

学位論文審査結果の要旨

氏名	Farzana Islam (ファルザナ イスラム)
審査委員	主査 羽藤 直人 副査 満田 憲昭 副査 藤山 泰二 副査 藤野 貴広 副査 合田 啓之

論文名 ラット唾液腺におけるプロサポシンとその受容体の雌雄差

【審査結果の要旨】(2000字以下)

本研究はプロサポシン(PSAP)とその受容体である GPR37、GPR37L1 がラット唾液腺に存在すること、またその局在や加齢変化、性差を初めて明らかにした。

PSAP は約 66kDa の糖蛋白質でニューロトロフィンとして機能するサポシン A, B, C, D の前駆体である。PSAP 及びサポシンは脳、骨格筋、心筋をはじめ全身の様々な組織で広く発現しており、サポシンだけでなく前駆体 PSAP の状態でも機能している。また、PSAP は精液、胆汁、膵液、母乳及び脳脊髄液等の様々な分泌液中にも含まれている。GPR37、GPR37L1 は PSAP の G 蛋白結合型受容体であり、2013 年に Meyer らにより発見された。

唾液は交感神経系と副交感神経の自律神経二重支配によって唾液腺から分泌される。唾液分泌の調節異常は、口腔乾燥症などの種々な口腔疾患の原因となる。唾液腺は正常または病的状況で唾液分泌に影響を及ぼす種々のニューロトロフィンを作り出す。PSAP は唾液腺機能にとって重要なニューロトロフィンと推測されるが、唾液腺での局在についてはほとんど知られていない。そこで、本研究では PSAP とその受容体である GPR37 と GPR37L1 の、ラットの大唾液腺(顎下腺、舌下腺)における局在について検討した。また唾液腺分泌能に影響を与える年齢と性差に着目し、年齢と性差が唾液腺の PSAP とその受容体発現に影響を与えるか検討した。

対象には、若成体から閉経後までの異なった年齢（2、6、18、27月）の雌雄ウィスターラットを用いた。通常のHE染色を用いて、ラット唾液腺における細胞の大きさ、形、細胞種を検討したが、性差、年齢差は認められなかった。免疫組織化学的解析では、ラットの大唾液腺においてPSAPと共に受容体（GPR37, GPR37L1）が全年齢および雌雄で認められたため、PSAPは唾液腺の自己分泌調整機能を有している可能性が示唆された。さらにPSAPとその受容体の発現が腺細胞の種類、年齢及び性別により大きく異なることを明らかにした。PSAP、GPR37とGPR37L1は、顎下腺の granular convoluted tubule 細胞で最も強く発現が認められた。また、それらの免疫反応は若成体雌ラットでは同年齢の雄ラットより強く、雌雄差は閉経期においてより顕著であった。一方舌下腺においては、PSAP、GPR37とGPR37L1の弱い免疫反応が主に粘液細胞の基底層で観察された。さらにPSAP、GPR37、GPR37L1に対する抗体にそれぞれ赤、緑、青の蛍光色素を結合させた3色免疫蛍光法により、PSAP、GPR37とGPR37L1は大唾液腺の腺房細胞の基底層で共存することを明らかにし、それらの免疫反応がラット雌雄間で異なることも明らかにした。これらの結果から、口腔乾燥症などの性差や年齢差が関与する口腔疾患において、唾液腺におけるPSAPの差が重要な役割を果たすことが示唆された。

結論として、PSAPとその受容体であるGPR37とGPR37L1の、性別と年齢による発現の相違を、ラットの主要な唾液腺で明らかにした。PSAPとその受容体の正常及び病的状態での観察は、唾液分泌調節におけるPSAPの役割を解明する研究への第一歩でもある。現在、低濃度カイン酸投与による神経障害により、PSAPと受容体がどのように変化するのか、更なる検討を行っている。

本論文の公開審査会は、平成30年1月30日に開催され、申請者は研究内容を英語で明確に発表し、1) 免疫染色抗体の特異性、2) GPR37とGPR37L1の差異、3) 耳下腺に対する検討、4) 雄ラットでPSAP発現が低い理由、5) PSAPと受容体の局在の意義、6) 他動物の唾液腺におけるPSAP発現、7) 唾液分泌の神経支配や粘調度との関係、8) 唾液分泌低下モデルの作製方法、9) PSAP発現と唾液分泌の因果関係、10) 口腔乾燥症に対するPSAPの関与、11) PSAPの臨床応用、特に創薬の可能性などの内容を含む多くの質問に対し、英語で的確に応答した。

審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。