

Title	性ホルモンと唾液腺機能修飾
Author(s)	宇都宮, 結子; 澤木, 康平; 川口, 充; 山口, 秀晴
Journal	歯科学報, 107(2): 163-169
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10130/79">http://hdl.handle.net/10130/79</a>
Right	

## 性ホルモンと唾液腺機能修飾

宇都宮結子<sup>1,2)</sup> 澤木康平<sup>2)</sup> 川口 充<sup>2)</sup> 山口秀晴<sup>1)</sup>

### 1. はじめに

加齢とともに唾液分泌量が減少することは、多くの研究者により報告されている<sup>1-7)</sup>。特に女性において加齢の影響が強く、月経周期や妊娠期、閉経期によって唾液分泌量が変動すること<sup>8-11)</sup>や、卵胞ホルモン投与により耳下腺唾液分泌能が亢進するという報告<sup>12)</sup>もあることから、性ホルモンが唾液分泌能に関与することが強く示唆されている。しかし、詳細については不明な点が多い。

唾液中にはエストラジオールをはじめ多くの性ホルモンが同定されており、また唾液腺には卵胞ホルモン(エストロゲン)、黄体ホルモン(プロゲステロン)、男性ホルモン(アンドロゲン)に対応する各性ホルモン受容体が存在しており<sup>13-16)</sup>、唾液腺が性ホルモンの標的組織であることには疑いはない。しかし、各受容体におけるホルモン結合後の作用、あるいはその生理的役割については十分に解明されていない。

女性は閉経前後で卵巣が形態的、機能的に大きく変化し、卵巣におけるエストロゲンの産生および分泌が減少する。一方、男性では徐々にテストステロンの産生や分泌が減少する。このような性ホルモンの動態の相違が薬物代謝や唾液分泌などの生理的機能の性差に関与していると考えられる。

本稿では、唾液および唾液腺における性ホルモン

とその受容体を中心に紹介し、これまでに明らかにされた性ホルモンによる唾液腺機能修飾について概説する。

### 2. 唾液中のステロイドホルモン

エストラジオール、プロゲステロン、テストステロンなどほぼすべての性ホルモンと副腎皮質ホルモンが唾液中に同定されている(表1)。

唾液中のステロイドホルモンは、各分泌組織(卵巣、睾丸、副腎皮質)で産生され、血中を循環し、唾液腺に入り唾液として分泌されたものである。唾液腺で産生されたものではない。したがって、パロチンのような本来の唾液腺ホルモンではない。しかし、唾液中のステロイドホルモンは血中濃度をよく反映しているので、臨床的にも注目され、内分泌学的診断に利用されている。

### 3. 性ホルモン受容体の構造と機能

性ホルモンは構造も生理作用も様々であるが、その作用は、まず細胞内に取り込まれた後に核内受容体スーパーファミリーに属するおのおのに特異的な受容体と結合することから始まる。この結合のシグナルは様々な標的遺伝子の転写調節領域に存在するホルモン応答配列との結合により伝えられ、受容体/コアクチベータ(転写共役因子)複合体がRNAポリメラーゼなどと協調することにより標的遺伝子の

キーワード：性ホルモン，受容体，唾液腺機能

<sup>1)</sup>東京歯科大学歯科矯正学講座

<sup>2)</sup>東京歯科大学薬理学講座

(2007年2月14日受付)

(2007年3月2日受理)

別刷請求先：〒261 8502 千葉市美浜区真砂1-2-2

東京歯科大学歯科矯正学講座 宇都宮結子

Yuko UTSUNOMIYA<sup>1,2)</sup>, Kohei SAWAKI<sup>2)</sup>, Mitsuru KAWAGUCHI<sup>2)</sup>, Hideharu YAMAGUCHI<sup>1)</sup>: Sex Hormones and Functional Modification of Salivary Gland( Department of Orthodontics, Tokyo Dental College )

表1 唾液中に同定されるステロイドホルモン

卵胞ホルモン	エストロン エストリオール エストラジオール
黄体ホルモン	プロゲステロン 17 $\alpha$ ヒドロキシプロゲステロン
男性ホルモン	テストステロン アンドロステンジオン 5 $\alpha$ ジヒドロテストステロン
副腎皮質ホルモン	コルチゾン コルチゾール アルドステロン

文献<sup>23)</sup>より一部追加。

発現を調節(活性化や抑制)する(図1)。これらの遺伝子は転写翻訳後、更に様々な遺伝子やタンパク質に作用して自分自身や他の細胞の増殖、分化の促進、細胞死の抑制などの現象を引き起こす。しかし、その実体は、細胞内で標的遺伝子を含めて多くの遺伝子およびその産物がネットワークを形成して伝達されるシグナルによって引き起こされる現象である<sup>17)</sup>。また、他のクラスの転写制御因子と核内で会合することで、他のシグナルとクロストロークすることが知られている。このクロストロークを介して、核内受容体リガンドは複雑な生理活性を示すと

考えられている<sup>18)</sup>。核内受容体に作用するものには、ステロイドホルモン以外に甲状腺ホルモン、ビタミンA(レチノイド)、ビタミンDである。いずれの核内受容体はそれぞれの転写調節機構を有している。

核内受容体は、細胞質または核内に存在する単一ペプチド鎖で、機能上の特徴からA~Fの6つの領域に分かれている。N末端に制御領域(A/B領域)、中央にZnフィンガー構造を持つDNA結合領域(C領域)、C末端にホルモン結合領域(E/F領域)がある(図2)。核内受容体は、リガンド誘導性転写制御因子として働くが、多くの場合転写を促進し、その領域は、二箇所に存在する。一つは受容体C末端のE/F領域に存在する。その転写活性化機能(activation function-2:AF-2)は、完全にリガンド結合依存性である。もう一箇所はN末端のA/B領域に存在する。その転写活性化機能(activation function-1:AF-1)は、恒常的な転写促進に参与している。AF-1活性はリガンド未結合のE/F領域によってその機能が制御されている。リガンド結合は、AF-2の機能誘導のみならずAF-1機能をも促進する。AF-1, AF-2の転写活性の強さは受容体や存在する細胞により異なり、また同じ細胞でも

表2 唾液腺に存在する性ホルモン受容体とホルモンにより修飾を受ける受容体

	受容体	サブタイプ	機能
性ホルモン受容体	エストロゲン プロゲステロン アンドロゲン	$\alpha$ $\beta$	顎下腺の形成と維持、生理的機能に関与* 顎下腺の機能に関与* 顎下腺の保護作用*
性ホルモンにより修飾を受ける受容体	$\mu$ スカリン $\beta$ カンナビノイド 鉱質コルチコイド	$M_3$ $\beta_1$ $\beta_2$ $CB_1$	F( ), AM, MC( ) F( ), AM, MC( ) F( ) cAMP産生, AM( ) (u. k.)
その他唾液腺に存在する主な受容体	$\alpha$ ビタミンD ヒスタミン タキキニン VIP プリン インスリン ドバミン	$\alpha_{1A}$ $\alpha_{1B}$ $\alpha_{2D}$ $H_1, H_2$ NK-1 NK-2, 3 $P_{2Z}$ $P_{2U}$ $D_1$	AM, MC( ) F( ) auto receptor (u. k.) AM( ) F( ), AM, MC( ) (u. k.) F( ), AM, MC( ) F( ) F( ) AM( ) F( ), AM( )

文献<sup>22)</sup>より抜粋し一部追加。\*は推測を示す。F: fluid secretion, AM: amylase, MC: mucin, u. k.: unknown.

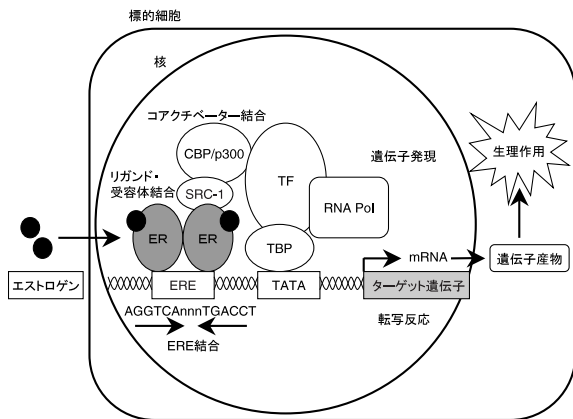


図1 エストロゲンの核内受容体を介した応答経路  
ER; エストロゲン受容体, ERE; エストロゲン応答配列, SRC-1; 転写共役因子, CBP/p300; 転写共役因子 (AF-2 転写活性化因子), TF; 基本転写因子, TBP; TATA 結合タンパク質, TATA; 転写の開始位置を規定する塩基配列, RNA Pol; RNA ポリメラーゼ。文献<sup>17)</sup>より一部改変。

細胞の状態によって活性が変化することが知られている<sup>19)</sup>。

標的細胞内での実際の生理作用は、標的遺伝子産物(タンパク質)が担う(図1)。このリガンド依存的な転写制御には、リガンド依存的な転写共役因子群の解離あるいは会合が起きる。転写共役因子は単独ではなく、複合体として機能している。現在までに少なくとも核内受容体には三つのコアクチベータ複合体が存在することがわかっており、一つはCBP/p300, SRC-1/TIF 2(p160)ファミリーを含む複合体である。他はTFTC, STAGA, PAF複合体とDRIP/TRAP複合体である。

1) 女性ホルモン

(1) エストロゲン受容体<sup>18)</sup>

卵胞ホルモン(エストロゲン)は、女性生殖器の発達機能や、脂質/骨組織での代謝調節などの幅広い生理作用を示す。その作用は、核内に局在するエストロゲン受容体(Estrogen Receptor: ER)を介した標的遺伝子の発現制御により産生される遺伝子産物が担っている(図1)。ERの一次構造を図2に示した。

ERには、異なる遺伝子にコードされた $\alpha$ ,  $\beta$ の二つのサブタイプが存在するが、いずれも内因性エストロゲンに対する結合特異性に差異はほとんどない<sup>20)</sup>。しかし、ER $\beta$ の方が転写促進機能が弱いた

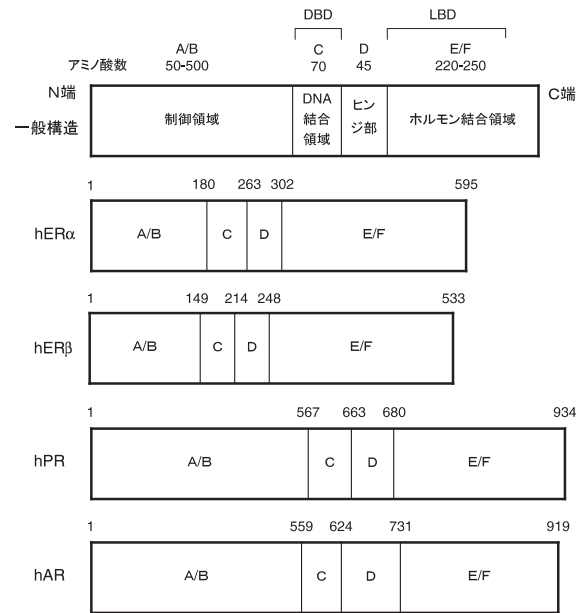


図2 ヒト卵胞ホルモン受容体(hER), 黄体ホルモン(hPR)および男性ホルモン受容体(hAR)の一次構造  
一般構造は核内受容体スーパーファミリーの一次構造を示す。A/B領域; 転写活性化機能(activation function-1: AF-1), C領域; DNA結合ドメイン(DNA binding domain: DBD), E/F領域; 転写活性化機能(activation function-2: AF-2), LBD; リガンド(ホルモン)結合ドメイン(ligand binding domain)。上付きの数字はアミノ酸残基番号を示す。文献<sup>18)</sup>より一部追加し改変。

め、ER $\alpha$ に対して抑制因子として機能しているとの報告もある。

内因性リガンド(エストラジオールなど)が結合する領域は、C末端のE/F領域であり、核移行シグナルの多くはD領域に存在する。ER $\alpha$ のリガンド結合領域(Ligand Binding Domain: LBD)の立体構造がX線解析から明らかになり、LBDはいずれの核内受容体でも12個の $\alpha$ ヘリックスから構成されており、中央の疎水性部位にリガンドが結合する。リガンドの結合により結合領域の構造が変化するが、その変化は全体に及ぶのではなく、ある一端が大きく変化する。すなわち疎水性部位の外側にあり、最もC末端側に存在する小領域(ヘリックス12部位)のみが大きく移動することがわかってきた。さらに $\alpha$ ヘリックスのリガンド結合後の角度が重要であり、この角度の違いによりコアクチベータの結合性が大きく変化する。このため転写活性が変動することが報告されている<sup>21)</sup>。

## (2) プロゲステロン受容体

もう一つの女性ホルモンである黄体ホルモン(プロゲステロン)は、女性の性周期および妊娠の成立・維持に重要な役割を果たしている。

その作用は、ER と異なり細胞質に存在するプロゲステロン受容体 (Progesteron Receptor: PR) (図 2) と結合した後、核内に取り込まれ、標的遺伝子を制御することにより発揮する。PR は A, B サブユニットの二種類からなり、おのおの 1 分子のプロゲステロンと結合できる。PR はエストロゲンにより誘導されるとともに、ER を減少させることが知られている。

## 2) 男性ホルモン受容体<sup>18)</sup>

男性ホルモン(アンドロゲン)による雄性生殖器官の発達・機能維持や各臓器での雄性化誘導などの生理作用は、アンドロゲン受容体 (Androgen Receptor: AR) を介した特異的標的遺伝子群の発現制御によって発揮される。

AR も核内ステロイドホルモン受容体スーパーファミリーの一員であるが、構造タンパク質の A/B 領域が ER などの他の核内受容体に比べて著しく長く、20 残基前後のグルタミンの繰り返し構造が含まれているのが特徴である(図 2)。

## 4. 唾液腺に存在する性ホルモン受容体とホルモンにより修飾を受ける受容体

唾液腺には様々な生理活性物質の受容体が存在しており<sup>22)</sup>、薬物やホルモンに対する感受性が比較的高い組織である<sup>23)</sup>。性ホルモン受容体は唾液腺にも存在する。表 2 に唾液腺に存在する性ホルモン受容体とホルモンにより修飾を受ける受容体を示した。

### 1) 性ホルモン受容体

#### (1) エストロゲン受容体 (ER)

雌性マウスおよびウサギの唾液腺に ER $\alpha$  と ER $\beta$  の存在が免疫組織学的に確認されている<sup>24, 25)</sup>。免疫反応性はウサギ顎下腺では腺房細胞の核のみに検出されている<sup>25)</sup>。

唾液腺の ER は性周期で変動することが報告されている。Camacho-Arroyo ら<sup>25)</sup>は、雌性ウサギ顎下腺の ER 数は性周期に伴い上昇するが、卵巣摘出により減少する。しかし、卵巣摘出ウサギにエストロゲンを投与すると ER 数の減少は抑制され、増加す

ることを報告している。雄性ウサギの ER 数は顕著に少ない。彼らは同時にウサギ顎下腺の組織像が性周期を境に雌雄で違いがあり、また卵巣摘出によって変化することも指摘している。一方、耳下腺の ER 数は顎下腺に比べて極めて少ないことが報告<sup>15)</sup>されており、ER の局在に唾液腺間で差異が認められる。

エストロゲンは顎下腺の形態的变化を引き起こすのみならず生理活性物質にも影響をおよぼす。Bjorling ら<sup>24)</sup>は、卵巣摘出マウスを用いた実験において、顎下腺中の神経成長因子 (Nerve Growth Factor: NGF) 量は卵巣摘出後も変化しなかったが、エストロゲン単独あるいはプロゲステロン併用投与により NGF 量が対照レベルよりも上昇することを認めている。

これらの結果は顎下腺がエストロゲンの標的組織であり、顎下腺の形成と維持、生理的機能にエストロゲンが関与していることを示している。

#### (2) プロゲステロン受容体 (PR)

PR も免疫組織化学的に顎下腺に局在することがウサギとラットにおいて確認されている<sup>25, 26)</sup>。免疫反応性は ER と同様に小葉内導管の細胞核に強く検出され、免疫反応細胞は雄に比べ雌に多く存在している。雌顎下腺の PR 数と免疫反応細胞数が卵巣摘出により減少し、エストラジオールの投与により増加することが報告されている<sup>25, 26)</sup>。また、精巣摘出ラットにエストラジオールを投与すると顎下腺小葉内導管細胞の PR 免疫反応性が増加することが観察されている<sup>26)</sup>。

Ozono ら<sup>27)</sup>は、ヒト唾液腺における PR を免疫組織化学的に調べ、PR はプロゲステロン、エストラジオールに陽性であった細胞の核に局限していることを報告している。

これらの結果はプロゲステロン、エストラジオールなどの女性ホルモンが顎下腺の機能を修飾する可能性を示唆している。

#### (3) アンドロゲン受容体 (AR)

マウス顎下腺の AR は雄性では核内に多く、雌性では細胞内に多い<sup>28-30)</sup>。

げっ歯類の顎下腺における顆粒管導管は、雌性に対し雄性で著しく発達しており、これは導管内分泌顆粒の合成をアンドロゲンが促進することによって

生じる形態的な差異であることが知られている<sup>31)</sup>。また顆粒中に含まれる NGF や上皮成長因子 (Epidermal growth factor) などの生理活性物質もアンドロゲンの投与によって増加する。このように顎下腺は女性ホルモンのみならず男性ホルモンの影響を強く受ける。このほかにも甲状腺ホルモンや副腎皮質ホルモンによっても同様な変化を受けることが知られている。

選択的 ER モジュレーターであり、骨粗鬆症治療薬として開発された Estren が非 ER 依存的に AR を介して顎下腺にアンドロゲン作用をもたらすことが報告されている<sup>32)</sup>。テストステロンが塩化亜鉛による顎下腺の形態、機能に対する阻害作用に対し保護作用を示すことも報告されている<sup>33)</sup>。

## 2) 性ホルモンにより修飾を受ける受容体

### (1) ムスカリン受容体

唾液腺のムスカリン受容体 ( $M_3$  サブタイプ) は、主に漿液性唾液とタンパク質分泌に関与している。

精巣摘出ラットの耳下腺細胞では、カルバコール (ムスカリン受容体作動薬) 刺激によるイノシトール三リン酸産生とアミラーゼ分泌が対象ラットに比べ減少していた。この減少はテストステロン処置により回復し、ムスカリン受容体数の減少と関連していることが報告されている<sup>34)</sup>。

またカルバコールはラット耳下腺  $Na^+ \cdot K^+ \cdot ATPase$  活性を阻害するが、精巣摘出ラットでは反対に活性化する。この精巣摘出ラットにおける酵素活性化作用はカルモジュリン阻害薬により阻害された<sup>35)</sup>。

これらの結果は男性ホルモンが耳下腺細胞内のムスカリン受容体に作用し、イノシトールリン脂質代謝系や  $Ca^{2+}$  - カルモジュリン情報伝達系に影響をおよぼすことを示している。

### (2) $\beta$ アドレナリン受容体

唾液腺の  $\beta$  アドレナリン受容体は、主にアミラーゼなどのタンパク質分泌に関与している。

Busch ら<sup>36)</sup> は、精巣摘出ラットの耳下腺細胞を用いた実験を行い、イソプレナリン ( $\beta$  受容体作動薬) 刺激によるアミラーゼ分泌が対象ラットに比べ有意に低下していたが、テストステロン投与によりその低下が抑制され、対象レベルまで回復することを報告している。さらに精巣摘出ラット耳下腺における  $\beta$  受容体数の減少と  $\beta$  受容体刺激後の cAMP の増

加が低下していたこと観察している。これらの結果は、 $\beta$  受容体と受容体刺激後の細胞内情報伝達が男性ホルモンにより影響を受けることを示している。

### (3) カンナビノイド (CB) 受容体

CB 受容体は大麻成分が作用する受容体である。G タンパク質共役型の  $CB_1$  と  $CB_2$  受容体の二種類が知られている。

ラット耳下腺における CB 受容体と受容体に対する性ホルモンの影響は Busch ら<sup>37)</sup> によって詳細に検索されている。特異的リガンドを用いた膜結合実験によりラット耳下腺には  $CB_1$  受容体が存在する。この耳下腺における  $CB_1$  受容体数は精巣摘出により低下し、テストステロン処置により対象値まで回復した。受容体数の低下は CB 受容体の内因性アゴニストであるアナンダミドによる cAMP 産生とアミラーゼ分泌の低下と関連していた。しかし、精巣摘出は CB 受容体のサブタイプや親和性、アナンダミドによる  $Na^+ \cdot K^+ \cdot ATPase$  活性阻害、総タンパク質量には影響を及ぼすことはなかった。これらの結果は耳下腺の  $CB_1$  受容体はテストステロンによって調節されており、cAMP 産生とアミラーゼ分泌に対し機能的な役割を担っていることを示唆している。

### (4) 鉍質コルチコイド受容体

副腎摘出ヒツジでは腎遠位尿管上皮細胞における  $Na^+$  再吸収が阻害され体内  $Na^+$  の欠乏状態となるが、同時に唾液電解質分泌がアルドステロンに対しより感受性が高まることが耳下腺で確認されている<sup>38)</sup>。しかし、耳下腺の鉍質コルチコイド受容体に対するアルドステロンの親和性と  $Na^+$  濃度間に相関性は認められていない。耳下腺における鉍質コルチコイド受容体のメカニズムは不明な点が多い。

## 3) その他唾液腺に存在する主な受容体

唾液腺には、性ホルモンにより修飾を受ける受容体以外にも、 $\alpha$ 、ビタミン D、ヒスタミン、タキキニン等の多くの受容体が存在し、唾液分泌やアミラーゼ分泌等の機能に重要な役割を果たしている (表 2)。しかし、性ホルモンによる修飾等については不明である。

## 5. 今後の展望

受容体の機能不全は各種病態を引き起こすことが分子レベルで解明されつつある。性ホルモン受容体

の変異は性ホルモン作用不全に至るだけではなく、生体の各種代謝調節においても、さまざまな異常を引き起こすことが知られている。したがって、唾液腺における性ホルモン受容体の機能不全が唾液分泌障害を引き起こす可能性が考えられる。今後の分子レベルでの研究成果が期待される。

## 6. おわりに

簡単ではあるが、性ホルモンの構造と機能ならびに性ホルモンによる唾液腺機能修飾について概説した。唾液腺(特に顎下腺)は性ホルモンをはじめ、他のホルモンなどによって強く影響を受ける組織であり、唾液腺は他の内分泌腺と密接な関係にあることは明白である。唾液中に性ホルモンが分泌され、その受容体が唾液腺に存在することは事実である。しかし、その生理的役割についてはまだ十分には解明されていないのが現状である。

唾液腺組織は、加齢とともに脂肪細胞の増加と繊維化が進み、腺細胞数は相対的に減少する傾向にある。これらの変化はホルモン分泌量の低下と関連している。森田ら<sup>39)</sup>は、ヒト耳下腺の腺実質残存率は女性において年齢との相関性が高いことを指摘している。女性に唾液分泌量の低下や腺萎縮の症例が増加する報告<sup>5)</sup>がある一方、ヒト耳下腺実質の占める割合について性差は認められない報告<sup>40)</sup>もあり、いまだ確立されていない。また、ラット顎下腺の分泌唾液成分が女性ホルモンと男性ホルモン両者の影響を受ける<sup>41)</sup>が、唾液分泌量の変化に関しては明白ではない。これらの点がより明白にされることにより唾液および唾液腺における性ホルモンとその受容体の役割・重要性がさらに明らかになると考える。

最後に、本稿が東京歯科大学 HRC プロジェクト「口腔アンチエイジングによる生体防御」の研究の一助になれば幸いです。また、この発表の機会を与えて頂いた歯科学報編集主任柴原孝彦教授に感謝いたします。

## 文 献

- 1) Heintze, U., Birkhed, D., Bjorn, H.: Secretion rate and buffer effect of resting and stimulated whole saliva as a function of age and sex. *Swed Dent J*, 7 : 227~238, 1983.
- 2) Parvinen, T., Larmas, M.: Age dependency of stimulated salivary flow rate, pH, and lactobacillus and yeast concentrations. *J Dent Res*, 61 : 1052~1055, 1982.
- 3) Fox, P. C., Heft, M. W., Herrera, M., Bowers, M. R., Mandel, I. D., Baum, B. J.: Secretion of antimicrobial proteins from the parotid glands of different aged healthy persons. *J Gerontol*, 42 : 466~469, 1987.
- 4) Ben-Aryeh, H., Miron, D., Szargel, R., Gutman, D.: Whole-saliva secretion rates in old and young healthy subjects. *J Dent Res*, 63 : 1147~1148, 1984.
- 5) 今野昭義, 伊藤永子, 岡本美孝: 加齢による唾液腺の変化と口内乾燥症. *日耳鼻*, 91 : 1837~1846, 1988.
- 6) 老木浩之, 山本悦生, 村田清高: 加齢による唾液分泌能の変化. *口咽科*, 7 : 139~144, 1995.
- 7) 老木浩之, 山本悦生, 大村正樹, 日野 恵, 水上千佳司, 小形哲也, 宗田由紀, 田辺牧人, 池窪勝治: 口腔内諸症状と唾液分泌能. *口咽科*, 6 : 151~157, 1994.
- 8) Kullander, L., Sonesson, B.: Studies on saliva in menstruating, pregnant and post-menopausal women. *Acta Endocrinol*, 48 : 329~336, 1965.
- 9) Hugoson, A.: Salivary secretion pregnancy; a longitudinal study of flow rate, total protein, sodium, potassium and calcium concentration in parotid saliva from pregnant women. *Acta Odontol Scand*, 30 : 49~66, 1972.
- 10) Waedrop, R. W., Hailes, J., Burger, H., Reade, P. C.: Oral discomfort at menopause. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 67 : 535~540, 1989.
- 11) Steckfus, C. F., Baur, U., Brawn, L. J., Bacal, C., Metter, J., Nick, T.: Effects of estrogen status and aging on salivary flow rates in healthy Caucasian women. *Gerontology*, 44 : 32~39, 1998.
- 12) 老木浩之, 山本悦生, 大村正樹, 水上千佳司, 小形哲也, 宗田由紀, 田辺牧人, 村田清高: エストロゲンによる唾液分泌能の変化. *耳鼻臨床*, 88 : 1433~1438, 1995.
- 13) Agostino, M., Raymone, L. W., Loredana, B. M.: Estradiol receptor-binding protein in head and neck neoplastic and normal tissue. *Arch Surg*, 116 : 207~210, 1990.
- 14) 隈上秀伯, 中島成人: 耳鼻咽喉科疾患と性ホルモン. *耳鼻臨床*, 85 : 1183~1194, 1992.
- 15) Campbell, P. S., Ben-Aryeh, H., Swanson, K. A.: Differential distribution of an estrogen receptor in the submandibular and parotid salivary glands of female rats. *Endocr Res*, 16 : 333~345, 1990.
- 16) 白石 浩: ラット耳下腺の加齢と性ホルモンの影響. *耳鼻臨床*, 93 : 1081~1095, 2000.
- 17) 木山亮一: DNAマイクロアレイの開発 エストロゲン活性評価と遺伝子機能解析への利用. *AIST Today*, 4 : 13, 2004.
- 18) 加藤茂明: 核内受容体を介するシグナル伝達, キーワードで理解するシグナル伝達イラストマップ(山本 雅, 仙波憲太郎編集), 260~269, 羊土社, 東京, 2004.
- 19) Saito, K., Sumida, K.: Biotechnology for analysis of biological effects of endocrine disrupting chemicals on wildlife using nuclear hormone receptor superfamily. *J Environ Biotechnol*, 3 : 3~13, 2003.
- 20) Ciana, P., Raviscioni, M., Mussi, P., Vegeto, E., Que, I., Parker, M. G., Lowik, C., Maggi, A.: In vivo imaging of

- transcriptionally active estrogen receptors. *Nat Med*, 9 : 82 ~ 86 , 2003 .
- 21) Shiau, A. K., Barstad, D., Loria, P.M., Cheng, L., Kushner, P. J., Agard, D. A., Greene, G. L. : The structural basis of estrogen receptor/coactivator recognition and the antagonism of this interaction by tamoxifen. *Cell*, 95 : 927 ~ 937 , 1998 .
- 22) 川口 充, 山岸久子 : 唾液腺細胞の薬物受容機構 . 日薬理誌, 105 : 295 ~ 303 , 1995 .
- 23) 石川達也, 高江洲義矩 : 唾液中のホルモン, 唾液の科学 (石川達也, 高江洲義矩監訳), 289 ~ 314, 一世出版, 東京, 1998 .
- 24) Bjorling, D. E., Beckman, M., Clayton, M. K., Wang, Z. Y. : Modulation of nerve growth factor in peripheral organs by estrogen and progesterone. *Neuroscience*, 110 : 155 ~ 167 , 2002 .
- 25) Camacho-Arroyo, I., Cerbon, M. A., Gamboa-Dominguez, A., Gonzalez-Aguero, G., Gonzalez-Mariscal, G. : Immunocytochemical detection of estrogen and progesterone receptors in the rabbit submandibular gland. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 123 : 179 ~ 186 , 1999 .
- 26) Ozono, S., Onozuka, M., Sato, K., Ito, Y. : Immunohistochemical evidence for the presence of progesterone receptor in rat submandibular glands. *Cell Struct Funct*, 16 : 511 ~ 513 , 1991 .
- 27) Ozono, S., Onozuka, M., Sato, K., Ito, Y. : Immunohistochemical localization of estradiol, progesterone, and progesterone receptor in human salivary glands and salivary adenoid cystic carcinomas. *Cell Struct Funct*, 17 : 169 ~ 175 , 1992 .
- 28) Kyakumoto, S., Kurokawa, R., Ota, M. : Mechanism of replenishment of androgen receptors in cytosol of mouse submandibular gland. *J Endocrinol*, 115 : 411 ~ 418 , 1987 .
- 29) Kyakumoto, S., Kurokawa, R., Ohara-Nemoto, Y., Ota, M. : Sex difference in the cytosolic and nuclear distribution of androgen receptor in mouse submandibular gland. *J Endocrinol*, 108 : 267 ~ 273 , 1986 .
- 30) Kyakumoto, S., Kurokawa, R., Ota, M. : Effect of castration and administration of testosterone on cytosol and nuclear androgen receptor in mouse submandibular gland. *Biochem Int*, 11 : 701 ~ 707 , 1985 .
- 31) Minetti, C. A., Valle, L. B., Oliveira-Filho, R. M., Fava-De-Moraes, F. : Differential actions of testosterone and its metabolites on mice submandibular gland. *J Biol Buccale*, 13 : 205 ~ 213 , 1985 .
- 32) Islander, U., Hasseus, B., Erlandsson, M. C., Jochems, C., Skrtic, S. M., Lindberg, M., Gustafsson, J. A., Ohlsson, C., Carlsten, H. : Estren promotes androgen phenotypes in primary lymphoid organs and submandibular glands. *BMC Immunol*, 6 : 16 , 2005 .
- 33) Moura, N. M., Minetti, C. A., Valle, L. B., Oliveira-Filho, R. M. : Effects of zinc on the trophic activity of testosterone in androgen target tissues of castrate mice. *Acta Anaest (Basel)* 139 : 265 ~ 271 , 1990 .
- 34) Busch, L., Borda, E. : Castration decreases amylase release associated with muscarinic acetylcholine receptor downregulation in rat parotid gland. *Br J Pharmacol*, 139 : 399 ~ 407 , 2003 .
- 35) Busch, L., Sterin-Borda, L., Borda, E. : Cholinergic regulation of  $\text{Na}^+ \text{K}^+$  ATPase activity in rat parotid gland : changes after castration. *Eur J Pharmacol*, 486 : 99 ~ 106 , 2004 .
- 36) Busch, L., Borda, E. : Influence of castration on isoprenaline-induced amylase release in parotid gland from male rats. *Exp Physiol*, 87 : 447 ~ 452 , 2002 .
- 37) Busch, L., Sterin-Borda, L., Borda, E. : Effects of castration on cannabinoid  $\text{CB}_1$  receptor expression and on the biological actions of cannabinoid in the parotid gland. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 33 : 258 ~ 263 , 2006 .
- 38) Butkus, A., Coghlan, J. P., Paterson, R. A., Scoggins, B. A., Robinson, J. A., Funder, J. W. : Mineralocorticoid receptors in sheep kidney and parotid : studies in  $\text{Na}^+$  replete and  $\text{Na}^+$  deplete states. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 3 : 557 ~ 565 , 1976 .
- 39) 森田 恵, 吉原俊雄 : ヒト耳下腺の加齢変化における組織学的ならびに三次元構築による検討 . 東京女医大誌, 66 : 393 ~ 401 , 1996 .
- 40) Scott, J., Flower, E.A., Burns, J. : A quantitative study of histological changes in the human parotid gland occurring with adult age. *J Oral Pathol*, 16 : 505 ~ 510 , 1987 .
- 41) 小村和孝 : ラット顎下腺分泌唾液に及ぼすテストステロン, エストラジオール $17\beta$ の影響 . 神奈川歯学, 22 : 478 ~ 489 , 1987 .