

氏名	わた なべ まもる
学位	渡 部 守
学位記番号	博 士(歯学)
学位授与の日付	新大院博(歯)第 65 号
学位授与の要件	平成 18 年 3 月 23 日
博士論文名	学位規則第 4 条第 1 項該当
	Measurements of Several Metallic Elements and Matrix Metalloproteinases (MMPs) in Saliva from Patients with Taste Disorder
	味覚障害患者唾液における微量金属元素およびマトリックス金属プロテアーゼ (MMPs) の測定
論文審査委員	主査 教 授 山 田 好 秋
	副査 教 授 織 田 公 光
	教 授 野 村 修 一

博士論文の要旨

【背景と目的】

1970 年代から、味覚障害の原因として亜鉛や鉄などの微量金属元素の欠乏が指摘されてきた。しかし微量金属の欠乏が味覚低下を引き起こす機序は、現在も明確ではない。本研究では、味覚障害と微量金属との関連を明らかにするため、味覚障害患者の全唾液における亜鉛、マグネシウム、カルシウム、マンガン、鉄、銅の濃度に着目し、味覚障害患者と健常者との比較を試みた。また、活性中心に亜鉛を必要とし、組織のターンオーバーに深く関わる金属プロテアーゼであるマトリックス金属プロテアーゼ (Matrix Metalloproteinases: MMPs) が、味覚障害と何らかの関連をもつと仮定し、この濃度について測定・検討した。

【方法】

対象者は以下の 2 群である。臨床的健常群：味覚機能正常者 35 名(男性 15 名，女性 20 名)平均年齢 67.2 ± 9.5 歳。患者群：本学医歯学総合病院味覚外来および日本大学医学部付属病院味覚外来にて味覚障害 (味覚低下) と診断され、かつ味覚障害をもたらす全身疾患・神経学的異常のない者 20 名(男性 11 名，女性 9 名)平均年齢 64.8 ± 7.4 歳。

試料となる全唾液は、無味無臭のパラフィンガムを 5 分間咀嚼させ吐出法にて採取した。唾液分泌量を測定した後に 5 分間遠心分離し、上清を試料とした。その後採血を行い、血液試料を採取した。唾液中の微量金属(マグネシウム、カルシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛)は誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS) を用いて測定した。内標準としてガリウムを用いた。唾液中の MMP-1,3,9 の測定は ELISA 法で行った。血中亜鉛濃度は原子吸光法を用いて測定した。

得られた結果は Mann-Whitney U test, Student' s t-test, Welch t-test を用いて検定した。 $P < 0.05$ を統計学的有意とした。

なお、本研究は新潟大学歯学部倫理委員会より承認をうけた。

【結果】

血清亜鉛濃度については両群で有意な差を認めなかった ($P=0.157$) が、唾液中亜鉛濃度は患者群で有意に低かった ($P=0.001$)。唾液中マンガン濃度は患者群で有意に低く

($P=0.004$), 銅濃度は患者群で有意に高かった ($P=0.049$). マグネシウム,カルシウム,鉄については両群で差を認めなかった. 唾液中 **MMP-1** および **9** の濃度については両群で有意差をみとめなかったが ($P=0.099$, $P=0.057$), **MMP-3** 濃度は患者群で有意に低かった($P=0.01$).

【考察】

現在味覚障害の臨床において,病態の把握と治療効果の判定を目的として,血清亜鉛を測定することが広く行われている. しかし,今回の結果から,血清亜鉛よりも唾液亜鉛が味覚障害の状態をより反映することが示唆された. これは,血清亜鉛にはある程度の恒常性があり,亜鉛摂取量に敏感に反応しないためと考えられる. これまで唾液亜鉛は極微量であるために濃度測定が困難であったが,今回 **ICP-MS** を用いることで比較的簡便に複数サンプルの濃度が測定可能であったことから,唾液亜鉛の測定が臨床に応用できる可能性が広がると考えられる.

今回の結果から,唾液中のマンガン濃度が患者群で有意に低く,銅濃度が有意に高いという新たな知見が得られた. マンガンは **Mn-superoxide dismutase** や **Mn-catalase** といった非常に重要な酵素の構成因子となることが知られているが,その欠乏の影響についてはよくわかっていない. また,銅については,経験則的に亜鉛との代謝上の拮抗関係が知られており,患者群では亜鉛の低下に伴い銅濃度が上昇した可能性が考えられる. ただし,亜鉛と銅の生体内での動態には関連がないという報告もあり,この点についてもさらなる調査が必要であると考えられる.

唾液中 **MMP-3** 量が患者群で低下していたことは,舌表面での **MMP-3** の活性低下を示唆すると考えられる. **MMP-3** はプロテオグリカンやコラーゲンなど,細胞外マトリックスの分解活性をもつが,それ以外にある種の上皮成長因子様成長因子 (**EGF**) の活性調節にかかわることが報告されている. さらに最近では,この因子がラット茸状乳頭の味蕾の発達に不可欠であることが示されている. また,実際の臨床でも,亜鉛欠乏性味覚障害が疑われる場合に舌前方の茸状乳頭における味覚が特に障害されることを経験する. **MMP-3** がヒトにおける味覚機能の維持に関連するとの報告はこれまでにないが, **MMP-3** の活性低下が味蕾の発達不全をもたらす可能性について今後さらなる研究が必要であると考えられる.

審査結果の要旨

味覚障害の原因として亜鉛や鉄などの微量元素元素の欠乏が指摘されて久しい. しかし微量元素の欠乏が味覚低下を引き起こす機序は,現在も明確ではない. 申請者は味覚障害と微量元素との関連を明らかにするため,味覚障害患者の全唾液における亜鉛,マグネシウム,カルシウム,マンガン,鉄,銅の濃度に着目し,味覚障害患者と健常者との比較を試みている. また,活性中心に亜鉛を必要とし,組織の **turnover** に深く関わる金属 **protease** である **Matrix Metalloproteinases (MMPs)** が,味覚障害と何らかの関連をもつとの仮説のもとに,この濃度について測定・検討している.

研究は本学医歯学総合病院味覚外来および日本大学医学部附属病院味覚外来にて味覚障害(味覚低下)と診断され,かつ味覚障害をもたらす全身疾患・神経学的異常のない者 **20** 名(男性 **11** 名,女性 **9** 名) 平均年齢 64.8 ± 7.4 歳を患者群とし,対照群として味覚機能正常者 **35** 名(男性 **15** 名,女性 **20** 名) 平均年齢 67.2 ± 9.5 歳(臨床的健常群)の **2** 群で実施している. 研究に先立ち新潟大学歯学部倫理委員会より承認をうけている. 被験者に無味無臭のパラフィンガムを **5** 分間咀嚼させ吐出法にて全唾液を採取し,唾液分泌量を測定した後に **5** 分間遠心分離し,上清を試料としている. 唾液中の微量元素(マグネシウム,カルシウム,マンガン,鉄,銅,亜鉛)は誘導結合プラズマ質量分析法 (**ICP-MS**) を用いて測定し,唾液中の **MMP-1,3,9** の測定は **ELISA** 法で行っている. 続けて血液試料

を採取し、血中亜鉛濃度を原子吸光法にて測定している。統計には **Mann-Whitney U test**, **Student's t-test**, **Welch t-test** を用いており、 $P < 0.05$ を統計学的有意としている。

現在味覚障害の臨床において、病態の把握と治療効果の判定を目的として、血清亜鉛を測定することが広く行われているが、ここでは血清亜鉛濃度については両群で有意な差は認められていない ($P=0.157$)。しかし、唾液中亜鉛濃度は患者群で有意に低い($P=0.001$)ことから、血清亜鉛よりも唾液亜鉛が味覚障害の状態をより反映すると結論している。この理由として申請者は、血清亜鉛にはある程度の恒常性があり、亜鉛摂取量に敏感に反応しないためと考察している。そして、これまで唾液亜鉛は極微量であるために濃度測定が困難であったが、**ICP-MS** を用いることで比較的簡便に複数サンプルの濃度が測定可能であったことから、唾液亜鉛の測定が臨床に応用できる可能性が広がると指摘している。

マグネシウム、カルシウム、鉄については両群で差を認めなかったが、唾液中のマンガン濃度が患者群で有意に低く ($P=0.004$)、銅濃度が有意に高い($P=0.049$)という新たな知見を報告している。この新たな知見に対し、申請者はマンガンは **Mn-superoxide dismutase** や **Mn-catalase** といった非常に重要な酵素の構成因子となることが知られているが、その欠乏の影響についてはよくわかっていないが、銅は、経験則的に亜鉛との代謝上の拮抗関係が知られていて、患者群では亜鉛の低下に伴い銅濃度が上昇した可能性があるかと考察している。しかし同時に、亜鉛と銅の生体内での動態には関連がないという報告もあることから、さらなる調査の必要も指摘している。

唾液中 **MMP-1** および **9** の濃度については両群で有意差をみとめなかったが ($P=0.099$, $P=0.057$)、**MMP-3** 濃度は患者群で有意に低下していた ($P=0.01$) ことから申請者は、唾液中 **MMP-3** 量が患者群で、舌表面での **MMP-3** の活性低下を示唆すると考察している。**MMP-3** はプロテオグリカンやコラーゲンなど、細胞外マトリックスの分解活性をもつが、それ以外にある種の上皮成長因子様成長因子 (**EGF**) の活性調節にかかわることが報告されている。さらに最近では、この因子がラット茸状乳頭の味蕾の発達に不可欠であることが示されている。また、実際の臨床でも、亜鉛欠乏性味覚障害が疑われる場合に舌前方の茸状乳頭における味覚が特に障害されることを経験する。**MMP-3** がヒトにおける味覚機能の維持に関連するとの報告はこれまでにないが、**MMP-3** の活性低下が味蕾の発達不全をもたらす可能性について今後さらなる研究が必要であると指摘している。

以上、味覚障害と微量元素との関係を明確にできた点は学位論文として高く評価できる。