



2022年4月26日

報道機関 各位

東北大学大学院歯学研究科

産まれてすぐに唾液腺が自律神経に応答し 唾液分泌機能を発揮するための発生機構を解明 神経制御可能な器官再生医療への一歩

【発表のポイント】

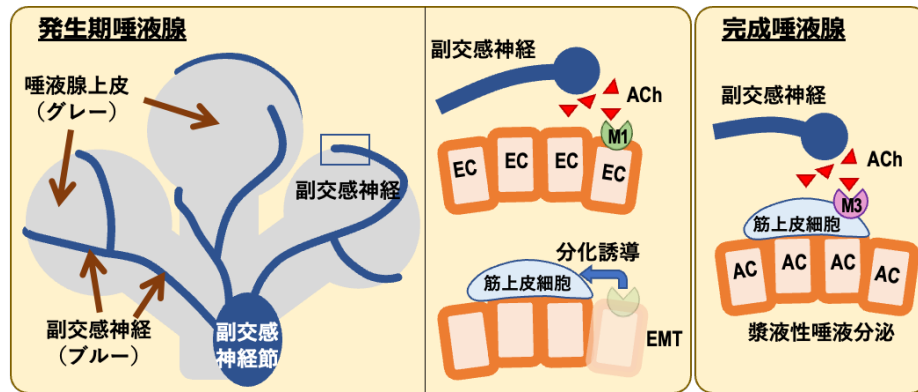
- 神経が器官発生に関与することにより、産まれてすぐに自律神経の指令を受け、唾液分泌機能を発揮する発生機構を発見
- 唾液腺発生において、副交感神経伝達物質が筋上皮細胞分化を誘導していることを発見
- 人工器官が即座に神経制御下で機能しうる器官再生法の開発に向けての一歩

【概要】

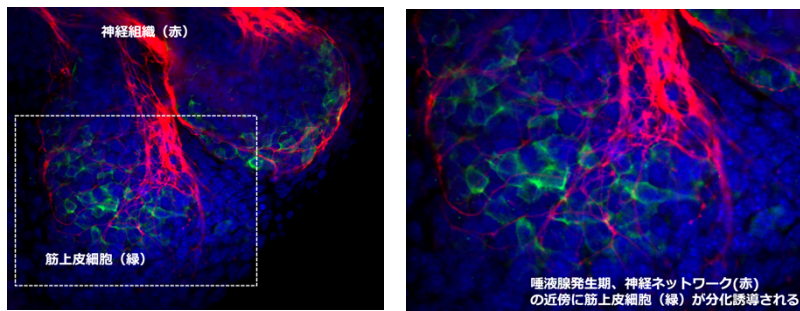
リラックスして食事をすると適度な唾液が分泌されて嚥下をサポートしてくれますが、緊張状態で食事をすると食べ物がうまく喉を通りません。これらの唾液分泌は自律神経^{注1}がコントロールしており、私たちのからだは唾液分泌を無意識下で制御する上では、唾液腺^{注2}と自律神経の“つながり”がとても重要です。そのためには産まれた直後から、哺乳時などに神経制御下で唾液腺が機能することが必要であり、器官形成後すぐに神経からの指令に応答するための工夫が考えられていました。東北大学大学院歯学研究科歯科薬理学分野の中村卓史准教授と東北医科薬科大学の研究グループは、副交感神経から分泌される神経伝達物質^{注3}に注目し、唾液腺上皮細胞への作用を調べたところ、唾液を口腔内へ押し出すのに必要な筋上皮細胞への分化を神経伝達物質が促進させることを発見しました。つまり、神経近傍の唾液腺上皮細胞が神経伝達物質により筋上皮細胞へ分化し、器官完成後はその筋上皮細胞が神経の指令を受けやすい位置に配置され、唾液分泌の指令を受け機能することになります。

本研究成果は、神経との“つながり”を人工器官に再構築する手法として再生医療への応用が期待されます。

この研究成果は、2022年4月12日に米国科学誌『*Experimental Cell Research*』にオンライン掲載されました。



ACh:アセチルコリン、EC:唾液腺上皮細胞、AC:腺細胞、EMT:上皮間葉転換



赤:神経組織 (tubulin beta III 抗体)

緑:筋上皮細胞マーカー (α -smooth muscle actin 抗体)

青:細胞の核 (DAPI)

【動画】

マウス発生唾液腺(胎生 13.5 日齢+48時間器官培養)において神経組織の近傍に筋上皮細胞が分化誘導されている(唾液腺全組織免疫染色結果)

<https://youtu.be/zLLWAOj6U8M>



【詳細な説明】

口腔内の湿潤維持作用がある唾液は、口腔衛生、緩衝作用、消化作用、抗菌作用や免疫作用等があり、疾病予防や健康維持に重要です。私たちのからだには交感神経と副交感神経という2種類の自律神経があり、無意識下でさまざまな臓器を制御し、円滑で健康な日常生活が送れるように制御しています。食事のさらさらした唾液は、副交感神経が唾液分泌を促進することが明らかとなっています。落ち着いた状態で食事をとることは、食べ物の消化だけでなく、さらさらした唾液分泌を促すため、嚥下をサポートし、さらには誤嚥などを防ぐ効果もあり、唾液の重要性と唾液分泌障害のリスクが注目されています。

唾液は唾液腺とよばれる腺組織で作られますが、唾液の分泌には唾液腺の表面に存在する唾液を押し出すはたらきがある筋上皮細胞が、神経の指令を受け機能する必要があります。東北大学大学院歯学研究科歯科薬理学分野の中村卓史准教授と東北医科薬科大学の研究グループは、妊娠マウスの胎仔を用いて、唾液腺に筋上皮細胞が分化誘導され、配置される過程で副交感神経から分泌される物質が重要であることを解明しました。

唾液腺が神経からの指令を受けて唾液を効果的に分泌するためには、指令を出す神経と、指令を受け取り唾液の分泌を促す筋上皮細胞が近くに存在する必要があります。本研究では発生中の唾液腺において、神経と近接した唾液腺上皮細胞がEMT（上皮間葉転換）^{註4}を起こし筋上皮細胞へと分化していることを発見しました。また、副交感神経から分泌されるアセチルコリンが筋上皮細胞への分化を誘導していることを発見しました。そしてこの過程ではアセチルコリンの受容体であるムスカリン M1 受容体^{註5}が関わっている事を明らかにしました。さらに、唾液腺発生中にムスカリン M1 受容体のはたらきを阻害する薬剤を使用すると唾液腺上皮細胞から筋上皮細胞への分化が抑制されることを確認し、ムスカリン M1 受容体の重要性を証明しました。

完成した唾液腺筋上皮細胞では、ムスカリン M1 受容体と構造が異なるサブタイプであるムスカリン M3 受容体が、神経から萌出されるアセチルコリンを受け取って唾液分泌を促していることが知られています。本研究結果から、神経との“つながり”部に存在する細胞が、アセチルコリン受容体サブタイプの発現を切り替えることにより、筋上皮細胞分化誘導と唾液分泌促進機能の2つの指令を調節している可能性が示唆されました。この仮説を支持するように、発生中の唾液腺上皮細胞ではムスカリン M3 受容体はほとんど存在しておらず、その一方でムスカリン M1 受容体を発現している細胞が多く存在していました。対照的に、出生後の完成した唾液腺上皮細胞ではムスカリン M1 受容体発現は減少し、ムスカリン M3 受容体を発現する細胞が多く存在していました。唾液腺発生期、唾液腺発生後も副交感神経からはアセチルコリンが分泌されるため、指令を受け取る唾液腺上皮細胞側で、発生期にはムスカリン M1 受容体を発現させ神経近傍に

筋上皮細胞を誘導・配置し、生後の唾液分泌機能の発揮にはムスカリン M3 受容体を利用することにより唾液の分泌を調整し、アセチルコリンの指令のアウトプットをシームレスに切り替えていると考えられます。

近年加齢に伴う筋力低下であるサルコペニアが問題となっており、筋上皮細胞の筋機能低下により唾液腺では口腔乾燥症（ドライマウス）、涙腺ではドライアイなどが引き起こされていることが報告されています。ドライマウスやドライアイの治療は対症療法が中心で根本療法がありません。そのため多くの研究者と臨床医により唾液腺や涙腺の器官再生による再生医療の試みが行われています。しかし、唾液腺や涙腺を人工的に再生出来たとしても、神経制御下で機能する組み立てが出来なければ、よだれが出続けたり、泣き続けたりという状態になります。本研究成果は、唾液腺や涙腺などの神経制御を受ける器官の再生療法の臨床応用に対して、無意識下で機能する器官再生法の開発に向けての一步となると考えています。

本研究は、文部科学省科学研究費基盤研究(21K09813, 20K09876, 15H05723, 20H03850)、挑戦的研究(18K19634)、国際共同研究加速基金・国際共同研究強化(B) (21KK0158)により実施しました。

【用語説明】

注1 自律神経:心拍や血圧、肺、肝臓、瞳孔、消化管運動の調節に加え、汗、涙、唾液の分泌など、私たちの意識では調節できない生命活動をコントロールしている神経の総称。交感神経と副交感神経の2種類の神経が存在し、2つの神経がバランスをとりながら、拮抗的にそれぞれの臓器のはたらきを制御している。臓器の制御において、交感神経は主に「活動時」に優位になり、リラックスしている休息時は副交感神経が優位になる。自律神経に対し、骨格筋や感覚器に分布し自分の意志によってはたらく神経を体性神経とよぶ。

注2 唾液腺:唾液を外分泌する口腔付属腺。耳下腺、顎下腺、舌下腺からなる大唾液腺と口唇、口蓋、頬粘膜などに存在する小唾液腺がある。ヒトでは耳下腺、マウスでは顎下腺が最も大きい。唾液腺は、唾液を産生する腺房細胞、唾液を口腔内に運ぶトンネル構造の導管細胞、上皮から分化し腺房や導管を収縮させる筋上皮細胞などからなる上皮由来の細胞が間葉細胞に取り囲まれている構造となっている。

注3 副交感神経伝達物質:アセチルコリンは、神経と神経あるいは神経と臓器のつなぎ目で神経の活動を伝える物質である。アセチルコリンは副交感神経以外に、運動神経や交感神経でも神経伝達物質として利用されている。

注4 EMT: Epithelial-Mesenchymal Transformation の略で上皮間葉転換と訳される。私たちのからだを構成する細胞は、発生学的に大きく上皮細胞と間葉細胞に分けられる。極性を持つことが多く、お互いの細胞が密着して隣り合って存在する上皮細胞に対し、間葉細胞には極性がなく紡錘形の形態を示し、細胞外基質との接着が多く存在し、細胞間では点接着で相互作用を行う。EMT は上皮細胞が間葉細胞へと変化する過程の名称で、さまざまな組織や器官の発生、形態形成、細胞分化において重要な役割を演じている。また、がんなどの病態発生においても EMT が注目されている。

注5 ムスカリン受容体：神経伝達物質アセチルコリンと受け取り、神経活動を伝達するアセチルコリン受容体。アセチルコリン受容体には代謝調節型で G タンパク質共有受容体であるムスカリン受容体とイオンチャネル型のニコチン受容体の二つに大別される。ムスカリン受容体には別々の遺伝子から作られる M1 から M5 のサブタイプが存在し、それぞれのサブタイプが特異的な臓器に発現し、副交感神経の指令を伝えている。

【論文情報】

タイトル: A parasympathetic neurotransmitter induces myoepithelial cell differentiation during salivary gland development

著者: Yuki Shindo¹, Hannah M. Nakamura², Junichi Nakai³, Minoru Wakamori¹, and Takashi Nakamura^{1*}

¹Division of Molecular Pharmacology and Cell Biophysics, Department of Disease Management Dentistry, Tohoku University Graduate School of Dentistry, Sendai, Japan

²Division of Nephrology and Endocrinology, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, Sendai, Japan

³Division of Oral Physiology, Department of Management of Dental Diseases, Tohoku University Graduate School of Dentistry, Sendai, Japan

掲載誌: Experimental Cell Research

DOI: 10.1016/j.yexcr.2022.113137

URL: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2022.113137>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院歯学研究科 歯科薬理学分野

准教授 中村卓史

電話: 022-717-8311

E-mail: takashi.nakamura.d2@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院歯学研究科 広報室

電話: 022-717-8260

E-mail: den-koho@grp.tohoku.ac.jp