

## 学位審査結果報告書

学位申請者氏名 山田真紀雄

学位論文題目 Altered Rheological Property of Saliva with Aging in Mouse Sublingual Gland(マウス舌下腺における加齢に伴う唾液レオロジー特性の変化)

審査委員 (主査氏名) 小野堅太郎 (署名) 小野 聖太郎

(副査氏名) 安細敏弘 (署名) 安細 敏弘

(副査氏名) 矢田直美 (署名) 矢田 直美

### 学位審査結果の要旨

加齢に伴う唾液分泌障害は口腔乾燥症を引き起こし、摂食嚥下障害や発音障害を引き起こす。近年、口腔乾燥症には唾液分泌量の低下だけでなく、唾液レオロジー特性の変化が起きていることが注目されている。加齢による唾液物性変化の報告は少なく、十分に理解されていない。そこで本研究では分泌唾液中の高分子糖タンパクであるムチンに注目し、加齢によるムチンの構造変化とそれに伴う唾液のレオロジー特性の変化を評価した。

実験には若齢 (12 週齢) および老齢 (27 ヶ月/108 週齢) の雌 C57BL/6J マウスを使用し、顎下腺および舌下腺を摘出して ex vivo 灌流実験を行った。唾液分泌刺激にはムスカリン受容体刺激薬 (Carbachol 0.3  $\mu$ M) とアドレナリン受容体刺激薬 (Isoproterenol 1.0  $\mu$ M) を用い、唾液を採取した。低サンプル量で物性評価できる NEVA METER を使用して唾液曳糸性を測定した。

顎下腺と舌下腺において唾液分泌量は若齢と老齢マウスではほぼ同程度であったが、舌下腺唾液の曳糸性は老齢マウスで有意に減少していた。若齢と老齢マウスの舌下腺唾液の O-グリカン (ムチン) 濃度には有意差を認めなかった。LC/MS-MS 分析にて舌下腺唾液の糖鎖構造を評価したところ、シアル酸糖鎖構造を示す m/z 793.31 の(Hex)1 (HexNAc)1 (NeuAc)1 が最も多い割合で存在する O-グリカン構造であった。唾液腺組織のレクチン染色では、 $\alpha$ -2,3 シアル酸に特異性をもつ MAL II (Maackia amurensis Lectin II) が濃染色され、 $\alpha$ -2,6 シアル酸に特異性をもつ SNA (Sambucus nigra agglutinin) はほとんど染色されなかった。 $\alpha$ -2,3 シアル酸転移酵素の遺伝子 *St3gal1* の発現量とその翻訳タンパクである SIAT4 が老齢マウスの舌下腺組織で減少していた。レクチンブロット解析にて MAL II で検出されるシグナル強度 ( $\alpha$ -2,3 シアル酸) が老齢マウス舌下腺唾液で有意に低下していた。

本研究は、老齢マウスの舌下腺組織では、 $\alpha$ -2,3 シアル酸転移酵素の発現が低下し、唾液中ムチンの糖鎖末端の  $\alpha$ -2,3 シアル酸が減少することで唾液曳糸性が低下することを示唆している。本研究により、高齢者の口腔乾燥症に対する新たな治療法としてシアル酸転移酵素をターゲットとした薬物療法が期待される。公開審査において、申請者が十分な実験計画・遂行とデータ解析を行っていることが確認され、本研究の課題と将来展望に関して申請者からおおむね適切な回答を得た。以上のことから、審査委員会では本研究が学位論文として価値あるものと判断した。