

氏 名	山田 蘭子
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	歯 学
学位授与番号	博甲第7257号
学位授与の日付	令和7年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科機能再生・再建科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	Effect of continuous sweet gustatory stimulation on salivary flow rate over time (持続的な甘味刺激が唾液流量に及ぼす影響)
論文審査委員	柳 文修 教授 江草 正彦 教授 大原 直子 准教授

学位論文内容の要旨

1. 緒言

味覚刺激により唾液分泌量が増加することは、国内外で多数報告されている。また、味覚刺激による唾液分泌促進効果は、味覚の順応により時間の経過とともに減少することが報告されている。しかし、多くの報告は短時間の味覚刺激に関するものであり、長時間の味覚刺激によって唾液分泌量と味覚がどのような影響を受けるかは明らかになっていない。本研究は長時間の味覚刺激でも不快感が少ないと考えられる甘味に焦点を当て、持続的かつ定量的な甘味刺激が唾液分泌量と Visual Analogue Scale(VAS)による甘味の味覚強度に与える影響を評価することを目的とした。

2. 材料と方法

1) 被験者

被験者は顎口腔系に特筆すべき異常のない健常成人22名（男性14名、女性8名、平均 26.5 ± 4.0 歳、20～36歳）とした。化学療法または放射線療法の既往がある者、口腔乾燥症状改善薬を服用している者、亜鉛欠乏症の診断を受けている者、サクソンテストで唾液の重量が $2\text{g}/2\text{min}$ 以下の者は除外した。

2) 試薬

試薬には長時間の供給を考慮して非齲蝕性甘味料であるアスパルテーム (APM)、アセスルファムカリウム (AceK)、スクラロース (SC) を使用した。試薬を飲料水に溶解して試験溶液を作製した。濃度はSCとAceKの味覚強度がAPMの味覚強度と同等となるように予備実験を行い決定した。APMは $1\text{g}/\text{dl}$ 、AceKは $1.688\text{g}/\text{dl}$ 、SCは $0.884\text{g}/\text{dl}$ 、 $1.769\text{g}/\text{dl}$ の濃度に調整した。SCは溶解度の関係から、SC1とSC2の2種類の濃度を設定することが可能であったため、他の試験溶液と同じ味覚強度のSC1 ($0.884\text{g}/\text{dl}$) と、その2倍の濃度のSC2 ($1.769\text{g}/\text{dl}$) の2種類を調製した。

3) 試験溶液の供給方法

試験溶液の持続的な供給を可能にするため、試験溶液供給装置を作製した。マイクロポンプを制御用の基板を用いて制御し、溶液タンクと上顎アプライアンスをシリコンチューブで接続し、試験溶液が口腔内へ $0.04\text{ml}/\text{min}$ で供給されるように設定した。シリコンチューブの開口部は上顎アプライアンスの右側第一大臼歯頬側面に設置した。

4) 唾液の収集方法

唾液収集は開口吸引法を用いた。計測者は、被験者に2分間口を開いたまま保持させ、口腔前庭および舌下部に貯

留した唾液を、吸引装置を使用して吸引した。15 秒ごとに吸引を行い、2 分間で計 8 回の吸引を行った。試験の前後に唾液収集容器と吸引チューブの重量を精密計量器で測定し、唾液重量を算出した。

5) 実験手順

実験開始1時間前までに食事・歯磨きを済ませるよう指示し、その後は実験開始まで水以外の飲食を禁止した。試験は被験者ごとに週1回、同時刻に実施し、4週間で全ての試験溶液について唾液重量を記録した。各試験では、まず飲料水を10分間口腔内に供給し、最後の2分間における唾液重量を記録した（ベースライン）。その後、試験溶液の供給を開始し、供給開始から10分、30分、60分、120分経過前の2分間における唾液重量を記録した。唾液重量から1分間当たりの唾液流量（ml/min）を算出した。また、飲料水を供給した時の唾液流量を1としたときの唾液流量の比率を相対唾液分泌率として算出した。収集直後にVASによる主観的な味覚強度を記録した。また、甘味以外の味覚を認知した場合には報告するよう指示した。

6) 統計分析

Shapiro-Wilk検定を用いて正規性の検証を行い、等分散性はLevene検定を用いて検証を行った。各試験溶液の唾液流量の経時的な変化を比較するため、Friedman検定および事後検定としてScheffeの対比較を用いて有意性を検討した。相対唾液分泌率とVAS値は試験溶液の種類と経過時間の2要因について、二元配置分散分析および事後検定としてBonferroni法を用いて有意性を検討した。唾液流量、相対唾液分泌率、VAS値について甘味以外の味覚を認知した群と認知しなかった群に分けて、Mann-Whitney U検定を用いて有意性を検討した。有意水準は5%に設定した。

3. 結果

1) 唾液流量

APM、SC1、SC2はベースラインと比較して試験開始10分後から120分後で有意に増加した。AceKはベースラインと比較して試験開始30分後から120分後で有意に増加した。

2) 相対唾液分泌率

二元配置分散分析によると試験溶液の種類による有意差、交互作用はなく、経過時間に有意差を認めた。経過時間毎に比較すると、試験開始10分後と比べて60分後と120分後で有意に増加した。

3) VAS値

二元配置分散分析によると試験溶液の種類による有意差、交互作用はなく、経過時間に有意差を認めた。経過時間毎に比較すると、試験開始10分後と比べて120分後で有意に減少した。

4) 甘味以外の味覚

甘味以外に報告された味覚はすべて苦味であり、SC2とAceKにおいて報告があった。SC2とAceKについては、苦味を認知した群（B group）と認知しなかった群（NB group）に分けて、データを解析した。SC2はVAS値と唾液流量に有意差を認めなかった。相対唾液分泌率はB-groupの方がNB-groupよりも有意に低かった。AceKは相対唾液分泌率に有意差は認めなかった。VAS値はB-groupの方がNB-groupよりも有意に高く、唾液流量はB-groupの方がNB-groupよりも有意に低かった。

4. 考察

本研究では持続的かつ定量的な甘味刺激が唾液分泌量とVASによる甘味の味覚強度に与える影響について検討した。

持続的かつ定量的な甘味刺激により、唾液分泌量の増加が維持された。この知見は、徐放性薬物を使用した唾液分泌量の減少を改善する治療法を開発するための科学的根拠として重要である。

SC1の相対唾液分泌率は経時的に増加し、試験開始120分後で最も高い値を示した。一方でVAS値は減少傾向を示した。この結果は、味覚強度と唾液分泌量は相関するという短時間での味覚刺激による過去の報告とは異なり、また味覚の順応現象とも矛盾する結果となった。味覚を感じずに唾液分泌が促進されれば日常生活に取り入れやすいため、唾液分泌を促進するが味覚を認知しない最小濃度を求めることが重要である。

AceKとSC2では苦味を認知した被験者が存在し、苦味の認知による影響は、甘味料の種類によって異なる傾向を示した。これは人工甘味料の味の特性が関連している可能性がある。SC1は苦味を認知した被験者を認めなかったことから、長期投与に有用な濃度であると考えられる。

5. 結論

人工甘味料を用いた持続的かつ定量的な甘味刺激は唾液分泌量の増加を維持する可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

唾液は健康な口腔内環境を維持する上で重要な因子である。唾液分泌量の低下は嚥下障害、咀嚼障害、構音障害、発声障害を引き起こす。そのため、味覚刺激を用いて唾液分泌量を増加させる治療法が検討されてきた。これまで短時間の味覚刺激が唾液分泌量を増加させることは報告されているが、日常的な口腔乾燥感を改善するためには、より長時間唾液分泌量を維持できる必要がある。しかし、長時間の味覚刺激による唾液分泌量の変化については明らかとなっていない。

本研究は、味覚刺激として非齶蝕性甘味料である人工甘味料を用いて、非拘束で味覚刺激を口腔内に供給できるシステムにより、長時間の甘味刺激による唾液流量の経時的な変化を評価したものである。研究の方法と結果は以下のとおりであった。

顎口腔系に異常を認めない健常成人22名（男性14名、女性8名、平均 26.5 ± 4.0 歳、20～36歳）を被験者とした。甘味刺激としてアスパルテム、アセスルファムカリウム（AceK）、スクラロース（SC）を用いて、それぞれ1 g/dl、1.688 g/dl、0.884 g/dl（SC1）、1.769 g/dl（SC2）の濃度に調整した。被験者には4種類の試験溶液を120分間持続的かつ定量的に供給し、供給開始から10分後、30分後、60分後、120分後における唾液流量（ml/min）、Visual Analogue Scale（VAS）による主観的な味覚強度を評価した。また、水を供給した際の唾液流量を1としたときの各試験溶液の唾液流量の比率（相対唾液分泌率）、および試験溶液の味についても評価した。結果として、持続的な甘味刺激により、すべての試薬で唾液流量の増加は120分まで維持された。相対唾液分泌率は供給開始10分後と比べて60分後、120分後で有意に増加し、経時的に増加する傾向を示した。VAS値は供給開始10分後と比べて120分後で有意に減少し、経時的に減少する傾向を示した。SC2とAceKにおいては苦味を認知した被験者を認め、甘味料の種類、濃度によって苦味を認知することがあり、唾液分泌に影響を及ぼすことが分かった。

本研究では、健常成人において持続的かつ定量的な甘味刺激により唾液分泌量の増加が維持されることが明らかとなった。得られた成果は口腔乾燥を改善するための新たな治療法を開発するうえで重要な知見である。今後は口腔乾燥症患者での持続的かつ定量的な甘味刺激による唾液分泌量への影響を解明していくことが期待される。本論文はすでに *Archives of Oral Biology* に受理（掲載）されており、国際的にも評価されている。よって、審査委員会は本論文に博士（歯学）の学位論文としての価値を認める。