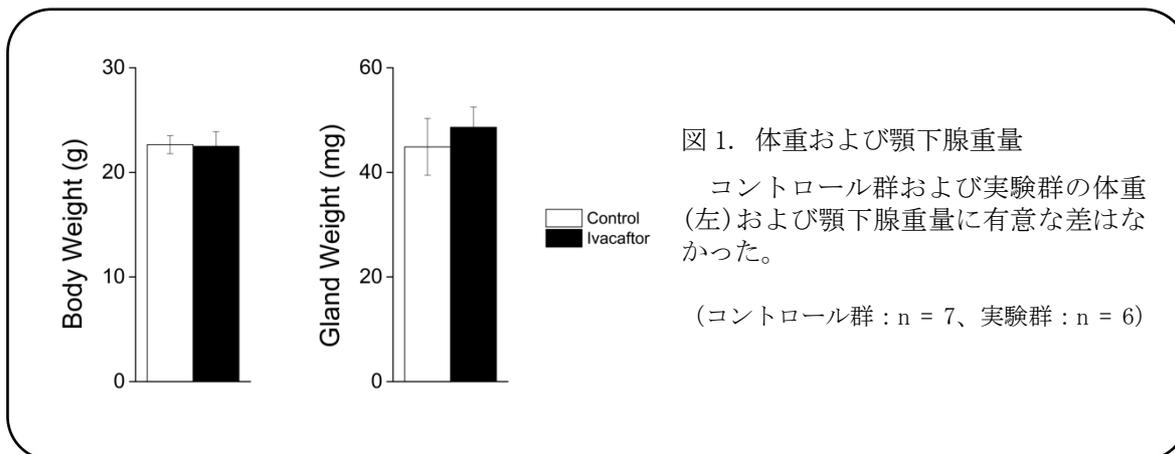
イオン濃度測定と同様に、回収した分泌唾液の pH を測定した。測定には pH メータ : D-53 (HORIBA) を用いた。

● 組織学的解析

顎下腺の Hematoxylin-eosin (HE) 染色を行い、デジタルマイクロスコープ VX-5000 (Keyence) で観察した。



4. 研究成果



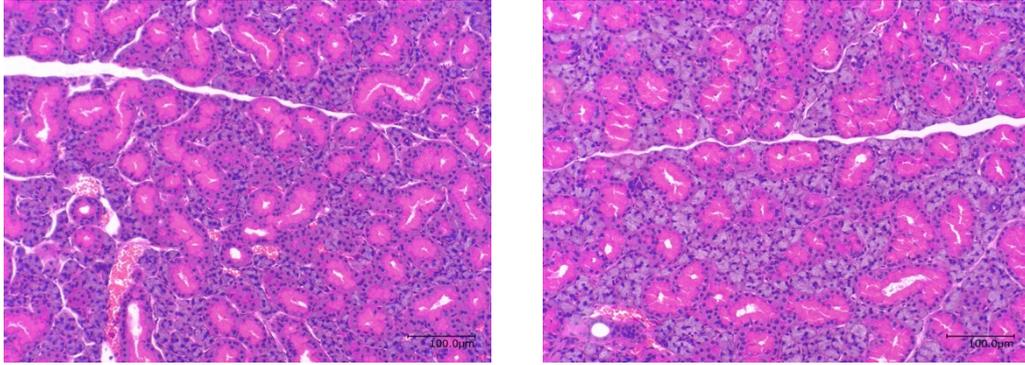


図 4. 組織学的解析

コントロール群（左）および実験群（右）の顎下腺組織の HE 染色像を示す。腺房細胞および導管細胞の形状に明らかな変化は認めず、また、炎症性細胞浸潤は両者で認めなかった。

以上の結果より、本研究では、Cftr 機能の増強による唾液分泌量の変化は認めなかったが、唾液の質が変化していることが明らかとなった。今後の課題としては、唾液の粘稠度といった唾液性状の変化についての評価や質が変化するメカニズムについて検討する必要があると考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山田真紀雄, 向坊太郎, 野代知孝, 宗政翔, 近藤祐介, 正木千尋, 細川隆司
2. 発表標題 Sexually Dimorphic Effects of Aging on Rheological Properties in Saliva
3. 学会等名 2021 IADR/AADR/CADR General Session & Exhibition
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
---------	---------