

論 文 内 容 要 旨

題 目

Low-intensity pulsed ultrasound rescues insufficient salivary secretion in autoimmune sialadenitis

低出力パルス超音波は自己免疫疾患での唾液腺炎による唾液分泌低下を改善する

著 者 佐藤 南

内容要旨

シェーグレン症候群は、外分泌腺からの分泌障害によって引き起こされる乾燥症状を主症状とする原因不明の難治性自己免疫疾患の一種である。口腔症状としては、自己免疫現象による自らの唾液腺破壊から、唾液腺の炎症とそれに伴う唾液分泌量低下および口腔乾燥が顕著である。一方、低出力パルス超音波 (Low-intensity pulsed ultrasound : LIPUS) は極めて弱い出力の高い周波数の音波であり、従来、非温熱作用により骨治癒を促進することが知られている。さらに、近年、様々な軟部組織の治癒促進に対する効果も期待されてきている。そこで本研究は、炎症状態下の唾液腺およびその細胞に対する LIPUS 照射の抗炎症作用について検討することを目的とした。

*In vitro* 系実験として、TNF- $\alpha$  (Tumor necrosis factor- $\alpha$ ) 添加培地にて培養した唾液腺細胞 (腺房細胞株 NS-SV-AC ; 導管上皮細胞株 NS-SV-DC) に LIPUS 照射を行い、細胞数および水分分泌量計測、唾液分泌に関与する水チャネルタンパク AQP5 (Aquaporin5) および TNF- $\alpha$  の発現解析を実施した。また、LIPUS 照射の抗炎症作用におけるシグナル伝達経路の解明のため、NF $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B) 経路に関与する I $\kappa$ B $\alpha$  (inhibitor of  $\kappa$ B)、IKK $\beta$  (I $\kappa$ B kinase  $\beta$ )、NF $\kappa$ B、IRAK1 (interleukin-1 receptor-associated kinase 1) および A20 の発現解析を行った。 *In vivo* 系実験として、加齢に伴う唾液分泌量の変化を検討するため、6、12、20、24 週齢の雌性 C57BL6 および MRL/MpJ/*lpr/lpr* (MRL/*lpr*) マウス (各週齢 n=5) を用い唾液分泌量を経時的に測定した。さらに、シェーグレン症候群様症状に対する LIPUS 照射の効果を検討するため、20 週齢雌性 MRL/*lpr* マウス (n=20) の唾液腺に 1 日 20 分間、連続 2 週間の LIPUS 照射を行い、照射終了後の唾液分泌量の測定、唾液腺組織内の炎症状態のスコアリング、AQP5 の免疫組織学的染色、TNF- $\alpha$  および AQP5 の発現解析を行った。

TNF- $\alpha$  添加下における唾液腺細胞への LIPUS 照射により、細胞数、水分分泌量が有意に増加した。TNF- $\alpha$  添加により AQP5 発現は有意に減少し TNF- $\alpha$  発現は有意に増強したが、その後の LIPUS 照射により AQP5 発現の回復および TNF- $\alpha$  発現の抑制が認められた。さらに、LIPUS 照射の抗炎症作用に対するメカニズムの検討では、TNF- $\alpha$  あるいは IL-1 $\beta$  添加による炎症刺激によって亢進した I $\kappa$ B $\alpha$ 、IKK $\beta$ 、NF $\kappa$ B のリン酸化が、LIPUS 照射に

よって抑制された。また、IL-18 添加による炎症刺激による IRAK1 の分解に LIPUS 照射は影響を及ぼさず、炎症刺激により有意に増加した A20 の mRNA 発現は LIPUS 照射によりさらに有意に増加した。*In vivo* において、C57BL6 マウスに比較して MRL/*lpr* マウスは全ての週齢において唾液分泌量が有意に少なく、MRL/*lpr* マウスは 12 週齢以降で唾液分泌量が急激に低下した。さらに、20 週齢 MRL/*lpr* マウス唾液腺への LIPUS 照射によって炎症所見の軽減および唾液分泌量の有意な増加が認められ、TNF- $\alpha$  発現の低下および AQP5 発現の増強が認められた。以上の結果より、LIPUS 照射はシェーグレン症候群における口腔乾燥症を含む唾液腺の炎症性病変に対するきわめて優位な新規治療法となりうることが示唆された。