総説

2009 年度 口腔四学会合同研修会
(社) 日本口腔外科学会 第 33・34 回教育研修会
「唾液腺疾患 — その基礎から臨床まで —」

唾 液 腺 — 臨床と研究のための解剖学 —

天 野 修

The salivary gland: anatomy for surgeons and researchers

AMANO Osamu

Abstract: Major salivary glands, parotid, submandibular and sublingual glands, secrete serous and mucous saliva via the proper excretory ducts connecting between oral cavity and glandular bodies. Discovery of the salivary ducts in 17th century established the concept of exocrine secretion as well as salivary glands. In more recent investigations have revealed the endocrine functions of salivary glands by a variety of cell growth factors produced by granular ducts. In the present review describes the macroscopic findings of human major salivary glands and the microscopic differences of human and rodent salivary glands.

Key words: salivary gland (唾液腺), salivary duct (唾液腺管), anatomy (解剖学), medical history (医学史), granular duct (顆粒性導管)

はじめに

口腔外科医に唾液腺の重要性を説明するのは釈迦に説法となるが、臨床または病理診断でヒトの唾液腺を取り扱い、またラボで研究対象としてヒトだけでなく実験動物の唾液腺を取り扱う上で必要となる知識は非常に多様である。それらは共通する項目も多いが、このヒトと実験動物、特にラットやマウスなどの齧歯類の唾液腺では意外と違いが多く、決して周知とはいえない。臨床や病理診断では当然ヒト唾液腺のマクロおよびミクロの正常形態に関する知識が重要となってくるが、研究においては実験動物の知識が必須であり、両者の違いを正しく認識して臨床を踏まえた研究の立案や評価をしなくてはならない。

消化管粘膜にはどの部位にも付属腺があり、粘液を分泌して粘膜表面を保護するとともに食塊等の輸送を容易にしている。また、漿液性の消化酵素を多量に含む消化液が分泌されている。しかし独立した器官としての外分泌腺組織をもつのは肝臓、膵臓の他は口腔の唾液腺のみである。ここでは臨床医学でも知られた唾液腺発見に因む医学史の一端とともに、学生向けの教科書^{1~3)}にはあまり書かれて

いない唾液腺の解剖学的、組織学的、発生学的な特徴を説明する。

I ヒト大唾液腺の解剖と組織

1. 大唾液腺の解剖学的特徴

隙と筋膜

唾液腺は多くの筋、血管、神経と隣接している。また、腺組織自体は結合組織の「被膜」で覆われているが、さらにその周囲には複雑な筋膜の層が集まり、その間隙である「隙」に収まっている。被膜と筋膜の関係は、外科的には感染炎症の波及や摘出法などに影響を与える重要な因子となる。被膜、筋膜、隙ともに疎性結合組織で構成され、脈管神経の経路となっているが、特に隙は炎症や感染の波及路となる。

神経支配

一般の消化管や消化管付属腺が副交感性神経支配を受けるとに対し、唾液腺は交感性と副交感性の二重支配を受ける特異な腺である。交感神経線維は主に血管作動性の線維とともに動脈壁にそって唾液腺内に進入する。手術などで動脈を結紮・切断する際には、血液だけでなく交感神経の一部も切断されることになる。副交感神経線維は、顔面神経または舌咽神経、さらにそれらの枝を介して耳神経節ま

たは顎下神経節に至り、さらに短い節後線維が腺内に侵入する。副交感性神経節は標的器官である唾液腺のごく近傍にあるのが特徴である。自律神経の他、一般の知覚性の神経線維が分布している。

図1 咬合平面における耳下腺 (P) を含む水平断面
前内側面が咬筋・内側翼突筋・下顎枝に、後内側面が頸動脈鞘に、後縁が胸鎖乳突筋に隣接しているのがわかる。顔面神経のほかに、外頸動脈が耳下腺内に含まれている (文献2の図を改変)。

2. 耳下腺

筋膜と周囲構造

英語名の parotid は *par* (傍に) と *otis* (耳) が語源で、耳下腺という日本語名はいわば意識である。大唾液腺のなかでは最大の体積をもち、全唾液の 25 ~ 35 % を分泌する。耳下腺は頬骨弓、咬筋、顎二腹筋後腹、茎突咽頭筋、胸鎖乳突筋、顎関節などに囲まれているが、外側は浅筋膜^{注1} (皮膚の皮下組織) のみに覆われている。耳下腺を含むすべての唾液腺は腺組織の周囲を疎性結合組織の「被膜」で覆われているが、耳下腺被膜は同時に深筋膜の浅葉 (被覆葉)^{注1} である咬筋耳下腺筋膜の一部となっているのが他の大唾液腺との大きな違いである。このことは、咀嚼筋の運動とともに耳下腺も受動的に伸展・圧縮し、分泌促進に寄与していると考えられる。また、内側面の一部は深筋膜である顎動脈鞘と接している (図1)。

耳下腺本体の表面は頬骨弓の下縁を底辺とし、下顎角を頂点 (下極) とする逆三角形で、上縁、前縁、後縁、尖 (下極) と外側面を区別する⁴⁾。一方内側は、この外側面を底辺とし、顎関節に接近する部分を頂点とする背の低い歪な三角錐で、内側縁、前内側面、後内側面、上面を区別する (図2, 3)。内側縁は下極から顎関節に至る稜線で、前内側面は茎状突起とその付近から起始する顎二腹筋後腹や茎突咽頭筋、茎突舌筋、茎突舌骨筋によって顎動脈鞘と隔てられている。この筋構成からも分かるように、内側縁付近は

図2 右側耳下腺の外側面 (A)、前内側面 (B) および後内側面 (C)

a ~ g は耳下腺に密接する器官と接触部位を示す。

- a : 顎関節の外側靱帯と密接する部分
- b : 下顎枝の後縁と密接する凹み
- c : 下顎骨 (顎関節の関節包) に接する突起
- d : 骨性外耳道と密接する部分
- e : 茎状突起と茎状突起に付着する筋に密接する部分
- f : 顎二腹筋後腹と密接する部分
- g : 胸鎖乳突筋の前縁と密接する凹み

(文献4の図を改変)

注1 頭頸部の筋膜の名称は混乱している。①広頸筋を含む皮下の結合組織を浅筋膜、より深層の一般的な筋膜を深筋膜とし、さらに3層に分類する場合と、②深筋膜だけを筋膜とし、3層のうち浅層を浅筋膜とよぶ場合がある。

咽頭壁に接近している。後内側面は下顎枝前縁と、その内外側面に付着する筋と接している。上述したように、このうち咬筋とは連続する筋膜でつながっている。上面は外耳道軟骨と顎関節後面と密接している。ここで耳介側頭神経が下顎頭にそって曲がりながら耳下腺に進入する。

耳下腺神経叢

耳下腺内には顔面神経の耳下腺神経叢が走行し、浅葉と深葉に区分するが、両者に組織学的な違いは認められない。また、顔面神経は耳下腺には分布せず、機能的には全く無関係と考えられている⁵⁾。浅葉と深葉を隔てる特別な構造物は存在せず、顔面神経は小葉間結合組織中を走行している。解剖学図譜などには浅葉と深葉を隔てる明瞭な膜様の構造物が描かれている場合があるが、小葉間結合組織の一部に過ぎない。耳下腺内での浅葉・深葉の腺組織、導管系および顔面神経の枝は複雑に折り混ざっており、単純な断面で完全に分離することは困難である⁵⁾。

発生学的には末梢神経の発生は腺組織の発生・成長より先行するので、顔面神経が脳胞から伸びてきた後に耳下腺源基が口腔粘膜から頬の皮下に伸びてきて、顔面神経の周囲で発達したと考えられる。

腺内の血管

外頸動脈は耳下腺の後内側面から進入して顎動脈と浅側頭動脈に分岐する(図2)。顎動脈は耳下腺内で深耳介動脈と前鼓室動脈を分岐する。前者は耳下腺を出ると外耳道軟骨を経由して鼓膜外側面に分布するとともに、顎関節にも分布する。後者は錐体鼓室裂から鼓室に入って鼓膜内側面に分布する。浅側頭動脈も耳下腺内で顔面横動脈のほか、顎関節と胸鎖乳突筋に分布する細い動脈を分枝する。静脈系では、耳下腺内で浅側頭静脈が顎静脈と合流して下顎後静脈となる^{4, 5)}。上記の脈管は耳下腺を通過するだけでなく、多くの細い枝を分枝して耳下腺の栄養を司っており、

図3 耳下腺(P)と顎関節を含む前頭断面

後耳介動脈と浅側頭動脈に耳下腺枝の名称がある⁶⁾。耳下腺の内部および近傍の神経・脈管の位置は水平断面での高さによる変化が著しいので、成書を参照するときには注意が必要である。

腺組織と脂肪組織

被膜は腺内に小葉間結合組織となって伸び、無数の小葉に区分している。小葉内には漿液性の腺細胞から構成される腺房が充満しているが、その間に多数の脂肪細胞が存在する(図4)。脂肪組織の存在は耳下腺の組織構造上の大きな特徴となっているが、その意義はわかっていない。しかし、顔面の皮膚の直下にあり、筋の運動によって激しく振動することを考えると、脂肪がクッションの役割を果たしていると思われる。

耳下腺管

耳下腺唾液はステンセン管(ステノン管)と呼ばれる耳下腺管を通して分泌される。耳下腺管は咬筋の外側面を前進した後、その前縁で内側に曲がって頬筋を貫通して耳下腺乳頭に至るが、その場所はおおよそ下顎第一大臼歯の頬側面に相当する⁷⁾。耳下腺乳頭の位置は、胎生期に耳下腺原基が生じた場所に相当し、ここから耳下腺管を逆にたどるように後外側に向かって耳下腺芽が伸び、頬部皮下で腺組織を形成する。副耳下腺は耳下腺管に沿って存在することがあるが、耳下腺原基の上皮索(耳下腺管の原基)が伸長する際に生じた過剰な小葉によって発生したと考えられる。

Niels Stensen

耳下腺管はステンセン管(またはステノン管)とも呼ばれるが、それは発見者であるデンマークの解剖学者 Niels Stensen^{注2}(1638～1686)にちなんでいる。Stensen は最初、舌下腺管の発見者の父である Tomas Bartholin 教授の

図4 ヒト耳下腺の弱拡大組織像(H-E染色)

多数の脂肪細胞と、漿液細胞だけから構成された純漿液腺の特徴が認められる。

注2 フランス語で Stenon, ラテン語では Stenonis

指導をうけて解剖学者となった。1661年、アムステルダム
の大学において羊の頭部を解剖して耳下腺の主導管を発見
する。しかし、当時の指導教授と発見者を巡って争いとな
り、大学を移っている。後に彼の実績が証明された。

3. 顎下腺

顎下腺と舌下腺

顎下腺は全唾液の60～70%を分泌する。英語名では
submandibular gland 以外に submaxillary gland の名称が使
われている場合があるが、同義である。顎舌骨筋の下面と
顎二腹筋前腹・後腹、下顎骨下縁で構成される顎下三角と顎

舌骨筋によって囲まれた顎下腺に存在している。顎下腺の
開口部に当たる顎下三角は、皮膚と広顎筋を含む浅筋膜^{注1}
で覆われるのみである。顎下腺の内壁は深筋膜浅葉^{注1}が
さらに舌骨大角付近でさらに浅深2葉に分かれて裏層して
いる(図5)。すなわち表層側の筋膜は下顎骨下縁から顎下
腺下面を包み、深層側の筋膜は顎舌骨筋線を超えて顎下腺
の内側面を包んでいる。腺は疎性結合組織の皮膜に全周を
覆われているが、耳下腺とは異なって深筋膜浅葉^{注1}から
独立しているため、ホルマリン固定された解剖体において
も分離が容易である。しかし、一方を固定した下顎骨、残
りをすべて舌骨上筋と広顎筋で囲まれているため、顎運動
に伴う筋収縮による圧迫を受けやすく、咀嚼時の分泌促進
に寄与していると考えられる。

浅部と深部

顎下腺は顎下腺すなわち顎舌骨筋の下方にある浅部と、
顎舌骨筋後端から舌下腺内へ進入して前方に伸びた深部
(顎下腺突起)からなるU字型をしている(図6)。したが
って外側面、内側面、下面と、前外側極、前内側極、下極を
区別できる^{4, 5)}。浅部の外側面は、前方後方の茎突下顎韌
帯付近まで伸びているが、ここで耳下腺と接近している。
外側面は下顎骨内側面(顎下腺窩)から舌骨の顎二腹筋中
間腱および茎突舌骨筋附着部までを占めている。浅部内側
面の後部は、茎突舌筋、茎突舌骨韌帯、舌咽神経と密接し
て咽頭と隔っている。深部は下外側の顎舌骨筋と内側の舌
骨舌筋と茎突舌筋に挟まれている。

浅部と深部に組織学および機能的な違いはみられな
い。深部の前端である前内側極から顎下腺管(ワルトン管)

図5 舌下腺と顎下腺を含む前頭断面

この断面では舌下腺と顎下腺は顎舌骨筋を挟んで対峙
している位置関係にある。顎下腺と舌下腺の被膜は周囲
の筋膜とは独立している。 L: 舌下腺 M: 顎下腺

図6 下顎骨の内側(A)と外側(B)からみた顎下腺(M)と舌下腺(L)の関係

Bでは下顎骨体を除去してある。舌神経に付属する顎下神経節が顎下腺深部と舌下腺の間隙に存在する。
顎下腺管(ワルトン管)は舌神経と交叉して舌下腺内側面に沿って舌下小丘に開口する。

P: 耳下腺 a: 小舌下腺 b: 大舌下腺 c: 顎下腺深部 d: 顎下腺浅部

図7 ヒト顎下腺(A)と舌下腺(B)の中拡大組織像(H-E染色)
顎下腺には多数の漿液細胞が認められるのに対し、舌下腺にはわずかしき存在しない。

が出ている。深部の発達程度には個体差が大きく、かなり前方まで伸びて、舌下腺領域と重なることもある(図6)。

顔面動脈

顎下腺の動脈供給路は、顔面動脈本幹から直接分岐する場合と、その枝であるオトガイ下動脈から分岐する場合がほとんどを占めるが、腺枝の分岐は変異が大きく、両者から分岐する複数の腺枝が存在する場合がある。一般的にオトガイ下動脈からの腺枝が太い場合には、顔面動脈からの腺枝は非常に細いか欠如する場合が多い。まれに舌動脈・舌深動脈からの腺枝や、外頸動脈から直接的に腺枝が存在する場合がある⁸⁾。顔面動脈の本幹は顎下腺内にはほとんど進入しない。

顎下腺管と顎下神経節

顎下腺管と大舌下腺管はともに口底の舌基部にある舌下小丘に開口するが、これは両腺が第一鰓弓下顎突起のほとんど隣接する領域から発生したことを示している。このことは、両腺の神経支配と顎下腺管の走行が、第一鰓弓神経である三叉神経(舌神経)と密接に関わる所以である。

舌下腺の後端は顎下腺深部と近接している(図6)。まれに顎下腺の過剰腺葉が顎下腺管に沿って存在し、舌下腺の一部と共通の被膜で覆われている場合がある⁹⁾。顎下神経節は、ちょうど舌下腺後端と顎下腺深部前端の中間に存在し、両腺に分布する副交感性の節後線維をそれぞれ出している(図6)。

顎下腺組織

ヒトの顎下腺は典型的な混合腺で、耳下腺とよく似た漿液性の腺房と、大きく明るくみえる粘液性の腺房の両方を備えている(図7)。粘液性の腺房の末端には「漿液半月」とよばれる小型の漿液性細胞の集団が付属している。しかし、混合性の腺房における粘液細胞と漿液細胞の位置関係は、ホルマリンなどの化学固定法による分泌顆粒や細胞質の膨化とそれに伴う細胞の位置関係の変化によって二次的・人工的に生じたもので、急速凍結法などの物理的固定法を用いた場合には漿液細胞と粘液細胞は混在して配列しているという説もある¹⁰⁾。

Thomas Wharton

ワルトン管の名称となった Thomas Wharton はイギリスの医師(1610～1673)。1656年に全身の腺に関するラテン語の研究書である *Adenographia*^{注3)} を著して自費出版し、そのなかで顎下腺の主導管について記述している。

4. 舌下腺

舌下腺

舌下腺は舌下(口底)粘膜の直下で顎舌骨筋の直上にあり、上縁は舌下ヒダの直下に、外側面は下顎骨内側面(舌下腺窩)に、内側面はオトガイ舌筋に、下縁は口底である顎舌骨筋とオトガイ舌骨筋に接している(図5, 6)。舌下腺被膜は他の筋膜との強固な結合はなく、舌下腺の開放によ

注3) *Adenographia: sive glandularum totius corporis descriptio*. ワルトン管については128-137ページに記述がある。

り容易に分離する。舌下腺による舌下粘膜の高まりが舌下ヒダで、舌下ヒダと舌下腺の間には8～20本の短い小舌下腺管（リビヌス管）が存在する。舌下腺の内側面に沿って顎下腺管（ワルトン管）が走行している。舌下腺は舌下隙に収まっているが、舌下隙は舌下腺後端よりも後方に伸びて顎下腺の深葉を納め、同部には顎下腺のほかに顎下神経節も含んでいる。顎下神経節は舌神経に付属しているが、鼓索神経経由で顔面神経（中間神経）由来の副交感性節前線維を受ける。顎下神経節に細胞体をもつ節後線維は再び舌神経内を進んで舌下腺に到る。

舌神経は顎下神経節より前方（遠位）では顎下腺管に絡まるように走行している（図6）。この関係は、口底の前方正中付近から後外側に伸びた顎下腺原基（後に顎下腺管となる部分）と、その顎下腺に分布する枝を送りながら舌尖に向かう発生中の舌神経が交叉したためであり、絡まるようにみえるのは、舌が伸長する際に舌神経が伸びる余裕をもたせるためだと推測される。舌下腺にはオトガイ動脈を介して顔面動脈からと、舌下動脈を介して舌動脈から血液供給を受ける^{4, 5)}。

大舌下腺と小舌下腺

舌下腺管には上述の小舌下腺管のほかに、顎下腺管とともに舌下小丘に開口する大舌下腺管（パルトリン管）が存在する。大舌下腺管と小舌下腺管にそれぞれ分泌する領域を大舌下腺、小舌下腺と称する。しかし両腺に解剖学的、組織学的、機能的な差異はなく、同一の被膜に覆われて、隔壁となる組織はない。下顎骨に接した外側のうすく広い領域が小舌下腺、顎下腺管に接する内側の領域が大舌下腺に相当する（図6）。

舌下腺組織

舌下腺は顎下腺と同じく混合腺だが、図7で特徴が示されている通り、ほとんどを粘液腺房が占め、一部に漿液半月が認められる。したがって非常に粘液性の強い混合腺といえる。

Caspar Bartholin

Caspar Bartholin (1655～1738) はデンマークの解剖学者でコペンハーゲン大学教授。Stensenの指導者だったTomas Bartholinの子（祖父もCasparで同名）。大舌下腺管に名が残るが、女性の大陰唇腺の発見者として有名。40歳代で政治家に転向した。

5. 人名付きの導管：唾液腺の発見か導管の発見か？

大唾液腺の導管にはステンセン（ステノン）管、ワルトン管などの発見者の名を冠した名称が古くから用いられている。いずれも17世紀の北欧および英国の医学研究者である。耳下腺と舌下腺がともに北欧の親子・師弟によって

研究されたのは非常に興味深い。腺ではなく導管に名称が付けられているのは、導管の存在が明らかになることによって、唾液が「腺（外分泌腺）」の産物であることが明らかとなり、同時に腺の概念が以降に確立したことにちなんでと思われる。

II 実験動物の大唾液腺

1. 肉眼解剖学的な違い

肉眼解剖学的な配置の点で、まずヒトとマウス・ラットの大唾液腺の配置は大きく異なる。初心者からよく受ける質問では①耳下腺の組織がヒトと全く異なってみえる、②舌下腺がない、③顎下腺に2種の腺組織がみえる、の3点に集中している。その原因を個別に考えてみると、①耳下腺の組織がヒトと異なってみえるのは、誤って眼窩外涙腺（ハーダー腺）を摘出したため、②舌下腺がみつからないのは、マウス・ラットでは舌下腺が顎下隙の顎下腺と同じ場所にあり、同一の被膜に囲まれて存在するため、④顎下腺に2種類の腺組織がみえるのは、一方が舌下腺であるから、という訳である。

ラットやマウスでは脾臓は胃と十二指腸の間の腹膜にたまった脂肪の膜のようみえるが、耳下腺も頬部の皮下に薄く膜のように付着しており、顎下部から皮膚を切開・剥離した場合には、頬部の皮下に薄く付着しているのを丁寧に剥離しなければならない。また舌下腺と顎下腺は肉眼的には一体となっているので、個別に摘出するのは推奨されない。しかし灌流固定後の血液の抜けた状態でよく観察すると、顎下腺の方が舌下腺よりやや透明感が低く、黄色みを帯びているようにみえるので、習熟すると分離は可能である。顎下腺と舌下腺は別の主導管を経て口腔に開口している（図7）。

唾液腺の名称は、組織構造のほか、開口部と神経支配を基準に動物でも耳下腺、顎下腺、舌下腺の名称が付けられるので¹¹⁾、かならずしも名称に相当する部位に存在するとは限らない。

2. 導管

導管の分類

ヒトでも齧歯類でも、導管は介在部、線条部、排出管、主導管に分類される。主導管は腺体から出て口腔に到る独立した導管で、耳下腺管などのことである。介在部から排出管までが腺内に存在する組織学的な構造物であるが、小葉内導管、小葉外導管の区分も存在する。介在部、線条部は小葉内にあり、排出管は集合して太くなると小葉外を走行してそれらが合流して主導管を形成する。小葉内導管という用語は、小葉内の導管系すべてを指す場合と、小葉内の

図8 ラットの大唾液腺を腹側 (A) と側面 (B) からみた図
舌下腺は顎下腺と同じ位置に存在する。耳下腺は文字通り耳介の下方にある。
VII : 顔面神経 EOL : 眼窩外涙腺 (ハーダー腺) L : 顎下リンパ節
P : 耳下腺 PD : 耳下腺管 SL : 舌下腺 SM : 顎下腺 (文献1の図より引用)

排出管だけを指す場合 (介在部と線条部を含まない) 場合がある。

導管系は基本的に単層円柱上皮で構成されているが、太い小葉外導管や主導管は重層円柱上皮で構成され、機能的には不詳の多様な上皮細胞で構成されている。上皮の形態は口腔への開口部で突如、重層扁平上皮に移行する。

介在部

介在部は腺房と直結した細い導管で、線条部との間に「介在」している導管である (図9)。潜在的な幹細胞ではないかという説が古くからあるが、いまだ解明には至っていない。介在部幹細胞説の科学的論拠は、古くから同部の組織学的な位置関係と、トリチウムチミジンやBrdUなどの標識された核酸塩基の取り込み率が高いことから、他の部位より高いDNA合成能を成体でも維持していることである。しかし、近年、著者らの熱ショックタンパク質の発現を調べた実験^{12, 13)}や、幹細胞関連因子の発現を調べた実験¹⁴⁾などで、障害を受けてから再生に向かう間にこれらの因子が介在部に強く発現することがわかってきた。今後、介在部幹細胞説についての研究の進展が期待できる。

介在部導管は光学顕微鏡的にはほぼ同一の小型の上皮細胞が単層に環状構造を作っているが、電子顕微鏡で詳しく観察した研究では、基本的な細胞形態はほぼ同じながらも、腔面側にある小型の分泌顆粒の有無などに違いが認められる。またこの小型分泌顆粒の性状は、胎児期の腺房部に相当する終末管 (terminal tubule) の分泌細胞に酷似していることから、介在部導管細胞の一部は潜伏した終末管細胞の可能性もあり、刺激により増殖、分化する能力を秘めているのかもしれない。

図9 ラット顎下腺の介在部の電子顕微鏡像
介在部 (*) は立方単層上皮が細い管腔を取り囲んでいるが、周囲には筋上皮細胞も存在する。介在部に沿って毛細血管が隣接して走行している。
a : 漿液性腺房細胞 c : 毛細血管 m : 筋上皮細胞

線条部

線条部は電解質の添加と再吸収に特化した導管部位である。基底膜に面した基底部の細胞膜は櫛のように深い切れ込み (基底陥入) が連続し、さらにその間隙に隣接する細胞の突起を挟み込んでいる。またこの突起内にはミトコンドリアを含んでいることから、細胞膜表面積の増大とエネルギー産生の両立を形態的に表現している。基底陥入と同部へのミトコンドリアの集積は光学顕微鏡的に「基底線条」とよばれる。

図10 ラット顎下腺線条部 (A) と腎臓遠位尿細管 (B) の基底部の電子顕微鏡像
両者とも櫛状の多数の細胞膜のヒダとミトコンドリアが認められる。

図11 マウス顎下腺の光学・電子顕微鏡組織像, EGF 免疫組織化学および in situ hybridization
光学顕微鏡による雄マウス顎下腺 (A) と雌マウス顎下腺 (B) を比べると顆粒性導管 (g) が雄に非常に発達しているのがわかる。
顆粒性導管の電子顕微鏡像 (C) では、導管という名称にもかかわらず多数の分泌顆粒をもつことが分かる。
EGF 抗体を用いた免疫組織化学染色では、顆粒性導管 (g) に強い免疫陽性反応が認められる (D)。
金コロイド標識抗体を用いた免疫電顕法では、分泌顆粒に EGF に対する反応が認められる (E)。
in situ hybridization 法により、EGF mRNA のシグナルは顆粒性導管 (g) の基底側に強く認められる (F)。

同じように電解質の添加・再吸収を行う部位には基底線条に相当する構造が共通して認められる (図10)。

3. 顆粒管

細胞増殖因子の作用

実験動物で使われるラットやマウスなどの齧歯類では介

在部と線条部の間に顆粒管 (顆粒性導管, 顆粒性膨大部) がある。同部は腺細胞としての形態をもち、分泌顆粒には EGF, FGF, HGF, NGF, TGF- α , β などの増殖因子やレニンなどのホルモンが含まれていることが知られている^{15~20)} (図11)。これらの物質の多くは導管に分泌されるのは明らかであるが、消化液に混ざって消化管粘膜に直接的に作用

する（外分泌）以外に、顎下腺切除により血中の EGF 濃度は顕著に減少するので、いずれかの部位で再吸収されて内分泌的にも作用すると考えられている。唾液腺増殖因子の作用については著者総説^{15, 16)}を参照下されたい。

顆粒管の性ホルモン依存性

顆粒管は線条部導管が男性ホルモン依存性に分化したものと考えられている。思春期以前の雄では存在せず、雌では成獣でも発達が悪く（図 11）、含まれる上記因子の発現量も顕著に少ない。雌にテストステロンを投与すると顆粒管の分化がみられる。また雄で去勢または下垂体切除術を行うと顆粒管が減少し、テストステロン投与により復活する^{15, 16)}。

しかし、顆粒管から分泌される細胞増殖因子などが男性生殖器へ直接的に作用しているとは考えられていないが、副腎髄質などに働いて雄に顕著な攻撃的行動に関与しているという説がある²¹⁾。

ヒトの唾液腺由来細胞増殖因子

齧歯類の顆粒管で産生、分泌される因子は、顆粒性膨大部をもたない動物でも腺房または導管から少量ながら分泌されていると考えられている。たとえば、EGF はヒトの顎下腺の漿液性腺房細胞から分泌されている¹⁶⁾。

最 後 に

唾液腺は消化器付属腺としての働き以外に、細胞成長因子などの内分泌的とも考えられる働きをしていることが明らかとなった。唾液腺内分泌に関しては、我が国ではウシ耳下腺から発見されたパロチンに関する話題があるが、一世を風靡したが残念ながら世界的に認知されるに及ばなかった。その後は内分泌的作用についてはほとんど顧みることがなかったが、内分泌的作用をもつ物質探査の根拠ともなった唾液腺摘出実験などで生じる消化機能以外の変化に関する研究実績が価値を失ったわけではない。その後、NGF から始まった細胞増殖因子やサイトカインに関する生化学的・細胞分子生物学的な研究の進展で多くのペプチド性生理活性物質が発見・同定され、その機能が明らかにされていったが、その多くが NGF、EGF などと同様に顎下腺の顆粒管に存在することが明らかとなり、著者もその解明に一役買ってきた。当初は因子の生物学的な作用から唾液腺における役割が解明されると思われたが、むしろ多種多様な因子が同一の分泌顆粒に同居して同時に分泌されることによって、直接的な外分泌作用による上部消化管へ、または再吸収後内分泌的な作用による遠隔臓器への作用による、複合的な働きが注目されるようになってきた。今後のさらなる研究の進展により、歯科医学および口腔機能の重要性が学術的・社会的により高いレベルで認知されること

に寄与できれば幸いである。

謝辞

講演および総説執筆の機会を賜った日本口腔外科学会に深く感謝する。

本論文の内容は 2010 年 2 月（東京）・8 月（大阪）に実施された第 33・34 回（社）日本口腔外科学会教育研究会・口腔四学会合同研修会「唾液腺疾患—その基礎から臨床まで—」での講演をもとに執筆した。口演には筆者の熱ショックタンパク質に関する唾液腺の発生に関する研究成果が含まれていたが、総説としては内容が散漫になる恐れが懸念されたため、あえて割愛した。また、引用文献は一般に入手可能な書籍および論文に限定した。

引 用 文 献

- 1) 天野 修：唾液腺。天野 修、井出吉信、他編集：口腔解剖学。医歯薬出版、東京、2010、119-123 頁。
- 2) 天野 修、草間 薫編：口腔生物学各論 唾液腺。学研書院、東京、2006。
- 3) Hiatt, J.L. and Gartner, L.P.: The Textbook of Head and Neck Anatomy. 4th Ed., Lippincott Williams and Wilkins, 2010, p 237-239.
- 4) Williams, P.L., Warwick, R., et al.: Gray's Anatomy. 37th Ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, 1989, p1290-1298.
- 5) Saracco, C.G. and Crabill, E.V.: Anatomy of the human salivary glands, In: The Biology of Salivary Glands, Ed. by K. Dobrosielski-Vergona, CRC Press, p1-14, 1993.
- 6) 日本解剖学会監修、解剖学用語委員会編：解剖学用語 改訂 13 版、医学書院 2007。
- 7) Suzuki, A., Watanabe, S., et al.: Influence of the location of the parotid duct orifice on oral clearance. Arch Oral Biol 54: 274-278 2009.
- 8) Li, L., Gao, X.L., et al.: Anatomy of arteries and veins of submandibular glands. Chin Med J 120: 1179-1182 2007.
- 9) 祐川励起、伊藤一三：舌下腺と一体化した顎下腺過剰腺葉の稀な一例。解剖誌 82: 93-97 2007。
- 10) Yamashina, S., Tamaki, H., et al.: The serous demilune of rat sublingual gland is an artificial structure produced by conventional fixation. Arch Histol Cytol 62: 347-354 1999.
- 11) 坂井建雄、養老猛司：唾液腺の比較解剖学。山元寅男、渡辺陽之輔 編集；人体組織学 消化器。朝倉書店、京都、1988。
- 12) Amano, O., Kudo, Y., et al.: Transient occurrence of 27 kDa heat-shock protein in the terminal tubule cells during postnatal development of the rat submandibular gland. Anat Rec 264: 358-366 2001.
- 13) Takahashi-Horiuchi, Y., Sugiyama, K., et al.: Expression of heat shock protein 27 with the transition from proliferation to differentiation of acinar pre-

- cursor cell in regenerating submandibular gland of rats. *Tohoku J Exp Med* 214: 221-230 2008.
- 14) Purwanti, N., Azlina, A., et al.: Involvement of the IL-6/STAT3/Sca-1 system in proliferation of duct cells following duct ligation in the submandibular gland of mice. *J Med Invest* 56: 253-254 2009.
 - 15) 天野 修, 井関尚一: 唾液腺における細胞増殖因子の発現と局在. *解剖学雑誌* 71: 201-211 2001.
 - 16) 天野 修, 井関尚一: 唾液腺の細胞増殖因子. *顕微鏡* 40: 1-6 2005.
 - 17) Amano, O., Tsuji, T., et al.: Expression of transforming growth factor beta-1 in the submandibular gland of the rat. *J Histochem Cytochem* 39: 1707-1711 1991.
 - 18) Amano, O. and Iseki, S.: Expression, localization and developmental regulation of insulin-like growth factor I mRNA in rat submandibular gland. *Archs Oral Biol* 38: 671-677 1993.
 - 19) Amano, O., Yoshitake, Y., et al.: Basic fibroblast growth factor in rat salivary glands. *Cell Tissue Res* 273: 467-474 1993.
 - 20) Amano, O., Yoshitake, Y., et al.: Immunocytochemical localization of basic fibroblast growth factor in rat pituitary gland. *Arch Histol Cytol* 56: 269-276 1993.
 - 21) Aloe, L., Alleva, E., et al.: Aggressive behavior induces release of nerve growth factor from mouse salivary gland into the bloodstream. *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 6184-6187 1986.