

令和元年6月15日現在

機関番号：30110

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K00863

研究課題名(和文) 頭髪中の安定同位体比と微量元素の分析による栄養状態の評価と医療への応用

研究課題名(英文) Evaluation of nutritional status by analysis of stable isotope ratio and trace elements in scalp hair and application to medical cares

研究代表者

遠藤 哲也 (ENDO, Tetsuya)

北海道医療大学・薬学部・准教授

研究者番号：10133216

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：頭髪中の炭素安定同位体および窒素安定同位体と多くの微量元素を測定することで、患者栄養状態の推定を行い、さらに食に関する疾病の診断や治療への応用を目指した研究を行なった。対象とした主な患者は、経腸栄養剤あるいは中心静脈栄養剤で長期間栄養管理を受けていた患者、それに糖尿病患者とクローン病患者などである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頭髪は血液と比べて採取が容易で、感染の心配もない。また保存や運搬も容易である。頭髪は1月に約1cm伸長することから、長期間の情報を得ることが可能である。慢性的な疾病の診断や栄養状態の推定に適した生体試料である。本研究では、頭髪中の炭素および窒素安定同位体と各種微量元素を測定することで、食に関する疾病を診断を試みた。

研究成果の概要(英文)：The aim of the study by measuring carbon and nitrogen stable isotopes and trace elements in the scalp hair is the evaluation of patient's nutritional status and application to diagnosis and treatment of diseases related to food. The main targets are patients who have been under nutritional management for a long time with enteral nutrition or total parenteral nutrition, diabetes patients, and Crohn's disease patients.

研究分野：栄養学 衛生学 環境衛生学

キーワード：頭髪 炭素安定同位体 窒素安定同位体 微量元素 経腸栄養 中心静脈栄養 糖尿病 クローン病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

臨床検査のほとんどは血液と尿を用いて行われるが、これらから得られる情報のほとんどが採血・採尿時のものであり、過去の情報はほとんど得ることができない。頭髪は1月に約1cmほど伸張するので、頭髪からは長期間の過去の情報を得ることが可能である。また頭髪は、採取が容易で、感染の心配もなく、運搬や保存も容易なヒト試料である。私は、食生活と栄養状態の推定、それに食に起因する慢性病の指標を得るために、ヒト頭髪を用いた本研究に着手した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、頭髪中の $\delta^{13}\text{C}$ と $\delta^{15}\text{N}$ 、さらに微量元素を測定することで、長期間の栄養状態を推定し、食に起因する慢性病の診断・治療に寄与することである。

3. 研究の方法

患者および健常者の頭髪中の $\delta^{13}\text{C}$ と $\delta^{15}\text{N}$ はIR-MSで測定し、微量元素はICP-MSで測定した。なお本研究は、北海道医療大学薬学部および札幌東徳洲会病院などの倫理審査委員会の承認を得て行った。

4. 研究成果

- [1] 必要なエネルギーの全てを経腸栄養剤から摂取している80歳代の患者頭髪中の $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ を測定し、同年代の健常者と比較した。80歳代の必要エネルギーは1日約1000kcalであるが、経腸栄養剤からこれ以下のエネルギーしか摂取していない患者の $\delta^{15}\text{N}$ 値は健常者より高く、 $\delta^{13}\text{C}$ 値は低かった。頭髪中の $\delta^{15}\text{N}$ 値と $\delta^{13}\text{C}$ 値から、患者の低栄養状態を推定できることを明らかにした(早坂ら、2016; Hayasaka et al., 2017)。経腸栄養剤から必要なエネルギーを摂取している患者において、タンパク量、炭水化物量および脂質の摂取量と $\delta^{15}\text{N}$ 値との間には有意な負の相関が、 $\delta^{13}\text{C}$ 値との間には有意な正の相関が認められた(早坂ら、2006)。現在、栄養状態と食性による頭髪中の $\delta^{15}\text{N}$ 値と $\delta^{13}\text{C}$ 値の変化を、頭髪を加水分解し、得られたアミノ酸の $\delta^{15}\text{N}$ と $\delta^{13}\text{C}$ を測定することで、さらに解析を行なっている(Endo et al., 2017と投稿準備中)。
- [2] 中心静脈栄養剤で必要なエネルギーの全てを摂取している患者頭髪中の $\delta^{15}\text{N}$ 値と $\delta^{13}\text{C}$ 値はそれぞれ健常者よりも低く、この原因は中心静脈栄養剤の $\delta^{15}\text{N}$ 値と $\delta^{13}\text{C}$ 値が一般的な食品と比べて顕著に低いからである(C4植物を原料として製造された糖類やアミノ酸を含有している)。このため、頭髪中の $\delta^{15}\text{N}$ 値と $\delta^{13}\text{C}$ 値から、中心静脈栄養剤で栄養管理を受けていた期間が推定できることを示した(早坂ら、2016, Hayasaka et al., 2017)。
- [3] 糖尿病患者の頭髪中の元素を健常者と比較したところ、Zn、Cu、Cr、FeおよびMnの濃度が有意に低く、これら元素の濃度には性差が認められた。Multiple logistic regression analysisにより、男性の場合にはCr、NaおよびZn濃度を用いた判別式により糖尿病であるか否かを高い確率で判別することができた。一方、女性の場合にはFeとZn濃度から同様の判別を高確率ですることができた(Hotta et al., 2018 and in press)。
- [4] クロウン病患者頭髪中の $\delta^{15}\text{N}$ 値と $\delta^{13}\text{C}$ 値はそれぞれ健常者よりも低く、この原因はクロウン病患者の多くがサプリメントとして飲用しているエレンタールの $\delta^{15}\text{N}$ 値と $\delta^{13}\text{C}$ 値が一般的な食品と比べて顕著に低いからである。この結果からクロウン病患者がどの程度エレンタールからエネルギーを摂取しているのかを推定できた(Ogasawara et al., 2018)。
- [5] クロウン病患者の頭髪中の数種類の必須微量元素濃度が低く、これらの元素は血清中のトランスフェリンと結合していることが予想された(Ogasawara et al., 投稿中)。

上記の研究成果により、早坂敬明と堀田洋平が薬学博士を取得し、小笠原英樹が博士号取得の準備をしている。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計6件)

Hotta, Y., Fujino, R., Kimura, O., Fujii, Y., Haraguchi, K., Endo, T., Assessment of diabetics by the quantification of essential elements and stable isotope ratios of carbon and nitrogen in scalp hair. *ObeMed*. In press.

Ogasawara, H., Hayasaka, M., Maemoto, A., Furukawa, S., Ito, T., Kimura, O., Endo, T., Stable isotope ratios of carbon, nitrogen and selenium concentration in the scalp hair of Crohn's disease patients who ingested the elemental diet, Elental[®]. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **33**, 41-48,

2019.

Hotta, Y., Fujino, R., Kimura, O., Endo, T. Essential and non-essential elements in scalp hair of diabetes: Correlation with glycated hemoglobin (HbA1c). *Biol. Pharmacol. Bull.*, **41**, 1034-1039, 2018.

Endo, T., Hayasaka, M., Ogasawara, H., Hotta, Y., Kimura, O., Petzke, K.J. Correlation between mercury concentration, and stable isotope ratios of carbon and nitrogen of amino acids in scalp hair from whale meat eaters and heavy fish eaters. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **31**, 745-752, 2017.

Hayasaka, M., Ogasawara, H., Hotta, Y., Tsukagoshi, K., Kimura, O., Kura, T., Tarumi, T., Muramatsu, H., Endo, T. Nutritional assessment using stable isotope ratios of carbon and nitrogen in the scalp hair of geriatric patients who received enteral and parenteral nutrition formulas. *Clin. Nutr.*, **36**, 1661-1668, 2017.

早坂 敬明、木村 治、倉 敏郎、遠藤 哲也。経腸栄養剤投与患者の頭髪中窒素および炭素安定同位体比を用いた栄養状態の評価。医療薬学, **42**, 151-159, 2016.

〔学会発表〕(計8件)

木村 治、堀田 洋平、垂水 隆志、五十君 篤哉、早坂 敬明、浜上 尚也、遠藤 哲也、中心静脈栄養輸液製剤により長期間栄養管理を受けた高齢者の頭髪中炭素・窒素の安定同位体比の変化、第3回日本老年薬学会学術大会、名古屋、5月11、12日、2019.

小笠原 英樹、井上 純孝、木村 治、遠藤 哲也、成分栄養剤服用による頭髪中窒素・炭素の安定同位体比とセレンの変化について、第27回日本医療薬学会年會、11月3-5日、千葉2017.

藤野 陵二、村松 博士、木村 治、佐藤 英二、遠藤 哲也、長期静脈栄養管理によるセレン欠乏の1例報告 - 患者頭髪中の微量元素と炭素および窒素安定同位体の分析について、第27回日本医療薬学会年會、11月3-5日、千葉、2017.

遠藤 哲也、長期静脈栄養管理によるセレン欠乏の2例報告 - 頭髪中の炭素および窒素安定同位体比とセレンとの関係について、第22回PEG・在宅医療学会、札幌、9月23-24日、2017.

Endo, T., Ogasawara, H., Hayasaka, M., Hotta, Y., Kimura, O., Petzke, K.J. Correlations between mercury concentration, and stable isotope ratios of carbon and nitrogen of amino acids in scalp hair from whale meat eaters and heavy fish eaters. ICMGP 2017, Providence, RI, USA, 16-21th, July, 2017.

早坂 敬明、金崎 修治、松田 純和、齋藤 靖弘、内山 絵里、菅沼 宏之、岩岡 敦子、梅田 あかね、今井 隆樹、木村 治、遠藤 哲也、武田 清孝、陽イオン含有内服薬とハイネーゲルおよびマーメッドとの配合におけるLST値の変化、日本静脈経腸栄養学会第32回、岡山、2月23-24日、2017.

藤野 陵二、堀田 洋平、木村 治、佐藤 英二、遠藤 哲也、糖尿病患者頭髪中の微量元素とHbA1cとの関係について、日本医療薬学会第26回、京都、9月17-19日、2016.

堀田 洋平、藤野 陵二、早坂 敬明、小笠原 英樹、塚越 建介、木村 治、垂水 隆志、遠藤 哲也、糖尿病患者の頭髪成分分析について - 安定同位体と微量元素分析による健常人との比較 - (第二報) 第59回糖尿病学会、京都、5月19-21日、2016.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者 なし

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：木村 治

ローマ字氏名：KIMURA Osamu

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。