

令和 6 年 5 月 13 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07848

研究課題名（和文）オンライン診療をふまえた超高感度ELISAによる在宅採取サンプルを用いた臨床検査

研究課題名（英文）Clinical laboratory test using samples self-collected at home by ultra-high sensitivity ELISA for online medical consultation

研究代表者

高田 康德（Takata, Yasunori）

愛媛大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：20432792

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、在宅で採取された尿や唾液などのサンプルを我々が開発した超高感度ELISA系を中心に解析を行い、疾患のスクリーニングを行う新しい臨床検査システムを確立することである。研究1）我々の高感度測定系を用いて一般住民が健診日の朝に採取した尿中可溶性インスリン受容体（sIR）測定を行った。その結果、尿中sIRはメタボリック症候群を有する群で有意に高く、インスリン抵抗性指標と関連していた。研究2）歯科検診当日の朝に採取した唾液中の因子Xを測定し歯周病との関連を調べた。その結果、Xは、唾液中のヘモグロビン、LD濃度や歯周ポケットの深さと正に相関し、歯周病患者の唾液中で高値であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今後本邦において、オンライン診療が進んでいくと考えられるが、その課題として、血液検査のような臨床検査を受けることができないことがあげられる。また、特に働き盛りの世代の健診や歯科健診の未受診も問題である。そこで、在宅で採取された尿、唾液、指尖全血をろ紙に採取したものなどの郵送検査により疾患の早期スクリーニングができれば、受診すべき対象の絞り込みや行動変容、早期治療につながることを期待できる。本研究の成果により、在宅で非侵襲的に採取されたサンプルによる疾患スクリーニングを行う新しい臨床検査システムの有用性を示すことができた。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this research is to analyze the usefulness of clinical laboratory test using samples self-collected non-invasively at home, such as urine and saliva by an ultrasensitive ELISA system for early detection of common disease. 1) Screening of metabolic syndrome (Mets) and insulin resistance using urine sample-collected at home. We measured soluble insulin receptor (sIR) levels in morning urine using a highly sensitive ELISA system. We found urinary sIR levels were associated with HOMA2IR and HOMA2S. Further, urinary sIR levels were increased in subjects with metabolic syndrome. 2) Screening for periodontal disease (PD) using saliva collected at home. Protein X levels in saliva were positively correlated with hemoglobin and LD concentrations and periodontal pocket depth. X levels were increased in diabetic subjects with PD. These approaches to people who have not received a medical examination, may prompt behavior modification and it may lead to early medical intervention.

研究分野：臨床検査医学

キーワード：高感度測定系 在宅 スクリーニング メタボリック症候群 歯周病

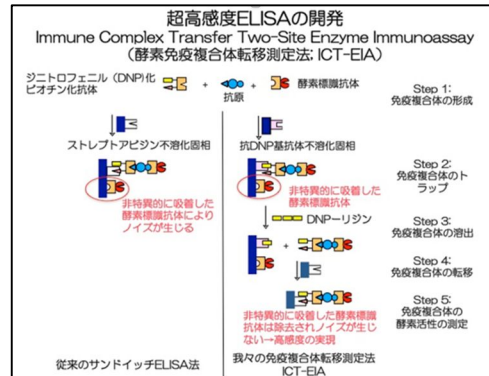
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

今後、地方の医師不足や医療DX等により本邦において、オンライン診療が推進されると考えられるが、その課題として、医療機関とは異なり臨床検査を受けることができないことが挙げられる。また、特に働き盛りの世代の住民健診や歯科健診の未受診も問題となっている。そこで、在宅で採取された尿、唾液、指尖全血をろ紙に採取したものなどの郵送検査により病状の評価や疾患のスクリーニングができれば、受診すべき対象の絞り込みや行動変容、早期治療につながる事が期待できる。

一方で、一般的な医療機関医による採血検査とは異なり、尿、唾液、指尖全血に含まれるバイオマーカーの濃度は血中に比較し、1/100~1/1000程度であることが多く、これを正確に測定するためには、従来のELISA系よりもかなり高感度な測定系を必要とする。

現在当講座で研究している免疫複合体転移エンザイム免疫アッセイ(ICT-EIA)を中心とした高感度測定系(超高感度ELISA)は、従来のELISA法よりも約1000倍高感度の測定が可能となるため、ごく少量の血液や唾液、尿のサンプルを用いて、従来の血液検査に匹敵する精度の検査を行うことができる(右図)。



2. 研究の目的

本研究の目的は、在宅で非侵襲的に採取された尿や唾液などのサンプルを我々が開発した超高感度ELISAを中心に解析を行い、新しい臨床検査の方法を確立することである。

3. 研究の方法

研究1) 在宅で採取した尿中に含まれる可溶性インスリン受容体によるメタボリック症候群や糖尿病のハイリスク者のスクリーニング

インスリン受容体は、その細胞外ドメインが切断され可溶性インスリン受容体 (soluble Insulin Receptor; sIR) として血中に存在し、1) 糖尿病患者や肥満者では血中のsIRが有意に増加していること (Diabetes, 2007)、2) 血中に遊離したsIRが血液中のインスリンと結合し、インスリン抵抗性の原因となること、3) さらに、インスリンクランプ法を用いて血中sIR値が2型糖尿病患者のインスリン感受性と負に相関すること (Diabetologia, 2016)、4) 血中と尿中のsIRには相関関係があること (Clinical Biochemistry, 2009) が我々および共同研究者から示されており、この測定を在宅採取尿サンプルで行えればメタボリック症候群や糖尿病のハイリスク者のスクリーニングを行えるとの仮説をたてた。そこで、我々の高感度測定系を用いて一般住民の尿中sIR測定を行った。健診受診日の早朝に自宅で採取された尿中のsIRを測定し、メタボリック症候群の有無や、インスリン抵抗性指標との関連を調べた。

研究2) 在宅で採取した唾液中の因子による歯周病のスクリーニング

歯周病は、慢性炎症や細菌の血行播種により、様々な全身疾患と関連することが知られている。そこで他臓器において炎症や細胞障害に関連することが知られている因子Xに注目した。歯科健診当日の朝に採取した唾液中の因子XをELISAで測定し、唾液の生化学検査(ヘモグロビン、LD)や歯周病健診結果との関連を調べた。

4. 研究成果

研究1) 在宅で採取した尿中に含まれる可溶性インスリン受容体によるメタボリック症候群や糖尿病のハイリスク者のスクリーニング
健診受診日の早朝に在宅で採取された尿中のsIRを測定し、メタボリック症候群の有無や、インスリン抵抗性指標との関連を調べた。その結果、尿中sIRはメタボリック症候群を有する群で有意に高く(図1)、インスリン抵抗性指標であるHOMA2IRと正に(R=0.52, p<0.01)、感受性の指標であるHOMA2Sと負に(R=-0.52, p<0.01)関連していた。一方で同日に採取された血液中のsIRはメタボリック症候群の有無やHOMA2IR, HOMA2Sとは関連していなかった。

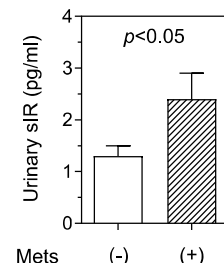


図1

研究2) 在宅で採取した唾液中の因子による歯周病のスクリーニング

年齢、性で調整後も唾液中の因子Xは、出血の指標である唾液中のヘモグロビン濃度や炎症の指標であるLDの値、歯周ポケットの深さと正に相関していた(表1)。また、年齢、性で調整後

も 唾液中の因子 X は歯周病患者の唾液中、特に糖尿病を有する歯周病患者の唾液で高値であった(図 2)。従って、在宅で採取した唾液の郵送検査や、検尿などと同様に集団健診時に採取した唾液中の因子 X の測定により歯周病ハイリスク者のスクリーニングを行うことが可能である。

従属変数	β	p
Hb	0.34	<0.001
LD	0.72	<0.0001
歯 周ポケットの深さ 平均(mm)	0.47	<0.0001
歯 周ポケットの深さ Max(mm)	0.35	<0.001

独立変数：年齢、性別、唾液中の因子X濃度, n=103

表1

本研究結果から、尿や唾液など非侵襲的に在宅で採取できるサンプルを用いた検査方法の開発により、様々な疾患のスクリーニングや、オンライン診療による診断精度の向上が可能になると思われる。また、これらの検査を健診や歯科検診の未受診者に適応することで、行動変容や早期の医療介入が可能となると考える。

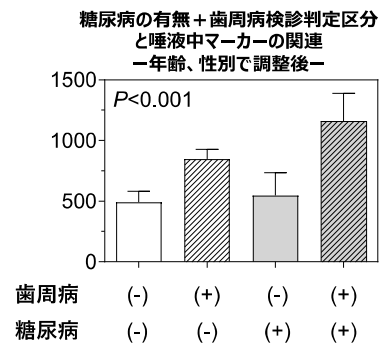


図2

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
研究分担者	橋田 誠一 (Hashida Seiichi) (10156268)	愛媛大学・医学部・研究員 (16301)	
研究分担者	高門 美沙季 (Takakado Misaki) (30838032)	愛媛大学・医学部附属病院・助教 (16301)	
研究分担者	池田 陽介 (Ikeda Yosuke) (60866698)	愛媛大学・医学部附属病院・助教 (16301)	
研究分担者	大澤 春彦 (Osawa Haruhiko) (90294800)	愛媛大学・医学系研究科・教授 (16301)	
研究分担者	川村 良一 (Kawamura Yoichi) (90533092)	愛媛大学・医学系研究科・講師 (16301)	

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
---------	---------