

## 顎下腺導管系のアンドロゲンによる分化機構の研究

研究代表者	井関 尚一
雑誌名	平成16(2004)年度 科学研究費補助金 基盤研究(C) 研究成果報告書
巻	2003-2004
ページ	7p.
報告年度	2005-05
研究課題番号	15590156
URL	<a href="http://doi.org/10.24517/00048957">http://doi.org/10.24517/00048957</a>



# 顎下腺導管系のアンドロゲンによる分化機構の研究

(15590156)

平成15年度～平成16年度科学研究費補助金  
基盤研究(C)(2)研究成果報告書

平成17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)

# 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15年度：若山友彦（金沢大学大学院医学系研究科助教授）

Hipakeo, Wiphawi（金沢大学大学院医学系研究科  
助手）

平成16年度：若山友彦（金沢大学大学院医学系研究科助教授）

## 交付決定額（配分額）

（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成15年度	2,300	0	2,300
平成16年度	1,300	0	1,300
総計	3,600	0	3,600

## 研究発表

### (1) 学会誌等

- 1) Hipkaeo W, Wakayama T, Yamamoto M, Iseki S (2004)  
Expression and localization of the transcription factor JunD in the duct system of mouse submandibular gland. J Histochem Cytochem 52:479-490
- 2) Iseki S, Kim J-G, Kudo Y, Naito Y, Hipkaeo W: Impaired induction of cystatin S gene expression by isoproterenol in the submandibular gland of hypophysectomized rats. Arch Oral Biol (印刷中)
- 3) Sakulsak N, Wakayama T, Hipkaeo W, Yamamoto M, Iseki S: Cloning and characterization of a novel animal lectin expressed in the rat sublingual gland. J Histochem Cytochem (印刷中)

### (2) 口頭発表

- 1) Wiphawi Hipkaeo・井関尚一：マウス組織におけるメニンの局在  
日本解剖学会第63回中部支部学術集会（塩尻）平成15年10月1日
- 2) 井関尚一・Wiphawi Hipkaeo：マウス顎下腺導管系の分化における転写因子JunDの発現。第44回日本組織細胞化学会第35回日本臨床電子顕微鏡学会合同学術集会（東京）平成15年10月29日

- 3) Iseki S, Hipkaeo W: Expression of the transcription factor JunD in the differentiation of the duct system of mouse submandibular gland. Experimental Biology 2004, Washington, D.C, 2004.4.17
- 4) Iseki S, Hipkaeo W: Co-expression of menin with JunD in the duct system of mouse submandibular gland. 24th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry, La Jolla, California, 2004.7. 24
- 5) Iseki S: Intracellular signaling mechanisms in androgen-dependent differentiation of the duct system in rodent submandibular glands. In Symposium: Recent progress of functional morphology of the salivary glands. 16th International Congress of the International Federation of Associations of Anatomists, Kyoto, Japan, 2004.8.22
- 6) Hipkaeo W, Iseki S: Co-expression of menin with JunD in the duct system of mouse submandibular gland. 16th International Congress of the International Federation of Associations of Anatomists, Kyoto, Japan, 2004.8.22
- 7) Sakulsak N, Hipkaeo W, Iseki S: Expression and localization of ERGL in the rat sublingual gland. 16th International Congress of the International Federation of Associations of Anatomists, Kyoto, Japan, 2004.8.22
- 8) Natthiya Sakulsak · Wiphawi Hipkaeo · 若山友彦 · 山本美由紀 · 井関尚一：ラット舌下腺におけるレクチンERGLの発現と局在  
日本解剖学会第64回中部支部学術集会（名古屋）平成16年10月9

日

- 9) Iseki S: The signaling mechanisms in androgen-dependent differentiation of the duct system in rodent submandibular glands. The 7th China-Japan Joint Seminar on Histochemistry and Cytochemistry, Wuhan, 2004.10.21
- 10) 井関尚一・Wiphawi Hipkaeo : マウス顎下腺導管系におけるメニンとJunDの共発現 第45回日本組織細胞化学会総会・学術集会 (鹿児島) 平成16年10月30日
- 11) Natthiya Sakulsak・若山友彦・Wiphawi Hipkaeo・山本美由紀・井関尚一 : ラット舌下腺に発現する新規動物レクチンの解析 第110回日本解剖学会総会・全国学術集会 (富山) 平成17年3月29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から腺房細胞が増殖しつつ分化する。残った導管系から生後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。本研究で以下のことが明らかになった。

### 1) 顎下腺導管のアンドロゲンによる分化における転写因子JunDの発現

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について、特異抗体を用いたWesternブロット法および免疫組織化学で調べたところ、腺房ではなく導管系のみで局在すること、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。成熟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を顆粒性導管に分化させる系において、JunD発現が線条部導管細胞で一過性に増加した後、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の発現の制御が関与することがわかった（発表論文1）。

### 2) 顎下腺導管のアンドロゲンによる分化におけるメニンの発現

転写因子のJunDに結合してその転写誘導活性を調節するとされる核内蛋白質のメニンのマウス顎下腺における発現を調べた。メニンの発現量は雄マウスより雌マウスで高く、その差は生後4週頃に雄の顎下腺の線条部導管が顆粒性導管に分化する際に、核のメニンが消失するためであることがわかった。成熟雌マウスにテストステロンを投与して導管系を分化させると、メニンが一過性に線条部導管細胞で増加し、これらが顆粒性導管細胞に分化するとメニンは消失した。この発現パターンはJunDの発現パターンと一致し、JunDとメニンの結合体の発現増加とそれに続く消失が顎下腺導管のアンドロゲンによる分化機構に関与していることが示唆された（論文準備中）。

### 3) ラット顎下腺腺房のイソプロテレノールによる分化のホルモン依存性

ラットに $\beta$ アドレナリン性作動薬であるイソプロテレノールを投与すると、顎下腺の腺房細胞に蛋白質分解酵素阻害物質の一種であるシスタチンSの発現が誘導されるが、下垂体切除ラットではこの誘導反応が極端に低いことがわかった。同ラットに下垂体依存性のホルモンであるテストステロン、エストラジオール、デキサメサゾン、またはチロキシンを投与すると、いずれもイソプロテレノールによるシスタチンSの発現誘導は上昇した。このことから、顎下腺腺房細胞の分化には $\beta$ アドレナリン性の神経刺激と同時にステロイド系のホルモンが必要であることが示唆された（印刷中発表論文2）。

## 2) ラット舌下腺に特異的に発現する遺伝子の同定

ラット顎下腺と舌下腺の混合物のcDNAを解析したところ、舌下腺のみに発現し、顎下腺や耳下腺、あるいは他のどの器官にも発現しない遺伝子を見いだした。この遺伝子によりコードされる蛋白質は動物レクチンの一種であるヒトのERGIC-53様蛋白質 (ERGL) と高いホモロジーをもつので、SLAMP (舌下腺腺房膜蛋白質) と名付けた。SLAMPに対する免疫抗体を作成して光顕および電顕免疫組織化学によりラット舌下腺を調べたところ、腺房細胞の粗面小胞体とゴルジ装置の中間領域 (ERGIC) の膜に局在することがわかり、舌下腺腺房細胞によるムチンなどの糖蛋白質の初期分泌過程に関与していることが示唆された (印刷中論文3)。

以上の研究結果から、齧歯類の顎下腺におけるアンドロゲンその他の因子によ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、それらの上に相互関係 (クロストーク) があることが示唆された。