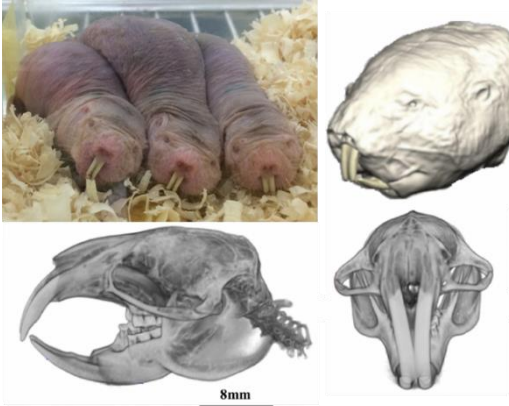


令和5年度 京都府公立大学法人両大学連携・共同研究支援事業研究成果

事項	所属	職名	氏名
研究代表者	医療センター派遣 心身障害者福祉センター附属リハビリテーション病院歯科/京都府立医科大学歯科口腔科学	歯科医長/ 講師 (併任)	足立哲也
研究組織の体制	京都府立大学 京都府立医科大学免疫学/京都工芸繊維大学	講師 特任教授/副学長	斧田 宏明 Giuseppe Pezzotti
研究の名称	超長寿げっ歯類ハダカデバネズミを用いた口腔機能低下症の病態解明		
研究のキーワード	抗加齢、ハダカデバネズミ、ラマン分光法		
研究の概要	<p>日本人の平均寿命は年々過去最高を更新しているものの、健康寿命との差は10年以上もある。超高齢社会を迎えた我が国において、健康寿命の延伸は医療費の抑制や労働力の確保の観点からも大きな課題である。口腔機能の低下の有無は、一年間の転倒歴や低栄養等とともに、高齢者の介護予防のチェック項目のひとつとして記載されており、加齢によって生じる顎関節軟骨の退行性変化をはじめとして、顎、歯、顎関節といった咀嚼に関与する口腔器官の機能が低下すると、摂食・嚥下障害を伴って低栄養や全身の筋量・筋力低下（サルコペニア）を引き起こす。このことから、健康寿命の延伸を実現するためには、加齢による口腔機能の維持や機能低下の予防が極めて重要である。しかし、下顎頭（顎関節）軟骨の老化の分子メカニズムは明らかにされておらず、下顎頭軟骨の老化を修復する根本的な治療法も確立されていない。我々は、超長寿げっ歯類であるハダカデバネズミに注目した。ハダカデバネズミは各種組織・臓器の老化や機能低下がほとんど認められず、最大寿命は37年と顕著な老化耐性を有している。さらに、ヒトと同様に、ハダカデバネズミは口腔の感覚に占める大脳皮質の面積の割合が大きいとされていることから、この極めてユニークな生理機能を解明することで、抗老化・抗加齢を制御することに繋がると考えた。</p> <p>変形性関節症では、軟骨基質のヒアルロン酸の減少により、軟骨を構成するコラーゲンの <math>\alpha</math>-ヘリックスの減少と、それによるランダムコイルの相対的な増加がタンパク質の2次構造の変化を引き起こしている (Pezzotti G等. <i>Mater Today Bio.</i> 2021)。一方、ハダカデバネズミは高分子ヒアルロン酸を分泌して軟骨面の摩擦抵抗を軽減・保護することで、変形性関節症に抵抗性を示す。高分子ヒアルロン酸は軟骨細胞への保護作用および関節軟骨の退行性変化を抑制することで関節の恒常性維持に効果があるとされているが、既存の解析法ではハダカデバネズミが生成する高分子ヒアルロン酸の識別は難しく、様々な組織における生体内動態は不明のままであった。</p> <p>そこで本研究では、分子構造の可視化やコラーゲン架橋を分析できるラマン分光法およびFT-IRにより、ハダカデバネズミの関節組織における高分子ヒアルロ</p>		

	<p>ン酸が老化に与える影響を評価し、抗老化・抗加齢の分子メカニズムを明らかにすることを通じて、口腔機能低下症やサルコペニアの新規治療法および予防法を開発する。</p>  <p>図. ハダカデバネズミのマイクロCT像</p>
<p>研究の背景</p>	<p>ハダカデバネズミは、高分子ヒアルロン酸を大量に産生し (Tian X, 等, et al. <i>Nature</i>. 2013)、その分子量はヒトのヒアルロン酸よりも約6~10倍以上大きい。ハダカデバネズミが産生する特徴的な高分子ヒアルロン酸については、これまでに培養細胞系を用いた機能解析の報告があるが、抗老化との関係を明らかにするには至っていない。ヒアルロン酸による抗老化作用を明らかにするためにはヒアルロン酸が生体内でどのように分布し、タンパク質の2次構造にどのような影響を与えているかを調べる必要があり、生体内で分子量の違いを分別し可視化することが必須だが、これまではそのような解析方法が存在していなかった。</p> <p>ラマン分光法は、皮膚における分子量の異なるヒアルロン酸を識別し、可視化することが可能である (Essendoubi M等. <i>Skin Res Technol</i>. 2016)。これを利用することで、通常の免疫染色では識別できないヒアルロン酸の分子量を可視化することができるため、ハダカデバネズミの高分子ヒアルロン酸がどこに局在しどのようにして細胞や組織を保護するか解明することが可能となる。これまでの質量分析イメージングはレーザーによる前処理が必要であり、分子種によっては酸化や変性により、本来の特性を反映しないことがあった。それに対して、申請者らは前処理なしで観察できる方法を開発しており、本来の分子の特性を損なわずに解析できる点で本研究は独創的である。</p>
<p>研究の進捗状況と成果</p>	<p>概ね順調に進んでいる。</p> <p>マイクロCTおよび組織学的解析により、ハダカデバネズミの顎関節は老化に対し抵抗性を示すことが明らかとなった。さらに、ラマンおよびFT-IRによる、顎関節の分子イメージングに成功している。CAD/CAMから作成した顎骨模型からハダカデバネズミの解剖学的特徴、マウス顎関節の加齢に伴う生理的变化の特徴を理解することができた。本事業の成果は特許化される可能性があるため、情報の公開は慎重に行う。</p>

<p>地域への 研究成果の 還元状況</p>	<p>オープンアクセスジャーナルに投稿し、京都府民に向けた成果の発信を行う予定である。本事業により、変形性顎関節症や咬合機能低下症の病態解明や治療法が確立できれば、歯科だけでなく整形外科分野に大きなインパクトを与え、京都府民だけでなく国民の健康増進に寄与することになる。</p>
<p>研究成果が 両大学連携に もたらす意義</p>	<p>老化を科学的に解明しようとする試みは継続されているものの、その全貌を理解するには既存の研究手法だけでは難しいと考えられる。本法により、組織学と分光学を融合することで、加齢疾患や退行性疾患の病態解明や治療法が確立できれば、京都府民だけでなく国民の健康増進に寄与することとなり、その意義は極めて大きいと考えられる。</p>
<p>研究発表</p>	<p>なし。 本事業の成果は特許化される可能性があるため、データの公開は慎重に行う。</p>