

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04673

研究課題名(和文) 味覚障害の病因解明と治療戦略の構築 —日本—タイ二国間比較研究—

研究課題名(英文) Study on taste disorders and its treatment strategies: A comparative study between Japan and Thailand

研究代表者

庄司 憲明 (SHOJI, NORIAKI)

東北大学・歯学研究科・講師

研究者番号：70250800

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 9,800,000円

研究成果の概要(和文)：唾液分泌量低下は味覚障害の主な原因の1つであり、うま味刺激を用いた唾液分泌機能改善が味覚障害を改善する安心安全な治療法となる可能性が報告されている。そこで本研究では、うま味高感受性を示す日本人のデータと比較検討するために、うま味に低感受性を示すタイ人を対象としてうま味・酸味の認識閾値と、味覚—唾液反射による全唾液・小唾液分泌量との関連を検討した。その結果、うま味刺激は唾液分泌低下のある年長者にのみ有効であるのに対し、酸刺激はすべての参加者に有効であることが示唆された。以上の結果より、うま味閾値低感受性の味覚障害者ではうま味刺激より酸味刺激が効果的である事が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我が国では、急速な高齢化を背景とした味覚障害患者の増加が社会問題となっている。味覚障害は単に味が判らないという症状ではなく、食欲低下による体重減少、さらに低栄養状態を惹起する全身の健康に深く関わる重要な疾患である。我々は既に、日本人において、うま味刺激が強い唾液分泌能を有することから、唾液分泌低下による味覚障害に対しうま味刺激が治療法の1つになる可能性を示唆した。本研究において、うま味に低感受性を示すタイ人では、うま味刺激が唾液分泌低下のある年長者にのみ有効であるのに対し、酸刺激はすべての参加者に有効であった。唾液分泌低下による味覚障害に対し酸刺激が有効であるという新たな知見が得られた。

研究成果の概要(英文)：Decreased salivary secretion is one of the main causes of taste disorder. It has been reported that improving salivary secretion function using umami stimulation may be a safe and reliable treatment for taste disorder. In the present study, we examined the relationship between the recognition threshold of umami and sour taste and the flow rate both of total and of minor saliva by gustatory-salivary reflex in Thai subjects with low sensitivity to umami in order to compare the data with those of Japanese subjects with high sensitivity to umami. The results suggested that umami stimulation was effective only for elders with hyposalivation, while acid stimulation was effective for all participants. These results suggest that acid stimulation is more effective than umami stimulation in taste disordered subjects with low sensitivity to umami threshold.

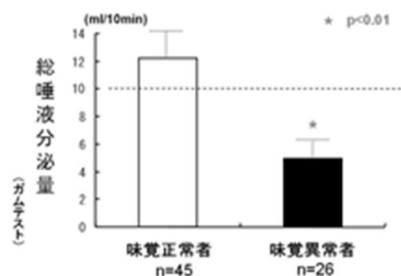
研究分野：口腔内科学

キーワード：味覚障害 タイ 味覚—唾液反射 うま味 酸味

1. 研究開始当初の背景

我が国では、急速な高齢化を背景とした味覚障害患者の増加が社会問題となっている。味覚障害は単に味が判らないという症状ではなく、食欲低下による体重減少、さらに低栄養状態や栄養バランスの低下による全身の健康に深く関わる重要な疾患である。とりわけ生理機能の低下している高齢者においては生命に関わる重篤な障害と言える。65歳以上の高齢者を対象とした我々の味覚調査では、約37%に味覚障害がみられた(Sasano T, Shoji N et al: J Biol. Pharm. Bull., 2010)。特筆すべきことは、基本4味(甘味、塩味、酸味、苦み)は正常でありながら「うま味」感受性のみが低下している患者が16%も存在することが明らかとなったことである。これら「うま味」障害者は、他の医療機関では味覚正常と判断され十分な治療が施されていない。さらに、おいしく味わって食べることができないことから、全員に食欲低下と体重減少が認められた。このように味覚障害は全身の健康およびQOLと深く関わることから、その診断と治療法の確立は急務である。

味覚障害の原因は多岐に渡るが、味覚障害患者は障害の無い患者に比較して小唾液分泌量を含めた総唾液分泌量が有意に低下していること(図1)また、唾液分泌量を増加させる内科的治療を行うことにより味覚障害が改善されることを報告し(Sasano T, Shoji N et al: Curr. Pharm. Design, 2014)、唾液分泌は健全な味覚機能の維持に重要な役割を果たしていることを示した。



(図1)

唾液分泌量低下に対する治療は薬物による治療が主体であり、様々な治療薬がある。しかしながら、これらの治療薬の多くは副作用が強く、他の内服薬との相互作用などから服薬できない場合が多い。我々は、味覚刺激による唾液分泌反射に着目し、各味質刺激による唾液分泌反射能について検討した結果、「うま味」刺激は持続的で強い唾液分泌反射能を有し、また、粘膜刺激性がないことから、「うま味」は唾液分泌促進に有用であることを示した(Sasano T, Shoji N et al: Flavour, 2015)。この内容は、2015年1月にイギリス新聞社 THE INDEPENDENT に「Try adding umami flavour to restore the “joy of taste”」の記事で紹介され、更に、BBC ニュースなどで欧米を中心に世界11カ国、83のメディアにより一斉に報じられ、世界から注目を集めた。現在、味覚障害を改善する安心安全な治療法として「うま味」刺激を用いた唾液分泌機能改善の治療法として着目されている。

我々は既に、食文化の違いが味覚に影響を及ぼす可能性を日本-タイ比較研究で示唆した。すなわち、タイ人の甘味、塩味、酸味、苦味およびうま味の認知閾値は日本人に比べて高値(低感受性)を示した。この現象は、タイ人が日本人に比べてうま味感度が低いために、うま味-唾液反射が弱くなっている可能性を示唆している。口腔乾燥由来の味覚障害に対し、味覚-唾液反射を応用した治療法を確立するためには味覚閾値の異なる参加者の味覚-唾液反射の違いを調べることが重要だと考えられる。

2. 研究の目的

口腔乾燥により惹起される味覚障害に対する治療法を確立するため、うま味に低感受性を示すタイ人のうま味・酸味の認識閾値と、味覚・唾液反射による全唾液・小唾液の分泌量との関連を調べる。

3. 研究の方法

データ収集に先立ち、研究プロトコル(MU-CIRB 2019/162.1006)を、Mahidol 大学中央機関審査委員会(MU-CIRB)および Srinakarinwirot 大学倫理委員会に申請し、承認された。(No.2019/134.0908、No.SWUEC/E-219/2562)

(1) 臨床参加者の収集。

Institute of Nutrition, Mahidol University, Faculty of dentistry, Srinakarinwirot University

(2) 研究の種類 観察研究

(3) 参加者

唾液分泌が正常なタイ人高齢者45名と唾液分泌が低下しているタイ人高齢者48名を含む93名の参加者からデータを収集した。

タイ人グループの組み入れ基準(計93名)

年齢: 60~90歳

健康な方、高血圧症のみの方、高血圧症と脂質異常症の両方をお持ちの方
ドライマウスの症状がない方、またはドライマウスの症状がある方
口腔衛生状態が良好な方、または不良である方
タイ語でのコミュニケーションが可能で、書面によるインフォームドコンセントを提供できる方
過去5年間、タイで生まれ、タイに住んでいる方

除外基準

舌癌を患っている方、または舌の手術を受けた方
味覚を完全に失っている方
重篤な状態または意識不明の方
意思疎通が困難な方
FPD 検査を受けられない方

(4) 要因

要因：うま味認識閾値

主要評価項目：うま味・酸味刺激後の全唾液分泌量

副次評価項目：うま味・酸味刺激後の小唾液分泌量

(5) 実験

実験1：スクリーニングとベースライン

- 1) インフォームドコンセントを得た後、実験者が参加者全員の性別、年齢、全身疾患、唾液分泌に影響を与える薬、ドライマウスや口内炎の症状などを聞き取り調査した。
- 2) 歯科医師が参加者の酸味（酒石酸）とうま味（MSG）の味覚閾値を2点法（右前舌と左後舌）で測定した。その後、参加者全員に対し50mlの水の含嗽を依頼し、残った味物質を除去してもらった。うま味の閾値が3以上のタイ人のみを対象とした。
- 3) 刺激唾液量は、1分間のパラフィン咀嚼後、5分間の唾液を測定可能なチューブに吐き出すことで算出した。このデータをもとに、参加者をサブグループIとサブグループIIに分類した。（唾液分泌低下 = 刺激唾液量 < 0.5ml/min）
- 4) ベースラインの唾液分泌量を測定した。各参加者は、3mlの脱イオン水を10秒間口に含ませ、その後、30秒ごとに10分間、口の中の液体をすべてカップに吐き出し、1分ごとに目盛りを読み取った。終了後、唾液の分泌量を測定し、3mlを差し引いた。

実験2：酒石酸刺激（実験1と同様の時間帯）

- 1) 酒石酸 133.2mMの味覚刺激剤をFPDキットの濾紙を用いて各参加者に10秒間塗布した。唾液を吸収した濾紙の電気抵抗を測定し、5分間の唾液分泌量を推定する装置を用いて、味覚刺激の前後で下唇小唾液分泌量を測定した。まず、参加者に対し、テーブルに肘をついた状態で、手で下唇を引っ込めるよう指導した。次に、下唇粘膜を滅菌したガーゼで乾燥させ、実験者は滅菌した鉗子を使って、1×1cm²の正方形のフィルターペーパーを下唇粘膜に30秒間置いた。吸収された濾紙を取り出し、別の実験者が別鉗子を使って濾紙を装置に装着し、読み取り値を記録した。電極プレートの鏡面は、アルコール綿で清掃し、エアブローで残留分を除去した。測定は5回（計2.5分）繰り返した。

味覚刺激前後の全唾液分泌量を吐き出し法で測定した。まず、「133.2mM 酒石酸」の味の強さを持つ味覚刺激（3ml）を一度に口の中を含ませ、10秒間よく味わってもらった。その後、10分間、30秒ごとに口の中の液体をすべて同じカップに吐き出してもらい、1分ごとに目盛りを読み取った。最終的には3mlの刺激溶液を差し引いた量とした。

2) うま味（MSG）刺激

味覚刺激による唾液分泌量は、上述のように下唇小唾液分泌量を用いて測定し、続いて総唾液分泌量を測定した。ただし、酒石酸の代わりにうま味物質として100mM(0.19%)のMSGを10秒間使用した。

(6) データ解析

グループのデータ解析

1) 背景特性

正常唾液分泌サブグループと唾液分泌低下サブグループのベースラインデータをまとめた。年齢やベースラインの刺激唾液分泌量などの数値データは、平均±SDで示した。カテゴリーデータとして、性別、全身疾患、唾液分泌に影響を与える薬剤の数、ドライマウス、口内炎の症状、喫煙歴、飲酒歴を調査した。サブグループ1と2の比較において、カテゴリーデータについてはChi-square testまたはFisher's exact testを用い、数値データについてはpaired-t-testを用いて検討した。

2) 酒石酸およびうま味刺激後の総唾液分泌量の変化

総唾液分泌量 (ml/min) は、10分後の最終唾液分泌量から3mlを差し引き、10で割って算出

した。総唾液分泌量(同一参加者)を、無刺激、酒石酸刺激、うま味刺激の間で比較するために、Friedman 検定と Dunn の多重比較検定を行った。Shapiro-Wilk 法線検定によりデータの分布が歪んでいたため、ノンパラメトリック検定を用いた。

3) 酒石酸およびうま味刺激後の下唇小唾液分泌量の変化

下唇小唾液分泌量 ($\mu\text{L}/\text{min}$) を算出した。まず、30 秒ごとの電気測定値を標準曲線と比較し、唾液分泌量 (μL) を算出した。

以下の線形回帰式を使用した。

0~0.4 の間の測定値の場合、 $Y = 1(X) - 0.2$

0.4~0.74 までの測定値に対して、 $Y = 5.280822(X) - 2.03288$

0.74~1.1 の場合、 $Y = 5.532787(X) - 2.05328$

X = 電気の読み取り値、Y = 唾液の分泌量

次に、算出された唾液の分泌量を 30 秒間隔で平均化し、30 秒ごとの平均を 2 倍して、1 分(60 秒)あたりの平均下唇小唾液分泌量を計算した。

同一参加者における下唇小唾液分泌量を、無刺激時、酒石酸刺激時、うま味刺激時で比較するために、Friedman 検定と Dunn の多重比較検定を行った。Shapiro-Wilk 法線検定によりデータの分布が歪んでいることが確認されたため、ノンパラメトリック検定を用いた。

4) 正常唾液分泌群と唾液分泌低下群の総唾液分泌量と下唇小唾液分泌量の変化の比較

まず、正常唾液分泌群(グループ 1)の無刺激の総唾液分泌量および下唇小唾液分泌量の平均値を唾液分泌低下群(グループ 2)と比較した。データ分布が歪んでいたため(Shapiro-Wilk 正規性検定による) Mann-Whitney 検定を用いて解析を行った。

5) 酸味またはうま味認識閾値と味覚刺激後の唾液分泌量変化の大きさの相関性

刺激された唾液分泌量から刺激されていない唾液分泌量を差し引くことで刺激後の唾液分泌量変化を算出した。各参加者の酸味またはうま味認識閾値と刺激後の唾液分泌量変化との相関を、スピアマン順位相関分析を用いて解析した。

4. 研究成果

(1) 133.2 mM 酒石酸または 100 mM MSG の味覚刺激により、総唾液分泌量は有意に増加したが、下唇小唾液分泌量は増加しなかった。

(2) 酒石酸と MSG の味覚刺激に対して下唇小唾液分泌量が増加した参加者は、それぞれ全体の 52% と 55% であった。

(3) 総唾液分泌量のサブグループ分析では、MSG 刺激は唾液分泌低下のある年長者にのみ有効であるのに対し、酒石酸刺激は安静時の唾液分泌量の状態に関わらず、すべての参加者に有効であった。

(4) 下唇小唾液分泌量のサブグループ解析では、酒石酸と MSG のどちらも唾液を有意に増加させなかった。

(5) グループ 1 とグループ 2 の酒石酸刺激に対する反応に有意差は無かった。一方、グループ 2 の MSG に対する反応は、グループ 1 よりもわずかに高かった。

(6) 酒石酸および MSG 刺激後の総唾液分泌量および下唇小唾液分泌量の変化と、酸味およびうま味の認識閾値との間に相関関係は認められなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Trachootham Donyaporn, Satoh-Kuriwada Shizuko, Lam-ubol Aroonwan, Promkam Chadamas, Chotechuang Nattida, Sasano Takashi, Shoji Noriaki	4. 巻 43
2. 論文標題 Differences in Taste Perception and Spicy Preference: A Thai-Japanese Cross-cultural Study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemical Senses	6. 最初と最後の頁 65 ~ 74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/chemse/bjx071	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 該当する

1. 著者名 Satoh-Kuriwada Shizuko, Shoji Noriaki, Miyake Hiroyuki, Watanabe Chiyo, Sasano Takashi	4. 巻 2018
2. 論文標題 Effects and Mechanisms of Tastants on the Gustatory-Salivary Reflex in Human Minor Salivary Glands	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BioMed Research International	6. 最初と最後の頁 1 ~ 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2018/3847075	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 Denda Yuya, Niikura Naoki, Satoh-Kuriwada Shizuko, Yokoyama Kozue, Terao Mayako, Morioka Toru, Tsuda Banri, Okamura Takuho, Ota Yoshihide, Tokuda Yutaka, Sasano Takashi, Shoji Noriaki	4. 巻 27
2. 論文標題 Taste alterations in patients with breast cancer following chemotherapy: a cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 954 ~ 962
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12282-020-01089-w	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 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 佐藤しづ子、庄司憲明
2. 発表標題 新型コロナウイルス感染症ストレスによる味覚障害
3. 学会等名 日本味と匂学会第54回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 八巻美智子、齋藤弘貴、三森隆弘、小野彰、鈴木洋一、長崎正朗、鈴木吉也、佐藤しづ子、庄司憲明、磯野邦夫、後藤知子、白川仁、駒井三千夫
2. 発表標題 東北メディカル・メガバンクのリファレンスパネルを利用した苦味受容体の遺伝子多型とアルコール飲料嗜好性の解析
3. 学会等名 日本味と匂学会第54回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shizuko Satoh-Kuriwada, Noriaki Shoji
2. 発表標題 Relationship between zinc deficiency and oral diseases
3. 学会等名 6th International Society for Zinc Biology-2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 島崎伸子、山森徹雄、佐藤しづ子、庄司憲明、長谷川雄大、白川仁、後藤知子、田崎智子、川村憲一、近藤尚知
2. 発表標題 唾液中亜鉛結合タンパク質を用いた味覚障害のスクリーニング法 炭酸脱水酵素6型抗体を用いたイムノクロマト試薬検査と味覚感受性
3. 学会等名 日本味と匂学会第53回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤しづ子, 古内寿, 台丸谷隆慶, 庄司憲明
2. 発表標題 味覚障害を併発した真珠腫性中耳炎の2例
3. 学会等名 第32回日本口腔診断学会・第29回日本口腔内科学会・第30回日本臨床口腔病理学会・第12回日本口腔検査学会 合同学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川雄大、鈴木綾、島崎伸子、佐藤しづ子、庄司憲明、後藤知子、白川仁、駒井三千夫
2. 発表標題 ヒト炭酸脱水酵素の遺伝子多型が味覚に与える影響
3. 学会等名 日本味と匂学会第53回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川雄大、鈴木綾、島崎伸子、佐藤しづ子、庄司憲明、後藤知子、白川仁、駒井三千夫
2. 発表標題 ヒト炭酸脱水酵素VIの遺伝子多型と味覚の感受性に関する研究
3. 学会等名 第1回亜鉛栄養治療研究会 東北・北海道支部学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 庄司憲明、傳田祐也、佐藤しづ子、太田嘉英、笹野高嗣
2. 発表標題 がん化学療法患者の味覚障害について
3. 学会等名 第28回日本口腔内科学会第31回日本口腔診断学会合同学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤しづ子、庄司憲明、笹野高嗣
2. 発表標題 ヒト小唾液腺の味覚 唾液反射における "うま味" の有用性について
3. 学会等名 日本味と匂学会第52回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木綾、後藤知子、佐藤しづ子、笹野高嗣、島崎伸子、白川仁、駒井三千夫
2. 発表標題 味覚障害の新規指標の解析
3. 学会等名 日本味と匂学会第52回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 傳田祐也、庄司憲明、岡村卓穂、新倉直樹、徳田裕、佐藤しづ子、太田嘉英、笹野高嗣
2. 発表標題 乳がん薬物療法による味覚障害について
3. 学会等名 日本味と匂学会第52回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 造血幹細胞移植に伴う味覚障害について
2. 発表標題 庄司憲明、傳田祐也、佐藤しづ子
3. 学会等名 日本歯科放射線学会第24回臨床画像大会第12回「Oral Medicine and IVR 研究会」
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 傳田祐也、庄司憲明、佐藤しづ子、笹野高嗣
2. 発表標題 がん薬物療法による味覚の変化について
3. 学会等名 第22回臨床画像大会 第10回Oral Medicine and IVR 研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 笹野高嗣
2. 発表標題 世界が注目するumamiを活用した味覚障害・ドライマウス治療
3. 学会等名 第47回日本口腔インプラント学会主催 市民公開講座
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 笹野高嗣、庄司憲明	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 6
3. 書名 Journal of Clinical Rehabilitation	

1. 著者名 佐藤しづ子、庄司憲明、笹野高嗣	4. 発行年 2020年
2. 出版社 永末書店	5. 総ページ数 6
3. 書名 口腔内科学	

1. 著者名 庄司憲明、佐藤しづ子	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本歯科評論	5. 総ページ数 5
3. 書名 味覚の科学 . 「おいしく食べる」を歯科がどのようにサポートしていくべきか 11. 加齢と味覚の変化	

〔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	佐藤 しづ子 (SATO SHIZUKO) (60225274)	東北大学・歯学研究科・助教 (11301)	
研究分担者	西岡 貴志 (TAKASHI NISHIOKA) (50641875)	東北大学・歯学研究科・助教 (11301)	
研究分担者	古内 壽 (TOSHI FURUUCHI) (50209160)	東北大学・歯学研究科・助教 (11301)	
研究分担者	駒井 三千夫 (MICHIO KOMAI) (80143022)	東北大学・農学研究科・教授 (11301)	
研究分担者	上園 保仁 (YASUHITO UEZONO) (20213340)	国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・分野長 (82606)	
研究分担者	笹野 高嗣 (TAKASHI SASANO) (10125560)	東北大学・歯学研究科・教授 (11301)	

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

タイ	Mahidol University	Srinakarinwirot University		
----	--------------------	----------------------------	--	--