

## 口腔粘膜上皮におけるイオンチャネル transient receptor potential vanilloid 4 の機能解析

吉本, 怜子

<https://hdl.handle.net/2324/2236154>

---

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (歯学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

氏 名 : 吉 本 怜 子

論 文 名 : 口腔粘膜上皮におけるイオンチャネル transient receptor potential vanilloid 4 の機能解析

区 分 : 甲

### 論 文 内 容 の 要 旨

生体の最表層を覆う粘膜と皮膚は、外部環境の変化を感知し、変化に適応しながら生体内部の恒常性を維持するバリアとして機能している。口腔粘膜は温度や pH の変化、機械的刺激や微生物の感染など、多様な刺激に曝されており、上皮のバリア機能の破綻が歯周病や口腔粘膜疾患などを引き起こす。ゆえに、上皮における環境変化の影響を理解することは疾患制御への重要なアプローチである。本研究では、口腔内の温かい温度で活性化するカルシウム透過性のイオンチャネル transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) に着目し、TRPV4 が口腔粘膜の上皮バリア機能に与える影響について明らかにした。

まず、ヒト口腔粘膜における TRPV4 の機能と感覚との関係を明らかにするため、シェーグレン症候群診断のための口唇生検組織を対象とした。口腔粘膜の痛み感覚異常を訴える患者の口唇粘膜上皮では水腫様変性が認められ、上皮内への著明な炎症性細胞浸潤が観察された。さらに、上皮の変性部位では TRPV4 の発現が低下し、細胞間接着分子 E-cadherin,  $\beta$ -catenin の発現が不整であったことから、TRPV4 を介した adherens junction 形成が損なわれていることが示唆された。

次に、TRPV4 の口腔上皮における生理機能を明らかにする目的で、遺伝子欠失マウス (TRPV4KO) および野生型マウス (WT) を対象として細胞間接着、細胞移動、増殖への影響を調べた。マウス口腔上皮の上皮基底細胞層に顕著な発現を認め、単離口腔上皮細胞は TRPV4 を介した温度感受性を示した。次に初代培養口腔上皮細胞の細胞間接着における温度の影響を調べた。WT 細胞では 31°C に比して 37°C で緊密な細胞間接着が認められたが、TRPV4KO 細胞ではいずれの温度でも不規則な接着を呈した。細胞間接着への影響は TRPV4 の薬理的な刺激によっても確認された。細胞移動アッセイおよび生細胞イメージングにより細胞移動の解析では、WT に比べ TRPV4KO で有意に細胞移動が亢進していた。また、Ki67 免疫染色および細胞数計測により、TRPV4KO では WT に比べ細胞増殖亢進が認められた。マウス口蓋創傷モデルの解析では、TRPV4KO では WT に比べ再上皮化が速やかであった。さらに、TRPV4 活性化によりアクトミオシン収縮力の指標となるミオシン調節軽鎖のリン酸化が低く抑えられていた。以上の結果から、TRPV4 はアクトミオシン収縮力の調節によって細胞間接着を促進し、細胞の移動と増殖を制御しながら上皮恒常性維持に寄与していることが示唆された。