

平成 30 年 6 月 6 日現在

機関番号：24506

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K16214

研究課題名(和文) リフィーディングシンドロームの栄養療法開発を目指した発症機構の解明

研究課題名(英文) Mechanism of Hypophosphatemia during refeeding syndrome

研究代表者

田中 更沙(TANAKA, SARASA)

兵庫県立大学・環境人間学部・助教

研究者番号：90733387

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：リフィーディングシンドローム(RFS)は、慢性的な栄養不良患者に急速に十分量の栄養療法を始めることで発症する一連の代謝合併症の総称である。低リン血症が必発するため、治療・予防において重要であるが、動物モデルの欠如のため発症メカニズムの詳細は不明である。ラットを絶食させ、中心静脈からの高カロリー輸液投与にしたが低リン血症は生じなかった。しかしながら、インスリン同時投与により顕著な低リン血症を呈した。さらにリン添加により低リン血症が予防された。以上からRFSを呈する動物モデルの構築、低リン血症予防にも成功した。これはRFSのメカニズム解明の第一段階であり、RFSにおけるリンの重要性が示された。

研究成果の概要(英文)：Refeeding syndrome (RFS) occurs following aggressive nutritional supplementation in malnourished patients. Hypophosphatemia is the hallmark of RFS and key to its prevention and treatment. However, the mechanism of RFS is unclear because of the lack of an animal model. In this study, we developed a rat RFS model as a first step to clarifying the molecular mechanism. Rats were fasted for 5 days and refeeding on a high calorie solution with or without insulin administration was started using total parenteral nutrition. Results showed that plasma phosphate levels did not decrease in rats infused with the high calorie solution alone; in contrast, insulin led hypophosphatemia. In addition, rats infused with the high calorie solution containing added phosphate did not present with hypophosphatemia. Thus, we developed a rat RFS model with hypophosphatemia by tube feeding and insulin administration, and demonstrated the importance of phosphate in preventing refeeding hypophosphatemia.

研究分野：栄養学

キーワード：リフィーディングシンドローム 低リン血症

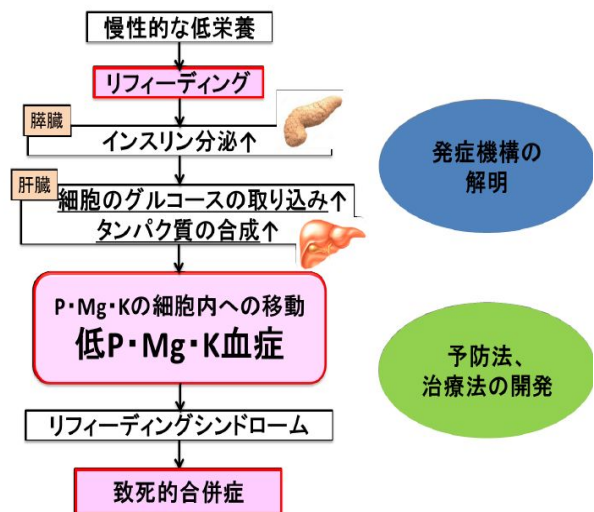
1. 研究開始当初の背景

臨床の場での栄養管理にかかわる大きな問題の1つにリフィーディングシンドローム (RFS)がある。これはガンや感染、消化器疾患やその手術などで長期かつ高度のエネルギー摂取不足である患者に輸液を含む栄養を再開 (リフィーディング)させたときに発生する重篤な病態である。超高齢化した現代の日本では、誤嚥性肺炎などのため長期に低栄養状態となっている患者が増加しており、それに伴ってリフィーディングシンドロームも急増している。心不全や不整脈、呼吸不全、心停止などの致死合併症が引き起こされるため、その発症予防と発症時に有効な治療法が重要である。しかし、今のところ有効な治療法はない。そのため現状では、栄養状態の患者に栄養を再開する時、リフィーディングシンドローム発症予防のため急激に栄養を投与せず、目標の摂取エネルギー量までゆっくりと段階的に投与量を増やすという方法しか存在しない。

有効な治療法と予防法の確立のため、生体におけるRFS発症の分子レベルでの詳細なメカニズム解明が必要である。しかしながら、RFSのモデル動物の作製は非常に困難であり、今のところモデル動物は存在しない。そのため、リフィーディングシンドローム発症に関連する低栄養状態、栄養療法の再開時の栄養投与方法とその量については不明な点が多く、発症機構や治療法にかかわる研究も進んでいない。

発症機構は、図に示すようにミネラル代謝異常が引き金になっているとの仮説があり、現実の臨床の場では**低リン血症**は必発である。従ってリン代謝からリフィーディングシンドロームに光を当てるとその分子機構が明らかに出来る可能性が高い。生体におけるリンの調節臓器として、リンの貯蔵臓器である骨、吸収を担う腸管、再吸収を行う腎臓があげられる。正常時にはこれらの臓器は相互作用に

より、リン代謝の恒常性を維持している。RFS発症時においては、インスリンの分泌により肝臓でのリンの必要性が高まり、血中から取り込まれ、利用されることで恒常性が破たんし、低リン血症を引き起こし、致死合併症を誘発していると推測される。そこで、低リン血症を呈するRFSモデル動物を作製し、そのモデル動物において肝臓に焦点をあてた、リン代謝異常の解明が必要である。リフィーディングシンドロームは、**低リン血症**を呈し、その発症機構の解明には全身、特に肝臓での糖・ミネラル代謝解析が必要である。



リフィーディングシンドローム発症機構 (仮説)

2. 研究の目的

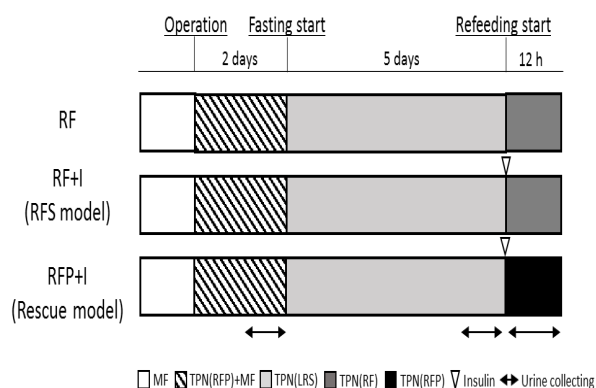
慢性的な栄養不良状態が続いている患者に積極的な栄養補給を開始することで発症するRFSは致死的な代謝異常症である。しかし、その予防と治療の基礎となるRFS発症の分子機構は明らかでない。そのため有効な治療法も確立されていない。そこで本研究ではその発症機構を解明するため、RFSモデル動物を作製する。次にモデル動物を用いてRFSにおけるリン・ミネラル代謝を解析し、これにかかわる分子について詳細に解析する。このようにRFSの分子機構を明らかにするのが本研究の目標であり、さらに臨床における本疾患の栄養学的予防法・治療法の開発を目指す。

3. 研究の方法

RFS モデル動物の構築

7 週齢 SD 系雄性ラットへカテーテル留置手術を施し、輸液および摂食により術後回復させた。その後 5 日間絶食し、体重の 20% 程度減少 (NICE ガイドラインによる RFS 発症リスク体重減少) を確認し、低栄養状態と判断した。その後、TPN によるリフィーディングを開始した。

リフィーディング時に RF 群は、リンを含まない高カロリー輸液、RFS モデルである RF+I 群は、高カロリー輸液と同時にインスリン投与、レスキューモデルである RFP+I 群は、高カロリー輸液に Pi を添加して使用し、インスリン投与を行った (下図)。リフィーディング時に採血、採尿を行い、糖代謝・ミネラル代謝を解析した。



4. 研究成果

(1) TPN による RFS 誘発

当初、リフィーディングシンドロームモデルとして絶食や食事制限により低栄養を誘導し、様々な方法で再摂食を試みた。自由摂食、ゾンデによる経口強制投与、高カロリー輸液の腹腔内投与を行ったが、リフィーディングシンドロームを誘発するに十分量の栄養量を投与することは不可能であった。そのため、高カロリー輸液を持続投与可能である TPN をラットに施術し、モデルの作成を行った。

(2) RFS 発症時におけるインスリンの存在

上記モデルに再摂食時、高カロリー輸液投与した結果、血中リン濃度の低下および RFS 症状は観察されなかった (下図)。

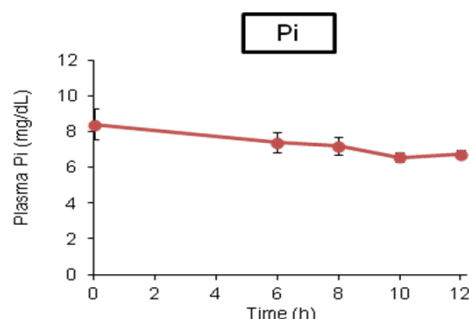


図: インスリン非存在下における再摂食時の血中リン濃度変化

RFS 発症の引き金としてインスリンが仮説だてられている。本モデルの 5 日間の絶食により、インスリン分泌の低下が考えられることから、糖負荷時のインスリン分泌を確認した結果、血中インスリン濃度は糖負荷に反応した上昇がみられなかった。

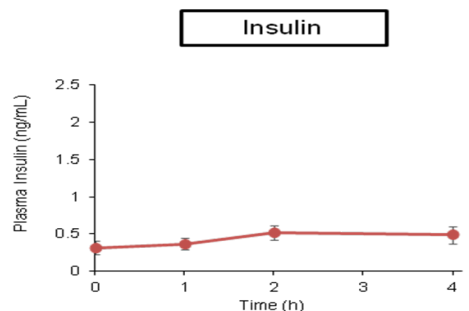
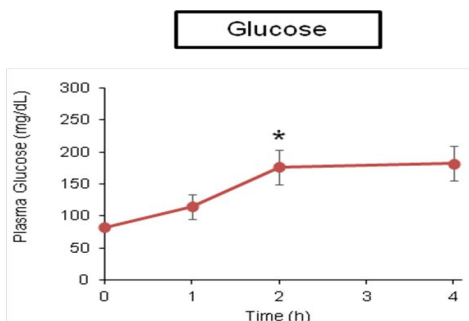
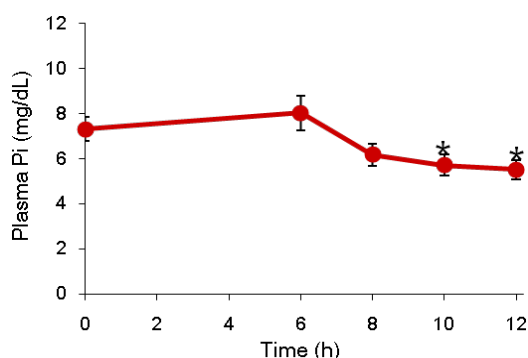


図: 再摂食時の血糖値および血中インスリン濃度

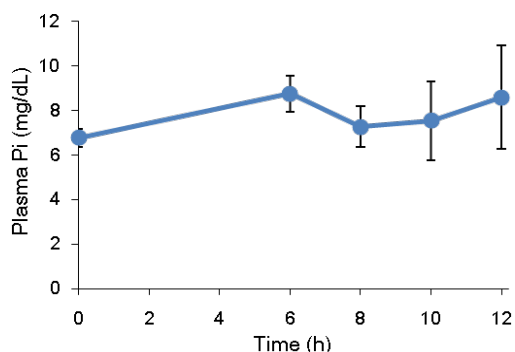
(3) RFS モデルの確立

絶食 5 日間によりインスリン分泌能の低下が観察されたことから、再摂食時にインス

リンを同時投与した。その結果、再摂食前と比して優位に血中リン濃度が低下した。また、呼吸不全、痙攣等症状も見られたため、本モデルを**リフィーディングシンドローム(RFS)モデル**とした。さらに、再摂食時にリン添加を行うと低リン血症を予防したことから、このモデルをレスキューモデルとした。



図：RFSモデルの血中リン濃度



図：レスキューモデルの血中リン濃度

RFSモデル動物が低リン血症となる原因の一つに、尿への排泄増加が考えられるため、検討した結果、尿中排泄は増加しないことが示された。この結果より、再摂食時の低リン血症発症メカニズムとして、細胞でのリン消費の増加によるリン取り込みの増大が生じる可能性が示唆されており、今後詳細な検討が必要である。

本研究は、低リン血症を呈するRFSモデルを初めて確立した。RFS発症時の引き金がインスリンであり、インスリンによる糖代謝変動および低リン血症がRFSを誘発する可能性が示唆された。RFS発症予防、栄養療法の開発には、詳細なメカニズムの解明が必要で

ある。現在、本モデルにおけるリン・糖代謝変動を解析しRFS発症メカニズムの解明に取り組んでおり、RFS発症予防、治療につながることを期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1件)

Kawamura H, Tanaka S, Uenami Y, Tani M, Ishitani M, Morii S, Sakaue M, Ito M, Hypophosphatemia occurs with insulin administration during refeeding by total parenteral nutrition in rats. *J Med Invest.* 2018;**65**(1.2) 査読有

〔学会発表〕(計 6件)

河村弘美、田中更沙、谷真理子、石谷翠里、森井沙衣子、坂上元祥、伊藤美紀子「TPNを用いたリフィーディングシンドロームモデルラットの構築」第21回日本病態栄養学会年次学術集会，京都，2018.1.14

河村弘美、上波友理、増田円、谷真理子、石谷翠里、大枝千紘、松井麻有、田中更沙、伊藤美紀子「リフィーディングにおいてリンが急性期の糖代謝に及ぼす影響」第71回日本栄養・食糧学会大会，宜野湾，2017.5.20

河村弘美、秋田晴菜、上波友理、谷真理子、石谷翠里、田中更沙、伊藤美紀子「リフィーディングにおいてリンが糖代謝異常に及ぼす影響の検討」第20回日本病態栄養学会年次学術集会，京都，2017.1.13

河村弘美、秋田晴菜、谷真理子、石谷翠里、太田優里、古田一平、坂上元祥、田中更沙、伊藤美紀子「リフィーディングにおける糖代謝とリン代謝の相互作用」第70回日本栄養・食糧学会大会，神戸，2016.5.13

田中更沙、河村弘美、中川茉優、秋田晴菜、
谷真理子、古田一平、坂上元祥、伊藤美紀子
「リフィーディングシンドロームにおけるリン代謝
異常の検討」、第 19 回日本病態栄養学会、横
浜、2016.1.10

Tanaka S, Kawamura H, Tujii R,
Nakagawa M, Sakaue M, Ito M「Analysis
of abnormal phosphorus metabolism in
fasting status」12th Asian Congress of
Nutrition, Yokohama Japan,
2015.5.14-18

6 . 研究組織

(1)研究代表者

田中 更沙 (TANAKA, Sarasa)
兵庫県立大学・環境人間学部・助教
研究者番号：9 0 7 3 3 3 8 7

(2)研究分担者

(3)連携研究者

坂上 元祥 (SAKAUE, Motoyoshi)
兵庫県立大学・環境人間学部・教授
研究者番号：2 0 2 8 3 9 1 3

伊藤 美紀子 (ITOH, Mikiko)
兵庫県立大学・環境人間学部・教授
研究者番号：5 0 3 1 4 8 5 2

(4)研究協力者