

平成30年6月25日現在

機関番号：32645

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19498

研究課題名(和文) Protein-Energy Wastingの発症・進展における褐色脂肪の関与

研究課題名(英文) Density of brown adipose tissue in Japanese hemodialysis patients: association with Protein-Energy Wasting

研究代表者

長井 美穂 (Nagai, Miho)

東京医科大学・医学部・講師

研究者番号：60459526

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：近赤外時間分解分光法で測定した褐色脂肪(BAT)密度に基づき血液透析患者および健康成人のBAT密度を評価した。生体電気インピーダンス法で測定した体組成とBAT密度の関係を評価した。33例の血液透析患者のBAT密度は $75.6 \pm 31.4 \mu\text{M}$ ($p = 0.059$)で、同年代の健康者 $61.1 \pm 4.3 \mu\text{M}$ と比較し高い傾向を示した。BAT密度および体脂肪量は、血液透析患者において負の相関があった。内臓脂肪面積が血液透析患者で有意に多かったにもかかわらず、BATは血液透析患者において、より高い傾向があった。CKD合併高血圧患者で筋交感神経活動が上昇することがBATの増加の原因として関与している可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Hemodialysis Patients are on catabolic status in energy-consuming cycle. The pathogenesis of Protein-Energy wasting is still unknown. We assessed BAT densities based on total hemoglobin concentrations measured with near-infrared time-resolved spectroscopy. We also assessed correlation between BAT densities and bioelectrical impedance analysis for the evaluation of body composition in HD patients. The BAT density in 33 HD patients was $75.6 \pm 31.4 \mu\text{M}$, and there was no significant difference compared with $61.1 \pm 4.3 \mu\text{M}$ in healthy subjects ($p = 0.059$). BAT density and body fat mass were negatively correlated in HD patients. In our study, despite the fact that the visceral fat area was significantly higher in HD patients, BAT tended to be higher in HD patients. It is known that muscle sympathetic nerve activity is elevated in patients with CKD complicated hypertension. It may be involved as a cause of increase of BAT.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：褐色脂肪 栄養障害 血液透析

1. 研究開始当初の背景

(1) 透析施行中の末期腎不全患者は、原因疾患および腎不全の病態や、透析療法に起因する因子が複雑に関連した異化亢進をきたしやすいエネルギー消費状態にある。末期腎不全を含む慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)患者では、経口摂取の低下のみならず、尿毒素の蓄積、代謝亢進、炎症、酸化ストレス、インスリン抵抗性など複数の要因が関与し、体蛋白(骨格筋)やエネルギー源(体脂肪)が減少するが、2006年の第12回国際腎栄養代謝学会において、この様なCKDにおける栄養障害は、蛋白異化亢進と過度の食事制限と食欲減退などによる蛋白摂取量低下に基づくことから、「protein-energy wasting (PEW)」と呼ぶことが提唱された。

CKD患者の栄養障害/PEWやそれに伴うサルコペニアは、患者の活動度を低下させ、心血管病変の進展や免疫能低下などとも密接に関連している。また、筋力低下や転倒・骨折などから要介護・要支援状態となる大きな要因となり、更には、嚥下関連の筋肉量減少が、誤嚥性肺炎のリスクにもなり得る。これらは透析患者の生活の質(quality of life: QOL)や生命予後に大きな影響を及ぼすことが知られている。また、健康寿命が平均寿命を大きく下回る今日であるが、透析患者においては、週の半分を透析治療およびその通院に要するため、PEWやサルコペニアに伴う運動機能障害により要介護状態となれば、身体的にも経済的にもその負担は大きくなる。以上のように、CKD患者の生命予後やQOLおよび医療経済的な問題を改善するためには、栄養障害やサルコペニアに対する病因・発症機序の究明と、日常診療で実践できる簡便なスクリーニング法や診断法の開発、包括的かつ積極的な介入が不可欠である

(2) 近年、褐色脂肪細胞を介したエネルギー代謝制御の重要性と抗肥満治療への可能性が報告されている。脂肪細胞には中性脂肪を大量に貯蔵する白色脂肪細胞と、ミトコンドリアが豊富でエネルギー消費による熱産生の場となる褐色脂肪細胞の2種類が存在する。近年、褐色脂肪細胞の代謝活性がFDG(2-fluoro-2-deoxyglucose)を用いたPET(positron emission tomography)によって測定可能となり、ヒト成人においても褐色脂肪細胞のエネルギー代謝における重要性が指摘されている。しかしながら、FDG-PETは装置が高額で汎用性に乏しく、被爆や測定時の寒冷負荷が必要で侵襲的な検査法である点が問題であった。

近年、より簡便な時間分解近赤外分光法装置による褐色脂肪組織の検出・定量も開

発されている。本法は常温下で鎖骨上窩の血液量(総ヘモグロビン量)・酸素動態を定量化して測定することにより、毛細血管密度が高く、豊富なミトコンドリアでの熱産生があり、ミオグロビンを含有している褐色脂肪細胞を非侵襲的に測定する方法である。

CKD合併高血圧患者では、筋交感神経活性が亢進していることが知られているが、寒冷および交感神経活性による刺激が褐色脂肪の増加をきたすことから、CKD患者における褐色脂肪細胞の増加が予想され、これによるエネルギー消費増大が、PEWの発症機序に関与している可能性が示唆された。

2. 研究の目的

末期腎不全を含む慢性腎臓病(Chronic kidney disease: CKD)患者では、異化亢進をきたしやすいエネルギー消費状態にある。同患者の栄養障害やそれに伴うサルコペニアは、患者の活動度を低下させ、透析患者の生活の質(quality of life: QOL)や生命予後に大きな影響を及ぼすことが知られているが、その発症・進展機序の詳細は明らかではない。

本研究では、血液透析患者の栄養学的評価および、炎症性サイトカイン、食欲制御ホルモン、褐色脂肪細胞の分化を制御する分子および褐色脂肪組織の検出・定量を行うことにより、褐色脂肪細胞がCKDにおけるprotein-energy wasting(PEW)の病態形成に及ぼす影響の観点から、栄養障害: PEWの発症機序を解明する。

3. 研究の方法

本研究では、まず時間分解近赤外分光法装置による褐色脂肪組織の検出・定量を併せて行う。併せて白色脂肪細胞の褐色化を誘導する骨格筋由来の生理物質イリシンの血中濃度を血液透析患者で測定し、栄養スクリーニング指標に加え、炎症性サイトカイン、食欲制御因子などとの関連を検討する。これにより、褐色脂肪細胞への分化に寄与する可能性のある腎不全の病態や、褐色脂肪が腎不全におけるPEWの病態形成に及ぼす影響について検討している。

我々は、BATの携帯型測定システムである近赤外時間分解分光法で測定した全ヘモグロビン濃度に基づいて、血液透析患者(66.5 ± 10.4 歳)および健常成人(65.3 ± 10.4 歳)のBAT濃度を評価した。また、血液透析患者の生体電気インピーダンス法で測定した体組成とBAT密度との相関を評価した。

4. 研究成果

平成28年度は、血液透析患者および対照者における褐色脂肪定量の測定を施行した。また、血液透析患者の血液検体の採取を行った。その他インピーダンス法による体組成の計測を施行し、BDHQによる栄養調査も併せて行った。平成29年度は、BDHQの解析委託後、褐色脂肪定量測定結果および、体組成や生化学的検査、身体検査結果と合わせて解析を行なった。結果に関しては、各種学会および研究会での公表を行なった。

BAT の携帯型測定システムである近赤外時間分解分光法で測定した全ヘモグロビン濃度に基づいて、血液透析患者および健康成人の BAT 濃度を評価した。我々はまた、血液透析患者の生体電気インピーダンス法で測定した体組成と BAT 密度との相関を評価した。その結果、33 例の維持血液透析患者の BAT 密度は $75.6 \pm 31.4 \mu\text{M}$ ($p = 0.059$) であり 40 歳以上の同年代の健康者 $61.1 \pm 4.3 \mu\text{M}$ と比較し有意差は認めなかったが高い傾向を示した。さらに、BAT 密度および体脂肪量は、血液透析患者において負の相関があった。健康被験者の BAT は、以前の研究では内臓脂肪面積と負の相関があったが、我々の研究では、内臓脂肪面積が対象の血液透析患者で有意に高かったにもかかわらず、BAT は血液透析患者において、より高い傾向があった。交感神経活動による刺激は、BAT の増加を引き起こす可能性があるが、CKD 合併高血圧の患者では筋交感神経活動が上昇することが知られており、これが BAT の増加の原因として関与している可能性がある。よって、血液透析患者において、エネルギー摂取サイクルによる栄養障害の主要要因の一つとして BAT が関与する可能性が示唆された。

また、現在、採取・保存した血液検体を用いて、ELISA法でイリシン、MCP-1に関して測定、解析中である。今後は血液透析患者の症例数を増やしての褐色脂肪の定量を行い、これらと栄養スクリーニング指標、エネルギー必要量に加え、炎症性サイトカイン、食欲制御因子などとの関連を検討する予定である。更に、尿毒症物質環境下での脂肪細胞の培養を行いReal-time PCRでUCP-1発現量を解析し、尿毒症物質が、白色脂肪細胞の褐色化や褐色脂肪細胞の分化に影響するかどうかをin vitro系で確認する予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に

は下線)

〔雑誌論文〕(計4件)

1. 神田英一郎, 長井美穂, 菅野義彦. Dialysis therapy, 2016 year in review 栄養, 日本透析医学会雑誌. 2017; 50(12):752-754. 査読なし
2. 長井美穂, 菅野義彦. 透析患者の食事療法基準, 透析患者の栄養管理の実際, 日本透析医学会雑誌. 2016; 50(2):133-138. 査読なし
3. 長井美穂, 神田英一郎, 菅野義彦. 我が国に必要とされるガイドラインとは?, 日本透析医学会雑誌. 2016; 49(12):772-774. 査読なし
4. 長井美穂, 菅野義彦. 4. 栄養, 「Dialysis therapy, 2015 year in review」より, 日本透析医学会雑誌. 2016; 12:772-774. 査読なし

〔学会発表〕(計4件)

1. 長井美穂, 菅野義彦, 西中川まき, 榎本眞理, 布施沙由理, 黒澤裕子, 濱岡隆文, Protein-Energy wasting における褐色脂肪の関与の検討, 2017.11, 第180回東京医科大学医学会総会(西新宿)
2. 長井美穂, 慢性腎臓病(CKD)における栄養療法, 諸臓器における慢性疾患と栄養学的予防・治療, 2017.10, 第39回日本臨床栄養学会総会(パルディスカッション, 幕張)
3. 長井美穂, 透析患者の生化学的栄養指標, 透析患者の栄養評価, 2017.6, 第62回日本透析医学会学術集会・総会(ワークショップ, 横浜)
4. 長井美穂, 菅野義彦, 腎臓リハビリテーションに最適なたんぱく質摂取量, CKD患者のリハビリテーション 2017.6, 第62回日本透析医学会学術集会・総会(ワークショップ, 横浜)

〔図書〕(計1件)

1. 自見加奈子, 長井美穂, 菅野義彦, トータルケアをめざしたフレイル診療(透析患者におけるフレイルの意義), 新興医学出版社. 2018; 38(5):568-570

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

1. 日本透析医学会学術委員会栄養問題検討ワーキンググループ委員
(H28.7.29～)
2. 長井美穂 , Q.Protein energy wasting(PEW)とはどういった病態ですか？特集 Dialysis Question & Answer 透析ココが知りたい , Replacement Therapy Reviews, vol.6:4. 査読なし

6 . 研究組織

(1)研究代表者

長井 美穂 (MIHO NAGAI)
東京医科大学, 医学部, 講師
研究者番号 : 60459526

(2)研究分担者

()

研究者番号 :

(3)連携研究者

()

研究者番号 :

(4)研究協力者

()