

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 27 日現在

機関番号：32710

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390421

研究課題名(和文) Sirt1分子による唾液分泌制御機構の解明

研究課題名(英文) Analysis of salivary secretory function via Sirt1 activation

研究代表者

斎藤 一郎 (Saito, Ichiro)

鶴見大学・歯学部・教授

研究者番号：60147634

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,800,000円、(間接経費) 4,440,000円

研究成果の概要(和文)：老齢マウスにカロリー制限を施すことで唾液腺局所でのSirtの発現ならびに活性増強を認められた。カロリー制限により、唾液分泌は増加し、酸化ストレスマーカーの8OH-dGは減少していた。また、唾液腺局所への炎症細胞浸潤は減少し、炎症性サイトカインも低値を示した。マイクロアレイの結果からは炎症・免疫関連遺伝子に加えてアミノ酸代謝関連遺伝子にも変動が認められた。発現増強が認められたセリンをマウスに摂取させたところ、投与後三週間まで唾液分泌の増加傾向が認められた。カロリー制限によりミトコンドリアの数は減少していたものの、加齢に伴うミトコンドリア変異は減少し、ミトコンドリア当たりのATP産生量も増加していた。

研究成果の概要(英文)：Calorie restriction (CR) showed increase of Sirt1 expression and activity in mice salivary glands. The increased saliva secretion and the decreased 8 OH-dG, an oxidative stress marker, were confirmed. The infiltration of inflammatory cells and inflammatory cytokines were diminished. From the microarray analysis, inflammatory and immune related genes were decreased and amino acid related genes were increased. Moreover, serine revealed increased tendency saliva secretion. The number of mitochondria and the mutated mitochondria genes were decreased. However, ATP production was increased.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・形態系基礎歯科学

キーワード：唾液腺 Sirt1 カロリー制限

### 1. 研究開始当初の背景

唾液分泌障害により生じる口腔乾燥症は欧米の疫学調査から算出すると日本では3,000万人の潜在患者が想定されている。このような唾液の減少は、歯周病や齲蝕のリスクを上げ、嚥下障害や誤嚥性肺炎の発症等を招くことなど、生活の質(QOL)を著しく低下させ様々な病態を形成することが知られているが現在までのところ有効な治療法は確立されていない。唾液などの外分泌の機能不全の病因も未だ明らかでなく、臓器特異的自己免疫疾患であるシェーグレン症候群(SS)に代表される腺組織の器質的な傷害によるものの他に、近年、様々な環境要因による酸化ストレスを介した唾液腺の機能不全が指摘されているが、その詳細な発症機構は不明であるため、ムスカリン作動薬の対象疾患であるSS以外の口腔乾燥症に対する有効な治療法はまだ開発されていない。

一方、カロリー制限(caloric restriction; CR)による老化遅延、寿命延長効果は酵母でみつき、その後齧歯類、アカゲザルでも同様の効果が認められる事が報告されている。アカゲザルではCRにより加齢に伴う死亡率が有意に抑制され、糖尿病、癌、心血管病変などの老化関連疾患の発症率も低下する事が明らかになり、ヒトの研究でも同様の現象が認められた。出芽酵母でCR時に認められる生理学的変化の作用発現に深く関与している因子としてSir2(Silent information regulator 2)が発見された。哺乳類では現在Sir1からSir7と呼ばれる7つのサーチュインが存在するが、その中でもSir1は脱アセチル化酵素として知られ、糖新生やインスリン分泌作用の他、抗酸化作用やミトコンドリアの機能亢進など様々な機能が知られている。研究代表者らは予備的検討でマウスにCRを施す事で通常餌を与えたマウスに比べ有意に高い唾液分泌能を認めた。さらに、SSの唾液腺機能障害モデルマウスのNODマウスにSir1を活性化作用を有するレスベラトロールを投与すると唾液分泌障害の抑制効果がみられた。またこの時の唾液腺局所では非常に高いSir1活性も認める結果を得ている。

また、加齢に伴う様々な組織での変化はミトコンドリアDNAの変異の蓄積により引き起こされる事がヒトやマウスで報告されていることから、カロリー制限による唾液分泌亢進は酸化ストレスを抑制する事によるミトコンドリアDNAの変異の改善による可能性も考えられる。

唾液分泌は従来から知られているムスカリン受容体およびアドレナリン受容体を介した機構の他に、近年P2プリン受容体を介した機構も明らかになってきた。このP2プリン受容体はATP受容体とも呼ばれ、イオンチャンネル型受容体(P2X)ファミリーとG蛋白質共役型受容体(P2Y)ファミリーに

大別され、P2Y受容体刺激はアドレナリン受容体やムスカリン受容体刺激と同様にイノシトール3リン酸(InsP3)依存的に細胞内プールからカルシウムの流入を誘導する一方P2X受容体刺激ではリガンド開口型非選択制カチオンイオンチャンネルと同様に細胞外のカルシウムを流入する。これらの事から、ミトコンドリアの機能亢進により唾液分泌が亢進される可能性が考えられる。

### 2. 研究の目的

予備的検討でマウスにCRやレスベラトロール投与を行う事で唾液分泌亢進作用が得られていることから、これらの作用機構を詳細に検討する。ハーバード大学のDavid A. Sinclair教授から供与されたSir1-StopおよびSir1-FloxとPSP-Creマウスを掛け合わせて唾液腺・涙腺特異的にSir1を欠失あるいは過剰発現させたマウスについて唾液分泌量を測定し比較する。一方、CRやレスベラトロールはSir1を活性化することで、抗酸化作用、ミトコンドリアの機能亢進作用が報告されていることから、特にミトコンドリアの機能解析を行う。Sir1遺伝子改変マウスあるいはCRマウスの唾液腺からミトコンドリアを抽出し、その酸化の程度、DNAの変異の程度を検索する。Sir1遺伝子改変マウス間で有意に差が認められない場合はCRにおける唾液分泌亢進機能にSir1以外の因子が関与している可能性を確認するためにSir1KOマウスにCRを施し唾液分泌能が亢進するかどうかについて検討を行い、Sir1以外の因子による唾液分泌亢進作用の解析も試みる。この時にCR群とコントロール群での遺伝子発現の差を確認するためにマイクロアレイで解析を試み、CRによる新たな作用機序の解明を行う。

### 3. 研究の方法

唾液腺、涙腺に特異的な遺伝子改変マウスであるSir1のノックアウトマウス(KO)及びトランスジェニックマウス(TG)を用いてSir1の唾液分泌へ及ぼす影響について解析を行う。両マウスの各週齢における唾液分泌量を測定し、CRやレスベラトロール投与マウスで見られた現象が再現出来るかどうかを検討する。

研究代表者らは既に唾液腺、涙腺組織特異的に発現するparotid secretory protein(PSP)のプロモーターの下流にCre recombinaseを組み込んだトランスジェニックマウスとSir1のエクソン4をloxPで挟んだ配列を組み込んだSir1-FloxとSir1cDNA配列の上流にloxPで挟んだstopコドンを組み込んだSir1-Stopのトランスジェニックマウスを用いる。

Sir1の遺伝子欠失(KO)マウスおよび遺伝子導入(TG)マウスの繁殖ならびに6ヶ月

齢までの雄マウスについて2週に1回の頻度で唾液を測定し、両マウスにおける唾液分泌能の評価を行う。

CR あるいはレスベラトロール投与を施したマウスについて、これらにより影響を受ける遺伝子群を解析するために、それぞれ唾液腺組織を取り出し、RNA を抽出後マイクロアレイで遺伝子発現パターンを検討する(委託)。

また、唾液量に差が認められた場合、これらの機能を確認するために各マウスから唾液腺細胞を急性単離後カルシウムの取り込み能およびアミラーゼ放出能を測定する。

#### ミトコンドリア DNA 変異蓄積の解析

ミトコンドリア DNA はヒトやサル、マウスで加齢に伴い変異が蓄積する事が明らかになってきた。ミトコンドリア DNA は全長約16.5kbの閉環状であり、常に自身が発生している活性酸素に曝露されている事や核内のDNAとは異なりヒストンなどの蛋白との複合体を形成することなく存在するため、欠失や塩基置換などの変異率が高い。特にD-loop領域に高頻度に塩基の置換・挿入・欠失の変異が起こることが報告されている。本研究では、20~30週齢に達するSirt1の遺伝子改変マウスからミトコンドリアDNAを抽出後D-loopの特に変異の頻度の高い432bp(Mut. Res, 2003,526:1)について変異の程度を検討する。

#### ミトコンドリア DNA 変異蓄積の解析

#### ミトコンドリア生合成の解析

(1)PGC-1の発現量、アセチル化の定量  
PGC-1は糖や脂質の代謝に関与するコアクチベーターであるが、ミトコンドリアの生合成の初期に活性化されることが知られている。遺伝子改変マウスの唾液腺から核抽出液を得、各サンプルからのPGC-1の発現量を比較する。また、Sirt1はPGC-1を脱アセチル化し活性化させるので、核抽出液を抗PGC-1抗体で免疫沈降させた後、リジン残基のアセチル化に対する抗体でイムノプロットし脱アセチル化の程度を確認する。

(2)ミトコンドリアコピー数の定量  
ミトコンドリアのDNAコピー数の変化はreal-time PCR法で確認する。唾液腺組織からgenomic DNAを抽出し、ミトコンドリアDNAにコードされているND6遺伝子に特定のプライマー(FW: actgcatggcaactgaggat, REV: accataactatacaacgcccac)を用いてreal-time PCRを行う。核DNAにコードされている遺伝子Pou5f1に特異的なプライマー(FW: ggctatgtctttcctctgg, REV: tccaggttctctccctagc)によるreal-time PCRも同時に行いND6遺伝子量を補正する。

(3)ATP合成酵素、NDUFB8発現の定量  
ミトコンドリア生合成の際に発現が増強する他の蛋白、ATP合成酵素やNDUFB8についてイムノプロットにより発現量の検討を行う。

(4)ATP産生能の検討  
組織溶解液中のATPについて、市販されてい

るキットを用いて定量を行う。

#### 4. 研究成果

平成23年度は遺伝子導入(TG)マウスの繁殖ならびに6ヶ月齢までの雄マウスについて2週に1回の頻度で唾液を測定し、両マウスにおける唾液分泌能の評価を行う予定であったが、遺伝子改変マウスの繁殖率が悪く、実験をするまでに至らなかった。ノックアウトマウスは再度、共同研究先であるハーバード大学のDavid A. Sinclair教授から供与を受ける事にした。このことから、40週齢のC57BL/6マウスに30%のカロリー制限を施し、検討を行った。カロリー制限3ヶ月後、6ヶ月後の唾液分泌量は予備的検討と同様に普通食餌を与えたマウスに比べて有意に多かった。さらに、6ヶ月カロリー制限後のマウス唾液腺組織を摘出し、サイトカイン産生、Sirt1活性、酸化ストレス関連因子の定量を行った。サイトカイン産生は組織からRNAを抽出後、cDNAを合成し、各サイトカインに特異的なプライマーを用いてreal-time PCR法にてmRNAの発現を定量的に評価した。またSirt1活性は組織からタンパク質を抽出後、活性測定用キットを用いて定量した。さらに酸化ストレス関連因子として、DNAの酸化の指標となる8OH-dGについてキットを用いて測定した。その結果、カロリー制限により炎症性サイトカインのTNF、IFN、IL-6の発現量が減少し(図1)、Sirt1の発現ならびにその活性は増強した(図2)。また酸化ストレスの指標となる8OH-dGは減少し、抗酸化作用のあるSODの発現は増強していた(図3)。

図1

#### 唾液腺からのサイトカイン産生に及ぼす影響

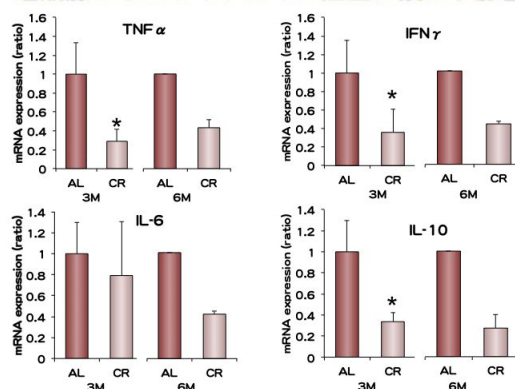
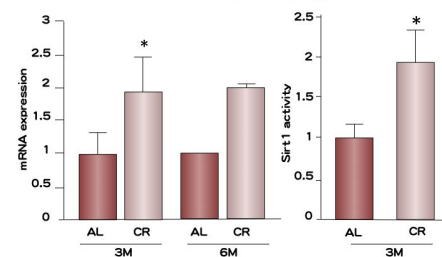


図2

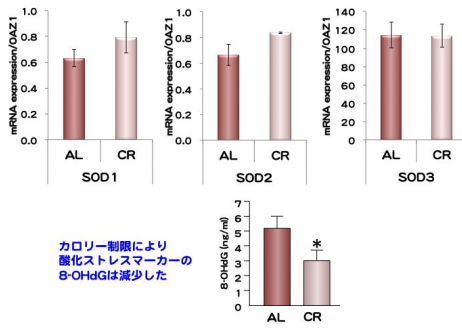
#### CRのSirt1遺伝子発現およびSirt1活性に及ぼす影響



\* p<0.05

図3

カロリー制限によるSOD遺伝子発現



カロリー制限における唾液分泌亢進の作用機序について詳細に検討する目的で、実験終了後に採取した唾液腺由来 RNA を用いてマイクロアレイ解析を行い、現在候補遺伝子の選出を行った。GO 解析の結果、カロリー制限マウスで 2 倍以上減少していた遺伝子には、免疫システムプロセス、免疫応答、T 細胞活性化、免疫システムプロセス正の制御、免疫システムプロセス制御、白血球活性化、細胞活性化、リンパ球活性化、刺激反応制御、T 細胞活性化正の制御、等多くの遺伝子群が、カロリー制限により抑制されていた (表 1)。また、パスウェイ解析では、T 細胞受容体シグナルパスウェイ、B 細胞受容体シグナルパスウェイ、炎症反応パスウェイ、IL-4 シグナルパスウェイ、IL-3 シグナルパスウェイ、IL-2 シグナルパスウェイ、アポトーシスメカニズム、ペプチド GPCR s、マウスインスリンシグナル、プロスタグランジン合成・制御について差が認められた (表 2)。一方、遺伝子発現が上昇したものでは、GO 解析で L-セリン合成プロセス、セリンファミリーアミノ酸合成プロセス、L-セリン代謝プロセスがあり (表 3)、パスウェイ解析では概日性運動、アミノ酸代謝、肥大、GPCRs (クラス A ロドプシン様)、脂肪酸オメガ酸化パスウェイに差が認められた (表 4)。

表1

Enriched GO terms for down-regulated genes in CR mice compared with AL mice

Biological Process		
GO Term	p-value	corrected p-value
immune system process	1.626E-25	3.083E-21
immune response	1.156E-15	1.096E-11
T cell activation	3.568E-13	2.254E-09
positive regulation of immune system process	5.556E-13	2.633E-09
regulation of immune system process	1.119E-12	4.241E-09
cell activation	4.724E-12	1.130E-08
leukocyte activation	4.154E-12	1.130E-08
lymphocyte activation	4.884E-12	1.130E-08
regulation of response to stimulus	5.366E-12	1.130E-08
positive regulation of T cell activation	8.416E-11	1.329E-07

表2

パスウェイ解析: X vs Y FC2down (Yに対してXが2倍以上減少)

CRold vs ALIm		CRold vs ALold		CRold vs ALyG	
Pathway Name	CRold vs ALIm	Pathway Name	CRold vs ALold	Pathway Name	CRold vs ALyG
Matrix Metalloproteinases	0.011	T Cell Receptor Signaling Pathway	0	Focal Adhesion	0.002
GPCRs, Class A Rhodopsin-like	0.015	B Cell Receptor Signaling Pathway	0	Nuclear Receptors	0.043
Prostaglandin Synthesis and Regulation	0.017	Inflammatory Response Pathway	0.002	G Protein Signaling Pathways	0.049
Eicosanoid Synthesis	0.017	IL-4 signaling pathway	0.005	Inflammatory Response Pathway	0.05
IL-4 signaling pathway	0.047	IL-3 Signaling Pathway	0.005		
Meningeal GPCRs	0.05	Apoptosis Mechanisms	0.011		
		Peptide GPCRs	0.014		
		Mouse Insulin Signaling	0.04		
		Prostaglandin Synthesis and Regulation	0.04		

CRold vs ALoldを中心とした多条件との比較

Pathway Name	CRold vs ALold	CRold vs ALIm	CRold vs ALyG
T Cell Receptor Signaling Pathway	0	1	0.072
B Cell Receptor Signaling Pathway	0	0.799	0.153
Inflammatory Response Pathway	0.005	1	0.005
IL-4 signaling pathway	0.005	0.047	0.39
IL-3 Signaling Pathway	0.005	1	0.521
IL-2 Signaling Pathway	0.007	0.121	0.267
Apoptosis Mechanisms	0.011	1	0.188
Peptide GPCRs	0.014	0.021	1
Mouse Insulin Signaling	0.04	0.004	0.102
Prostaglandin Synthesis and Regulation	0.04	0.017	0.443

表3

Enriched GO terms for up-regulated genes in CR mice compared with AL mice

Biological Process		
GO Term	p-value	corrected p-value
L-serine biosynthetic process	1.028E-07	1.924E-03
serine family amino acid biosynthetic process	4.278E-07	4.005E-03
L-serine metabolic process	3.445E-06	2.150E-02

表4

パスウェイ解析: X vs Y FC2up (Yに対してXが2倍以上増加)

CRold vs ALIm		CRold vs ALold		CRold vs ALyG	
Pathway Name	CRold vs ALIm	Pathway Name	CRold vs ALold	Pathway Name	CRold vs ALyG
Amino-acid metabolism	0.001	Circadian Exercise	0.003	Nuclear Receptors	0.003
Urea cycle and metabolism of amino groups	0.002	Amino-acid metabolism	0.005		
Hypertrophy Model	0.014	Hypertrophy Model	0.032		
Nucleotide Metabolism	0.017	GPCRs, Class A Rhodopsin-like	0.047		
GPCRs, Class B Secretin-like	0.044	Fatty Acid Omega Oxidation	0.051		

CRold vs ALoldを中心とした多条件との比較

Pathway Name	CRold vs ALold	CRold vs ALIm	CRold vs ALyG
Circadian Exercise	0.003	0.093	0.259
Amino-acid metabolism	0.005	0.001	0.26
Hypertrophy Model	0.032	0.014	0.259
GPCRs, Class A Rhodopsin-like	0.047	0.093	0.131
Fatty Acid Omega Oxidation	0.051	0.104	0.067

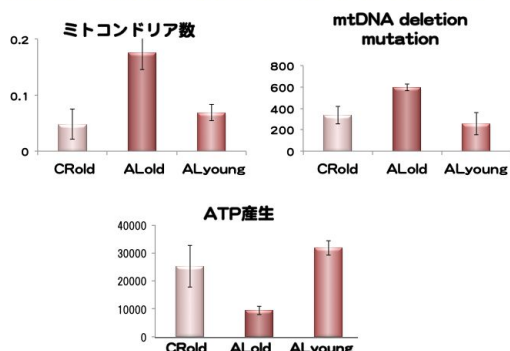
マイクロアレイの GO 解析の結果、セリンの合成、代謝関連遺伝子の増強が認められたことから、唾液分泌に及ぼすセリンの作用について検討を行った。その結果、セリン摂取群では摂取開始後 3 週間まで唾液分泌が亢進している傾向が認められた。

さらに CR のミトコンドリアに与える影響について検討を行った結果、CR 群ではコントロール群と比べてミトコンドリア数は減少している傾向が認められた。しかしながら、加齢とともに増加するミトコンドリアの変異の頻度は低下する傾向にあった。また、ミトコンドリアから産生される ATP の定量を行ったところ、CR 群ではコントロール群に比べて ATP 産生が増加しており、若齢マウスのそれと同程度であることが確認できた (図 4)。



図4

カロリー制限によるミトコンドリアの変化



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計9件)

Ryo K., Takahashi A., Nimi A., Tamaki Y., Ohnishi-Kameyama M., Inoue H., Saito I.: Therapeutic effects of isoflavones on impaired salivary secretion. *J. Clin. Biochem. Nutr.* in press.

Tsuboi H., Hagiwara S., Asashima H., Umehara H., Kawakami A., Nakamura H., Sano H., Tsubota K., Ogawa Y., Takamura E., Saito I., Inoue H., Nakamura S., Moriyama M., Takeuchi T., Tanaka Y., Hirata S., Mimori T., Matsumoto I., Sumida T.: Validation of different sets of criteria for the diagnosis of Sjogren's syndrome in Japanese patients. *Mod Rheumatol.* 23: 219-25, 2013.

DOI: 10.1007/s10165-012-0812-9.

Mishima K., Inoue H., Nishiyama T., Mabuchi Y., Amano Y., Ide F., Matsui M., Yamada H., Yamamoto G., Tanaka J., Yasuhara R., Sakurai T., Lee M., Chiba K., Sumimoto H., Kawakami Y., Matsuzaki Y., Tsubota K., Saito I.: Transplantation of side population cells restores the function of damaged exocrine glands through clusterin. *Stem Cells.* 30: 1925-37, 2012.

DOI: 10.1002/stem.1173.

Inoue H., Mishima K., Yamamoto S., Nakayama R., Nakagawa Y., Yamamoto K., Ryo K., Ide F., Saito I.: Aryl hydrocarbon receptor-mediated induction of Epstein-Barr virus reactivation as a risk factor for Sjogren's syndrome. *J. Immunol.* 188: 4654-4662, 2012.

DOI: 10.4049/jimmunol.1101575.

Imai K., Inoue H., Tamura M., Cueno ME., Takeichi O., Kusama K., Saito I.,

Ochiai K.: The periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* induces the Epstein-Barr virus lytic switch transactivator ZEBRA by histone modification. *Biochimie.* 94: 839-46, 2012.

DOI: 0.1016/j.biochi.2011.12.001.

Okada N., Kawakita T., Mishima K., Saito I., Miyashita H., Yoshida S., Shimmura S., Tsubota K.: Clusterin promotes corneal epithelial cell growth through upregulation of hepatocyte growth factor by mesenchymal cells in vitro. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 52: 2905-10, 2011.

DOI: 10.1167/iovs.10-6348.

Takeichi O., Hatori K., Kamimoto A., Oka S., Ogiso B., Saito I.: Receptor for advanced glycation end products (RAGE)-expressing endothelial cells co-express AGE and S100 in human periapical granulomas. *J. Dent.*, 39: 679-85, 2011.

DOI: 10.1016/j.jdent.2011.07.010.

Ryo K., Ito A., Takatori R., Tai Y., Arikawa K., Seido T., Yamada T., Shinpo K., Tamaki Y., Fujii K., Yamamoto Y., Saito I.: Effects of Coenzyme Q10 on salivary secretion. *Clin. Biochem.*, 44: 669-74, 2011.

DOI:10.1016/j.clinbiochem.2011.03.029.

Shimozuma M., Tokuyama R., Tatehara S., Umeki H., Ide S., Mishima K., Saito I., Satomura K.: Expression and cellular localization of melatonin-synthesizing enzymes in rat and human salivary glands. *Histochem Cell Biol.*, 135: 389-96, 2011.

DOI: 10.1007/s00418-011-0800-8.

〔学会発表〕(計18件)

Hiroko Inoue, The molecular mechanism of salivary dysfunction amelioration by calorie restriction、the 17<sup>th</sup> Biennial Meeting of Society for Free Radical Research International、2014年3月25日、国立京都国際会館(京都府京都市)

井上裕子、カロリー制限による唾液分泌能改善効果の分子機構の解明、第102回日本病理学会、2013年6月6日、ロイトン札幌(北海道札幌市)

齋藤一郎、カロリー制限と長寿遺伝子-レスベラトロールによるサーチュイン遺伝子の活性化-、日本臨床形成美容外科医会(招待講演)2013年5月26日、日本都市センター会館(東京都千代田

区)

齋藤一郎、日本における歯科のための加齢・抗加齢医学、第9回世界歯内療法会議(招待講演)、2013年5月26日、東京国際フォーラム(東京都千代田区)

井上裕子、美島健二、清水孝彦、川島素子、坪田一男、齋藤一郎、The Molecular mechanism of salivary dysfunction amelioration by calorie restriction、第35回日本分子生物学会、2012年12月11日、マリンメッセ福岡(福岡県福岡市)

井上裕子、美島健二、川島素子、坪田一男、齋藤一郎、カロリー制限による唾液分泌改善効果の分子機構の解明、第57回日本唾液腺学会、2012年12月1日、文京学院大学(東京都文京区)

新美愛、高橋絢子、梁洪淵、井上裕子、齋藤一郎、イソフラボンによる唾液分泌促進効果の検討、第5回日本口腔検査学会、2012年8月25日~26日、日本大学法学部(東京都千代田区)

山村優花、山田浩之、濱田良樹、井上裕子、村松敬、美島健二、齋藤一郎、唾液分泌改善を目的とした歯髓細胞から血管内皮細胞への分化誘導の検討、第12回日本抗加齢医学会、2012年6月23日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

齋藤一郎、口腔から考える全身のアンチエイジング医学 -口腔から全身の若さを保つ-、第8回日本歯科産業学会 春季大会、2012年3月18日、東京医科歯科大学 M&Dタワー(東京都文京区)

齋藤一郎、口腔から考える全身の抗加齢医学、第9回日本機能性食品医用学会(教育講演)、2011年12月10日、大阪大学コンベンションセンターM0ホール(大阪府吹田市)

井上裕子、カロリー制限における唾液分泌改善効果の検討、第20回日本シェーグレン症候群学会、2011年9月10日、ホテル金沢(石川県金沢市)

Ichiro Saito、Pathogenesis and management in Sjogren's syndrome - Effects of Coenzyme Q10 on Salivary Secretion-、5th SFRR-ASIA 8th ASMRM 11th J-mit CoQ Session Presented by Japanese Coenzyme Association、2011年9月3日、鹿児島市民文化ホール(鹿児島県鹿児島市)

齋藤一郎、新たな歯科医療の展開を求めて ~口腔から実践する抗加齢医学~、第26回日本歯科心身医学会(特別講演)、2011年7月17日、北海道立道民活動センターかでの2.7(北海道札幌市)

齋藤一郎、各科におけるアンチエイジング Up To Date、第11回日本抗加齢医学会(アフタヌーンセミナー4)、2011年5月29日、国立京都国際会館(京都府京都市)

梁洪淵、奥村重年、有川量崇、清藤太郎、鷹取梨恵、伊藤淳子、新保敬子、山田孝、田井良憲、齋藤一郎、プロタミン分解産物の唾液分泌に対する効果の検討、第11回日本抗加齢医学会、2011年5月28日、国立京都国際会館(京都府京都市)

美島健二、唾液分泌障害に対する細胞移行療法への応用、第11回日本抗加齢医学会、2011年5月28日、国立京都国際会館(京都府京都市)

齋藤一郎、口腔から考える全身のアンチエイジング、第11回日本抗加齢医学会(教育講演1)、2011年5月28日、国立京都国際会館(京都府京都市)

美島健二、マウス胎仔唾液腺由来フィーダー細胞の樹立、第100回日本病理学会、2011年4月28日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

齋藤 一郎 (SAITO, Ichiro)  
鶴見大学・歯学部・教授  
研究者番号：60147634

### (2) 研究分担者

美島 健二 (MISHIMA, Kenji)  
昭和大学・歯学部・教授  
研究者番号：50275343

井上 裕子 (INOUE, Hiroko)  
日本薬科大学・薬学部・准教授  
研究者番号：50367306

梁 洪淵 (RYO, Koufuchi)  
鶴見大学・歯学部・講師  
研究者番号：10298268