

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：32703

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10295

研究課題名(和文) MCI・認知症で生ずる活性酸素種の同定と抗酸化物質によるストレス軽減法の検討

研究課題名(英文) Identification of reactive oxygen species caused by MCI and dementia and examination of stress reduction method by antioxidant

研究代表者

李 昌一 (Lee, Masaichi)

神奈川歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：60220795

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：健常被験者(21-68歳)のMOCA-J(認知機能試験)を行い、並行して唾液における活性酸素種(ROS)の役割解明を電子スピン共鳴(ESR)法を用いた抗酸化能(ROS消去能)を用いて試みた。その結果、MOCA-JによるMCI・認知症患者と健常者を比較して、活性酸素種の唾液抗酸化抗酸化能評価との相関が見られるデータが得られた。今後災害関連疾患を含めた臨床応用可能なスクリーニングの準備のための臨床的基盤が整えられた。また、優れた抗酸化物質としてこれまで確認していたビタミンCのMCI・認知症患者における臨床応用可能な有用性を唾液抗酸化評価解析からも確認することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MCI・認知症を評価するマーカーはあるが、酸化ストレスの面から評価した研究、とくに、ROSの直接的な評価と抗酸化能評価を唾液を検体として行った研究は皆無である。さらに、最終的本研究で得られたMOCA-JによるMCI・認知症患者と健常者を比較して、活性酸素種の唾液抗酸化抗酸化能評価との相関が見られる研究成果データが得られた。この唾液抗酸化抗酸化能評価をこれまでのかかりつけ身体科医では対応しきれなかった症例を歯科医師が補う形でMCI・認知症などの予備的評価を行えば、歯科医師がMCI・認知症予防などの認知症のゲートキーパーとなる可能性を示唆できたので、今後意義深い評価になると考えている。

研究成果の概要(英文)：We conducted the MOCA-J (cognitive function test) in healthy subjects (21-68 years old), and in parallel, attempted to elucidate the role of reactive oxygen species (ROS) in saliva using the electron spin resonance (ESR) method for antioxidant capacity (ROS scavenging capacity). As a result, we obtained data that showed a correlation between salivary antioxidant capacity evaluation of ROS species and MCI/dementia patients and healthy subjects by MOCA-J. A clinical basis was established for the preparation of screening for possible clinical application including disaster-related diseases in the future. In addition, the usefulness of vitamin C, which has been confirmed as an excellent antioxidant, for clinical application in MCI and dementia patients was also confirmed by the salivary antioxidant evaluation analysis.

研究分野：口腔科学

キーワード：MCI 認知症 唾液 酸化ストレス 抗酸化物質 電子スピン共鳴法

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

わが国の認知症高齢者の数は、2012年で462万人と推計され、MCI（正常でもなく認知症でもない正常と認知症の間、いわゆるグレーゾーン）が約400万人と推計されている。認知症の進行は、摂食嚥下障害に代表される口腔機能低下の増悪因子となる。認知症で問題になるBPSD（認知症の精神・行動症状）も食事介助の場面において大きな問題となる。認知症を初期段階で発見し、摂食嚥下機能などの口腔機能の低下を予防することはADLの改善、QOLの維持・向上、誤嚥性肺炎の予防など、全身的にもきわめて有用である。また、認知症のスクリーニング検査は代表的な簡易スクリーニングテストとして、HDS-R (Hasegawa's Dementia Scale-Revised:改訂長谷川式認知症スケール)、MMSE (Mini-Mental State Examination:ミニメンタルステート検査)があるが、現状においても、これらのスクリーニング検査の成績のみで認知症・MCIと診断することは困難である。

### 2. 研究の目的

わが国の認知症高齢者の数は、2012年で462万人、MCIが約400万人と推計されている背景から、平成27年に厚生労働省の策定した「新オレンジプラン」では認知症の早期診断・早期対応のための体制整備に医師だけでなく、歯科医師の積極的な参入が求められている。また、MCI・認知症は近年多数起きている災害によって起こる災害関連死にも深く関与する。MCI・認知症は活性酸素種(ROS)による酸化ストレスによる抗酸化システムの破綻が主な原因であるが、直接的なROSの役割の解明とそれを消去・無毒化する抗酸化物質の評価はこれまで行われていない。したがって、本研究は非侵襲的で簡便に採取できる唾液を用いてMCI・認知症の直接的な酸化ストレス・抗酸化物質評価法を確立し、災害関連死を含めたMCI・認知症予防に役立つ評価法の開発を目指す。

### 3. 研究の方法

コントロール群は、MCI、認知症既往症のない健康ボランティアと臨床応用可能なスクリーニングを可能にするために健常被験者(21-68歳)のMOCA-J(認知機能試験)を行い、インフォームドコンセントを行って同意が得られた両対象者の安静時唾液を採取した。研究代表者らが報告した方法に従って、電子スピン共鳴(ESR)スピントラップ法を駆使して唾液のROS消去能(抗酸化能)の解析を検討した。これらのデータの結果を総括することで新規MCI、認知症評価法としてESR法による唾液ROS検査法の基礎的・臨床的基盤を確立し、災害医学応用に向けた唾液を用いたMCI・認知症検査法の資質の検証を重ねた。並行して抗酸化物質の唾液抗酸化能評価法における検討で有効性を検討した。

### 4. 研究成果

健常被験者の唾液によるROS消去能(抗酸化能)と認知度の相関についてはMOCA-JによるMCI・認知症患者において、健常者に比較してROSにおいては、唾液抗酸化評価の抗酸化能との相関が見られるデータが得られたことから、災害関連疾患を含めた臨床応用可能なスクリーニングの準備のための臨床的基盤が整えられた。さらにこのデータを深化させるための基礎的検討とMCI・認知症予防診断法としての資質評価に必要な認知機能と唾液抗酸化能の相関解析のスクリーニングを災害避難者や地域高齢者において進めていきたい。また、確認された相関のエビデンスと並行して、計画していたMCI・認知症の有る患者に有効な抗酸化候補物質を絞り込み、これまでも優れた抗酸化物質として知られていたビタミンCの臨床応用における有用性を唾液抗酸化評価解析からも確認することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Komatsu Tomoko, Watanabe Kiyoko, Hamada Nobushiro, Helmerhorst Eva, Oppenheim Frank, Lee Masaichi Chang-il	4. 巻 10
2. 論文標題 Association between Antimicrobial Peptide Histatin 5 Levels and Prevalence of Candida in Saliva of Patients with Down Syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Antibiotics	6. 最初と最後の頁 494 ~ 494
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/antibiotics10050494	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 Komatsu T, Kobayashi K, Morimoto Y, Helmerhorst E, Oppenheim F, Lee MC	4. 巻 67
2. 論文標題 Direct evaluation of the antioxidant properties of salivary proline-rich proteins. Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 131-136
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3164/jcbrn.19-75	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 Komatsu T, Kobayashi K, Helmerhorst E, Oppenheim F, Lee MC	4. 巻 65
2. 論文標題 Direct assessment of the antioxidant property of salivary histatin. Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 217-222
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 該当する

〔学会発表〕 計34件（うち招待講演 0件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 李 昌一
2. 発表標題 未来型歯科医療イノベーションに必要な酸化ストレス学の基礎と臨床
3. 学会等名 第41回歯科薬物療法学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 春田史織, 横山滉介, 宋文群, 岩口真路, 戸田真司, 石田瞭, 小松知子, 李昌一
2. 発表標題 唾液を用いた災害関連死疾患の新規リスク評価開発のための基礎的検討
3. 学会等名 第41回歯科薬物療法学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小松知子, 大塚剛郎, 谷口紀江, 泉雅浩, 横山滉介, 戸田真司, 宋文群, 岩口真路, 石田瞭, 森本佳成, 櫻井孝, 李昌
2. 発表標題 口腔アンチエイジングによる認知症予防を目指したfMRI解析による高次脳機能と口腔機能関連性の探索
3. 学会等名 第21回日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大塚剛郎, 小松知子, 谷口紀江, 泉雅浩, 李昌一, 山口徹太郎
2. 発表標題 口蓋への舌圧刺激時に賦活される脳部位: fMRIによる検討
3. 学会等名 第79回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小松知子, 大塚剛郎, 谷口紀江, 松澤直子, 重藤良太, 近藤達郎, 石田瞭, 長谷徹, 森本佳成, 李昌一
2. 発表標題 高次脳機能に対する舌運動の効果 - fMRIによる解析 -
3. 学会等名 第37回日本障害者歯科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 李昌一, 小松知子, 青木淳平, 赤崎さとみ, 春田史織, 山本伊佐夫, 大平寛, 平山暁, 佐藤圭創, 山田良広
2. 発表標題 災害関連死予防災害食開発のためのトランスレーショナルリサーチ
3. 学会等名 第25回日本災害医学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 李昌一, 小松知子, 赤崎さとみ, 山本伊佐夫, 大平寛, 二瓶智太郎, 山田良広, 平山暁, 佐藤圭創
2. 発表標題 災害時における唾液を用いた災害関連死疾患の簡易リスク評価法
3. 学会等名 第25回日本災害医学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Komatsu T, Yokoyama K, Shigefuji R, Komatsu M, Miyagi A, Morimoto Y, Lee MC
2. 発表標題 Clinical studies on salivary antioxidant systems related to oral diseases in Down syndrome
3. 学会等名 Asia Association for Disability and Oral Health (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Komatsu T, Kondo H, Yokoyama K, Shigefuji R, Morimoto Y, Lee MC
2. 発表標題 Clinical studies on salivary antioxidant systems related to oral diseases in Down syndrome
3. 学会等名 3rd International Conference of the Trisomy 21 Research Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 李 昌一, 小松知子, 青木淳平, 赤崎さとみ, 春田史織, 山本伊佐夫, 大平 寛, 平山暁, 佐藤圭創, 片山幸太郎, 山田良広
2. 発表標題 災害関連死予防のための災害食開発のためのトランスレーショナルリサーチ
3. 学会等名 2019年災害食学会学術大会第7回研究発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 李昌一, 横山滉介, 赤坂徹, 宮城敦, 西山和彦, 川邊裕美, 高満幸宣, 玉川綾子, 三國彩, 田邊千晶, 森本佳成, 小松知子
2. 発表標題 大規模災害の高齢者・障害者新規災害関連死リスク評価法開発のための基礎的検討.
3. 学会等名 第36回日本障害者歯科学会総会および学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 李昌一, 小松知子, 春田史織, 青木淳平, 赤崎さとみ, 横山滉介, 菅野範, 吉田圭司郎, 片山幸太郎, 森本佳成, 平山暁, 佐藤圭創
2. 発表標題 唾液を用いた電子スピン共鳴(ESR)法による健康食品素材の抗酸化能評価 - 健康長寿を目指した抗酸化薬剤・食品開発への応用 - .
3. 学会等名 第72回日本酸化ストレス学会学術集会
4. 発表年 2019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
研究 分担 者	小松 知子  (Komatsu Tomoko)  (20234875)	神奈川歯科大学・大学院歯学研究科・准教授   (32703)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	斎藤 一郎  (Saito Ichiro)  (60147634)	鶴見大学・歯学部・教授    (32710)	

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