

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：3 2 6 4 4

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：1 8 K 1 7 2 9 8

研究課題名（和文）体内リズム調節ホルモン解析によるオーラルフレイル予防法の開発

研究課題名（英文）Analysis of the relationship of melatonin and oral frailty

研究代表者

小嶋 玲奈（Kojima, Rena）

東海大学・医学部・助教

研究者番号：8 0 7 9 4 1 1 4

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：口腔乾燥と高齢者の生活自立度が、体内リズム調節ホルモン（メラトニン）と関連することを臨床的に解析し、唾液腺および骨格筋とメラトニンとの関連を解明することを目的とする研究である。唾液分泌量は、日内変動が大きく、体内リズムに依存するため、メラトニン濃度と関連している可能性がある。唾液合計81検体を解析し、唾液採取は各食後と入眠前の合計4回でメラトニンの推移を把握できることが分かった。次に唾液メラトニン値の日内変動の解析を行った結果、副交感神経が働く寝る前と起床後の平均メラトニン値と昼食後は近値であった。これらより、唾液メラトニン濃度と身体活動との関係性は見いだせなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔乾燥と高齢者の生活自立度（ADL）が、体内リズム調節ホルモン（メラトニン）と関連することを臨床的に解析し、分子レベルで唾液腺および骨格筋とメラトニンとの関連を解明することを目的とする。さらに、メラトニンによる口腔乾燥と筋肉萎縮の新規治療法を開発することで、口腔機能の衰弱（オーラルフレイル）を防ぎ、全身の健康人口の増加に寄与することで、医療費の削減につなげることを目標としたが、唾液メラトニン解析結果から、唾液メラトニン濃度と身体活動との関係性は見いだせなかった。

研究成果の概要（英文）：Saliva production varies significantly throughout the day and depends on the body's internal rhythm. Thus, it may be associated with melatonin levels. This study aimed to clinically examine how dry mouth and the degree of independence in older adults are associated with the body rhythm-regulating hormone, melatonin. Furthermore, we elucidated the association between salivary glands and skeletal muscles and melatonin. We analyzed 81 saliva samples and found that melatonin fluctuations could be determined by collecting saliva four times between each meal and before falling asleep. Subsequently, the diurnal variation of salivary melatonin levels was analyzed, and results showed that average melatonin levels before going to sleep and after waking up, which coincide with parasympathetic nervous system activity, closely resembled the levels observed after lunch. Our findings suggest no discernible association between salivary melatonin concentration and physical activity.

研究分野：口腔外科学

キーワード：オーラルフレイル メラトニン 口腔乾燥 体内リズム調節ホルモン

1．研究開始当初の背景

近年、高齢者の日常生活活動（ADL）の低下は、体内リズム調節ホルモンであるメラトニンが関連し、高齢者の加齢性筋肉減弱症（サルコペニア）とオーラルフレイルにも関連することが見いだされた。申請者は、実臨床で多数の症例を経験する中で、唾液による口腔機能維持の重要性と治療法開発の必要性に着目するに至った。

すなわち、口腔機能の維持には唾液は不可欠だが、口腔乾燥における真に有益なバイオマーカーや根治的治療は未だ確立していないため、それらの検討は健康寿命人口の増加を促す上で必須の研究課題である。申請者はメラトニンが唾液腺刺激作用を有することにヒントを得、そのメカニズムを明らかにすることによって、新規治療法の確立を検討する。口腔乾燥症は唾液分泌量低下により引き起こされ、年齢に依存する疾患である。本邦では 800 万から 3000 万人と罹患者は多い。現行の治療は頻回の水分摂取や人工唾液の使用など対処療法が主であり、口腔乾燥症の新規治療法の根治的治療法は未だ確立されていない。本研究によりメラトニンと唾液分泌促進の関連を明らかにし、口腔機能向上のための治療法を確立することは、高齢者のみならず、原因不明の口腔乾燥症で日常生活に困難をきたしている者の健康回復・健康維持、未病予防に大きく貢献することが期待される。

2．研究の目的

口腔乾燥と高齢者の生活自立度（ADL）が、体内リズム調節ホルモン（メラトニン）と関連することを臨床的に解析し、分子レベルで唾液腺および骨格筋とメラトニンとの関連を解明することを目的とする。さらに、メラトニンによる口腔乾燥と筋肉萎縮の新規治療法を開発することで、口腔機能の衰弱（オーラルフレイル）を防ぎ、全身の健康人口の増加に寄与することで、医療費の削減につなげることを目標とする。

3．研究の方法

（1）被験者は A. 若年健常者群、B. 高齢者（65 歳以上）群、C. 睡眠時無呼吸症候群患者群（高齢者は除く）の 3 群に分け比較検討する。C 群は日常的に十分な睡眠が取れない、体内リズム調節ホルモンに変容が起きている可能性のある群として比較対象に使用する。検討するボランティアには、女性ホルモンの影響の有無を考慮して本研究では男性のみを公募する。脳波計とホルター心電計を用いメラトニン分泌状況時の客観的指標とする。唾液分泌量を測定するとともに、唾液メラトニン発現量を解析する。なお、メラトニンは血中濃度と唾液濃度が相関するとされる（EA de Almeida, et al. Childs Nerv Syst 2011）。メラトニン以外に体内リズム調節ホルモンであるセロトニン、成長ホルモン、コルチゾールの血中濃度を確認しメラトニンの有用性を確認する。その後は唾液メラトニン発現量の測定のみとする。メラトニン分泌は日常の生活スタイルが影響することが予想されるため、社会背景を含めた質問紙法による評価も同時に行う。唾液分泌量とメラトニン発現の相関も解析する。

（2）オーラルフレイルモデル該当高齢者と非該当高齢者の口腔乾燥状態を比較する。唾液中のメラトニン濃度と（1）で挙げた検査項目を測定する。オーラルフレイルに口腔乾燥とメラトニン分泌が関連するかどうか解析する。

4．研究成果

唾液は副交感神経が優位になると分泌量が増加するため、副交感神経を刺激することで睡眠を誘発するともいわれるメラトニン分泌に口腔粘膜の湿潤度は依存している可能性があり、メラトニンと唾液の相関関係を解析し、研究に際して必要唾液の採取時間を確認した。

唾液は、各食前後と入眠前の 7 回採取し、合計 81 検体を得た。メラトニン ELISA キット（コスモバイオ社）を用いて解析した。食事前後で平均メラトニン値は食前は 35.52pg/ml、食後は 34.88pg/ml と、大きな差は認めなかった。そのため、唾液採取は各食後と入眠前の合計 4 回でメラトニンの推移を把握できることが分かった。次に、唾液メラトニン値の日内変動の解析を行った。副交感神経が働く寝る前の平均メラトニン値は 39.26pg/ml、起床後（朝食後）の平均メ

ラトニン値は 37.71pg/ml であり、また、昼食後は 35.6～36.33 pg/ml であった。これらより、唾液メラトニン濃度と身体活動との関係性は見いだせなかった。

唾液メラトニン値解析結果 (pg/ml)							
唾液採取時間/人(A～D)	朝食事前	朝食後	昼食前	昼食後	夕食前	夕食後	寝る前
A1平日	45.009	34.034	31.377	31.996	39.177	45.321	採取忘れ
A2平日	41.444	33.832	31.248	31.713	38.307	37.984	50.271
A3休日	45.952	34.135	29.147	27.098	26.484	45.292	54.728
B1平日	46.83	38.775	27.402	25.312	34.278	33.451	採取忘れ
B2平日	29.096	25.357	34.981	44.339	28.253	32.88	38.423
B3休日	24.063	22.832	29.51	37.257	31.377	40.193	40.763
C1平日	57.773	74.333	52.267	41.829	58.047	44.422	41.014
C2平日	採取忘れ	57.734	47.518	37.687	30.036	46.01	42.27
C3休日	41.292	28.857	44.311	32.939	21.252	40.589	33.352
D1平日	31.939	21.051	27.906	31.174	33.155	21.455	34.669
D2平日	30.392	36.305	34.814	25.687	31.137	25.342	30.232
D3休日	21.025	19.984	34.773	25.432	29.406	23.036	26.892

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6 . 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------