

平成 30 年 6 月 2 日現在

機関番号：32703

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K11178

研究課題名(和文) 口腔カンジダ症における唾液中代謝物質の網羅的解析と新規治療法の確立

研究課題名(英文) Comprehensive analysis of salivary metabolites and establishment of new therapies in oral candidiasis

研究代表者

星 憲幸 (HOSHI, NORIYUKI)

神奈川県立歯科大学・大学院歯学研究科・准教授

研究者番号：20339782

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：口腔カンジダ症は特に高齢者に顕著に認められる感染症であり、様々な口腔不快症状を訴え患者のQOL低下につながる再発性の高い対応に苦慮している疾患である。現在は、対処療法が主で患者への負担が少なからずあった。そこで本研究では、咬合咀嚼治療により唾液量を改善すると、その結果として口腔カンジダ症状が改善する先行研究から、唾液代謝物質を網羅的に解析することで、口腔カンジダ症に關与する唾液成分の解明を行い、安心・安全な新規口腔カンジダ症の治療法の確立のため基礎的研究を行った。

研究成果の概要(英文)：Oral candidiasis is a common disease among the elderly. Various symptoms of oral discomfort decrease a patient's quality of life. Oral candidiasis has a high recurrence rate and responds poorly to treatments. Patients mainly receive therapeutic countermeasures. This study treated oral candidiasis by increasing the volume of saliva with an occlusal chewing treatment described previously. Salivary metabolites were comprehensively analyzed in order to identify the salivary components involved in oral candidiasis. We conducted a fundamental study on the safe treatment of oral candidiasis.

研究分野：歯科補綴

キーワード：唾液 メタボローム解析 口腔不快症状 口腔カンジダ症

1. 研究開始当初の背景

(1) 口腔カンジダ症は特に抵抗力の弱い高齢者や全身疾患に罹患している患者に認められる日和見感染である。この治療は、口腔内清掃と抗真菌薬の投与が主体であるが、薬物による体への影響や再発性が問題となっている。また、口腔カンジダ症は唾液量減少を引き起こすことで乾燥症を代表に、多種多様な不快症状を引き起こされている。

(2) しかし、現在まで口腔カンジダ症の研究は、その症状と菌種の関連性、対処療法に限定されており、より安全で確実な治療法を開発することが要望されている。そこで、先行研究で得た、咬合咀嚼機能改善が唾液量、特に刺激時唾液流出量の増加につながり、更に口腔カンジダ症の口腔内自覚症状の改善に有効である可能性が示唆されたことをベースに、唾液流出量と症状改善に有効な唾液成分が存在する可能性を検討する。

2. 研究の目的

(1) 補綴治療、唾液量の変化による口腔不快症状への作用を検討し、どのような因子が果たして影響しているかを検討し、唾液成分の基礎的データを得る。

(2) 口腔カンジダ症の発生機序に関わる唾液成分の解明により、早期に診断を行え、初期治療が可能となり、予防法についても確立できる可能性がある。

(3) 口腔カンジダ症の治療により変化する唾液成分を検討することで、より確実な治療法を検討でき、更にその有効成分の投与などの治療法をも検討できる。

(4) 咬合咀嚼改善が口腔カンジダ症の諸症状改善に役立っていることは先行研究から分かっている。更に、そこには唾液成分の関わりが深い可能性があり、その変化について基礎的・臨床的見地より検討し、より確かな治療法検討を行う。

(5) (2) ~ (4) のデータ採取のための基礎的データ採取を行い、採取条件等の検討を行う。

以上の研究より、薬に頼らず補綴的治療により安全で確実な治療法と診断法を確立することが可能となると考えられる。

3. 研究の方法

(1) 義歯患者における補綴治療による各唾液流出量及び各口腔不快症状への効果の検討。更に、各口腔不快症状への影響因子を重回帰分析にて検討する。

(2) 安静時唾液と刺激時唾液における唾液成分の差の検討を行い、先行研究で得られた

知見との相関性をメタボローム解析にて検討する。

(3) 安静時並びに刺激時唾液成分の日内・日間変動の有無についてメタボローム解析にて検討を行い、採取条件の検討を行う。

(4) 咬合咀嚼状態による唾液成分の変化についての検討をメタボローム解析にて行い、咀嚼による効果を検討する。

以上のデータを基にして、口腔カンジダ症における唾液成分の検討と治療による変化を検討し、診断と治療法の確立を行う。

4. 研究成果

(1)

補綴治療による各唾液量と各口腔不快症状への効果：補綴治療により各唾液流出量は優位に増加を認めた(図1)。また、口腔不快症状は治療後に有意な改善を認めた(図2)。

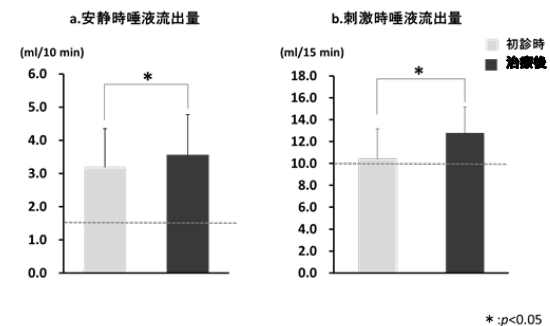


図1. 各唾液流出量の治療前後の変化

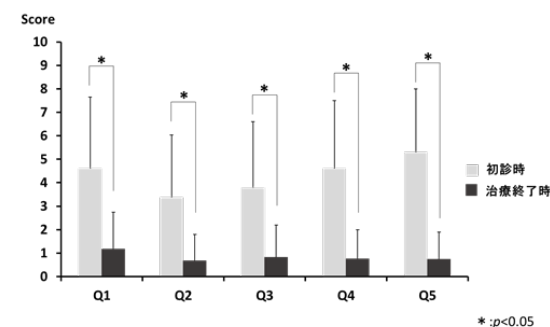


図2. 口腔不快症状の治療前後の変化
Q1:乾燥感, Q2:違和感, Q3:荒れ, Q4:摂食・嚥下障害, Q5:舌の違和感

各口腔不快症状への影響因子の検討：従属変数は図2での質問5項目と安静時唾液流出量および刺激時唾液流出量の計7項目を、説明変数には、質問5項目においては、年齢、性別、投薬の有無、義歯の治療法、安静時および刺激時唾液流出量の変化の6項目を、各唾液流出量に関しては、年齢、性別、投薬の有無と義歯の治療法の4項目を設定し重回帰分析を行った結果、乾燥感には年齢、性別、刺激時唾液流出量の変化が、違和感には投薬の有無と刺激時唾液流出量が、荒れで

は性別と投薬の有無が、摂食・嚥下障害では性別が、舌の違和感では投薬の有無が影響していた。特に、口腔乾燥感と違和感に関しては刺激時唾液流出量の増加により症状の緩和が認められた。また、唾液流出量においては、特に刺激時唾液流出量において義歯新製作治療が特に有効であった。

以上より、義歯の治療、特に義歯の新製作は刺激時唾液流出量の増加に有効で、これは乾燥感など口腔内の症状改善に有効であることが示された。(論文報告済)

(2) 安静時唾液と刺激時唾液の唾液成分：メタボローム解析により検討した結果、安静時唾液と刺激時唾液の代謝物質に明確な差が認められた(図3)。(論文報告済)

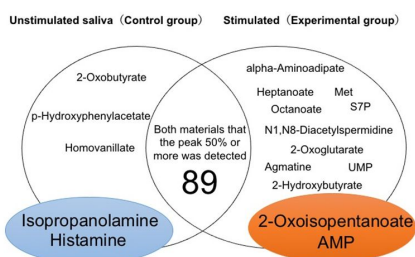


図3. 安静時唾液と刺激時唾液の代謝物質

(3) 採取条件の検討(日内・日間変動から):

採取時間と曜日とを規定して、各唾液を採取し、その代謝物質について検討した結果、安静時および刺激時唾液共に同じような濃度パターン変化を示したが、特に安静時唾液において強い変化傾向を認めた。

従って、唾液成分を行う研究においては、唾液の採取時間および日にちを規定して行うことで比較検討が可能となることが示唆された。(現在論文投稿中)

(4) 咬合咀嚼による唾液成分への影響:

(1)の結果で示したように、唾液流出量が口腔不快症状の改善に有効である可能性が示され、更に(2)で示したように安静時と刺激時の唾液成分の違いを認めたため、咬合咀嚼の変化の際に唾液中に含まれる代謝物質がどのように変化しているのかを検討することとした。実験には(3)で示された結果より採取条件を決定し、咬合咀嚼の変化は義歯装着患者の協力で、義歯装着と未装着状態で生活していただき唾液採取を行った。

その結果、義歯装着時の唾液代謝物質は明らかに数が多く認められ、その分布にも特徴があった。つまり、咬合咀嚼の状態により唾液代謝物質に変化が生じていることが認められた。(論文作成中)

現在は、咬合治療による唾液成分の変化をさらに検討するため研究を続けており、その

知見をもとに、今後は、口腔カンジダ症発症に関わる唾液成分の検討、咬合治療により改善する際に関与する唾液成分の検討を行う予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 4件)

Masako Banka, Noriyuki Hoshi, Makiko Saita, Atsushi Kuwabara, Yusuke Arai, Akinori Ohno, Tomonari Kumasaka, Katsuchiro Maruo, Suguru Kimoto, Yasuhiko Kawai and Katsuhiko Kimoto. Denture Treatment Improves Oral Discomfort Accompanying Dry Sensation. OHDM, 15(6), 343-348, 2016.

Okuma N, Saita M, Hoshi N, Soga T, Tomita M, Sugimoto M, Kimoto K: Effect of masticatory stimulation on the quantity and quality of saliva and the salivary metabolomic profile. PLoS One, 12(8), e0183109, 2017.

Noriyuki Hoshi, Yusuke Arai, Norishige Kawanishi, Tomonari Kumasaka, Kinya Tanaka, Katsuhiko Kimoto. The effects of Prosthetic Treatment on Oral Candidiasis. Biology and Medicine, 9(3), 397, 2017.
星憲幸. 口腔不快症状への補綴学的アプローチ. 神奈川歯学, 52-1・2, 51-54, 2017.

[学会発表](計 15件)

Makiko Saita, Masahiro Sugimoto, Noriyuki Hoshi, Katsuhiko Kimoto: Metabolome analysis of saliva on occlusal and masticatory stimulations: Biennial Joint Congress of JPS-CPS-KAP, 2015.

星憲幸, 番家雅子, 木本統, 荒井祐輔, 斉田牧子, 林幸男, 河相安彦, 木本克彦. 義歯治療による口腔不快症状への影響の検討. 第7回日本義歯ケア学会学術大会, 2015.

川西範繁, 星憲幸, 大熊信行, 荒井祐輔, 杉本昌弘, 木本克彦: 義歯による口腔不快症状改善のための唾液性状の基礎的研究. 第8回日本義歯ケア学会学術大会, 2016.

川西範繁, 星憲幸, 斉田牧子, 荒井祐輔, 杉本昌弘, 木本克彦: 補綴治療に関わる唾液性状の基礎研究. 第125回日本補綴歯科学会学術大会, 2016.

川西範繁, 星憲幸, 荒井祐輔, 木本克彦. インプラント・補綴治療による唾液への影響 - 唾液性状の基礎研究 -. 第46回日本口腔インプラント学会学術大会,

2016.
 川西範繁, 谷口紀江, 淵田慎也, 田口長,
 星憲幸. 唾液と口腔不快症状の関連性
 - 唾液性状に関する基礎研究 .第 29 回
 日本口腔診断学会学術大会, 2016 .
 川西範繁, 星憲幸, 菅野京子, 一色ゆかり,
 木本克彦. 補綴治療に関わる唾液性状
 の基礎研究 .第 51 回神奈川歯科大学学
 会総会, 2016.
 星憲幸. 口腔不快症状への補綴学的アプ
 ローチの検討. 神奈川歯科大学学会 第
 51 回総会, 2016
 Kawanishi N, Hoshi N, Arai Y, Saita M,
Sugimoto M, Kimoto K: Daily and circadian
 variations in salivary metabolome.
 International Association For Dental
 Research, 2017.
 川西範繁, 星憲幸, 荒井祐輔, 杉本昌弘,
 木本克彦: 義歯による口腔不快症状改善
 のための唾液性状の基礎的研究. 第 9 回
 日本義歯ケア学会学術大会, 2017.
 川西範繁, 星憲幸, 荒井祐輔, 木本克彦.
 インプラント体・補綴治療による唾液へ
 の影響-唾液性状への補綴治療による影
 響の基礎研究-. 第 47 回日本インプラ
 ント学会学術大会. 2017 .
 大熊信行, 齊田牧子, 杉本昌弘, 川西範
 繁, 星 憲幸, 木本克彦. メタボロームに
 による唾液の網羅的解析-咬合咀嚼刺激に
 による変化-. 日本補綴歯科学会第 126 回学
 術大会. 2017 .
 川西範繁, 荒井祐輔, 谷口紀江, 田口
 長, 淵田慎也, 星 憲幸. 義歯使用による
 唾液性状への影響. 第 27 回日本口腔内科
 学会 第 30 回日本口腔診断学会合同学
 術大会. 2017 .
 大熊信行, 齊田牧子, 杉本昌弘, 川西範
 繁, 星 憲幸, 木本克彦. メタボローム
 による唾液の網羅的解析 - 咬合咀嚼刺
 激による変化 -. 神奈川歯科大学学会第
 52 回総会. 2017 .
 川西範繁, 星 憲幸, 杉本昌弘, 木本克
 彦. 補綴治療による唾液性状への影響.
 神奈川歯科大学学会第 52 回総会. 2017 .

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

賞

優秀口演賞
 星憲幸, 番家雅子, 木本統, 荒井祐輔, 齊

田牧子, 林幸男, 河相安彦, 木本克彦: 義歯
 治療による口腔不快症状への影響の検討.
 第 7 回日本義歯ケア学会学術大会, 2015.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

星 憲幸 (HOSHI, Noriyuki)
 神奈川歯科大学・大学院歯学研究科・准教
 授
 研究者番号: 20339782

(2) 研究分担者

木本 克彦 (KIMOTO, Katsuhiko)
 神奈川歯科大学・大学院歯学研究科・教授
 研究者番号: 70205011

研究分担者

杉本 昌弘 (SUGIMOTO, Masahiro)
 慶応義塾大学・その他の研究科・講師
 研究者番号: 30458963

(3) なし

(4) なし