

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15953

研究課題名（和文）非アルコール性脂肪肝炎に伴うサルコペニアの対策及び予後予測マーカーの開発

研究課題名（英文）Development of countermeasures and prognostic markers for sarcopenia associated with nonalcoholic steatohepatitis

研究代表者

瀬戸山 博子（Setoyama, Hiroko）

熊本大学・病院・助教

研究者番号：90796103

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：MAFLD/NASH患者の臨床像と還元型・酸化型アルブミン及びAOPP量の関連について計87症例に対して検討した。筋力および体組成に関する因子（握力、筋肉量、体脂肪率、筋肉量）について相関解析を行ったところ、握力はHMA量と強い相関を呈し、筋肉量はAOPPsと強い相関を、HMA量と中程度の相関($r=0.523$)を呈していた。動物実験モデルを対象とした検討については、コリン欠乏高脂肪食マウスを用いて、NASH単独での評価を行った。また、加齢マウスに高脂肪食を8週投与して作成したマウスについてもNASH+サルコペニアモデルとして同様の評価を行った。後者において握力が低い傾向にあった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々の検討によりAOPPsや還元型アルブミンがMASLD/MASH患者に関連したサルコペニア予備軍の早期診断に有用なバイオマーカーであることが示唆された。MASLD/MASH患者では、健常人と比較してサルコペニアの合併率が有意に高い。またサルコペニアはそれ自体がMASLDのリスク因子であるだけでなく、MASHや肝線維化進展に関与する因子であることや肝硬変患者の死亡リスクを約2倍高めることなどが明らかになっており、MASH関連サルコペニアにおける早期診断マーカーや治療法の開発が求められている。今後はこれらがサルコペニアに関与するメカニズムについて検討が必要である。

研究成果の概要（英文）：The association of reduced and oxidized albumin (HMA) and advanced oxidation protein products (AOPPs) levels with the clinical presentation of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) was investigated in a total of 87 patients throughout the study period. Correlation analysis of factors related to muscle strength and body composition (grip strength, muscle mass, body fat percentage, and muscle mass) revealed that grip strength demonstrated a strong correlation with HMA mass, while L3-level muscle mass exhibited a strong correlation with AOPPs and a moderate correlation with HMA mass ($r=0.523$). In the study of animal experimental models, NASH was evaluated in choline-deficient, high-fat diet (ChD-HFD) mice. The same evaluation was also performed on mice created by administering a high-fat diet to aged mice for 8 weeks as a NASH+sarcopenia model. Grip strength exhibited a tendency to be lower in the latter.

研究分野：肝疾患、酸化ストレス

キーワード：サルコペニア 非アルコール性脂肪肝炎 酸化ストレス

1. 研究開始当初の背景

我々は、慢性肝疾患におけるヒト血清アルブミン(**HSA**)の構造多様性についての解析を行う中で、肝病態の進行に伴う**HSA**の機能変化を評価した。肝疾患の進展に伴い抗酸化能、リガンド結合能が低下することを確認し、**HSA**の抗酸化能、リガンド結合能が還元型アルブミン量と相関することを示した。また還元型アルブミン量は血中酸化ストレスと強く相関しており、慢性肝疾患における酸化ストレスマーカーになり得る可能性が示唆された。これに加えてインターフェロンフリー治療によりウイルスが排除された**C**型肝炎患者において還元型アルブミン濃度が増加することや還元型アルブミン量が**2.7g**以下の群では肝がん発症頻度が有意に増加することを確認したことから、還元型・酸化型アルブミンのモニタリングが酸化ストレス関連病態の治療効果や予後予測のマーカーとなり得る可能性に思い至った。さらに**NAFLD/NASH**、サルコペニアのように酸化ストレスが関与することがすでに知られている病態に**focus**することで、これらの病態に共通するバイオマーカーとして位置づけられると予想した。

2. 研究の目的

我々の過去の検討により還元型アルブミンを増やすあるいは**AOPP**を減らすことがサルコペニアの予防や改善に繋がることが推測され、両者のサルコペニアに有効とされる治療の早期効果判定マーカーや予後予測因子としての有用性についての検討が必要であると考えた。そこで、本研究において我々は**1) NAFLD/NASH**患者の体組成(骨格筋量など)や筋力、血中マイオカインと還元型・酸化型アルブミン及び**AOPP**量の関係を示すこと、**2) サルコペニアに有効であると推測されている分岐鎖アミノ酸製剤、抗酸化剤投与、運動療法の効果の予測、判定するためのバイオマーカーとして還元型・酸化型アルブミン及び AOPP 量が有用であるかを検討することを目的とした。**

3. 研究の方法

- (1) **NAFLD/NASH**患者の臨床像と還元型・酸化型アルブミン及び**AOPP**量の関連
令和**3**年度～**4**年度に熊本大学病院および関連病院に通院あるいは入院中の**NAFLD/NASH**症例を集積し、同意を得られた患者については下記を行う。
- 1) 当科が所有する人体部位別インピーダンス測定可能な体成分測定機器、デジタル握力計、コンピューター断層撮影法(**CT**)を用いて骨格筋量などの体組成および筋力の測定を行う。
 - 2) 還元型・酸化型アルブミンモニタリングのため抗酸化剤を添加した専用採血管を用いて静脈血を採取、保管する。**24-48**時間以内に血清から単離精製したアルブミンを**ESI-TOFMS**を用いて、血清アルブミン量、還元型、酸化型、糖化型アルブミンの比及び絶対量を測定する。
 - 3) **2)**と同時に採取した血清を用いてサンドイッチ**ELISA**法にて血中**TNF**、ミオスタチンを定量。
 - 4) **2)**と同時に採取した血清を用いて**AOPP**の定量を比色分析キットにて行うほか、血清チオール、ペルオキシラジカル消去活性などの酸化ストレスマーカーを測定する。またフェリチンなどの肝線維化マーカーについても評価する。
 - 5) **1)-4)**について解析を行い、下記項目について明らかにする。
 - a. 還元型・酸化型アルブミン、**AOPP**、他の酸化ストレスマーカー、肝線維化マーカーの中で**NAFLD/NASH**患者の骨格筋量、体脂肪量、筋力との相関関係を明らかにし、体組成を反映するバイオマーカーを確認する。
 - b. 血中マイオカインと**NAFLD/NASH**患者の骨格筋量、体脂肪量、筋力との相関
 - c. 還元型・酸化型アルブミン、**AOPP**と血中マイオカインとの相関
- (2) 動物実験モデルおよび**NAFLD/NASH**患者を対象とした治療介入への還元型・酸化型アルブミン、**AOPP**量による評価
- 1) 加齢マウスに高脂肪食を**8**週投与した**NASH**+サルコペニアモデルに対して分岐鎖アミノ酸製剤、**L**カルニチン製剤、抗酸化物質(ビタミン**C**、**N**アセチルシステインなど)を投与する。
 - 2) 経時的に採取したマウス血清の血清アルブミン量、還元型、酸化型、糖化型アルブミンの比及び絶対量を測定する。また**AOPP**、血中マイオカインを定量する
 - 3) マウス用握力測定装置を用いて経時的に握力を測定する。
 - 4) 分岐鎖アミノ酸製剤、**L**カルニチン製剤、抗酸化物質投与開始後**8**週の投与無し、あり群の表現型を評価する。
 - 5) **2)-4)**について解析を行い、サルコペニア治療の有効性を確認するとともに還元型アルブミン、酸化型アルブミン、**AOPP**の有効性評価におけるバイオマーカーとしての有用性を明らかにする。

4. 研究成果

NAFLD/NASH 患者の臨床像と還元型・酸化型アルブミン及び **AOPP** 量の関連について計 **87** 症例に対して検討した。これらの症例に対して **AOPP**、血清アルブミン量、還元型、酸化型、糖化型アルブミンの比及び絶対量の測定を行った。また **NAFLD/NASH** 患者の臨床像との関連を解析するため生体電気インピーダンス法(**BIA** 法)を用いて筋肉量および体脂肪率を測定した。また **CT** 画像における **L3** レベルの体周囲長、筋肉量、皮下脂肪量、内臓脂肪量について **3D** 画像解析システムを用いて測定した。筋力および体組成に関する因子(握力、筋肉量、体脂肪率、筋肉量)について相関解析を行ったところ、握力は **HMA** 量と強い相関を呈し、筋肉量は **AOPPs** と強い相関($r=-0.721$)を、**HMA** 量と中程度の相関($r=0.523$)を呈していた。動物実験モデルを対象とした検討については、コリン欠乏高脂肪食マウスを用いて、**NASH** 単独での評価を行った。また、加齢マウスに高脂肪食を **8** 週投与して作成したマウスについても **NASH+サルコペニア**モデルとして同様の評価を行った。後者において握力が低い傾向にあった。

我々の検討により **AOPPs** や還元型アルブミンが **NAFLD/NASH** 患者に関連したサルコペニア予備軍の早期診断に有用なバイオマーカーであることが示唆された。**NAFLD/NASH** 患者では、健常人と比較してサルコペニアの合併率が有意に高い。またサルコペニアはそれ自体が **MASLD** のリスク因子であるだけでなく、**NASH** や肝線維化進展に関与する因子であることや肝硬変患者の死亡リスクを約 **2** 倍高めることなどが明らかになっており、**NASH** 関連サルコペニアにおける早期診断マーカーや治療法の開発が求められている。今後はこれらがサルコペニアに関与するメカニズムについて検討が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Narahara Satoshi, Watanabe Takehisa, Nagaoka Katsuya, Fujimoto Nahoko, Furuta Yoki, Tanaka Kentaro, Tokunaga Takayuki, Kawasaki Takeshi, Yoshimaru Yoko, Setoyama Hiroko, Oniki Kentaro, Saruwatari Junji, Tateyama Masakuni, Naoe Hideaki, Tanaka Motohiko, Tanaka Yasuhito, Sasaki Yutaka	4. 巻 6
2. 論文標題 Clusterin and Related Scoring Index as Potential Early Predictors of Response to Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hepatology Communications	6. 最初と最後の頁 1198 ~ 1212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.1872	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 Shimakami Tetsuro, Setoyama Hiroko, Oza Noriko, Itakura Jun, Kaneko Shun, Korenaga Masaaki, Toyama Tadashi, Tanaka Junko, Kanto Tatsuya	4. 巻 58
2. 論文標題 Development of performance indicators for hepatitis countermeasures as a tool for the assessment and promotion of liver cancer prevention in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 257 ~ 267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-023-01956-1	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 Tokunaga Takayuki, Tateyama Masakuni, Kondo Yasuteru, Miuma Satoshi, Miyase Shiho, Tanaka Kentaro, Narahara Satoshi, Inada Hiroki, Kurano Sotaro, Yoshimaru Yoko, Nagaoka Katsuya, Watanabe Takehisa, Setoyama Hiroko, Fukubayashi Kotaro, Tanaka Motohiko, Tanaka Yasuhito	4. 巻 15
2. 論文標題 Therapeutic Modifications without Discontinuation of Atezolizumab Plus Bevacizumab Therapy Are Associated with Favorable Overall Survival and Time to Progression in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1568 ~ 1568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers15051568	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 Matsuno Kenshi, Miyamoto Hideaki, Kitada Hideki, Yoshimatsu Shinichi, Tamura Fumio, Sakurai Kouichi, Fukubayashi Kotaro, Shono Takashi, Setoyama Hiroko, Matsuyama Taichi, Suko Shinichiro, Narita Rei, Honda Munenori, Tateyama Masakuni, Naoe Hideaki, Morinaga Jun, Tanaka Yasuhito, Gushima Ryosuke	4. 巻 3
2. 論文標題 Comparison of endoscopic submucosal resection with ligation and endoscopic submucosal dissection for small rectal neuroendocrine tumors: A multicenter retrospective study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 DEN Open	6. 最初と最後の頁 e163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/deo2.163	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 Setoyama Hiroko, Tanaka Yasuhito, Kanto Tatsuya	4. 巻 3
2. 論文標題 Seamless support from screening to anti-HCV treatment and HCC/decompensated cirrhosis: Subsidy programs for HCV elimination	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Global Health & Medicine	6. 最初と最後の頁 335 ~ 342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35772/ghm.2021.01079	査読の有無 無
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 Tokunaga Takayuki, Tateyama Masakuni, Tanaka Kentaro, Narahara Satoshi, Inada Hiroki, Kurano Sotaro, Hayashi Sanae, Yoshimaru Yoko, Nagaoka Katsuya, Watanabe Takehisa, Setoyama Hiroko, Tanaka Motohiko, Tanaka Yasuhito	4. 巻 52
2. 論文標題 Optimal management of lenvatinib therapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma by balancing the therapeutic effect with the relative dose intensity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 105 ~ 119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13720	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 Itakura Jun, Kurosaki Masayuki, Setoyama Hiroko, Simakami Tetsuro, Oza Noriko, Korenaga Masaaki, Tanaka Motohiko, Torimura Takuji, Sakamoto Naoya, Enomoto Nobuyuki, Ueno Yoshiyuki, Kawada Norifumi, Kaneko Shuichi, Nishiguchi Shuhei, Chayama Kazuaki, Tanaka Junko, Izumi Namiki, Kanto Tatsuya	4. 巻 56
2. 論文標題 Applicability of APRI and FIB-4 as a transition indicator of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 470 ~ 478
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-021-01782-3	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 Setoyama Hiroko, Nishida Nao, Nagashima Shintaro, Ko Ko, Yamazoe Taiji, Tanaka Yasuhito, Mizokami Masashi, Tanaka Junko, Kanto Tatsuya	4. 巻 53
2. 論文標題 Dried blood spot-based host genome analysis technique targeting pathological associations with hepatitis B: Development and clinical application in the Cambodian population	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 1147 ~ 1155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13949	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 Nagaoka Katsuya, Bai Xuewei, Liu Dan, Cao Kevin, Mulla Joud, Ji Chengcheng, Chen Hongze, Nisar Muhammad Azhar, Bay Amalia, Mueller William, Hildebrand Grace, Gao Jin-Song, Lu Shaolei, Setoyama Hiroko, Tanaka Yasuhito, Wands Jack R., Huang Chiung-Kuei	4. 巻 580
2. 論文標題 Elevated 2-oxoglutarate antagonizes DNA damage responses in cholangiocarcinoma chemotherapy through regulating aspartate beta-hydroxylase	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancer Letters	6. 最初と最後の頁 216493 ~ 216493
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2023.216493	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 該当する

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 瀬戸山博子、渡邊丈久、田中靖人
2. 発表標題 ハイリスク患者の肝臓専門医受診促進における Fib-4 index計算サイトと肝臓専門医受診システムとの連動の有用性
3. 学会等名 第108回消化器病学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀬戸山博子、考藤達哉
2. 発表標題 COVID-19影響下における 肝疾患診療連携拠点病院での肝疾患診療および拠点病院事業
3. 学会等名 第58回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀬戸山博子、田中靖人、考藤達哉
2. 発表標題 医療指標からみた肝疾患診療連携拠点病院における肝炎医療の現状と課題
3. 学会等名 第58回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀬戸山博子、立山雅邦、田中靖人
2. 発表標題 熊本県における肝がんのハイリスク患者地域、職域、院内での拾い上げ
3. 学会等名 第107回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 瀬戸山 博子、米田暁、市川亮、佐々木雅人、是永匡紹
2. 発表標題 肝疾患専門医療機関における院内肝炎ウイルス陽性者の専門医受診に関する実態調査
3. 学会等名 第57回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 瀬戸山博子、立山雅邦、田中靖人
2. 発表標題 肝疾患専門医療機関での肝炎ウイルス陽性者拾い上げ、肝がん・重度肝硬変医療費助成申請における多職種連携の在り方
3. 学会等名 第59回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 2.Hiroko Setoyama, Noriko Oza, Tetsuro Shimakami, Junko Tanakai, Yasuhito Tanaka, Tatsuya Kanto
2. 発表標題 Nationwide survey of the impact of COVID-19 on the clinical practice and care of patients with liver disease in Japan
3. 学会等名 AASLD Liver Meeting 2023
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 瀬戸山博子、考藤達哉	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学出版	5. 総ページ数 96
3. 書名 消化器内科 第20号 (Vol.3 No.7,2021)	

1. 著者名 瀬戸山博子、島上哲朗、考藤達哉	4. 発行年 2021年
2. 出版社 ニュー・サイエンス社	5. 総ページ数 54
3. 書名 Medical Science Digest 2021年 12月号	

〔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
---------	---------