

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：17301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K21717

研究課題名（和文）大規模コホート研究による口腔機能低下症の新規検査法開発研究

研究課題名（英文）Development of examination methods for oral hypofunction: A cohort study

研究代表者

澤瀬 隆（SAWASE, Takashi）

長崎大学・医歯薬学総合研究科（歯学系）・教授

研究者番号：80253681

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：口腔の機能が低下するオーラル・フレイルは要介護への入り口であり、オーラル・フレイルの早期発見や、発見後の適切な口腔管理法開発が急務である。我々は、1) 非侵襲的かつ簡便に採取できる唾液から口腔機能低下症の早期バイオマーカーを探索して先進的検査法を開発すること、ならびに、2) 口腔機能低下症診断後における口腔管理の効果判定指標ガイドラインに対する基盤構築を行うことを目的とした。2022年度までは新型コロナウイルス感染症拡大の影響により大学病院での口腔機能検査の実施と検体の採取を、また、2023年度は離島での検査データを収集しており、追加データを加えて現在解析中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

オーラル・フレイルに陥ると全身のフレイルへの移行リスクや要介護認定リスクが有意に上昇するとの報告があり、そのような中で2018年、各種検査からオーラル・フレイルを「口腔機能低下症」と専門的に診断・管理する一連の診療行為が保険収載された。しかし、検査には専用機器が必要であり、高額の装置購入や検査の煩雑性を考えると、多くの国民が簡便に受ける検査となることは難しい。また、検査後における口腔管理の判定指標が明らかでないという課題もあわせ持つ。本研究で口腔機能低下症の唾液バイオマーカーの同定と、口腔管理の効果判定指標を開発できれば、多くの国民の健康寿命延伸と要介護費用の抑止に大きく貢献できる。

研究成果の概要（英文）：Oral frailty, defined as the decline of oral functions, is one of gateways for nursing care. The early detection of oral frailty and the development of appropriate oral management methods are absolutely required. This study aimed 1) to develop the easy and non-invasive methods with patient's saliva by seeking biomarkers associated with oral hypofunction by analyzing patient's saliva, and 2) to establish a fundamental consideration for the guidelines to determine the effectiveness of oral management after diagnosis of oral hypofunction. Due to the pandemic of the Coronavirus infection, oral function tests were conducted and specimens were collected in university hospitals until 2022. Moreover, oral function tests and collection of many data were conducted in several isolated islands. Summarized data have been analyzed and research paper will be published.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：オーラル・フレイル 口腔機能低下症 唾液

## 1. 研究開始当初の背景

口腔の機能が衰えるオーラル・フレイルは要介護への入り口で、オーラル・フレイルに陥るとフレイルへの移行リスクや要介護認定リスクがいずれも 2.5 倍上昇することが明らかにされている。〔参考文献 1〕40 年後には高齢化率が 40%になる日本の人口動態や社会情勢の急激な変化が要介護認定を受ける国民を急増させることは想像に難しくなく、口腔機能低下を早期に検出して適切な管理を行うことが、国民の健康寿命を延伸して不健康な期間( = 要介護 2 以上で男性 9 年、女性 12.5 年)を短くし、生活の質向上のための鍵になると考えた。しかしオーラル・フレイルは、適切に対応すれば健常へと回復する可逆の状態である可能性があり、オーラル・フレイルの早期発見や、発見後の適切な口腔管理法開発が急務である。そのような中で 2018 年、各種検査からオーラル・フレイルを「口腔機能低下症」と専門的に診断・管理する一連の診療行為が保険収載されたが、これら 7 検査中の 4 項目以上で専用機器が必要であり、高額の装置購入や検査の煩雑性を考えると、多くの国民が簡便に受ける検査となることは難しい。

また、口腔機能低下症に関するビッグデータ創成のために学術体系を大きく変革し、基礎研究ではなく臨床研究を展開し、唾液を標的とすることで侵襲なく簡便に検査を実施可能とし、大規模コホート研究で口腔機能低下症の唾液バイオマーカーの同定と、機械学習による患者層別化から口腔管理の効果判定指標を開発して、患者の治療・行動指針を示すことができれば、多くの国民の健康寿命延伸と要介護費用の抑止に大きく貢献できると考えた。

## 2. 研究の目的

国民を要介護状態にさせない健康寿命延伸のためには、極めて簡便な口腔機能低下症に対する先進的検査法開発に加え、診断後における口腔管理効果判定指標の開発といったブレイクスルーアプローチが必要不可欠である。

我々は、10 年以上前から長崎大学医学部の離島・へき地医療に関する大規模コホート研究に参画して毎年約 2,000 名に健診を行い、その中で口腔健康状態と全身疾患との関連性を明らかにしてきた。〔参考文献 2 - 6〕また、被検者の唾液を網羅的に探索するメタボローム解析から、複数疾患の唾液バイオマーカーを発見してきた。〔参考文献 7 - 11〕

以上から我々は、当大学の大規模コホート研究と唾液メタボローム解析に着目し、非侵襲的かつ簡便に採取できる唾液から口腔機能低下症の早期バイオマーカーを探索して先進的検査法を開発すること、ならびに、口腔機能低下症診断後における口腔管理の効果判定指標ガイドラインに対する基盤構築を行うことを本研究の目的とした。

## 3. 研究の方法

新型コロナウイルス感染症の影響で 2022 年度までの 3 年間は離島における健診活動が制限されたため、調査対象患者を拡大し、新型コロナウイルス感染症の影響を比較的受けづらい(患者人数や行う調査に制限を受けづらい)長崎大学病院の歯科外来を受診する患者を対象として調査を実施した。

長崎大学病院冠補綴治療室および、口腔インプラントセンターに通院中の歯科治療終了後、1年以上経過し、メンテナンス中の患者を研究対象者とした。今回の研究に同意を得られた被検者に対し実施し、検査は口腔状態の記録、口腔機能検査(全 7 項目:舌苔付着度、口腔湿潤度、咬合力、口唇頬舌運動、最大舌圧、嚥下機能)、検体採取用ストローを用い、唾液の採取、身体測定(身長、体重、BMI 値)、握力、口腔関連 QOL (OHIP-J) の測定を行った。

また、2023 年度は、離島健診が離島と大学間で認可されたことから、離島健診に参加し、サンプルの採取を行った。本研究に参加同意を得られた受診者に対し、調査項目として、住民基本健康診査の項目に加え、生活歴に関する問診、口腔関連 QOL、口腔内状態の記録(欠損歯等)、歯肉の状態の記録、口腔機能検査のうち、グルコセンサー(GC 社)による咀嚼能力検査と舌圧測定および唾液の採取を行った。

いずれの調査についても唾液のメタボローム解析とプロテオーム解析から、咀嚼能率低下の有無で変動する唾液の代謝産物/蛋白質を探索して候補分子とする。また、候補分子がその他の歯科的・医科的データと相関するかを検討し、交絡因子を除外してバイオマーカーを同定する。その後、候補分子の組み合わせ数理モデルを人工知能(AI)により開発してデータを機械学習させ、どの程度の口腔環境であれば、同定バイオマーカーが検出されるかを患者層別化し、層別化されたグループごとに口腔管理の効果判定指標を導き出す。

## 4. 研究成果

3. にて記載の通り、2022 年度までと 2023 年度において、研究対象者が異なるため、それぞれの研究内容に分けて報告する。

### (1) 大学病院で調査を行った患者サンプルについて

調査対象者の検査データについて解析を実施した結果、口腔機能低下症の罹患率は口腔

機能低下症の罹患率は、42%であったが、性差は認められなかった。口腔機能低下症の検査結果と年齢の相関分析では、検査結果の該当数が年齢と相関関係を示した。口腔機能低下症群は正常群に比べ、OHIP-JP16 のスコアが有意に高く、OHIP-JP16 スコアは、口腔機能低下症の該当数と有意な相関を示した。以上の結果から、口腔機能低下症は、口腔関連 QOL の低下や患者の自覚症状に影響を及ぼす可能性が示唆された。

また、唾液サンプルが存在することから、今後、唾液の解析を行う。具体的には、回収・凍結輸送された唾液のメタボローム解析、およびプロテオーム解析を行い、咀嚼能率低下の有無で変動する唾液の代謝産物 / 蛋白質を探索して候補分子とする。現在データ解析中であり、データ解析後、候補分子の組み合わせ数理モデルを人工知能 AI により開発してデータを機械学習させることで、候補分子をバイオマーカーとした患者層別化が可能かどうかを判断し、可能である場合には層別化された群に分けた口腔管理の効果判定指標を導き出すことに挑戦し、論文化を目指す。

## (2) 離島住民の健診について

2023 年度は長崎県五島列島の福江島と奈留島で調査を実施し、250 名の被検者が研究に参加した。調査対象者のうち、咀嚼機能低下（グルコセンサーにて 100mg/dl 未満）の割合は 33% であり、低舌圧（JMS 舌圧測定器にて 30kPa 未満）の割合は 40% であり、性差は認められなかった。

サンプル数が不足しており、次年度以降も健診の実施予定があるため、調査継続し、サンプル数を増やしたのちに解析を行い、論文化を目指す。

## 参考文献

1. Tanaka T, Takahashi K, Hirano H, Kikutani T, Watanabe Y, Ohara Y, Furuya H, Tetsuo T, Akishita M, Iijima K (2018) Oral Frailty as a Risk Factor for Physical Frailty and Mortality in Community-Dwelling Elderly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 10;73(12):1661-1667.
2. Hayashida H, Kawasaki K, Yoshimura A, Kitamura M, Furugen R, Nakazato M, Takamura N, Hara Y, Maeda T, Saito T. (2009). Relationship between periodontal status and HbA1c in nondiabetics. *Journal of Public Health Dentistry*, 69(3), 204-206.
3. Hayashida H, Saito T, Kawasaki K, Kitamura M, Furugen R, Iwasaki T, Hayashida Y, Nakazato M, Sekita T, Takamura N, Maeda T. (2013). Association of periodontitis with carotid artery intima-media thickness and arterial stiffness in community-dwelling people in Japan: The Nagasaki Islands study. *Atherosclerosis*, 229(1), 186-191.
4. Tamaki N, Yoshino F, Fukui M, Hayashida H, Yoshida A, Kitamura M, Iwasaki T, Furugen R, Kawasaki K, Nakazato M, Maeda T, Kokeguchi S, Yamamoto T, Lee MC., Ito HO, Saito T. (2015). Relationship among salivary antioxidant activity, cytokines, and periodontitis: The Nagasaki Island study. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(8), 711-718.
5. Nagayoshi M, Higashi M, Takamura N, Tamai M, Koyamatsu J, Yamanashi H, Kadota K, Sato S, Kawashiri SY, Koyama Z, Saito T, Maeda T. (2017). Social networks, leisure activities and maximum tongue pressure: Cross-sectional associations in the Nagasaki Islands Study. *BMJ Open*, 7(12), e014878.
6. Nakashima S, Yamanashi H, Komiya S, Tanaka K, Maeda T. (2018). Prevalence of pressure injuries in Japanese older people: A population-based cross-sectional study. *PLoS ONE*, 13(6), e0198073.
7. Minami Y, Kasukawa T, Kakazu Y, Iigo M, Sugimoto M, Ikeda S, Yasui A, van der Horst GT, Soga T, Ueda HR. (2009). Measurement of internal body time by blood metabolomics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(24), 9890-9895.
8. Sugimoto M, Wong DT, Hirayama A, Soga T, Tomita M. (2010). Capillary electrophoresis mass spectrometry-based saliva metabolomics identified oral, breast and pancreatic cancer-specific profiles. *Metabolomics*, 6(1), 78-95.
9. Sugimoto M, Ikeda S, Niigata K, Tomita M, Sato H, Soga T. (2012). MIMDB: Mouse Multiple Tissue Metabolome Database. *Nucleic Acids Research*, 40(Database issue), D809-D814.
10. Kasukawa T, Sugimoto M, Hida A, Minami Y, Mori M, Honma S, Honma K, Mishima K, Soga T, Ueda HR. (2012). Human blood metabolite timetable indicates internal body time. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(37), 15036-15041.

11. Okuma N, Saita M, Hoshi N, Soga T, Tomita M, Sugimoto M, Kimoto K. (2017). Effect of masticatory stimulation on the quantity and quality of saliva and the salivary metabolomic profile. *PLoS ONE*, 12(8), e0183109.

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	齋藤 俊行  (Saito Toshiyuki)  (10170515)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・教授   (17301)	
研究分担者	佐々木 宗輝  (Sasaki Muneteru)  (10706336)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・助教   (17301)	
研究分担者	右藤 友督  (Uto Yusuke)  (10816680)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・助教   (17301)	
研究分担者	杉本 昌弘  (Sugimoto Masahiro)  (30458963)	東京医科大学・医学部・教授   (32645)	
研究分担者	前田 隆浩  (Maeda Takahiro)  (40284674)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授   (17301)	
研究分担者	黒嶋 伸一郎  (Kuroshima Shinichiro)  (40443915)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・准教授   (17301)	

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	大山 要  (Oyama Kaname)  (50437860)	長崎大学・病院（医学系）・教授    (17301)	

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