

自己評価報告書

平成 23 年 4 月 30 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2011

課題番号：20791533

研究課題名 (和文) 唾液腺再生医療を目指した唾液腺分化機構の解明

研究課題名 (英文) Clarification of salivary gland differentiation aim for regenerative medicine

研究代表者

碓 竜也 (IKARI TATSUYA)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：70380467

研究分野：口腔外科学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：唾液腺、再生医療

1. 研究計画の概要

唾液分泌は口腔の機能および健康維持に極めて重要である。口腔乾燥症は老化や放射線照射、シェーグレン症候群に伴って生ずるが、それに対する有効な治療法は少なく対症療法に頼っているのが現状である。実質的な治療は唾液腺再生であるが、これに関する研究は極めて少ない。唾液腺再生医療の開発のためには、まず、唾液腺の発生、分化の分子機構を明らかにする必要があると考えて研究を進めてきた。

唾液腺再生医療を目指して、唾液腺の発生および分化調節分子機構を明らかにする。そのため、(1) マウス顎下腺の器官培養、(2) マウス顎下腺からの細胞の分離および分離細胞の 3 次元培養による組織再構築、(3) 分離顎下腺細胞あるいは切除組織の腎被膜下への移植による器官形成、これらの方法を用いて唾液腺組織の再生機能を検討する。

2. 研究の進捗状況

唾液腺再生医療を目指した唾液腺の発生、分化機構の解明を目的に研究を行ってきた。胎齢 13.5 ～ 15.5 日の胎仔マウスより顎下腺原基を摘出し、摘出した原基の器官培養を行うことで様々な実験を行ってきた。唾液腺の初期発生には、発芽、分枝形成、最終分化

を経て成熟唾液腺となる。それぞれの発生ステージでは種々の因子の関与が報告されており、本研究では分枝形成を促進する因子の一つとして肝細胞増殖因子の関与を示した。また、顎下腺原基を分散処理し単一化した細胞を、高濃度で I 型コラーゲンゲル中に滴下しフィルター上で培養を行うと、単一細胞から組織再構築させることが出来ることを証明した。さらに、それらの再構築組織は、唾液腺最終分化マーカーとしてアクアポリンやアルシアンブルーの発現も認めた。また、*in vivo* での形態変化を観察するため腎被膜下移植実験を行った。結果、この細胞集合塊を腎被膜下に移植しても組織再構築が可能であった。これまでに確立した上皮間葉分離器官培養法や細胞分離 3 次元培養による組織再構築モデルにおける増殖因子や細胞外基質の条件解析を行った。結果、増殖因子として FGF2 やアクチビン、細胞外基質としてフィブロネクチン、コラーゲン、インテグリンファミリーなどが、分泌機能を有する分化マーカーであるアクアポリン 5 を誘導することを示した。また、分離顎下腺細胞あるいは切除組織の腎被膜下への移植による器官形成モデルでは、唾液腺周囲の間葉組織には明らかな特性は確認出来なかったことから、ある一定の共通メカニズムが存在することが考えられた。

3. 現在までの達成度

④遅れている
(理由)時間不足

4. 今後の研究の推進方策

これまでの研究結果から、唾液腺組織の中には幹細胞とも言うべき細胞群が含まれていることが示唆された。唾液腺幹細胞の存在はこれまでも様々な意見が論じられているが、未だにその証明はなされていない。一方で、再生医療を目指す上では、組織幹細胞の同定やその分子機構の解明は必須の条件となる。

正常組織発生において、悪性腫瘍の発生・分化機構と共通のメカニズムを有していることは周知の事実である。悪性腫瘍においては癌幹細胞の存在が同定され、様々な研究が行われているのが現状である。当教室においても、唾液腺悪性腫瘍における癌幹細胞の同定、その分子機構についての解析を行っている。同じ発生母地であるため、これらの研究結果は正常唾液腺の発生を知る上で参考と成り得ると考えた。当教室では T-box 転写因子である Brachury が唾液腺悪性腫瘍における幹細胞の分子機構に大きく関与していることを示しており、現在は唾液腺幹細胞の同定を目指して唾液腺組織における Brachury の発現や動態について解析を行っている。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)