
基礎系教育講演

唾液腺の構造と機能

赤松 徹也

キーワード：唾液腺，唾液，水チャネル，サチライシン様前駆体蛋白質変換酵素

Structure and Function of the Salivary Gland

Tetsuya AKAMATSU

Abstract : The salivary gland is developed under the epithelial-mesenchymal interaction and formed by repeating branching morphogenesis, which is a common process in the development of the glandular tissues. Although the differentiation and maturation of salivary gland is continued into early postnatal life, the fundamental ability of saliva secretion is already expressed after birth. These development, differentiation, and maturation of salivary gland are regulated by many growth/differentiation factors, which are initially synthesized as inactive precursors and activated by the limited proteolysis. On the other hand, saliva secretion is one of the important physiological functions of the salivary gland and occurs dependently on the increase of the osmolality in the lumen through two pathways, paracellular and transcellular pathways. It is revealed that a water channel aquaporin 5 (AQP5) is involved in saliva secretion through the latter pathway. Saliva contains various components, which express various physiological functions of saliva. Because the oral cavity is confronted with hazards of various allergens from the outside continuously, the salivary gland produces and secretes various factors as the defense system. Saliva is, therefore, one of an important body fluid to maintain the oral health, and the decrease of saliva secretion causes xerostomia/dry mouth, which affects not only oral disease and dysfunction but also systemic disease. We previously reported the involvement of a subtilisin-like proprotein convertase PACE4 in the development and differentiation of salivary gland, lipopolysaccharide-mediated induction of inflammatory cytokines in the salivary gland, degradation of salivary AQP5 by parasympathetic denervation, and so on. This review will describe the structure and function of the salivary gland, from its development to functional expression and regulation.

1. はじめに

唾液腺は歯や肺，腎臓等と同じく上皮-間葉相互作用により発生し，腺組織に共通して見られる分枝形成を繰り返しながら形成される。唾液腺の分化・成熟は生後も暫く続くが，生後既に基本的な唾液分泌機能は発現される。また，唾液には様々な成分が含まれており，様々な生理作用を発揮するが，口腔は直接外界にさらされており，絶えず様々なアレルゲン等に暴露される危険があ

り，唾液腺がその防御機構としても様々な因子を産生，分泌している。従って，唾液は健康な口腔内環境を維持する上で極めて重要であり，唾液分泌の低下は口腔乾燥症／ドライマウスを引き起こし，唾液の様々な生理作用の喪失から，摂食／嚥下困難や発声困難等の口腔機能障害，齲蝕増加や歯周病・口臭悪化等の口腔内疾患は元より，誤嚥性肺炎等の全身性の感染症等にも影響する。本総説では唾液腺の構造と機能に関する基本事項と共に，

我々の研究結果および最近の唾液腺研究の動向等も交えて解説する。

2. 唾液腺の構造と種類

唾液腺の基本構造は腺房部と導管部からなり、腺房部には漿液細胞と粘液細胞が存在する¹⁾。導管部は腺房に続く介在部導管、線条部導管を経て排泄導管（主導管）へと続く。齧歯類（特にマウス）では介在部導管と線条部導管の間に顆粒性導管が存在する。また、腺房部や介在部導管の周囲には筋上皮細胞が存在し、収縮することで最初の分泌を促す。

唾液腺には耳下腺、顎下腺、および舌下腺の大唾液腺（三大唾液腺ともいう）と、舌や口腔粘膜に散在する小唾液腺がある¹⁾。ヒトの耳下腺は漿液細胞のみからなる純漿液腺であり、顎下腺と舌下腺は漿液細胞と粘液細胞からなる混合腺である。混合腺の特徴として漿液半月が存在する。耳下腺から分泌される唾液は水様であるのに対して、舌下腺から分泌される唾液は粘稠性である。顎下腺からの唾液はその中間程度である。小唾液腺は基本的に混合腺であるが、エブネル腺のみ純漿液腺である。

3. 唾液分泌機構

唾液分泌機構の概略（図1）は、腺房細胞の基底側にある $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ 共輸送体と腺腔側の Cl^- イオンチャネルの連動により、腺腔内への Cl^- の流入が促進されると、細胞間隙を通して Na^+ の拡散を誘発する。その結果、このイオン移動による小さな浸透圧差に従い、水の移動が起る。この水の移動には二つの経路があり、一つは細胞間隙を通るパラセルラーパスウェイで、もう一つは水チャネルAQP5を介した細胞内を通るトランスセルラーパスウェイである。AQP5の唾液分泌への関与はノックアウトマウスの解析から唾液分泌量が約50%減少し、唾液の粘性が高くなることが報告されており²⁾、我々もラットAQP5遺伝子の点変異を同定し、唾液分泌が減少することを報告した³⁾。また、シェーグレン症候群の患者の一部で、AQP5の局在異常も報告されている⁴⁾。一方、 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ 共輸送体のノックアウトマウスでも唾液分泌量が約60%減少することが報告されている⁵⁾。

唾液は血漿成分から作られており、腺腔内に分泌された唾液（原唾液）は等張性であるが、導管を経由する間に、 Na^+ 、 Cl^- 、および CO_3^{2-} は再吸収されるため、口腔内に排泄される唾液は低張性となる^{1,6)}。また、唾液中には様々な唾液蛋白質が含まれるが、これら唾液蛋白質は腺房細胞から開口分泌により腺腔内へ分泌される。唾液分泌は自律神経系により調節されるが、水とイオンの分泌は副交感神経系により、唾液蛋白質の分泌は交感神経系により調節される¹⁾。この作用機序、情報伝達経路の概略は以下の通りである。副交感神経終末から放出されるアセチルコリンが腺房細胞基底側膜のムスカリン受容体に作用すると、Gタンパク質を介してホスホリパー

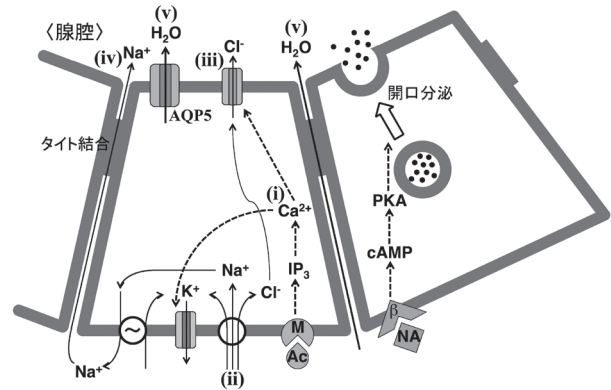


図1 唾液分泌機構の概略

(i) アセチルコリン (Ac) がムスカリン受容体 (M) に作用すると、ホスホリパーゼCの活性化により IP_3 を産生し、小胞体からの Ca^{2+} 遊離により細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させると、腺腔側膜 Cl^- チャネルと基底側膜 K^+ チャネルを開き、両イオンの細胞内濃度の低下を招く。(ii) 基底側膜 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ 共輸送体が活性化され、 Na^+ の濃度勾配を基に、 Cl^- と K^+ を細胞内に取り込ませる。(iii) 更に腺腔内への Cl^- の流入が促進されると、(iv) Na^+ を誘引し、腺腔内が高浸透圧になることで、(v) 水の移動を引き起す。一方、ノルアドレナリン (NA) が β アドレナリン受容体 (β) に作用すると、細胞内でcAMPが合成され、プロテインキナーゼA (PKA) によるタンパク質リン酸化反応を経て開口分泌が促進される。

ゼCが活性化される。ホスホリパーゼCの作用で生じたイノシトール3リン酸 (IP_3) が小胞体から Ca^{2+} を放出させ、この細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇が腺腔側細胞膜 Cl^- チャネルと基底側細胞膜 K^+ チャネルを開き、両イオンの細胞内濃度の低下を招く。その結果、基底側細胞膜の $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ 共輸送体が活性化され、 Na^+ の濃度勾配を基に、 Cl^- と K^+ を細胞内に取り込ませる。こうして前述の通り、腺腔内への Cl^- の流入が促進された結果、 Na^+ の誘引→腺腔内浸透圧の上昇→水の誘引（唾液の分泌）に至る。一方、交感神経終末から放出されるノルアドレナリンが腺房細胞基底側膜の β アドレナリン受容体に作用すると、Gタンパク質を介して細胞内でのcAMP合成系が活性化される。結果、プロテインキナーゼAによるタンパク質リン酸化反応を経て開口分泌が促進される。尚、前述の水分分泌を促進するアセチルコリン刺激時は、ホスホリパーゼCが活性化されると IP_3 と同時にジアシルグリセロール (DAG) が生成され、DAGによるプロテインキナーゼCの活性化も開口分泌を促進する。

表1 唾液の作用と関連する成分^{1,38,39)}

唾液の作用	関 連 成 分
消 化	アミラーゼ, リパーゼ, DNase, RNase
味 覚	水分, Zn^{2+} , ガスチン (Carbonic anhydrase VI)
食塊形成	水分, ムチン
緩 衝	重炭酸イオン, リン酸イオン
脱灰保護	ムチン, Ca^{2+} , リン酸イオン
再石灰化	高プロリンタンパク質, スタセリン, Ca^{2+} , リン酸イオン
潤 滑	ムチン, 高プロリンタンパク質
抗菌・抗ウイルス	リゾチーム, ペルオキシダーゼ, ラクトフェリン, 分泌型 IgA, ヒスタチン, シスタチン, カルプロテクチン, ディフェンシン, クロモグラニン A, 分泌型白血球プロテアーゼインヒビター, エブネル腺タンパク質
洗 浄	水分, ムチン

4. 唾液の生理作用

唾液の作用としては、消化作用、緩衝作用、保護作用・潤滑作用、再石灰化作用、抗菌作用、等が知られている（表1）。口腔は外界に直接さらされ、絶えず細菌・ウイルスや様々なアレルゲン等に暴露される危険があるため、その防御機構としても、唾液腺からは様々な成分が産生され、唾液中に分泌されているが、その詳細は現在も完全に明らかにされている訳ではない。我々も、内毒素であるリポ多糖（LPS）投与により惹起した実験的炎症の結果、唾液腺において炎症性サイトカインの発現が誘導され、唾液中にも分泌されることを明らかにした（図2）^{7,8)}。これらのサイトカインを介した水チャネル、アクアポリンの発現制御機構等も明らかになりつつある⁹⁾。

5. 唾液分泌の神経機構

唾液腺の神経支配は前述の通り、自律神経系による二重支配を受ける^{1,10)}。副交感神経は延髄上唾液核から出た節前繊維が顎下神経節を経て節後繊維となり、顎下腺と舌下腺を支配する。一方、延髄下唾液核から出た節前繊維は耳神経節を経て節後繊維になり、耳下腺を支配する。交感神経は上頰神経節を経て各唾液腺を支配する。唾液分泌は基本的に交感神経系の興奮により粘稠な唾液が少量分泌され、副交感神経系の興奮により粘度の低い唾液が大量に分泌される。唾液（水）分泌に水チャネル AQP5 が関与することは述べたが、我々は副交感神経と AQP5 の関連について、各神経切除が AQP5 発現にお

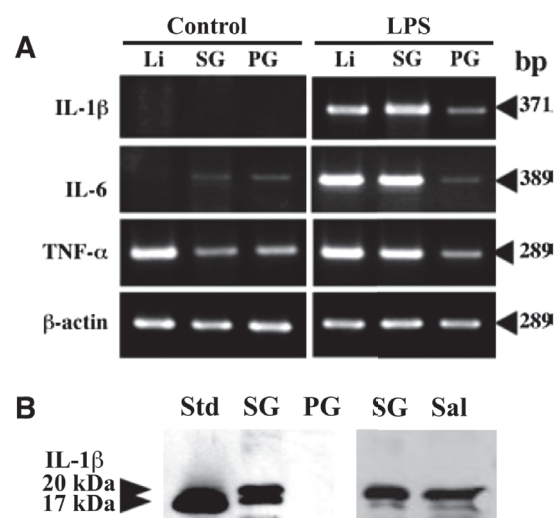


図2 LPS 刺激による顎下腺でのサイトカインの発現誘導
LPS 投与 6 時間後のラット顎下腺 (SG) でのサイトカイン mRNA 発現 (A), およびマウス唾液 (Sal) への IL-1β タンパク質の分泌 (B) を各々, RT-PCR, ウエスタンブロットにより検出した。文献7, 8) より改変。Li, 肝臓; PG, 耳下腺; Std, スタンダード (レコンビナントマウス IL-1β)

よぼす影響により解析した。その結果、交感神経切除は AQP5 発現に影響しないのに対して、副交感神経切除により AQP5 発現レベルは減少することが明らかになった

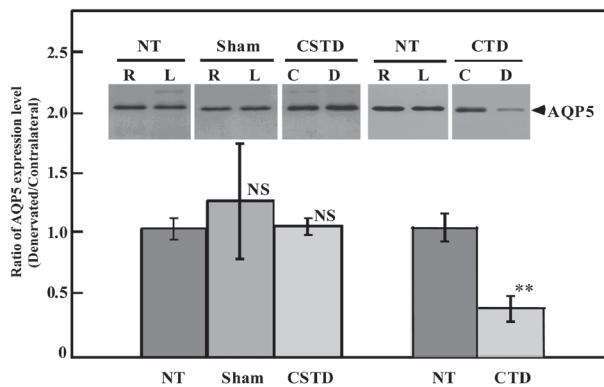


図3 ラット顎下腺 AQP5 発現におよぼす交感神経切除と副交感神経切除の影響

ラット顎下腺 AQP5 タンパク質発現は交感神経切除 (CSTD) の影響を受けないが、副交感神経切除 (CTD) により減少する。文献¹¹⁾より改変。C, 反対側; D, 神経切除側; L, 左側; R, 右側; Sham, 偽手術; NS, 未手術 (NT) グループとの有意差なし; ** $p < 0.01$, 手術グループとの有意差有り

(図3)¹¹⁾。

6. 唾液腺の発生

唾液腺は上皮-間葉相互作用により発生し、分枝形成を繰返しながら形成されるが、この過程には様々な増殖・分化因子の関与が知られている¹²⁾。その多くが不活性化前駆体蛋白質として合成され、限定切断により成熟体へ活性化される。表2に、唾液腺の発生・分化に関わる増殖・分化因子前駆体の活性化部位近傍のアミノ酸配列を示したが、共通して Arg-Xaa-(Arg/Lys/Xaa)-Arg (Xaa: 任意のアミノ酸) 等のマルチベーシックな配列のC末側で限定切断 (プロセッシング) され、活性化される。この特徴はホルモンの生合成過程でよく知られているが、受容体、細胞接着分子、細胞外マトリックス蛋白質等にもみられる。これらの限定切断は組織・細胞特異的に、また、発生過程等では時期・空間特異的に制御される。この限定切断を触媒するのがサチライシン様前駆体蛋白質変換酵素 (Subtilisin-like Proprotein Convertase; SPC) ファミリーである¹³⁾。

7. サチライシン様前駆体蛋白質変換酵素

SPC ファミリーは、 Ca^{2+} 依存性セリンプロテアーゼで、ファミリー間で共通のドメイン構造の他、C末の構造に特徴があり、大きく3グループに分類される (図4)^{14, 15)}。SPC ファミリーは前述のペプチドホルモンのプロセッシングの研究から同定された経緯があり、インスリン、グルカゴン、POMC (プロオピオメラノコルチン) 等のプロセッシングに関わる分泌顆粒型 (PC2,

表2 増殖・分化因子前駆体の活性化部位のアミノ酸配列

増殖・分化因子	P6	P4	P2	P1	P1'	P2'
ラット/マウス/ヒト TGF β 1	S S R H R R				A L	
マウス TGF β 2	S R R K K R				A L	
ヒト TGF β 2	N R R K R R				A L	
ラット TGF β 3	G Q R K K R				A L	
ヒト TGF β 3	G Q R K R R				A L	
マウス/ヒト BMP2	H K R E K R				Q A	
ラット/マウス/ヒト BMP4	R R R A K R				S P	
ラット/マウス/ヒト BMP6	H V R T T R				S A	
マウス BMP7	H L R S I R				S T	
ヒト BMP7	H F R S I R				S T	
ラット Activin A	H R R R R R				G L	
ヒト Activin A	H R R R R R				Q A	

唾液腺の発生・分化に関わる増殖・分化因子^{20, 40-43)} およびそのファミリーの活性化部位近傍のアミノ酸配列を示す。矢印 (P1位とP1'位の間) は限定切断 (プロセッシング) 部位を示す。増殖・分化因子前駆体の活性化 (限定切断) に重要な塩基性アミノ酸 (P1, P2, P4, およびP6位) を太字で示す。

PC1/3, およびPC4), 膜貫通領域を持ち、トランスゴルジネットワーク (TGN) や細胞膜に局在する TGN/膜結合型 (Furin およびPC7/8/LPC), および、システインリッチ領域とヘパリン結合領域を持ち、細胞外に分泌され、細胞外マトリックス (ECM) に局在する ECM 結合型 (PACE4 およびPC5/6) が存在する。各 SPC ファミリーの特徴を表3にまとめたが、遺伝子は PACE4 とFurinのみ同一染色体上の近傍に位置するが、ゲノム構造は大きく異なり、局在も前述の通り、PACE4は分泌型でECMに局在するのに対して、Furinは細胞膜に局在する。ノックアウトマウスの表現系も各々特徴があり¹⁶⁾、PACE4の場合、一部は単眼症になることが報告されており¹⁷⁾、神経系を含めた頭頸部・顔面領域の形態形成との関係が示唆された。

8. 唾液腺の発生・分化・成熟におけるサチライシン様前駆体蛋白質変換酵素 PACE4の生理機能

PACE4はラット顎下腺の発生・分化とも関係する。胎生期のラット顎下腺でPACE4は、発生初期から既に発現し、分枝形成の進行に伴い上皮由来の細胞に局限して発現する (図5A)¹⁸⁾。その発現は特に分枝形成が盛んな時期に強く認められるが、同時期に水チャネル AQP5の発現も著増する (図5B)¹⁹⁾。このPACE4の唾液腺発生・分化における生理機能は、ラット胎仔顎下腺器官培養系を用いた解析により明らかになった²⁰⁾。即ち、培養開始時に SPC ファミリーに共通の阻害剤である Dec-RVKR-CMK を加えると、顕著な分枝形成の抑制が認め

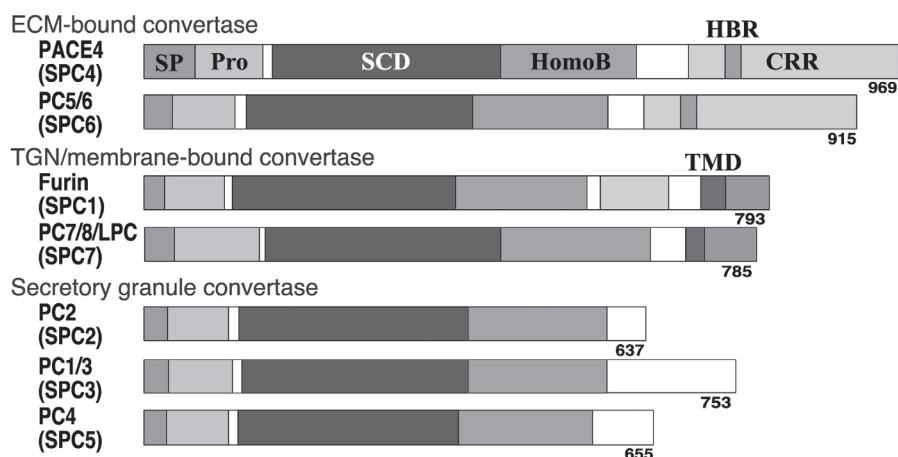


図4 サチライシン様前駆体蛋白質変換酵素ファミリーの構造模式図

SP, signal peptide; Pro, propeptide; SCD, subtilisin-like catalytic domain; HomoB, homologous domain B; CRR, cysteine-rich region; HBR, heparin binding region; TMD, transmembrane domain

表3 サチライシン様前駆体蛋白質変換酵素ファミリーの特徴

SPC	遺伝子局在 [マウス/ヒト]	遺伝子長 (エクソン数) [ヒト]	細胞局在	KO マウス
<u>ECM 結合型</u>				
PACE4 (SPC4) ⁴⁴⁾	7 / 15q26	>250kb (25)	分泌, ECM	胎生致死, 全前脳胞症 (単眼症), 顎顔面形成異常
PC5/6 (SPC6) ⁴⁵⁾	19 / 9	>300kb (21)	分泌, ECM	出産直後致死, 骨形成欠損, 腎欠損
<u>TGN / 細胞膜結合型</u>				
Furin (SPC1) ⁴⁶⁾	7 / 15q25	11kb (18)	TGN, 細胞膜, エンドソーム	胎生致死, 脈管系・心臓形成異常
PC7/PC8/LPC (SPC7) ⁴⁷⁾	9 / 11q23-24	27kb (16)	TGN	異常なし
<u>分泌顆粒型</u>				
PC2 (SPC2) ⁴⁸⁾	13 / 20q11.1-11.2	>140kb (12)	分泌顆粒	成長遅延, 低血糖, ホルモンプロセッシング異常
PC1/3 (SPC3) ⁴⁹⁾	2 / 5q15-21	>42kb (15)	分泌顆粒	成長遅延, 小人症, ホルモンプロセッシング異常
PC4 (SPC5) ⁵⁰⁾	10 / 21q22	9.5kb (15)	分泌顆粒	精子形成異常, 不妊

られる (図6)。Dec-RVKR-CMKはその構造が Arg-Val-Lys-Arg という配列から、トリプシン様セリンプロテアーゼであれば阻害するが、一般的なトリプシン様セリンプロテアーゼ阻害剤であるロイペプチンやダイズトリプシンインヒビターでは分枝形成の抑制効果はなく (図6), Dec-RVKR-CMK による分枝形成の抑制は SPC ファミリーを阻害した結果であると考えられる。このことは、他のペプチジル-CMK では分枝形成は抑制されず、本抑

制効果が配列特異的なことから強く支持された。また、Dec-RVKR-CMK により分枝形成が抑制された時の AQP5 および SPC ファミリーの発現を RT-PCR により解析すると、AQP5 の発現レベルが低く、顎下腺の分化度が低いことが確認できる (図6)。同時に SPC ファミリーの PACE4 の発現は減少するが、同ファミリーの Furin の発現には影響しないことから、唾液腺の分枝形成への PACE4 の関与が強く示唆された (図6)。実際、PACE4

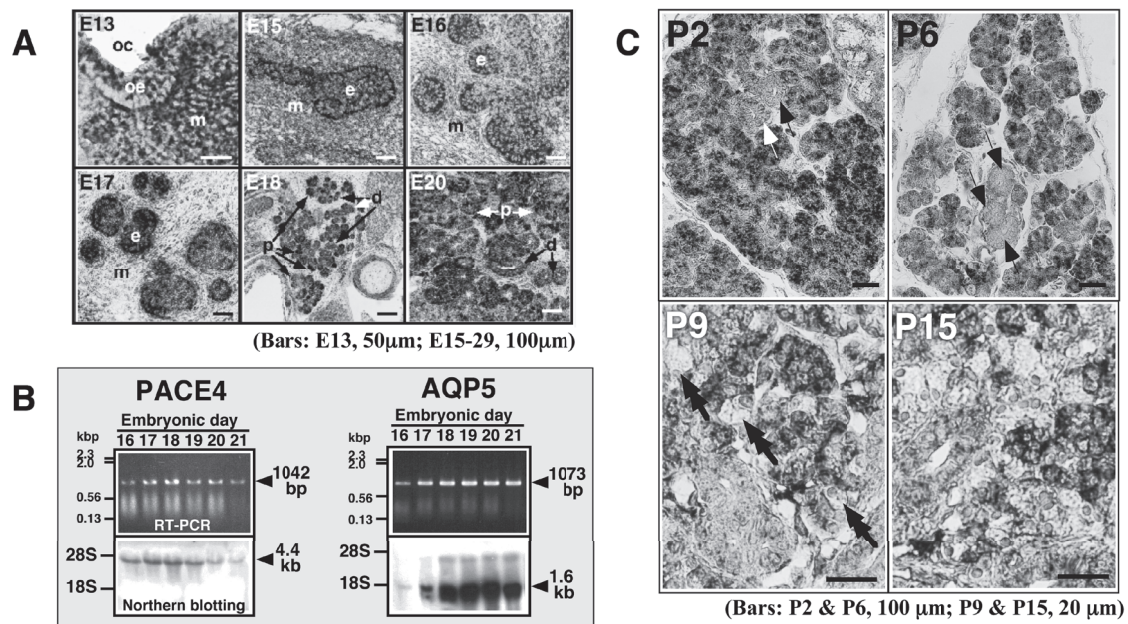


図5 ラット顎下腺発生過程における PACE4 の発現
胎生期 (A, B), および生後 (C) のラット顎下腺での PACE4 mRNA 発現を *in situ* ハイブリダイゼーション (A, C), および RT-PCR / ノーザンブロット (B) により検出した。矢印および二重矢印 (C) は各々、導管および PACE4 を発現しない腺房細胞を示す。文献 18, 19) より改変。e, 上皮; d, 導管; m, 間葉; oc, 口腔; oe, 口腔上皮; p, 腺房

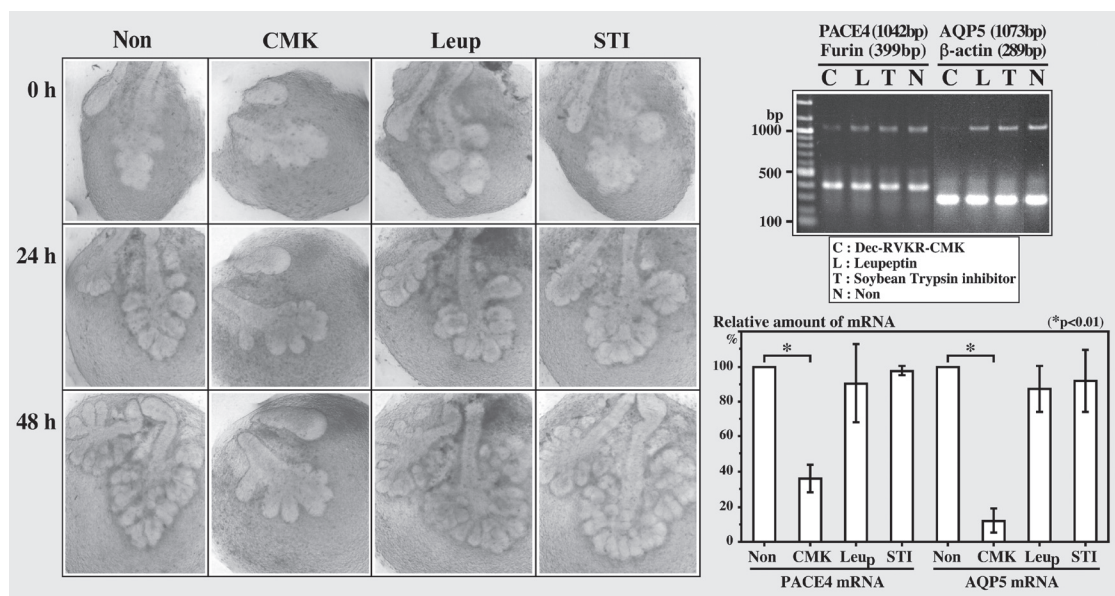


図6 ラット胎仔顎下腺器官培養におよぼすプロテアーゼ阻害剤の影響
胎生 15 日齢ラット胎仔顎下腺原基の器官培養時にプロテアーゼ阻害剤を添加し、分枝形成および遺伝子発現への影響を解析した。SPC ファミリー共通の阻害剤である Dec-RVKR-CMK (CMK) 存在下で顕著な分枝形成の抑制が認められるが、ロイペプチン (Leup) やダイズトリプシンインヒビター (STI) の影響は認められない。また、分枝形成が抑制された場合に AQP5 発現に加えて PACE4 発現も抑制される。文献 20) より改変。

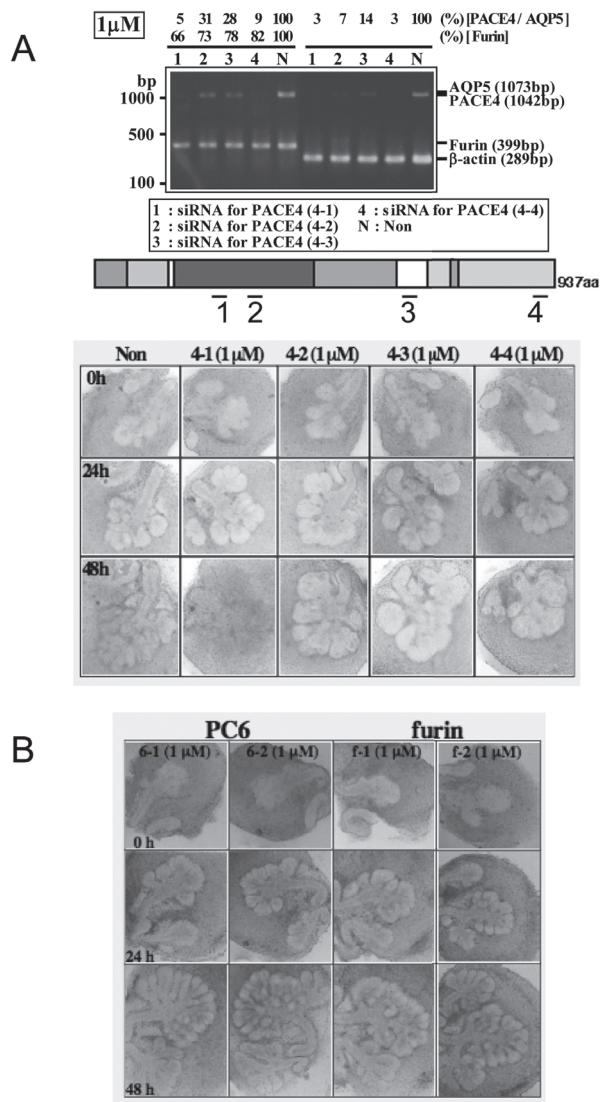


図7 ラット胎仔顎下腺器官培養におよぼす PACE4 遺伝子ノックダウンの影響

胎生15日齢ラット胎仔顎下腺原基の器官培養時にラット PACE4 特異的 siRNA (模式図に示す4カ所) を添加し、分枝形成および遺伝子発現への影響を解析した (A)。PACE4 発現を強力に抑制すると AQP5 発現、分枝形成共に抑制される。一方、PC6 や furin に対する siRNA の抑制効果は認められない (B)。文献20) より改変。

が唾液腺分枝形成において必須であることは、RNAi 実験により明らかになった。図7 A に示す通り、PACE4 の発現レベルを強力に抑制した場合、AQP5 発現もほぼ完全に抑制されるが、分枝形成の抑制も顕著に認められる。しかし、Furin、あるいは、PACE4 と同じく ECM 結合型である PC6 に対する siRNA では分枝形成の抑制効果は認められない (図7 B)。

以上の通り、PACE4 は胎生期の唾液腺発生、分枝形

成において極めて重要な役割を果たし、基本的には唾液腺上皮由来の腺房系、導管系共に強く発現する。しかし、この発現は、生後になると腺房では依然強く発現するが、導管では抑制される (図5 C)¹⁸⁾。更に腺房での発現も、細胞分化・成熟化の進行に伴い、PACE4 を発現しない腺房細胞が認められるようになり、その数は日齢と共に増え、成体では殆ど検出されなくなる (図5 C)¹⁸⁾。PACE4 の発現制御については、プロモーター領域の構造から最も特徴的な制御領域である、神経系等種々の器官形成と密接に関わる basic Helix-Loop-Helix (bHLH) 型転写因子の結合するコンセンサス配列 (CANNTG)、E-box エlement が重要な役割を果たすことが明らかにされている²¹⁻²³⁾。唾液腺発生過程での PACE4 の発現制御においても bHLH 型転写因子の関与が示唆されているが、メカニズムの全容解明は今後の課題である。

9. 唾液腺研究の動向と今後の課題

唾液分泌の低下は口腔乾燥症/ドライマウスの原因となるが、口腔内環境を悪化させ、単に齲蝕を誘発するのみでなく、摂食・嚥下障害や誤嚥性肺炎等の感染症とも関係するため、治療法確立は临床上も極めて重要であるが、従来、人口唾液等対症療法のみであった。こうした中、唾液分泌機能の回復を目指し、水チャネル AQP1 を発現するアデノウイルスを用いた遺伝子治療が試みられてきた²⁴⁻²⁶⁾。また、幹細胞研究の進展に伴い、唾液腺幹細胞を用いた唾液腺再生研究も行われている²⁷⁻²⁹⁾。いずれも動物実験で一定の成果は得られているものの、治療法確立・臨床応用には至っていない。最近になり、前述の遺伝子治療や幹細胞移入療法とは異なる、新たな試みが報告されている。即ち、大きな損傷・障害を受けた唾液腺を再生唾液腺と置き替える器官再生療法の試みである。小川ら^{30,31)} はマウス胎仔唾液腺原基から上皮と間葉を分離し、細胞を一度ばらして再構成して、唾液腺原基を再形成 (著者らは bioengineered と呼んでいる) する。これを、唾液腺を摘出したマウスに移植することで、構造的にも機能的にも正常唾液腺と遜色なく再生できることを報告した。ただ、iPS 細胞のように一度、細胞を初期化するわけではなく、唾液腺原基由来の細胞群は分化の一定の方向付けがされているため、条件を整えば唾液腺は再形成されるが、ゼロから器官再生するための課題は多い。iPS 細胞を用いた研究も行われつつある³²⁾ が、再生医療実現へのハードルは移植の問題も含めて非常に高いのが現状である。

従来から、唾液腺にも幹細胞の存在は提唱されており、特に介在部導管細胞が他の唾液腺細胞の幹細胞であると考えられているが、この仮説は現在も証明されていない。ただ現象として、主導管を結紮し、一定期間後に再開放すると、結紮による局所での炎症反応がトリガーとなり、腺房細胞はアポトーシスにより消失

するが、導管細胞が増殖し、腺房を再生すると報告されている³³⁻³⁵⁾。我々は、マウスの唾液腺主導管結紮により、幹細胞マーカーとして知られる Sca-1 の発現が唾液腺導管細胞で著増することを報告している^{36, 37)}。この唾液腺が本来有する内在性の再生機構の全容を解明することは、シェーグレン症候群や頭頸部癌に対する放射線照射等の結果生じる唾液腺腺房部の障害・萎縮・消失のため引き起こされる口腔乾燥症／ドライマウスへの再生医療を考える上で、非常に有用な知見が得られることが期待される。我々も唾液腺再生の分子機構解明のため、上記“唾液腺再生モデル”を用いて解析中であるが、興味深いことに、前述の通り成体唾液腺では殆ど発現しなくなる PACE4 が、唾液腺再生が誘起されることで、再び著しい発現の誘導が認められ、唾液腺の再生においても PACE4 の関与等が明らかになりつつある。この内在性の唾液腺再生の分子機構の全容を解明すると同時に、この経路を賦活化する薬剤や食品成分等の探索を行うことができれば、新たな治療法確立への道がひらけるのではないかと期待したい。

参考文献

- 1) 口腔生物学各論 唾液腺. 学建書院 (2006)
- 2) Ma T, Song Y, Gillespie A, Carlson EJ, Epstein CJ, and Verkman AS: Defective secretion of saliva in transgenic mice lacking aquaporin-5 water channels. *J Biol Chem* 274, 20071-20074 (1999)
- 3) Murdiastuti K, Purwanti N, Karabasil MR, 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- G1088 (2006)
- 4) Steinfeld S, Cogan E, King LS, Agre P, Kiss R, and Delporte C: Abnormal distribution of aquaporin-5 water channel protein in salivary glands from Sjögren's syndrome patients. *Lab Invest* 81 (2), 143-148 (2001)
- 5) Evans RL, Park K, Turner RJ, Watson GE, Nguyen HV, Dennett MR, Hand AR, Flagella M, Shull GE, and Melvin JE: Severe impairment of salivation in Na⁺/K⁺/2Cl⁻ cotransporter (NKCC1)-deficient mice. *J Biol Chem* 275 (35), 26720-26726 (2000)
- 6) Nauntofte B: Regulation of electrolyte and fluid secretion in salivary acinar cells. *Am J Physiol* 263, G823-G837 (1992)
- 7) Yao C, Wei W, Li X, and Hosoi K: Acute phase protein induction by experimental inflammation in the salivary gland. *J Oral Pathol Med* 34 (6), 364-367 (2005)
- 8) Yao C, Li X, Murdiastuti K, Kosugi-Tanaka C, Akamatsu T, Kanamori N, and Hosoi K: Lipopolysaccharide-induced elevation and secretion of Interleukin-β. in the submandibular gland of male mice. *Immunology* 116 (2), 213-222 (2005)
- 9) Yao C, Purwanti N, Karabasil MR, Azlina A, Javkhlan P, Hasegawa T, Akamatsu T, Hosoi T, Ozawa K, and Hosoi K: Potential down-regulation of salivary gland AQP5 by LPS via cross-coupling of NF-κB and p-c-Jun/c-Fos. *Am J Pathol* 177 (2), 724-734 (2010)
- 10) 人体の正常構造と機能. 日本医事新報社 (2008)
- 11) Li X, Azlina A, Karabasil MR, Purwanti N, Hasegawa T, Yao C, Akamatsu T, and Hosoi K: Degradation of submandibular gland AQP5 by parasympathetic denervation of chorda tympani and its recovery by cevimeline, an M3 muscarinic receptor agonist. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 295 (1), G112-G123 (2008)
- 12) Patel VN, Rebutini IT, and Hoffman MP: Salivary gland branching morphogenesis. *Differentiation* 74, 349-64 (2006)
- 13) Rouille Y, Duguay SJ, Lund K, Furuta M, Gong Q, Lipkind G, Oliva AA Jr, Chan SJ, and Steiner DF: Proteolytic processing mechanisms in the biosynthesis of neuroendocrine peptides: the subtilisin-like proprotein convertases. *Front Neuroendocrinol* 16, 322-361 (1995)
- 14) 松田佳子, 辻明彦: “前駆体蛋白質の活性化とケキシンファミリー, プロセシングプロテアーゼ” 蛋白質核酸酵素臨時増刊号 プロテオリシスー蛋白質分解の分子機構とバイオロジー 42 (14), 共立出版株式会社 (1997) 2355-2361
- 15) 辻明彦: “細胞外で働くプロセシングプロテアーゼ PACE4 – SPC ファミリープロテアーゼ多様性の生理的意義 –” 生化学 75 (4), 305-310 (2003) 305-310
- 16) Scamuffa N, Calvo F, Chrétien M, Seidah NG, and Khatib AM: Proprotein convertases: lessons from knockouts. *FASEB J* 20 (12), 1954-1963 (2006)
- 17) Constam DB and Robertson EJ: SPC4/PACE4 regulates a TGFβ signaling network during axis formation. *Genes Dev* 14, 1146-1155 (2000)
- 18) Akamatsu T, Purwanti N, Karabasil MR, Li X, Yao C, Kanamori N, and Hosoi K: Temporospatially regulated expression of subtilisin-like proprotein convertase PACE4 (SPC4) during development of the rat submandibular gland. *Dev Dyn* 236, 314-320 (2007)
- 19) Akamatsu T, Parvin MN, Murdiastuti K, Kosugi-Tanaka C, Yao C, Miki O, Kanamori N, and Hosoi K: Expression and localization of aquaporins, members of the water channel family, during development of the rat submandibular gland. *Pflügers Arch Eur J Physiol* 446, 641-651 (2003)
- 20) Akamatsu T, Azlina A, Purwanti N, Karabasil MR,

- Hasegawa T, Yao C, and Hosoi K: Inhibition and transcriptional silencing of a subtilisin-like proprotein convertase, PACE4/SPC4, reduces the branching morphogenesis of and AQP5 expression in rat embryonic submandibular gland. *Dev Biol* 325 (2), 434-443 (2009)
- 21) Tsuji A, Yoshida S, Hasegawa S, Bando M, Yoshida I, Koide S, Mori K, and Matsuda Y: Human subtilisin-like proprotein convertase, PACE4 (SPC4) gene expression is highly regulated through E-box elements in HepG2 and GH4C1 cells. *J Biochem* 126 (3), 494-502 (1999)
- 22) Yoshida I, Koide S, Hasegawa SI, Nakagawara A, Tsuji A, and Matsuda Y: Proprotein convertase PACE4 is down-regulated by the basic helix-loop-helix transcription factor hASH-1 and MASH-1. *Biochem J* 360 (Pt 3), 683-689 (2001)
- 23) Koide S, Yoshida I, Tsuji A, and Matsuda Y: The expression of proprotein convertase PACE4 is highly regulated by Hash-2 in placenta: possible role of placenta-specific basic helix-loop-helix transcription factor, human achaete-scute homologue-2. *J Biochem* 134 (3), 433-440 (2003)
- 24) Delporte C, O'Connell BC, He X, Lancaster HE, O'Connell AC, Agre P, and Baum BJ: Increased fluid secretion after adenoviral-mediated transfer of the aquaporin-1 cDNA to irradiated rat salivary glands. *Proc Natl Acad Sci USA* 94 (7), 3268-3273 (1997)
- 25) Shan Z, Li J, Zheng C, Liu X, Fan Z, Zhang C, Goldsmith CM, Wellner RB, Baum BJ, and Wang S: Increased fluid secretion after adenoviral-mediated transfer of the human aquaporin-1 cDNA to irradiated miniature pig parotid glands. *Mol Ther* 11 (3), 444-451 (2005)
- 26) Baum BJ, Zheng C, Cotrim AP, Goldsmith CM, Atkinson JC, Brahim JS, Chiorini JA, Voutetakis A, Leakan RA, Van Waes C, Mitchell JB, Delporte C, Wang S, Kaminsky SM, and Illei GG: Transfer of the AQP1 cDNA for the correction of radiation-induced salivary hypofunction. *Biochim Biophys Acta* 1758 (8), 1071-1077 (2006)
- 27) Lombaert IM, Brunsting JF, Wierenga PK, Faber H, Stokman MA, Kok T, Visser WH, Kampinga HH, de Haan G, and Coppes RP: Rescue of salivary gland function after stem cell transplantation in irradiated glands. *PLoS One* 3 (4), e2063 (2008)
- 28) Feng J, van der Zwaag M, Stokman MA, van Os R, and Coppes RP: Isolation and characterization of human salivary gland cells for stem cell transplantation to reduce radiation-induced hyposalivation. *Radiother Oncol* 92 (3), 466-471 (2009)
- 29) Sumita Y, Liu Y, Khalili S, Maria OM, Xia D, Key S, Cotrim AP, Mezey E, and Tran SD: Bone marrow-derived cells rescue salivary gland function in mice with head and neck irradiation. *Int J Biochem Cell Biol* 43 (1), 80-87 (2011)
- 30) Ogawa M, Oshima M, Imamura A, Sekine Y, Ishida K, Yamashita K, Nakajima K, Hirayama M, Tachikawa T, and Tsuji T: Functional salivary gland regeneration by transplantation of a bioengineered organ germ. *Nat Commun* 4, 2498 (2013)
- 31) 小川美帆, 辻孝: 次世代再生医療としての唾液腺の器官再生. *Jap J Clin Immunol* 38 (2), 93-100 (2015)
- 32) Ono H, Obana A, Usami Y, Sakai M, Nohara K, Egusa H, and Sakai T: Regenerating Salivary Glands in the Microenvironment of Induced Pluripotent Stem Cells. *Biomed Res Int* 2015, 293570 (2015)
- 33) Walker NI and Gobé GC: Cell death and cell proliferation during atrophy of the rat parotid gland induced by duct obstruction. *J Pathol* 153 (4), 333-344 (1987)
- 34) Takahashi S, Nakamura S, Suzuki R, Islam N, Domon T, Yamamoto T, and Wakita M: Apoptosis and mitosis of parenchymal cells in the duct-ligated rat submandibular gland. *Tissue Cell* 32 (6), 457-463 (2000)
- 35) Takahashi S, Shinzato K, Nakamura S, Domon T, Yamamoto T, and Wakita M: Cell death and cell proliferation in the regeneration of atrophied rat submandibular glands after duct ligation. *J Oral Pathol Med* 33 (1), 23-29 (2004)
- 36) Purwanti N, Tsuji D, Azlina A, Karabasil MR, Javkhlan P, Hasegawa T, Yao C, Akamatsu T, Itoh K, and Hosoi K: Induction of Sca-1 in the duct cells of the mouse submandibular gland by obstruction of the main excretory duct. *J Oral Pathol Med* 40 (8), 651-658 (2011)
- 37) Purwanti N, Karabasil MR, Matsuo S, Chen G, Javkhlan P, Azlina A, Hasegawa T, Yao C, Akamatsu T, and Hosoi K: Induction of Sca-1 via activation of STAT3 system in the duct cells of the mouse submandibular gland by ligation of the main excretory duct. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 301 (5), G814-G824 (2011)
- 38) Amerongen AV and Veerman EC: Saliva--the defender of the oral cavity. *Oral Dis* 8 (1), 12-22 (2002)
- 39) 新予防歯科学第4版. 医歯薬出版株式会社 (2011)
- 40) Hoffman MP, Kibbey MC, Letterio JJ, and Kleinman HK: Role of laminin-1 and TGF- β 3 in acinar differentiation of a human submandibular gland cell line (HSG). *J Cell Sci* 109 (Pt 8), 2013-2021 (1996)
- 41) Heikinheimo KA, Laine MA, Ritvos OV, Voutilainen RJ, Hogan BL, and Leivo IV: Bone morphogenetic protein-6 is a marker of serous acinar cell differentiation in normal and neoplastic human salivary gland. *Cancer Res* 59 (22), 5815-5821 (1999) Erratum in: *Cancer Res* 60 (13), 3668 (2000)

- 42) Jaskoll T, Zhou YM, Chai Y, Makarenkova HP, Collinson JM, West JD, Hajihosseini MK, Lee J, and Melnick M: Embryonic submandibular gland morphogenesis: stage-specific protein localization of FGFs, BMPs, Pax6 and Pax9 in normal mice and abnormal SMG phenotypes in FgfR2-IIIc(+/-Delta), BMP7(-/-) and Pax6(-/-) mice. *Cells Tissues Organs* 170 (2-3), 83-98 (2002)
- 43) Ball EM and Risbridger GP: Activins as regulators of branching morphogenesis. *Dev Biol* 238(1), 1-12 (2001)
- 44) Akamatsu T: "Chapter 729 - Proprotein convertase PACE4" In: *Handbook of Proteolytic Enzymes*, third edition edited by Rawlings ND and Salvesen G. Elsevier Ltd (Oxford) (2013) pp3299-3305
- 45) Seidah NG: "Chapter 730 - Proprotein convertase 5" In: *Handbook of Proteolytic Enzymes*, third edition edited by Rawlings ND and Salvesen G. Elsevier Ltd (Oxford) (2013) pp3305-3310
- 46) Declercq J and Creemers JWH: "Chapter 725 - Furin" In: *Handbook of Proteolytic Enzymes*, third edition edited by Rawlings ND and Salvesen G. Elsevier Ltd (Oxford) (2013) pp3281-3285
- 47) Seidah NG: "Chapter 731 - Proprotein convertase 7" In: *Handbook of Proteolytic Enzymes*, third edition edited by Rawlings ND and Salvesen G. Elsevier Ltd (Oxford) (2013) pp3310-3314
- 48) Seidah NG: "Chapter 727 - Proprotein convertase 2" In: *Handbook of Proteolytic Enzymes*, third edition edited by Rawlings ND and Salvesen G. Elsevier Ltd (Oxford) (2013) pp3290-3295
- 49) Seidah NG: "Chapter 726 - Proprotein convertase 1/3" In: *Handbook of Proteolytic Enzymes*, third edition edited by Rawlings ND and Salvesen G. Elsevier Ltd (Oxford) (2013) pp3286-3290
- 50) Seidah NG: "Chapter 728 - Proprotein convertase 4" In: *Handbook of Proteolytic Enzymes*, third edition edited by Rawlings ND and Salvesen G. Elsevier Ltd (Oxford) (2013) pp3295-3299