

令和 6 年 9 月 30 日現在

機関番号：94313

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K11619

研究課題名（和文）加齢に伴う栄養素吸収率の変化の検討

研究課題名（英文）Changing nutrient absorption with aging

研究代表者

桑田 仁司（Kuwata, Hitoshi）

株式会社関西メディカルネット（関西電力医学研究所）・糖尿病研究センター先端糖尿病研究部・部長

研究者番号：80771469

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）：本研究はマーカーを含むたんぱく質を経口投与し、高齢者のたんぱく質の消化吸収率を計算し、低下が懸念される高齢者の筋肉を保持するために必要なたんぱく質量を見積もることが最終目標である。小目標 マーカーを含む食物の作成として、窒素安定同位体¹⁵Nをランダムに含むダイズ種子を育成した。同位体質量分析で計測したところ15%程度を含有しており、利用できると判断した。小目標 実験動物での検討として、マウスに投与した。ダイズを中心とした飼料投与のパイロット実験を行い、実施可能であることを確認した。今後はマウスの便中へのマーカー排出量を見積もり最適化を行う。小目標 人での検討には小目標の完遂後、取り組む。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦は世界に比して、高齢化が驚くべき速度で進行し健康寿命の延伸、ひいては、医療費の削減を目的として活発に研究が進められている。栄養学からのアプローチとしては、良質の栄養を与えることで、筋肉量を維持し、フレイル、ADLの低下を防ぐことが期待されるが、多数の疾患を持つことが多く、すでにADL低下が出現していることも多い高齢者に対して、どの程度栄養を投与すれば筋肉量が維持できるのか、あるいは改善できるのかエビデンスは乏しい。その理由が高齢者、特に何らかの疾患を持つ高齢者においてたんぱく質の消化吸収効率が正確に見積もれていないところにもあると考えその点を明らかとするための研究として着想した。

研究成果の概要（英文）：The ultimate goal of this research is to orally administer proteins containing markers, calculate the digestibility of proteins in elderly people, and estimate the amount of protein required to maintain muscle. First, to achieve sub-goal 1, we cultivated soybean seeds randomly containing the stable nitrogen isotope ¹⁵N to create food containing markers. When measured using isotope mass spectrometry, we found that it contained about 15%, which we determined to be usable. Next, to achieve sub-goal 2, we administered the seeds to mice as part of our study on experimental animals. We conducted a pilot experiment on feeding mainly soybeans, and confirmed that this is possible. In the future, we plan to estimate the amount of markers excreted in mouse feces and optimize it. Sub-goal 3, which will be studied in humans, will be undertaken after completing sub-goal 2.

研究分野：Nutrition

キーワード：Nutrition Sarcopenia Elderly

1. 研究開始当初の背景

本邦は世界に比して、高齢化が驚くべき速度で進行し健康寿命の延伸、ひいては、医療費の削減を目的として活発に研究が進められている。栄養学からのアプローチとしては、良質の栄養を与えることで、フレイル、ADL の低下を防ぐことが期待されるが、多数の疾患を持つことが多く、すでに ADL 低下が出現していることも多い高齢者に対して、どの程度栄養を、たんぱく質を投与すれば筋肉量が維持できるのか、あるいは改善できるのかエビデンスは乏しい。

2. 研究の目的

過去数十年にわたり、本邦では著明な高齢化が進行している。この高齢化によっていかにして健康に生活できる寿命を延ばすか、すなわち、健康寿命を延ばすことが重要な課題の一つとなっている。健康寿命を延ばすためには、ADL の低下を意味するフレイルの予防や、さらにフレイルに直結するサルコペニアをいかにして抑制するかが重要であり、現在集学的なアプローチが行われている(図1)。また、我々が専門とする栄養学的側面からは筋肉の維持のために良質のたんぱく質の摂取が推奨される。しかしながら、高齢者、特に腎疾患など様々な疾患を合併している高齢者に対してどの程度までたんぱく質の摂取を推奨すべきなのか明確な基準は存在しない(厚生労働省：日本人の食事摂取基準)。これまでの報告においても、海外の報告では高齢者では吸収能力が低下しているとされているが(Britton, Edward, and John T. McLaughlin. Proceedings of the Nutrition Society 72.1 (2013): 173-177.)、本邦における報告では、70 歳以上の健康人ではむしろ消化能力は保たれており、吸収能力が低下しているとされるなど(福田安昭, et al. 日本消化器病学会雑誌 78.1 (1981): 71-80.)、その評価は一定ではなく、加えて多くの疾患を抱えていることの多い本邦における後期高齢者での評価は存在しない。申請者は設定しえない理由の一つが、設定する際、基礎データとなる高齢者の消化吸収能力が評価できていない点、すなわち、どの程度のたんぱく質を喫食させればそのうちの何割が有効なたんぱく質として働くのか不明である点にもあると考えた。この点を明らかとすることで、高齢者全体でのたんぱく質の摂取基準量をエビデンスをもって設定することが可能となると考え、これにより高齢者の健康寿命の延長を図り、本邦における医療・医療経済の諸問題の改善に一助となると考え本研究を着想した。本研究は、高齢者に対して侵襲が少なく、保険収載もされている実験系を用いてたんぱく質の消化吸収率を見積もる。これによって、高齢者の消化吸収効率のエビデンスが蓄積され、高齢者に対してのたんぱく質の必要量、指導量の確定、ひいては本邦における高齢者の諸問題の解決に寄与できると考えている。

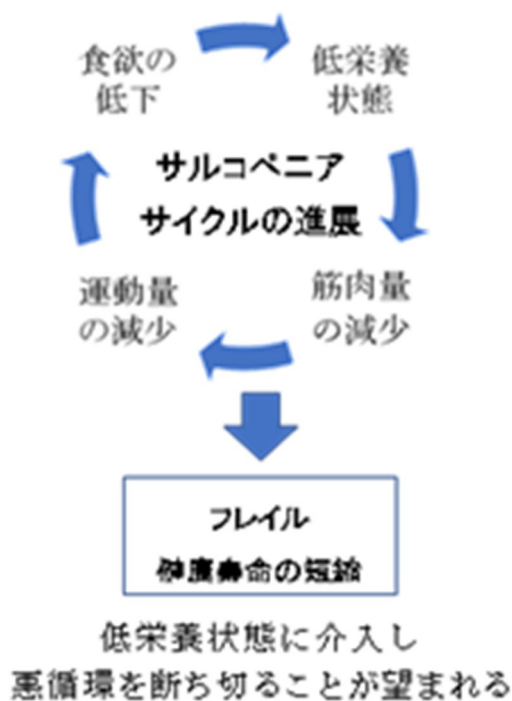


図1 サルコペニアサイクルの進展

3. 研究の方法

高齢者を対象として、①背景因子の収集を行う。収集する情報には、自記式食事記録調査による食事内容、体液量測定による筋肉量、アジア人のサルコペニア診断基準によるサルコペニアの診断、尿中尿素窒素排出量の測定による推定たんぱく質の摂取量などの情報を含む。次に、PFD 試験及び、採便によるたんぱく質利用率の検討方法の確立、およびその評価を行い、精密なたんぱく質の吸収率の検討を行いたんぱく質の摂取量と背景因子との関係性を評価する。

①背景因子の収集

対象患者に対して身長、体重、性別、体組成などの背景因子を収集する。加えて、食事摂取量、尿中尿素窒素排出量を測定し、推定たんぱく質摂取量の推定を行う。

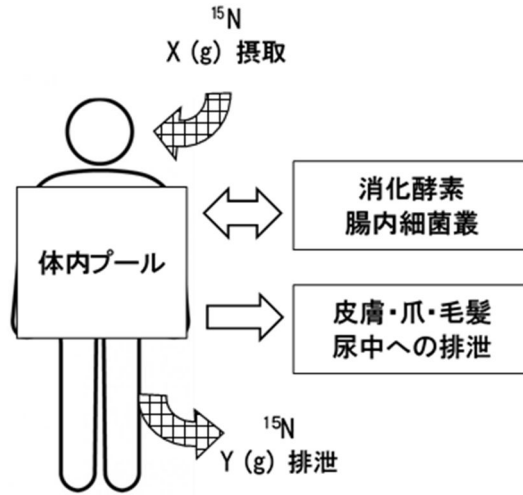
PFD 試験

本試験は保険収載もされている試験であり、経口で摂取した BT-PABA が、キモトリプシンによっ

て代謝産物として PABA を分離し小腸より吸収、肝臓で抱合、尿中に排泄される過程を評価する安価で安全性の高い検査である。通常は PABA の 6 時間排出量を測定し、キモトリプシンの分泌能を評価する。一方で、この試験は吸収能力の低下などのキモトリプシン分泌以外のステップに問題がある場合に擬陽性となることがよく知られている(井久保 伊登子, 岡山医学会雑誌 95 巻 (1983) 11-12 号)。今回、我々はその点に着目し、吸収機能を簡便に評価する方法として、PFD 試験を行う。本試験を高齢者に対するたんぱく質吸収機能評価の感度の高い検査として実施する。

採便によるたんぱく吸収率

GMP(Good Manufacturing Practice)を獲得し、ヒトに対して使用することができると確認されている安全な安定同位体ラベル (^{15}N) されたアルブミン、たんぱく質を作成しこれを用いて、たんぱく質の消化吸収能力の試験を行う(黒沢斌, 日本腎臓学会誌 9.6 (1967): 539-555.)。経口で摂取された安定同位体を含むタンパク質由来の窒素が、どの程度便中に排泄されたか評価することで、逆に体内に残るたんぱく質の割合が評価でき(図 2)、高齢者に対するたんぱく質吸収機能評価の特異度の高い検査となることが考えられる。



$Y \div X = \text{たんぱく質吸収率}$
採便によるたんぱく質吸収率の近似

図 2 採便によるたんぱく吸収率の評価

解析

①～②の情報をもとに解析を行う。たんぱく質摂取量の推定値、尿中尿素窒素から求めた推定値、および からもとめられた実測値を比較検討し、どの程度高齢者患者においてたんぱく質が体内に蓄積したか評価する。統計解析には、解析ソフト (IBM SPSS Statistics 25) を用いる。年齢・性別、骨格筋量・筋力、サルコペニアの有無、尿中尿素窒素排出量、摂取エネルギーおよび各種栄養摂取量などの関連性の解析にはピアソンの積率相関分析を行う。また、PFD 試験及び、採便によるたんぱく利用率を検討し、得られたたんぱく質の吸収率などのパラメーターとの間で相関分析により解析する。さらに、多重ロジスティック回帰分析を行い、高齢者におけるたんぱく質の利用率を規定する因子について検討する。全ての解析に関して、統計学的有意水準は危険率 5%未満と定義する。

4. 研究成果

現在、研究の方法①対象者の背景因子の収集については $N=30$ 以上で収集を行い、筋肉量、サルコペニアの有病率について解析を行った。同様の PFD 試験に関しては、現在実地では進行できていない。また、同様の採便によるたんぱく吸収率の評価については、そこで使用する安定同位体 ^{15}N を含むダイズ(食用ダイズ品種「リュウホウ」)の作成を他大学の生物資源学部と共同で行った。現在、安定同位体 ^{15}N をダイズたんぱく質画分に 15% (通常 1%程度) 含むダイズを約 1kg 作成できておりこれを用いて今後動物実験、さらには人体で実験を行いたんぱく質の吸収率を見積もっていく予定である。



図 3 安定同位体を含むダイズの作成

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
研究分担者	茂山 翔太 (Moyama Shota) (70817212)	株式会社関西メディカルネット(関西電力医学研究所)・糖尿病研究センター糖尿病・内分泌研究部・特別研究員 (94313)	

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