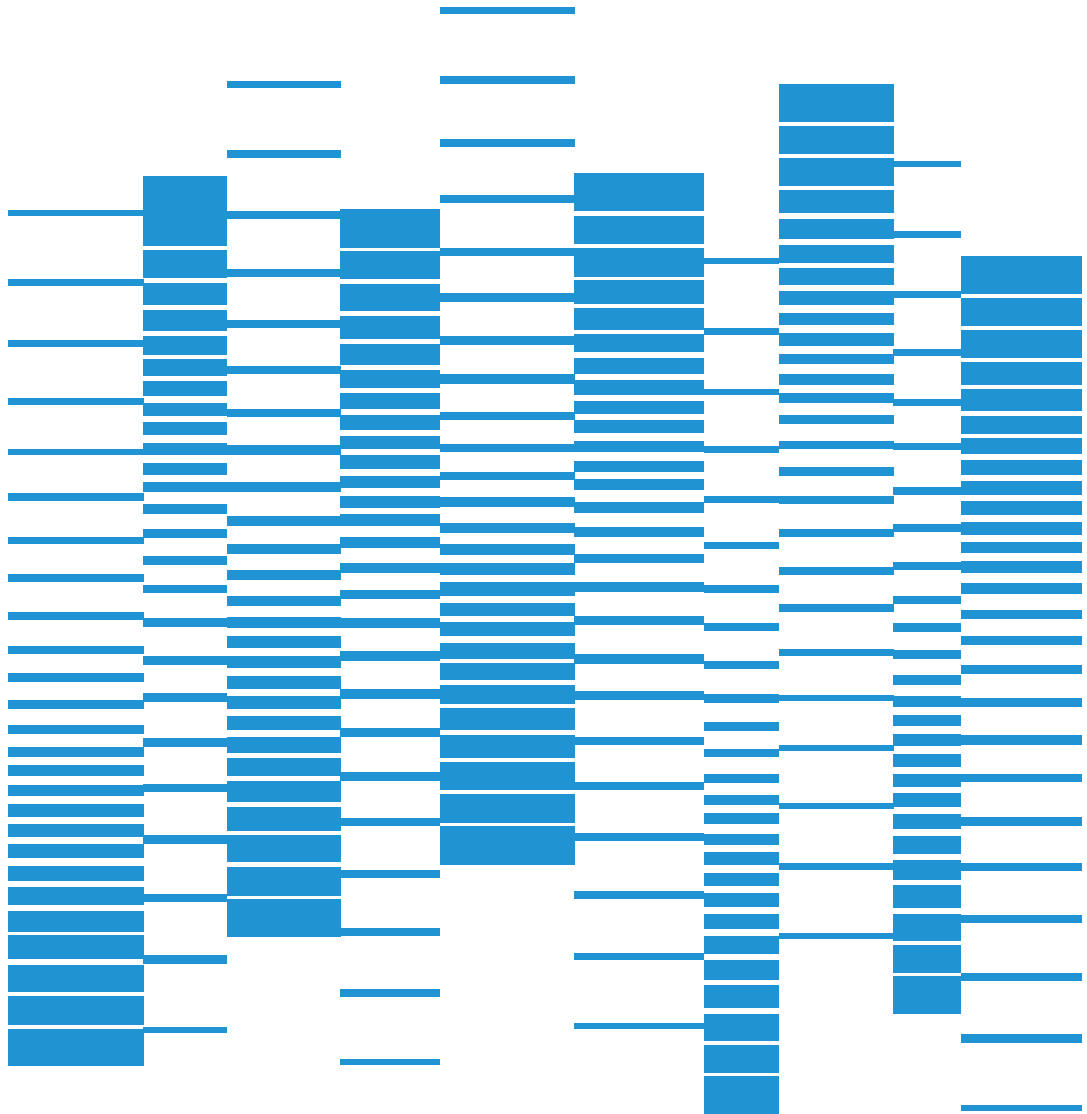


日本唾液腺学会誌

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. 2019 **60**

会長挨拶



第 64 回 日本唾液腺学会学術集会
会 長 天野 修
明海大学 歯学部 解剖学分野

このたび、第 64 回日本唾液腺学会学術集会の会長を担当する機会を与えて頂きました。歴史ある学会の大会長を拝命し、大変光栄に存じております。本年度は会場は国技館や江戸東京博物館のある両国駅すぐ近くの「国際ファッションセンタービル」での開催となりました。東京駅や羽田空港からのアクセスも非常に良好です。

一般講演のプログラムは従来通り、唾液・唾液腺に関する基礎的研究、臨床および病理診断学的研究、症例検討で構成されますが、それらに加えて、基礎系と臨床系の話題で特別講演を計 2 題を用意いたしました。

基礎系の特別講演では、古くからの唾液腺基礎研究の大きなテーマである、多様な生理活性物質を産生する顆粒性導管について、「マウス・ラット顎下腺導管系の分化機構」と題して金沢大学名誉教授の井関尚一先生からお話しを頂きます。1986 年のノーベル生理学・医学賞を受賞した、リータ・レーヴィ＝モンタルチーニとスタンリー・コーエンによる神経成長因子（NGF）と上皮細胞成長因子（EGF）の発見以来、唾液腺における細胞成長因子を始めとする多種多様な生理活性物質の発見と局在の問題は、唾液腺の機能や役割を考える上で重要かつ未解決の研究課題となっています。

臨床系の特別講演では、東京医科歯科大学大学院 口腔放射線腫瘍学分野で、基礎と臨床の両面より放射線治療増感法の開発および放射線治療抵抗性機構の解明を目指した研究を行っておられる三浦雅彦教授に、「**唾液腺癌・口腔癌に対する放射線治療の基礎と臨床**」と題したお話を頂きます。

2 題とも、唾液腺学会の特徴である、基礎・臨床、医科系・歯科系・コメディカル系の多様な会員構成に興味を持って頂ける重要なテーマで、参加者には新たな視点で明日からの研究と臨床の発展に役だって頂けるものと考えております。

唾液・唾液腺に関わる研究を行っておられる 1 人でも多くの方に参加を頂き、小規模な学会ならではの熱い議論によって、本学術集会を盛り上げて頂ければと願っております。

故 遠藤 浩良 名誉会長



故 遠藤浩良先生御経歴

昭和 5 (1930) 年 7 月 2 日 生

昭和 28 (1953) 年 東京大学医学部薬学科卒業

昭和 33 (1958) 年 東京大学大学院化学系研究科薬学専攻博士課程修了 (薬学博士)
以後、東京大学薬学部で助手、講師、助教授として薬学の研究教育に従事

昭和 52 (1977) 年 4 月 帝京大学薬学部教授 (生理化学教室主宰)、
同教育部長、図書館長

平成 7 (1995) 年 帝京大学薬学部学部長 (～平成 13 年)

平成 8 (1996) 年 日本唾液腺学会第 8 代会長 (～平成 13 年)
日本薬学図書館協議会会長 (～平成 14 年)

平成 11 (1999) 年 日本社会薬学会初代会長
他、日本ファーマシューティカルコミュニケーション学会監事、
日本生化学会評議員等を歴任

平成 13 (2001) 年 定年のため帝京大学を退官、同大学名誉教授

平成 14 (2002) 年 日本唾液腺学会名誉会長

平成 15 (2003) 年 NPO 法人 医療教育研究所理事長

平成 31 (2019) 年 3 月 12 日 逝去、享年 88 才

遠藤浩良先生の思い出

遠藤先生は川越連雀町の老舗の薬店の息子さんであった。旧制の埼玉県立浦和中学校（現在の浦和高等学校）から東京大学薬学部、大学院を経て、研究者としてご活躍の一方で、常に「薬剤師の教育」を念頭におかれていたのは、その生い立ちも関係していたのではないかと思います。薬学部 6 年制の導入、医薬分業をいち早く提唱し、大学教育はいうまでもなく、e ラーニングシステム、薬学図書館の整備、ブログ（「遠藤浩良の雑記帳」）やメーリングリストによる情報発信など、生涯にわたり優れた薬剤師を育てることに力を注がれた。

ご研究は、大学院時代に、東京大学医科学研究所の勝田甫博士の研究室に学内留学をされたこともあり、組織培養の基礎的な研究、特に薬効薬理を正確に評価するのに欠くこと出来ない培養液の基準化が中心であった。ご業績の一つに、昭和 55（1980）年に Nature に発表した“Vitamin D3 metabolites and PTH synergistically stimulate bone formation of chick embryonic femur in vitro”（Hiroyoshi Endo, Mamoru Kiyoki, Kohtaro Kawashima, Tatsuyuki Naruchi & Yoshinobu Hashimoto Nature 286, pages 262–264, 1980.）がある。今から 40 年近く前、世界に先駆けて、副甲状腺ホルモン PTH が骨芽細胞に作用して骨形成を促進する機序にせまる基礎研究を行い、PTH 製剤による骨粗鬆症治療の端緒を開いたのが遠藤先生であったことを改めて記しておきたい。

さて、日本唾液腺学会との関わりについては、平成 28（2016）年末に刊行した学会創立 60 周年記念書籍『徹底レクチャー 唾液・唾液腺』を Web 上でご紹介くださった際、ご自身で次のように述懐されている。

「小生、実は唾液腺については素人同然で殆ど何も知らないと言ってもいい位なのですが、その昔今から 64 年も前のこと、恩師である東大・薬学の伊藤四十二（イトウ・ヨソジ）教授が新入り大学院生である小生に与えた研究テーマが、先生がウシ耳下腺から抽出された世界で初めての蛋白質「唾液腺ホルモン・パロチン」の構成アミノ酸の分析だったものですから、ずっとずっと後になってのことなのですが、先生が 60 年前に創設された“唾液腺研究会”（後日「日本唾液腺学会」に発展）の幹事に任ぜられ、更に先生が没せられた後には幹事の皆さんから「日本唾液腺学会」の会長に祭り上げられる始末になってしまいました。その上この会長職がまた長かったものですから、遂に図らずも最後には「日本唾液腺学会名誉会長」の栄誉を頂戴し、現在に到っておる次第です。」（2017 年 2 月）

学会の記録によれば、「日本唾液腺研究会」時代の昭和 47 (1972) 年、第 17 回学術集会（唾液腺シンポジウム）において「ホルモン作用の *in vitro* 研究 — 器官培養液と合成培養液の応用 —」というタイトルで特別講演をされている。昭和 49 (1974) 年からは、評議員、幹事として学会活動の中核を担われ（昭和 58 (1983) 年、団体名が「日本唾液腺学会」に改称）、平成 8 (1996) 年より 5 年間にわたり第 8 代会長として学会を牽引された。

実は、日本唾液腺学会と私の関わりは遠藤先生に始まる。すでに半世紀近く前になるが、当時私は米国から持ち帰った Rose の還流培養装置を用いて組織培養の研究をしていた。日本組織培養学会でその研究発表をお聴きになった遠藤先生から、後日、唾液腺シンポジウムでの講演を依頼されたのである。その後、昭和 59 (1984) 年からは一緒に幹事をさせていただき、平成 14 (2002) 年には、先生のご指名により第 9 代会長を拝命することとなった。

遠藤先生との交流は学会活動だけにとどまらない。先生は薬学、私は歯学と専門分野は異なっていたが、ともに私立大学の運営に携わる身であり、そういった面でご教示いただくことも多かった。私の自宅に来られて、私立大学はその地域の中核的な役割をと担うべきと力説されたこと、その信念のもと、帝京大学に創設された薬学部の教授に着任した当初からシラバスを整え、薬剤師国家試験の合格率 100% を目指した教育を行われたことなどが印象に残っている。

もう一つは「川越」である。私は 49 年前より遠藤先生のふるさと川越に移り住み、定年退職してから、そこを拠点として、NPO 法人 科学映像館を支える会を立ち上げた。先生は、折にふれて助言と激励をくださり、「現役時代より輝いている」と珍しくおほめの言葉もいただいた。

この数年はメールを交わすのみであったが、晩年一緒に暮らされたご子息によれば、お亡くなりになる直前までお手元に届く学会誌や書籍にはすべて目を通し、マーカーをひき、書き込みをされていたという。先生の科学者、指導者としての「ぶれない」姿勢に改めて胸を打たれた。

心よりご冥福をお祈りする。

令和元年 10 月

日本唾液腺学会 第 9 代会長 久米川正好

—— 内 容 目 次 ——
(INDEX)

第 64 回 日 本 唾 液 腺 学 会 学 術 集 会

プログラム	1
抄 録	9

○ 特 別 講 演

マウス・ラット顎下腺導管系の分化機構

.....井関 尚一

(公立小松大学保健医療学部臨床工学科) 9

唾液腺癌・口腔癌に対する放射線治療の基礎と臨床

.....三浦 雅彦

(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科口腔放射線腫瘍学分野) 11

○ 一 般 演 題

1. 耳下腺腺房細胞における外来分泌タンパク質の選別輸送

.....吉垣純子・横山 愛・加藤 治

(日本大学松戸歯学部生理学講座) 13

2. ラット顎下腺内副交感神経終末からのアセチルコリン遊離に対する D-セリンの作用

.....吉川正信¹⁾・大久保みぎわ²⁾・川口 充³⁾

(¹⁾ 東海大学医学部臨床薬理学, ²⁾ 東京歯科大学薬理学講座, ³⁾ 東京歯科大学) 14

3. タンパク質の網羅的解析による若年層と熟年層女性の唾液エクソソームの比較

.....今井あかね^{1) 2)}・煤賀美緒¹⁾・岡 俊哉³⁾・辻村麻衣子⁴⁾・斎藤英一⁵⁾

(¹⁾ 日本歯科大学新潟短期大学歯科衛生学科, ²⁾ 同新潟生命歯学部生化学講座, ³⁾ 同新潟生命歯学部生物学教室, ⁴⁾ 同新潟生命歯学部解剖学第2講座, ⁵⁾ 新潟工科大学大学院工学研究科) 15

4. NOD と野生型マウス耳下腺における S100 タンパク質の発現の違い

.....佐藤律子^{1), 2)}・梨田智子²⁾・水橋 史³⁾・下村-黒木淳子⁴⁾・森田貴雄²⁾

(¹⁾ 日本歯科大学新潟短期大学歯科衛生学科, ²⁾ 同新潟生命歯学部生化学講座, ³⁾ 同新潟生命歯学部補綴学第1講座, ⁴⁾ 同新潟生命歯学部小児歯科学講座) 16

5. 唾液腺の機能回復および再生を目指したヒト iPS 細胞の基礎的研究

.....澤田俊輔^{1), 2), 3)}・服部文幸³⁾・切東真子^{1), 2)}・安井大樹^{1), 2)}・河岡有美^{1), 2)}・兒島由佳^{1), 2)}・

Van Bui Dan²⁾・鈴木健介²⁾・尹 泰貴²⁾・小林良樹²⁾・神田 晃²⁾・八木正夫²⁾・人見浩史³⁾・
岩井 大²⁾

(¹⁾ 関西医科大学附属病院耳鼻咽喉科頭頸部外科学講座, ²⁾ 同附属病院耳鼻咽喉科頭頸部外科学講座歯科口腔外科, ³⁾ 同医学部 iPS・幹細胞再生医学講座) 17

6. 顎下腺主導管結紮解除マウスの萎縮唾液腺に対するヒト歯髄幹細胞由来Conditioned Mediumの投与効果	
.....竹内寿志 ¹⁾ ・田中 彰 ^{1),2),3)} ・高橋 悠 ^{2),3)}	
(¹⁾ 日本歯科大学新潟生命歯学部顎口腔全身関連治療学, ²⁾ 同新潟生命歯学部口腔外科学講座, ³⁾ 同新潟生命歯学部先端研究センター再生医療学)	18
7. 液状飼料飼育によるラット口蓋腺発育への影響	
.....竹渕 壘 ^{1),2)} ・高橋 茂 ²⁾ ・八若保孝 ¹⁾	
(¹⁾ 北海道大学大学院歯学研究院口腔機能学分野小児・障害者歯科学教室, ²⁾ 同口腔機能解剖学教室)	19
8. ガム咀嚼の咀嚼時間の違いによる咀嚼力と唾液分泌量の検討	
.....松尾恭子	
(四国大学看護学部成人・老年看護学領域)	20
9. [奨励賞受賞演題]	
唾液腺発達における mTOR シグナル経路の役割	
.....酒井 学 ^{1),2)} ・井階一樹 ²⁾ ・皆木 瞳 ²⁾ ・阪井丘芳 ²⁾	
(¹⁾ 大阪大学歯学部附属病院検査部, ²⁾ 同歯学系研究科顎口腔機能治療学教室)	21
10. 当院における分沁癌症例の臨床病理・分子遺伝学的検討	
.....鈴木健介 ¹⁾ ・原田博史 ²⁾ ・武田真幸 ³⁾ ・植村芳子 ⁴⁾ ・大江知里 ⁵⁾ ・河原明彦 ⁶⁾ ・澤田俊輔 ⁷⁾ ・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⁾ 大阪国際がんセンター病理・細胞診断科, ³⁾ 近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門, ⁴⁾ 関西医科大学総合医療センター病理診断科, ⁵⁾ 同附属病院病理診断科, ⁶⁾ 久留米大学病院病理部, ⁷⁾ 関西医科大学附属病院歯科口腔外科)	22
11. 耳下腺原発混成癌の2症例	
.....草深公秀 ¹⁾ ・鬼塚哲郎 ²⁾ ・宮部 悟 ³⁾ ・石橋謙一郎 ³⁾	
(¹⁾ 静岡県立総合病院病理学部, ²⁾ 静岡県立静岡がんセンター頭頸部外科, ³⁾ 愛知学院大学歯学部顎顔面外科)	23
12. 唾液腺導管癌における脂質関連蛋白発現の臨床病理学的意義	
.....平井秀明 ¹⁾ ・多田雄一郎 ²⁾ ・中黒匡人 ³⁾ ・川北大介 ⁴⁾ ・佐藤由紀子 ⁵⁾ ・志村智隆 ⁶⁾ ・塚原清彰 ⁷⁾ ・加納里志 ⁸⁾ ・小澤宏之 ⁹⁾ ・大上研二 ¹⁰⁾ ・佐藤雄一郎 ¹¹⁾ ・伏見千宙 ²⁾ ・清水颯 ⁷⁾ ・高瀬総一郎 ⁷⁾ ・岡田拓朗 ⁷⁾ ・佐藤宏樹 ⁷⁾ ・今西順久 ⁹⁾ ・大塚邦憲 ⁹⁾ ・渡部佳弘 ⁹⁾ ・酒井昭博 ¹⁰⁾ ・戎本浩史 ¹⁰⁾ ・富樫孝文 ¹¹⁾ ・植木雄志 ¹¹⁾ ・太田久幸 ¹¹⁾ ・三枝奈津季 ¹⁾ ・高橋秀聡 ¹²⁾ ・安藤瑞生 ¹³⁾ ・浦野誠 ¹⁴⁾ ・花澤豊行 ¹⁵⁾ ・長尾俊孝 ¹⁾	
(¹⁾ 東京医科大学人体病理学分野, ²⁾ 国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター, ³⁾ 名古屋大学医学部附属病院病理部, ⁴⁾ 名古屋市立大学大学院耳鼻咽喉・頭頸部外科, ⁵⁾ がん研有明病院病理部, ⁶⁾ 昭和大学横浜市北部病院耳鼻咽喉科, 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⁾ 慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科, ¹⁰⁾ 東海大学医学部耳鼻咽喉科頭頸部腫瘍センター, ¹¹⁾ 新潟県立がんセンター新潟病院頭頸部外科, ¹²⁾ 横浜市立大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科, ¹³⁾ 東京大学医学部附属病院耳鼻咽喉科, ¹⁴⁾ 藤田医科大学医学部病理診断科, ¹⁵⁾ 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学)	24

13. 初診から4年後に著しい唾液分泌量低下を示した抗セントロメア抗体陽性ドライマウス患者の1例 ……北川雅恵 ¹⁾ ・野島崇樹 ²⁾ ・内迫香織 ³⁾ ・大林史誠 ³⁾ ・小川郁子 ¹⁾ ・岡本哲治 ^{3), 4)} ・杉山英二 ²⁾ ・ 栗原英見 ^{1), 5)} (¹⁾ 広島大学病院口腔検査センター, ²⁾ 同リウマチ・膠原病科, ³⁾ 同顎・口腔外科, ⁴⁾ 広島大 学大学院医系科学研究科分子口腔医学・顎顔面外科学, ⁵⁾ 広島大学大学院医系科学研究科 歯周病態学) ……………	26
14. 唾液過多の臨床的検討 (第2報) ……山村幸江・立川麻也子・野中 学 (東京女子医科大学耳鼻咽喉科学講座) ……………	27

○ 症 例 検 討

1. 癌腫成分が上皮・筋上皮癌 (EMeC) と考えられた耳下腺原発多形腺腫由来癌 (CXPA) の一例 ……草深公秀・村松 彩・鈴木 誠・新井一守・寺田忠史 (静岡県立総合病院病理学部) ……………	28
2. 口蓋に発生した high-grade transformation を伴う腺様嚢胞癌の1例 ……矢田直美 ¹⁾ ・佐藤由紀子 ²⁾ ・竹内賢吾 ^{2), 3)} ・小川郁子 ⁴⁾ ・平林文香 ⁵⁾ ・吉賀大午 ⁵⁾ ・大谷 泰志 ⁵⁾ ・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⁾ がん研究会がん研究所病理部, ³⁾ 同分子 標的病理プロジェクト, ⁴⁾ 広島大学病院口腔検査センター, ⁵⁾ 九州歯科大学学生体機能学講 座口腔内科学) ……………	29

総 説

唾液腺癌に対する薬物療法 ……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) ……………	31
唾液腺における水・電解質輸送とその調節機構 ……谷村明彦, 根津顕弘 (北海道医療大学歯学部歯科薬理学分野) ……………	47

事務局から……………	55
役員名簿……………	57
会 則……………	58

第 64 回

日本唾液腺学会学術集会

日 時： 令和元年 12 月 14 日（土）午前 9 時開会
場 所： 国際ファッションセンタービル 11 階
東京都墨田区横綱一丁目 6 番 1 号
電話 044-812-8646 (学会当日連絡先)

10 階 Private : PC (発表データ) 受付
11 階 Room 116 : 症例検討
11 階 Room 115 : 一般演題

日 本 唾 液 腺 学 会

Japan Salivary Gland Society

第 64 回 日本唾液腺学会学術集会

プログラム

日 時 : 令和元年 12 月 14 日 (土) 午前 9 時開会

会 場 : 国際ファッションセンタービル
東京都墨田区横綱一丁目 6 番 1 号
電話 044-812-8646 (学会当日連絡先)

10 階 Private : PC (発表データ) 受付

11 階 Room115 : 一般演題

11 階 Room116 : 症例検討

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 : 天野 修

(明海大学 歯学部解剖学分野)

副会長 : 長尾 俊孝

(東京医科大学 人体病理学分野)

主 催 日 本 唾 液 腺 学 会

<第 64 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	Room115 11F	Room116 11F
9:00	開会の辞	
9:05	一般演題(基礎1)	症例検討1
9:31	一般演題(基礎2)	
9:57	一般演題(基礎3)	
10:23	一般演題(基礎4)	
10:49		
11:00	特別講演1	
12:00		
	昼食	
13:00		評議員会
13:20	総会、受賞式	
13:40	受賞演題	
13:53		
	特別講演2	
15:00		
	共催シンポジウム報告	
15:30		
15:40		
16:00	一般演題(臨床1)	
16:19	一般演題(臨床2)	
16:45		
17:00	閉会	
18:00		

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

Room115

開 会 (9:00~9:05)

開 会 の 辞

第 64 回日本唾液腺学会学術集会会長 天野 修

—午前の部—

一般演題(基礎1) (9:05~9:31)

座 長 矢ノ下良平

1. 耳下腺腺房細胞における外来分泌タンパク質の選別輸送
○吉垣純子・横山 愛・加藤 治
(日本大学松戸歯学部生理学講座)
2. ラット顎下腺内副交感神経終末からのアセチルコリン遊離に対するD-セリンの作用
～唾液腺 *in vivo* マイクロダイアリシス法による解析～
○吉川正信¹⁾・大久保みぎわ²⁾・川口 充³⁾
(¹⁾ 東海大学医学部臨床薬理学, ²⁾ 東京歯科大学薬理学講座, ³⁾ 東京歯科大学)

一般演題(基礎2) (9:31~9:57)

座 長 吉垣純子

3. タンパク質の網羅的解析による若年層と熟年層女性の唾液エクソソームの比較
○今井あかね^{1),2)}・煤賀美緒¹⁾・岡 俊哉³⁾・辻村麻衣子⁴⁾・斎藤英一⁵⁾
(¹⁾ 日本歯科大学新潟短期大学歯科衛生学科, ²⁾ 同新潟生命歯学部生化学講座, ³⁾ 同新潟生命歯学部生物学教室, ⁴⁾ 同新潟生命歯学部解剖学第2講座, ⁵⁾ 新潟工科大学大学院工学研究科)
4. NODと野生型マウス耳下腺におけるS100タンパク質の発現の違い
○佐藤律子^{1),2)}・梨田智子²⁾・水橋 史³⁾・下村-黒木淳子⁴⁾・森田貴雄²⁾
(¹⁾ 日本歯科大学新潟短期大学歯科衛生学科, ²⁾ 同新潟生命歯学部生化学講座, ³⁾ 同新潟生命歯学部補綴学第1講座, ⁴⁾ 同新潟生命歯学部小児歯科学講座)

一般演題(基礎3) (9:57~10:23)

座 長 美島健二

5. 唾液腺の機能回復および再生を目指したヒトiPS細胞の基礎的研究
○澤田俊輔^{1),2),3)}・服部文幸³⁾・切東真子^{1),2)}・安井大樹^{1),2)}・河岡有美^{1),2)}・兒島由佳^{1),2)}・Van Bui Dan²⁾・鈴木健介²⁾・尹 泰貴²⁾・小林良樹²⁾・神田 晃²⁾・八木正夫²⁾・人見浩史³⁾・岩井 大²⁾
(¹⁾ 関西医科大学附属病院耳鼻咽喉科頭頸部外科学講座, ²⁾ 同附属病院耳鼻咽喉科頭頸部外科学講座歯科口腔外科, ³⁾ 同医学部 iPS・幹細胞再生医学講座)
6. 顎下腺主導管結紮解除マウスの萎縮唾液腺に対するヒト歯髄幹細胞由来Conditioned Mediumの投与効果
○竹内寿志¹⁾・田中 彰^{1),2),3)}・高橋 悠^{2),3)}
(¹⁾ 日本歯科大学新潟生命歯学部顎口腔全身関連治療学, ²⁾ 同新潟生命歯学部口腔外科学講座, ³⁾ 同新潟生命歯学部先端研究センター再生医療学)

Room115

一般演題（基礎 4）（10：23～10：49）**座長** 谷村明彦

7. 液状飼料飼育によるラット口蓋腺発育への影響

○竹渕 壘^{1),2)}・高橋 茂²⁾・八若保孝¹⁾（¹⁾ 北海道大学大学院歯学研究院口腔機能学分野小児・障害者歯科学教室, ²⁾ 同口腔機能解剖学教室）

8. ガム咀嚼の咀嚼時間の違いによる咀嚼力と唾液分泌量の検討

○松尾恭子

（四国大学看護学部成人・老年看護学領域）

<休憩 10：49～11：00>

特別講演 1（11：00～12：00）**座長** 天野 修**マウス・ラット顎下腺導管系の分化機構**

井 関 尚 一 教授

（公立小松大学保健医療学部臨床工学科）

昼 食（12：00～13：20）

Room115 昼食はお弁当を用意しております（有料）

評 議 員 会（12：50～13：15）

Room116

－午後の部－**総会及び受賞式**（13：20～13：40）**一般演題（奨励賞受賞演題）**（13：40～13：53）**座長** 天野 修
長 尾 俊 孝

9. 唾液腺発達におけるmTORシグナル経路の役割

○酒井 学^{1),2)}・井階一樹²⁾・皆木 瞳²⁾・阪井丘芳²⁾（¹⁾ 大阪大学歯学部附属病院検査部, ²⁾ 同歯学系研究科顎口腔機能治療学教室）

<休憩 13：53～14：00>

Room115

特 別 講 演 2 (14:00~15:00)

座 長 天 野 修

唾液腺癌・口腔癌に対する放射線治療の基礎と臨床

三 浦 雅 彦 教授

(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科口腔放射線腫瘍学分野)

共催シンポジウム報告 (15:00~15:30)

座 長 天 野 修

吉 垣 純 子

「唾液腺の基礎研究から再生医療へ」

<休憩 15:30~15:40>

Room115

一般演題（臨床 1） (15:40~16:19)

座 長 原 田 博 史

10. 当院における分泌癌症例の臨床病理・分子遺伝学的検討

○鈴木健介¹⁾・原田博史²⁾・武田真幸³⁾・植村芳子⁴⁾・大江知里⁵⁾・河原明彦⁶⁾・澤田俊輔⁷⁾・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⁾ 大阪国際がんセンター病理・細胞診断科, ³⁾ 近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門, ⁴⁾ 関西医科大学総合医療センター病理診断科, ⁵⁾ 同附属病院病理診断科, ⁶⁾ 久留米大学病院病理部, ⁷⁾ 関西医科大学附属病院歯科口腔外科)

11. 耳下腺原発混成癌の2症例

○草深公秀¹⁾・鬼塚哲郎²⁾・宮部 悟³⁾・石橋謙一郎³⁾

(¹⁾ 静岡県立総合病院病理学部, ²⁾ 静岡県立静岡がんセンター頭頸部外科, ³⁾ 愛知学院大学歯学部顎顔面外科)

Room115

12. 唾液腺導管癌における脂質関連蛋白発現の臨床病理学的意義

○平井秀明¹⁾・多田雄一郎²⁾・中黒匡人³⁾・川北大介⁴⁾・佐藤由紀子⁵⁾・志村智隆⁶⁾・塚原清彰⁷⁾・加納里志⁸⁾・小澤宏之⁹⁾・大上研二¹⁰⁾・佐藤雄一郎¹¹⁾・伏見千宙²⁾・清水颯⁷⁾・高瀬総一郎⁷⁾・岡田拓朗⁷⁾・佐藤宏樹⁷⁾・今西順久⁹⁾・大塚邦憲⁹⁾・渡部佳弘⁹⁾・酒井昭博¹⁰⁾・戎本浩史¹⁰⁾・富樫孝文¹¹⁾・植木雄志¹¹⁾・太田久幸¹¹⁾・三枝奈津季¹⁾・高橋秀聡¹²⁾・安藤瑞生¹³⁾・浦野誠¹⁴⁾・花澤豊行¹⁵⁾・長尾俊孝¹⁾

(¹⁾ 東京医科大学人体病理学分野, ²⁾ 国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター,
³⁾ 名古屋大学医学部附属病院病理部, ⁴⁾ 名古屋市立大学大学院耳鼻咽喉・頭頸部外科,
⁵⁾ がん研有明病院病理部, ⁶⁾ 昭和大学横浜市北部病院耳鼻咽喉科, 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⁾ 慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科, ¹⁰⁾ 東海大学医学部耳鼻咽喉科頭頸部腫瘍センター, ¹¹⁾ 新潟県立がんセンター新潟病院頭頸部外科, ¹²⁾ 横浜市立大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科,
¹³⁾ 東京大学医学部附属病院耳鼻咽喉科, ¹⁴⁾ 藤田医科大学医学部病理診断科, ¹⁵⁾ 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学)

一般演題（臨床 2）（16：19～16：45）

座 長 茶 菌 英 明

13. 初診から4年後に著しい唾液分泌量低下を示した抗セントロメア抗体陽性ドライマウス患者の1例

○北川雅恵¹⁾・野島崇樹²⁾・内迫香織³⁾・大林史誠³⁾・小川郁子¹⁾・岡本哲治^{3),4)}・杉山英二²⁾・栗原英見^{1),5)}

(¹⁾ 広島大学病院口腔検査センター, ²⁾ 同リウマチ・膠原病科, ³⁾ 同顎・口腔外科, ⁴⁾ 広島大学大学院医系科学研究科分子口腔医学・顎顔面外科学, ⁵⁾ 広島大学大学院医系科学研究科歯周病態学)

14. 唾液過多の臨床的検討（第2報）

○山村幸江・立川麻也子・野中 学
 （東京女子医科大学耳鼻咽喉科学講座）

閉 会 の 辞

第 64 回日本唾液腺学会学術集会副会長 長尾 俊孝

Room116

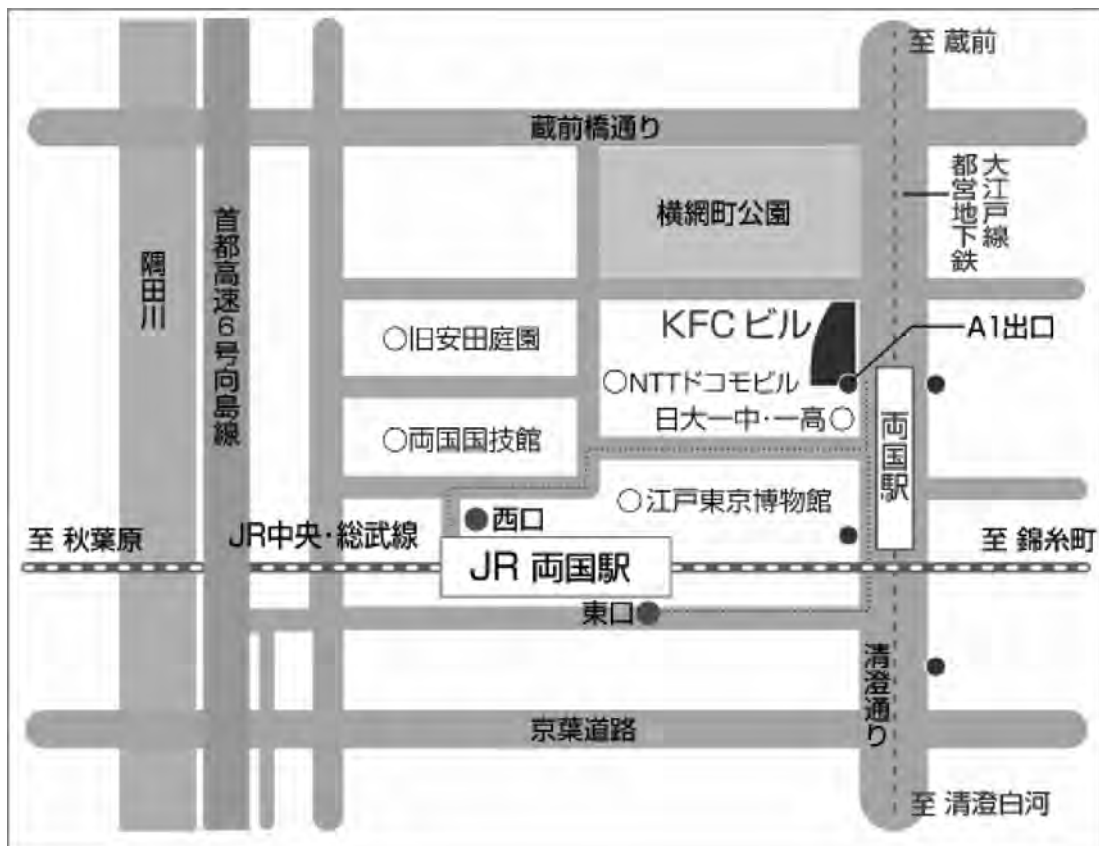
症例検討 1 (9 : 05～9 : 35)**座 長** 長 尾 俊 孝
草 深 公 秀

1. 癌腫成分が上皮・筋上皮癌(EMeC)と考えられた耳下腺原発多形腺腫由来癌(CXPA)の一例
○草深公秀・村松 彩・鈴木 誠・新井一守・寺田忠史
(静岡県立総合病院病理学部)
2. 口蓋に発生した high-grade transformation を伴う腺様嚢胞癌の 1 例
○矢田直美¹⁾・佐藤由紀子²⁾・竹内賢吾^{2),3)}・小川郁子⁴⁾・平林文香⁵⁾・吉賀大午⁵⁾・大谷泰志⁵⁾・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⁾がん研究会がん研究所病理部, ³⁾同分子標的病理プロジェクト, ⁴⁾広島大学病院口腔検査センター, ⁵⁾九州歯科大学生体機能学講座口腔内科学)

特 別 講 演 1	(11 : 00～12 : 00)	Room115
昼 食	(12 : 00～13 : 20)	Room115
評 議 員 会	(12 : 50～13 : 15)	Room116
総 会、受 賞 式	(13 : 20～13 : 40)	Room115
奨 励 賞 受 賞 演 題	(13 : 40～13 : 53)	Room115
特 別 講 演 2	(14 : 00～15 : 00)	Room115
共催シンポジウム報告	(15 : 00～15 : 30)	Room115

交通案内

- ・都営地下鉄大江戸線「両国」駅下車（A1 番出口より徒歩 0 分）



特 別 講 演

マウス・ラット顎下腺導管系の分化機構

井関尚一

(公立小松大学保健医療学部臨床工学科)

マウスやラットなど齧歯類の顎下腺は、ヒトのそれと比較して、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。出生時にはまだ腺房が形成されておらず、生後発達において未完成の導管系から神経系・内分泌系の影響のもとで腺房及び導管系各部が形成される。すなわち、細胞の増殖と分化による組織形成を出生後に解析できる実験系として適している。私たちがこれまで約 30 年間にマウス・ラット顎下腺について行った研究のうち、主に生後における顎下腺導管系の分化について述べる。

○顆粒性導管細胞で産生される生理活性物質：雄で発達する顆粒性導管では、古くから NGF、EGF、レニン、カリクレインなどの生理活性物質が産生されることが知られていた。免疫組織化学及び *in situ* ハイブリダイゼーションを利用して、新たに TGF- β 、IGF-1、bFGF、HGF（以上、増殖因子）、 α アミラーゼ、カルパイン 3（以上、酵素）、セルピン b6a（プロテアーゼ阻害物質）等がラット及びマウスの顆粒性導管細胞を中心に産生されることを見出した。特にマウスでは顆粒性導管の発達に性差が著しいので、これらの物質は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、JunD（転写因子）、SMARP（分泌蛋白）、PDE2A（酵素）などが見出され、いずれも顆粒性導管細胞で周囲の細胞よりも発現が低かった。

○顎下腺導管系のホルモン依存性分化：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、線条部導管細胞が顆粒性導管細胞に転換し、NGF などのマーカー遺伝子発現が増加する。アンドロゲン受容体ノックアウト（ARKO）マウスを解析したところ、雄の顎下腺は顆粒性導管の発達が悪い雌型を示し、アンドロゲン投与によっても線条部導管細胞から顆粒性導管細胞への転換は見られなかったが、甲状腺ホルモンを投与すると ARKO マウスでも顆粒性導管細胞への転換が見られた。このことから、アンドロゲンによる導管分化には古典的アンドロゲン受容体が必要であるが、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示された。さらにマイクロアレイ法を用いて、雄と雌や ARKO マウスと正常マウスの間、また ARKO へのホルモン投与の前後で変化する遺伝子群を網羅的に解析した。

○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推測されているが、特異的幹細胞マーカーは確立しておらず、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・分化の系譜も確立していない。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細胞または顆粒性介在部導管細胞（TT 細胞）、その他の未分化な導管細胞からなる。未分化な導管細胞の一部はケラチン 5（K5）をマーカーとして持つが、生後発達にともなって K5 陽性細胞が次第に線条部導管や顆粒性導管に接する介在部導管近位端及び排出導管の基底部に限局することを見出し、成獣において K5 陽性細胞が導管系各部分の直近の前駆細胞である可能性を示唆した。

○TT 細胞のホルモン依存性：上記の TT 細胞は暗い分泌顆粒内に顎下腺 C 蛋白質（SMGC）をマーカーとして持つ。生後発達において、TT 細胞はアポトーシスにより減少して次第に腺房に接する介在部導管遠位端に限局するが、その減少の程度は雄で雌よりはるかに大きく、思春期を過ぎると TT 細胞は雌のみに存在する。生後の雌マウスにアンドロゲン及び甲状腺ホルモンを投与したところ、顆粒性導管細胞の増加はアンドロゲンと甲状腺ホルモンの両者により促進される一方、TT 細胞の減少はアンドロゲンのみにより促進され、甲状腺ホルモンの効果はなかった。このことから、TT 細胞のアポトーシスによる減少は線条部導管細胞から顆粒性導管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。

○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、SMGC の大部分が欠如するノックアウトマウス（SMGC-KO）を作成した。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、トリジンブルー陽性の暗い顆粒を持つ TT 細胞そのものが存在しなかった。出生時の電顕観察では、TT 細胞が欠如して未分化な導管細胞に置き換わっていた。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。

特 別 講 演

唾液腺癌・口腔癌に対する放射線治療の基礎と臨床

三浦雅彦

(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科口腔放射線腫瘍学分野)

放射線治療は、共存疾患等により全身麻酔ができず、手術を受けることのできない高齢者でも受けることが可能である。また、臓器の温存、機能の保持ができる等、高い QOL が保たれるという観点からも、切らずに治す癌治療法として注目されてきた。近年、照射技術の発展はめざましく、強度変調放射線治療(IMRT)や体幹部定位照射(SBRT)などの高精度放射線治療、陽子線、重粒子線治療はその最たる例である。特に I 期非小細胞肺癌に対する SBRT は、日本発の技術である。ピンポイントに腫瘍を照射するための種々の技術革新により、1 回 12 Gy、4 回照射で 1 週間以内に治療が終わり、それまで 1 回 2 Gy で 2 ヶ月近い期間をかけて全く治らなかった状況が、きわめて短い治療期間で手術に匹敵する治療成績が得られる様になったことは驚異的である。さらに、重粒子線治療に関して世界をリードしている量子科学技術研究機構の放射線医学総合研究所(放医研)では、たった 1 回の照射で同様な成績が得られている。

頭頸部癌における放射線治療はどうであろうか。咽頭癌に対しては、現在、化学療法と放射線治療を組み合わせた化学放射線療法が主体となっている。通常の照射法では、唾液腺、特に最も放射線感受性の高い耳下腺に対する線量を下げられず、唾液が出なくなり口渇を訴える口腔乾燥症が大きな問題となっていた。IMRT が導入され、耳下腺線量を<26 Gy に抑えることが可能になると、治療後、一旦口腔乾燥症が出現するが、唾液の流出量が次第に回復していくことがわかり、その有効性が証明されている。一方で、同じ頭頸部癌であり、大きな割合を占める口腔癌は、現在なお外科療法が主体となっている。その大きな理由は、口腔扁平上皮癌は、咽頭の扁平上皮癌より放射線抵抗性であること、口腔が顎骨という晩期反応を示す正常組織に覆われており、外照射では、十分な腫瘍線量を投与しようとする骨壊死や骨髄炎を併発することが挙げられる。残念ながら、口腔癌に対する放射線治療は、ほとんどが術後療法としての補助療法に留まっているのが現状である。小唾液腺に生じることの多い腺様嚢胞癌も、術後補助療法として放射線治療が関与し、原発巣に対する根治的な治療法としては行われてこなかった。ところが、重粒子線治療では根治可能で、重粒子線治療の良い適応となってきた。

口腔癌の 9 割を占める扁平上皮癌に対して、放射線療法は、術後照射という関与のみであろうか。日本口腔腫瘍学会の診療ガイドラインでは、長径 3 cm 程度までの初期癌に対して、小線源治療とよばれる腫瘍内に放射性物質を埋め込んで照射する治療法も推奨されている。この治療法の最大の特徴は、線源を腫瘍内に置くことで、逆 2 乗則を最大限に利用でき、線源近傍の腫瘍組織には、大線量を付与できる一方、近接する正常組織では、線量を大きく減弱できる点である。この線量分布は、上述した高精度放射線治療をもってしても凌駕できない。我々の施設では、精力的にこの治療に取り組んできた。現在、Ir-192 と Au-198 の γ 線源を用いている。前者は舌癌を対象とし、低線量率で連続的に 5~6 日間照射される。舌癌以外の口腔癌には後者が用いられ、永久刺入が行われる (Au-198 の半減期: 2.7 日)。この治療では、隔離入院が必要となるが、9 割近い局所制御が得られている。口腔癌では p53 遺伝子変異の頻度が高く、DNA 損傷が起こっても G1/S チェックポイントは活性化せず、G2/M チェックポイントのみが活性化して、M 期の前で細胞周期は一時的に停止する。連続照射では、この時期に細胞が集積しつつ照射されることになる。この時期は放射線感受性が高いことから、効率よく細胞死を引き起こすことができる。この点も、この治療法の大きな特徴の一つであり、これを Redistribution (再分布) とよぶ。

我々は、舌癌を肉眼的に表在性、外向性、内向性の 3 つのパターンに分けて遺伝子発現プロファイル解析を行い、最も予後の悪い内向性腫瘍が特徴的に発現する遺伝子群を見出した (Eslami, et al., *Br J Cancer*, 2015)。遊走能や浸潤能に寄与する遺伝子や低酸素状態で発現する遺伝子が認められた。低酸素状態は、放射線抵抗性を与える最も強力な因子であるが、重粒子線では、低酸素状態が影響せず、また細胞周期相による放射線感受性の変化も小さく、X 線や γ 線の約 3 倍高い効果を示す。内向性舌癌に対しては、例えば、重粒子線の一種である α 線を放出する線源を用いる方法論が考えられるが、その飛程は数十 μm 程度ときわめて短く、実用化は不可と考えられてきた。最近、イスラエルのグループにより、Ra-224 から崩壊して気化する Rn-220 が組織内を拡散することを利用した α 線源が開発され、我々と国立がん研究センターのグループが、再発した乳がんや頭頸部癌に対して臨床試験を開始した。本線源は 1 シードあたり 74 kBq であり、本邦における法令上、ラジオアイソトープとして見なされないため、外来での治療が可能である。今後、こうした治療法の普及が期待される。

本講演では、外照射、小線源治療の有用性と展望について述べ、上述した再分布を口腔癌の腫瘍内で可視化する基礎研究などについても触れてみたい。

一般演題

一般（基礎） 1. 耳下腺腺房細胞における外来分泌タンパク質の選別輸送

Selective transport of exogenously-expressed secretory proteins in primary culture of parotid acinar cells

○吉垣純子・横山 愛・加藤 治

（日本大学松戸歯学部生理学講座）

【目的】唾液腺における分泌タンパク質の調節性および構成性分泌経路への選別輸送機構を解析するために、我々は耳下腺腺房細胞の初代培養細胞にリポータータンパク質である HaloTag を発現する系を開発した。唾液アミラーゼのシグナルペプチド配列のみを N 末端側に付加した HaloTag タンパク質（SS25H）は、分泌顆粒へ輸送され刺激依存的に分泌量が増加したことから調節性分泌経路へ輸送されていることが示された。しかし、刺激非依存的な分泌量が内在性アミラーゼと比較して高く、一部は構成性分泌経路へも輸送されていると考えられた。そこで、唾液タンパク質の一つであるシスタチン D の全長配列を付加した HaloTag（fCst5-Halo）遺伝子と、そのシグナルペプチド配列のみを融合した ssCst5-Halo を作成し、調節性分泌経路への輸送効率を比較した。

【材料・方法】fCst5-Halo および ssCst5-Halo 遺伝子をアデノウイルスベクターに組み込み、耳下腺腺房細胞の初代培養細胞に発現させた。HaloTag リガンドの 1 つである TMR リガンドを培地に添加してラベルした後、未結合リガンドを除去して 0-8 時間の培養を行い、培地および細胞を回収した。回収後、Alexa Fluor 660 (AF660) リガンドでラベルし、電気泳動後に 2 種類のリガンドの蛍光強度の測定を行った。

【結果・考察】TMR でラベルされたタンパク質はラベル前に合成され細胞内に貯留していたタンパク質であり、AF660 でラベルされたタンパク質は、TMR ラベルされた後に新規に合成されたと考えられる。TMR ラベルされたタンパク質の分泌速度は、fCst5-Halo と ssCst5-Halo でほとんど差はみられなかった。これは、ラベルされる前に細胞内に貯留されていたタンパク質の多くが分泌顆粒に局在していたためと考えられる。一方、AF660 でラベルされたタンパク質の細胞への貯留量と培地への分泌量を比較したところ、fCst5-Halo の細胞内への貯留率は、ssCst5-Halo よりも 2.5 倍程度高かった。したがって、fCst5-Halo は ssCst5-Halo と比較して、構成性分泌経路に入りやすく、分泌顆粒へ輸送される効率が高いと考えられる。

【結論】シスタチン D のアミノ酸配列内に、調節性分泌経路へ輸送されるための何らかのシグナルが含まれていることが予想された。

一般（基礎）2. ラット顎下腺内副交感神経終末からのアセチルコリン遊離に
対する D-セリンの作用
～唾液腺 *in vivo* マイクロダイアリシス法による解析～

In vivo assessment of acetylcholine releasing function of D-serine
from parasympathetic nerve terminals in rat submandibular gland
by microdialysis technique

○吉川正信¹⁾・大久保みぎわ²⁾・川口 充³⁾

(¹⁾ 東海大学医学部臨床薬理学, ²⁾ 東京歯科大学薬理学講座,

³⁾ 東京歯科大学)

【目的】D-セリンは哺乳類脳内に存在し、興奮性神経伝達物質グルタミン酸のイオンチャンネル型受容体である *N*-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体の内因性コアゴニストとして L-グルタミン酸による NMDA 受容体の活性化を増強することが知られている。D-セリンの中枢神経における機能については数多くの報告があるが、末梢臓器に対する作用についての報告はほとんどない。これまでに演者らは、1)ラット 3 大唾液腺内の D-セリンが血漿に比べて高濃度存在すること、2)ラット 3 大唾液腺にセリン異性化酵素(*serine racemase*)、D-アミノ酸酸化酵素(*D-amino acid oxidase*)、NMDA 受容体サブユニット遺伝子が発現していること、3)D-セリンを L-グルタミン酸とともにラット顎下腺に動脈を介して灌流すると副交感神経刺激下の唾液分泌量が D-セリン用量依存的に増加すること、などを明らかにした。すなわち、D-セリンは唾液腺に作用し唾液分泌を促進することが示された。本研究では、D-セリンの唾液分泌促進効果の作用機序を明らかにすることを目的として、D-セリン局所投与によるラット顎下腺内のアセチルコリン遊離量変化について検討した。

【材料・方法】中枢神経(主に脳)で用いられるマイクロダイアリシス法を唾液腺に応用し、ラット顎下腺内でのアセチルコリン遊離量をモニターした。すなわち、唾液腺 *in vivo* マイクロダイアリシス法を用いてイソフルラン麻酔下の 7-8 週齢 Wistar 系雄性ラット顎下腺内に遊離された神経伝達物質を回収し、アセチルコリンエステラーゼ/コリンオキシダーゼ固定化酵素カラムおよび電気化学検出器を用いた HPLC にてアセチルコリンの定量分析を行った。

【結果・考察】鼓索神経電気刺激あるいは高 K⁺リンゲル液灌流によりアセチルコリン濃度が一過性に増加することから、唾液腺 *in vivo* マイクロダイアリシス法により連続的に採取されたアセチルコリン濃度が唾液腺局所における副交感神経活動を反映していることを明らかにした。マイクロダイアリシス灌流液中に NMDA のみを添加した場合に比べて、NMDA と D-セリンとの共存下においてアセチルコリン遊離量が有意に増加した。

【結論】マイクロダイアリシスプローブを介して局所投与した D-セリンはラット顎下腺内アセチルコリン遊離量を増加した。

一般（基礎） 3. タンパク質の網羅的解析による若年層と熟年層女性の唾液エクソソームの比較

Comparison of salivary exosomes in young and adult women by comprehensive protein analysis

○今井あかね^{1),2)}・煤賀美緒¹⁾・岡 俊哉³⁾・辻村麻衣子⁴⁾・齋藤英一⁵⁾

(¹⁾ 日本歯科大学新潟短期大学歯科衛生学科, (²⁾ 同新潟生命歯学部生化学講座, (³⁾ 同新潟生命歯学部生物学教室, (⁴⁾ 同新潟生命歯学部解剖学第 2 講座, (⁵⁾ 新潟工科大学大学院工学研究科)

【目的】唾液中には新しい細胞間情報伝達システムとして注目されているエクソソームが存在しており、診断材料としても注目されている。しかしながら、唾液は他の体液に比べその物理化学的特性から安定的にエクソソームを抽出することが容易ではなく確立されていない。本研究では唾液エクソソームの調製法を検討し、そこに含まれるタンパク質の基礎的データを収集するために 2 つの年齢層女性の唾液よりエクソソームを調製して網羅的に解析し比較検討した。

【材料・方法】2 つの年齢層のボランティア女性ら {19.9±0.20 歳 (Young) および 56.7±1.17 歳 (Adult) の各 9 名} より唾液の提供を受けた (倫理審査承認番号: NDUC70-1)。簡便に唾液エクソソームの特性を損なわない抽出法を見出すため、市販されている試薬および抽出キットを用いて、超遠心分離法により得られたエクソソームと比較検討した。電気泳動を行い、銀染色およびエクソソームマーカーである CD9、CD63、CD81、Alix の抗体を用いてウェスタンブロットを行った。さらに、NanoSight による粒子解析およびエクソソームに含まれるタンパク質を検出するため LC-MS/MS による網羅的解析を行った。

【結果・考察】タンパク質定量および NanoSight による解析の結果、Adult エクソソームの方が総タンパク質量の濃度が高く、粒径がより大きいことが判明した。タンパク質の種類は Young エクソソームの方が多かった。また、Adult エクソソームにはイムノグロブリン、ラクトフェリン、シスタチン S、ムチン、アミラーゼなど全唾液中に多く見られるタンパク質が Young エクソソームより多く確認された。これより一般的な唾液タンパク質がエクソソームに内包されており、Adult の方が生体防御に関係するものが多いのではないかと考えられた。一方、Young エクソソームにはリゾチームおよびプロリンリッチプロテインなどが多かった。

【結論】年齢差による唾液エクソソームの基礎データを得ることができた。これらのデータは新しい診断技術の開発に繋がる可能性が高い。

本研究は、JSPS 科研費 15K11063 および日本歯科大学研究推進補助金 NDU Grants N-18010, 19012 の助成を受けたものである。本研究は利益相反にありません。

一般（基礎） 4. NOD と野生型マウス耳下腺における S100 タンパク質の発現の違い

Different expression of S100 proteins in parotid glands of NOD and wild mice

○佐藤律子^{1),2)}・梨田智子²⁾・水橋 史³⁾・下村-黒木淳子⁴⁾・森田貴雄²⁾

(¹⁾ 日本歯科大学新潟短期大学歯科衛生学科, ²⁾ 同新潟生命歯学部生化学講座, ³⁾ 同新潟生命歯学部補綴学第 1 講座, ⁴⁾ 同新潟生命歯学部小児歯科学講座)

【目的】S100 タンパク質 (S100) ファミリーは 20 種類以上 (A1~18, B, P, G など) が知られており、それぞれに組織・細胞に特異的な発現が報告されている。S100 は様々な疾患との関連性が示唆されており、種々の疾患マーカーとしての応用が検討されている。ヒト唾液にも S100 が含まれ、それらの起源が唾液腺である可能性が高いことから、本研究は、唾液腺における S100 の発現および疾病との関連の有無を明らかにする目的で、シェーグレン症候群のモデルマウスである non-obese diabetes (NOD)マウスの耳下腺における種々の S100 の発現を調べた。

【材料・方法】野生型と NOD マウスの耳下腺および耳下腺腺房細胞における cDNA マイクロアレイ解析を行い、各 S100 の mRNA の発現を比較した。マウス耳下腺から抽出した RNA をもとに RT-PCR を行い、検出された S100 について qPCR で発現量を比較した。マウス耳下腺からホモジネートを作製し、ウエスタンブロッティングにより S100 のタンパク質の発現を調べた。

【結果・考察】cDNA マイクロアレイ解析の結果、S100A1, A3, A4, A6, A7a, A8, A9, A10, A11, A13, B, G の発現が野生型に比べて NOD マウスの耳下腺で低下していた。一方、A14 の発現は NOD マウスで高かった。RT-PCR により、A1, A4, A6, A10, A11, A13, A16, B の各 S100 mRNA のバンドが検出された。それらの発現量を qPCR で調べた結果、A1, A10, A11, B は野生型に比べて NOD マウスで低い傾向を示したが、A4, A6, A13 と A16 は個体によってばらつきが大きかった。ウエスタンブロッティングの結果、S100B の発現が野生型マウスと比較して NOD マウスで低かった。A1, A6, A16 では、NOD マウス間でばらつきがみられたが、野生型より発現が低い傾向にあった。

【結論】野生型と NOD マウスでいくつかの S100 の発現に違いがみられたことから、これらの S100 が疾患と関係している可能性が考えられた。S100 発現の違いが疾患の原因であるのか、疾患が発症する結果 S100 の発現が変動するのかについて、今後解析を行う予定である。

一般（基礎） 5. 唾液腺の機能回復および再生を目指したヒト iPS 細胞の基礎的研究

Fundamental study of human iPS cells aiming at functional recovery and regeneration of salivary glands

○澤田俊輔^{1),2),3)}・服部文幸³⁾・切東真子^{1),2)}・安井大樹^{1),2)}・河岡有美^{1),2)}・兒島由佳^{1),2)}・Van Bui Dan²⁾・鈴木健介²⁾・尹 泰貴²⁾・小林良樹²⁾・神田 晃²⁾・八木正夫²⁾・人見浩史³⁾・岩井 大²⁾

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

【目的】唾液分泌の減少は加齢に伴う現象だけでなく、シェーグレン症候群などの自己免疫疾患や放射線治療後の副作用として知られている。二次的に唾液の分泌障害が口腔清掃状態の不良を引き起こし、顎骨壊死などの重篤な有害事象に繋がる。唾液腺分泌障害の治療法は現在、対症療法が中心であり根本的な治療法は開発されていない。そのため、唾液腺の再生や分泌機能の改善を目指した細胞移植法の確立が望まれるが iPS 細胞を用いた治療法はいまだ確立されていない。そこで、本研究の目的を唾液腺再生や唾液腺機能回復を目指した基盤形成とし、ヒト iPS 細胞由来の頭蓋顔面神経堤細胞から間葉系幹細胞の一種である唾液腺幹細胞への分化を行うこととした。

【材料・方法】細胞はヒト iPS 細胞（G1 株）を用いた。分化誘導培地で 14 日間培養し、神経堤細胞および頭蓋顔面神経堤細胞への分化を、qPCR 法や免疫染色法を用いて検討した。さらに、頭蓋顔面神経堤細胞への分化後、間葉系細胞への分化の検討を行った。

【結果・考察】14日間の分化誘導の結果、未分化マーカーの発現を認めるネガティブコントロール群と比較して、神経堤細胞分化誘導群でSOX10,FOXD3,p75等の遺伝子発現の増強を認めた。また、rhBMP4添加群では頭蓋顔面神経堤細胞に特徴的なマーカーの発現を認めた。さらに間葉系細胞への分化により各種遺伝子およびタンパクの発現に変化を認めた。今後、マウス唾液腺への移植および治療等のin vivo実験や上皮細胞とのインターアクションによるin vitroオルガノイド形成について検討を行っていく予定である。

【結論】ヒト iPS 細胞から頭蓋顔面神経堤細胞分化できることが明らかとなった。

一般（基礎）6. 顎下腺主導管結紮解除マウスの萎縮唾液腺に対する ヒト歯髄幹細胞由来 Conditioned Medium の投与効果

Effects of Human Dental Pulp Stem Cell-derived Conditioned Medium on atrophied submandibular gland after the release from ligation of main excretory duct in mice

○竹内寿志¹⁾・田中 彰^{1),2),3)}・高橋 悠^{2),3)}

(¹⁾ 日本歯科大学新潟生命歯学部顎口腔全身関連治療学, ²⁾ 同
新潟生命歯学部口腔外科学講座, ³⁾ 同新潟生命歯学部先端研
究センター再生医療学)

【目的】本実験では顎下腺主導管結紮解除後のマウスに多種のサイトカインを含む歯髄由来幹細胞培養上清（以下:DPSC-CM）を投与し、投与効果の検討を行うことを目的とした。

【材料・方法】ICR 系マウス(10 週齢♀)に対し、右側顎下腺主導管を Sugita Titanium Aneurysm Clip にて結紮。3 週間後に結紮を解除。結紮 3 週間後、解除後の 2 週、4 週、8 週後に犠牲死させ、顎下腺の一部を PCR 用組織として採取後、灌流固定を行い、組織学的解析用試料を採取。実験群は、①Control 群、②DMEM bi-weekly 投与群、③DPSC-CM bi-weekly 投与群 とした。DMEM、DPSC-CM は右側頸静脈より投与。組織学的解析として、HE、PAS、AQP5、 α -Amylase、C-kit(幹細胞マーカー)、CK5(前駆細胞マーカー)の染色を実施。

【結果・考察】結紮後は腺房細胞の萎縮を認め、PAS、AQP5、 α -Amylase 陽性細胞はほぼ認めないが、C-kit 陽性の増加を認めた。解除後 4 週では各群において PAS、AQP5、CK5 陽性細胞の増加を認め、特に CK5 陽性細胞は③群に有意に多く認めた。解除後 8 週では、各実験群において PAS、AQP5 陽性細胞の増加を認め、特に③群は、他群と比較し、AQP5 免疫染色において陽性所見を有意に多く認め、明らかな腺房細胞の増加を認めた。また、real-time PCR でも同様の結果であること確認した。

これらは、DPSC-CM に含まれているとされる、上皮由来の唾液腺の発生、成長に関与するサイトカインの効果が考えられた。幹細胞マーカーである C-kit は群間において有意差を認めなかったことより、萎縮唾液腺における幹細胞を増加させるのではなく、幹細胞から前駆細胞、及び、前駆細胞から腺房細胞への分化を促進している可能性が考えられた。機能マーカーである α -Amylase は群間に有意差を認めず、腺房細胞は回復傾向ではあるが、 α -Amylase が増加するまでの機能回復には至っていないと考えられた。

【結論】顎下腺主導管結紮解除後のマウスに DPSC-CM を投与し、萎縮唾液腺の腺房細胞再生を促進する可能性が示唆された。

一般（基礎） 7. 液状飼料飼育によるラット口蓋腺発育への影響

Effects of Liquid Diet Feeding on the Growth of Rat Palatine Glands

○竹渕 壘^{1),2)}・高橋 茂²⁾・八若保孝¹⁾

(1) 北海道大学大学院歯学研究院口腔機能学分野小児・障害者歯科学教室, 2) 同口腔機能解剖学教室)

【緒言】成長期のラットを液状飼料で飼育すると、耳下腺の発育は阻害される。一方、顎下腺や舌下腺に対する影響はないか、あっても軽微であり、唾液腺の種類により液状飼料飼育による影響は異なると考えられている。そこで本研究では、液状飼料飼育が口蓋腺の発育にどのような影響与えるのかを、組織学的に明らかにすることを目的とした。

【材料・方法】生後 21 日齢で離乳した Wistar 系雄性ラットを対照群と実験群に分けた。離乳後、対照群には固形飼料、実験群には液状飼料を与え、0 週、1 週、2 週、4 週、8 週間飼育した。飼育期間が終了した動物を、体重計測後、4%パラホルムアルデヒド溶液にて灌流固定し、上顎を摘出、10%EDTA 溶液にて脱灰した。次に上顎を正中断し、通法に従ってパラフィン包埋した。作製したブロックに対して正中から側方に向かって矢状方向で連続切片を作製した。切片には HE 染色、PAS 染色、アルシアンブルー染色を行い、光学顕微鏡にて観察した。また、口蓋腺の高径、長径、幅径を組織計量学的に計測した。各週齢における体重、高径、長径、幅径の統計学的有意差の検定は Mann-Whitney U 検定を用い、 $p<0.05$ を有意差ありと判定した。

【結果・考察】体重は両群とも経時的に増加した。各飼育期間の対照群と実験群の間に有意差はなかった。0 週の口蓋腺は腺房のほとんどが粘液性細胞から成っていたが、少数の漿液性細胞も認められた。粘液性細胞は PAS 陽性、アルシアンブルー陽性、漿液性細胞は PAS 強陽性、アルシアンブルー弱陽性であった。対照群の各週の口蓋腺は 0 週のものと全体的な構造は類似していたが、特に 2 週以降腺腔拡大を示す粘液性腺房が多くみられるようになった。一方、漿液性細胞は経時的に減少傾向が見られ、それらのアルシアンブルーに対する染色性は低下していた。実験群の口蓋腺はいずれの期間においても対照群とほぼ同様の組織像を呈しており、組織化学的にも染色性に大きな差異は認められなかった。組織計量学的には、4 週の高径、長径のみ対照群が実験群より有意に大きかったが、それ以外の飼育期間、計測項目において有意差はなかった。以上から本研究では、検索項目の一部において対照群と実験群の間に違いが認められたものの、多くの部分では違いは認められなかった。

【結論】液状飼料飼育がラット口蓋腺の発育に与える影響は、極めて軽度であることが明らかとなった。

〔 奨励賞受賞演題 〕

一般（基礎）9．唾液腺発達における mTOR シグナル経路の役割

Role of the mTOR signaling pathway in salivary gland development

○酒井 学^{1),2)}・井階一樹²⁾・皆木 瞳²⁾・阪井丘芳²⁾⁽¹⁾ 大阪大学歯学部附属病院検査部, ⁽²⁾ 同歯学系研究科顎口腔機能治療学教室)

【目的】mTOR は、細胞の栄養状態を反映し、蛋白合成、細胞増殖、血管新生、免疫などを制御することで注目され、mTOR 阻害剤は、ステントの再狭窄防止、抗癌剤、免疫抑制剤として実用化されていることで有名である。唾液腺の初期発生過程において、腺房の分枝形態形成には様々な分子が関与しているが、mTORC1 と mTORC2 の両方を含む mTOR シグナル経路の関わりについては明らかになっていない。そこで本研究では、ex vivo の顎下腺 (SMG) 器官培養を用いて、唾液腺発達における mTOR シグナル経路に関連するタンパク質の発現レベルを解析した。

【材料・方法】妊娠 13.5 日目の ICR マウスから胎仔 SMG を単離し、DMEM/ F12 培地で 24 時間器官培養した。その後、培地にラパマイシン (mTOR 阻害剤) もしくは LY294002 (PI3K 阻害剤) を加えて 48 時間培養した。培養後の SMG を用いて腺房数を計測し、mTOR 関連タンパク質の発現レベルをウエスタンブロットにて解析した。

【結果・考察】①ラパマイシンによる mTOR 阻害により、初期発達段階における SMG の腺房数が減少した。②PI3K/mTOR シグナル経路関連タンパク質の発現レベルは、ラパマイシンと LY294002 により減少した。③PI3K/mTOR シグナル経路関連タンパク質の発現レベルは、ラパマイシンと LY294002 の除去により回復した。

【結論】mTORC1 と mTORC2 の両方を含む mTOR シグナル経路が、SMG の発達に重要な役割を果たすことを明らかにした。PI3K 阻害剤である LY294002 を使用した mTOR シグナル経路の解析では、唾液腺の発達は PI3K/AKT 経路を介しており、この mTOR シグナル経路が S6K や 4eBP1 などの下流の基質を調節することを示した。また、mTOR 阻害剤であるラパマイシンを使用した解析では、ラパマイシンが mTORC1 シグナル経路を介して SMG 発達を調節することを示した。

一般（臨床）10. 当院における分泌癌症例の臨床病理・分子遺伝学的検討

Clinicopathological and molecular genetic investigation of secretory carcinoma cases

○鈴木健介¹⁾・原田博史²⁾・武田真幸³⁾・植村芳子⁴⁾・

大江知里⁵⁾・河原明彦⁶⁾・澤田俊輔⁷⁾・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⁾ 大阪国際がんセンター病理・細胞診断科, ³⁾ 近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門, ⁴⁾ 関西医科大学総合医療センター病理診断科, ⁵⁾ 同附属病院病理診断科, ⁶⁾ 久留米大学病院病理部, ⁷⁾ 関西医科大学附属病院歯科口腔外科)

【背景と目的】分泌癌は 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り、典型的には ETV6-NTRK3 の転座に伴う融合遺伝子の存在を特徴とする。多くは低悪性度とされるが、時に高悪性転化を伴う症例も認められ、悪性度に寄与する分子遺伝学的背景は明らかになっていない。今回、当院で経験した分泌癌症例につき、臨床病理・分子遺伝学的検討を行ったので報告する。

【対象症例】当院で治療を行った分泌癌 3 例を対象とした。

症例 1：37 歳男性。耳下腺原発の分泌癌に対し切除術が施行され、術後 46 ヶ月で無病生存中である。

症例 2：74 歳男性。原発不明の頸部分泌癌に対し頸部郭清術が施行された。術後 18 ヶ月で頸部再発と肺転移を認め、STARTRK-2 治験に参加し entrectinib による治療を行った。現在治療開始後 18 ヶ月で CR である。

症例 3：61 歳男性。当初耳下腺低悪性度癌として手術が施行されたが、その後約 18 年の経過中に再発を繰り返し、最終的に局所再発と肺転移にて原病死の転帰となった。

【方法】各症例の臨床経過および病理組織学的所見につき検討を行った。3 症例計 6 サンプルから抽出した RNA を用い、次世代シーケンサー (NGS) にて融合遺伝子の網羅的解析を行った。

【結果・考察】症例 1 は再発もなく分泌癌の典型例と考えられたが、症例 2 では再発・転移を認め、entrectinib が奏効した。症例 3 は当初低悪性度癌と診断されたものが再発を繰り返す中で高悪性転化（脱分化）したと考えられ、3 症例においてそれぞれ異なる臨床像を呈した。免疫組織化学では分泌癌での陽性率が高いとされている S100 蛋白、MUC1、GATA-3、mammaglobin、pSTAT5 等が各々の症例で使用されいずれも陽性であり診断の一助となった。3 例とも切除標本を用いた FISH 法にて ETV6 遺伝子の切断、転座が検知され分泌癌の確定診断がなされた。NGS を用いた網羅的融合遺伝子解析では、3 症例全 6 サンプルで ETV6-NTRK3 融合遺伝子の存在が確認された。

【結論】分泌癌においては腺房細胞癌など他の唾液腺癌との組織像の類似性が指摘されており、その鑑別がしばしば問題となる。NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対して、entrectinib が本邦で製造販売承認され、分泌癌を確実に診断することは重要である。

一般（臨床）11. 耳下腺原発混成癌の 2 症例

Hybrid carcinoma of the parotid gland: Report of 2 extremely rare cases

○草深公秀¹⁾・鬼塚哲郎²⁾・宮部悟³⁾・石橋謙一郎³⁾(1) 静岡県立総合病院病理学部, 2) 静岡県立静岡がんセンター
頭頸部外科, 3) 愛知学院大学歯学部顎顔面外科)

【背景】唾液腺混成癌(HC)は同一部位に典型的組織像を呈する癌腫が 2 つ以上存在し、一つの腫瘤を形成した場合の病態を表す疾患概念であり、その発生頻度は極めて稀である。今回、混成癌の 2 症例を報告する。

【症例 1】86 歳・男性。主訴は左耳下部腫脹。数年前から上記主訴に気付いていたが、放置。X 年 2 月に近医を受診し、FNA にて腺癌の診断。加療目的で、病院を受診。左耳下腺癌の診断で、左耳下腺全摘・皮膚合切が施行された。2 年後では再発・転移なし。

【症例 1 の病理】肉眼的には大小の嚢胞形成が目立つ腫瘤で、組織学的には、大部分は、Roman bridge 構造や comedonecrosis を示す好酸性の異型腺細胞の増殖から成る唾液腺導管癌(SDC)であったが、その中に角化を示す中分化扁平上皮癌(SqCC)が認められ、両者の境界は明瞭であった。IHC では SDC は AR(+), GCDFP-15(+), HER2(1+), EGFR(+), CK5/6(+)であったが、SqCC 成分は CK5/6(+), p63(+), CK7(一部+)であった。よって、basal-like 型 SDC と SqCC から成る HC と診断した。

【症例 2】70 歳・女性。主訴は左耳下部の腫脹と開口障害。X 年 5 月に左耳下部に無痛性小腫瘤に気づき、腫瘤が急速に増大した為、他院を受診し、2 回目の FNA で、SqCC の診断。病院を受診。左耳下腺癌の診断で、左耳下腺全摘・左下顎切除が施行された。RT(60Gy)の後治療が施行。再発・転移はない。

【症例 2 の病理】腫瘤の外周部には角化の著明な高分化 SqCC を認め、中心部にはやや緩い結合と中心壊死や nuclear palisading を示す低分化癌を認めた。両成分は入り乱れている部分が認められた。IHC では、SqCC 成分は CK5/6(+), p40(+)であったが、後者は NCAM(+), synaptophysin(一部+), INSM1(一部+)であった。よって高分化 SqCC と LCNEC から成る HC と診断した。

【考察】我々が渉猟し得た限りでは、SqCC と LCNEC の組合せは報告がなく、また SDC と SqCC の組合せは今までに 3 例しか報告がない。HC の発生過程では、発がんの早い時期に、がん幹細胞が異なる方向へ分化が別れたものと推測された。

一般（臨床）12. 唾液腺導管癌における脂質関連蛋白発現の臨床病理学的意義

The clinicopathological significance of lipid metabolism-related proteins expression in salivary duct carcinoma.

○平井秀明¹⁾・多田雄一郎²⁾・中黒匡人³⁾・川北大介⁴⁾・佐藤由紀子⁵⁾・志村智隆⁶⁾・塚原清彰⁷⁾・加納里志⁸⁾・小澤宏之⁹⁾・大上研二¹⁰⁾・佐藤雄一郎¹¹⁾・伏見千宙²⁾・清水颯⁷⁾・高瀬総一郎⁷⁾・岡田拓朗⁷⁾・佐藤宏樹⁷⁾・今西順久⁹⁾・大塚邦憲⁹⁾・渡部佳弘⁹⁾・酒井昭博¹⁰⁾・戎本浩史¹⁰⁾・富樫孝文¹¹⁾・植木雄志¹¹⁾・太田久幸¹¹⁾・三枝奈津季¹⁾・高橋秀聡¹²⁾・安藤瑞生¹³⁾・浦野誠¹⁴⁾・花澤豊行¹⁵⁾・長尾俊孝¹⁾

(¹⁾ 東京医科大学人体病理学分野, (²⁾ 国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター, (³⁾ 名古屋大学医学部附属病院病理部, (⁴⁾ 名古屋市立大学大学院耳鼻咽喉・頭頸部外科, (⁵⁾ がん研有明病院病理部, (⁶⁾ 昭和大学横浜市北部病院耳鼻咽喉科, (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⁾ 慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科, (¹⁰⁾ 東海大学医学部耳鼻咽喉科頭頸部腫瘍センター, (¹¹⁾ 新潟県立がんセンター新潟病院頭頸部外科, (¹²⁾ 横浜市立大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科, (¹³⁾ 東京大学医学部附属病院耳鼻咽喉科, (¹⁴⁾ 藤田医科大学医学部病理診断科, (¹⁵⁾ 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】唾液腺癌導管癌（SDC）は、高異型度乳管癌に類似した組織像を呈するまれな高悪性度腫瘍である。本腫瘍ではアンドロゲンレセプター（AR）が高率に陽性となり、また約 40%の症例では HER2 が 3+を示す。このことから、近年では AR や HER2 を標的とした治療が検討され、その有効性が注目されている。一方、一般的に悪性腫瘍では脂質代謝が亢進し、脂質関連蛋白が高発現することが知られている。代表的な脂質関連蛋白である adipophilin や fatty acid synthase (FASN) は、種々の悪性腫瘍で予後や臨床病理学的因子との関連性が報告されているが、SDC ではその詳細は未だ明らかになっていない。

【材料・方法】多施設共同研究で病理学的に SDC と診断された 147 例を対象とし、adipophilin と FASN に対する免疫染色を行った。Adipophilin に関しては、その発現の割合（0-100%）から症例を高発現率群（ $\geq 5\%$ ）と低発現率群（ $< 5\%$ ）の 2 群に分けた。FASN に関しては、まずその発現を割合（0-100%）と強度（0-3 の 4 段階）の 2 通りで評価し、さらにこれらを掛け合わせスコア化（0-300）したものを基に症例を高スコア群（ ≥ 120 ）と低スコア群（ < 120 ）の 2 群に分けた。Adipophilin と FASN とともに、臨床病理学的因子をそれぞれの 2 群間で比較検討した。

【結果・考察】Adipophilin と FASN とともにほぼ全例で陽性所見が得られたが、それらの染色性は症例によって様々であった。Adipophilin 高発現率群では、高度

核異型と Ki-67 高標識率を示す腫瘍の比率が有意に高かった（各々、 $P=0.013$ と $P=0.011$ ）一方、FASN 高スコア群には、AR と FOXA1 に高発現を示す腫瘍が多かった（各々、 $P<0.001$ と $P=0.003$ ）。多変量解析にて、adipophilin 高発現は全生存率と無増悪生存率で独立した予後不良因子であった（各々、 $P=0.017$ と $P=0.008$ ）。FASN の発現は、全生存率と無増悪生存率に有意な関連性がなかった。

今回の検討で、SDC では adipophilin 高発現群は高異型度の組織像と高い細胞増殖能を示し予後不良であり、これらの結果は肺癌や膵癌など他臓器癌と同様であった。FASN 発現は、予後との関連性はなかったが、AR およびその関連蛋白である FOXA1 との正の相関がみられ、前立腺癌と類似した所見であった。

【結論】SDC において、adipophilin の発現が腫瘍の悪性度を反映し、また FASN の発現が AR に関連することを初めて明らかにした。今後、SDC における治療面を含めた脂質関連蛋白の臨床応用や機能解析の更なる検討が望まれる。

一般（臨床）13. 初診から 4 年後に著しい唾液分泌量低下を示した
抗セントロメア抗体陽性ドライマウス患者の 1 例

A case of anti-centromere antibody-positive dry mouth patient
who showed a marked decrease in salivary secretion 4 years after
the first visit

○北川雅恵¹⁾・野島崇樹²⁾・内迫香織³⁾・大林史誠³⁾・
小川郁子¹⁾・岡本哲治^{3),4)}・杉山英二²⁾・栗原英見^{1),5)}

(¹⁾ 広島大学病院口腔検査センター, ²⁾ 同リウマチ・膠原病科,
³⁾ 同顎・口腔外科, ⁴⁾ 広島大学大学院医系科学研究科分子口
腔医学・顎顔面外科学, ⁵⁾ 広島大学大学院医系科学研究科歯
周病態学)

【目的】初診時、全身倦怠感とドライマウスを主訴に受診し、血液検査で抗セントロメア抗体陽性シェーグレン症候群が疑われたが診断基準を満たさず、4 年後の検査で唾液分泌量の著しい低下や病理組織検査で陽性となった症例を経験したので報告する。

【症例】50 歳代、女性。2000 年頃から全身倦怠感があり、近内科に通院していた。2015 年 1 月、起床時の口の乾きや舌苔増加のため相談したところ、血液検査にて抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体は陰性であったが、抗核抗体が x1280(Discrete-Speckled)のため、抗セントロメア抗体陽性シェーグレン症候群が疑われ、当院リウマチ・膠原病科へ紹介となった。リウマチ・膠原病科から精査のため各診療科へ唾液検査、唾液腺シンチグラフィー、涙液分泌機能検査の依頼が行なわれた。

【検査】2015 年の唾液分泌量検査では、ガムテスト 13ml/10min、サクソンテスト 3.27g/2min、唾液腺シンチグラフィーでは唾液腺機能は正常と診断され、眼科でのシルマーテストでは右 12mm、左 13mm、蛍光色素染色では角膜上皮障害なしといずれの検査でもシェーグレン症候群の診断基準は満たさなかった。2019 年ドライマウスの悪化を自覚し、再度リウマチ・膠原病科を受診。抗核抗体が x1280、抗セントロメア抗体 600（基準値 10.0 未満）、唾液分泌量検査では、ガムテスト 1.2ml/10min、サクソンテスト 0.87g/2min と著しい低下を認め、口唇生検を行なったところ、病理組織検査では導管周囲に 50 個以上のリンパ球浸潤が認められる典型的なシェーグレン症候群の組織像が認められた。一方、涙液分泌機能検査では低下を認めなかった。

【結論】近年、抗セントロメア抗体陽性シェーグレン症候群の存在も知られるようになってきているが、現在は 1999 年厚生省班のシェーグレン症候群の診断基準に則り検査・診断が行われているため、症状は抗 SS-A 抗体や抗 SS-B 抗体陽性のシェーグレン症候群と同様であっても、確定診断に至らないことも多い。ドライマウスの治療方針や方法は、シェーグレン症候群が原因である場合と他の原因の場合とは異なるため、シェーグレン症候群の確定診断の有無は患者の QOL に大きく影響を与える。よって、今後は抗セントロメア抗体陽性シェーグレン症候群の臨床データの蓄積とその診断に必要な検査の再検討が求められる。

一般（臨床）14. 唾液過多の臨床的検討（第 2 報）

Clinical characteristics of sialorrhea

○山村幸江・立川麻也子・野中 学
（東京女子医科大学耳鼻咽喉科学講座）

【目的・対象】

唾液過多の臨床像を明らかにするため、2011 年から 2019 年 4 月までの間に当科に「唾液が多い」との訴えで受診した 59 例（男性 29 例、女性 30 例、年齢 17～73 歳を対象とした臨床的検討を行った。

【方法】

いずれの症例も唾液過多との関連が疑われる基礎疾患・合併症はなかった。安静時唾液は過多とみなせる 10ml/10 分以上は 2 例で、7 例は正常範囲の 1～5ml/10 分、1 例は 0.5ml/10 分と減少していた。刺激時唾液は 30ml/10 分以上は 3 例、4 例は 10～29ml/10 分で、2 例は 10ml/10 分以下と減少していた。

明らかな好発年齢はなく、発症時年齢は 10 歳代後半から 70 歳代まで多岐にわたっていた。病悩期間は約半数は 1 年以内だった一方、10 年以上の例もあった。

【結果・考察】

病型ごとの頻度は真性 18 例(31%)、仮性 16 例(27%)、心因性 25 例(42%)であった。20～50 歳代までの症例は真性もしくは心因性のいずれか、50 歳代以上では嚥下機能低下や口腔ディスキネジアによる仮性唾液過多症例が見られた。10 歳代のうち 2 例は唾液減少による仮性唾液過多で、1 例は若年性シェーグレン症候群と診断された。

治療は仮性および心因性症例の多くは各種の薬物療法無効であったが、真性の症例の一部では抗コリン薬が有効であった。

症 例 検 討

症 例 1. 癌腫成分が上皮・筋上皮癌(EMeC)と考えられた耳下腺原発多形腺腫由来癌(CXPA)の一例

Epithelial-myoepithelial carcinoma ex pleomorphic adenoma of the parotid gland: Case report

○草深公秀・村松 彩・鈴木 誠・新井一守・寺田忠史
(静岡県立総合病院病理学部)

【背景】CXPA で発生する癌腫の内、約 7 割が唾液腺導管癌であり、約 2 割が筋上皮癌であり、残りがその他と言われている。今回、癌腫成分が EMeC と考えられた CXPA を経験したので報告する。

【症例】83 歳・女性。主訴は右耳下部の腫瘍。X-13 年に右乳癌にて乳腺部分切除、再発なし。X-10 年 9 月に上記主訴を自覚。FNA では多形腺腫(PA)の疑い。手術を拒否。X-9 年 10 月再受診し、FNA では悪性疑い。X-9 年 12 月に右耳下腺全摘術施行。X-8 年 9 月に局所再発を認めた為、同月右耳下部腫瘍切除術施行。同年 10 月～11 月に局所に予防的 RT(60Gy)。再発無し。X-2 年 9 月に CT で左肺上葉 S1+2 に結節影あり。原発性肺癌の疑い。X-1 年 7 月に左肺に RT を施行したが、12 月に放射線性肺臓炎で経過観察。X 年 2 月に腫瘍マーカーの上昇と多発肝転移あり。BSC の方針となり、同年 4 月に永眠。

【病理】腫瘍の断面は、分葉状の乳白色調の腫瘍で、その中に黄色調の球状結節を認める。組織学的には、結節は硝子化間質から成り、少量の異型細胞を認めた。EvG 染色で elastosis あり。腫瘍の大部分は、硝子様間質を伴い、淡明な異型細胞の胞巣状増殖から成るが、所々で、好酸性の小型細胞から成る腺管形成を胞巣内に認める。一部には退形成や壊死を認める。淡明な腫瘍細胞は p40(+), aSMA(+), CK5/6(+)であり、腺管細胞は EMA(+), CK7(+)。腺上皮と筋上皮の 2 層性を認めたので、癌腫は EMeC と考えた。p53 は強陽性部と弱陽性部があり、Ki-67 標識率も約 40%の部分と約 5%の部分がある。また、*HRAS* 遺伝子の点突然変異は認められず、FISH でも *EWSR1* 遺伝子の split は無かったが、*PLAG1* 遺伝子の split を認めた。以上の結果から PA があり、そこから EMeC が発生した病態と考え、高悪性成分を含む EMeC ex PA と最終診断した。

【考察】*de novo* の EMeC では *HRAS* 遺伝子の点突然変異が特異的に見られるが、CXPA 発生の EMeC では認められない。鑑別診断として明細胞癌や明細胞型筋上皮癌も考えたが、*EWSR1* 遺伝子の split が陰性であったので、否定的であった。

謝辞：遺伝子解析を施行して頂いた名古屋大学附属病院病理部：中黒匡人先生に感謝いたします。

症 例 2. 口蓋に発生した high-grade transformation を伴う 腺様嚢胞癌の 1 例

A case of adenoid cystic carcinoma with high-grade transformation of the palate

○矢田直美¹⁾・佐藤由紀子²⁾・竹内賢吾²⁾³⁾・小川郁子⁴⁾・平林文香⁵⁾・
吉賀大午⁵⁾・大谷泰志⁵⁾・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⁾がん研究会がん
研究所病理部, ³⁾同分子標的病理プロジェクト, ⁴⁾広島大学病院口腔
検査センター, ⁵⁾九州歯科大学学生体機能学講座口腔内科学)

High-grade transformation を伴う唾液腺癌は、低・中悪性度癌に高悪性度成分が生じた腫瘍であり、予後不良と言われている。今回我々は、口蓋に発生し、篩状・管状成分が乏しく診断に苦慮した high-grade transformation を伴う腺様嚢胞癌の 1 例を経験したので報告する。

【症例】69 歳、女性。2 か月前より口蓋部の腫脹を自覚するも放置し、徐々に増大したため、紹介受診となった。初診時、口蓋正中やや左側よりに 30mm 大の広基性腫瘍が見られた。被覆粘膜はほぼ正常で、粘膜後方の一部に ulcer を認めた。神経痛様疼痛も見られた。初診 8 日後の生検時には、広基性腫瘍がさらに側方および前方への拡大を示していた。生検後、唾液腺癌の診断のもと、腫瘍切除術と頸部リンパ節郭清術が施行された。

【病理学的所見】生検時の病理学的所見；上皮下に細胞密度の高い間質を背景に、基底細胞様異型細胞の充実性胞巣が散見され、一部にcomedo壊死を伴っていた。免疫染色では腫瘍細胞に AE1/AE3 が強陽性、calponin が弱陽性、 α -SMA、p63 は陰性であり、確定診断に至らなかった。切除検体の病理組織学的所見；腫瘍の大部分は前述した生検時と同様の組織像であったが、それに連続して、小型の充実性胞巣が見られた。腫瘍の辺縁には管状・篩状構造を示す部分を認めた。充実性部分の腫瘍細胞は中～大型で、好酸性の細胞質と類円形核を有した。核の大小不同が見られ、核分裂像が散見された(6/10 HPF)。免疫染色では、管状・篩状部は 2 相性腺管の内側に AE1/AE3 が、外側に SMA、p63 等の筋上皮系マーカーが陽性で、Ki-67 LI は 9%であった。充実性部分では SMA、p63 が陰性で、Ki-67 LI は 30%であった。腺管・篩状構造部分は腺様嚢胞癌であり、それに連続して異型が目立ち免疫形質や増殖能も異なる充実性増殖部が見られたことから、high-grade transformation を起こした腺様嚢胞癌と診断した。その後 FISH による遺伝子解析では、腺様嚢胞腺癌部と充実性部の双方に MYB-NFIB 融合遺伝子が検出された。また、本例は初診後、急速に腫瘍が前方向へと増大し、その部分の組織像は high-grade transformation と合致し、高悪性度であることが示唆された。

総 説

日 本 唾 液 腺 学 会
Japan Salivary Gland Society

唾液腺癌に対する薬物療法

多田雄一郎*

1. 唾液腺癌治療における薬物療法の位置づけ

現在、唾液腺癌の診療において、手術療法は最も標準的な治療法であり、近年では、放射線治療も高悪性度癌に対する術後治療として広く認知されるようになった¹⁻³⁾。一方、薬物療法は、再発転移・切除不能例に対する緩和治療として行われることが多く、まれに放射線治療との併用で用いられ、切除術の前後に行われる導入化学療法や術後補助治療として用いられる。再発転移症例に対する薬物療法としてさまざまな殺細胞性抗癌剤や分子標的薬が試みられてきたが、現在まで、比較試験により生存期間の延長が認められた薬物療法はない¹⁻⁵⁾。また、根治治療の一環として、放射線治療との併用、あるいは、導入化学療法や術後補助治療としての薬物治療は、他の癌腫では広く有用性が認識されているが、唾液腺癌の領域では確立していない。

唾液腺癌に対する薬物療法の適応は、組織型や組織学的悪性度を考慮して検討される。腺様嚢胞癌など、遠隔転移を生じても比較的進行が緩やかであることが予測される組織型においては、無治療経過観察が選択される場合も多い¹⁻⁵⁾。薬物療法を開始するか否かは、現時点では、症例ごとに治療の目標、組織型、PS (performance status)、臓器機能、患者背景、腫瘍による症状の有無、希望などを考慮し、有益性を予測して決定することが必要と思

われる。一方、唾液腺導管癌、腺癌 NOS 等では、比較的早期に殺細胞性抗癌剤が開始されることが多い。最近では、唾液腺導管癌では、アンドロゲン受容体 (AR)、HER2 を、分泌癌では *NTRK* 融合遺伝子を標的とした薬物治療の有用性が報告されている⁶⁻⁹⁾。

本稿では、唾液腺癌の薬物療法の概要、遠隔転移症例に遭遇する機会が多い唾液腺導管癌、腺様嚢胞癌の薬物療法の現状、近年治療効果が認識されている分泌癌の薬物療法、その他の唾液腺癌における薬物治療について述べる。

2. 唾液腺癌薬物治療 診療ガイドライン

【NCCN ガイドライン】

NCCN ガイドラインは、米国の主ながんセンターで結成されたガイドライン策定組織 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) が作成しているがん診療ガイドラインである。年 1 回以上の頻度で改訂が行われ、世界で広く利用されている。コンセンサスのレベルは、カテゴリー 2A (エビデンスのレベルがやや劣るものの、専門家の意見は全員一致している) を基本として作成されており、このうち、レベル I のエビデンスがあるものにはカテゴリー 1、専門家の一部に異論があるものについてはカテゴリー 2B、いずれかのレベルのエビデンスに基づく推奨ではあるが専門家内で、大きな意見の不一致があるものについてはカテゴリー 3 のコメントが付されている。

唾液腺癌診療の領域では、薬物療法を含め、カテゴリー 1 が付された治療方針はいまだに存

*国際医療福祉大学三田病院 頭頸部腫瘍センター 准教授

在しない¹⁾。長い間、遠隔転移に対する治療選択肢は、「化学療法」、「経過観察」、「転移巣の切除」、「Best supportive care」の4項目が提示されたまま改訂されずにいたが、「Version 1. 2018」、「Version 1. 2019」、「Version 3. 2019」で相次いで改訂された。2019年9月現在、最新の「Version 3. 2019」では、遠隔転移症例の治療を検討する際には、唾液腺導管癌と腺癌ではARとHER2の発現、分泌癌ではNTRK融合遺伝子の有無について検査を行なうことが推奨されている（図1）。ARは、低分化腺癌、腺癌NOS、脂腺腺癌でもまれに陽性となる。NCCNガイドライン上は、AR陽性ではビカルタミドやリューブリン[®]などのアンドロゲン遮断療法がカテゴリー2Aとして、HER2陽性では、トラスツマブなどの抗HER2治療がカテゴリー2Bとして推奨されている。NTRK融合遺伝子を認める場合は、NTRK標的治療薬ラロトレクチニブ、もしくはエヌトレクチニブがカテゴリー2Aで推奨されている。本邦では2019年9月現在、上述のうちエヌトレクチニブをのぞいた薬剤は、保険承認を得ておらず、日常臨床では投与することが困難である。エヌトレクチニブは、本邦において2019年9月4日に薬価収載、発売された。

【本邦のガイドライン】

『頭頸部癌診療ガイドライン 2018 年版』²⁾ および、『頭頸部がん薬物療法ガイドライン第2版』³⁾では、「薬物療法の有用性は確立していないが、行なうことを考慮しても良い」とされている。薬剤名としては、シスプラチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、パクリタキセル、ビンクリスチンの殺細胞性抗癌剤を挙げ、これらの単剤、併用療法について言及している。第III相試験が実施されたことはないため、十分な科学的根拠には乏しいが、病勢進行が認められる、臨床症状を有するような場合には、利用可能な薬物療法を行なうことを考慮しても良い、としている。

3. 唾液腺導管癌に対する薬物治療

唾液腺導管癌（SDC）は、乳管癌に類似した高悪性度腺癌とされ、5年生存率は40%程度とされている最も予後不良な組織型の一つである¹⁰⁻¹²⁾。筆者らが行っているSDC多施設共同研究に登録された根治手術141例（観察期間中央値36ヶ月）の解析によると、3年全生存率70.5%（95%信頼区間（CI）：61.4-77.8%）、3年無病生存率38.2%（95%CI：29.5-

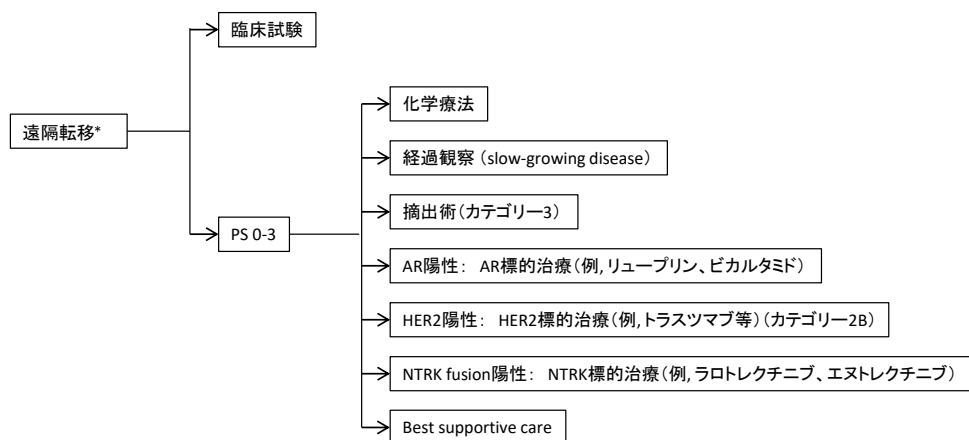


図1. 唾液腺腫瘍（遠隔転移）ガイドラインアルゴリズム（NCCN ガイドライン Version3. 2019）
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]), Head and Neck Cancers, Version 3. 2019. Salivary Gland Tumors, [SALI-4]より一部を引用。

* 遠隔転移治療の前に唾液腺導管癌と腺癌ではARとHER2の発現を調べる。分泌癌ではNTRK融合遺伝子を調べる。

46.9%)であった¹³⁾。再発転移は78例に認められ、再発部位は、原発巣13例、頸部リンパ節18例、遠隔転移55例であり、遠隔転移の頻度が高く、予後不良の要因と考えられた。

SDCでは、遠隔転移病変の進行が比較的速いことや、有症状転移の頻度も高いため、早期に薬物療法が選択されることが多い。日常臨床では、頭頸部扁平上皮癌と同様の殺細胞剤、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害剤を選択せざるを得ないのが現状である。

【唾液腺導管癌のサブタイプ分類による個別化治療の試み】

SDCの約90%がAR陽性、約40%がHER2陽性(HER2タンパク強発現またはHER2FISH遺伝子増幅あり)であることが知られている^{10,11,14,15)}。HER2、ARは予後予測因子としての検討がなされている。AR発現と予後との関連に関する検討では低発現症例は予後不良であると報告されている^{11,14,16)}。HER2は、過去には予後不良因子との報告もあったが、近年の多数例を用いた検討では、予後とは無関係とする報告が多い^{12,14,15)}。

乳癌では遺伝子の発現パターンによるサブタイプ分類が提唱され、予後の推定や治療薬剤の選択に有用であることが知られている¹⁷⁾。この分類は免疫組織化学染色パターンで代替できることが判明しており、臨床の現場では、エストロゲン、およびプロゲステロン受容体と、HER2、Ki-67の発現によるサブタイプ分類が頻用されている¹⁷⁾。筆者らは、ホルモン受容体をARに置き換え、SDCのサブタイプ分類を試みた(表1)¹⁴⁾。‘apocrine A’ (AR+/HER2-/Ki-67 低値)、『apocrine B’ (AR+/HER2-/Ki-67 高値)、『apocrine HER2’ (AR+/HER2+)、『HER2-enriched’ (AR-/HER2+)、および‘double negative’ (AR-/HER2-)の4群に分類した。‘double negative’は、さらに‘basal-like’ (AR-/HER2-/EGFRあるいはCK5/6+)と‘unclassified’ (その他)に細分類した。各分類の比率を表1に示している。予後解析を行ったところ、‘apocrine A’群はその他のサブタイ

プ群よりも無病生存期間が有意に長かった¹⁴⁾。

筆者らはARとHER2の発現の有無に基づいて薬物治療を選択する2つの前向き試験を実施した。‘apocrine A’、『B’に対し、リュープリンとビカルタミドを併用するCombined androgen blockade (CAB)⁶⁾を、『HER2-enriched’に対し、抗HER2治療(トラスツズマブ+ドセタキセル)⁷⁾を、『apocrine HER2’に対しては、症例ごとに、癌の進展範囲や自覚症状、年齢、合併症等を考慮し、CAB、またはトラスツズマブ+ドセタキセルのいずれかを選択した。主に、高齢、男性、内臓転移のない症例ではCABを選択することが多く、病勢進行を認めた後に、抗HER2治療へ切り替えるが、いずれにしても患者、家族に説明の上、決定している。‘double negative’に対しては、カルボプラチン+ドセタキセルの殺細胞剤の併用治療を投与している¹⁸⁾。

【唾液腺導管癌に対する抗アンドロゲン療法】

AR陽性唾液腺癌に抗アンドロゲン療法の報告を表2にまとめた。^{6,19-32)}。当科における前向き試験では、AR陽性36例に対し、CABを施行した結果、奏効率41.7% (95%CI: 25.5-59.2%)、無増悪生存期間中央値(mPFS); 8.8ヶ月 (95%CI: 6.3-12.3ヶ月)、全生存期間中央値(mOS); 30.5ヶ月 (95%CI: 16.8-not reached)であった⁶⁾。有害事象はGrade1の貧血が最多で、Grade3のAST/ALT上昇が2例認めただけ、有害事象による治療中止症例はなく、CABは従来の化学療法に比べ、非常に安全性の高い治療であった。

欧米からは、リュープリンとビカルタミドの併用、もしくはいずれか単剤を投与した後方視解析が報告され、奏効率は17.1%~64.7%と報告されている。^{22,23,26)}

前立腺癌では、リュープリン、ビカルタミドの投与により男性ホルモンの分泌が抑制されているにもかかわらず病勢が進行した去勢抵抗性前立腺癌に対し、二次抗アンドロゲン療法として、アビラテロン、エンザルタミド、アパルタミドの薬剤投与がすでに保険収載され、日常臨床で可能となっている。唾液腺癌においてもアビラテロンが奏功した症例報告がなされている^{24,25)}。

表 1. 唾液腺導管癌サブタイプ分類別の頻度と薬剤選択

サブタイプ	AR*	HER2†	Ki-67‡	n (%)	Drug
Apocrine A	positive	negative	low	36 (24)	抗アンドロゲン療法
Apocrine B	positive	negative	high	28 (18)	抗アンドロゲン療法
Apocrine HER2	positive	positive	any	53 (35)	抗アンドロゲン療法 or 抗HER2薬剤 + 殺細胞性抗癌剤
HER2-enriched	negative	positive	any	17 (12)	抗HER2薬剤 + 殺細胞性抗癌剤
Double negative	negative	negative	any	16 (11)	殺細胞性抗癌剤
basal-like	negative	negative	[EGFR and/or CK5/6 positive]§	11 (7.3)	殺細胞性抗癌剤 ± 抗EGFR薬
unclassified	negative	negative	[others]	5 (3.3)	殺細胞性抗癌剤

文献14, Table 3を改変

Abbreviations: AR, androgen receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; ADT, androgen deprivation therapy; EGFR, epidermal growth factor receptor; CK, cytokeratin.

* AR positive; 癌細胞核 染色率 ≥ 20%
† HER2 positive; 免疫組織化学染色3+ またはFISH陽性 (乳癌ASCO/CAPガイドライン2013による)
‡ Ki-67 high; 癌細胞核 染色率 ≥ 40%
§ EGFR positive; 免疫組織化学染色3+, CK5/6 positive; 免疫組織化学染色2+, 3+

表 2. アン드로ゲン受容体 (AR) 陽性唾液腺癌に対するアン드로ゲン遮断療法

報告年	報告者	研究デザイン	症例数	治療内容	CR	PR	SD	PD	奏効率	mPFS 月 (95%CI)	mOS 月 (95%CI)
海外											
1994	Hulst ¹⁹⁾	症例報告	1	LH-RH アナログ		1					
2013	Soper ²⁰⁾	症例報告	1	CAB + IMRT	1						
2014	Agbarya ²¹⁾	症例報告	1	ビカルタミド + レトロゾール	1						
2016	Locati ²²⁾	後方視解析	17	CAB	3	8	4	2	64.7%	11 (8-24)*	44 (23-60)*
2017	Boon ²³⁾	後方視解析	35	28: ビカルタミド, 7: CAB	0	6	11	17	17.1%	4 (3-5)	17 (10-24)
2014	Locati ²⁴⁾	症例報告	2	アビラテロン		2					
2015	Urban ²⁵⁾	症例報告	1	アビラテロン							
2019	Viscuse ²⁶⁾	後方視解析	20	ADT†		11			55%	8 (5-12)‡	25 (18-64)‡
2019	AL Ho ²⁷⁾	第II相試験	46	エンザルタミド	0	2 (5§)	24	15	4.3% (10.9% §)	5.5 (3.7-7.5)	27.4 (13.1-27.4)
本邦											
2011	黒田 ²⁸⁾	症例報告	1	CAB+パクリタキセル		1					
2012	Yajima ²⁹⁾	後方視解析	8	LH-RH アナログ		2	3	3	25%		
2014	Yamamoto ³⁰⁾	症例報告	1	ビカルタミド	1						
2017	菅野 ³¹⁾	後方視解析	5	CAB	3	1		1	80%		
2017	大江 ³²⁾	症例報告	1	ビカルタミド		1					
2018	Fushimi ⁶⁾	第II相試験	36	CAB	4	11	16	5	41.7%	8.8 (6.3-12.3)	30.5 (16.8-not reached)

Abbreviations: CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; NE, not evaluated; mPFS, median progression-free survival; mOS, median overall survival; LH-RH analogue, luteinizing hormone releasing hormone analogue; CAB, combined androgen blockade; IMRT, intensity modulated radiation therapy;

*: Interquartile range

†: 14例 (70%); CAB, 1例 (5%); リュープリン単独, 2例 (10%); ビカルタミド, 3例 (15%); エンザルタミド

‡: 1st lineもしくは2nd line以降にADTを受けた合計27例の結果

§: unconfirmed partial response

表1

米国において唾液腺癌に対するエンザルタミドの臨床第 II 相試験が施行された。しかし治療効果は、確定 PR 例は 46 例中 2 例 (4.3%)、最良治療効果としての PR 例も 5 例 (10.9%) にとどまった。前治療としてホルモン治療歴のある症例が含まれていること、リユープリンの併用がないことなどが低い奏効率の要因ではないかと考察されている²⁷⁾。

ホルモン治療は、殺細胞性抗がん剤等の薬物治療に比べ、安全性が高く、かつ著効を示す症例がある。しかし、奏成功率が十分に高くはないため、治療効果予測因子の解明が待ち望まれる。

【唾液腺導管癌に対する抗 HER2 療法】

HER2 陽性唾液腺癌に対する抗 HER2 療法の報告を表 3 にまとめた^{7,33-43)}。

当科にて施行した前向き試験では、HER2 陽性 57 例に対しトラスツマブ+ドセタキセル併用療法を施行した結果、奏効率 70.2% (95%CI: 56.6-81.6%)、mPFS; 8.9 ヶ月 (95%CI: 7.8-9.9 ヶ月)、mOS; 39.7 ヶ月 (95%CI: not reached) であった⁷⁾。従来の報告にはない高い奏成功率を報告した。主な有害事象として、Grade4 の好中球減少症が 60%、発熱性好中球減少症が 14%に見られた。Grade2 以下の有害事象では、低アルブミン血症 (56%)、下肢浮腫 (49%) の頻度が高かった。

米国からは、近年、癌腫を問わず HER2 陽性癌に対して抗 HER2 薬を投与するバスケット試験が多く報告されるようになった。乳癌を除くと、癌腫別には、唾液腺癌領域での高い有用性が報告されている。用いられた薬剤は、いずれも乳癌の根治治療もしくは再発転移治療において、すでに標準治療とされている薬剤である。Hainsworth らは、MyPathway 試験において、HER2 陽性癌に対し、トラスツマブ+ペルツマブを併用投与したところ、唾液腺癌では 5 例中 4 例 (80%) の PR を認めたと報告している⁴²⁾。また、Li らは、トラスツマブエムタンシンを投与する試験において、唾液腺癌で特に治療効果が高く、10 例中 9 例 (90%) で奏効を得られたと報告している⁴³⁾。

本邦において今後、抗 HER2 薬の保険収載が

なされれば、臨床の現場が変わっていく可能性がある。

【唾液腺導管癌に対する化学療法 (殺細胞薬)】

AR、HER2 とも陰性の SDC においては、従来からの殺細胞薬を試みることになる。唾液腺導管癌の組織型診断を行っている研究が少ないため、唾液腺導管癌のほか、腺癌と記載されている報告も含めて、殺細胞性化学療法の報告を表 4 にまとめた^{18,44-52)}。

海外からは、CAP 療法 (シクロホスファミド+ドキシソルビシン+シスプラチン)^{45,48)}、シスプラチン+ゲムシタビン⁴⁷⁾、シスプラチン+ビノレリビン⁴⁹⁾、エリブリン⁵⁰⁾など多数の第 II 相試験が報告されている。しかし、病理組織型診断があいまいな点が多く、かつ、SDC と記載されていてもわずか数例に過ぎず、また、本邦では頭頸部癌に対する未承認薬が多いため、日常診療では使用しがたい。

本邦からは最近、白金製剤とタキサン系抗癌剤の併用療法の有用性が報告されている。カルボプラチン+パクリタキセル併用療法を施行した SDC18 例の後方視解析が最多数の報告⁵¹⁾である。奏効率; 39%、mPFS; 6.5 ヶ月、mOS; 34.7 ヶ月とのことである。筆者らの施設では、カルボプラチン+ドセタキセル併用療法の後方視解析より、SDC12 例に対し、6 例 50.0%に奏功したと報告した。mPFS; 8.0 ヶ月 (95%CI: 1.4-12.7)、mOS; 32.6 (95%CI: 5.8-55.8)であった。シスプラチン・ドセタキセル併用療法の有用性も国内学会で報告されており⁵²⁾、白金製剤とタキサン系抗癌剤の併用療法は、本邦の日常臨床で用いる現実的なレジメンではないかと思われる。

表 3. HER2 陽性唾液腺癌に対する抗 HER2 療法

報告年	報告者	治療内容	症例数	治療効果				mPFS	mOS
				CR	PR	SD	PD	月(95%CI)	月(95%CI)
トラスツズマブ単独治療									
2003	Haddad ³³⁾	トラスツズマブ	13	0	1	2	10	7.7%	
2013	Perissinotti ³⁴⁾	トラスツズマブ	2	0	0	0	3	0%	
トラスツズマブ・化学療法併用治療									
殺細胞性抗癌剤（詳細不明）									
2005	Locati ³⁵⁾	トラスツズマブ	4	0	0	1	3	0%	
2007	Nablii ³⁶⁾	カルボプラチン	3	1	不明	—			
		パクリタキセル							
		トラスツズマブ							
2013	Limaye ³⁷⁾	カルボプラチン	5	1	2	0	2	60.0%	
		パクリタキセル							
		トラスツズマブ							
		維持治療トラスツズマブ単独							
2013	Perissinotti ³⁴⁾	トラスツズマブ:	8	0	3	5	0	37.5%	
		またはトラスツズマブ: *各種殺細胞性抗癌剤							
2015	Falchook ³⁸⁾	トラスツズマブ	3	0	1	1	1	33.3%	
2016	De Block ³⁹⁾	ラパチニブ	6	0	5	1	0	83.3%	
		5例:パクリタキセル+ドセタキセル							
2017	Thorpe ⁴⁰⁾	トラスツズマブ	2	0	1	0	0	100%	
		パクリタキセル+トラスツズマブ							
2017	van Boxtel W ⁴¹⁾	カルボプラチン+パクリタキセル+トラスツズマブ	2	0	1	1	0	50.0%	
		ドセタキセル							
2017	van Boxtel W ⁴¹⁾	トラスツズマブ	2	0	1	1	0		
2017	van Boxtel W ⁴¹⁾	ペルツズマブ	1	0	1	0	0	100%	
		トラスツズマブエムタンシン							
2018	Hainsworth ⁴²⁾	トラスツズマブ	5	0	4	0	0	80% (28-99)	
		ペルツズマブ							
2019	Takahashi ⁷⁾	ドセタキセル	57	8	32	14	3	70.2% (56.6-81.6)	39.7 (not reached)
2019	Li ⁴³⁾	トラスツズマブ	10	6	3	1	0	90% (56-100%)	not reached
		トラスツズマブエムタンシン							

太字: 抗HER2薬

Abbreviations: CR, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease; complete response; PD, progressive disease; mPFS, median progression-free survival; mOS, median overall survival

*ピノレリン, カルボプラチン+パクリタキセル, ドセタキセル, トセタキセル+パクリタキセル, パクリタキセル, ペバシズマブ+ラパチニブ,

表 4. 唾液腺導管癌・腺癌に対する殺細胞性抗癌剤

報告年	報告者	研究デザイン	薬剤名	薬事承認	唾液腺導管癌・腺癌等		
					組織型の内訳	症例数	奏効率
海外							
1991	Licitra ⁴⁴⁾	第II相試験	シスプラチン 100 mg/m ² every 3w	○	Adenoca.	5	0.0%
1996	Licitra ⁴⁵⁾	第II相試験	シクロフォスファミド: 500 mg/m ² d1	×	SDC: 1, Adenoca.: 2, MMT: 1	3	33.3%
			ドキソルビン: 50 mg/m ² d1	×			
			シスプラチン: 50 mg/m ² d1	○			
2006	Gilbert ⁴⁶⁾	第II相試験	パクリタキセル 200 mg/m ² every 3w	○	Adenoca.	17	29.4%
2010	Laurie ⁴⁷⁾	第II相試験	ゲムシタビン: 1000 mg/m ² d1, d8	×	SDC: 1, Adenoca.: 8	9	44.4%
			シスプラチン: 70 mg/m ² d2	○			
			or カルボプラチン: AUC 5 mg/mL/s d1	○			
2011	Debaere ⁴⁸⁾	後方視解析	シクロフォスファミド: 600 mg/m ² d1 ドキソルビン: 50 mg/m ² d1 シスプラチン: 50 mg/m ² d1	×	SDC: 1, Ad, NOS: 6	7	85.7%
2014	Airol di ⁴⁹⁾	第II相試験	シスプラチン: 80 mg/m ² d1 ビノレリン: 25 mg/m ² d1, d8	○ ×	Adenoca.: 15, MMT: 2	17	41.2%
2017	Rodriguez ⁵⁰⁾	第II相試験	エリブリン: 1.4 mg/m ² every 3w	×	SDC: 4, Adenoca.: 1, CXPA: 2	7	14.0%
本邦							
2016	Nakano ⁵¹⁾	後方視解析	カルボプラチン: 6 AUC d1 パクリタキセル: 200 mg/m ² d1	○ ○	SDC	18	39.0%
2018	Okada ¹⁸⁾	後方視解析	カルボプラチン: 5-6 AUC d1 ドセタキセル: 70 mg/m ² d1	○ ○	SDC	12	50.0%
2019	今村 ⁵²⁾	第II相試験	シスプラチン 75 mg/m ² d1 ドセタキセル 75 mg/m ² d1 every 3w, 6 cycles	○ ○	SDC, Ad, NOS	7	2, 2

*奏効率; CR+PR

SDC, 唾液腺導管癌; Adenoca, 腺癌; MMT, malignant mixed tumor; Ad, NOS, 腺癌NOS; poorly dif ca., 低分化癌, CXPA, 多形腺腫由来癌

4. 腺様嚢胞癌に対する薬物治療

腺様嚢胞癌 (AdCC) に対する分子標的治療は数多くの臨床試験が報告されているが、いまだにガイドラインに提示される有望なレジメンは見いだせていない^{1,5)}。AdCC は、一旦遠隔転移を生じると、長期予後は不良となる。遠隔転移に対する薬物療法の効果はいまだに限定的であり、かつ、遠隔転移を生じても、進行が緩やかであることが多いため、投薬開始の判断は慎重に行う。

AdCC に対する最近の臨床試験としては、マルチキナーゼ阻害剤レンバチニブの第 II 相試験が報告された⁵³⁾。レンバチニブの本邦における適応症は、「根治切除不能な甲状腺癌」である。6 ヶ月以内の病勢進行 (画像上の増大、新出病変もしくは腫瘍関連症状増悪) を認めた症例が対象とされた。32 例が登録され、奏効率は PR を得た 5 例 15.6%であったとのことである。腫瘍の縮小は、21 例 66%で認められており、従来の報告に比べると良好な結果である。有害事象の頻度は、他癌腫におけるレンバチニブの従来の臨床試験と同程度であった。免疫組織化学染色、FISH、次世代シーケンサー (NGS) の手法を用いてバイオマーカーの検索も行なわれたが有意な結果は得られなかった。著者らは AdCC に対するレンバチニブ治療では、今後、治療効果予測因子の発見が課題と述べている。

最近、米国より、AdCC のドライバー遺伝子の探索を目的とした、腺様嚢胞癌 1045 例 (原発巣 177 例、再発転移 868 例) という前例のない症例数での NGS 解析結果をまとめた報告がなされた⁵⁴⁾。再発転移病変では、原発巣病変に比べ、Notch シグナル伝達、クロマチンリモデリング経路、TERT プロモーター領域の変異の頻度が有意に高いことが報告されている。特に、Notch シグナル伝達経路の変異と、クロマチンリモデリング経路の変異の共在が有意に高いことからこれが AdCC の再発転移に重要な役割を果たしている可能性が指摘されている。すでに *NOTCH1* 遺伝子変異症例に抗 Notch1 抗体薬

brontictuzumab が奏功した症例が報告されている⁵⁵⁾。現在、米国では Notch 変異陽性 AdCC に対する Notch1-4 阻害剤 AL101 の第 II 相試験 (ACCURACY 試験) が行われており (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03691207)、中間解析では、18 例が登録され、PR4 例 (22%)、Disease control rate (PR + SD) 11 例 (61%) と報告されており、現在試験継続中である⁵⁶⁾。

5. 分泌癌に対する薬物治療

2017 年 WHO 分類第 4 版に、分泌癌が新たな疾患概念として加えられた⁵⁷⁾。これは、2010 年に Skálová らが、腺房細胞癌、低悪性度篩状嚢胞腺癌、腺癌 NOS などに診断されていた唾液腺癌の中に、乳腺分泌癌に類似し、*ETV6-NTRK3* 融合遺伝子を発現している一群があり、乳腺相分泌癌と名付けて報告したことに基づく⁵⁸⁾。最新の NCCN ガイドラインでは、再発転移分泌癌では *NTRK* 融合遺伝子の有無について検査を行なうこと、*NTRK* 融合遺伝子を認める場合は、*NTRK* 標的治療 (ラロトレクチニブ、エヌトレクチニブ) を行うことが推奨されている¹⁾。

神経栄養受容体チロシンキナーゼ (*NTRK*) 遺伝子は、神経細胞の分化および生存維持に関わる神経栄養性トロポミオシン関連キナーゼをコードしている。*NTRK1/2/3* 融合遺伝子から翻訳された *TRK* 融合タンパクにより、チロシンキナーゼの恒常的活性化、シグナル伝達経路 (MAPK 経路、PLC γ 経路及び PI3K 経路) の恒常的活性化が生じ、細胞の過剰増殖及び生存延長が起こる。*TRK* 阻害薬 (ラロトレクチニブ、エヌトレクチニブ) は、この経路のうち、*TRK* 融合タンパクのリン酸化、及び *TRK* シグナルの下流に位置するシグナル伝達分枝のリン酸化を阻害することによって細胞増殖抑制作用を示すとされている⁵⁹⁾。

2018 年 11 月 26 日米国食品医薬品局 (FDA) は、*NTRK* 融合遺伝子陽性の成人および小児の進行・再発固形癌に対して、ラロトレクチニブを早期承認した⁶⁰⁾。これは、癌腫横断型の FDA 承認として、ペンブロリズマブに続く 2 番目の承認であった。ラロトレクチニブでは、*NTRK* 融合遺伝子を有する切除不能または転移性固形腫

瘍 55 例の解析結果が報告されている⁶¹⁾。12 の癌種が含まれており、このうち唾液腺腫瘍は 12 例 (22%) であった。全体の奏効率は 75% (95% CI: 61 - 85%)、唾液腺腫瘍の奏効率は 12 例中 10 例 83% であった。2019 年 ASCO において、mPFS は 25 ヶ月と、2 年以上に及ぶことが報告されている⁶²⁾。ラロトレクチニブによる最も一般的な副作用 (約 20%) は、疲労感、吐き気、めまい、嘔吐、AST の上昇、咳、ALT の上昇、便秘、および下痢で、安全性も高いことが示されている。

本邦では、2019 年 9 月 4 日 ROS1/TRK 阻害薬 エヌトレクチニブが薬価収載、発売された。エヌトレクチニブの治療効果は STARTRK-2 試験で報告されている⁶³⁾。10 の癌腫における NTRK 融合遺伝子陽性固形癌成人患者 51 例が対象で、奏効率 56.9% (95% CI: 42.3 - 70.7%) であった。唾液腺腫瘍においても 6 例中 5 例が奏効したと報告されている。

本邦では、エヌトレクチニブ適応決定のための遺伝子診断は、FoundationOne® CDx がゲノムプロファイルを用いて行われる。NTRK 融合遺伝子の診断には、Pan-Trk 免疫組織化学染色でも遺伝子検査と同等の精度があるとの報告があり、最近では ESMO からの検査方法についての推奨ガイドラインも提示されており⁶⁴⁾、診断分野においても、今後の発展が期待される。

分泌癌は予後良好な症例が多く、これらの薬剤の治療適応となる症例は非常に稀であると予測されるが、高い治療効果が期待される。

6. その他の薬物治療

【プレシジョン医療】

近年、癌の発生部位に関わらず、臓器横断的に遺伝子診断に応じた薬剤を投与する basket trial、umbrella trial が数多く施行されるようになり、唾液腺癌が含まれた報告も散見される。HER2、NOTCH1、NTRK 以外に、BRAF、RET の各遺伝子増幅・変異に基づき、ベムラフェニブ⁶⁵⁾、レゴラフェニブ⁶⁶⁾、カボザンチニブ⁶⁷⁾の投与が奏効した症例報告がなされている。種々の課題が残されているが、唾液腺癌のような、大規模比較試験の実施がほぼ不可能な希少癌にお

いて治療法を進歩させるには、プレシジョン医療の考えに基づいた医学の発展および実臨床での活用が可能となることが期待される。

【免疫チェックポイント阻害薬】

免疫療法は、近年、頭頸部扁平上皮癌を含む難治性再発転移性固形腫瘍の治療法を劇的に変えてきた。唾液腺癌における免疫チェックポイント阻害薬の研究はまだ少ない。唾液腺癌でも投与することが可能であるが、唾液腺癌に対する免疫チェックポイント阻害薬の報告は、抗 PD-1 抗体ペムブロリズマブのみである (KEYNOTE-028)⁶⁸⁾。この報告では、PD-L1 陽性唾液腺癌 26 例が登録され、奏効率 12%、mPFS; 4 ヶ月、mOS; 13 ヶ月であった。奏効したのは 3 例で、その組織型は腺癌 2 例、高悪性度漿液性癌 1 例と報告されている。

本邦では、白金製剤抵抗性再発・転移頭頸部癌に対し、抗 PD-1 抗体ニボルマブの投与が可能となっている。ニボルマブの唾液腺癌に対する治療効果も含め、今後の検討が必要な分野である。

7. 化学放射線療法

化学療法同時併用放射線治療は、術後治療もしくは切除不能局所進行症例、切除不能再発症例に対する治療として用いられ、切除可能な唾液腺癌に対する根治治療として施行されることはほとんどない。

唾液腺癌に対する術後放射線治療は、後方視解析では局所制御率を向上させているとする報告が多い。一方、放射線治療に化学療法を上乗せする効果についてはいまだに不明であり、欧州と中国で、それぞれ臨床試験が進行中である (NCT01220583、NCT02776163)。

NCCN ガイドライン⁷⁾では、化学放射線療法を考慮する適応について、①術後再発ハイリスク症例 (中～高悪性度癌、切除断端近接・陽性例、神経・神経周囲浸潤例、リンパ節転移陽性例、リンパ管・脈管浸潤例、T3-4 症例)

に対する術後補助治療、②不完全切除に終わった残存病変、③再発後切除不能例、④切除不能 T4b 症例をあげている。しかし化学放射線療法は「category 2B」の一段低いエビデンスレベルであり、本邦ガイドラインでは提示されていない。現時点では、前述した再発高リスクの症例のうち、PS が良く、臓器機能が保たれ、咽頭・喉頭・下顎骨への照射を最小限にできそうな症例では、術後化学放射線療法を検討してもよいと思われる。推奨される薬剤名は、いずれのガイドラインにおいても提示されていないが、現在進行中の試験や、いくつかの NCCN Member Institution では、シスプラチンが投与されている¹⁾。ドセタキセルや TS-1、あるいはセツキシマブを併用した放射線治療については唾液腺癌では報告がない。

8. 導入化学療法・術後補助治療

通常、唾液腺癌に対する導入化学療法や術後補助治療として化学療法が用いられることはない。唾液腺導管癌の術後補助化学療法として、シスプラチン・ドセタキセル療法、TS-1 単独、CAP 療法のいずれかを施行したが有効ではなかったとの報告がある⁶⁹⁾。最近、再発高リスク唾液腺導管癌に対して、術後抗 HER2 療法³⁷⁾や、アンドロゲン遮断療法⁷⁰⁾の有用性を示唆する報告はなされており、今後の検討すべき課題と思われる。

9. まとめ

唾液腺腫瘍の治療では、病理組織診断、遺伝子診断が適応選択に大きな影響を及ぼす時代となっている。また、唾液腺癌は他癌腫に比べ、症例数が少ないうえに、非常に多彩な組織型を内包する癌であり大規模比較臨床試験はほぼ不可能である。一方、唾液腺癌の領域においてはプレシジョン医療に基づいた薬物治療による臨床試験が次々と報告されており、今後の発展と臨床応用が期待される。

文 献

- 1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Head and Neck Cancers. Version 3.2019 : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf (accessed 2019/9/25)
- 2) 唾液腺癌（耳下腺癌）. 頭頸部癌診療ガイドライン 2018 年版. 日本頭頸部癌学会編. 東京：金原出版；2017. p. 70-73.
- 3) Lewis AG, Tong T, Maghami E. Diagnosis and management of malignant salivary gland tumors of the parotid gland. *Otolaryngol Clin North Am* 49, 343-380, 2016.
- 4) Alfieri S, Granata R, Bergamini C, et al. Systemic therapy in metastatic salivary gland carcinomas: A pathology-driven paradigm? *Oral Oncol* 66, 58-63, 2017.
- 5) 再発・転移頭頸部がんに対する薬物療法. 頭頸部がん薬物療法ガイドライン第 2 版. 公益社団法人 日本臨床腫瘍学会編. 東京：金原出版；2018. p. 35-38
- 6) Fushimi C, Y Tada, H Takahashi, et al. A prospective phase II study of combined androgen blockade in patients with androgen receptor-positive metastatic or locally advanced unresectable salivary gland carcinoma. *Ann Oncol*. 29, 979-984, 2018;
- 7) Takahashi H, Tada Y, Saotome T, et al. Phase II Trial of Trastuzumab and Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Salivary Duct Carcinoma. *J Clin Oncol*. 37, 125-134, 2019.
- 8) Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 378, 731-739, 2018.
- 9) D'heygere E, Meulemans J, Vander Poorten V. Salivary duct carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 26, 142-151, 2018.
- 10) Nagao T, Licitra L, Loening T, Vielh P, Williams M. Salivary duct carcinoma. In: El-Naggar A, Chan J, Grandis J, Takata T, Slootweg P, eds. *World Health Organization classification of tumours*. Lyon: IARC, 173-174, 2017.

- 11) Masubuchi T, Tada Y, Maruya S, et al. Clinicopathological significance of androgen receptor, HER2, Ki-67 and EGFR expressions in salivary duct carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 20, 35-44, 2015.
- 12) Gilbert MR, Sharma A, Schmitt NC, et al. A 20-Year Review of 75 Cases of Salivary Duct Carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 142, 489-495, 2016.
- 13) Otsuka K, Imanishi Y, Tada Y, et al. Clinical outcomes and prognostic factors for salivary duct carcinoma: A multi-institutional analysis of 141 patients. *Ann Surg Oncol* 23, 2038-2045, 2016.
- 14) Takase S, Kano S, Tada Y, et al. Biomarker immunoprofile in salivary duct carcinomas: clinicopathological and prognostic implications with evaluation of the revised classification. *Oncotarget* 8, 59023-59035, 2017.
- 15) Boon E, Bel M, van Boxtel W, et al. A clinicopathological study and prognostic factor analysis of 177 salivary duct carcinoma patients from The Netherlands. *Int J Cancer* 143, 758-766, 2018
- 16) Williams MD, Roberts D, Blumenschein GR Jr, et al. Differential expression of hormonal and growth factor receptors in salivary duct carcinomas: biologic significance and potential role in therapeutic stratification of patients. *Am J Surg Pathol*. 31, 1645-1652, 2007.
- 17) Weigelt B, Pusztai L, Ashworth A, Reis-Filho JS. Challenges translating breast cancer gene signatures into the clinic. *Nat Rev Clin Oncol* 9, 58-64, 2011.
- 18) Okada T, Saotome T, Nagao T, et al. Carboplatin and Docetaxel in Patients With Salivary Gland Carcinoma: A Retrospective Study. *In Vivo*. 33, 843-853, 2019.
- 19) van der Hulst RW, van Krieken JH, van der Kwast TH, et al. Partial remission of parotid gland carcinoma after goserelin. *Lancet*. 344:817, 1994.
- 20) Soper MS, Iganej S, Thompson LD. Definitive treatment of androgen receptor-positive salivary duct carcinoma with androgen deprivation therapy and external beam radiotherapy. *Head Neck*. 36, E4-7, 2014.
- 21) Agbarya A, Billan S, Nasrallah H, et al. Hormone dependent metastatic salivary gland carcinoma: a case report. *Springerplus*. 16, 363, 2014.
- 22) Locati LD, Perrone F, Cortelazzi B, et al. Clinical activity of androgen deprivation therapy in patients with metastatic/relapsed androgen receptor-positive salivary gland cancers. *Head Neck*. 38, 724-731, 2016.
- 23) Boon E, van Boxtel W, Buter J, et al. Androgen deprivation therapy for androgen receptor-positive advanced salivary duct carcinoma: A nationwide case series of 35 patients in The Netherlands. *Head Neck*. 40, 605-613, 2018.
- 24) Locati LD, Perrone F, Cortelazzi B, et al. Activity of abiraterone in rechallenging two AR-expressing salivary gland adenocarcinomas, resistant to androgen-deprivation therapy. *Cancer Biol Ther*. 15, 678-682, 2014.
- 25) Urban D, Rischin D, Angel C, et al. Abiraterone in metastatic salivary duct carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 13, 288-290, 2015.
- 26) Viscuse PV, Price KA, Garcia JJ, et al. First Line Androgen Deprivation Therapy vs. Chemotherapy for Patients With Androgen Receptor Positive Recurrent or Metastatic Salivary Gland Carcinoma-A Retrospective Study. *Front Oncol*. 9, 701. 2019 doi: 10.3389/fonc.2019.00701.
- 27) Alan Loh Ho, Nathan R. Foster, et al. Alliance A091404: A phase II study of enzalutamide (NSC# 766085) for patients with androgen receptor-positive salivary cancers. *J Clin Oncol*. 37, suppl; abstr 6020, 2019.
- 28) 黒田裕行, 櫻井 環, 山田 充子, 他. 抗アンドロゲン療法と化学療法が奏効した進

- 行唾液腺導管癌の1例. 癌と化学療法 38, 627-630, 2011.
- 29) Yajima Y, Kobayashi T, Ishiki H, et al. Anti-androgen therapy for the patients with recurrent and/or metastatic salivary duct carcinoma expressing androgen receptors: a retrospective study. *Ann Oncol* 23, Abs 1796, 2012.
 - 30) Yamamoto N, Minami S, Fujii M. Clinicopathologic study of salivary duct carcinoma and the efficacy of androgen deprivation therapy. *Am J Otolaryngol.* 35, 731-735, 2014.
 - 31) 菅野真史, 成田憲彦, 藤枝重治. アンドロゲンレセプター陽性進行唾液腺導管癌に対する抗アンドロゲン療法の臨床検討. 頭頸部癌 2017; 43(1): 49-55.
 - 32) 大江 祐一郎, 神前 英明, 松本 晃治, 清水 猛史. 唾液腺導管癌局所再発・多発骨転移に対しビカルタミドが奏功した1例, 頭頸部癌 43, 478-482, 2017.
 - 33) Haddad R, Colevas AD, Krane JF, et al. Herceptin in patients with advanced or metastatic salivary gland carcinomas. A phase II study. *Oral Oncol.* 39, 724-727, 2003.
 - 34) Perissinotti AJ, Lee Pierce M, Pace MB, et al. The role of trastuzumab in the management of salivary ductal carcinomas. *Anticancer Res.* 33, 2587-2591, 2013.
 - 35) Locati LD, Rinaldi G, Bossi P, et al. Herceptin plus chemotherapy in relapsed and/or metastatic salivary gland cancer. *Oral Oncol.* 41, 97-98, 2005.
 - 36) Nabili V, Tan JW, Bhuta S, et al. Salivary duct carcinoma: a clinical and histologic review with implications for trastuzumab therapy. *Head Neck.* 29, 907-912, 2007.
 - 37) Limaye SA, Posner MR, Krane JF, et al. Trastuzumab for the treatment of salivary duct carcinoma. *Oncologist* 18, 294-300, 2013.
 - 38) Falchook GS, Moulder S, Naing A, et al. A phase I trial of combination trastuzumab, lapatinib, and bevacizumab in patients with advanced cancer. *Invest New Drugs.* 33, 177-186, 2015.
 - 39) De Block K, Vander Poorten V, Dormaar T, et al. Metastatic HER-2-positive salivary gland carcinoma treated with trastuzumab and a taxane: a series of six patients. *Acta Clin Belg.* 71, 383-388, 2016.
 - 40) Thorpe LM, Schrock AB, Erlich RL, et al. Significant and durable clinical benefit from trastuzumab in 2 patients with HER2-amplified salivary gland cancer and a review of the literature. *Head Neck.* 39, E40-E44, 2017.
 - 41) van Boxtel W, Boon E, Weijs WLJ, et al. Combination of docetaxel, trastuzumab and pertuzumab or treatment with trastuzumab-emtansine for metastatic salivary duct carcinoma. *Oral Oncol.* 72, 198-200, 2017.
 - 42) Hainsworth JD, Meric-Bernstam F, Swanton C, et al. Targeted Therapy for Advanced Solid Tumors on the Basis of Molecular Profiles: Results From MyPathway, an Open-Label, Phase IIa Multiple Basket Study. *J Clin Oncol.* 36, 536-542, 2018.
 - 43) Bob T. Li, Ronglai Shen, Michael Offin, et al. Ado-trastuzumab emtansine in patients with HER2 amplified salivary gland cancers (SGCs): Results from a phase II basket trial. *J Clin Oncol.* 37, suppl; abstr 6001, 2019.
 - 44) Licitra L, Marchini S, Spinazzè S, et al. Cisplatin in advanced salivary gland carcinoma. A phase II study of 25 patients. *Cancer.* 68, 1874-1877, 1991.
 - 45) Licitra L, Cavina R, Grandi C, et al. Cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in advanced salivary gland carcinoma. A phase II trial of 22 patients. *Ann Oncol.* 7, 640-642, 1996.
 - 46) Gilbert J, Li Y, Pinto HA, et al: Phase II trial of taxol in salivary gland malignancies (E1394): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Head Neck.* 28, 197-204, 2006.
 - 47) Laurie SA, Siu LL, Winquist E, et al. A phase 2 study of platinum and gemcitabine in patients with advanced salivary gland cancer: a trial of the NCIC Clinical Trials Group. *Cancer.* 116, 362-368, 2010.

- 48) Debaere D, Vander Poorten V, Nuyts S, et al: Cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in advanced salivary gland cancer. *B-ENT*. 7, 1-6, 2011.
- 49) Airolidi M, Garzaro M, Pedani F, et al. Cisplatin+Vinorelbine Treatment of Recurrent or Metastatic Salivary Gland Malignancies (RMSGM): A Final Report on 60 Cases. *Am J Clin Oncol*, 40, 86-90, 2017.
- 50) Rodriguez CP, Martins RG, Baik C, et al. Phase II trial of eribulin mesylate in recurrent or metastatic salivary gland malignancies. *Head Neck*. 40, 584-589, 2018.
- 51) Nakano K, Sato Y, Sasaki T, et al. Combination chemotherapy of carboplatin and paclitaxel for advanced/metastatic salivary gland carcinoma patients: differences in responses by different pathological diagnoses. *Acta Otolaryngol*. 136, 948-951, 2016.
- 52) 今村義宣. 再発・転移の頭頸部非扁平上皮癌に DTX+CDDP 併用療法は有用か? 頭頸部がんの最適化医療-根治と QOL の両立を目指して. 丹生健一. 219-221, 2019/5/10 発行.
- 53) Tchekmedyian V, Sherman EJ, Dunn L, et al. Phase II Study of Lenvatinib in Patients With Progressive, Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2019 Jun 20;37(18):1529-1537.
- 54) Ho AS, Ochoa A, Jayakumaran G, et al. Genetic hallmarks of recurrent/metastatic adenoid cystic carcinoma. *J Clin Invest*. 2019 Sep 4. pii: 128227. doi: 10.1172/JCI128227.
- 55) Ferrarotto R, Mitani Y, Diao L, et al Activating NOTCH1 Mutations Define a Distinct Subgroup of Patients With Adenoid Cystic Carcinoma Who Have Poor Prognosis, Propensity to Bone and Liver Metastasis, and Potential Responsiveness to Notch1 Inhibitors. *J Clin Oncol*. 35, 352-360, 2017.
- 56) R. Ferrarotto, A. Ho, L. J. Wirth, et al. ACCURACY—A Phase 2 Trial of AL101, a Pan-NOTCH Inhibitor, in Patients With Recurrent/Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma With NOTCH-Activating Mutations: Preliminary Safety and Efficacy Data. *Ann Oncol*. (2019) 30 (suppl_5): v449-v474. 10.1093/annonc/mdz252
- 57) Skálová A, Bell D, Bishop JA, et al. Secretory carcinoma. In: El-Naggar A, Chan J, Grandis J, Takata T, Slootweg P, eds. *World Health Organization classification of tumours*. Lyon: IARC, 177-178, 2017.
- 58) Skálová A, Vanecek T, Sima R, et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. *Am J Surg Pathol*. 34, 599-608, 2010.
- 59) Kheder ES, Hong DS. Emerging Targeted Therapy for Tumors with NTRK Fusion Proteins. *Clin Cancer Res*. 24, 5807-5814, 2018.
- 60) FDA Approves Larotrectinib for Solid Tumors with NTRK Gene Fusions 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211710s000lbl.pdf (October 2019, date last accessed)
- 61) Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 378, 731-739, 2018.
- 62) David S. Hong, Shivaani Kummar, Anna F. Farago, et al. Larotrectinib efficacy and safety in adult TRK fusion cancer patients. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 3122).
- 63) G.D. Demetri1, L. Paz-Ares, A.F. Farago, et al. Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients with NTRK Fusion-Positive (NTRK-fp) Tumors: Pooled Analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. *ESMO 2018 Congress*.
- 64) C Marchiò, M Scaltriti, M Ladanyi, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol*. 30, 1417–1427, 2019.

- 65) Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med.* 373, 726-36, 2015.
- 66) Klemptner SJ, Bordoni R, Gowen K, et al. Identification of BRAF Kinase Domain Duplications Across Multiple Tumor Types and Response to RAF Inhibitor Therapy. *JAMA Oncol.* 2, 272-274, 2016.
- 67) Wang K, Russell JS, McDermott JD, et al. Profiling of 149 Salivary Duct Carcinomas, Carcinoma Ex Pleomorphic Adenomas, and Adenocarcinomas, Not Otherwise Specified Reveals Actionable Genomic Alterations. *Clin Cancer Res.* 22, 6061-6068, 2016.
- 68) Cohen RB, Delord JP, Doi T, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Salivary Gland Carcinoma: Findings of the Phase 1b KEYNOTE-028 Study. *Am J Clin Oncol.* 41, 1083-1088, 2018.
- 69) Nakashima T, Yasumatsu R, Toh S, et al. Is there a role of adjuvant treatment for salivary duct carcinoma? *J Laryngol Otol.* 129 Suppl 2, S98-S101, 2015.
- 70) van Boxtel W, Locati LD, van Engen-van Grunsven ACH, et al. Adjuvant androgen deprivation therapy for poor-risk, androgen receptor-positive salivary duct carcinoma. *Eur J Cancer.* 110, 62-70, 2019.

総 説

唾液腺における水・電解質輸送とその調節機構

谷村明彦*#, 根津顕弘*

1. はじめに

哺乳類の唾液腺は、大唾液腺（耳下腺，顎下腺，舌下腺）と小唾液腺（口唇腺，口蓋腺，舌腺，頬腺，臼後腺）があり、いずれもタンパク質と電解質を含んだ分泌物を生成・放出する腺房部と分泌物を輸送する導管部から構成される¹⁾。唾液腺は腺房部のイオンチャネルやトランスポーターによる電解質輸送を駆動力として、腺腔内に水を輸送する。最初に腺房部で作られる「原唾液」は血漿と良く似た電解質組成であるが、導管を通して輸送される過程で導管細胞による NaCl の再吸収や K^+ と HCO_3^- の分泌によって最終的には低張な唾液として口腔内に分泌される。また腺房細胞は多くの分泌顆粒を蓄えており、開口分泌によってアミラーゼやムチンなどのタンパク質を腺腔内に分泌する。この唾液分泌の調節で中心的な働きをしているのが自律神経であり、水・電解質分泌は主にムスカリン受容体、タンパク質分泌は主に β アドレナリン受容体を介して調節される。多くの臓器では交感神経と副交感神経が拮抗的な働きをするのに対し、唾液分泌はこれらの協調的な働きによって制御されている²⁾。本稿では、水電解質分泌とその調節機構を概説する。さらに最近開発された生きた動物を使った唾液腺の Ca^{2+} イメージング解析技術を紹介する。

2. 水・電解質分泌の制御機構

図1は唾液腺における水と電解質輸送のメカニズムである。腺房細胞の基底側膜と腺腔側膜にはそれぞれ K^+ チャネルと Cl^- チャネルが存在する。これらのイオンチャネルは、いずれも Ca^{2+} 濃度の上昇が引き金となって開口する Ca^{2+} 依存性イオンチャネルである。その結果、細胞質の K^+ は濃度勾配に従い、 K^+ チャネルを通して間質液側へ移動する。また、 K^+ の移動により細胞内が過分極になるため、 Cl^- は電気化学ポテンシャルにしたがって、腺腔側の Cl^- チャネルから腺腔内へ放出され、その浸透圧勾配によって水が移動し原唾液が形成される¹⁾ (図1A)。近年、これらのイオンチャネル分子が同定されており、唾液腺の終末部細胞には、KCa1.1 (BK または maxi-K) チャネルと KCa3.1 (IK1 または SK4) の K^+ チャネル分子の発現が報告されている³⁾。また、 Ca^{2+} 依存性 Cl^- チャネルとして TMEM16A が唾液分泌に必要な Cl^- 放出を担っていることが明らかにされている⁴⁾。さらに唾液腺における水輸送チャネルとして AQP5 が同定されている⁵⁻⁷⁾。

この水分分泌の駆動力となる腺腔側への Cl^- 分泌を維持するためには、基底側からの Cl^- の取り込みが必要である¹⁾。この Cl^- の取り込みで最も重要な $Na^+/K^+/2Cl^-$ 共輸送体は、 Na^+/K^+ ATPase によって作られる Na^+ 濃度勾配を利用して K^+ と Cl^- を細胞内へ取り込む bumetanide 感受性のイオン輸送体である。 $Na^+/K^+/2Cl^-$ 共輸送体 (NKCC1) の活性が、ムスカリン受容体刺激によって起こる細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[Ca^{2+}]_i$) の上昇によって約 20

*北海道医療大学歯学部歯科薬理学分野
#教授

倍に高まる事が報告されている⁸⁾。また、この活性化にはアラキドン酸代謝が何らかの形で関与していると考えられている。唾液分泌は Cl^- チャネルと K^+ チャネルの開口が引き金となって起こるが、唾液分泌速度はこの輸送体の活性の影響を大きくうけると考えられている。

$\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ 共輸送体を抑制すると、唾液の分泌速度は約 30% 程度に低下するが完全には停止しない⁹⁾。この残りの部分に関与するのが $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交換体と Na^+/H^+ 交換体である (図 1 B)。この経路では細胞内の水と二酸化炭素の反応によって生じた H^+ と HCO_3^- を排出し Na^+ と Cl^- を細胞内に取り込む。これらの交換体も Ca^{2+} によって活性が上昇する事が知られている^{10, 11)}。

cAMP 系はイオン輸送系に対する直接的作用と間接的作用によって水・電解質分泌の調節に関与するが、その役割は Ca^{2+} と比較すると補助

的なものである。cAMP の直接的な作用として、 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ 共輸送体が PKA によってリン酸化されることが明らかになっている¹²⁾。このリン酸化に伴って $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ 共輸送体のイオン輸送活性機能が 2～3 倍に増大する¹³⁾。また、cAMP 系は Ca^{2+} 応答を増強することによって間接的に水・電解質分泌の調節に関与する。このような cAMP 系の動きは、特に Ca^{2+} 応答と連関した受容体刺激が弱い場合に大きな効果を発揮すると考えられる。

3. 唾液腺腺房細胞の Ca^{2+} シグナルの発生機構

水・電解質分泌で中心的に働くムスカリン受容体は、 $\text{G}_q/11$ タンパク質を介して phospholipase C (PLC) を活性化し、phosphatidylinositol 1,4 bisphosphate (PIP_2) から diacylglycerol (DAG) と inositol 1,4,5-trisphosphate (IP_3) を産生する (図 2)。この IP_3 によって細胞内ストアから Ca^{2+} が放出される。また、この Ca^{2+} 放出によるストア内 Ca^{2+} 濃度の低下によって細胞膜の Ca^{2+} チャネルが開口して細胞内に Ca^{2+} が流入する。この Ca^{2+} 流入機構はストア作動性 Ca^{2+} 流入と呼ばれており、小胞体内の Ca^{2+} 濃度センサーとして機能する Stim と細胞膜の Ca^{2+} チャネルである Orai の相互作用によって調節されることが明らかにされている^{14, 15)}。

唾液腺の水・電解質分泌で特に重要なのはムスカリン受容体の M_3 サブタイプで、この受容体のノックアウトマウスでは唾液分泌が著しく減少するが、それ以外の M_1 、 M_2 、 M_4 、 M_5 サブタイプをノックアウトしても分泌はあまり影響を受けない¹⁶⁻¹⁹⁾。ムスカリン受容体の他、 α アドレナリン受容体やサブスタンス P 受容体の刺激によって同様な Ca^{2+} 反応と分泌反応が起こることが知られている²⁾。これらの受容体は、PLC を介した IP_3 生成によって細胞内ストアからの Ca^{2+} 放出を起こす。 IP_3 受容体の 3 つのサブタイプの中で、唾液腺細胞に多く発現するのはタイプ 2 と 3 で (図 2)、タイプ 1 の発現量は極わずかである²⁰⁾。ノックアウトマウスを用いた研究で、 IP_3 受容体のタイプ 2 あるいはタイプ 3 のいずれかをノックア

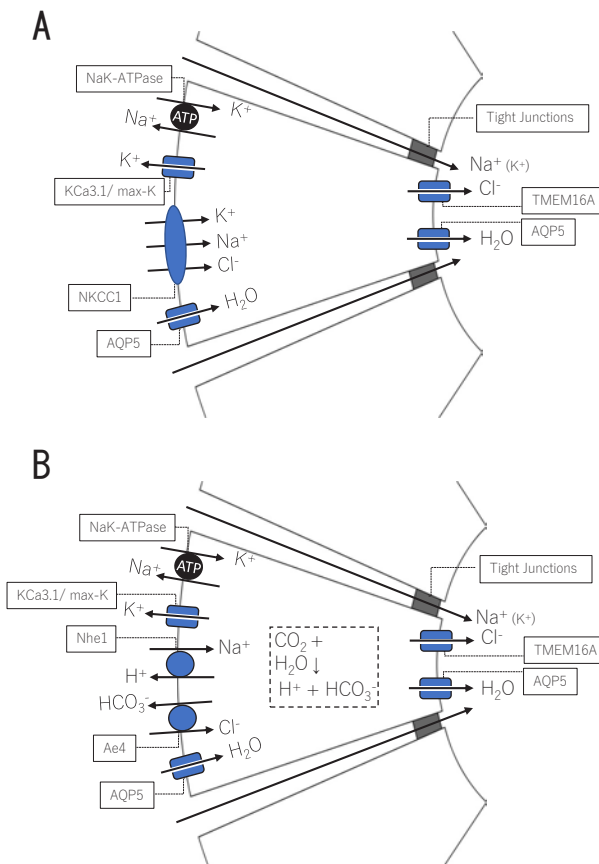


図 1 唾液腺の腺房細胞における共輸送系 (A) と対向輸送系 (B) による水・電解質輸送

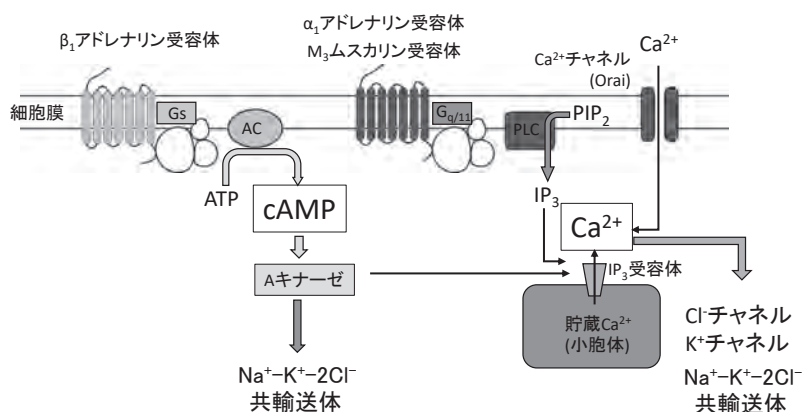


図2 唾液腺腺房細胞の細胞内情報伝達経路と水・電解質輸送関連分子の調節
AC:アデニル酸シクラーゼ、cAMP:サイクリック AMP、G_{q/11}:GTP 結合蛋白質、
IP₃:イノシトール(1,4,5)三リン酸、PLC:ホスホリパーゼ C

ウトしても唾液分泌はあまり影響を受けないが、これらを2つともノックアウトすると分泌が著しく阻害されることが明らかにされている²¹⁾。唾液腺細胞におけるリアノジン受容体に関しては、遺伝子の発現を報告する論文があるが²²⁾、タンパク質レベルでリアノジン受容体の存在を示す証拠は得られていない²³⁾。また caffeine や cADP ribose による Ca²⁺放出反応は起こらないことから²⁴⁾、少なくとも唾液腺細胞の Ca²⁺シグナルの発生や唾液分泌において、リアノジン受容体が重要な働きしているとは考えにくい。

ラット耳下腺腺房細胞のムスカリン受容体を刺激すると、腺腔側から基底側へ向かって広がる Ca²⁺ウェーブが観察される²⁵⁾。同様の反応はαアドレナリン受容体やサブスタンス P 受容体の刺激でも観察される。腺腔側から細胞全体へ広がる Ca²⁺ウェーブは極性を持った上皮系の細胞に共通して観察される現象であり、基本的なメカニズムとして、腺腔側に IP₃感受性が高い Ca²⁺ストアが局在するためと考えられている^{26,27)}。実際、IP₃受容体や Ca²⁺ポンプに対する抗体を用いた免疫組織化学的研究で、唾液腺や腭外分泌細胞の IP₃受容体は腺腔側に局在するのに対して^{23,28)}、細胞内 Ca²⁺ポンプ (SERCA) は基底側に多く分布することが報告されている²⁹⁾。このような反応は比較的強いアゴニスト刺激で観察されるが、刺

激が弱い場合には Ca²⁺オシレーションや腺腔側に限局した Ca²⁺パフ様の反応が観察される^{30,31)}。唾液分泌には、比較的弱い刺激によって惹起される Ca²⁺応答が関与すると考えられる。

このような Ca²⁺応答の発生には、Ca²⁺ストアの分布や構造以外に分泌顆粒やミトコンドリアが Ca²⁺シグナルの時・空間制御に関与する可能性が唆されている。ミトコンドリアは Ca²⁺を取り込むことによって Ca²⁺の拡散を制限するバリアとしての役割を持つと考えられている。唾液腺細胞や腭外分泌細胞のミトコンドリアは、分泌顆粒領域を取り囲むように分布しており、腺腔側に限局した Ca²⁺パフ様の反応に必要なことが唆されている。一方、βアドレナリン受容体刺激によって分泌顆粒を枯渇させたラットから調製した唾液腺細胞の Ca²⁺反応が通常の細胞の反応との違いは認められない。さらに唾液腺細胞の分泌顆粒では、IP₃受容体やリアノジン受容体の存在を支持する証拠は全く認められなかった。従って、少なくとも唾液腺細胞の Ca²⁺ウェーブの発生に分泌顆粒は関与しないと考えられる²³⁾。

4. 水・電解質分泌における Ca²⁺系と cAMP 系のクロストーク

唾液腺の水・電解質分泌の調節に、βアドレナリン受容体アゴニスト、VIP、CGRP などの cAMP 系と連関する生理活性物質が関与することが知られている³²⁻³⁴⁾ (図2)。興味深いことに、こ

れらは単独ではほとんど分泌を起こさないが、アセチルコリンやサブスタンス P などの Ca^{2+} を介する反応を増強する。さらに電気生理学的な実験でも、 β アドレナリン受容体刺激がムスカリン受容体を介する Ca^{2+} 依存性の K^+ チャンネルや Cl^- チャンネルの活性を増大することが確認されている³⁵⁾。このような水・電解質分泌の調節における Ca^{2+} 系と cAMP 系の相互作用として、イオンチャンネルやイオン輸送体に対する PKA の直接作用の他に cAMP 系によって Ca^{2+} シグナルが増大するクロストーク機構が存在することが明らかにされている³⁶⁾。例えば、開口分泌において最大反応を起こす $1\mu\text{M}$ イソプロテレノール単独では $[\text{Ca}^{2+}]_i$ を上昇させないが、その後のカルバコールやフェニレフリン刺激による $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇を大きく増強する。特に、この作用はフェニレフリンやカルバコールの濃度が低いときに顕著で、 Ca^{2+} 反応が起こらない程度の低濃度のフェニレフリン刺激の後に、イソプロテレノール刺激を加えると 10 秒以内に $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇が起こる。このイソプロテレノールによる Ca^{2+} 反応の増強作用は、 β 遮断薬や PKA 阻害薬 (H89) によって完全に消失することや、フォルスコリンによる adenylate cyclase の活性化や細胞膜透過性 cAMP 誘導体でも同様な増強反応が起こることから、PKA が Ca^{2+} 反応を増強する事がわかった。さらに、この相互作用では、 IP_3 生成が変化せずにストアからの Ca^{2+} 放出反応が増大することから、PKA によってストアの IP_3 感受性が増大した事が明らかになった。さらに、この PKA による Ca^{2+} 反応の増強作用が IP_3 受容体のリン酸化によるものである事が明らかにされている³⁷⁾。

5. Ca^{2+} シグナルと唾液分泌

唾液腺の Ca^{2+} シグナルによる唾液分泌の調節機構は、酵素処理によって単離された細胞を用いた *in vitro* の実験系で詳細な研究がなされてきた。細胞レベルの研究では、腺房細胞におけるイオンチャンネルの活性化や KCl 放出が唾液分泌の指標として用いられている。細胞内の Ca^{2+} をキレートすることによってこれらの反応が抑制されることから^{38,39)}、唾液分泌のトリガーと

しての Ca^{2+} の役割は明らかである。また、還流唾液腺を用いるいわゆる *ex vivo* の実験系では、唾液分泌を直接的に解析することが可能であり、唾液分泌に対する様々な薬物の作用が調べられている⁴⁰⁾。この実験系では、細胞外 Ca^{2+} の除去によって唾液分泌が急速に抑制されることが示されている。この実験によって唾液分泌に $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇が必要であることが示めされている。しかし、分泌速度などを含む唾液分泌の調節と Ca^{2+} シグナルの関係を明らかにするためには、唾液分泌と Ca^{2+} 応答の同時測定が必要である。

そこで我々は、生きた動物の唾液腺を使った Ca^{2+} イメージング法を開発した⁴¹⁾。この方法の大きな特徴は、アデノウイルス・ベクターを使って超高感度 Ca^{2+} センサー (Yellow Cameleon Nano50: YC-Nano50) 遺伝子をラットの顎下腺に発現させ、ユニバーサルズーム顕微鏡を使って生きた動物の唾液腺全体の Ca^{2+} 動態を可視化することである (図 3)。 Ca^{2+} 測定に用いられる蛍光センサーには、fura-2 等の有機合成によって作られる蛍光色素と、Yellow Cameleon や G-CaMP 等の遺伝子で発現させる蛍光タンパク質型の蛍光センサーがある。有機系の蛍光色素は細胞への導入が容易だが、排泄もされ易い。さらにミトコンドリアや小胞体などの Ca^{2+} 濃度の高いオルガネラに取り込まれるため、実際の細胞質の Ca^{2+} 濃度よりも高い値になることが多い。一方、蛍光タンパク質型の蛍光センサーは、排出やオルガネラへの取り込みが起こらず細胞質に分布するため、*in vivo* イメージングや長時間イメージングに適している。特に Ca^{2+} に対する親和性が高い YC-Nano50 ($K_d=50\text{ nM}$) は、 100 nM 以下の Ca^{2+} 濃度測定に適している。この実験系では、ラット唾液腺細胞の $[\text{Ca}^{2+}]_i$ が 40 nM 程度であり、 $10\text{-}60\text{ nM}$ の小さな $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇によって唾液分泌が調節されることが示された⁴²⁾。また、アセチルコリンの還流によって、唾液腺の組織レベルで同調した Ca^{2+} オシレーションが発生することなど、従来の研究では予想されなかった現象が明らかになった。唾液腺の場合は、口腔内の唾

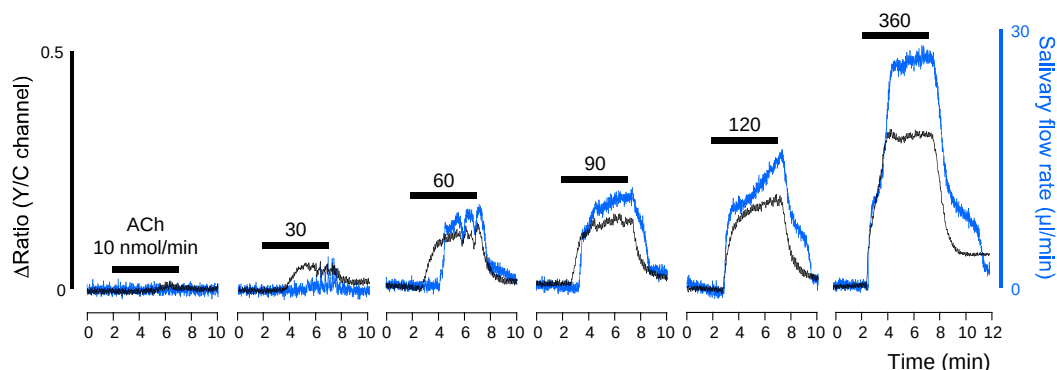


図3 ラット顎下腺の Ca^{2+} 応答と唾液分泌の同時測定
アセチルコリンの静脈内持続投与による顎下腺の Ca^{2+} 応答（黒線: ΔRatio ）と唾液分泌速度（青線）。文献 42）より抜粋。

液腺開口部からウイルスベクターを注入することによって、唾液腺だけに非侵襲的な遺伝子発現をさせることができる。この技術にファブリペロー圧力計を使った唾液分泌のリアルタイム測定を組み合わせる事によって、唾液腺の Ca^{2+} シグナルと唾液分泌を同時にリアルタイム測定することが可能になった（図3）。さらにレーザースペックル血流計を使った血流イメージングによって、腺房細胞の Ca^{2+} 応答、唾液腺血流、および唾液分泌の関係を解析することが可能である。

唾液分泌には、分泌活性を調節する自律神経系に加えて、水の供給源である血流が関与する。さらに血液を介して供給される酸素や様々な生理活性物質が唾液腺機能に影響を与えると考えられる。唾液腺の *in vivo* Ca^{2+} イメージングと、唾液分泌のリアルタイム解析や血流イメージングを含む機能解析は、唾液分泌の調節機構や薬物性口腔乾燥症のしくみを直接的に解析する手段として有効である。このような生きた動物の分子と機能のバイオイメージングは、様々な臓器で進められており、生理機能や病態、薬物による治療効果や副作用の解明に道を拓く技術として期待される⁴³⁾。

6. おわりに

唾液腺細胞は分泌や細胞内情報伝達の研究において実験材料として広く使われてき

た。特に細胞内情報伝達物質としての IP_3 の発見や⁴⁴⁾、容量性 Ca^{2+} 流入機構の概念の確立⁴⁵⁾と言った、 Ca^{2+} シグナル研究の重要な発見に唾液腺細胞が使われていたというのは興味深い事実である。蛍光プローブを用いたイメージング研究によって、唾液腺細胞における Ca^{2+} オシレーションや Ca^{2+} ウェーブなどの Ca^{2+} シグナルの時・空間的な特徴が明らかにされてきた。In vivo イメージングや機能解析法によって、それらの生理的な役割の解析が可能になると期待される。唾液は口腔内から容易に採取でき、分泌量や組成からイオン分泌・再吸収や開口分泌に関する情報を得ることが容易である。こうした特徴は、遺伝子の導入やノックアウトを行ったトランスジェニック動物を用いた研究に有利であり、今後こうした特徴を生かした研究が積極的に進められることを期待したい。

文 献

- 1) Young, J.A., Cook, D.I., van Lennep, E.W. and Roberts, M. Secretion by the Major Salivary Glands. In: Johnson LR, editor. Physiology of the Gastrointestinal Tract. Second ed. New York: Raven Press, 1987, p773-815.
- 2) Baum, B.J. Regulation of salivary secretion. In: Sreebny LM, editor. The salivary system. Boca Raton: CRC Press, 1987, p123-134.
- 3) Romanenko, V.G., Nakamoto, T., Srivastava, A., Begenisich, T. and Melvin, J.E. Regulation of

- membrane potential and fluid secretion by Ca^{2+} -activated K^+ channels in mouse submandibular glands. *J. Physiol.*, 581, 801-817, 2007.
- 4) Romanenko, V.G., Catalan, M.A., Brown, D.A., Putzier, I., Hartzell, H.C., Marmorstein, A.D., Gonzalez-Begne, M., Rock, J.R., Harfe, B.D. and Melvin, J.E. Tmem16A encodes the Ca^{2+} -activated Cl^- channel in mouse submandibular salivary gland acinar cells. *J. Biol. Chem.*, 285, 12990-13001, 2010.
 - 5) Murakami, M., Murdiastuti, K., Hosoi, K. and Hill, A.E. AQP and the control of fluid transport in a salivary gland. *J Membr Biol*, 210, 91-103, 2006.
 - 6) Murdiastuti, K., Purwanti, N., Karabasil, M.R., Li, X., Yao, C., Akamatsu, T., Kanamori, N. and Hosoi, K. A naturally occurring point mutation in the rat aquaporin 5 gene, influencing its protein production by and secretion of water from salivary glands. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 291, G1081-1088, 2006.
 - 7) Ma, T., Song, Y., Gillespie, A., Carlson, E.J., Epstein, C.J. and Verkman, A.S. Defective secretion of saliva in transgenic mice lacking aquaporin-5 water channels. *J. Biol. Chem.*, 274, 20071-20074, 1999.
 - 8) Evans, R.L. and Turner, R.J. Upregulation of $\text{Na}^+/\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ cotransporter activity in rat parotid acinar cells by muscarinic stimulation. *J. Physiol.*, 499, 351-359, 1997.
 - 9) Evans, R.L., Park, K., Turner, R.J., Watson, G.E., Nguyen, H.V., Dennett, M.R., Hand, A.R., Flagella, M., Shull, G.E. and Melvin, J.E. Severe impairment of salivation in $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ cotransporter (NKCC1)-deficient mice. *J. Biol. Chem.*, 275, 26720-26726, 2000.
 - 10) Evans, R.L., Bell, S.M., Schultheis, P.J., Shull, G.E. and Melvin, J.E. Targeted disruption of the *Nhe1* gene prevents muscarinic agonist-induced up-regulation of Na^+/H^+ exchange in mouse parotid acinar cells. *J. Biol. Chem.*, 274, 1999.
 - 11) Nguyen, H.V., Stuart-Tilley, A., Alper, S.L. and Melvin, J.E. $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ exchange is acetazolamide sensitive and activated by a muscarinic receptor-induced $[\text{Ca}^{2+}]_i$ increase in salivary acinar cells. *Am. J. Physiol.*, 286, G312-G320, 2004.
 - 12) Tanimura, A., Kurihara, K., Reshkin, S. and Turner, R.J. Involvement of direct phosphorylation in the upregulation the $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ cotransporter in rat parotid acinar cells. *J. Biol. Chem.*, 270, 25252-25258, 1995.
 - 13) Paulais, M. and Turner, R.J. Beta-adrenergic upregulation of the $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ cotransporter in rat parotid acinar cells. *J. Clin. Invest.*, 89, 1142-1147, 1992.
 - 14) Putney, J.W. Pharmacology of store-operated calcium channels. *Mol. Interv.*, 10, 209-218, 2010.
 - 15) Tojyo, Y., Morita, T., Nezu, A. and Tanimura, A. Key Components of store-operated Ca^{2+} entry in non-excitable cells. *Journal of Pharmacological Sciences*, 125, 340-346, 2014.
 - 16) Matsui, M., Motomura, D., Karasawa, H., Fujikawa, T., Jiang, J., Komiya, Y., Takahashi, S. and Taketo, M.M. Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 97, 9579-9584, 2000.
 - 17) Bymaster, F.P., Carter, P.A., Yamada, M., Gomeza, J., Wess, J., Hamilton, S.E., Nathanson, N.M., McKinzie, D.L. and Felder, C.C. Role of specific muscarinic receptor subtypes in cholinergic parasympathomimetic responses, in vivo phosphoinositide hydrolysis, and pilocarpine-induced seizure activity. *Eur. J. Neurosci.*, 17, 1403-1410, 2003.
 - 18) Nakamura, T., Matsui, M., Uchida, K., Futatsugi, A., Kusakawa, S., Matsumoto, N.,

- Nakamura, K., Manabe, T., Taketo, M.M. and Mikoshiba, K. M(3) muscarinic acetylcholine receptor plays a critical role in parasympathetic control of salivation in mice. *J. Physiology*, 558, 561-575, 2004.
- 19) Gautam, D., Heard, T.S., Cui, Y., Miller, G., Bloodworth, L. and Wess, J. Cholinergic stimulation of salivary secretion studied with M1 and M3 muscarinic receptor single- and double-knockout mice. *Mol. Pharmacol.*, 66, 260-267, 2004.
- 20) Tanimura, A., Tojyo, Y. and Turner, R.J. Evidence that type I, II, and III inositol 1,4,5-trisphosphate receptors can occur as integral plasma membrane proteins. *J. Biol. Chem.*, 275, 27488-27493, 2000.
- 21) Futatsugi, A., Nakamura, T., Yamada, M.K., Ebisui, E., Nakamura, K., Uchida, K., Kitaguchi, T., Takahashi-Iwanaga, H., Noda, T., Aruga, J. and Mikoshiba, K. P3 receptor types 2 and 3 mediate exocrine secretion underlying energy metabolism. *Science*, 309, 2232-2234, 2005.
- 22) Zhang, X., Wen, J., Bidasee, K.R., Besch, H.R.J. and Rubin, R.P. Ryanodine receptor expression is associated with intracellular Ca^{2+} release in rat parotid acinar cells. *Am. J. Physiol.*, 273, C1306-1341, 1997.
- 23) Nezu, A., Tanimura, A., Morita, T., Irie, K., Yajima, T. and Tojyo, Y. Evidence that zymogen granules do not function as an intracellular Ca^{2+} store for the generation of the Ca^{2+} signal in rat parotid acinar cells. *Biochem. J.*, 363, 59-66, 2002.
- 24) Tojyo, Y., Tanimura, A. and Matsumoto, Y. Monitoring of Ca^{2+} release from intracellular stores in permeabilized rat parotid acinar cells using the fluorescent indicators Mag-fura-2 and Calcium Green C18. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 240, 189-195, 1997.
- 25) Tojyo, Y., Tanimura, A. and Matsumoto, Y. Imaging of intracellular Ca^{2+} waves induced by muscarinic receptor stimulation in rat parotid acinar cells. *Cell Calcium*, 22, 455-462, 1997.
- 26) Kasai, H., Li, Y.X. and Miyashita, Y. Subcellular distribution of Ca^{2+} release channels underlying Ca^{2+} waves and oscillations in exocrine pancreas. *Cell*, 74, 669-677, 1993.
- 27) Tanimura, A., Matsumoto, Y. and Tojyo, Y. Polarized Ca^{2+} release in saponin-permeabilized parotid acinar cells evoked by flash photolysis of 'caged' inositol 1,4,5-trisphosphate. *Biochem. J.*, 332, 769-772, 1998.
- 28) Lee, M.G., Xu, X., Zeng, W., Diaz, J., Wojcikiewicz, R.J., Kuo, T.H., Wuytack, F., Racymaekers, L. and Muallem, S. Polarized expression of Ca^{2+} channels in pancreatic and salivary gland cells. Correlation with initiation and propagation of $[\text{Ca}^{2+}]_i$ waves. *J. Biol. Chem.*, 272, 15765-15770, 1997.
- 29) Lee, M.G., Xu, X., Zeng, W., Diaz, J., Kuo, T.H., Wuytack, F., Racymaekers, L. and Muallem, S. Polarized expression of Ca^{2+} pumps in pancreatic and salivary gland cells. Role in initiation and propagation of $[\text{Ca}^{2+}]_i$ waves. *J. Biol. Chem.*, 272, 15771-15776, 1997.
- 30) Gray, P.T.A. Oscillations of free cytosolic calcium evoked by cholinergic and catecholaminergic agonists in rat parotid acinar cells. *J. Physiol.*, 406, 35-53, 1988.
- 31) Harmer, A.R., Smith, P.M. and Gallacher, D.V. Local and global calcium signals and fluid and electrolyte secretion in mouse submandibular acinar cells. *Am. J. Physiol.*, 288, G118-G124, 2004.
- 32) Ekstrom, J. and Olgart, L. Complementary action of substance P and vasoactive intestinal peptide on the rat parotid secretion. *Acta Physiol. Scand.*, 126, 25-31, 1986.
- 33) Ekstrom, J., Ekman, R., Hakanson, R., Sjogren, S. and Sundler, F. Calcitonin gene-related peptide in rat salivary glands: neuronal localization, depletion upon nerve stimulation, and effects on salivation in relation to substance P. *Neuroscience*, 26, 933-949, 1988.

- 34) Bobyock, E. and Chernick, W.S. Vasoactive Intestinal peptide interacts with alpha-adrenergic-, cholinergic-, and substance-P-mediated responses in rat parotid and submandibular glands. *J. Dent. Res.*, 68, 1489-1494, 1989.
- 35) Hirono, C., Sugita, M., Furuya, K., Yamagishi, S. and Shiba, Y. Potentiation by isoproterenol on carbachol-induced K^+ and Cl^- currents and fluid secretion in rat parotid. *J. Membr. Biol.*, 164, 197-203, 1998.
- 36) Tanimura, A., Nezu, A., Tojyo, Y. and Matsumoto, Y. Isoproterenol potentiates alpha-adrenergic and muscarinic receptor-mediated Ca^{2+} response in rat parotid cells. *Am. J. Physiol.*, 276, C1282-C1287, 1999.
- 37) Bruce, J.I., Shuttleworth, T.J., Giovannucci, D.R. and Yule, D.I. Phosphorylation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors in parotid acinar cells. A mechanism for the synergistic effects of cAMP on Ca^{2+} signaling. *J. Biol. Chem.*, 277, 1340-1348, 2002.
- 38) Nauntofte, B. and Poulsen, J.H. Effects of Ca^{2+} and furosemide on Cl^- transport and O_2 uptake in rat parotid acini. *Am. J. Physiol.*, 251, C175-C185, 1986.
- 39) Tojyo, Y., Tanimura, A., Matsui, S. and Matsumoto, Y. Carbachol-induced potassium release in rat parotid acini: comparison of the roles of cytosolic Ca^{2+} and protein kinase C. *Jpn. J. Pharmacol.*, 63, 439-446, 1993.
- 40) Melvin, J.E., Yule, D., Shuttleworth, T. and Begenisich, T. Regulation of fluid and electrolyte secretion in salivary gland acinar cells. *Ann. Rev. Physiol.*, 67, 445-469, 2005.
- 41) Nezu, A., Morita, T., Tojyo, Y., Nagai, T. and Tanimura, A. Partial agonistic effects of pilocarpine on Ca^{2+} responses and salivary secretion in the submandibular glands of live animals. *Exp. Physiol.*, 100, 640-651, 2015.
- 42) Nezu, A., Morita, T., Nagai, T. and Tanimura, A. Simultaneous monitoring of Ca^{2+} responses and salivary secretion in live animals reveals a threshold intracellular Ca^{2+} concentration for salivation. *Exp. Physiol.*, 104, 61-69, 2019.
- 43) Tanimura, A. InVivo imaging study for the regulation of salivary gland functions. *Impact*, 2018(2), 38-40, 2018.
- 44) Berridge, M.J., Dawson, R.M.C., Downes, C.P., Heslop, J.P. and Irvine, R.F. Changes in the levels of inositol phosphates after agonist-dependent hydrolysis of membrane phosphoinositides. *Biochem. J.*, 212, 473-482, 1983.
- 45) Putney, J.W.J. Identification of cellular activation mechanisms associated with salivary secretion. *Annu. Rev. Physiol.*, 48, 75-88, 1986.

事務局から

第 63 回日本唾液腺学会学術集会は、昨年 12 月 8 日に文京学院大学本郷キャンパスにて開催されました。岡本会長の企画により、特別講演は、千葉大学大学院の金田篤志教授（医学研究院分子腫瘍学）をお招きし、「がんエピジェネティクスの重要性和研究の現状」と題してご講演いただきました。また、シンポジウムは、「耳下腺腫瘍の新たな治療戦略」をテーマに、千葉大学医学部附属病院放射線科の堀越琢郎先生に「耳下腺腫瘍の画像診断の up-date」、千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科の茶菌英明先生に「耳下腺腫瘍の術前病理診断（超音波ガイド下 FNA, CNB）」、東京医科大学人体病理学分野の長尾俊孝先生に「耳下腺癌の病理診断：最近の進歩」、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「耳下腺癌に対する新たな化学療法」と題して、4 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。全体討論会を通して、多様な病理組織像を呈する唾液腺腫瘍の診断と薬物療法について最新の情報を共有することができました。

さて、第 64 回日本唾液腺学会学術集会は、初めて両国の国際ファッションセンタービルで開催いたします。学術集会会長の天野会長のご企画により、特別講演を 2 題と 10 月 14 日に「第 61 回歯科基礎医学会学術大会」に於いて実施された共催シンポジウム「唾液腺の基礎研究から再生医療へ」の報告を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、参与に渡部茂先生、評議員に伊藤由美先生、大月直樹先生、川邊好弘先生、伏見千宙先生、溝部健一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 1 年 9 月 30 日現在)

区 分	令和 1 年度会員		第 63 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	28	—	2	—	2
参与、評議員、監事	76	66	40	—	40
一 般	176	109	31	20	51
合 計	280	175	73	20	93

令和 1 年度新入会 6 演題数：一般 13+ 症例 8+ シンポジウム 4

表 2 会 員 所 属 内 訳 (医系口外は歯系を含む)

区 分	医 系	歯 系	薬系ほか	計
名誉会長、名誉会員	11 (39%)	15 (54%)	2 (7%)	28
参与、評議員、監事	29 (38%)	37 (49%)	10 (13%)	76
一 般	79 (45%)	74 (42%)	23 (13%)	176
合 計	119 (42%)	126 (45%)	35 (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 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	篠原正徳	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	渡部茂

歴代会長

初代 緒方知三郎	第2代 緒方章	第3代 滝沢延次郎
第4代 田坂定孝	第5代 井出源四郎	第6代 青沼繁
第7代 高谷治	第8代 遠藤浩良	第9代 久米川正好
第10代 森永正二郎		

歴代理事長

初代 森永正二郎	第2代 吉原俊雄
----------	----------

日本唾液腺学会役員

理事長

天 野 修

副理事長

長 尾 俊 孝

常務理事[#]・理事 (ア行順)

岩 井 大 浦 野 誠 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

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)
伊 藤 由 美 (鶴見大歯学部附属病院病理診断)	谷 村 明 彦 (北医療大歯学部薬理)
今 井 あかね (日本歯科大新潟歯科衛生)	茶 菌 英 明 (千葉大院医学研究院耳鼻咽喉)
今 村 好 章 (福井大医学部附属病院病理)	塚 崎 弘 明 (昭和大歯科病院補綴)
入 江 太 朗 (昭和大歯学口腔病態診断)	長 尾 俊 孝 (東京医科大人体病理)
岩 井 大 (関西医科大耳鼻咽喉)	成 田 貴 則 (日大生物資源科学獣医)
内 橋 賢 二 (大阪歯科大生理)	沼 田 勉 (三浦耳鼻咽喉科医院)
浦 野 誠 (藤田医科大医学部病理診断)	根 津 顕 弘 (北医療大歯学部口腔生物)
大 内 知 之 (恵佑会札幌病院病理診断)	橋 本 貞 充 (東京歯科大生物学研究室)
大 上 研 二 (東海大医学部耳鼻咽喉)	濱 寄 秀 久 (あすか製薬) *
大 月 直 樹 (神戸大院耳鼻咽喉科頭頸部外科)	原 田 博 史 (大阪国際がんセンター病理)
岡 林 堅 (日大生物資源科学獣医)	樋 口 佳代子 (沖縄協同病院病理診断)
岡 本 美 孝 (千葉大院医学研究院耳鼻咽喉)	福 島 美和子 (昭和大歯学部口腔解剖学)
小 川 郁 子 (広島大病院口腔検査センター)	福 田 正 勝 (明海大歯学部病態診断治療)
小 川 裕 子 (帝京平成大薬学部膜機能)	伏 見 千 宙 (国医療福祉大三田病院頭頸部腫瘍)
柏 俣 正 典 (朝日大歯学部歯科薬理)	増 淵 達 夫 (国医療福祉大三田病院頭頸部腫瘍)
加 藤 治 (日大松戸歯学部生理)	松 尾 恭 子 (四国大看護学部看護学)
兼 平 孝 (北大院歯学研究院予防歯科)	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 (明海大歯学部機能保存回復)	湊 宏 (石川県立中央病院病理診断)
草 深 公 秀 (静岡県立総合病院病理)	宮 部 悟 (愛知学院大歯学部顎顔面外科学)
栗 原 琴 二 (明海大歯学部形態機能成育)	森 田 貴 雄 (日本歯科大新潟生命歯学部生化学)
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 (帝京平成大薬学部膜機能)
佐 藤 正 樹 (東京歯科大学生物学研究室)	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 (大分大医学部診断病理)	米 原 啓 之 (日大歯学部臨床医学)
高 橋 茂 (北大院歯学研究科口腔機能解剖)	

* 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

＜2019 年度賛助会員＞

あすか製薬株式会社 有限会社コンノ 株式会社シンテックス

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。

日 本 唾 液 腺 学 会 誌

2 0 1 9

60 卷

非 売 品

令和元年 11 月 19 日発行

編集兼
発行者 天 野 修発行所 日 本 唾 液 腺 学 会
(事務局)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 オリンピア印刷株式会社
大阪市西区江戸堀2-1-13-4階
電 話 (0120) 55-8637