

Application News

GC-MS GCMS-TQ™ 8040 NX

筋力測定とGC/MSデータの統合による筋力低下研究の促進

中川 裕貴¹、志田 隆史²
1 株式会社島津製作所、2 東京都長寿健康医療センター

ユーザーベネフィット

- ◆ ボルケーノプロットの解析結果を代謝経路図に投影することで、統計的に有意差がある化合物の代謝経路位置を確認できます。
- ◆ マルチオミクス解析パッケージを用いることで一次代謝物測定データだけでなく、筋力測定データを読み込み、特徴量の多い検査項目（デジタルバイオマーカー）を検出できます。

■はじめに

フレイル（筋力低下）は健康な状態と要介護状態の中間に位置し、身体機能や認知機能の低下がみられる状態で、高齢者が罹患しやすい症状です（図1）。日本では高齢者の8.7%、米国では5%が罹患しており、各国の医療保険に重大な影響を及ぼします^{1), 2)}。しかし、筋力測定のみだけでは筋力低下の原因まで推察し研究することができず、フレイルの予防や改善に十分な情報を得ることができません。

代謝物の測定は、筋力低下のメカニズムや進行状況をより詳しく理解するために重要です。例えば、筋力低下によって代謝物のバランスが崩れることがあります。このバランスの崩れは、エネルギー代謝や栄養状態に大きな影響を与える可能性があります。そのため、代謝物の測定を行うことで、フレイルの予防や改善に向けた具体的なアプローチを見つけることができます。

さらに、代謝物の測定は、フレイルの治療効果を評価するためにも重要です。筋力だけではなく、代謝物の変化も追跡することで、治療の効果や予後をより正確に評価することができます。例えば、特定の代謝物の増加が治療効果の指標となる場合、その代謝物の測定結果をもとに、治療計画を調整することができます。

フレイルとは

- 体重減少（意図としない年間4.5 kg以上の体重減少）
- 疲労感（何をするのも面倒だと週3日以上感じる）
- 歩行速度低下（歩いた距離（5 m）をかかった秒数で割って算出し、<1秒/秒）
- 握力低下（男性は28 kg未満、女性は18 kg未満）
- 身体活動量の低下（1週間あたりの消費エネルギー量が男性<383 kcal/週、女性<270 kcal/週）

1-2項目該当：プレフレイル（フレイル前段階）

3項目以上該当：フレイル

図1 フレイルの概要³⁾



図2 握力計（左）GCMS-TQ™8040 NX（右）

一方で、代謝物を測定することには、いくつかの課題も存在します。代謝物の測定には専門的な知識や技術が必要であり、測定方法や解釈には慎重さが求められます。また、測定には時間や費用がかかることもあります。

本報では筋力測定値が正常な健康者（ロバスト）と筋力低下している健康者（フレイル発症者）の2群の血清をガスクロマトグラフ質量分析計GCMS-TQ8040 NXとSmart Metabolites Database™ Ver.2で測定しました（図2）。

データベースを用いることでメソッド開発に必要な専門的な知識や技術が不要となります。また500成分以上の一斉測定でありながら測定は23分で完了します。統計解析にはマルチオミクス解析パッケージ（Garuda）を用いて、ボルケーノプロットと代謝経路図を組み合わせた新たな可視化法や、代謝経路図上で筋力測定データと各代謝物の相関関係を可視化し解析しました。

■実験

65歳以上80歳未満の114人の健康者（女性、日本人、ロバストn=75、フレイル発症者n=39）の血清を分析に用いました。前処理は「[メタボロミクス前処理ハンドブック](#)⁴⁾」に沿って行われ、GC-MSの分析条件はSmart Metabolites Database Ver.2を用いました。データ採取モードとしてMultiple Reaction Monitoring (MRM) を用いることで、23分の分析時間で500成分以上の化合物を高感度に測定することができました。前処理方法や分析条件の詳細は「[GC/MSを用いた遺伝子変異ショウジョウバエのメタボロミクス差異解析](#)」をご参照下さい。

筋力測定に関しては、握力（Grip）、歩行速度（G.A.I.T.）、四肢の筋肉量（SMI）、肥満指数（BMI）を測定項目としました。過去の研究でも握力の低下と認知症の発生リスクの相関関係を示唆したものや、肥満指数（BMI）とがん、心疾患、脳血管疾患による死亡リスクの相関が指摘されています^{5), 6)}。G.A.I.T.は、全歩行周期の上半・体幹・下肢の、立脚期ならびに遊脚期の計31項目を、正常を0点、異常を1~3点で、最大62点で採点する臨床評価尺度で、歩行速度との相関があるとされています⁷⁾。これらの生理学的または行動学的な特性を捉える客観的な指標は、健康増進分野や疾病予防・治療分野において人々のQoL（Quality of Life）を向上させるために生体データを日常的に記録して適切な介入や治療につなげる重要性が高まっています。病院に通院しなくても測定でき、非侵襲的で費用もかからないことから、これらをマーカー（デジタルバイオマーカー）とするための統計解析が注目されています。

■ ボルケーノプロットを用いた代謝経路解析

ボルケーノプロットとは2群間で統計的に有意な変数を検出する手法で、ここでは横軸を各化合物や筋力測定項目の数値の比（ロバスト／フレイル発症者）、縦軸を統計的有意性の指標（p値）としました。横軸が0（中央）に近い化合物や筋力測定項目は2群間での面積が類似していることを示し、縦軸が高い化合物や筋力測定項目は統計的に有意な差（p値が低い）があることを意味します。

フレイル発症者で低濃度で検出された化合物は緑枠で囲まれた部分でオクタン酸、グリセリン酸、4-ヒドロキシフェニル酢酸でした。一方、高濃度で検出された化合物は赤枠で囲われている2-デオキシグルコースでした。G.A.I.TとBMIもフレイル発症者で高い値が出るのが分かりました。中鎖脂肪酸であるオクタン酸には脂肪の蓄積を抑制する効果があることが知られており、ヒト臨床試験においてウエスト周囲径、体脂肪、内臓脂肪を減少させる作用があることが報告されています⁸⁾。フレイル発症者でオクタン酸が低濃度であることやBMIが高いことをみると肥満とフレイル発症の関連性が示唆されました。

また、グリセリン酸はオクタン酸などの脂肪酸と結合して中性脂肪として脂肪細胞で存在している化合物として知られています。脂肪酸やグリセリン酸が低濃度であることは、その前駆体であるトリグリセリドが高濃度であることが考えられ、トリグリセリドを加水分解するリパーゼの機能低下が示唆されました。

フレイル発症者で高濃度で検出された2-デオキシグルコースは、グルコースの2-ヒドロキシル基が水素原子に置換されたグルコース誘導体で、グルコースと同様にグルコース輸送体のGLUT1を利用して細胞内に取り込まれます⁹⁾。解糖系酵素で代謝できないため、細胞内に蓄積し、解糖系を阻害することが知られており、このような阻害代謝物がフレイル発症者で有意に高濃度で検出されたことは糖代謝の以上が高齢者の健康に重要な役割を果たしている可能性が示唆されました。

またボルケーノプロットの結果（赤、緑、黒の色分け）を代謝経路図に投影し、フレイル症状が代謝経路に与える影響を探索しました（図3）。その結果、グリセロ脂質経路、シキミ酸経路、トリプトファン生成経路などにある代謝物が影響を受けていることが分かりました。

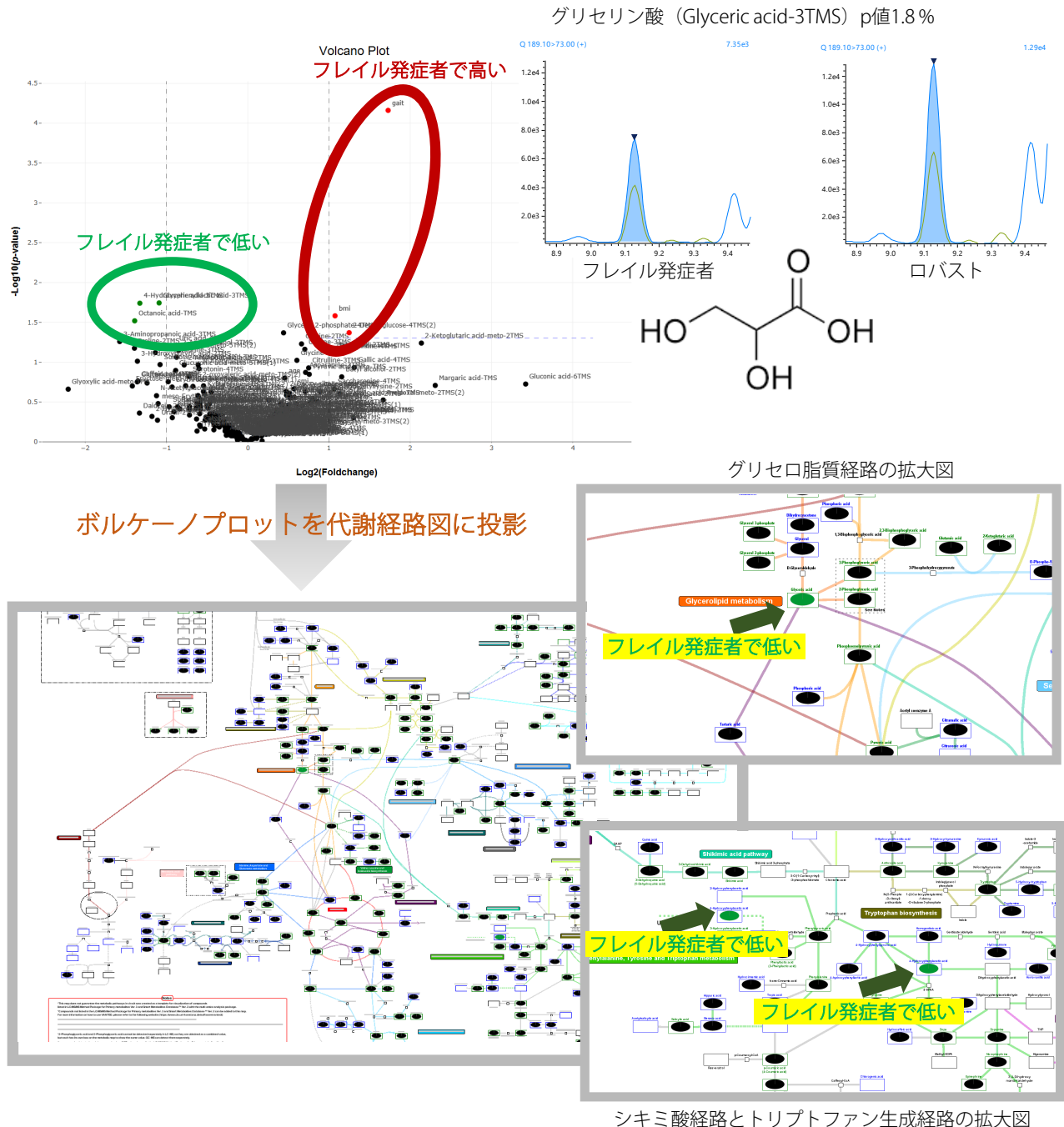


図3 ボルケーノプロットを代謝経路図に投影

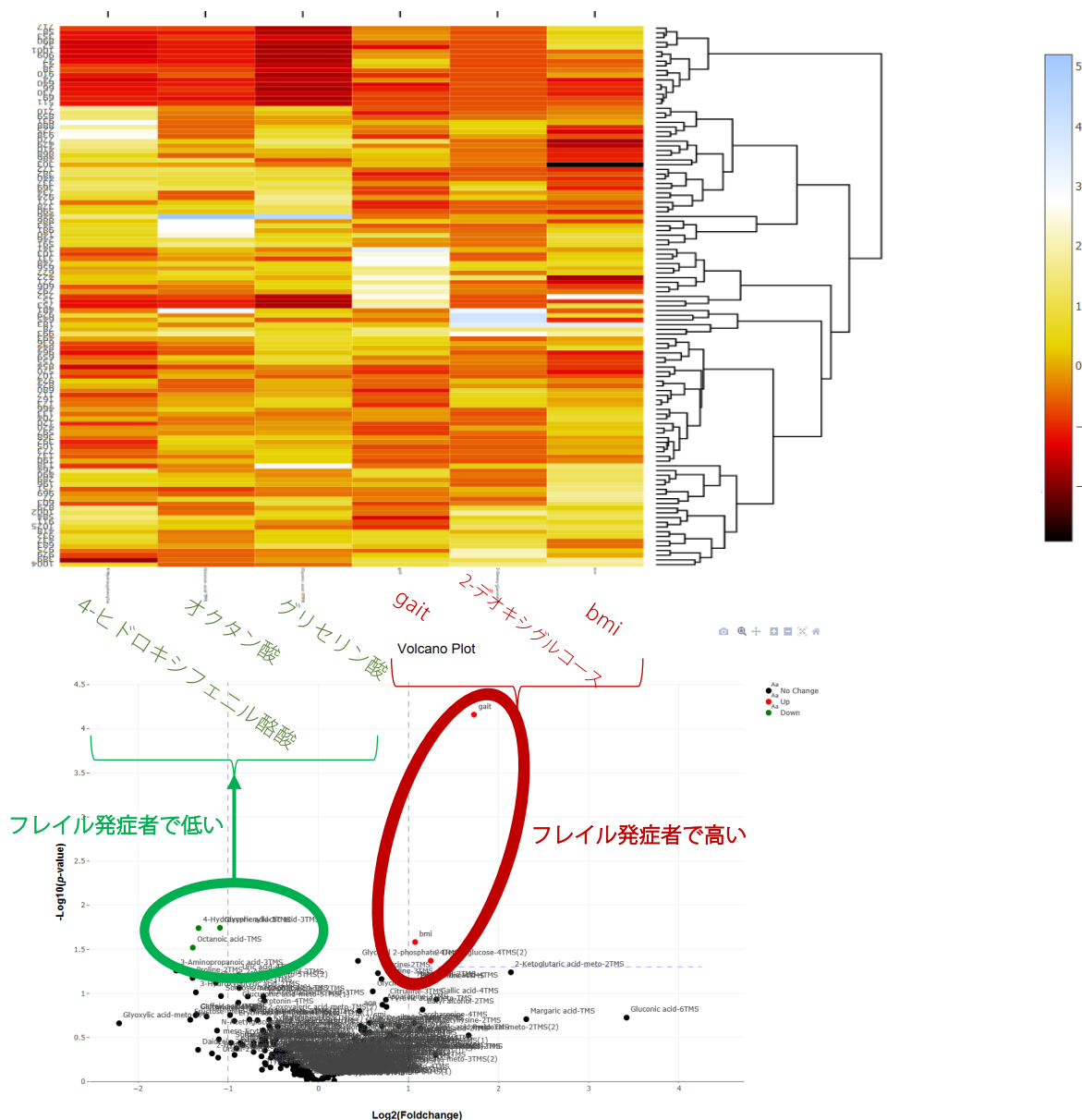


図5 ボルケーノプロットで有意差が確認された項目のみを利用した階級クラスタ解析

<参考文献>

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> 1) Muscle Weakness in Adults: Evaluation and Differential Diagnosis, American Family Physician, 2023年12月5日参照 2) 保健指導リソースガイド, RG, 2023年12月5日参照 3) 第6話フレイル, 東京都健康長寿医療センター, 2023年12月5日参照 4) メタボロミクスの前処理 (生体試料), 島津製作所, 2023年12月5日参照 5) 握力測定の方法と平均値, RehabCloud, 2023年12月5日参照 6) 肥満指数 (BMI) と死亡リスク, 国立研究開発法人 国立がん研究センター, 2023年12月5日参照 | <ul style="list-style-type: none"> 7) 歩行分析はどのように役立つか, 小倉久幸, 2023年12月5日参照 8) 中鎖脂肪酸, わかさの秘密, 2023年12月5日参照 9) 腫瘍免疫の基礎知識, Tumor Immunity, 2023年12月5日参照 |
|--|---|

<関連アプリケーション>

- 1. GC/MSを用いた遺伝子変異ショウジョウバエのメタボロミクス差異解析 [Application News No.01-00410-JP](#)

GCMS-TQとSmart Metabolites Databaseは、株式会社島津製作所またはその関係会社の日本およびその他の国における商標です。

＞ アンケート

関連製品 一部の製品は新しいモデルにアップデートされている場合があります。



＞ GCMS-TQ™8040

NX

トリプル四重極型 ガスクロマトグラフ質量分析計

関連分野

＞ ライフサイエンス

＞ メタボロミクス

＞ 価格お問い合わせ

＞ 製品お問い合わせ

＞ 技術お問い合わせ

＞ その他お問い合わせ