唾液分泌と体液調節との接点

稲 永 清 敏

九州歯科大学生理学講座 (主任: 稲永 清敏教授)

平成 12 年 8 月 25 日受理

Relationship between Salivary Secretion and Body Fluid Balance

Kiyotoshi Inenaga

Department of Physiology (Chief: Prof. Kiyotoshi Inenaga)

Kyushu Dental College, Kitakyushu, Japan

Sweating in exercise causes a loss of the body fluid and an increase of the plasma osmolality. Then we feel thirst. In general, people understand from their own experience that salivary secretion may decrease under such conditions. However, there is little evidence to show how the hyperosmosis induces a decreased salivary secretion. In this review, we clarify the control mechanism of salivary secretion by osmotic stimulation on the basis of our recent studies.

Key words: Salivary secretion / Body fluid balance / Thirst

はじめに

暑い夏の盛りに多くの汗をかくと喉がカラカラになってくる。この時、浸透圧の上昇と体液量の減少がおこっている。このような体験は誰しももっているわけで、汗をかくときは唾液の分泌が悪くなっていそうだとすることは経験的に判っている。しかし、唾液分泌と体液調節の中枢性連関について詳細に調べた研究は少ない。本稿では、これについてわれわれが行った最近の研究を概説する。

1. 遺伝性多飲マウスの唾液腺異常

遺伝性多飲マウス (STR/N) は、正常かそれ以上の抗利尿ホルモンを生成し分泌しているのにも関わらず、多飲多尿を有する¹⁾。水代謝中枢のアンギオテンシンやオピオイドに対する応答異常、咽頭・喉頭領域の水情報受容の異常、腎臓におけるバゾプレッシン結合能の異常、免疫系の異常などが報告されているが、多飲性の決定的な因子はまだ見つかっていない。STR/N というのは生後すぐに多飲を示すのではなく経日的に多飲を示すよう

になってくる¹⁾。興味あることに、STR/N では多飲を示す経日変化と相関して歯槽骨の吸収が認められ²⁾、この時の STR/N の口腔内細菌相は歯周疾患における細菌相と類似しているという報告がある³⁾。唾液腺の機能低下は飲水行動を促す一つの因子であるから、われわれは STR/N の唾液腺の機能低下を疑い実験を行った⁴⁾。コントロールとして ICR を用いた。その結果、STR/N の顎下腺は、コントロールの ICR と比べ軽量であること、約 2 倍の堅さであること、さらに行動実験より、一日絶食すると ICR および STR/N 両方とも飲水量が減少するが、STR/N の飲水量は極端に減少すること、通常の水の給餌を行うと ICR も STR/N も両者とも同じような摂食量を示したが、24 時間絶水中の摂食量は STR/N のほうが極端に少ないこと、唾液腺を摘出した後の飲水量の経日変化を調べると、ICR マウスは有意に増加したが STR/N ではほとんど変化しないことがわかった。さらに、ピロカルピン刺激による唾液分泌量の測定実験で、多飲多尿を示す 6~11 ヶ月齢のマウスと、多飲を示していない 8~10 週齢の若いマウスと比較したところ、まだ多飲を示していない 8~10 週齢の若いマウスでは、ICR

と較べピロカルピン刺激による唾液分泌量に差は認められないが、多飲多尿を示す6~11ヶ月齢のマウスでは、ピロカルピン刺激による唾液分泌量に有意な差が認められた。これらのことにより、STR/Nの刺激唾液分泌量は加齢に伴い低下すること、即ち、STR/Nの唾液分泌機構が加齢により変化する可能性が示唆された。STR/Nのピロカルピン刺激によって分泌された唾液と血漿の浸透圧は、いずれもICRに較べて高かった。一般に腺房細胞から導管に分泌された唾液の電解質成分が再吸収されて血漿より浸透圧が低くなること、流速が遅いほど再吸収が進み低調な唾液が分泌されることがわかっている。STR/Nの唾液分泌量は少ないので、より低調な唾液浸透圧が期待されたが、結果は予想に反していた。STR/Nの血漿浸透圧が高いことが飲水を促す一因であることは、間違いないと考えられるが、唾液浸透圧が高いということも飲水を促す要因になっている可能性が示唆された。また、STR/Nは唾液腺導管での再吸収機構に問題があるかもしれない。これらの結果、STR/Nの唾液腺は機能低下しており、摂食中での飲水量の増加が唾液分泌量の低下を補うために起こっていると考えられる。摂食に伴う唾液分泌量が十分ではないため、食物残渣が口腔内に残り、歯周疾患様症状を呈した可能性がある。

2. 浸透圧刺激による中枢性唾液分泌減少

血漿浸透圧の上昇は飲水を誘発する因子の一つである。浸透圧が上昇すると末梢や中枢に存在する浸透圧受容器で検出されて飲水行動が誘発される。血漿浸透圧と唾液分泌量について調べた報告⁵⁻⁹⁾は散見されるが、中枢におけるこれらの関連性についてはよくわかっていない。前述のSTR/Nの刺激唾液の減少は血漿浸透圧上昇が原因なのかもしれない。浸透圧刺激による唾液分泌量の変化を直接計測するため、ラットを用いて実験を行った。ラットの唾液腺からの唾液の分泌量は最大でも一分間に数100マイクロリットルと微量である。われわれは唾液腺導管にポリエチレンチューブを挿入し、出てきた唾液量を圧トランスデューサーを用いて圧に変換し、その信号をコンピュータに入力した。また、過剰な圧が唾液腺にかからないように、電磁弁を用いて出てきた唾液を定期的に除去した。

ラット唾液腺より無麻酔無拘束で唾液分泌量測定を行った実験は少ない。安静時唾液の分泌量は少ないが、餌を与えたときには刺激唾液が分泌され測定が可能であった。一定量の餌(200 mgあるいは400 mg)を一定

間隔(約8~10分おき)で繰り返し与えるという方法で実験を行うと、一定量の餌を食べるときに分泌される唾液量や分泌速度は長時間(2時間以上)一定であった。人⁹⁾や山羊¹⁰⁾等では偏側咬合が観察されているが、ラットで両側耳下腺からの唾液分泌を測定したところ、唾液分泌量はすべての例で左右よく一致したので、両側咬合を行っている割合が高いことがわかった。

ラット¹¹⁾やマウス¹²⁾を2週間続けて液状食で飼育すると耳下腺の機能や形態に可塑的变化がおけると報告されている。実際にラットの耳下腺唾液分泌量が食餌の性状によって変化するかどうかを調べてみると、固形食、粉末食、液状食を与えたときの唾液分泌量は固形食で最も多く、液状食ではほとんど観察されないという結果が得られた。さらに、顎下腺と耳下腺唾液の食餌の性状による変化を調べてみると、顎下腺からの唾液分泌は粉末食と液状食で耳下腺唾液よりも多いことや、グルーミングによる唾液分泌は顎下腺からは観察されるが、耳下腺唾液分泌は認められないことから、二つの唾液腺の機能には違いがあることがわかる¹³⁾。齧歯類は唾液を体毛に塗布することによって体温調節をするが、この機構には顎下腺が選択的に働いているらしい¹⁴⁾。

さて、浸透圧刺激をすると耳下腺唾液はどうなるだろうか。腹腔内への高張食塩水注入や絶水刺激を行うと、唾液分泌速度は減少した。Nakahara¹⁵⁾は、単離顎下腺標本を用いて高張刺激を行うとアセチルコリンによって誘発される唾液分泌量が減少することを報告している。これは、浸透圧刺激の唾液分泌に対する末梢性作用を強く示唆する。多分、腹腔内高張食塩水注入および絶水刺激実験で唾液分泌速度の減少の説明の一部として、この末梢性作用が考えられる。さて、中枢性作用はどうだろうか。唾液分泌は下部脳幹の唾液核によって調節されていることはよく知られたことである。さらに、上位中枢である大脳皮質、大脳辺縁系あるいは上部脳幹によっても影響を受ける。上部脳幹、特に視床下部や脳室周囲系には浸透圧受容器が存在する。脳室内への高張液注入や視床下部あるいは脳室周囲系の特定部位の浸透圧刺激により、飲水行動が誘発され、抗利尿ホルモンの分泌促進がおこる。唾液も体液の一部であることから体液調節中枢と高次唾液分泌中枢はオーバーラップしていることが期待される。最近、顎下腺・舌下腺に擬狂犬病ウイルスを注入すると、そのウイルスは逆行性に軸索輸送され、細胞体からさらに逆行性にシナプスを通り上部へと輸送され、視床下部・脳室周囲系(室傍核・視床下部外側野・正中核・脳弓下器官等)ニューロンが標識されると

図1 脳室内高張食塩水注入による耳下腺唾液分泌速度の減少。

ラット耳下腺導管にポリエチレンチューブを挿入し20秒ごとの唾液分泌量を測定した。下線は200 mgの餌をラットが前肢で保持し口腔内に入れ終わるまでの時間を示す。矢印で高張食塩水(1 M, 毎分4 μlを5分間注入)注入すると、唾液分泌速度および唾液分泌量は減少した。

いう興味ある結果¹⁶⁾が得られている。これは、上記部位ニューロンが唾液分泌調節を行っている可能性を強く示唆している。

中枢性作用を調べるために、脳室内に高張食塩水を注入すると、注入直後の唾液分泌量および唾液分泌速度の減少が観察された(図1)。前述のことと考え合わせると、脳室内に注入した高張食塩水は脳室周囲系や視床下部にある浸透圧受容ニューロンに作用し、唾液分泌を抑制すると考えられる。飲水行動は、喉の口渴感を伴って誘起される。口渴感の一部は唾液分泌減少によるものと推察される。

3. 高次唾液分泌調節部位での浸透圧受容

視床下部や脳室周囲系に浸透圧受容ニューロンが存在することが判っている¹⁷⁾。神経分泌ニューロンの浸透圧受容機構の詳細な解析によると、浸透圧上昇は細胞の膜を収縮させるように働くが、その力により非選択性陽イオンチャネルが開くという。われわれは、脳スライス標本を用い、高次唾液分泌調節部位の一つであると考えられる脳弓下器官ニューロンが浸透圧変化を検出する可能性を示す実験結果を得た。今後、このニューロンが神経分泌ニューロンと同じような浸透圧受容機構を有するか否かを検討する必要がある。

4. おわりに

体液調節は、動物が生きていくうえで最も重要な調節機構である。様々な代償機構が働くため、体液調節機構の研究を複雑なものにしている。本稿では、血中浸透圧が上昇すると末梢性・中枢性に作用し、唾液分泌を減少させることによって飲水行動の発現を促進させる可能性

について述べた。

歯科領域の立場から唾液分泌量が体液浸透圧により影響されるということを、加齢変化から観察すると興味深い。生理的な加齢現象として、人は歳をとってくると体液の浸透圧は上昇し、体重に占める体液量の割合は減少する。加齢により唾液分泌量が変化するかどうか論争の渦中にあるが、本稿で述べた体液調節系と唾液分泌連関の立場から、安静時唾液や刺激唾液の加齢的な変化をもう一度見直す必要がある。

引用文献

- 1) Silverstein, E., Sokoloff, L., Mickelsen, O. and Jay, G. E. J.: Primary polydipsia and hydronephrosis in an inbred strain of mice. *Am. J. Pathol.* 38: 143-159, 1961.
- 2) Messer, H. H.: Alveolar bone loss in a strain of mice. *J. Periodontal Res.* 15: 193-205, 1980.
- 3) Wolf, L. F., Krupp, M. J. and Liljemmark, W. F.: Microbial changes associated with advancing periodontitis in STR/N mice. *J. Periodontal Res.* 20: 378-385, 1985.
- 4) Hamada, A., Inenaga, K., Nakamura, S., Terashita, M. and Yamashita, H.: Disorder of salivary secretion in inbred polydipsic mouse. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 278: R817-R823, 2000.
- 5) Olsson, K.: Influence of altered CSF solute composition on parotid salivary secretion in goats. *Acta Physiol. Scand.* 97: 196-201, 1976.
- 6) Warner, A. C. and Stacy, B. D.: Influence of ruminal and plasma osmotic pressure on salivary secretion in sheep. *Q. J. Exp. Physiol. Cogn. Med. Sci.* 62: 133-142, 1977.
- 7) Silanikove, N. and Tadmor, A.: Rumen volume, saliva flow rate, and systemic fluid homeostasis in

- dehydrated cattle. *Am. J. Physiol.* 256: R 809-815, 1989.
- 8) Ship, J. A. and Fischer, D. J.: The relationship between dehydration and parotid salivary gland function in young and older healthy adults. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 52: M310-319, 1997.
 - 9) Scott, B. J., Hassanwalia, R. and Linden, R. W.: The masticatory-parotid salivary reflex in edentulous subjects. *J. Oral Rehabil.* 25: 28-33, 1998.
 - 10) Anderson, D. J., Hector, M. P. and Linden, R. W.: The possible relation between mastication and parotid secretion in the rabbit. *J. Physiol. (Lond.)* 364: 19-29, 1985.
 - 11) Kurahashi, M. and Inomata, K.: Effects of dietary consistency and water content on parotid amylase secretion and gastric starch digestion in rats. *Arch. Oral Biol.* 44: 1013-1019, 1999.
 - 12) Murai, S., Saito, H., Nakamura, K., Masuda, Y. and Itoh, T.: The effects of a long-term powdered diet on the amounts of two principal neurotransmitters in the major salivary glands and on stimulated salivary secretion in mice. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 18: 459-463, 1996.
 - 13) Matsuo, R., Yamamoto, T., Ikehara, A. and Nakamura, O.: Effect of salivation on neural taste responses in freely moving rats: analyses of salivary secretion and taste responses of the chorda tympani nerve. *Brain Res.* 649: 136-146, 1994.
 - 14) Yanase, M., Kanosue, K., Yasuda, H. and Tanaka, H.: Salivary secretion and grooming behaviour during heat exposure in freely moving rats. *J. Physiol (Lond)* 432: 585-592, 1991.
 - 15) Nakahari, T., Steward, M. C., Yoshida, H. and Imai, Y.: Osmotic flow transients during acetylcholine stimulation in the perfused rat submandibular gland. *Exp. Physiol.* 82: 55-70, 1997.
 - 16) Hubschle, T., McKinley, M. J. and Oldfield, B. J.: Efferent connections of the lamina terminalis, the preoptic area and the insular cortex to submandibular and sublingual gland of the rat traced with pseudorabies virus. *Brain Res.* 806: 219-231, 1998.
 - 17) Bourque, C. W., Oliet, S. H. R. and Richard, D.: Osmoreceptors, osmoreception, and osmoregulation. In: *Frontiers in Neuroendocrinology* Academic Press, Orland, 1994, 231-274.