

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K11313

研究課題名(和文) 脂肪酸による骨格筋脂肪化抑制を標的とした心不全サルコペニアに対する栄養療法の開発

研究課題名(英文) Development of Nutritional Therapy for Sarcopenia with Heart Failure through Inhibition of Skeletal Muscle Lipogenesis

研究代表者

八木 秀介 (YAGI, Shusuke)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・特任教授

研究者番号：00507650

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、非侵襲的なMRスペクトロスコピーを用いて骨格筋における脂肪酸含有率測定方法を確立し、心不全患者におけるサルコペニアを防ぐ栄養療法を確立しようとした。骨格筋の脂肪化はMRIによるT1, T2強調画像にて高信号として検出できるが、我々は、まずMRスペクトロスコピーで脂質のピーク値により定量化することで、骨格筋の断面積よりも感度よくサルコペニアを同定できる方法を確立した。MRスペクトロスコピーを用いた解析により、不飽和脂肪酸がサルコペニアの治療標的であることが明らかとなった。これらの成果は、今後サルコペニア特に骨格筋の異化が増強している心不全患者における新たな栄養療法に寄与すると思われる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

サルコペニアの治療標的として不飽和脂肪酸が治療標的の一つであることが明らかとなった。このようにMRスペクトロスコピーを用いた解析により、不飽和脂肪酸がサルコペニアの治療標的であることが明らかとなった。これらの成果は、今後サルコペニア特に骨格筋の異化が増強している心不全患者における新たな栄養療法に寄与すると思われる。

研究成果の概要(英文)：We sought to establish a method for measuring fatty acid content in skeletal muscle using noninvasive MR spectroscopy and to establish a nutritional therapy to prevent sarcopenia in heart failure patients. We established a method to identify sarcopenia more sensitively than cross-sectional area of skeletal muscle by first quantifying lipids by peak values in MR spectroscopy, unsaturated fatty acids were found to be a therapeutic target for sarcopenia. These results may contribute to a new nutritional therapy for sarcopenia, especially in heart failure patients with increased skeletal muscle catabolism.

研究分野：栄養

キーワード：サルコペニア 心不全 栄養

1. 研究開始当初の背景

わが国では、超高齢化社会となり、心不全患者が急増しており、“心不全パンデミック”とよばれ、2030年まで心不全は増加傾向にあると試算されている。心不全を発症すると、腸管うっ血により食欲低下・食事摂取量低下を来し、栄養不足に陥る。また心不全は、炎症性サイトカイン・酸化ストレスの増加・インスリン抵抗性・ミトコンドリア量・機能低下から骨格筋において蛋白合成障害がおこり、筋力・筋肉量低下に寄与する。心不全が進行するとサルコペニアと呼ばれる筋肉量減少からカヘキシアという状態となる。心不全患者の20%にサルコペニアが認められ、最大酸素摂取量低下に関与し、この運動耐容能低下は、生活の質のみならず、生命予後不良に関与する。運動耐容能は、心機能のみならず、骨格筋の量と質とに規定され、心臓と骨格筋は心臓・骨格筋連関として深くつながっている。至適薬物療法がおこなわれ、心機能改善のみでは十分な運動耐容能改善が得られない心不全患者においてさらなる運動耐容能改善のためには、骨格筋量と質の改善が治療標的となる。

心不全患者において心不全の再発抑制・予後改善のため、心臓リハビリテーション(心リハ)が確立している。心リハは、有酸素運動や下肢中心のレジスタンストレーニングを行うことで、筋肉における酸素利用率改善から最大酸素摂取率増加につながる。心リハのこれらの効果については、運動による心筋への直接効果というよりは、骨格筋のミトコンドリア機能改善が主たるメカニズムであることが知られている。心不全により、脂肪酸の代謝不全がおこると、ミトコンドリア機能不全からATP合成が減弱し筋力低下につながるが、運動療法にはミトコンドリア機能改善効果がある。しかし、高齢者などの心不全患者においては、十分な運動療法を行えない患者や、運動療法のみでは運動耐容能が改善しない患者が多数存在する。また筋力維持のためにはアミノ酸・たんぱく質の摂取が重要であるが、それらを栄養補助食で補ってもサルコペニアを来す症例がある。従って、心不全患者におけるサルコペニア抑制のためには、運動療法に加えて、ミトコンドリアでの脂肪酸代謝を改善し、骨格筋脂肪化を抑制するような適切な栄養療法が必要である。

これまでサルコペニア予防のための糖・アミノ酸を用いた栄養療法は精力的に研究されてきたが、脂肪酸を標的とした栄養療法については確立していない。また骨格筋において非侵襲的な脂肪酸含有率の測定法は確立していない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、心不全のサルコペニア予防のために、脂肪酸を用いた骨格筋脂肪化を抑制する方法を開発することである。そのために非侵襲的に筋肉における脂肪酸含有率測定方法を確立し、脂肪化している筋肉における脂肪酸プロファイルを明らかにし、骨格筋の脂肪化を抑制する栄養療法を確立する。

3．研究の方法

(1) MR スペクトロスコピーにて評価した骨格筋脂肪含有率と標本組織における骨格筋の脂肪酸含有率との整合性を評価し、非侵襲的骨格筋脂肪酸含有率定量法を確立する。MR スペクトロスコピーにて大腿四頭筋・脊柱起立筋の脂肪・脂肪酸含有率を評価する方法を確立するため、非侵襲的に測定したインピーダンス法と、MR スペクトロスコピーにて測定した骨格筋脂肪含有率との相関を評価する。

(2) 動物モデルで、脂肪酸の骨格筋に対する作用メカニズムを明らかにするためにマウスを用いて脂肪酸が骨格筋に対するシグナル伝達経路を基礎実験で評価する。

(3) 心不全患者の食事内容を写真撮影により一週間記録し、栄養内容解析ソフトを用いて脂肪酸摂取量を評価する。下肢筋力・MRS による大腿四頭筋・脊柱起立筋の脂肪酸含有率を評価し臨床においても脂肪酸摂取量と筋力・骨格筋の脂肪含有率が関連することを横断的に示す。

(4) 骨格筋脂肪化のある心不全患者における献立の開発

上記により同定された脂肪酸を多く含む食事メニューを当院栄養部と共同開発し、筋力低下を防ぐ献立として入院中に供給もしくは自宅での調理法を教示し摂食していただく。心リハにおいて運動療法と同時に食事指導を行い、脂肪酸摂取の変化・MRS にて骨格筋の脂肪・脂肪酸含有率の変化と下肢筋力改善効果を縦断的に評価する。

4．研究成果

我々は、非侵襲的なMR スペクトロスコピーを用いて骨格筋における脂肪酸含有率測定方法を確立し、心不全患者におけるサルコペニアを防ぐ栄養療法を確立しようとした。骨格筋の脂肪化はMRI によるT1, T2 強調画像にて高信号として検出できるが、我々は、まずMR スペクトロスコピーで脂質のピーク値により定量化することで、骨格筋の断面積よりも感度よくサルコペニアを同定できる方法を確立した。次に我々は、 ω 3系不飽和脂肪酸が、細胞膜を構成する脂質ラフトの流動性を改善し、血管炎症抑制を介して、骨格筋に作用し運動耐容能改善につながることを動物実験にて明らかにした。また栄養調査にて行った解析では、不飽和脂肪酸摂取不足とサルコペニア罹患率とは正の相関があることがわかり、サルコペニアの治療標的として不飽和脂肪酸が治療標的の一つであることが明らかとなった。このようにMR スペクトロスコピーを用いた解析により、不飽和脂肪酸がサルコペニアの治療標的であることが明らかとなった。これらの成果は、今後サルコペニア特に骨格筋の異化が増強している心不全患者における新たな栄養療法に寄与すると思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------