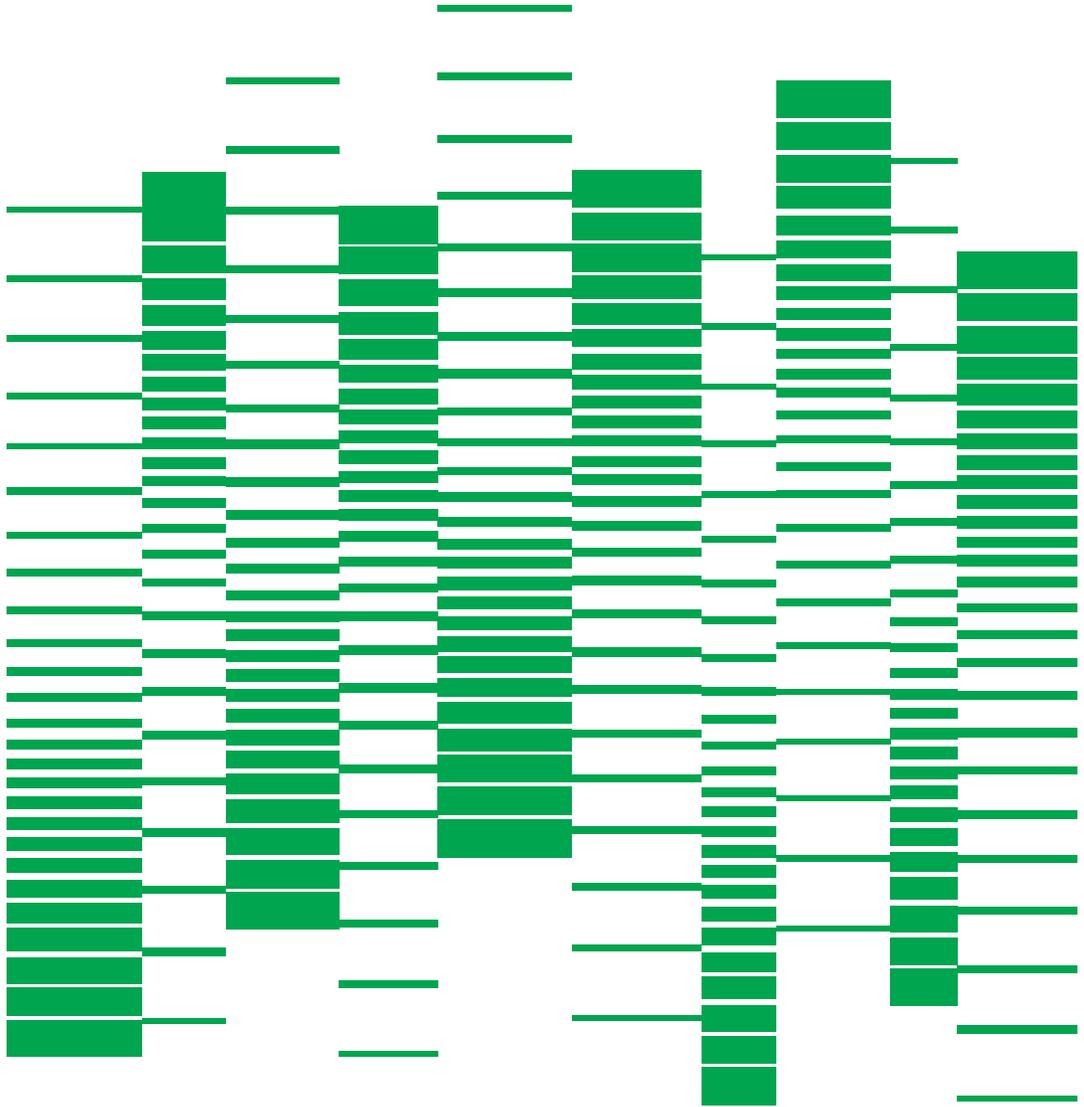


日本唾液腺学会誌

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. 59
2018

会長挨拶



第63回日本唾液腺学会学術集会
会長 岡本 美孝
千葉大学大学院 医学研究院
耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学

第63回日本唾液腺学会を担当します千葉大学耳鼻咽喉科の岡本でございます。

特異な炎症疾患、腫瘍の発生もみられる唾液腺ですが、その発生、再生、機能について様々な検討が進んでいます。

今回、基礎研究について特別講演と臨床のトピックスとしてシンポジウムをそれぞれ企画いたしました。特別講演としては千葉大学医学部分子腫瘍学の金田篤志教授に「がんエピジェネティクスの重要性と研究の現状」というタイトルでご講演をお願い致しました。が

ん研究においてエピゲノム解析は大きな分野として発展していますが、金田教授はこの領域の研究の第一人者であり、臨床にも直結した多くの業績を挙げておられます。先生のお話はがん研究のみならず、炎症、発生の研究にも大いに参考になるものと期待できます。

臨床では、唾液腺腫瘍を取り上げました。特に唾液腺がんの診断、治療に多くの経験を有していらっしゃる方にシンポジストとしてご参加をお願いしました。唾液腺の治療につきまして最新の知見を整理することが出来ればと思います。

会場は例年同様、交通の便が良い文教学院大学の本郷キャンパスを御用意していただきました。多くの先生方のご参加と活発な質疑をお願い致します。今後益々、唾液腺研究が発展していく契機になれば幸いです。

— 内容目次 —
(INDEX)

第 63 回 日本唾液腺学会学術集会

プログラム	1
抄 録	10
○ 特別講演	
がんエピジェネティクスの重要性と研究の現状金田篤志 (千葉大学大学院医学研究院分子腫瘍学)	10
○ シンポジウム 耳下腺腫瘍の新たな治療戦略	
耳下腺腫瘍の画像診断の up-date堀越琢郎 (千葉大学医学部附属病院放射線科)	12
耳下腺腫瘍の術前病理診断 (超音波ガイド下 FNA, CNB)茶菌英明・岡本美孝・国井直樹 (千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科)	13
耳下腺癌の病理診断: 最近の進歩長尾俊孝 (東京医科大学人体病理学分野)	14
耳下腺癌に対する新たな化学療法多田雄一郎 (国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター)	15
○ 一般演題	
1. ラットエブネル腺の筋上皮細胞の特異的な分布と形態平良芙蓉子 ¹⁾ ・川邊好弘 ³⁾ ・三宅言輝 ²⁾ ・坂東康彦 ²⁾ ・崎山浩司 ²⁾ , 天野 修 ²⁾ (1) 明海大学病態診断治療学講座口腔顎顔面外科学Ⅱ分野, ²⁾ 同形態機能成育学講座解剖学分野, ³⁾ 同機能保存回復学講座オーラル・リハビリテーション学分野)	16
2. マウス唾液腺における傷害に対する代償作用に関わる因子の検索横山 愛・加藤 治・吉垣純子 (日本大学松戸歯学部生理学講座)	17

3. <i>In vivo</i> Ca ²⁺ イメージングと遺伝子発現の網羅的解析による唾液腺の代償性機能亢進機序の 解明	
.....根津顕弘 ¹⁾ ・森田貴雄 ²⁾ ・永井健治 ³⁾ ・谷村明彦 ¹⁾	
(¹⁾ 北海道医療大学・歯学部・薬理学分野, (²⁾ 日本歯科大学新潟生命歯学部・生化学講座, ³⁾ 大阪大学・産業科学研究所・生体分子機能科学研究分野)	18
4. ラット舌下腺の筋上皮におけるアディポネクチンの局在・発現と糖尿病での変化	
.....三宅言輝 ^{1),2)} ・平良芙蓉子 ^{1),2)} ・坂東康彦 ¹⁾ ・崎山浩司 ¹⁾ ・天野 修 ¹⁾	
(¹⁾ 明海大学歯学部解剖学分野、(²⁾ 明海大学歯学部顎顔面口腔外科学分野)	19
5. ヒト唾液由来 exosome の表面分子の結合状態および免疫活性化の制御への関与	
.....小川裕子 ¹⁾ ・糸田奈宝子 ¹⁾ ・後藤芳邦 ¹⁾ ・辻本雅文 ¹⁾ ・秋元義弘 ²⁾ ・川上速人 ²⁾ ・ 矢ノ下良平 ¹⁾	
(¹⁾ 帝京平成大学薬学部, (²⁾ 杏林大学医学部解剖学教室)	20
6. 唾液腺癌モデルマウスにおける腫瘍溶解ウイルス HF10 と TS-1 の併用療法	
.....江崎伸一 ^{1),2)} ・五島 典 ²⁾ ・高野 学 ¹⁾ ・波多野芳美 ¹⁾ ・川北大介 ¹⁾ ・伊地知圭 ¹⁾ ・ 村上信五 ¹⁾	
(¹⁾ 名古屋市立大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科, (²⁾ 名古屋大学大学院ウイルス学)	21
7. 唾液腺の損傷モデルにおける転写因子 p63 の発現解析 ～導管結紮と放射線照射を用いた検討～	
.....井階一樹・皆木 瞳・阪井丘芳	
(大阪大学大学院歯学研究科 顎口腔機能治療学講座)	22
8. [奨励賞受賞演題] メソテリン発現唾液腺がんに対する CART 細胞と活性化 NKT 細胞を併用した免疫細胞療法に 関する前臨床研究	
.....國井直樹・山崎一樹・茶菌英明・岡本美孝	
(千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学)	23
9. [奨励賞受賞演題] 唾液腺上皮筋上皮癌には <i>HRAS</i> 遺伝子変異が高率かつ特異的に認められる	
.....中黒匡人 ¹⁾ ・浦野 誠 ²⁾ ・平井秀明 ³⁾ ・谷川真希 ³⁾ ・多田雄一郎 ⁴⁾ ・塚原清彰 ⁵⁾ ・長尾俊孝 ³⁾	
(¹⁾ 名古屋大学病院病理部, (²⁾ 藤田医科大学医学部病理診断科, (³⁾ 東京医科大学人体病理学分 野, (⁴⁾ 国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター, (⁵⁾ 東京医科大学耳鼻咽喉科・ 頭頸部外科)	24
10. 唾液腺腺様嚢胞癌の臨床病理学的検討	
.....上田佳緒璃 ^{1),3)} ・川北大介 ^{2),3)} ・村瀬貴幸 ^{1),3)} ・齋田昂佑 ^{1),3)} ・稲垣 宏 ^{1),3)} ・ 唾液腺腺様嚢胞癌研究グループ ³⁾	
(¹⁾ 名古屋市立大学大学院医学研究科臨床病態病理学, (²⁾ 名古屋市立大学大学院医学研究科耳 鼻咽喉・頭頸部外科学, (³⁾ 北海道大学, 国際医療福祉大学三田病院, 東海大学, 東京医科大 学, 静岡がんセンター, 名古屋大学, 名古屋市立大学, 藤田医科大学, 愛知学院大学, 愛知 県がんセンター, 大阪医科大学, 神戸大学, 愛媛大学, 九州大学, 九州がんセンター) ...	25
11. 頭頸部腺様嚢胞癌 32 例における臨床病理組織学的再検討	
.....原田博史 ^{1),2)} ・中塚伸一 ¹⁾	
(¹⁾ 大阪国際がんセンター病理・細胞診断科, (²⁾ 生長会府中病院病理診断科)	26

12. 唾液腺癌に対するニボルマブの早期治療効果と安全性の検討	
.....丹羽一友 ¹⁾ ・多田雄一郎 ¹⁾ ・岡本伊作 ²⁾ 、岡崎 雅 ³⁾ ・増淵達夫 ¹⁾ ・伏見千宙 ¹⁾ ・ 岡田拓朗 ¹⁾ ・馬場大輔 ¹⁾ ・三浦弘規 ¹⁾ ・長尾俊孝 ⁴⁾ ・塚原清彰 ²⁾ ・五月女 隆	
(¹⁾ 国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター, (²⁾ 東京医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科, ³⁾ 日本海総合病院耳鼻咽喉・頭頸部外科, (⁴⁾ 東京医科大学人体病理部, (⁵⁾ 松戸市立総合医療 センター化学療法内科)	27
13. 長期の経過中に再発を繰り返し、腫瘍死の転帰をとった耳下腺分泌癌の1例	
.....鈴木健介 ¹⁾ ・原田博史 ²⁾ ・植村芳子 ³⁾ ・大江知里 ⁴⁾ ・河原明彦 ⁵⁾ ・澤田俊輔 ⁶⁾ ・ 岩井 大 ¹⁾)	
(¹⁾ 関西医科大学附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科, (²⁾ 生長会府中病院病理診断科, (³⁾ 関西医 科大学総合医療センター病理診断科, (⁴⁾ 関西医科大学附属病院病理診断科, (⁵⁾ 久留米大学病 院病理部, (⁶⁾ 関西医科大学附属病院歯科口腔外科)	28

○ 症 例 検 討

1. 心膜転移を来した耳下腺癌の一例	
.....岸田拓磨・清水 顕・岡本伊作・佐藤宏樹・勝部泰彰・富岡亮太・檜原浩介・塚原清彰 (東京医科大学病院耳鼻咽喉・頭頸部外科講座)	29
2. 特異な経過をたどった頭頸部粘表皮癌の一例	
.....櫻井利興・國井直樹・茶菌英明・岡本美孝 (千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学)	30
3. 免疫染色にて Myb が陰性であった舌根部原発腺様嚢胞癌と考えられた一例	
.....草深公秀 ¹⁾ ・竹内照美 ^{1),2)} ・村瀬 貴幸 ³⁾ ・稲垣 宏 ²⁾ ・中島 孝 ¹⁾ ・杉野 隆 ¹⁾ (¹⁾ 静岡県立静岡がんセンター病理診断科, (²⁾ 静岡県立静岡がんセンター 歯科・口腔外科, ³⁾ 名古屋市立大学医学部臨床病態病理学)	31

総 説

唾液エキソソームの構造と安定性	
.....矢ノ下良平・小川裕子(帝京平成大学薬学部膜機能ユニット)	33
老化におけるテロメア、マイクロRNA、細胞外小胞	
.....田原栄俊(広島大学大学院医歯薬保健学研究所)	41
事務局から	49
役員名簿	50
会 則	52

第 63 回

日本唾液腺学会学術集会

日 時：平成30年12月8日（土）午前9時00分

会 場：文京学院大学 本郷キャンパス

東京都文京区向丘1-19-1

電話 044-812-8646(学会当日連絡先)

S館5階 S0501教室 : PC(発表データ)受付

S館5階 S0502教室 : 症例検討

S館5階 S0504教室 : 一般演題

日本唾液腺学会

Japan Salivary Gland Society

第 63 回 日本唾液腺学会学術集会

プログラム

日 時 : 平成 30 年 12 月 8 日 (土) 午前 9 時開会

会 場 : 文京学院大学 本郷キャンパス
東京都文京区向丘 1-19-1
電話 044-812-8646 (学会当日連絡先)

S 館 5 階 S0501 教室 : PC(発表データ)受付

S 館 5 階 S0502 教室 : 症例検討

S 館 5 階 S0504 教室 : 一般演題

会場案内図 8 頁

◎ 演者の方々へ

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

なお、発表形式はパソコン (パワーポイント) での発表に限らせていただきます。

◎ 参加者の方々へ

会場受付にて参加費(一般 5,000 円、学生 2,000 円)を納め、名札をお受け取りください。

昼食にはお弁当(有料)を用意しておりますので、受付でチケットをお求めいただきご利用ください。

会 長 : 岡本 美孝

(千葉大学大学院 医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学)

副会長 : 天野 修

(明海大学 歯学部 解剖学分野)

主 催 日 本 唾 液 腺 学 会

＜第 63 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	S0504教室 (コンソナホール) 5F	S0502教室 5F
9:00	開会の辞	
9:05	一般演題(基礎1)	症例検討1
9:44	一般演題(基礎2)	
10:00	一般演題(基礎3)	
10:10		
10:36		
10:50	特別講演	
11:00		
11:50	昼食	
12:00		
12:45		評議員会
13:00		
13:10	総会、受賞式	
13:30	受賞演題	
13:56		
14:00	シンポジウム	
15:00		
15:26		
15:35	一般演題(臨床1)	
16:00	一般演題(臨床2)	
16:01		
16:27	閉会	
17:00		

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

S0504教室 (コンソナホール)

開 会 (9:00~9:05)

開 会 の 辞

第 63 回日本唾液腺学会学術集会会長 岡 本 美 孝

— 午 前 の 部 —

一般演題 (基礎1) (9:05~9:44)

座 長 矢ノ下良平

1. ラットエブネル腺の筋上皮細胞の特異的な分布と形態

○平良芙蓉子¹⁾・川邊好弘³⁾・三宅言輝²⁾・坂東康彦²⁾・崎山浩司²⁾、天野 修²⁾(¹⁾ 明海大学病態診断治療学講座口腔顎顔面外科学Ⅱ分野, ²⁾ 同形態機能成育学講座解剖学分野,
³⁾ 同機能保存回復学講座オーラル・リハビリテーション学分野)

2. マウス唾液腺における傷害に対する代償作用に関わる因子の検索

○横山 愛・加藤 治・吉垣純子

(日本大学松戸歯学部生理学講座)

3. *In vivo* Ca²⁺イメージングと遺伝子発現の網羅的解析による唾液腺の代償性機能亢進機序の解明○根津顕弘¹⁾・森田貴雄²⁾・永井健治³⁾・谷村明彦¹⁾(¹⁾ 北海道医療大学・歯学部・薬理学分野, ²⁾ 日本歯科大学新潟生命歯学部・生化学講座,
³⁾ 大阪大学・産業科学研究所・生体分子機能科学研究分野)

一般演題 (基礎2) (9:44~10:10)

座 長 阪 井 丘 芳

4. ラット舌下腺の筋上皮におけるアディポネクチンの局在・発現と糖尿病での変化

○三宅言輝^{1),2)}・平良芙蓉子^{1),2)}・坂東康彦¹⁾・崎山浩司¹⁾・天野 修¹⁾(¹⁾ 明海大学歯学部解剖学分野, ²⁾ 明海大学歯学部顎顔面口腔外科学分野)

5. ヒト唾液由来exosomeの表面分子の結合状態および免疫活性化の制御への関与

○小川裕子¹⁾・糸田奈宝子¹⁾・後藤芳邦¹⁾・辻本雅文¹⁾・秋元義弘²⁾・川上速人²⁾・矢ノ下良平¹⁾(¹⁾ 帝京平成大学薬学部, ²⁾ 杏林大学医学部解剖学教室)

一般演題 (基礎3) (10:10~10:36)

座 長 谷 村 明 彦

6. 唾液腺癌モデルマウスにおける腫瘍溶解ウイルスHF10とTS-1の併用療法

○江崎伸一^{1),2)}・五島 典²⁾・高野 学¹⁾・波多野芳美¹⁾・川北大介¹⁾・伊地知圭¹⁾・村上信五¹⁾(¹⁾ 名古屋市立大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科, ²⁾ 名古屋大学大学院ウイルス学)

7. 唾液腺の損傷モデルにおける転写因子p63の発現解析 ～導管結紮と放射線照射を用いた検討～

○井階一樹・皆木 瞳・阪井丘芳

(大阪大学大学院歯学研究科 顎口腔機能治療学講座)

< 休 憩 10:36~10:50 >

S0504 教室 (コンソナホール)

特別講演 (10:50~11:50)

座長 岡本美孝

がんエピジェネティクスの重要性と研究の現状

金田篤志 教授
(千葉大学大学院医学研究院分子腫瘍学)

<休憩 11:50~13:10>

昼食	(11:50~13:10)	ラウンジ 昼食はお弁当を用意しております(有料)
評議員会	(12:45~13:05)	S0502 教室

—午後の部—

総会及び受賞式 (13:10~13:30)

一般演題 (奨励賞受賞演題) (13:30~13:56)

座長 天野修
長尾俊孝

8. メソテリン発現唾液腺がんに対するCART細胞と活性化NKT細胞を併用した免疫細胞療法に関する前臨床研究

○國井直樹・山崎一樹・茶菌英明・岡本美孝
(千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学)

9. 唾液腺上皮筋上皮癌には *HRAS* 遺伝子変異が高率かつ特異的に認められる

○中黒匡人¹⁾・浦野 誠²⁾・平井秀明³⁾・谷川真希³⁾・多田雄一郎⁴⁾・塚原清彰⁵⁾・長尾俊孝³⁾
(¹⁾名古屋大学病院病理部, ²⁾藤田医科大学医学部病理診断科, ³⁾東京医科大学人体病理学分野, ⁴⁾国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター, ⁵⁾東京医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

S0504 教室 (コンソナホール)

シンポジウム (13:56~15:26)

座長 岡本美孝
山村幸江

「耳下腺腫瘍の新たな治療戦略」

1. 耳下腺腫瘍の画像診断のup-date
堀越琢郎
(千葉大学医学部附属病院放射線科)
2. 耳下腺腫瘍の術前病理診断 (超音波ガイド下 FNA, CNB)
茶菌英明、岡本美孝、國井直樹
(千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科)
3. 耳下腺癌の病理診断: 最近の進歩
長尾俊孝
(東京医科大学人体病理学分野)
4. 耳下腺癌に対する新たな化学療法
多田雄一郎
(国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター)

<休憩 15:26~15:35>

一般演題 (臨床1) (15:35~16:01)

座長 浦野 誠

10. 唾液腺腺様嚢胞癌の臨床病理学的検討
○上田佳緒璃^{1,3)}・川北大介^{2,3)}・村瀬貴幸^{1,3)}・齋田昂佑^{1,3)}・稲垣 宏^{1,3)}・
唾液腺腺様嚢胞癌研究グループ³⁾
(¹⁾ 名古屋市立大学大学院医学研究科臨床病態病理学, ²⁾ 名古屋市立大学大学院医学研究科
耳鼻咽喉・頭頸部外科学, ³⁾ 北海道大学, 国際医療福祉大学三田病院, 東海大学, 東京医
科大学, 静岡がんセンター, 名古屋大学, 名古屋市立大学, 藤田医科大学, 愛知学院大学,
愛知県がんセンター, 大阪医科大学, 神戸大学, 愛媛大学, 九州大学, 九州がんセンター)
11. 頭頸部腺様嚢胞癌32例における臨床病理組織学的再検討
○原田博史^{1,2)}・中塚伸一¹⁾
(¹⁾ 大阪国際がんセンター病理・細胞診断科, ²⁾ 生長会府中病院病理診断科)

S0504 教室 (コンソナホール)

一般演題 (臨床 2) (16:01~16:27)

座長 小川郁子

12. 唾液腺癌に対するニボルマブの早期治療効果と安全性の検討

○丹羽一友¹⁾・多田雄一郎¹⁾・岡本伊作²⁾、岡崎 雅³⁾・増淵達夫¹⁾・伏見千宙¹⁾・
岡田拓朗¹⁾・馬場大輔¹⁾・三浦弘規¹⁾・長尾俊孝⁴⁾・塚原清彰²⁾・五月女 隆⁵⁾

(¹⁾ 国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター, (²⁾ 東京医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科,
³⁾ 日本海総合病院耳鼻咽喉・頭頸部外科, (⁴⁾ 東京医科大学人体病理部, (⁵⁾ 松戸市立総合医療
センター化学療法内科)

13. 長期の経過中に再発を繰り返し、腫瘍死の転帰をとった耳下腺分泌癌の1例

○鈴木健介¹⁾・原田博史²⁾・植村芳子³⁾・大江知里⁴⁾・河原明彦⁵⁾・澤田俊輔⁶⁾・岩井 大¹⁾

(¹⁾ 関西医科大学附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科, (²⁾ 生長会府中病院病理診断科,
³⁾ 関西医科大学総合医療センター病理診断科, (⁴⁾ 関西医科大学附属病院病理診断科,
⁵⁾ 久留米大学病院病理部, (⁶⁾ 関西医科大学附属病院歯科口腔外科)

閉会の辞

第 63 回日本唾液腺学会学術集会副会長 天野 修

S0502 教室

症例検討 1 (9:05~9:50)

座長 岡本美孝
草深公秀

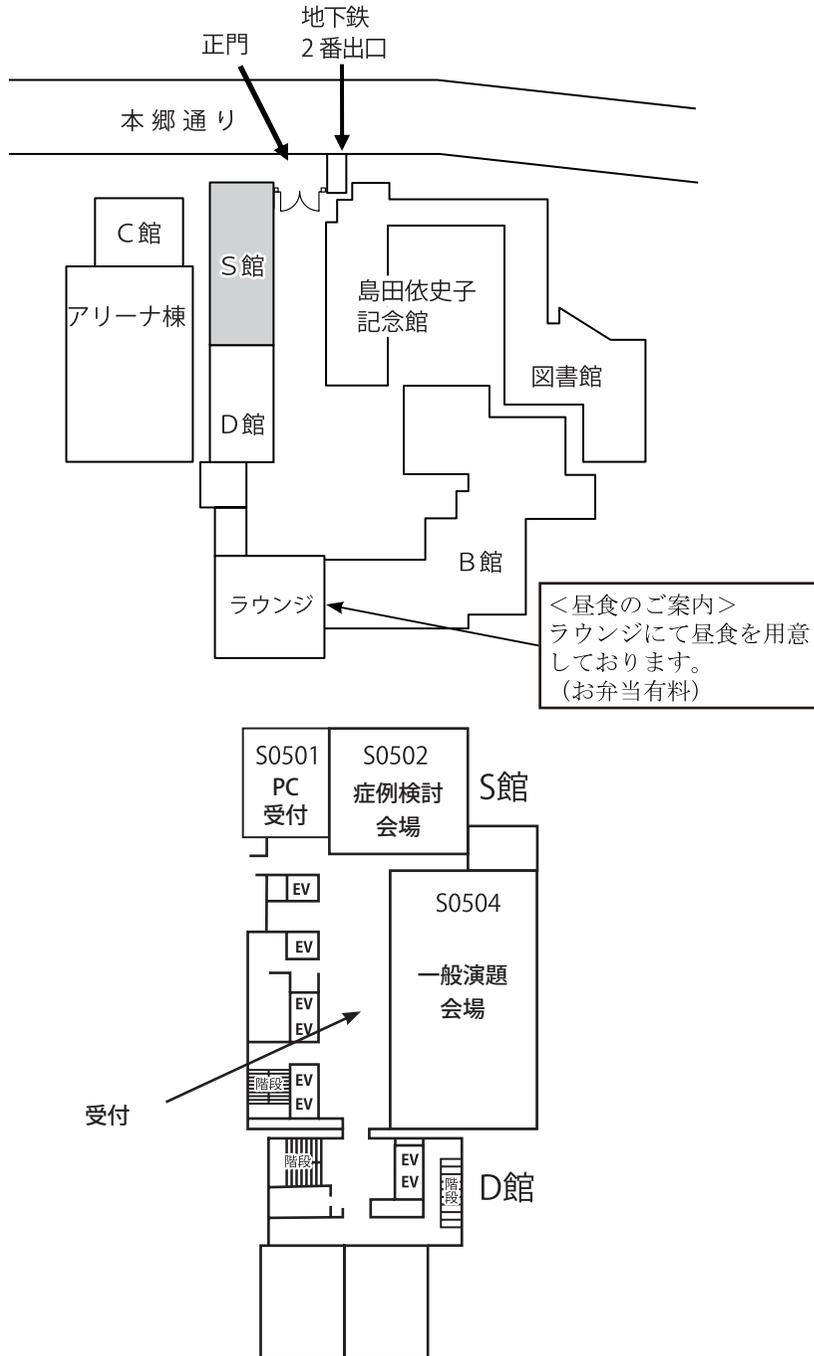
1. 心膜転移を来した耳下腺癌の一例
○岸田拓磨・清水 颯・岡本伊作・佐藤宏樹・勝部泰彰・富岡亮太・檜原浩介・塚原清彰
(東京医科大学病院耳鼻咽喉・頭頸部外科講座)
2. 特異な経過をたどった頭頸部粘表皮癌の一例
○櫻井利興・國井直樹・茶藪英明・岡本美孝
(千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学)
3. 免疫染色にて Myb が陰性であった舌根部原発腺様嚢胞癌と考えられた一例
○草深公秀¹⁾・竹内照美^{1),2)}・村瀬 貴幸³⁾・稲垣 宏²⁾・中島 孝¹⁾・杉野 隆¹⁾
(¹⁾ 静岡県立静岡がんセンター病理診断科, ²⁾ 静岡県立静岡がんセンター 歯科・口腔外科,
³⁾ 名古屋市立大学医学部臨床病態病理学)

特別講演	(10:50~11:50)	S0504 教室 (コンソナホール)
昼食	(11:50~13:10)	ラウンジ お弁当を用意しております (有料)
評議員会	(12:45~13:05)	S0502 教室
総会、受賞式	(13:10~13:30)	S0504 教室 (コンソナホール)
奨励賞受賞演題	(13:30~13:56)	S0504 教室 (コンソナホール)
シンポジウム	(13:56~15:26)	S0504 教室 (コンソナホール)

会場案内

文京学院大学 本郷キャンパス構内見取り図

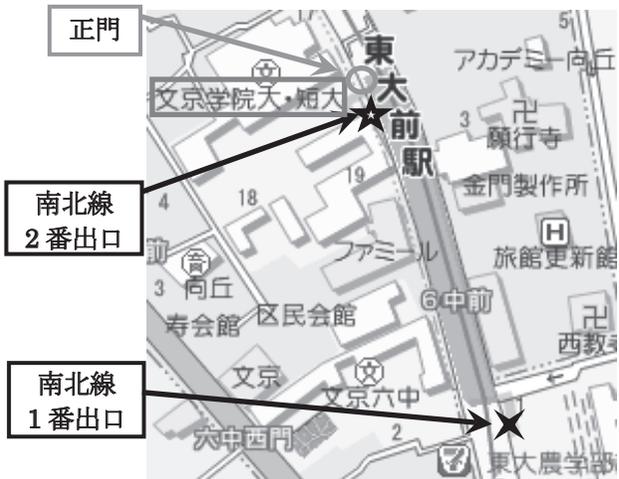
構内には、正門から入り右手にある S 館入口からエレベーターで 5 階に上がり、受付にお越しください。



交通案内

・東京メトロ南北線「東大前」駅下車（2番出口）徒歩0分

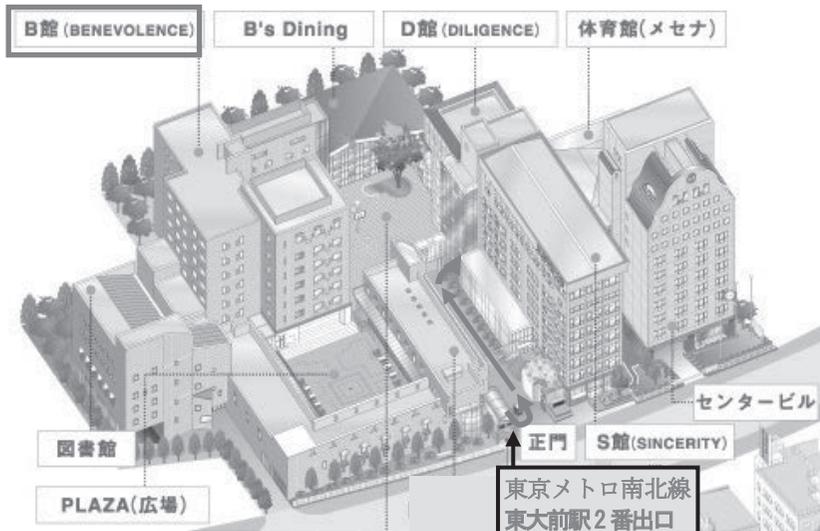
N 南北線



文京学院大学までのアクセス

東京から	東京⇒後楽園⇒東大前	18分
池袋から	池袋⇒後楽園⇒東大前	14分
新宿から	新宿⇒四ツ谷⇒東大前	21分
大宮から	大宮⇒王子⇒東大前	46分
柏から	柏⇒日暮里⇒駒込⇒東大前	46分
千葉から	千葉⇒東京⇒後楽園⇒東大前	63分
横浜から	横浜⇒東京⇒後楽園⇒東大前	54分
八王子から	八王子⇒四ツ谷⇒東大前	60分

文京学院大学の正門及び各施設の見取り図



会場案内は前頁を参照ください

特別講演

がんエピジェネティクスの重要性と研究の現状

金田篤志

(千葉大学大学院医学研究院分子腫瘍学)

各臓器や組織における細胞の特性は、生命の原始的な設計図であるゲノム DNA 配列情報と、その修飾要素であるエピゲノム情報によって制御される。DNA メチル化やヒストン修飾等のエピゲノム情報は、細胞の分化状態や特異性を決定するなど細胞の運命を左右する鍵であり、その制御異常は癌を始めとしたさまざまな疾患の原因となる。近年のシーケンス技術の進展に伴い、様々な組織において網羅的なエピゲノム解析が行われ、個々のエピゲノム異常の同定、特定のエピゲノム異常が集積した特異的な癌サブタイプの同定、ドライバーとなるエピゲノム異常の同定、など多くの研究が進められている。しかしながらエピゲノムを標的とした創薬開発は、領域選択性の問題など乗り越えるべき課題も多い。

一般に正常細胞において、発現している遺伝子のプロモーター領域は非メチル化状態にあるが、癌細胞においては高頻度に DNA 異常高メチル化が認められ、その遺伝子の発現を不活化する。細胞増殖を抑える癌抑制遺伝子が DNA メチル化により不活化されることは、重要な発癌機構の一つである。こうした DNA 異常メチル化は正常細胞において加齢や慢性炎症などの環境要因により徐々に蓄積する。胃癌の原因として知られるピロリ菌も、その感染による慢性炎症が胃粘膜上皮に異常メチル化を蓄積させ、最終的に一定の異常メチル化形質を誘導する。

ウイルス感染も宿主細胞に異常メチル化を誘導する。Epstein-Barr ウイルスはほぼ全ての成人のリンパ球に潜伏感染するが、胃癌症例の約 10%は EB ウイルス陽性胃癌であり、ウイルス感染が癌発生の初期に起きるとされる。EB ウイルスが胃上皮細胞に感染すると、全てのヒト悪性腫瘍の中で最も極端な異常高メチル化を誘導するが、そのメチル化標的領域はほぼ一定であり、すなわち、癌はその発生環境に密接に関連して一定のエピゲノム異常を呈する。

遺伝子変異も、その後に DNA メチル化異常を誘導する原因となり得る。DNA 脱メチル化酵素として知られる TET ファミリーは、メチル化シトシンをヒドロキシメチル化シトシン、フォルミルシトシン、カルボキシルシトシンへと段階的に酸化させるが、TET の不

活化変異は DNA メチル化異常と密接に関与する。またグリオーマの一部サブタイプでは *IDH1* 遺伝子の R132H 変異が認められ、この機能獲得変異は癌代謝物質 2-ヒドロキシグルタル酸を生成し、TET の働きを阻害することによりグリオーマの DNA 高メチル化形質の原因となる。上述した EB ウイルス感染も TET の発現低下を誘導する。

頭頸部腫瘍を含む他の領域の悪性腫瘍においても、胃癌やグリオーマのような複数の DNA メチル化サブタイプが報告されており、ヒトパピローマウイルスの感染が密接に関与する中咽頭癌も DNA メチル化情報で明瞭に複数の分子サブタイプに層別化される。これらのメチル化異常は、予後と相関するなど臨床応用可能な重要情報であり、また癌発生初期から異常が蓄積することやその標的領域が一定なことから、DNA メチル化異常は発癌リスクマーカーや癌存在診断マーカーへの応用が期待される。

ヒストン修飾についても、様々な癌において異常な修飾状態が報告されている。遺伝子のプロモーターだけでなく、エンハンサーと呼ばれる遺伝子転写を制御する領域のエピゲノム状態は非常にダイナミックに変化する。上述したウイルス感染などの環境要因により、例えば上皮分化に関連するエンハンサー群がヒストン脱アセチル化により不活化され、細胞増殖に関連するエンハンサー群がヒストンアセチル化により活性化されるなど、より未分化で細胞分裂が活発な状態へと細胞特性が変化する。

これらのエピゲノム異常はがん治療の標的となり得る一方で、現在までに FDA が承認したエピゲノムを標的とする抗がん剤は DNA メチル化転移酵素阻害剤(DNMTi、2 種類)とヒストン脱アセチル化酵素阻害剤(HDACi、4 種類)のみにとどまる。DNMTi は DNA メチル化部位を脱メチル化して活性化し、HDACi はヒストン脱アセチル化領域をアセチル化して活性化させるが、これらの薬剤が共通に抱える問題としてゲノム全体に対しランダムに作用することが挙げられ、治療適用は血液腫瘍に限定されている。解決策の 1 つとして、より低濃度で効率よく異常なエピゲノム修飾部位を元に戻せるように、薬剤の作用領域選択性を高める方法が挙げられる。あるいは現在プロモドメイン阻害剤、EZH2 阻害剤、など他のエピゲノム修飾に対する阻害剤の臨床試験が進められているが、エピゲノム阻害剤を複数、低用量で組み合わせることによって、薬剤作用がオーバーラップした領域に標的を限定したり、できるだけ作用が選択的な阻害剤を開発する、など改良が進められている。

発癌に重要な役割を果たすエピゲノム異常情報を用いた癌の本態解明とともに、臨床への真の応用が待たれている。

シンポジウム 耳下腺腫瘍の新たな治療戦略

1. 耳下腺腫瘍の画像診断のup-date

堀越琢郎

(千葉大学医学部附属病院放射線科)

唾液腺は上皮性、非上皮性、感染症、IgG4 関連疾患などの炎症性疾患など多彩な原因により腫瘍を形成する。また唾液腺腫瘍の病理組織像はきわめて多彩であり、組織型によって生物学的態度が規定されることが多い。生検は侵襲的であり、画像評価での良悪性診断は重要である。唾液腺腫瘍の画像診断は、エコーと CT、MRI、FDG-PET にて行われるが、MRI での画像診断を中心に、現在行われている画像診断の基本と、最近の話題について解説する。

古典的 MRI である T2 強調像、T1 強調像にて部位、形態、境界明瞭さ、信号、被膜の有無を評価する。脂肪抑制 T2 強調像を追加すると、周囲の浮腫性変化の情報を得やすい。ワルチン腫瘍では部位、多発性が、多形腺腫では分葉状形態、被膜の有無、正常唾液腺の圧排形態が診断の一助となる。

ダイナミック造影 MRI は造影剤注入前および注入後連続的に撮影を行う。信号強度変化は血流による造影剤の移行量に相当し、血流量、血管の表面積や透過性、血管外細胞外の体積などが総合的に影響する。血流が多く、細胞に対して間質が少ないワルチン腫瘍は早期濃染、高い washout ratio を示す。また myxoid type の多形腺腫は、血流は少なく、細胞に対して間質が多く、漸増性造影効果を示す。悪性腫瘍は組織型、悪性度により様々であるが、大部分の悪性腫瘍は、血流が多いが、細胞に対して間質はある程度多いため、早期濃染、低い washout ratio を示すとされる。

拡散強調像は、水分子の微視的な拡散現象(主にブラウン運動)を可視化して捉えている。T2 強調像における信号の影響を受けやすいため、評価は ADC(Apparent Diffusion Coefficient: 見かけの拡散係数)の測定が必要である。ワルチン腫瘍や悪性リンパ腫では ADC は高度低値を示し、耳下腺癌では ADC は軽度低値、多形腺腫では高値を示すのが典型的である。

新しい検査法としては、MRI では IVIM: intravoxel incoherent motion parameters、ASL: Arterial spin labelling、CT では、dual-energy CT を用いた検討などが行われており、良性腫瘍、特にワルチン腫瘍の鑑別の一助となるとされている。これらの新しい撮影についても紹介する。

シンポジウム 耳下腺腫瘍の新たな治療戦略

2. 耳下腺腫瘍の術前病理診断（超音波ガイド下 FNA, CNB）

茶菌英明、岡本美孝、國井直樹
（千葉大学医学部付属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科）

唾液腺は頭頸部の中でも非常に特異な臓器であり、結核などの感染症疾患、自己免疫が関係する硬化性病変、上皮性および非上皮性腫瘍など多彩な原因により腫瘍を形成する。それぞれの疾患に対して適切な治療を行うために確実な診断が望まれるが、唾液腺腫瘍の治療前診断は必ずしも容易ではない。唾液腺がんの術前診断としては MRI、超音波検査、RI 検査などの画像診断から近年多くの施設で採用されている超音波ガイド下 Fine Needle Aspiration Biopsy、(FNA)、1999 年より当科で導入した 18G 針による組織生検 Core Needle Biopsy (CNB) がある。CNB については免疫染色が可能な点が特徴としてあげられる。

本邦において針生検を含めた長期間の唾液腺腫瘍の診断について報告したものは少ないため、最近、当科で対応した唾液腺腫瘍についてまとめた。当科ではこれまで、唾液腺良性疾患の 70～80% を占める多形腺腫の再発を防ぐため可及的に良性腫瘍こそ画像診断のみで診断することに重きをおいてきた。よって、超音波検査と MRI のみの診断で手術を施行する非生検率も含めた唾液腺腫瘍術前診断の妥当性を検討することを目的に施行した検査内容と最終的な病理診断についてまとめた。

過去にまとめた全唾液腺疾患 479 例では良性 379 例、悪性 100 例で悪性疾患は全体の 21% であった。多形腺腫は 273 例、良性全体の 72% であった。悪性腫瘍は唾液腺導管癌が 30 例、粘表皮癌が 18 例、多形腺腫由来癌 9 例、腺房細胞癌 8 例以下、腺様嚢胞癌、扁平上皮癌、筋上皮癌と続いた。良性腫瘍のうち、治療前に FNA, CNB などの術前生検は 31% であった。つまり約 70% の良性疾患は画像診断のみで手術に臨んでいたが、一方で生検を施行せずに治療後、悪性疾患であった症例は MALT リンパ腫、ワルチン腫瘍内癌の 2 例のみであった。CNB については当科で良性 90 例、悪性 60 例、計 150 例に施行した。そのうち、良悪性を誤診した、偽陰性、偽陽性例はなく、診断不能な不適な検体が 6 例、4% で見られた。サンプリングエラーを偽陰性とした感度は 96.6%、特異度は 95.7%、有効度は 96.0% と良好な結果であった。

また、近年、良性疾患の手術においても様々な工夫がなされている。その一つが従来の切開部位と異なる目立たない部位に皮膚切開をおく審美的切開法であるが、この術式が広まるにあたって何よりも術前の良性、悪性の診断精度がより重要と思われる。唾液腺悪性腫瘍、良性腫瘍において今後、より一層精度が求められる術前診断について考察を加え報告する。

シンポジウム 耳下腺腫瘍の新たな治療戦略

3. 耳下腺癌の病理診断：最近の進歩

長尾俊孝

(東京医科大学人体病理学分野)

耳下腺癌の病理診断は、治療方針の決定や予後の予測に直結するため、実臨床においてきわめて重要である。しかしながら、耳下腺癌は組織像が多彩な上、数多くの組織型や種々の亜型が存在しているため、一般病理医にとって診断に難渋することが少なくない。他臓器癌と同様に耳下腺癌においても病理診断は WHO 分類に基づいて行うのが一般的である。2017 年にその改訂版が発刊されたが、これは 1972 年の第 1 版刊行以降、第 4 版目に相当する。2017 WHO 分類では、唾液腺癌として 19 種類の組織型がリストアップされている。今回の改訂で最も注目される点は、「分泌癌」が追加されたことであろう。それに加えて、新たに「導管内癌」や「低分化癌」という名称の組織型も登場した。さらには、多型低悪性度腺癌は「多型腺癌」に名称変更され、嚢胞腺癌と粘液腺癌が腺癌 NOS に包含された。耳下腺癌の病理診断においては依然として HE 染色標本による“読み”がその基本となるが、免疫染色や遺伝子解析が補助診断として有用である。例えば、唾液腺導管癌では、AR が 95%以上の症例で陽性、HER2 が約 40%の症例で強陽性 (3+) となるため、これらの免疫染色所見が本腫瘍の診断確定に役立つ。また、これらは分子標的治療のコンパニオン診断としての側面も持つ。近年、遺伝子異常の中でも染色体転座によって形成される腫瘍特異的な融合遺伝子が種々の耳下腺癌において次々と見出されており、注目を集めている。現時点で判明している耳下腺癌の腫瘍特異的融合遺伝子には、*CRTC1/3-MAML2* (粘表皮癌)、*MYB/MYBL1-NFIB* (腺様嚢胞癌)、*ETV6-NTRK3/RET* (分泌癌)、*EWSR1-ATF1/CREM* (明細胞癌)、*NCOA4/TRIM27-RET* (導管内癌) などが挙げられる。これらの融合遺伝子は、耳下腺癌の診断的側面のみならず、将来的に有効な治療標的となる可能性があり、治療面においても意義を持つものと考えられる。とくに粘表皮癌における *CRTC1/3-MAML2* と分泌癌における *ETV6-NTRK3* は、RT-PCR 法によってパラフィン包埋切片からでも容易に検出可能で、その同定は高い診断的価値を有する。その他にも、多型腺癌 (*PRKD1*) や基底細胞腺癌 (*CTNNB1*) においても特異性の高い hotspot 遺伝子点突然変異が報告されている。元来病理診断は、標本上の形態像のみを捉えて下されるものではなく、臨床所見、画像所見、および蛋白・遺伝子レベルの情報を総合的に把握して判断されるものであるが、耳下腺癌においてもそれが求められる。本シンポジウムでは最新の知見を盛り込んだ耳下腺癌の病理診断の実際について解説する。

シンポジウム 耳下腺腫瘍の新たな治療戦略

4. 耳下腺癌に対する新たな化学療法

多田雄一郎

(国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター)

始めに

現在、耳下腺を含む唾液腺癌に対する薬物治療として、無作為化比較試験を経たエビデンスはないため標準的治療法は確立されていない。実臨床の現場では主に再発転移例に対して薬物治療が試みられている。進行が緩徐と予想される組織型では、無治療経過観察が選択されることもある。症例ごとに治療の目標、組織型、PS、臓器機能、患者背景、希望などを考慮し、薬物投与の要否を決定する必要がある。

1. NCCN ガイドライン

遠隔転移に対する治療方針は、NCCN ガイドライン Version 1. 2018 で、10 年以上ぶりに改訂がなされている。遠隔転移の治療開始前に、アンドロゲン受容体 (AR) と、HER2 発現の検査を行なうことが推奨された。AR 陽性ではホルモン治療 (ビカルタミドやリュープリンなど) を、HER2 陽性では、カテゴリー2B としてトラスツズマブが推奨されている。しかし本邦では 2018 年 9 月現在、いずれの薬剤も保険承認を得られていない。

2. 従来の化学療法

海外では CAP 療法 (シクロフォスファミド+ドキシソルビシン+シスプラチン) の報告が多く、本邦では白金製剤とタキサン系抗癌剤の併用が多く報告されている。腺様嚢胞癌、粘表皮癌、その他の低・中悪性度癌に対する検討では、奏効率は数%ほどであり、投薬の開始については慎重に判断する。唾液腺導管癌、腺癌 NOS 等では、やや高い奏効率の報告があり、PS が良好な症例では、投薬を試みる機会が多い。

3. 抗 AR 治療・抗 HER2 治療

演者の施設では、AR 陽性または HER2 陽性例に対する前向き試験を施行した。AR 陽性 36 例に対し、ビカルタミドとリュープリンを併用する Combined androgen blockade を施行した結果、奏効率 41.7%、mPFS ; 8.8 ヶ月、mOS ; 30.5 ヶ月であり、化学療法に比べ安全性の高い治療であった。HER2 陽性 57 例に対するトラスツズマブ+ドセタキセルの解析では、奏効率 70.2%、mPFS ; 8.9 ヶ月、mOS ; 39.7 ヶ月で、従来の化学療法に比べ高い奏効率が得られた。

4. 免疫チェックポイント阻害薬

ペンブロリズマブの第 II 相試験では、PD-L1 陽性 26 例において、奏効率 12%、mPFS ; 4 ヶ月、mOS ; 13 ヶ月の効果が報告されている。

5. Precision medicine

唾液腺癌は、希少癌の一つで臓器別の比較試験を行なうのは不可能である。これに対し、近年、Precision medicine の概念が広がり、臓器横断的に、遺伝子異常に応じて薬剤を決定する basket trial が行われている。HER2 や NTRK を標的とした試験では唾液腺癌での奏効例が多く報告されており、今後の発展が期待される。

一般演題

一般（基礎） 1. ラットエブネル腺の筋上皮細胞の特異的な分布と形態

Localization and morphology of myoepithelial cells in the gland of von Ebner of rats.

○平良芙蓉子¹⁾・川邊好弘³⁾・三宅言輝²⁾・坂東康彦²⁾・
崎山浩司²⁾、天野 修²⁾

(¹⁾ 明海大学病態診断治療学講座口腔顎顔面外科学Ⅱ分野、
²⁾ 同形態機能成育学講座解剖学分野、³⁾ 同機能保存回復学講座
オーラル・リハビリテーション学分野)

【目的】エブネル腺は有郭乳頭や葉状乳頭直下にあり、その機能は味覚と関連があると考えられている。エブネル腺は腺房と発達した介在部導管を含む導管系、その周囲を取り囲む筋上皮細胞（MEC）によって構成されている。しかし、ラット耳下腺や膵臓の外分泌部などの他の純漿液腺では、一般にMECは存在しないか、発達が悪い。ラットの有郭乳頭直下のエブネル腺のMECに対し抗 α 平滑筋アクチン抗体（SMA）を用いて、免疫組織化学的にその局在と形態を形態計測学的に検索した。

【材料・方法】幼若ラット（出生後0日齢、1週齢、2週齢）と成熟ラット（8週齢）の正常Wistar系雄ラットを4%パラフォルムアルデヒド溶液で固定し、有郭乳頭を含んだ舌根部、耳下腺、顎下腺、舌下腺および口蓋粘膜を摘出し、凍結切片を作製して α SMA抗体を用いて免疫染色を行い、光学顕微鏡的観察とレーザー顕微鏡による三次元的形態解析を行った。

【結果・考察】ラットのエブネル腺の腺房部と導管部の両方に発達したMECが存在した。エブネル腺のMECの分布は、顎下腺や舌下腺と類似していることがわかった。レーザー顕微鏡による三次元的組織構築では、エブネル腺のMECは1つの細胞体から放射状に数本の一次突起を伸ばし、数回分岐して終末突起を形成していた。顎下腺や舌下腺との比較では、一次突起の本数には差がなかったが、エブネル腺は顎下腺と比べて、終末突起数は有意に少なく、太さは有意に大きかった。舌下腺との比較では、終末突起数は有意に少なく、太さは有意に小さかった。また、エブネル腺の介在部導管のMECは、他の唾液腺にみられる典型的な縦走する突起のみではなく、輪走する突起を有するMECも多数存在した。

エブネル腺の介在部導管はMECにより隙間なく覆われており、管腔を横断するようにみえる細い突起も多数認められた。他の唾液腺には存在しない輪走するMECが多数認められることから、漿液性唾液腺として特異的に顕著にMECが発達していると考えられた。

生後発達においては、出生後0日齢ではSMAは認められなかったが、1週齢に腺房と導管を薄く覆うMECが存在し、2週齢では発達した太い筋上皮細胞が導管と腺房周囲を覆っていた。

【結論】エブネル腺の漿液性腺房には非常に発達したMECが存在し、導管部には輪走および縦走するMECが存在して蠕動運動様の収縮を引き起こし、間歇的に強く唾液を分泌し、有核乳頭中の味物質を洗い流して味覚の受容に強く関与していると考えられた。

一般（基礎） 2. マウス唾液腺における傷害に対する代償作用に関わる因子の検索

Search for factors related to compensation for injury in mouse salivary gland

○横山 愛・加藤 治・吉垣純子
（日本大学松戸歯学部生理学講座）

【目的】大唾液腺は左右に 1 対ずつ存在する。片側の唾液腺が傷害を受けると反対側の唾液腺がその機能を補うと報告されている。本研究ではこの現象に着目し、非傷害側で唾液腺の機能を亢進する因子を検索したい。

【材料・方法】7 週齢（オス）の C57BL/6 マウスの片側耳下腺排泄導管を深麻酔下にて、マイクロクリップで結紮しこれを傷害とした。また、コントロールとして片側偽手術の非傷害側の唾液腺を使用した。結紮後 7 日目に傷害側および反対側の非傷害側唾液腺を摘出し、RNA を抽出した。そのサンプルを使用してマイクロアレイ解析を行った。解析ソフトは Gene spring を使用した。傷害側または非傷害側でコントロールと比較して 2 倍以上発現量が増加した遺伝子を検索した。得られたデータから傷害側でリガンド、非傷害側でそのレセプターとなるものを抽出し、その遺伝子発現をリアルタイム定量 PCR で確認した。

【結果・考察】コントロールと比較して傷害側で 2 倍以上遺伝子発現量が増加した遺伝子は 4,821 遺伝子、非傷害側では 1,040 遺伝子であった。我々が注目した BMP2 は傷害側において遺伝子の発現量がコントロールと比較して 3.33 倍増加していた。リアルタイム定量 PCR で BMP2 の遺伝子発現を観察したところ、コントロールと比較して傷害側で有意にその発現量が増加していた。非傷害側唾液腺では、BMP2 に対するレセプターである Bmpr1a の発現量がコントロールと比較して有意差は認められなかったものの、発現量の増加傾向が観察された。

【結論】BMP2 が唾液分泌機能亢進因子候補の 1 つであることが示唆された。

一般（基礎）3. *In vivo* Ca²⁺イメージングと遺伝子発現の網羅的解析による唾液腺の代償性機能亢進機序の解明

Elucidation of mechanism of compensatory hyperfunction of salivary glands in using *in vivo* Ca²⁺ imaging and comprehensive gene analysis.

○根津顕弘¹⁾・森田貴雄²⁾・永井健治³⁾・谷村明彦¹⁾

(¹⁾ 北海道医療大学・歯学部・薬理学分野, ²⁾ 日本歯科大学新潟生命歯学部・生化学講座, ³⁾ 大阪大学・産業科学研究所・生体分子機能科学研究分野)

【目的】唾液腺は片側が機能障害に陥ると反対側の唾液腺が代償性に肥大し、唾液分泌機能が補われる。これまでに我々は、実験的に片側機能障害を起こした対側顎下腺において、腺重量の増加に加え、受容体刺激を介した腺房細胞の Ca²⁺応答が増強されることを見出した。本研究では唾液腺における代償性機能亢進の分子機構を明らかにするため、*in vivo* Ca²⁺イメージングシステムと微小圧力センサーを用いた機能解析と次世代シーケンシングによる遺伝子発現の網羅的解析を行った。

【材料・方法】**機能解析**：麻酔したラットの片側顎下腺の主導管を結紮し、結紮1および3週間後(1wおよび3w)に対側顎下腺へ蛍光 Ca²⁺センサーを発現させ、マクロズーム蛍光顕微鏡を用いて顎下腺全体の Ca²⁺応答を測定した。唾液分泌は顎下腺開口部にカテーテルを留置し、そこに挿入した微小圧力センサーにより測定した。**遺伝子発現解析**：結紮後の対側顎下腺から total RNA を抽出し、機能亢進腺における mRNA 発現量を次世代シーケンスにより網羅的に解析した。さらに著明な変化をした遺伝子の発現量を RT-PCR と定量 PCR 法を用いて定量的に解析した。

【結果・考察】結紮 1w および 3w の対側顎下腺では、腺重量が対照群と比べ 10～15%増加した。3w の対側顎下腺において、アセチルコリン (ACh) の静脈内投与による唾液分泌の亢進に加え、Ca²⁺応答の増大が認められた。対側顎下腺では、特に低濃度の ACh (60 nmol/min 以下) に対する腺房細胞の Ca²⁺応答が増大し、それに伴って唾液分泌速度が亢進した。この結果から、唾液腺の代償性機能亢進には ACh 感受性の増大が関与する可能性が示唆された。この機能亢進に関わる分子を明らかにするため機能亢進腺の遺伝子発現を網羅的に解析したところ、対照群と比較して 2 倍以上変化する 57 の遺伝子が見出された。さらに、これらの遺伝子発現の定量解析により 1w と 3w の機能亢進腺で有意に発現量が変化する 6 つの遺伝子を同定した。

【結論】片側の顎下腺機能障害によって起こる代償性の機能亢進に、ACh 感受性の増大による Ca²⁺応答の増強が関与することが明らかとなった。現在、この腺機能の亢進と有意に変化した 6 つの遺伝子の発現との関係を調べるとともに、これらの遺伝子をマーカーとして機能亢進を誘導する分子機構を解析中である。

一般（基礎） 4. ラット舌下腺の筋上皮におけるアディポネクチンの局在・ 発現と糖尿病での変化

Localization and expression of adiponectin in the sublingual gland in normal and diabetes mellitus rats

○三宅言輝^{1),2)}・平良芙蓉子^{1),2)}・坂東康彦¹⁾・崎山浩司¹⁾・
天野 修¹⁾

(¹⁾ 明海大学歯学部解剖学分野、²⁾ 明海大学歯学部顎顔面口腔
外科学分野)

【目的】アディポネクチンは脂肪細胞で産生分泌されるタンパク質性のホルモンで、血中に多量に存在し、抗糖尿作用など多彩な生理機能を有している。唾液中にもアディポネクチンが存在するが、我々はラット舌下腺で、筋上皮細胞に特異的にアディポネクチンが、腺房細胞に特異的受容体(AdipoR1, AdipoR2)が局在・発現することを見出した。そこで、糖尿病下における舌下腺のアディポネクチンと受容体の変化を調べることにより、唾液腺および筋上皮細胞におけるアディポネクチンの役割を解析することとした。

【材料・方法】10 週齢の正常雄 Wistar ラットと 10 週齢雄 2 型糖尿病(GK)ラットを灌流固定後、舌下腺の凍結切片を作成し、抗アディポネクチン抗体と抗 adipoR1, adipoR2 抗体および抗 α 平滑筋アクチン (SMA) 抗体を用いて免疫染色を行い、さらに RT-PCR で mRNA の発現量とその変化を解析した。

【結果】正常舌下腺では SMA 免疫陽性の筋上皮細胞の細胞質にアディポネクチンが、受容体 R1, R2 が腺房細胞の基底・側面細胞膜に局在した。糖尿病ラット舌下腺では、筋上皮のアディポネクチン免疫活性は顕著に低く、RT-PCR でも遺伝子発現の低下が認められた。両タイプの受容体の腺房細胞への局在は正常とほぼ同様に認められたが、RT-PCR では AdipoR1 は変化がなかったが、AdipoR2 は発現量が増加した。他の唾液腺筋上皮にはアディポネクチンの局在は認められなかった。

【考察】正常舌下腺では筋上皮細胞にアディポネクチンが、隣接する粘液細胞の基底側面細胞膜に受容体 R1, R2 が局在したことから、アディポネクチンが筋上皮細胞で産生・分泌され、粘液性腺房細胞に paracrine 的に作用することが強く示唆される。

さらに糖尿病では筋上皮のアディポネクチンの発現低下が誘導されるが、腺房細胞の受容体の発現は維持または上昇することから、腺房細胞は血中由来のアディポネクチンも利用することが示唆される。糖尿病患者では唾液分泌量の低下が生じるが、その原因として筋上皮アディポネクチンの発現低下の関与が示唆される。

【結論】舌下腺筋上皮のアディポネクチンは粘液性腺房細胞の分泌調節に寄与し、従来、筋上皮細胞は収縮により唾液分泌の促進に寄与すると考えられてきたが、化学的な分泌調節作用を発揮することが示唆された。

一般（基礎）5. ヒト唾液由来 exosome の表面分子の結合状態および免疫活性化の制御への関与

Surface molecules of human salivary exosomes that related to immune response.

○小川裕子¹⁾・糸田奈宝子¹⁾・後藤芳邦¹⁾・辻本雅文¹⁾・秋元義弘²⁾・川上速人²⁾・矢ノ下良平¹⁾

(¹⁾ 帝京平成大学薬学部, (²⁾ 杏林大学医学部解剖学教室)

【目的】細胞外小胞の exosome(Exo)は、新しい細胞間情報伝達体として注目されている。我々はヒト全唾液(WS)から Exo を見出し、ジペプチジルペプチダーゼ IV(DPP IV、CD26)、mucin 5B、sIgA などのタンパク質が結合していることを報告した。また、唾液 Exo にはリポ多糖(LPS)が結合しており、マウスマクロファージ細胞株 RAW264.7 細胞から LPS 濃度依存的に一酸化窒素(NO)を産生する。今回、唾液 Exo 表面の分子の結合状態および NO 産生への影響を検討した。

【材料・方法】唾液 Exo は WS を限外濃縮後、ゲルろ過クロマトグラフィー(Sephacryl S-1000)により精製した。NO 産生は、培養上清中の NO 量を Griess 試薬で測定した。

【結果・考察】Exo 精製過程において、WS 中 LPS の約 90%は限外濃縮の通過画分から、約 10%はゲルろ過クロマトグラフィー後の Exo 画分から検出され、唾液中の LPS は、Exo に結合した状態で存在していた。Sephacryl S-1000 で精製した Exo をゲルろ過 (EV Second L70) でリクロマトグラフィーを行い、さらに精製したところ、Exo 画分中の sIgA が減少し、Exo 画分より低分子側に sIgA が溶出された。一方、DPP IV と CD9 は Exo 画分から検出された。また、抗 IgA 抗体および抗 mucin 5B 抗体を用いた免疫沈降では Exo は沈降せず、抗 DPP IV 抗体と抗 CD9 抗体では沈降した。以上のことから、Exo 表面の分子のうち DPP IV と CD9 は Exo に強く結合しているが、sIgA および mucin 5B は Exo と緩く相互作用していると考えられた。

Sephacryl S-1000 で精製した Exo と EV Second L70 でリクロマトグラフィーによって得た Exo を、LPS 濃度を揃えて NO 産生を調べたところ、いずれも WS による NO 産生より低かった。しかし、リクリマトを行うことによって、NO 産生量は増加した。

【結論】唾液中の LPS の一部は、Exo に結合しており、その NO 産生能は Exo 表面タンパク質によって変化することが示唆された。

一般（基礎）6. 唾液腺癌モデルマウスにおける腫瘍溶解ウイルス HF10 と TS-1 の併用療法

Combination therapy with oncolytic virus HF10 and TS-1 for salivary gland carcinoma

○江崎伸一^{1),2)}・五島 典²⁾・高野 学¹⁾・波多野芳美¹⁾・川北大介¹⁾・伊地知圭¹⁾・村上信五¹⁾

(¹⁾ 名古屋市立大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科, ²⁾ 名古屋大学大学院ウイルス学)

【目的】唾液腺癌は放射線治療や抗癌剤が著効せず、新規治療法の開発が望まれている疾患である。我々は抗腫瘍ウイルス HF10 が安全性を保ちつつ、多くの腫瘍細胞で抗腫瘍効果を示すことを明らかにしてきた。現在再発頭頸部癌等を対象に米国で第 II 相試験が行われている。今回我々は HF10 の唾液腺癌に対する抗腫瘍効果を検討した。

【材料・方法】細胞は、ヒト顎下腺癌細胞株 (A253)、マウス顎下腺癌細胞株 2 種 (WR21、SCA9)、顎下腺癌の臨床検体より名古屋市立大学で樹立された顎下腺癌細胞株 2 種を用意した。動物モデルはヌードマウスの耳下腺内に A253 を接種し、唾液腺癌モデルマウスを作成した。HF10 は単純ヘルペスウイルスの自然発生型弱毒株 HF10 より名古屋大学ウイルス学教室にて分離された抗腫瘍ウイルスである。動物モデルにおける検討では HF10 の抗腫瘍効果を高めるため、5-FU のプロドラッグである TS-1 を用いた。

【結果・考察】HF10 を異なる感染価 (MOI) で A253、WR21、SCA9、臨床検体由来細胞株 2 種に感染させたところ、MOI 依存的な殺細胞効果を認めた。しかし、HF10 の殺細胞効果は、他の頭頸部扁平上皮癌より劣っていたため、以下の *in vivo* の検討では、5-FU のプロドラッグである TS-1 との併用療法を行うこととした。唾液腺癌モデルマウスを作成し、TS-1 を経口投与、ついで HF10 を腫瘍内投与して抗腫瘍効果を検討した。HF10、TS-1 単独治療により一定の腫瘍抑制効果を認めしたが、併用療法により最も強力な腫瘍抑制効果を認めた。

【結論】以上の結果より、HF10 と TS-1 の併用療法が唾液腺癌に抗腫瘍効果を示す可能性が示唆された。

一般（基礎） 7. 唾液腺の損傷モデルにおける転写因子 p63 の発現解析 ～導管結紮と放射線照射を用いた検討～

Analysis of transcription factor p63 expression in injured salivary gland using duct ligation and irradiation

○井階一樹・皆木 瞳・阪井丘芳
(大阪大学大学院歯学研究科 顎口腔機能治療学講座)

【目的】転写因子 p63 は、癌抑制因子 p53 のファミリーメンバーとして同定された。p63 には 2 つのアイソフォームが存在し、TAp63 は癌抑制作用を有する一方、 Δ Np63 は細胞増殖作用を有し、上皮の形態形成や幹細胞性の維持に不可欠である。近年、p63 と Keratin5 (Krt5) の両者を発現する細胞が、肺の損傷に応答して増加し、組織の再生に必須であることが明らかとなった。皮膚などの再生への関与も報告されており、同様の上皮性組織を含む唾液腺においても p63 は再生に関わっていると推察される。唾液腺において、Krt5 は前駆細胞マーカーとして再生に関与するが、p63 の役割は明らかにされていない。本研究は、唾液腺の再生における p63 の役割を明らかにすることを目的とし、導管結紮と放射線照射による唾液腺の損傷モデルを用いて p63 の発現を解析した。

【材料・方法】8 週齢の ICR 系雌マウスの耳下腺主導管を絹糸で結紮し、7 日後に開放した。結紮 1、3、7 日目、開放 7、14 日目の耳下腺を摘出し、p63 の発現を免疫組織染色とリアルタイム RT-PCR を用いて解析した。さらに、Krt5 との局在を検討した。また、マウスの耳下腺領域に 9 Gy の放射線を照射した。照射 7 日後の耳下腺を摘出し、導管結紮時と同様の方法で p63 の発現を解析した。

【結果・考察】導管結紮後、p63 の発現は徐々に増加したが、開放後には減少し、開放 14 日目では Control 群と有意差を認めなかった。結紮後の p63 アイソフォームでは Δ Np63 の発現が有意に増加し、TAp63 の発現は減少していた。Krt5 の発現も結紮後に増加し、全ての p63 陽性細胞と共発現していた。これらの結果より、導管結紮による損傷を与えた唾液腺では p63/Krt5 陽性の細胞が増加して細胞増殖作用を示し、開放後は組織の回復に従い減少することが明らかとなった。

また、放射線照射後も p63 の発現は増加した。照射後の p63 アイソフォームでは Δ Np63 の発現が有意に増加したが、TAp63 の発現に変化は認めなかった。Krt5 の発現も照射後に増加し、全ての p63 陽性細胞と共発現していた。これらの結果より、放射線照射による損傷を与えた唾液腺でも p63/Krt5 陽性の細胞が増加し、細胞増殖作用を示すことが明らかとなった。

【結論】導管結紮と放射線照射による唾液腺の損傷モデルにおいて、唾液腺の前駆細胞マーカーである Krt5 の発現が増加したことから、組織は再生過程にあると考えられる。その Krt5 と同時かつ同部位に p63 が発現し、細胞増殖作用を示したことから、p63 は唾液腺の再生に関与することが示唆された。

[奨励賞受賞演題]

一般(基礎) 8. メソテリン発現唾液腺がんに対する CART 細胞と活性化 NKT 細胞を併用した免疫細胞療法に関する前臨床研究

The preclinical study about the immune-cell therapy against mesothelin-expressing salivary gland cancer using chimeric antigen receptor T cells and activated natural killer T cells.

○ 國井直樹・山崎一樹・茶菌英明・岡本美孝

(千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学)

【目的】唾液腺がんは組織学的多様性が高く、特定の分子に対する標的治療の適応になり難い。また、T 細胞受容体は MHC 上に発現した抗原を認識するため、MHC 発現が低下したがん細胞に対しては、免疫チェックポイント阻害薬を含む内在性 T 細胞に関連した免疫療法は無効である。一方、抗体由来であるキメラ抗原受容体(CAR)は抗原認識に MHC を必要とせず、自然免疫系に属する natural killer T (NKT)細胞は活性化すると MHC 非発現細胞に対する抗腫瘍活性を示すとともに周囲の免疫細胞を活性化する働きがある。今回、CART 細胞療法と NKT 細胞療法を併用したがん免疫細胞療法は相補的・相乗的な抗腫瘍活性が誘導できるとの仮説に対して検証を行った。

【材料・方法】まず当科における唾液腺がん手術検体の検討にて高率に発現していることが確認されたメソテリンを CART 細胞のターゲット分子と決定、メソテリン特異的 CAR を健常ボランティアから採取したヒト CD8 T 細胞に遺伝子導入し、CART 細胞を調製した。また、同一ドナー由来の NKT 細胞を調製、純化した。これらの細胞を用いて、様々なメソテリン発現強度を持つ腫瘍細胞に対する抗腫瘍活性を *in vitro* および *in vivo* で検討した。

【結果・考察】腫瘍細胞の共培養による抗メソテリン CART 細胞の活性化は、標的細胞のメソテリン発現量に依存する傾向があり、NKT 細胞の添加により CART 細胞活性化が上昇した。また、CART 細胞の抗腫瘍活性に対する NKT 細胞のアジュバント効果は、腫瘍細胞のメソテリン発現率に関わらず認められた。またマウス治療モデルでは、確立したメソテリン発現腫瘍巣が、CART 細胞と NKT 細胞の併用により完全に拒絶された。唾液腺がんは組織学的多様性が高く、特異的抗原発現量が高いがんのみならず、発現量の少ないがんに対しても、CART 細胞療法に活性化 NKT 細胞療法を併用することにより治療効果の上昇が期待できると考えられた。

【結論】CART 細胞と NKT 細胞の併用療法が唾液腺がんに対する新たな治療戦略となる可能性が示唆された。

[奨励賞受賞演題]

一般（臨床） 9. 唾液腺上皮筋上皮癌には *HRAS* 遺伝子変異が高率かつ特異的に認められるEpithelial-Myoepithelial Carcinoma of the Salivary Gland Harbors *HRAS* Mutation with High Sensitivity and Specificity

○中黒匡人¹⁾・浦野 誠²⁾・平井秀明³⁾・谷川真希³⁾・
多田雄一郎⁴⁾・塚原清彰⁵⁾・長尾俊孝³⁾

(1) 名古屋大学病院病理部, 2) 藤田医科大学医学部病理診断科,
3) 東京医科大学人体病理学分野, 4) 国際医療福祉大学三田病院
頭頸部腫瘍センター, 5) 東京医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

【目的】上皮筋上皮癌（EMEC）は導管上皮細胞と淡明な筋上皮細胞との 2 相性分化を示すまれな唾液腺悪性腫瘍である。従来は低悪性度の腫瘍とされていたが、高悪性度例も報告されており、疾患概念は未だ不明確である。EMEC は、他の 2 相性分化からなる腫瘍と組織学的類似点が多いことから、鑑別に役立つ新たな診断の指標が必要とされる。一方、近年 EMEC では *HRAS* 遺伝子の変異が報告されているが、少数例にとどまっており、その感度や特異性の評価は定まっていない。今回我々は多数の EMEC 症例で *HRAS* 遺伝子を含む主要な遺伝子変異を解析し、また病理学的に鑑別診断上問題となる腫瘍群との比較を行った。

【材料・方法】EMEC 89 例から DNA を抽出し、*HRAS*, *PIK3CA*, *AKT1*, *KRAS*, *BRAF*, *CTNNB1* 遺伝子の変異を Sanger 法にて解析した。また EMEC 症例における組織学的因子や Ki-67 陽性率と *HRAS* 遺伝子変異の有無との関連を調べた。さらに EMEC 類似の組織像を呈する腺様嚢胞癌(18 例)、基底細胞腺腫(14 例)、多形腺腫(10 例)、筋上皮癌(9 例)、基底細胞腺癌(5 例)、筋上皮腫(1 例)の *HRAS* 遺伝子変異の有無も調べた。

【結果・考察】EMEC は、良性腫瘍と鑑別を要するような異型性の低い症例から高異型度の症例まで、多彩な組織像を呈していた。EMEC 89 症例のうち、*HRAS* 遺伝子変異は 62 例(69.7%)に認められ、その大部分がコドン 61 に集中していた (55 例 [88.7%])。その他の遺伝子変異は *PIK3CA* (15.7%), *AKT1* (7.9%), *BRAF* (2.2%), *KRAS* (0%), *CTNNB1* (0%)と *HRAS* に比して低頻度であった。EMEC 類似腫瘍では *HRAS* 遺伝子変異は 1 例も認められず、*HRAS* 遺伝子変異の EMEC における特異度は 100%であった。組織学的グレード、既存多形腺腫の有無、筋上皮細胞／上皮細胞比、核分裂像数および Ki-67 陽性率と *HRAS* 遺伝子変異の有無との有意な相関はみられなかった。

【結論】EMEC は低異型度から高異型度まで病理組織学的に幅広いスペクトラムを呈する腫瘍であり、高率かつ腫瘍特異的に *HRAS* 遺伝子変異を有していた。EMEC において *HRAS* 遺伝子変異は腫瘍発生に深く関与し、その有無の検索は生物学的態度の異なる組織類似腫瘍との鑑別に有用と考えられた。

一般（臨床）10. 唾液腺腺様嚢胞癌の臨床病理学的検討

Clinicopathological study of salivary gland adenoid cystic carcinoma

○上田佳緒璃^{1,3)}・川北大介^{2,3)}・村瀬貴幸^{1,3)}・齋田昂佑^{1,3)}・
稲垣 宏^{1,3)}・唾液腺腺様嚢胞癌研究グループ³⁾

(¹⁾名古屋市立大学大学院医学研究科臨床病態病理学, ²⁾名古屋市立大学大学院医学研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学, ³⁾北海道大学, 国際医療福祉大学三田病院, 東海大学, 東京医科大学, 静岡がんセンター, 名古屋大学, 名古屋市立大学, 藤田医科大学, 愛知学院大学, 愛知県がんセンター, 大阪医科大学, 神戸大学, 愛媛大学, 九州大学, 九州がんセンター)

【目的】腺様嚢胞癌は稀な悪性腫瘍で、その発症率は10万人あたり約3人/年であると報告されている。唾液腺悪性腫瘍の中で粘表皮癌に次いで頻度が高い本腫瘍は、発育は緩慢だが、しばしば肺を中心に遠隔転移を来す。治療は外科的切除が第一選択であり、術後放射線治療が推奨されている。今回我々は多施設共同研究により多数症例を収集し、本邦における唾液腺腺様嚢胞癌の臨床病理学像について検討した。

【材料・方法】唾液腺腺様嚢胞癌研究グループ15施設から収集した一次治療後の唾液腺原発腺様嚢胞癌174症例を検討し、臨床病理学的解析を行った。診断時に遠隔転移が陽性であった症例は含まれていない。

【結果・考察】年齢は19歳～89歳(平均58.3歳)、男女比は39:61と女性に多かった。大唾液腺原発例が76.0%であり、耳下腺原発が全体の40.8%を占めた。臨床病期がI/II/III/IVであった症例がそれぞれ20.2%、50.0%、17.3%、30.9%であった。また病理組織学的悪性度がI/II/IIIであった症例がそれぞれ70.0%、17.0%、12.9%であった。無病生存率(5年および10年)はそれぞれ54%と35%、全生存率(5年および10年)はそれぞれ97%、87%であった。年齢、性、原発部位、臨床病期、術後放射線、断端評価、病理学的悪性度について予後解析を行ったところ、無病生存に対して臨床病期($p<0.0001$)が、全生存に対して臨床病期($p=0.0210$)および組織学的悪性度($p=0.0422$)が独立予後因子として抽出された。

【結論】本研究では約半数の患者が5年後に再発した。患者の全生存率は過去の文献と比較して良好であった。高い臨床病期と組織学的悪性度が全生存率のリスク因子であった。

一般（臨床）11. 頭頸部腺様嚢胞癌 32 例における臨床病理組織学的再検討

Adenoid cystic carcinoma of the head and neck:
clinicopathologic re-evaluation on 32 cases.○原田博史^{1),2)}・中塚伸一¹⁾

(1) 大阪国際がんセンター病理・細胞診断科, 2) 生長会府中病院病理診断科)

【目的】2005 年から 2016 年の 12 年間に当科の診断ファイルに登録された 32 例について再検討を行ったので報告する。

【材料・方法】症例は発生部位によって 3 群に大別され、第 1 群は鼻腔・副鼻腔 10 例（男性 5 例、女性 5 例、平均年齢 56.1 歳）、第 2 群は口腔 8 例（男性 4 例、女性 4 例、平均年齢 59.5 歳）、第 3 群は大唾液腺 14 例（男性 7 例、女性 7 例、平均年齢 55.5 歳）からなり、全体では男性 16 例、女性 16 例、平均年齢 56.7 歳であった。通法に従って組織学的検索を再施行するとともに臨床情報を収集し、比較検討を行った。

【結果・考察】第 1 群は鼻腔 5 例（男性 3 例、女性 2 例、平均年齢 46.8 歳）および副鼻腔 5 例（男性 2 例、女性 3 例、平均年齢 65.4 歳）からなり、第 2 群には口蓋 4 例、歯肉 2 例、頬粘膜 1 例、不明 1 例がみられた。第 3 群は耳下腺 7 例（男性 4 例、女性 3 例、平均年齢 56.1 歳）、顎下腺 4 例（男性 2 例、女性 2 例、平均年齢 54.8 歳）、舌下腺 3 例（男性 1 例、女性 2 例、平均年齢 55 歳）であった。いずれの群、細分においても明確な性差はみられず、年齢も全体の平均と著しい差異はなかった。悪性度としては低悪性症例が 18 例、充実性増殖を主体とする古典的な高悪性症例が口蓋の 1 例のみであったのに対し、いわゆる脱分化（高悪性転化）症例は 13 例と全体の 40.6%を占め、表皮下に再発を繰り返したものとや大脳および肺に多発性転移を生じたものもみられた。脱分化症例は男性 6 例、女性 7 例よりなり、明らかな性差はなかったが、平均年齢は 62.8 歳と全体の平均を上回った。発生部位としては鼻腔 2 例、副鼻腔 3 例、口蓋 1 例、歯肉 1 例、耳下腺 3 例、顎下腺 2 例、舌下腺 1 例で、あらゆる箇所に満遍なくみられた。組織学的には 2 層性腺管を含む低悪性症例を前駆病変としながら、異型多形を増した内層の管腔上皮が独立、自律的な浸潤増殖をきたした結果高悪性の腺癌 NOS が優位を占めたものが多く、これらでは cyclin D1 の強発現を見る点が特徴的であった。脱分化の生じる機序は組織型、症例によって様々なものが想定されるが、腺癌 NOS に関しては多形腺腫の悪性化と類似する点も多く、平均年齢が全体の平均を上回ることからも既存の腫瘍の経年変化として生じている可能性があり、多形腺腫と同様に陳旧化が重要な危険因子となるものと考えられる。

【結論】本腫瘍は組織学的に多様性に富み、悪性度にも非常に大きな偏差が想定されるため、より厳密な組織学的評価とこれに応じた臨床的対処が望まれる。

一般（臨床）12. 唾液腺癌に対するニボルマブの早期治療効果と安全性の検討

Early efficacy and safety of Nivolumab in patients with salivary gland carcinoma

○丹羽一友¹⁾・多田雄一郎¹⁾・岡本伊作²⁾、岡崎 雅³⁾・
増淵達夫¹⁾・伏見千宙¹⁾・岡田拓朗¹⁾・馬場大輔¹⁾・
三浦弘規¹⁾・長尾俊孝⁴⁾・塚原清彰²⁾・五月女 隆⁵⁾

(¹⁾ 国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター、²⁾ 東京医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科、³⁾ 日本海総合病院耳鼻咽喉・頭頸部外科、⁴⁾ 東京医科大学人体病理部、⁵⁾ 松戸市立総合医療センター化学療法内科)

【背景】免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブは抗 PD-1 抗体であり、CheckMate141 試験においてプラチナ抵抗性の再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌に対する有効性が示された。本邦においては 2017 年 3 月に再発・転移頭頸部癌に対して承認され、使用が開始されている。

唾液腺癌に対し、抗 PD-1 抗体を投与した報告は少ない。今回われわれは唾液腺癌に対してニボルマブを投与した 12 例を経験したので報告する。

【対象と方法】再発または遠隔転移をきたした唾液腺癌に対し、2017 年 5 月から 12 月までの間にニボルマブを投与した 12 例を対象とし、早期治療効果と安全性に関して後方視的に検討を行った。

【結果】年齢の中央値は 51 歳（40 歳から 73 歳）で、男性 9 例、女性 3 例であった。原発部位は耳下腺が 9 例、顎下腺が 2 例、中咽頭小唾液腺が 1 例で、組織型は唾液腺導管癌 10 例、腺様嚢胞癌 1 例、低分化腺癌 1 例であった。10 例において PD-L1 の発現状況を調べており、4 例に発現が認められた。観察期間の中央値は 9 ヶ月（1 ヶ月から 14 ヶ月）で、投与回数は 9.5 回（2 回から 19 回）であった。治療効果判定としては SD4 例、PD8 例であった。全生存期間の中央値は 10.3 ヶ月、無増悪生存期間の中央値は 4.4 ヶ月であった。有害事象は 1 例に薬剤性肺炎を認めた。

【結語】本検討では唾液腺癌に対するニボルマブの治療効果は良い結果とは言えない。しかし、ニボルマブは奏効率が低くとも、全生存期間を延長すると報告されており、今後ニボルマブの後治療も含めて検討していく必要があると考えられる。

一般（臨床）13. 長期の経過中に再発を繰り返し、腫瘍死の転帰をとった耳下腺分泌癌の 1 例

Secretary carcinoma of the parotid gland: a rare case causing multiple recurrences and tumor death in a long term follow-up.

○鈴木健介¹⁾・原田博史²⁾・植村芳子³⁾・大江知里⁴⁾・河原明彦⁵⁾・澤田俊輔⁶⁾・岩井 大¹⁾

(¹⁾ 関西医科大学附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科, (²⁾ 生長会府中病院病理診断科, (³⁾ 関西医科大学総合医療センター病理診断科, (⁴⁾ 関西医科大学附属病院病理診断科, (⁵⁾ 久留米大学病院病理部, (⁶⁾ 関西医科大学附属病院歯科口腔外科)

【目的】分泌癌 Secretary Carcinoma は、2010 年に Skalova らによって Mammary Analogue Secretary Carcinoma (MASC)として報告され、2017 年改訂の WHO 分類第 4 版で唾液腺悪性腫瘍の一つとして加えられた新しい疾患概念である。その病理組織像は乳腺の分泌癌に類似し、ETV6-NTRK3 の転座に伴う融合遺伝子の形成が両者共通の特徴とされている。今回、我々は初回手術時に低悪性度の耳下腺癌と診断され、以後約 18 年の経過中に再発を繰り返し、最終的に原病死をきたした分泌癌の 1 例を経験したので報告する。

【症例】60 歳代男性。右耳下腺癌の診断にて耳下腺部分切除術が施行されたが、約 2 年後に局所再発を認め、再手術が施行された。さらに、初回手術から 10 年後、14 年後、17 年後にも局所再発に対して手術が施行された。初回手術から 18 年後に局所再発に対して耳下腺全摘、乳突削開術が施行されたが、その 4 ヶ月後に局所再発および肺転移のため在宅にて原病死の転帰となった。

【結果・考察】本症例の病理組織診断につき後方視的に検討したところ、初回手術標本では耳下腺組織を背景に比較的境界明瞭ながら分葉状の腫瘍を形成し、拡張した囊胞状空隙に疎な結合を呈する乳頭状構造が突出するパターンと充実性胞巣内に微小囊胞状ないし濾胞状構造が介在するパターンの 2 種の像が混在した。乳頭状構造は hobnail 様像を伴い、少数空胞状細胞が含まれる一方、微小囊胞状ないし濾胞状構造の腔内には好酸性コロイド様内容物を容れる像がみられた。皮下の小腫瘍として現れた初回再発巣も組織学的に同様であり、後方視的には両者ともに S100 蛋白、mammaglobin さらに pSTAT5 のいずれもが陽性であった。その後 4 回目の再発からは乳頭囊胞状構造が消失、微小囊胞状パターンも減少するのに加えて、5 回目の再発時には間質が desmoplastic なより激しい生体反応をうかがわせる像となり、比較的高頻度の核分裂像や微小な壊死、神経周囲浸潤は生物学的悪性度の上昇を示唆するものと解された。4 回目および 5 回目の再発病変では FISH 法にて ETV6 遺伝子の切断、転座が検知された。最終手術後の頸部生検では著明な核腫大、大小不同、核小体の明瞭化を呈し、さらに無構造で単調、微小囊胞状パターンも不明瞭化した組織像は初発時とは著しく異なっていた。

【結論】その疾患概念が確立されて以降、後方視的な検討で分泌癌と診断されるケースがあるが、本例の臨床経過は稀かつ非定型的である。当日は組織像の変遷について詳説するとともに、その意義付け、臨床上の問題点について考察を加える。

— 症 例 検 討 —

症例 1. 心膜転移を来した耳下腺癌の一例

A case of parotid cancers with pericardial metastasis

○岸田拓磨・清水 颯・岡本伊作・佐藤宏樹・勝部泰彰・

富岡亮太・檜原浩介・塚原清彰

(東京医科大学病院耳鼻咽喉・頭頸部外科講座)

【はじめに】

心膜転移は担癌患者の剖検例のうち 7.1%に認められると報告がある。心転移の原発巣は肺癌が 33.4%と最も多く、ついで乳癌(8.6%)、胃癌(7.4%)となり、耳下腺癌の心転移は我々が文献的検索を行った結果報告を認めなかった。本症例は心膜転移をきたした耳下腺癌の非常に稀な一例である。

【現病歴】

症例は 30 歳男性。左耳下部に 27mm×32mm 大の腫脹、閉眼不全及び口角麻痺を認めた。精査の結果、耳下腺癌 T4N0M0 StageIVA の診断となったため、左耳下腺拡大全摘、左頸部郭清、前外側大腿皮弁再建、顔面神経静的再建、気管切開術を施行した。病理の結果、粘膜表皮癌高悪性度型で深部断端陽性のため追加治療として化学放射線療法 (CDDP 2 コース、放射線治療 60Gy/30 分割) を施行した。

放射線化学療法終了後 14 日目に頭痛、ふらつき、摂食不良あり緊急入院となった。入院時肝酵素著明増加を認めたため当院消化器内科受診したところ肝静脈・下大静脈の拡張を認め、うっ血肝の診断となった。心エコーを施行し、心嚢液の全周性貯留、右室の完全虚脱を認めた。心音減弱、脈圧低下、頻脈、心電図上低電位などの理学所見に加え、胸部エックス線検査にて心拡大及び両側胸水貯留を認めた。心タンポナーデの診断で心嚢穿刺施行した。心嚢液は淡血性であり転移性病変が疑われたが、病理検査の結果 classIII であった。第 33 病日、呼吸苦、SpO₂91%への低下、血圧 64/40mmHg の低下認めた。心エコー上、心臓下壁周囲を血餅が覆い、下壁の拡張は著しく障害されている状態であった。液体成分が少なく穿刺は困難と考え、第 36 病日心膜切開術施行した。病理の結果、心内膜に原発である耳下腺癌に類似した組織像を認め、耳下腺癌心膜転移の診断となった。第 45 病日より免疫チェックポイント阻害剤 (Nivolumab) 投与開始したが、心エコーによる評価上は治療反応性に乏しく、第 63 病日死亡確認となった。

【結語】

心転移を来した耳下腺癌の 1 例を経験したので文献的考察と共に報告する。

症例 3. 免疫染色にて Myb が陰性であった舌根部原発腺様嚢胞癌と考えられた一例

Adenoid cystic carcinoma of the lingual root, showing the negativity for Myb immunostaining.

○草深公秀¹⁾・竹内照美^{1),2)}・村瀬 貴幸³⁾・稲垣 宏²⁾・
中島 孝¹⁾・杉野 隆¹⁾

(¹⁾ 静岡県立静岡がんセンター病理診断科, (²⁾ 静岡県立静岡がんセンター 歯科・口腔外科, (³⁾ 名古屋市立大学医学部臨床病態病理学)

【背景】唾液腺に好発する腺様嚢胞癌(AdCC)では、*Myb* や *MybL1* 遺伝子と *NF1B* 遺伝子の再構成が 80%以上の症例で認められるとの報告がなされている。また、近年では *Myb* 蛋白に対する抗体での免疫染色も診断に有用とされており、やはり殆どの AdCC 症例で陽性を示すことが報告されている。今回、*Myb* の免疫染色が陰性であった AdCC 症例を経験したので、報告する。

【症例】81 歳・男性。主訴は咽頭違和感。20XX 年 1 月頃から前述主訴を自覚し、5 月に他院を受診。左舌根部に隆起性病変を認め、生検で AdCC の診断。手術目的にて、同月、当院頭頸部外科を紹介・受診となる。左舌根部に不整な隆起性病変が認められた。粘膜面は intact であった。開口障害や舌神経麻痺なし。「cT2N0M0 舌根部癌(AdCC)」の臨床診断で、同年 7 月に左舌根部半側切除術が施行された。現在まで、再発・転移なし。

【病理】肉眼的には粘膜下腫瘍様の隆起性病変を左舌根部に認めた。組織学的には、篩状～管状構造を示し、真の腺管を形成する導管上皮と偽嚢胞を形成する基底細胞様細胞の 2 層性構造から成る腫瘍であった。神経周囲浸潤を示し、また一部では「上皮・筋上皮癌」様の淡明な細胞も含まれていた。腫瘍の大きさは 27x21x27mm 大であった。免疫染色の結果では、EMA、34βE12 や c-kit は真の腺管に陽性であり、αSMA, p63, vimentin は基底細胞様細胞に陽性であった。β-catenin は細胞膜に陽性で、核内移行は見られなかった。*Myb* は陰性であり、Ki-67 標識率は 30%程度であった。また真の腺管には p16 が陽性であった。以上の結果から AdCC と診断したが、*Myb* が陰性であった為、FISH 検査を施行したところ、*c-Myb* 遺伝子の splitting は認められず、同遺伝子(あるいはその領域)の trisomy/polysomy が認められた。

【考察】*Myb* の免疫染色が陰性の AdCC 症例が少ないが、存在する。本症例では *c-Myb* 遺伝子(領域)が増幅しているにも関わらず、*Myb* 蛋白の免疫染色は陰性であったが、その機序については今後、解明して行きたい。また、p16 陽性であったことから、HPV-related multiphenotypic sinonasal carcinoma との鑑別も必要と考えられた。

< MEMO >

総 説

日 本 唾 液 腺 学 会
Japan Salivary Gland Society

唾液エキソソームの構造と安定性

矢ノ下良平*#, 小川裕子*

1. はじめに

エキソソーム (exosome、エクソソーム) は細胞外に分泌される小胞 (extracellular vesicles、細胞外小胞) の1つで、直径が 30~150 nm の膜小胞である¹⁾。1980年代に網状赤血球が赤血球に成熟する過程に分泌される小胞として発見された。そのため、細胞内の不要な成分を細胞外に放出する機構と考えられていたが、免疫細胞由来エキソソームが抗原提示能を示すことが報告されてから、その役割が注目されるようになった。さらに2007年に、エキソソーム内部に mRNA および miRNA などの核酸が存在し、他の細胞に取り込まれて mRNA が翻訳されること²⁾が明らかになってから、エキソソームは遺伝情報をも含む新しい細胞間情報伝達機構としてその重要性が増した。2010年代にはがんの転移への関与が提唱され、近年のエキソソーム研究は急速に発展している。

細胞外小胞としては、エキソソームの他にマイクロベシクルとアポトーシス小胞がある。産生機構はそれぞれ異なるが、いずれも細胞間情報伝達に関与していると考えられている¹⁾。現在では、エキソソームの分泌はすべての細胞でおきる普遍的な現象と理解されており、血液、尿などの体液、および、唾液、母乳、涙液などの分泌液にも存在している。本稿では、ヒト唾液エキソソームについて、構成成分と安定性を中心に紹介する。

2. 唾液エキソソームの同定

2005年に Marzesco らは、stem cell marker の prominin-1(CD133)の細胞外への放出を調べる過程で、ヒト唾液からエキソソームマーカーCD63を有する直径 50~80nm の小胞を初めて観察した³⁾。筆者らは、ヘビ毒に含まれるアミノペプチダーゼの研究をしていたが、分泌されたアミノペプチダーゼが膜貫通部位を有していること、またサイズ排除クロマトグラフィーにおいて排除体積で溶出されることから極めて分子量の大きい複合体であることを予想し、免疫電子顕微鏡法によってヘビ毒成分がエキソソーム様小胞に結合していることを観察した⁴⁾。これをきっかけとし、2008年にヒト唾液にもジペプチジルアミノペプチダーゼIV (DPPIV) が結合したエキソソームが存在することを報告した⁵⁾。

3. 唾液エキソソームの分離法

エキソソームの分離は、10万 x g の超遠心によって沈殿させる方法が最もよく使われている。この方法は簡便で、大容量の試料を処理できるが、一部のタンパク質複合体なども同時に沈殿するので、エキソソームだけが分離されるのではないことに注意しなければいけない。また、沈殿させた後、再懸濁する際に膜小胞の形状に影響する可能性がある。筆者らは、このような点を避けるために、サイズ排除クロマトグラフィー (size exclusion chromatography, SEC) を用いてヒト唾液エキソソームを分画している。SECは大容量の試料の処理に時間がかかる欠点があるが、純度が高く、膜の形状がインタクトなエキ

*帝京平成大学薬学部膜機能ユニット

#教授

ソームが分離できる利点がある。その他の精製法として、免疫沈降法や非対称フローフィールド・フロー・フラクショネーションなどが報告されている⁶⁾。

唾液は粘性が高いため、Tris 緩衝生理食塩水で希釈してエクソソーム精製用試料として用いている。1 万 x g の遠心で、デブリスや口腔内細菌を沈殿除去した後、100kDa 分画の膜 (Amicon Ultra-15) で濃縮して、Sephacryl S-500 を用いたサイズ排除クロマトグラフィーで分離した (図 1)⁷⁾。唾液エクソソームは、排除体積付近と DPP IV 活性をもつピークの 2 つの画分に、唾液タンパク質とは分離して分画される。それぞれの画分から得た小胞を exosome I と exosome II とし、透過型電子顕微鏡 (図 2) で観察すると、exosome I の大きさや形状は

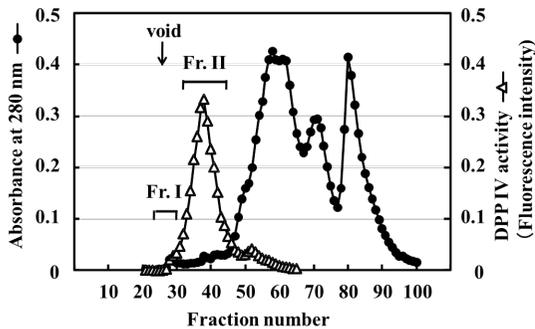


図 1 サイズ排除クロマトグラフィー (Sephacryl S-500) によるヒト唾液エクソソームの分離
唾液エクソソームは、排除体積付近の Fr. I (exosome I) と、DPP IV 活性を示す Fr. II (exosome II) に溶出される。

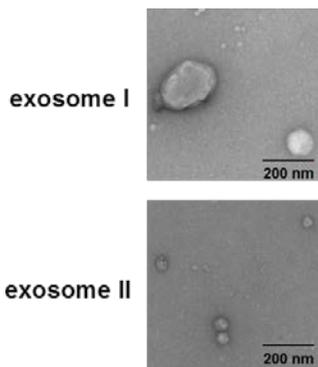


図 2 ヒト唾液エクソソームの透過型電子顕微鏡像
exosome I と exosome II をネガティブ染色し、透過型電子顕微鏡を用いて観察した。

不定形であり、平均直径は 84nm であった。exosome II は均一な球形で、平均直径は 41nm である。

4. 唾液エクソソームのタンパク質成分

exosome I と exosome II を、MALDI-TOF 質量分析計および LC/MS/MS を用いた peptide mass fingerprinting 法、shotgun 法および western blot の 3 種類の手法でタンパク質を解析した結果、exosome I から 101 種類、exosome II から 154 種類のタンパク質が同定された⁷⁾。両者に共通するタンパク質は 68 種類であった。exosome I と exosome II から同定された主なタンパク質を表 1 に示した。いずれもエクソソームマーカーである Alix、CD63、TSG101、Hsp70、および主要な唾液タンパク質である IgA と mucin5B が存在していた。しかし、 α -アミラーゼやプロリンリッチプロテインはわずかにしか検出されなかった。Alix、TSG101、Hsp70 はエクソソームの脂質二重膜の内部に存在し、IgA と mucin5B はエクソソーム表面に弱い相互作用で結合していると考えられる (図 5)。また、carbonic anhydrase VI と DPP IV は exosome II に比較的多く存在していた。exosome I からは ezrin、moesin、radixin が同定された。ezrin などの細胞膜裏打ちタンパク質は、マイクロベシクルにも存在することが報告⁸⁾されており、exosome I 画分にはマイクロベシクルが存在している可能性がある。このように、タンパク質組成からも唾液には 2 種類の異なるエクソソームが存在すると考えられる。

表 1 唾液由来 exosome I と exosome II で同定された主なタンパク質

分類	exosome I	exosome II
エクソソームマーカー	Alix, TSG101 CD63, Hsp70	Alix, TSG101 CD63, Hsp70
細胞骨格関連	actin ezrin, moesin, radixin	actin
主要な唾液タンパク質	IgA, mucin 5B	IgA, mucin 5B carbonic anhydrase VI cystatin-D
その他	poly Ig receptor galectin-3	DPP IV poly Ig receptor galectin-3

最近、非対称フロー式フィールド・フロー・フラクショネーション (Asymmetric Flow Field Flow Fractionation: AF4) 法によってがん細胞由来の細胞外小胞を精密に分画したところ、直径 90-120nm の大きいエクソソーム (large exosome vesicles) と、直径 60-80nm の小さいエクソソーム (small exosome vesicles) が存在することが報告された⁹⁾。large exosome vesicles は、Alix などエクソソームマーカーをもっている一方、細胞膜成分も存在しており、マイクロベシクルに似た性質を示す。この結果は筆者らの結果と一致するが、exosome I や large exosome vesicles がマイクロベシクルなのか、マイクロベシクルとは異なる大きいエクソソームも含んでいるのかは今後の課題である。

筆者らは全唾液を用いてエクソソームを分離しているため、耳下腺、顎下腺、舌下腺などすべての唾液腺由来のエクソソームが混在している。特定の唾液腺由来のエクソソームとしては、クエン酸刺激下で耳下腺唾液を採取して分離したエクソソームのプロテオーム解析が報告¹⁰⁾されているが、検出されたタンパク質は筆者らの結果と似ている。その他の唾液腺由来のエクソソームのタンパク質組成は不明である。

5. 唾液エクソソームの RNA 成分

唾液エクソソームに含まれる RNA を網羅的に調べるために次世代シーケンサーを用いて、small RNA と large RNA に分けて解析を行った。small RNA には、miRNA の他に piwi-interacting RNA (piRNA)、small nucleolar RNA (snoRNA) およびレトロトランスポゾンなどの non-coding RNA が存在していた (図 3)¹¹⁾。exosome II から 212 種類の miRNA が見いだされ、そのうち上位の miRNA を表 2 に示した。mir-378、mir-143、mir-21 は細胞増殖に関与していることが報告されている。また、let-7 はいくつかのエクソソームからも検出されている^{12,13)}。exosome I から 173 種類の miRNA が検出され、そのうち 147 種類が exosome II と共通であった。

large RNA としては、mRNA の割合が最も高かった (図 4)¹⁴⁾。mRNA がコードするタンパク質はリボソームタンパク質が多く、唾液タンパク質では S100A8 と MUC7 (mucin7)、HTN3 (ヒスタチン 3) が高発現していた。しかし、主な唾液タンパク質である α -アミラーゼ、プロリンリッチプロテイン、ムチン 5B の mRNA はエクソソームではほとんど発現していない。S100A8 と mucin7 は、タンパク質としても exosome I と exosome II から検出された⁷⁾。

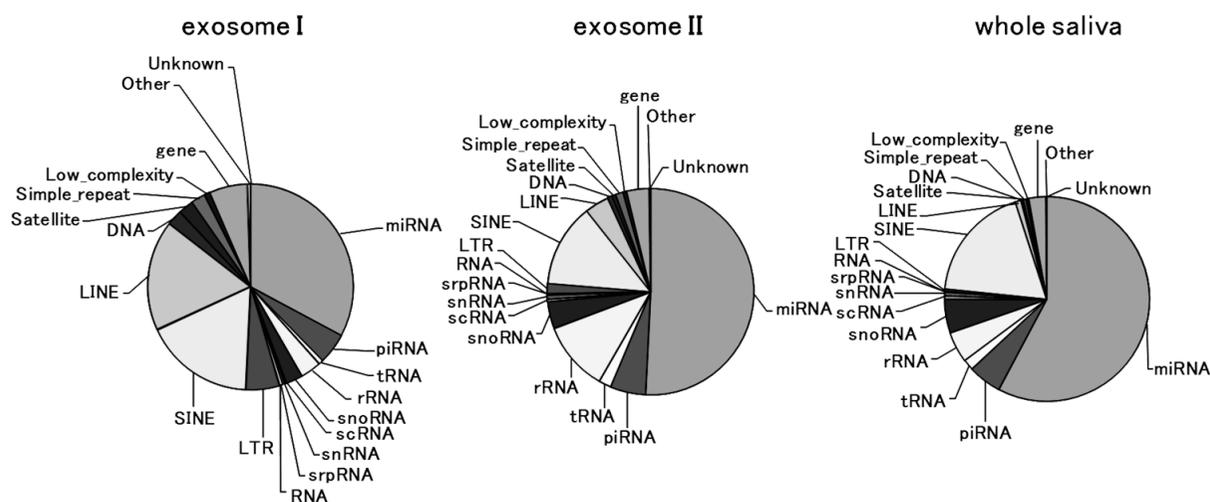


図 3 全唾液および唾液エクソソーム (exosome I と exosome II) に含まれる small RNA small RNA を次世代シーケンサーでシーケンスを行い、各 RNA にマッピングされたリードの割合を示す。

ランク	miRNA
1	mir-378a
2	mir-143
3	let-7c
4	mir-21
5	mir-9-3
6	mir-9-1
7	mir-9-2
8	mir-146b
9	let-7a-1
10	let-7a-2

表2 唾液由来 exosome II に高発現している miRNA 次世代シーケンサーでシーケンスされたリード数上位 10 位の miRNA を示した。

Controlled 1) の mRNA および pseudogene が高頻度で検出された。TPT1/TCTP は普遍的に哺乳動物細胞に発現しており、細胞増殖、細胞死、発がんや炎症に関与することが知られている¹⁷⁾。TPT1/TCTP は尿中エクソソームでも mRNA 全体の 2% を占めていることが報告されている¹⁸⁾。また、TPT1/TCTP タンパク質もエクソソームによって細胞外に放出される¹⁹⁾ことが知られているが、exosome I と exosome II では検出されなかった。

エクソソームに発現している TPT1/TCTP の mRNA および pseudogene は細胞に取り込まれて機能していることが予想される。実際、ヒト唾液エクソソームをケラチノサイトに添加すると、細胞内の複数のタンパク質の発現が増加または

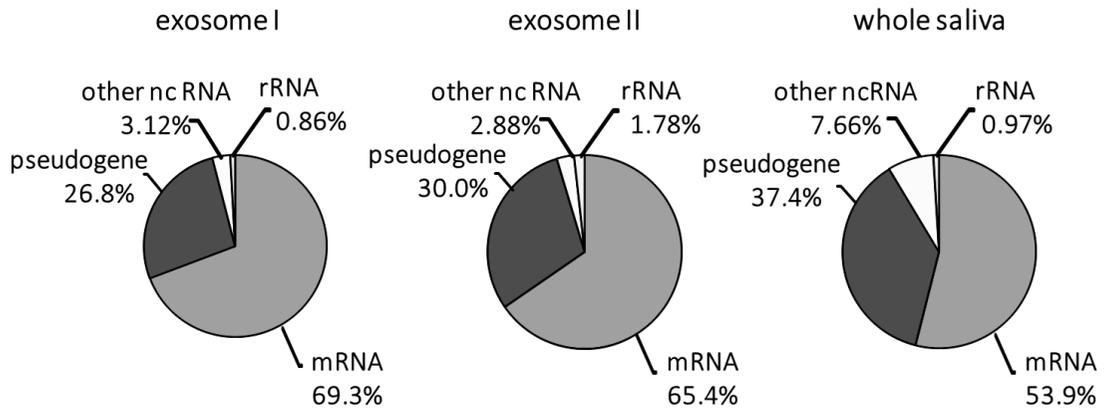


図4 全唾液および唾液エクソソーム (exosome I と exosome II) に含まれる large RNA

large RNA を次世代シーケンサーでシーケンスを行い、各 RNA にマッピングされたリードの割合を示す。

mRNA 以外の large RNA では、pseudogene が exosome I と exosome II のいずれにおいても約 30% を占めていた。pseudogene は、進化の過程で遺伝子に複製と変異が生じて mRNA としてタンパク質は合成しないが、親遺伝子の翻訳制御を行う機能をもっている¹⁵⁾。リボソームタンパク質に多く発現していること¹⁶⁾が知られており、唾液エクソソームでも多くのリボソームタンパク質に対して pseudogene が発現していた。一方、S100A8、MUC7(mucin7)、HTN3 (ヒスタチン 3) については、pseudogene は発現していなかった。リボソームタンパク質以外では、TPT1/TCTP(Tumor Protein Translationally-

減少することが報告²⁰⁾されており、唾液エクソソームに存在する mRNA、miRNA や pseudogene が標的細胞で機能することが考えられる。pseudogene は miRNA と協働して翻訳制御を行っており、エクソソームに存在する RNA が唾液腺や口腔内の細胞の細胞増殖やタンパク質の翻訳調節に関与をしている可能性がある。

6. 唾液エクソソームの安定性

エクソソームをバイオマーカーのソースや薬物輸送担体として利用することが期待されている。唾液は非侵襲的に採取できるので、バイオマーカーのソースとして適しており、唾液エクソソームからシュエーグレン症候群¹³⁾やがん²¹⁾の

バイオマーカーを探索する研究が報告されている。詳細は他の総説²²⁾を参照していただきたい。エクソソームは脂質二重膜からなる小胞であるので、内部に存在する RNA は、RNAase などの酵素による分解から保護されている。これまで、凍結保存^{23,24)}や室温 (25°C) で 2 日間程度保存した血液²⁵⁾から miRNA が分解することなく回収されることが報告されている。一般にエクソソームは様々な保存条件下で安定であるとされているが、上記の目的でエクソソームを利用するには、保存中や体内での安定性を調べることは重要である。

筆者らは、精製したエクソソームの保存中の安定性や、消化管内条件下での安定性を調べた。精製した唾液エクソソームは 4°C、2 年間保存してもエクソソームの DPP IV 活性は全く低下が認められず、電子顕微鏡像でも形態に変化はなかった²⁶⁾。また、採取した唾液を 4°C で保存した後に、SEC でエクソソームの分離を行ったところ、約 1 ヶ月後でも形態と構成タンパク質にほとんど変化がないエクソソームが分離できた²⁶⁾。

唾液エクソソームは口腔内に分泌された後、消化管を流れていき、消化液という厳しい環境にさらされる。そこで、*in vitro* において

胃および小腸に近い条件で安定性を調べた (未発表データ)。胃内に近い条件 (ペプシン存在下、37°C、pH3.0、1 時間) と、腸内に近い条件 (膵液抽出物であるパンクレアチン存在下、37°C、pH7.4、3 時間) で処理したところ、唾液エクソソーム表面に存在する一部のタンパク質 (mucin 5B および CD9) が分解されるものの、膜タンパク質の DPPIV や内部のタンパク質 (Alix、TSG101) は保持され、形態も維持された。また、生理的な腸内濃度の胆汁酸 (コール酸ナトリウム) で処理しても形態が維持されていた。一方、細胞を可溶化する濃度 (1%) の TritonX-100 で処理すると、脂質二重膜は可溶化されたが、内部に存在する Alix、TSG101 は可溶化されなかった²⁶⁾。おそらく内部の RNA-タンパク複合体は強固な複合体を形成していることが考えられる。以上のことから、唾液エクソソームは、口腔内および消化管内で安定に存在し (図 5)、唾液エクソソームの一部は胃を通過してインタクトな状態で腸内に達する可能性が考えられた。

7. 唾液エクソソームの機能

唾液エクソソームに存在するタンパク質の中で最も含量が多い酵素である DPPIV は、N 末端から 2 残基目がプロリンまたはアラニンであるペプチドを選択的に切断するジペプチジルアミノ

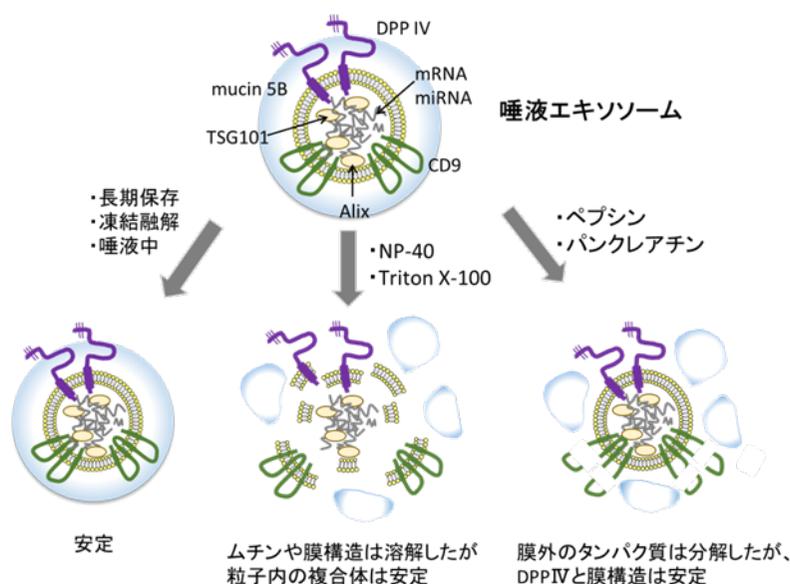


図 5 唾液エクソソームの保存および界面活性剤、消化酵素処理における安定性の概念図

ペプチダーゼで、リンパ球の表面抗原として発現している CD26 と同一タンパク質である。唾液エキソソームの DPPIV は、インクレチンだけでなく、substance P⁵⁾ やケモカインである CXCL11、CXCL12(SDF-1)、CXCL10⁷⁾ に対して分解活性を示す。これらのケモカインは唾液腺上皮細胞から産生されることが報告されており、唾液腺内のケモカインの調節酵素として働いているかもしれない。また、DPPIV は、上皮細胞のフィブロネクチン産生を促進することが知られている²⁷⁾。このように、唾液エキソソームは口腔から消化管の上皮細胞に対して何らかの調節機能を担っていることが考えられる。

exosome II をアジュバンドなしでマウス腹腔内に投与して抗 DPPIV 抗体の産生を調べたところ、対照とした可溶性 DPPIV に比べて血中抗体価が上昇した (未発表データ)。エキソソームがマクロファージに取り込まれて効率的に抗原提示されたことが考えられる。口腔内のエキソソームの IgA に結合した抗原が、扁桃などの抗原提示細胞に取り込まれれば、体外からの異物に対する生体防御に寄与することが予想される。

8. おわりに

エキソソームはすべての細胞から分泌され、重要な病態生理学的役割を果たしていると考えられている。エキソソームが持つタンパク質や種々の RNA 分子は由来する細胞の情報を示すため、疾病のバイオマーカーとして期待されており、がんをはじめ様々な疾患のバイオマーカー探索が精力的に研究されている。一方で、エキソソームの生理的役割はまだほとんど解明されていない。エキソソームには種々のタンパク質と核酸が存在し、情報量が多いため、解析を困難にしているのも一因であろう。また、細胞外小胞の分類や単離法もまだ発展途上である。今後、これらの問題が解決され、エキソソームの機能の全容が明らかにされることを期待したい。

- 1) Yáñez-Mó M, Siljander PRM, Andreu Z, et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *J Extracell Vesicles*. **4**:1, 27066, DOI: 10.3402/jev.v4.27066, 2015.
- 2) Valadi H, Ekström K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol*. **9**, 654-659, 2007.
- 3) Marzesco AM, Janich P, Wilsch-Bräuninger M, et al. Release of extracellular membrane particles carrying the stem cell marker prominin-1 (CD133) from neural progenitors and other epithelial cells. *J Cell Sci*. **118**, 2849-2858, 2005.
- 4) Ogawa Y, Kanai-Azuma M, Akimoto Y, et al. Exosome-like vesicles in *Gloydius blomhoffii* venom. *Toxicon*. **51**, 984-993, 2008.
- 5) Ogawa Y, Kanai-Azuma M, Akimoto Y, et al. Exosome-like vesicles with dipeptidyl peptidase IV in human saliva. *Biol Pharm Bull*. **31**, 1059-1062, 2008.
- 6) Willms E, Cabañas C, Mäger I, et al. Extracellular vesicle heterogeneity: subpopulations, isolation techniques, and diverse functions in cancer progression. *Front Immunol*. **9**:738. doi: 10.3389/fimmu.2018.00738. eCollection, 2018.
- 7) Ogawa Y, Miura Y, Harazono A, et al. Proteomic analysis of two types of exosomes in human whole saliva. *Biol Pharm Bull*. **34**, 13-23, 2011.
- 8) Sun Y, Huo C, Qiao Z, et al. Comparative proteomic analysis of exosomes and microvesicles in human saliva for lung cancer. *J Proteome Res*. **17**, 1101-1107, 2018.
- 9) Zhang H, Freitas D, Kim HS, et al. Identification of distinct nanoparticles and subsets of extracellular vesicles by asymmetric flow field-flow fractionation. *Nat Cell Biol*. **20**, 332-343, 2018.
- 10) Gonzalez-Begne M, Lu B, Han X, et al.

- Proteomic analysis of human parotid gland exosomes by multidimensional protein identification technology (MudPIT). *J Proteome Res.* **8**, 1304-1314, 2008.
- 11) Ogawa Y, Taketomi Y, Murakami M, et al. Small RNA transcriptomes of two types of exosomes in human whole saliva determined by next generation sequencing. *Biol Pharm Bull.* **36**, 66-75, 2013.
 - 12) Gallo A, Tandon M, Alevizos I, Illei GG. The majority of microRNAs detectable in serum and saliva is concentrated in exosomes. *PLoS One.* **7**:e30679. doi: 10.1371/journal.pone.0030679, 2012.
 - 13) Michael A, Bajracharya SD, Yuen PS, et al. Exosomes from human saliva as a source of microRNA biomarkers. *Oral Dis.* **16**, 34-38, 2010.
 - 14) Ogawa Y, Tsujimoto M, Yanoshita R. Next-generation sequencing of protein-coding and long non-protein-coding RNAs in two types of exosomes derived from human whole saliva. *Biol Pharm Bull.* **39**, 1496-1507, 2016.
 - 15) An Y, Furber KL, Ji S. Pseudogenes regulate parental gene expression via ceRNA network. *J Cell Mol Med.* **21**, 185-192, 2017.
 - 16) Zhang Z, Carriero N, Gerstein M. Comparative analysis of processed pseudogenes in the mouse and human genomes. *Trends Genet.* **20**, 62-67, 2004.
 - 17) Nagano-Ito M, Ichikawa S. Biological effects of Mammalian translationally controlled tumor protein (TCTP) on cell death, proliferation, and tumorigenesis. *Biochem Res Int.* **2012**:204960. doi: 10.1155/2012/204960, 2012.
 - 18) Miranda KC, Bond DT, Levin JZ, et al. Massively parallel sequencing of human urinary exosome/microvesicle RNA reveals a predominance of non-coding RNA. *PLoS One.* **9**:e96094. doi: 10.1371/journal.pone.0096094, 2014.
 - 19) Amzallag N, Passer BJ, Allanic D, et al. TSAP6 facilitates the secretion of translationally controlled tumor protein/histamine-releasing factor via a nonclassical pathway. *J Biol Chem.* **279**, 46104-46112, 2004.
 - 20) Palanisamy V, Sharma S, Deshpande A, et al. Nanostructural and transcriptomic analyses of human saliva derived exosomes. *PLoS One.* **5**:e8577. doi: 10.1371/journal.pone, 2010.
 - 21) Nair S, Tang KD, Kenny L, et al. Salivary exosomes as potential biomarkers in cancer. *Oral Oncol.* **84**, 31-40, 2018.
 - 22) Han Y, Jia L, Zheng Y, Li W. Salivary exosomes: Emerging roles in systemic disease. *Int J Biol Sci.* **14**, 633-643, 2018.
 - 23) Jeyaram A, Jay SM. Preservation and storage stability of extracellular vesicles for therapeutic applications. *AAPS J.* **20**:1. doi: 10.1208/s12248-017-0160-y, 2018.
 - 24) Sanz-Rubio D, Martin-Burriel I, Gil A, et al. Stability of circulating exosomal miRNAs in healthy subjects. *Sci Rep.* **8**:10306. doi: 10.1038/s41598-018-28748-5, 2018.
 - 25) Enderle D, Spiel A, Coticchia CM, et al. Characterization of RNA from exosomes and other extracellular vesicles isolated by a novel spin column-based method. *PLoS One.* **10**:e0136133. doi: 10.1371/journal.pone.0136133, 2015.
 - 26) Kumeda N, Ogawa Y, Akimoto Y, et al. Characterization of membrane integrity and morphological stability of human salivary exosomes. *Biol Pharm Bull.* **40**, 1183-1191, 2017.
 - 27) Shiobara T, Chibana K, Watanabe T, et al. Dipeptidyl peptidase-4 is highly expressed in bronchial epithelial cells of untreated asthma and it increases cell proliferation along with fibronectin production in airway constitutive cells. *Respir Res.* **17**:28. doi: 10.1186/s12931-016-0342-7, 2016.

総 説

老化におけるテロメア、マイクロ RNA、細胞外小胞

田原 栄俊*

1. はじめに

ヒトを含め多くの真核生物には寿命が存在し、哺乳類では、成熟期以降加齢にともない様々な老化現象がみられる。ヒトの老化現象としては、白髪化や皮膚のしわの増加などの外見上の変化、心肺機能や腎機能、神経機能などの生理的機能の低下、免疫系、内分泌系の機能低下などがみられる。このような個体全体に起こる現象を個体老化(aging)という。

個体老化を引き起こす要因を外因と内因に分けると、外的要因として生体構成成分における損傷の蓄積がある。年齢とともに紫外線や活性酸素による DNA 損傷の蓄積や、タンパク質の変性、過酸化脂質の蓄積がおこる。DNA の損傷は分子レベルだけでなく、細胞レベル、組織レベル、個体レベルでもおこり、損傷の多くは修復されるが、修復が不完全であれば増殖停止や細胞老化が引き起こされる。内的要因として遺伝的背景が関与する、長寿の家系がもつ長寿遺伝子には成人病を発症させにくい体質の原因となる Single Nucleotide Polymorphism (SNP) が存在し、このような遺伝子レベルの違いの集積が、生体の恒常性維持機構の強弱にも影響する。個体の老化は、内的要因と外的要因が複雑に絡んでいることから、多面的にその現象を理解する必要がある。本稿では、染色体末端の「テロメア」、加齢に伴うエピジェネティック変化がもたらす非コード RNA のひとつである「マ

イクロ RNA」、そして最近注目される細胞外小胞・エクソソームについて概説する。

2. テロメア・Gテール

高齢者人口は 3459 万人にものぼり、高齢化が進む現状は、高齢化率が総人口に占める割合は 27.3%と高い。2065 年には、国民の約 2.6 人に一人が 65 才以上になり、75 才以上は 4 人に 1 人と予測されている。一方で、平均寿命と健康寿命との間には、9 才から 12 才の開きがあり、高齢者が健康な状態で生活を出来ていないことが課題であり、その結果医療費も高額となることが大きな問題である。その為、政府は、病気に罹らないための予防の強化と、疾患を発症しても早期発見することを重要視している。特に、病気が発症する前の病気ではないけれども病気が発症する方向に進んでいる「未病状態」を検知して、病気が発症する前に予防することが重要である(図 1)。しかし、これまでに「未病検知」できる検査がなく、病気で無い人が積極的に取り組むことのできる未病状態を把握した予防プログラムを実施することが困難であった。本稿では、その様な「未病検査」のスタンダードになる可能性のあるテロメア・Gテールについて概説したい。

染色体の安定性に重要な因子として、染色体の末端のテロメアとよばれる構造体があり、その末端を構成する「テロメア DNA」がある。さらに、テロメア DNA の最末端部は、テロメア DNA が一本鎖で突出した構造として「Gテール」がある。テロメアテストは、この「テロメア DNA」の長さであるテロメア長とテロメアの一本鎖

*広島大学大学院医歯薬保健学研究科
教授

DNA の長さであるGテール長の両方を測定できる検査である。

テロメア長は年齢と共に徐々に短縮し様々な加齢疾患の発症と密接に関わっている。近年、テロメアの長さは、「遺伝子年齢」の一つの尺度として用い加齢に伴う疾患の罹患リスク評価として期待されている。Gテール長は、酸化ストレスなどの環境因子により短縮するが、環境因子の改善により回復する因子であり、現状の環境因子による遺伝子かかるストレス度合いを客観的に測定する良いマーカーと考えられる。

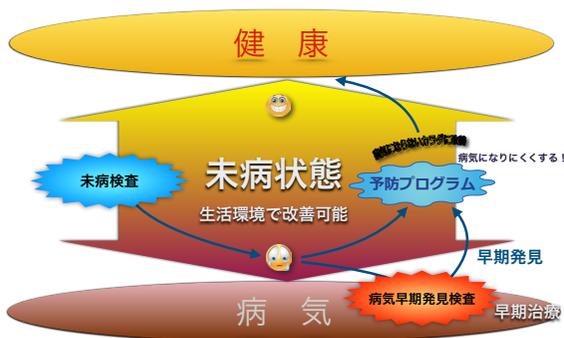
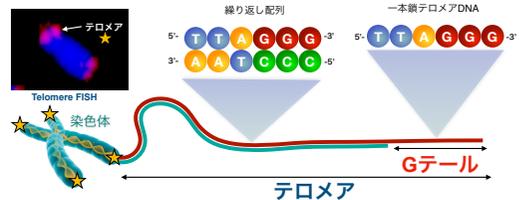


図1 健康長寿で重要視される未病状態

【「テロメア」と「Gテール」】

ヒトの遺伝子情報が格納されている DNA は、直鎖状の二本鎖 DNA であり、そのため、ヒト染色体 DNA には2つの DNA 末端が存在する。DNA 末端には、タンパク質をコードする遺伝子情報は無くグアニン塩基に富んだ繰り返し配列で有り、ヒトの場合 5' - TTAGGG-3' の配列の繰り返しである(図2)。テロメアは、セントロメア、複製開始点と合わせて染色体を維持するために必須である構造の一つである。また、テロメアを構成するテロメア DNA は、複製の度に欠失するために短縮することが知られている(末端複製問題)。さらに、テロメア最末端部分は、複製の最終段階で、テロメア C 鎖の 5' 側からエクソヌクレアーゼによる削り込みがおこるため、通常 3' 末端が約 200 から 500 塩基程度の突出した G テールが存在する(図2)。

テロメアは、細胞分裂の度に短縮することから加齢において徐々に短縮し、組織レベルでのテロメアの長さに違いがあるものの、加齢と共にテロメアの短縮が見られる。そのためテロメアの短縮する組織においては加齢と共に機能低下が見られ、疾患が誘発されるリスクが増大することが知られている。G テールは、テロメアを延長するテロメラーゼによって合成されるが、複製時を除いて、解裂した二本鎖テロメア DNA に入り込んで、ループを形成している。解裂によって生じる小さなループは d-loop と呼ばれ、大きなループは t-loop と呼ばれている(図3)。G テールは、テロメアの二本差部分に入り込み糊しとなり機能するために、Gテール長が長いとループが外れにくい。さらにこのループ形成にはGテールの他に糊付けタンパク質として機能するシェルテリンとよばれるタンパク質複合体が必須である。これらの蛋白質は、染色体の安定化のためには、極めて重要である。つまり、テロメア G テールの長さは、t-loop の安定に保ち染色体安定性を維持するには極めて重要であり、それによる t ループ構造の安定性が組織レベルでの機能維持につながると考えられる。



★ テロメア部分(全ての染色体末端にある)

図2

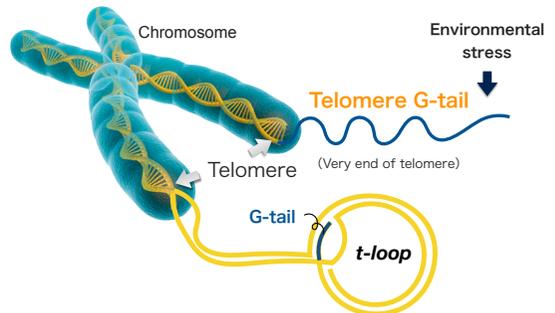


図3 テロメア、Gテールおよび t-loop 構造

【テロメア長が短い人は、加齢疾患のリスクが増大】

加齢に伴い様々な老化関連疾患を引き起こすことは広く知られているが、同年齢でも発症リスクが異なることが知られている。その要因には遺伝的要因と環境的要因が影響すると考えられている。遺伝的要因の重要因子としては、染色体末端にあるテロメア長が重要であることが知られている。加齢とともに短縮するテロメア長は、実は個人差が大きく、同年齢でもテロメア長の長い人と短い人がある。これまでにテロメア長の短縮と疾患の発症リスクに相関が報告されている(表1)。つまり、テロメアの短い人は、長いヒトに比べて同じ環境下で生活しても疾患にかかるリスクが高い。例えば、テロメアの短い人は、心血管系の疾患や感染症での死亡するリスクが、テロメア長の長いヒトより高いことが知られている。60才以上の健常人の白血球のテロメア長を測定し、テロメアの長い群と短い群に分類すると、テロメアの短いグループは、長いグループに比べて心臓血管疾患や感染症などの病気で死亡する率が高い²⁾。一方で、最近テロメアの長さや寿命は相関しない報告もある³⁾。これは、前者の報告と合わせて考えると、疾患を起こした群では、明らかにテロメアが短い人が多いが、疾患を起こしていない群も含むと死亡率に違いが無いと言うことになる。このような結果となった原因としては、これまでの研究がテロメア長の長さだけを指標にした解析であることに起因すると考えられる。通常、テロメアの長さはGテールの長さやと相関するため、テロメアの短いヒトはGテールが短いため、環境的な要因である酸化ストレスによりループが壊れやすい。テロメア機能不全が染色体の不安定性を惹起し疾患を誘発しているが、染色体の安定性を規定しているのはGテールの長さやと相関するtループの安定性である。つまり、外的な環境因子により顕著に変動するのはGテール長であり、テロメア長ではない。ただ、一般的にテロメアの長さはテロメアGテールの長さやと相関することから、多くの加

齢疾患でテロメア長の短縮と加齢疾患のリスクが相関するものと考えられる。2型糖尿病患者や冠動脈疾患は、テロメア長の顕著な短縮がみられる^{4),5)}。また、高血圧と密接に関わっている血中アルドステロンは、この値が高い患者ではテロメア長の短縮が知られている⁶⁾。若年性心筋梗塞や慢性心不全などの疾患では、テロメア長の短縮が顕著であり、テロメア長の短縮している人ほど疾患を誘発するリスクが高い^{7),8)}。その他、骨粗鬆症などでもテロメア短縮がおこる。高脂血症治療薬のスタチンの投与判断としてテロメア長の評価が重要であることが報告された²⁾。テロメア長が短い群では心疾患リスクが高いが、スタチンの投与によりこのリスクスコアがテロメア長が長い人と同程度になるという。この報告は、テロメアが短い人でも外的環境因子をスタチンにより改善することで回避できる結果として重要である。これは、スタチンによる環境因子の改善によりテロメアが短い群でのGテールの短縮回避ができた結果ではないかと思われる。今後、テロメア長と合わせて、環境因子暴露によるGテール長の影響を見ることが加齢疾患でのテロメア機能不全を客観的にみることに重要になると思われる。

テロメア長の短縮と密接な疾患

1. 冠動脈心疾患	<i>Lancet</i> 2003
2. 慢性心不全	<i>Lancet</i> . 2007
3. 糖尿病	<i>Atherosclerosis</i> . 2007
4. ストレス疾患(うつ病など)	<i>ProsOne</i> 2013
5. 動脈硬化	<i>Atherosclerosis</i> . 2007
6. 心筋梗塞	<i>Atherosclerosis</i> . 2009
7. がん・がんの予後	<i>J.Nat.Cancer Inst.</i> , 2013
8. 腎疾患	<i>Am J Physiol Renal Physiol</i> . 2013
9. 感染症	<i>Lancet</i> 2003

表1 テロメア長の短縮と密接な疾患

【テロメアGテール長と疾患】

テロメアGテール長と疾患に関する報告は極めて少ない。その理由として、テロメアGテール長を測定する技術が実用化されている例が極めて少ないからである。実用化されている唯一の方法は、G-tail telomere HPA (Hybridization Protection Assay)のみである。G-tail telomere HPAは、HPAの技術を応用した画期的なテロメアG

テールの測定方法であり、自動機の開発にも実用化に成功している⁹⁾。自動測定機は、96 ウェルフォーマットで2 プレートを一度に測定できるハイスループット系が完成し、臨床材料などを持ちいた多検体サンプルにも対応できる。最近では、更に小型化を目指した開発も進んでおり、将来的に血糖値などと同じように身近に受けられる検査になる可能性を秘めている。近年、我々は、テロメア G テールは、動脈硬化など血管内皮機能が障害されている患者や認知症や脳梗塞のハイリスク群である大脳白質病変を有する患者で顕著に短縮することを明らかにした^{10,11)}。具体的には、テロメア G テール長は、頭部 MRI で評価した大脳白質病変の重症度に関連することを見いだした。血管内皮機能評価で用いられる血流依存性血管拡張反応 (FMD) は、テロメア長よりも顕著に G テール長と相関することも見いだした。具体的には、染色体の最末端 DNA の一本鎖 DNA 領域である「テロメア G テール」は、血管内皮機能が障害されている患者や広範囲な大脳白質病変を有する患者で顕著に短縮することを報告した (図 4)。同時に、テロメア G テール長が、血管内皮機能評価で用いられる血流依存性血管拡張反応 (FMD) と相関することも報告した。つまり、テロメア G テール長は、頭部 MRI で評価した大脳白質病変の重症度に関連することを明らかにできた。さらに、透析などが必要な慢性腎疾患の患者は、前向き研究により G テール長が短縮していた患者で顕著に心血管イベントのリスクが極めて高く、心血管イベントの有用なリスク評価因子となることを見いだした。これらの知見は、テロメア G テール長測定が、加齢に伴う様々な疾患で、疾患発症前から暴露されているストレスによりテロメア G テール長が短縮しているものと推察される。つまり、テロメア G テール長は、加齢に伴い増加する病気を未病段階で検知し、そのリスクを評価する測定法になるものと思われる。加齢に伴うテロメア G テール長の測定は、その後の加齢疾患の罹患と相関することから、加齢に伴う疾患リ

スク評価方法として、病気に罹る前の未病状態で持続的に検査することが出来れば、病気を発症する人数を減らすことに貢献できる可能性がある。その結果、現在増え続けている医療費の削減に少なからず貢献できるものとして期待している。

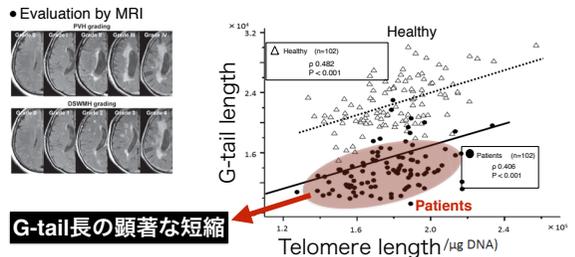


図 4 大脳白質病変におけるテロメア G テール長

3. マイクロ RNA

マイクロ RNA は、細胞内では、タンパク質になる遺伝子情報を含んでいるメッセンジャー RNA に結合して、タンパク質の合成を抑制し、細胞内でのタンパク質の合成を調整する役割をしている (図 5)。がん細胞に起こるエピゲネティックな変化は、がん細胞でのがん抑制マイクロ RNA の発現低下など、マイクロ RNA の発現を大きく変化させる。このようながん化に伴うマイクロ RNA の発現異常のシグネチャーとして、細胞から分泌されるマイクロ RNA が注目されている。細胞から分泌されるマイクロ RNA は、細胞外に直接排出されるのではなく、細胞外小胞の一種であるエクソソーム (後述) とよばれるウイルス様の大きさの脂質二重膜構造に格納されて分泌される。分泌されるエクソソーム中のマイクロ RNA は、がん細胞に特有の発現を示すことから、がん細胞から分泌されるエクソソーム中のマイクロ RNA を検出できれば、超早期にがんを検出できると考えられている。がん細胞の種類によって、異なるプロファイルを示すことから、次世代のがん検診技術として注目されている。具体的には、例えば乳がんなどではステージ 1 の早期がんでも既存の腫瘍マーカーと比較して高感度に検出できる。しかも、画像検査で検出することが難しいステージ 0 で検出できる場合もあり、超早期発見のツールとして期待される (図 6)。

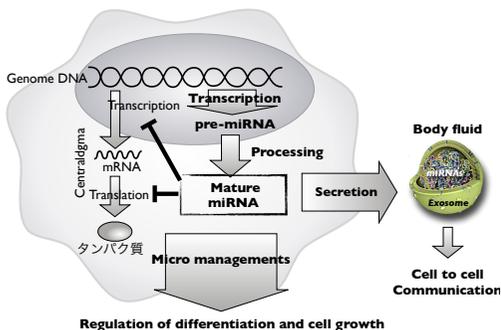


図5 マイクロ RNA の生合成とエクソソーム分泌

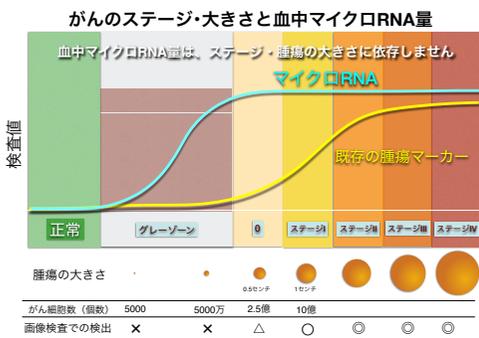


図6 ステージ・腫瘍の大きさに依存しない高感度なマイクロ RNA バイオマーカー

4. 細胞外小胞・エクソソーム

エクソソームは脂質二重膜に覆われた50から130nmほどの微小な分泌性細胞外小胞で、マイクロRNA(miRNA)、タンパク質およびメッセンジャーRNAを含有する脂質二重膜を形成した構造体である(図5)。細胞から分泌されたエクソソームは、血液などの体液を介してマイクロRNAなどの内包物を他の細胞に伝達し、それらが細胞内で作用して機能することから、エクソソームは細胞間情報伝達のメディエーターとして働いていることが知られている(図7)。これまでの報告から、エクソソームはがんの転移や免疫系の維持、応答に重要であることが示されているが、老化や加齢疾患におけるエクソソームの働きは明らかになっていない。

個体全体におこる老化現象である個体老化に対して、細胞の形質や機能の退行的変化、それに続く分裂停止に至る過程は細胞老化(Cellular senescence)と呼ばれ、細胞老化の研究は個体老化のメカニズム解明に繋がると考え

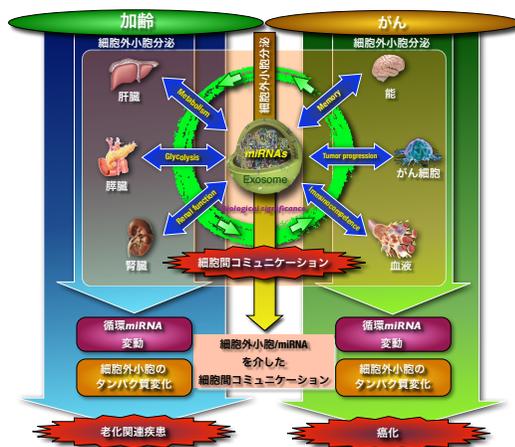


図7 細胞外小胞・エクソソームは、体液中を循環する機能性分子

られている。

老化を迎えた細胞の特徴としては、細胞が大きく扁平な形態を呈し、染色体のヘテロクロマチン構造や、β-ガラクトシダーゼ活性が上昇するとともに、テロメアの短縮によるDNA損傷応答とそれともなうp53の活性化、そしてp21の発現が上昇する等が知られている。生体内においてはがんの初期(前がん病変部)では細胞老化特異的なマーカーが検出されることから、発がんストレスに反応して細胞老化が誘導されることを示している。一方で、老化細胞はSenescence-Associated Secretory Phenotype(SASP)と総称されるサイトカイン類を分泌し、生体内で炎症を引き起こしてがんの発生を促進することも報告されている¹²⁾。

我々は細胞老化を新たな視点から探求することを目的とし、老化細胞から分泌されるエクソソームの機能解析を行った。その結果、老化細胞は継代早期の細胞と比較して、より多くのエクソソームを分泌していることが明らかになった。また、そのエクソソームは正常細胞には大きな影響を与えないものの、がん細胞の生存能や浸潤能を抑制することが示唆された。さらに、継代早期の細胞と老化細胞それぞれの細胞におけるマイクロRNA、およびエクソソーム中のマイクロRNAのプロファイルから、老化細胞では特異的に選択されたマイクロRNAがエクソソーム中に内包されて細胞外に分泌されていることも示唆された。

以上から、老化細胞由来エクソソームはがん抑制的な働きを有し、老化細胞によるエクソソーム

ムを介したパラクリン性のがん抑制機構が示唆された。加齢により増加するエクソソームが、がんの進展に抑制的に機能していることは、がんの微小環境におけるエクソソームの重要性を示す知見である。

個体の老化に着目すると、アルツハイマー型認知症は、老化関連疾患の中でも高齢化社会における大きな課題である。

アルツハイマー型認知症の特徴であるアミロイドβの蓄積は、神経細胞の機能不全やアポトーシスを引き起こすことが分かっている¹³⁾。そのアポトーシスを誘導するメカニズムに、中枢神経系を構成する細胞の一種で古くは神経細胞を維持するための支持体であると考えられてきた、アストロサイトが関与していることが示された。アストロサイトの初代細胞に対してアミロイドβを添加するとアストロサイトのアポトーシスが誘導され、かつセラミドとPAR-4の発現量が増加することが分かった。セラミドはエクソソームの生合成に重要だと考えられているスフィンゴ脂質であることから¹⁴⁾、アミロイドβ処理したアストロサイトのエクソソームの分泌量を調べると、エクソソームの分泌量増加と共に、PAR-4の細胞外への分泌量も増加していることが分かった。さらにアミロイドβで処理したアストロサイトが分泌するエクソソームをアストロサイトに添加すると、アストロサイトはエクソソームを取り込み、最終的にアポトーシスが誘導されることが示された。このとき、エクソソームの添加と同時にPAR-4抗体を同時に添加するとアポトーシスの誘導が一部阻害されることから、PAR-4はエクソソームに包み込まれているだけでなく、その膜上にも存在しており、共にアポトーシス誘導に働いていることが明らかになった。これはアミロイドβによる新たな神経細胞アポトーシスメカニズムの一つであり、異常アミロイドβに侵されたアストロサイトが周辺細胞のアポトーシスをも誘導していることを示唆している¹⁵⁾。

アルツハイマー症の患者の脳では異常に折りたたまれたアミロイドβタンパク質の蓄積が見られるが、これはアミロイドβの産生と分

解のバランスが崩れることによって引き起こされることから、アミロイドβ量の制御はアルツハイマー症における有力な治療戦略であると考えられている。

アミロイドβの分解にはネプリライシンという酵素が重要であることが分かっている。ネプリライシンのデリバリー法としてウイルスベクターを介した方法が開発されてきたが、近年ヒト脂肪由来間葉系幹細胞(ADSC)が酵素活性のあるネプリライシンを有するエクソソームを分泌することが明らかになった¹⁶⁾。また、神経細胞から分泌されるエクソソームにはアミロイドβの高分子凝集体であるアミロイド線維の形成を促進することが分かり、凝集アミロイドβとエクソソームは共にミクログリアに取り込まれ分解される可能性も示唆された¹⁷⁾。

これらは神経由来エクソソームがアルツハイマー症の治療へ応用できる可能性を示唆した報告であり、今後の臨床検討が期待される。

5. おわりに

加齢において、テロメア、マイクロRNAおよび細胞外小胞が複雑に関わることが明らかになってきた。これらの研究成果は、現代社会における健康長寿への挑戦の基盤となるものであり、今後の社会実装への挑戦に期待したい。すでに、広島大学発のベンチャーの株式会社ミルテルでは、テロメアの測定技術およびマイクロRNAを用いた疾患早期発見検査を実用化しており、さらなる普及と社会貢献を目指したい。

文 献

- 1) W. Palm, T. de Lange, How Shelterin Protects Mammalian Telomeres, *Annual Review of Genetics*, 42 (2008) 301-334.
- 2) S.W. Brouillette, J.S. Moore, A.D. McMahon, J.R. Thompson, I. Ford, J. Shepherd, C.J. Packard, N.J. Samani, G. West of Scotland Coronary Prevention Study, Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study, *Lancet*, 369 (2007) 107-114.
- 3) J. Svensson, M.K. Karlsson, O. Ljunggren, A. Tivesten, D. Mellstrom, S. Moverare-Skrtic, Leukocyte telomere length is not associated with mortality in older men, *Experimental gerontology*, 57C (2014) 6-12.
- 4) Samani NJ, Boulton R, Butler R, Thompson JR, Goodall AH. (2001) Telomere shortening in atherosclerosis. *Lancet*. 358, 472-473.
- 5) E. Jeanclous, A. Krolewski, J. Skurnick, M. Kimura, H. Aviv, J.H. Warram, A. Aviv, Shortened telomere length in white blood cells of patients with IDDM, *Diabetes*, 47 (1998) 482-486.
- 6) Benetos A, Gardner JP, Kimura M, Labat C, Nzietchueng R, Dousset B, Zannad F, Lacolley P, Aviv A. (2005) Aldosterone and telomere length in white blood cells. *Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 60, 1593-6.
- 7) P. van der Harst, G. van der Steege, R.A. de Boer, A.A. Voors, A.S. Hall, M.J. Mulder, W.H. van Gilst, D.J. van Veldhuisen, Telomere length of circulating leukocytes is decreased in patients with chronic heart failure, *Journal of the American College of Cardiology*, 49 (2007) 1459-1464.
- 8) S. Brouillette, R.K. Singh, J.R. Thompson, A.H. Goodall, N.J. Samani, White cell telomere length and risk of premature myocardial infarction, *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 23 (2003) 842-846.
- 9) H. Tahara, M. Kusunoki, Y. Yamanaka, S. Matsumura, T. Ide, G-tail telomere HPA: simple measurement of human single-stranded telomeric overhangs, *Nat Methods*, 2 (2005) 829-831.
- 10) Nezu, T., N. Hosomi, T. Takahashi, K. Anno, S. Aoki, A. Shimamoto, H. Maruyama, T. Hayashi, M. Matsumoto and H. Tahara. "Telomere G-tail Length is a Promising Biomarker Related to White Matter Lesions and Endothelial Dysfunction in Patients With Cardiovascular Risk: A Cross-sectional Study." *EBioMedicine* 2(8): 960-967.2015
- 11) Hirashio, S., A. Nakashima, S. Doi, K. Anno, E. Aoki, A. Shimamoto, N. Yorioka, N. Kohno, T. Masaki and H. Tahara. "Telomeric g-tail length and hospitalization for cardiovascular events in hemodialysis patients." *Clin J Am Soc Nephrol* 9(12): 2117-2122.2014
- 12) Lloyd, A.C., Limits to lifespan. *Nat Cell Biol*, 2002. 4(2): p. E25-7.
- 13) Ittner, L.M., J. Gotz., Amyloid-beta and tau--a toxic pas de deux in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*. 12(2): p. 65-72.
- 14) Trajkovic, K., Chieh H., Salvatore, C., et al., Ceramide triggers budding of exosome vesicles into multivesicular endosomes. *Science*, 2008. 319(5867): p. 1244-7.
- 15) Wang, G., Michael,D., Qian, H., et al., Astrocytes secrete exosomes enriched with proapoptotic ceramide and prostate apoptosis response 4 (PAR-4): potential mechanism of apoptosis induction in Alzheimer disease (AD). *Journal of Biological Chemistry*. 287(25): p. 21384-95.
- 16) Takeshi, K., Reiko, T., Nobuyoshi, K., et al : Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells secrete functional neprilysin-bound exosomes. *Sci. Rep.* 2013, 3, 1197.

- 17) Kohei, Y., Hui, S., Susumu, M., et al :
Sphingolipid-modulated exosome secretion
promotes clearance of amyloid- β by
microglia. *J. Biol. Chem.* 2012, 287:10977-
10989.

事務局から

第 62 回日本唾液腺学会学術集会は、昨年 11 月 25 日に文京学院大学本郷キャンパスにて開催されました。大会会長企画として、特別講演には、広島大学の田原栄俊 教授（医歯薬保健学研究科 細胞分子生物学研究室）をお招きし、「細胞外小胞・エクソソームとマイクロ RNA の臨床応用の可能性」と題しお話をさせていただきました。セミナーでは、長尾俊孝 副理事長（東京医科大学 人体病理学分野 主任教授）が、2017 年 1 月に改訂された「唾液腺腫瘍新 WHO 国際分類」の解説を行いました。WHO が「頭頸部腫瘍 WHO 国際分類」（唾液腺腫瘍を含む）の第 4 版を刊行した際、高田大会会長、長尾副理事長が編集メンバーに選任されたことから、本セミナーが企画、実施されました。これに先立ち、日本唾液腺学会は「唾液腺腫瘍 2017 WHO 分類：日本語訳」を決定し、学会 HP に公開しました。

すでにご承知の通り、創立 60 周年記念書籍『徹底レクチャー唾液・唾液腺』を刊行し、ご好評をいただいております。若手の、医師・歯科医師・栄養士・看護師・臨床検査技師・基礎研究者などの、教材・テキストとしてご活用をご検討されている先生は、事務局までご連絡ください。

さて、第 63 回日本唾液腺学会学術集会では、岡本会長のご企画により、特別講演とシンポジウムを 4 題予定しておりますので、是非、ご参加ください。

なお総会におきまして、参与に吉原俊雄先生、高田隆先生、田隈泰信先生、村上政隆先生、横山繁生先生、篠原正徳先生、木村孝一氏、評議員に佐藤正樹先生、増淵達夫先生、松尾恭子先生、宮部悟先生、横山愛先生、柳下寿郎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 (平成 30 年 9 月 28 日現在)

区 分	平成 30 年度会員		第 62 回学術集会参加		
	登 録	会費済	会 員	非会員	計
名誉会長、名誉会員	29	—	4	—	4
参与、評議員、監事	73	52	42	—	42
一 般	178	122	42	31	73
合 計	280	174	88	31	119

平成 30 年度新入会 12 演題数：一般 21 + 症例 8 + セミナー 1

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	11 (38%)	15 (52%)	3 (10%)	29
参与、評議員、監事	27 (37%)	36 (49%)	10 (14%)	73
一 般	76 (43%)	77 (43%)	25 (14%)	178
合 計	114 (41%)	128 (46%)	38 (13%)	280

学生会員は一般に含む

(事務幹事、事務局；お茶の水学術事業会)

日 本 唾 液 腺 学 会

名 誉 会 長

高 谷 治 遠 藤 浩 良 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 燐 彦	柴 芳 樹	末 田 武	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	森 永 正 二 郎	山 本 悦 秀
吉 田 洋				

参 与 (ア行順)

大 久 保 滋 郎	賀 来 亨	金 森 孝 雄	川 口 充	木 村 孝 一
佐 藤 匡	篠 原 正 德	下 村 弘 治	高 田 隆	田 隈 泰 信
田 中 陽 一	村 上 政 隆	横 山 繁 生	吉 原 俊 雄	

歴 代 会 長

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

歴 代 理 事 長

初 代	森 永 正 二 郎	第 2 代	吉 原 俊 雄
-----	-----------	-------	---------

日本唾液腺学会役員

理 事 長

天 野 修

副 理 事 長

長 尾 俊 孝

常 務 理 事[#]・ 理 事 (ア行順)

岩 井 大	浦 野 誠	岡 本 美 孝 [#]	小 川 郁 子
草 深 公 秀 [#]	阪 井 丘 芳	谷 村 明 彦	矢ノ下 良 平
山 村 幸 江	吉 垣 純 子		

監 事

芝 紀代子 杉 谷 博 士

評 議 員 (ア行順)

天 野 修 (明海大歯学部形態機能成育)	多 田 雄一郎 (国医療福祉大三田病院頭頸部腫瘍)
今 井 あかね (日本歯科大新潟歯科衛生)	谷 村 明 彦 (北医療大歯学部薬理)
今 村 好 章 (福井大医学部附属病院病理)	茶 菌 英 明 (千葉大院医学研究耳鼻咽喉)
入 江 太 朗 (岩手医科大病理)	塚 崎 弘 明 (昭和大歯科病院補綴)
岩 井 大 (関西医科大耳鼻咽喉)	長 尾 俊 孝 (東京医大人体病理)
内 橋 賢 二 (大阪歯科大生理)	成 田 貴 則 (日大生物資源科学獣医)
浦 野 誠 (藤田医科大医学部病理診断)	沼 田 勉 (千葉医療センター耳鼻咽喉)
大 内 知 之 (恵佑会札幌病院病理診断)	根 津 顕 弘 (北医療大歯学部口腔生物)
大 上 研 二 (東海大医学部耳鼻咽喉)	橋 本 貞 充 (東京歯大生物学研究)
岡 林 堅 (日大生物資源科学獣医)	濱 寄 秀 久 (あすか製薬)*
岡 本 美 孝 (千葉大院医学研究院耳鼻咽喉)	原 田 博 史 (生長会府中病院病理診断)
小 川 郁 子 (広島大病院口腔検査センター)	樋 口 佳代子 (沖縄協同病院病理診断)
小 川 裕 子 (帝京平成大薬学部薬学)	福 島 美和子 (昭和大歯学部口腔病態診断)
柏 俣 正 典 (朝日大歯学部歯科薬理)	福 田 正 勝 (明海大歯学部病態診断/治療)
加 藤 治 (日大松戸歯学部生理)	増 淵 達 夫 (国医療福祉大三田病院頭頸部腫瘍)
兼 平 孝 (北大歯学部予防歯科)	松 尾 恭 子 (四国大看護学部看護学)
河 合 繁 夫 (とちぎメディカルセンター病理診断)	松 延 毅 (日本医科大耳鼻咽喉)
河 原 明 彦 (久留米大病院病理診断科病理)	美 島 健 二 (昭和大歯学部口腔病態診断)
草 深 公 秀 (静岡がんセンター病理診断)	湊 宏 (石川中央病院病理診断)
栗 原 琴 二 (明海大歯学部形態機能成育)	宮 部 悟 (愛知学院大歯学部顎顔面外科)
小 山 典 子 (鶴見大歯学部口腔感染医療)	森 田 貴 雄 (日本歯科大新潟生命歯学部生化学)
斎 藤 一 郎 (鶴見大歯学部病理)	柳 下 寿 郎 (日本歯科大附属病院歯科放射線口腔病理診断)
阪 井 丘 芳 (大阪大院歯学研究科高次脳口腔)	矢 田 直 美 (九州歯大健康増進口腔病態病理)
佐 藤 慶太郎 (朝日大歯学部口腔感染医療)	矢ノ下 良 平 (帝京平成大薬学部口腔機能研究)
佐 藤 正 樹 (東京歯科大学生物研究室)	山 村 幸 江 (東京女子医大耳鼻咽喉科)
佐 藤 由紀子 (がん研究会有明病院病理)	横 山 愛 (日大松戸歯学部生理)
清 水 顕 (東京医科大耳鼻咽喉科)	吉 垣 純 子 (日大松戸歯学部生理)
駄 阿 勉 (大分大医学部腫瘍病態制御)	米 原 啓 之 (日大歯学部臨床医学)
高 橋 茂 (北大院歯学研究口腔機能解剖)	渡 部 茂 (明海大歯学部小児歯科)

* 事務幹事

日本唾液腺学会会則

第1章 総則

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

第2章 目的および事業

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

第3条 本会は、前条の目的を達成するために、つぎの事業を行う。

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

第3章 会員

第4条 本会の会員は、個人会員、賛助会員、名誉会員、学生会員で構成する。

第5条 個人会員は、本会の目的に賛同し、会費を納める個人とする。

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

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

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

なお、名誉会員の資格は終身とし、会費および学術集会参加費を免除する。

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

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

第10条 会員は、次の事由によって資格を喪失する。

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

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

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

第13条 既納の会費は、いかなる理由があってもこれを返還しない。

第4章 役員

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

第5章 理事会

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

第6章 総会および評議員会

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

第7章 学術集会

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

第8章 会 計

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

第9章 会則変更

- 第32条 本会会則の変更は、総会の議決を経なければならない。

付 則

- 本会に事務幹事1名をおく。
- 本会に事務局を置き、事務幹事がこれを運営する。

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

＜平成 30 年度賛助会員＞

有限会社コンノ 株式会社シンテックス ロイヤルカナランジャポン
以上 3 会員 (あ行順)
(昨年度学会誌未掲載分)

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。

日本唾液腺学会誌

2018

59巻

非売品

平成30年11月15日発行

編集兼 天 野 修
発行者

発行所 日本唾液腺学会
(事務局)お茶の水学術事業会内
東京都文京区大塚2-1-1
電話(03)5976-1478

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