

# 顎下腺の増殖と分化におけるシグナル伝達の研究

研究代表者	井関 尚一
雑誌名	平成14(2002)年度 科学研究費補助金 基盤研究(C) 研究成果報告書
巻	2001-2002
ページ	5p.
報告年度	2003-05
研究課題番号	13670006
URL	<a href="http://doi.org/10.24517/00048958">http://doi.org/10.24517/00048958</a>



KAKEN
2002
63

金 沢 大 学

# 顎下腺の増殖と分化におけるシグナル伝達の研究

( 1 3 6 7 0 0 0 6 )

平成13年度～平成14年度科学研究費補助金  
(基盤研究C2) 研究成果報告書

平成15年5月

研究代表者 井関 尚一  
(金沢大学大学院医学系研究科教授)

金沢大学附属図書館



0300-02168-2

# は し が き

## 研究組織

研究代表者：井関尚一（金沢大学大学院医学系研究科教授）

研究分担者：

平成13年度：天野 修（金沢大学大学院医学系研究科助教授）

若山友彦（金沢大学大学院医学系研究科助手）

平成14年度：若山友彦（金沢大学大学院医学系研究科助教授）

## 配分額

（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成13年度	2,300	0	2,300
平成14年度	1,800	0	1,800
総計	4,100	0	4,100

## 研究発表

### (1) 学会誌等

- 1) Amano O, Iseki S (2001) Antisense oligonucleotide targeting cAMP response element-binding protein inhibits growth of rat submandibular gland in vitro. *Acta Histochem Cytochem* 34:111-117
- 2) Kim J-G, Amano O, Wakayama T, Takahagi H, Iseki S (2001) The role of cyclic AMP response element-binding protein in testosterone-induced differentiation of granular convoluted tubule cells in the rat submandibular gland. *Arch Oral Biol* 46:495-507
- 3) Amano O, Kudo Y, Shimada M, Wakayama T, Yamamoto M, Iseki S (2001) Transient occurrence of 27 kDa heat-shock protein in the terminal tubule cells during postnatal development of the rat submandibular gland. *Anat Rec* 264:358-366
- 4) Iseki S, Kim J-G, Kudo Y, Naito Y: Impaired induction of cystatin S gene expression by isoproterenol in the submandibular gland of hypophysectomized rats (発表予定)
- 5) Hipkæo W, Iseki S: Expression and localization of the transcription factor JunD in the duct system of mouse submandibular gland (発表予定)

## (2) 口頭発表

- 1) 井関尚一・天野 修・金 鎮局：ラット顎下腺の顆粒性導管細胞の分化における転写因子CREBの役割. 第42回日本組織細胞化学会総会・学術集会 (東京) 平成13年12月6日
- 2) 天野 修・金 鎮局・井関尚一：ラット顎下腺の顆粒性導管細胞の分化における転写因子CREB (cAMP response-element binding protein) の役割. 第46回日本唾液腺学会総会 (東京) 平成13年12月8日
- 3) Hipkaeo, Wiphawi・井関尚一：マウス顎下腺導管における転写因子JunDの発現と局在. 日本解剖学会第62回中部支部学術集会 (富山) 平成14年10月12日
- 4) Hipkaeo, Wiphawi・Iseki, Shoichi: Expression and localization of the transcription factor JunD in the duct system of mouse submandibular gland. 第108回日本解剖学会総会・全国学術集会 (福岡) 平成15年4月1日

## 研究成果（概要）

マウスやラットなど齧歯類の顎下腺は腺房と導管系からなる。出生時の顎下腺は未成熟であるが、生後1～3週間でまず未分化な導管系（terminal tubule）から腺房細胞が増殖しつつ分化する。残りの導管系から生後4～5週間で特殊な分泌顆粒をもち、各種の細胞増殖因子などを産生する顆粒性導管細胞が分化する。腺房細胞の増殖は自律神経（ $\beta$ アドレナリン作動性）に、顆粒性導管細胞の分化はホルモン（アンドロゲン）に依存することがわかっているが、これらの現象における細胞内シグナル伝達経路は明らかでない。

本研究ではまず、ラット生後初期の顎下腺腺房細胞の増殖において、細胞核に転写因子であるCREB（cAMP response element-binding protein）が一過性に発現することが免疫組織化学で示され、顎下腺の器官培養系でCREBmRNAを特異的に抑制するアンチセンスオリゴヌクレオチドを投与すると腺房細胞の増殖が抑制されることがわかった。さらに思春期における顆粒性導管の分化においても同様にしてCREBが一過性に発現して必須の役割を果たすことがわかった（発表論文1, 2）。

次にラット顎下腺において腺房の増殖が終了する生後3週から4週にかけて、腺房の中心部に残っていたterminal tubule細胞が腺房細胞に分化するとき、低分子量ストレス蛋白質である27 kD 熱ショック蛋白質（Hsp25）が一過性に細胞質に発現することがわかり、Hsp25の仮説的機能である細胞の増殖状態から分化状態への移行の促進および細胞のアポトーシス死の抑制との関連が示唆された（発表論文3）。

次にラット腺房細胞から分泌され、システイン蛋白分解酵素活性を抑制的に制御するシスタチンS（cystatin S）の遺伝子発現は、 $\beta$ アドレナリン作動性薬剤であるイソプロテレノールの投与により特異的に誘導されることが知られている。本研究では下垂体切除ラットの顎下腺において、イソプロテレノールによるシスタチンSのmRNA誘導が著明に低下していること、これに下垂体依存性ホルモンであるテストステロン、エストラジオール、グルココルチコイド、チロキシンなどを投与すると、いずれの場合もイソプロテレノールの効果が著明に回復することが分かり、シスタチン遺伝子発現が二重の調節を受けていることが示唆された（発表予定論文4）。

最後に、がん遺伝子産物で転写因子として働くAP1複合体のメンバーであるJunDのマウス顎下腺における発現を免疫組織化学で調べたところ、腺房ではなく導管系のみにも局在すること、分化した顆粒性導管には発現せず、雄より雌マウスで発現が高いことがわかった。雌マウスにテストステロンを投与して24時間のうちに顎下腺導管系が顆粒性導管に分化する系において、JunD発現が線条部導管細胞で一過性に上昇した後、顆粒性導管細胞への分化とともに消失することが示され、導管系の分化にJunDが関与することがわかった（発表予定論文5）。

以上の研究結果から、齧歯類の顎下腺における腺房および導管系の増殖や分化において、様々な細胞内シグナル伝達系が働くこと、それらの間に相互関係（クロストーク）があることが示唆された。