

最近、原因不明の慢性的な疲労病態にもエネルギー代謝の異常が関与している可能性が明らかになりました。理化学研究所は慢性的な激しい疲労を訴える慢性疲労症候群（CFS）の患者 47 名と健常者 46 名を対象にキャピラリー電気泳動質量分析計を用いて網羅的メタボローム解析を行ったところ、解糖系のピルビン酸、TCA 回路前半のクエン酸やイソクエン酸、尿素回路のオルニチンやシトルリンにおいて、CFS 患者群と健常者群との間に濃度の違いがみられることを見出しました（文献 1,2）（図 1）。

また測定された代謝物質を用いてパターン識別手法による解析を行ったところ、CFS 患者群と健常者群を判別するうえでイソクエン酸、ピルビン酸、シトルリンが抽出されました。これは長期的な疲労病態を反映して①解糖系から TCA 回路流入の機能低下(ピルビン酸濃度の上昇とイソクエン酸濃度の低下)と②尿素回路の機能低下(オルニチン濃度の上昇とシトルリン濃度の低下) が特に顕著に起こったためと考えられました。（文献 1,2）。

そこで、これらの機能低下の指標として①ピルビン酸/イソクエン酸、②オルニチン/シトルリンの 2 つの代謝物質比を上述の被験者とは異なる新たな CFS 患者 20 名と健常者 20 名において比較したところ、CFS 患者群のほうが有意に高いことが確認され、2 群を判別するうえで有効な指標であることが判明しました。 ストレス負荷により誘発した疲労動物モデルでの血液代謝物においても CFS と類似の変化がみられることを確認しており（図 2）（文献 3）、簡易な検査法として①ピルビン酸/イソクエン酸②オルニチン/シトルリンの 2 つの代謝物質比を用いることで生活環境ストレスに伴う疲労病態を判定できる可能性が提唱されています。

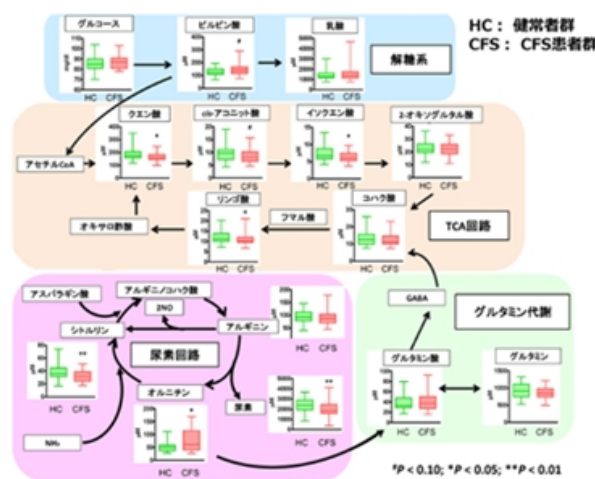


図1 メタボローム解析により定量化された代謝物質の経路図（一部抜粋）  
 解糖系、TCA回路、尿素回路の代謝物質においてCFS患者群と健常者群で濃度の違いが認められた（論文<sup>13</sup>中の図を改変）。

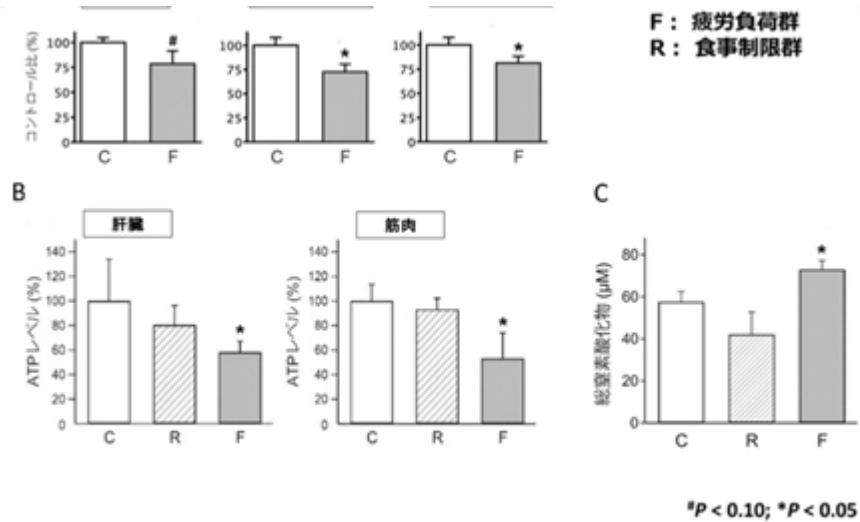


図2 疲労モデル動物における代謝変化

(A) LC-MSを用いた血漿中有機酸測定の結果を示す。コントロール（疲労非負荷）群と比較して、疲労負荷群ではクエン酸が減少傾向、*cis*-アコニット酸やイソクエン酸は有意な減少が認められた。(B) 組織（肝臓、筋肉）におけるATP測定結果を示す。疲労負荷群では、コントロール群や食事制限群と比較して有意に低下していた。(C) 血漿中総窒素酸化物 (NOx) の定量測定結果を示す。疲労負荷群ではコントロール群や食事制限群と比較して、有意に増加していた（論文<sup>12)</sup>中の図を改変）。

文献 1. Yamano E, Sugimoto M, Hirayama A, Kume S, Yamato M, Jin G, et al. Index markers of chronic fatigue syndrome with dysfunction of TCA and urea cycles. *Sci Rep*. 2016 ;6:34990. doi: 10.1038/srep34990.

文献 2. 大阪市立大学 ホームページ：慢性疲労症候群の客観的診断に有効なバイオマーカーを発見  
<https://www.osaka-cu.ac.jp/ja/news/2016/161017>

文献 3. Kume S, Yamato M, Tamura Y, Jin G, Nakano M, Miyashige Y, et al. Potential biomarkers of fatigue identified by plasma metabolome analysis in rats. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120106. doi: 10.1371/journal.pone.0120106.