

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：30110

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462820

研究課題名(和文) 唾液腺における開口分泌とCa<sup>2+</sup>、cAMP及びSNARE動態のリアルタイム解析研究課題名(英文) Real-time analyses of exocytosis and Ca<sup>2+</sup> and cAMP responses

研究代表者

森田 貴雄 (Morita, Takao)

北海道医療大学・歯学部・講師

研究者番号：20326549

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：アデノウイルスやレンチウイルスベクターを用いてCa<sup>2+</sup>バイオセンサー並びにcAMPバイオセンサーをラット顎下腺に発現させ、顎下腺細胞におけるCa<sup>2+</sup>シグナルとcAMPシグナルのライブイメージングに成功した。

ムスカリン受容体アゴニストのピロカルピンの前投与により、唾液分泌量並びにアミラーゼ分泌量が増加した。さらに、ピロカルピン刺激により唾液腺及び脳における遺伝子発現の顕著な変化が認められた。このことから、ピロカルピンはムスカリン受容体活性化を介して、遺伝子発現と水及びタンパク質分泌を調節する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We succeeded in expressing the Ca<sup>2+</sup> or cAMP biosensors in rat submandibular glands (SMG) by retrograde ductal injection of viral vectors such as adenovirus and lentivirus, and monitoring Ca<sup>2+</sup> or cAMP responses.

We examined the effects of preadministration of pilocarpine (Pilo), which is known to be a muscarinic agonist and a therapeutic drug of Sjogren syndrome, in saliva secretion and gene expression. Preadministration of Pilo increased in the amount of saliva induced by Pilo compared to control untreated rat. Comprehensive analyses of gene expression in rat SMG and brain were performed. As the results, in Pilo-preadministrated rat, about 120 genes in the SMG and 60 genes in the brain were up-regulated or down-regulated remarkably (> 2 fold) compared to control rat. These results suggest that Pilo enhanced salivary secretion and gene expression through activation of muscarinic receptor in the SMG and the brain.

研究分野：歯科薬理学

キーワード：唾液腺 唾液分泌 アミラーゼ分泌 ウイルスベクター カルシウムセンサー cAMPセンサー ピロカルピン 遺伝子発現

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 唾液の水成分とタンパク質成分(アミラーゼやムチン等)とは腺房細胞における分泌様式が異なる; すなわちムスカリン受容体刺激による細胞内  $Ca^{2+}$  上昇を介して水やイオンが分泌されるのに対し、タンパク質成分の開口分泌は主に アドレナリン受容体刺激による cAMP 上昇を介して起こると考えられている。

開口分泌のメカニズムが最もよく研究されている神経や、同じ外分泌腺である膵臓など他の組織・器官と同様に、唾液腺の開口分泌も SNARE タンパクが必須であると考えられている。しかし他のほとんどの SNARE 依存性開口分泌が  $Ca^{2+}$  要求性であるのに対して、唾液腺のアミラーゼ分泌ではこれまでの研究で  $Ca^{2+}$  上昇はほとんど観察されていない。

(2)  $Ca^{2+}$  依存性開口分泌において、cAMP-PKA を介した SNARE 調節タンパクや PKC などのリン酸化により、開口分泌が調節されている事が知られている。唾液腺細胞でも、我々は PKA を介する  $IP_3$  受容体リン酸化による感受性増加が  $Ca^{2+}$  応答を増強する事を報告した。また、静止状態程度のわずかな  $Ca^{2+}$  と cAMP が協調して唾液腺の開口分泌を制御している事が示唆されている。しかし、これまで唾液腺細胞の開口分泌における  $Ca^{2+}$  や cAMP シグナル変化を直接リアルタイムに測定する研究は困難であったため、このモデルは実証されていない。

(3) 最近我々は、ラットの顎下腺開口部からのアデノウイルスの逆行性注入法により、 $Ca^{2+}$  流入調節分子(Stim1)や超高感度  $Ca^{2+}$  センサー(YC-Nano50)を唾液腺に発現させ、唾液腺における  $Ca^{2+}$  応答の測定に成功した。これにより、分泌時の  $Ca^{2+}$  応答をリアルタイムでモニターすることができるようになった。

## 2. 研究の目的

本研究は、刺激による  $Ca^{2+}$  および cAMP 動態、さらに SNARE の動態を同時にリアルタイムに可視化することにより、唾液腺の開口分泌における  $Ca^{2+}$ 、cAMP および SNARE の役割を明らかにすることを目的とする。そのため、動物の唾液腺に  $Ca^{2+}$  センサーおよび cAMP センサー、SNARE タンパクを発現させ、単離唾液腺細胞を用いて  $Ca^{2+}$  および cAMP の動態を、SNARE タンパクの動態などと同時にリアルタイムにモニターする。さらに動物個体を用いて生きた動物の唾液腺の開口分泌における  $Ca^{2+}$  や cAMP シグナルと SNARE との関係を明らかにする。

## 3. 研究の方法

(1)  $Ca^{2+}$  センサーおよび cAMP センサー発現ウイルスベクターの作製

$Ca^{2+}$  バイオセンサーの YC-Nano50, G-GECO, R-GECO および cAMP バイオセンサーの Nano-

Lantern-cAMP 発現プラスミドから融合タンパク質をコードする cDNA 部分を切り出し、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス(AAV) およびレンチウイルスベクターに組み込んだ。アデノウイルスベクター、AAV ベクター及びレンチウイルスベクター作製には、それぞれ ViraPower Adenoviral Expression System (Invitrogen)、AAV-DJ Helper Free Expression System (Cell Biolabs)、ViraPower HiPerform Lentiviral Gateway Expression Kit (Invitrogen) を用いた。各ウイルスベクターを増殖専用細胞に導入し、培養上清や細胞内容物を回収することによりウイルス粒子を調製した。YC-Nano50, G-GECO, R-GECO, Nano-Lantern-cAMP プラスミドは大阪大学の永井健治教授より供与された。

(2)  $Ca^{2+}$  および cAMP センサーの発現とライブイメージング

ウイルスベクターの in vivo 遺伝子導入 Wistar 系雄性ラット(10-16 週齢)をケタミン(50 mg/kg) + キシラジン(6.7 mg/kg)で麻酔し、実体顕微鏡下でラットの顎下腺開口部にチューブを挿入した。そのチューブにシリンジを装着し、調製したウイルス粒子を含んだ上清 50-100  $\mu$ l を逆行性に注入した。

ウイルスベクター導入による  $Ca^{2+}$  センサーの培養細胞への発現

HSY-EA1 (ヒト耳下腺導管由来), A5 (ラット顎下腺導管由来) 細胞をガラスチャンバー上で培養し、ウイルス溶液を培地に加えて導入した。さらにセルソーター (FACS-Area) を用いて発現細胞を分離して培養し、これらの恒常発現細胞を作製した。発現解析は、多光子レーザー顕微鏡 (Radiance 2100MP, Zeiss) を用いて行った。

単離顎下腺細胞における cAMP シグナルのリアルタイムモニター

Nano-Lantern-cAMP 発現顎下腺から酵素処理により単離顎下腺腺房細胞を調製し、ガラスチャンバーに貼り付けた。このチャンバーを発光シグナル刺激装置にセットした(図1A)。発光基質の 20-50  $\mu$ M セレンテラジン h (和光) 溶液でチャンバー内を置換し、セレンテラジン h を含む各アゴニスト溶液を加えて発光シグナル応答を測定した。

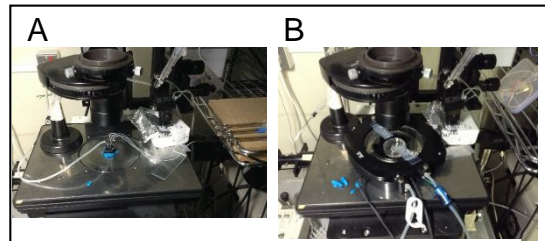


図1 発光シグナル刺激装置(A)と培養細胞保温装置(B)

培養細胞における長時間  $\text{Ca}^{2+}$  イメージング  
倒立顕微鏡に培養細胞保温装置をセットし(図1B)、408nmの励起光による480nmおよび535nmの蛍光比(ratio)を測定し、AQUACOSMOSソフトウェア(浜松ホトニクス)により、培養下における自発的  $\text{Ca}^{2+}$  応答をモニターした。

#### in vivo $\text{Ca}^{2+}$ イメージング

in vivo  $\text{Ca}^{2+}$  イメージングは、Multizoom AZ100 正立顕微鏡(ニコン)とAQUACOSMOS/ASHURA システムを用いて行われた。YC-Nano50 アデノウイルスを注入したラットをウレタンあるいはケタミン+キシラジンで麻酔後、開胸して顎下腺を露出させた。アセチルコリンの静脈内投与による YC-Nano50 の蛍光変化を cooled 3CCD カメラで検出した。

#### (3) 唾液分泌測定

##### 全唾液量測定

ケタミンとキシラジンの混合液の筋肉注射により麻酔したラット(9週齢)の口腔内に綿球を挿入し、ピロカルピンの腹腔内投与により分泌された全唾液量を綿球法により測定した。その1週間後(10週齢)に、麻酔下でピロカルピンの腹腔内投与による分泌唾液量を測定した。

##### リアルタイム唾液分泌測定

ラットを麻酔し、アセチルコリンの持続的静脈内投与による顎下腺からの唾液分泌を、顎下腺開口部に挿入した微小圧力センサー(図2)によりリアルタイムで測定した。



図2 唾液分泌のリアルタイムモニタリング

##### アミラーゼ活性の測定

分泌された唾液中のアミラーゼ量を Bernfeld の方法により測定した。

#### (4) 遺伝子発現解析

ラットの顎下腺及び脳組織から抽出した total RNA を用いて遺伝子発現の網羅的解析を行い、その結果を RT-PCR および定量 RT-PCR で確認した。遺伝子発現の網羅的解析はアプロサイエンス社に委託した。

## 4. 研究成果

#### (1) 唾液腺における in vivo $\text{Ca}^{2+}$ イメージング

アデノウイルスベクターを顎下腺開口部から逆行性に注入し、YC-Nano50 をラット顎下腺に発現させ、in vivo で  $\text{Ca}^{2+}$  応答を解析した。アセチルコリンの静脈内投与による  $\text{Ca}^{2+}$  応答はアセチルコリンの濃度依存的に増加した。開口分泌を起こすイソプレナリン刺激による  $\text{Ca}^{2+}$  応答は、現在のシステムでは観察できなかった。

#### (2) 唾液腺細胞における cAMP シグナル解析

発光 cAMP バイオセンサー(Nano-Lantern-cAMP)発現単離顎下腺腺房細胞をイソプレナリンで刺激すると、cAMP シグナルの上昇が認められ、唾液腺細胞における cAMP シグナルのリアルタイム解析に初めて成功した(図3)。

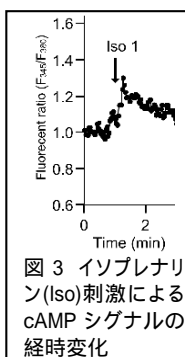


図3 イソプレナリン(Iso)刺激による cAMP シグナルの経時変化

#### (3) AAV による $\text{Ca}^{2+}$ センサー発現と $\text{Ca}^{2+}$ 応答発現の効率とタイムコース

AAV を用いて HSY 細胞に YC-Nano50 を発現させ、その発現効率とタイムコースを蛍光強度を指標に解析した。AAVDJ ( $10^9$ - $10^{11}$ /ml) ウイルスのコピー数依存的に発現量および発現細胞数が増加した。AAVDJ の  $10^{11}$ /ml とアデノウイルス(Ad)の  $10^8$ /ml 導入時の蛍光強度が同等であったことから、AAVDJ は Ad の約 1/1000 の導入効率であった(図4A)。AAVDJ と Ad 導入による YC-Nano50 の発現は共に 3日で最大になり、5日で減少した(図4A)。ウェスタンブロット解析により、Ad が5日目には1日目の70%に減少したのに対し、AAVDJ は5日目と1日目の発現量が同等であった(図4B,C)。この結果から、AAV は Ad より長期発現実験に適していることが示された。

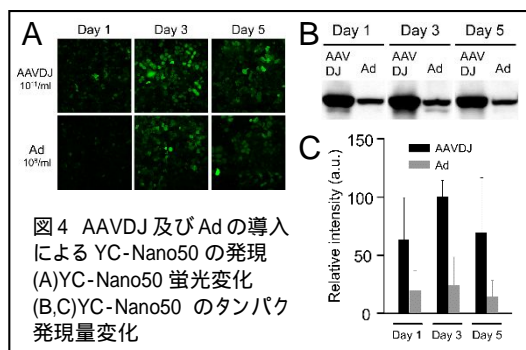


図4 AAVDJ 及び Ad の導入による YC-Nano50 の発現 (A) YC-Nano50 蛍光変化 (B,C) YC-Nano50 のタンパク発現量変化

#### 細胞培養時の長時間 $\text{Ca}^{2+}$ イメージング

YC-Nano50 恒常発現細胞を用いて長時間  $\text{Ca}^{2+}$  イメージングを行った。無刺激下での自発的な  $\text{Ca}^{2+}$  オシレーションが観察され、このオシレーションは  $\text{La}^{3+}$  の添加により抑制された(図5)。

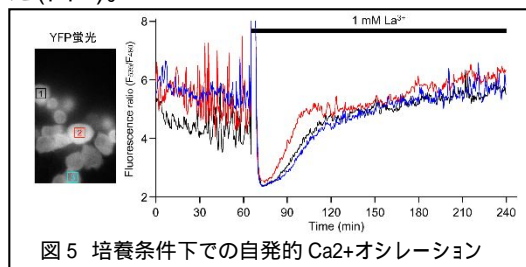


図5 培養条件下での自発的  $\text{Ca}^{2+}$  オシレーション

#### (4) レンチウイルスによる遺伝子導入

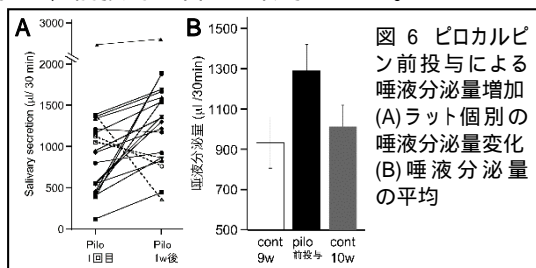
レンチウイルスを用いて HSY 細胞に



YC-nano50 や R-GECO を発現させると、導入 3-12 日まで発現細胞数が増加した。さらにレンチウイルスをラット顎下腺開口部から逆行性に注入し、YC-Nano50 を発現させ、刺激による  $Ca^{2+}$  応答を測定すると、注入 5 か月後でも  $Ca^{2+}$  シグナルの上昇が観察された。これにより、レンチウイルスを用いた顎下腺への長期的遺伝子発現実験が可能であることが示された。

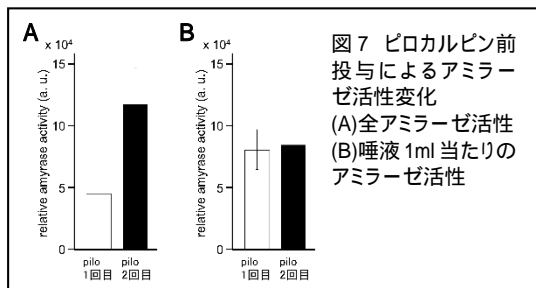
#### (5)ピロカルピン前投与による唾液分泌亢進 唾液分泌量の増加

ピロカルピン刺激による唾液分泌量を測定し、その 1 週間後に再度ピロカルピン投与による分泌量を測定すると、2 回目の分泌量が増加していた (図 6A)。この分泌量は、同じ週令 (10 週令) における分泌量と比較しても、有意に増加していた。(図 6B)。分泌の増加は、前投与 1 日でも観察された。



#### アミラーゼ分泌量解析

ピロカルピンの前投与による唾液分泌量の増加に伴い唾液中のアミラーゼ活性も増加したが (図 7A)、唾液 1ml 当たりのアミラーゼ活性はピロカルピンの前投与により変化しなかった (図 7B)。これにより、ムスカリン受容体アゴニストのピロカルピンが水分分泌と共に開口分泌を促進する可能性が考えられた。



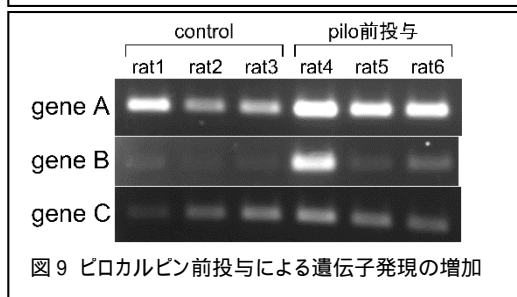
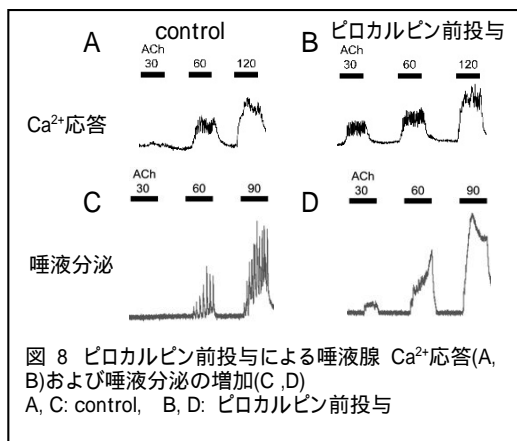
ピロカルピン前投与による感受性の亢進  
顎下腺の  $Ca^{2+}$  イメージングの結果、ピロカルピン前投与群では低濃度のアセチルコリン刺激による  $Ca^{2+}$  応答の増加傾向が観察された (図 8A, B)。

顎下腺からの唾液分泌のリアルタイム測定の結果、非前投与群に比べてピロカルピン前投与群で、より低濃度のアセチルコリン刺激による唾液分泌の増加が観察され、分泌パターンも異なっていた (図 8C, D)。

#### 遺伝子発現変化解析

ピロカルピンの長期作用には唾液腺や中

枢神経における遺伝子発現の変化を介することが考えられたことから、遺伝子発現の網羅的解析を行った。その結果、解析遺伝子 10000 以上の中で、顎下腺組織で約 120 遺伝子、脳組織でも 50 遺伝子の顕著な発現変化が見られた。網羅的解析の結果を数種の遺伝子で RT-PCR および定量 PCR による網羅的解析結果を確認した (図 9)。この結果から、ピロカルピン投与により、唾液腺細胞および脳の神経細胞で遺伝子発現変化が起こり、唾液の水分分泌並びにタンパク質分泌亢進をもたらす可能性が示唆された。



#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

Kaori Murata, Ayumi Takahashi, Takao Morita, Akihiro Nezu, Satoshi Fukumoto, Masato Saitoh, Akihiko Tanimura,

Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on spontaneous calcium responses in rat dental epithelial SF2 cells revealed by long-term imaging.

Biomed Res ; 37(6) 329-334 (2016)

doi: 10.2220/biomedres.37.329. 査読有

Tai Oura, Kaori Murata, Takao Morita, Akihiro Nezu, Mitsuhiro Arisawa, Satoshi Shuto, Akihiko Tanimura,  
Highly Sensitive Measurement of Inositol 1,4,5-Trisphosphate by Using a New Fluorescent Ligand and Ligand Binding

Domain Combination.  
Chembiochem. ;17(16):1509-1512. (2016)  
doi: 10.1002/cbic.201600096. 査読有

Akihiro Nezu, Takao Morita,  
Yosuke Tojyo, Takeharu Nagai, Akihiko Tanimura,  
Partial agonistic effects of pilocarpine  
on Ca<sup>2+</sup> responses and salivary secretion in  
the submandibular glands of live animals.  
Experimental Physiology, 100, 640-651  
(2015) doi: 10.1113/EP085110. 査読有

Akihiro Nezu, Takao Morita,  
Akihiko Tanimura,  
In vitro and in vivo imaging of  
intracellular Ca<sup>2+</sup> responses in salivary  
gland cells, Journal of Oral Biosciences,  
57, 69-75 (2015) doi:org/10.1016/j.job.  
2015.02.003 査読有

Yosuke Tojyo, Takao Morita,  
Akihiro Nezu, Akihiko Tanimura,  
Key component of store operated Ca<sup>2+</sup> entry  
in non-excitabile cells,  
Journal of Pharmacological Science, 125,  
340-346 (2014)  
doi.org/10.1254/jphs.14R06CP 査読有

[学会発表](計32件)

森田貴雄, 根津顕弘, 谷村明彦  
ピロカルピンによる唾液分泌の機能亢進と  
遺伝子発現増加  
第90回日本薬理学会年会、2017年3月15~  
17日、長崎ブリックホール(長崎県長崎市)

根津顕弘, 森田貴雄, 谷村明彦  
生きた動物の顎下腺における唾液分泌に対  
する細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の閾値  
第90回日本薬理学会年会、2017年3月15~  
17日、長崎ブリックホール(長崎県長崎市)

森田貴雄, 根津顕弘, 谷村明彦  
ピロカルピンの前投与による顎下腺および  
脳組織での遺伝子発現の増加  
第61回日本唾液腺学会、2016年12月3日、  
文京学院大学(東京都文京区)

根津顕弘, 森田貴雄, 谷村明彦  
顎下腺のCa<sup>2+</sup>応答と唾液分泌の同時測定に  
よる分泌におけるCa<sup>2+</sup>濃度の閾値の算定  
第61回日本唾液腺学会、2016年12月3日、  
文京学院大学(東京都文京区)

Morita, T., Nezu, A., Tanimura, A.  
Enhancement of salivary secretions and  
gene expressions in the submandibular  
gland and brain by preadministration of

pilocarpine.  
4th International Symposium on Salivary  
glands in Honor of Niels Stensen, 2016.  
11.30-12.2, 生理学研究所(愛知県岡崎市)

Nezu, A., Morita, T., Tanimura, A.  
Simultaneous monitoring of Ca<sup>2+</sup> response  
and salivary secretion reveals the  
threshold level of intracellular Ca<sup>2+</sup>  
concentration for salivary secretion in  
rat submandibular gland.  
4th International Symposium on Salivary  
glands in Honor of Niels Stensen, 2016.  
11.30-12.2, 生理学研究所(愛知県岡崎市)

Tanimura, A., Nezu, A., Morita, T.,  
Roles of muscarinic receptors on the  
functions of salivary glands.  
4th International Symposium on Salivary  
glands in Honor of Niels Stensen, 2016.  
11.30-12.2, 生理学研究所(愛知県岡崎市)

森田貴雄, 根津顕弘, 谷村明彦  
ピロカルピンの前投与による唾液腺および  
脳組織における遺伝子発現変化  
第67回日本薬理学会北部会、2016年9月30  
日、北海道大学学術交流会館(北海道札幌市)

根津顕弘, 森田貴雄, 永井健治, 石井久淑,  
谷村明彦  
アセチルコリン刺激で惹起される顎下腺全  
体で同期するCa<sup>2+</sup>オシレーションとその発生  
機構、第67回日本薬理学会北部会、  
2016年9月30日、北海道大学学術交流会館  
(北海道札幌市)

谷村明彦, 大浦泰, 村田佳織, 森田貴雄,  
根津顕弘, 周東智  
新規IP<sub>3</sub>測定法 -競合的蛍光リガンド結合  
アッセイ法-、第67回日本薬理学会北部会、  
2016年9月30日、北海道大学学術交流会館  
(北海道札幌市)

谷村明彦, 根津顕弘, 森田貴雄  
In vivo イメージングを使った細胞内シグナル  
と生体機能の同時解析: 唾液腺腺房細胞の  
Ca<sup>2+</sup>応答と唾液分泌  
第58回歯科基礎医学会学術大会  
2016年8月24-26日、札幌コンベンションセ  
ンター(北海道札幌市)

森田貴雄, 根津顕弘, 谷村明彦  
ピロカルピンの前投与による唾液分泌亢進  
と遺伝子発現変化  
第58回歯科基礎医学会学術大会  
2016年8月24-26日、札幌コンベンションセ  
ンター(北海道札幌市)

根津顕弘, 森田貴雄, 石井久淑, 谷村明彦  
アセチルコリンによる顎下腺のCa<sup>2+</sup>オシレー

ションにおける腺血流動態の影響  
第 58 回歯科基礎医学会学術大会  
2016 年 8 月 24-26 日、札幌コンベンションセンター（北海道札幌市）

根津顕弘、森田貴雄、石井久淑、永井健治、  
谷村明彦  
アセチルコリンによって惹起される顎下腺  
全体で同期する  $Ca^{2+}$  オシレーションとその発  
生機構、第 89 回日本薬理学会年会  
2016 年 3 月 9-11 日、パシフィコ横浜（神奈  
川県横浜市）

岩井美恵、森田貴雄、谷村明彦  
ピロカルピンの前投与による唾液分泌亢進  
北海道医療大学歯学会第 34 回学術大会  
2016 年 3 月 5 日、アスティ 45（北海道札幌市）

森田貴雄、関有里、石田成美、根津顕弘、  
谷村明彦  
ピロカルピンの前投与による唾液分泌量増  
加のメカニズムの解明  
第 60 回日本唾液腺学会学術集会、2015 年 12  
月 5 日、文京学院大学（東京都文京区）

根津顕弘、森田貴雄、永井健治、谷村明彦  
アセチルコリン刺激による顎下腺全体で同  
期した  $Ca^{2+}$  オシレーションとその発生機構  
第 60 回日本唾液腺学会学術集会、2015 年 12  
月 5 日、文京学院大学（東京都文京区）

森田貴雄、根津顕弘、谷村明彦  
アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを用いた  
 $Ca^{2+}$  バイオセンサー恒常発現細胞における培  
養時の  $Ca^{2+}$  応答と細胞の動きの同時解析  
第 57 回歯科基礎医学会学術大会、2015 年 9  
月 11-13 日、朱鷺メッセ（新潟県新潟市）

根津顕弘、森田貴雄、谷村明彦  
アセチルコリン刺激によって惹起される顎  
下腺全体で同期する  $Ca^{2+}$  オシレーションの発  
生機構  
第 57 回歯科基礎医学会学術大会、2015 年 9  
月 11-13 日、朱鷺メッセ（新潟県新潟市）

Akihiro Nezu, Takao Morita, Takeharu  
Nagai, Akihiko Tanimura  
Real-time imaging of  $Ca^{2+}$  dynamics in rat  
submandibular gland during salivary  
secretion in live animals  
Gordon Research Conference:  $Ca^{2+}$  signaling  
2015.6.7-6.12, Boston, USA

②根津顕弘、森田貴雄、東城庸介、永井健治、  
谷村明彦  
生きた動物の唾液腺におけるアセチルコリ  
ンによる組織全体で同期する  $Ca^{2+}$  振動  
第 88 回日本薬理学会年会、2015 年 3 月 18 日  
-20 日、名古屋国際会議場（愛知県名古屋市）

②森田貴雄、根津顕弘、東城庸介、谷村明彦  
アデノウイルスの in vivo 遺伝子導入法を用  
いたラット顎下腺腺房細胞への Stim1-mK01  
発現による  $Ca^{2+}$  応答の増大および唾液分泌へ  
の影響  
第 59 回日本唾液腺学会学術集会、2014 年 12  
月 6 日、文京学院大学（東京都文京区）

③根津顕弘、森田貴雄、東城庸介、永井健治、  
谷村明彦  
生きた動物における薬物および神経刺激に  
よる顎下腺の  $Ca^{2+}$  応答、唾液分泌および血  
流量の同時測定  
第 59 回日本唾液腺学会学術集会、2014 年 12  
月 6 日、文京学院大学（東京都文京区）

④森田貴雄、根津顕弘、東城庸介、谷村明彦  
アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを用いた  
 $Ca^{2+}$  バイオセンサーの長期発現と唾液腺細胞  
の長時間  $Ca^{2+}$  イメージング  
第 56 回歯科基礎医学会学術大会、2014 年 9  
月 25-27 日、福岡国際会議場（福岡県福岡  
市）

⑤根津顕弘、森田貴雄、東城庸介、谷村明彦  
唾液分泌刺激薬による顎下腺の  $Ca^{2+}$  応答の  
intravital イメージングと唾液分泌の同時  
測定  
第 56 回歯科基礎医学会学術大会、2014 年 9  
月 25 日-27 日、福岡国際会議場（福岡県福岡  
市）

〔その他〕  
ホームページ等  
<http://www.hoku-iryo-u.ac.jp/~d-yakuri/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

森田 貴雄 (MORITA, Takao)  
北海道医療大学・歯学部・講師  
研究者番号：20326549

### (2) 研究分担者

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

谷村 明彦 (TANIMURA, Akihiko)  
北海道医療大学・歯学部・教授  
研究者番号：70217149

### (3) 連携研究者

( )  
研究者番号：

### (4) 研究協力者

村田 佳織 (MURATA, Kaori)  
高橋 亜友美 (TAKAHASHI, Ayumi)