

令和 6 年 9 月 26 日現在

機関番号：23302

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03217

研究課題名（和文）療養生活モニタリングに有用な採血に代わるスキンプロット生化学検査法の開発

研究課題名（英文）Development of alternative biochemical examination using skin blotting for health monitoring

研究代表者

峰松 健夫（Minematsu, Takeo）

石川県立看護大学・看護学部・教授

研究者番号：00398752

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、本来は皮膚アセスメント技術であるスキンプロッティングを、血液検査に代わる全身のアセスメント技術へと応用拡大することを目的に、軽度認知障害（Mild Cognitive Impairment, MCI）の検査への応用を試みた。高齢者を対象とした横断調査においてスキンプロッティングによるAmyloid b/Albumin比を指標としてMCIの判定精度を分析したところ、感度および特異度はそれぞれ0.889および0.818であった。この結果は、スキンプロッティングが血液検査に代わる生化学検査としてMCI同定に有効であることを示している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢化社会において認知症予防が社会的な要請となるなか、MCIのスクリーニングに基づく早期介入の重要性が認識されている。血液検査によるMCI同定法が開発され普及が図られているが、スキンプロッティングによる非侵襲的MCI検査が実現することにより、継続的なセルフモニタリングを実現することができる。また、Amyloid bは血液検査などでも広く用いられているMCIマーカーであるが、Albumin比は新たな指標として学術的意義も高い。

研究成果の概要（英文）：In order to expand the application of skin blotting, which has originally been developed as a skin assessment technique, to a whole-body assessment such as blood tests, we attempted to apply it for the examination of mild cognitive impairment (MCI) in this study. In a cross-sectional study subjected older population, we analyzed the accuracy of the Amyloid b/Albumin ratio measured by skin blotting in determining MCI, identified by the Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J). The sensitivity and specificity of the Amyloid b/Albumin ratio were 0.889 and 0.818, respectively. These results indicate that skin blotting is an effective biochemical test for MCI identification as an alternative to blood tests.

研究分野：看護理工学

キーワード：スキンプロッティング 生化学検査 軽度認知障害

1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会を迎える本邦では、複数の疾患を有しながら自宅や地域で療養生活を送る高齢者が急増している。そうした高齢者が安心して生活できる環境を整え、また医療体制を支えるために地域包括ケアシステムの充実が求められている。しかし、人的・経済的医療資源に限られた状況の中で、適時的かつ効率的に適切な医療サービスを提供するためには、継続的に高齢者の健康状態をモニタリングすることが有効である。そして、継続的な健康モニタリングには、痛みや出血を伴わない非侵襲的技術が求められる。

申請者はこれまで挑戦的萌芽研究などの支援を受け、非侵襲的な皮膚および創傷のアセスメント技術の開発に取り組んできた (Minematsu et al. *Wound Repair Regen.* 2013; Asada et al. *Exp Dermatol.* 2012; Tsuruoka et al. *J Tissue Viabil.* 2020)。その中でもスキンプロッキング法の開発は特にオリジナリティの高い成果である。スキンプロッキング法とは、プラスに帯電したプロッキングメンブレンを皮膚表面に10分間貼付することで皮膚バリア機能を一時的に開裂し、皮膚組織間液に含まれる可溶性因子を抽出・固定する技術である(図1)。抽出された可溶性因子の生化学的分析により、皮膚の生理学的・病理学的状態を推定することができる。これまで定法とされてきた侵襲的な生検採取に代わって、非侵襲的なスキンアセスメントを実現したケアイノベーションであると言える。これまで、スキンプロッキングの技術的確立のために、その信頼性および妥当性を証明するとともに (Koyano et al. *Int Wound J.* 2018; Kuang et al. *J Tissue Viabil.* In press) 定量的解析を担保する内部標準マーカーの開発を行ってきた (Minematsu et al. *Lab Invest.* Under review) また、皮膚の局所状態・病態を反映するマーカーを開発するために、褥瘡 (Kimura et al. *J Tissue Viabil.* 2020; Nakai et al. *J Tissue Viabil.* 2020)、スキントア (Koyano et al. *Int Wound J.* 2016)、皮膚掻痒症 (Kishi et al. *Biol Res Nurs.* 2015; Sari et al. *J Tissue Viabil.* In press)、皮膚バリア機能 (Tamai et al. *J Nurs Sci Engineer.* 2017) などと関連するタンパク質の同定にも取り組んできた。

さらに申請者は基盤研究(B)の支援を得て、スキンプロッキングが皮膚の局所アセスメントだけでなく、全身状態のアセスメントにも有効であることを見出した。慢性脱水は、在宅療養高齢者の60%以上が保有もしくはリスク状態にあり、認知症やフレイルのリスク要因である。脱水にともなう組織間液の浸透圧上昇に反応して組織間液濃度が変化する浸透圧調整物質タウリンをマーカーとするスキンプロット検査で、高い精度で慢性脱水もしくはそのリスク状態の高齢者を同定できることを明らかにした(東村ら. 第23回日本老年看護学会, 2018; 峰松ら. 第68回日本老年医学会関東甲信越地方会, 2018)。この成果は、スキンプロッキングの全身状態の評価への応用可能性を示しており、皮膚は最もアクセスの容易な生体情報のインターフェースであるといえる。

本研究課題ではスキンプロッキングの応用をさらに推し進め、採血に代わる生化学検査への応用可能性を検討する。皮膚では、約0.2mmの暑さの表皮の直下(真皮乳頭層)に毛細血管が密集しており、ここで血液と皮膚組織間液間の物質交換が行われている。血液中の可溶性物質は拡散によって組織間液に異動するため、それぞれの組成はパラレルに変動していると予想されることから、スキンプロッキングによって血液成分の分析が可能であるとのアイデアの発案に至った。血液の生化学検査は高齢者の健康管理に重要な情報を提供するものの、侵襲的であり、また結果を得るまで数日を要することなどから、数か月に一度の検査でしか実施されることはない。生化学検査がスキンプロッキングで検査可能になれば毎日実施することも可能となり、高齢者の健康モニタリングにブレークスルーを引き起こすことが期待される。

2. 研究の目的

認知症は、超高齢化社会における最重要課題であることは言うまでもない。本邦では2023年に「認知症基本法」が公布され、認知症予防は社会的な要請となるなか、軽度認知障害(Mild Cognitive Impairment, MCI)への注目が高まっている。MCIは、認知機能の低下が認められるものの日常生活への影響がほとんどなく、認知症の前段階の状態である。Manlyら(Ann Neurol. 2008)は、MCIが18~24カ月の間に認知症に悪化した割合は22%、不変は47%、改善した割合は31%であったと報告している。つまりMCIは可逆的な状態であり、MCIスクリーニングに基づく早期介入が認知症予防に効果的であると考えられる。近年、Amyloid β などをマーカーとした血液検査がMCIの同定に有効であることが報告され(Bjerke et al. *J Alzheimers Dis.* 2018)、その実用化と普及が急速に進められている。そこで本研究では、スキンプロッキングによる生化学検査としてAmyloid β をターゲットとし、その測定値によるMCI同定精度を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、地域で自立して生活する高齢者を対象とした横断観察研究を実施した。基本属性として、年齢、性別をインタビューにより収集し、日本語版 Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J)を用いてMCIを同定した。スキンプロッキングを前腕内側で行い、プロッキング

メンブレンに採取されたタンパク質を回収して、ウェスタンブロットティングにより Amyloid β および Albumin を測定した。デンストメトリー分析で定量化した両タンパク質の検出強度、ならびに強度比を指標として、MCI の有無との関連を解析した。さらに、受信者動作特性 (Receiver Operating Characteristic, ROC) 分析を行い、曲線下面積 (Area under Curve, AUC) を用いて同定精度を示した。さらに、感度と特異度の和が最大となる値をカットオフ値とした。

4 . 研究成果

スキンプロットティングにより採取されたタンパク質サンプルから 39、37 および 36 kDa の Amyloid β と、38 kDa の Albumin が検出された。それぞれの検出強度とそれらの比を用いて 24 種類の指標を算出し、年齢、性別で調整した二項ロジスティック分析で分析したところ、Total Amyloid β を Albumin で除した指標に有意な関連が認められた ($p = 0.029$)。MCI 同定精度を ROC 分析で求めたところ、AUC は 0.808、カットオフポイントにおける感度および特異度はそれぞれ 0.889 および 0.818 であった。この結果は、スキンプロットティングが血液検査に代わる生化学検査として MCI 同定に有効であることを示している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tsuruoka K, Oe M, Minematsu T, Tomida S, Ohashi Y, Shimojima Y, Qin Q, Abe M, Yamauchi T, Sanada H.	4. 巻 26
2. 論文標題 Association between elevated skin temperature of the foot callus and inflammatory marker in people with diabetes.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Japanese Society of Wound, Ostomy, and Continence Management	6. 最初と最後の頁 261-268
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 Nitta S, Maeda T, Koudounas S, Minematsu T, Weller C, Sanada H.	4. 巻 27
2. 論文標題 Which objective itch-assessment tools are applicable to patients with cognitive impairments? A scoping review.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Older People Nurs	6. 最初と最後の頁 e12458
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/opn.12458.	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5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Tsuchiya H, Tomida S, Abe M, Higashimura S, Minematsu T, Sanada H. Nakagami G.
2. 発表標題 Development and evaluation of a rapid taurine concentration measurement method for skin blot examination for early detection of dehydration.
3. 学会等名 26th East Asian Forum of Nursing Scholars（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中井彩乃, 峰松健夫, 竹原君江, 真田弘美.
2. 発表標題 度褥瘡モデルマウスを用いた変性コラーゲンの検出.
3. 学会等名 第52回日本褥瘡学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 新田汐里, 峰松健夫, 戸部浩美, 富田早苗, Koudounas S, 前田智徳, 真田弘美.
2. 発表標題 NGF/SEMA3A比の検出によるドライスキン由来の掻痒症における痒み易知覚状態の同定.
3. 学会等名 第31回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 峰松健夫, 富田早苗, 中井彩乃, Koudounas Sofoklis, 真田弘美.
2. 発表標題 アデノシン三リン酸(ATP)スキンプロット検査による圧迫皮膚の細胞障害の同定
3. 学会等名 第52回日本創傷治癒学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tsuchiya H, Tomida S, Abe M, Higashimura S, Minematsu T, Sanada H. Nakagami G.
2. 発表標題 Development and evaluation of a rapid taurine concentration measurement method for skin blot examination for early detection of dehydration.
3. 学会等名 26th East Asian Forum of Nursing Scholars (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

石川県立看護大学成人看護学領域 https://www.ishikawa-nu.ac.jp/lab/seijin/
--

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	真田 弘美 (Sanada Hiromi) (50143920)	石川県立看護大学・看護学部・教授 (23302)	
研究分担者	仲上 豪二朗 (Nakagami Gojiro) (70547827)	東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・教授 (12601)	
研究分担者	KOUDOUNAS SOFOKLIS (Koudounas Sofoklis) (70849968)	東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・特任助教 (12601)	

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