

令和 4 年 9 月 1 日現在

機関番号：27102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K11647

研究課題名(和文)フレイルの悪循環サイクルにおける筋肉量減少とうま味感受性障害についての基礎的研究

研究課題名(英文)Basic research on muscle loss and umami sensitivity disorder in the vicious cycle of frailty syndrome

研究代表者

中道 敦子(Nakamichi, Atsuko)

九州歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：20567341

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)：本研究では、うま味感受性と骨格筋量減少の関連を明らかにすることを目的として、若年女性を対象に調査を行った。その結果、骨格筋量が少ない者が4割以上存在したがうま味感受性との関連は確認できなかった。いっぽう、体脂肪率でうま味感受性との関連が示唆された。培養細胞を使用した実験から、骨格筋の分化にうま味物質のイノシン酸が関与することが確認された。今後は高齢者を対象に、骨格筋と体脂肪の両面でうま味感受性との関連を検証する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

低栄養の要因である味覚感受性障害を骨格筋量減少との直接の関連から検討する研究は他にない。ヒトの現象でうま味感受性が骨格筋の代謝に影響することが明らかになれば、新たなフレイル予防の試みに繋がる可能性がある。本研究では、若年層における骨格筋減少という新たな問題を明らかにしたが、うま味感受性との関連は確認できなかった。うま味感受性の体組成への影響は各年代の健康課題に資することから引き続き調査を行う。

研究成果の概要(英文)：In this study, we conducted a survey among young women to clarify the relationship between umami sensitivity and skeletal muscle mass loss. Results showed that more than 40% of patients had low skeletal muscle mass, but no association was observed with umami sensitivity. On the other hand, body fat percentage was suggested to be associated with umami sensitivity. Inosinic acid, which is representative inducer of Umami sensation, strongly induced myoblast differentiation in C2C12, murine myoblast cells. In the future, we will examine the relationship of umami sensitivity with both skeletal muscle and body fat in the elderly.

研究分野：口腔保健学

キーワード：骨格筋量減少 うま味感受性 フレイルサイクル 若年女性

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

健康寿命を短縮させるフレイル(身体の虚弱状態)は、軽微な摂食嚥下障害や身体活動の低下を示すことから、関連する筋肉の衰弱と捉えることができる。うま味はGタンパク質共役型受容体Tas1r1とTas1r3の2量体からなるうま味受容体で受容され、うま味味覚障害が起こると“やせ”を伴うことが知られる。申請者らはうま味受容体が口腔粘膜の味蕾以外で骨格筋に強く発現することに着目し、基礎実験的研究から骨格筋細胞局所に発現するうま味受容体は正常な骨格筋代謝に不可欠である可能性を見出した。そこで、ヒトのうま味感受性障害に認められる“やせ”とは骨格筋量の減少を示しているのではないかと考えた。高齢者のフレイルサイクル<sup>1)</sup>の中核である骨格筋量減少について、味覚感受性障害が直接影響する可能性について検討する社会的意義から本研究の発想に至った。

### 2. 研究の目的

本研究では、フレイルサイクルにおける骨格筋の衰弱(サルコペニア)の予防法・治療法の確立を見据えて、うま味感受性と骨格筋量の関連を明らかにし、骨格筋局所に発現するうま味受容体の骨格筋代謝における役割を検討する事を目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究では(1)ヒトでの現象についてうま味感受性と骨格筋量の相関を調べ、(2)骨格筋培養細胞を用いてうま味物質の骨格筋分化に対する効果を検討した。以上からうま味感受性と骨格筋代謝の関連を明らかにし、うま味刺激による骨格筋衰弱の予防・治療法確立のための分子基盤形成を行った。

#### (1)ヒトの調査

2019年度は若年女性103名(20.5±1.4歳)を対象に、体組成計測およびうま味感受性検査等を行った。体組成計測は、体成分分析装置InBody470<sup>®</sup>(株式会社インボディ・ジャパン、東京)を用いた。うま味感受性検査は、L-グルタミン酸ナトリウム水溶液(MSG: Monosodium glutamate)による濾紙ディスク6段階上昇法(1, 5, 10, 50, 100, 200 mM)で行い、濃度の低い順に1~6の番号を付してデータとした。2021年度は若年女性93名(19.9±1.3歳)を対象に、体組成計測、うま味感受性検査および食事摂取状況調査(BDQ: Brief-type self-administered Diet History Questionnaire)等を行った。うま味感受性検査は、感染リスク軽減のため吐き戻しを行わない全口腔法を考案し、検査試薬各濃度1ml入りディスポーザブルシリンジにより行った。うま味検査試薬はMSGの0.048, 0.097, 0.195, 0.391, 0.781, 1.563, 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50, 100, 200mMとした。骨格筋との関連においては骨格筋指数(SMI: Skeletal muscle mass index)により検討した。

#### (2)培養細胞を用いた実験

マウス筋芽細胞株C2C12細胞を用いた。筋分化に対するうま味物質となり得るさまざまなアミノ酸や核酸の効果を評価した。筋分化は2%ウマ血清を含む培養液で5日間培養した。Myosin Heavy Chainに対する抗体を用いた細胞免疫染色で評価した。イノシン酸は水に溶解し培養液に添加した。対照群には添加したイノシン酸水溶液と同量の水を加えた。

### 4. 研究成果

#### (1)ヒトの現象

2019年調査の若年女性では、体型をBMIと体脂肪率に基づき体型5分類から検討した。BMIによる肥満判定基準(日本肥満学会2016)と体脂肪率による先行研究<sup>2)</sup>を参考に以下のように定義した。体脂肪率が25.0%未満でBMIが18.5 kg/m<sup>2</sup>未満を「痩せ」、18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>を「標準」、BMIが25.0 kg/m<sup>2</sup>以上で体脂肪率が30.0%以上を「肥満」、BMIが25.0 kg/m<sup>2</sup>未満で体脂肪率が25.0-29.9%を「痩せ/正常体重肥満傾向」、BMIが18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>で体脂肪率が30.0%以上を「正常体重肥満」とした。本対象は、「痩せ」11.7%、「標準」17.5%、「痩せ/正常体重肥満傾向」40.8%、「正常体重肥満」24.3%、「肥満」5.8%であった。骨格筋量について、アジアワーキンググループ(Asian Working Group for Sarcopenia: AWGS)によるサルコペニア診断基準の女性の基準値SMI5.7kg/m<sup>2</sup>未満について検討したところ、「痩せ/正常体重肥満傾向」の42.9%、「正常体重肥満」の36.0%が該当しており、**若年女性には、体脂肪率と骨格筋量の両側面に問題が潜在していると考えられた。**うま味感受性と体組成の関連では、弱い正の相関があった体脂肪率について、三分位の「低体脂肪率群(22.4±1.8%, 26名)」と「高体脂肪率群(35.1±3.9%, 26名)」で検討したところ、低い濃度番号でうま味を認識した「高体脂肪率群」で有意に感受性が高かった(図1)。本調査では、**体脂肪が多い者はうま味感受性が高いことが示唆された。**

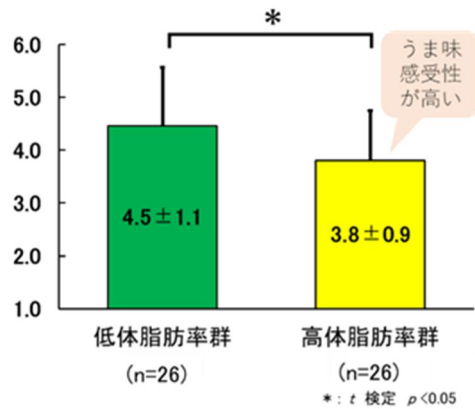


図1 体脂肪率群別のうま味感受性 (濃度番号)

2021年調査の若年女性では、「低体重: BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup>」は 19.4% (18名)、「普通体重: 18.5 kg/m<sup>2</sup> BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>」は 77.4% (72名)、「肥満: 25 kg/m<sup>2</sup> BMI」は 3.2% (3名)であった。うま味感受性と体組成各項目との相関はなかった。本対象者ではサルコペニアの診断基準である SMI 5.7 kg/m<sup>2</sup> の者が 44.1% あったことから、SMI 三分位における SMI 低値群 (31名) と SMI 高値群 (31名) の 2 群間で検討したが、**うま味感受性については有意差が認められず、骨格筋量との関連を確認できなかった。**食事摂取状況では、たんぱく質と n-3 系脂肪酸の摂取量が SMI 低値群で有意に少なく、炭水化物摂取量が多かった。食品では、たまご、大豆製品、とうふ・油揚げ、納豆の摂取量が SMI 低値群で有意に少なく、主食、めしが多かった。

以上のことから本研究におけるヒトの現象では、うま味感受性と骨格筋との関連性は認められなかった。すなわち、フレイルサイクルにおける、うま味感受性障害から骨格筋量の変化への直接のベクトル仮説は検証できなかった。その一因に、味覚感受性・体組成共に正常者が多い健康な若年女性を対象であったことが考えられる。フレイルおよびサルコペニアの予備群に資する事を鑑み、味覚感受性や体組成の変化が生じる年齢層を対象に継続して調査を継続する。加えて、本研究で体脂肪率との関連が示唆されたことを踏まえ、骨格筋と体脂肪の両方から検討する。いっぽう、各ライフステージにおける健康維持の観点から、若年層の骨格筋量と体脂肪率に関する課題を提示できた事は本研究の副次的成果であった。若年層では、身体機能の基質的变化ではなく心理的要因など別の視点での検討が適していると考えた。

## (2) 培養細胞を用いた実験

イノシン酸の添加により劇的に Myosin Heavy Chain 陽性筋管細胞数が増加した (図 2)。すなわちイノシン酸は筋分化を促進した。

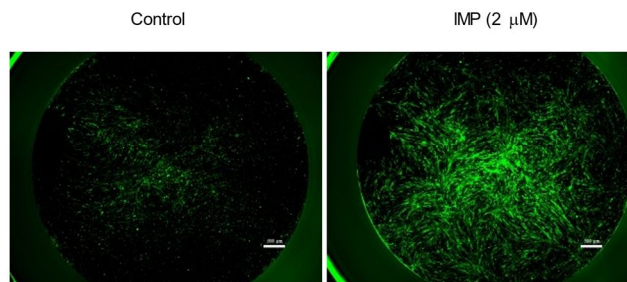


図2 Myosin heavy chain に対する抗体で蛍光免疫染色をおこなった

## 参考文献

- 1) Xue QL, Bandeen-Roche K, Varadhan R, et al. Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008 ; 63: 984-990.
- 2) 西村沙矢香, 宮林沙季, 瀧井幸男. 若年女性の隠れ肥満を形成する食行動と遺伝的要因の検討. *日本食生活学会誌*. 21:217-220, 2010.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 遠藤景子、辻澤利行、本田尚郁、浪花真子、中道敦子
2. 発表標題 若年女性の体脂肪率とうま味感受性について
3. 学会等名 日本咀嚼学会第30回学術大会
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	古株 彰一郎 (Kokabu Shoichiro) (30448899)	九州歯科大学・歯学部・教授  (27102)	
研究分担者	石川 由美 (星野由美) (Ishikawa Yumi) (60457314)	大阪歯科大学・医療保健学部・准教授  (34408)	
研究分担者	邵 仁浩 (SOH Inho) (10285463)	九州歯科大学・歯学部・教授  (27102)	
研究分担者	本田 尚郁 (Honda Hiromi) (10840085)	九州歯科大学・歯学部・助教  (27102)	

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	松原 琢磨  (Matsubara Takuma)  (00423137)	九州歯科大学・歯学部・准教授     (27102)	

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