

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：32703

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K17303

研究課題名（和文）マルチオミックス解析を用いたフレイルの唾液バイオマーカーの探索

研究課題名（英文）Research of salivary biomarkers for the frailty using multi-omics analysis

研究代表者

東 雅啓 (To, Masahiro)

神奈川歯科大学・歯学部・准教授

研究者番号：70707348

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）：高齢者のQOLを下げる要因である「フレイル」は、適切な介入・支援により生活機能の維持向上が可能な状態とされている。このことから、高齢者の生活機能のモニタリングのためにも、フレイルの新規評価法の開発が必要であった。本研究では、高齢者におけるフレイルの病態と唾液成分変化との関連性を科学的に明らかにし、マルチオミックス解析を用いたフレイルの唾液バイオマーカーの探索を目標として行った。その結果、動物実験およびヒトにおける検討でそれぞれフレイルの要因と関連付けられる唾液成分が見いだされた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は高齢者におけるフレイル判定を唾液検査に応用しようとする試みであり、歯科の立場からフレイル対策における研究を推進することができるものである。特に唾液検査は簡便であり、フレイルの新規評価法の開発を目指すだけでなく、フレイルの早期診断や高齢者の生活機能のモニタリングにも応用できるものである。さらに、高齢者家族にも利用可能な簡易検査法開発のための研究は、高齢者の支援体制をいっそう充実させ、社会問題である要介護者数の抑制や高齢者の生活機能の維持向上にも貢献でき、医療費の抑制につながる極めて重要な意義をもたらすことになる。

研究成果の概要（英文）：Frailty which is a factor that lowers the QOL of the elderly, is in a state where it is possible to maintain and improve living functions through appropriate intervention and support. It was necessary to develop a new evaluation method for frailty for monitoring the living functions of the elderly. In this study, we scientifically clarified the relationship between the pathophysiology of frail and changes in salivary components in the elderly, and aimed to search for salivary biomarkers for frailty using multi-omics analyses. As a result, salivary components associated with the cause of frail were found in animal experiments and human studies, respectively.

研究分野：口腔解剖学

キーワード：フレイル 唾液

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会を迎えた日本では、疾病構造の変化や要介護者数の増加により、医療・福祉における問題がクローズアップされてきている。そのような中で、高齢者の生活機能をいかに低下させず、健康寿命を延ばすかが課題となっている。しかしながら、その高齢者の QOL を下げる要因として問題視されているのが「フレイル」である。フレイルは、健康な状態と日常生活でサポートが必要な介護状態の中間に位置することから、適切な介入・支援により、生活機能の維持向上が可能な状態とされていた。このことから、フレイルの早期発見・介入が要介護者数の抑制に繋げるために必要であった。

フレイルの要因には、身体的状態（運動機能や口腔機能の低下）・精神心理的状态（認知症やうつ）・社会的問題（閉じこもり等）の3つが複合的に関与している。そのことから、フレイルのスクリーニング検査として5項目（体重減少や身体活動の低下など）のうち、3つ以上の症状を有する場合には「フレイル」とされている。さらに、これら項目のうち1つまたは2つに該当する場合には、フレイルの前段階である「プレ・フレイル」と判定され、フレイルの予防のためにはこの段階での早期発見・介入が必要であった。またフレイルは、生活習慣病などの慢性疾患の影響も受けるため、そのコントロールを含めた介入が必要になり、かかりつけ医との連携が求められる。しかしながら、近年では引きこもりがちの高齢者が増加傾向にあることから、訪問診療のニーズが高まっており、歯科領域からでも訪問診療時に健康状態の把握を簡便に行えれば、かかりつけ医との連携が可能である。そのためのツールとして応用可能なものが唾液検査である。これまでに唾液から生活習慣や全身疾患の病態など多くの情報を得られることが報告されており、様々な疾患の診断や管理に応用できる可能性がある。これらのことから、フレイル判定に有用な唾液バイオマーカーの解明は、早期発見の簡便化やモニタリングを可能とする研究課題であった。

2. 研究の目的

本研究では、唾液成分がフレイルの要因（身体面・精神面・社会面）によりどのように変化するか分析し、フレイルと唾液の関連を解明する。この成果から、フレイルの早期診断・モニタリングに歯科の立場から携わることのできるよう研究を進展させることを目的とし、フレイルの唾液中バイオマーカーの解明を最終目標とした。

3. 研究の方法

本研究は動物とヒトを対象として、唾液成分のオミックス解析を行った。特に今回は以前より解析を実施しているメタボローム解析において CE/TOFMS による代謝レベルでの検討を行った。

初年度は、フレイルモデルラットを用いて、唾液成分の変化をメタボローム解析および ELISA 法で検討し、障害にマーカーとなる物質を検討した。

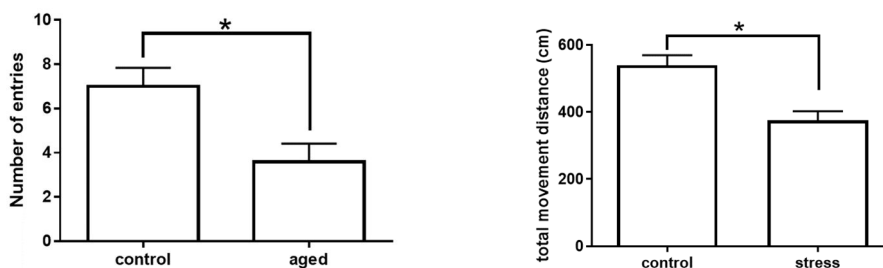
次年度は動物実験の結果を基に、介護施設における高齢者の唾液サンプルを用いて、フレイルの要因と特異性の高い物質を同定した。

最終年度は同定した物質を基に、簡易検出キットの開発を目指した。

4. 研究成果

動物実験とヒトを対象とした実験を行い、フレイルによる各種障害における唾液成分の変化をメタボローム解析で明らかにした。

フレイルモデルラットとして、身体面障害モデルラット（運動機能低下の報告がある老齢ラット）、精神面障害モデルラット（麻酔下で両側総頸動脈を20分間閉塞しその後再疎通させることで一過性脳虚血状態を引き起こした認知機能低下モデル）、社会面障害モデルラット（幼若期に社会的孤立ストレスを与えた障害モデル）を用いた。各モデルラットにおける行動変化は、オープンフィールドおよび高架式十字迷路を用いて測定した。その結果、身体面障害および社会面障害モデルにおいては行動変化が認められた。



このことから、精神面障害モデルにおける唾液のメタボローム解析と、身体面障害モデルにおける唾液成分の ELISA 法による解析を行った。その解析の結果、複数の物質においてによる変動が認められた。

動物実験の結果を基に、介護施設 2 施設において唾液採取を行い、同時に「改訂版 長谷川式簡易認知症評価スケール」による病態評価を行った。採取した唾液のメタボローム解析を行ったところ、評価スケールとの相関性を有する物質が多数認められた。

Compounds (vs Score)	r	p	Compounds (vs Score)	r	p
Urocanate	-0.350	0.002	Ornithine	-0.254	0.027
Glu	-0.341	0.003	Lys	-0.253	0.027
Proline betaine	-0.337	0.003	Gly-Gly	-0.253	0.028
threo-beta-methylaspartate+Glu	-0.327	0.004	Gly-Leu	-0.251	0.029
Anserine	-0.319	0.005	2-Oxoglutarate	-0.250	0.029
Cyclohexylamine	0.316	0.006	2-Hydroxy-4-methylpentanoate	-0.248	0.031
Phenaceturate	0.316	0.006	CDP-choline	0.246	0.032
2-Hydroxyglutarate +Citramalate	-0.312	0.006	Trimethylamine N-oxide	-0.243	0.034
Citrulline	-0.312	0.006	Choline	-0.242	0.035
Mannosamine	0.310	0.006	5-Oxoproline	-0.241	0.036
N-Acetylglutamate	-0.298	0.009	Ala-Ala	-0.239	0.038
Betaine	-0.285	0.013	Glu-Glu	-0.239	0.038
Glucosamine	-0.280	0.014	N-Acetylornithine	-0.237	0.039
Diethanolamine	0.276	0.016	Phe	-0.237	0.039
Homoserine	-0.275	0.016	GDP-mannose	0.236	0.040
Ala	-0.271	0.018	Saccharate	-0.235	0.041
Arg	-0.269	0.019	Crotonate	-0.234	0.042
His	-0.264	0.021	Citraconate	-0.234	0.042
4-Methyl-2-oxopentanoate	-0.261	0.023	N,N-Dimethylglycine	-0.233	0.043
3-(2-Hydroxyphenyl)propionate+3-Phenyllactate	-0.258	0.025	2-Hydroxyisobutyrate +2-Hydroxybutyrate	-0.230	0.046
UDP-glucose	0.255	0.026	Ser	-0.228	0.048

これら結果より、唾液成分とフレイル要因を関連付ける物質が特定でき、本研究により唾液簡易キットの検討が可能となったが、最終的に開発までには至らなかったため、今後の課題として引き続き研究を進める予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 6件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 TAKARABE Yusuke, TO Masahiro, HOSHI Noriyuki, HAYAKAWA Tohru, OHKUBO Chikahiro, MIURA Hiromi, KIMOTO Katsuhiko, MATSUO Masato	4. 巻 41
2. 論文標題 Application of multi-directionally forged high-strength titanium to dental implants in beagle dogs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Dental Materials Journal	6. 最初と最後の頁 459 ~ 465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4012/dmj.2021-276	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Liu Yu-Hao, To Masahiro, Okudera Toshimitsu, Wada-Takahashi Satoko, Takahashi Shun-Suke, Su Chen-yao, Matsuo Masato	4. 巻 64
2. 論文標題 Advanced platelet-rich fibrin (A-PRF) has an impact on the initial healing of gingival regeneration after tooth extraction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 141 ~ 147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2021.11.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ogasawara Keita, To Masahiro, Liu Yu-Hao, Okudera Toshimitsu, Nakamura Takatsuna, Matsuo Masato	4. 巻 70
2. 論文標題 Application of deproteinized bovine bone mineral as proangiogenic scaffold for alveolar bone formation in beagle dogs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microscopy	6. 最初と最後の頁 382 ~ 387
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jmicro/dfab007	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamamoto Reiko, Amano Kaori, Takahashi Satoko-Wada, To Masahiro, Takahashi Shunsuke, Matsuo Masato	4. 巻 63
2. 論文標題 Changes in the microcirculation in periodontal tissue due to experimental peri-implantitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 153 ~ 160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2021.03.002	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kikuchi Takeo, Sakaguchi Wakako, Saruta Juri, Yamamoto Yuko, To Masahiro, Kurimoto Yuki, Shimizu Tomoko, Tsukinoki Keiichi	4. 巻 62
2. 論文標題 Hypertriglyceridemia-induced brain-derived neurotrophic factor in rat submandibular glands	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 327 ~ 335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2020.08.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 TO Masahiro, MATSUO Masato, WADA-TAKAHASHI Satoko, SUGIYAMA Shuta, TAMAKI Katsushi, TAKAHASHI Shun-suke	4. 巻 28
2. 論文標題 Microcirculation changes in gingival tissue after ultrasonic tooth preparation in beagle dogs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Applied Oral Science	6. 最初と最後の頁 e20190145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1590/1678-7757-2019-0145	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Motoji Hiroki, To Masahiro, Hidaka Kouki, Matsuo Masato	4. 巻 62
2. 論文標題 Vitamin C and eggshell membrane facilitate orthodontic tooth movement and induce histological changes in the periodontal tissue	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 80-87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2020.01.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakagawa Yusuke, To Masahiro, Saruta Juri, Yamamoto Yuko, Yamamoto Toshiharu, Shimizu Tomoko, Kamata Yohei, Matsuo Masato, Tsukinoki Keiichi	4. 巻 61
2. 論文標題 Effect of social isolation stress on saliva BDNF in rat	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Oral Science	6. 最初と最後の頁 516 ~ 520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2334/josnugd.18-0409	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 To Masahiro, Su Chen-yao, Hidaka Kouki, Okudera Toshimitsu, Matsuo Masato	4. 巻 94
2. 論文標題 Effect of advanced platelet-rich fibrin on accelerating alveolar bone formation in dogs: a histological and immunofluorescence evaluation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anatomical Science International	6. 最初と最後の頁 238 ~ 244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12565-019-00479-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 東雅啓, 松尾まりあ 劉宇豪 松尾雅斗
2. 発表標題 炭酸アパタイト系人工骨を用いた歯槽骨再生時の微小循環への影響
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会・総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masahiro To, Satoko Wada-Takahashi, Shun-suke Takahashi, Masato Matsuo
2. 発表標題 Effect of advanced platelet-rich fibrin on accelerating alveolar bone formation in dogs: A histological and immunofluorescence evaluation
3. 学会等名 第45回日本微小循環学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 東雅啓, 劉宇豪, 高橋聡子, 高橋俊介, 松尾雅斗
2. 発表標題 高齢者の口腔機能維持向上を目指した口腔機能低下症の予防的アプローチ法の確立
3. 学会等名 第62回歯科基礎医学会学術大会・総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 東雅啓, 栗本勇輝, 高橋聡子, 高橋俊介, 猿田樹理, 槻木恵一, 淵上慧, 清水智子, 松尾雅斗
2. 発表標題 高齢者の口腔機能維持向上を目指した口腔機能低下症の予防的アプローチ法の確立-第2報本プロジェクトの進捗状況と今後の予定-
3. 学会等名 第161回神奈川歯科大学学会例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 東雅啓, 栗本勇輝, 高橋聡子, 高橋俊介, 猿田樹理, 槻木恵一, 淵上慧, 清水智子, 松尾雅斗
2. 発表標題 高齢者の口腔機能維持向上を目指した口腔機能低下症の予防的アプローチ法の確立-第1報これまでの研究背景と今後の展望-
3. 学会等名 第54回神奈川歯科大学学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 東雅啓, 猿田樹理, 山本裕子, 坂口和歌子, 松尾雅斗, 槻木恵一
2. 発表標題 介護施設入所者における唾液中の認知機能マーカーの探索.
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 東雅啓, 猿田樹理, 山本裕子, 松尾雅斗, 槻木恵一
2. 発表標題 社会的孤立ストレスによる血液および唾液成分の変化.
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 東雅啓, 日高恒輝, 中村社綱, 松尾雅斗
2. 発表標題 自家脱灰除去歯顆粒を用いた歯槽骨造成療法の試み.
3. 学会等名 第53回神奈川歯科大学学会総会
4. 発表年 2018年

〔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