

5-1-44 唾液および唾液腺機能の再構築

<研究概要>

本プロジェクトは、口腔環境を維持する上で重要な唾液およびその分泌組織である唾液腺機能の再構築のために、水やタンパク質の輸送に関与する細胞内分子を明らかにし、分子レベルからの再構築を検討することを目的とした。検討の結果、次の点を明らかにした。①近年、唾液中に一酸化窒素（NO）が含まれており、その殺菌作用などが口腔内環境維持に寄与する可能性が示唆されているが、我々は唾液腺腺房細胞における NO 合成機構について検討し、NO 合成酵素の基質となるアルギニンの再生産に関わる酵素アルギニノコハク酸合成酵素の活性が唾液腺に存在することを明らかにした。さらに、その代謝酵素活性化は、唾液腺の成熟に関与する事を示唆した。②水の分泌に関しては、水分泌に関与する細胞間結合部位の役割を、ラット顎下腺灌流システムを用いて示唆した。③水輸送に関与するチャネルタンパク質アクアポリンが細胞内小器官である分泌顆粒に存在することを、精製分泌顆粒を用いて明らかにし、分泌顆粒内浸透圧調節系としての役割を示唆した。④今まで外分泌機能のうちタンパク質分泌機能を維持した培養系が確立されていなかったが、ラット耳下腺腺房細胞の初代培養法を確立し、分泌刺激に対応する事も明らかにした。

<得られた知見>

本プロジェクトの成果は以下のごとくである。①唾液腺における NO の代謝系についてわれわれは既に生成系の調節系に関する報告をしてきたが、今回は NO 合成の基質となるアルギニンの再生産系も唾液腺に備わっている事を明らかにした。さらにその律速酵素であるアルギニノコハク酸合成酵素の活性が唾液腺の成熟に伴い上昇する事から NO の役割の展開が期待できる。②水分泌に関しては、ラット顎下腺における細胞間結合部位、特にタイトジャンクションの動きがフリーズフラクチャーにてとらえられつつある。③唾液腺におけるアクアポリンに関しては、AQP5 の腺腔膜での局在は認められていたが、AQP6 の存在を初めて明らかにし、さらに、分泌顆粒膜に存在し、顆粒内浸透圧の調節に関与するという仮説を立てることができた。④耳下腺腺房細胞の培養が可能になった事で、遺伝子操作による機能解析が可能になり、分泌機構に関連するタンパク質の解析が可能になった。