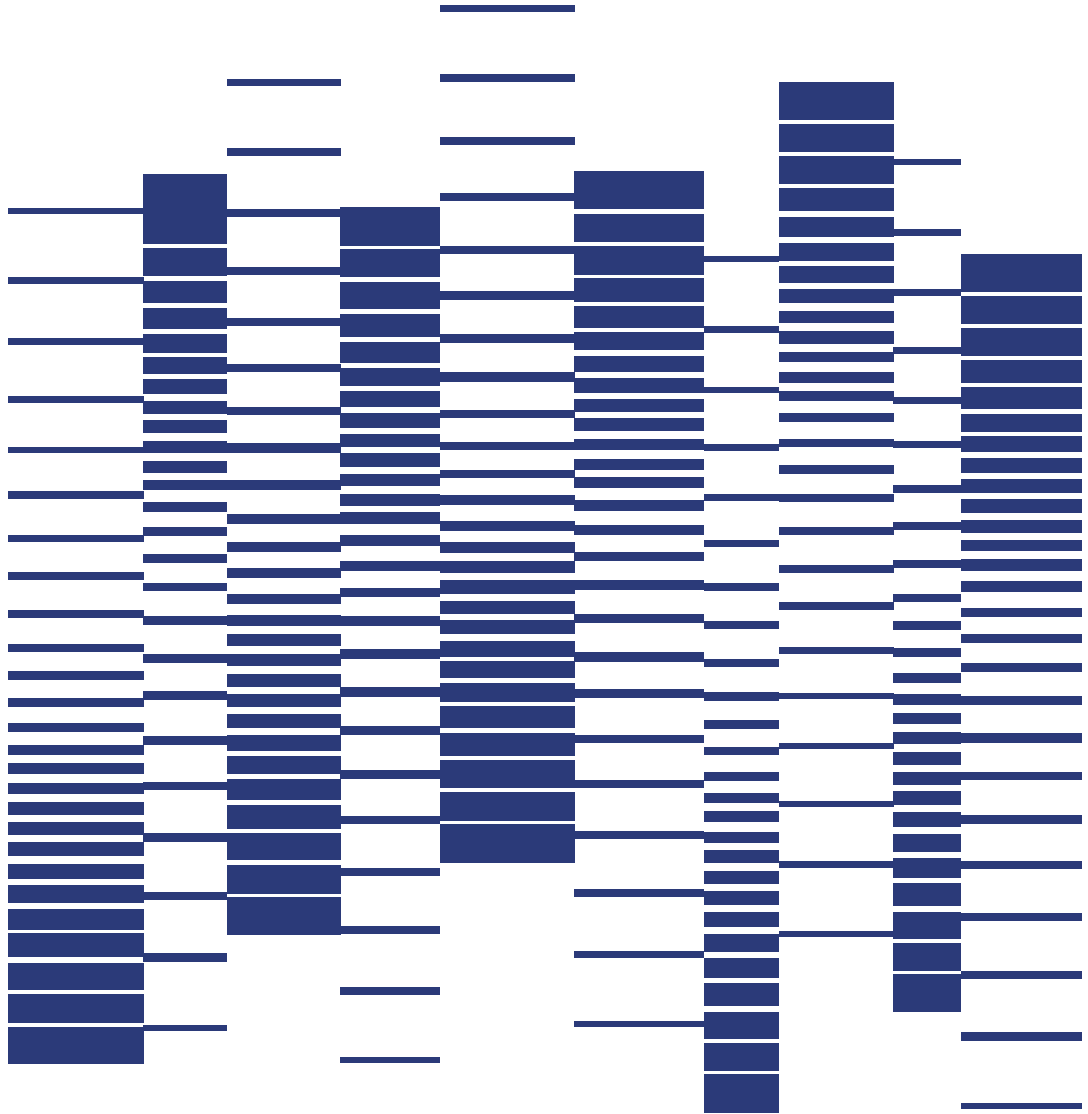


日本唾液腺学会誌

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. 62
2022

会長挨拶



第 66 回 日本唾液腺学会学術集会
会長 吉垣 純子
日本大学松戸歯学部生理学講座

この度、第 66 回日本唾液腺学会学術集会の会長を拝命致しました。歴史ある本学会の大会開催に携われることを大変光栄に存じております。本年度は昨年引き続き、対面とオンラインのハイブリッド開催とすることになりました。小さい学会でもあり、分野を同じくする研究者が直接一同に会して討議を行うことの重要性や楽しさと、遠方からの参加の利便性、まだ先の見えない新型コロナウイルスの感染状況などを秤にかけて、ハイブリッド方式で行うことがベストであろうと判断いたしました。当日ご参加いただけなかった場合には、オンデマンド配信もございます。参

加形式にこだわらず、多くの方のご参加をお待ちしております。

本学術集会では特別講演として神奈川歯科大学教授の榎木恵一先生をお呼びし、「唾液腺を含む臓器間ネットワークの形成とホメオスタシス」と題したご講演をいただきます。榎木先生は唾液に含まれる因子が脳に影響を及ぼす「唾液腺-脳相関」の概念を提唱されました。研究面での業績については言うまでもありませんが、日本唾液ケア研究会理事長として「いい唾液の日」制定にご尽力されるなど、唾液の重要性を広く知らしめる活動もされていますので、視野の広いお話をしていただけるものと期待しています。また、「唾液分泌障害の分子機序～新規治療法を目指して」をテーマにシンポジウムを企画致しました。口腔乾燥症が全身の健康に影響を与えることが近年ますます注目されています。本シンポジウムでは、唾液分泌能の回復を目指して唾液腺研究の第一線で活躍されている研究者の方々に、最新の知見をご講演いただきます。COVID-19 と唾液腺をテーマとした企業共催ランチョンセミナーも企画しておりますので、多くの方にご興味を持っていただける内容になっていると確信しております。

日本唾液腺学会は基礎研究者から臨床医・臨床歯科医、また看護や食に関わる方まで、幅広い分野、職種の研究者が集う会です。視点の異なる研究者の意見交換が今後の研究の発展を支えてくれるものと思います。唾液・唾液腺に関わる研究や診療に携わっている方はもちろん、まだ唾液研究をしていないけれど興味をお持ちの方、外分泌腺など関連分野の方、また会員以外の方でも、より多くの方にご参加いただけますようお願い申し上げます。

—— 内容目次 ——
(INDEX)

第 66 回 日本 唾液腺学会 学術集会

| | |
|--|----|
| プログラム..... | 1 |
| 抄録..... | 11 |
| ○ 特別講演 | |
| 唾液腺を含む臓器間ネットワークの形成とホメオスタシス 榎木 恵一 (神奈川県川崎市立大学歯学部病理・組織形態学講座環境病理学分野)..... | 11 |
| ○ シンポジウム 唾液分泌障害の分子機序～新規治療法を目指して～ | |
| 1. 糖尿病に伴う唾液分泌障害と副交感神経性血流増加反応との関連性 佐藤寿哉・石井久淑 (北海道医療大学歯学部口腔生物学系生理学分野)..... | 13 |
| 2. 高血糖による酸化ストレスを介した新たな唾液腺組織傷害の成立機序と抗酸化療法の可能性について 松本直行 (鶴見大学歯学部病理学講座)..... | 14 |
| 3. 口腔乾燥症の層別化に基づく新たな治療戦略 皆木 瞳 (岡山大学大学院医歯薬総合研究科・細胞組織学)..... | 15 |
| 4. 唾液腺再生にむけた筋上皮細胞の可塑性制御の分子機序 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)..... | 16 |
| ○ 企業共催ランチョンセミナー | |
| COVID-19 と唾液腺 ～ドライマウスとコロナ対策から偶然生まれた革新的な口腔ケア用品の開発～ 阪井丘芳 (大阪大学大学院歯学研究科顎口腔機能治療学教室)..... | 17 |
| ○ 一般演題 (基礎) | |
| 基 1. 低酸素状態における HIF-1 α と mTOR シグナル経路の相関関係の解明 ○木村友昌 ^{1),2)} ・酒井 学 ³⁾ ・五條菜央 ²⁾ ・阪井丘芳 ²⁾ (¹⁾ 大阪大学大学院歯学研究科口腔外科学第二教室, ²⁾ 大阪大学大学院歯学研究科顎口腔機能治療学教室, ³⁾ 大阪大学歯学部附属病院検査部)..... | 19 |

| | |
|---|----|
| 基 2. 液状飼料が成長期ラットの唾液腺神経組織に及ぼす影響 | |
| ○高橋 茂・中道祥之・山本恒之 (北海道大学大学院歯学研究院口腔機能解剖学教室)..... | 20 |
| 基 3. SARS-CoV-2 エントリーレセプターの口腔組織発現の検討 | |
| ○井上明美・井出信次・梅原茉愛・戸田(徳山)麗子・竹部祐生亮・里村一人 (鶴見大学歯学部口腔内科学講座)..... | 21 |
| 基 4. 歯周基本治療が唾液中のエクソソーム内の成分に及ぼす影響 | |
| ○山口亜利彩 ¹⁾ ・小方頼昌 ^{1),2)} (¹⁾ 日本大学松戸歯学部歯周治療学講座, ²⁾ 日本大学口腔科学研究所)..... | 22 |
| 基 5. 超遠心分離機およびゲル濾過カラムを用いた唾液エクソソーム精製と含有タンパク質の違いについて | |
| ○今井あかね ^{1),2)} ・山口-竹澤晴香 ²⁾ ・岡 俊哉 ³⁾ ・煤賀美緒 ¹⁾ ・嵐 聖芽 ¹⁾ ・浅沼直樹 ¹⁾ (¹⁾ 日本歯科大学新潟短期大学歯科衛生学科, ²⁾ 日本歯科大学新潟生命歯学部生化学講座, ³⁾ 日本歯科大学新潟生命歯学部生物学研究室)..... | 23 |
| 基 6. 口腔乾燥感における唾液中プロテアーゼ阻害タンパク質濃度の関与 | |
| ○山本健吉 ¹⁾ ・中津 晋 ¹⁾ ・香春武史 ¹⁾ ・杉谷博士 ²⁾ (¹⁾ 花王株式会社パーソナルヘルスケア研究所, ²⁾ 日本どうぶつ先進医療研究所)..... | 24 |
| 基 7. ヒト唾液には MUC1/APN と DPP IV/CD9 を指標とする 2 種類の細胞外小胞が存在する | |
| ○小川裕子 ¹⁾ ・三浦ゆり ²⁾ ・大西 敦 ¹⁾ ・後藤芳邦 ¹⁾ ・青木一真 ¹⁾ ・池本 守 ¹⁾ ・ 本車田悠希 ¹⁾ ・堤 周平 ¹⁾ ・長島茉央 ¹⁾ ・廣谷莉花 ¹⁾ ・武井亮太郎 ¹⁾ ・秋元義弘 ³⁾ ・ 遠藤玉夫 ²⁾ ・矢ノ下良平 ¹⁾ (¹⁾ 帝京平成大学薬学部膜機能ユニット, ²⁾ 東京都健康長寿医療センター研究所老化機構 研究チーム, ³⁾ 杏林大学医学部顕微解剖学教室)..... | 25 |
| 基 8. Carbachol and Pilocarpine activate ERK signaling via distinct mechanism | |
| ○Rezon Yanuar ¹⁾ ・Shingo Semba ¹⁾ ・Akihiro Nezu ¹⁾ ・Takao Morita ²⁾ ・Akihiko Tanimura ¹⁾ (¹⁾ Div. Pharmacol, Health Sci. Univ. Hokkaido, Sch. Dent, ²⁾ Dept. Biochem, Nippon Dent Univ at Niigata)..... | 26 |
| 基 9. ラット顎下腺におけるイソプロテレノール刺激による分泌型 IgA 放出 | |
| ○岡林 堅・若尾祐希・成田貴則 (日本大学生物資源科学部獣医学科)..... | 27 |
| 基 10. [奨励賞受賞演題] | |
| ChIP-seq を用いた胎生期マウス顎下腺組織における Foxc1 による発現制御遺伝子の網羅的解析 | |
| ○行森 茜 ¹⁾ ・田中準一 ¹⁾ ・北條宏徳 ²⁾ ・大庭伸介 ³⁾ ・安原理佳 ¹⁾ ・鯨岡聡子 ¹⁾ ・ 石田尚子 ¹⁾ ・大沼慎太郎 ¹⁾ ・美島健二 ¹⁾ (¹⁾ 昭和大学歯学部口腔病態診断科学講座口腔病理学部門, ²⁾ 東京大学大学院医学系研究 科疾患生命工学センター臨床医工学部門, ³⁾ 大阪大学大学院歯学研究科口腔分化発育情 報学講座口腔解剖学第一教室)..... | 28 |
| 基 11. プロカテプシン B を指標にしたラット耳下腺新規生成顆粒の分泌能の検討 | |
| ○加藤 治・横山 愛・吉垣純子 (日本大学松戸歯学部生理学講座)..... | 29 |

基 12. マウス唾液分泌評価に供するピロカルピン皮下投与の用量に応じた中枢応答性

- 大野雄太¹⁾・佐藤慶太郎²⁾・長瀬春奈¹⁾・佐藤 元²⁾・溝口尚子³⁾・野崎一徳⁴⁾・
村本和世³⁾・安達一典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, ³⁾明海大学歯学部形態機能成育学講座生理学分野, ⁴⁾大阪大学歯学
部附属病院医療情報室) 30

基 13. ピロカルピンとベタネコール刺激によるシグナル伝達経路についての検討

- 坂詰博仁^{1,2)}・竹澤晴香²⁾・佐藤律子^{2,3)}・板垣壮侑²⁾・吉田織恵⁴⁾・根津顕弘⁵⁾・
谷村明彦⁵⁾・田中 彰¹⁾・森田貴雄²⁾
(¹⁾日本歯科大学大学院新潟生命歯学研究科顎口腔関連治療学, ²⁾日本歯科大学新潟生命
歯学部生化学講座, ³⁾日本歯科大学新潟短期大学歯科衛生学科, ⁴⁾日本歯科大学大学院
新潟生命歯学研究科唾液唾液腺機能学, ⁵⁾日本歯科大学大学院新潟生命歯学研究科小児
口腔行動科学, ⁶⁾北海道医療大学歯学部口腔生物学系薬理学分野, ⁷⁾日本歯科大学新潟
生命歯学部口腔外科学講座) 31

○ 一般演題 (臨床)

臨 1. 副咽頭腔に進展したガマ腫に対する OK-432 局所注入療法

- 太田伸男・鈴木貴博
(東北医科薬科大学耳鼻咽喉科) 32

臨 2. 唾液腺に生じたと考えられた孤立性線維性腫瘍の 2 例

- 鈴木健介¹⁾・野田百合²⁾・阪上智史¹⁾・八木正夫¹⁾・草深公秀³⁾・岩井 大¹⁾
(¹⁾関西医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座, ²⁾同 病理学講座, ³⁾静岡県立総合病院
病理学部) 33

臨 3. 唾液腺細胞診ミラノシステムにおける良悪性不明な唾液腺腫瘍 (SUMP) の亜型分類に
対する多施設共同研究の紹介

- 樋口佳代子
(沖縄協同病院病理診断科) 34

臨 4. 〈演題取り下げ〉

臨 5. 唾液腺多型腺癌の臨床病理学的・遺伝学的検討：多施設共同研究

- 宮部 悟¹⁾・福村元洋¹⁾・石橋謙一郎²⁾・中黒匡人³⁾・長尾俊孝⁴⁾・浦野 誠⁵⁾・
谷川真希⁴⁾・平井秀明⁴⁾・菊池建太郎⁶⁾・矢田直美⁷⁾・杉田好彦⁸⁾・山元英崇⁹⁾・
大内 知之¹⁰⁾・草深公秀¹¹⁾・小川郁子¹²⁾・多田雄一郎¹³⁾・高田 隆¹⁴⁾・森永正二郎¹⁵⁾・
前田初彦⁸⁾・長尾 徹¹⁾
(¹⁾愛知学院大学歯学部顎顔面外科学講座, ²⁾名古屋市立大学大学院医学研究科生体機能・
構造医学専攻感覚器・形成医学講座口腔外科学分野, ³⁾名古屋大学医学部附属病院病理
部, ⁴⁾東京医科大学人体生理学分野, ⁵⁾藤田医科大学ばんだね病院病理診断科, ⁶⁾明海大
学病態診断治療学講座病理学分野, ⁷⁾九州歯科大学口腔病態病理学, ⁸⁾愛知学院大学歯
学部口腔病理学・歯科法医学講座, ⁹⁾九州大学病理診断科・病理部, ¹⁰⁾恵佑会札幌病院
病理診断科, ¹¹⁾静岡県立総合病院病理学部, ¹²⁾広島大学病院 口腔検査センター, ¹³⁾国
際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター, ¹⁴⁾周南公立大学, ¹⁵⁾日野市立病院病理診
断科) 35

臨 6. 唾液腺明細胞癌のゲノム解析

～High-grade transformation と新規 EWSR1-LARP4 融合遺伝子の同定～

○小林謙也¹⁾・河津正人²⁾・齊藤祐毅¹⁾・吉本世一³⁾・森 泰昌⁴⁾

(¹⁾東京大学耳鼻咽喉科頭頸部外科, ²⁾千葉県がんセンター研究所細胞治療開発研究部,
³⁾国立がん研究センター中央病頭頸部外科, ⁴⁾国立がん研究センター中央病院 病理
診断科)..... 36

臨 7. [奨励賞受賞演題]

オルガノイド培養技術と Patient-derived xenograft モデルを用いた唾液腺癌 モデル作製

○佐野大佑・相澤圭洋・青山 準・野島雄介・高田顕太郎・高橋秀聡・折館伸彦
(横浜市立大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科)..... 37

臨 8. 唾液腺導管癌における自律神経 (交感神経・副交感神経) の臨床・分子病理学的意義

○梶原真奈美¹⁾・高橋秀聡²⁾・川北大介³⁾・平井秀明¹⁾・内海由貴¹⁾・浦野 誠⁴⁾・
中黒巨人⁵⁾・佐藤由紀子⁶⁾・塚原清彰⁷⁾・加納里志⁸⁾・大上研二⁹⁾・小澤宏之¹⁰⁾・
富樫孝文¹¹⁾・岡田拓朗¹²⁾・SDC 多施設共同研究会・多田雄一郎¹³⁾・長尾俊孝¹⁾

(¹⁾東京医科大学人体病理学分野, ²⁾横浜市立大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科, ³⁾名古屋
市立大学大学院医学研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科, ⁴⁾藤田医科大学ばんだね病院病理
診断科, ⁵⁾名古屋大学病院病理部, ⁶⁾がん研有明病院病理部, ⁷⁾東京医科大学耳鼻咽喉科・
頭頸部外科, ⁸⁾北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学, ⁹⁾東海大学医
学部耳鼻咽喉科頭頸部腫瘍センター, ¹⁰⁾慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科, ¹¹⁾新潟県立が
んセンター新潟病院頭頸部外科, ¹²⁾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, ¹³⁾国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター)..... 38

臨 9. ラブドイド様唾液腺導管癌：新しい疾患概念の提唱とその予後

○草深公秀¹⁾・中谷英仁²⁾・山田英孝³⁾・石野佳子³⁾・馬場 聡⁴⁾・新井義文⁵⁾・
山根木康嗣⁶⁾・大内知之⁷⁾・立花由梨⁸⁾・福岡順也⁸⁾・浜田芽衣⁹⁾・安田政実⁹⁾・
梶村春彦³⁾・鈴木 誠¹⁾

(¹⁾静岡県立総合病院 病理学部, ²⁾静岡社会健康医学大学院大学 社会健康医学研究科, ³⁾
浜松医科大学 腫瘍病理学講座, ⁴⁾浜松医科大学附属病院病理診断科, ⁵⁾豊橋市民病院 病
理診断科, ⁶⁾兵庫医科大学 病理学講座, ⁷⁾恵佑会札幌病院 病理診断科, ⁸⁾長崎大学 情報
病理学講座, ⁹⁾埼玉医科大学 国際医療センター 病理診断科)..... 40

臨 10. 唾液腺導管癌の癌免疫微小環境の臨床病理学的特徴とその予後に関する検討

○平井秀明¹⁾・川北大介²⁾・梶原真奈美¹⁾・内海由貴¹⁾・浦野 誠³⁾・中黒巨人⁴⁾・
佐藤由紀子⁵⁾・塚原清彰⁶⁾・加納里志⁷⁾・大上研二⁸⁾・小澤宏之⁹⁾・富樫孝文¹⁰⁾・
岡田拓朗¹¹⁾・山崎一人¹²⁾・SDC 多施設共同研究会・多田雄一郎¹³⁾・長尾俊孝¹⁾

(¹⁾東京医科大学人体病理学分野, ²⁾名古屋市立大学大学院医学研究科耳鼻咽喉・頭頸部
外科, ³⁾藤田医科大学ばんだね病院病理診断科, ⁴⁾名古屋大学病院病理部, ⁵⁾がん研有明
病院病理部, ⁶⁾東京医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科, ⁷⁾北海道大学大学院医学研究科
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学, 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⁾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, ¹²⁾帝京大学ちば総合医療センター病
理部, ¹³⁾国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター)..... 41

臨 11. 耳下腺原発の多形腺腫由来癌 22 例の検討

—臨床学的特徴及び予後因子にもとづいた治療戦略—

○森 昂生・山崎一樹・花澤豊行

(千葉大学医学部付属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科)..... 43

臨 12. 基底細胞腺腫あるいは上皮筋上皮癌由来唾液腺導管癌

—新たな唾液腺導管癌発生の経路—

- 安藤知美¹⁾・八木春奈¹⁾・浦野 誠²⁾・多田雄一郎³⁾・長尾俊孝⁴⁾・中黒巨人¹⁾
(¹⁾名古屋大学病院病理部, ²⁾藤田医科大学ばんだね病院病理診断科, ³⁾国際医療福祉大学
三田病院頭頸部腫瘍センター, ⁴⁾東京医科大学人体病理学分野) 44

○ 症例検討

症 1. Signet-ring cell の出現を伴った口蓋粘液腺癌の 1 例

- 矢田直美¹⁾・小川郁子²⁾・佐藤由紀子³⁾・宮内睦美⁴⁾・長尾俊孝⁵⁾・坂口 修⁶⁾・
松尾 拓¹⁾
(¹⁾九州歯科大学健康増進学講座口腔病態病理学, ²⁾広島大学病院口腔検査センター, ³⁾がん
研究会がん研究所病理部, ⁴⁾広島大学歯学部顎顔面病理病態学, ⁵⁾東京医科大学人体
病理学分野, ⁶⁾九州歯科大学学生体機能学講座口腔内科学) 45

症 2. 両側耳下腺に生じた atypical lymphoepithelial tumor の 1 例

- 野田百合¹⁾・湊 宏²⁾・大江知里¹⁾・阪上智史³⁾・鈴木健介³⁾・藤澤琢郎³⁾・
八木正夫³⁾・岩井 大³⁾・葛 幸治¹⁾
(¹⁾関西医科大学病理学講座, ²⁾石川県立中央病院病理診断科, ³⁾関西医科大学耳鼻咽喉科
頭頸部外科学講座) 46

症 3. 免疫チェックポイント阻害薬後の救済化学療法が奏効した耳下腺癌の一例

- 須鴨菜花・上田百合・清水 顕・岡本伊作・渡嘉敷邦彦・武田淳雄・町井衣保・
桑澤 徹・塚原清彰
(東京医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野) 47

症 4. first bite syndrome で発症し、CT ガイド下穿刺吸引細胞診で診断し得た耳下腺癌の 1 例

- 羽田光里・清水 顕・塚原 彰
(東京医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野) 48

症 5. 顎下腺に発生したメトトレキサート関連 MALT リンパ腫の 1 例

- 稲井俊太・中溝宗永・田宮亜希子・佐藤えみり・山村幸江・野中 学
(東京女子医科大学病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科) 49

総 説

マウス顎下腺導管系のホルモン依存性分化

- 井関尚一 (公立小松大学保健医療学部臨床工学科 教授) 53

唾液の代謝物網羅的解析による様々な疾患検査技術の開発

- 杉本昌弘 (東京医科大学 医学総合研究所, 慶應義塾大学先端生命科学研究所) 62

- 事務局から 69
役員名簿 71
会 則 72

第 66 回

日本唾液腺学会学術集会

- 日 時 : 2022 年 11 月 26 日 (土) 午前 9 時開会
2022 年 12 月 12 日 (月) 指定演題オンデマンド配信開始
- 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)
東京都墨田区横網一丁目 6 番 1 号
10 階 Private Room：受付、PC (発表データ) 受付、展示
10 階 Room101～103：特別講演、シンポジウム、ランチョンセミナー、
一般演題、症例検討、総会
10 階 Room109：症例検討、一般演題、評議員会

日 本 唾 液 腺 学 会

Japan Salivary Gland Society

第 66 回

日本唾液腺学会学術集会

プ ロ グ ラ ム

日 時 : 2022 年 11 月 26 日 (土) 午前 9 時開会
2022 年 12 月 12 日 (月) 指定演題オンデマンド配信開始

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)
東京都墨田区横網一丁目 6 番 1 号
10 階 Private Room : 受付、PC (発表データ) 受付、展示
10 階 Room101~103 : 特別講演、シンポジウム、ランチョン
セミナー、一般演題、症例検討、総会
10 階 Room109 : 症例検討、一般演題、評議員会
会場案内図 10 頁

-
- ◎ 演者の方々へ
講演時間は一般演題、症例検討とも発表 10 分 + 討論 3 分 (合計 13 分) の予定となっておりますので、時間厳守をお願いします。
なお、発表形式はパソコン (Windows PowerPoint) 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 : 吉垣 純子

(日本大学松戸歯学部生理学講座 教授)

副会長 : 岩井 大

(関西医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座 教授)

主 催 日 本 唾 液 腺 学 会

＜第66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 | Room 101-103 10F | Room 109 10F |
|-------|---------------------|-----------------|
| 9:00 | | |
| 9:05 | 開会の辞 | |
| | 一般演題(基礎1) | 症例検討1 |
| 10:00 | 9:44 | 9:44 |
| | 一般演題(基礎2) | 一般演題(臨床1) |
| | 10:23 | 10:23 |
| 11:00 | 一般演題(基礎3) | 一般演題(臨床2) |
| | 11:05 | 11:02 |
| 12:00 | シンポジウム | |
| | 12:35 | |
| 13:00 | ランチョンセミナー | |
| | 13:35 | 13:35 |
| 14:00 | 13:55 | 評議員会 |
| | | 13:55 |
| | 特別講演 | |
| 15:00 | 14:55 | |
| | 総会、授賞式 | |
| | 15:25 | |
| | 受賞演題 | |
| 16:00 | 15:51 | 15:51 |
| | 症例検討2 | 一般演題(基礎4) |
| | 16:17 | 16:30 |
| | 一般演題(臨床3) | |
| 17:00 | 16:56 | |
| | 一般演題(臨床4) | |
| | 17:22 | |
| | 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3分（合計13分）

Room101~103

開会 (9:00~9:05)

開会の辞

第66回日本唾液腺学会学術集会会長 吉垣純子

—午前の部—

一般演題 (基礎1) (9:05~9:44)

座長 今井あかね

基1. 低酸素状態における HIF-1 α と mTOR シグナル経路の相関関係の解明○木村友昌^{1,2)}・酒井学³⁾・五條菜央²⁾・阪井丘芳²⁾

(1)大阪大学大学院歯学研究科口腔外科学第二教室, (2)大阪大学大学院歯学研究科顎口腔機能治療学教室, (3)大阪大学歯学部附属病院検査部)

基2. 液状飼料が成長期ラットの唾液腺神経組織に及ぼす影響

○高橋茂・中道祥之・山本恒之

(北海道大学大学院歯学研究院口腔機能解剖学教室)

基3. SARS-CoV-2 エントリーレセプターの口腔組織発現の検討

○井上明美・井出信次・梅原茉愛・戸田(徳山)麗子・竹部祐生亮・里村一人

(鶴見大学歯学部口腔内科学講座)

一般演題 (基礎2) (9:44~10:23)

座長 矢ノ下良平

基4. 歯周基本治療が唾液中のエクソソーム内の成分に及ぼす影響

○山口亜利彩¹⁾、小方頼昌^{1,2)}

(1)日本大学松戸歯学部歯周治療学講座, (2)日本大学口腔科学研究所)

基5. 超遠心分離機およびゲル濾過カラムを用いた唾液エクソソーム精製と含有タンパク質の違いについて

○今井あかね^{1,2)}・山口竹澤晴香²⁾・岡俊哉³⁾・煤賀美緒¹⁾・嵐聖芽¹⁾・浅沼直樹¹⁾

(1)日本歯科大学新潟短期大学歯科衛生学科, (2)日本歯科大学新潟生命歯学部生化学講座, (3)日本歯科大学新潟生命歯学部生物学研究室)

基6. 口腔乾燥感における唾液中プロテアーゼ阻害タンパク質濃度の関与

○山本健吉¹⁾・中津晋¹⁾・香春武史¹⁾・杉谷博士²⁾

(1)花王株式会社パーソナルヘルスケア研究所, (2)日本どうぶつ先進医療研究所)

一般演題 (基礎3) (10:23~11:02)

座長 加藤 治

基7. ヒト唾液には MUC1/APN と DPP IV/CD9 を指標とする2種類の細胞外小胞が存在する

○小川裕子¹⁾・三浦ゆり²⁾・大西敦¹⁾・後藤芳邦¹⁾・青木一真¹⁾・池本守¹⁾・本車田悠希¹⁾・堤周平¹⁾・長島菜央¹⁾・廣谷莉花¹⁾・武井亮太郎¹⁾・秋元義弘³⁾・遠藤玉夫²⁾・矢ノ下良平¹⁾

(1)帝京平成大学薬学部膜機能ユニット, (2)東京都健康長寿医療センター研究所老化機構研究チーム, (3)杏林大学医学部顕微解剖学教室)

基 8. Carbachol and Pilocarpine activate ERK signaling via distinct mechanism

○Rezon Yanuar¹, Shingo Semba¹, Akihiro Nezu¹, Takao Morita² and Akihiko Tanimura¹(¹ Div. Pharmacol, Health Sci. Univ. Hokkaido, Sch. Dent, ² Dept. Biochem, Nippon Dent Univ at Niigata)

基 9. ラット顎下腺におけるイソプロテレノール刺激による分泌型 IgA 放出

○岡林 堅・若尾祐希・成田貴則

(日本大学生物資源科学部獣医学科)

シンポジウム (11:05~12:35)

座長 岩井 大
谷村 昭彦

「唾液分泌障害の分子機序～新規治療法を目指して～」

1. 糖尿病に伴う唾液分泌障害と副交感神経性血流増加反応との関連性

佐藤寿哉、石井久淑

(北海道医療大学歯学部口腔生物学系生理学分野)

2. 高血糖による酸化ストレスを介した新たな唾液腺組織傷害の成立機序と抗酸化療法の可能性について

松本直行

(鶴見大学歯学部病理学講座)

3. 口腔乾燥症の層別化に基づく新たな治療戦略

皆木 瞳

(岡山大学大学院医歯薬総合研究科・細胞組織学)

4. 唾液腺再生にむけた筋上皮細胞の可塑性制御の分子機序

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)

企業共催ランチオンセミナー (12:35~13:35)

座長 岩井 大

COVID-19 と唾液腺～ドライマウスとコロナ対策から偶然生まれた革新的な口腔ケア用品の開発～

阪井丘芳

(大阪大学大学院歯学研究科顎口腔機能治療学教室)

< 休憩 13:35~13:55 >

—午後の部—

特別講演 (13:55~14:55)

座長 吉垣 純子

唾液腺を含む臓器間ネットワークの形成とホメオスタシス

榎木 恵一

(神奈川県立歯科大学歯学部病理・組織形態学講座環境病理学分野)

総会及び授賞式 (14:55~15:25)

一般演題 (奨励賞受賞演題) (15:25~15:51)

座長 吉垣 純子
長尾 俊孝

基 10. ChIP-seq を用いた胎生期マウス顎下腺組織における Foxc1 による発現制御遺伝子の網羅的解析

○行森 茜¹⁾・田中準一¹⁾・北條宏徳²⁾・大庭伸介³⁾・安原理佳¹⁾・鯨岡聡子¹⁾・石田尚子¹⁾・大沼慎太郎¹⁾・美島健二¹⁾(¹⁾昭和大学歯学部口腔病態診断科学講座口腔病理学部門, ²⁾東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター臨床医工学部門, ³⁾大阪大学大学院歯学研究科口腔分化発育情報学講座口腔解剖学第一教室)

臨 7. オルガノイド培養技術と Patient-derived xenograft モデルを用いた唾液腺癌モデル作製

○佐野大佑・相澤圭洋・青山 準・野島雄介・高田顕太郎・高橋秀聡・折館伸彦
(横浜市立大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

症例検討 2 (15:51~16:17)

座長 大上 研二
中黒 匡人

症 4. first bite syndrome で発症し、CT ガイド下穿刺吸引細胞診で診断し得た耳下腺癌の 1 例

○羽田光里・清水 顕・塚原 彰

(東京医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野)

症 5. 顎下腺に発生したメトトレキサート関連 MALT リンパ腫の 1 例

○稲井俊太・中溝宗永・田宮亜希子・佐藤えみり・山村幸江・野中 学
(東京女子医科大学病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

一般演題 (臨床 3)

(16 : 17~16 : 56)

座長 太田 伸 男

臨 8. 唾液腺導管癌における自律神経 (交感神経・副交感神経) の臨床・分子病理学的意義

○梶原真奈美¹⁾・高橋秀聡²⁾・川北大介³⁾・平井秀明¹⁾・内海由貴¹⁾・浦野 誠⁴⁾・中黒匠人⁵⁾・佐藤由紀子⁶⁾・塚原清彰⁷⁾・加納里志⁸⁾・大上研二⁹⁾・小澤宏之¹⁰⁾・富樫孝文¹¹⁾・岡田拓朗¹²⁾・SDC 多施設共同研究会・多田雄一郎¹³⁾・長尾 俊孝¹⁾

(¹⁾東京医科大学人体病理学分野, ²⁾横浜市立大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科, ³⁾名古屋市立大学大学院医学研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科, ⁴⁾藤田医科大学ばんだね病院病理診断科, ⁵⁾名古屋大学病院病理部, ⁶⁾がん研有明病院病理部, ⁷⁾東京医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科, ⁸⁾北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学, ⁹⁾東海大学医学部耳鼻咽喉科頭頸部腫瘍センター, ¹⁰⁾慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科, ¹¹⁾新潟県立がんセンター新潟病院頭頸部外科, ¹²⁾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, ¹³⁾国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター)

臨 9. ラブドイド様唾液腺導管癌：新しい疾患概念の提唱とその予後

○草深公秀¹⁾・中谷英仁²⁾・山田英孝³⁾・石野佳子³⁾・馬場 聡⁴⁾・新井義文⁵⁾・山根木康嗣⁶⁾・大内知之⁷⁾・立花由梨⁸⁾・福岡順也⁸⁾・浜田芽衣⁹⁾・安田政実⁹⁾・相村春彦³⁾・鈴木 誠¹⁾

(¹⁾静岡県立総合病院 病理学部, ²⁾静岡社会健康医学大学院大学 社会健康医学研究科, ³⁾浜松医科大学 腫瘍病理学講座, ⁴⁾浜松医科大学附属病院病理診断科, ⁵⁾豊橋市民病院 病理診断科, ⁶⁾兵庫医科大学 病理学講座, ⁷⁾恵佑会札幌病院 病理診断科, ⁸⁾長崎大学 情報病理学講座, ⁹⁾埼玉医科大学 国際医療センター 病理診断科)

臨 10. 唾液腺導管癌の癌免疫微小環境の臨床病理学的特徴とその予後に関する検討

○平井秀明¹⁾・川北大介²⁾・梶原真奈美¹⁾・内海由貴¹⁾・浦野 誠³⁾・中黒匠人⁴⁾・佐藤由紀子⁵⁾・塚原清彰⁶⁾・加納里志⁷⁾・大上研二⁸⁾・小澤宏之⁹⁾・富樫孝文¹⁰⁾・岡田拓朗¹¹⁾・山崎一人¹²⁾・SDC 多施設共同研究会・多田雄一郎¹³⁾・長尾俊孝¹⁾

(¹⁾東京医科大学人体病理学分野, ²⁾名古屋市立大学大学院医学研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科, ³⁾藤田医科大学ばんだね病院病理診断科, ⁴⁾名古屋大学病院病理部, ⁵⁾がん研有明病院病理部, ⁶⁾東京医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科, ⁷⁾北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学, 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⁾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, ¹²⁾帝京大学ちば総合医療センター病理部, ¹³⁾国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター)

一般演題（臨床4）（16：56～17：22）

座長 川北大介

臨11. 耳下腺原発の多形腺腫由来癌22例の検討—臨床学的特徴及び予後因子にもとづいた治療戦略—

○森 昂生・山崎一樹・花澤豊行

（千葉大学医学部付属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科）

臨12. 基底細胞腺腫あるいは上皮筋上皮癌由来唾液腺導管癌—新たな唾液腺導管癌発生の経路—

○安藤知美¹・八木春奈¹・浦野 誠²・多田雄一郎³・長尾俊孝⁴・中黒匠人¹（¹名古屋大学病院病理部, ²藤田医科大学ばんだね病院病理診断科, ³国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター, ⁴東京医科大学人体病理学分野）

閉会の辞

岩井 大

Room109

—午前の部—

症例検討1

（9：05～9：44）

座長 多田雄一郎

浦野 誠

症1. Signet-ring cell の出現を伴った口蓋粘液腺癌の1例

○矢田直美¹・小川郁子²・佐藤由紀子³・宮内睦美⁴・長尾俊孝⁵・坂口 修⁶・松尾 拓¹（¹九州歯科大学健康増進学講座口腔病態病理学, ²広島大学病院口腔検査センター, ³がん研究会がん研究所病理部, ⁴広島大学歯学部顎顔面病理病態学, ⁵東京医科大学人体病理学分野, ⁶九州歯科大学生体機能学講座口腔内科学）

症2. 両側耳下腺に生じた atypical lymphoepithelial tumor の1例

○野田百合¹・湊 宏²・大江知里¹・阪上智史³・鈴木健介³・藤澤琢郎³・八木正夫³・岩井 大³・
葛 幸治¹（¹関西医科大学病理学講座, ²石川県立中央病院病理診断科, ³関西医科大学耳鼻咽喉科頭頸部外科学講座）

症3. 免疫チェックポイント阻害薬後の救済化学療法が奏効した耳下腺癌の一例

○須嶋菜花・上田百合・清水 顕・岡本伊作・渡嘉敷邦彦・武田淳雄・町井衣保・桑澤 徹・
塚原清彰

（東京医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野）

一般演題（臨床1）（9：44～10：23）

座長 花澤豊行

臨1. 副咽頭腔に進展したガン腫に対する OK-432 局所注入療法

○太田伸男・鈴木貴博
（東北医科薬科大学耳鼻咽喉科）

臨2. 唾液腺に生じたと考えられた孤立性線維性腫瘍の2例

○鈴木健介¹・野田百合²・阪上智史¹・八木正夫¹・草深公秀³・岩井大¹
（¹関西医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座, ²同病理学講座, ³静岡県立総合病院病理学部）

臨3. 唾液腺細胞診ミラノシステムにおける良悪性不明な唾液腺腫瘍（SUMP）の亜型分類に対する多施設共同研究の紹介

○樋口佳代子
（沖縄協同病院病理診断科）

一般演題（臨床2）（10：23～11：02）

座長 阪井丘芳

臨4. 〈演題取り下げ〉

臨5. 唾液腺多型腺癌の臨床病理学的・遺伝学的検討：多施設共同研究

○宮部 悟¹・福村元洋¹・石橋謙一郎²・中黒巨人³・長尾俊孝⁴・浦野 誠⁵・谷川真希⁴・平井秀明⁴・菊池建太郎⁶・矢田直美⁷・杉田好彦⁸・山元英崇⁹・大内知之¹⁰・草深公秀¹¹・小川郁子¹²・多田雄一郎¹³・高田 隆¹⁴・森永正二郎¹⁵・前田初彦⁸・長尾 徹¹
（¹愛知学院大学歯学部顎顔面外科学講座, ²名古屋市立大学大学院医学研究科生体機能・構造医学専攻感覚器・形成医学講座口腔外科学分野, ³名古屋大学医学部附属病院病理部, ⁴東京医科大学人体病理学分野, ⁵藤田医科大学ばんだね病院病理診断科, ⁶明海大学病態診断治療学講座病理学分野, ⁷九州歯科大学口腔病態病理学, ⁸愛知学院大学歯学部口腔病理学・歯科法医学講座, ⁹九州大学病理診断科・病理部, ¹⁰恵佑会札幌病院病理診断科, ¹¹静岡県立総合病院病理学部, ¹²広島大学病院 口腔検査センター, ¹³国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター, ¹⁴周南公立大学, ¹⁵日野市立病院病理診断科）

臨6. 唾液腺明細胞癌のゲノム解析 ～High-grade transformation と新規 EWSR1-LARP4 融合遺伝子の同定～

○小林謙也¹・河津正人²・齊藤祐毅¹・吉本世一³・森 泰昌⁴
（¹東京大学耳鼻咽喉科頭頸部外科, ²千葉県がんセンター研究所細胞治療開発研究部, ³国立がん研究センター中央病頭頸部外科, ⁴国立がん研究センター中央病院 病理診断科）

—午後の部—

 評議員会 (13:35~13:55)

一般演題 (基礎 4) (15:51~16:30)

座長 根津 顕 弘

基 11. プロカテプシン B を指標にしたラット耳下腺新規生成顆粒の分泌能の検討

 ○加藤 治・横山 愛・吉垣純子
 (日本大学松戸歯学部生理学講座)

基 12. マウス唾液分泌評価に供するピロカルピン皮下投与の用量に応じた中枢応答性

 ○大野雄太¹⁾・佐藤慶太郎²⁾・長瀬春奈¹⁾・佐藤 元²⁾・溝口尚子³⁾・野崎一徳⁴⁾・村本和世³⁾・
 安達一典²⁾・柏保正典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, ³⁾明海大学歯学部形態機能成育学講座生理学分野, ⁴⁾大阪大学歯学部附
 属病院医療情報室)

基 13. ピロカルピンとベタネコール刺激によるシグナル伝達経路についての検討

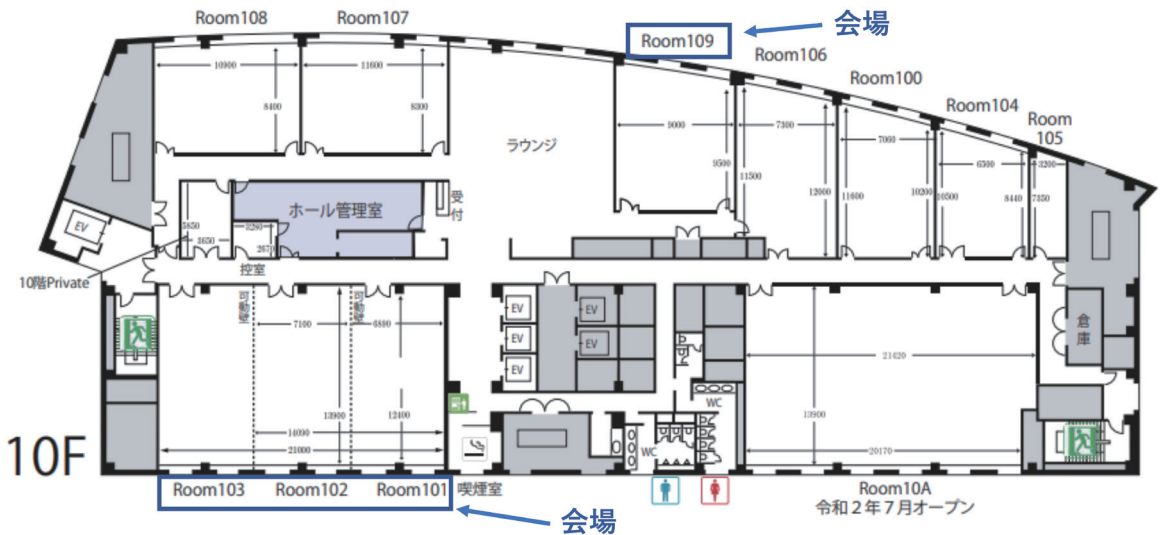
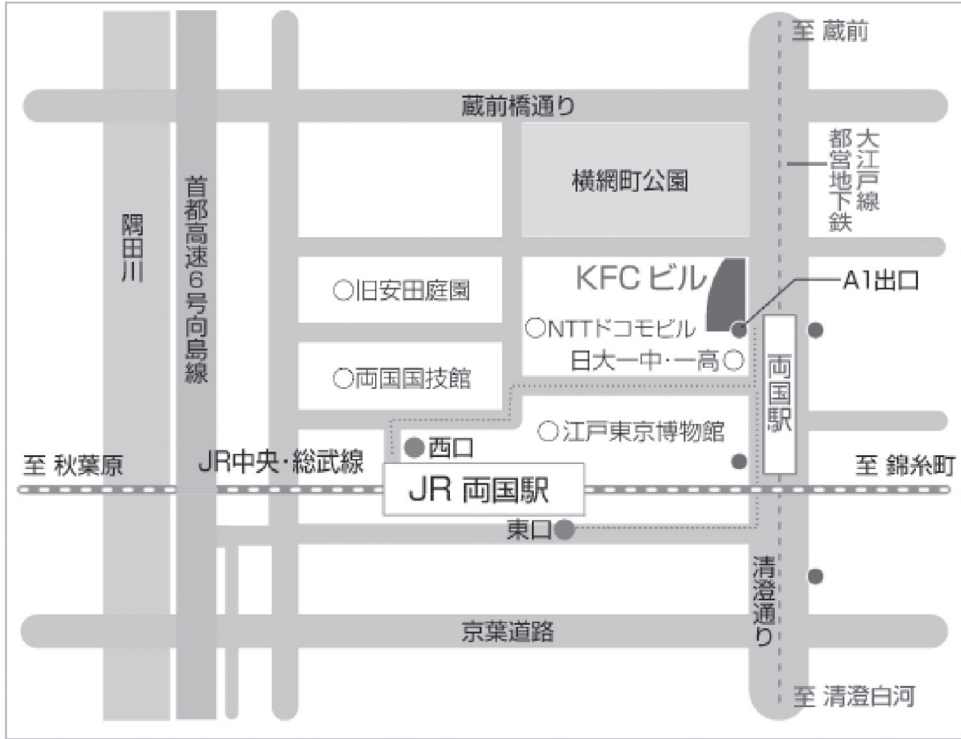
 ○坂詰博仁¹⁾・竹澤晴香²⁾・佐藤律子^{2,3)}・板垣壮侑⁴⁾・吉田織恵⁵⁾・根津顕弘⁶⁾・谷村明彦⁶⁾・
 田中 彰^{1,7)}・森田貴雄^{2,4)}
 (¹⁾日本歯科大学大学院新潟生命歯学研究科顎口腔関連治療学, ²⁾日本歯科大学新潟生命歯学
 部生化学講座, ³⁾日本歯科大学新潟短期大学歯科衛生学科, ⁴⁾日本歯科大学大学院新潟生命
 歯学研究科唾液唾腺機能学, ⁵⁾日本歯科大学大学院新潟生命歯学研究科小児口腔行動科学,
⁶⁾北海道医療大学歯学部口腔生物学系薬理学分野, ⁷⁾日本歯科大学新潟生命歯学部口腔外科
 学講座)

| | | |
|---------------|---------------|-------------|
| シンポジウム | (11:05~12:35) | Room101~103 |
| 企業共催ランチョンセミナー | (12:35~13:35) | Room101~103 |
| 評議員会 | (13:35~13:55) | Room109 |
| 特別講演 | (13:55~14:55) | Room101~103 |
| 総会, 授賞式 | (14:55~15:25) | Room101~103 |
| 奨励賞受賞演題 | (15:25~15:51) | 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

唾液腺を含む臓器間ネットワークの形成とホメオスタシス

槻木恵一

(神奈川歯科大学歯学部病理・組織形態学講座環境病理学分野)

唾液腺は、上皮成長因子 (Epidermal growth factor) と神経栄養因子 (Nerve growth factor) の発見につながった成長因子研究の幕開けとなった臓器である。成長因子は、発見当初につけられた名称以上の機能が見つかることが多く、その役割を考えると、唾液腺で産生された成長因子も、唾液腺以外の遠隔臓器に影響するのは不思議ではなかった。特に1986年 AloeらはPNASで、唾液腺由来 NGF の標的臓器は副腎であることを報告している。また、唾液腺での産生された物質が血中に移行するとの報告も多い。これらのことから唾液腺は解剖学的には外分泌腺であるが、内分泌様作用が存在する可能性が示唆されてきた。

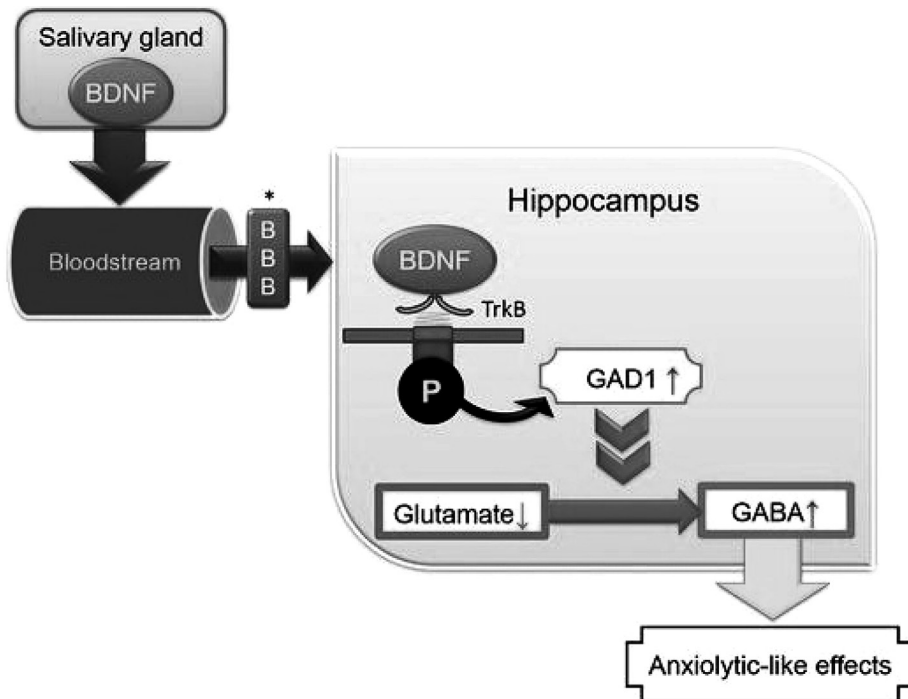
成長因子以外では、唾液腺-骨-腎臓に連関が認められ全身のリン代謝に関与することが報告されており、唾液腺の機能は多彩である。以上から、唾液腺とその他の臓器との間にネットワークが認められ、全身に影響をあたえることのできる臓器であることは明白であるが、唾液腺と全身の関連の研究は意外に少ない。

演者らは、唾液腺と全身との関連を明らかにして、ヒトの健康に役立つプロダクト作りを目指した研究を唾液腺健康医学と命名して活動してきた。これまで腸-唾液腺相関と唾液腺-脳相関の研究が進んでおり、本講演では、動物実験で、メカニズムを明らかにできた唾液腺-脳相関の研究を紹介する。

脳由来神経栄養因子 BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) が、ラットに拘束ストレス刺激で唾液腺から産生され、血中濃度を上昇させることを演者らは世界で初めて明らかにした。さらに、この唾液腺由来 BDNF が脳での抗不安作用を増強することも解明した (Int J Mol Sci. 2017 5; 18(9).)。そのメカニズムを解析するために、鶴見大学前教授斎藤一郎先生との共同研究でトランスジェニックマウスを作製した。BDNF の唾液腺での発現は、ヒトとラットでは確認されているが、マウスではほぼ発現していない。そこで、唾液腺に特異的に発現する PSP (Parotid specific protein) をプロモーターとし、マウス BDNF 遺伝子と HA タグを連結したコンストラクトを作製し遺伝子導入した。コントロールマウスでは血中 BDNF は、ほとんど ELISA で検出されないが、このトランスジェニックマウスでは、唾液腺由来 BDNF により血中濃度を増加していた。さらに海馬での総 BDNF 量も軽度増加し、BDNF のレセプターである TrkB のリン酸化を亢進することが明らかになっ

た。一方、海馬をメタボローム解析による網羅的解析を行うと、グルタミン酸が低下し GABA (gamma-Aminobutyric acid) が有意に増加することが示された。その経路を触媒するのが GAD1 (Glutamate decarboxylase 1) であることが想定されたので、GAD1 の mRNA を PCR で検討したところ有意に増加が認められた。すなわち、GAD1 は、海馬で GABA が増加させていた。この効果について高架式十字迷路試験などを行い行動科学的に検討した結果、コントロールマウスに比較してトランスジェニックマウスは、有意にオープンアーム側に滞在した。すなわち、抗不安作用が亢進するというものである。この様に唾液腺 BDNF は、脳に影響を与えることができる可能性が示唆された。この血中 BDNF の役割は、神経細胞に対してだけでなく、脂質代謝や副腎での作用なども存在する可能性を論文として報告してきた。

いわゆる「唾液腺由来 BDNF を介した唾液腺-他臓器ネットワーク」は、脳の精神作用、脂質代謝作用、ストレス制御などにおける唾液腺の有効性（新たな役割）を期待させる。そして医科歯科連携における新たな唾液腺医療の構築に貢献すべく、さらなる研究を進展させる予定である。特に唾液腺産生物質の舌下部からの再吸収は、新たなドラッグデリバリーシステムとして注目すべきと考え、臨床応用への夢も語りたい。



(Int J Mol Sci. 2017 5; 18(9). より転載)

シンポジウム 唾液分泌障害の分子機序～新規治療法を目指して～

1. 糖尿病に伴う唾液分泌障害と副交感神経性血流増加反応との関連性

佐藤寿哉、石井久淑
(北海道医療大学歯学部口腔生物学系生理学分野)

糖尿病は様々な合併症を伴う代謝疾患であり、約半数の2型糖尿病患者に末梢神経障害が認められ、口腔領域においては末梢神経障害と同程度の頻度で唾液分泌障害を伴う。唾液分泌量の減少は咀嚼や嚥下困難などの口腔機能の低下の他、口腔内環境の悪化を招き歯周疾患や口臭の原因ともなるため、著しいQOLの低下を招く。

唾液の水成分は血漿に由来することから、糖尿病が唾液腺の血流動態に与える影響は、唾液分泌障害のメカニズムに極めて重要に関わると考えられる。唾液腺の血管は、体幹四肢の皮膚血管には認められない副交感神経性血管拡張線維の支配を受けており、口腔顔面領域の感覚神経の求心性入力により唾液分泌と共に副交感神経性血管拡張（血流増加）反応が誘発される。この血流増加反応は、急峻かつ唾液腺の広範囲に誘発されることから、我々は唾液分泌時の血流調節における副交感神経の重要性を提唱している。さらに本血流増加反応の抑制により唾液分泌量の減少が生じることから、唾液分泌と副交感神経系を介する血流動態は密接に関連していると考えられる。したがって、糖尿病による唾液腺の副交感神経性血管拡張線維の障害は、同疾患に伴う唾液分泌障害の病態に極めて重要に関わると推測されるが、糖尿病が唾液腺の副交感神経性血流増加反応に与える影響の詳細は明らかにされていない。

そこで我々は2型糖尿病モデルラットを用いて、糖尿病が三叉神経入力で生じる唾液腺の副交感神経性血流増加反応に与える影響について検討した。その結果、糖尿病は三叉神経入力により反射的に誘発される耳下腺の副交感神経性血流増加反応および唾液分泌量を顕著に低下させることを明らかにした。また、耳下腺の副交感神経性血流増加反応の大部分はムスカリン受容体を介した反応であり、糖尿病発症時の耳下腺ではムスカリン M1 および M3 受容体 mRNA の発現低下を認めた。したがって、糖尿病によるコリン作動性副交感神経性血流増加反応の障害が糖尿病に合併する唾液分泌障害のメカニズムに重要な役割を果たしていることが示唆され、唾液分泌障害の治療方法の確立に向けた新たなアプローチの可能性が提示された。

本シンポジウムでは唾液分泌に関わる副交感神経性血流増加反応を中心として、糖尿病が唾液腺の血流動態に与える影響について述べるとともに、新たな唾液分泌障害の治療法の可能性について考察したい。

シンポジウム 唾液分泌障害の分子機序～新規治療法を目指して～

2. 高血糖による酸化ストレスを介した新たな唾液腺組織傷害の
成立機序と抗酸化療法の可能性について

松本直行

(鶴見大学歯学部病理学講座)

糖尿病は血管内皮細胞傷害に続発して全身に様々な症状を示すが、口腔領域では口腔乾燥症が頻発することがよく知られている。糖尿病に起因する口腔乾燥症は、高血糖高浸透圧症候群により多尿と脱水が生じ、その結果、生体内の水分が失われ唾液分泌量が低下すると考えられてきたが、近年、解糖系を介した reactive oxygen species (ROS) の産生亢進や後期終末糖化産物の産生により種々の細胞・組織傷害が生じることが報告されている。高血糖により組織が傷害されるメカニズムは血管内皮細胞を中心に研究されてきたが、膵臓の β 細胞や角膜上皮では高血糖により ROS が産生され、JNK および p38 MAPK 経路を介してアポトーシスが誘導されるとの報告があり、他の組織でも同様の現象が生じている可能性が想定される。

唾液腺でも高血糖を介した ROS 産生による酸化ストレスが組織を傷害し、口腔乾燥症の成因になると想定されるが、その詳細な細胞傷害の成立機序は不明であることから、本研究では 2 型糖尿病自然発症モデル動物である db マウスを用いて検討を行った。

その結果、db マウスでは TUNEL 陽性細胞率の増加、マロンジアルデヒド量ならびに 8-OHdG 量の増加が認められたことから、高血糖による酸化ストレスが唾液腺組織の蛋白質ならびに DNA を傷害することで唾液腺の腺房細胞が傷害される可能性が示唆された。高血糖が ROS 産生を促進し細胞死を誘発する機序を明らかにするため、マウス唾液腺由来細胞を用いてそのメカニズムの詳細を検討したところ、高グルコース培地で培養した唾液腺由来細胞では ROS の産生が亢進し、さらにアポトーシスが増加することを明らかにした。これらの結果から糖尿病患者の唾液腺組織内では高血糖により ROS 産生が亢進することで唾液腺組織が傷害される新たな成立機序が示唆された。

当講座ではポリフェノールをはじめとする種々の生理活性物質が唾液腺組織の ROS 消去を促進する事を明らかにしており、抗酸化作用を有す物質を応用した口腔乾燥症の症状を緩和する抗酸化療法の可能性についても述べる。

シンポジウム 唾液分泌障害の分子機序～新規治療法を目指して～

3. 口腔乾燥症の層別化に基づく新たな治療戦略

皆木 瞳

(岡山大学大学院医歯薬総合研究科・細胞組織学)

本邦の口腔乾燥症患者は約 800 万人おり、高齢化に伴い増加している。筆者らは口腔乾燥症の全体像をより詳細に把握するため口腔乾燥外来患者のデータベースを作成し、昨年度本学会でも報告を行った (Minagi HO et al, Clin Oral Investig. 2022, J Oral Rehabil. 2020)。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により成立している疾患であるが、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。また過去に報告されている通り、口腔乾燥症の発症には複数の原因が関与しており、未だ口腔乾燥症の根本的な治療法が存在しない理由の一つであると考えられた。

そこで現在、免疫学的アプローチによる口腔乾燥症の根本的原因解明に挑んでいる。免疫研究を行うにあたって、種差での免疫系の違いが問題になることを避ける観点からまずはヒト検体からのターゲットシグナルのスクリーニングを実施した。重篤な口腔乾燥症を引き起こす自己免疫疾患シェーグレン症候群 (SS) 患者の口唇腺組織から、n Counter[®]を用いて mRNA をダイレクトデジタルカウントすることで網羅的な遺伝子発現解析を行った。その結果、臓器特異的な SS と全身性の SS で明らかに発現パターンが異なる mRNA を同定した。さらに PhenoCyclerTM システムを用いた多重免疫染色により、形態学的環境下での Spatial 解析を行った。細胞骨格 (Ecadherin)、導管マーカー (CK7) などの組織構造を捉えた上で T 細胞や B 細胞、および細胞増殖マーカーである Ki67 を組み合わせることで、SS 組織における臨床予後を左右する因子を細胞レベルで免疫微小環境の違いを明らかにすることを試みた。本研究を遂行し発展させることで、SS だけでなく、口腔乾燥症および更年期に出現する不定愁訴の解決まで研究を波及させていきたいと考えている。

(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、岡山大学生命倫理委員会：研 2105-035)

シンポジウム 唾液分泌障害の分子機序～新規治療法を目指して～

4. 唾液腺再生にむけた筋上皮細胞の可塑性制御の分子機序

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)

生理的あるいは病的に生じる唾液分泌低下の多くは、腺組織の不可逆的な萎縮と消失によるもので、根本治療には再生技術を応用した新規治療法の開発が期待される。これまでの我々の研究からも、ES細胞 (*Nat Commun.* 9(1):4216, 2018.) や iPS細胞 (*Nat Cell Biol.* 2022 in press) のような多能性幹細胞、組織幹細胞、あるいは体細胞 (線維芽細胞) のダイレクトリプログラミング (*Biochem Biophys Res Commun.* 586:55-62, 2022.) を用いて作出された唾液腺細胞が唾液腺再生の細胞ソースとなることが明らかとなった。いずれの場合においても唾液腺分化の詳細なメカニズムの解明と応用が再生研究の要となる。本講演では、唾液腺組織に存在する筋上皮細胞をターゲットとした細胞の分化と可塑性の分子制御 (*Lab Invest.* 2022 in press) について紹介したい。

筋上皮細胞は腺上皮とともに基底膜で隔たれた外分泌腺組織の secretory unit の1つで分泌能を担うが、細胞外の環境に応じて増殖可能な間葉の性質を合わせもつユニークな細胞である。唾液腺腫瘍では、上皮成分と間葉成分を混合する組織の多彩性や、筋上皮細胞の欠如により、上皮の浸潤性増殖に寄与すると考えられている。我々はマウス唾液腺組織から筋上皮細胞を単離し、その性格を解析した。単離した筋上皮細胞は比較的増殖能の高い培養可能な細胞であり、上皮間葉転換 (EMT) に関与する転写因子 *Snai2* が筋上皮細胞に特異的に発現していた。scRNA-sequence の解析から *Snai2* は唾液腺分化の初期に Endo buds で発現し、週齢とともに筋上皮細胞に限局して発現が維持されることから筋上皮細胞の分化と維持に重要であることが示唆される。一方で、3-D Matrigel による sphere 培養系において筋上皮細胞は高い sphere 形成能を有し、組織学的に CK19 陽性細胞と CK5 細胞からなる 2 層腺管構造を形成する一方で α SMA や *Snai2* の発現は低下した。さらに、sphere 培養系により形成された腺管構造の 2 層性は Notch シグナルの活性化により消失し、唾液腺腫瘍様の構造を形成した。また、piggy-bac system を用いた dox 誘導性 *Snai2* 発現細胞株は、強力な E-cadherin の発現抑制と遊走能の亢進を示し、軟骨誘導培地で pellet 培養すると Alcian blue 染色陽性の軟骨細胞塊を形成した。また、*Snai2* 発現細胞株は表皮培養系で角化を伴う重層化を示した。これらの結果は、細胞外の環境に応じて筋上皮細胞が細胞可塑性を示し、唾液腺腫瘍に見られる組織多彩性を生み出す可能性が示唆される。唾液腺オルガノイド培養系にこれらの分子制御を加えることで、腫瘍モデルや疾患モデルの開発に応用可能であると期待される。

企業共催ランチョンセミナー

COVID-19 と唾液腺
～ドライマウスとコロナ対策から偶然生まれた
革新的な口腔ケア用品の開発～

阪井丘芳

(大阪大学大学院歯学研究科顎口腔機能治療学教室)

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 7 月、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国際誌に報告しました。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が考えられるようになりました。さらに 2021 年 3 月、米国の研究グループが COVID-19 で亡くなられたご検体を調査し、半数以上の患者に SARS-CoV-2 の唾液腺感染が生じていることを明らかにしました。彼らは別の総説の中で、唾液腺を SARS-CoV-2 の Production factory (生産工場) と表現しています。以上の報告から判断して COVID-19 は肺に限られた疾患というよりも口腔・唾液腺を介した全身疾患と言えます。

そこで仮説を考えました。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。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。現在、本仮説を証明するために基礎研究を続けています。

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。すでに全ての国内線航空機やオリンピック・パラリンピックの聖火リレーにおいてアルコール消毒の代わりに利用されています。興味深いことですが、口腔ケア用品を開発中偶然に、除去しづらい喀痰・剥離上皮・血餅等の口腔内の汚染物を柔らかくする作用を発見しました。研究を重ねていくうちに、口腔ケアを安全に手早くでき、効果的な除菌・消臭だけでなく、汚れの再付着を抑制できることが分かりました (発明届提出後、国際特許出願中)。MA-T は、う蝕・菌周病関連菌やカ

ンジダ菌対策、口臭予防にも有効であるため、コロナ禍の医療現場・介護現場において、医療従事者の負担を軽減するだけでなく、ウイルスの拡散を防ぐために口腔からの新たな感染対策として提案していきたいと思います。

一般演題

一般（基礎）1**低酸素状態における HIF-1 α と mTOR シグナル経路の相関関係の解明**

Clarification of relationship between HIF-1 α and mTOR signaling pathway under hypoxia

○木村友昌^{1,2)}・酒井 学³⁾・五條菜央²⁾・阪井丘芳²⁾

(¹⁾ 大阪大学大学院歯学研究科口腔外科学第二教室, (²⁾ 大阪大学大学院歯学研究科顎口腔機能治療学教室, (³⁾ 大阪大学歯学部附属病院検査部)

【目的】 Hypoxia inducible factor 1 (HIF-1 α) は組織が低酸素状態に陥った際に誘導される転写因子である。Mammalian target of rapamycin (mTOR) は、組織の発生、発育などを制御し、mTOR complex 1/2 など複数の複合体を介したシグナル経路を構成する。HIF-1 α と mTOR シグナル経路は共に唾液腺の発育に関与していることが示されているが、両者の関わりについては明らかではない。そこで本研究では胎仔唾液腺の器官培養を用いて HIF-1 α と mTOR シグナル経路の関わりについて検討した。

【材料・方法】 妊娠マウスから胎仔唾液腺を単離して正常酸素状態である 20% と低酸素状態である 1% に調整し、0、4、8、12 時間器官培養した。また、HIF-1 α 活性化剤である DMOG と阻害剤である BAY87-2243 を使用した。培養後の唾液腺を用いて形態の観察と腺房数の計測、mTOR 関連タンパク質と発育関連タンパク質の発現レベルを Western Blot 法および蛍光免疫染色法により解析した。

【結果・考察】 ① HIF-1 α の発現は 20% では認めず、1% では培養開始後 4 時間で強く認められた。1% で培養した唾液腺は発育が抑制された。② 1% では P-AKT (T308, S473)、P-mTOR、CyclinD1、PCNA の発現は培養開始後 4 時間以降全て漸減した。③ 20% では DMOG を用いると HIF-1 α の発現は非添加群と比べて強く増加したが、P-AKT、P-mTOR の発現は減少した。1% では BAY87-2243 を用いると HIF-1 α の発現は非添加群と比べて減少した。一方で P-AKT (T308, S473)、P-mTOR の発現は増加した。以上より低酸素状態における HIF-1 α と mTOR シグナル経路の強い相関関係が明らかとなり、特に HIF-1 α による mTOR シグナル経路の抑制が唾液腺発育不良の原因である可能性が示唆された。

【結論】 本研究から 1% の低酸素状態では唾液腺の発育は抑制されることが明らかとなった。mTOR と HIF-1 α はともに唾液腺の発育に関与するが、低酸素状態においては HIF-1 α の強い発現増加により mTOR シグナル経路が負に制御されること、また細胞周期と細胞増殖能の抑制により唾液腺の発育を低下させることが明らかとなった。

一般（基礎）2

液状飼料が成長期ラットの唾液腺神経組織に及ぼす影響

Effects of a liquid diet on nerves in salivary glands of growing rats

○高橋 茂・中道祥之・山本恒之

（北海道大学大学院歯学研究院口腔機能解剖学教室）

【目的】 成長期のラットを液状飼料で飼育すると耳下腺の発育は抑制される一方、顎下腺の発育はほとんど影響を受けないことをこれまで演者らは報告してきた。今回、唾液腺の形態保持や機能に重要な役割を担う神経組織がこのような耳下腺や顎下腺内においてどのような影響を受けるのかについて免疫組織化学的に検討した。

【材料・方法】 実験には Wistar 系雄性ラットを用いた。生後 3 週で離乳後、対照群の動物には通常の固形飼料、実験群には粉末飼料に水を加えて作製した液状飼料を 0~8 週間与えた。実験期間が終了した動物から耳下腺および顎下腺を摘出し、クリオスタットを用いて凍結切片を作製した。切片には末梢神経マーカーとして抗 protein gene product 9.5 (PGP9.5) 抗体、交感神経マーカーとして抗 tyrosine hydroxylase (TH) 抗体、副交感神経マーカーとして抗 neuronal nitric oxide synthase (nNOS) 抗体を用いた免疫染色を行い、光顕的に観察した。

【結果・考察】 耳下腺では、離乳時（0 週）においては腺小葉内の PGP9.5 と nNOS に対する陽性反応は少なく、その多くは散在する点状の反応として観察された。一方、TH に対する陽性反応は腺房周囲に比較的多く認められた。対照群の耳下腺ではいずれの抗体に対しても陽性反応が経時的に増加し、4 週以降では腺房周囲に線状として認められるものが多くなった。実験群では TH に対する反応は各期間とも対照群とほぼ同様であったが、PGP9.5 および nNOS に対する反応はいずれの期間においても対照群より少なく、特に nNOS においてその傾向は強く認められた。顎下腺では、0 週においては PGP9.5 や nNOS 陽性反応は少なかったが、TH 陽性反応はそれらよりも多く認められた。対照群ではすべての抗体に対する陽性反応は経時的に増加し、実験群の顎下腺でも各期間において対照群とほぼ同様の反応が認められた。

【結論】 成長期における液状飼料飼育は耳下腺内の副交感神経の発育を抑制する一方、耳下腺内の交感神経および顎下腺内の自律神経にはほとんど影響を与えないことが明らかとなった。

一般（基礎）3

SARS-CoV-2 エントリーレセプターの口腔組織発現の検討

Study of oral tissue expression of SARS-CoV-2 entry receptors

○井上明美・井出信次・梅原茉愛・戸田（徳山）麗子・竹部祐生亮・里村一人
（鶴見大学歯学部口腔内科学講座）

【目的】 昨今、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）が細胞へ侵入するために、気管や肺胞細胞で ACE2、Furin、TMPRSS2、Neuropilin-1 が重要な役割を果たしていることが発見された。そこで体の入り口である口腔組織にエントリーレセプターである ACE2、Furin、TMPRSS2、Neuropilin-1 の発現および局在について免疫組織化学的に検討した。

【材料・方法】 口腔粘膜良性腫瘍あるいは唾液腺疾患の治療のために切除された舌、歯肉、頬粘膜、顎下腺、舌下腺および口唇腺の厚さ5μm のパラフィン切片を作製し、通法に従い、ACE2、Furin、TMPRSS2 および Neuropilin-1 の発現につき免疫組織学的に検討を行った。鶴見大学歯学部倫理審査委員会承認済み（承認番号：121009）

また、ヒト口腔粘膜上皮細胞株（RT7 細胞）においてもウェスタンブロット法を用いて ACE2、Furin、TMPRSS2、Neuropilin-1 の発現の確認を行った。

【結果・考察】 口腔粘膜では、舌、歯肉および頬粘膜のいずれにおいても有棘細胞層および基底細胞層において、ACE2、TMPRSS2、Furin および Neuropilin-1 の共発現を認めた。唾液腺組織では、顎下腺、舌下腺および小唾液腺いずれにおいても、腺房細胞と導管上皮細胞に ACE2、TMPRSS2 および Furin の共発現が認められた一方、Neuropilin-1 は導管上皮細胞のみに発現が認められた。

また、ヒト口腔粘膜上皮細胞株においては ACE2 と TMPRSS2 の発現が認められた。

【結論】 本研究により、現在 SARS-CoV-2 の細胞内侵入に関与すると考えられている4つすべての分子が口腔粘膜および唾液腺組織に発現していることが確認された。口腔が呼吸や摂食により SARS-CoV-2 に暴露されやすいことを考え合わせると、口腔粘膜や唾液腺が SARS-CoV-2 の最初かつ主たる侵入経路となっていることが改めて強く示唆された。

一般（基礎）4

歯周基本治療が唾液中のエクソソーム内の成分に及ぼす影響

Effects of initial periodontal therapy on the components in saliva exosomes

○山口亜利彩¹⁾、小方頼昌^{1,2)}

(¹⁾ 日本大学松戸歯学部歯周治療学講座, (²⁾ 日本大学口腔科学研究所)

【目的】エクソソームは、細胞から分泌される脂質二重膜からなる直径約50-150nmの小胞で、唾液や血液等の体液中に存在する。エクソソームは細胞間を移動し、タンパク質やRNA、microRNA (miRNA) 等の生理活性物質を輸送する事で、細胞間コミュニケーションにおける役割を担うと考えられる。歯周病は、細菌（歯周病原菌）、環境（喫煙、ストレス等）および宿主因子（免疫能、全身疾患等）により発症・進行する炎症性疾患で、歯周組織の破壊と歯の喪失を引き起こす。歯周病検査では、プロービング深さ (PD)、クリニカルアタッチメントレベル (CAL)、プロービング時の出血 (BOP) およびエックス線での歯槽骨の吸収状態で歯周組織破壊の程度を評価するが、歯周病の活動度や治療の予後を正確に評価することには限界がある。そのため、唾液中のエクソソーム内の成分を歯周治療前後で比較することで、歯周病の活動度および予後を予測できる可能性が示唆される。本研究では、中等度～重度歯周炎（ステージⅢ～Ⅳ）患者を対象に、歯周基本治療前後に唾液を採取し、歯周病臨床パラメーターの変化と唾液中のエクソソーム内の成分の変化を比較し、歯周病バイオマーカーとしての可能性について解析を行った。

【材料・方法】中等度～重度歯周炎患者の初診時に唾液を採取し、6～8か月の基本治療終了後に唾液を再度採取した。細胞残渣を除去した唾液に、エクソソーム精製用試薬を添加し、4℃で12時間インキュベート後に遠心して、エクソソームを精製した。エクソソームから全RNA、総タンパク質を抽出後、miRNAの発現量をリアルタイムPCRで、C6、CD81、TSG101 および HSP70 の発現量を Western Blot で解析した。

【結果・考察】唾液中のエクソソーム内の mir-142、mir-143 および mir-223 の発現量は、歯周基本治療前と比較して治療後に有意に減少した。mir-144、mir-150 および mir-200b の発現量に有意な変化は無かった。エクソソーム中の C6 のタンパク質量の変化は、患者により結果が異なるが、歯周基本治療後に C6 の発現量が増加した患者群は、C6 の発現量が減少した患者群と比べ、歯周基本治療後の PD が有意に高値であった。今後は唾液中のエクソソーム内の成分の変化のメカニズムについて解析を進める予定である。

一般（基礎）5

超遠心分離機およびゲル濾過カラムを用いた唾液エクソソーム精製と含有タンパク質の違いについて

Purification of salivary exosomes using ultracentrifuge and gel filtration columns and differences in contained proteins

○今井あかね^{1,2)}・山口-竹澤晴香²⁾・岡 俊哉³⁾・煤賀美緒¹⁾・嵐 聖芽¹⁾・浅沼直樹¹⁾
(¹⁾ 日本歯科大学新潟短期大学歯科衛生学科, ²⁾ 日本歯科大学新潟生命歯学部生化学講座, ³⁾ 日本歯科大学新潟生命歯学部生物学区研究室)

【目的】 エクソソームは細胞外小胞の1つとされているが、その精製法・機能・役割については不明な点が多い。唾液中にもエクソソームが含まれており、非侵襲的な検体として有望視されている。唾液エクソソームの成分を調べることにより、がんの早期発見や発病予測、加齢に伴う疾患の予防等に役立てることができる。しかし、唾液には多くのタンパク質が存在しており、約100nmの粒径であるエクソソームを単離して内包されているタンパク質を解析するには困難な状況である。そこで本研究では超遠心分離機およびゲル濾過カラムを用いて唾液エクソソームを精製し、全唾液タンパク質とエクソソームタンパク質をLC-MS/MSによるショットガン解析を行ったので報告する。また、舌がん由来細胞株(SAS細胞)が放出するエクソソームとの比較も行った。

【材料・方法】 健常成人女性より全唾液の提供を受けた[本研究倫理委員会承認(NDUC-70-1)]。精製には、ペレットダウン超遠心法(PDUC)として、採取全唾液に半分量のPBSを加え、3,000g、15分間遠心分離後の上清をさらに15,000g、20分間遠心分離した上清を100,000g、70分間の超遠心分離した。その沈殿物をPDUCエクソソーム画分とした。それを0.5mL PBSに懸濁し、qEVゲル濾過カラムに付し、フラクションコレクターを用いて分画してエクソソーム画分(qEVエクソソーム)を得た。全唾液・PDUCエクソソーム・qEVエクソソームをLC-MS/MSショットガン解析して含有するタンパク質を調べた。また、SAS細胞の培養上清(SAS)よりPDUC法によりエクソソームを調製した。エクソソームマーカータンパク質のウエスタンブロッティングによりエクソソームを確認した。

【結果・考察】 PDUC法により安定的なエクソソームの調製が行え、エクソソーム外の唾液タンパク質をかなり除去できると考えられた。qEV法によりさらに精製度が増し、これまで検出できなかったRabをはじめとするタンパク質を確認することができた。また、SASおよび唾液エクソソームのタンパク質発現において相違を確認できたことより、臨床検査検体としての可能性が示唆された。

【結論】 ゲル濾過カラムにより精製度の高いエクソソーム抽出に成功した。SASと唾液ではエクソソームマーカータンパク質の違いが見られた。

一般（基礎）6

口腔乾燥感における唾液中プロテアーゼ阻害タンパク質濃度の関与

Involvement of salivary protease inhibitor concentrations in oral dryness

○山本健吉¹⁾・中津 晋¹⁾・香春武史¹⁾・杉谷博士²⁾

(¹⁾ 花王株式会社パーソナルヘルスケア研究所, ²⁾ 日本どうぶつ先進医療研究所)

【目的】 口腔乾燥の最も一般的な原因は唾液分泌低下である。しかしながら、口腔乾燥の自覚があっても唾液分泌低下が認められない場合や、逆に唾液分泌低下が認められるにも関わらず口腔乾燥の自覚がない場合もある。そこで、ヒトにおける口腔乾燥を自覚する要因を明らかにすることを目的として、唾液分泌量の少ない健康者に着目し、口腔乾燥の自覚と唾液タンパク質との関連を検討した。

【材料・方法】 花王株式会社の男性従業員 59 名 (31-57 歳：平均 45.7 ± 6.2 歳) を対象に 10 分間の安静時唾液を採取した。唾液分泌量の中央値 (0.40 g/min) により、59 名の被験者を唾液分泌量の少ない群と多い群の 2 群に分けた。唾液分泌量が少ない群 30 名を対象に、唾液中の細菌数、プロテアーゼ活性、プロテアーゼ阻害タンパク質濃度を測定し、歯科臨床指標および主観的な口腔乾燥感を評価した。

【結果・考察】 唾液分泌量については、 0.1 g/min 以下に該当する被験者はおらず、極端な唾液分泌減退を有する被験者は含まれていなかった。また、口腔乾燥自覚者と非自覚者の唾液分泌量はそれぞれ $0.25 \pm 0.08 \text{ g/min}$ と $0.29 \pm 0.09 \text{ g/min}$ であり、有意な差は認められなかった。一方、口腔乾燥自覚者の唾液中プロテアーゼ活性は口腔乾燥非自覚者に比べて有意に高値を示し、逆に唾液中 cystatin-D や cystatin-SA などのプロテアーゼ阻害タンパク質の濃度は有意に低値を示した。唾液中 cystatin-D および cystatin-SA 濃度は、プロテアーゼ活性と有意な負の相関が認められた。

【結論】 以上の結果より、唾液中プロテアーゼ阻害タンパク質濃度の低下とプロテアーゼ活性の増加は、主観的な口腔乾燥感に影響を与えることが示唆された。唾液中プロテアーゼ活性の制御が、口腔乾燥感の改善に寄与する可能性が考えられる。

一般（基礎）7

ヒト唾液には MUC1/APN と DPP IV/CD9 を指標とする 2 種類の細胞外小胞が存在する

Specification of extracellular vesicles characterized by their membrane proteins, APN/mucin1 or DPP IV/CD9

○小川裕子¹⁾・三浦ゆり²⁾・大西 敦¹⁾・後藤芳邦¹⁾・青木一真¹⁾・池本 守¹⁾・本車田悠希¹⁾・堤 周平¹⁾・長島茉央¹⁾・廣谷莉花¹⁾・武井亮太郎¹⁾・秋元義弘³⁾・遠藤玉夫²⁾・矢ノ下良平¹⁾

(¹⁾ 帝京平成大学薬学部膜機能ユニット, (²⁾ 東京都健康長寿医療センター研究所老化機構研究チーム, (³⁾ 杏林大学医学部顕微解剖学教室)

【目的】 細胞外小胞 (extracellular vesicles, EVs) は近年、新しい細胞間情報伝達機構として注目されている。我々はヒト唾液のゲルろ過クロマトグラフィーにより、サイズの異なる 2 種類の EVs (EV-I 画分及び EV-II 画分) が存在することを報告した。EV-II はジペプチジルペプチダーゼ IV (DPP IV) 活性を指標に分離しているが、EV-I を特徴づける構成成分は不明であった。そこで両者を分画遠心後にプロテオーム解析を行った。さらに EV-I および EV-II の指標タンパク質に対する抗体結合ビーズを用いて、EVs が結合するかを検討した。

【材料・方法】 ヒト全唾液からゲルろ過クロマトグラフィーで精製した EV-I 画分および EV-II 画分をそれぞれ 20,000xg、その上清をさらに 100,000xg で段階的に遠心することでより厳密に分画し、20,000xg 沈殿 (20k-ppt) および 100,000xg 沈殿 (100k-ppt) を得た。EV-I 画分の 20k-ppt (EV-I-20k) および EV-II 画分の 100k-ppt (EV-II-100k) について、粒子径測定、電子顕微鏡観察、プロテオーム解析を行った。得られたオミックス情報から膜タンパク質の抗体を使用して EVs の免疫沈降を行った。

【結果・考察】 EV-I-20k および EV-II-100k の平均粒子径は、それぞれ 145nm と 66nm であった。プロテオーム解析の結果、EV-I-20k から ezrin、Annexin A1、MUC1 およびアミノペプチダーゼ N (APN) が特徴的なタンパク質として検出された。一方、EV-II-100k からは CD9 および DPP IV が検出された。免疫沈降では EV-I は抗 MUC1 抗体、EV-II は抗 DPP IV 抗体を用いた免疫沈降で共沈したことから、両者は EVs 膜の外側に露出して発現していることがわかった。APN については、生理的条件下でペプチドを分解したことから膜タンパク質であると考えられた。

【結論】 ヒト唾液中には APN および MUC1 が膜結合型として発現した microvesicle 様の EV-I と DPP IV が膜結合型として発現した exosome 様の EV-II が存在する。

一般 (基礎) 8

Carbachol and Pilocarpine activate ERK signaling via distinct mechanism

○Rezon Yanuar¹, Shingo Semba¹, Akihiro Nezu¹, Takao Morita² and Akihiko Tanimura¹
(¹ Div. Pharmacol, Health Sci. Univ. Hokkaido, Sch. Dent, ² Dept. Biochem, Nippon Dent Univ at Niigata)

Purpose: It has been known that muscarinic receptor (MR) signaling is bimodal, via G-protein and β -Arrestin (β Arr). β Arr has been considered to be a molecule responsible for the desensitization of G protein-coupled receptors (GPCRs). However, β Arr has been found to activate signaling pathways different from those of G proteins, such as the activation of mitogen activated-protein kinase (MAPKs). In the present study, we examined the signaling pathways for activating MAPK/ERK in salivary ductal cell line, HSY-EA1 cells using muscarinic agonists, carbachol (CCh) and pilocarpine (Pilo).

Materials & Methods: HSY-EA1 cells were cultured in Dulbecco's Modified Eagle Medium nutrient mixture with Ham's F12 supplemented with 10% bovine calf serum at 37°C in 5% CO₂. The cells were stimulated with muscarinic agonist, carbachol (CCh) and pilocarpine (Pilo). The ERK phosphorylation (ERKp) was examined by western blot analysis using rabbit anti-human phosphorylated ERK1/2 antibody (p44/42 MAPK). Fura-2-loaded cells were used to monitor agonist-induced changes in [Ca²⁺]_i by spectrofluorometer (Hitachi F2500) with excitation at 340nm and 380nm, and a emission at 510nm.

Results & Discussions: CCh induced strong Ca²⁺ responses and ERKp, while Pilo doesn't induced Ca²⁺ responses but induced ERKp in HSY cells. The CCh- and Pilo-induced ERKp was inhibited by gefinitib (EGFR inhibitor) and atropine, suggesting that the activation of muscarinic receptor will transactivate EGFR to activate ERK1/2. CCh-induced ERKp was also inhibited by GFX109203X (non-selective PKC inhibitor), β ARK1/GRK inhibitor, barbadin (β Arr-AP2 inhibitor), pitstop-2 (clathrin inhibitor), and dynole 34-2 (dynamin I & II inhibitor). Unlike CCh, Pilo-induced ERKp was not inhibited by GFX109203X, pitstop-2, or Dynole 34-2, and inhibited by PP2 (Src inhibitor) and Barbadin. These results suggest that the CCh-induced ERKp is mediated by the PKC-dependent pathway and β Arr and Clathrin-dependent pathways, whereas the Pilo-induced ERKp is induced by the β Arr and Src-dependent pathway. These results rise a possibility that Pilo acts as a bias agonist that preferentially activates the β Arr-dependent pathway. In addition, possible variations in ERKp by different muscarinic receptor subtypes need to be explored.

Conclusion: CCh- and Pilo-induced ERKp in distinct mechanism in HSY cell. CCh activate G protein mediated pathway and β Arr -mediated pathways, whereas Pilo preferentially activate β Arr -mediated pathway.

一般（基礎）9

ラット顎下腺におけるイソプロテレノール刺激による分泌型 IgA 放出

Secretory immunoglobulin A release by isoproterenol stimulation to rat submandibular gland

○岡林 堅・若尾祐希・成田貴則
（日本大学生物資源科学部獣医学科）

【目的】 唾液に含まれる分泌型免疫グロブリン A (sIgA) は、細菌やウイルスのような様々な病原体の粘膜侵入阻止など粘膜免疫にとって重要な役割を有している。また、刺激に対する反応が早く検体を非侵襲的に採取できることから、急性ストレスマーカーとしても注目されている。唾液分泌は自律神経である交感神経と副交感神経の二重支配を受けており、大唾液腺では顎下腺における sIgA 放出が多いことから、本研究では、ラットから得た遊離顎下腺細胞を用いて、 β アドレナリン受容体刺激と細胞内に蓄積された sIgA の放出との関係に焦点を当て、sIgA の自律神経による放出調節機構について検討した。

【材料・方法】 ラット (Sprague-Dawley、オス、6 週齢) から顎下腺を摘出し、コラゲナーゼおよびヒアルロニダーゼ処理により、遊離顎下腺細胞を得た。Krebs-Ringer-Bicarbonate (KRB) 溶液に懸濁した遊離顎下腺細胞に対し、 β 受容体作動薬を中心に自律神経作動薬を用いて刺激し、また β 遮断薬の効果について調査した。遊離顎下腺細胞から KRB 溶液中に放出された sIgA について ELISA 法により濃度を測定した。

【結果・考察】 非選択的 β 受容体作動薬イソプロテレノールおよび β_2 受容体作動薬フェノテロールによる刺激により、sIgA 放出が有意に増加した。イソプロテレノール刺激による sIgA 分泌は時間依存性、用量依存性を示し、 β 遮断薬プロプラノロールによりイソプロテレノール刺激後の sIgA 放出を完全に抑制した。

【結論】 β 受容体刺激は、顎下腺細胞内に蓄積された sIgA を即時的に多く放出することから、自律神経調節が粘膜免疫に大きく関与することが示唆された。

[奨励賞受賞演題]**一般（基礎）10****ChIP-seq を用いた胎生期マウス顎下腺組織における Foxc1 による発現制御遺伝子の網羅的解析**

A comprehensive analysis of ChIP-seq-based Foxc1 target genes in mouse embryonic submandibular gland

○行森 茜¹⁾・田中準一¹⁾・北條宏徳²⁾・大庭伸介³⁾・安原理佳¹⁾・鯨岡聡子¹⁾・石田尚子¹⁾・大沼慎太郎¹⁾・美島健二¹⁾

(¹⁾ 昭和大学歯学部口腔病態診断科学講座口腔病理学部門, ²⁾ 東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター臨床医工学部門, ³⁾ 大阪大学大学院歯学研究科口腔分化発育情報学講座口腔解剖学第一教室)

【目的】 Sox9 と Foxc1 はマウス唾液腺発生初期に唾液腺原基特異的に高い発現を示し、かつ、マウス ES 細胞由来口腔粘膜に過剰発現させることで唾液腺オルガノイドを誘導可能であることから、当該因子が唾液腺の発生において重要な転写因子であると考えられている。Sox9 に関してはコンディショナルノックアウトマウスを用いた解析で唾液腺の形成不全が報告されており、発生過程の唾液腺における役割についても明らかとなりつつある一方で、Foxc1 に関してはどのようなメカニズムを介して唾液腺の発生を制御しているかは十分解析されていない。本演題は Foxc1 ChIP-seq を用いて、Foxc1 の発現制御遺伝子や作動様式を明らかにすることを目的とした。

【材料・方法】 胎生 16 日マウス顎下腺組織に対し Foxc1 ChIP-seq を行い、Foxc1 の結合部位や推定標的遺伝子を網羅的に解析した。さらに、胎生 16 日マウス顎下腺の RNA-seq データや、唾液腺発生に関する総説を参考にし、推定標的遺伝子のうち唾液腺発生に関連する遺伝子の候補を推測した。

【結果・考察】 Foxc1 ChIP-seq にて 60906 個のピークが検出され、14950 種の推定標的遺伝子の中には唾液腺発生への関与が報告されている複数の遺伝子が含まれていた。Gene ontology 解析により、Foxc1 結合領域群は唾液腺の形態形成に関わる遺伝子群において高い関連を示した。モチーフ解析では、エンリッチされたモチーフは 1 種類のみだった。モチーフ前半は Foxc1 のコンセンサス結合モチーフへの結合が確認される一方、モチーフ後半はデポジットデータによりばらつきがあり、臓器や時期によって Foxc1 が異なるタンパクと複合体を形成し標的遺伝子発現を制御している可能性が示された。

【結論】 Foxc1 が唾液腺発生に関与する複数の遺伝子発現を制御している可能性が示された。また、その際には Foxc1 は他のタンパクと複合体を形成している可能性が推測された。今後唾液腺発生における Foxc1 の発現制御遺伝子および作動様式についてさらに詳細な解析を進める予定である。

一般（基礎）11

プロカタペシン B を指標にしたラット耳下腺新規生成顆粒の分泌能の検討

Secretory potential of newly-formed secretory granules in rat parotid acinar cells by pro-cathepsin B

○加藤 治・横山 愛・吉垣純子
（日本大学松戸歯学部生理学講座）

【目的】 耳下腺腺房細胞の分泌顆粒はゴルジ体で生成後、膜リモデリングを経て成熟顆粒となる。ラット腹腔にイソプロテレノール (Iso) を投与すると、2 時間後に分泌顆粒は細胞内から枯渇し、投与 5 時間後から新規生成顆粒が観察される。8 時間後には分泌顆粒は増大し、顆粒膜に VAMP2 が集積してくる。VAMP2 は開口放出に関わることから、顆粒成熟は分泌能の獲得のためと考えられるが詳細は不明である。プロカタペシン B はリソソーム分解酵素であるカタペシン B の前駆体である。耳下腺腺房細胞では一部のプロカタペシン B は生成後、ゴルジ体から分泌顆粒を経てリソソームへ輸送されることが知られている。我々はリソソーム輸送シグナルであるマンノース-6 リン酸が付加されていないプロカタペシン B が分泌顆粒に局在すると仮定し、プロカタペシン B を指標に新規生成顆粒の分泌能について検討した。

【材料・方法】 Iso 投与 (5mg/kg) し、5 時間後のラットから耳下腺を摘出し、腺房細胞を調製した。1 μ M Iso で 10min の刺激後、細胞懸濁液上清を回収し、カタペシン B とプロカタペシン B の両者を認識する抗カタペシン B 抗体で検出した。糖鎖修飾されたタンパク質はレクチンであるコンカナバリン A で回収し、抗カタペシン B 抗体で検出した。分泌顆粒は Percoll 遠心法により精製した。

【結果・考察】 耳下腺腺房細胞の Lysate ではプロカタペシン B よりも成熟カタペシン B が強く検出されたが、精製した新規生成顆粒からはプロカタペシン B がカタペシン B よりも強く検出された。Iso の腹腔内投与 5 時間により新規生成顆粒を誘導した腺房細胞では、刺激依存的に上清中にプロカタペシン B が検出された。コンカナバリン A で回収した上清中ではプロカタペシン B は検出されたが、刺激依存性は認められなかった。一方、Iso 投与 2 時間後では腺房細胞に分泌顆粒は観察されず、刺激依存性も認められなかった。

【結論】 刺激依存的なプロカタペシン B は新規生成顆粒の開口放出によるものと考えられる。このことから耳下腺腺房細胞の成熟過程において、新規生成顆粒は膜リモデリング前にすでに分泌能を獲得していることが示唆された。

一般（基礎）12

マウス唾液分泌評価に供するピロカルピン皮下投与の用量に応じた中枢応答性

Subcutaneous pilocarpine administration for evaluating salivary secretion induced dose-dependent responses in the central nervous system.

○大野雄太¹・佐藤慶太郎²・長瀬春奈¹・佐藤 元²・溝口尚子³・野崎一徳⁴・村本和世³・安達一典²・柏保正典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, ³ 明海大学歯学部形態機能成育学講座生理学分野, ⁴ 大阪大学歯学部附属病院医療情報室)

【目的】 ムスカリン受容体作動薬ピロカルピンの末梢投与は、外分泌腺機能の検討に広く用いられている。そのピロカルピン用量は、0.5~5.0mg/kg で実施されることが多く、その作用は末梢性と捉えられてきた。しかし、ピロカルピンは血液脳関門を通過することから、中枢神経ムスカリン受容体も同時に刺激を受けている可能性は高い。そして、ラット中枢神経（線条体）へのムスカリン受容体作動薬カルバコールの脳内直接投与が唾液分泌を促進するとの報告（Kikuchi et al., *Eur J Pharmacol.*, 1992）は、末梢投与薬による唾液分泌への中枢作用の関与を強く示唆している。一方、高用量（100mg/kg~）ピロカルピンは、てんかんモデルの作成に用いられ、けいれんに付随して中枢神経（皮質）の過剰活動を引き起こす。そこで本研究では、ピロカルピンの皮下投与量と、末梢作用（唾液・涙液分泌量）および中枢作用（皮質神経活動）との相関をマウスで検討した。

【材料・方法】 全身麻酔下 40 週齢雄性マウスに、0.5 (low-dose)、4.5 (middle-dose)、100 (high-dose) mg/kg のピロカルピンを溶媒（PBS）に溶解して皮下投与した。口腔内に分泌された唾液はペーパーポイントで回収し、その重量を唾液分泌量として測定した。また、目尻に留置したフェノールレッド糸に浸漬した涙液を浸漬距離で涙液量として測定した。頭頂部の頭蓋骨を開窓し、大脳皮質一次体性感覚野第 II/III 層へガラス電極を刺入し、薬液投与前後の細胞外電位を記録・解析し、皮質神経活動を評価した。

【結果・考察】 ピロカルピンは用量依存的に唾液分泌量および涙液分泌量を増加させた。Low-dose の投与では、PBS 投与と比較して、細胞外電位の著明な変化は観察されなかった。一方、middle- および high-dose の投与では、細胞外電位の振幅が増大し、てんかん様の皮質神経活動が観察された。また、middle-dose に比べ high-dose 投与では、皮質神経活動のうち γ 波の周波数パワーが増大した。これらから、皮下投与されたピロカルピンの用量に応じた中枢への移行が示唆された。

【結論】 マウスの唾液分泌評価にピロカルピンを用いる際は、供する用量によって末梢の応答に加えて、中枢の応答により唾液分泌が引き起こされる可能性がある。

一般（基礎）13

ピロカルピンとベタネコール刺激によるシグナル伝達経路についての検討

The examination of signaling pathway following the stimulation with pilocarpine or bethanechol

○坂詰博仁¹⁾・竹澤晴香²⁾・佐藤律子^{2,3)}・板垣壮侑⁴⁾・吉田織恵⁵⁾・根津顕弘⁶⁾・谷村明彦⁶⁾・田中 彰^{1,7)}・森田貴雄^{2,4)}

(¹⁾ 日本歯科大学大学院新潟生命歯学研究科顎口腔関連治療学, (²⁾ 日本歯科大学新潟生命歯学部生化学講座, (³⁾ 日本歯科大学新潟短期大学歯科衛生学科, (⁴⁾ 日本歯科大学大学院新潟生命歯学研究科唾液唾液腺機能学, (⁵⁾ 日本歯科大学大学院新潟生命歯学研究科小児口腔行動科学, (⁶⁾ 北海道医療大学歯学部口腔生物学系薬理学分野, (⁷⁾ 日本歯科大学新潟生命歯学部口腔外科学講座)

【目的】 ムスカリン受容体アゴニストのピロカルピンはシェーグレン症候群などの口腔乾燥症に対する唾液分泌促進薬として使われており、継続的投与による唾液分泌の漸次的亢進を認めるが、その分子メカニズムは明らかになっていない。我々は以前、本学術大会でラットへのピロカルピンの2回投与による唾液分泌量の増加を報告した。同じムスカリン受容体アゴニストのベタネコールをラットに同様に投与したところ、唾液分泌量の変化においてピロカルピンとは異なる結果が得られたことから、本研究ではこれらの細胞内シグナルに違いがあるかを検討した。

【材料・方法】 ラット（9週齢）に対しピロカルピン（Pilo）またはベタネコール（Betha）1mg/kgを腹腔内投与し、全唾液分泌量を測定した。さらにその1週間後に同ラット（10週齢）に同濃度のPiloまたはBethaを腹腔内投与し、唾液分泌量を1週間前と比較した。また、ヒト唾液腺由来細胞（HSY）を無血清培地でPiloまたはBethaで刺激後、ERK1/2 Rabbit mAbおよびPhospho-ERK1/2 Rabbit mAb（Cell Signaling TECHNOLOGY）を用いてウェスタンブロットを行った。さらに、HSYにおいて、3種類の阻害剤を用いてPilo、Betha刺激によるCtgf発現量変化の定量的解析をリアルタイムPCRを用いて行った。

【結果・考察】 ラットへのPiloの2回投与では唾液分泌量の増加を認め、Betha投与では増加を認めなかった。HSYのウェスタンブロットではPilo、Betha共にMAPKであるERK1/2のリン酸化の亢進がみられた。リアルタイムPCR解析の結果、PiloおよびBetha投与により顎下腺におけるCtgf遺伝子発現の亢進が見られ、この亢進はMEK inhibitor, p38 MAPK inhibitorにより有意に抑制された。PKC inhibitorはBetha刺激のCtgf遺伝子発現の亢進を有意に抑制した。

【結論】 Pilo、Betha刺激によるCtgfの遺伝子発現変化は、MEK、p38 MAPKのリン酸化経路が関与していると考えられる。今後はCtgfの機能を調べるとともに、その他の検討中のシグナル経路、指標となる遺伝子の候補を含めてムスカリン受容体を介した遺伝子発現・シグナル伝達と唾液分泌との関係に関して追究していく。

一般（臨床）1

副咽頭腔に進展したガマ腫に対する OK-432 局所注入療法

OK-432 treatment of ranula extending to the parapharyngeal space

○太田伸男・鈴木貴博

（東北医科薬科大学耳鼻咽喉科）

【目的】 ガマ腫は、唾液腺疾患のなかでも日常診療において比較的遭遇する頻度の高い疾患である。臨床所見より、1) 口腔底粘膜下に青みがかったのう胞状腫瘍が認められる舌下型と2) 口腔底にのう胞と顎下三角部に軟性の腫脹を認める舌下・顎下型、3) 顎下三角部のみに軟性、びまん性の腫脹を認める顎下型に分けられ、舌下腺導管が何らかの原因によって損傷、破綻し、唾液が舌下腺から漏出することによって生じ、組織学的にはのう胞壁に上皮細胞を欠く偽のう胞と考えられている。しかし、ガマ腫が副咽頭間隙まで進展することは比較的少ない。

【材料・方法】 われわれは副咽頭間隙に進展したガマ腫症6例に対しOK-432局所注入療法を施行した。

【結果・考察】 OK-432（ピシバニール）はA群溶連菌Su株をペニシリンで不活化した製剤で、癌の免疫療法剤として開発されたものである。本剤を副咽頭腔に進展したガマ腫に曲注入したところ著明な縮小効果が認められた。この機序として局所に強い炎症が、インターフェロン γ 、TNFなどの種々の炎症性サイトカインを誘導することにより免疫増強作用を現すと考えられた。

【結論】 副咽頭間隙に進展したガマ腫に対してもOK-432局所注入療法は有効である可能性が示唆された。

一般（臨床）2

唾液腺に生じたと考えられた孤立性線維性腫瘍の2例

Two cases of solitary fibrous tumor occurring in the salivary gland

○鈴木健介¹⁾・野田百合²⁾・阪上智史¹⁾・八木正夫¹⁾・草深公秀³⁾・岩井 大¹⁾

(¹⁾ 関西医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座, ²⁾ 同 病理学講座, ³⁾ 静岡県立総合病院病理学部)

【目的】 孤立性線維性腫瘍 (Solitary fibrous tumor: 以下 SFT) は間葉系幹細胞由来と推定される軟部腫瘍であり、頭頸部領域には約6%に生じるとされるが、唾液腺での発生は非常にまれである。今回、我々は唾液腺に発生したSFTの2症例を経験したので報告する。

【症例】 症例1: 70歳代男性。10年前から右耳下部の無痛性腫瘍を主訴に当科を紹介され受診した。右耳下部に約3cm大の弾性硬の腫瘍あり、頸部超音波検査では右耳下腺に境界明瞭で内部やや不均一な低エコー腫瘍を認め、MRIでは同部にT1強調像で低信号、T2強調像で高信号の腫瘍を認めた。右耳下腺腫瘍の診断にて右耳下腺浅葉部分切除術を施行した。症例2: 60歳代男性。1か月前からの右頬部腫脹を主訴に当科を紹介され受診した。右頬部に弾性硬の腫瘍を認め、穿刺吸引細胞診では筋上皮細胞由来の腫瘍が疑われたが非上皮性腫瘍の可能性も疑われる所見であった。MRIでは右上顎骨、咬筋に接し右頬粘膜下から頬部皮下を占拠する約4cm大の腫瘍を認め、T1強調像で淡い高信号、T2強調像で不均一な高信号を示した。発生部位と細胞診の所見から頬部小唾液腺由来の腫瘍を疑い、経口腔的に腫瘍摘出術をおこなった。

【結果・考察】 2症例の病理組織学的所見と経過を示す。症例1: 肉眼的には境界明瞭な灰白色充実性腫瘍で、組織学的には広範に硝子化を伴い、星芒状や紡錘形細胞が粘液様基質を伴って増殖していた。免疫組織化学的には上皮性マーカーの発現は明らかではなく、S-100陰性、CD34陽性、ビメンチン陽性でSFTが最も疑われるとの診断となった。術後6年で他病死されたが腫瘍の再発は認めなかった。症例2: 肉眼的には淡黄白色充実性の腫瘍で、組織学的には杆状あるいはやや不整形の核と弱好酸性紡錘形細胞質を有する細胞が密に増殖していた。免疫組織化学的には上皮性マーカー陰性、S-100陰性、CD34、CD99、Bcl-2、STAT-6はいずれも陽性でSFTと診断された。血管侵襲像を認め、断端一部陽性であったため追加切除をおこなったが残存腫瘍は確認されなかった。現在術後1年6カ月で再発は認めていない。

【結論】 SFTは組織学的に幅広い特徴を示すため、鑑別診断が多岐にわたりしばしば診断に難渋する。完全切除後の再発は稀であるが、10-15%が悪性であり再発・転移をきたすため、長期間の経過観察をおこなうことが重要である。

一般（臨床）3

唾液腺細胞診ミラノシステムにおける良悪性不明な唾液腺腫瘍（SUMP）の亜型分類に対する多施設共同研究の紹介

Introduction of Multi-institutional Validation of a Modified Scheme for Subcategorizing Salivary Gland Neoplasm of Uncertain Malignant Potential (SUMP)

○樋口佳代子

（沖縄協同病院病理診断科）

【背景】 唾液腺細胞診ミラノシステムにおける良悪性不明な唾液腺腫瘍（Salivary Gland Neoplasm of Uncertain Malignant Potential—以下 SUMP）カテゴリーには細胞診では組織型推定が困難な種々の腫瘍が含まれる。今回、国際的な多施設共同研究により SUMP カテゴリーの亜型分類を検証した結果を紹介する。

【方法】 5か国より参加した10施設において、唾液腺細針吸引（FNA）症例をミラノシステムに基づいて再分類し、細胞診で SUMP と診断され最終組織型が判明している症例について、さらに以下のように亜分類した：basaloid SUMP（B1：非線維性マトリックスがない/少ない、B2：非線維性/混合型マトリックスがある）、oncocytic/oncocytoid SUMP（O1：粘液性背景あり、O2：粘液性背景なし）、SUMP not otherwise specified（NOS）。

【結果】 全唾液腺 FNA 9938 例のうち計 742 例（7.5%）が SUMP に分類され、うち 525 例（70.8%）で組織型が判明しており、329 例（62.7%）で細胞診標本の再評価が可能であった。SUMP 全体の悪性のリスク（ROM）は 40.4%であった。156 例（47.4%）が basaloid SUMP に分類され、ROM は 36.5%、101 例（30.7%）が oncocytic/oncocytoid SUMP で ROM は 52.5%、72 例（21.9%）が SUMP NOS で ROM は 31.9%であった。Oncocytic/oncocytoid SUMP の ROM は basaloid SUMP（ $p=0.0142$ ）および SUMP NOS（ $p=0.0084$ ）に比べて有意に高かった。B1 と B2（36.7% 対 36.4%、 $p=1.0000$ ）、O1 と O2（65.2% 対 48.7%、 $p=0.2349$ ）では ROM に有意差を認めなかった。

【結論】 oncocytic/oncocytoid SUMP の ROM は 52.5%であり、basaloid SUMP（36.5%、 $p=0.0142$ ）および SUMP NOS（31.9%、 $p=0.0084$ ）より有意に高く、また ROM には細胞外基質または粘液性物質の有無による有意差はなかった。

一般（臨床）5

唾液腺多型腺癌の臨床病理学的・遺伝学的検討：多施設共同研究

The clinicopathological and genetic analysis of salivary polymorphous adenocarcinomas:
A multi-center study case series

○宮部 悟¹⁾・福村元洋¹⁾・石橋謙一郎²⁾・中黒匡人³⁾・長尾俊孝⁴⁾・浦野 誠⁵⁾・谷川真希⁴⁾・平井秀明⁴⁾・菊池建太郎⁶⁾・矢田直美⁷⁾・杉田好彦⁸⁾・山元英崇⁹⁾・大内知之¹⁰⁾・草深公秀¹¹⁾・小川郁子¹²⁾・多田雄一郎¹³⁾・高田 隆¹⁴⁾・森永正二郎¹⁵⁾・前田初彦⁸⁾・長尾徹¹⁾

(¹⁾ 愛知学院大学歯学部顎顔面外科学講座, (²⁾ 名古屋市立大学大学院医学研究科生体機能・構造医学専攻感覚器・形成医学講座口腔外科学分野, (³⁾ 名古屋大学医学部附属病院病理部, (⁴⁾ 東京医科大学人体病理学分野, (⁵⁾ 藤田医科大学ばんだね病院病理診断科, (⁶⁾ 明海大学病態診断治療学講座病理学分野, (⁷⁾ 九州歯科大学口腔病態病理学, (⁸⁾ 愛知学院大学歯学部口腔病理学・歯科法医学講座, (⁹⁾ 九州大学病理診断科・病理部, (¹⁰⁾ 恵佑会札幌病院病理診断科, (¹¹⁾ 静岡県立総合病院病理学部, (¹²⁾ 広島大学病院口腔検査センター, (¹³⁾ 国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター, (¹⁴⁾ 周南公立大学, (¹⁵⁾ 日野市立病院病理診断科)

【目的】 多型腺癌 (Polymorphous adenocarcinoma: PAC) は、小唾液腺に好発する唾液腺癌の一つである。本腫瘍は通常では低悪性度に相当し、特有な遺伝子異常 (PRKD1 E710D と PRKD1/2/3、ARID1A、DDX3X 遺伝子再構成) を有することが知られている。欧米諸国では PAC の発生頻度は高く、一般的な腫瘍であるが、本邦では極めて稀である。今回我々は多施設で症例を集積し、本邦における PAC の臨床病理学的特徴と遺伝子異常について検討した。

【材料・方法】 全国 12 施設より収集した 36 例の PAC 症例を対象とした。また PAC 類似唾液腺腫瘍 (腺様嚢胞癌・多形腺腫由来癌など) 26 症例についても PAC 関連遺伝子異常の有無を精査した。PAC 関連遺伝子異常の解析には FISH 法および SNaPshot 法を用いた。さらに、臨床病理学的因子や遺伝子異常と無病生存期間 (DFS) を指標とした予後との関連も調べた。

【結果・考察】 全 PAC36 例の全生存期間 (10 年) は 92.9% で、局所再発と頸部リンパ節転移率は共に 23.3% だった。PAC 関連遺伝子異常を 20 例 (55.6%) で認めた。その内訳としては、PRKD1 E710D は 4 例、PRKD1/2/3、ARID1A、および DDX3X 遺伝子再構成は 17 例で認めた。単変量解析で ARID1A 分離は DFS の有意な低下を認め (P=0.018)、多変量解析で独立危険因子であった (P=0.004)。PAC 類似唾液腺腫瘍にこれらの遺伝子異常は認めなかった。

【結論】 本邦における PAC の臨床病理学的特徴と PAC 関連遺伝子再構成率は欧米におけるものと同様であり、本研究により PAC 関連遺伝子異常の臨床病理組織学的診断と予後における重要性が示唆された。

一般（臨床）6

唾液腺明細胞癌のゲノム解析

～High-grade transformationと新規*EWSR1-LARP4*融合遺伝子の同定～

Genomic analysis of hyalinized clear cell carcinoma: High-grade transformation and novel *EWSR1-LARP4* fusion gene.

○小林謙也¹⁾・河津正人²⁾・齊藤祐毅¹⁾・吉本世一³⁾・森 泰昌⁴⁾

(¹⁾ 東京大学耳鼻咽喉科頭頸部外科, (²⁾ 千葉県がんセンター研究所細胞治療開発研究部, (³⁾ 国立がん研究センター中央病頭頸部外科, (⁴⁾ 国立がん研究センター中央病院病理診断科)

【序論】明細胞癌は *EWSR1-ATF1* 融合をドライバーとする小唾液腺由来の稀な低悪性度腫瘍である。病理学的には、透明な細胞質を有する腫瘍細胞が単細胞性に増殖し、扁平上皮に分化し、筋上皮への分化は生じないため、免疫染色では p63・40 陽性、S100・ α SMA 陰性となる。予後良好な疾患で、緩徐な経過をとることが多い。本研究では、『High-grade transformation』と『*EWSR1* の新規パートナー遺伝子』を生じた非典型的な2症例を含む5例の明細胞癌を病理組織学的、及びゲノム学的に詳細に解析した。

【方法】非典型的な2症例を含む明細胞癌5例の原発巣及び再発巣を Whole-exome sequence, RNA sequence, Sanger sequencing, FISH にて詳細に経時的に解析し、ゲノム変化が病理組織、臨床予後に及ぼす影響を検討した。

【結果】5例全例で *EWSR1* 遺伝子が関与する融合遺伝子が検出された。High-grade transformation 症例を含む4例は既知の *EWSR1-ATF1* 融合遺伝子を有していたが、残り1例は新規の *EWSR1-LARP4* 融合遺伝子を有していた。この *EWSR1-LARP4* 融合 CCC は、SOX10 陽性の免疫表現型を示し、*EWSR1-ATF1* 融合 CCC とは若干異なる分化を示した。Whole-exome sequence に基づくコピー数解析の結果、High-grade transformation 症例では、『whole-genome doubling』を認め、さらに、*CDKN2A*、*CDKN2B*、*PTEN* の focal deletion を生じていた。

【結論】明細胞癌5例のゲノム解析を施行した。*EWSR1* の新規パートナー遺伝子 *LARP4* を同定した。High-grade transformation 症例では『whole-genome doubling』とその後のゲノム異常が生じていた。

[奨励賞受賞演題]**一般（臨床）7****オルガノイド培養技術と Patient-derived xenograft モデルを用いた唾液腺癌モデル作製**

Experimental model of salivary gland cancer using organoid culture and patient-derived patient-derived xenografting

○佐野大佑・相澤圭洋・青山 準・野島雄介・高田顕太郎・高橋秀聡・折館伸彦
（横浜市立大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

【目的】 唾液腺癌は多彩な組織像を有し、術前診断が困難な希少癌である。融合遺伝子など特徴的な遺伝子変異が組織型によっては存在するが、今まで細胞株樹立が困難であったことから基礎研究が大きく立ち遅れており、その生物学的特徴は十分に解明されていない。我々は従来の二次元培養に比べてより生体内組織に近い環境を反映することが可能となると近年報告されているオルガノイド培養技術と腫瘍内の不均一性が保たれるとされる Patient-derived xenograft (PDX) モデルを用いて唾液腺癌のモデル作製を試みた。

【方法】 唾液腺癌患者の外科切除にて摘出した検体を用いて PDX および患者由来オルガノイド (PDO) を作製した。また、樹立した唾液腺癌 PDX 検体から PDX-derived organoid (PDXO) を作製した。in vivo での腫瘍形成能は唾液腺癌 PDO あるいは PDXO の同所性移植により評価した。作製した各モデルの組織学的特徴は免疫組織化学的分析によりオリジナル腫瘍のものと比較した。遺伝的特徴は RNA-seq により解析した。

【結果】 41 人の唾液腺癌患者検体から上記モデル作製を試み、唾液腺腺様嚢胞癌による PDX モデル/PDXO 短期培養、唾液腺導管癌による PDX モデル/PDO/PDXO、粘表皮癌による PDX モデル/PDO/PDXO、筋上皮癌による PDX モデルの樹立に成功した。各モデルはオリジナルの組織学的特徴を再現していることを確認した。また転写プロファイル、遺伝子変異、融合遺伝子の存在など、遺伝的特徴も保持していた。

【結論】 複数の組織型の唾液腺癌 PDO、PDX、PDXO の作製が可能であり、オリジナルの組織学および遺伝学的特徴が再現されていた。このように、我々の SGC の実験モデルは、新規治療薬の開発やこれらの悪性腫瘍の分子生物学的研究のための強力なリソースとなり得る。このオルガノイド培養と PDX モデルを用いたアプローチは、唾液腺癌のように希少癌であるが故、また適切な前臨床試験モデルが存在しなかった故に今まで企業による新規治療薬開発が行われてこなかった悪性腫瘍の個別化治療開発に有用と考える。

一般（臨床）8

唾液腺導管癌における自律神経（交感神経・副交感神経）の臨床・分子病理学的意義

The clinicopathological role of autonomic nerves in salivary duct carcinoma

○梶原真奈美¹⁾・高橋秀聡²⁾・川北大介³⁾・平井秀明¹⁾・内海由貴¹⁾・浦野 誠⁴⁾・中黒匡人⁵⁾・佐藤由紀子⁶⁾・塚原清彰⁷⁾・加納里志⁸⁾・大上研二⁹⁾・小澤宏之¹⁰⁾・富樫孝文¹¹⁾・岡田拓朗¹²⁾・SDC 多施設共同研究会・多田雄一郎¹³⁾・長尾俊孝¹⁾

(¹⁾ 東京医科大学人体病理学分野, (²⁾ 横浜市立大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科, (³⁾ 名古屋市立大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科, (⁴⁾ 藤田医科大学ばんだね病院病理診断科, (⁵⁾ 名古屋大学病院病理部, (⁶⁾ がん研有明病院病理部, (⁷⁾ 東京医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科, (⁸⁾ 北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学, (⁹⁾ 東海大学医学部耳鼻咽喉科頭頸部腫瘍センター, (¹⁰⁾ 慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科, (¹¹⁾ 新潟県立がんセンター新潟病院頭頸部外科, (¹²⁾ 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, (¹³⁾ 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 (salivary duct carcinoma: SDC) は、高齢者の耳下腺に好発する悪性度の高い希少癌であり、効果的な薬物療法の開発・確立が求められている。近年、様々な癌腫の癌微小環境において、自律神経（交感神経・副交感神経）が腫瘍の進展や予後に強く関係することが明らかになってきているが、SDC についての報告は未だない。本研究では、SDC における癌組織内の自律神経と臨床・分子病理学的所見との関連性を検証することで、自律神経や神経伝達物質等を標的とした新たな治療法の可能性を探る。

【材料・方法】 全国7施設の共同研究により集積されたSDC症例のうち、根治手術を施行した129例の病理組織標本と臨床情報を研究対象とした。まず、HE染色標本とS100蛋白免疫組織化学染色標本を用いて癌組織内の末梢神経を確認した。次に、交感神経系マーカーである tyrosine hydroxylase (TH) および副交感神経系マーカーである vesicular acetylcholine transporter (VACHT) に対する免疫組織化学染色を行い、癌組織内の自律神経を同定した。また、腫瘍における神経成長に関わる因子の発現 (nerve growth factor [交感神経]、brain-derived neurotrophic factor [副交感神経]) を免疫組織化学的に調べ、それらの陽性率および陽性強度をスコアリングした。さらに、上記の検討結果と臨床病理学的事項等との関連性を統計学的に解析した。

【結果・考察】 癌組織内に末梢神経が確認できた94例のうち、92例で自律神経が認められた。それらの症例のうち、66例では交感神経・副交感神経が共にみられ、副交感神経のみが存在していた症例は26例であった。交感神経のみが存在した症例はなかった。交感神経・副交感神経が共に存在した66例のうち59例で、同一神経におけるTHとVACHTの陽性像が確認された。癌組織内の自律神経の存在はリンパ管・静脈・神経侵襲やde novo発生、cT分類、リンパ節転移等の臨床病理学的事項と相関があり、また単変量および多変量解析にて予後不良因子であることが示された。さらに、副交感神経のみが存在した症例よりも、交感神経・副交感神経が共に存在した症例でより予後が悪かった。神経成長因子と自律神

経との相関は認められなかった。

【結論】 SDC において、自律神経の存在は癌の進展度や予後に影響していることが示された。癌組織が自律神経を誘導することによって、より癌の進展に有利な微小環境が形成されている可能性がある。

一般（臨床）9

ラブドイド様唾液腺導管癌：新しい疾患概念の提唱とその予後

Salivary duct carcinoma with rhabdoid feature: establishment of a new entity and its outcome

○草深公秀¹⁾・中谷英仁²⁾・山田英孝³⁾・石野佳子³⁾・馬場 聡⁴⁾・新井義文⁵⁾・山根木康嗣⁶⁾・大内知之⁷⁾・立花由梨⁸⁾・福岡順也⁸⁾・浜田芽衣⁹⁾・安田政実⁹⁾・梶村春彦³⁾・鈴木誠¹⁾

(¹⁾ 静岡県立総合病院病理学部, (²⁾ 静岡社会健康医学大学院大学社会健康医学研究科, (³⁾ 浜松医科大学腫瘍病理学講座, (⁴⁾ 浜松医科大学附属病院病理診断科, (⁵⁾ 豊橋市民病院病理診断科, (⁶⁾ 兵庫医科大学病理学講座, (⁷⁾ 恵佑会札幌病院病理診断科, (⁸⁾ 長崎大学情報病理学講座, (⁹⁾ 埼玉医科大学国際医療センター病理診断科)

【目的】唾液腺導管癌（SDC）は比較的遭遇する唾液腺悪性腫瘍であり、数種類の亜型が知られている。我々はSDCの中で、ラブドイド様細胞が出現する亜型を抽出し、SDC with rhabdoid feature（SDCRF）と名付けた。その病理診断のポイントと臨床病理学的事項について検討したので、報告する。

【材料・方法】研究協力施設23施設より274例のSDCを収集し、その中からラブドイド様形態（RF）を示す症例をSDCRFとして抽出した。GCDFP-15, AR, HER2, E-cadherin, β -catenin, SMARCB1, SMARCA4などについて免疫染色を施行した。また12例については*CDHI* 遺伝子の異常をPCR法を用いた直接シーケンス法で解析した。

【結果・考察】20例（7.4%）のSDCRFが抽出された。年齢中央値は67歳（36～84歳）で、男女比は4:1。15例が耳下腺、4例が顎下腺であったde novo癌は8例、多形腺腫由来癌（CXPA）は10例で、被膜内型（IC）が2例、広範浸潤型が8例であった。病理組織学的には、RF、即ち大型、類円形、好酸性の胞体を有し、偏在核を示す異型細胞が緩い結合で、びまん性に浸潤していた。CXPA-ICでは筋上皮細胞の内面にRFを示す異型腺上皮が増殖していた。免疫染色では、pan-CK, AR, GCDFP-15は陽性で、vimentinは陰性。SMARCB1やSMARCA4はintact。E-cadherinは13例が発現消失、4例が細胞質に異常局在、3例が細胞膜に発現していた。 β -cateninも11例が発現消失していた。なおHER2の発現は9例で認められた。*CDHI* 遺伝子の検索した12例の内、7例で点突然変異を示し、1例で挿入を認めた。進行癌（Stage IIIとStage IV）で、SDCRF（9例）と通常のSDC（125例）と比較すると、全生存率はSDCRFの方が有意に悪く、また遠隔転移再発による生存率もSDCRFの方が有意に悪かった。

【結論】SDCRFは真のラブドイド細胞ではないが、類似した形態を示す。その形態形成には*CDHI* 遺伝子の異常が関係しているものと考えられた。またSDCRFは通常のSDCよりも予後不良であるので、正確な病理診断が求められる。

一般（臨床）10

唾液腺導管癌の癌免疫微小環境の臨床病理学的特徴とその予後に関する検討

Prognostic value and clinicopathological roles of tumor immune microenvironment in salivary duct carcinoma

○平井秀明¹⁾・川北大介²⁾・梶原真奈美¹⁾・内海由貴¹⁾・浦野 誠³⁾・中黒匡人⁴⁾・佐藤由紀子⁵⁾・塚原清彰⁶⁾・加納里志⁷⁾・大上研二⁸⁾・小澤宏之⁹⁾・富樫孝文¹⁰⁾・岡田拓朗¹¹⁾・山崎一人¹²⁾・SDC 多施設共同研究会・多田雄一郎¹³⁾・長尾俊孝¹⁾

(¹⁾ 東京医科大学人体病理学分野, (²⁾ 名古屋市立大学大学院医学研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科, (³⁾ 藤田医科大学ばんだね病院病理診断科, (⁴⁾ 名古屋大学病院病理部, (⁵⁾ がん研有明病院病理部, (⁶⁾ 東京医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科, (⁷⁾ 北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学, (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⁾ 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, (¹²⁾ 帝京大学ちば総合医療センター病理部, (¹³⁾ 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）は稀な高悪性度癌であり、その標準的薬物療法は確立されていない。近年、PD1、PD-L1、CTLA4、LAG3などの免疫チェックポイント分子を標的とした免疫チェックポイント阻害薬（ICI）の有用性が様々な癌種で報告されている。SDCを含む唾液腺癌でも徐々にICI療法が行われているが、その治療効果予測因子は確立していない。一方、癌免疫微小環境やマイクロサテライト不安定性（MSI）は癌の発生・進展に関与しているとされ、ICIの治療効果との関連性も指摘されている。しかし、SDCの癌免疫微小環境やMSIの十分な検討は行われていない。本研究では、SDCにおける癌免疫微小環境およびMSIと、予後を含む臨床病理学的因子との相関を解析した。

【材料・方法】 全国多施設共同研究で集積された175例のSDCを対象とした。まずHE標本で、間質に占める単核球の面積の割合を評価し、腫瘍組織浸潤リンパ球（TILs）を算出し、低値群と高値群に分けた。次に免疫染色でPD1、PD-L1、CTLA4、CD8、FOXP3、LAG3の発現を解析し、これらも低値群と高値群に分けた。PD1、CTLA4、CD8、FOXP3、LAG3については、陽性を示す免疫細胞の数を評価した。PD-L1については、陽性を示す腫瘍細胞および単核球の合計数と総腫瘍細胞数の割合であるcombined positive score（CPS）と、陽性を示す腫瘍細胞数と総腫瘍細胞数の割合であるtumor proportion scoreをそれぞれ算出した。更に、免疫組織化学的にミスマッチ修復蛋白（MLH1、MSH2、MSH6、PMS2）の発現をみると共に、抽出したDNAからMSI検査を行い、MSIの有無を評価した。

【結果・考察】 PD1、PD-L1、CTLA4、CD8、FOXP3、LAG3については、PD1とPD-L1の組み合わせ以外では、全て正の相関がみられた。PD1、CTLA4、CD8、FOXP3、LAG3の高値群は、低値群と比べて、組織学的高悪性度、転移陽性、Ki-67高標識率を示した。CTLA4、CD8、FOXP3、LAG3高値群については、予後不良の傾向が認められた。更にPD-L1のCPSの高値群は、組織学的高悪性度で、予後不良を示した。TILsについては臨床病理学的因子との相関はみられなかった。またMSIを示す症例は認められなかった。

PD1、PD-L1、CTLA4、CD8、FOXP3、LAG3陽性の細胞は相互作用を示し、SDCの増

殖と進展に寄与していることが示唆される。更に、PD-L1 (CPS)、CTLA4、CD8、FOXP3、LAG3 は、SDC の予後不良因子である可能性がある。

【結論】 本研究成果は SDC に対する ICI 療法を行う上で重要な基礎的データになり得ると考えられる。

一般（臨床）11

耳下腺原発の多形腺腫由来癌 22 例の検討

—臨床学的特徴及び予後因子にもとづいた治療戦略—

Carcinoma ex pleomorphic adenoma of Parotid Gland: Treatment strategies based on clinical features and prognostic factors

○森 昂生・山崎一樹・花澤豊行

（千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科）

【目的】 多形腺腫由来癌（CXPA）は、唾液腺悪性腫瘍の 10% を占める希少な癌で、多形腺腫被膜外への組織学的進展度が予後を左右することが知られている。しかし、組織学的進展度の術前評価は困難であり、治療方針について一定のコンセンサスは得られていない。我々は本研究において、CXPA の組織学的進展範囲を術前から予測し、適切な治療方針を立てることを目的とした。

【材料・方法】 2003 年 4 月から 2021 年 6 月の 18 年間に、当科で手術を行った耳下腺原発の CXPA 症例 22 例を対象とした。年齢中央値は 60 歳（38～87 歳）、観察期間中央値は 62.5 ヶ月（6～178 ヶ月）であった。臨床病理学的特徴を調査し、生存期間解析を行った。

【結果・考察】 耳下腺原発の CXPA 22 例のうち、5 例が被膜内型、2 例が微小浸潤型、15 例が広範浸潤型に分類された。原発巣の術式は、耳下腺全摘が 7 例、拡大全摘が 14 例、浅葉切除が 1 例で、ほぼ全例で耳下腺は全摘された。選択的頸部郭清は 10 例、全頸部郭清は 9 例に施行された。顔面神経合併切除は完全切除が 13 例、部分切除が 1 例であった。顔面神経合併切除例に対しては、全例で即時再建が行われた。12 例に術後放射線療法が施行され、平均線量は 62.5Gy であった。

被膜内型・微小浸潤型と比べて広範浸潤型では T3 \leq や N+ が多く、有意差を認めた（ $p < 0.05$ ）。一方、年齢、性別、術前の疼痛、可動性不良、顔面神経については、有意差を認めなかった。被膜内型・微小浸潤型と広範浸潤型の 5 年無病生存率はそれぞれ 100%、31.1%、5 年全生存率（OS）はそれぞれ 100%、72%であった。観察期間中に広範浸潤型の 4 例が原病により死亡した。いずれも局所あるいは頸部リンパ節に再発を認めた。腫瘍最大径 $> 40\text{mm}$ と N+ は予後不良因子であり、OS と局所頸部制御率について有意差を認めた（ $p < 0.05$ ）。術後再発・転移は、広範浸潤型の 11 例に認め、局所あるいは頸部の再発は 5 例、遠隔転移は 10 例に認めた。広範浸潤型では遠隔転移を 90% 以上に認めた。一方、被膜内・微小浸潤型では再発・死亡例は認めなかった。

【結論】 術前の advanced T stage や N+ は、CXPA において悪性度が高いことを示唆しており、広範浸潤型が疑われた。特に腫瘍最大径 $> 40\text{mm}$ 、N+ は予後不良因子であり、高い強度の局所治療が求められる。遠隔転移の制御のため、術後全身療法の開発が急がれる。

一般（臨床）12

基底細胞腺腫あるいは上皮筋上皮癌由来唾液腺導管癌

—新たな唾液腺導管癌発生の経路—

Salivary Duct Carcinoma Ex Basal Cell Adenoma or Epithelial-Myoepithelial Carcinoma: Alternative Pathway of Salivary Duct Carcinoma Formation

○安藤知美¹⁾・八木春奈¹⁾・浦野 誠²⁾・多田雄一郎³⁾・長尾俊孝⁴⁾・中黒巨人¹⁾

(¹⁾ 名古屋大学病院病理部, (²⁾ 藤田医科大学ばんだね病院病理診断科, (³⁾ 国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター, (⁴⁾ 東京医科大学人体病理学分野)

【目的】唾液腺導管癌 (Salivary duct carcinoma; SDC) の約半数は多形腺腫由来であることが知られている。一方で、これまで文献にごく少数例の基底細胞腺腫あるいは上皮筋上皮癌由来の SDC 症例が報告されている。しかし、その発生過程の遺伝学的解析は行われていない。

【材料・方法】基底細胞腺腫由来 SDC 症例 2 例および上皮筋上皮癌由来 SDC 症例 4 例を解析した。それぞれの腫瘍のうち、SDC 成分および、背景腫瘍成分である基底細胞腺腫あるいは上皮筋上皮癌成分から DNA を別々に抽出し、それぞれに対し網羅的遺伝子解析を行った。遺伝子解析は 164 遺伝子の変異、11 遺伝子の融合を対象とする New PleSSision パネルを用いた。

【結果・考察】SDC 成分は、6 例のうち 2 例は浸潤性であり、残りの 4 例は導管内増殖のみの非浸潤性であった。いずれの症例においても、SDC 成分は免疫組織化学的に AR 陽性かつ HER2 陽性を示していた。Ki-67 陽性細胞の割合は症例によりばらつきがあるものの、SDC 成分の方が背景腫瘍成分よりも高かった。遺伝子解析により、4 例において背景腫瘍成分と SDC 成分とに共通する遺伝子変異が認められた。これらの共通する遺伝子変異として、1 例の基底細胞腺腫由来 SDC には *CTNNB1* 変異が、1 例の基底細胞腺腫由来 SDC と 2 例の上皮筋上皮癌由来 SDC には *HRAS* 変異が検出された。これらの双方の成分に共通する遺伝子変異に加え、1 例の基底細胞腺腫由来 SDC では SDC 成分のみに *ERBB2* 増幅があり、また別の 1 例の基底細胞腺腫由来 SDC 症例では SDC 成分のみに *PIK3CA* 変異が認められた。

【結論】SDC の発生には、多形腺腫を介するもの、*de novo* 発生の症例に加えて、基底細胞腺腫や上皮筋上皮癌を母地とした症例が少数ながら存在する。SDC の発生には背景腫瘍の遺伝子変化に加えて *ERBB2* 増幅や *PIK3CA* 変異などの様々な遺伝子異常の関与が示唆された。

症 例 検 討

症例検討 1

Signet-ring cell の出現を伴った口蓋粘液腺癌の 1 例

A case of mucinous adenocarcinoma with signet-ring cells of the palate

○矢田直美¹⁾・小川郁子²⁾・佐藤由紀子³⁾・宮内睦美⁴⁾・長尾俊孝⁵⁾・坂口 修⁶⁾・松尾 拓¹⁾

(¹⁾九州歯科大学健康増進学講座口腔病態病理学, (²⁾広島大学病院口腔検査センター, (³⁾がん研究会がん研究所病理部, (⁴⁾広島大学歯学部顎顔面病理病態学, (⁵⁾東京医科大学人体病理学分野, (⁶⁾九州歯科大学学生体機能学講座口腔内科学)

唾液腺腫瘍では mucoepidermoid carcinoma をはじめ多くの腫瘍型に分化や化生として goblet cell 型の粘液細胞がみられるが、signet-ring cell が出現することは稀である。今回、豊富な粘液を背景に signet-ring cell を含む腺上皮性腫瘍細胞が増殖し、mucinous adenocarcinoma と診断した症例を報告する。診断の妥当性についてご検討いただきたい。【症例】20歳代、男性。2年前から口蓋に腫瘍を自覚、2か月前より増大を認めるため近医受診後、来院した。初診時、左側口蓋に10×7mm大、表面平滑で弾性硬の腫瘍を触知した。MRI 脂肪抑制像では7.5mm大の境界明瞭な腫瘍を認めた。生検では異型に乏しい腫瘍細胞が少量含まれるのみで、確定には至らず、良性あるいは低悪性唾液腺腫瘍疑いの診断のもと、腫瘍切除術が行われた。術後の全身精査でリンパ節および遠隔転移は認めていない。【切除検体の病理学的所見】断面では腫瘍は10mm大、白色調であった。組織学的には口蓋腺から粘膜上皮下結合組織に、限局性であるが被膜を欠き、一部では浸潤性に増殖する腫瘍を認めた。腫瘍は、粘液を背景に索状、叢状に増殖する好酸性胞体を有する比較的均一な小型立方形、類円形細胞に加えて、胞体が空胞状で核が偏在する細胞からなっていた。いずれも異型に乏しく、分裂像はごく少数であった。空胞を有する細胞は mucicarmine、d-PAS 陽性で signet-ring cell であり、腫瘍細胞は全体に CK7 陽性、筋上皮/基底細胞マーカー、S100、Vimentin、SOX10、NR4A3、AR は陰性であり、Ki-67 陽性率は約3%であった。以上の所見より、secretory carcinoma、secretory myoepithelial carcinoma、acinic cell carcinoma などは否定され、signet-ring cell を構成成分とする mucinous adenocarcinoma と診断した。

粘液産生を特徴とし、mucoepidermoid carcinoma などの確立した腫瘍型には含まれない唾液腺腫瘍は、adenocarcinoma, NOS としてまとめられ、組織構築や細胞形態が多様であることから異なる腫瘍型からなると考えられていた。しかし、近年、共通する遺伝子変化として *AKT1* E17K 変異が同定され、疾患概念が変化しつつある。今回の症例では、遺伝子変化を調べることはできなかったが、形態ならびに免疫形質的所見は新しく定義される mucinous adenocarcinoma に合致すると考えた。

症例検討 2

両側耳下腺に生じた atypical lymphoepithelial tumor の 1 例

A case of atypical lymphoepithelial tumor

○野田百合¹⁾・湊 宏²⁾・大江知里¹⁾・阪上智史³⁾・鈴木健介³⁾・藤澤琢郎³⁾・八木正夫³⁾・岩井 大³⁾・葛 幸治¹⁾

(¹⁾ 関西医科大学病理学講座, (²⁾ 石川県立中央病院病理診断科, (³⁾ 関西医科大学耳鼻咽喉科頭頸部外科学講座)

【はじめに】 lymphoepithelial tumor は、リンパ球性間質と上皮細胞から構成される腫瘍の総称で、唾液腺領域では、腺内リンパ節に生じるリンパ腺腫/腺癌、腺実質に生じるリンパ上皮腫/癌や腫瘍随伴リンパ球を伴う粘表皮癌などが該当する。診断には病変の主座や腺内リンパ節転移の可能性について、臨床・画像所見を併せた総合的判断が必須である。

【症例】 60 歳代、男性。左頬部の疼痛を主訴に受診。画像で両側耳下腺深部に 1-3cm 大の単発性腫瘍が指摘され、耳下腺原発腫瘍や原発不明癌の腺内リンパ節転移が疑われ、左耳下腺腫瘍摘出術が施行された。左耳下腺の腫瘍は、黄白色充実性の腫瘍であった。組織学的には、線維に被覆された腫瘍で、内部に多数の小型充実胞巣とリンパ球性間質を有していた。胞巣は非角化扁平上皮細胞からなり、核の腫大や大小不同を呈したが、壊死、間質反応、分裂像 (2/10HPF) は乏しかった。免疫組織化学的に、胞巣に p40、CK5/6、p16 が陽性で、CK7、c-kit、S100、SMA、WT1、AR、HER2 は陰性で、ki-67 index は約 30% であった。High risk HPV-RNA ISH や EBER-ISH は陰性で、MAML2 の融合遺伝子は認めず、NGS (cancer hot spot panel v2) で pathogenic な遺伝子異常は認めなかった。その後、右耳下腺腫瘍摘出ならびに扁桃切除が施行された。右耳下腺に左と同様の病変を確認したが、扁桃に腫瘍は指摘できなかった。最終的に両側耳下腺腫瘍に「異型を伴う非脂腺型リンパ腺腫」の診断がなされた。

【まとめ】 p16 が陽性のため中咽頭癌の腺内リンパ節転移を疑うも、HPV は陰性で扁桃に腫瘍はなかった。リンパ球性間質を伴う扁平上皮系腫瘍としてリンパ上皮癌と粘表皮癌を疑うも、EBER-ISH や MAML2 の融合遺伝子は陰性で否定的であった。腺内リンパ節病変の非脂腺型リンパ腺癌が疑われたが、AFIP が定める悪性の診断基準 (壊死や浸潤) を欠いた。両側耳下腺発生のリンパ腺腫は稀ながら存在し「異型を伴う非脂腺型リンパ腺腫」が一例報告されている。本症例の診断の妥当性、他の疾患の可能性について、ご意見を頂けましたら幸いです。

症例検討 3

免疫チェックポイント阻害薬後の救済化学療法が奏効した耳下腺癌の一例

A case of parotid cancer successfully treated with salvage chemotherapy after immune checkpoint inhibitors.

○須嶋菜花・上田百合・清水 顕・岡本伊作・渡嘉敷邦彦・武田淳雄・町井衣保・桑澤 徹・塚原清彰

(東京医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野)

【背景】 免疫チェックポイント阻害薬後に行う救済化学療法は、免疫学的な相互作用により奏効しやすいとされており、頭頸部扁平上皮癌で複数の報告が存在する。一方で頭頸部非扁平上皮癌における救済化学療法の報告は少ない。今回我々は、耳下腺導管癌に対してペムプロリズマブ (Pembro) 施行後にパクリタキセル (PTX) + カルボプラチン (CBDCA) 療法を行い、無増悪生存期間 (PFS) が延長した症例を経験したので報告する。

【症例】 55歳男性

【経過】 左頸部腫脹を主訴に前医を受診、左耳下腺癌 cT3N2bM0 stageIVa (病理組織診断：導管癌、HER2 陰性、AR 陽性) の診断で当科紹介受診した。左耳下腺全摘術及び左頸部郭清術 (I~V) を施行した。手術検体の病理組織診断で節外浸潤陽性であったため、術後化学放射線療法を行なった。術後約2年のPET-CTでリンパ節転移及び多発骨転移を認めた。左骨盤・椎体の骨転移に対して緩和的放射線療法施行後、術後2年1ヶ月より免疫チェックポイント阻害薬 (Pembro) 投与を開始した。開始約2ヶ月後に免疫関連有害事象による副腎機能低下が出現したが、ホルモン補充療法でコントロール可能であり、Pembroは継続した。Pembroの最良効果はSD、PFSは1年1か月だった。術後3年 (Pembro投与開始から13ヶ月) 頃より右眼瞼浮腫・右眼外転障害が出現し、耳下腺癌の眼窩内転移の診断となった。病勢進行と判断し、術後約3年3ヶ月時点でPembroを殺細胞薬 (PTX + CBDCA) に変更した。PTX + CBDCA 開始後のDay21の時点で右眼瞼浮腫・右眼外転障害は改善傾向であり、速やかな腫瘍縮小が確認できた。5コース目施行後に血球減少が遷延したため6コース目は施行せず、その後病勢進行を認めたがPS不良で再開は不可能であった。PTX + CBDCAの最良効果はPRでPFSは5か月であった。

【考察】 耳下腺癌などの唾液腺癌は希少癌のため大規模研究は乏しいが、再発転移唾液腺癌に対しては臨床的には免疫チェックポイント阻害薬やタキサン+プラチナ療法が用いられることが多い。本症例は免疫チェックポイント阻害薬と救済化学療法を適切に併用したことでPFS2を延長することができた。非扁平上皮癌でも併用療法は一定の効果がある可能性が示唆されたため、適切な治療の切り替えを検討することが重要である。

症例検討 4

first bite syndrome で発症し、CT ガイド下穿刺吸引細胞診で診断し得た耳下腺癌の 1 例

CT-guided aspiration cytology could detected a case of parotid grand cancer with first bite syndrome.

○羽田光里・清水 顕・塚原 彰
(東京医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野)

【背景】 first bite syndrome (FBS) は、副咽頭間隙や耳下腺深葉の術後の摂食の際、最初の咀嚼時に耳下部に痛みが生じる症候である。今回我々は、FBS で発症し、CT ガイド下生検で診断し得た、耳下腺癌の 1 例を経験したので報告する。

【症例】 29 歳 女性

【経過】 診断確定の 1 年 8 か月前から摂食時に左耳下部痛出現し、1 年前から常時違和感出現あり前医受診。造影 MRI では耳下腺深部に T2WI で径 7mm の高信号領域を認めたが超音波では描出不能であった。多形腺腫や血管腫が鑑別にあがるが、同部位が疼痛の原因と考え、悪性腫瘍の可能性があるため、嚴重に経過観察行いつつ、プレガバリンによる疼痛コントロールを行っていた。徐々にコントロール不良となり、腫瘍が 10mm に達したところで、当院紹介。超音波施行も描出不可能であり、CT ガイド下穿刺吸引細胞診を施行した。腺様嚢胞癌の診断となり、左耳下腺深葉切除術を行った。術後一過性の顔面神経麻痺は出現したが、術直後から疼痛は改善し、術後 7 日目に退院した。術後 6 か月後の現在も再発所見なく経過中である。

【考察】 FBS は副咽頭間隙や耳下腺深葉の手術後の咀嚼時に耳下部に疼痛を生じる症候で、症状が軽度のものを含めて術後患者の約 20~45% 程度に生じるとされるが、手術歴や明らかな神経損傷の既往がない特発性の報告もある。一方耳下腺腫瘍の良悪を鑑別する重要な点として疼痛が挙げられる。本症例のように疼痛コントロールに難渋する耳下腺深部病変で、超音波で描出不可能な病変や超音波下穿刺不能例に対しては、CT ガイド下での診断が重要である。

症例検討 5

顎下腺に発生したメトトレキサート関連 MALT リンパ腫の 1 例

A case of methotrexate-associated MALT lymphoma of the submandibular gland

○稲井俊太・中溝宗永・田宮亜希子・佐藤えみり・山村幸江・野中 学
(東京女子医科大学病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

【はじめに】メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患（以下、MTX-LPD）は関節リウマチなどで MTX 投与中の患者に発生する病態であり、WHO 分類（第 4 版）では免疫不全関連リンパ増殖性疾患のうち、その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患に分類されている。一方、MALT リンパ腫は臨床的に胃原発か、胃以外の節外原発の 2 つに分けられ、胃以外の節外原発では大腸、肺、甲状腺、唾液腺、乳腺、眼科領域などが知られている。唾液腺原発の多くは耳下腺であり、顎下腺での発生は散見されるにとどまる。今回、顎下腺に発生したメトトレキサート関連 MALT リンパ腫の 1 例を経験したので、その臨床像を報告する。

【症例】69 歳女性。10 年前に慢性関節リウマチと診断されて以来 MTX を服用していた。2 か月前に左顎下部腫脹を自覚し、かかりつけの内科を受診し、MTX-LPD が疑われ、同日より MTX は中止され、TNF- α 阻害薬のエタネルセプトに変更された。頸部 MRI で左優位の両側顎下腺腫大を指摘され、投与中止後 4 週間が経過しても左顎下部腫脹が軽快しないため、当科に紹介された。初診時に左顎下部に無痛性腫脹を認め、血液検査では LDH、アミラーゼや可溶性 IL-2R は正常で、抗 SS-A 抗体は陽性、抗 SS-B 抗体は陰性であった。また IgG4 は正常で、EBV は既感染パターンであった。左顎下腺の FNA では変性したリンパ球を認めたが、明らかな上皮細胞は認めなかった。

【経過】悪性リンパ腫とシェーグレン症候群の併存の可能性を考え、1 か月後に左顎下腺と口唇の生検術を施行し、顎下腺の病理診断は MALT lymphoma であった。免疫染色では CD20、CD79a 陽性 B リンパ球と CD3、CD5 陽性 T リンパ球が混在し、T リンパ球は CD4 陽性細胞 > CD8 陽性細胞であった。LMP-1 は陰性で、EBER-ISH も陰性であった。PET-CT 検査では左顎下腺だけでなく右腋窩リンパ節にも FDG の集積を認め、SUVmax はそれぞれ 9.99 と 4.05 であった。MTX-LPD のため、そのまま MTX 中止を継続して自然消退する可能性を考慮し、嚴重に経過観察を行った。生検 5 ヶ月後に左顎下部腫脹は軽快し、7 か月後には顎下部の左右差は消失した。1 年後の PET-CT で左顎下腺と右腋窩リンパ節の FDG 集積は消退し、現在まで再燃なく経過している。

【考察】MTX-LPD は一般的に発熱や体重減少などの全身症状を来すことが多く、EB ウイルス陽性例が多いとされているが、MALT リンパ腫では EB ウイルス陰性例が多く、本症例の生検病理でも EBER-ISH は陰性であった。MTX 投与中の関節リウマチ患者に顎下腺腫脹を生じた場合、その鑑別診断として MTX-LPD も考慮し、MTX 中止の判断とその後の慎重な経過観察が必要であると考えられた。

総 説

日 本 唾 液 腺 学 会

Japan Salivary Gland Society

総 説

マウス顎下腺導管系のホルモン依存性分化

井関尚一*

1. はじめに

マウスやラットなど齧歯類の顎下腺は、ヒトの顎下腺と比較して腺房が単一の漿粘液細胞からなり、漿液半月がないこと、導管系で介在部導管と線条部導管との間に顆粒性導管があり、その発達に性差があることなど、いくつかの違いがある。齧歯類の顎下腺は細胞・組織の発生、増殖、分化、形態と機能に関するさまざまな研究において *in vivo* の実験系として適している。すなわち 1) 胎生期における上皮-間葉相互作用による分岐形態形成、2) 生後発達における腺房と導管系のホルモン依存性の増殖と分化、3) 成獣の腺房における β アドレナリン作動性の分泌と増殖、4) 成獣の顆粒性導管における生理活性物質産生と、アンドロゲン依存性の細胞転換、5) 前駆細胞から腺房および導管系細胞への分化の系譜などである。本稿では主にマウスの生後発達における顎下腺導管系のホルモン依存性分化について、筆者らの研究結果を中心に述べる。

2. マウス顎下腺の生後発達

出生時のマウス顎下腺は未分化な導管系と間質からなり、まだ腺房は存在せず、導管系各部の区別もない。ただ導管系の遠位端（本稿では腺房側を遠位と呼ぶ）には後述する分泌顆粒を有する末端導管細胞が存在し、さらにその遠位に接して少数の前腺房細胞が見られる^{1,2)}。生後1~2週のうち導管系遠位端に接して腺房が形成され、また小葉内の導管系には遠位から

順に介在部導管、線条部導管、排出管の区別が認められるようになる。介在部導管は末端導管細胞を除けば未分化な細胞からなり、線条部導管は基底線条が発達してイオン輸送を行う細胞からなる。排出管は二層上皮からなり、小葉から間質に出た後（小葉間導管）ではさらに多層化する。この他、筋上皮細胞が出生時から導管系遠位の基底膜内側に存在し、生後発達に伴い主に腺房や介在部導管で発達する。生後3週~4週にかけて、線条部導管の遠位側に顆粒性導管（顆粒性紆曲小管 granular convoluted tubules、以下 GCT と呼ぶ）が形成される。GCT 細胞は既存の線条部導管細胞の細胞質に分泌顆粒が蓄積することによりできる。線条部導管から GCT への転換には著しい性差があり、雄では成獣に至るまでに線条部導管細胞の大部分が大量の分泌顆粒を持つ GCT 細胞に置き替わり、介在部導管と排出管の間はほぼ GCT で占められる^{2,3)}。これに対して、雌では GCT の発育は悪く、成獣になっても線条部導管細胞の一部だけが GCT 細胞に置き換わり、他の細胞は基底線条などの特徴は残したまま細胞質に少数の顆粒を持つようになる。すなわち GCT の発達の有無はマウス顎下腺の持つ性二形性 (sexual dimorphism) を代表する。雌の成獣における介在部導管と排出管の間の部分も GCT と呼ぶ研究者と、GCT 細胞を含む線条部と呼ぶ研究者とがあるが、筆者は後者の立場をとる。ちなみにラットの顎下腺においては性差がマウスより小さく、雌雄とも線条部導管と GCT は比較的明瞭に分かれ、腺房側から順に介在部導管、GCT、線条部導管、排出管が並ぶ。図1は生後8週におけるマウス雄と雌の顎下腺

* 公立小松大学保健医療学部臨床工学科 教授

の HE 染色である。GCT 細胞の顆粒は HE 染色で染まりにくく、一見するとヒトの顎下腺における粘液性の腺房細胞と混同しやすい。しかし前述したようにマウス顎下腺の腺房は単一の漿粘液腺細胞からなり、一方 GCT 細胞は導管にあってその顆粒中にムチンを含まない漿液腺細胞である。GCT 細胞の顆粒はトルイジンブルーで青色に、またアルシアンブルー PAS 染色でピンク色に染まる。

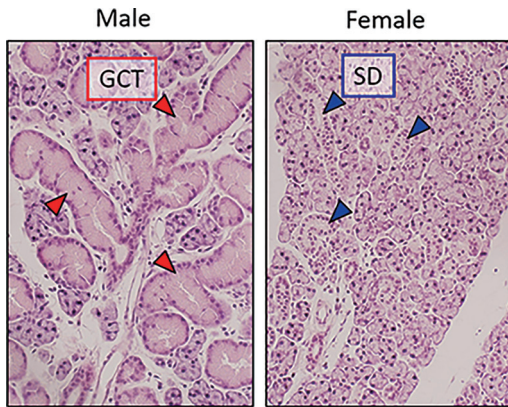


図 1 成獣マウスの顎下腺 (HE 染色)。雄では線条部導管 (SD) が顆粒性導管 (GCT) に大部分置換されている。雌では SD の中に少数の GCT 細胞が散在する。

3. GCT で産生される生理活性物質

雄で発達する GCT では、古くから NGF、EGF、レニン、組織カリクレイン (Klk1)、グルカゴン、CRISP1 などの生理活性物質が産生されて唾液中に分泌されることが知られてきた⁴⁻⁶⁾。筆者らの研究室では 1990 年頃以降、免疫組織化学および *in situ* ハイブリダイゼーションを用いて、また雌雄の顎下腺の mRNA 発現を網羅的に比較する遺伝子サブストラクショナル法やマイクロアレイ法を併用して、新たに TGF- β ⁷⁾、IGF-1⁸⁾、bFGF⁹⁾、HGF¹⁰⁾ (以上、増殖因子)、 α アミラーゼ¹¹⁾、カルパイン 3¹²⁾ (以上、酵素)、セルピン b6a¹³⁾ (プロテアーゼ阻害物質) 等がラットあるいはマウス顎下腺の GCT 細胞で産生されることを見出した。このうちカルパイン 3 はサイトゾルに、セルピン b6a は核とサイトゾルに局在し、他は分泌顆粒に局在した (図 2)。

特にマウスでは GCT の発達に性差が著しいので、これらの物質はウエスタンブロット法や RT-PCR 法で定量すると雄で雌より優位に発現した。逆に雌で雄より優位に発現する物質として、JunD¹⁴⁾ (転写因子)、SMARP¹⁵⁾ (分泌蛋白)、PDE2A¹⁶⁾ (サイトゾル酵素) などが見出され、雄の GCT で雌の線条部あるいは雌雄の腺房よりも発現が低かった。GCT 細胞が産生する物質の生理的意義については古くから考察されているがはっきりしない。GCT の顆粒の分泌刺激は腺房の場合と異なり α アドレナリン作動性とされる。唾液中に分泌される種々の増殖因子は口腔や上部消化管における粘膜の再生に関与する可能性があるが、今のところ EGF のみで実際にそのような役割 (胃潰瘍の修復) が報告されている。また NGF やレニン、カリクレインは血液中に入って全身で働く可能性がある^{17,18)}。一方、レニンとカリクレインのほか、カルパイン、セルピンなどは、顆粒中にある他の生理活性物質の活性化、ソーティング、不活化などにそれぞれ働いている可能性がある。いずれにせよ、GCT が産生する生理活性物質は動物個体の生存や活動に不可欠ではないと思われる。

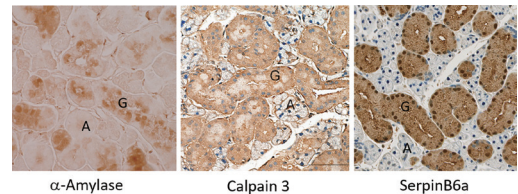


図 2 雄マウス顎下腺の顆粒性導管 (G) における生理活性物質の免疫組織化学的局在 (酵素抗体法)。 α -Amylase は分泌顆粒に、Calpain 3 はサイトゾルに、SerpinB6a は核とサイトゾルに局在する。腺房 (A) には存在しない。

4. GCT 分化のホルモン依存性

雄マウスの精巣を切除すると GCT の顆粒が大幅に減少し、線条部に近い形態となる¹⁹⁾。また雌マウスにアンドロゲンや甲状腺ホルモンを投与すると、線条部導管細胞が GCT 細胞に転換し、NGF などのマーカー遺伝子発現が増加する^{2,20,21)}。この転換は幹細胞からの増殖分化により細胞集団が置き換わるためではなく、既

存の線条部導管細胞中に GCT 特異的な分泌顆粒が増加して GCT 細胞に分化するためであることが、電顕的な研究により知られている。この転換の過程でいかなる分子機構が働いているかは興味のあるテーマであるが、これまであまり研究されていない。我々は雄の顎下腺の生後発達ならびに雌へのアンドロゲン投与における GCT の分化に際して、線条部導管遠位端の細胞の核に転写因子である活性化 CREB²²⁻²⁴⁾ ならびに JunD-メニン複合体^{14,25)} が一過性に増加した後に減少することを見出し、線条部導管から GCT への転換にこれらの転写因子が関与する可能性を示唆した。

アンドロゲンによる GCT 細胞の分化が核のアンドロゲン受容体 (AR) を介しておこることは、自然発生変異体である精巢性女性化 (Tfm) マウスにおける研究により古くから示唆されていた²⁶⁻²⁸⁾。Tfm マウスでは不活性な短縮 AR が産生されるため、顎下腺は GCT の発達が悪い雌型を示し、アンドロゲン投与は効果がないが、甲状腺ホルモン投与により GCT の発達が見られる。我々は X 染色体上の AR 遺伝子を完全に欠損するノックアウトマウス (ARKO) を用い、これらの現象を確認するとともに野生型マウスとの間での遺伝子発現を網羅的に解析することをめざした。ARKO は東大医科研で開発されたマウスの供与を受けた²⁹⁾。ARKO マウスの表現型を解析したところ、雄の顎下腺は GCT の発達が悪い雌型を示し、アンドロゲン投与には反応しなかったが、甲状腺ホルモンを投与すると GCT 細胞への転換が見られ、Tfm マウスと同じ結果が得られた³⁰⁾ (図 3, 4, 5)。このことから、アンドロゲンによる GCT 分化には古典的な細胞内 AR が必要であるが、そのシグナル伝達は甲状腺ホルモンによるシグナルで代償されうることが確定した。近年アンドロゲン作用機構には非古典的過程も存在することが知られ³¹⁾、これには細胞膜 AR を介する過程や、古典的 AR の下流で細胞内シグナル伝達機構を介する過程などがあるが、少なくとも GCT 分化に細胞膜 AR が関与する可能性は否定された。さらにマイクロアレイ法を用いて、ARKO 雄マウスと正常雄マウスの間で発現に差のある遺伝子群を

網羅的に解析し、また ARKO 雄へのアンドロゲンや甲状腺ホルモン投与によりこれらの遺伝子発現がどう変化するかを RT-PCR 法で解析した。4 つの発現パターン of 遺伝子が見出された。野生型 > ARKO でアンドロゲン投与に反応しないが甲状腺ホルモン投与で上昇するグループには、NGF、EGF、レニン、CRISP1、カルパイン 3、セルピン b6a など、GCT 細胞で発現が高い遺伝子が含まれていた。野生型 < ARKO でアンドロゲンに反応しないが甲状腺ホルモンで低下するグループには、PDE2a、SMARP など、GCT 細胞で発現が低い遺伝子が含まれていた。野生型 > ARKO または野生型 < ARKO でどちらのホルモンにも反応しない遺伝子もあったが、アンドロゲンに反応する遺伝子は見つからなかった。したがって、GCT 分化に非古典的アンドロゲン作用機構が関与する可能性は低いと思われた。

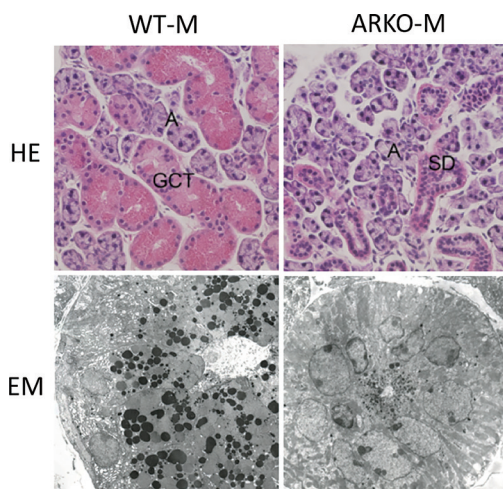


図 3 成獣 ARKO マウス顎下腺の組織像。光顕 HE 染色では、ARKO 雄は野生型 (WT) 雄と比較して顆粒性導管 (GCT) の発達が非常に悪く、線条部導管 (SD) のままである。電顕 (EM) では、線条部導管細胞における GCT タイプの顆粒が WT 雌の場合よりさらに小さくて少ない。

5. 導管系の分化における細胞系譜

顎下腺の介在部導管部分に幹細胞や前駆細胞が存在することが ³H チミジンの取り込みにより推測され^{32,33)}、いくつかの前駆細胞マーカー

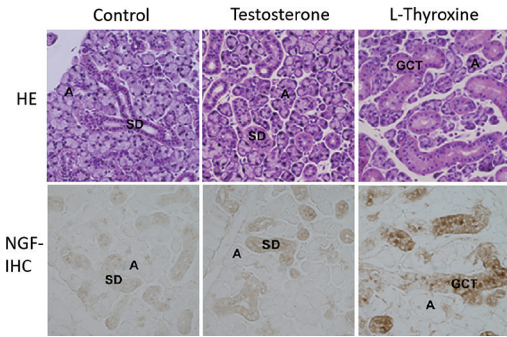


図4 ARKO 顎下腺へのホルモン投与の影響。ARKO 雄にアンドロゲン (testosterone)、甲状腺ホルモン (L-thyroxine)、またはオイルのみ (control) を24時間ごとに5回皮下投与した。アンドロゲン投与では顎下腺のHE染色像に何の変化もなかったが、甲状腺ホルモン投与により線条部導管 (SD) が顆粒性導管 (GCT) に転換し、NGF への抗体による免疫組織化学 (IHC) で陽性細胞が増加した。

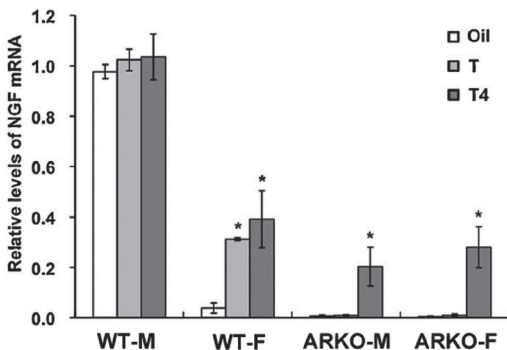


図5 顎下腺のNGF発現へのホルモン投与の影響。WT 雌ではアンドロゲン (T) または甲状腺ホルモン (T4) 投与により、定量的RT-PCR法で計測したNGF mRNA発現がオイル投与群に対して有意に(*)増加した。ARKOでは雌雄ともアンドロゲンは無効だったが、甲状腺ホルモンによりNGF mRNA発現が有意に増加した。

も知られているが^{34,35)}、造血系や小腸の陰窩-絨毛系で確立されたような特異的な幹細胞マーカーは知られておらず、また幹細胞から腺房細胞や導管系各部分の細胞への増殖・移動・分化の系譜も確認されていない。腺房細胞が介在部導管細胞からの分化により作られる可能性は、生後発達や再生過程においては否定されていないが、少なくとも成獣においては、分化した腺房細胞自身が増殖能力を持つことが、古くから

マウス・ラットの顎下腺 (および耳下腺) 細胞が β アドレナリン作動性のイソプロテレノール投与で増殖するという研究で示されていた^{36,37)}。さらに近年、腺房細胞のマーカーであるMist1の遺伝子座に導入したタモキシフェン誘導型Creリコンビナーゼにより腺房細胞をLacZでパルスラベルした後に細胞系譜を追跡した結果、新たな腺房細胞の大部分が既存の腺房細胞の分裂により作られることが報告されている³⁸⁾。前述したように出生直後のマウス顎下腺導管系は、遠位端 (上流) から順に、腺房細胞の前駆細胞とみなされる前腺房細胞、機能不明の末端導管 (terminal tubule、以下TTと呼ぶ。顆粒性介在部導管 granular intercalated duct、GIDともいう)、その他の未分化な導管部分からなる (図6)。TT細胞は顎下腺C蛋白質 (submandibular gland protein C、以下SMGCと呼ぶ) を、他の導管部分の細胞はケラチン5 (K5) をマーカーとして持つ。我々の研究では、生後発達にともなってSMGC陽性のTT細胞は数を減らしつつ次第に腺房に接する介在部導管遠位端に局限するか (雌)、あるいは消失した (雄)。一方、K5陽性細胞は次第に線条部導管 (雌) やGCT (雄) に接する介在部導管近位端および排出導管の基底部に局限することを見出した³⁹⁾ (図7)。このことは、成獣においてK5陽性細胞が導管系各

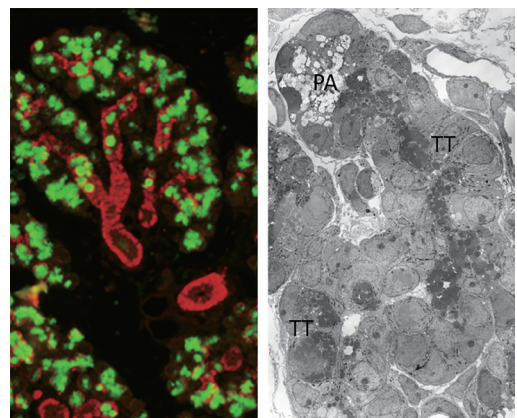


図6 出生時マウス顎下腺の蛍光抗体二重染色と電顕像。末端導管 (TT) はSMGC (緑)、未分化導管部分はケラチン5 (赤) への抗体で特異的に染色される。電顕では暗い顆粒を持つTT細胞の遠位端に少数の明るい顆粒を持つ前腺房細胞 (PA) がある。

部分の直近の前駆細胞である可能性を示唆した。一方、TT細胞は雌の成獣では腺房に接して存在するが、雄の成獣では存在しないので、腺房の前駆細胞である可能性は低いと考えられた。

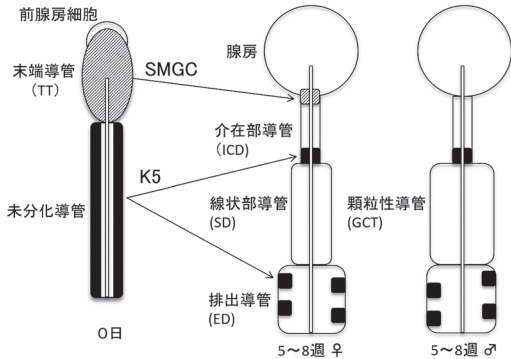


図7 生後発達における顎下腺各部の変化とマーカー分布の変化の模式図。5週目以降、腺房が完成し、SMGCは雌では腺房に接した介在部導管遠位端に局限し、雄では消失する。ケラチン5 (K5) は雌の線状部や雄のGCTに接した介在部導管近位端と、排出導管の基底部に局在する。

6. TT細胞のホルモン依存性

上記のTT細胞は暗い漿液性の分泌顆粒内に機能不明の蛋白質であるSMGCを持つ⁴⁰⁾。生後発達において、TT細胞は出生時から生後2週頃まで増加した後、3週以降に減少しつつ次第に腺房に接する介在部導管遠位端に局限するが、その減少の程度は雄で雌よりはるかに大きく、成獣ではTT細胞は雌のみに存在する^{2,3)}。ラットでの研究で、このTT細胞の数の減少にはアポトーシスが関与することがわかっている⁴¹⁾。我々の研究では、このアポトーシスに先立ってTT細胞に一過性に27kDa熱ショック蛋白質が発現する⁴²⁾。すなわち、TT細胞の減少はマウス顎下腺におけるもうひとつの性二形性を示し、GCT細胞の増加とともに雄で雌より優位におこる。ARKOマウスではTT細胞の数についても雌タイプを示した。この2種類の性二形性のホルモン依存性を明確にするため、雌マウスあるいはARKOマウスにアンドロゲンまたは甲状腺ホルモンを投与したところ、GCT細胞の増加は両方のホルモンに依存する

一方、TT細胞の減少はアンドロゲンのみに依存し、甲状腺ホルモンには依存しなかった⁴³⁾(図8, 9)。このことから、TT細胞のアポトーシスによる消失は線条部導管細胞からGCT細胞への転換とは異なるホルモン依存性メカニズムを持つことがわかった。

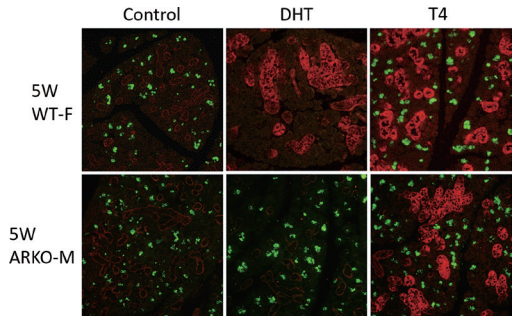


図8 顎下腺の生後発達におけるTT細胞とGCT細胞へのホルモン投与の影響。生後3週から48時間ごとにオイルのみ (control)、アンドロゲン (DHT)、甲状腺ホルモン (T4) を与えた後、生後5週での顎下腺の蛍光抗体二重染色。WT雌では、NGF陽性のGCT細胞(赤)はDHTまたはT4の投与で増加する。SMGC陽性のTT細胞(緑)はDHT投与で減少するがT4投与では変わらない。一方、ARKO雄では、GCT細胞はDHTの投与で変わらないがT4の投与で増加する。TT細胞はDHT投与でもT4投与でも減少しない。

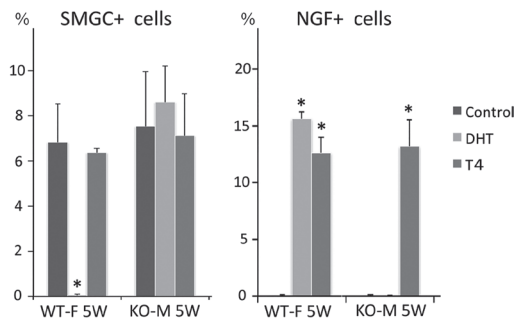


図9 図8の実験系においてSMGC陽性のTT細胞とNGF陽性のGCT細胞の全細胞数に占める割合(%)を計測したグラフ。*は、DHTまたはT4の投与により細胞数がcontrolより有意に変化したことを示す。

7. TT細胞の生理的役割

TT細胞のマーカーであるSMGCの生理的役割を調べるため、CRISPR-Cas9ゲノム編集によ

り、C57BL/6N マウスの SMGC 遺伝子のエクソン 3 に 7bp の欠損を持つ系統 (SMGC-KO) を作成した⁴⁴⁾。この KO マウスは翻訳のフレームシフトにより、本来の 733 アミノ酸のうちシグナルペプチドを含む 118 アミノ酸のみからなる短縮 SMGC を産生した。KO マウスは正常に発育し、成獣における顎下腺の形態は腺房、導管系とも正常であった。しかし出生から生後初期において、TT 細胞により産生される SMGC の免疫反応が欠如するのみならず、トルイジンブルーや PAS 染色陽性の顆粒を持つ TT 細胞そのものが見つからなかった (図 10)。出生時の電顕観察では、暗い顆粒を持つ TT 細胞が欠如して未分化に見える導管細胞に置き換わっていた (図 11)。一方、明るい顆粒を持つ前腺房細胞は正常に存在し、そこから正常な腺房が分化することが示唆された。すなわちマウス顎下腺において、分泌蛋白である SMGC の欠如により出生前の TT 細胞分化そのものが起こらないこと、また TT 細胞及び SMGC の欠如は腺房及び導管系の生後発達に影響しないこと、がわかった。TT 細胞が前腺房細胞に分化するという可能性は、先行する電顕形態学的研究⁴⁵⁾において出生前の時期から両者が独立して存在し、移行型が見られないことからある程度否定されていたが、本研究によりさらに完全に否定された。SMGC-KO マウスは SMGC 遺伝子の一部しか欠損していないので、SMGC の mRNA の大部分を転写するはずであるが、ISH で調べると生後 1~2 週頃までは本来 TT 細胞のある介在部導管末端部分の細胞に弱い mRNA シグナルが存在したが、雌においても 4 週頃までに消失した (図 12)。すなわちこれらの細胞は自身が作るはずの SMGC という分泌蛋白質の欠如により分泌顆粒を持つ TT 細胞の表現形質を出生時まで失い、続いて SMGC 遺伝子の転写能も失ったことになるが、そのメカニズムは不明である。次に SMGC 以外の TT 細胞特異的な産物の探索のため、また SMGC や TT 細胞の欠如が顎下腺における遺伝子発現に及ぼす影響を見るため、生後 2 週と 4 週において野生型と SMGC-KO の雌マウス顎下腺の間で発現量に差のある mRNA をマイクロアレイ

法により比較してみた。しかし残念ながら両者で発現に差のある遺伝子はわずかであり、その産物である mRNA や蛋白質で顎下腺の TT 細胞やその他の細胞に明確に局在するものは見つからなかった。我々の SMGC-KO マウスの解析はここまでで中断したが、同マウスは理研 BRC に寄託した (RBRC11505) ので、興味のある方は使用していただくと幸いである。

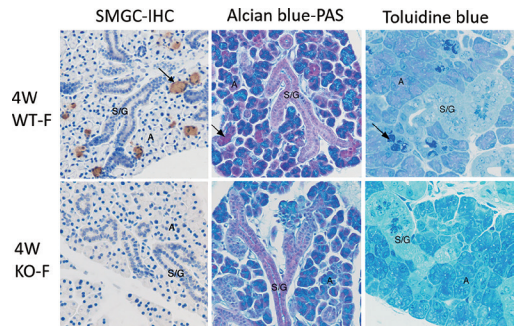


図 10 生後 4 週の WT マウス雌と SMGC-KO マウス雌の顎下腺の SMGC 免疫組織化学染色、アルシアンブルー-PAS 染色、およびトルイジンブルー染色 (準超薄切片)。ARKO では TT 細胞 (矢印) のマーカーである SMGC の免疫反応が存在しないのみならず、PAS やトルイジンブルー陽性の TT 細胞の顆粒そのものが存在しない。A は腺房、S/G は線条部/GCT。

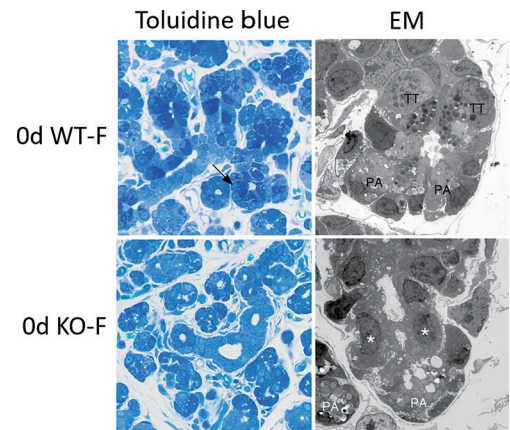


図 11 出生時の WT 雌と SMGC-KO 雌の顎下腺のトルイジンブルー染色 (準超薄切片) と、導管末端部の電顕像。KO ではトルイジンブルー陽性の暗い顆粒 (矢印) を持つ TT 細胞が存在せず、電顕的に未分化に見える細胞 (星印) に置き換わっている。一方、明るい顆粒を持つ前腺房細胞 (PA) は KO でも WT と同じように存在する。

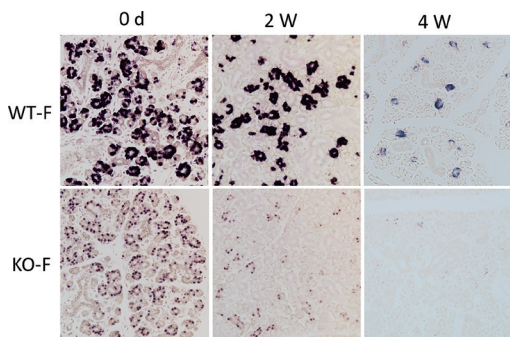


図 12 顎下腺の生後発達における SMGCM mRNA 発現の *in situ* ハイブリダイゼーションによる検出。WT 雌では出生時から TT 細胞に強いシグナルが認められ、4 週でも介在部導管遠位端に局限した TT 細胞にシグナルが存在する。一方、KO 雌では出生時に導管系末端に弱いシグナルが認められるが、2 週でさらに減弱し、4 週ではほとんど消失する。

8. おわりに

本稿は、2019 年 12 月に第 64 回日本唾液腺学会で講演させていただいた内容を中心にまとめたものです。同講演と本稿執筆の機会をくださった天野修前理事長に深く感謝申し上げます。筆者が最初に齧歯類の唾液腺に興味を持ったのは、培養細胞で細胞周期を研究していた大学院時代、マウスやラットにイソプレテレノールを投与すると *in vivo* で唾液腺の腺房細胞が同調的に DNA 合成を開始するという大昔の論文^{35,36)} を読んだときであり、のちにその著者のひとり Dr. Baserga のところに留学しました。1990 年に金沢大学で教室を主宰してから、当時助手の天野先生と共にラット(のちにマウス)顎下腺の GCT が産生する増殖因子についての組織化学的な研究を開始し、以来約 30 年にわたり教室が主体になって出した研究論文の 3 分の 1 近くが齧歯類の唾液腺についてのものになります。今から思うと色々興味のある現象や細胞、物質を片っ端から調べましたが、どれも中途半端に終わった気がします。形態学的方法が主であったために分子レベルで詰め切れなかったのが残念ですが、マウス顎下腺導管系のホルモン依存性分化は今後も追及すべきテーマであると思います。研究に貢献して下さった歴代の教員や共同研究者の皆様感謝いたし

ます。お名前はここで挙げませんが、参考文献をもってそれに替えさせていただきます。

文 献

- 1) Jacoby F, Leeson CR (1959) The postnatal development of the rat submaxillary gland. *J Anat* 93:201-216
- 2) Gresik EW, MacRae EK (1975) The postnatal development of the sexually dimorphic duct system and of amylase activity in the submandibular glands of mice. *Cell Tissue Res* 157:411-422
- 3) Caramia F (1966) Ultrastructure of the mouse submaxillary gland. I. Sexual differences. *J Ultrastruct Res* 16:333-345
- 4) Barka T (1980) Biologically active polypeptides in submandibular glands. *J Histochem Cytochem* 28:836-859
- 5) Gresik EW (1980) Postnatal developmental changes in submandibular glands of rats and mice. *J Histochem Cytochem* 28:860-870
- 6) Gresik EW (1994) The granular convoluted tubule (GCT) cell of rodent submandibular gland. *Microsc Res Tech* 27:1-24
- 7) Amano O, Tsuji T, Nakamura T, Iseki S (1991) Expression of transforming growth factor 71 in the submandibular gland of the rat. *J Histochem Cytochem* 39:1707-1711
- 8) Amano O, Iseki S (1993) Expression, localization and developmental regulation of insulin-like growth factor I mRNA in rat submandibular gland. *Arch Oral Biol* 38:671-677
- 9) Amano O, Yoshitake Y, Nishikawa K, Iseki S (1993) Basic fibroblast growth factor in rat salivary glands. *Cell Tissue Res* 273:467-474
- 10) Amano O, Matsumoto K, Nakamura T, Iseki S (1994) Expression and localization of hepatocyte growth factor in rat submandibular gland. *Growth Factors* 10:145-151
- 11) Yamagishi R, Wakayama T, Nakata H, Adthapanyawanich K, Kumchantuek T,

- Yamamoto M, Iseki S (2014) Expression and localization of α -amylase in the submandibular and sublingual glands of mice. *Acta Histochem Cytochem* 47:95-102
- 12) Kumchantuek T, Nakata H, Sakulsak N, Yamamoto M, Iseki S (2016) Expression and localization of calpain 3 in the submandibular gland of mice. *Arch Oral Biol* 70:9-15
- 13) Nakata H, Yamamoto M, Kumchantuek T, Adhapanyanich K, Nishiuchi T, Iseki S (2017) Synthesis, localization and possible function of serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B, member 6a (Serpinb6a) in mouse submandibular gland. *Cell Tissue Res* 369:513-526
- 14) Hipkaeo W, Wakayama T, Yamamoto M, Iseki S (2004) Expression and localization of the transcription factor JunD in the duct system of mouse submandibular gland. *J Histochem Cytochem* 52:479-490
- 15) Sakulsak N, Wakayama T, Hipkaeo W, Iseki S (2007) A novel mouse protein differentially regulated by androgens in the submandibular and lacrimal glands. *Arch Oral Biol* 52:507-517
- 16) Adthapanyanich K, Nakata H, Iseki S (2018) Expression and localization of phosphodiesterase 2A in the submandibular gland of mice. *Arch Oral Biol* 90:91-99
- 17) Aloe L, Alleva E, Bohm A, Levi-Montalcini R (1986) Aggressive behavior induces release of nerve growth factor from mouse salivary gland into the blood stream. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83:6184-6187
- 18) Penschow JD, Coghlan JP (1993) Secretion of glandular kallikrein and renin from the basolateral pole of mouse submandibular duct cells: an immunocytochemical study. *J Histochem Cytochem* 41:95-103
- 19) Caramia F (1966) Ultrastructure of mouse submaxillary gland. II. Effect of castration in the male. *J Ultrastruct Res* 16:524-536
- 20) Chretien M (1977) Action of testosterone on the differentiation and secretory activity of a target organ: the submaxillary gland of the mouse. *Int Rev Cytol* 50:333-396
- 21) Aloe L, Levi-Montalcini R (1980) Comparative studies on testosterone and L-thyroxine effects on the synthesis of nerve growth factor in mouse submaxillary salivary glands. *Exp Cell Res* 125:15-22
- 22) Amano O, Iseki S (1998) Occurrence and nuclear localization of cAMP response element-binding protein in the post-natal development of the rat submandibular gland. *Histochem J* 30(8):591-601
- 23) Kim J-G, Amano O, Wakayama T, Takahagi H, Iseki S (2001) The role of cyclic AMP response element-binding protein in testosterone-induced differentiation of granular convoluted tubule cells in the rat submandibular gland. *Arch Oral Biol* 46:495-507
- 24) Keattikunpairoj S, Wakayama T, Yamamoto M, Nakaya MA, Nakata H, Hipkaeo W, Sakulsak N, Iseki S (2009) Expression of cAMP response element-binding protein in the duct system of the mouse submandibular gland. *Histochem Cell Biol* 132:647-57
- 25) Hipkaeo W, Sakulsak N, Wakayama T, Yamamoto M, Nakaya MA, Keattikunpairoj S, Kurobo M, Iseki S (2008) Coexpression of menin and JunD during the duct cell differentiation in mouse submandibular gland. *Tohoku J Exp Med* 214:231-245
- 26) Hosoi K, Kobayashi S, Ueha T, Maruyama S, Sato S, Takuma T, Kumegawa M (1979) Induction of androgen-dependent protease and serous-like granules by tri-iodothyronine in the submandibular gland of mice with testicular feminization. *J Endocrinol* 83:429-434
- 27) Aloe L, Levi-Montalcini R (1980) Enhanced differentiation of sexually dimorphic organs in L-thyroxine treated Tfm mice. *Cell Tissue Res* 205:19-29

- 28) Matsuura S, Sahara N, Suzuki K (1984) Fine structure of submandibular glands of mice with testicular feminization (Tfm/Y). *Cell Tissue Res* 235:295-301
- 29) Sato T, Matsumoto T, Yamada T, Watanabe T, Kawano H, Kato S (2003) Late onset of obesity in male androgen receptor-deficient (ARKO) mice. *Biochem Biophys Res Commun* 300:167-171
- 30) Adthapanyawanich K, Kumchantuek T, Nakata H, Yamamoto M, Wakayama T, Nishiuchi T, Iseki S (2015) Morphology and gene expression profile of the submandibular gland of androgen-receptor-deficient mice. *Arch Oral Biol* 60:320-332
- 31) Heinlein CA, Chang C (2002) The roles of AR and androgen binding proteins in nongenomic androgen actions. *Mol Endocrinol* 16:2181-2187
- 32) Denny PC, Chai Y, Klauser DK, Denny P (1993) Parenchymal cell proliferation and mechanisms for maintenance of granular duct and acinar cell populations in adult male mouse submandibular gland. *Anat Rec* 235:475-485
- 33) Man YG, Ball WD, Marchetti L, Hand AR (2001) Contributions of intercalated duct cells to the normal parenchyma of submandibular glands of adult rats. *Anat Rec* 263:202-214
- 34) Lombaert IMA, Hoffman MP (2010) Epithelial stem/progenitor cells in the embryonic mouse submandibular gland. *Front Oral Biol* 14:90-106
- 35) Nelson DA, Manhardt C, Kamath V, Sui Y, Santamaria-Pang A, Can A, Bello M, Corwin A, Dinn SR, Lazare M, Gervais EM, Sequeira SJ, Peters SB, Ginty F, Gerdes MJ, Larsen M (2013) Quantitative single cell analysis of cell population dynamics during submandibular salivary gland development and differentiation. *Biol Open* 2:439-447
- 36) Barka T (1965) Stimulation of DNA synthesis by isoproterenol in the salivary gland. *Exp Cell Res* 37:662-679
- 37) Baserga R, Heffler S (1967) Stimulation of DNA synthesis by isoproterenol and its inhibition action by actinomycin D. *Exp Cell Res* 46:571-580
- 38) Aure MH, Konieczny SF, Ovitt CE (2015) Salivary gland homeostasis is maintained through acinar cell self-duplication. *Dev Cell* 33:231-237
- 39) Yamamoto M, Nakata H, Kumchantuek T, Sakulsak N, Iseki S (2016) Immunohistochemical localization of keratin 5 in the submandibular gland in adult and postnatal developing mice. *Histochem Cell Biol* 45:327-339
- 40) Ball WD, Hand AR, Moreira JE, Johnson AO (1988) A secretory protein restricted to type I cells in neonatal rat submandibular glands. *Dev Biol* 129:464-475
- 41) Hecht R, Connelly M, Marchetti L, Ball WD, Hand AR (2000) Cell death during development of intercalated ducts in the rat submandibular gland. *Anat Rec* 258:349-358
- 42) Amano O, Kudo Y, Shimada M, Wakayama T, Yamamoto M, Iseki S (2001) Transient occurrence of 27 kDa heat-shock protein in the terminal tubule cells during postnatal development of the rat submandibular gland. *Anat Rec* 264:358-366
- 43) Yamamoto M, Nakata H, Kumchantuek T, Adhapanyanich K, Iseki S (2018) Distinct hormonal regulation of two types of sexual dimorphism in submandibular gland of mice. *Cell Tissue Res* 371:261-272
- 44) Nakata H, Terakawa J, Horike S, Daikoku T, Iseki S (2020) The lack of terminal tubule cells in the submandibular gland of mice deficient in submandibular gland protein C. *Cell Tissue Res* 381:229-237
- 45) Yamashina S, Barka T (1973) Development of endogenous peroxidase in fetal rat submandibular gland. *J Histochem Cytochem* 21:42-50

総 説

唾液の代謝物網羅的解析による様々な疾患検査技術の開発

杉本昌弘*,**

1. はじめに

唾液は、分泌量や粘度などの物理的な特徴が口腔内や唾液腺の健康状態と関連があることは古くから知られている。また、唾液中に含まれる分子成分も、口腔疾患や唾液腺の影響を受ける。近年、このような成分を一斉に分析する技術（オミックス解析）を用いて、口腔内や唾液腺だけでなく、全身の様々な疾患や健康状態の関係を調べる研究が多くなされてきた。ここでは、その中でも代謝物の一斉分析技術であるメタボローム解析に関して、その技術的側面と唾液を解析した研究例を紹介する。近年では一部の検査が実用化されており、現状の課題や今後の可能性についても紹介する。

2. メタボローム解析技術

メタボローム解析では代謝物を一斉に測定する。ただし他のオミックス解析と異なり、1つの手法で全ての分子を網羅的に測定することはできず、部分的な代謝物の集合体を測定することしかできない。このため現実的には、目的に応じた手法や複数の手法を組み合わせることで検出対象の物質の範囲を広げるなどの方法

が用いられる。

測定装置としては、核磁気共鳴（Nuclear Magnetic Resonance: NMR）や質量分析装置（Mass spectrometry: MS）が広く利用されている。NMRはサンプルを非破壊的に測定できるメリットがあり、再現性が高く安定したデータを取得することができる。一方、MSと比較して感度は弱く、測定できる代謝物としては試料中に高濃度で含まれる物質に限られる。そのため、口腔癌患者や唾液腺癌患者の唾液の代謝物の解析に利用されている^{1,2)}。

一方、MSはNMRと比べて感度が高く、幅広い分子を測定できる特徴がある。ただし異性体のように同じ質量で構造だけが異なる物質を見分けることができないため、MSの前に化学的な特徴で分子を分離する装置と組み合わせることが一般的である。分離装置には、ガスクロマトグラフィー（Gas chromatography: GC）³⁾、液体クロマトグラフィー（Liquid chromatography: LC）⁴⁾、キャピラリー電気泳動（Capillary electrophoresis: CE）⁵⁾等があり、それぞれ唾液のメタボローム解析の実績がある。GCは主に揮発性物質の測定に用いられるが、揮発しない物質も誘導体化することによって測定が可能となる。LCは溶媒に溶ける物質であればどのような物質（水溶性物質や脂溶性物質等）でも測定できる。ただし同時に様々な分子が測定できるわけではなく、測定対象とする物質によって試料の処理を分ける必要がある。CEはイオン性の代謝物を一斉分析することが得意である。

* 東京医科大学 医学総合研究所

Institute of Medical Science, Tokyo Medical University

〒160-8402 東京都新宿区新宿 6-1-1

** 慶應義塾大学先端生命科学研究所

Institute for Advanced Biosciences, Keio University

〒997-0052 山形県鶴岡市覚岸寺水上 246-2

3. メタボローム解析による代謝疾患の理解とマーカー探索

メタボローム解析を用いて生体内の代謝パスウェイの動きをとらえることで、代謝関連疾患のメカニズムの解明やマーカーを探索する研究が多数報告されている。著者らは代謝が大きく関与する肝臓の様々な疾患や、がんを対象とした研究を行ってきた^{6,7)}。また、低酸素状態において口腔のケラチノサイトと線維芽細胞の代謝がどのように変化するのかについても調べた⁸⁾。がん細胞では酸素の有無にかかわらず、TCA回路ではなく解糖系が活性化している（ワーブルグ効果）ことが古くから知られていたが、胃がんや大腸がんにおけるヒトの組織でも同様の代謝変化がみられることを確認した⁹⁾。同様の研究は肺がんと前立腺がんでも実施されている¹⁰⁾。

4. 唾液中の代謝マーカー探索の研究

唾液のメタボローム解析によって、様々な口腔内疾患、特に口腔癌のマーカー探索報告が多くなされてきた¹¹⁻¹³⁾。南アメリカの症例を対象とし、口腔扁平上皮癌（OSCC）患者の唾液と健常者の唾液を比較した研究では、リンゴ酸、マルトース、ラクトースなどがOSCCを高い精度で識別するという報告がある¹⁴⁾。同様にOSCCと健常者の唾液を比較した研究は多く¹⁵⁻¹⁷⁾、白板症¹⁸⁾、口腔扁平苔癬¹⁹⁾も含めた比較も行われている。例えばOSCCのマーカーとして、コハク酸、乳酸、カルニチン等は、早期（Stage I-II）と進行期（Stage III-IV）での差は小さいと観測されている¹⁶⁾。一方、がん以外の疾患としては歯周病^{20,21)}の報告が多い。歯肉溝滲出液では歯周病の進行とともにプリン体分解経路の代謝が進み、ヒポキサン酸等の酸化ストレス物質の濃度上昇がみられた²²⁾。一方唾液ではアミノ酸や特にペプチド類の濃度上昇がみられ、タンパク質等の大きな分子の分解が進んでいると推測される²¹⁾。なお、歯肉溝滲出液と混合唾液では、歯周病によって影響を受ける代謝物が異なって観測されている。また、全身性疾患として糖尿病患者²³⁾における唾液中代謝物の変化も知られており、個々のマーカーの疾患特異性も厳しく評価する必要がある。

唾液単独の測定だけでなく、病変における代謝の変化と同時に唾液を調べることで、唾液中の代謝物変化の理解に近づける。我々は口腔癌患者から口腔癌組織とその近傍の健常組織を比較し、口腔癌組織で特異的に高濃度となっている代謝物を調べ、口腔癌の同一患者から採取した唾液と健常者の唾液を比較することで、唾液でも同様に高濃度となっているマーカーを探索した²⁴⁾。また、すい臓がん²⁵⁾や乳がん^{4,26,27)}の患者で唾液中のポリアミン類の濃度異常がみられてきた。口腔領域から離れた組織におけるがんが唾液に影響する一つの可能性として、血中と唾液内における腫瘍マーカー濃度が正に相関することから、血中から唾液腺を通して唾液に移行しているという直接的な関係性が考えられる²⁸⁾。また、エキソソーム様分子が唾液腺の遺伝子発現プロファイルを変化させ、その結果として唾液腺から唾液に分泌される代謝物のパターンが変化するという間接的な影響も考えられる^{29,30)}。ポリアミン類はがんの組織部と尿中の濃度相関等も報告されており³¹⁾、前者の直接的な影響の可能性が高いが今後調査が必要である。唾液中の各成分は血中成分が唾液腺を通して移行してくる以外に、口腔内細菌など他の要因による変化もあるため、現状ではこれらを重ね合わせた結果を見ているに過ぎない（図1）。今後は、より直接的に各疾患に影響する経路を解明していくことが望まれる。

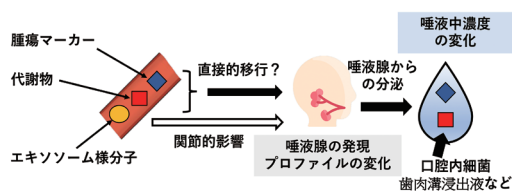


図1 血中から唾液に成分が移行している可能性のある経路

5. データ解析の課題

メタボローム解析は、他のオミックス解析と同様に同時に多数の変数が観測できる。このため、個々の観測情報に統計解析を繰り返し行うと擬陽性が高まる可能性があり、対策が必要である。一方、同時に多数の観測情報を包括的に

評価することで、検体の保存状態や測定に問題が起きていないかを調べることができる。加えて、研究の開始時点で設定していた群情報よりも更に詳細なサブグループを見つけることなどにも利用されている。

例として、口腔癌と健常者を見分ける研究では、始めに2群間の差を検定するために Mann-Whitney 検定にて有意差のあるデータを抽出する¹⁵⁾。ただし独立した多数の検定を実施すると擬陽性が発生する可能性 (α エラー)が高まる。これを防ぐために一般的には False discovery rate などの P 値を補正する方法を用いて、擬陽性の可能性を減らすことが行われる¹⁴⁾。また、複数の分子の濃度変化を線形に足し合わせて口腔癌の予測を行うのに、多重ロジスティック回帰がよく用いられる^{16,18,19)}。ただし、多重ロジスティック回帰ではお互いに相関する変数を取り入れると、与えられたデータだけ過剰に予測精度が高くなり、新規データに対する精度 (汎化能力) が低下するという過学習が起きる可能性がある。このため、独立した最小の変数だけを利用する必要がある。観測できているより多数の代謝物を取り込みつつ、予測に重要な代謝物に大きな重み係数がつくという Lasso 回帰という手法も用いられる³²⁾。

口腔癌と白板症を見分けるマーカー探索研究では、部分最小二乗回帰 (Partial Least Squares Regression-Discrimination Analysis: PLS-DA) を用いている¹⁸⁾。これは主成分分析 (Principal Component Analysis: PCA) とは異なり、グループ間で共分散が大きくなるような主成分を探す手法であるため、過学習の問題を避けるよう注意深く汎用性評価を行う必要がある。

近年では、複合的なマーカーの組み合わせとして線形的に組み合わせる手法以外に、機械学習を用いたより複雑な組み合わせを用いる手法も多い。唾液の NMR による代謝物濃度パターンによって、歯周病を健常者から見分ける研究ではランダム・フォレストを用いたものがある³³⁾。我々は乳がんと大腸がんを唾液中のポリアミン類で見分ける手法としては Alternative decision tree (ADTree) という決定木の亜流で予測値を定量的に算出する方法を用いた^{26,34)}。これら

に共通する汎化能力の評価としては1コホート内のデータを分割して評価するクロスバリデーションという手法があるが、これだけでは不十分で、データの分割を多段階にしたダブルクロスバリデーションや、独立したデータセットによる評価が望ましい^{32,35)}。

6. 実用化に向けた課題

ここまで、様々な疾患の唾液について、メタボローム解析を行うことで新しい検査の開発を目指した例を紹介した。いずれも後ろ向きのケースコントロール・スタディであり、あくまでも精度の比較が中心である。実際の検体採取や測定のコストも考慮し、今後は更に、前向きのコホートスタディなどを通して低い有病率の検査でもどの程度の有効性があるのか評価する必要がある。このような検査精度の問題だけでなく、検体取り扱いの標準化 (SOP 化) が重要であるが、世界的に統一されていないことが大きな課題である。

唾液の採取方法として、非刺激性の唾液と刺激性の唾液では代謝物のプロファイルの違いが大きく³⁶⁾、多くの研究では非刺激性の唾液の採取を行っている。採取時間を決めるために、同一人物から日内変動・日間変動を調べたところ、代謝物の濃度変化は小さいものの月曜日の朝の唾液は唾液分泌量がやや低下することが観測されている³⁷⁾。唾液採取前の絶食時間の違いも比較され、唾液全体の濃度を補正すれば再現性が高いデータが得られることも確認されている³⁸⁾。口腔癌マーカーを探索する研究では、コリンなどの4種類のマーカーが採取後の温度でどのように濃度に変化するか調べられている³⁹⁾。我々は、唾液採取後の温度管理、測定用前処理で用いる溶媒の違い等を比較し、従来マーカーとして報告されてきた物質にどの程度ばらつきが生じてくるかを調べ、マーカーの識別精度がどの程度劣化するかを調べた⁴⁰⁾。また、測定方法に関しても、現状では定量的なオミックスデータは様々な要因で再現性が劣化することがあり、測定装置の品質の一定化⁴¹⁾ やプロトコルの開示⁴²⁾ により、相互に再現性の評価を行うという試みが必要である。(図2)

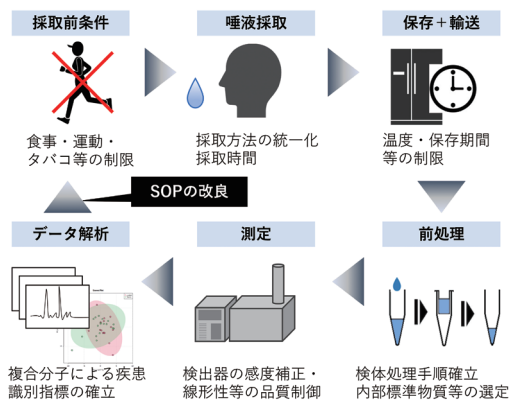


図 2 唾液のメタボローム解析の標準化に向けた各プロセスのループ

7. おわりに

本稿では、唾液を対象としてメタボローム解析を用いたマーカー探索の研究例を紹介した。多数の分子を網羅的に測定できる技術開発によって、新たなマーカーの候補となる分子を探せる可能性が高まる一方、研究デザインの設計とデータ解析には工夫が求められる。特に、測定データの品質評価や制御に関しては極めて慎重に進めることが要求される。メタボローム解析によるマーカー探索研究で実用化に至った例が非常に少ないことがこれらを物語っている。更に唾液検査でがん等の重篤な疾患の検査を実施する場合は、検査結果を相談できる医療機関の体制を整える必要がある。技術的な課題以外にも様々な整備が必要であるが、唾液は侵襲性がなく自己採取が可能という最も大きなメリットを活かせる仕組み作りが重要であると考えている。

文 献

- 1) M. Grimaldi, A. Palisi, G. Rossi, I. Stillitano, F. Faiella, P. Montoro, M. Rodriguez, R. Palladino, A. Maria D'Ursi, R. Romano, Saliva of patients affected by salivary gland tumour: An NMR metabolomics analysis. *J Pharm Biomed Anal.* 160 (2018) 436-442.
- 2) K.W. Jordan, L.L. Cheng, NMR-based metabolomics approach to target biomarkers for human prostate cancer. *Expert Rev Proteomics.* 4 (2007) 389-400.
- 3) S. Tantray, S. Sharma, K. Prabhat, N. Nasrullah, M. Gupta, Salivary metabolite signatures of oral cancer and leukoplakia through gas chromatography-mass spectrometry. *J Oral Maxillofac Pathol.* 26 (2022) 31-37.
- 4) T. Takayama, H. Tsutsui, I. Shimizu, T. Toyama, N. Yoshimoto, Y. Endo, K. Inoue, K. Todoroki, J.Z. Min, H. Mizuno, T. Toyooka, Diagnostic approach to breast cancer patients based on target metabolomics in saliva by liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta.* 452 (2016) 18-26.
- 5) M. Sugimoto, D.T. Wong, A. Hirayama, T. Soga, M. Tomita, Capillary electrophoresis mass spectrometry-based saliva metabolomics identified oral, breast and pancreatic cancer-specific profiles. *Metabolomics.* 6 (2010) 78-95.
- 6) T. Soga, M. Sugimoto, M. Honma, M. Mori, K. Igarashi, K. Kashikura, S. Ikeda, A. Hirayama, T. Yamamoto, H. Yoshida, M. Otsuka, S. Tsuji, Y. Yatomi, T. Sakuragawa, H. Watanabe, K. Nihei, T. Saito, S. Kawata, H. Suzuki, M. Tomita, M. Suematsu, Serum metabolomics reveals γ -glutamyl dipeptides as biomarkers for discrimination among different forms of liver disease. *J Hepatol.* 55 (2011) 896-905.
- 7) K. Satoh, S. Yachida, M. Sugimoto, M. Oshima, T. Nakagawa, S. Akamoto, S. Tabata, K. Saitoh, K. Kato, S. Sato, K. Igarashi, Y. Aizawa, R. Kajino-Sakamoto, Y. Kojima, T. Fujishita, A. Enomoto, A. Hirayama, T. Ishikawa, M.M. Taketo, Y. Kushida, R. Haba, K. Okano, M. Tomita, Y. Suzuki, S. Fukuda, M. Aoki, T. Soga, Global metabolic reprogramming of colorectal cancer occurs at adenoma stage and is

- induced by MYC. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 114 (2017) e7697-e7706.
- 8) H. Kato, M. Sugimoto, A. Enomoto, M. Kaneko, Y. Hara, N. Saito, A. Shiomi, H. Ohnuki, K. Izumi, Metabolomic Alteration of Oral Keratinocytes and Fibroblasts in Hypoxia. *J Clin Med*. 10 (2021).
 - 9) A. Hirayama, K. Kami, M. Sugimoto, M. Sugawara, N. Toki, H. Onozuka, T. Kinoshita, N. Saito, A. Ochiai, M. Tomita, H. Esumi, T. Soga, Quantitative metabolome profiling of colon and stomach cancer microenvironment by capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry. *Cancer Res*. 69 (2009) 4918-4925.
 - 10) K. Kami, T. Fujimori, H. Sato, M. Sato, H. Yamamoto, Y. Ohashi, N. Sugiyama, Y. Ishihama, H. Onozuka, A. Ochiai, H. Esumi, T. Soga, M. Tomita, Metabolomic profiling of lung and prostate tumor tissues by capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry. *Metabolomics*. 9 (2013) 444-453.
 - 11) N. Spielmann, D.T. Wong, Saliva: diagnostics and therapeutic perspectives. *Oral Dis*. 17 (2011) 345-354.
 - 12) E. Pappa, E. Kousvelari, H. Vastardis, Saliva in the "Omics" era: A promising tool in paediatrics. *Oral Dis*. 25 (2019) 16-25.
 - 13) X. Chen, D. Yu, Metabolomics study of oral cancers. *Metabolomics*. 15 (2019) 22.
 - 14) M. de Sá Alves, N. de Sá Rodrigues, C.M. Bandeira, J.F.S. Chagas, M.B.N. Pascoal, G.L.J.T. Nepomuceno, H. da Silva Martinho, M.G.O. Alves, M.A. Mendes, M. Dias, Identification of possible salivary metabolic biomarkers and altered metabolic pathways in South American patients diagnosed with oral squamous cell carcinoma. *Metabolites*. 11 (2021) 650.
 - 15) M. Ohshima, K. Sugahara, K. Kasahara, A. Katakura, Metabolomic analysis of the saliva of Japanese patients with oral squamous cell carcinoma. *Oncol Rep*. 37 (2017) 2727-2734.
 - 16) Q. Wang, P. Gao, X. Wang, Y. Duan, The early diagnosis and monitoring of squamous cell carcinoma via saliva metabolomics. *Sci Rep*. 4 (2014) 6802.
 - 17) G. Sridharan, P. Ramani, S. Patankar, R. Vijayaraghavan, Evaluation of salivary metabolomics in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 48 (2019) 299-306.
 - 18) J. Wei, G. Xie, Z. Zhou, P. Shi, Y. Qiu, X. Zheng, T. Chen, M. Su, A. Zhao, W. Jia, Salivary metabolite signatures of oral cancer and leukoplakia. *Int J Cancer*. 129 (2011) 2207-2217.
 - 19) S. Ishikawa, M. Sugimoto, K. Edamatsu, A. Sugano, K. Kitabatake, M. Iino, Discrimination of oral squamous cell carcinoma from oral lichen planus by salivary metabolomics. *Oral Dis*. 26 (2020) 35-42.
 - 20) G. Baima, G. Iaderosa, F. Citterio, S. Grossi, F. Romano, G.N. Berta, N. Buduneli, M. Aimetti, Salivary metabolomics for the diagnosis of periodontal diseases: a systematic review with methodological quality assessment. *Metabolomics*. 17 (2021) 1-21.
 - 21) V.M. Barnes, S.G. Ciancio, O. Shibly, T. Xu, W. Devizio, H.M. Trivedi, L. Guo, T.J. Jönsson, Metabolomics reveals elevated macromolecular degradation in periodontal disease. *J Dent Res*. 90 (2011) 1293-1297.
 - 22) V.M. Barnes, R. Teles, H.M. Trivedi, W. Devizio, T. Xu, M.W. Mitchell, M.V. Milburn, L. Guo, Acceleration of purine degradation by periodontal diseases. *J Dent Res*. 88 (2009) 851-855.
 - 23) V.M. Barnes, A.D. Kennedy, F. Panagakos, W. Devizio, H.M. Trivedi, T. Jönsson, L. Guo, S. Cervi, F.A. Scannapieco, Global metabolomic analysis of human saliva and plasma from healthy and diabetic subjects,

- with and without periodontal disease. *PLoS One*. 9 (2014) e105181.
- 24) S. Ishikawa, M. Sugimoto, K. Kitabatake, A. Sugano, M. Nakamura, M. Kaneko, S. Ota, K. Hiwatari, A. Enomoto, T. Soga, M. Tomita, M. Iino, Identification of salivary metabolomic biomarkers for oral cancer screening. *Sci Rep*. 6 (2016) 31520.
- 25) Y. Asai, T. Itoi, M. Sugimoto, A. Sofuni, T. Tsuchiya, R. Tanaka, R. Tonozuka, M. Honjo, S. Mukai, M. Fujita, K. Yamamoto, Y. Matsunami, T. Kurosawa, Y. Nagakawa, M. Kaneko, S. Ota, S. Kawachi, M. Shimazu, T. Soga, M. Tomita, M. Sunamura, Elevated Polyamines in Saliva of Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)*. 10 (2018).
- 26) T. Murata, T. Yanagisawa, T. Kurihara, M. Kaneko, S. Ota, A. Enomoto, M. Tomita, M. Sugimoto, M. Sunamura, T. Hayashida, Y. Kitagawa, H. Jinno, Salivary metabolomics with alternative decision tree-based machine learning methods for breast cancer discrimination. *Breast Cancer Res Treat*. 177 (2019) 591-601.
- 27) H. Tsutsui, T. Mochizuki, K. Inoue, T. Toyama, N. Yoshimoto, Y. Endo, K. Todoroki, J.Z. Min, T. Toyo'oka, High-throughput LC-MS/MS based simultaneous determination of polyamines including N-acetylated forms in human saliva and the diagnostic approach to breast cancer patients. *Anal Chem*. 85 (2013) 11835-11842.
- 28) H. Farahani, J. Amri, M. Alaei, F. Mohaghegh, M. Rafiee, Serum and Saliva Levels of Cancer Antigen 15-3, Carcinoembryonic Antigen, Estradiol, Vaspin, and Obestatin as Biomarkers for the Diagnosis of Breast Cancer in Postmenopausal Women. *Lab Med*. 51 (2020) 620-627.
- 29) C.S. Lau, D.T. Wong, Breast cancer exosome-like microvesicles and salivary gland cells interplay alters salivary gland cell-derived exosome-like microvesicles in vitro. *PLoS One*. 7 (2012) e33037.
- 30) C. Lau, Y. Kim, D. Chia, N. Spielmann, G. Eibl, D. Elashoff, F. Wei, Y.L. Lin, A. Moro, T. Grogan, S. Chiang, E. Feinstein, C. Schafer, J. Farrell, D.T. Wong, Role of pancreatic cancer-derived exosomes in salivary biomarker development. *J Biol Chem*. 288 (2013) 26888-26897.
- 31) C. Löser, U.R. Fölsch, C. Paprotny, W. Creutzfeldt, Polyamine concentrations in pancreatic tissue, serum, and urine of patients with pancreatic cancer. *Pancreas*. 5 (1990) 119-127.
- 32) X. Song, X. Yang, R. Narayanan, V. Shankar, S. Ethiraj, X. Wang, N. Duan, Y.H. Ni, Q. Hu, R.N. Zare, Oral squamous cell carcinoma diagnosed from saliva metabolic profiling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 117 (2020) 16167-16173.
- 33) S. Kim, H.J. Kim, Y. Song, H.A. Lee, S. Kim, J. Chung, Metabolic phenotyping of saliva to identify possible biomarkers of periodontitis using proton nuclear magnetic resonance. *J Clin Periodontol*. 48 (2021) 1240-1249.
- 34) H. Kuwabara, K. Katsumata, A. Iwabuchi, R. Udo, T. Tago, K. Kasahara, J. Mazaki, M. Enomoto, T. Ishizaki, R. Soya, M. Kaneko, S. Ota, A. Enomoto, T. Soga, M. Tomita, M. Sunamura, A. Tsuchida, M. Sugimoto, Y. Nagakawa, Salivary metabolomics with machine learning for colorectal cancer detection. *Cancer Sci*. 113 (2022) 3234-3243.
- 35) E. Szymańska, E. Saccenti, A.K. Smilde, J.A. Westerhuis, Double-check: validation of diagnostic statistics for PLS-DA models in metabolomics studies. *Metabolomics*. 8 (2012) 3-16.
- 36) N. Okuma, M. Saita, N. Hoshi, T. Soga, M. Tomita, M. Sugimoto, K. Kimoto, Effect of masticatory stimulation on the quantity and quality of saliva and the salivary metabolomic profile. *PLoS One*. 12 (2017)

- e0183109.
- 37) N. Kawanishi, N. Hoshi, S. Masahiro, A. Enomoto, S. Ota, M. Kaneko, T. Soga, M. Tomita, K. Kimoto, Effects of inter-day and intra-day variation on salivary metabolomic profiles. *Clin Chim Acta.* 489 (2019) 41-48.
- 38) S. Ishikawa, M. Sugimoto, K. Kitabatake, M. Tu, A. Sugano, I. Yamamori, A. Iba, K. Yusa, M. Kaneko, S. Ota, K. Hiwatari, A. Enomoto, T. Masaru, M. Iino, Effect of timing of collection of salivary metabolomic biomarkers on oral cancer detection. *Amino Acids.* 49 (2017) 761-770.
- 39) Q. Wang, P. Gao, X. Wang, Y. Duan, Investigation and identification of potential biomarkers in human saliva for the early diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *Clin Chim Acta.* 427 (2014) 79-85.
- 40) A. Tomita, M. Mori, K. Hiwatari, E. Yamaguchi, T. Itoi, M. Sunamura, T. Soga, M. Tomita, M. Sugimoto, Effect of storage conditions on salivary polyamines quantified via liquid chromatography-mass spectrometry. *Sci Rep.* 8 (2018) 12075.
- 41) R. Saito, M. Sugimoto, A. Hirayama, T. Soga, M. Tomita, T. Takebayashi, Quality Assessment of Untargeted Analytical Data in a Large-Scale Metabolomic Study. *J Clin Med.* 10 (2021).
- 42) M. Sugimoto, S. Ota, M. Kaneko, A. Enomoto, T. Soga, Quantification of Salivary Charged Metabolites using Capillary Electrophoresis Time-of-flight-mass Spectrometry. *Bio Protoc.* 10 (2020) e3797.

事務局から

第65回日本唾液腺学会学術集会は、2021年11月27日に国際ファッションセンタービルで現地会場とWEB配信を併用したハイブリット形式にて開催されました。長尾会長の企画により、特別講演は、東京医科大学医学総合研究所分子細胞治療研究部門の落谷孝広先生をお招きし、「血液・唾液を用いたリキッドバイオプシーによる診断」と題してご講演いただき、企業共催ランチョンセミナー（中外製薬株式会社共催）は、国立がん研究センター中央病院頭頸部・食道内科の本間義崇先生をお招きし「唾液腺癌におけるゲノム医療とNTRK融合遺伝子」と題してご講演いただきました。シンポジウムは、「唾液腺研究の新機軸：基礎から臨床まで」をテーマに、明海大学保健医療学部口腔保健学科の渡部茂先生に「唾液腺の生理学：5歳児の唾液分泌量の計測」、昭和大学歯学部口腔病態診断科学講座口腔病理学部門の安原理佳先生に「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」、名古屋大学医学部附属病院病理部の中黒匡人先生に「唾液腺腫瘍の分子病理学」、近畿大学病院耳鼻咽喉科学教室の大月直樹先生に「唾液腺腫瘍の外科治療」、国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センターの多田雄一郎先生に「唾液腺癌の分子標的治療」と題して、5名の先生方から報告に続いて、全体討論会がおこなわれました。

さて、第66回日本唾液腺学会学術集会では、吉垣会長のご企画により、特別講演とシンポジウムを4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2022年度総会におきまして、名誉会員として杉谷博士先生、参与に小川郁子先生、評議員に太田伸男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4年9月27日現在)

| 区 分 | 令和4年度会員 | | 第65回学術集会参加（現地・WEB） | | |
|-----------|---------|-----|--------------------|-----|-----|
| | 登 録 | 会費済 | 会 員 | 非会員 | 計 |
| 名誉会長、名誉会員 | 35 | - | 3 | - | 3 |
| 参与、評議員、監事 | 67 | 58 | 44 | - | 44 |
| 一 般 | 176 | 111 | 67 | 33 | 100 |
| 合 計 | 276 | 169 | 114 | 33 | 147 |

令和3年度新入会9 演題数：一般19+ 症例7

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 (37%) | 18 (51%) | 4 (12%) | 35 |
| 参与、評議員、監事 | 26 (39%) | 33 (49%) | 8 (12%) | 67 |
| 一 般 | 79 (45%) | 78 (45%) | 17 (10%) | 174 |
| 合 計 | 118 (43%) | 129 (47%) | 29 (10%) | 276 |

学生会員は一般に含む

(事務幹事、事務局)

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 燁 彦 | 芝 紀 代 子 | 柴 芳 樹 | 末 田 武 |
| 杉 谷 博 士 | 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 悦 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 | 小 川 郁 子 | 賀 来 亨 | 金 森 孝 雄 |
| 川 口 充 茂 | 佐 藤 匡 | 篠 原 正 徳 | 田 中 陽 一 | 沼 田 勉 |

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 | 第 3代 天野 修 |
|-----------|-----------|-----------|

日 本 唾 液 腺 学 会 役 員

理 事 長

長 尾 俊 孝

副 理 事 長

阪 井 丘 芳

常 務 理 事[#] ・ 理 事 (ア行順)

| | | | |
|-----------|----------------------|---------|-----------|
| 天 野 修 | 岩 井 大 [#] | 浦 野 誠 | 草 深 公 秀 |
| 多 田 雄 一 郎 | 谷 村 明 彦 | 美 島 健 二 | 矢 ノ 下 良 平 |
| 山 村 幸 江 | 吉 垣 純 子 [#] | | |

監 事

岡 本 美 孝

事 務 幹 事

中 黒 匡 人

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 匡 人 (名古屋大医学部附属病院病理) |
| 入 江 太 朗 (岩手医科大病理病態解析) | 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 (藤田医科大ばんだね病院病理診断) | 濱 寄 秀 久 (あすか製薬) |
| 大 内 知 之 (恵佑会札幌病院病理診断) | 原 田 博 史 (大阪国際がんセンター病理) |
| 大 上 研 二 (東海大医学部耳鼻咽喉) | 樋 口 佳 代 子 (沖縄協同病院病理診断) |
| 太 田 伸 男 (東北医科薬科大医学部耳鼻咽喉) | 福 島 美 和 子 (昭和大歯学部口腔解剖学) |
| 大 月 直 樹 (はりま姫路総合医療センター耳鼻咽喉) | 福 田 正 勝 (明海大歯学部病態診断治療) |
| 岡 林 堅 (日大生物資源科学獣医) | 伏 見 千 宙 (国医療福祉大三田病院頭頸部腫瘍) |
| 小 川 裕 子 (帝京平成大薬学部膜機能) | 増 淵 達 夫 (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) | 松 尾 恭 子 (四国大看護学部看護学) |
| 加 藤 治 (日大松戸歯学部生理) | 松 延 毅 (日本医科大院医学研究科頭頸部) |
| 河 合 繁 夫 (とちぎメディカルセンター病理診断) | 美 島 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 (風空歯科) | 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機能) | 柳 下 寿 郎 (日本歯科大附属病院歯科放射線口腔病理診断) |
| 佐 藤 慶 太 郎 (明海大歯学部薬理学) | 矢 田 直 美 (九州歯科大健康増進口腔病態病理) |
| 佐 藤 正 樹 (東京歯科大生物学研究室) | 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 (東京女子医科大耳鼻咽喉) |
| 清 水 顕 (東京医科大耳鼻咽喉) | 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 (北大院歯学研究科口腔機能解剖) | 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) | |

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、事務幹事、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および事務幹事は、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および事務幹事の任期は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および事務幹事は、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。
4 理事会の決議は理事の過半数が出席し、その過半数の同意をもって決定する。

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

本会に事務局を東京都新宿区におく。

1956 学会設立
 1959 会則施行
 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
 2021.11.27 改正

<2022 年度賛助会員>

あすか製薬株式会社

フィンガルリンク株式会社

株式会社宮川商店

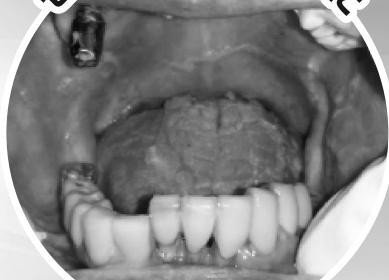
以上 3 会員（あ行順）

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上げます。

素早く絡めとる。
付着汚れを
口腔内にこびりついた
MA-Tシステム採用ジェル
の除去力！



セルフケアが難しい方に



口腔内の
こびりついた汚れに

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



*New Normal
New Social
New Safe
Action*

N.act

エヌ.アクト



唾液成分で

しっとり

お口を洗淨し、

なめらかに

保護します。



保湿 | モイスチャライジングマウスウォッシュ | マウスジェル

オーラルセブン

▶ 口腔カンジダの原因菌 C.albicans に対し
抗真菌活性を示しました。詳細はこちら



唾液の自浄&抗菌作用を補う
4つの唾液成分配合

ラクトフェリン

ラクトベル
オキシダーゼ

グルコース
オキシダーゼ

リゾチーム

+ ノンアルコール 殺菌剤無添加 キシリトール配合

made in UK

COREFRONT
コアフロント株式会社

製品に関するご質問・資料請求・サンプル請求・
ご相談・お見積もりなど、お気軽にお問い合わせください。



03-5579-8710

[受付] 平日 9:30~18:00



WEB

お問合せフォーム▶



日 本 唾 液 腺 学 会 誌

2022

62 卷

非 売 品

令和4年11月15日発行

編集権
発行者 長 尾 俊 孝

発行所 株式会社ソウブン・ドットコム
東京都荒川区西尾久7-12-16
電話 (03) 3893-0111

印刷所 株式会社ソウブン・ドットコム