

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K11118

研究課題名（和文）血漿蛋白とミネラルネットワークの栄養調査にもとづく解析と真の欠乏症の判定

研究課題名（英文）Analysis based on nutritional surveys of plasma protein and mineral networks and identification of true deficiencies

研究代表者

森山 耕成（Moriyama, Kosei）

九州大学・生体防御医学研究所・共同研究員

研究者番号：10265275

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,600,000円

研究成果の概要（和文）：亜鉛や銅は生命維持に必須の微量ミネラルである。申請者らが実施してきた傷病者の栄養調査では、低アルブミン血症者では「低亜鉛血症」を「真の亜鉛欠乏症」と判定し難い場合があることや、亜鉛濃度がアルブミン、血清脂質、銅、カルシウムの濃度に影響されることが示唆された。一方、他施設でのin vitro実験により、これらはアルブミン内の結合部位において相互に拮抗することなどが明らかにされつつある。本研究では、傷病者の血液検査情報を網羅的に解析することにより、血漿中の微量ミネラルのネットワーク、およびミネラルと脂質のクロストークの解明を試みた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血漿中の微量ミネラルの複雑な相互関係を数式化して理解することにより、栄養障害の早期診断と適切治療につながる。得られた知見を公表することにより、食品やいわゆる健康食品が、誤用を避けながら健康維持に活用されることに寄与する。本研究でのアプローチはAI深層学習による栄養診断支援に活用できる。

研究成果の概要（英文）：Trace minerals including zinc and copper are essential for life support. Nutritional surveys of sick patients conducted by the applicants have suggested that in patients with hypoalbuminemia, it may be difficult to judge "hypo-zincemia" as "true zinc deficiency", and that serum zinc concentration is closely related with those of albumin, lipids, copper and calcium. Meanwhile, in vitro studies at other institutions are revealing that these elements may compete for albumin binding sites. In this study, we attempted to elucidate the network of trace elements in plasma and the crosstalk between minerals and lipids by analyzing blood test information from hospitalized patients.

研究分野：臨床栄養学

キーワード：亜鉛 アルブミン 脂質 ミネラル

## 1. 研究開始当初の背景

鉄、亜鉛、銅などの微量ミネラルは血中濃度をもとに諸臓器での欠乏や過剰が推定されてきた。血漿中の亜鉛(血漿中濃度約 15 $\mu$ M)の 6 割とカルシウム(約 2,500 $\mu$ M)の 4 割、および、脂肪酸の一部は、アルブミン(約 600 $\mu$ M)と結合して循環している。申請者のこれまでの長期療養者の調査では、低アルブミン血症者で低亜鉛血症のみをもって亜鉛欠乏症とは判定し難いことや、アルブミン濃度が亜鉛、銅、カルシウム、脂質の濃度に関連する可能性が示唆された。一方、他施設での *in vitro* 実験により、これらの物質はアルブミン内の結合部位において相互に拮抗し得ることが明らかにされつつある。

## 2. 研究の目的

本研究は、療養者の血液検査情報を網羅的に集積することにより、真の亜鉛欠乏の判定方法を明らかにすること、および、血漿中の微量ミネラルとその輸送蛋白や脂質とのクロストークに関する知見を得ることを目的とした。付随して、開発中の「日常的に行う一般検査の値をもとに血清亜鉛値を推定する方法」[特開 2017-083340]の信頼性向上、および、特定のミネラルのみを制限した治療食の設計を推進した。

## 3. 研究の方法

ふたつの医療施設において、入院患者の診療情報を取得し、さらに血液、尿の微量ミネラルを測定した。これらの値を数理解析し相互の関連性を求めた。また、血漿蛋白、遊離脂肪酸、亜鉛、カルシウムの分子相互作用を解析するための無血清細胞培養系の条件設定を行った。治療食の設計には、銅や鉄など特定のミネラルを多く含む食品とそれに含まれる他のミネラルの濃度について日本食品標準成分表をもとに集計した。

## 4. 研究成果

(1) 療養病棟に 1 年以上入院している高齢者 61 名の診療情報、亜鉛 (Zn)、銅、セレン、クロム、マグネシウムの血清中濃度を全独立変数とした stepwise 法 (forward と backward) では、血清 Zn 濃度の決定変数として性別、ヘマトクリット (Ht)、総蛋白、アルブミン (Alb)、AST、LDH、カリウムが選択された。

(2) 療養病棟に 1 年以上入院している 43 名 (平均年齢 73.7 $\pm$ 9.2) において、血清アルブミン濃度 [Alb] と血清亜鉛濃度 [Zn] との直線回帰は  $[Alb] (g/dL) = 0.0219[Zn] (\mu g/dL) + 2.218$  であった。この式では Alb 4.4g/dL (663 $\mu$ M) のとき Zn 100  $\mu$ g/dL (33.3 $\mu$ M) となり血清中 Alb:Zn 分子数比が 20:1、Alb 3.3g/dL (498 $\mu$ M) では Zn 50  $\mu$ g/dL (16.7 $\mu$ M) となり Alb:Zn 分子数比 30:1 となる。同病院の異なる 46 名 (平均年齢 46  $\pm$  14.4) では、 $[Alb] (g/dL) = 0.0444[Zn] (\mu g/dL) + 0.508$  であった。この式では、Alb 5.0 g/dL のとき Alb:Zn 分子数比 22:1、Alb 2.7 g/dL のとき 25:1 となる。すなわち、両集団では Alb 濃度が低いほど Alb に対する Zn の分子数比が低くなる傾向があった。

「ルーチン検査の結果をもとに低亜鉛血症を推定する方法」[特開 2017-083340]において、「検査項目ごとに ROC の AUC 6.0 以上」の基準を設け、上記対象者の情報をロジスティック回帰 (stepwise) した。その結果、この基準により 11 項目が選択され、独立変数は Alb のみの単項目となった。追加条件  $p=0.1$  とした場合、Alb とヘマトクリット (Ht) が選択された。Alb および Ht の変化による低亜鉛血症の確率の相対比は各々 36.9、1.27 (単位オッズ比) であった。この 2 項目に基づく亜鉛低値の ROC の AUC は 0.86 であった。

同病院に入院中の 64 名の診療情報を取得した。うち 60 名の血液ルーチン検査項目と亜鉛等を測定し、ディスク法により 47 名の味覚検査を行った。その結果、体格指数 BMI が低い、すなわち低栄養であるほど 4 味とも鈍感になる傾向があった。血清亜鉛濃度との相関はなかった。

(3) 一般病棟 297 名の血液ルーチン検査結果と血清亜鉛濃度を解析した。CRP が基準範囲にある対象者に限定すると、加齢とともに血清亜鉛は低下する傾向にあり、血清亜鉛濃度は血清アルブミン、血清カルシウム、総コレステロール、中性脂肪、ヘモグロビンと正相関していた。この知見を *in vitro* で解析するために、オレイン酸などの遊離脂肪を添加した無血清細胞培養系を設計した。

(4) ウィルソン病患者を対象とした銅制限食の食事設計を目的として、日本食品標準成分表収載食品について、銅の含有量と他のミネラルの含有量の割合を網羅的にプロットした。また、日本人の食事摂取基準と国民健康・栄養調査の結果をもとに使用量を推定した。その結果、銅の摂取量のうち 30-60%は、主食の米飯やパン、麺類から摂取していること、および、銅含有量の多い食品は、亜鉛や鉄などを多く含んでおり、これらの排除により亜鉛や鉄が不足する可能性が示唆された。牛肝などのレバーは鉄を極端に多く含むが、他のミネラルは桁違いに少ないため献立から排除できることが判明した。

同様の方法により、慢性肝炎や血鉄症などの治療に有用な鉄制限食の食事設計に寄与するツールとして日本食品標準成分表 2020 をもとにした図表を作成した。食事摂取基準を満たしながら多彩にアレンジされた治療食 2 週分の設計において、穀類と魚肉は鉄とともにその他の多量および微量ミネラルを多く含むため献立からの排除は困難であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 安達 友莉香、荻本 逸郎、森山 耕成	4. 巻 52
2. 論文標題 ウイルソン病の銅制限食のための食品のミネラル含有比の検討：日本食品標準成分表をもとにした散布図による解析	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 中村学園大学・中村学園大学短期大学部研究紀要	6. 最初と最後の頁 125-138
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Morikawa Takuya, Takahashi Masatomo, Izumi Yoshihiro, Bamba Takeshi, Moriyama Kosei, Hattori Gohsuke, Fujioka Ryuta, Miura Shiroh, Shibata Hiroki	4. 巻 11
2. 論文標題 Oleic Acid-Containing Phosphatidylinositol Is a Blood Biomarker Candidate for SPG28	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 1092-1092
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/biomedicines11041092	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 原武恵里、梶原雅史、小林敬一、相良雄三、齋城喜久恵、中村裕幸、井上正樹、戸田耕一、永松由希、浜村聡志、明石徹、井上雅之、藤川英昭、南里幸一郎、藤永拓朗、永松優一、東和也、今村徹、荻本逸郎、森山耕成
2. 発表標題 低栄養の中高齢者は味覚が鈍感な傾向がある
3. 学会等名 第66回日本栄養改善学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森山耕成、荻本逸郎、高柴哲次郎、浜村聡志、井上雅之、藤川英昭、大田正恵、南里幸一郎、松原慎、藤永拓朗、永松優一、藤吉利信、今村徹、中野修治、東和也。
2. 発表標題 ルーチン検査の結果にもとづく血清亜鉛濃度低値の有無の推定
3. 学会等名 第22回日本病態栄養学会年次学術集会
4. 発表年 2019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
研究 分担 者	荻本 逸郎  (Ogimoto Itsuro)  (30177159)	中村学園大学・栄養科学部・特任教員(教授)   (37109)	

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			