

先端メタボロミクスで高齢者のフレイル（虚弱）マーカーを発見 —フレイルの病態理解に貢献—

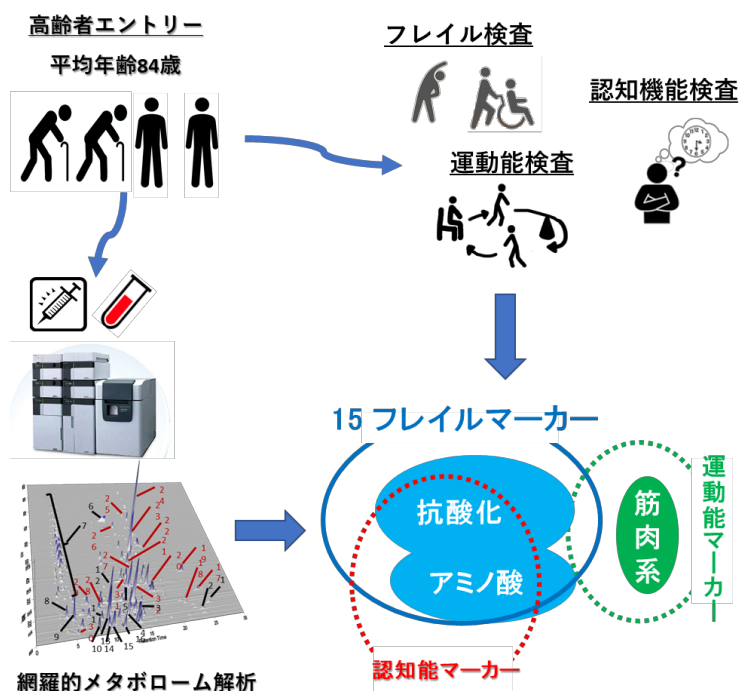
概要

高齢患者増加の社会背景とともに、「寝たきり予備群」と呼ばれる「フレイル(虚弱)」も増加傾向にあります。世界的に、65歳以上高齢者の17%、85歳以上では30~40%が、フレイルと言われています。フレイルの要因は、筋力低下(サルコペニア)、認知症、心理的・社会的理由など複雑です。また、フレイルはヒト老化の複雑・多様性をも反映するため、多面的側面を含む複合的疾患であり、その病態の代謝基盤の多くは謎のままです。

メタボロミクスは、生きている細胞が合成・代謝する小さなメタボライト（低分子代謝物）を、質量分析器等により網羅的に計測する最先端技術です。京都大学大学院医学研究科・医学部附属病院 近藤祥司 准教授、亀田雅博 同医員、沖縄科学技術大学院大学 柳田充弘 教授（京都大学名誉教授）、照屋貴之 同博士らの共同研究グループは、このメタボロミクスによる網羅的ヒト血液代謝物解析により、フレイルマーカー（診断や評価時に有効な目印）を同定しました。

本研究では、131個のメタボライトの中で、高齢者（平均84歳）のフレイル・非フレイル群を網羅的に比較検討しました。従来とは異なり、認知機能検査を含むフレイル評価により、フレイルのサルコペニア以外の側面にも注目しました。その結果、変化が観察された15個のメタボライトは、抗酸化物質や一部アミノ酸の減少などを含んでいることが分かりました。さらに認知機能や運動能を指標にした解析でも、一部重複あるいは独自のマーカーが見出されました。これらの中には、本グループが既に報告した老化で減少するもの（老化マーカー、2016年）や、飢餓マーカー（2019年）も含まれていました。以上の結果は、今まで知られていなかった、認知機能低下を含むフレイルでの抗酸化物質や老化メタボライトの減少の重要性を示し、今後の臨床応用の可能性を示唆するものです。

本研究成果は、2020年4月7日に米国の国際学術誌「PNAS（米国科学アカデミー紀要）」にオンライン掲載されました。



1. 背景

老化先進国日本では、平均寿命が延長される一方、寝たきりや要介護者の増加が危惧されています。「フレイル」は、2014年にその定義が提唱された新しい疾患概念であり、「筋力低下（サルコペニア）」「認知症」「運動器症候群（ロコモティブシンドローム）」「低栄養」など、「寝たきり予備群」と呼ばれる集団の総称と呼べるものです。フレイルの要因は、①肉体的理由(筋力低下、認知症など)、②心理的理由（うつなど）、③社会的理由（独居など）など複雑です。近年、フレイルは増加傾向にあり、その医療負担が増えています。フレイルは、単に「寝たきり予備群」と呼ばれるだけではなく、救急車での再入院率・易転倒率が高いなど、医療・介護負担が非常に高いですが、その病態の多くは解明されていません。特に、フレイルとサルコペニアの代謝基盤の違いは、未知のままです。

2. 研究手法・成果

その研究方法として、本研究グループは最先端機器である質量分析器を用いたメタボロミクス解析を進めてきました。メタボロミクスは、生きている細胞が合成・代謝する小さなメタボライト（低分子代謝物）を、網羅的に計測する最先端技術です。メタボライトは非常に不安定ですが、我々はヒト血液メタボロミクス解析に最適な手法を独自に獲得し、その特許出願(2016年)にも成功しました。この方法を用いて、これまでにヒト血液中の老化マーカーと呼べる14個の老化メタボライトの同定（PNAS 2016）や、44個の飢餓マーカーの上昇（Scientific Reports 2019）を報告してきました。

今回19名の高齢者（平均84歳）集団を用いて、フレイル・非フレイル群間の網羅的血液メタボローム解析を行いました。フレイルでは、認知機能障害と運動能低下の両面が重要と考え、フレイル診断に認知機能や運動能での分析も加えました。その結果、131個のメタボライトの中から、15個のフレイルマーカーを見出しました。これらのメタボライトは血中に非常に豊富であることが知られていますが、今回の解析により、抗酸化物質や一部のアミノ酸の減少が含まれていることも明らかになりました。興味深いことに、これら15個のフレイルマーカーは、サルコペニアを反映するであろう運動能マーカーとは異なることが判明しました。このことは、認知機能低下を含めたフレイルの病態の新しい理解に有用と思われる。（参考図）

3. 波及効果、今後の予定

寝たきり予防として、フレイル病態の理解の重要性は高まっています。今回見出されたフレイルマーカーは、フレイルの診断を含めた新たな臨床応用が期待されるものです。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、沖縄科学技術大学院大学 POC プログラム研究費、文部科学省科研費のもとに、沖縄科学技術大学院大学との共同研究により実施されました。

<研究者のコメント>

「虚弱」と表現される高齢者の病態である「フレイル」の代謝基盤の多くは謎でした。今回、フレイルマーカーと呼べるメタボライトの同定に成功したことは意義深いものです。興味深いことに、これらの一部は、老化マーカーや飢餓マーカーを含んでおり、フレイルがヒトの老化プロセスを反映することも示唆しています。今後の研究の進展により、その臨床応用が期待されます。

<論文タイトルと著者>

タイトル：“Frailty markers comprise blood metabolites involved in antioxidation, cognition, and mobility”

著者：Masahiro Kameda, Takayuki Teruya, Mitsuhiro Yanagida and Hiroshi Kondoh

掲載誌：PNAS DOI：未定

<参考図>

