

2-1 ナノ形態生理

村上 政 隆 (准教授)

1) 専門領域：生理学, 分泌生理学

2) 研究課題：

- a) 傍細胞輸送の形態学的生理学的基盤
- b) 漢方薬の唾液水分分泌増強作用機構

3) 研究活動の概略と主な成果：

a) 上皮膜を構成する細胞間にはタイト結合が存在し、体内環境と外部環境を境界するバリアとして議論してきた。水分を大量に分泌する唾液腺では持続分泌時に60%以上の水分がタイト結合を越えて分泌された。無化学固定試料の凍結切断試料を電子顕微鏡観察すると、claudin 索は網目構造はとらず数本の平行に走ることが明確になり、深部のアクチン線維網と直接結合し、傍細胞輸送が活性化されるとき網目が小さくなることを観察していた。2009年から2010年にかけて傍細胞輸送の駆動力に静水圧が寄与するか否かを検討する目的で、灌流動脈圧を測定しながら、灌流流速を変化させ、水分分泌速度、蛍光マーカー (Lucifer Yellow) の分泌を測定した。その結果、灌流圧に応じて、水分分泌も蛍光マーカー分泌も変化し、傍細胞輸送の駆動力に静水圧が寄与することが判明した。ムスカリン受容体刺激で NO が産生され血管抵抗が低下し血流を増加させる機構が提示された。基礎実験としてこれを確認した所、L-NAME=0.3mMを与えると圧は140mmHgから180mmHgに上昇し、血管の弾性低下を示した。また、L-NAME存在下の実験で、カルバコールによる分泌刺激で動脈圧は 111 ± 9 mmHgに低下し、L-NAMEがない場合の 103 ± 5 mmHgに対し有意差はなく、分泌刺激中の動脈圧の減少はNOには依存しないことが判明した。本実験では、1) 灌流流速を変化させ、毛細管床の静水圧を上昇させた場合、蛍光色素分泌速度が静水圧に比例して増加した。2) 高静水圧では水分分泌は比例して増加しなかったが、低圧側の測定では水分分泌速度と静水圧は比例し、高圧では水がリークする可能性が示された。即ち唾液水分分泌のうち大部分を占める傍細胞輸送は灌流圧が駆動力になり溶媒が起動することにより起こる。そして溶媒移動に牽引され水と溶質が移動すると結論された。

b) 唾液腺の水分分泌を増加させる漢方薬のうち、この漢方薬のみで傍細胞経路の開閉を起す丹参 (DS) について、小さい分子を通す傍細胞経路がより活性化されることが見つかっていたが、水分分泌反応の用量依存性を調べると、用量が大きくなると反応の潜時が短くなり、受容体が唾液腺細胞の表面ではないことが示唆された。DS水溶液のHPLCパターンを検討すると、水溶性有効成分として報告されている Salvianolic acid B がもっとも大きなピークとして測定された。今後このピークを注目し、経口投与により血液中に出現する濃度を検討し、摘出灌流腺の結果と対応させ、生体内でのDS用量依存性を推定する。

これまで、15種類の漢方薬の唾液分泌増強を起こし3つの分泌パターンに分類され、漢方薬の分類と対応することが確認された。各分類の代表的な漢方薬を用い、エネルギー状態を調べた。漢方薬のみの投与で酸素消費の増加と分泌増強に対応する酸素消費増加が観測された。Na/KATPaseを阻害する ouabain の投与により、増加した酸素消費の一部は減少したことから、一部は Na/K ATPase の活性化が起こっていることが確認され

た。今後、酸素消費増加の意味することをさらに明らかにする必要がある。

4) 学術論文

B. Qi, T. Narita, K. Satoh, M.-Y. Guo, O. Katsumata-Kato, M. Murakami, J. Fujita-Yoshigaki and H. Sugiya, “Characteristics of neurokinin A-induced salivary fluid secretion in perfused rat submandibular gland” *Arch. Oral Biol.* 55: 737-744 (2010).

Y. Seo, K. Satoh, K. Watanabe, H. Morita, A. Takamata, T. Ogino and M. Murakami, “Mn-bicine: A low affinity chelate for manganese ion enhanced MRI” *Magn. Reson. Med.* in press. (2010).

5) 著書, 総説

村上政隆, 実験 MRSのための周辺技術: 臓器灌流法と生理学モニター。成瀬昭二編「磁気共鳴スペクトルの医学応用—基礎から臨床まで—」インナービジョン, 東京, 第2章5節, 印刷中 (2010)

6) 国際会議発表リスト

M. Matsuki-Fukushima, M. Murakami, J. Fujita-Yoshigaki, O. Katsumata-Kato and H. Sugiya, Involvement of aquaporin-6 in osmoregulation of rat parotid secretory granules. 88th General Session of the IADR (July Barcelona, Spain)

M. Murakami and F. Wei, Hydrostatic pressure contributes to the paracellular salivary secretion. 88th General Session of the IADR (July Barcelona, Spain)

B. Qi, T. Narita, M. Murakami and H. Sugiya, Analysis of saliva fluid flow by perfusion system. 88th General Session of the IADR (July Barcelona, Spain)

M. Murakami and F. Wei, Paracellular transport of salivary gland: size, control and driving force. 21th International Symposium on Morphological Sciences (September, Taormina, Italy)

S. Hashimoto, M. Murakami, M. Matsuki-Fukushima, T. Narita and Y. Shibukawa, Cytoskeletal change of paracellular pathway in perfused rat submandibular glands. 21th International Symposium on Morphological Sciences (September, Taormina, Italy)

M. Murakami, Role of paracellular route for salivary secretion. 1st Conf. Interdisciplinary Research in Traditional Medicine and Modern Medical Bioscience (November, 南京 中国)

10) 招待講演

M. Murakami, “Paracellular transport is important for supply of water and substrates into saliva: Morpho-Physiological approach in the isolated perfused submandibular gland.” 江蘇省高齢医学研究会研究会特別講演, 5月徐州中国

M. Murakami, “Paracellular transport is important for supply of water and substrates into saliva: Morpho-Physiological approach in the isolated perfused submandibular gland.” 南京医科大学国際交流学院特別講演, 5月南京中国

村上政隆「消化管の入口, 唾液腺の分泌」静岡県立大学月例セミナー静岡県立大学, 10月

11) 学会および社会的活動

日本生理学会評議員および編集委員

日本磁気共鳴医学会評議員

日本唾液腺学会評議員

第8回唾液腺と外分泌生物学に関するゴードン会議（2010–2011）co-chair

9) 他大学での非常勤講師，客員教授

日本大学松戸歯学部（非常勤講師）

岐阜大学医学部（非常勤講師）

11) 外部獲得資金

科研費基盤研究（C），「唾液分泌における傍細胞輸送の駆動力と細胞内信号による調節」，村上政隆（代表）
（2008年–2010年）。