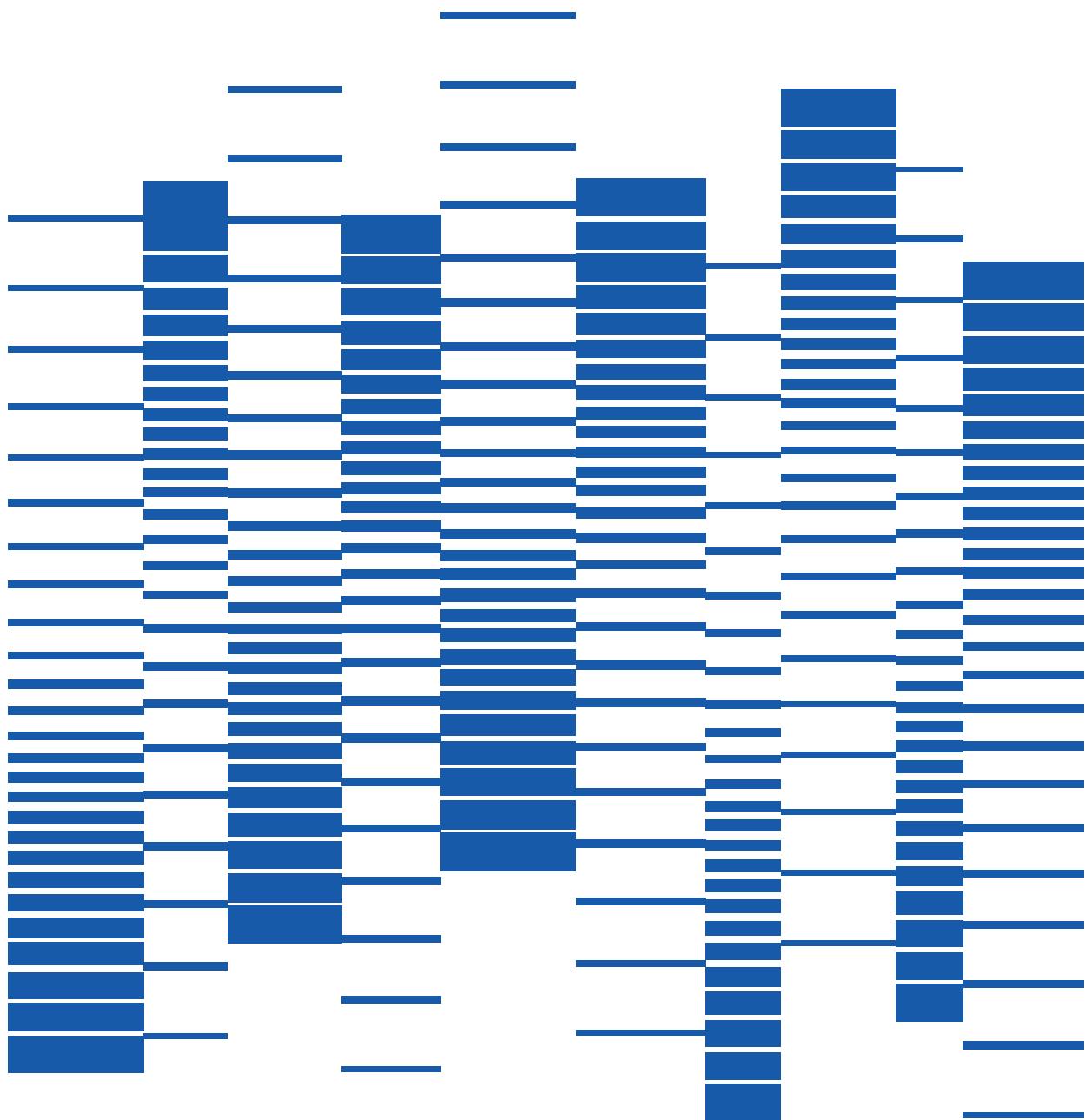


日本唾液腺学会誌

Journal of the Japan Salivary Gland Society



日本唾液腺学会
JAPAN SALIVARY GLAND SOCIETY

日 唾 誌
J Jpn Saliv Gl

VOL. 61
2021

会長挨拶



第 65 回日本唾液腺学会学術集会
会長 長尾 俊孝
東京医科大学 人体病理学分野

このたび、新型コロナウイルス感染拡大の影響により、昨年から延期となっていました第 65 回日本唾液腺学会学術集会を 2021 年 11 月 27 日（土）に、東京・両国の国際ファッショセンタービルで開催させていただきます。歴史ある学会の学術集会会長を拝命し、大変光栄に存じます。

本学術集会では、会員の皆様からの一般講演（唾液腺・唾液に関する基礎的研究、臨床および病理診断学的研究、症例検討）に加えて、特別講演、シンポジウム、歯科基礎医学会・日本唾液腺学会共催シンポジウム報告、および企業共催ランチョンセミナーを企画しております。

血液や唾液などの体液中には、細胞から放出されるエクソソームが存在し、その内部には分化、細胞増殖、アポトーシス、がん化など様々な生命現象に関与する遺伝子の発現を制御するマイクロ RNA が含まれています。ある特定のマイクロ RNA を検出することによるがんの早期診断は、近年多方面から注目を集めています。特別講演では、「血液・唾液を用いたリキッドバイオプシーの最前線」と題して、当該分野の世界的な第一人者で、多大な業績を上げられている東京医科大学分子細胞治療研究部門の落谷孝広教授にご講演を賜ります。

本学会は基礎、臨床を問わず唾液腺および唾液に関する様々な領域の研究成果を発信し、討論する場として発展してきました。そこで、シンポジウムでは、「唾液腺研究の新機軸：基礎から臨床まで」をテーマとし、唾液腺を軸にそれぞれの領域の第一線でご活躍中の先生方から最先端の研究成果や最新情報をご紹介いただきます。また、「COVID-19 感染から考える唾液・唾液腺研究～感染診断から感染制御に向けた展開～」をテーマとした歯科基礎医学会と本学会との共催シンポジウムの報告や、唾液腺癌の分子標的治療に関する企業共催ランチョンセミナーも時宜を得た最新の知見が得られる良い機会になるものと確信しております。

唾液腺・唾液に関する研究や診療に携わっておられる幅広い職種や領域の方々に奮ってご参加いただき、活発に質疑・討論することにより、本学術集会が盛況となることを切に願っております。なお、新型コロナウイルスによる感染状況は、ワクチンの普及により今後の改善が期待されておりますが、感染防止対策を講じた上で現地会場とオンラインとのハイブリッド開催といたします。

—内 容 目 次—
(INDEX)

第 65 回 日 本 唾 液 腺 学 会 学 術 集 会

プログラム.....	1
抄録.....	10
○ 特別講演	
血液・唾液を用いたリキッドバイオプシーによる診断落谷孝広 (東京医科大学医学総合研究所分子細胞治療研究部門)	10
○ 企業共催ランチョンセミナー	
唾液腺癌におけるゲノム医療とNTRK融合遺伝子本間義崇 (国立がん研究センター中央病院頭頸部・食道内科)	12
○ シンポジウム 唾液腺研究の新機軸：基礎から臨床まで	
1. 唾液腺の生理学：5歳児の唾液分泌量の計測（イグノーベル賞受賞演題）渡部 茂 (明海大学保健医療学部口腔保健学科)	13
2. 唾液腺の再生医学：オルガノイド作製とその再生医療への応用安原理佳 (昭和大学歯学部口腔病態診断科学講座口腔病理学部門)	14
3. 唾液腺腫瘍の分子病理学中黒匡人 (名古屋大学医学部附属病院病理部)	15
4. 唾液腺腫瘍の外科治療大月直樹 (近畿大学病院耳鼻咽喉科学教室)	16
5. 唾液腺癌の分子標的治療多田雄一郎 (国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター)	17

○ 共催シンポジウム報告講演 COVID-19 感染から考える唾液・唾液腺研究～感染診断から感染制御に向けた展開

1. COVID-19感染に対する唾液・唾液腺研究における唾液腺学会と歯科基礎医学会の役割天野 修 (明海大学歯学部解剖学分野)	18
2. 新型コロナ唾液検査法豊嶋崇徳 ^{1,2)} (¹ 北海道大学大学院医学研究院血液内科, ² 北海道大学病院検査・輸血部)	20
3. 口腔・唾液中のSARS-CoV-2今井健一 (日本大学歯学部細菌学/歯学総合研究所生体防御部門)	22
4. 新規消毒薬を目指すMA-Tの効果とそのメカニズム安達宏昭 (大阪大学大学院薬学研究科MA-T酸化制御学共同研究講座)	24
5. 唾液腺におけるACE2の発現とMA-Tを用いた口腔ケア用品の開発阪井丘芳 (大阪大学歯学研究科顎口腔機能治療学教室)	26

○ 一般演題

1. 唾液中の β -defensin3の誘導に対する乳酸菌の経口投与の効果小林良喜・泉福英信 (日本大学松戸歯学部感染免疫学講座)	28
2. 刺激全唾液におけるシスティンプロテアーゼ阻害活性とシスタチンS発現について福井佳代子 ¹⁾ ・相模結里恵 ²⁾ ・今井あかね ^{3),4)} (¹ 日本歯科大学新潟生命歯学部薬理学講座, ² 日本歯科大学新潟短期大学専攻科歯科衛生学専攻, ³ 日本歯科大学新潟短期大学歯科衛生学科, ⁴ 日本歯科大学新潟生命歯学部生化学講座)	29
3. アセチルコリン刺激により生じる顎下腺のCa ²⁺ オシレーションと血流振動の調節機構根津顕弘 ¹⁾ ・森田貴雄 ²⁾ ・石井久淑 ³⁾ ・谷村明彦 ¹⁾ (¹ 北海道医療大学歯学部薬理学分野, ² 日本歯科大学新潟生命歯学部生化学講座, ³ 北海道医療 大学歯学部生理学分野)	30
4. フリーランラットにおける唾液腺末梢時計およびイオンチャネルのサーカディアンリズム解析佐藤涼一・杉原直樹 (東京歯科大学衛生学講座)	31
5. AQP5発現の異なるラット系統におけるアセチルコリンによる唾液分泌に対する血流変化の役割Tahmina Akter・Akihiro Nezu・Akihiko Tanimura (Division of Pharmacology, Department of Oral Biology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido)	32

6. ラット大唾液腺介在部導管における線維芽細胞の密集小野澤豪・長坂 新・坂東康彦・崎山浩司・天野 修 (明海大学歯学部解剖学分野)	34
7. 唾液腺の発達における Hypoxia inducible factor 1a の役割木村友昌 ^{1,2)} ・酒井 学 ³⁾ ・阪井丘芳 ¹⁾ (¹⁾ 大阪大学大学院歯学研究科高次脳口腔機能学講座, ²⁾ 大阪大学大学院歯学研究科顎口腔病因病態制御学講座, ³⁾ 大阪大学歯学部附属病院検査部)	35
8. 実験的歯周炎を惹起させたOVXラットにおける唾液腺の形態学的観察天野カオリ ¹⁾ ・稻葉啓太朗 ²⁾ ・松尾まりあ ³⁾ ・松尾雅斗 ³⁾ (¹⁾ 神奈川歯科大学解剖学分野, ²⁾ 神奈川歯科大学微生物学分野, ³⁾ 神奈川歯科大学口腔解剖学分野)	36
9. 唾液腺導管結紮によって誘導されるBMP2の発現とその作用の検討横山 愛・加藤 治・吉垣純子 (日本大学松戸歯学部生理学講座)	37
10. 放射線治療による唾液腺機能不全に対するヒトiPS細胞を用いた細胞移植療法澤田俊輔 ^{1,2,3)} ・山下裕美 ³⁾ ・松岡由和 ³⁾ ・白水泰昌 ³⁾ ・藤岡龍哉 ³⁾ ・伊泊真央 ^{1,2)} ・ 切東真子 ^{1,2)} ・安井大樹 ^{1,2)} ・後藤倫子 ^{1,2)} ・兒島由佳 ^{1,2)} ・Linh Manh Nguyen ²⁾ ・Dan Van Bui ²⁾ ・ 鈴木健介 ²⁾ ・尹 泰貴 ²⁾ ・小林良樹 ²⁾ ・八木正夫 ²⁾ ・神田 晃 ²⁾ ・人見浩史 ³⁾ ・服部文幸 ³⁾ ・岩井 大 ²⁾ (¹⁾ 関西医科大学附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座歯科口腔外科, ²⁾ 同附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座, ³⁾ 同医学部iPS・幹細胞再生医学講座)	38
11. 唾液腺細胞診ミラノシステムを用いた国内多施設共同研究の報告樋口佳代子 ¹⁾ ・浦野 誠 ²⁾ ・谷川真希 ³⁾ ・加藤 拓 ⁴⁾ ・秋葉 純 ⁵⁾ ・山元英崇 ⁶⁾ ・長尾俊孝 ³⁾ (¹⁾ 沖縄協同病院病理診断科, ²⁾ 藤田医科大学ばんたね病院病理診断科, ³⁾ 東京医科大学人体病理学分野, ⁴⁾ 成田富里徳洲会病院病理診断科, ⁵⁾ 久留米大学病院病理部, ⁶⁾ 九州大学病理診断科・病理部)	39
12. 微量唾液を検体としたSARS-CoV-2迅速診断法の確立戸田 (徳山) 麗子 ¹⁾ ・寺田知加 ¹⁾ ・井出信次 ¹⁾ ・堀内俊克 ²⁾ ・雨宮剛志 ²⁾ ・福岡愛理 ²⁾ ・ 濱田良樹 ³⁾ ・里村一人 ¹⁾ (¹⁾ 鶴見大学歯学部口腔内科学講座, ²⁾ 済生会横浜市東部病院歯科口腔外科, ³⁾ 鶴見大学歯学部口腔顎顔面外科学講座)	40
13. 再発・転移唾液腺導管癌に対する抗HER2・抗AR療法の生存への寄与 - 大規模個別データを用いた後ろ向きコホート研究 -川北大介 ¹⁾ ・長尾俊孝 ²⁾ ・加納里志 ³⁾ ・本間義崇 ⁴⁾ ・塚原清彰 ⁵⁾ ・小澤宏之 ⁶⁾ ・大上研二 ⁷⁾ ・ 近藤貴仁 ⁸⁾ ・富樫孝文 ⁹⁾ ・高橋秀聰 ¹⁰⁾ ・伏見千宙 ¹¹⁾ ・多田雄一郎 ¹¹⁾ (¹⁾ 名古屋市立大, ²⁾ 東京医科大, ³⁾ 北海道大, ⁴⁾ 国立がん研究センター中央病院, ⁵⁾ 東京医科大, ⁶⁾ 慶應大, ⁷⁾ 東海大, ⁸⁾ 東京医科大学八王子医療センター, ⁹⁾ 新潟がんセンター, ¹⁰⁾ 横浜市立大学, ¹¹⁾ 国際医療福祉大学三田病院)	41

14. [奨励賞受賞演題]	
腺房細胞におけるCdc42の欠損は唾液分泌不全を呈する	
.....長瀬春奈 ¹⁾ ・設楽彰子 ¹⁾ ・大野雄太 ¹⁾ ・佐藤慶太郎 ²⁾ ・柏俣正典 ¹⁾	
(¹⁾ 朝日大学歯学部口腔感染医療学講座歯科薬理学分野, ²⁾ 明海大学歯学部病態診断治療学講座薬理学分野)	42
15. [奨励賞受賞演題]	
唾液腺導管癌におけるPTEN欠損とその臨床病理学的意義：多施設共同研究	
.....山本善也 ¹⁾ ・平井秀明 ¹⁾ ・三枝奈津季 ¹⁾ ・浦野 誠 ²⁾ ・中黒匡人 ³⁾ ・佐藤由紀子 ⁴⁾ ・	
塚原清彰 ⁵⁾ ・加納里志 ⁶⁾ ・近藤貴仁 ⁷⁾ ・大上研二 ⁸⁾ ・小澤宏之 ⁹⁾ ・富樫孝文 ¹⁰⁾ ・川北大介 ¹¹⁾ ・	
SDC多施設共同研究会・多田雄一郎 ¹²⁾ ・長尾俊孝 ¹⁾	
(¹⁾ 東京医科大学人体病理学分野, ²⁾ 藤田医科大学ばんたね病院病理診断科, ³⁾ 名古屋大学医学部病理部, ⁴⁾ がん研有明病院病理部, ⁵⁾ 東京医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科, ⁶⁾ 北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学, ⁷⁾ 東京医科大学八王子医療センター耳鼻咽喉科・頭頸部外科, ⁸⁾ 東海大学医学部耳鼻咽喉科頭頸部腫瘍センター, ⁹⁾ 慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科, ¹⁰⁾ 新潟県立がんセンター新潟病院頭頸部外科, ¹¹⁾ 名古屋市立大学大学院医学研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科, ¹²⁾ 国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター)	43
16. 唾液腺導管内乳頭粘液性腫瘍におけるNKX3.1免疫染色の有用性	
.....八木春奈 ¹⁾ ・中黒匡人 ^{1),4)} ・浦野 誠 ²⁾ ・長尾俊孝 ³⁾ ・William C. Faquin ⁴⁾ ・Peter M Sadow ⁴⁾	
(¹⁾ 名古屋大学病院病理部, ²⁾ 藤田医科大学ばんたね病院病理診断科, ³⁾ 東京医科大学人体病理学分野, ⁴⁾ Massachusetts General Hospital, Department of Pathology)	45
17. 高齢者の服薬と口腔乾燥症の実態解明 - 治療法の確立を目指して -	
.....皆木 瞳 ^{1),4)} ・山中賀恵 ²⁾ ・野原幹司 ²⁾ ・大内淑代 ¹⁾ ・阪井丘芳 ²⁾	
(¹⁾ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科細胞組織学分野, ²⁾ 大阪大学歯学研究科顎口腔機能治療学教室, ³⁾ 岡山大学病院スペシャルニーズ歯科センター, ⁴⁾ 学術振興会特別研究員)	46
18. 唾液腺導管癌においてEZH2高発現は複合アンドロゲン遮断療法の効果不良予測因子になりうる	
.....平井秀明 ¹⁾ ・三枝奈津季 ¹⁾ ・浦野 誠 ²⁾ ・中黒匡人 ³⁾ ・佐藤由紀子 ⁴⁾ ・塚原清彰 ⁵⁾ ・加納里志 ⁶⁾ ・	
近藤貴仁 ⁷⁾ ・大上研二 ⁸⁾ ・小澤宏之 ⁹⁾ ・富樫孝文 ¹⁰⁾ ・川北大介 ¹¹⁾ ・SDC多施設共同研究会・	
多田雄一郎 ¹²⁾ ・長尾俊孝 ¹⁾	
(¹⁾ 東京医科大学人体病理学分野, ²⁾ 藤田医科大学ばんたね病院病理診断科, ³⁾ 名古屋大学医学部病理部, ⁴⁾ がん研有明病院病理部, ⁵⁾ 東京医科大耳鼻咽喉科・頭頸部外科, ⁶⁾ 北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学, ⁷⁾ 東京医科大学八王子医療センター耳鼻咽喉科・頭頸部外科, ⁸⁾ 東海大学医学部耳鼻咽喉科頭頸部腫瘍センター, ⁹⁾ 慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科, ¹⁰⁾ 新潟県立がんセンター新潟病院頭頸部外科, ¹¹⁾ 名古屋市立大学大学院医学研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科, ¹²⁾ 国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター)	48
19. 多形腺腫由来癌の遺伝子解析による唾液腺腫瘍の悪性化メカニズム解明についての検討	
.....鈴木健介 ¹⁾ ・神田 晃 ¹⁾ ・石田光明 ²⁾ ・原田博史 ³⁾ ・八木正夫 ¹⁾ ・澤田俊輔 ¹⁾ ・薦 幸治 ²⁾ ・	
寺田哲也 ⁴⁾ ・河田 了 ⁴⁾ ・岩井 大 ¹⁾	
(¹⁾ 関西医科大学附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科, ²⁾ 同病理診断科, ³⁾ 大阪国際がんセンター病理・細胞診断科, ⁴⁾ 大阪医科大学病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科)	50

○ 症例検討

1. IgG4陽性形質細胞の浸潤を伴う硬化型粘表皮癌の1例 ……谷川真希・長尾俊孝 (東京医科大学人体病理学分野)	51
2. ペンブロリズマブが有効であった再発・転移耳下腺腺房細胞癌の一例 ……山下 凱・岡本伊作・清水 順・塚原清彰 (東京医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野)	52
3. Pembrolizumabの免疫関連有害事象として筋炎および重症筋無力症を来たした一例 ……岸田拓磨 ¹⁾ ・清水 順 ²⁾ ・塚原清彰 ²⁾ (¹⁾ 東京医科大学八王子医療センター耳鼻咽喉科・頭頸部外科, ²⁾ 東京医科大学病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野)	53
4. 非脂腺型リンパ腺腫様粘表皮癌の1例 ……坂本真一 ¹⁾ ・安藤俊範 ¹⁾ ・宮内睦美 ²⁾ ・藤原 恵 ³⁾ ・中黒匡人 ⁴⁾ ・長尾俊孝 ⁵⁾ ・小川郁子 ¹⁾ (¹⁾ 広島大学病院口腔検査センター, ²⁾ 広島大学大学院口腔顎面病理病態学研究室, ³⁾ 広島赤十字・原爆病院病理診断科, ⁴⁾ 名古屋大学病院病理部, ⁵⁾ 東京医科大学人体病理学分野)	54
5. 高悪性度転化上皮筋上皮癌の1例 ……中黒匡人 ¹⁾ ・浦野 誠 ²⁾ (¹⁾ 名古屋大学病院病理部, ²⁾ 藤田医科大学ばんたね病院病理診断科)	55
6. 診断に難渋した若年者の耳下腺発生ケラトシストーマ例 ……浦野 誠 ¹⁾ ・磯村まどか ²⁾ (¹⁾ 藤田医科大学ばんたね病院病理診断科, ²⁾ 藤田医科大学医学部病理診断学講座)	56
7. 臨床的に「腫瘍」と考えられた左耳下腺Intercalated Duct Hyperplasia (IDH) の一手術例 ……草深公秀 ¹⁾ ・馬場 聰 ²⁾ ・村松 彩 ¹⁾ ・新井一守 ¹⁾ ・鈴木 誠 ¹⁾ (¹⁾ 静岡県立総合病院病理学部, ²⁾ 浜松医科大学附属病院病理部病理診断科)	57

総 説

放射線治療の生物学的基礎

……三浦雅彦 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科口腔放射線腫瘍学分野)	59
--	----

事務局から	65
役員名簿	66
会 則	68

第 65 回

日本唾液腺学会学術集会

日 時 : 2021 年 11 月 27 日（土）午前 9 時開会
2021 年 12 月 13 日（月）指定演題オンデマンド配信

会 場 : 国際ファッションセンタービル
(ハイブリッド開催：現地開催とリアルタイムライブ配信)

10 階 Private Room : 受付、発表データ PC 受付、展示

10 階 Room101～103 : 一般演題

10 階 Room109 : 症例検討、一般演題

日本唾液腺学会
Japan Salivary Gland Society

第 65 回 日本唾液腺学会学術集会

プロ グ ラ ム

日 時 : 2021年11月27日（土）午前9時開会
2021年12月13日（月）指定演題オンデマンド配信

会 場 : 国際ファッションセンタービル
(ハイブリッド開催：現地開催とリアルタイムライブ配信)
10階 PrivateRoom : 受付、発表データPC受付、展示
10階 Room101～103 : 一般演題
10階 Room109 : 症例検討、一般演題
会場案内図 9頁

◎ 演者の方々へ

講演時間は一般演題10分（発表）+3分（討論）、症例検討10分（発表）+5分（討論）の予定となっておりますので、時間厳守でお願いいたします。

なお、発表形式はWindowsPowerPointでの発表に限らせていただきます。

◎ 参加者の方々へ

学会ホームページよりオンライン参加登録をお願いいたします。

（参加費：一般8,000円、学生3,000円、非会員10,000円）

会場で参加される方は、受付で領収書をご提示の上、名札をお受け取りください。

オンライン参加される方は、リアルタイムライブ配信でご参加ください。

会 長： 長尾 俊孝

（東京医科大学人体病理学分野）

副会長： 吉垣 純子

（日本大学松戸歯学部生理学講座）

主 催 日 本 唾 液 腺 学 会

<第65回日本唾液腺学会学術集会プログラムタイムスケジュール>

時間	Room101～103 10F	Room109 10F
9:00	開会の辞	
9:05	一般演題(基礎1)	症例検討1
9:44	一般演題(基礎2)	症例検討2
10:10	一般演題(基礎3)	症例検討3
10:36	一般演題(基礎4)	一般演題(臨床1)
11:15		
11:30	特別講演	
12:30		
13:00	ランチョンセミナー	
13:30		
14:00		評議員会
14:05	総会、受賞式	
14:30	受賞演題	
14:56		
16:00	シンポジウム	
16:26	共催シンポジウム報告講演	
16:41	一般演題(臨床2)	
17:07	一般演題(臨床3)	
17:33	閉会の辞	
18:00		

- ・一般演題：発表 10 分、討論 3 分（合計 13 分）
- ・症例検討：発表 10 分、討論 5 分（合計 15 分）

Room101～103

開 会 (9:00～9:05)

開会の辞

第 65 回日本唾液腺学会学術集会会長

長 尾 俊 孝

一午前の部一

一般演題（基礎 1） (9:05～9:44)

座 長 柏 俣 正 典

1. 唾液中の β -defensin3の誘導に対する乳酸菌の経口投与の効果

○小林良喜・泉福英信

(日本大学松戸歯学部感染免疫学講座)

2. 刺激全唾液におけるシステインプロテアーゼ阻害活性とシスタチンS発現について

○福井佳代子¹⁾・相模結里恵²⁾・今井あかね^{3),4)}

(1)日本歯科大学新潟生命歯学部薬理学講座, (2)日本歯科大学新潟短期大学専攻科歯科衛生学専攻, (3)日本歯科大学新潟短期大学歯科衛生学科, (4)日本歯科大学新潟生命歯学部生化学講座)

3. アセチルコリン刺激により生じる顎下腺のCa²⁺オシレーションと血流振動の調節機構○根津顕弘¹⁾・森田貴雄²⁾・石井久淑³⁾・谷村明彦¹⁾

(1)北海道医療大学歯学部薬理学分野, (2)日本歯科大学新潟生命歯学部生化学講座, (3)北海道医療大学歯学部生理学分野)

一般演題（基礎 2） (9:44～10:10)

座 長 加 藤 治

4. フリーランラットにおける唾液腺末梢時計およびイオンチャネルのサーカディアンリズム解析

○佐藤涼一・杉原直樹

(東京歯科大学衛生学講座)

5. AQP5発現の異なるラット系統におけるアセチルコリンによる唾液分泌に対する血流変化の役割

○Tahmina Akter, Akihiro Nezu, Akihiko Tanimura

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

一般演題（基礎 3） (10:10～10:36)

座 長 谷 村 明 彦

6. ラット大唾液腺介在部導管における線維芽細胞の密集

○小野澤豪・長坂 新・坂東康彦・崎山浩司・天野 修

(明海大学歯学部解剖学分野)

7. 唾液腺の発達における Hypoxia inducible factor 1α の役割

○木村友昌^{1),2)}・酒井 学³⁾・阪井丘芳¹⁾

(1)大阪大学大学院歯学研究科高次脳口腔機能学講座, (2)大阪大学大学院歯学研究科顎口腔病因病態制御学講座, (3)大阪大学歯学部附属病院検査部)

Room101～103

一般演題（基礎4） (10:36～11:15)**座長** 矢ノ下良平

8. 実験的歯周炎を惹起させたOVXラットにおける唾液腺の形態学的観察

○天野カオリ¹⁾・稻葉啓太朗²⁾・松尾まりあ³⁾・松尾雅斗³⁾

(1)神奈川歯科大学解剖学分野, (2)神奈川歯科大学微生物学分野, (3)神奈川歯科大学口腔解剖学分野)

9. 唾液腺導管結紮によって誘導されるBMP2の発現とその作用の検討

○横山 愛・加藤 治・吉垣純子

(日本大学松戸歯学部生理学講座)

10. 放射線治療による唾液腺機能不全に対するヒトiPS細胞を用いた細胞移植療法

○澤田俊輔^{1),2),3)}・山下裕美³⁾・松岡由和³⁾・白水泰昌³⁾・藤岡龍哉³⁾・伊泊真央^{1),2)}・切東真子^{1),2)}・安井大樹^{1),2)}・後藤倫子^{1),2)}・兒島由佳^{1),2)}・Linh Manh Nguyen²⁾・Dan Van Bui²⁾・鈴木健介²⁾・尹 泰貴²⁾・小林良樹²⁾・八木正夫²⁾・神田 晃²⁾・人見浩史³⁾・服部文幸³⁾・岩井 大²⁾

(1)関西医大附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座歯科口腔外科, (2)同附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座, (3)同医学部iPS・幹細胞再生医学講座)

<休憩 11:15～11:30>

特別講演 (11:30～12:30)**座長** 長尾俊孝

血液・唾液を用いたリキッドバイオプシーによる診断

落谷孝広

(東京医科大学医学総合研究所分子細胞治療研究部門)

企業共催ランチョンセミナー (12:30～13:30)**座長** 丹生健一

唾液腺癌におけるゲノム医療とNTRK融合遺伝子

本間義崇

(国立がん研究センター中央病院頭頸部・食道内科)

共催：中外製薬株式会社

評議員会

(13:35～14:00)

Room109

Room101～103

—午後の部—**総会及び受賞式** (14:05～14:30)**一般演題（奨励賞受賞演題）** (14:30～14:56)**座長** 長尾俊孝
吉垣純子**14. 腺房細胞におけるCdc42の欠損は唾液分泌不全を呈する**○長瀬春奈¹⁾・設楽彰子¹⁾・大野雄太¹⁾・佐藤慶太郎²⁾・柏俣正典¹⁾(1)^{朝日大学歯学部口腔感染医療学講座歯科薬理学分野}, (2)^{明海大学歯学部病態診断治療学講座薬理学分野})**15. 唾液腺導管癌におけるPTEN欠損とその臨床病理学的意義：多施設共同研究**○山本善也¹⁾・平井秀明¹⁾・三枝奈津季¹⁾・浦野誠²⁾・中黒匡人³⁾・佐藤由紀子⁴⁾・塚原清彰⁵⁾・加納里志⁶⁾・近藤貴仁⁷⁾・大上研二⁸⁾・小澤宏之⁹⁾・富樫孝文¹⁰⁾・川北大介¹¹⁾・SDC多施設共同研究会・多田雄一郎¹²⁾・長尾俊孝¹⁾(1)^{東京医科大学人体病理学分野}, (2)^{藤田医科大学ばんたね病院病理診断科}, (3)^{名古屋大学医学部病理部}, (4)^{がん研有明病院病理部}, (5)^{東京医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科}, (6)^{北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学}, (7)^{東京医科大学八王子医療センター耳鼻咽喉科・頭頸部外科}, (8)^{東海大学医学部耳鼻咽喉科頭頸部腫瘍センター}, (9)^{慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科}, (10)^{新潟県立がんセンター新潟病院頭頸部外科}, (11)^{名古屋市立大学大学院医学研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科}, (12)^{国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター})**シンポジウム** (14:56～16:26)**座長** 吉垣純子
岩井大

「唾液腺研究の新機軸：基礎から臨床まで」

1. 唾液腺の生理学：5歳児の唾液分泌量の計測（イグノーベル賞受賞演題）

渡部茂

（明海大学保健医療学部口腔保健学科）

2. 唾液腺の再生医学：オルガノイド作製とその再生医療への応用

安原理佳

（昭和大学歯学部口腔病態診断科学講座口腔病理学部門）

3. 唾液腺腫瘍の分子病理学

中黒匡人

（名古屋大学医学部附属病院病理部）

4. 唾液腺腫瘍の外科治療

大月直樹

（近畿大学病院耳鼻咽喉科学教室）

5. 唾液腺癌の分子標的治療

多田雄一郎

（国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター）

Room101～103

共催シンポジウム報告講演 (16:26～16:41)**座長 天野 修****「COVID-19感染から考える唾液・唾液腺研究～感染診断から感染制御に向けた展開」****歯科基礎医学会・日本唾液腺学会共催シンポジウム報告****阪井丘芳**

(大阪大学大学院歯学研究科高次脳口腔機能学講座)

谷村明彦

(北海道医療大学歯学部薬理学分野)

一般演題（臨床2） (16:41～17:07)**座長 前田 初彦**

16. 唾液腺導管内乳頭粘液性腫瘍におけるNKX3.1免疫染色の有用性

○八木春奈¹⁾・中黒匡人^{1,4)}・浦野 誠²⁾・長尾俊孝³⁾・William C. Faquin⁴⁾・Peter M Sadow⁴⁾

(1)名古屋大学病院病理部, (2)藤田医科大学ばんたね病院病理診断科, (3)東京医科大学人体病理学分野, (4)Massachusetts General Hospital, Department of Pathology)

17. 高齢者の服薬と口腔乾燥症の実態解明 - 治療法の確立を目指して -

○皆木 瞳^{1,4)}・山中賀恵²⁾・野原幹司²⁾・大内淑代¹⁾・阪井丘芳²⁾

(1)岡山大学大学院医歯薬学総合研究科細胞組織学分野, (2)大阪大学歯学研究科顎口腔機能治療学教室, (3)岡山大学病院スペシャルニーズ歯科センター, (4)学術振興会特別研究員)

一般演題（臨床3） (17:07～17:33)**座長 山村 幸江**

18. 唾液腺導管癌においてEZH2高発現は複合アンドロゲン遮断療法の効果不良予測因子になりうる

○平井秀明¹⁾・三枝奈津季¹⁾・浦野 誠²⁾・中黒匡人³⁾・佐藤由紀子⁴⁾・塙原清彰⁵⁾・加納里志⁶⁾・近藤貴仁⁷⁾・大上研二⁸⁾・小澤宏之⁹⁾・富樫孝文¹⁰⁾・川北大介¹¹⁾・SDC多施設共同研究会・多田雄一郎¹²⁾・長尾俊孝¹⁾

(1)東京医科大学人体病理学分野, (2)藤田医科大学ばんたね病院病理診断科, (3)名古屋大学医学部病理部, (4)がん研有明病院病理部, (5)東京医科大耳鼻咽喉科・頭頸部外科, (6)北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学, (7)東京医科大学八王子医療センター耳鼻咽喉科・頭頸部外科, (8)東海大学医学部耳鼻咽喉科頭頸部腫瘍センター, (9)慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科, (10)新潟県立がんセンター新潟病院頭頸部外科, (11)名古屋市立大学大学院医学研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科, (12)国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター)

19. 多形腺腫由来癌の遺伝子解析による唾液腺腫瘍の悪性化メカニズム解明についての検討

○鈴木健介¹⁾・神田 晃¹⁾・石田光明²⁾・原田博史³⁾・八木正夫¹⁾・澤田俊輔¹⁾・薦 幸治²⁾・寺田哲也⁴⁾・河田 了⁴⁾・岩井 大¹⁾

(1)関西医科大学附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科, (2)同病理診断科, (3)大阪国際がんセンター病理・細胞診断科, (4)大阪医科大学病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

閉会の辞**第65回日本唾液腺学会学術集会副会長 吉垣 純子**

Room109

症例検討 1 (9:05~9:50)

座長 大上 研二
浦野 誠

1. IgG4陽性形質細胞の浸潤を伴う硬化型粘表皮癌の1例
 ○谷川真希・長尾俊孝
 (東京医科大学人体病理学分野)
2. ペンブロリズマブが有効であった再発・転移耳下腺腺房細胞癌の一例
 ○山下 凱・岡本伊作・清水 頤・塚原清彰
 (東京医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野)
3. Pembrolizumabの免疫関連有害事象として筋炎および重症筋無力症を来たした一例
 ○岸田拓磨¹⁾・清水 頤²⁾・塚原清彰²⁾
 (1)東京医科大学八王子医療センター耳鼻咽喉科・頭頸部外科, (2)東京医科大学病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野)

症例検討 2 (9:50~10:20)

座長 鈴木 貴博
佐藤由紀子

4. 非脂腺型リンパ腫様粘表皮癌の1例
 ○坂本真一¹⁾・安藤俊範¹⁾・宮内睦美²⁾・藤原恵³⁾・中黒匡人⁴⁾・長尾俊孝⁵⁾・小川郁子¹⁾
 (1)広島大学病院口腔検査センター, (2)広島大学大学院口腔顎面病理病態学研究室, (3)広島赤十字・原爆病院病理診断科, (4)名古屋大学病院病理部, (5)東京医科大学人体病理学分野)
5. 高悪性度転化上皮筋上皮癌の1例
 ○中黒匡人¹⁾・浦野 誠²⁾
 (1)名古屋大学病院病理部, (2)藤田医科大学ばんたね病院病理診断科)

症例検討 3 (10:20~10:50)

座長 岡本 美孝
湊 宏

6. 診断に難渋した若年者の耳下腺発生ケラトシストーマ例
 ○浦野 誠¹⁾・磯村まどか²⁾
 (1)藤田医科大学ばんたね病院病理診断科, (2)藤田医科大学医学部病理診断学講座)
7. 臨床的に「腫瘍」と考えられた左耳下腺Intercalated Duct Hyperplasia (IDH) の一手術例
 ○草深公秀¹⁾・馬場 聰²⁾・村松 彩¹⁾・新井一守¹⁾・鈴木 誠¹⁾
 (1)静岡県立総合病院病理学部, (2)浜松医科大学附属病院病理部病理診断科)

一般演題 (臨床 1) (10:50~11:29)

座長 清水 頤

11. 唾液腺細胞診ミラノシステムを用いた国内多施設共同研究の報告
 ○樋口佳代子¹⁾・浦野 誠²⁾・谷川真希³⁾・加藤 拓⁴⁾・秋葉 純⁵⁾・山元英崇⁶⁾・長尾俊孝³⁾
 (1)沖縄協同病院病理診断科, (2)藤田医科大学ばんたね病院病理診断科, (3)東京医科大学人体病理学分野, (4)成田富里徳洲会病院病理診断科, (5)久留米大学病院病理部, (6)九州大学病理診断科・病理部)

Room109**12. 微量唾液を検体としたSARS-CoV-2迅速診断法の確立**

○戸田（徳山）麗子¹⁾・寺田知加¹⁾・井出信次¹⁾・堀内俊克²⁾・雨宮剛志²⁾・福岡愛理²⁾・
濱田良樹³⁾・里村一人¹⁾

(¹⁾鶴見大学歯学部口腔内科学講座, ²⁾済生会横浜市東部病院歯科口腔外科, ³⁾鶴見大学歯学
部口腔顎頬面外科学講座)

**13. 再発・転移唾液腺導管癌に対する抗HER2・抗AR療法の生存への寄与 - 大規模個別データを用
いた後ろ向きコホート研究 -**

○川北大介¹⁾・長尾俊孝²⁾・加納里志³⁾・本間義崇⁴⁾・塚原清彰⁵⁾・小澤宏之⁶⁾・大上研二⁷⁾・
近藤貴仁⁸⁾・富樫孝文⁹⁾・高橋秀聰¹⁰⁾・伏見千宙¹¹⁾・多田雄一郎¹¹⁾

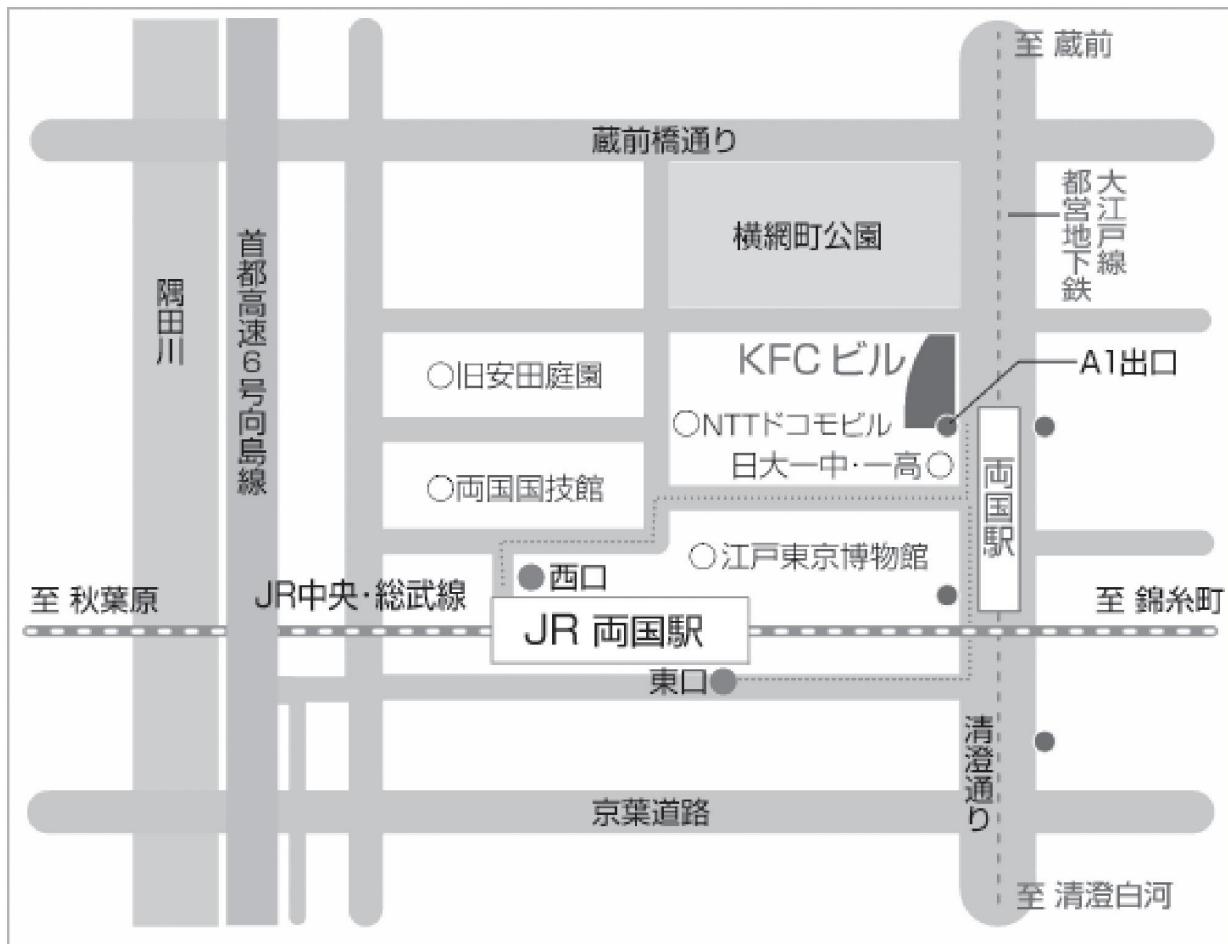
(¹⁾名古屋市立大, ²⁾東京医科大, ³⁾北海道大, ⁴⁾国立がん研究センター中央病院, ⁵⁾東京医科
大, ⁶⁾慶應大, ⁷⁾東海大, ⁸⁾東京医科大学八王子医療センター, ⁹⁾新潟がんセンター, ¹⁰⁾横浜
市立大学, ¹¹⁾国際医療福祉大学三田病院)

特 別 講 演	(11:30～12:30)	Room101～103
企業共催ランチョンセミナー	(12:30～13:30)	Room101～103
評 議 員 会	(13:35～14:00)	Room109
総 会、受賞式	(14:05～14:30)	Room101～103
奨励賞受賞演題	(14:30～14:56)	Room101～103
シンポジウム	(14:56～16:26)	Room101～103
共催シンポジウム報告	(16:26～16:41)	Room101～103

会場案内

・都営地下鉄大江戸線「両国」駅下車（A1番出口より徒歩0分）

国際ファッションセンタービル（KFCビル）10階



特 別 講 演

血液・唾液を用いたリキッドバイオプシーによる診断

落谷孝広

(東京医科大学医学総合研究所分子細胞治療研究部門)

体液中を循環する核酸物質の存在は、実は DNA の 2 重螺旋構造の発見より以前、1948 年に Mandel and Métais によって報告されていた。それから 73 年を経た現在、我々人類はこの体液中の核酸の一種であるマイクロ RNA をがん等の疾患を発見する新しいバイオマーカーとして開発しようとしている。つまり、血液一滴でがんが分かる時代がもうすぐそこに来ている。そもそもこうした体液中の特定のタンパク質やマイクロ RNA などの情報伝達物質は、細胞外小胞であるエクソソームに運ばれて細胞間のコミュニケーションツールとして利用されている事が近年、次々と明らかになり、がん等の疾患の発生や病態の責任分子となっているのみならず、高次脳機能や様々な生理的機能の恒常性維持に重要な機能を果たしている (Kosaka et al., JCI, 2014)。そればかりか、こうした情報伝達の媒体であるエクソソームは抹消の血液や尿、そして唾液などの体液中等を循環しており、まさに疾患の理解と診断の分野において、体液中の分泌型マイクロ RNA は、我々の想像を遥かに超えた様々な新知見をもたらすに至ったのである。

がん検診による最大のメリットは、早期発見によりがん死亡率の減少が達成されることであり、その他の恩恵としては、対象となるがんの罹患率の減少、QOL の改善、相対的な医療費の抑制などが挙げられる。その受診率を上げるために、集団検診などで一回のわずかな量の採血で複数のがんや疾患を検出できる簡便な検査法の開発が求められており、体液中マイクロ RNA やエクソソームによる体液診断は、その実現に向けて大きな可能性を拓くものである。さらに、究極の非侵襲的な体液である唾液や尿などは、リキッドバイオプシーの社会実装に向けた最大の武器となる。例えば、唾液中に分泌されている体内のがん細胞から分泌されるエクソソームだけを選別することができれば、がんの早期発見につながる。そのためには、エクソソームの何をマーカーとするかが重要だが、エクソソーム内のタンパク質や RNA などの核酸物質に加えて、現時点では、エクソソームの脂質二重膜にアンカーするがん特異的分子（タンパク質）、脂質成分、糖鎖成分、などが考えられている。これらの性状の違いを、ELISA をベースにしたり、特殊な表面プラズモン共鳴を利用することで見分けようとする技術が次々と誕生している。血液中にはおそらく $2 \sim 5 \times 10^9$ の 1 1 乗個のエクソソームを含む細胞外小胞が 1 m

中あたり流れているが、がん細胞由来のエクソソームはその1%にも満たない量であり、そのわずかな変化をどう検出するか競争は激化している。われわれもエクソスクリーンというケミカルビーズを用いた高感度なエクソソーム検出方法を開発した(Yoshioka et al., Nat Commun, 2014)。本方法を用いることで、血清であればわずか5マイクロリットル、唾液、尿であれば1ミリリットルの量で迅速に疾患の診断をすることが可能だ。特に唾液は、エクソソームのような細胞外小胞の宝庫であり、粒子のサイズの分布は、30から400ナノメーターと、一般的な血液中のエクソソームとほぼ同様で、表面マーカーも、CD9, CD63, CD81が陽性である。年齢などにもよるが、平均的な唾液中のエクソソーム様粒子数は、1ミリリットル中におよそ $3 \sim 7 \times 10^9$ の11乗個と、やはり血液と変わらない。すでに我々は、唾液中のエクソソームが含有するマイクロRNAを手掛かりに、ストレスの有無を判別することが可能であるという結果を得ていることから、唾液中のエクソソームの有する情報は、がんなどの疾患はもちろん、精神的なストレスの量と質を測定することにつながるものと期待している（大島朋子教授ら、鶴見大学歯学部）。

エクソソームがリキッドバイオプシーの新たなマーカーとしての価値はもちろん、世界中の創薬研究者がエクソソームに注目している。なぜなら、がん研究が解き明かしているように、疾患エクソソームの存在は、疾患の原因から病態の維持にまで、様々なステップで作用しているからであり(Kosaka et al., JBC, 2010; Fujita et al., Cancer Sci, 2016; Naito et al., Cell Mol Life Sci, 2016)、疾患エクソソームの機能を止めることができ、治療につながるという発想である(Nishida-Aoki, et al., Mol Ther, 2017)。さらに再生医療の分野においては、間葉系幹細胞などのステム細胞のエクソソームが疾患治療に有効であることもエクソソームが医療に貢献する大きな展望であり、今後もエクソソームの研究の進展に多くの期待がかかっている。

企業共催ランチョンセミナー

唾液腺癌におけるゲノム医療と*NTRK*融合遺伝子

本間義崇

(国立がん研究センター中央病院頭頸部・食道内科)

日本頭頸部癌学会の2018年全国登録によると、唾液腺がん（大唾液腺原発）は全体の5.8%を占める希少頭頸部悪性腫瘍である。その病理組織像は極めて多彩であり、組織型により生物学的悪性度が規定される。唾液腺がんは、その希少性故に、すべての組織型においてランダム化比較試験に基づく標準治療が確立されておらず、特に再発・転移性の病態に対する薬物療法の開発が、唾液腺癌の治療成績の向上のための急務である。

昨今の遺伝子解析技術の発展以前より、唾液腺がんにおいては免疫組織化学染色法やRT-PCR法等によって組織型特異的なバイオマーカーが複数存在することが知られており、これらが極めて専門性の高い唾液腺癌の病理診断において有用なデバイスとなっている。

近年、保険診療として実施可能となった遺伝子パネル検査は、標準的な薬物療法が不応または標準治療が存在しない固形がんにおいて、その主な原因と考えられる遺伝子異常を同定し、その遺伝子異常に特異的に作用する薬剤による治療を提供するといった「個別化治療」を目的として実施されている。唾液腺がんにおいて、遺伝子パネル検査は、標準治療が存在しないため有用な治療選択肢を検索する目的で広く用いられているが、上述の組織型特異的な遺伝子異常が同定されることによる診断的側面も有していると考えられる。

遺伝子パネル検査の保険適用に伴い、特定の遺伝子異常があればがん種を問わず提供出来る、所謂 ‘tumor agnostic’ な治療選択肢が少しずつではあるが登場してきている。特に唾液腺がんでは、*NTRK*融合遺伝子が高率に同定される組織型が存在すること、その遺伝子異常に特異的に作用するTRK阻害薬ががん種を問わず使用可能であり、効果が示されていることなどを理解しておく必要がある。本発表では、頭頸部悪性腫瘍全般における遺伝子パネル検査の有用性と、唾液腺がんにおけるゲノム医療の可能性について、昨今の治療開発の動向を踏まえて考察する。

シンポジウム 唾液腺研究の新機軸：基礎から臨床まで

1. 唾液腺の生理学：5歳児の唾液分泌量の計測

渡部 茂

(明海大学保健医療学部口腔保健学科)

唾液の最も重要な役割は歯の脱灰防止と思われる。これが不十分だと口腔の機能の多くが失われてしまう。Dawes は汚染された口腔内唾液が希釈されるメカニズムをサイフォンに例えた。そして安静時唾液量が少なく、嚥下直前・直後の口腔内唾液量が多く、1 回嚥下量の少ないヒトはこの希釈率が劣っていることを指摘した。口腔内では、分泌された唾液は厚さ約 0.1 mm の薄いフィルムとなって移動しながら汚れを除去しているが、すべての部位に等しく到達しないために環境差が生じている。耳下腺唾液開口部は乳歯列期では第 2 乳臼歯遠心面よりやや近心頬側部粘膜に位置し、永久歯列ではほぼ第 1、第 2 大臼歯隣接面上の頬粘膜に位置を変える。耳下腺唾液は上顎第 1 大臼歯の脱灰防止のために分泌されている（と言っても過言ではない）。一方、最も唾液到達量の少ない上顎前歯部唇側面は上唇の粘液腺が睡眠中も脱灰を阻止している。このような唾液の歯の脱灰防御作用は、一日中行われているが、その量は果たしてどのくらいなのか？

味覚刺激と唾液分泌の関係について幾つかの報告がある。耳下腺唾液では味覚刺激開始後約 6 秒で最大分泌速度に達し、舌不動で刺激し続けるとその約 3.3 秒後に分泌速度は 1/2 に減少する。味覚刺激の強さ、順応に応じて唾液分泌速度は敏感に変化している。味覚の種類では圧倒的に酸味が優勢である。全唾液での試験では 260mmol/citric acid (2~3 回の試験で舌から出血がみられる程度の刺激) で約 7ml/min。これはおそらくヒト唾液の最大分泌速度と思われる。食物咀嚼中には味覚の他に歯、粘膜に対する圧、摂食刺激も考えられるが、こちらは咀嚼時分泌唾液の約 20% (5 歳児では約 12%) と圧倒的に味覚が勝っている。食物咀嚼刺激による唾液量を測定するためには、まず被験者の食物一口量平均値、その一口量の平均咀嚼時間、その一口量咀嚼時間に分泌される平均唾液量、嚥下時の食物の回収率、それらの再現性等、色々なハードルをクリアする必要があった。結果 7 種類の食物の平均分泌速度は約 4ml/ min となった (5 歳児では約 3.6ml/min)。睡眠中は唾液はほぼ分泌されない。1 日の睡眠時間、起きている時間、飲食時間、安静時時間を求めれば、1 日の総唾液分泌量が推定可能となる。

シンポジウム 唾液腺研究の新機軸：基礎から臨床まで

2. 唾液腺の再生医学：オルガノイド作製とその再生医療への応用

安原理佳

(昭和大学歯学部口腔病態診断科学講座口腔病理学部門)

組織が有する自己再生能はその種類により異なることが知られており、自己免疫疾患や放射線照射後に認められる唾液腺障害では、その再生は殆ど認められない。ES 細胞の樹立や iPS 細胞の作出、組織固有の成体幹細胞の発見により、再生医学では、幹細胞を活用した組織再生技術の開発が進められてきている。その中には、幹細胞を局所へ直接移入する補填療法や、*in vitro* で分化誘導した再生組織を移植するティッシュエンジニアリングがあり、近年では、3 次元的に細胞から組織を構築し、*in vitro* でミニ臓器を作製するオルガノイド培養技術が注目されている。オルガノイド培養技術は生体内の発生段階を *in vitro* で再現することにより生体臓器に類似した構造体（オルガノイド）を作出する技術である。我々は、この技術を用いて、ES 細胞から唾液腺オルガノイドの作出に成功したので報告する(*Nat Commun.* 2018;9:4216)。

マウス頸下腺は口腔粘膜上皮の肥厚を経て発生し、上皮間葉相互作用により成熟する。ES 細胞から口腔粘膜上皮へ誘導は、2011 年に下垂体オルガノイド作出技術が篠井らによって報告されたが(*Nature* 2011;480,57-62)、唾液腺の発生段階を *in vitro* で再現するには、唾液腺初期発生に重要な転写因子の検索が必須であった。そこで、胎生 12.5 日齢の頸下腺原基と直上の上皮、口腔粘膜上皮の発現遺伝子を比較することにより、頸下腺に特異的に発現する Sox9 と Foxo1 を頸下腺発生に重要な 2 つの転写因子として同定し、オルガノイド誘導モデルを確立した。ES 細胞から誘導された口腔粘膜上皮オルガノイドにこの 2 つの転写因子を遺伝子導入すると、28 日目には胎生 15-18 日齢相当の頸下腺組織構築と遺伝子発現を示した。我々はこれを誘導唾液腺原基(iSG)と名付けた。iSG はカルバコール刺激により細胞外へカルシウムイオンを遊離し、唾液分泌機能を備えることが示唆された。そこで、2013 年に辻らが報告した耳下腺切除後唾液腺再生モデル(*Nat Commun.* 2013;4:2498)を用いて、耳下腺導管と iSG を接続すると移植 30 日後にピロカルピンやクエン酸刺激により Mucin-19 や α -amylase1 を含む唾液分泌が確認された。これらの結果は、本唾液腺オルガノイド誘導モデルにより ES 細胞から生体内の唾液腺組織に極めて類似した機能的な唾液腺再生が可能であることを意味する。

本法は唾液腺の発生機構の解明に加えて発癌やシェーグレン症候群などの疾患の病態解明および創薬への有用な解析ツールになり得ると考える。さらには、ヒト唾液腺再生へ有用な知見であり、外分泌腺の再生医療における基盤技術になり得ると期待される。

シンポジウム 唾液腺研究の新機軸：基礎から臨床まで

3. 唾液腺腫瘍の分子病理学

中黒匡人

(名古屋大学医学部附属病院病理部)

唾液腺腫瘍には非常に多くの組織型があり、さらに一つの組織型や一つの腫瘍の中でも多彩な組織像を取ることが知られている。それぞれの組織型には特徴的な所見があるものの、部分的には類似する事もしばしばあり、診断を困難にしている。近年、特定の組織型に特異的な遺伝子異常が多く報告されてきており、この遺伝子の所見に基づいて、良性～低悪性度の唾液腺腫瘍の疾患概念が整理・再編成されつつある。これらの遺伝子異常には、粘表皮癌、腺様囊胞癌における融合遺伝子の形成や基底細胞腺腫・腺癌、上皮筋上皮癌における点突然変異などが含まれている。Sanger シークエンス法や Fluorescence *in situ* hybridization (FISH)法などを用いたこれらの遺伝子異常の検出は、診断的価値が高いものの、現状では実施できる施設はまだ限られている。そのため、MYB や RAS Q61R などの代替的に用いる事の可能な免疫組織化学的マーカーが報告されてきている。がんゲノム医療現場での次世代シークエンサーを用いた解析が普及し、TRK 阻害剤など一部の遺伝子異常に対する分子標的治療が導入されつつある現在、唾液腺腫瘍の遺伝子異常に関する知識が必要不可欠なものとなっている。諸検査の限界や注意すべき点を含めて、近年の唾液腺腫瘍の分子病理学に関して概説する。

シンポジウム 唾液腺研究の新機軸：基礎から臨床まで

4. 唾液腺腫瘍の外科治療

大月直樹

(近畿大学病院耳鼻咽喉科学教室)

唾液腺腫瘍に対する治療は手術が第一選択である。発生頻度は耳下腺、頸下腺の順に多く、舌下腺、小唾液腺に発生することはまれであるが、悪性腫瘍が多いのが特徴である。手術の目的は腫瘍の完全切除であるが、発生部位による解剖学的な違いから手術手技は異なり、組織型によっても術式を変える必要がある。耳下腺良性腫瘍の約90%は多形腺腫とワルチン腫瘍が占める。多形腺腫は長期経過で悪性化する例があることから、切除が勧められる。その病理組織学的特徴から不完全な切除を行うと多発性の再発をきたし、再手術は難渋する。顔面神経麻痺をはじめとする副損傷、合併症を回避しつつ丁寧な手術手技による摘出が必要である。一方、多形腺腫について多いワルチン腫瘍は悪性化することは極めて稀であり、整容的な目的で切除が行われる。多発性があることから遺残性再発や両側発生があることを念頭におく必要がある。外科医にとって唾液腺腫瘍の外科治療における問題は、術前の良悪の判断と組織型診断が難しいことである。悪性腫瘍においては組織型が多彩な上にそれぞれ生物学的悪性度が異なり、臨床所見、細胞診、画像所見から良悪性の判断と悪性度を推定し切除範囲や頸部リンパ節に対する郭清術を行うか否かを決定しなくてはいけない。疼痛、周囲組織への癒着、顔面神経麻痺、頸部リンパ節腫脹は悪性腫瘍を疑う臨床所見である。判断に悩む場合には術前の針生検や術中迅速診断も併用することを考慮する。手術手技については耳下腺では顔面神経、頸下腺、舌下腺腫瘍においては舌神経、舌下神経の取り扱いが重要である。腫瘍の性状から神経の温存、切断を術前に想定し、術中に判断する必要がある。

また、唾液腺腫瘍の手術では合併症や後遺症に配慮しなければならない。耳下腺腫瘍では、顔面神経麻痺、唾液漏、フライ症候群に加え大耳介神経の支配領域である耳介知覚障害やファーストバイト症候群、頸下腺腫瘍では顔面神経下頸縁枝麻痺、舌神経麻痺が合併症となる。耳下腺良性腫瘍での顔面神経麻痺は10～20%に認められるが、数ヶ月で回復する。顔面神経の健全性を確認するために神経モニタリング装置が有用であり、若手医師の教育にも寄与する。術前の顔面神経麻痺がある場合や術中に顔面神経と腫瘍との癒着、浸潤が疑われる場合には、合併切除し神経即時再建術を行う。

本講演では唾液腺腫瘍手術の基本手技と最近の知見を紹介する。

シンポジウム 唾液腺研究の新機軸：基礎から臨床まで

5. 唾液腺癌の分子標的治療

多田雄一郎

(国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター)

唾液腺癌は、2020年の世界の統計では、全がん発症の0.2%、全がん死亡の0.3%を占め、一方、本邦では、罹患率1.4人/10万人/年、年間約1800人が発症すると推定されている希少癌である。さらに、唾液腺癌には多彩な腫瘍型が存在していること、殺細胞性抗癌剤による治療への反応は不良と考えられていたことから、再発転移唾液腺癌に対する全身治療の開発は非常に遅れていた。しかし、近年の分子生物学的研究の進歩により、各腫瘍型に特徴的な遺伝子変異が同定されるとともに、分子病理学的検索に基づいた分子標的治療、個別化治療が報告されるようになった。

再発転移唾液腺癌に対する治療薬として、本邦では、頭頸部癌に対して承認を得られている殺細胞性抗癌剤、分子標的治療薬、免疫チェックポイント阻害剤が使用されている。治療の適応は、主に腫瘍型診断に基づいて判断されている。肺転移のみの腺様囊胞癌では進行が緩徐、かつ、薬剤の治療効果も乏しいと推察されるため、経過観察が選択されることが多い。一方、唾液腺導管癌など進行が早く、症状が出現しやすいと推定される腫瘍型では、前述の何らかの薬剤が試みられている。

最近では、免疫組織化学染色や遺伝子変異等のバイオマーカーに基づく治療選択の有効性が認識されるようになった。米国の2つのガイドライン（NCCNガイドライン、ASCOガイドライン）では、ほぼ同様の薬剤が推奨されている。アンドロゲン受容体陽性例に対し、リュープロレリン、ビカルタミドが、HER2陽性例に対し、トラスツズマブ、トラスツズマブ エムタンシン、トラスツズマブ/ペルツズマブ、トラスツズマブ/ドセタキセルが、*NTRK*融合遺伝子陽性例に対し、ラロトレクチニブ、エヌトレクチニブが、腫瘍変異量高値症例に対し、ペンプロリズマブが、それぞれ推奨されている。

当科では、ビカルタミド/リュープリン、トラスツズマブ/ドセタキセルの2つの併用療法に関する前向き試験を行い、奏効率はそれぞれ42%、70%であった。トラスツズマブ/ドセタキセルは非常に高い奏効率を示す一方、ビカルタミド/リュープリンは従来治療と同等の効果を示しつつも重篤な有害事象は少なく、忍容性の高い治療であった。

本講演では、唾液腺癌に対する全身治療に関する現状の開発状況を報告する。

共催シンポジウム報告講演

COVID-19 感染から考える唾液・唾液腺研究～感染診断から感染制御に向けた展開

1. COVID-19感染に対する唾液・唾液腺研究における 唾液腺学会と歯科基礎医学会の役割

天野 修

(明海大学歯学部解剖学分野)

【抄録】

唾液に COVID-19 が含まれることや、検体として唾液が有効であることは感染初期から研究され、最近は実用化も行われている。しかし感染が急速に拡大し、学会等の開催も多くの制限があったために、研究の状況については十分に周知されているとは言い難い。また、唾液腺組織に対する COVID-19 の影響についてもまだ十分に解明されていない。

日本唾液腺学会は唾液腺に関する我が国で唯一の学際的な全国規模の学会であり、1956 年に「唾液腺ホルモン研究会」という名称で発足し、主として唾液腺内分泌の基礎的・臨床的研究が行われたが、現在は唾液と唾液腺のあらゆる研究・臨床領域について活発な発表と議論が行われている。

また、歯科基礎医学会でも毎回多くの唾液・唾液腺研究に関する発表があり、従って両学会で話題を共有することは今後の研究や検査、治療に大いに貢献できる。

本共催シンポジウムで、焦眉の急である COVID-19 感染収束に貢献する有意義な発表と活発な議論を大いに期待する。

【利益相反】著者は利益相反がないことを宣言する。

**Roles of Japan Salivary Gland Society and Japanese Association for Oral Biology
in the saliva/salivary gland research against COVID-19 infection.**

Osamu Amano

Div. Anat., Meikai Univ. Sch. Dent.

【Abstract】

Studies on COVID-19 in human saliva and the usefulness of saliva as specimen have been activated from the early period of worldwide infection of Covid-19. Because the infection spread rapidly and off-line congresses were limited, it is difficult to say that the latest studies and situations are well-known. Additionally, induced reactions in salivary gland tissues/cells by COVID-19 have not been fully clarified.

The Japan Salivary Gland Society is the only interdisciplinary society on salivary gland research in Japan. The society was established in 1956 as "The Society of Salivary Gland Hormone" to discuss the endocrinology of the salivary gland, however, recent presentations in the society include all areas of the saliva and salivary gland.

In the Japan Association for Oral Biology, studies on the saliva and salivary gland have also been presented actively, therefore, both societies are expected to contribute to future study, inspection, and treatment by sharing the latest topics by active researchers investigating COVID-19 and the saliva/salivary glands.

The latest topics and related discussions in this co-sponsored symposium contribute to stamping out the spread of COVID-19.

Conflict of Interest:

The authors declare no conflict of interest associated with this manuscript.

共催シンポジウム報告講演

COVID-19 感染から考える唾液・唾液腺研究～感染診断から感染制御に向けた展開

2. 新型コロナ唾液検査法

豊嶋崇徳^{1),2)}

(¹⁾北海道大学大学院医学研究院血液内科, ²⁾北海道大学病院検査・輸血部)

【抄録】

新型コロナの PCR 検査には鼻咽頭スワブ検体が標準である。しかし採取者を必要とし採取リスクもある。我々はより簡便、安全な自己採取唾液検体と鼻咽頭スワブの検査精度を世界的にも大規模な前向き研究において比較した。無症状者および有症状の 2042 例において両検体の診断一致率は 99.2%であり、感度、特異度も同等であった。米国における大規模比較研究や複数のメタ解析でも同様な結果であり国際的なコンセンサスが得られた。唾液検査の導入により大規模なマススクリーニングが可能となり、無症状感染者の洗い出しに用いられている。一方、PCR 検査は信頼性が高いものの結果が出るのに時間を要す。そこで検査時間短縮を目指して産学共同研究を行い、唾液を用いた時短 PCR 検査、LAMP 法を確立した。抗原検査では定性法では唾液検体の感度は鼻咽頭液に劣ったが、定量法では PCR 法にはやや劣るもの唾液検体で高い感度が得られた。無症状者の大規模スクリーニングの運用においてはスピードと効率が求められる。そこで検体には自己採取唾液を用い、検査は最初に抗原定量検査でふるいをかけ、グレーディーンの値の場合に PCR 検査あるいは LAMP 検査で確定する 2 段階法を提唱した。感染状況、検査運用体制状況に応じて定量抗原検査の陰性、陽性の閾値を変化させることで最適な検査の運用ができるため、現在、国際空港検疫で実施されている。また、自己採取唾液を用いた検査は航空会社など民間検査の導入の道を開いた。

【利益相反】著者は利益相反状態にあります。

奨学寄附金：協和キリン、中外製薬、サノフィ、アステラス、帝人ファーマ、富士製薬、日本新薬

講演料等：ノバルティス、MSD、協和キリン、武田薬品、ファイザー、ブリストル

その他：ヤンセンファーマ、ノバルティス

Detection of SARS-CoV-2 using salivaTakanori Teshima^{1),2)}¹⁾Department of Hematology, Hokkaido University Faculty of Medicine,²⁾Division of Laboratory Medicine and Blood Transfusion, Hokkaido
University Hospital**【Abstract】**

Although standard sample for PCR detection of SARS-CoV-2 has been nasopharyngeal swab (NP) samples NPS sampling requires healthcare workers and poses risk of transmission to them. We compared utility of NPS samples and saliva samples in a prospective large-scale study. Diagnostic concordance was 99.2%, and sensitivity and specificity of NPS and saliva were comparable in 2042 asymptomatic or symptomatic individuals. Similar results were obtained in studies from other groups and meta-analysis. Altogether, saliva is a useful tool to detect SARS-CoV-2 and is now using to detect asymptomatic persons in large-scale mass-screening settings. However, PCR testing is time-consuming. Our industry-academia collaborative research showed that saliva can be utilized for LAMP detection of SARS-CoV-2. Sensitivity of SARS-CoV-2 antigen qualitative test using saliva was much better than that of SARS-CoV-2 antigen quantitative test. A comprehensive strategy is needed to increase diagnostic testing capabilities for mass screening of SARS-CoV-2 at large venue. We did a diagnostic accuracy study to develop a mass-screening strategy for salivary detection of SARS-CoV-2 by qualitative antigen test, followed by a confirmatory PCR test. This two-step strategy is simple and provides results quickly, and is thus suitable for mass testing.

Conflict of Interest:

The authors declare conflict of interest associated with this manuscript.

Grants from Kyowa Kirin, Chugai, Sanofi, Astellas, TEIJIN PHARMA, Fuji Pharma, NIPPON SHINYAKU, Personal Fees from Novartis, Merck, Kyowa Kirin, Takeda, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Non-Financial Support from Janssen, Novartis;

共催シンポジウム報告講演

COVID-19 感染から考える唾液・唾液腺研究～感染診断から感染制御に向けた展開

3. 口腔・唾液中のSARS-CoV-2

今井健一

(日本大学歯学部細菌学/歯学総合研究所生体防御門)

【抄録】

SARS-CoV-2 と口腔との関連性が少しずつわかってきてています。パンデミックの一日も早い収束を願うばかりですが、未曾有この経験を後世に伝え、人類が類似のパンデミックに備えることは重要です。

舌や小唾液腺を含む口腔粘膜に SARS-CoV-2 の受容体が多く発現していたり、唾液が COVID-19 の検査に使用されたりしていることから、口腔が改めて注目されています。これまでに、唾液（下気道分泌物や上咽頭分泌物を含む）には SARS-CoV-2 が存在することが示されていましたが、最近、口腔粘膜の細胞にウイルスが感染していることや、小唾液腺で増殖したウイルスが唾液中に排出される証拠が示されました。加えて、唾液中に排出されたウイルスが感染性を有することも明らかとなり、口腔は SARS-CoV-2 のリザーバーあるという概念が確立しつつあります。また、その併存が COVID-19 を重症化させやすい慢性閉塞性肺疾患(COPD) や糖尿病は歯周炎や口腔細菌とも深く関係しています。

私たちの研究室では、歯周病原菌と下気道炎症との関連を検討してきましたが、昨年以降は口腔における EBV や HIV 研究に加え、SARS-CoV-2 感染者の唾液を用いた研究も進めています。これらの研究は口腔と COVID-19 を含む下気道炎症との関連を分子レベルで検証するために、また飛沫感染を理解し具体的な SARS-CoV-2 感染対策を提案するためにも重要であると考えます。

本講演では、SARS-CoV-2 感染と口腔・唾液との関係で、これまでに分かっていることを整理するとともに、私たちの口腔におけるウイルス研究の成果の一部を紹介させて頂きます。

【利益相反】著者は利益相反がないことを宣言する。

SARS-CoV-2 in the oral cavity/saliva

Kenichi Imai

Department of Microbiology, Division of Immunology and Pathobiology,

Dental Research Center, Nihon University School of Dentistry

【Abstract】

Our understanding about the relationship between SARS-CoV-2 and the oral cavity has gradually increased. While we hope that the ongoing pandemic soon comes under control, it is important for humanity to pass on this unprecedented experience to future generations and prepare for similar pandemics in the future.

Since SARS-CoV-2 entry receptors are expressed at high levels in the oral mucosa (including the tongue and minor salivary glands), and saliva is used for COVID-19 testing, the focus on the oral cavity has increased. It has been previously demonstrated that SARS-CoV-2 is present in saliva (including lower respiratory tract secretions and nasopharyngeal secretions). Recent studies have provided evidence that the cells of the oral mucosa are infected with the virus and that the virus, which propagates in the minor salivary glands, is released in the saliva. In addition, the virus released in the saliva has been demonstrated to be infectious, and the concept that the oral cavity is a reservoir of SARS-CoV-2 is becoming established. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and diabetes, whose presence tends to cause severe symptoms of COVID-19, are also closely related to periodontitis and oral bacteria.

Our laboratory has been investigating the relationship between periodontal pathogens and lower respiratory tract inflammation. Since last year, we have also been conducting research using saliva from persons infected with SARS-CoV-2. These studies are important for verifying the relationship between the oral cavity and lower respiratory tract inflammation (including COVID-19) at the molecular level and for understanding droplet transmission and proposing specific measures to control SARS-CoV-2 infection.

In this presentation, we will summarize the current understanding about the relationship between SARS-CoV-2 infection and the oral cavity/saliva and introduce part of our research results.

Conflict of Interest:

The author declares no conflict of interest associated with this manuscript.

本抄録は第63回歯科基礎医学会学術大会抄録集にも掲載されています。

共催シンポジウム報告講演

COVID-19 感染から考える唾液・唾液腺研究～感染診断から感染制御に向けた展開

4. 新規消毒薬を目指すMA-Tの効果とそのメカニズム

安達宏昭

(大阪大学大学院薬学研究科 MA-T 酸化制御学共同研究講座)

【抄録】

日本で開発された酸化制御システムで、新規消毒剤として開発している MA-T (エム・エー・ティー) は、Matching Transformation system の略である。活性化の強弱を制御することで、広範な応用展開が期待できる。その内の一つである要時生成型亜塩素酸イオン水溶液は、新型コロナウイルスに対する有効性が実証されており、感染症対策の新技術として期待されている。現在、新規医薬品登録を目指し、申請が進められている。

MA-T のメカニズムは、2015 年に大阪大学で解明され、水溶液中で必要な時に必要な量だけ水性のラジカル活性種が生成される仕組みであることが分かった。MA-T は無色透明で無臭、およびガス化しないことを特長とする水溶液であり、化学平衡によりラジカル活性種の生成を制御する仕組みである。ウイルスや細菌、ニオイ物質に作用して、ラジカル活性種が消費されると、すぐさま亜塩素酸イオンが化学反応により、水性のラジカル活性種に変化することで補充される。この絶妙なバランスで化学平衡を維持する MA-T の仕組みにより、従来の除菌消臭剤・消毒剤ではトレードオフの関係であった効果と安全性を両立することができるようになった。

MA-T により生成される水性のラジカル活性種は、強い酸化力を持ち、ウイルスや細菌に作用して、不活化や殺菌を実現する。新型コロナウイルス SARS-CoV-2 に対する効果も大阪大学微生物病研究所にて検証済みで、50 ppm (0.005%) の MA-T を 1 分間、接触させることで 99.98% 不活化できることが分かった。

一方、安全性を最も重視して開発された MA-T は、第三者機関による急性経口毒性試験やヒトパッチ試験、眼刺激性試験などの各種安全性試験をクリアしている。また、金属やプラスチックに対しても腐食性がなく、多くの場面や環境で安心して使用できる。

【利益相反】著者は利益相反がないことを宣言する。

Effectiveness of MA-T, a new disinfectant candidate, and its mechanism

Hiroaki Adachi

Laboratory of MA-T Oxidation Control Science, Graduate School of
Pharmaceutical Science, Osaka University**【Abstract】**

MA-T achieves a compatibility between bactericidal effects and safety, which have been trade-offs in conventional sterilization. The mechanism of MA-T was clarified at Osaka University in 2015. We call MA-T on-demand chlorite ion solution because of a new mechanism for generating aqueous radicals in the required amount when needed.

As a result of the demonstration test for the Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) at the research institute for microbial diseases in Osaka University, 99.98% inactivation was confirmed at a concentration of 50 ppm (0.005%) MA-T aqueous solution. Highly effectiveness against various viruses and bacteria has been shown despite the low concentration of MA-T.

Conflict of Interest:

The author declares no conflict of interest associated with this manuscript.

共催シンポジウム報告講演

COVID-19 感染から考える唾液・唾液腺研究～感染診断から感染制御に向けた展開

5. 唾液腺におけるACE2の発現とMA-Tを用いた口腔ケア用品の開発

阪井丘芳

(大阪大学歯学研究科顎口腔機能治療学室)

【抄録】

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) に感染する際、宿主細胞側に存在する受容体としてアンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) が知られています。遺伝子データベースでは、肺と同様に唾液腺にも ACE2 が発現することが示唆されていましたが、過去にヒト唾液腺組織に ACE2 タンパクが局在する根拠論文は報告されていませんでした。

2020 年、我々はヒト口腔・咽頭粘膜に存在する小唾液腺・大唾液腺の導管上皮に ACE2 が著明に発現することを明らかにしました。本結果により、SARS-CoV-2 は肺に直接感染するケースと唾液腺に感染するケースを考えられるようになりました。健康な若年者が感染する場合、無症候感染や軽症患者として、唾液の飛沫から SARS-CoV-2 を拡散し、後遺症も比較的少なく治癒していきます。しかしながら、高齢者や呼吸器疾患患者の場合、感染すると自らの唾液を誤嚥（不顕性・顕性）し、呼吸器感染から重篤化する傾向があります。免疫機能の差違だけでなく口腔機能の差違により症状の悪化が生じる可能性が示唆されました。

これまでに我々は誤嚥性肺炎を防ぐために口腔ケア活動を行ってきました。そこで新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対する対策を考慮し、「MA-T」(要時生成型亜塩素酸イオン水溶液) を用いた口腔ケア用品を開発しました。MA-T は画期的な触媒技術により、通常はほぼ水に近い状態でありながらウイルスや菌がある時だけ姿を変えて攻撃し分解します。高い安全性を備えた優れた除菌消臭剤です。さらに開発中に、喀痰・剥離上皮・血餅を柔らかくして、除去しづらい口腔内の汚染物を安全に除去できる作用を見出しました。コロナ禍の医療現場・介護現場における新たな感染対策として提案していきたいと思います。

【利益相反】著者は利益相反がないことを宣言する。

ACE2 expression in human salivary gland and new development of oral care product using MA-T

Takayoshi Sakai

Department of Oral-facial Disorders, Osaka University Graduate School of Dentistry

【Abstract】

Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) is known as a receptor of SARS-CoV-2. The gene database indicated that ACE2 is expressed in the salivary glands as well as in the lungs, but no evidence has been reported in the past for the localization of the ACE2 protein in human salivary gland tissue. We discovered that ACE2 is markedly expressed in the ductal epithelium of human salivary glands. SARS-CoV-2 can directly infect the lungs and salivary glands. When a healthy young person is infected, SARS-CoV-2 is spread via saliva droplets from an asymptomatic or mildly ill patient, and the aftereffects are relatively few and recovery is fairly rapid. However, in the case of elderly people with respiratory diseases, when infected, they tend to aspire their own saliva and thus causing a potentially life-threatening respiratory infection. It was suggested that differences in oral function may cause worsening of symptoms. Therefore, in consideration of countermeasures against COVID-19, we have developed a new oral care product. MA-T uses epoch-making catalytic technology and attack only when there are viruses and bacteria. I would like to introduce this new infection control method at medical and nursing care sites of coronavirus.

Conflict of Interest:

The author declares conflict of interest associated with this manuscript.

===== 一般演題 =====

一般（基礎） 1. 唾液中の β -defensin 3 の誘導に対する乳酸菌の経口投与の効果

Effect of orally administered lactic acid bacteria on the induction of β -defensin 3 in saliva.

○小林良喜・泉福英信
(日本大学松戸歯学部感染免疫学講座)

【目的】

プロバイオティクス乳酸菌が生体の腸管免疫システムを活性化させることで腸管のみならず全身の生体恒常性の維持・調節に関わることが報告されている。我々はこれまでに、BALB/c マウスに乳酸菌の胃内投与させたところ、腸管粘膜免疫応答を介して唾液中に β ディフェンシン 3 (bD3) が産生することを示し、我々が確立した歯周炎モデルマウスに応用することで歯周炎の発症を抑制または軽減させることを報告した。しかしながら、口腔領域へ bD3 が産生誘導された機序は不明である。そこで、本研究では乳酸菌投与により腸管から口腔へ波及させる機序の解明を目的としておこなった。

【材料・方法】

7 週齢の BALB/c マウスにゾンデを用いて乳酸菌 O32(O32) を 3 週間の連続胃内投与させた。対照群には 25% トレハロース溶液を投与した。安樂死させたマウスから小腸、口腔周囲組織(歯肉・舌・唾液線)および採血し、IL-22 と IL-22 受容体(IL-22R)の産生応答を ELISA やリアルタイム PCR を用いて検討した。

【結果・考察】

O32 の胃内投与により血液中の IL-22 の産生が顕著に増加し、小腸組織中の IL-22 の産生が対照群比べて顕著に増加していることが認められた。腸管から口腔周囲組織に波及させる機序として免疫細胞の全身循環による臓器連関が考えられることから、エフェクターT 細胞の役割を検討するために採取した脾臓細胞を抗 CD3/CD28 抗体にて刺激させたところ、培養上清中に IL-22 の産生誘導が顕著に認められた。興味深いことに IL-22R の発現が舌に顕著に認められた。エフェクターT 細胞の中で、IL-22 産生するヘルパーT 細胞 (Th22) は IL-22 を産生することで粘膜上皮細胞などから抗菌性ペプチドの産生を誘導し、外来抗原刺激から生体防御に寄与することが報告されている。O32 に胃内投与により誘導された Th22 が全身循環し腸管のみならず口腔周囲組織に遊走したこと、唾液中に bD3 の産生が誘導されたものと考えられる。

【結論】

以上の結果から、乳酸菌 O32 の胃内投与により腸管粘膜免疫システムによる Th22 細胞を活性化が、口腔周囲組織にまで波及させることで唾液中の bD3 産生を誘導することが示唆された。

一般（基礎） 2. 刺激全唾液におけるシステインプロテアーゼ阻害活性とシスタチン S 発現について

Relationship between cysteine protease inhibition and cystatin S expression in stimulated human whole saliva

○福井佳代子¹⁾・相模結里恵²⁾・今井あかね^{3,4)}

(¹⁾ 日本歯科大学新潟生命歯学部薬理学講座, ²⁾ 日本歯科大学新潟短期大学専攻科歯科衛生学専攻, ³⁾ 日本歯科大学新潟短期大学歯科衛生学科, ⁴⁾ 日本歯科大学新潟生命歯学部生化学講座)

【目的】近年、歯と口の健康は健康寿命の延伸に繋がることが明らかとなり、歯科保健指導への取組みが重要となった。そこに唾液検査を取り入れることは口腔健康管理、ひいては全身の健康保持に有用であり、そのための検査項目を探索することを目的とする。本研究では、口腔内保護作用に着目してタンパク質分解酵素であるシステインプロテアーゼの唾液における阻害活性を測定し、その作用を有するシスタチン S の発現および唾液タンパク質濃度を調べ、その関係性を検討した。

【材料・方法】N 短大専攻生・教員の計 10 名より刺激全唾液(唾液)を採取し、各研究対象者の唾液のモニタリングを行った。唾液におけるシステインプロテアーゼの阻害活性を測定するためにパパインを使用して阻害活性(パパイン阻害)を測定し、さらにそれぞれのタンパク質濃度を測定した。また、SDS - PAGE にて唾液タンパク質を分離し、抗シスタチン S 血清を用いたウエスタンブロティングによりシスタチン S 発現量(シスタチン S) を測定した。各測定値の関連性を統計学的に検討した。

【結果・考察】唾液に含まれるタンパク質をモニタリングした結果、SDS - PAGE にて多くのタンパク質を確認でき、個々の唾液タンパク質の多様性およびシスタチン S 発現量の違いを確認することができた。また、シスタチン S とパパイン阻害の間で有意な正の相関関係($r = 0.776$, $P < 0.01$)が認められ、シスタチン S 量に依存してパパイン阻害も高くなることが確認できた。パパイン阻害とタンパク質濃度を測定して関連性を検討した結果、こちらも有意な正の相関関係（相関係数 $r = 0.724$, $P < 0.05$ ）が認められた。しかし、タンパク質濃度とシスタチン S の間では有意な相関関係は認められなかった($r = 0.550$)。これらの結果からシスタチン S 発現量またはタンパク質濃度を測定することにより口腔内保護作用を推測できるのではないかと考えられた。

【結論】本研究において刺激全唾液におけるパパイン阻害とシスタチン S、またはタンパク質濃度の間に有意な正の相関関係が示された。また、個々の唾液タンパク質の多様性およびシスタチン S 発現量の違いを確認した。今後、丹念に唾液タンパク質の組成や機能を調べていくことで、個人個人のデータベースを構築しオーダーメイドの歯科保健指導への応用が可能となる。

一般（基礎）3. アセチルコリン刺激により生じる顎下腺の Ca^{2+} オシレーションと血流振動の調節機構

Analysis of acetylcholine-induced tissue-wide synchronization of Ca^{2+} and blood flow oscillations in rat submandibular gland

○根津顕弘¹⁾・森田貴雄²⁾・石井久淑³⁾・谷村明彦¹⁾

(¹⁾ 北海道医療大学歯学部薬理学分野, ²⁾ 日本歯科大学新潟生命歯学部生化学講座, ³⁾ 北海道医療大学歯学部生理学分野)

【目的】アセチルコリン（ACh）を持続的に静脈投与すると顎下腺に組織レベルで同調した Ca^{2+} オシレーションが惹起される。本研究では、この Ca^{2+} オシレーションの調節機構を明らかにするため、超高感度蛍光 Ca^{2+} センサー (YC-Nano50) を使った *in vivo* Ca^{2+} イメージングと血流イメージングにより、ラット顎下腺の Ca^{2+} 応答と血流動態の解析を行った。

【材料・方法】顎下腺開口部から逆行性にアデノウイルスベクターを注入し、非侵襲的に腺房細胞に YC-Nano50 を導入した。麻酔したラットの顎下腺を露出し、ACh の持続静脈投与による YC-Nano50 の蛍光比変化をマクロズーム蛍光顕微鏡により測定した。顎下腺の血流量変化は二次元レーザー血流計により測定した。

【結果と考察】ACh の持続投与により約 50~75 秒周期の Ca^{2+} オシレーションが惹起された。この Ca^{2+} オシレーションは自律神経節遮断薬では影響されなかったことから、その調節に自律神経系のフィードバックの関与は少ないことが示唆された。一方で、カルシウム拮抗薬は Ca^{2+} オシレーションの振動を完全に抑制して持続的な上昇へ変化させたことから、腺血流動態の関与が示された。そこで ACh による顎下腺の血流動態を可視化したところ、 Ca^{2+} と同様に約 50 秒周期で腺血流が上昇と下降を繰り返す血流振動が観察された。ACh 投与による顎下腺局所の血流振動は、前、中央、側面、後部のいずれの部位でも観察された。この血流振動は、アンジオテンシン II (Ang II) 受容体拮抗薬や Ang 変換酵素 (ACE) 阻害薬により抑制された。さらに、ACE 阻害下で抑制された血流振動は Ang II の持続投与により回復したことから、この調節機構に Ang II による血管収縮が重要な役割を果たすことが明らかとなった。また Ca^{2+} 応答と血流動態を同時に測定したところ、顎下腺の Ca^{2+} 応答が血流増加に先立って発生することが明らかとなった。この結果は、腺房細胞の Ca^{2+} 応答を介して顎下腺の血管拡張が起こる可能性を示している。

【結論】ACh により生じる Ca^{2+} オシレーションには、血流振動が重要な役割を果たすことが明らかとなった。 Ca^{2+} 応答による腺房細胞の酸素消費の影響や血管弛緩物質の放出による血管拡張と、血圧低下により産生される Ang II がこれらの振動調節に関わっている可能性が示唆された。

一般（基礎）4. フリー郎ランラットにおける唾液腺末梢時計およびイオンチャネルのサーカディアンリズム解析

Circadian rhythm analysis of salivary gland peripheral clock and ion-channels in free-run rats

○佐藤涼一・杉原直樹
(東京歯科大学衛生学講座)

【目的】 安静時唾液分泌量は夜間に減少、日中に増加する日内変動を示す。しかし、この分泌リズムを作り出すメカニズムは明らかにされていない。本研究は頸下腺の末梢時計と Aquaporin5 (Aqp5) およびカルシウム依存性クロライドチャネル Anoctamin1 (Ano1)などの水分泌イオンチャネルに着目し、ラット頸下腺における経時的な遺伝子・タンパク質発現解析により日内変動プロファイルを検討した。さらに、周囲光環境と異なる行動リズムをとるフリー郎ランラットを作成して体内リズムの乱れによりドライマウスが引き起こされる可能性を検討した。

【材料・方法】 4 週齢オスの Wistar ラットを 12 時間毎の明暗環境下 (Light:Dark=12:12, LD) で 2 週間飼育後、恒明環境(LL) に移し 2 週間飼育しフリー郎ランラットを作成した。8 : 00 (ZT0) から 6 時間ごとに 48 時間連続して頸下腺を摘出し total RNA およびタンパクを抽出した。各時刻サンプルはリアルタイム定量 RT-PCR 法と Western Blotting 法にて時計遺伝子 Bmal1, Per2, Clock, Cry1 および唾液腺水分泌関連イオンチャネルの Aqp5, Ano1, Nkcc1, Atp1a1, Atp1b1, Kcnma1, Kcnn4 の β -actin 発現量に対する相対発現量を計測した。

【結果・考察】 ダブルプロットアクトグラムより LD 飼育時のリズム周期は 23.95 時間であったが、本研究で作成したフリー郎ランラットは 24.38 時間に延長していた。フリー郎ランラット頸下腺において時計遺伝子 (Bmal1, Per2, Cry1) は LD ラットと同様に明確な日内変動を示したが、Bmal1 は 12 時間シフトし逆位相を示し、Per2 と Cry1 の mRNA 発現量は低下した。唾液腺水分泌関連イオンチャネルの Aqp5, Ano1, Nkcc1, Atp1a1, Atp1b1, Kcnma1, Kcnn4 は ZT12, 36 の同時刻に発現ピークと約 24 時間の周期性を認め、発現リズムはタンパク質でも維持されていた。さらに Aqp5 と Ano1 の mRNA 発現リズムはフリー郎ランラットでは逆位相を示し、発現量の低下を認めた。

【結論】 周囲光環境と異なる行動リズムをとるフリー郎ランラットでは、唾液腺の時計遺伝子 Bmal1 が 12 時間シフトし、水分泌イオンチャネルの発現ピーク時刻もシフトした。また、フリー郎ランラットでは唾液分泌に関連するイオンチャネルの mRNA 発現量が減少した。本研究により唾液腺のイオンチャネルは時計遺伝子による発現タイミングのインプットが存在することが示唆された。さらに、生活習慣や加齢により体内リズムが乱れることで唾液分泌が低下する新たなドライマウスの原因と光療法を用いた新たな治療法の可能性が明らかになった。

一般（基礎）5. AQP5 発現の異なるラット系統におけるアセチルコリンによる唾液分泌に対する血流変化の役割

Role of blood flow changes on acetylcholine-induced salivary secretion in rat strains differentially expressing AQP5

○Tahmina Akter · Akihiro Nezu · Akihiko Tanimura
(Division of Pharmacology, Department of Oral Biology,
School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido)

Purpose: Aquaporin 5 (AQP5) plays an important role for the transcellular fluid secretion in salivary gland cells. The AQP5 low expression rat (AQP5/low), established from Sprague-Dawley (SD) strain, has been used to examine the role of AQP5 in salivary secretions. In this study, we compared acetylcholine (ACh)-induced salivary secretion, blood flow (BF), and Ca^{2+} response in submandibular gland (SMG) in AQP5/low, SD and Wistar/ST rats.

Materials & Methods: The expression of AQP5, Cl⁻ channel (TMEM16A), and Na⁺/K⁺/2Cl⁻ cotransporter (NKCC1), angiotensin II (Ang II) receptor (AT₁R), and angiotensin-converting enzyme (ACE) in SMG were analyzed by Western blot and RT-PCR. Intracellular Ca²⁺ concentration ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) in dispersed SMG cells was examined by fluorescence spectrophotometer using fura-2. Whole saliva secretions and BF were examined by the cotton ball method and the laser speckle BF imager, respectively, with the intravenous infusion of ACh in anesthetized rats.

Results & Discussions: The salivary secretions with high-dose of ACh (720–1440 nmol/min) in AQP5/low and Wistar/ST were ~70% of that in SD. The expressions of AQP5 in Wistar/ST were same level as that in AQP5/low, and much lower than that in SD, suggesting that the expression level of AQP5 determine the maximum rate of salivary secretions. Interestingly, however, the salivary secretions with low-dose of ACh (60~120 nmol/min) in Wistar/ST was two times higher than that of AQP5/low, and was comparable to that in SD. The ED₅₀ values for ACh-induced salivary secretion in AQP5/low, Wistar/ST, and SD were 309, 102, and 134 nmol/min, respectively. These results suggest that ACh sensitivity in salivary secretion does not correlate with expression levels of AQP5. Monitoring of BF in SMG demonstrated that low-dose of ACh induced oscillatory changes in BF in all strains. The BF oscillations in AQP5/low were found mostly below the resting level, whereas that in Wistar/ST were found above the resting level. We also found that the expression of AT₁R and ACE in AQP5/low were significantly higher than that in Wistar/ST. These results suggest that Ang II-mediated vasoconstriction reduced ACh-dependent BF in AQP5/low, which caused a decrease in salivary secretion. On the other hand, EC₅₀ values for ACh-induced $[\text{Ca}^{2+}]_i$ rise in these strains were almost same (~ 0.8 μM). Gene expressions of TMEM16A

and NKCC1 of these strains were also same.

Conclusion: The differences in salivary secretion with weak ACh-stimulation among these strains are attributable to the difference in BF rather than AQP5 expression level.

一般（基礎）6. ラット大唾液腺介在部導管における線維芽細胞の密集

Accumulation of fibroblasts along the intercalated duct of rat major salivary glands

○小野澤豪・長坂 新・坂東康彦・崎山浩司・天野 修
(明海大学歯学部解剖学分野)

【目的】

唾液腺の形態学的、機能的研究では上皮組織である腺房や導管系、調節を担う神経や脈管系の研究は多いが、間質の本体である線維芽細胞や線維の研究はほとんどない。本研究は、ラット大唾液腺における間質の役割を解析するため、コラーゲン結合性 47kDa heat shock protein (HSP47) をマーカーとして線維芽細胞の局在とその形態的特徴を明らかにするため、免疫組織化学的に検索し、さらに同部に発達した筋上皮細胞との関連を詳細に検討した。

【材料と編集】

Wistar 系 8 週雄ラットを、4%パラホルムアルデヒド溶液で灌流固定し、耳下腺、頸下腺、舌下腺及び胰臓を摘出して凍結切片を作成し、免疫組織組織化学的染色をおこなった。また、3次元立体構築により線維芽細胞と導管、筋上皮細胞の関係を解析した。

【結果・考察】

いずれも大唾液腺においても、小葉間結合組織の線維芽細胞は小葉内よりサイズが大きく、両者は明瞭に区別できた。小葉内結合組織には突起の短い比較的小型の線維芽細胞が疎に散在していたが、介在部導管周囲には比較的密に局在した。長い突起を持つ線維芽細胞は介在部導管を取り巻くように突起を伸ばし、細胞体も導管上皮に密接していた。電子顕微鏡的にも同様の所見が認められた。筋上皮細胞のマーカーの抗 α 平滑筋アクチン抗体との二重染色では、線維芽細胞は縦走する筋上皮細胞の細胞体や突起のすぐ外側に局在することがわかった。介在部導管にのみ筋上皮が存在する耳下腺では、筋上皮細胞の突起が覆う領域と、線維芽細胞の密集領域はほぼ一致していた。筋上皮をもたない胰臓外分泌部では、介在部導管には唾液腺のような陽性線維芽細胞の密集は認められなかった。以上の結果から、ラット大唾液腺の介在部導管周囲に線維芽細胞による鞘状の構造物（介在部導管周囲鞘）が存在し、筋上皮細胞と関連する役割を担うことが強く示唆された。

【結論】

唾液腺介在部導管では縦走する筋上皮細胞の突起により収縮が生じ、唾液分泌・輸送を促進すると考えられるので、線維芽細胞による介在部導管周囲鞘は導管収縮の回復に寄与するのではないかと思われる。

一般（基礎） 7. 唾液腺の発達における Hypoxia inducible factor 1 α の役割

Role of HIF in salivary gland development

○木村友昌^{1,2)}・酒井 学³⁾・阪井丘芳¹⁾

- (1) 大阪大学大学院歯学研究科高次脳口腔機能学講座,
(2) 大阪大学大学院歯学研究科顎口腔病因病態制御学座,
(3) 大阪大学歯学部附属病院検査部)

【目的】

低酸素誘導因子 HIF1 α (Hypoxia inducible factor 1 α) は、低酸素環境である癌内部における腫瘍の増殖や、肺や心臓などの器官形成に重要な役割を担っている。しかしながら唾液腺の発達における HIF1 α の役割は明らかではない。今回、HIF1 α の唾液腺発達への関与、及び HIF1 α のシグナル経路を解析した。

【材料・方法】

胎生 13.5 日目の胎仔 SMG を通常酸素濃度 (20%O₂) と胎盤内酸素濃度 5% (5%O₂) の下、DMEM/F12 培地で培養した。また、HIF1 α の阻害剤 BAY87-2243 と ERK の阻害剤 U0126 を使用した。培養後の SMG の形態と腺房数の変化、またリン酸化 ERK(P-ERK) と HIF1 α の下流因子 Glut1、VEGF の発現を Western Blot 法により解析した。更に、妊娠中の極度の低酸素状態のモデルとして 1% の酸素濃度 (1%O₂) においても検証した。各培養条件での細胞増殖能 (PCNA)、細胞周期(CyclinD1)、細胞死 (Caspase3、LC3B1/2) について解析した。

【結果・考察】

①5%O₂では、4 時間後に HIF1 α の発現が最も亢進し、8 時間後から 12 時間後にかけて発現が減少した。20%O₂ と 5%O₂では形態と腺房数の差はなかった。Glut1 と VEGF の発現は 20%O₂ と比較し、5%O₂で発現が増加した。② BAY87-2243、U0126 により発育が抑制された。U0126 の濃度依存的に HIF1 α 、P-ERK、Glut1、VEGF の発現が減少した。③1%O₂では、HIF1 α 、Glut1、VEGF の発現が 20%O₂ と 5% O₂と比較して増加したが、発育は不良であった。PCNA、CyclinD1 の発現は 5%O₂でピークをむかえ、1%O₂で減少した。Caspase3、LC3B1/2 の発現は、各酸素条件で差がなかった。

【結論】

低酸素状態で HIF1 α 発現は増加し、SMG の発達に関与することが示唆された。また、HIF1 α が ERK の下流にあることが明らかになった。酸素濃度の低下に伴い HIF1 α の発現は増加するが、1%O₂では発達が抑制されていた。細胞増殖能と細胞周期が 1%O₂では低下していたが、細胞死関連因子の酸素濃度による差がないことから、1%O₂では細胞増殖能と細胞周期の進行が抑制され発達が不良になることが示唆された。

一般（基礎）8. 実験的歯周炎を惹起させた OVX ラットにおける唾液腺の形態学的観察

Morphological observation of salivary glands in OVX rats with induced periodontitis

○天野カオリ¹⁾・稻葉啓太朗²⁾・松尾まりあ³⁾・松尾雅斗³⁾

(¹⁾ 神奈川歯科大学解剖学分野, ²⁾ 神奈川歯科大学微生物学分野, ³⁾ 神奈川歯科大学口腔解剖学分野)

【目的】女性における閉経前後、いわゆる更年期には女性ホルモンであるエストロゲンの急速な減少により高血圧や肥満その他様々な不調に見舞われるリスクが上昇する。口腔の成人病といわれる歯周炎は、加齢による唾液分泌量の減少に加えエストロゲン欠乏による体内カルシウム吸収率低下が起因となる更年期疾患の代表格である骨粗鬆症との関連性が近年多數報告され注目されている。

これらはあくまで憎悪因子とされ、根本的関連性については否定的な報告もあり、その病態機構について不明な点が多く残されている。

一方、唾液分泌量の減少はエストロゲンの補充により緩和することが報告されており、エストロゲン欠乏状態が歯周炎を悪化させるリスク因子となることは確かである。しかしながら、エストロゲン欠乏が歯周炎に直接関与するか否かは未だに証明されておらず、エストロゲンを補充することでどのように作用するのか、またエストロゲンの有効な投与時期や投与法により、歯周炎の軽減や予防が可能であるかを検証する。

【材料・方法】卵巣摘出した OVX10週ラットモデル24匹と偽手術を施した sham 群 6 匹（日本エスエルシー株式会社）に対して、普通飼料を投与する
 a)OVX-Regular 群、弱いエストロゲン作用を持つ大豆由来イソフラボン含有飼料(イソフラボン 50 μg/日)を投与する b)OVX-ISO 群に分けた。3 週間後、普通飼料群の 8 匹に 17 β -estradiol ペレットを外科処置にて埋め込み(0.1mg/21 日)
 c)OVX-Pellet 群とし、さらに 3 週間経過後、深麻酔下で 4 % PA・PBS 液にて灌流した。24 時間後に頸下腺を摘出し 15-30% ショ糖溶液に 48 時間浸漬し凍結試料を作成した。実験的感染についてはラット 8 週齢時に OVX・Sham 群のそれぞれ半数に神奈川歯科大学微生物学分野が保有する *P.gingivalis* ATCC 33277 (P.g) を用いて実験的に歯周炎を惹起させた。

【結果・考察】 P.g を感染させ約 60 日後に頸下腺を摘出し観察したところ、OVX 群は Sham 群と比較して腺組織間に多くの空隙が存在した。一方で、21 日間 17 β -estradiol ペレット徐放群の頸下腺組織間の空隙が減少しているのが明瞭に認められた。

【結論】本研究結果から、歯周炎が唾液腺組織に形態構造学的に影響を与えるか否か、明瞭な関連性が認められたとは言えない。

一般（基礎）9. 唾液腺導管結紮によって誘導される BMP2 の発現とその作用の検討

Expression of BMP2 induced by duct ligation of salivary gland and its effects

○横山 愛・加藤 治・吉垣純子
(日本大学松戸歯学部生理学講座)

【目的】外分泌部の構造が唾液腺と似ている膵臓では、導管の結紮により BMP2 の発現が増加することが報告されている。本研究では、唾液腺の導管結紮における BMP2 の発現の検索および BMP2 が唾液腺に及ぼす影響について検討した。

【材料・方法】C57BL/6J マウスの片側耳下腺排泄導管をマイクロクリップにて結紮した。結紮後 7 日目の耳下腺を用いて、リアルタイム PCR による BMP2 遺伝子の発現量、および抗 Ki67 抗体による免疫組織化学染色的検討を行った。コントロールとして偽手術を施した耳下腺を使用した。次に、耳下腺腺房細胞の初代培養細胞を作製し、BMP2 (100ng/ml) を培養液中に添加し 48 時間後に細胞増殖能の検討を行った。最後に、BMP2 を添加後 48 時間後に E-cadherin および vimentin タンパク質の発現をウェスタンブロッティング法で検索した。

【結果・考察】BMP2 の遺伝子発現量はコントロールと比較して、結紮を行った耳下腺で有意に増加していた。抗 Ki67 染色による陽性細胞率もコントロールと比較して、結紮を行った耳下腺で有意に増加した。BMP2 を添加した初代培養細胞では、細胞増殖能が BMP2 非添加の細胞と比較して有意に増加していた。48 時間培養後の細胞において E-cadherin タンパク質の発現は観察され、vimentin タンパク質は検出されなかったことから、培養期間中に細胞は上皮系の機能を維持していたことが確認された。以上のことから、耳下腺においても膵臓と同様に結紮によって BMP2 の発現が誘導され、BMP2 は腺房細胞を増殖させる作用があることが考えられた。

【結論】傷害により発現量が増加した BMP2 は唾液腺において、細胞増殖能を増加させ唾液腺機能の保持や回復に関与していることが推察された。

一般（基礎）10. 放射線治療による唾液腺機能不全に対するヒト iPS 細胞を用いた細胞移植療法

Cell transplantation using human iPS cells for salivary gland dysfunction caused by radiation therapy.

○澤田俊輔^{1,2,3)}・山下裕美³⁾・松岡由和³⁾・白水泰昌³⁾・
藤岡龍哉³⁾・伊泊真央^{1,2)}・切東真子^{1,2)}・安井大樹^{1,2)}・
後藤倫子^{1,2)}・兒島由佳^{1,2)}・Linh Manh Nguyen²⁾・
Dan Van Bui²⁾・鈴木健介²⁾・尹 泰貴²⁾・小林良樹²⁾・
八木正夫²⁾・神田 晃²⁾・人見浩史³⁾・服部文幸³⁾・
岩井 大²⁾

(¹) 関西医科大学附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座
歯科口腔外科, ²) 同附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講
座, ³) 同医学部 iPS・幹細胞再生医学講座)

【目的】唾液分泌の減少は加齢に伴う現象だけでなく、シェーグレン症候群などの自己免疫疾患や放射線治療後の副作用として知られている。二次的に唾液の分泌障害が口腔清掃状態の不良を引き起こし、顎骨壊死などの重篤な有害事象に繋がる。唾液腺分泌障害の治療法は現在、対症療法を中心であり根本的な治療法は開発されていない。そのため、唾液腺の再生や分泌機能の改善を目指した細胞移植法の確立が望まれるが iPS 細胞を用いた治療法はいまだ確立されていない。そこで、放射線治療後の唾液腺機能回復を目指した基盤形成を目的とし、細胞移植実験をおこなったので報告する。

【材料・方法】細胞はヒト iPS 細胞 (G1 株) を用いた。分化誘導培地で 14 日間培養し、神経堤細胞および頭蓋顔面神経堤細胞への分化をおこなった。さらに分化誘導培地にて幹細胞様細胞に分化誘導をおこない、表面抗原をフローサイトメトリーにて解析した。その後、生細胞染色をおこなった上で、放射線照射後の NOD-Scid マウスの顎下腺に細胞移植をおこなった。

【結果・考察】NOD-Scid マウスに対する放射線強度を検討し、決定した。細胞移植後、犠牲死の上摘出した顎下腺内に移植細胞が生着していることを確認した。今後、新生児マウスに対しても放射線治療後の細胞移植をおこない、検討をおこなう予定である。

【結論】放射線治療後の唾液腺機能回復を目指して細胞移植実験の基礎的な条件を探査した。

一般（臨床）11. 唾液腺細胞診ミラノシステムを用いた国内多施設共同研究の報告

A Multi-Institutional Study of Salivary Gland Cytopathology: The Application of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology in Japan

○樋口佳代子¹⁾・浦野 誠²⁾・谷川真希³⁾・加藤 拓⁴⁾・
秋葉 純⁵⁾・山元英崇⁶⁾・長尾俊孝³⁾

(¹⁾ 沖縄協同病院病理診断科, ²⁾ 藤田医科大学ばんたね病院病理診断科, ³⁾ 東京医科大学人体病理学分野, ⁴⁾ 成田富里徳洲会病院病理診断科, ⁵⁾ 久留米大学病院病理部, ⁶⁾ 九州大学病理診断科・病理部)

【目的】唾液腺細胞診ミラノシステムは 2018 年に出版された国際的な唾液腺細胞診報告様式である。われわれはミラノシステムの国内導入をめざし多施設共同研究によりミラノシステムの有用性の評価をおこなった。

【材料・方法】協力施設を含めた国内 12 施設において、組織診断が判明している唾液腺穿刺吸引細胞診検体についてミラノシステムを用いて再分類し、組織結果との対比をおこない細胞診の精度について検討した。

【結果】計 1,608 例の症例が解析された。ミラノシステムの各診断区分の割合は不適正 : 18.1%、非腫瘍性 : 4.1%、意義不明な異型(AUS) : 11.5%、良性腫瘍 : 43.7%、良悪性不明な腫瘍(SUMP) : 9.6%、悪性の疑い : 3.6%、悪性 : 9.4%であった。各区分の腫瘍および悪性のリスクは、不適正 : 72.9%、13.4%、非腫瘍性 : 15.2%、9.1%、AUS : 77.9%、24.9%、良性腫瘍 : 99.0%、1.8%、SUMP : 94.8%、37.0%、悪性の疑い : 100%、89.7%、悪性 : 100%、99.3%であった。一方従来法における各区分の腫瘍および悪性のリスクは不適正 : 70.0%、14.1%、正常または良性 : 90.1%、5.8%、良悪性鑑別困難 : 83.0%、35.7%、悪性の疑い : 100%、87.1%、悪性 : 99.3%、99.3%であった。腫瘍に対する正診率は 97.8%、悪性に対する正診率は 97.3%であった。また不適正検体の比率、非腫瘍性の区分における腫瘍および悪性のリスクについて、ギムザ染色併用施設とギムザ染色を併用していない施設を比較すると、それぞれ、14.1%; 21.9%, 8.9%; 28.6%, 4.4%; 19.0%と後者がいずれも高かった。

【考察】唾液腺細胞診ミラノシステムは実用的で、唾液腺病変の穿刺吸引細胞診による悪性および腫瘍のリスクの層別化に役立ち、唾液腺細胞診の精度管理の手段としても有用であった。またギムザ染色の併用は不適正検体の比率や、非腫瘍性の区分における腫瘍および悪性のリスクを下げる効果があることが推定された。

【結論】ミラノシステムの国内導入は唾液腺細胞診の精度向上につながると考えられる。

一般（臨床）12. 微量唾液を検体とした SARS-CoV-2 迅速診断法の確立

Establishment of SARS-CoV-2 rapid diagnostic method using a minute amount of saliva as a sample

○戸田（徳山）麗子¹⁾・寺田知加¹⁾・井出信次¹⁾・
堀内俊克²⁾・雨宮剛志²⁾・福岡愛理²⁾・濱田良樹³⁾・
里村一人¹⁾

(¹⁾ 鶴見大学歯学部口腔内科学講座, ²⁾ 済生会横浜市東部病院歯科口腔外科, ³⁾ 鶴見大学歯学部口腔顎顔面外科学講座)

【目的】SARS-CoV-2 の封じ込めが喫緊の世界的課題となっているが、現行の qPCR 検査では人材不足や機器の不足、長時間を要することなどから、十分な検査を行えていないのが現状である。本研究では、最近開発されたモバイル型 qPCR 装置を用いて、微量唾液を検体とした SARS-CoV-2 迅速診断の可否について検討した。

【方法】医療従事者が容易に扱える、短時間で検査が完遂できることを確認するため、分子細胞生物学の知識・経験のない看護師・歯科衛生士 10 名を対象に、事前に簡単な説明を行った上で、本装置を正確に扱えるか否かを検討した。次いで唾液中に本来含まれる RNA を正確に同定・検出できるか否かについて検討した。さらに、実際に現行 qPCR 検査にて陽性と診断され、入院加療中の COVID-19 患者唾液を検体として、本診断法により迅速診断が可能か否かにつき検討した。

【結果】分子細胞生物学的知識・経験のない 10 名全員が正常に動作を完了できた。また本装置を用いて、15 秒間洗口した生理食塩水 (2ml) のうちの 3 μl を検体として、前処理を行うことなく、唾液中に本来含まれる RNaseP RNA の検出が可能であった。検出時間も平均 18 分と従来の qPCR 装置と比較し格段に短時間で検出できた。さらに COVID-19 患者の洗口液で SARS-CoV-2 ウィルス RNA が検出できることも確かめられた。

【結論】本法は、何ら前処理を行っていない微量の洗口液を検体として、簡便に、安定した結果が得られることが明らかとなった。このことから本法は、今後 SARS-CoV-2 の迅速な検出を可能とし得る診断法として有用である可能性が示唆された。本診断法であれば、分子生物学の知識を有さない者も確実に qPCR を実施できることが確認され、歯科、眼科、耳鼻咽喉科等の小規模診療所にも導入可能であると考えられることから、院内感染やクラスター発生の効果的防止につながるとともに、医療関係者や医療現場の安全確保、さらには災害時等における大規模避難施設でのスクリーニング等にも応用が期待できる。

一般（臨床）13. 再発・転移唾液腺導管癌に対する抗 HER2・抗 AR 療法の生存への寄与
-大規模個別データを用いた後ろ向きコホート研究-

Association of survival benefit with HER2-targeted therapy or androgen deprivation therapy in patients with locally advanced and/or metastatic salivary duct carcinoma

○川北大介¹⁾・長尾俊孝²⁾・加納里志³⁾・本間義崇⁴⁾・

塚原清彰⁵⁾・小澤宏之⁶⁾・大上研二⁷⁾・近藤貴仁⁸⁾・

富樫孝文⁹⁾・高橋秀聰¹⁰⁾・伏見千亩¹¹⁾・多田雄一郎¹¹⁾

(¹⁾名古屋市立大, ²⁾東京医科大, ³⁾北海道大, ⁴⁾国立がん研究センター中央病院, ⁵⁾東京医科大, ⁶⁾慶應大, ⁷⁾東海大, ⁸⁾東京医科大学八王子医療センター, ⁹⁾新潟がんセンター, ¹⁰⁾横浜市立大学, ¹¹⁾国際医療福祉大学三田病院)

【目的】再発・転移唾液腺導管癌に対して殺細胞性抗がん剤などの既存治療と抗 HER2 療法・抗 AR 療法を治療効果・生存への寄与に関して比較・検討することである。また HER2 陽性・AR 陽性例に対して、初回治療としての抗 HER2 療法・抗 AR 療法の治療効果・生存への寄与についても比較・検討を行う。

【材料・方法】1992 年 8 月～2020 年 6 月までに国際医療福祉大学三田病院、東京医大病院、東京医大八王子医療センター、北海道大学病院、慶應大学病院、東海大学病院、新潟がんセンターの 7 施設で加療を行った再発・転移唾液腺導管癌 323 症例を対象とした。主要な評価項目は全生存であり、副次的評価項目は初回全身治療として抗 HER2 療法・抗 AR 療法が施行された HER2 陽性・AR 陽性例 96 症例を対象とした客観的・臨床的奏効率、抗 HER2 療法・抗 AR 療法開始時からの全生存・無増悪生存・二次治療を含めた無増悪生存・治療効果持続期間とした。

【結果・考察】観察期間の中央値は 26.4 か月であり、111 例で抗 HER2 療法が、134 例で抗 AR 療法が施行された。抗 HER2 療法と抗 AR 療法は既存治療と比較して有意に全生存を改善した(3 年全生存率：既存治療 29.4% vs 抗 HER2 療法 68.3% vs 抗 AR 療法 47.8% vs 抗 HER2 療法→抗 AR 療法 68.8% vs 抗 AR 療法→抗 HER2 療法 72.0%, p 値 <0.001)。また HER2 陽性・AR 陽性例では、抗 HER2 療法は抗 AR 療法と比較して有意に良好な奏効率・無増悪生存率を示した。しかし抗 HER2 療法・抗 AR 療法開始時からの全生存率・二次治療を含めた無増悪生存・治療効果持続期間に関しては両療法とも有意な差を認めなかった。

【結論】再発・転移唾液腺導管癌において抗 HER2 療法・抗 AR 療法は既存治療と比較して有意に全生存を改善した。HER2 陽性・AR 陽性例に対しては、抗 HER2 療法を第一に検討すべきだが、抗 AR 療法もその安全性を考慮すべきである。本研究成果は HER2・AR 発現を基にした再発・転移唾液腺導管癌に対する最適な治療戦略の構築に大きく寄与できると考える。

[奨励賞受賞演題]**一般（基礎）14. 腺房細胞における Cdc42 の欠損は唾液分泌不全を呈する****Cdc42 deficiency in acinar cells induces salivary hyposecretion**

○長瀬春奈¹⁾・設楽彰子¹⁾・大野雄太¹⁾・佐藤慶太郎²⁾・
柏俣正典¹⁾

(¹⁾朝日大学歯学部口腔感染医療学講座歯科薬理学分野,
²⁾明海大学歯学部病態診断治療学講座薬理学分野)

【目的】外分泌腺細胞は極性を有しており、分泌現象に重要な管腔構造の形成は腺腔側膜が担っている。低分子量 GTPase である Cdc42 は腺腔側膜の形成・維持に中心的な役割を果たす分子であり、外分泌腺のもつ分泌機能に大きく関与すると考えられるが、未だ不明な点が多い。そこで本研究では、腺房細胞特異的な Cdc42 コンディショナルノックアウト (KO) マウスを作製し、唾液腺腺房細胞の形態と分泌機能における Cdc42 の役割を解析した。

【材料・方法】外分泌腺の腺房細胞特異的に *Cre* 遺伝子を発現する *Mist1^{CreERT2}* マウスと *Cdc42 flox* マウスを交配し、*Cdc42^{f/f};Mist1^{CreERT2/+}* マウスを作製した。8 週齢のマウスにタモキシフェン (KO) またはコーンオイル (対照群) を 2 回投与し 4 週間後解析に用いた。

【結果・考察】 頸下腺、舌下腺、耳下腺における Cdc42 KO 腺房細胞を形態学的に解析した。その結果、細く長いチューブ状の腺腔構造が、太く短い膨らみを持った構造に変化し、腺房細胞数が減少することが明らかになった。次に、腺腔側膜のマーカータンパク質 (AQP5) の発現量を定量 PCR で解析した。その結果、Cdc42 KO により AQP5 発現量が低下した (対照群比 頸下腺:44%, 舌下腺:37%, 耳下腺:31%)。さらに AQP5 の免疫蛍光染色法を用いた解析から、AQP5 の局在が腺腔側膜上から細胞質内に変化する箇所を認めた。最後に、これら腺房細胞の変化が分泌機能に与える影響を調べるために、ピロカルピン刺激後の唾液分泌量を測定した。その結果、Cdc42 KO マウスの唾液分泌量が対照群比 43% となり、唾液分泌不全を認めた。

【結論】 Cdc42 は腺腔側膜の形態や腺房数を維持することで、唾液分泌機能を維持していることが示された。

[奨励賞受賞演題]

一般（臨床）15. 唾液腺導管癌における PTEN 欠損とその臨床病理学的意義
：多施設共同研究

The clinicopathological significance of PTEN deletion in salivary duct carcinoma: A multi-institutional study

○山本善也¹⁾・平井秀明¹⁾・三枝奈津季¹⁾・浦野 誠²⁾・
中黒匡人³⁾・佐藤由紀子⁴⁾・塚原清彰⁵⁾・加納里志⁶⁾・
近藤貴仁⁷⁾・大上研二⁸⁾・小澤宏之⁹⁾・富樫孝文¹⁰⁾・
川北大介¹¹⁾・SDC 多施設共同研究会・多田雄一郎¹²⁾・
長尾俊孝¹⁾

(¹⁾ 東京医科大学人体病理学分野, ²⁾ 藤田医科大学ばんたね病院病理診断科, ³⁾ 名古屋大学医学部病理部, ⁴⁾ がん研有明病院病理部, ⁵⁾ 東京医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科, ⁶⁾ 北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学, ⁷⁾ 東京医科大学八王子医療センター耳鼻咽喉科・頭頸部外科, ⁸⁾ 東海大学医学部耳鼻咽喉科頭頸部腫瘍センター, ⁹⁾ 慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科, ¹⁰⁾ 新潟県立がんセンター新潟病院頭頸部外科, ¹¹⁾ 名古屋市立大学大学院医学研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科, ¹²⁾ 国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター)

【目的】唾液腺導管癌(SDC)は、高異型度乳管癌に類似した組織像を呈する稀な高悪性度腫瘍である。SDC はアンドログン受容体が高率に陽性で、約 40% の症例では HER2 が 3+を示す。近年、がん診療において世界的に広く利用されている NCCN ガイドラインでは、切除不能・再発転移 SDC 症例に対して、複合アンドログン遮断(CAB)療法と抗 HER2 療法の 2 つの薬物治療が推奨されたが、その選択方法は未だ確立されていない。一方、PTEN は癌抑制遺伝子の代表格であり、その欠損は様々な癌腫の予後因子になるだけでなく、前立腺癌と乳癌では各々 CAB 療法と抗 HER2 療法の効果予測因子になると報告されている。本研究では、全国 7 施設からなる「SDC 多施設共同研究」の一環で得られた多数の SDC 標本を用いて、SDC における PTEN の臨床病理学的意義を明らかにすることを目的とした。

【材料・方法】多施設共同研究により集積した 298 例の SDC 症例を対象に、PTEN 遺伝子異常と PTEN 蛋白発現について、それぞれ免疫組織化学染色と FISH 法を行って評価した。FISH 法にてシグナルが観察できたのは 283 例であり、これらの症例について予後解析を行った。予後に関しては、初回根治治療例の無病生存期間 (DFS) と全生存期間 (OS)，および CAB 療法と抗 HER2 療法の 2 つの薬物治療施行例の無増悪生存期間(PFS)，OS を検討した。予後解析症例の内訳は、初回根治治療施行例が 204 例、抗 HER2 療法施行例が 95 例、CAB 療法施行例が 113 例であった。

【結果・考察】本研究により、単変量解析にて FISH 法による PTEN 欠損群では、

根治治療群の DFS と CAB 施行例の PFS が有意に短いことが明らかとなった(それぞれ, $P=0.034$, $P=0.003$). しかし, 根治治療群, 薬物治療群いずれの群においても, 免疫組織化学染色による PTEN 蛋白発現と, OS, DFS, PFS との間に有意な相関を認めなかった. 以上より, SDC 症例では, 免疫組織化学的な PTEN 蛋白発現異常ではなく, *PTEN* 遺伝子欠損が予後不良因子となり得た. また, SDC の治療戦略を考える上で, FISH 法による *PTEN* 欠損 SDC 症例では, CAB 療法よりも他の治療を優先させることのメリットが示唆された.

一般（臨床）16. 唾液腺導管内乳頭粘液性腫瘍におけるNKX3.1免疫染色の有用性

NKX3.1 immunohistochemistry in intraductal papillary mucinous neoplasms of salivary gland

○八木春奈¹⁾・中黒匡人^{1,4)}・浦野 誠²⁾・長尾俊孝³⁾・
William C. Faquin⁴⁾・Peter M Sadow⁴⁾

(¹⁾名古屋大学病院病理部, ²⁾藤田医科大学ばんたね病院
病理診断科, ³⁾東京医科大学人体病理学分野,

⁴⁾Massachusetts General Hospital, Department of
Pathology)

【目的】導管内乳頭粘液性腫瘍（intraductal papillary mucinous neoplasm; IPMN）は2018年に新しく報告された口腔内小唾液腺に発生する腫瘍である。本腫瘍は従来、嚢胞腺腫や導管内乳頭腫などに分類されていたが、現在では粘液産生性高円柱状細胞の乳頭嚢胞状増殖とAKT1 E17K変異により特徴づけられる独立した概念として認識されつつある。特徴的な組織像から鑑別診断は比較的容易であるが、限られた材料では粘液細胞の存在から粘表皮癌との鑑別を要する。これまで、唾液腺IPMNの免疫組織化学的なマーカーは知られていない。

NKX3.1は前立腺の発生に関与する転写因子で、前立腺癌の免疫組織化学的マーカーとして広く用いられている。また、NKX3.1は小唾液腺の粘液腺腺房細胞にも発現が報告するという報告がある。そこで、今回我々は、唾液腺IPMNにおけるNKX3.1の発現を評価し、正常小唾液腺、粘表皮癌、膵IPMNなどとの比較検討を行った。

【材料・方法】口腔内発生の唾液腺IPMN9例に対しNKX3.1免疫組織化学染色を行った。比較対象として、腫瘍周囲にみられる正常唾液腺（粘液腺13例、漿液腺6例）、粘表皮癌12例、膵IPMN11例にも同様に染色を行った。

【結果・考察】唾液腺IPMN9例はいずれも口腔内発生で、平均年齢は73.3歳、男女比は3:5であった。全例でびまん性にNKX3.1の強い発現がみられた。腫瘍周囲の正常唾液腺では、粘液腺腺房細胞にのみ発現がみられ、11/13例（84.6%）が陽性であった。一方、漿液腺腺房細胞は全例陰性であった。比較対象である粘表皮癌は、粘液細胞を含めたすべての細胞で全例陰性、膵IPMNでも全例陰性であった。

NKX3.1発現は腫瘍に関しては唾液腺IPMNに100%特異的で、感度も100%であった。唾液腺IPMNの発生母地が口腔内小唾液腺に限られていることや、正常粘液腺でもNKX3.1の発現がみられることから、唾液腺IPMNは口腔内粘液腺由来の腫瘍であることが示唆された。唾液腺IPMNは膵IPMNを基に名付けられたが、GNAS変異を主体とする膵IPMNとは遺伝子的にも異なり、NKX3.1の免疫染色の結果からも異なる性質を有する腫瘍であることが裏付けられた。

【結論】NKX3.1は唾液腺IPMNの診断に有用な免疫組織化学的マーカーである。

一般（臨床）17. 高齢者の服薬と口腔乾燥症の実態解明-治療法の確立を目指して-

Analysis of medication-induced xerostomia in elderly Japanese patients.

○皆木 瞳^{1),4)}・山中賀恵²⁾・野原幹司²⁾・大内淑代¹⁾・
阪井丘芳²⁾

(¹⁾岡山大学大学院医歯薬学総合研究科細胞組織学分野,
²⁾大阪大学歯学研究科顎口腔機能治療学教室, ³⁾岡山大学
病院スペシャルニーズ歯科センター, ⁴⁾学術振興会特別
研究員)

【目的】

本邦の口腔乾燥症患者は約800万人いるとされ高齢化に伴い増加しているといわれている。口腔乾燥症は他覚的な唾液分泌機能障害と自覚的な乾燥感の両方あるいは一方が存在し、その原因も様々で複合的に関与している。その原因として第一に挙げられるのが服薬の副作用であるが、実際の服薬が口腔乾燥症どのように関与しているかは明らかとなっていない。我々は口腔乾燥症の複雑化した原因を詳らかにし、治療法を確立することを目指して研究を行っている。本研究では大規模な口腔乾燥症患者データベースを作成し口腔乾燥症と服薬について解析を行ったので報告する。

【方法】

2013年1月から2017年12月に大阪大学歯学部附属病院ドライマウス外来の初診患者521名（男性87名、女性434名、平均年齢65.2±13.3歳）の年齢、性別、基礎疾患、唾液分泌量、粘膜湿润度およびVisual analog scale (VAS)による自覚症状を調査した。また患者が服用している3180剤を対象として薬剤の種類、副作用について添付文書を参考にデータベースを作成した。さらに服薬と口腔乾燥症の実態および関係性を明らかにするためにSpearmanの順位相関係数および重回帰分析による解析を行った。

【結果・考察】

実態調査では、口腔乾燥感はあるものの唾液分泌機能障害がない患者が多く存在していることが明らかとなった。また服薬数に関しては、口腔乾燥症患者全体の平均は5.6±4.4剤で、70代の26.1%が10剤以上服薬しており、一般的な高齢者の平均よりも多かった。また大部分の薬は副作用として口腔乾燥が出現するとされ、服薬内容は若年者と高齢者で大きく異なっていた。以上のことから、服薬が口腔乾燥症に与える影響は年齢によって異なると考えられた。さらに口腔乾燥に関係があるとされている年齢、性別、基礎疾患、服用薬剤と唾液分泌量について、多変量解析を行ったところ、年齢と性別が唾液分泌量に影響を与えており($R^2=0.061$ 、ANOVA<0.001)、服薬数は間接的に影響を与えていた。さらに7剤以上服薬している患者では、唾液分泌量が有意に低下することが示された。

【結論】

口腔乾燥症患者は年齢とともに服薬数が増加し、多くの薬剤で口腔乾燥症の副作

用がある薬剤を多剤服用している。服用薬剤を把握し診断に役立てることはポリファーマシーの観点からも重要である。本研究は今後、口腔乾燥症の診断、治療戦略を確立するために重要な基盤となると考えている。

(COI 開示：なし、大阪大学歯学部附属病院倫理審査委員会承認番号：H27-E10-1)。

一般（臨床）18. 唾液腺導管癌において EZH2 高発現は複合アンドロゲン遮断療法の効果不良予測因子になりうる

The role of the EZH2 and H3K27me3 expression as a predictor of clinical outcomes in salivary duct carcinoma patients: A large-series study with emphasis on the relevance to the combined androgen blockade and HER2-targeted therapy.

○平井秀明¹⁾・三枝奈津季¹⁾・浦野 誠²⁾・中黒匡人³⁾・
佐藤由紀子⁴⁾・塚原清彰⁵⁾・加納里志⁶⁾・近藤貴仁⁷⁾・
大上研二⁸⁾・小澤宏之⁹⁾・富樫孝文¹⁰⁾・川北大介¹¹⁾・
SDC 多施設共同研究会・多田雄一郎¹²⁾・長尾俊孝¹⁾

(¹⁾ 東京医科大学人体病理学分野, ²⁾ 藤田医科大学ばんたね病院病理診断科, ³⁾ 名古屋大学医学部病理部, ⁴⁾ がん研有明病院病理部, ⁵⁾ 東京医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科, ⁶⁾ 北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学, ⁷⁾ 東京医科大学八王子医療センター耳鼻咽喉科・頭頸部外科, ⁸⁾ 東海大学医学部耳鼻咽喉科頭頸部腫瘍センター, ⁹⁾ 慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科, ¹⁰⁾ 新潟県立がんセンター新潟病院頭頸部外科, ¹¹⁾ 名古屋市立大学大学院医学研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科, ¹²⁾ 国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター)

【目的】 唾液腺導管癌（SDC）は高悪性度の希少癌である。近年、SDC にアンドロゲン受容体（AR）と HER2 が高率に発現するという特徴を利用し、抗 AR 療法と抗 HER2 療法が有望な治療法として導入されている。しかし、これらの治療の効果予測因子は確立されていない。一方、EZH2 はメチル化転移酵素活性を持ち、ヒストン H3 のリジンのメチル化（H3K27me3）を介して癌抑制遺伝子を抑制し、癌の発育・進展に寄与している。EZH2 と H3K27me3 の過剰発現は種々の癌で予後不良因子であるだけでなく、前立腺癌の抗 AR 療法と乳癌の抗 HER2 療法それぞれの耐性にも関与している。しかし、SDC における EZH2 と H3K27me3 の予後や治療効果予測を含む臨床病理学的意義は明らかになっていない。

【材料・方法】 226 例の SDC を対象に、免疫組織化学的に EZH2 と H3K27me3 の発現率（%）を評価し、それぞれ高発現群と低発現群に分けた。更に EZH2 Y646 の機能獲得型変異の有無をサンガード法で確認した。EZH2・H3K27me3 発現と臨床病理学的因子との関連はカイ 2 乗検定で解析した。更に、SDC 症例を抗 AR 療法群と抗 HER2 療法群、抗 AR 療法と抗 HER2 療法が行われていない従来治療群の 3 群に分けた。3 群それぞれで EZH2 と H3K27me3 の発現と全生存期間(OS)・無増悪生存期間(PFS) との関連を比例ハザードモデルで検討した。抗 AR 療法群と抗 HER2 療法群では、臨床的有用率(CBR)・奏効率(ORR)との相関についても解析した。

【結果・考察】 殆どの症例で EZH2 と H3K27me3 の発現が認められた。EZH2 と H3K27me3 の発現は正の相関を示した。EZH2 高発現群は、転移、組織学的高悪

性度、Ki-67 高標識率、p53 異常発現を示す比率が有意に高かった。抗 AR 療法群では EZH2 高発現症例の OS・PFS が有意に短く CBR・ORR も低かった。同様に抗 AR 療法群で H3K27me3 高発現症例も有意に OS が短かった。一方、抗 HER2 療法群と従来治療群では EZH2・H3K27me3 の発現と予後・治療効果との関連はなかった。EZH2 Y646 変異を有する症例は認められなかった。

今回の検討では、抗 AR 療法群でのみ EZH2 と H3K27me3 の高発現が予後不良因子であり、EZH2 高発現については抗 AR 療法の効果不良予測因子でもあった。前立腺癌では EZH2 高発現が抗 AR 療法の耐性と関与しているとされ、抗 AR 療法に耐性を示す前立腺癌に対して抗 AR 療法と抗 EZH2 薬を併用する治験が進行中である。SDC でも EZH2 高発現と抗 AR 療法の耐性との関連が示唆され、EZH2 は抗 AR 療法の効果予測因子であるだけでなく、SDC の治療標的にもなる可能性がある。

【結論】今回我々は、抗 AR 療法が行われた SDCにおいて EZH2 と H3K27me3 の過剰発現が予後不良因子であること、EZH2 については抗 AR 療法の効果不良予測因子になりうることを初めて明らかにした。

一般（臨床）19. 多形腺腫由来癌の遺伝子解析による唾液腺腫瘍の悪性化メカニズム解明についての検討

Molecular Genetic Investigation of Carcinoma ex Pleomorphic Adenoma for Elucidation of the Malignant Transformation Mechanism in Salivary Gland Tumor

○鈴木健介¹⁾・神田 晃¹⁾・石田光明²⁾・原田博史³⁾・
八木正夫¹⁾・澤田俊輔¹⁾・鳴 幸治²⁾・寺田哲也⁴⁾・
河田 了⁴⁾・岩井 大¹⁾

(¹⁾ 関西医科大学附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科, ²⁾ 同病院診断科, ³⁾ 大阪国際がんセンター病理・細胞診断科,
⁴⁾ 大阪医科大学病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

【目的】 唾液腺腫瘍は放射線療法や化学療法に抵抗性で、最も多い良性腫瘍である多形腺腫には癌化するものが存在するが、その悪性化のメカニズムに関しては十分に解明されていない。そこで、我々は多形腺腫由来癌のサンプルを用いた遺伝子解析により唾液腺腫瘍のがん化に寄与する因子の探索を行った。

【材料・方法】 関西医科大学附属病院もしくは大阪医科大学病院で手術治療をおこなった大唾液腺原発の多形腺腫由来癌 8 例を対象とした。ホルマリン固定パラフィン包埋ブロックからマイクロダイセクション法により正常唾液腺/多形腺腫/癌腫をそれぞれ組織別に切り出し DNA を抽出した。AmpliSeq for Illumina Cancer Hotspot Panel v2 を用いてライブラリ調製をおこない、50 種類のがん関連遺伝子をターゲットとして次世代シーケンサー (NGS) による遺伝子変異解析をおこなった。得られた解析結果をもとに、多形腺腫および多形腺腫由来癌の凍結サンプルを用いて qPCR による遺伝子発現、ウエスタンブロッティングによるタンパク発現解析をおこなった。

【結果・考察】 8 例の癌腫成分の内訳は唾液腺導管癌 (SDC) が 7 例と大半を占め、残り 1 例は筋上皮癌であった。SDC 成分の 7 例中 5 例に免疫組織化学で HER2 過剰発現を認め、うち 4 例は NGS でも HER2 遺伝子の増幅が確認された。また、全 8 例において FBXW7 変異を認めた。一方で、多形腺腫成分と癌腫成分において遺伝子変異の数に差は見られなかった。遺伝子発現解析では、多形腺腫および多形腺腫由来癌ではともに正常唾液腺組織に比べて FBXW7 の発現が低下しており、FBXW7 の下流分子のうち cyclin E は多形腺腫由来癌において有意に高発現していた。またタンパクレベルでも同様に、多形腺腫由来癌において cyclin E が高発現していた。FBXW7 はユビキチン-プロテアソームシステムにより様々なタンパク質の分解を促進するがん抑制遺伝子であり、その機能低下・欠失が癌の発生に関わることが報告されている。今回の我々の解析結果から、FBXW7 変異が唾液腺癌の発生に関与する可能性が示唆された。

【結論】 唾液腺腫瘍サンプルを用いた遺伝子解析により、FBXW7 の変異/機能喪失と、その下流分子 (CyclinE) の高発現が唾液腺腫瘍の悪性化や腫瘍の進展に関与している可能性が示唆された。

症例検討

症例1. IgG4陽性形質細胞の浸潤を伴う硬化型粘表皮癌の1例

A case of sclerosing mucoepidermoid carcinoma associated with IgG4-positive plasma cell infiltration.

○谷川真希・長尾俊孝
(東京医科大学人体病理学分野)

【はじめに】粘表皮癌は唾液腺悪性腫瘍の中で最も頻度が高く、通常その典型例における病理診断は容易である。しかし、粘表皮癌ではいくつかの組織亜型が知られており、その場合には診断に難渋することがある。今回我々は、IgG4陽性形質細胞浸潤を伴った硬化型粘表皮癌を経験したので報告する。

【症例】65歳、女性。約10年前から右耳下部の腫脹を自覚していた。病変の増大傾向と疼痛の出現により、当院・耳鼻咽喉科頭頸部外科を紹介受診した。右耳下部には、可動性のやや不良な3.5cm大の腫瘍が認められた。顔面神経麻痺はなかった。CT上、右耳下腺内に境界不明瞭な腫瘍影がみられ、PET画像にて同病変は異常集積を示したが、リンパ節転移や遠隔転移の所見はなかった。針生検にて悪性が疑われ、右耳下腺全摘術と頸部郭清術が施行された。組織学的に、耳下腺内には高度の硝子様線維化をきたした境界不明瞭な病変が認められた。線維性組織内には、腺腔や小囊胞形成を示す腫瘍胞巣が疎らに存在し、周囲耳下腺へ不規則に浸潤していた。腫瘍胞巣は、主に類表皮細胞と中間細胞からなり、少数の粘液細胞を混じていた。間質にはリンパ球や形質細胞を主体とする炎症性細胞浸潤が目立ち、リンパ濾胞の形成や軽度の好酸球浸潤を伴っていた。ケロイド様の硝子化した膠原線維束も観察された。免疫組織化学的には、主に胞巣外側部の腫瘍細胞がp63陽性を示し、 α SMAやcalponinには陰性であった。間質内にはIgG4陽性形質細胞が96個/HPFと多くみられたが、IgG4/IgG比は10%であり、IgG4関連唾液腺炎の診断基準を満たしていなかった。また、RT-PCR法にて、*CRTC1-MAML2*融合遺伝子が検出された。以上より、硬化型粘表皮癌（中間悪性度）と診断した。

【まとめ】粘表皮癌では、まれに著明な硝子様線維化を呈することがあり、硬化型として少数例の報告がある。本腫瘍では、胞巣が豊富な線維性間質内に少数散在性に認められるため、少量の針生検による術前の組織診断は困難である。本症例においても、確定診断は針生検では至らず、切除検体で腫瘍の全体像を把握し、融合遺伝子を同定することで可能となった。また、硬化型粘表皮癌では、本症例のように腫瘍に随伴してIgG4陽性形質細胞の浸潤が目立つ場合があるので、IgG4関連疾患と誤診しないことが肝要である。

症例2. ペンブロリズマブが有効であった再発・転移耳下腺腺房細胞癌の一例

A case of recurrent and metastatic parotid acinic cell carcinoma that responded to pembrolizumab

○山下 凱・岡本伊作・清水 顕・塙原清彰
(東京医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野)

【背景】国内外のガイドラインでは、再発・転移耳下腺癌に対しては現在明確な化学療法のレジメンが示されていない。一方、ペニブロリズマブは2019年12月に再発・転移頭頸部癌に対して保険承認された免疫チェックポイント阻害剤である。

今回、再発・転移耳下腺癌に対して、ペニブロリズマブを使用し著効した症例を経験したため、報告する。

【現病歴】症例は73歳女性、2001年から右耳下部腫脹を自覚していた。初診時所見では、右耳下部に91×68mm大の平滑な腫瘍を認めた。顔面神経麻痺は認めなかつた。画像所見では、頸部造影CTで右耳下腺に長径7cmほどの不整形腫瘍を認め、周囲のリンパ節と一塊となっていた。生検で腺房細胞癌と診断され、右耳下腺癌cT3N2bM0の診断で、2011年7月に右耳下腺全摘術を施行した。2015年頸胸部造影CTで右頸部リンパ節の増大があり再発と診断したが、本人の希望により経過観察していた。

2019年の頸胸部単純CTで局所再発病変の増大を認めた。右耳下部に腫瘍は自壊し、ふらつきや右反回神経麻痺、カーテン微候、右舌下神経麻痺、右顔面神経麻痺の増悪など様々な神経症状も出現した。ペニブロリズマブが再発・転移頭頸部癌に対し適応となったことや神経障害が出現したことで治療を希望された。再発病変から組織を採取し、CPS(combined positive score)を測定したところ20以上であったため、2020年2月よりペニブロリズマブを開始した。

5コース投与後のCTではPRと判定された。安全性に関しては安全性に関しては、Immune-related Adverse Events(irAE)は両側器質化肺炎G2であったもののステロイド投与で軽快し現在まで投与継続しており、PRを維持している。

【結語】再発・転移耳下腺癌に対して、ペニブロリズマブが有効であった報告は非常に少なく、本症例は非常に貴重な報告である。今後もペニブロリズマブ投与を継続していく予定である。

症例3. Pembrolizmabの免疫関連有害事象として筋炎および重症筋無力症を來した一例

A case of myositis and myasthenia gravis as immune-related adverse events of pembrolizmab

○岸田拓磨¹⁾・清水 順²⁾・塚原清彰²⁾

(¹⁾ 東京医科大学八王子医療センター耳鼻咽喉科・頭頸部外科,

²⁾ 東京医科大学病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野)

抗PD-1抗体であるPembrolizmabは2019年12月に再発または遠隔転移を有する頭頸部癌に対し適応が追加された免疫チェックポイント阻害剤である。頭頸部癌治療に対する初回治療の新たな選択肢として期待されている一方で、免疫チェックポイント阻害剤特有の免疫関連有害事象(immune-related adverse events : irAE)も認められている。重症筋無力症および筋炎はirAEとして広く認知されているが、臨床試験では発生頻度は0.1%¹(5人/5339人)と頻度は極めて低い。重症筋無力症は筋炎を併発することで、筋力低下の増悪や致死性不整脈による突然死の原因になることが報告されており、適切な対応が求められる。当施設では耳下腺腺様囊胞癌の肺転移患者に対しPembrolizmab単剤投与を行なったところ、重症筋無力症および免疫介在性壞死性筋炎を來した症例を経験した。本症例では筋力低下や致死性不整脈の出現を認めたが、早期より関連する科と連携を行い、症状の改善を得られた。本症例で得られた知見が今後の早期診断および早期治療介入の参考となれば幸いである。

症例4. 非脂腺型リンパ腺腫様粘表皮癌の1例

A case of non-sebaceous lymphadenoma-like mucoepidermoid carcinoma

○坂本真一¹⁾・安藤俊範¹⁾・宮内睦美²⁾・藤原 恵³⁾・中黒匡人⁴⁾・長尾俊孝⁵⁾・小川郁子¹⁾

(¹⁾広島大学病院口腔検査センター, ²⁾広島大学大学院口腔顎顔面病理病態学研究室, ³⁾広島赤十字・原爆病院病理診断科, ⁴⁾名古屋大学病院病理部, ⁵⁾東京医科大学人体病理学分野)

【はじめに】非脂腺型リンパ腺腫 (non-sebaceous lymphadenoma; NSLA) は、まれな良性唾液腺腫瘍で、腫瘍性の上皮とリンパ組織性間質よりなり、脂腺分化のないものと定義される。NSLA の臨床病理学的特徴像は知られているが、組織発生は不明な点が多く、分子生物学的検討も不十分である。今回、形態学的には NSLA の像を示したが、*CRTC1-MAML2*融合遺伝子を有することから非脂腺型リンパ腺腫様粘表皮癌 (NSLA-like mucoepidermoid carcinoma; NSLA-like MEC) と診断した耳下腺腫瘍を供覧する。

【症例】80歳代、女性。約8年前より左側耳下腺部に可動性、弾性硬で緩徐に増大する腫瘍を認め、切除を受けた。腫瘍は最大径2.5cm、黄白色充実性で周囲との境界は明瞭であった。組織学的には、管状、充実性、嚢胞状胞巣を形成する上皮が胚中心を有するリンパ組織性間質を伴って増殖し、薄い結合組織で囲まれていた。上皮は細胞異型や分裂像に乏しく、腔を裏打ちする立方形細胞とその外層の p63・CK5/6 陽性類基底細胞よりなり、充実性胞巣は後者で構成されていた。オンコサイトが混在していたが、Warthin 腫瘍に特徴的な2列の規則的な配列は観察されなかった。粘液細胞はごく少数で一部に限られ、多層性の扁平上皮細胞は認められなかった。以上の所見は NSLA に合致していたが、*CRTC1-MAML2* 融合遺伝子が検出された。リンパ組織は、CAM5.2 陽性の extrafollicular reticulum cell を欠き、tumor-associated lymphoid proliferation (TALP) とみなされた。以上の所見から TALP を伴う低悪性 MEC と考えられ、NSLA-like MEC と診断した。

【まとめ】NSLA は上皮とリンパ組織からなる腫瘍で、同様の組織構成である Warthin 腫瘍や Warthin-like MEC との鑑別が問題となるが、今回の症例にはそれらの形態学的特徴は観察されなかった。特異的な融合遺伝子の存在を重視し、MEC の一型とみなしたが、今まで組織像のみで NSLA と診断してきた症例の中には融合遺伝子陽性例が存在する可能性があり、NSLA の概念や分類上の位置付けは今後の検討課題と考えられる。本症例の診断の妥当性についてご意見を頂けましたら幸いです。

症例5. 高悪性度転化上皮筋上皮癌の1例

A case of high-grade transformation of epithelial-myoepithelial carcinoma

○中黒匡人¹⁾・浦野 誠²⁾

(¹⁾名古屋大学病院病理部, ²⁾藤田医科大学ばんたね病院病理診断科)

【はじめに】高悪性度転化癌は、通常型の低悪性度の唾液腺癌の一部が分化傾向の低い高悪性度の癌に転化する現象をいう。高悪性度転化癌では、由来となっている通常型の癌成分が必ずしも残っているとは限らず、その際の病理診断にはしばしば苦慮する。また、高悪性度成分は一般的には低分化癌・未分化癌とされているものの、一部の症例は由来となった組織型の分化傾向を一部保持している。高悪性度の腺癌で、上皮筋上皮癌の組織学的特徴と *HRAS* 変異の存在から高悪性度転化上皮筋上皮癌と診断した1例を報告する。

【症例】40歳代、男性。2か月前からの耳下腺腫瘍を認め、腫瘍摘出術が施行された。腫瘍は 20x18mm 大で、境界は一部不明瞭であった。組織学的には、高度な核異型と多数の分裂像を伴う腫瘍細胞が、網状あるいは中心部に壊死を伴う充実性胞巣を形成して増殖していた。腫瘍の大部分の領域では、やや清明な胞体を持つ単一の細胞成分からなっていたが、一部の領域では好酸性の導管上皮細胞を伴う2相性分化を思わせる構造がみられた。免疫組織化学的に、やや清明な細胞は CK14, p63 陽性であり、導管上皮細胞は EMA 陽性であった。いずれの細胞成分も androgen receptor や GCDFP-15 は陰性であった。周囲の正常唾液腺と、腫瘍部を比較し遺伝子検査を行ったところ、腫瘍部にのみに *HRAS* G12R 変異が認められた。以上から高悪性度転化上皮筋上皮癌と診断した。

【まとめ】詳細な組織学的評価と遺伝子検査で診断された高悪性度転化上皮筋上皮癌の症例を経験した。腺癌, NOS とされるような高悪性度腺癌の一部には高悪性度転化の症例が含まれている可能性があり、その発生機序の解明が待たれる。

症例6. 診断に難渋した若年者の耳下腺発生ケラトシストーマ例

A case of keratocystoma arising in the parotid gland of the young male

○浦野 誠¹⁾・磯村まどか²⁾

(¹⁾藤田医科大学ばんたね病院病理診断科, ²⁾藤田医科大学医学部病理診断学講座)

【症例】10代・男性。2か月来の右耳下部腫脹、疼痛を主訴に受診した。CT, MRIで耳下腺腫瘍が疑われ、3回の穿刺吸引細胞診の後に摘出術を施行した。術後12か月現在再発なく、経過観察中である。

【穿刺吸引細胞像】3回の穿刺材料いずれも同様の所見で、多数の角質片、角化を伴う扁平上皮細胞集塊、好中球、組織球、多核巨細胞と少数の良悪性の判定困難な異型細胞がみられた。「鑑別困難」、ミラノシステムカテゴリーは「意義不明な異型(AUS)」と判定したが組織型推定が困難であった。

【組織像】生検組織では異型に乏しい重層扁平上皮とリンパ球浸潤を伴う唾液腺組織が採取されており、破裂粉瘤様病変を疑った。手術組織では、長径3cmの大の白色調多結節が形成されており、既存の耳下腺実質間に異型に乏しく極性の保たれた重層扁平上皮が錯角化物を入れる上皮線維性の囊胞壁を構成、あるいは胞巣状構造をとり増殖していた。粘液細胞、中間細胞や陰影細胞はみられず、ケラトシストーマと最終診断した。

【まとめ】ケラトシストーマは、近い将来発刊予定のWHO組織分類第5版に収載されるまれな腫瘍性(様)病変でその病因は不明とされている。本例は実際の診断経過において粘表皮癌、高分化扁平上皮癌、石灰化上皮腫、炎症性粉瘤などを鑑別に考慮したが、細胞診断、最終組織診断とともに容易ではなかった。扁平上皮様細胞の増殖性変化をみる唾液腺病変、若年者の頸部腫瘍形成性病変の鑑別診断を中心に考察する。

症例7. 臨床的に「腫瘍」と考えられた左耳下腺 Intercalated Duct Hyperplasia(IDH)の一術例

A symptomatic case of intercalated duct hyperplasia (IDH) of the left parotid gland.

○草深公秀¹⁾・馬場 聰²⁾・村松 彩¹⁾・新井一守¹⁾・鈴木 誠¹⁾

(¹⁾ 静岡県立総合病院病理学部, ²⁾ 浜松医科大学附属病院病理部/病理診断科)

【背景】 IDH は通常、無症状で、他の腫瘍の手術時などに偶然見つかることが多い小病変である。今回、術前、臨床的に「腫瘍」と考えられ、切除された IDH を経験したので報告する。

【症例】 45 歳・男性・主訴：左頸下部の腫脹。現病歴:X-1 年 10 月に前述主訴を自覚して近医を受診し、抗生素を処方されるも軽快しないので、XX-1 年 12 月に当院を紹介・受診。MRI では左耳下腺下極に 22mm 大の結節を認め、T2 強調画像で、辺縁低信号で、内部不均一な等～高信号域を示した。FNAC では多形腺腫を考えるとの所見。「左耳下腺多形腺腫の疑い」として XX 年 3 月に左耳下腺浅葉切除が施行された。再発・転移はなし。

【病理】肉眼的には境界明瞭な黄白色調の腫瘍で小囊胞あり。組織学的には境界は明瞭だが、明らかな被膜形成はない病変で、肉眼所見と同様に小囊胞の形成を認める。大きさは 20x13x13mm 大。腫瘍は基底細胞様細胞が小胞巢状～索状に増殖しており、所々に管腔形成を認め、2 層性の構造を成している。胞巣辺縁部には核の palisading も認められる。細胞異型は軽度。時に篩状構造も認められ、偽囊胞の形成もあり。免疫染色では、内層細胞には CK7, EMA 及び SOX10 陽性。外層細胞には CK5/6, ASMA, p63, DOG1 及び SOX10 陽性。S-100 蛋白陽性の間質細胞あり。Ki-67 標識率は 3.8%。 β -catenin は核内移行を示し、*CTNNB1* 遺伝子は exon3 に c.104_105delinsCT (p.Ile35Phe) の double mutation を示した。なお、D-PAS 陽性のチモーゲン顆粒を内層細胞内に認めた。以上の所見より IDH と診断した。

【考察】 IDH は、1994 年に Di Palma が上皮・筋上皮癌の芽ではないかと報告したのが最初で、その後、adenomatous ductal proliferation/hyperplasia とも称され報告してきた。IDH は平均 3.1mm 大で、約半数で他の腫瘍の併存を認める。また、IDH は「過形成」、「腺腫」及び「混成型」に分類される。本症例ではサイズが大きく、 β -catenin の核内移行もあったので、基底細胞腺腫(BCA)/腺癌(BCAC)との鑑別が必要であった。総合的には、本症例は BCA や BCAC の「芽」であると考えられた。

総 説

日本唾液腺学会

Japan Salivary Gland Society

総 説

放射線治療の生物学的基礎

三浦雅彦*

1. はじめに

放射線療法は、電離放射線を用いて悪性腫瘍を治療するもので、外科療法、薬物療法と並んで3大療法の一つに数えられる。薬物療法では、体表面積や腎機能等によって投与量が決まるが、血流を介した実際の腫瘍細胞への薬剤到達量は、腫瘍内の血管密度などの様々な条件によって異なる。放射線療法では、5%以下の精度で腫瘍細胞への物理線量を確実に投与することが可能である。使用される放射線の種類としては、X線が主に用いられ、近年では、粒子線として陽子線や炭素イオン線(重粒子線)も用いられるようになっている。腫瘍のみに放射線が照射できれば、治癒するまで際限なく照射することができるが、実際は、正常組織も含まれることから、正常組織の耐容線量が上限を規定することになる。その際、どれだけ放射線を腫瘍に集中させることができるか、すなわち、できるだけ照射範囲に正常組織が入り込まない状態で照射できるかという物理工学的な技術の進歩が放射線治療の進歩でもあった。一方で、放射線の効果は、腫瘍細胞と正常細胞で異なり、その差を利用した放射線の照射法も治療法に大きく貢献してきた。前者は主に、空間的線量配分に、後者は、時間的線量配分に影響を与える。本総説では、後者に焦点を当て、歴史的な流れを追いかながら、X線による効果

を中心に分割照射の基本概念である”4つのR”について解説する。さらに、新たな照射技術によってその概念を覆す事態も生じており、それについても触れてみたい。

2. 細胞増殖状態と放射線応答

細胞の増殖状態によって放射線応答が異なることが最初に報告されたのは、1906年、後にベルゴニー・トリボンドーの法則として認知されることになるフランス語で書かれた3ページの論文であった。この論文の日本語タイトル名は、

「放射線治療のある成績の解釈と治療の論理的技法を決定する試み」で、2部構成となっており、前半の「上皮性腫瘍に対するX線の奇妙な選択的効果」(菅原努、二階堂修訳、放射線と医学)が、法則として知られる部分である。すなわち、X線はより大きい増殖活性を示す細胞により有効で、この効果は将来の分裂回数の多いものほど、また形態あるいは機能の面で未分化なものほど大きい、というものであった。原論文には、放射線感受性という言葉は出てこないが、この法則を使うときは、放射線感受性の説明として用いられることが多い。すると、例えば、リンパ球は、最終分化した状態で増殖は止まっているが、放射線感受性が最も高い細胞であり、脊髄も生物学的にはリンパ球と同様な位置付けになるものの、頭頸部領域の放射線治療計画において、脊髄はリスク臓器として注意すべき組織であることなど、例外が多い。しかしながら、放射線感受性ではなく、細胞が如何に早く死ぬか、反応が如何に早く出るかを表す

*東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
口腔放射線腫瘍学分野

放射線反応性として捉えるならば、リンパ球はそれでも当てはまらないが、脊髄炎は数年後に発症することを考えると、適用可能になる。したがって、本法則は、放射線感受性ではなく、放射線反応性を説明する際にある程度当てはまる程度に考えておくべきである。細胞増殖状態と放射線感受性との関係がもっと正確に理解されるには、種々の解析技術の進歩を待つ必要があった。

3. 放射線感受性の細胞周期相依存性の発見と再分布

1953年、ワトソンとクリックによってDNAが二重らせん構造であることが報告され¹⁾、これを機に、分子生物学が飛躍的に進展することとなった。この同じ年に、ハワードとペルクによってオートラジオグラフィーという技術が開発された。DNAの原料となるチミジンを³Hでラベルして細胞培養液に加えると、DNA合成期にDNA内に取り込まれ、³Hから低エネルギーのβ線が放出される。写真技術を利用して、乳剤で細胞を覆い、一定時間放射線に暴露したのちに現像して顕微鏡で観察すると、³H-チミジンを取り込んだ細胞核のみに黒点が見えてくる。こうして、これまで光学顕微鏡でM期とそれ以外の細胞しか区別できなかつたものが、この技術によりDNA合成期であるS期が区別できるようになったのみならず、その間のG1期、G2期まで区別できるようになった。さらに、labeled mitosis techniqueとよばれる手法の開発により、各細胞周期相の長さも求めることが可能になった。こうした技術開発によって、細胞動態学は黎明期を迎えることになる。

1956年には、放射線感受性を定量化するコロニー法を用いた方法が開発され、HeLa細胞を用いて、横軸に線量をリニアで、縦軸に生存率を対数プロットすると、低線量で肩を持ち、高線量では直線的に生存率が低下する特徴的な曲線が得られることが報告された²⁾。これにより、哺乳動物細胞の放射線感受性を定量的に評価することが可能になった。ここまで技術が揃うと、放射線感受性は、細胞周

期相によって異なるのではないかという疑問が生まれた。残念ながら、当時細胞を同調するという手段がなかった。日本人放射線生物学者の寺島東洋三博士は、既に誰もが気づいていたことであるが、細胞をシャーレで培養すると、分裂期にのみ細胞が丸くなり、剥がれやすくなることに着目した。彼は、HeLa細胞を培養したシャーレを震盪することによってM期細胞のみを集めることに成功し、このM期細胞集団を用いて、同調しながら進行していく細胞集団の放射線感受性を決定した。すると、放射線感受性は大きく変動し、M期とG1/S境界が感受性で、G1期早期、S期後期、G2期が抵抗性を示すことがわかった³⁾。その後、G2期の抵抗性は、S期後期細胞の混入によるものであることがわかり、G2期は感受性であることがわかっている。Sinclairらは、この同調法を用いて後に多くの功績を挙げ、G1期からS期早期に認められた放射線感受性の変動は、HeLa細胞のようなG1期の長い細胞にのみ認められ、Chinese hamster細胞のようなG1期の短い細胞では認められないこと、G2期やM期は感受性で、S期後期は抵抗性を示す現象は、多くの細胞に共通して認められることを示した⁴⁾。すると、1回目の照射では、放射線感受性相の細胞が死滅して、抵抗性相の細胞が生存するが、少し経過すると、同調したまま感受性相に移行する。さらに経過すると、元の分布に戻ることが考えられ、これらのタイミングで次の照射が実施されれば、効率が高まる予想される。これをRedistribution(再分布)とよんだ。

その後、1980年代には、細胞周期を進行している細胞がDNA損傷を受けると、一旦細胞周期を止め、修復に専念するという合理的な仕組みが存在することが見出され、細胞周期チェックポイントという概念が生まれた⁵⁾。これは、Hartwellによって提唱されたとされ、2001年、Hartwell、Hunt、Nurseの3名に、細胞周期制御に関する功績によりノーベル生理学・医学賞が授与されている。複数のチェックポイントが知られているが、中でもG1/SとG2/Mチェックポイントが強力であり、さらに、前者はp53の機能に依存的、後者は非依存的であることが判明

した。多くの腫瘍細胞では、p53 の機能を喪失していることから、こうした腫瘍細胞は、放射線照射後、自動的に放射線感受性の高い G2/M 境界に蓄積することになる。この時期に次の照射がなされれば、効率よく腫瘍細胞を致死させることができる。現在、再分布といえば、こうした現象をさすようになってきている。

フローサイトメトリーの開発により、DNA 量の定量が容易に行えるようになって、再分布に関する多くの知見が蓄積された。しかしながらこの解析では、単一細胞に調整する必要があり、時空間的情報が喪失してしまうという問題があった。これを解決するために、細胞周期依存的にユビキチン化される Cdt1 と Geminin というタンパク質に着目し、そのユビキチン化制御領域を赤色と緑色の蛍光タンパク質にそれぞれ融合させたプローブを、同時に細胞に発現させるというシステムが開発された。これは、fluorescent ubiquitination-based cell cycle indicator (Fucci) と名づけられ、G1 期の細胞は赤色の、それ以外の S/G2/M 期の細胞は緑色の蛍光を発し、蛍光顕微鏡でリアルタイムに細胞周期の進行を観察できるようになった⁶⁾。我々は、この技術を用いて、p53 の機能を消失した HeLa 細胞において、再分布の可視化に成功し、リアルタイムにその動態を示すことができた^{7,8)} (図 1)。

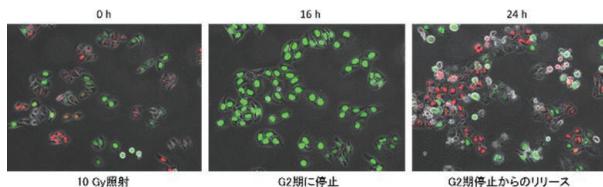


図 1 HeLa-Fucci 細胞に 10 Gy 照射した後のタイムラプスイメージング

4. 分割照射が放射線感受性に及ぼす影響と回復現象

Elkind は、1960 年に、一度に放射線を照射する代わりに、半分の線量を照射後、数時間置いてから残りの半分の線量を与えると、細

胞の生存率が上昇する現象を見出した。しかも、線量-細胞生存率曲線の 1 回線量までの肩の形が再現されるというもので、これは、分割照射を繰り返しても同様であった⁹⁾。すなわち、分割照射を重ねていくと、原点 (線量 0, 生存率 1 の点) から最初の照射時の生存率を結んだ直線上に生存率がプロットされ、1 回目の生存率を SF とするならば、n 回照射したときの生存率は、 SF^n で表されるというものであった (図 2)。このことは、分割照射によって放射線による細胞の反応が、指數関数的に実にシンプルに定量化できることを示しており、その後の放射線応答の数理論的展開の大きな礎となった。この回復現象は、亜致死損傷回復 (Sublethal Damage Recovery; SLDR) または発見者の名前をとってエルカインド回復とよばれる。

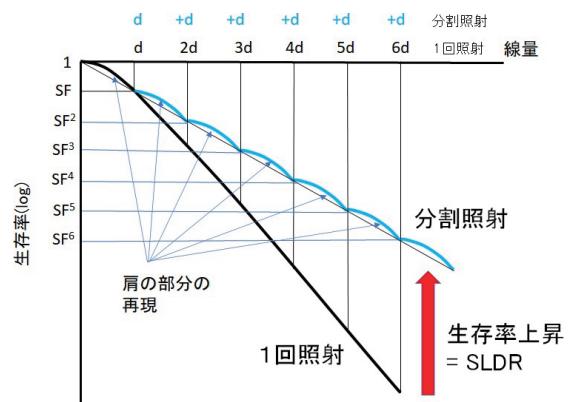


図 2 分割照射したときの線量-細胞生存率曲線の変化

腫瘍組織に対して分割照射を行うと、1 回で照射した場合に比べ生存率の回復が起こることから、腫瘍細胞のことのみ考えれば、これは治療にとって不利になる。しかしながら、ほとんど増殖しない細胞からなるいわゆる晚期反応組織とよばれる正常組織の細胞では、1 回線量を減らし分割回数を増やした方が、腫瘍組織よりも遥かに大きな SLDR を示すことがわかり、結果として、分割照射をした方が有利になることがわかった (図 3)。この概念は、臨床における分割照射の有用性を考える上で、極めて重要な基盤となった。

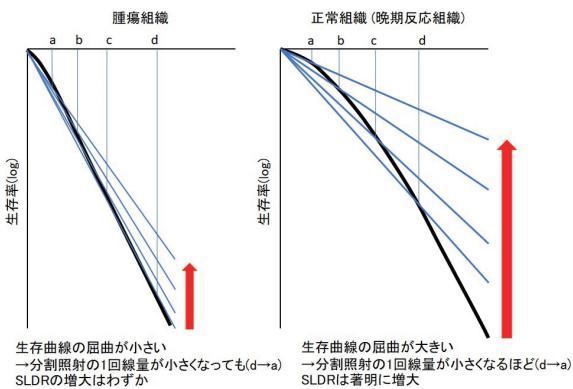


図 3 腫瘍組織と正常組織における1回線量を変えた時の分割照射の影響

5. 低酸素細胞に対する放射線の効果と再酸素化

ベルゴニー・トリボンドーの論文が報告された3年後の1909年、ラジウムの小さな塊を人間の手首にそのまま置いた場合と、ゴムで圧迫して置いた場合とで、その後の皮膚炎の程度が異なり、後者の方が軽度にすんだという論文が報告された。このことが、後に放射線治療に重要な役割を示す酸素効果の発見につながったとされる。その後、細胞が低酸素状態で放射線に照射されると、極めて放射線抵抗性を示すことが判明する。さらに、酸素分圧との関係も明らかになり、酸素分圧が30 mmHgを下まわる頃から放射線抵抗性になり、無酸素状態までの間の放射線感受性の変化の中で、その50%を示す値は約3 mmHgであることがわかった。1955年には、気管支の悪性腫瘍の病理切片から、血管近傍では腫瘍細胞の増殖が見られるが、およそ100 μm離れた辺りから低酸素状態になってその増殖を止め、さらにその外側では壊死を示す構造が認められた。3次元的には、中心を血管が通り、その近傍に酸素に富んだ増殖細胞層が取り囲み、100 μmほど離れて増殖を止めた薄い低酸素細胞層、さらにその外側に壊死層がコード状に形成され、この単位を腫瘍コードとよんだ¹⁰⁾。

その後、エッペンドルフ社から酸素分圧を測定できる針状のプローブが開発され、

固体腫瘍内の酸素分圧の測定が可能になった。正常組織に比べ、明らかに腫瘍組織の方が低酸素側にシフトしており、酸素分圧が1 mmHgであっても生存している腫瘍細胞が存在することもわかつてき。こうした事実から、放射線治療によって再発の原因となる腫瘍細胞は、極めて低酸素な状況の中で、増殖は停止しているものの再発能力のある細胞であると考えられるようになった。実際、酸素分圧の分布が低い方にシフトしている腫瘍ほど、局所制御率が低いことが、子宮頸癌の放射線治療成績において報告されている。1960年代後期には、こうした腫瘍構造が照射されると、まず酸素に富んだ細胞層が死滅し、一旦低酸素細胞のみが生き残るが、血管近傍に存在した細胞による酸素消費がなくなることで、これまで酸素が行き届かなかつた低酸素細胞層に酸素が一部行き渡るようになる現象が示された。これを Reoxygenation(再酸素化)とよび、分割照射では、放射線抵抗性である低酸素細胞の再酸素化→増感が繰り返され、大きなメリットになることが示された(図4)。

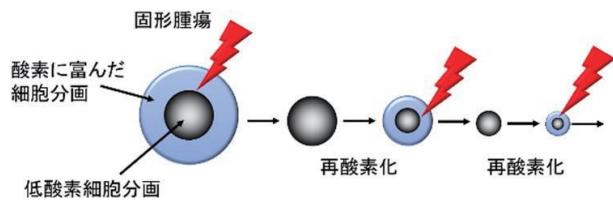


図 4 分割照射における再酸素化の概念図

6. 放射線治療期間中の再増殖

放射線治療では、増殖能をずっと維持できる腫瘍全体の1%程度のごく一部の腫瘍細胞(clonogen)を治療の標的として想定してきたが、それは、がん幹細胞に近いものと考えられる。2000年代になって、がん幹細胞のマーカーが同定されることで、固体腫瘍においてもがん幹細胞モデルが成立すると考えられるようになり、こうしたマーカーを持った細胞は、放射線抵抗性であることが後に示された¹¹⁾。放射線治療が始まると、腫瘍体積は縮

小するが、その間に clonogen は増殖すると考えられ(Repopulation)、特に頭頸部がんでは、治療期間が 4 週を経過すると加速度的に clonogen の増殖が起こり、加速再増殖(Accelerated repopulation)が起こることが示された。すると、その腫瘍を制御するためにはより多くの線量が必要となることから、再増殖を許すと放射線抵抗性になると考えることができる¹²⁾。この現象は、放射線照射によってがん幹細胞の分裂様式が、それまでがん幹細胞と非がん幹細胞に分裂する非対称分裂を行なっていた状態から、2 つのがん幹細胞に分裂する対称分裂にシフトして、がん幹細胞が指数関数的に増えると考えると¹³⁾イメージしやすい。放射線治療中、ゴールデンウイークや年末に、長く休日を挟むような場合、病院が休みでもその間放射線治療科だけは何日か治療を行っているが、これは clonogen の再増殖による不利益を防ぐためである。

7. 4つの R

1960 年代に放射線生物学的な知見が一挙に蓄積した中で、放射線治療において分割照射を行う際に、放射線感受性に大きな影響を与える細胞動態因子が、上述した Recovery、Redistribution、Reoxygenation、Repopulation から成る”4 つの R”として集約された。逆にいって、この 4 つの R を捉えれば、分割照射のメリットや複雑な動態を俯瞰できるということになる。これは 1970 年代に樹立されたものであるが、50 年を経た今でも、その重要性に変わりはない。ここで注意すべきことは、この効果は基本的に X 線のような電離密度の低い放射線によって、1 回線量が 2 Gy 前後を前提としている点である。

8. 技術革新による 4 つの R の意義の変化

近年、照射技術の進歩から、肺がんなどにおいて、正常な肺組織のダメージの範囲をできるだけ抑えつつ、腫瘍組織にピンポイントに照射することが可能になった。これまでにはあり得なかつた 1 回線量が 10 Gy を超える

ような照射が可能となり、たった 4 回の照射で、1 回 2 Gy、6 週間の治療期間では全く治癒しなかつたものが、手術を凌駕するまでの治療成績が得られるようになっている¹⁴⁾。これは、体幹部定位照射と呼ばれ、日本で開発された技術であり、瞬く間に世界を席巻した。

1 回線量を減らして分割回数を増やした方が、正常組織の SLDR を増大させ有利になるというこれまでの Recovery の基本的な考え方は、定位照射の成功によって別次元から覆り、パラダイムシフトが起きている。再増殖という点では、治療期間の大幅な短縮によって大きなメリットがあることは明白である。我々は、Fucci の技術を用いて、*in vivo* での実験で 1 回線量が高いほど大きな再分布が得られるデータを得ており¹⁵⁾、再酸素化においても今後定量的アプローチがなされると思われる。4 つの R 以外の現象として、1 回大線量での照射が腫瘍血管や免疫の作用に及ぼす影響についても論じられており、今後、定位照射の生物学的効果が解明されていくものと思われる。

また、重粒子線（炭素イオン線）を用いた放射線治療も行われるようになり、その有用性も示されている。重粒子線は、X 線よりも飛跡に沿った単位長さあたりの電離数(線エネルギー付与 : LET)が大きく、DNA 二重鎖切断を効率よく引き起こすとともに、DNA にクラスター損傷とよばれる複雑な損傷を生ずるため、修復効率も低いとされる。その結果、X 線の 1/3 の線量で同等の細胞死効果を引き起こすとともに、低酸素の影響も受けにくくなる。線量-細胞生存率曲線は、直線的となるため、SLDR もほとんどなく、細胞周期相依存性も消失する。すなわち、再増殖を除いては、4 つの R による影響をほとんど受けないことになる。小唾液腺などに多い腺様囊胞がんは、X 線では全く歯が立たなかつたが、重粒子線によって原発巣の制御が得られるようになっている¹⁵⁾。

9. おわりに

本稿では、放射線治療の生物学的基礎となる 4 つの R について論じたが、様々な新知見が導入され進化しつつも、50 年経過した今でもその

本質に変わりはなく、分割照射効果を俯瞰できる。しかし一方で、革新的な技術の進歩によって、4つのRを別次元から覆す知見も生まれつつある。ノーベル賞受賞者であるSydney Brennerは、科学は、新しい技術、新しい発見、新しいアイディアによって、おそらくこの順番で発展するとした。まさに4つのRはこのようにして生まれ、進化しており、今後もその変貌を見届けたい。

文 献

- 1) J.D. Watson, F.H. Crick, Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acids. *Nature*, 171 (1953) 737-738.
- 2) T.T. Puck, P.I. Marcus, Action of x-rays on mammalian cells. *J Exp Med*, 103 (1956) 653-666.
- 3) T. Terasima, L.J. Tolmach, Changes in x-ray sensitivity of HeLa cells during the division cycle. *Nature*, 190 (1961) 1210-1211.
- 4) W.K. Sinclair, Cyclic X-ray responses in mammalian cells in vitro. *Radiat Res*, 33 (1968) 620-643.
- 5) L.H. Hartwell, T.A. Weinert, Checkpoints: controls that ensure the order of cell cycle events. *Science*, 246 (1989) 629-634.
- 6) A. Sakaue-Sawano, H. Kurokawa, T. Morimura, A. Hanyu, H. Hama, H. Osawa, S. Kashiwagi, K. Fukami, T. Miyata, H. Miyoshi, T. Imamura, M. Ogawa, H. Masai, A. Miyawaki, Visualizing spatiotemporal dynamics of multicellular cell-cycle progression. *Cell*, 132 (2008) 487-498.
- 7) A. Kaida, N. Sawai, K. Sakaguchi, M. Miura, Fluorescence kinetics in HeLa cells after treatment with cell cycle inducers visualized with Fucci (fluorescent ubiquitination-based cell cycle indicator). *Cell Biol Int*, 35 (2011) 359-363.
- 8) A. Kaida, M. Miura, Visualizing the effect of hypoxia on fluorescence kinetics in living HeLa cells using the fluorescent ubiquitination-based cell cycle indicator (Fucci). *Exp Cell Res* 318 (2012) 288-297.
- 9) M.M. Elkind, H. Sutton, Radiation response of mammalian cells grown in culture I. Repair of X-ray damage in surviving Chinese hamster cells. *Radiat Res* 13 (1960) 556-593.
- 10) R.H. Thomlinson, L.H. Gray, The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy. *Br J Cancer*, 9 (1955) 539-549.
- 11) S. Bao, Q. Wu, R.E. McLendon, Y. Hao, Q. Shi, A.B. Hjelmeland, M.W. Dewhirst, D.D. Bigner, J.N. Rich, Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature*, 444 (2006) 756-760.
- 12) H.R. Withers, J.M. Taylor, B. Maciejewski, The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol*, 27 (1988) 131-146.
- 13) F. Pajonk, E. Vlashi, W.H. McBride, Radiation resistance of cancer stem cells: The 4R's of radiotherapy revisited. *Stem Cells*, 28 (2010) 639-648.
- 14) Y. Nagata, Y. Matsuo, K. Takayama, Y. Norihita, T. Mizowaki, M. Mitsumori, K. Shibuya, S. Yano, Y. Narita, M. Hiraoka, Current status of stereotactic body radiotherapy for lung cancer. *Int J Clin Oncol*, 12 (2007) 3-7.
- 15) H. Ikawa, M. Koto, R. Takagi, D.K. Ebner, A. Hasegawa, K. Naganawa, T. Takenouchi, T. Nagano, T. Nomura, T. Shibahara, H. Tsuji, T. Kamada, Prognostic factors of adenoid cystic carcinoma of the head and neck in carbon-ion radiotherapy: The impact of histological subtypes. *Radiother Oncol*, 123 (2017) 387-393.

事務局から

第 64 回日本唾液腺学会学術集会は、2019 年 12 月 14 日に国際ファッショントンタービルにて開催されました。天野会長の企画により、特別講演 1 は、公立小松大学保健医療学部臨床工学科の井関尚一教授をお招きし、「マウス・ラット頸下腺導管系の分化機構」と題してご講演いただき、特別講演 2 は、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科口腔放射線腫瘍学分野の三浦雅教授をお招きし「唾液腺癌・口腔癌に対する放射線治療の基礎と臨床」と題してご講演いただきました。「第 61 回歯科基礎医学会学術大会」に於いて実施された共催シンポジウム「唾液腺の基礎研究から再生医療へ」の報告では、吉垣純子教授より 4 題の講演要旨の紹介がありました。

さて、第 65 回日本唾液腺学会学術集会では、長尾会長のご企画により、特別講演とシンポジウムを 5 題と企業共催ランチョンセミナーを予定しておりますので、是非、ご参加ください。

なお 2020 年度総会におきまして、名誉会員として吉原俊雄先生、高田隆先生、田隈泰信先生、村上政隆先生、横山繁生先生、芝紀代子先生、参与に沼田勉先生、評議員に中黒匡人先生が承認され、2021 年度総会におきまして、参与に内橋賢二先生が承認されました。会員の皆様のより一層のご支援をよろしくお願い致します。会員の現況及び所属内訳を表 1、表 2 にご紹介します。

表 1 会員現況 (令和 3 年 9 月 30 日現在)

区分	令和 3 年度会員		第 64 回学術集会参加		
	登録	会費済	会員	非会員	計
名誉会長、名誉会員	34	—	4	—	4
参与、評議員、監事	69	51	36	—	36
一般	169	81	26	21	47
合計	272	132	66	21	87

令和 3 年度新入会 9 演題数：一般 14 + 症例 2

表 2 会員所属内訳 (医系口外は歯系に含む)

区分	医系	歯系	薬系ほか	計
名誉会長、名誉会員	13 (38%)	18 (53%)	3 (9%)	34
参与、評議員、監事	27 (39%)	34 (49%)	8 (12%)	69
一般	72 (43%)	79 (47%)	18 (11%)	169
合計	112 (41%)	131 (48%)	29 (11%)	272

学生会員は一般に含む

(事務幹事、事務局；国際文献社)

日本唾液腺学会

名 誉 会 長
高 谷 治 久 米 川 正 好

名 誉 会 員 (ア行順)							
天 笠 光 雄	池 本 卯 典	石 川 和 夫	石 坂 重 昭	上 羽 隆 夫			
今 野 昭 義	芝 煉 彦	芝 紀 代 子	柴 芳 樹	末 田 武			
高 田 隆	田 隈 泰 信	武 田 泰 典	立 川 哲 彦	戸 川 清			
長 尾 孝 一	二 階 宏 昌	埜 口 五 十 雄	早 川 太 郎	廣 瀬 聖 雄			
福 田 博	古 山 俊 介	細 井 和 雄	水 谷 彰	宮 下 久 夫			
村 上 俊 樹	村 上 政 隆	森 永 正 二 郎	山 本 悅 秀	横 山 繁 生			
吉 田 洋	吉 原 俊 雄						

参 与 (ア行順)							
内 橋 賢 二	大 久 保 滋 郎	賀 来 亨	金 森 孝 雄	川 口 充			
佐 藤 匡	篠 原 正 德	下 村 弘 治	田 中 陽 一	沼 田 勉			
渡 辺 茂							

歴 代 会 長							
初 代	緒 方 知 三 郎	第 2 代	緒 方 章	第 3 代	滝 沢 延 次 郎		
第 4 代	田 坂 定 孝	第 5 代	井 出 源 四 郎	第 6 代	青 沼 繁		
第 7 代	高 谷 治	第 8 代	遠 藤 浩 良	第 9 代	久 米 川 正 好		
第 10 代	森 永 正 二 郎						

歴 代 理 事 長							
初 代	森 永 正 二 郎	第 2 代	吉 原 俊 雄				

日本唾液腺学会役員

理 事 長

天 野 修

副 理 事 長

長 尾 俊 孝

常務理事[#]・理事 (ア行順)

岩 井 大	浦 野 誠	小 川 郁 子	草 深 公 秀 [#]
阪 井 丘 芳 [#]	多 田 雄一郎	谷 村 明 彦	矢 ノ 下 良 平
山 村 幸 江	吉 垣 純 子		

監 事

岡 本 美 孝

評 議 員 (ア行順)

天 野 修 (明海大歯学部形態機能成育)	谷 村 明 彦 (北医療大歯学部薬理)
伊 藤 由 美 (鶴見大歯学部附属病院病理診断)	茶 蘭 英 明 (千葉大院医学研究院耳鼻咽喉)
今 井 あかね (日本歯科大新潟歯科衛生)	長 尾 俊 孝 (東京医科大人体病理)
今 村 好 章 (福井大医学部附属病院病理)	中 黒 匠 人 (名古屋大医学部附属病院病理)
入 江 太 朗 (岩手医科大学病理病態解析学)	成 田 貴 則 (日大生物資源科学獣医)
岩 井 大 (関西医科大耳鼻咽喉)	根 津 顕 弘 (北医療大歯学部口腔生物)
浦 野 誠 (藤田医科大学病理診断)	橋 本 貞 充 (東京歯科大生物学研究室)
大 内 知 之 (恵佑会札幌病院病理診断)	濱 寄 秀 久 (あすか製薬) *
大 上 研 二 (東海大医学部耳鼻咽喉)	原 田 博 史 (大阪国際がんセンター病理)
大 月 直 樹 (近畿大医学部耳鼻咽喉科)	樋 口 佳代子 (沖縄協同病院病理診断)
大 岡 林 堅 (日大生物資源科学獣医)	福 島 美和子 (昭和大歯学部口腔解剖学)
小 川 郁 子 (広島大病院口腔検査センター)	福 田 正 勝 (明海大歯学部病態診断治療)
小 川 裕 子 (帝京平成大薬学部膜機能)	伏 見 千 宙 (国医療福祉大三田病院頭頸部腫瘍)
柏 俣 正 典 (朝日大歯学部歯科薬理)	増 淳 達 夫 (国医療福祉大三田病院頭頸部腫瘍)
加 藤 治 (日大松戸歯学部生理)	松 尾 恭 子 (四国大看護学部看護学)
兼 平 孝 (北大院歯学研究院予防歯科)	延 松 毅 (日本医科大学医学研究科頭頸部)
河 合 繁 夫 (どくぎメディカルセンター病理診断)	島 美 健 二 (昭和大歯学部口腔病態診断)
河 原 明 彦 (久留米大病院病理診断科病理)	溝 部 健 一 (明海大歯学部機能保存回復)
川 邊 好 弘 (明海大歯学部機能保存回復)	湊 宏 (石川県立中央病院病理診断)
草 深 公 秀 (静岡県立総合病院病理)	宮 部 悟 (愛知学院大歯学部顎顔面外科学)
栗 原 琴 二 (明海大歯学部形態機能成育)	森 田 貴 雄 (日本歯科大新潟生命歯学部生化学)
阪 井 丘 芳 (大阪大院歯学研究科高次脳口腔)	柳 下 寿 郎 (日本歯科大附属病院歯科放射線口腔病理獣)
佐 藤 慶太郎 (明海大歯学部薬理学)	矢 田 直 美 (九州歯大健康増進口腔病態病理)
佐 藤 正 樹 (東京歯科大学生物学研究室)	矢 ノ 下 良 平 (帝京平成大薬学部膜機能)
佐 藤 由紀子 (がん研究会有明病院病理)	山 村 幸 江 (東京女子医大耳鼻咽喉科)
清 水 顕 (東京医科大耳鼻咽喉科)	横 山 愛 (日大松戸歯学部生理)
駄 阿 勉 (大分大医学部診断病理)	吉 垣 純 子 (日大松戸歯学部生理)
高 橋 茂 (北大院歯学研究口腔機能解剖)	米 原 啓 之 (日大歯学部臨床医学)
多 田 雄一郎 (国医療福祉大三田病院頭頸部腫瘍)	

* 事務幹事

日本唾液腺学会会則

第1章 総 則

第1条 本会は、日本唾液腺学会 (Japan Salivary Gland Society, JSGS)と称する。

第2章 目的および事業

第2条 本会は広く唾液、唾液腺に関する諸研究の国内および国際的な知識の交流、啓発することを目的とする。

第3条 本会は、前条の目的を達成するために、つぎの事業を行う。

- 1 少なくとも年一回の総会、学術集会を開く。
- 2 外国との文献の交換、国際交流を行う。
- 3 機関雑誌を発行する。
- 4 その他本会の目的を達成するために必要な事業を行う。

第3章 会 員

第4条 本会の会員は、個人会員、賛助会員、名誉会員、学生会員で構成する。

第5条 個人会員は、本会の目的に賛同し、会費を納める個人とする。

第6条 賛助会員は、本会の活動を賛助し、賛助会費を納める個人または団体とする。

第7条 名誉会員は、以下の事項のいずれかに該当し、本会の事業範囲において多大なる貢献を認めた者を、原則として満65歳を越えた会員から理事会が推薦し、評議員会の審議を経て、総会が承認する。

- 1 理事長を務めた者
- 2 理事を3期以上務めた者
- 3 理事会が1または2項と同等の貢献を認めた者

なお、名誉会員の資格は終身とし、会費および学術集会参加費を免除する。

第8条 学生会員は、本会の推進する唾液、唾液腺に関する幅広い研究の習得につとめる学生、または関心のある学生とし、会費を納める個人とする。

第9条 入会を希望する者は、会費を添えて入会申込書を理事長に提出しなければならない。

第10条 会員は、次の事由によって資格を喪失する。

- 1 退会
- 2 禁治産および準禁治産の宣告
- 3 死亡、失踪宣告
- 4 除名

第11条 会員で退会しようとする者は、退会届を提出しなければならない。なお、会費を3年以上滞納した場合は自動的に退会扱いとする。

第12条 会員が本会の名誉を傷つけ、あるいは本会の目的に反する行為を行ったとき、理事長は、理事会の議決を経て、当該会員を除名することができる。

第13条 既納の会費は、いかなる理由があってもこれを返還しない。

第4章 役 員

- 第 14 条 本会には、理事長、副理事長、常務理事、理事、評議員、参与、監事の役員をおくことができる。
- 第 15 条 1 理事長は理事会が選出し、評議員会の審議を経て、総会が承認する。
2 理事長の任期は 1 期 2 年、連続 2 期までとし、選出時、満 65 歳を越えないものとする。
3 理事長は本会を代表し、業務を総括し事務局に業務を委託し学会運営をおこなう。
- 第 16 条 1 副理事長は理事会が選出し、評議員会の審議を経て、総会が承認する。
2 副理事長の任期は 1 期 2 年、選出時、満 65 歳を越えないものとする。
3 副理事長は理事長の職務を補佐する。なお、理事長が不在の場合は、その職務を代行する。
- 第 17 条 1 常務理事および理事は、理事が推薦し、理事会および評議員会の審議を経て、総会が承認する。
2 常務理事および理事の任期は 1 期 2 年、選出時、満 65 歳を越えないものとする。なお、再任を妨げない。
3 常務理事および理事は、理事会の構成員として、会務を執行する。
- 第 18 条 1 評議員は、会員から理事または評議員が推薦し、理事会および評議員会の審議を経て、総会が承認する。
2 評議員の任期は 1 期 3 年、選出時、満 65 歳を越えないものとする。
3 評議員は、評議員会の構成員として、理事会から提示された重要事項を審議する。
- 第 19 条 1 参与は、満 65 歳を越えた役員から理事または評議員が推薦し、理事会および評議員会の審議を経て、総会が承認する。
2 参与の任期は会員である限り終身とする。
3 参与は、評議員会に出席し、審議事項について意見を述べることができる。
- 第 20 条 1 監事は理事会において会員より選出し、評議員会の審議を経て、総会が承認する。
2 監事の任期は 2 年とし、再任を妨げない。
3 監事は会計年度毎に会計の監査を実施し、理事会、評議員会および総会に会計監査結果を報告する。
- 第 21 条 役員の任期は、総会で承認された翌月から起算する。

第 5 章 理事会

- 第 22 条 1 理事長は理事会を招集し、議長となる。
2 副理事長は理事長の職務を補佐する。ただし、理事長が不在の場合は、その職務を代行する。
3 理事会は、理事長、副理事長、常務理事、理事、監事、事務幹事で構成され、総会および評議員会の決議事項および本会のすべての事業計画を執行する。

第 6 章 総会および評議員会

- 第 23 条 総会は会員をもって構成される。ただし、名誉会員、学生会員および賛助会員の議決権は行使されない。
- 第 24 条 評議員会は評議員、参与をもって構成される。ただし、参与の議決権は行使されない。

第7章 学術集会

- 第25条 学術集会に会長および副会長をおき、学術集会運営を総括する。
- 第26条 学術集会の会長および副会長は、理事会が選出する。
- 第27条 学術集会の会長および副会長は、学術集会運営理事の協力を経て、学術集会を企画立案し開催するものとする。

第8章 会 計

- 第28条 本会の経費は、次の収入をもってあてる。
- 1 個人会員の年会費
 - 2 賛助会員の年度会費
 - 3 学術集会等の参加費
 - 4 会誌等刊行物の誌代
 - 5 学会誌広告掲載料およびその他の収入
- 第29条 学術集会に要する費用として、別に賛助金を募ることができる。
- 第30条 本会の会計年度は毎年10月1日に始まり、翌年の9月30日をもって終わる。
- 第31条 会計報告は年1回とし、理事会および評議員会の承認を得た後、総会において会員に報告する。

第9章 会則変更

- 第32条 本会会則の変更は、総会の議決を経なければならない。

付 則

本会に事務幹事1名をおく。
本会に事務局を置く。

1983.11.26	改正
1986.11.29	改正
1989.12. 2	改正
2004.12.11	改正
2005.12.3	改正
2007.12.8	改正
2009.12.5	改正
2010.12.4	改正
2011.12.3	改正
2012.12.1	改正
2013.12.14	改正
2021. 6. 1	改正

<2021年度贊助会員>

あすか製薬株式会社

以上 1 会員(あ行順)

日本唾液腺学会の活動にあたり上記の会員よりご協賛いただきます。
ここに深く感謝申しあげます。

私だけの 治療法をください。

同じ病気だとしても、

私たち患者はそれぞれ別の人間です。

病気の性格も、

薬の効き方も、みんな違う。

治し方は、人の数だけ

あるべきじゃないですか。

一人ひとりの遺伝子に基づく

「個別化医療」に貢献しています。

創造で、想像を超える。

すべての革新は患者さんのために



CHUGAI 中外製薬

Roche ロシュ グループ

素早く絡めとる。
口腔内にこびりついた
付着汚れを

MA-Tシステム採用ジェルの除去力！



除去力

ジェルの浸透力で汚れを
速効除去&口臭低減

時短

素早く口腔ケアができ
患者様の負担低減

低刺激

無着色、無香料、
ノンアルコールのジェル

MA-T システム

安心と効果の追求!
新システム採用

N.act
エヌ.アクト



Finggal Link

使いやすさの追求で
ストレスフリー

PATH Dimension®

病理業務支援システム

- 貴院の運用に配慮したシステム構築をご提案
- 病理診断と業務全体の利便性・拡張性を配慮したシステム
- 他部門システムとの柔軟な連携と運用のサポート
- 指静脈認証システムの採用で、確実で且つ迅速なログインを実現

関連商品

Signature®
カセットトプリンター



フィンガルリンク

フィンガルリンク株式会社

〒111-0041 東京都台東区元浅草二丁目6-6 東京日産台東ビル5F
BIS(バイオイメージングソリューション)事業部 TEL 03-5806-9883

日本唾液腺学会誌

2021

61卷

非売品

令和3年11月15日発行

編集兼
発行者 天野修

発行所 日本唾液腺学会
(事務局)株式会社国際文献社内
東京都新宿区山吹町 358-5
電話 (03) 6824-9394

印刷所 オリンピア印刷株式会社
大阪市西区江戸堀2-1-13-4階
電話 (0120) 55-8637