

令和4年度 臨床研究テーマ成果報告書

診療科（部）名：予防歯科
第4期中期目標・中期計画期間中の臨床研究テーマについて該当するものにチェックを入れてください。（塗りつぶし可） <input type="checkbox"/> 1. 「歯科再生・再建医療拠点形成による先進的歯科医療の推進」に関する臨床研究 <input checked="" type="checkbox"/> 2. 「オーラルビッグデータ管理体制の整備」に関する臨床研究 <input type="checkbox"/> 3. 『口の難病』バイオリソースの整備と活用支援の推進」に関する臨床研究 <input type="checkbox"/> 4. 「歯科医学臨床教育の質保証」に関する臨床研究 <input type="checkbox"/> 5. その他
研究期間：令和4年4月1日～令和5年3月31日
研究課題名：メタボローム解析による糖尿病および糖尿病合併症としての動脈硬化バイオマーカーの探索
研究課題の概要及び成果： 本年度は、同日採取した吐出全唾液と血漿のメタボロームデータを用いて、糖尿病およびその合併症として生じる動脈硬化の唾液バイオマーカーを同定した。 maxIMTの変動に寄与した代謝物指標の検討 本研究では、糖尿病罹患者が合併症として生じる動脈硬化のモニタリングを目的可能にするバイオマーカーの探索を目的として、頸動脈内膜中膜厚（IMT）を目的変数、血漿メタボロームデータ、唾液メタボロームデータ、血液生化学データ、全身および口腔内臨床指標を説明変数とした多変量解析を実施した。 糖尿病の集中治療を受けるために2週間入院した25名の2型糖尿病患者から入院時と治療後に採取した唾液および血漿サンプル中の代謝物を、ガスクロマトグラフ質量分析計を用いたメタボローム解析により網羅的にプロファイリングした。直交部分最小二乗法により、IMTと各種臨床指標、血漿および唾液中の代謝物との関係を調べたところ、入院時のベースライン検査と治療後の両方で、IMTの上位予測因子として唾液中のアラントインと1,5-アンヒドログルシトールが含まれることが示された。さらに、治療により唾液アラントインと唾液1,5-AGのレベルが変化した。IMTとこれらの代謝物の関連性は変化せず（ $p > 0.05$ ）、これらの代謝物を組み合わせたROC分析において、治療後も高IMT群に対して十分な診断精度が得られた（ $AUC = 0.819$ ）。この唾液代謝物の組み合わせは、歯科臨床の場や自宅でのセルフチェックにおいて、動脈硬化のリスクが高い2型糖尿病患者を非侵襲的に同定するのに有用であると考えられる。

上記概要・成果に関連する図表等

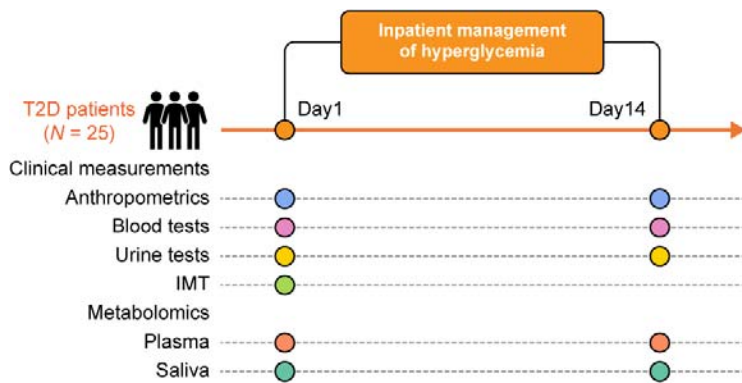


図1. 実験手順の概要。この研究では、25人の参加者それぞれについて、入院時と治療後の臨床指標（IMT、人体測定、血液・尿生化学検査）、血漿および唾液メタボロームデータが得られた。

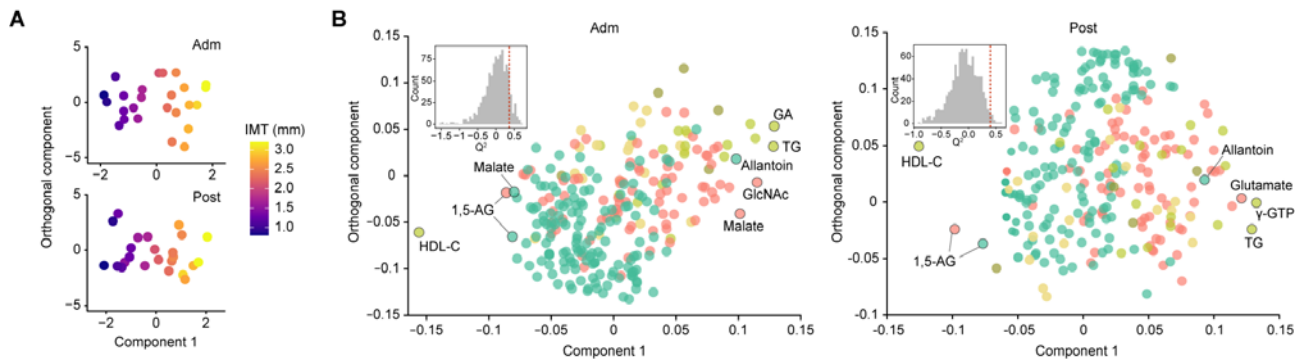


図2. 入院時 (Adm) および治療後 (Post) における IMT と臨床的およびメタボローム的な特徴との相関分析。(A) IMT の数値に応じた研究参加者の分布を示す OPLS スコアプロット。(B) OPLS ローディングプロットは、異なるデータブロック（梨色：血清生化学パラメータ、オリーブ色：尿生化学パラメータ、薄黄色：その他の臨床指標、赤色：血漿メタボローム、ミント色：唾液メタボローム）からの予測因子の色分け分布を示し、右側はより高い IMT 値と関連している因子を示す。挿入図は、順列分析 (n=999 の並べ替え) を用いた統計的検証結果を示す。

GA、糖化アルブミン、TG、トリグリセリド、 γ -GTP、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ、HDL-C、高密度リポタンパク質コレステロール、GlcNAc、N-アセチルグルコサミン、1,5-AG、1,5-アンヒドログルシトール

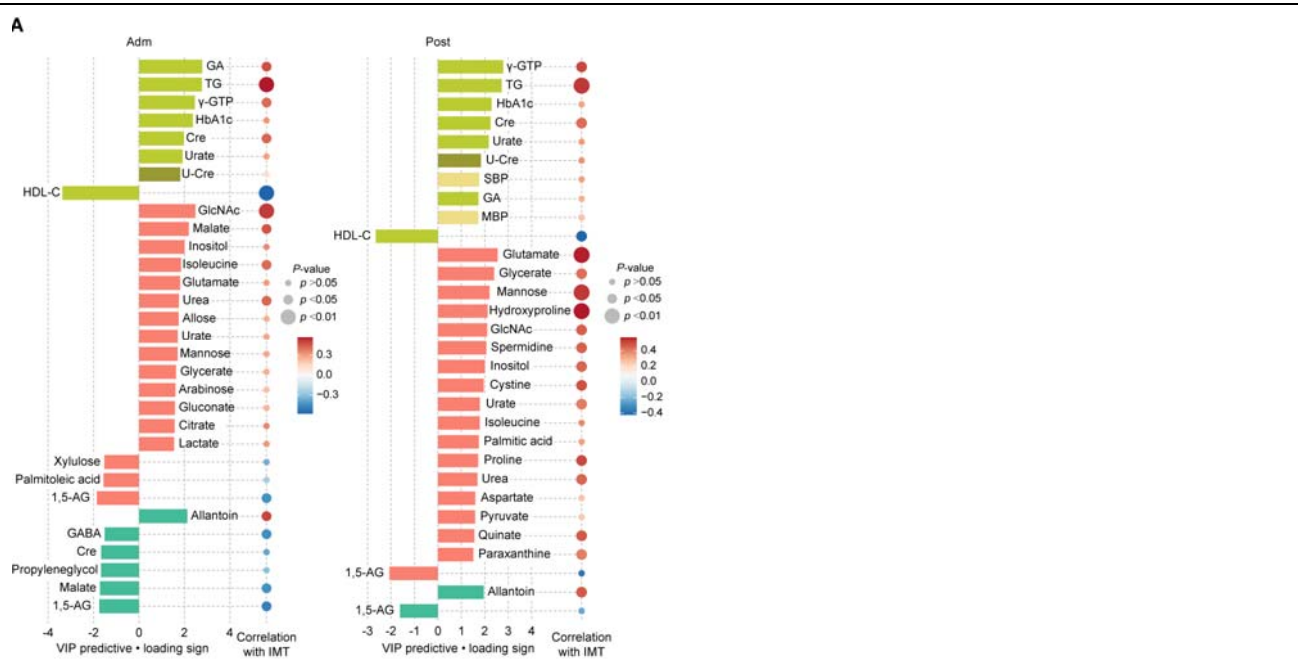
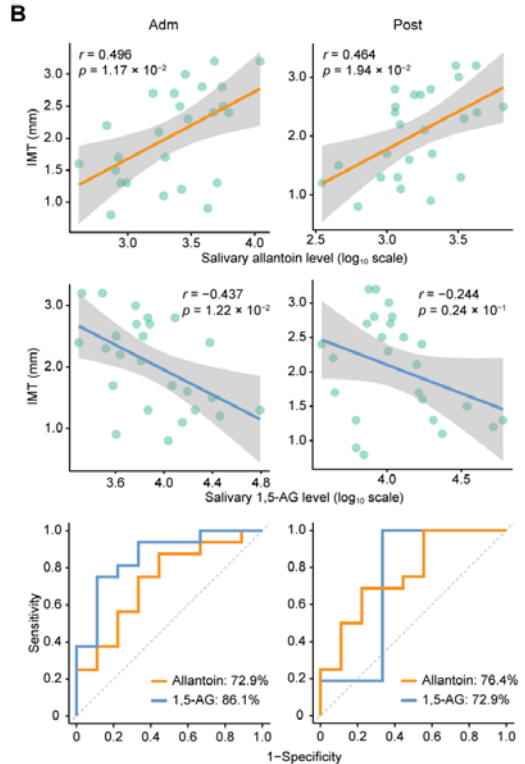


図3. 入院時 (Adm) および治療後 (Post) の各データブロックからの IMT の上位予測因子。
 (A) 予測モデル構築における各変数の重要度 (VIP predictive) が 1.5 を超える変数を示す棒グラフ (梨色 : 血清生化学パラメータ、オリブ色 : 尿生化学パラメータ、薄黄色 : 他の臨床指標、赤色 : 血漿メタボローム、ミント色 : 唾液メタボローム)。IMT との関連性はスピアマンの相関を用いて評価した。



(B) IMT と唾液アラントインおよび 1,5-AG との関連、および唾液アラントインおよび 1,5-AG レベルを用いた IMT > 1.6mm に対する識別性能の比較のための ROC カーブ。

GA、糖化アルブミン ; TG、トリグリセリド ; γ -GTP、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ ; HbA1c、ヘモグロビン A1c ; HDL-C、高密度リポタンパクコレステロール ; Cre、クレアチニン。U-Cre, 尿クレアチニン ; SBP, 収縮期血圧 ; MBP, 平均血圧 ; GlcNAc, N-アセチルグルコサミン ; 1,5-AG, 1,5-anhydroglucitol ; GABA, γ -aminobutyric acid

当該臨床研究が「口の難病プロジェクト」に関連しているか否か下記のBOXのいずれかにチェックを付してください。(塗りつぶし可)

- 関連がある
- 関連はない