

[最近のトピックス]

どのくらいの細胞内Ca²⁺濃度上昇で唾液分泌は起こるのか？

根津 顕弘, 谷村 明彦

北海道医療大学歯学部口腔生物学系薬理学分野

Akihiro NEZU, Akihiko TANIMURA

Division of Pharmacology, Department of Oral Biology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

「どのくらいの細胞内Ca²⁺濃度 ([Ca²⁺]_i) で唾液分泌は起こるのか？」

これは唾液腺を研究するものにとって大きな疑問である。

唾液腺からの水分分泌は、主に副交感神経終末より放出されたアセチルコリン (ACh) が腺房細胞のムスカリン受容体を活性化することによって起こる。受容体活性化は [Ca²⁺]_i 上昇させ、この変化が腺腔側や基底膜側のイオンチャネルの開口に伴うイオン移動を引き起こす。この移動により生じる浸透圧差が水分分泌の駆動力であると考えられている。これらの知見は、その多くが単離唾液腺細胞を用いた間接的な証拠であり、唾液分泌を起こす [Ca²⁺]_i を調べるには唾液腺の [Ca²⁺]_i 変化と唾液分泌を生きた動物で同時に測定する必要があった。

我々は高感度Ca²⁺バイオセンサー (YC-Nano50; Ca²⁺に対する親和性 50 nM) の導入により、生きたラットの唾液腺腺房細胞における [Ca²⁺]_i の定量化が可能なintravital Ca²⁺ imaging法を確立した。また、微小圧力センサーを応用した唾液分泌速度 (感度: 50 nl/sec) のリアルタイム測定システムを構築した (Nezu *et al.*, 2015)。これら高感度測定システムを併用することで、顎下腺の唾液分泌と [Ca²⁺]_i 変化の同時測定が可能となった。このシステムを用いAChの静脈内持続投与による唾液分泌と [Ca²⁺]_i 変化を測定したところ、低濃度ACh刺激 (30–90 nmol/min) によって、唾液分泌と [Ca²⁺]_i 変化に

20–100秒程度の時間差が観察され、[Ca²⁺]_i が一定値を超えると唾液分泌が惹起されることが明らかとなった (図1)。このとき腺全体の [Ca²⁺]_i を定量化すると、45–57 nM (変化量: 10–20 nM, Nezu *et al.*, 2019) となり、この [Ca²⁺]_i は、ピロカルピン刺激で唾液分泌を起こした [Ca²⁺]_i とよく一致した (Nezu *et al.*, 2015)。この [Ca²⁺]_i は唾液分泌の閾値であると考えられ、唾液分泌を起こすには僅かな [Ca²⁺]_i 変化で十分であることが明らかになった。

Intravital Ca²⁺ imaging法の確立は、細胞レベルから生きた動物の組織レベルでの観察を可能とした。これにより、これまで直接的な解析できなかった「どのくらいの [Ca²⁺]_i で唾液分泌は起こるのか？」についての定量解析が実現した。生体内での唾液分泌機構は、唾液腺細胞の [Ca²⁺]_i 変化だけではなく、腺血流や自律神経系のフィードバックによる神経伝達物質等の影響も考えられる。細胞レベルの研究では識ることの出来なかった新しい分泌制御機構が発見される可能性が有り、現在も楽しみながら研究を続けている。

参考文献

- 1) Nezu A, Morita T, Tojyo Y, Nagai T, Tanimura A. *Exp Physiol.* 100(6): 640–651, 2015.
- 2) Nezu A, Morita T, Nagai T, Tanimura A. *Exp Physiol.* 104(1): 61–69, 2019.

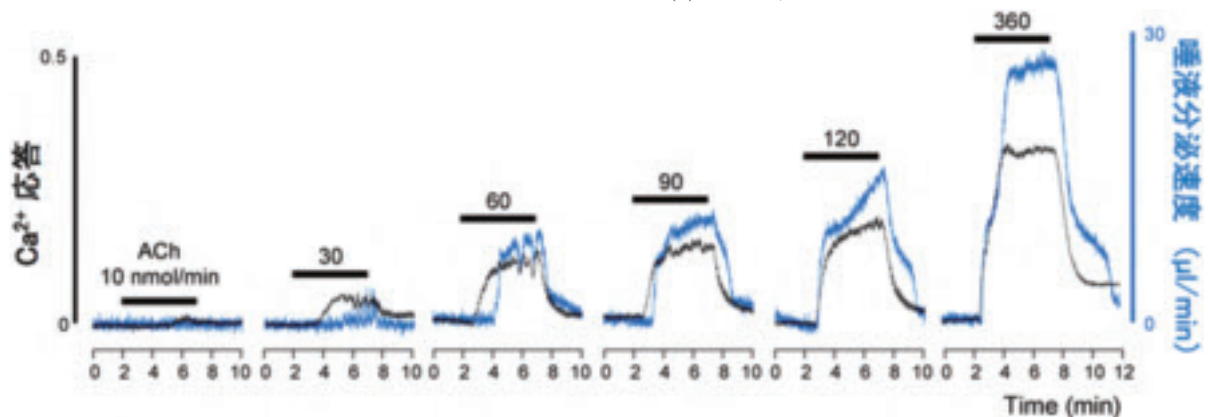


図1 アセチルコリン持続投与によるラット顎下腺の細胞内Ca²⁺濃度変化と唾液分泌の同時測定
アセチルコリンの静脈内持続投与 (ACh: 10–360nmol/min) による [Ca²⁺]_i 変化 (黒線) と唾液分泌速度 (青線). (文献2より改変)