

唾液腺研究

コーディネーター：石丸直澄（徳島大学）

執筆：阪井丘芳（大阪大学）、石丸直澄（徳島大学）

唾液腺に関する研究は、唾液腺組織の発生、分化、再生ならびに機能を探索する基礎的な研究と唾液腺を標的とする感染症、炎症、腫瘍などの疾患を対象とした基礎的および臨床的な研究に大別される。本分野を対象とした研究者数は、他の歯学系分野に比較して少ないものの、独創的な研究内容を発信することで生命科学の進展の一助をなしていることから、本邦歯学研究者による特徴ある業績に注目することによって、課題と展望を考察する。

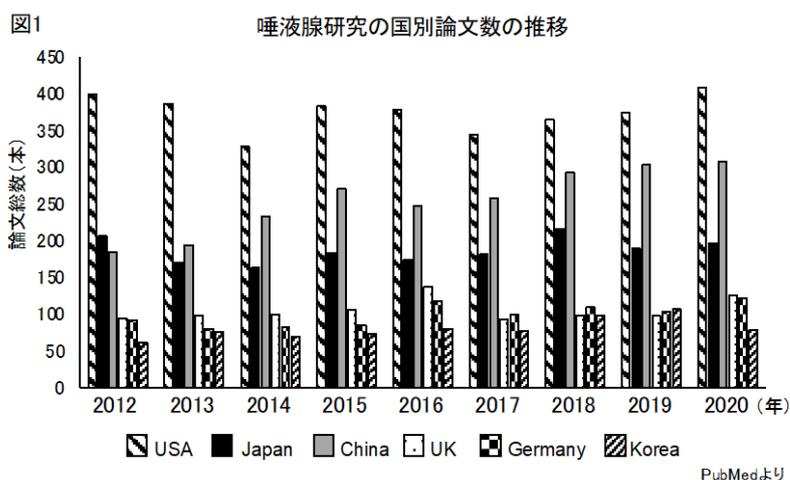
唾液腺発生・再生に関しては、microRNA が幹細胞・前駆細胞のエピジェネティックな調節や分枝形態形成時の上皮の増殖を誘導することが報告された[1]。また、細胞接着因子コネキシン 43 が FGF10 による分枝形態形成の誘導に必須であることが報告された[2]。さらに、加齢医学分野で注目されている哺乳類ラパマイシン標的タンパク質 (mTOR) のシグナル伝達経路の唾液腺発生と加齢制御に関する研究が報告された[3]。超高齢社会の日本にとって加齢制御と疾患予防のために研究の発展と実用化が期待されている。加えて、マウス胎生期唾液腺から上皮組織と間葉組織を取り出して培養し、再構築した唾液腺の導管をつないで移植するという研究成果が報告された[4]。胎仔組織に代わって幹細胞を活用できれば、これからの再生医療のモデルになると期待される。

唾液腺疾患を対象とした 2012 年以降の研究では、唾液腺を標的とする感染・免疫疾患に関する研究、ドライマウスの治療法開発に関する研究が注目されている。従来からドライマウスを主徴とするシェーグレン症候群の疾患モデルを用いた基礎研究から臨床応用に向けた研究が進められてきた[5]。一方で、本邦にて疾患概念が確立された IgG4 関連唾液腺・涙腺炎（ミクリッツ病）に関する基礎研究ならびに臨床研究が本邦歯学分野から疾患モデルの確立とともに、自然免疫の異常を介した病態機序の解明などインパクトのある研究成果が発信されている[6,7]。種々の原因に起因する口腔乾燥症は歯学分野において重大な疾患の一つであるが、唾液腺再生研究を基盤としたドライマウスの治療法への応用が試みられており、本邦歯学分野における強みのある領域に発展している[8]。

2019 年に発生した新型コロナウイルス感染症（国際正式名称: COVID-19）は、SARS コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) がヒトに感染することによって発症する気道感染症である。SARS-CoV-2 は SARS コロナウイルスと同じく宿主細胞の受容体であるアンジオテンシン変換酵素 II (ACE2) に結合して感染する。当初、ACE2 は気管支、肺、心臓、腎臓、腸管などに発現していることが示された。口腔領域では、国内の歯学研究者が積極的に組織解析を行っている。ヒト大唾液腺と口腔粘膜に存在する小唾液腺の導管上皮に ACE2 が著明に発現することが報告され、SARS-CoV-2 は肺に直接感染するケースと口腔・唾液腺に感染するケースが想定されるようになった[9]。また、口腔粘膜に ACE2 だけでなく、細胞内にウイルスが侵入するのに必要な TMPRSS2 や furin が存在することを組織学的に示した[10]。舌

表面や歯周ポケットの細胞に ACE2 と TMPRSS2 が共に発現しており、SARS-CoV-2 の感染リスクが高まることを明らかにした。さらに、ヒトとマウスの腎臓や腸のデータを対比しながら、口腔粘膜や唾液腺における ACE2 と TMPRSS2 の遺伝子発現や組織解析も示されている [11]。いずれの研究においても口腔からの感染経路を支持しており、COVID-19 に対する口腔ケアの重要性が示された。また米国の研究から SARS-CoV-2 で死亡された患者の検体の研究調査において 50%以上の患者に唾液腺感染が確認された。唾液腺細胞内でウイルスが増幅されており、唾液を媒体として拡散していることが証明され、ニュースとして CNN から世界中に配信された [12]。PCR 検査の検体として、咽頭スワブの代わりに唾液が利用されていることから、COVID-19 と唾液腺の関係は感染制御の観点から重要な研究テーマになることが予想される。

本邦歯学分野での唾液腺に関する研究は上記のように発生、再生、免疫疾患ならびに SARS-CoV-2 の領域で優れた業績がこの 10 年で蓄積されてきた。世界的な唾液腺研究における本邦の研究論文数では 2012 年には米国に次いで 2 位であったが、2013 年以降、急速に発展した中国に次いで 3 位を維持している (図 1)。今後の課題として、ヒト唾液腺の再生や疾患の治療を目指したより質の高い研究を目指す必要があるとともに、若手研究者の育成強化と研究環境のさらなる整備が急務とされている。



文献

- [1] Hayashi T, et al. Dev Cell. 40:95-103, 2017 (IF:12.27; 被引用回数:40)
- [2] Yamada A, et al. J Biol Chem. 291:904-912, 2016 (IF: 5.157; 被引用回数:15)
- [3] Sakai M, et al. FEBS J. 286:3701-3717, 2019 (IF: 5.542; 被引用回数-)
- [4] Ogawa M, et al. Nat Commun. 4:2498, 2013 (IF: 14.919; 被引用回数:65)
- [5] Kurosawa M, et al. Arthritis Rheumatol. 69:2193-2202, 2017. (IF: 10.995; 被引用回数:15)

- [6] Ishiguro N, et al. Arthritis Rheumatol. 72:166-178, 2020. (IF: 10.995; 被引用回数:20)
- [7] Maehara T, et al. Ann Rheum Dis. 76:377-385, 2017. (IF: 19.103; 被引用回数:54)
- [8] Tanaka J, et al. Nat Commun. 9:4216, 2018 (IF: 14.919; 被引用回数:35)
- [9] Usami Y, et al. Oral Sci Int. 2020 (IF: 0.33; 被引用回数:6)
- [10] Sakaguchi W, et al. Int J Mol Sci. 21:6000, 2020 (IF: 5.542; 被引用回数:48)
- [11] Sawa Y, et al. J Anat. 238:1341-1354, 2021 (IF: 2.61; 被引用回数:7)
- [12] CNN Interntional March 26, 2021

トレンド

※執筆者のレポートを読んだ上で、コーディネータ（あるいは執筆者と協議の上で）がご判断ください。

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	A	→	唾液腺の発生・再生および免疫疾患に関する研究は高い水準を維持している。
	技術開発水準	A	→	遺伝子の網羅的解析技術、プロテオミクス、バイオインフォマティクスを応用した高い研究技術を維持している。
	産業技術力臨床水準	B	→	臨床応用を目指したトランスレーショナルリサーチの推進、環境整備が望まれる。
米国	研究水準	A	→	NIHを中心として高い研究水準を維持している。
	技術開発水準	A	↑	分子プロファイリングなどの高い技術を発展させている。
	産業技術力臨床水準	A	→	豊富な資金力による高い産業技術力を維持している。
欧州	研究水準	B	→	一部の高い水準の研究が維持されている。
	技術開発水準	B	→	本分野での標準的な技術開発水準が維持されている。
	産業技術力臨床水準	B	→	一部の高い産業技術力が維持されている。
アジア	研究水準	A	↑	中国を中心に高い研究水準に進展している。
	技術開発水準	B	↑	中国を中心に本分野での研究技術の水準が向上している。
	産業技術力臨床水準	A	↑	豊富な資金力と産学の連携により産業技術力は進展している。
全体コメント：本邦の唾液腺研究は、質・量ともに中国に次いで3位に下降しているが、唾液腺の再生技術の開発など、特徴的な研究が進展している。				

(註1) 現状 [A:非常に進んでいる B:進んでいる C:遅れている D:かなり遅れている]
 ※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

(註2)トレンド [↗: 上昇傾向 →: 現状維持 ↘: 下降傾向]

※フェーズの3番目は、基礎系は「産業技術力」、臨床系は「臨床水準」で評価