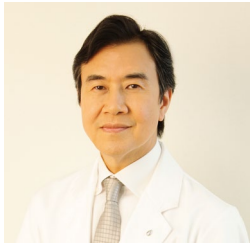


唾液腺障害の病理学研究：口腔乾燥症（ドライマウス）の原因究明と治療法の開発を目指して

鶴見大学歯学部病理学講座

齋藤 一郎



ドライマウスは厚労省から難病指定されているシェーグレン症候群の他に、様々な原因によって生じることが示されており、糖尿病における脱水や、腎不全患者に行われている透析行為でも重篤な症状として現れます。更年期の女性ホルモンの低下による全身の乾燥症状や、大半の唾液腺が筋肉に裏打ちされていることから口腔周囲の筋力の低下によるもの、さらには唾液腺が自律神経支配を受けていることからストレス社会を反映した症例もあります。特に薬剤の副作用によるドライマウスは深刻であり、日本の薬剤の服用量の多さも本症の背景にあります。ここでは、これまで病理学研究として行ってきたシェーグレン症候群を含めたドライマウスの成立機序の検討や治療法開発の現状について紹介します。

● はじめに

口腔は食物をかみ砕き、味わい、飲み込む等生命維持に不可欠であり、会話による情報伝達や歌唱や笑顔等、我々の社会生活を営む上で大切な機能が備わっています。この機能を円滑に維持するには唾液腺は重要な臓器であり、唾液腺は口腔内の粘膜下に張り巡らせた小唾液腺の他、耳下腺、顎下腺、舌下腺の大唾液腺があり、これらから分泌される唾液の総量は1日約1.5リットルにもなります。このような唾液は口腔や消化管において潤滑油としての役割を担う他、様々な液性成分による生理活性作用も有していることから、唾液分泌の低下は口腔だけでなく全身の健康に影響を与えることが知られています。

● ドライマウスの患者数やそれに伴う疾患

唾液の分泌障害に悩む患者数は人口の約25%とされ、また欧米での報告でも本症は加齢に伴い増加することや、65歳以上の3人に1人は明らかな唾液分泌障害を有することが示されています。その中でも難病のシェーグレン症候群の患者数は50万人とされ、頭頸部の放射線治療の後遺症や薬剤の副作用などを含めると重度な口腔乾燥症は80万人とされています。本症は口腔の異常乾燥感や不快感等のQOLの低下だけでなく、疼痛を伴う口腔カンジダ症等の様々な口腔の病変と共にドライマウス患者の3割に萎縮性胃炎が認められることや、さらには高齢者の死因の上位に挙げられる誤嚥性肺炎のリスクになることも報告されています。

● シェーグレン症候群の想定される成立機序

シェーグレン症候群のような自己免疫疾患では遺伝的素因と環境要因の関与が強く示唆されてい

ることから、これらの積極的な解析が様々な施設で行われています。最近の遺伝子解析では自己抗原を提示する HLA クラス II のハプロタイプ（遺伝子型）の報告や遺伝子全域を対象とした遺伝子解析である GWAS により本症の疾患感受性遺伝子領域が検出されたとする報告があり、本症にはやはり特有の遺伝的素因がある事も分かってきました。一方、このような遺伝的素因があつたとしても全員が本症を発症するわけではないことから、以前より微生物感染等の環境要因の関与が示唆されています。その根拠としては、本症を発症した一卵性双生児の一致率が低いことや、目や口など外界に暴露されている臓器に病変が発症することがあげられています。さらに Epstein-Barr ウイルスに起因する伝染性単核症から移行して本症が発症するとの症例報告もあり、本来、EB ウイルスは唾液腺に潜伏感染していることから、初期感染または何らかの原因で潜伏している EB ウイルスが再活性化することで唾液腺を主座に病態が形成されることが想定されており、現在も詳細な検討が進められています。

● 唾液分泌障害の原因究明

鶴見大学歯学部附属病院に 2002 年に設置したドライマウス専門外来での 7,000 人余りの外来受診者の分析から、明らかに自己免疫疾患特有の所見を認める典型的なシェーグレン症候群それとは異なる non-シェーグレン症候群においても同じ乾燥症状を呈する事がわかりました。そこで、シェーグレン症候群と non-シェーグレン症候群ではその病態成立機序が異なるものの双方に共通する唾液分泌障害の成立機序や増悪因子が存在するとの作業仮説を立てて解析し、唾液分泌に関わる種々の分子が酸化ストレスによって障害されているとの研究成果が最近得られました。このような背景から、唾液腺障害の関与についてさらに研究を進めています。

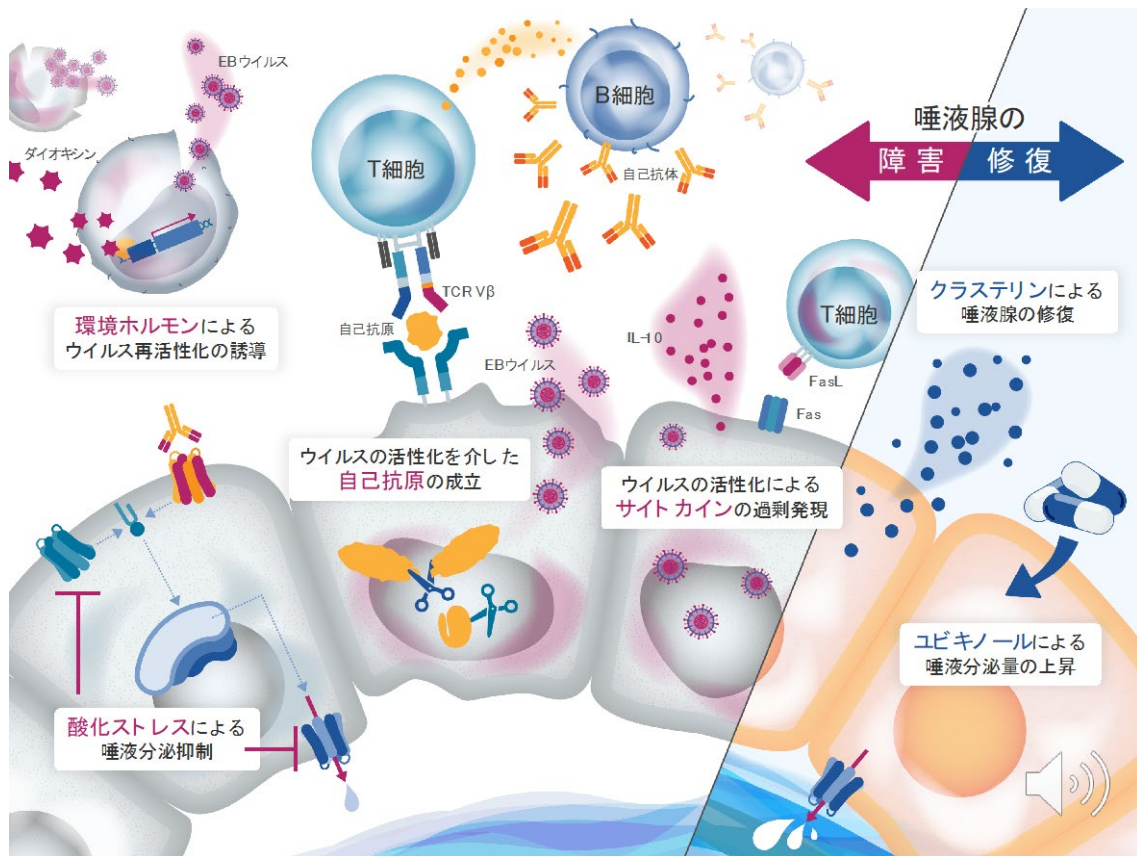
● 幹細胞を用いた唾液腺の再生医療と新たな臨床研究

障害された唾液腺を再生させ治療に応用しようとするプロジェクトは当講座から転出した昭和大学歯学部的美島健二教授により行われており、診断時に得られる細胞からの組織幹細胞（様々な細胞に分化できる能力をもつ細胞）を分離し、それを細胞移入することで唾液腺を再生させようとする計画や、または試験の中で培養し再生させた唾液腺から人工唾液を作製する試みがあります。最近では 3 次元的な機能を有する唾液腺組織をマウスで再生させることに成功しており、今後の進展が期待されています。一方、我々は治療法開発の一つとして、うっ血性心不全の治療薬として保険適用になっているユビキノロンに着目して研究しています。ユビキノロンは生体内で還元化されユビキノール (Ubiquinol) として効果を発揮することが明らかとなっています。そこで我々の臨床研究では 1 日 100mg のユビキノールを 8 週間摂取して解析した結果、ユビキノール摂取群ではプラセボ（偽薬）群と比較して有意に唾液量の上昇を認め、その有用性を確認しており、今後はさらに症例を重ねて検討する計画です。

● 病理学研究から考える治療戦略（図）

唾液腺の障害機序としてシェーグレン症候群では、その成立機序の一つとして微生物感染のような環境要因による同時多発的な障害メカニズムがあることや、このような機序により免疫学的な寛容状態を破綻させ病態が形成される可能性があるのではと現在我々は考えています。このような病態

の成立機序の制御が今後、難病解明の糸口になると思われ、さらに本症の治療には酸化ストレスの制御が有効であることから様々な抗酸化物質も治療薬の候補となるでしょう。加えて、現在の再生医療の発展は目覚ましく、近い将来には唾液腺を再生させ機能を回復させる治療法が確立されると確信し期待しているところです。



第 109 回日本病理学会総会 宿題報告（令和 2 年度日本病理学賞）
「唾液腺の障害と修復の病理」