

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：30110

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09882

研究課題名（和文）In vivo機能解析による唾液腺の代償性機能亢進機構の解明と分泌亢進誘導

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of compensatory hyperfunction of salivary glands and induction of enhancement of secretion using in vivo functional analysis.

研究代表者

根津 顕弘（Nezu, Akihiro）

北海道医療大学・歯学部・准教授

研究者番号：00305913

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：唾液腺は片側が機能不全に陥ると残った唾液腺が代償性に肥大し、低下した唾液分泌を補っている。我々は生きた動物の顎下腺のCa²⁺応答と唾液分泌の同時測定により、代償性肥大を起こすシグナルが残存顎下腺を機能亢進腺に誘導することを明らかにした。また顎下腺組織の網羅的遺伝子解析により、機能亢進腺誘導に関わる6つのマーカー遺伝子を同定した。さらにこれらマーカー変動を定量解析することで、片側障害による機能亢進の誘導シグナルとして副交感神経系の伝達物質が関与することを明らかにした。細胞増殖因子陽性細胞数の計測により、機能亢進腺では導管細胞から腺房細胞への分化や腺房細胞の増殖が起こっていることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本課題では、唾液腺のCa²⁺応答と唾液分泌を同時に測定可能なin vivo機能解析法を用いて、唾液腺の代償性肥大は単なる腺肥大ではなく分泌刺激に対する感受性が亢進した機能亢進腺へ誘導することを明らかにした。また機能亢進腺の網羅的遺伝子変動解析により、機能亢進腺で変化するマーカー遺伝子を同定し、それらを用いて副交感神経系伝達物質が誘導シグナルとして働くことを示した。さらにマーカー遺伝子変動や増殖因子の陽性細胞数計測により、このシグナルは導管から腺房へ分化と細胞増殖に関与する可能性が示された。得られた知見は、生体を持つ自己回復能の誘導による全く新しいドライマウス治療法への応用が期待できる。

研究成果の概要（英文）：When one side of the salivary gland is dysfunctional, the remaining gland compensates for the low salivary secretion by compensatory hypertrophy. By simultaneously monitoring the Ca²⁺ response and salivary secretion of the submandibular gland in living animals, we have shown that signals causing compensatory hypertrophy induce the remaining submandibular gland to become a hyperfunctioning gland. Comprehensive gene analysis of submandibular gland tissue identified 6 marker genes associated with hyperfunctioning glands. Furthermore, the quantitative analysis of these marker genes changes revealed the involvement of parasympathetic nervous system transmitters as signals for induction of this hyperfunction due to the unilateral submandibular glands dysfunction. Measurement of the number of cell growth factor-positive cells suggested that differentiation from ductal cells to acinar cells and proliferation of acinar cells were occurring in the hyperfunctioning glands.

研究分野：歯科薬理学

キーワード：唾液分泌 代償性肥大 機能亢進 Ca²⁺応答 in vivo機能解析

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ドライマウスは加齢、ストレス、薬物の副作用、糖尿病、頭頸部がんの放射線治療、難治性の自己免疫疾患などの様々な要因によって発生し、口腔環境の悪化によるう蝕、歯周病、発語不良および嚥下困難を誘発することで生活の質(QOL)を著しく低下させる。ドライマウスの潜在患者数は日本国内で約 3000 万人といわれ、これほど多数の患者がいるにもかかわらず現在の治療法は強制的に唾液を分泌させる薬物や人口唾液による一時的な処置に限られている。

ドライマウス治療はどのような方法が良いのか？我々は、唾液が出やすくなる唾液腺を人為的に作ることがその答えになると考えた。従来の治療薬では、薬物の作用する間しか分泌を期待することはできないが、唾液が出やすくなる唾液腺ができれば根本的な治療が可能になる。

唾液腺の代償性肥大は唾液が出やすくなる唾液腺の大きなヒントとなる。唾液腺は、耳下腺、顎下腺および舌下腺が左右一対存在し、これらは片側の分泌機能に障害が起きると残った唾液腺が肥大することが古くから知られている。この生体に備わった一種の自己回復力を制御できれば、唾液が出やすくなる唾液腺を人為的に誘導する新たなドライマウス治療法への応用が期待される。

生きた動物の唾液腺全体の Ca^{2+} 応答を可視化する *in vivo* Ca^{2+} イメージング法と微小圧力センサーによる唾液分泌のリアルタイム測定による *in vivo* 機能解析法の結果から、反対側の顎下腺が低濃度のアセチルコリン(ACh)刺激に対して Ca^{2+} 応答と分泌機能が約 2 倍高い反応性を示すことを発見した(図 1)。この結果は、唾液腺の肥大や腺房細胞数の増加とは異なるしくみが存在することを示している。この唾液腺の機能亢進を人為的に誘導するために必要な分子機構を遺伝子発現変化と *in vivo* 機能解析により明らかにする。

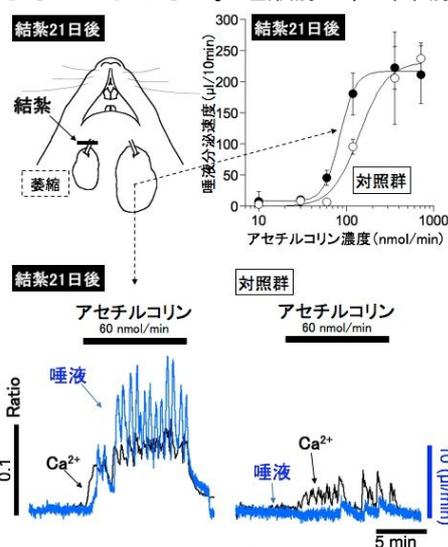


図1) 機能亢進腺の発見

2. 研究の目的

唾液腺は片側が機能不全に陥ると残った唾液腺が代償性に肥大し、低下した唾液分泌を補っている。我々は生きた動物の唾液腺の Ca^{2+} 応答と唾液分泌を同時測定する *in vivo* 機能解析法により、代償性肥大を起こすシグナルが残った唾液腺を機能亢進腺に誘導することを明らかにした。本研究では、片側唾液腺障害によって起こる唾液腺の代償性機能亢進はどのようなシグナル伝達により誘導されるのか？、腺肥大や機能亢進を起こすしくみは何か？を明らかにすることを目的とする。本目的を達成するため、1) 機能亢進腺のマーカー遺伝子を利用した遺伝子発現量およびその局在解析と、2) 機能亢進腺における *intravital* イメージング (Ca^{2+} 応答と血流動態) および唾液分泌のリアルタイム測定を併用した *in vivo* 機能解析法を組み合わせ、機能亢進を誘導する神経伝達物質や内因性シグナル分子を解析する。また網羅的遺伝子解析により得られた機能亢進腺で変化する遺伝子を調べ、そのしくみを利用した唾液が出やすくなる唾液腺の誘導を試みる。

3. 研究の方法

1) 顎下腺の Ca^{2+} 応答、血流動態および唾液分泌の *in vivo* 機能解析

- (1) 蛍光 Ca^{2+} バイオセンサー導入： Ca^{2+} イメージングは YC-Nano50 発現ウイルスベクターをラット顎下腺開口部から逆行性に注入し、36 時間後に実験に用いた(Nezu et al., 2015)。
- (2) *In vivo* Ca^{2+} イメージングによる顎下腺の Ca^{2+} 応答のリアルタイム測定： YC-Nano50 の発現した顎下腺における唾液分泌刺激による Ca^{2+} 応答を、3CCD カメラを装着したマルチズーム蛍光顕微鏡(NIKON AZ100)を用いてイメージングシステム (AQUACOSMOS/ASHURA) で測定した。
- (3) 血流イメージングによる唾液腺血流のリアルタイム測定： 二次元レーザースペックル血流計(OMEGAZONE)を用いて、ACh 刺激による唾液腺の血流量変化を測定した(Akter et al., 2023)。
- (4) 唾液分泌測定： (顎下腺唾液測定) 顎下腺開口部に挿入したカニューレに微小圧力センサーを挿入し、刺激により生じた唾液分泌による圧力変化を測定し、唾液分泌速度をリアルタイムでモニターした(Nezu et al., 2019)。(全唾液測定) 事前に重量を測定した綿球を口腔内に挿入し、刺激 10 分ごとに分泌された唾液を染み込ませ、その重量を測定した(Nezu et al., 2015)。
- (5) 薬物投与： 唾液分泌刺激は、大腿静脈に挿入したカニューレにより ACh を持続的に注入することで行った。また受容体拮抗薬や酵素阻害剤は腹腔内、皮下あるいは静脈内投与により行った。すべての実験は全身麻酔下にて実施し、実験終了後に過剰量の麻酔薬投与により安楽死させた。

2) 片側顎下腺導管結紮による機能亢進腺の誘導とその Ca²⁺応答および唾液分泌機能の解析
 ラットを麻酔し、片側顎下腺の導管を絹糸で結紮し、3、7 および 21 日後に反対側の顎下腺の機能解析を行った。対照群として偽手術を行い、同じ期間飼育したものを使用した。ACh の持続投与による Ca²⁺応答と唾液分泌を同時に測定し、対照群と反応性を比較した。

3) 代償性肥大における顎下腺の遺伝子発現量の網羅的解析

(1) 代償性肥大顎下腺の遺伝子発現の網羅的解析

導管結紮 7 日および 21 日後にラットを過剰量の麻酔薬投与により安楽死させた後、反対側顎下腺を摘出し腺重量を測定した。摘出した顎下腺の一部から total RNA を抽出した。調製した RNA サンプルを使って次世代シーケンサー法 (バルク RNA-Seq: アプロサイエンス社) による網羅的解析により機能亢進腺で変化する遺伝子発現変化の定量的発現プロファイリングを実施した。

(2) 代償性肥大によって変化する遺伝子の定量的解析

網羅的解析によって 2 倍以上発現量に変化が見られた遺伝子を選定し、その発現量を conventional RT-PCR 法あるいはリアルタイム PCR (qRT-PCR) 法により定量的に解析した。サンプルには導管結紮 3、7 および 21 日後の反対側顎下腺から抽出した total RNA から cDNA を合成し実験に用いた。

(3) 顎下腺の代償性肥大の誘導シグナルの解析

片側顎下腺の導管結紮手術後、副交感神経遮断薬や神経節遮断薬などの各種遮断薬を投与した。薬物投与群および非投与群における反対側顎下腺の遺伝子発現量変化を qRT-PCR で解析した。

4) 片側導管結紮により誘導される機能亢進腺の誘導に関わる分子の発現量および局在解析

(1) 機能亢進腺における細胞増殖活性の検出

片側導管結紮後の反対側顎下腺と耳下腺における細胞増殖活性の検出のために抗 PCNA 抗体を用いた免疫染色を行い、腺房細胞と導管細胞の陽性率を算出した。

4. 研究成果

1) 片側導管結紮で誘導される顎下腺の代償性肥大

片側顎下腺導管を結紮後、3、7 および 21 日の反対側の顎下腺の重量を測定した。偽手術群と比べて 3 日から反対側の顎下腺重量の増加傾向が認められ、7 日後に約 17%、21 日で約 10% の有意な腺重量の増加が認められた (図 2)。

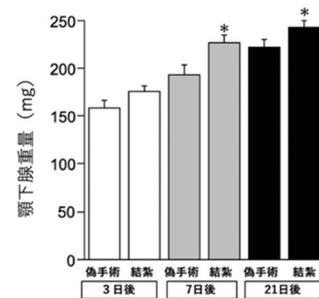


図 2) 片側顎下腺障害による反対側顎下腺の重量変化量
 片側顎下腺導管結紮 (3、7 および 21 日) 後の反対側顎下腺重量。結紮 7 および 21 日後の反対側重量は偽手術のそれよりも有意に増加した (*p < 0.05 vs 偽手術)。

2) 代償性肥大腺における唾液分泌能の解析

片側顎下腺導管を結紮 7 および 21 日後の代償性肥大した顎下腺からの唾液分泌能を調べた。異なる濃度の ACh (10~720 nmol/min) を持続的な静脈内投与すると、ACh 濃度に依存した顎下腺からの唾液分泌速度の上昇が見られた。高濃度 ACh (360~720 nmol/min) による最大の分泌速度は 7 日あるいは 21 日後の偽手術群と代償性肥大腺群において、いずれも約 250 (μl/10 min) となり両群間に差は認められなかった (図 3A および B)。また ACh に対する反応性を比較したところ、21 日後の代償性肥大腺では ACh による唾液分泌の 50% 有効量 (ED₅₀) は代償性肥大腺群と偽手術群でそれぞれ 80 および 140 (nmol/min) となり、反対側顎下腺では ACh 刺激による感受性が約 1.5 倍亢進していることが明らかとなった (図 3B)。一方、7 日後では両群間で分泌速度に違いは認められなかった。

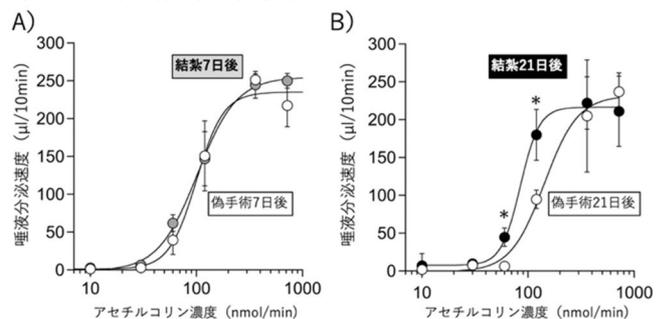


図 3) 代償性肥大顎下腺におけるアセチルコリンによる唾液分泌量変化
 A および B) 偽手術および導管結紮 7 日および 21 日後の顎下腺における異なるアセチルコリン濃度の静脈内持続投与による唾液分泌速度を比較した。21 日後の代償性肥大顎下腺において、ACh に対する感受性の亢進が認められた (*p < 0.05 vs 偽手術)。

3) 機能亢進顎下腺における遺伝子変化の解析

片側導管結紮により反対側顎下腺でどのような遺伝子が増加するのかを調べるため、次世代シーケンサーを用いた顎下腺組織のバルク RNA-Seq による網羅的遺伝子発現解析を行った。その結果、検出された 9852 遺伝子のうち結紮 7 および 21 日後で 2 倍以上変化する 57 遺伝子が認められた (表

表 1) 導管結紮による機能亢進腺における遺伝子変動
 次世代シーケンサーを用いた顎下腺組織におけるバルク RNA-Seq による網羅的遺伝子解析は、対照群と機能亢進群 (結紮 7 日と 21 日後) で行った。各群の発現量を比較し、2 倍以上変化した遺伝子数を示す。

	変動遺伝子数 (57/9852 遺伝子)		
	結紮 7 日 / 対照群	結紮 21 日 / 対照群	結紮 21 日 / 結紮 7 日
2 倍以上増加 /	30	21	7
2 倍以上減少 \	21	20	18

1) 発現変動する遺伝子数は7日後が51と最も多く、7日から21日の間では増加する遺伝子数は少なかった。

続いて、このパルク RNA-Seq で得られた結果を定量的に解析した。目的とする遺伝子に対する PCR primer を作成し、まず conventional RT-PCR を用いて作成 primer の妥当性と遺伝子発現量の半定量的解析を実施した。その結果、26 個の遺伝子が候補して選択され、これらの発現量を qRT-PCR により定量的に解析した。片側導管結紮した反対側顎下腺において有意に増加する遺伝子として AMY1A、GADD45G および IRF7 が、有意に減少する遺伝子として EGF、AQP5 および DBP の合計 6 遺伝子が同定された (図 4)。このうち、AMY1A、EGF、GADD45G および IRF7 は導管結紮後 7 日で変化することから、機能亢進誘導の早期マーカーとして有用であると考えられた。また GADD45G は細胞増殖の抑制に関わる遺伝子であることから、7 日以降は顎下腺を構成する細胞の増殖が抑えられている可能性が考えられる。

さらに、これらの遺伝子の誘導初期での変動を確認するため、3 日後の反対側顎下腺で調べたところ、AMY1A の上昇と EGF の低下が認められ、GADD45G や IRF7 は変動しなかった (図 4)。AMY1A は腺房細胞マーカー、EGF は導管細胞マーカーとして知られ、この結果は片側顎下腺の障害が比較的早い段階で残存した顎下腺の導管細胞の減少と腺房細胞の増加を起している可能性を示している。

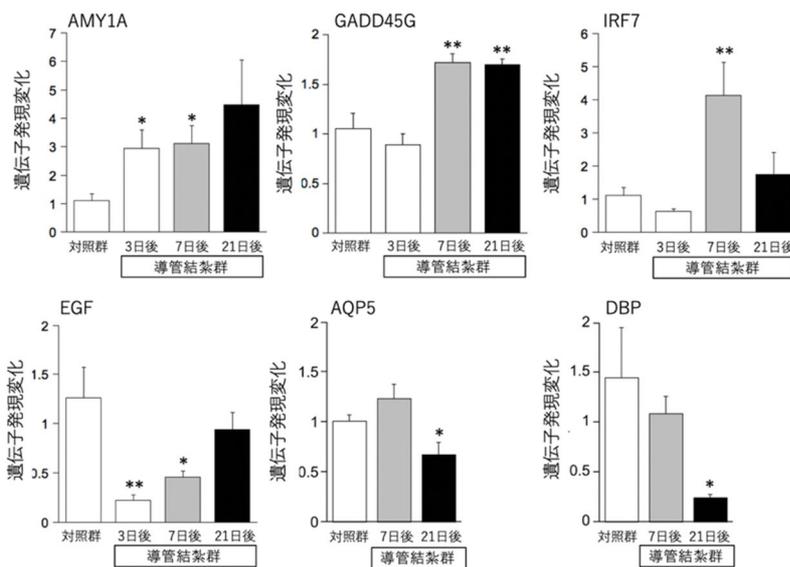


図 4) 機能亢進腺における遺伝子発現の定量解析
検出された57遺伝子のうちconventional RT-PCRの結果をもとに候補となった26遺伝子をqRT-PCR法による定量解析を行った。相対的mRNA発現はGAPDHに対して正規化し発現量を算出した。各サンプルは4~5匹のラットから得た。(*p < 0.05 vs 対照群, **p < 0.01 vs 対照群)。

4) 腺重量とマーカー遺伝子変動を用いた機能亢進腺誘導シグナルの解析

機能亢進腺への誘導シグナルを調べるため、導管結紮 7 日後の顎下腺重量とマーカー遺伝子 (AMY1A、EGF、GADD45G および IRF7) の変動に対する受容体拮抗薬の効果を検討した。副交感神経遮断薬 (アトロピン、10 mg/kg、1 日 1 回腹腔内投与) は、導管結紮によって誘導される反対側顎下腺の重量増加を抑制する傾向が認められた (図 5)。一方、偽手術による顎下腺重量には影響しなかった。

また遺伝子発現に対するアトロピンは、AMY1A、EGF、GADD45G および IRF7 のうち、GADD45G の発現上昇を完全に抑制した (図 6)。顎下腺細胞のムスカリン受容体の抑制により、細胞増殖の抑制に関わる GADD45G が上昇しないことから、機能亢進腺の誘導シグナルに、副交感神経伝達物質である ACh が一部関与していることが明らかとなった。またこの結果は、ACh 以外の生体内伝達物質が関与する可能性を示唆している。

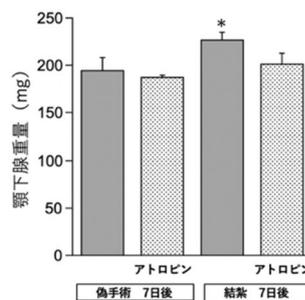


図 5) 片側顎下腺障害による顎下腺重量に対する副交感神経遮断薬の効果
導管結紮 (7) 後の反対側顎下腺重量増加は、アトロピン (10 mg/kg、腹腔内投与) により抑制傾向が認められた。(*p < 0.05 vs 偽手術)

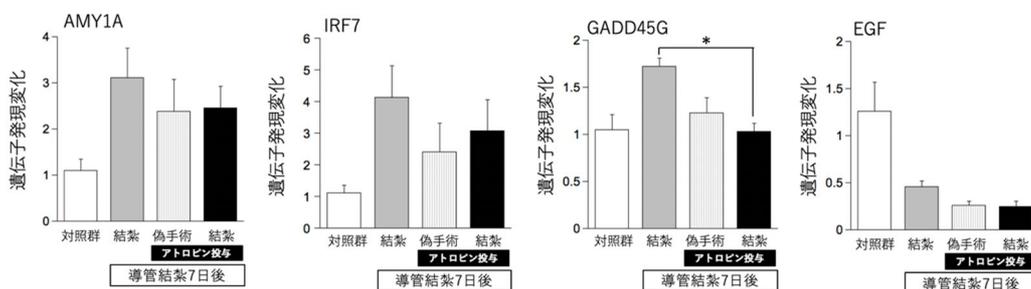


図 6) 導管結紮による機能亢進腺誘導に対する副交感神経遮断薬 (アトロピン) の効果
結紮 7 日後で変動するマーカー遺伝子 (AMY1A、IRF7、GADD45G、EGF) を用いて、マーカー遺伝子変動に対するアトロピン (10 mg/kg、皮下注、1 日 1 回) の効果を qRT-PCR により定量解析した。各サンプルは 4~5 匹のラットから得た。(*p < 0.05)

5) 片側顎下腺導管結紮による腺房細胞と導管細胞における細胞増殖因子の変動

機能亢進誘導の際の唾液腺での細胞増殖活性を調べるため、結紮後3日の反対側顎下腺における細胞増殖活性マーカー(PCNA)陽性細胞数を観察した(図7)。3日の顎下腺の腺房細胞でPCNA陽性細胞の増加が認められたが、導管細胞では陽性細胞数は変化しなかった。また同様の傾向が耳下腺でも観察された。この結果は、片側顎下腺導管の結紮により比較的早期から残った全ての唾液腺に影響を与えている可能性が示された。

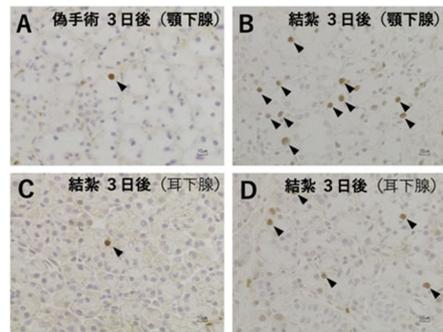


図7) 片側導管結紮が残存唾液腺の腺房細胞と導管細胞の増殖活性に及ぼす影響。顎下腺(AおよびB)および耳下腺(CおよびD)において、すべてのグループで偽手術3日および結紮3日で細胞増殖活性マーカー(PCNA)の陽性細胞(矢頭)が検出された。PCNA陽性細胞数は結紮後の残存腺(B:顎下腺、D:耳下腺)で増加が認められた。

6) 機能亢進腺における唾液分泌に対する腺血流の影響

唾液分泌が亢進するためには、唾液腺構成細胞(特に腺房細胞)数の増加や、分泌関連分子(受容体、イオンチャネルあるいは共輸送体)の増加といった直接的な要因

だけでなく、唾液腺の血流が上昇することによる水供給の増大などの間接的な要因も考えられる。我々は、水チャネル(AQP5)の発現量が異なる3系統のラットを用いて、AChによる唾液分泌に対する唾液腺血流の影響を検討した(Akter et al., 2023)。

AQP5低発現SDラットとWistar/STラットでは、AQP5発現量が通常SDラットより極めて低い。興味深いことにWistar/STラットはAQP5低発現SDラットよりも低濃度のAChによる唾液分泌が約3倍感受性が高いことが明らかとなった。これらのラットの腺房細胞のCa²⁺応答性や分泌関連分子の遺伝子発現量に違いが無かったことから、腺房細胞の機能とは異なる因子がWistar/STラットの低濃度AChに対する感受性亢進に関与する可能性が示された。

そこでAQP5低発現SDラットとWistar/STラットにおけるAChによる顎下腺の血流変動を調べたところ、AQP5低発現SDラットではACh刺激による血流変動がWistar/STラットより有意に低値で維持されていた。またAQP5低発現SDラットではアンジオテンシンに関わる分子の発現がWistar/STラットよりも有意に高いことが明らかとなった。これらの結果は、腺血流が刺激による唾液分泌制御に重要な役割を果たすことを示している(Akter MT, Nezu A, et al 2023)。

この結果をもとに、機能亢進腺におけるAChによる血流変動を調べたところ、安静時の血流が高い傾向を示したが、AChに対する血流の反応性に偽手術群との違いは認められなかった。またアンジオテンシン(AT₁)受容体(AGTR1)遺伝子の発現量にも違いは認められなかった。

(まとめ)

本研究では、機能亢進誘導のしくみとその分子基盤を明らかにするため、*in vivo* Ca²⁺イメージング、唾液分泌および血流動態の測定による*in vivo*機能解析法と次世代シーケンサーを用いたバルクRNA-Seqによる網羅的遺伝子解析により検討した。

バルクRNA-SeqとqRT-PCRによる定量解析により、機能亢進腺で変化する6つの遺伝子(AQP5、AMY1A、EGF、DBP、GADD45GおよびIRF7)が同定された。AMY1AとAQP5は腺房細胞マーカー、EGFは導管細胞マーカーとして知られる遺伝子である。またGADD45Gは細胞増殖抑制因子として知られ、その発現により機能亢進誘導7日以降で細胞増殖が抑制へと調節されていると推察される。DBPは時計遺伝子として知られるが、この遺伝子発現は時間経過とともに低下し、機能亢進が起こる21日後で有意に減少した。機能亢進誘導と時計遺伝子との関連は現在のところ不明である。本研究において機能亢進腺で2倍以上変化する57遺伝子から、候補となる26遺伝子を定量的に解析し、最終的に6つの遺伝子を同定できた。一方で発現変動量が2倍以下の遺伝子でも機能亢進誘導に関わる可能性があることから、今後の解析で機能亢進腺誘導に関わる新たな遺伝子の発見も期待される。

本研究で得られた6遺伝子をマーカーとして、機能亢進シグナルを遺伝子発現や組織学的解析を行ったところ、結紮後わずか3日でAMY1Aの上昇とEGFの減少が認められた。この結果は、片側障害は早期に残った唾液腺にシグナルを伝達させ機能亢進を誘導している可能性を示している。また増殖因子の陽性細胞数が顎下腺だけでなく耳下腺でも増加していることから、残存唾液腺では導管から腺房への変化と腺房細胞の増殖が起こっていることが明らかとなった。

またアトロピン投与によりGADD45Gの発現抑制が観察されたことから、誘導シグナルとして少なくとも副交感神経伝達物質のAChの関与が明らかとなった。一方で、3遺伝子(AMY1A、EGFおよびIRF7)の発現量変化に影響しなかったことから、自律神経終末からの他の伝達物質(ノルアドレナリン、VIPおよびサブスタンスPなど)や血漿中の伝達物質(アドレナリン、セロトニン、エンドセリン、トロンボキサンA₂およびアンジオテンシンなど)が関与する可能性を示唆している。今後、神経節遮断薬や各種受容体遮断薬を用いた薬理的解析により、ACh以外の伝達物質を同定する予定である。これらが同定できれば、その受容体作動薬を用いることで唾液の出やすい唾液腺へ誘導する新しいドライマウス治療法への応用が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 AKTER MST Tahmina, NEZU Akihiro, AKAMATSU Tetsuya, TANIMURA Akihiko	4. 巻 44
2. 論文標題 Role of aquaporin 5 and glandular blood flow in the acetylcholine-induced secretion of saliva in rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomedical Research	6. 最初と最後の頁 51 ~ 63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.44.51	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Minowa Erika, Hayashi Yoshinobu, Goh Kenji, Ishida Narumi, Kurashige Yoshihito, Nezu Akihiro, Saitoh Masato, Tanimura Akihiko	4. 巻 58
2. 論文標題 Enhancement of receptor mediated calcium responses by phenytoin through the suppression of calcium excretion in human gingival fibroblasts	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Periodontal Research	6. 最初と最後の頁 274 ~ 282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jre.13089	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Jahan Azmeree, Akter MST Tahmina, Takemoto Kiwamu, Oura Tai, Shitara Akiko, Semba Shingo, Nezu Akihiro, Suto Satoshi, Nagai Takeharu, Tanimura Akihiko	4. 巻 108
2. 論文標題 Insertion of circularly permuted cyan fluorescent protein into the ligand-binding domain of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor for enhanced FRET upon binding of fluorescent ligand	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Calcium	6. 最初と最後の頁 102668 ~ 102668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ceca.2022.102668	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 MST. Tahmina Akter, Akihiro Nezu Akihiko Tanimura.	4. 巻 41
2. 論文標題 Recent findings on the therapeutic effect of pilocarpine on dry mouth.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 北海道医療大学歯学会雑誌	6. 最初と最後の頁 27-28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Shigeru, Nezu Akihiro, Tanimura Akihiko, Nakamichi Yoshiyuki, Yamamoto Tsuneyuki	4. 巻 64
2. 論文標題 Responses of salivary glands to intake of soft diet	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 210 ~ 216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2022.03.006	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 ISHIDA Narumi, MURATA Kaori, MORITA Takao, SEMBA Shingo, NEZU Akihiro, TANIMURA Akihiko	4. 巻 42
2. 論文標題 Spontaneous calcium responses of SF2 rat dental epithelial cells stably expressing the calcium sensor G-GECO	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedical Research	6. 最初と最後の頁 193 ~ 201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.42.193	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Shigeru, Nezu Akihiro, Tanimura Akihiko, Nakamichi Yoshiyuki, Yamamoto Tsuneyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Responses of salivary glands to intake of soft diet	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2022.03.006	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 根津顕弘, 谷村明彦.	4. 巻 39
2. 論文標題 「どのくらいの細胞内Ca ²⁺ 濃度上昇で唾液分泌は起こるのか？」	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 北海道医療大学歯学雑誌	6. 最初と最後の頁 43-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計19件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 根津顕弘、MST Tahmina Akter、谷村明彦
2. 発表標題 AQP5レベルの異なるラット系統を用いた唾液分泌機構の薬理的解析
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 2.Rezon Yanuar, Shingo Semba, Akihiro Nezu, Takao Morita and Akihiko Tanimura.
2. 発表標題 Carbachol and Pilocarpine activate ERK signaling via distinct mechanism.
3. 学会等名 第66回日本唾液腺学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 根津顕弘、森田貴雄、石井久淑、谷村明彦
2. 発表標題 アセチルコリン刺激による顎下腺全体で起こるCa ²⁺ オシレーションと血流振動の制御メカニズム
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tahmina Akter, Akihiro Nezu, Akihiko Tanimura.
2. 発表標題 Role of blood flow changes on acetylcholine-induced salivary secretion in rat strains with different level of aquaporin 5.
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 島谷真梨, 根津顕弘, 谷村明彦
2. 発表標題 骨の透明化技術とイメージングによる扁平上皮癌細胞の骨破壊と骨形成抑制の解析.
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Rezon Yanuar, Shingo Semba, Akihiro Nezu, Akihiko Tanimura.
2. 発表標題 Muscarinic receptor agonists activate ERK signaling via distinct mechanism in salivary cells.
3. 学会等名 第35回薬物作用談話会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tahmina Akter, Akihiro Nezu, Akihiko Tanimura.
2. 発表標題 Elucidation of salivary secretion mechanism and development of novel treatments for dry mouth using different AQP5 expression rat strains.
3. 学会等名 第34回北海道薬物作用談話会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tahmina Akter, Akihiro Nezu, Akihiko Tanimura.
2. 発表標題 Acetylcholine-induced blood flow changes play important role for salivary secretion in different AQP5 expression rat strains.
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 根津顕弘、森田貴雄、石井久淑、谷村明彦.
2. 発表標題 アセチルコリン刺激によって生じる顎下腺のCa ²⁺ と血流オシレーションとその調節機構.
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 島谷真梨, 根津顕弘, 谷村明彦.
2. 発表標題 透明化技術を用いた扁平上皮癌細胞による骨破壊と骨形成抑制のイメージング解析.
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tahmina Akter, Akihiro Nezu, Akihiko Tanimura
2. 発表標題 Role of blood flow changes on acetylcholine-induced salivary secretion in rat strains differentially expressing AQP5
3. 学会等名 第65回日本唾液腺学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 根津顕弘, 森田貴雄, 石井久淑, 谷村明彦
2. 発表標題 アセチルコリン刺激により生じる顎下腺のCa ²⁺ オシレーションと血流振動の調節機構
3. 学会等名 第65回日本唾液腺学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 根津顕弘、森田貴雄、石井久淑、永井健治、谷村明彦
2. 発表標題 ラット顎下腺におけるアセチルコリンによる組織全体の同期するCa ²⁺ オシレーションと血流変動の関係
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 根津顕弘、高橋 茂、森田貴雄、谷村明彦
2. 発表標題 Intravital Ca ²⁺ imagingと遺伝子解析による唾液腺における代償性機能亢進の分子機構の解明
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tahmina Akter, Akihiro Nezu, Akihiko Tanimura
2. 発表標題 Comparison of acetylcholine-induced salivary secretion in different AQP5 expression rat strains
3. 学会等名 北海道医療大学歯学会第39回学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 根津顕弘、高橋 茂、森田貴雄、谷村明彦.
2. 発表標題 Intravital imagingと遺伝子解析による唾液腺における代償性機能亢進の分子機構の解明.
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 郷賢治, 根津顕弘, 照光真, 谷村明彦.
2. 発表標題 ラットグリア細胞腫瘍由来C6細胞のATP刺激による細胞体と突起部のカルシウム応答の特性.
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Azmerree Jahan, Akihiro Nezu, Akihiko Tanimura.
2. 発表標題 Development of fluorescent biosensors using competitive FRET analyses.
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tahmina Akter, Akihiro Nezu, Akihiko Tanimura.
2. 発表標題 Analysis of acetylcholine-induced salivary secretion in different AQP5 expression rat strains.
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	森田 貴雄 (Morita Takao) (20326549)	日本歯科大学・新潟生命歯学部・教授 (32667)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	細矢 明宏 (Hosoya Akihiro) (70350824)	北海道医療大学・歯学部・教授 (30110)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関