

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 17 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18364

研究課題名（和文）熱傷による血中ビタミンD減少の病態解明と補充療法の有効性について

研究課題名（英文）Pathophysiology of burn-induced blood vitamin D depletion and efficacy of vitamin D supplementation

研究代表者

佐藤 幸男（Sato, Yukio）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師

研究者番号：00445272

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：熱傷におけるビタミンDとグルタミン、耐糖能異常、免疫低下との関係性は明らかでない。そこで本研究では熱傷面積が20%の熱傷モデルマウスを作成し、高用量ビタミンD投与による代謝物質の変化をメタボローム解析により行った。その結果、高用量ビタミンD投与熱傷群において腓腹筋内のアミノ酸代謝経路およびTCA回路の代謝物質、ATPの合成と分解に関わる代謝物質が増加し、血中のグルタミンおよびアラニン濃度が増加した。免疫調節および創傷治癒に必要なグルタミンの血中濃度および肝臓における糖新生に必要なアラニンの血中濃度が増加し、免疫調節や耐糖能異常の改善に寄与する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

熱傷は骨量減少、耐糖能異常、筋萎縮、免疫低下を来す。本研究は臨床研究報告がされている熱傷患者の予後と血中ビタミンD濃度に相関性が認められることについての病態解明を目指した。本研究では熱傷モデルマウスへのビタミンD投与は、免疫調節および創傷治癒に必要なグルタミンの血中濃度および肝臓における糖新生に必要なアラニンの血中濃度が増加し、免疫調節や耐糖能異常の改善に寄与する可能性が示唆され、臨床研究で報告されている熱傷へのビタミンDの影響の一因と考えられた。

研究成果の概要（英文）：The relationship between vitamin D and glutamine, glucose intolerance, and immunocompromise in burns is unclear. In this study, using a mouse model of burns with 20% burn area, we performed metabolomic analysis of metabolite changes induced by high-dose vitamin D administration. The results showed that metabolites in the amino acid metabolic pathway and TCA circuit in the gastrocnemius muscle, metabolites involved in ATP synthesis and degradation, and glutamine and alanine levels in the blood were increased in the burn group treated with high-dose vitamin D administration. Blood levels of glutamine, which is necessary for immunomodulation and wound healing, and blood levels of alanine, which is necessary for gluconeogenesis in the liver, were increased, suggesting that glutamine and alanine may contribute to the improvement of immunosuppression and impaired glucose tolerance.

研究分野：救急医学

キーワード：熱傷 ビタミンD グルタミン アラニン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

熱傷患者は、骨量減少、筋消耗、耐糖能異常、免疫能低下を来す。骨を創り出す骨細胞は骨芽細胞から分化する。骨芽細胞はオステオカルシンを産生し、腓細胞に作用してインスリン分泌を促すと同時に肝臓や骨格筋に作用しインスリンの感受性を維持し血糖降下作用を示す。その骨芽細胞は骨髄内の間葉系幹細胞から分化して生じるが、同幹細胞がビタミンD受容体を有し、ビタミンD刺激により骨芽細胞に分化することが報告されている。また、ビタミンD受容体はマクロファージや樹状細胞、筋芽細胞にも発現しており、ビタミンDと免疫能及び耐糖能異常との関連性が報告されている。ヒトにおいては熱傷患者へのビタミンD投与が、入院期間や骨折リスクを減らすことが米国の臨床研究として報告されている。また、入院時の血中ビタミンD濃度低値が入院期間、入院中の感染症合併と関連していることが報告されている。申請者のこれまでの研究では、熱傷マウスモデルにおいては受傷翌日に血中ビタミンDが減少し、続いてオステオカルシンの減少を認め、それらが骨量減少や耐糖能異常をもたらす一因である可能性が示唆された。さらに骨髄の間葉系幹細胞が減少し、ビタミンD投与がその減少に歯止めをかけ得ることが示唆される研究結果を得た。しかし、ビタミンD投与が糖代謝を改善し耐糖能異常を改善するか、筋消耗を改善するか、代謝異常亢進を抑制できるか、免疫能の改善に寄与するかは明らかでない。

2. 研究の目的

本研究では、間葉系幹細胞、筋芽細胞やマクロファージに作用するとされるビタミンDが、熱傷における代謝亢進、筋消耗、耐糖能異常、免疫能低下の現象を改善するのかを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

熱傷モデルマウスと対照群マウスをそれぞれ更にビタミンD治療群と非治療群の合計4群に分け、マウスの体重、腓腹筋の筋容積や重量、電子顕微鏡を用いた腓腹筋内のミトコンドリア形態、血液および腓腹筋内の解糖系の代謝物質、クエン酸回路の代謝物質、およびATPなどエネルギー代謝物質、を測定し比較した。

4. 研究成果

熱傷群では受傷後1日目に血中及び腓腹筋内の分岐鎖アミノ酸(BCAA)であるロイシン、イソロイシン、バリンが有意に増加した(図1)。また、ビタミンD投与を行った熱傷群においては受傷後1日目に血中アラニンおよびグルタミン濃度の有意な増加が認められた(図2)。BCAAはグルタミンやアラニン合成の主要な窒素源であり、グルタミンはリンパ球や腸細胞の基本的なエネルギー源、アラニンはグルタミンと共に肝臓における糖新生の原材料である。熱傷患者においてはグルタミン投与後死亡率低下、感染による合併症を減じる可能性が示唆されている。本研究では、熱傷におけるビタミンD投与が骨格筋におけるBCAA活用を促進し、グルタミンおよびアラニンの合成を促進して熱傷における耐糖能異常および免疫低下を改善させ得る可能性が示唆された。

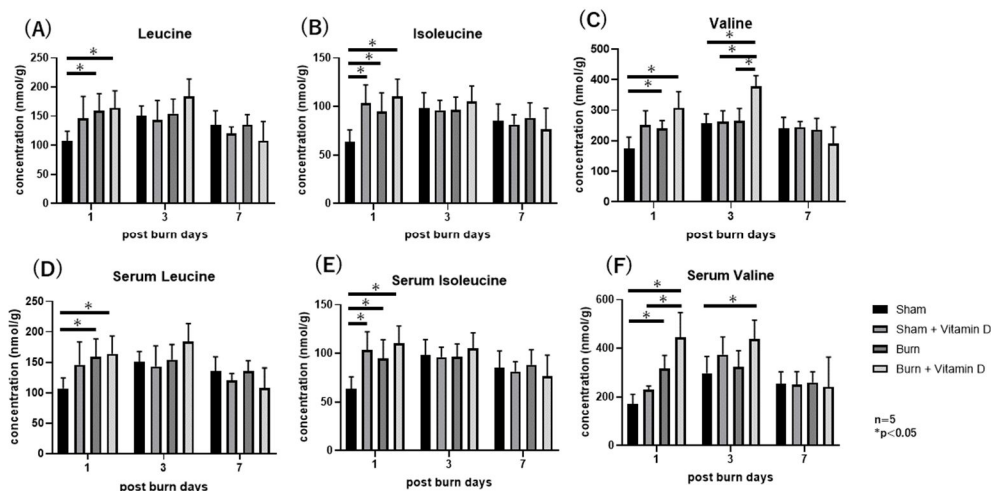


図1 腓腹筋内 BCAA 濃度 (A,B,C) と血中 BCAA 濃度 (D,E,F)

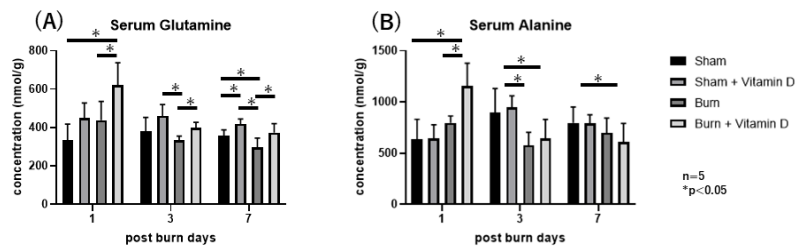


図2 血中グルタミン (A) およびアラニン (B) 濃度

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 佐藤幸男
2. 発表標題 高用量ビタミンD 投与が熱傷後の筋骨格系にもたらす影響について
3. 学会等名 第49回日本熱傷学会総会・学術集会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------