

# 唾液・唾液腺の教育研究の現状と今後

## Current and Future Education and Research on Saliva and Salivary Glands

槻木 恵一

Keiichi TSUKINOKI

(神奈川歯科大学病理・組織形態学講座環境病理学分野/分子口腔組織発生学分野)

キーワード：環境病理学 唾液力 唾液ケア 医科歯科連携 教育

### I. はじめに

神奈川歯科大学短期大学部は、その名称を時代の変遷とともに変更してきたが、歴史は古く昭和25年の日本女子歯科厚生学校たどりつき、さらに、その源流は東京女子歯科医学講習所（校長：大久保潜龍先生）に通じている。この系譜を途絶えることなく受けついできたのは正に短期大学部である。短期大学部の新校舎の正面玄関を見上げてみれば、いまでもクローバーが掲げられている。このクローバーこそ、日本女子歯科医学専門学校の校章なのを知る人は少ないかもしれないが、ここに原点があるといっても過言ではないのだ。

私は、近代歯科医学史に興味を持ち、その関連で神奈川歯科大学の歴史を調べてみた結果からの結論である。現在は、歯科衛生士教育と看護師教育の2つの学科を持つユニークな大学に発展していると思っている。

本総説では、唾液腺の新たな機能について著者の発見した研究成果を紹介し、さらに新たな唾液・唾液腺教育について考察したい。また、新たな学問分野としての環境病理学のコンセプトも紹介した。

### II. 第1章 唾液の全身への影響について

#### 1. 唾液とは

唾液腺は、生命に関与する臓器でないことから、あまり注目されていないが、唾液を分泌する臓器として、唾液不足や口呼吸によるドライマウスになり、初めてQOLに強く関連する大切な臓器と認識されるようになることが多い。普段は、唾液の恩恵をあまり自覚されていないのが実態だが、その重要性については、著者の研究室からの多くの発信により、少しずつではあるが見直され始めている。

唾液は、水分が約99.5%、有機成分や無機成分が約0.5%含有しているといわれており、その多くは水分である。

そのため、唾液は量の重要性が特に強調されてきた。確かに唾液の量的意義は、極めて高く、食べる、話すなどの日常の口腔の機能に必須である。また、唾液には自浄作用が存在する。この自浄作用は、1分間に2回生じる嚥下に伴い作用しており、起きている間中生じており、1日に洗い流される回数は膨大である。この自浄作用が弱れば口腔の衛生状態は悪化する。

一方、唾液腺は、内臓器であり血管や神経で全身とのつながりがあり、体の中で孤立しているわけではない。しかしながら、唾液腺と全身との関連についての研究は驚くほど少ない。かつて1960年代に、上皮成長因子や神経栄養因子が唾液腺から発見されノーベル賞まで受賞した成果として輝きを放ち、唾液腺と全身の関連の研究も華々しく行われた時代がある。しかし唾液腺を研究する研究者人口は少なく、いつの間にか立ち消えになっていった。

著者らは、唾液腺と全身との関連を追及する研究を行ってきたが、実は突拍子もないことではないのだ。唾液腺から産生される物質には、全身へ影響することができる機能性を備えているものがあることは、以前から指摘されていたのである。すなわち、約0.5%の中には、100種類を超える様々な物質が含まれるが、その意義は実は極めて大きいのである。

すなわち唾液とは、単なる水ではなく、生体に必須な機能水なのである。この機能性に注目して唾液の質という新しい考え方を著者らは提案してきた。そして、唾液とは、量と質の両面から捉えるべきものであり、これら唾液の作用を唾液力として一般の方にも普及してきた。そして、この唾液力を向上させることを唾液ケアとして、唾液による口腔の健康から全身の健康の実現を目指している。

2. 唾液BDNFの機能的意義の解析 唾液腺－脳関連の発見. 健脳への可能性。

受付日 2023年1月31日

受理 2023年2月1日

唾液腺は、10種類以上の成長因子が同定されている。しかし、これらのレセプターが口腔及び唾液腺に存在しないものもあることから、これらの成長因子の役割が口腔のホメオシタシス維持ということだけでは説明し難い。したがって、口腔以外の他臓器とのネットワークに作用していることが想定される。

これまで著者は、唾液腺に内分泌様機能が存在するという仮説に基づき、唾液腺含有物質の遠隔臓器への影響について追究してきた。著者は、うつや認知症において神経細胞で発現が減少し、記憶に重要な役割を果たす脳由来神経栄養因子BDNF (brain-derived neurotrophic factor) に注目して研究してきた。

その結果、脳に大量に含まれるBDNFが、ストレス刺激で唾液腺から産生され、血中濃度を上昇させることを世界で初めて明らかにした (Tsukinoki K. 2007.)。さらに、このBDNF (唾液腺BDNF) が脳での抗不安作用を増強することも解明した (図1)。そのメカニズムは、唾液腺BDNFが、唾液として口腔に分泌された後、舌下部より吸収され血中濃度を増加させる。また海馬での総BDNF量も軽度増加し、BDNFのレセプターであるTrkBのリン酸化を亢進する。その結果、TrkB発現細胞である海馬の神経細胞にGAD1がmRNAレベルで増加するようになる。GAD1は、グルタミン酸からGABAを産生する酵素である。このGAD1の増加により海馬でGABAが増加し、GABAによる抗不安作用が亢進するというものである (Saruta J. 1997.)。この様に、唾液腺から産生されるBDNFが、遠隔臓器である脳で作用する唾液腺-脳ネットワークの存在を世界で初めてトランスジェニックマウスを用いた実験モデルで明らかにした。

これら一連の成果は、2019年10月に開催された第61回歯科基礎医学会の学術シンポジウム「臓器間ネットワークの基礎的研究と健康寿命の延伸」で討議され、新規学

問分野として多くの関心を得た。したがって、脳の精神作用に及ぼす唾液腺の役割、特に精神医学的意義を明らかにすることが、今後の最重要課題となっている。

すなわち、唾液中の物質が脳へ影響している可能性があることから、唾液の意義は、単に歯科だけでなく医科へのウイングを大きく広げてきており、まさに唾液ケアは医科歯科連携による取り組みが求められているのである。

### 3. 唾液腺BDNFは舌下部から脳に移行する

唾液腺が産生した物質が血中に移行する経路には2つが想定されている。それは、唾液腺導管上皮からの移行と舌下部からの移行である。舌下部は、粘膜上皮が薄く毛細血管の豊富な部分であり、狭心症の発作時に利用するニトログリセリンは、即効性を期待して舌下錠として投与されるのは有名である。この経路は、吸収が早く肝臓を通過しないため肝臓で代謝されないことから薬効が直節作用するという特徴がある。著者は、この舌下部は、唾液腺産生物質の再吸収にとって重要な経路と考え実験で明らかにしてきた。

ヌードマウスの舌下部よりインドシアニングリーンを標識したBDNFを投与し、*in vivo*イメージング (島津製作所製) で画像を採得すると脳に明らかなシグナルが認められた (図2：3分では口腔のみにシグナルを認め、10分では矢印に示すように脳全体にもシグナルが認められた)。また、その脳を摘出してイメージングしてもシグナルを捉えることができたことから、明らかに脳幹を含めて脳にBDNFが移動することが明らかになった。

著者は、唾液成分の1つであるラクトフェリンも同様に、脳に移行することを報告した (Hayashi T. 2017.)。その後、唾液ラクトフェリンが、脳での感染防止に関与している可能性が海外からの報告で指摘された

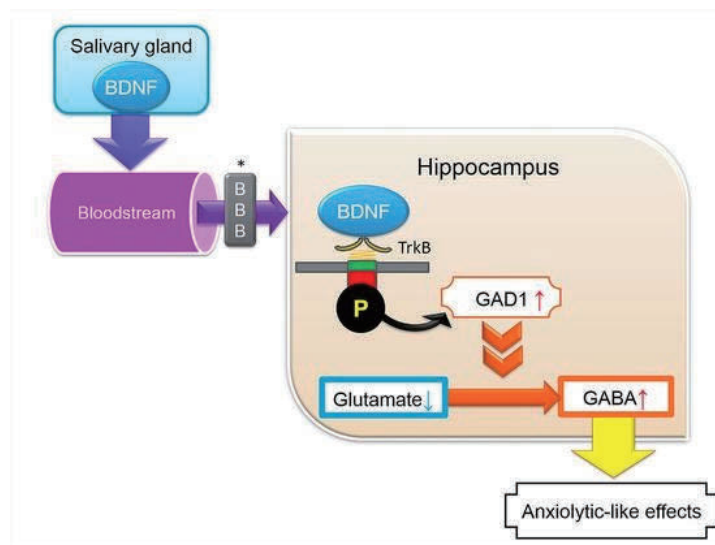


図1. 唾液 BDNF による海馬での作用メカニズム

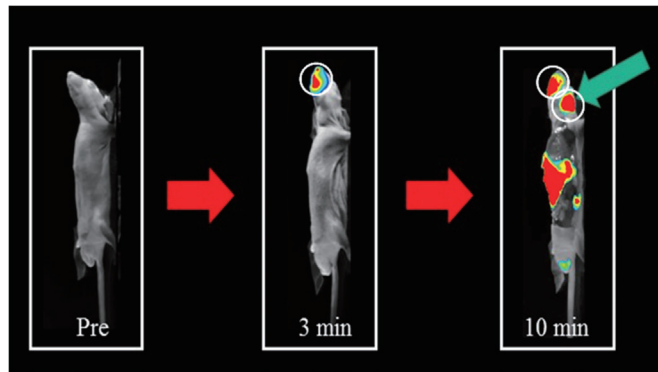


図2. BDNF 舌下部投与による *in vivo* イメージング

(González-Sánchez M. 2020)。特に最近、アルツハイマー型認知症患者では早期に唾液ラクトフェリンの減少が報告されている。この唾液ラクトフェリンの意義にも注目が集まっている。

以上の様に、唾の機能性については、新たな知見が積み重なってきた。そして、唾液腺という臓器の意義と唾の機能性に関する新たな知見を踏まえ歯学教育に反映する必要があると考えている。そのことが、歯学の新たな可能性を生み出す芽になるのではないかと信じているからである。

## II. 第2章 唾液・唾液腺の教育

### 1. 歯科衛生士養成における唾液・唾液腺の基礎教育の概要

唾液と唾液腺は、まず、解剖学で唾液腺の解剖学的な形態や位置、脈管と神経の出入りなどを詳しく教育している。次に、組織学では唾液腺の組織学的特徴を解説し、肉眼的に3つある大唾液腺が、組織形態学的に漿液性腺房と粘液性腺房が存在し、さらに導管も3大唾液腺では異なることを教える。そしてこれらの形態的所見の違いを確認させ、機能の教育につなげている。機能で重要なのは、唾の分泌機構を教育する生理学である。唾の分泌は自律神経が関与するが、唾液腺は自律神経の特徴

である拮抗作用で唾を分泌してなく、交感神経も副交感神経も唾の分泌に関与するが、分泌物の性状が異なるという興味深い機構が存在する。また、咀嚼-唾液反射や脳を含めた神経経路などを学ぶ。そして、その神経系がどのようなメカニズムで作動しているかを、神経伝達物質の観点から薬理学で学ぶ。最後に病理学で唾液腺に発生する病変を理解していただき唾液腺という臓器の教育を行っている。唾に関しては、主に口腔生化学で、唾の機能性について解説している。以上が基礎教育の概要であるが、唾液腺を各専門分野別に区別して教育しており、唾液腺を1つの臓器としては扱っていない。また、歯科衛生士の基礎教育はカリキュラムの編成上、形態から機能への順次生が必ずしも理想的に組み立てられていないので、唾液腺を1つの臓器として十分理解していただいているか非常に不安が残る。

### 2. 歯科衛生士養成における唾液検査教育の概要

歯科衛生士国家試験出題基準で、唾液検査というキーワードが出てくるのは臨床歯科総論で1か所のみである。う蝕活動性試験や潜血検査など唾を用いた検査については、各関連科目で教授し実習も行われていると思うが、意外に歯科衛生士国家試験出題基準では取り上げられていない。しかし、1993年国際歯科連盟FDIでは

### 唾液診断法に関するFDI政策声明 (於：2013年8月 Istanbul / Turkey)

- 唾の新たなエビデンスは、口腔疾患や全身性疾患のリスクを評価する際の有用な体液となる可能性があることを示している。
- 唾を基礎とした口腔疾患や全身性疾患の診断法については、今後の発展を待たなければならない。
- 歯科専門家は、最適な口腔保健と保健全般に向けて疾患の早期発見と治療を容易にするために、臨床医療において唾液診断検査法の価値と実現の可能性について理解しておくべきである。
- 唾液診断法に関して、基礎研究、橋渡し研究、臨床研究をさらに推進し、遂行すべきである。

図3. FDIによる唾液診断法の意義に関する声明



(図3)、唾液検査の意義の理解を世界の歯科関係者に向けて発信しており、10年を経て唾液検査の進歩も認められるが、歯科衛生士教育ではあまり取り上げられていないのは残念である。

### 3. 看護師養成における唾液・唾液腺の教育

看護師国家試験出題基準を参考にすると、唾液・唾液腺のキーワードは無く、口腔ケアの項目が必修14-Dと在宅看護論に記載があるので、口腔ケアについての教育が行われていると思われる。ただ、過去の出題基準では索引に口腔ケアが存在しているにもかかわらず、最新版の出題基準ではなくなっており、口腔ケアを含めて唾液や唾液腺の教育は、歯科衛生士ほど重要視されていないことは明らかである。しかし、周術期口腔機能管理の導入や糖尿病治療における医科歯科連携など、医科における口腔ケアの重要性の認識が定着してきており、さらなる充実が求められる。

### 4. 短期大学部における唾液・唾液腺の教育研究の勧め

「はじめに」で本学の短期大学はユニークと表現した。それは、短期大学というカテゴリーで歯科衛生学科と看護学科のみを設置する大学がないからである。そして、歯科医師とチームを組む歯科衛生士と医師とチームを組む看護師を養成する大学といえば、同じ医療系カテゴリーかもしれないが、大きく異なる世界に従事する医療従事者の養成を行っており、全く基本的には別物であることを身をもって知っているつもりである（番外編参照）。

しかし、この別物、共通点は口腔ケアと唾液ケアが担いはしないだろうか。業務において歯科衛生士と看護師が共有できる内容であるし、また唾液ケアが今後医科歯科連携に基づき行われていくことが期待されている点も見逃ごせない。2022年設立されたNPO法人日本唾液ケア研究会では、唾液をキーワードに、歯科医師、歯科衛生士、医師、看護師、言語聴覚士、栄養士などの医療従事者が集ってきていることから、多職種での取り組みの先駆けが見え始めている。

実は私の母は、約20年前に他界したが、末期に最後に入院した病院で、病室に朝行くとものすごい悪臭がするのである。母は点滴で命をつないでおり、水も誤嚥の問題から積極的に飲ませていなかった。口の中は乾燥し、口腔内はプラークだらけ舌苔も堆積が著しい状態になっていたのである。病室の悪臭は口臭なのである。当時は、まだまだ口腔ケアが地域の小さな病院まで普及しているような時代ではなかったので家族が口腔ケアし、水を飲むことにしてからは、口臭は瞬く間になくなったのである。この時の経験からも、看護師も口腔や唾液のことを知る必要があるのではと改めて思った。口腔ケアという

とどうしても歯磨きが先行的にイメージされるが、唾液が出ていくかどうかで口の汚れ方は異なる。唾液も見たいのである。

一方で、唾液検査で日進月歩の進化している分野に全身疾患など歯科以外の病気診断への応用がある。歯科衛生士は唾液の専門家ではあるが、歯科系以外の医科的な唾液検査についてはあまり関心がないかもしれない。しかし、周術期口腔機能管理が導入され病院歯科が無い病院の口腔機能管理をするため、歯科衛生士が単に歯科医院にとどまらず医科との関連で活躍しなければならない時代となっている。当然、医科病院で歯科衛生士が初めに話すのは看護師だろう。また、唾液の状態を勘案して口腔ケアし、看護師に情報提供すべき存在でもあるのだ。

病院だけでなく、介護施設でも口腔ケアのニーズは高く、看護師と歯科衛生士に共通言語として口腔ケアや唾液の共有は、将来性もあり極めて有用で、その教育研究体制の整備は本学短期大学にしかない特徴になるのではないだろうか。

### 5. 歯科医学における唾液・唾液腺教育研究の問題点

学問的には、歯科基礎医学の基盤学会である歯科基礎医学会には、唾液腺学の分野は存在しない。実は、この事は、唾液腺を総体で見るとの視点に欠け、各分野での研究の切り口でしか見ない狭い唾液腺研究が延々と続く事態を引き起こしている。

そのためだろうか、唾液・唾液腺を私が学んだ約35年前と現在の基礎系の教科書の記述がほとんど変わらないことには驚く。特に唾液の成分の機能性について表面的な記載に留まっていることなど、唾液・唾液腺学の教育はおおよそ昔と変わっていない。歯科における唾液検査などニーズの高まりに欠ける現状は、唾液検査が収入に直結しないからでもあるが、シーズを作り出せていない研究者側にも大いに責任がある。

著者は、唾液は口腔の環境要因であり、口腔における生体側の防御機構の最上位に位置することを研究で明らかにし、唾液の重要性をこれまでの分野の枠を超えて新たな視点から提案してきた。そのことを踏まえ唾液・唾液腺学の教育研究を飛躍的に進行させるには、唾液の分泌は唾液腺が担っており、唾液と唾液腺は一体として取り扱い、医学部で行っている臓器別教育にならない、各科に分かれるのではなく教育した方が良く考えている。実は、この統合化の発想こそが、唾液・唾液腺学に必要であり教育研究体制の充実を飛躍させるのである。言い換えれば、現在の歯学教育における唾液・唾液腺の教育研究体制は細切れであり、非常に古いのである。

### Ⅲ. 第3章 番外編

#### 1. 病理学と予防の関係

私は、歯学部を卒業後、口腔病理学の大学院に進み、病理学者となった。もともとは病理学の王道である疾患病理学として唾液腺腫瘍を専門としてきたが、唾液腺腫瘍はもともと頻度が少なく、本学では圧倒的に症例が少ないことから、研究が難しい状況があった。また、唾液腺腫瘍の培養細胞系と実験動物も人に類似したモデルが無いのも研究しにくいテーマなのである。一方で、疾患病理学から環境病理学に視点をかえるきっかけとなったのが、死体解剖資格(病理系統解剖)を取得するため東海大学医学部基盤診療学系病理診断学に国内留学をした大学院4年の時である。医学部の病理は、ダイナミックで実に人の生きるメカニズムを死から学ぶことができ、大きな衝撃を受けた。病理解剖の解析にあたりカルテを見ると患者さんの経過や場合によっては個人情報まで知ることになり、医師や看護師のベットのサイドでの患者とともに誠意ある戦いがあることも知れた。一方、歯学部の病理は、局所性疾患を扱い、病変の特徴を個々に教育するので、医学部の病理と歯学部の病理は全く違うなど強く感じた。歯学部の病理は、医学部のコピーではなく歯学部独自の病理学が必要なのではないかと考えたのである。大学院4年次のときはまだ若いので、東海大学病理学のお茶室に泊まったり、机を隣り合わせにした医師の先生と夜中に食事に行ったり、いろいろ教えていただいたりと、医師の先生方とお付き合いしていて、当時すぐ気が付いたことは、医師は治療を99%考えているということであった。まず目の前の病気を治すのに全力を傾ける。残りの1%のなかにすら予防という考えはないのである。東海大学の研修時代から既に30年もたち、口腔の健康を語る医師が出てくる時代となったが、依然、やはり治療主体の考え方には変わらないと思う。ここが、歯科医師(歯科医療)と医師(医療)の大きな違いである。歯科医師の扱う「う蝕や歯周病」は、予防が可能な病変であり歯科医師は、予防という事が医師より大きなウエートを占めているのである。

私も歯科医師であるので、この歯科医師の普遍的原理である予防を病理学に導入する必要性に気が付き、その学問を環境病理学と定義し研究生活も16年が過ぎた。

#### 2. 環境病理学が目指すこと

環境病理学とは、もともと発がん実験を主とするような環境要因により病変を発生させて疾患を研究する学問のようである。しかし、私の提案する新しい歯学における環境病理学は、環境要因を研究し、環境要因が破綻した時に生じる疾患を明らかにし、予防法を開発する分野と位置付けている。そのために環境要因が生体内でどのようなホメオスタシスの維持しているのかを研究してき

た。この環境要因こそ、口腔における唾液なのである。唾液の機能性に注目し、その機能が何を果たしているのか、いくつかの成分で明らかにしつつあり、その一つを冒頭でも紹介した。環境病理学は唾液腺だけがターゲットではなく、感染症の個体差なども研究領域としており、細菌という環境因子でも研究の成果がこれまでにある。その点では、唾液腺の環境病理学的な研究は、唾液腺健康医学として分化して独立して欲しいとも考えている。この様に予防とか、生体のホメオスタシスから研究を先行させたため、異端の病理学者になってしまった。

しかし、本年度から歯学部で歯科医学史の科目担当になり学生に教えるために調べていて貴重なことを学んだ。それは、歯科では極めて有名な窩洞形成の概念を考案したG. V. ブラック先生が病理学者であったことである。彼は、「今は歯を削っているがいずれは予防が主体となる時代が来る」との言葉を残していたのである。ブラックの窩洞こそ物理的な要因により考案され、生物学とは遠い世界と思い、私にとっては臨床が面白くなかったきっかけでもあった。しかし、まさか、その先生が今の自分と同じ病理学者で予防を唱えていたとは、非常に驚き病理学者が予防を唱える異端になんとも意外な人に応援を頂いた気がしたのである。

#### 3. 環境病理学が明らかにした唾液の必要性

著者は、唾液中の成分で重要な抗感染因子であるラクトフェリン、IgA、成長因子であるBDNF、肝細胞増殖因子、ホルモンであるエストロゲンを主に研究してきた。特にIgA研究が最も論文数も多く社会へのアピールができた。IgAは、抗感染因子であり、加齢的に減少することが知られていたが、80歳代の高齢者でも気軽な方法で増加させることを明らかにしたのである(Yamamoto Y. 2017.)。それは、いわゆる腸活である。腸活としてヨーグルトや食物繊維を摂取すると唾液中のIgAが増加するのである。このことを腸-唾液腺相関と命名し紹介した。腸と唾液腺が関連するというのはイメージしにくい現象ではあるが、共通粘膜免疫機構という概念があり、不思議なことではなかった。しかしそのメカニズムは不明な点が多く、唾液IgAの増加については、腸活により腸管内に短鎖脂肪酸が増加し、その短鎖脂肪酸のうち恐らく酢酸が血中に移行し、頭頸部にある短鎖脂肪酸レセプターを介して唾液IgAの増加に関与してくるものと推測し研究を継続している。この唾液IgAの減少は、上気道感染の罹患リスクを増加することが明らかにされており、ウイズコロナを生きる我々にとっても、唾液IgAの増加は生体側からの抵抗力を増加させる意義があり、多くの皆さんに受け入れられるようになってきた。今後、この短鎖脂肪酸をノックアウトしたマウスを用いるなどして口腔病変にどのような影響があるか確認し疾患との

関連を明らかにもする予定である。

さらに、最近の著者の研究において、唾液中のIgAは、口腔内が汚れてくると機能が低下することが明らかになりつつある。恐らくIgAのFc部は、連鎖球菌を非特異的に結合するのが原因と考えられる。すなわち、歯磨きには、汚れた口腔を綺麗にするだけでなく唾液の機能をリセットする役割が発見されたのである。口腔の健康のために口腔ケアとして歯磨きを積極的するわけだが、一方で、歯磨きした以外の時間は、唾液が24時間休む間もなく生体因子として口腔を守っているのである。口腔ケアに唾液の意義の理解は極めて重要となってきた。さらに研究を進め歯科から新たな健康像を提案していきたい。

### 謝辞

短期大学紀要に執筆の機会を頂き、石井信之学長はじめ、看護学科吉越洋枝先生、歯科衛生学科中向井政子先生に感謝申し上げます。

### 利益相反

開示すべき利益相反はありません。

### 引用文献

González-Sánchez M, Bartolome F, Antequera D, Puertas-Martín V, González P, Gómez-Grande A, Llamas-Velasco S, Herrero-San Martín A, Pérez-Martínez D, Villarejo-Galende A, Atienza M, Palomar-Bonet M, Cantero JL, Perry G,

Orive G, Ibañez B, Bueno H, Fuster V, Carro E. Decreased salivary lactoferrin levels are specific to Alzheimer's disease. *EBioMedicine*. 2020 Jul; 57: 102834.

Hayashi T, To M, Saruta J, Sato C, Yamamoto Y, Kondo Y, Shimizu T, Kamata Y, Tsukinoki K. Salivary lactoferrin is transferred into the brain via the sublingual route. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2017 Jul; 81(7): 1300-1304.

Saruta J, To M, Sugimoto M, Yamamoto Y, Shimizu T, Nakagawa Y, Inoue H, Saito I, Tsukinoki K. Salivary Gland Derived BDNF Overexpression in Mice Exerts an Anxiolytic Effect. *Int J Mol Sci*. 2017 Sep 5; 18(9): 1902.

Tsukinoki K, Saruta J, Muto N, Sasaguri K, Sato S, Tan-Ishii N, Watanabe Y. Submandibular glands contribute to increases in plasma BDNF levels. *J Dent Res*. 2007 Mar; 86(3): 260-4.

Yamamoto Y, Fujino K, Saruta J, Takahashi T, To M, Fuchida S, Shimizu T, Kamata Y, Misawa K, Tsukinoki K. Effects of yogurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1 on the IgA flow rate of saliva in elderly persons residing in a nursing home: A before-after non-randomised intervention study. *Gerodontology*. 2017 Dec; 34(4): 479-485.