

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：33111

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K01742

研究課題名(和文) 鉄欠乏状況下において身体運動能力の低下を惹起する骨格筋内の分子機序の解明

研究課題名(英文) Molecular mechanisms of impairment in exercise performance under iron deficiency

研究代表者

越中 敬一 (Koshinaka, Keiichi)

新潟医療福祉大学・健康科学部・准教授

研究者番号：30468037

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、鉄欠乏性の貧血状況下における疲労要因を骨格筋自体に求め、その作用機序を明らかにすることを目的とした。動物実験での検討により、鉄代謝と糖代謝のクロストークを明らかにし、鉄欠乏が骨格筋のトレーニング効果に与える影響も見積もることができた。また、貧血状況下においては、身体運動に対する行動欲が生理学的に低下している可能性が推察された。このことは、自発的なトレーニング量の低下等を介してパフォーマンスの低下に関与している可能性を示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

鉄欠乏性の貧血は女性や持久系のアスリートに多い疾患であるが、鉄欠乏状況下におけるトレーニングの在り方についてはコーチ等の経験に基づく場合が多い。本研究結果は、鉄欠乏状態下における骨格筋代謝の様態を明らかにしており、さらにトレーナビリティーへの影響に対する知見も集約することができた。以上の結果は、スポーツの現場における貧血に対する適切な対処を思索するための科学的知見になりえる。また、鉄代謝と糖代謝の相互関係を示す知見も得ることができた。このことは、スポーツの現場のみならず、生活習慣病の予防等に対する栄養学的な対処を思索することにも貢献できることが期待される。

研究成果の概要(英文)：The purpose of present study was to understand molecular mechanisms of impairment in exercise performance under iron deficiency, focusing on skeletal muscle. We have found that crosstalk between iron-related metabolism and glucose metabolism, and also have estimated effect of exercise training on muscle adaptation under iron deficiency. Furthermore, blunted voluntary activity to exercise was observed under iron deficiency, suggesting that this effect may have potential to induce detrimental effect on exercise performance.

研究分野：運動生理学、運動生化学、スポーツ栄養学

キーワード：骨格筋 鉄欠乏 トレーニング

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

貧血は女性や持久系のアスリートに多い疾患であるが、日本では貧血患者の9割にあたる500万人以上が鉄欠乏性の貧血であるといわれている。鉄欠乏状況下において運動を行うと、正常な状況下に比べ絶対的・相対的な同一強度の運動に対して疲労感が増強するため、スポーツ科学の分野では鉄欠乏を疲労要因の一つとしてとらえてきた。その中で確立された最も普及している疲労が生じる機序は、「鉄欠乏状況下における運動能力の低下は、活動筋への酸素の供給低下が主因となって生じる」というものである。一方、運動の“現場”となる骨格筋の細胞自体において、筋疲労との関係における鉄欠乏の影響は殆ど論じられていない。

身体運動中の主要なエネルギー源は糖質であり、糖利用の障害、もしくは糖利用の過剰な促進は共に疲労要因となりえる。我々の研究グループは、ラットに鉄欠乏食を2週間摂取させると、血糖値が上昇することを認めている。このことは、末梢組織におけるインスリン抵抗性の存在を示唆しているが、興味深いことに、骨格筋におけるインスリン作動性の糖取り込み能に障害がある場合、筋収縮作動性の糖取り込み能も低下することが明らかになっている。つまり、鉄欠乏状況下において骨格筋にインスリン抵抗性がある場合、筋収縮による糖取り込みも阻害されていることが推察され、身体運動時における解糖系の流れの阻害が疲労の要因になりえる可能性を提示している。また、運動中に解糖系を調節する分子はミトコンドリアの増加など運動後に生じる骨格筋の適応に重要な役割を担っているため、解糖系の代謝障害が存在すれば、鉄欠乏状況下では身体トレーニングに対するトレーナビリティが低下している可能性も考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究では、鉄欠乏状況下において身体運動能力が低下する要因の同定を試みた。動物実験によって、鉄欠乏状況下における解糖系の代謝障害が骨格筋に存在するか否かを検討した。さらに、身体トレーニングを対象に負荷し、鉄欠乏状況が骨格筋のトレーナビリティに与える影響も合わせて検討をした。

### 3. 研究の方法

実験にはWistar 雄性ラット (4 週齢) を用いた。鉄の含有量の少ない鉄欠乏飼料の長期摂取 (2 週間もしくは4 週間) により鉄欠乏性貧血を段階的な程度をもって誘発させ、普通飼料を摂取した場合と比較した。また、それぞれの試料を摂取しながらラットに身体トレーニングを負荷し、骨格筋の適応の程度を比較した。

### 4. 研究成果

1) 骨格筋の糖代謝 (インスリン作用) は阻害されているのか? (2 週間の摂取)

鉄欠乏食の摂取により、血糖値は有意に上昇を示した。このことは、インスリン感受性組織においてインスリン抵抗性が存在している可能性を示している。そこで骨格筋のインスリン作用を調べるため、滑車上筋を摘出して試験管内でインスリン刺激による糖取り込み量を測定した。その結果、鉄欠乏食による影響は確認できなかった (図1)。この結果は、骨格筋の糖代謝、特にインスリン作用は鉄欠乏状況下においてもその機能が維持されていることを示唆している。

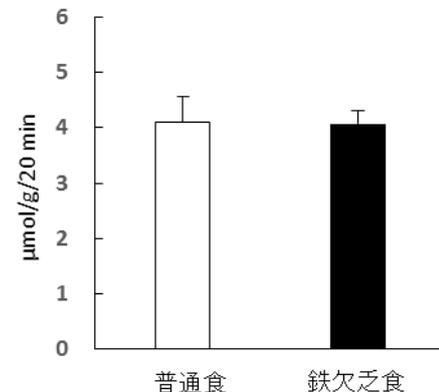


図1 骨格筋における糖取り込み量 (インスリン刺激)

一方、肝臓では basal 状態において、インスリン情報伝達分子の活性化の程度が低下しており、鉄欠乏状況下における血糖値上昇の作用機序を一部説明している。

2) 骨格筋の糖代謝 (筋収縮作用) は阻害されているのか? (2 週間の摂取)

骨格筋における糖取り込みの過程はインスリン以外の糖取り込み刺激となる筋収縮によっても一部を共有している。予想に反し、骨格筋のインスリン刺激による糖取り込みは低下していない状況下であるが、骨格筋の筋収縮刺激に対する糖取り込みも確認した。鉄欠乏食を摂取したラットに一過性の身体運動を負荷し、運動直後に滑車上筋を摘出して試験管内で筋収縮刺激による糖取り込み量を測定した。その結果、鉄欠乏食の摂取による影響は確認できなかった (図2)。

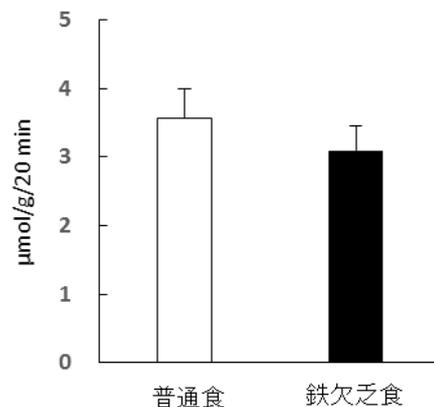


図2 骨格筋における糖取り込み量 (筋収縮刺激)

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

また、身体運動直後の筋グリコーゲン量を測定した結果、身体運動によって両群とも同程度に消費されていることを確認した。以上の結果は、鉄欠乏状況下においても、骨格筋の解糖系の機能は維持されていることを示している。

### 3) 身体運動に対するトレーナビリティは阻害されているのか？ (2週間の摂取)

運動中に解糖系を調節する分子である AMP-activated protein kinase (AMPK) は、運動の繰り返し (身体トレーニング) によって生じる骨格筋の適応に重要な役割を担っている。よって、筋収縮刺激によるこれら酵素の活性化が減弱するのであれば、身体トレーニングに対して低いトレーナビリティを示す可能性があり、筋疲労の増強に関与する可能性がある。そこで、ラットに一過性的水泳運動を負荷し、運動直後に滑車上筋を摘出して AMPK 活性に与える影響を検討した。その結果、鉄欠乏状況下においても、身体運動に対する AMPK の活性化は維持されていることが明らかになった。

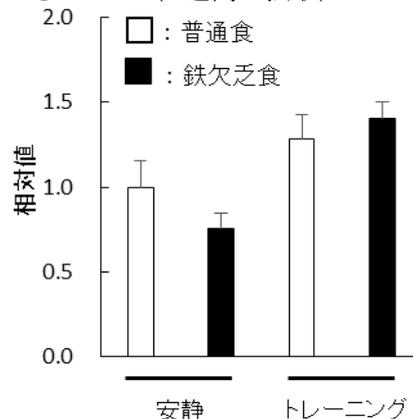


図3 骨格筋のクエン酸合成酵素量

さらに、この一過性的運動を繰り返し、トレーニングを行った。滑車上筋を摘出し、ミトコンドリア量のマーカーであるクエン酸合成酵素量を測定した結果、同一運動量のトレーニングによって両群とも同程度にまで蛋白量が増加することが確認できた (図3)。この結果は、鉄欠乏状況下においても骨格筋のトレーナビリティは維持されていることを示している。

### 4) 自発的な運動欲は阻害されているのか？ (4週間の摂取)

上記のトレーニングは運動量をそろえての検討であるが、本研究ではさらに鉄欠乏食が身体運動に対する運動欲に与える影響も検討した。ラットを回転ゲージ内で飼育し、その際における自発的な運動量を測定した。その結果、鉄欠乏食の摂取は回転ゲージにおける運動量を低下させた (図4)。この運動量の低下は通常飼育をしている際には確認できないことから (図5)、鉄欠乏状況下では運動に対する特異的な行動欲の低下が生じる可能性が示唆された。

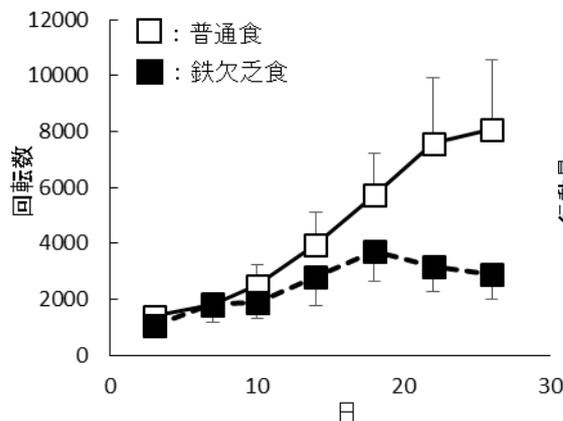


図4 回転ゲージ内で飼育中の運動量

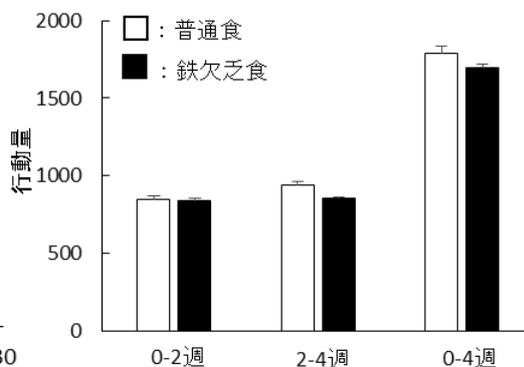


図5 通常飼育中の行動量

鉄欠乏性の貧血は女性や持久系のアスリートに多い疾患であるが、鉄欠乏状況下におけるトレーニングの在り方についてはコーチ等の経験に基づく場合が多い。本研究結果は、鉄欠乏状況下における骨格筋代謝の様態を明らかにしており、さらにトレーナビリティへの影響に対する知見も集約することができた。以上の結果は、スポーツの現場における貧血に対する適切な対処を思索するための科学的知見になりえる。

また、鉄代謝と糖代謝の相互関係を示す知見も得ることができた。このことは、スポーツの現場のみならず、生活習慣病の予防等に対する栄養学的な対処を思索することにも貢献できることが期待される。

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
--	---------------------------	-----------------------	----