

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：13201

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K21044

研究課題名（和文）外分泌腺における放射線障害の分子病態解明

研究課題名（英文）Molecular analysis of effects of radiation on salivary glands

研究代表者

内田 仁司（Uchida, Hitoshi）

富山大学・学術研究部医学系・助教

研究者番号：20736996

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）：外分泌腺である唾液腺に対してエックス線照射を行い、短期的（48時間以内）および長期的（照射後3か月）な影響の解析を実施した。短期的には、明らかな組織学的変化を認めないものの、唾液腺機能分子およびCell-cell contactに関する因子の一時的な発現変化を認めた。また、長期経過後には、腺房細胞様の塊（クラスター）の形成を認めた。このクラスターは腺房細胞の表現型を有しており、カルバコール刺激に対して応答し、細胞内カルシウムイオン濃度が上昇することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

世界において毎年数十万人以上が頭頸部腫瘍と新たに診断され、その多くが化学療法、放射線療法、外科的手術を組み合わせた治療を受ける。しかしながら、放射線照射の副作用として、口腔乾燥症が認められ、患者のQOLを低下させる原因の1つとなっている。本研究では、放射線照射に伴って正常組織に生じる変化を明らかにすることで、新規の放射線防護法や再生療法の研究基盤を提供することを目的とした。本研究により、放射線照射直後は機能的な変化および代謝障害を主な標的とした防護法となりうる可能性を示した。また、長期経過後には、生存している腺房細胞の賦活化により、分泌機能の回復および組織再生が誘導できる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：In this study, X-rays were processed to mouse salivary glands, and the short-term (within 48 hours) and the long-term (3 months following radiation) effects were analyzed using histology, gene expression, and measurement of calcium influx. In the short term, the major changes in salivary glands were not observed, but the temporal expressional disruption of functional molecules was detected. In addition, the formation of acinar cell-like clusters was observed in the long-term effects of irradiation. These clusters had the functional phenotype of acinar cells, and those responded to carbachol stimulation, resulting in increasing the intracellular calcium ion concentration.

研究分野：口腔科学

キーワード：唾液腺 放射線障害 代謝障害

## 1. 研究開始当初の背景

世界で毎年数十万人以上の患者が頭頸部腫瘍と新規に診断され、放射線療法、化学療法、外科手術による治療を受けてとされている。放射線療法の副作用として唾液分泌低下をきたし、患者のQOLが著しく低下する。しかしながら、根本的な治療法は未だ適応されておらず、一時的な対症療法に限られている。このことから、新規の治療法や放射線防護法の開発、照射後の組織に対する再生療法の確立が待たれている。

## 2. 研究の目的

本研究では、放射線照射に伴って生じる組織障害に対する新たな防護法の確立を目指した研究基盤を提供することを目的とした。

これまでに放射線照射に対する唾液腺の応答は、2つの段階で解釈されている。1つは『短期的影響』で、唾液分泌低下や唾液組成の変化などを示し、照射後数時間から数日以内に生じる症状として知られている。他方は『長期的影響』として、照射後数週間から数ヶ月で腺房細胞の消失と唾液腺の線維化および、それらに伴う唾液分泌低下をきたす不可逆的な変化を示すことが知られている。

これらのことから、本研究では照射後、短期的（照射後48時間以内）および長期経過後（照射後3か月）において生じる影響の解析を実施し、細胞および組織障害の発生機序を明らかにする。この知見は放射線防護法を設計するうえで、有益であると考えられる。

## 3. 研究の方法

### (1) 放射線照射後48時間以内の腺房細胞と導管細胞に生じる変化の解析

C57BL/6マウスの顎下腺に15Gyの放射線を照射し、時間依存的な組織学的変化および病態の分子機構についての検証を組織学的解析、遺伝子発現改正を実施した。

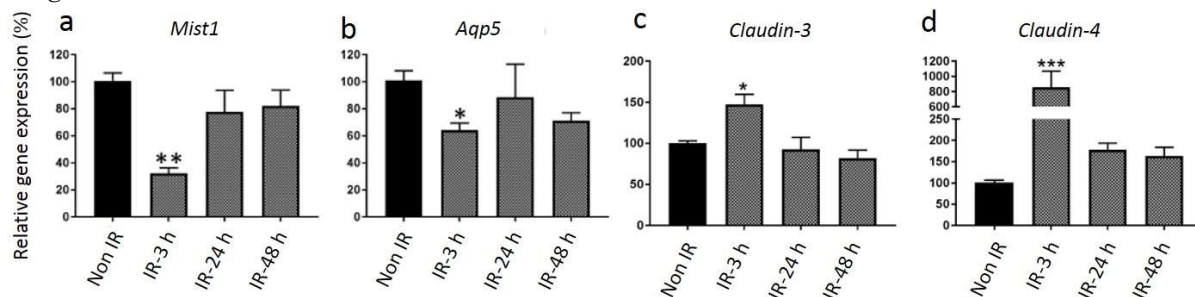
### (2) 照射後3か月における唾液腺の解析

C57BL/6マウスの顎下腺に15Gyの放射線を照射し、3か月後の唾液腺組織の解析を組織学および機能について実施した。

## 4. 研究成果

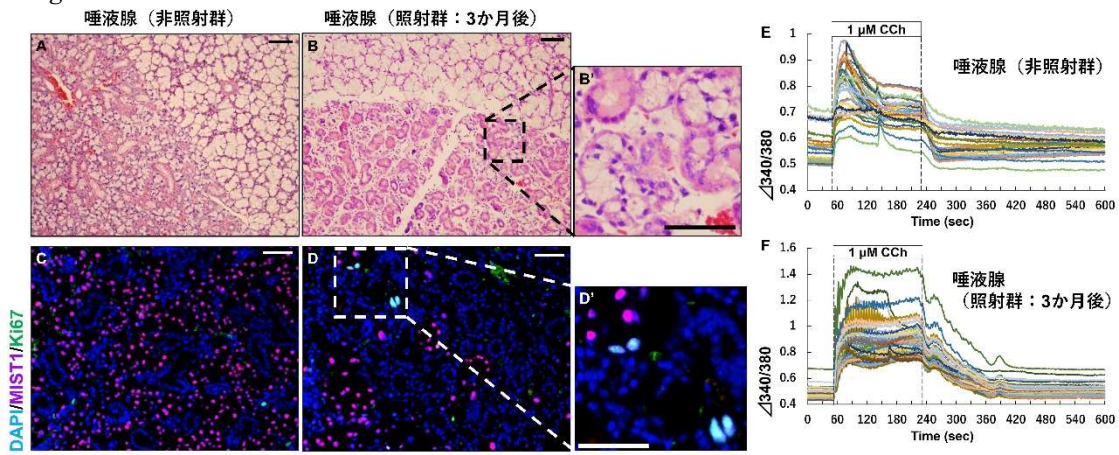
照射後の短期影響として、唾液腺では一過性の表現型の消失を認めた (Fig. 1)。腺房マーカーである (Mist1) および水チャネル (Aqp5) の発現が照射後3時間で一過性に減少した。これは24時間以内に元のレベルに回復した。一方で、cell-cell contactに關与するClaudinsは照射後3時間で一過性の上昇を示した。これらの発現は同様に24時間以内に元のレベルに戻ることが明らかとなった。これらのことは一過性の腺房細胞の表現型の喪失および細胞の微細構造の変化が放射線照射直後の唾液分泌低下に關与している可能性を示唆している。

Fig.1



照射長期経過後 (3か月) において、唾液腺組織は腺房細胞の消失および結合組織への置換を認めた (Fig. 2B)。しかしながら、腺房細胞様の構造物 (クラスター) が散見され、これらは腺房マーカーMist1陽性であり、増殖能 (Ki67陽性) を示した (Fig. 2B')。

Fig.2



このことは、照射後に長期にわたって腺房細胞が生存していることを示している。また、増殖能を示したことから、クラスターは自己増殖 (self-duplication) により形成された可能性が存在する。さらに、機能的な解析として、神経様刺激としてカルバコール添加を行った。その結果、照射後の唾液腺は、未照射の唾液腺 (Fig. 2E) と同様に、カルバコール刺激に応答して細胞内カルシウム濃度を上昇させることが可能であった (Fig. 2F)。このことは、照射後に生存している腺房細胞が神経刺激に応答して唾液を分泌する機能を保持している可能性を示唆している。

以上のことから、放射線防護に関して、一過性の表現型喪失を標的としたデザインが有用である可能性が考えられ、再生療法に関しては、生存している腺房細胞の分泌機能の賦活化と増殖の促進を行うことで一助となる可能性が示唆された。

今後は、放射線防護が期待される化学物質を用いた短期影響に対する組織保護作用および長期経過後の分泌機能と増殖に対する賦活化に関する検討を実施する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 内田仁司
2. 発表標題 放射線照射に伴う唾液腺の機能障害に関する検討
3. 学会等名 歯科基礎医学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 内田仁司、中川崇、Catherine E. Ovitt
2. 発表標題 唾液腺における放射線照射の影響
3. 学会等名 第18回環境生理学プレコングレス
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 内田仁司、Catherine E. Ovitt、中川崇
2. 発表標題 唾液腺における放射線照射の影響
3. 学会等名 第101回日本生理学会大会
4. 発表年 2023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
---------	---------