

令和 5 年 5 月 7 日現在

機関番号：34311

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K11742

研究課題名(和文)メタボローム解析による肝硬変患者の栄養検査の開発

研究課題名(英文)Development of a Nutritional Test for Patients with Liver Cirrhosis Using Metabolome Analysis

研究代表者

奥村 仙示 (Okumura, Hisami)

同志社女子大学・生活科学部・准教授

研究者番号：30322259

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)：肝硬変患者の栄養療法の開発に長年取り組んできた。分岐鎖アミノ酸(BCAA)は肝硬変患者の栄養治療で有効な栄養素である。しかし、その投与のタイミングや量についての報告は極めて少ない。近年メタボローム解析によって、これまで評価できなかった代謝物を測定できるようになってきた。BCAAが生体の中で本当に上手く活用されたかは、筋肉の増加が最終的なアウトカムになるが、長期間の観察が必要であるうえ多くの要因が想定される。そのため、短期間で栄養状態を評価し食事内容を早期に修正できれば精度の高い栄養療法となる。そこで、BCAAの中間異化代謝物を評価することで、BCAAが上手く利用されたか短期的に評価した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

メタボロミクスは、代謝物を測定することで、詳細な代謝の変化を可視化できる技術であり、生体試料中の代謝物から、表現型の変化を明らかにすることができる。このように、血清を組織の代謝物を測定し、腫瘍組織と非腫瘍組織の代謝物を抽出することで、腫瘍に特徴的な代謝物が抽出することは、今後、栄養療法や治療のためにより詳細な解析を行うための基礎的な研究となること期待できる。

研究成果の概要(英文)：I have been working for many years on the development of nutritional therapy for patients with cirrhosis. Branched-chain amino acids (BCAAs) are effective nutrients in the nutritional management of patients with cirrhosis. However, there are very few reports on the timing and amount of their administration. Recently, metabolomics has made it possible to measure metabolites that previously could not be assessed; the ultimate outcome of successful utilization of BCAAs in the body is muscle gain, but many factors can be assumed, including the need for long-term observation. Therefore, it would be a highly accurate nutritional therapy if the nutritional status could be assessed in a short period of time and the diet could be modified as soon as possible. Therefore, we evaluated whether BCAAs were successfully utilized in the short term by assessing intermediate catabolic metabolites of BCAAs.

研究分野：臨床栄養

キーワード：臨床栄養 メタボロミクス 栄養検査 肝疾患

1. 研究開始当初の背景

肝硬変患者の栄養療法の開発に長年取り組んできた。分岐鎖アミノ酸 (BCAA) は肝硬変患者の栄養治療で有効な栄養素である。しかし、その投与のタイミングや量についての報告は極めて少ない。近年メタボローム解析によって、これまで評価できなかった代謝物を測定できるようになってきた。BCAA が生体の中で本当に上手く活用されたかは、筋肉の増加が最終的なアウトカムになるが、長期間の観察が必要であるうえ多くの要因が想定される。そのため、短期間で栄養状態を評価し食事内容を早期に修正できれば精度の高い栄養療法となる。そこで、BCAA の中間異化代謝物を評価することで、BCAA が上手く利用されたか短期的に評価できると考えた。BCAA 中間異化代謝物である C3 アシルカルニチンや C5 アシルカルニチンなどの測定を行い、生体で異化されているか否かの評価指標や方法を検討し、臨床に活用できる新規の栄養検査の開発を目指す。

2. 研究の目的

従来の食事調査は、24 時間思い出し法や食事摂取頻度調査など患者の回答が基本となる。しかし、食事内容を正確に聞き取り評価することは非常に労力がかかり臨床的には大変であることが多い。肝硬変患者にとって BCAA は治療に有効なアミノ酸であることは疑う余地はないが、投与のタイミングや適正量に関する栄養学的な研究はあまり行われていない。さらに、適正に投与ができていないかのアウトカムとして、筋肉量の変化は長期的観察が必要であり、今日の食事が良かったのか悪かったのか答えをすぐに出せない。血液検査で今日の食事の是非を客観的に評価できれば、栄養指導の精度をより高めることが期待される。

メタボローム解析による栄養検査は、科学根拠を持つ栄養療法の開発をする方法として大きな可能性を持ち、これまで詳細に明らかにされていない食事療法を鵜呑みにせず、独自の新しい視点で取り組むものであり、新規の食事療法を創造できると考えている。

3. 研究の方法

1) 肝硬変患者 10 名 コントロール BCAA (0g/d)、LES 有 BCAA (6.1g/d)、LES 無 BCAA (14.1g/d)、LES 有 BCAA (14.1g/d) 各 1 ヶ月継続後の血清

2) 肝がん切除患者 13 名、大腸がん切除患者 14 名、胃がん切除患者 10 名の術前 (0) および術後 3、7 日後の血清

上記 1)、2) について、血清代謝物濃度を測定した。

4. 研究成果

1) 肝硬変患者に対する BCAA 顆粒製剤 1 ヶ月の効果の検討

肝硬変の改善には、早期の飢餓状態において、夜遅くの間食 (LES) が推奨されている。肝硬変患者では、筋肉は夜間に合成されるため、夜間に分岐鎖アミノ酸 (BCAA) を維持することが重要である。そこで、肝硬変患者の Fischer 比に対する BCAA を含む LES の効果を検討した。

本研究では、10 名の肝硬変患者を対象とした。彼らは LES を使用していない外来患者であった。患者は、年齢 73.1 ± 8.9 歳、男性/女性 5/5 名、BMI $23.3 \pm 2.4 \text{ kg/m}^2$ 、病因は HCV 8 名、アルコール性 2 名であった。4 つの経過について、アミノ酸濃度を測定した。1) LES 前 (Control) と 1 ヶ月後に、BCAA を投与した各レベルについて測定した。2) アミノレバン EN® を 6.1g の BCAA を含む LES として (LES)。3) リバクト® を 1 日 2 パック、アミノレバン EN® を 14.1g BCAA で夕食まで摂取 (BCAA-LES なし)。4) リバクト® 1 日 2 パックとアミノレバン EN® を 14.1g BCAA で LES として摂取する (BCAA-LES)。統計解析には、Friedman non-parametric test with post-hoc Dunn 多重比較を使用した。

体重および血清アルブミンに有意な変化は見られなかった。LES および BCAA-LES では、コントロールと比較して、バリンが有意に増加した。イソロイシンは、BCAA-LES でコントロールと比較して有意に増加した。ロイシンおよびフェニルアラニンは、各群で有意な差は認められなかった。チロシンは、LES および BCAA-LES において、Control と比較して有意に減少した。LES および BCAA-LES の Fischer 比は Control と比較して有意に高かったが、BCAA-no LES との間に有意差はなかった。さらに、BCAA-LES では、BCAA-no LES に比べ、Fischer 比が有意に高かった。

Fisher 比は、Control : 1.8 ± 0.6 、LES : 2.2 ± 0.8 、BCAA-no LES : 1.8 ± 0.7 および BCAA-LES : 2.3 ± 0.8 であることが示された。(図 1)

これらの結果から、空腹時の Fischer 比を改善するために必要なのは、BCAA 含有量ではなく、LES であることが示唆された。

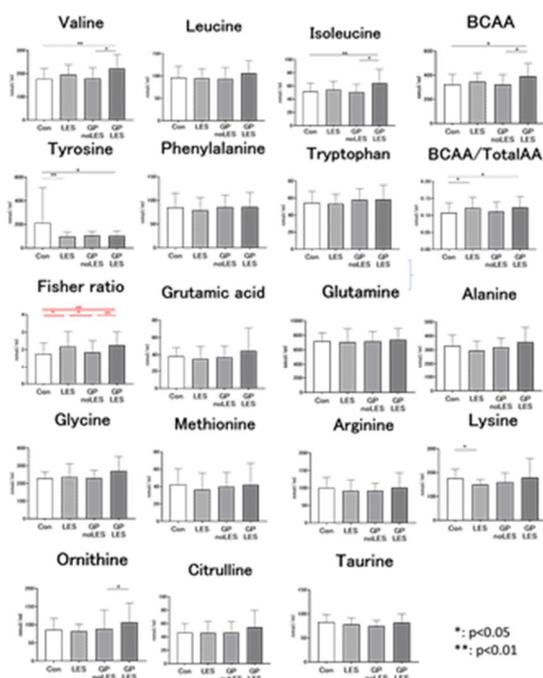


図 1 血漿アミノ酸の経過

2) 肝、胃、大腸切除前後の代謝物の変化

肝臓は生体内で栄養素代謝の中心的役割を担っていることから、肝切除後のリスクを低減するためには患者の病態把握と周術期の栄養管理が必要である。当研究室では、肝切除後は術前に比し、さらに飢餓に陥ることを報告してきたが、肝切除周術期の生体内のアミノ酸代謝変動についての報告は少ない。本研究では、肝切除後のアミノ酸代謝変動が肝切除特異的な反応であることを明らかにするため、肝・胃・大腸がん切除周術期の血中アミノ酸濃度変動を比較した。

対象は、肝切除群 13 例、胃切除群 14 例、大腸切除群 10 例の計 37 例とした。手術当日 (pre)、術後 3 日目 (POD3)、7 日目 (POD7) の早朝空腹時に採血を行い、血液生化学検査を行った。また、血漿を用いてアミノ酸濃度を、血清を用いてインスリン (IRI)、アシルカルニチン、3-ヒドロキシ酪酸 (3-HB)、3-ヒドロキシイソ酪酸 (3-HIB) 濃度を測定した。(図 2, 3)

分岐鎖アミノ酸 (BCAA) である Isoleucine (Ile) と Leucine (Leu) は、POD3 において大腸切除群に比し肝切除群で有意に低値を示した。また、芳香族アミノ酸 (AAA) である Phenylalanine (Phe) は、肝切除群において pre に比し POD3 及び POD7 で有意に上昇し、Tyrosine (Tyr) は、POD3 において胃及び大腸切除群に比し肝切除群で有意に高値を示した。フィッシャー比 (BCAA/AAA) は、肝切除群において pre に比し POD3 及び POD7 で有意に低下し、POD3 及び POD7 において胃及び大腸切除群に比し有意に低値を示した。

Valine (Val) 及び Ile の異化中間産物である Propionyl carnitine (C3) は、経過及び群間で差はみられなかった。Ile 及び Leu の異化中間産物である Isovaleryl carnitine (C5) は、肝及び大腸切除群において POD3 に比し POD7 で有意に低下し、胃切除群において pre に比し POD3 で有意に上昇した。Val の異化中間産物である 3-HIB は、肝及び胃切除群において pre に比し POD3 で有意に上昇した。また、POD3 において胃及び大腸切除群に比し肝切除群で有意に高値を示した。

肝切除群において術後 Val の異化が亢進し、BCAA の必要量が増加した可能性が示唆された。よって、肝切除患者に対し術後早期から夜食療法 (late evening snack ; LES) としての BCAA 投与が望ましいと考えられた。

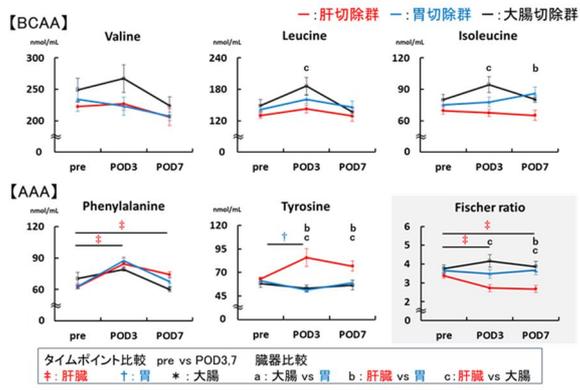


図2 肝臓、胃、大腸切除後の血清BCAAの経過

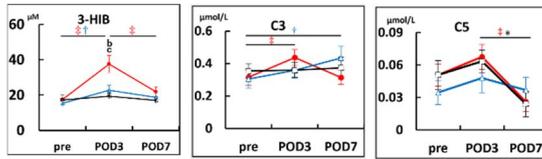


図3 肝臓、胃、大腸切除後の血清3-HIB, C3, C5の経過

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 AT Limon-Miro, CD Jackson, T Eslamparast, H Yamanaka-Okumura, LD Plank, CJHenry, AM Madden, LG Ferreira, E Kalaitzakis, CP de Frias, AW Knudsen, L Gramlich, M Raman, C Alberda, D Belland, V Den Heyer, P Tandon, MY Morgan	4. 巻 -
2. 論文標題 Predicted estimates of resting energy expenditure have limited clinical utility in patients with cirrhosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Hepatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jhep.2022.01.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Ozawa Hitoshi, Hirayama Akiyoshi, Shoji Futaba, Maruyama Midori, Suzuki Kumi, Yamanaka-Okumura Hisami, Tatano Hiroshi, Morine Yuji, Soga Tomoyoshi, Shimada Mitsuo, Tomita Masaru	4. 巻 10
2. 論文標題 Comprehensive Dipeptide Analysis Revealed Cancer-Specific Profile in the Liver of Patients with Hepatocellular Carcinoma and Hepatitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Metabolites	6. 最初と最後の頁 442 ~ 442
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/metabo10110442	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Maki Hiroki, Yamanaka-Okumura Hisami, Katayama Takafumi, Ozawa Yuka, Hosoda Akihito, Kurata Naomi, Amemiya Fumitake	4. 巻 30
2. 論文標題 Late evening snacks with branched-chain amino acids improve the Fischer ratio with patients liver cirrhosis at fasting in the next morning	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Nutrition ESPEN	6. 最初と最後の頁 138 ~ 144
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.clnesp.2019.01.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kajiura Daisuke, Yamanaka-Okumura Hisami, Hirayama Akiyoshi, Tatano Hiroshi, Endo Keiko, Honma Mayu, Igarashi Kaori, Shoji Futaba, Ikeda Satsuki, Yamaguchi Nozomi, Katayama Takafumi, Morine Yuji, Imura Satoru, Utsunomiya Tohru, Soga Tomoyoshi, Tomita Masaru, Shimada Mitsuo	4. 巻 58
2. 論文標題 Perioperative serum and urine metabolome analyses in patients with hepatocellular carcinoma undergoing partial hepatectomy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutrition	6. 最初と最後の頁 110 ~ 119
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.nut.2018.06.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 大浦まゆ、奥村仙示、平山明由、川上葉奈、多々納浩、森根裕二、大南博和、増田真志、島田光生、曾我朋義、富田勝、竹谷豊
2. 発表標題 メタボローム解析を用いた肝切除術による肝臓のアミノ酸代謝物の変化
3. 学会等名 第13回日本臨床代謝栄養学会中四国支部学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大浦まゆ、奥村仙示、平山明由、川上葉奈、多々納浩、森根裕二、大南博和、増田真志、島田光生、曾我朋義、富田勝、竹谷豊
2. 発表標題 メタボローム解析を用いた肝切除術による肝臓の代謝物変化の検討
3. 学会等名 第75回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上田咲季、奥村仙示、宮崎照雄、今井愛菜、大西康太、大南博和、増田真志、竹谷豊、本多彰、島田光生
2. 発表標題 肝切除周術期に特異的な血漿アミノ酸濃度変動からみた術後の新規栄養療法の検討
3. 学会等名 第23回日本病態栄養学会年次集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 H Maki, H Yamanaka-Okumura, T Katayama, E Nakagawa, E Nakashima, Y Ozawa, A Hosoda, N Kurata, F Amemiya
2. 発表標題 Evaluation of carnitine fraction during long-term late evening snack administration in cirrhotic patients
3. 学会等名 41th European Congress for Nutrition and Metabolism, Krakow, Poland, 2019, August31-September3 ICE (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H Yamanaka-Okumura, S Ueta, M Ishihara, T Katayama, Y Morine, S Imura, M Shimada
2. 発表標題 Changes in Blood Amino Acid Concentrations Specific to the Perioperative Period of Hepatic Resection
3. 学会等名 41th European Congress for Nutrition and Metabolism, Krakow, Poland, 2019, August31-September3 ICE (国際学会)
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

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