

受賞論文 Vol. 1

加齢に伴う涙液分泌の変化：ヒトとマウスの
相違およびアディポネクチンの関連性

Involvement of adiponectin in age-related increases in tear production in mice

Shikama Y, Kurosawa M, Furukawa M, Ishimaru N, Matsushita K.
Aging (Albany NY). 2019 ; 11 : 8329-46.

KEY WORD

加齢／老化関連 T 細胞／ peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ)／アディポネクチン



四釜 洋介 Yosuke Shikama
国立長寿医療研究センター
口腔疾患研究部 副部長
E-mail : shikama@ncgg.go.jp

[要 旨]

ドライアイは多因子による疾患であり、その原因の一つに加齢性涙液分泌の低下がある。一方で、マウスにおいては加齢変化として涙腺におけるリンパ球浸潤を伴う組織破壊が起こるが、涙液分泌量はむしろ増加することが知られている。しかし、その詳細なメカニズムは明らかになっていなかった。本論文において、我々は老齢マウスや高脂肪食負荷マウスを用い、この涙液分泌量増加は加齢に伴う体重増加や糖代謝・脂質代謝異常などに依存しないことを明らかにした。また、老齢マウス涙腺に集積するリンパ球の特徴として、老化関連 T 細胞として知られる CD4 陽性 T 細胞が、特にメスマウス涙腺に集積することを明らかにした。若齢・老齢マウス涙腺から上皮細胞を単離し、その遺伝子発現を比較すると、老齢マウス涙腺において転写因子の一つである peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) 発現が顕著に上昇していた。また、善玉アディポカインとしても知られているアディポネクチンの受容体の一つである AdipoR2 発現が老齢マウス涙腺で上昇しており、この変化は高脂肪食負荷マウス涙腺では確認されなかった。以上結果より、PPAR γ および AdipoR2 を介したシグナルが老齢マウスにおける涙液分泌増加に関与している可能性があり、これらがヒトにおけるドライアイ治療のターゲット分子になる可能性が示唆された。

[はじめに]

ドライアイ患者は加齢に伴い増加し、また女性のほうがその患者数が多いことが知られている。我々は、唾液・涙液分泌障害を伴う自己免疫疾患であるシェーグレン症候群の病態解析を動物モデルで行うなかで、唾液腺とは異なった病態変化が涙腺で確認されたため、本論文として発表した¹⁾。ヒト・マウスともに涙腺における加齢変化としてリンパ球浸潤を伴う組織破壊が知られているが、マウスでは加齢に伴い涙液分泌量が増加することが報告されている²⁾。糖尿病などの代謝関連疾患も涙液分泌能に影響し³⁾⁴⁾、2型糖尿病患者では血清アディポネクチン濃度が低下することが知られている⁵⁾。アディポネクチンは主に脂肪細胞から分泌され、インスリン感受性を高め、抗炎症作用をもち、善玉アディポカイン、長寿ホルモンとしても知られている。また、転写因子である PPAR γ はアディポネクチン産生にも関与しており、アディポネクチンとともに涙液分泌を促すことが報告されている⁶⁾⁷⁾。

[結 果]

1. マウスにおいても加齢に伴い皮下脂肪・内臓脂肪が増加し、体重も増えることから、ピロカルピン誘導性涙液分泌に対するそれらの影響を検討した。その結果、老齢マウスでは涙液分泌量が増加するが、高脂肪食負荷マウスでは増加しなかった。この結果から、老齢マウスでの涙液