

## 研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		未成熟な唾液腺上皮を運命づける組織間マイクロ RNA 輸送			
研究テーマ (欧文) AZ		MicroRNA transport between tissues defines epithelial identity in salivary gland			
研究氏 代 表 名 者	カタカナ CC	姓)ハヤシ	名)トオル	研究期間 B	2013～ 2015年
	漢字 CB	林	徹	報告年度 YR	2015年
	ローマ字 CZ	Hayashi	Toru	研究機関名	朝日大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		朝日大学歯学部口腔感染医療学講座歯科薬理学分野・助教			
<p>概要 EA (600 字～800 字程度にまとめて下さい。)</p> <p>唾液腺の機能不全は口腔乾燥症に端を発する様々な疾患をもたらす。しかし、主な治療は人工唾液の使用など対症療法に限られ、機能修復などの抜本的な治療法は実現していない。このことは唾液分泌能確立に関するメカニズムへの理解不足に起因するものと考えられる。胎生期におけるマウス唾液腺は主に上皮と間葉から構成され、それら組織間の相互作用によって未成熟な上皮が唾液分泌細胞へと分化していく。従って唾液腺の機能修復を実現するためにも上皮間葉相互作用のメカニズムを理解する事が重要である。</p> <p>本研究では上皮間葉間の未知の相互作用を明らかにしたい。胎生期を通じ唾液腺特有の機能が確立される過程で「mobile signal としてのマイクロ RNA」によって制御される上皮中の遺伝子群を特定し、唾液腺分化（唾液分泌能など）における役割を明らかにすることを目的とした。</p> <p>胎仔マウス唾液腺の間葉から上皮へと輸送されるマイクロ RNA の種類を解析したところ、マイクロ RNA-133b (miR-133b) が選択的に輸送されていた。そこで、間葉から上皮へと輸送された miR-133b の標的遺伝子を探索した。miR-133b と相補的に結合する人工 RNA を、単独で培養した上皮に導入することで、miR-133b の機能を 24 時間にわたり阻害した。その後、マイクロアレイ解析により発現が上昇した遺伝子を調べたところ、DNA メチル化関連遺伝子の発現レベルが有意に上昇していた。さらに 48 時間まで miR-133b 阻害を続けると形態形成が抑制され、DNA メチル化関連遺伝子に加えて幹細胞に関連したマーカー遺伝子の発現上昇が観察された。これらの知見から、間葉から輸送される miR-133b は、唾液腺上皮の DNA メチル化を調節することで、幹細胞が唾液腺上皮として分化するのを促している可能性が示された。</p>					
キーワード FA	唾液腺	マイクロ RNA	上皮間葉相互作用		

(以下は記入しないで下さい。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入して下さい。）									
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	

#### 欧文概要<sup>EZ</sup>

Dry mouth syndrome takes place in mouth when there is not enough saliva and led to various disorders. However therapies for the dry mouth syndrome depend on symptomatic treatment such as an artificial saliva substitute, because a definitive treatment has not been developed yet. It may be attributed to unknown developmental mechanisms in saliva secretion.

The fetal mouse submandibular gland (SMG) is a useful model to study the interaction between epithelium and mesenchyme during organogenesis. The interaction is required to differentiation for the epithelium into saliva secretory cells. Therefore further understanding of the interaction would help to establish a definitive treatment for the dry mouth syndrome.

We studied transport of microRNA (miRNA), which has been recently recognized as a mobile genetic signal. We found that miR-133b was selectively transported from mesenchyme to epithelium. Combination of loss-of-function of the miRNA for 24 hours and microarray analysis identified a target gene that is related to DNA methylation. Loss-of-function of the miR-133b for 48 hours resulted in suppression of epithelial branching morphogenesis and an increase in expression level of genes which are related to progenitor cells in the SMG. These results suggested that the miR-133b transported from mesenchyme to epithelium regulates the epithelial differentiation by targeting the methylation-related gene.