

論文内容要旨

論文題名

Aging-associated stem/progenitor cell dysfunction in the salivary glands of mice

(マウス唾液腺における老化に関連した幹細胞/前駆細胞の機能不全)

掲載雑誌名 Stem cell reports (投稿中)

口腔外科学 高松 弘貴

内容要旨

老化に伴う唾液腺組織の器質的変化（腺房の萎縮や脂肪化）は古くから知られているが、その詳細なメカニズムに関する報告はこれまでなされていない。近年、様々な組織において組織の老化と組織固有に存在する幹・前駆細胞の老化に密接な関連があることが報告されている。そこで、本研究では唾液腺組織における老化と当該組織固有に存在する唾液腺幹・前駆細胞の老化に関連があるのかを明らかにする目的で、若齢（6週）、壮齢（20週）、老齢（80週）マウス唾液腺それぞれより幹・前駆細胞を単離し、その数的・質的变化を解析した。すなわち、各週齢のC57BL/6雌マウス顎下腺組織切片を作製し、その形態学的変化と、最近、我々が報告した唾液腺幹・前駆細胞のマーカーであるCD133を指標に蛍光抗体法により、唾液腺幹・前駆細胞の局在を解析した。また、各週齢のCD133陽性細胞をフローサイトメトリーにより単離し、その幹細胞活性をsphere形成能により評価した。さらに、RNA-seqを用いて各週齢のCD133陽性細胞における遺伝子発現プロファイルを作成し比較検討した。結果として、6週齢、20週齢マウス顎下腺組織に比較し、80週齢では一部に炎症所見がみられ、軽度の腺房細胞の萎縮が認められた。各週齢における顎下腺上皮細胞中のKi-67陽性率は6週齢では2.73%、20週齢では2.07%であったのに対し、80週齢では0.26%と増殖期細胞の割合は有意な減少を認めた。蛍光抗体法の結果からは、CD133陽性細胞は、いずれの週齢においても介在部導管に局在した。フローサイトメトリーの結果より、顎下腺上皮細胞中のCD133陽性細胞は6週齢マウスで4.25%、20週齢マウスでは4.09%であったのに対し、80週齢マウスでは2.04%と有意な数の減少を示した。さらに、老齢マウスCD133陽性細胞では若齢マウスと比較してsphere形成能が低下していた。RNA-seqによる遺伝子発現プロファイルを用いたクラスタリング解析の結

果からは、6週齢、20週齢マウス CD133 陽性細胞は遺伝子発現パターンが類似していたが、80週齢では異なる遺伝子発現パターンを示した。また、GSEA 解析の結果から 80週齢マウス CD133 陽性細胞では、6週齢と比較してヒストンメチル化に関わる遺伝子群の発現低下が認められた。加えて、極めて興味深い点として、6週齢、20週齢 CD133 陽性細胞と比較して、80週齢では老化関連遺伝子である *FoxO3* が有意な発現低下を示したことが挙げられる。

以上の結果より、老齢マウス顎下腺組織では、老化に伴い幹・前駆細胞の数的・質的な減弱が認められた。また、老化に伴いこれらの幹・前駆細胞にはエピジェネティックな変化が生じている可能性が示唆され、今後の検証課題であると考えられた。さらに、唾液腺幹・前駆細胞の老化と唾液腺組織の老化の関連性についても詳細に検討したいと考える。