

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K11741

研究課題名（和文）腸内細菌叢由来代謝物測定系の確立と臨床応用

研究課題名（英文）Development of measuring system for gut microbiota-derived metabolites and the clinical application

研究代表者

矢野 彰三（Yano, Shozo）

島根大学・学術研究院医学・看護学系・准教授

研究者番号：80403450

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：私どもは、Trimethylamine-N-oxide（TMAO）を含むコリン代謝物のLC/MS/MSシステムによる同時測定系を確立した。健診検体の解析の結果、血中TMAO濃度は、魚介類の摂取量に比例すると考えられた。頸動脈内膜中膜複合はtrimethyllysineと負相関を示し、TMAOとの相関を認めなかった。サブ解析で性差を認め、コリン代謝物は日本人男性の動脈硬化指標とはならないこと、日本人女性では、L-Carnitineの高値が動脈硬化指標になりうることを示された。以上から、魚介類摂取の多い日本人では欧米と異なり、TMAOレベル増加が心血管病に寄与しないことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、コリン代謝物を中心とした腸内細菌由来代謝物について、動脈硬化に対するリスク因子として、どの分子がどの程度日本人で有用かを評価した。人種差または食物の違いがこれら候補分子の血中濃度や動脈硬化リスクに影響する可能性を指摘したことは学術的意義が高い。魚介類摂取の多いノルウェーの研究でも、私共の結果と同様に、コリン代謝物が心血管病リスクにならないことを示している。魚介類はEPA、DHAなどの-3系多価不飽和脂肪酸を豊富に含み、心血管疾患や認知症の予防に有効とされる。低下傾向にあるわが国の魚介類摂取を推進する上で、社会的意義を見出すことができよう。

研究成果の概要（英文）：We developed the LC/MS/MS system to measure choline metabolites including Trimethylamine-N-oxide（TMAO）at one time. In the analysis of blood samples from the health check in Shimane prefecture, plasma TMAO levels are associated with fish consumption. Carotid intima-media thickness showed an inverted association with trimethyllysine and no association with TMAO. The sex difference was found in further analysis. Choline metabolites are not indices for atherosclerosis in Japanese men, while high levels of L-Carnitine can be an indicator of atherosclerosis in Japanese women. Taken together, Japanese people, who consume lots of fish, showed a different result from the Western people, and plasma TMAO levels are not associated with cardiovascular disorders.

研究分野：臨床検査

キーワード：コリン代謝物 動脈硬化 バイオマーカー コホート研究

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

腸内細菌由来代謝物は多くの病態と関連し、世界的な注目を集めている。なかでも、trimethylamine (TMA)や trimethylamine-N-oxide (TMAO) などコリン代謝産物の関連分子について、心血管イベントや動脈硬化の発症、生命予後との関連が欧米から報告され、バイオマーカーとしての期待が高い。最近の網羅的解析により、trimethyllysine (TML)、 Butylbetain (BB)、Carnitine なども TMAO と独立して心血管リスクとなることが示されているため、これらを同時測定し、組み合わせて使用することにより、バイオマーカーとしての信頼度や利用価値がさらに高まることが期待される。一方、日本人において TMAO を豊富に含む魚の摂取を介した TMAO レベル増加が心血管病に寄与するかは未解明である。

2. 研究の目的

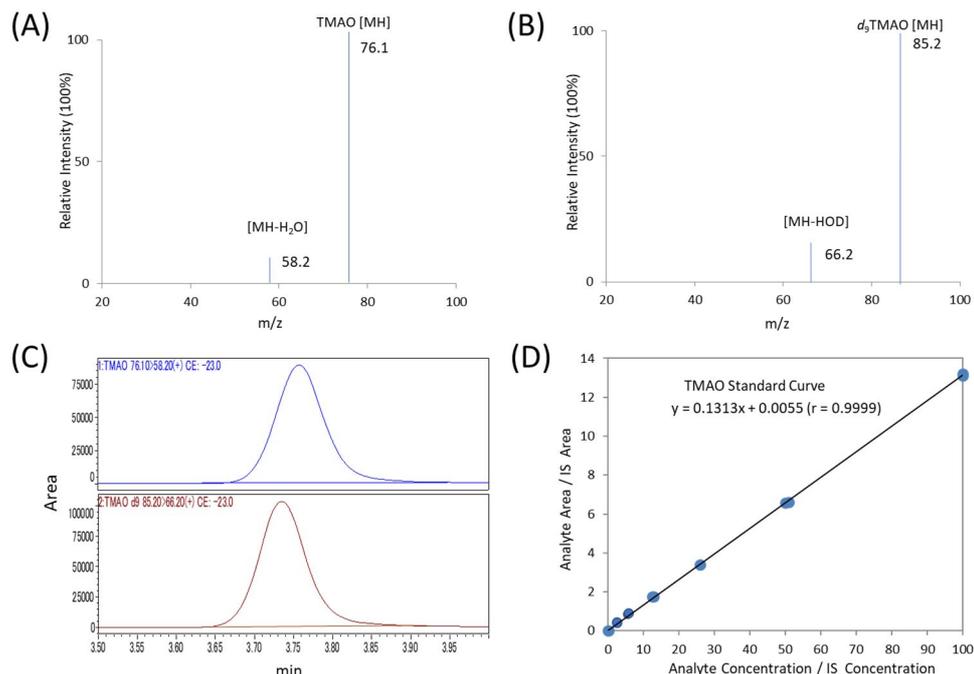
多くのコリン代謝物の中で、日本人で重要な物質は何か、それがバイオマーカーたりえるか、どのように病態形成に関与するのか、など不明な点が多い。これを明らかにするため、本研究では、(1) 複数の腸内細菌由来代謝物の血中濃度を同時に測定する測定系の確立、(2) 島根県の一般住民を対象にしたコホート検体の測定、(3) 測定値と心血管疾患・動脈硬化指標との関連性の検討を行う

3. 研究の方法

島根大学地域包括ケア教育研究センター (Center for Community-based Healthcare Research and Education, Shimane University: CoHRE) では 10 年以上にわたり地域住民健診を利用したコホート調査を行っている。今回、隠岐の島町と中山間地域である掛合町の健診において、同意の得られた男性 142 人・女性 222 人から採取された空腹時採血検体を用いて、LC/MS/MS システムにて、TMAO, TML, BB, Carnitine の各物質の血漿中の濃度測定を行った。動脈硬化指標としては両側頸動脈内膜中膜複合厚 (internal-media thickness, IMT) とプラークスコア (PS) 測定し、各物質との関連について解析した。

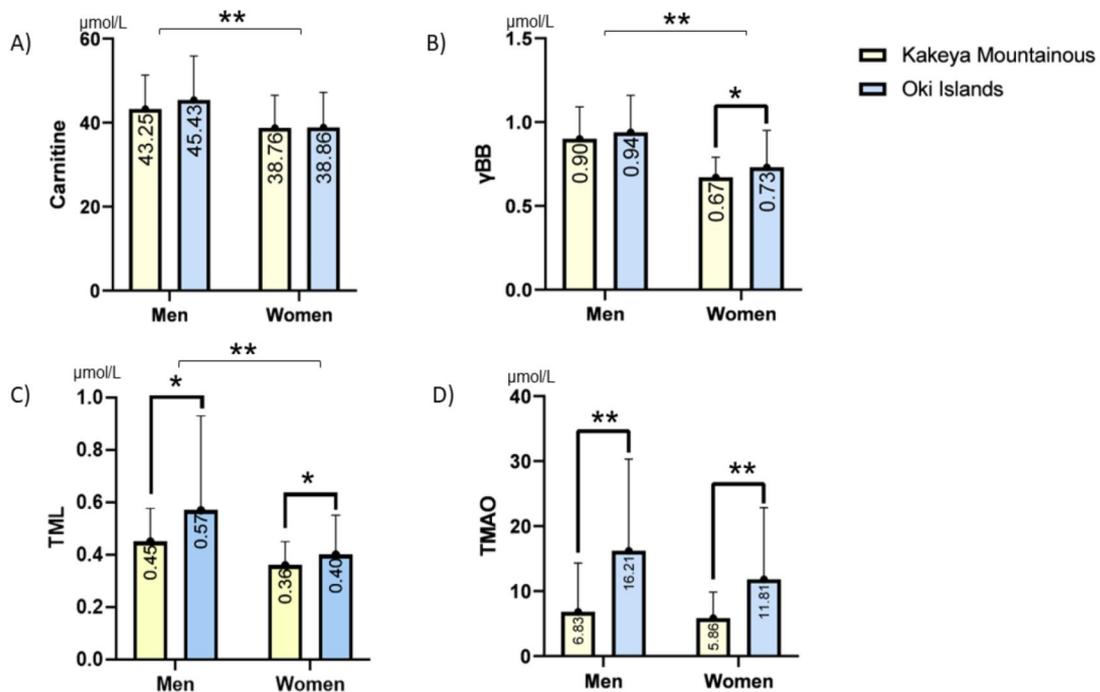
4. 研究成果

(1) 私どもは LC/MS/MS システムによる上記物質の同時測定系を確立し、標品により得られた標準曲線から高い測定精度を確認した (図 1)。



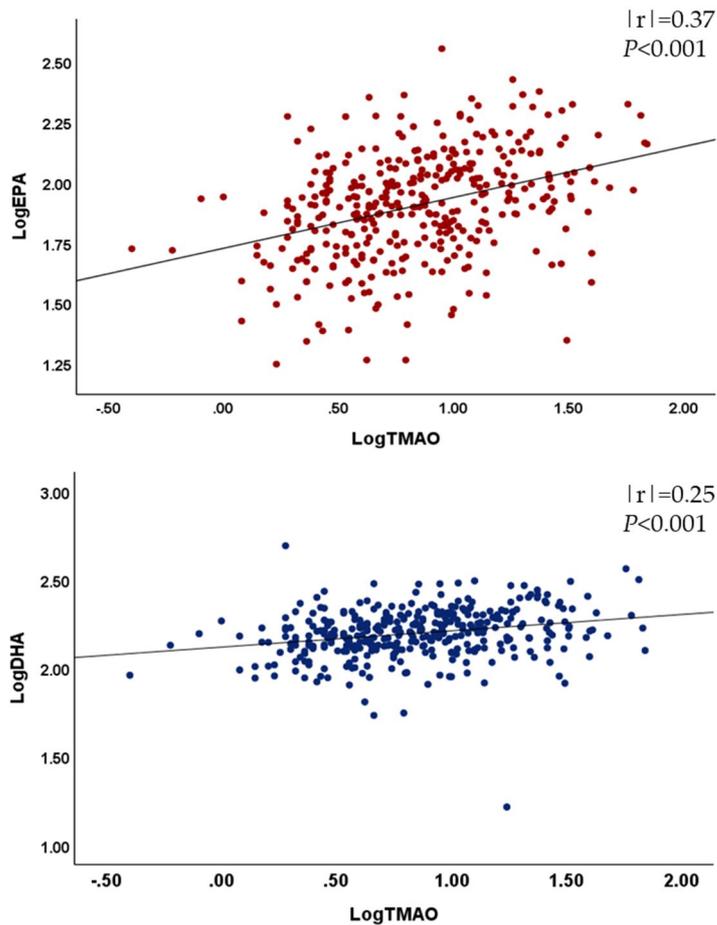
(図 1) LC-MS/MS を用いた TMAO 濃度の測定

(2) 多くの分子は女性に比し男性で高値を示した (図 2)。



(図2) 一般住民における血漿中のコリン代謝物濃度

また興味深いことに、隠岐の島町と掛合町と比較したところ、TMAO と TML は男女とも、隠岐の島町で有意な高値を示した。血中 TMAO 濃度は、エイコサペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) と有意な正相関を示したことから、魚介類の摂取量に比例する可能性が考えられた (図3)。これは、血中 TMAO 濃度が肉類より魚介類摂取の影響を2倍以上強く受けるとする既報に合致した所見であった。



(図3) 血漿中 TMAO 濃度と EPA, DHA 濃度との相関

(3) 測定値と動脈硬化指標との関連について、全体では、IMT と PS は TML と負相関を示し、TMAO との相関を認めなかった。女性では、IMT・PS は、L-Carnitine と正相関を認め、一方、男性ではいずれの代謝物も有意な相関を認めなかった。すなわち、コリン代謝物は日本人男性の動脈硬化指標とはならないこと、日本人女性では年齢、高血圧とともに L-Carnitine の高値が動脈硬化指標になりうることを示された。

上述のように、わが国では、海外に比し魚介類摂取が多いため、血中コリン代謝物濃度は心血管指標となりにくいことが示されたが、生命予後や心血管イベントとの関連についての検討は今後の課題である。

(引用文献)

Bhuiya J, Notsu Y, Kobayashi H, Shibly AZ, Sheikh AM, Okazaki R, Yamaguchi K, Nagai A, Nabika T, Abe T, Yamasaki M, Isomura M, Yano S: Neither trimethylamine-N-oxide nor trimethyllysine is associated with atherosclerosis: a cross-sectional study in older Japanese adults. *Nutrients* 15: 759, 2023.

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 Bhuiya J, Notsu Y, Kobayashi H, Shibly AZ, Sheikh AM, Okazaki R, Yamaguchi K, Nagai A, Nabika T, Abe T, Yamasaki M, Isomura M, Yano S	4. 巻 15
2. 論文標題 Neither trimethylamine-N-oxide nor trimethyllysine is associated with atherosclerosis: a cross-sectional study in older Japanese adults.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 759
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu15030759	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6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 矢野彰三、野津吉友、並河 徹
2. 発表標題 一般住民におけるCarnitineとその関連代謝物の血中濃度：島根CoHRE研究
3. 学会等名 日本臨床化学会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 矢野彰三、岡崎亮太、荒木 剛、長井 篤
2. 発表標題 動脈硬化とCarnitine代謝物質との関連：島根CoHRE研究
3. 学会等名 日本臨床検査医学会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 野津吉友、矢野彰三、並河 徹、長井 篤
2. 発表標題 腎・心血管障害進展指標とTrimethyllysineの関連性：Shimane CoHRE Study
3. 学会等名 日本臨床化学会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 YOSHITOMO NOTSU, SHOZO YANO, ATSUSHI NAGAI, TAKAFUMI ABE, and TORU NABIKA
2. 発表標題 Comparison of trimethyllysine and trimethylamine-N-oxide plasma levels in healthy subjects and chronic kidney disease patients: Shimane CoHRE Study
3. 学会等名 87th EAS congress (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 矢野彰三、野津吉友、安部孝文、山崎雅之、磯村 実、並河 徹
2. 発表標題 一般住民におけるCarnitineとその関連代謝物の血中濃度：島根CoHRE研究
3. 学会等名 日本臨床化学会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 SHOZO YANO, YOSHITOMO NOTSU and TORU NABIKA
2. 発表標題 Relationship between plasma Trimethyllysine level and indices for vascular injury in Japanese; Shimane CoHRE Study
3. 学会等名 88th EAS congress (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021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	磯村 実 (Isomura Minoru) (40272497)	島根大学・学術研究院人間科学系・教授 (15201)	

6. 研究組織（つづき）

	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	長井 篤 (Ngai Atsushi) (40273940)	島根大学・学術研究院医学・看護学系・教授 (15201)	
研究分担者	山崎 雅之 (Yamasaki Masayuki) (60379683)	島根大学・学術研究院人間科学系・准教授 (15201)	

	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
研究協力者	安部 孝文 (Abe Takafumi)	島根大学・地域包括ケア教育研究センター・助教	
研究協力者	並河 徹 (Nabika Toru)	島根大学・医学部・名誉教授	

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