

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：32623

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K11602

研究課題名(和文)「疲労感」軽減効果のある食品成分は「疲労そのもの」を軽減しているのか？

研究課題名(英文) Do food ingredients that reduce "fatigue-feeling" reduce "fatigue itself"?

研究代表者

渡辺 睦行 (Watanabe, Nakamichi)

昭和女子大学・生活機構研究科・教授

研究者番号：90365809

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、クエン酸、テアニン、GABAの摂取が「疲労」「疲労感」「ストレス」に及ぼす影響をそれぞれ評価したが、いずれの食品成分においても明確な効果はみられなかった。一方、クエン酸の摂取は、疲労の分子メカニズムに影響を与えなかったものの、マウスの遊泳時間を延長した。したがって、クエン酸の摂取は疲労の分子メカニズムとは別の経路でマウスの遊泳時間を延長した可能性が示された。今度は、クエン酸による遊泳延長メカニズムを明らかにすると共に、そもそも本研究の前提となった「疲労の分子メカニズム自体」の妥当性についても検討していく必要があると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

疲労感を軽減する機能的食品成分として市場に出回っている「クエン酸」「テアニン」「GABA」が、疲労そのものを軽減することなく疲労感のみを軽減しているのか(疲労そのものを軽減するのではなく疲労感を覆い隠しているだけではないか)？を疲労の分子メカニズムに着目して検証した。その結果、全ての食品成分において、疲労および疲労感のいずれも軽減している確証は得られなかった。一方で、クエン酸は疲労の分子メカニズムには影響を与えなかったものの、マウスの遊泳時間を延長する効果がみられた。

研究成果の概要(英文)： In this study, the effects of citric acid, theanine, and GABA intake on "fatigue," "fatigue-feeling," and "stress," respectively, were evaluated, but no clear effects were observed for any of the food components. On the other hand, citric acid intake prolonged the swimming time of mice, although it did not affect the "molecular mechanism of fatigue". Therefore, citric acid intake may have prolonged the swimming time of mice through a pathway other than the "molecular mechanism of fatigue". It is necessary to clarify the mechanism of the prolongation of swimming time by citric acid and to examine the validity of the "molecular mechanism of fatigue" itself, which was the premise of this study.

研究分野：食品機能学

キーワード：疲労 疲労感 ストレス クエン酸 テアニン GABA

1. 研究開始当初の背景

現代社会では疲労感に悩まされている人が多く、市場には疲労感の軽減を目的とした機能性表示食品が多く出回っている。クエン酸、GABA、テアニンなどがその代表である。一方、最近になって、「ストレス反応は疲労感を覆い隠す」という問題点が指摘された。ストレス反応が疲労感を覆い隠す例としては、「 \sphericalangle 切に追われた際(いわゆる悪いストレス)に、徹夜をしても疲れを感じない」「ディズニーシーで1日遊んでも(いわゆる良いストレス)疲れを感じない」などが挙げられる。仮に、ストレス反応の増強によって食品成分の疲労感軽減効果が引き起こされているとすれば、疲労そのものが軽減されていないにも関わらず、疲労感のみが軽減されていることになる。すると、これらの食品を摂取した人が無理をして仕事や運動を続けてしまい、鬱や過労死などの重大な健康被害が生じる可能性があるため、疲労とストレスを明確に区別して、疲労感軽減効果の研究をする必要性がある。

これまででは、疲労を客観的に評価することが出来なかったため、疲労とストレスを区別して研究を進めることは難しかった。近年、ヘルペスウイルスの再活性化の機序を明らかにする過程で、疲労の分子メカニズムが明らかにされ、疲労とストレスを明確に区別することが可能となった。これにより、「ストレス反応は疲労感を覆い隠す」という問題点があぶり出された。

「疲労」は肝臓や骨格筋など全身の臓器で生じる反応であり、eIF2 のリン酸化を特徴とする。eIF2 のリン酸化は ATF3 の増加を介した IL-1 の産生を促す。eIF2 の脱リン酸化には GADD34 が関与することも報告されている。「疲労感」は疲労を発端とした反応であり、血中 IL-1 濃度の上昇を脳で感知することにより生じる。「ストレス」は視床下部からの副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモンの分泌に端を発した副腎の反応であり、糖質コルチコイドの分泌促進を特徴とする。血中に放出された糖質コルチコイドは、IL-1 の産生を抑制する。そのため、生体が強いストレスにさらされることにより、疲労感を感じにくくなる。

つまり、機能性表示食品によって疲労感が軽減される時、そのメカニズムとしては以下の2つが挙げられる。(a) 疲労そのものが軽減されることによって、すなわち、eIF2 のリン酸化が抑制されることによって、IL-1 の産生が低下し疲労感が軽減する。(b) ストレス反応の増強により副腎皮質からの糖質コルチコイドの分泌が増加し、IL-1 の産生が抑制され、疲労感が軽減する。いわゆる、ストレス反応が疲労感を覆い隠している状態である。市場に出回っている食品成分の疲労感軽減メカニズムが、上述の(b)である場合、疲労そのものが軽減されていないにも関わらず、疲労感のみが軽減されていることになり、これらを摂取した人が無理をして仕事や運動を続けてしまい、重大な健康障害が生じる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、クエン酸、GABA、テアニンの疲労感軽減効果は、本当に「疲労」が軽減されることによって引き起こされているのか？それとも、ストレス反応が増強されることによって、疲労そのものが軽減されていないにも関わらず疲労感のみが覆い隠されていないか？を明らかにすることである。

3. 研究の方法

プール(バケツ)にて、1時間遊泳させた時のマウスの遊泳距離を測定した。1時間の遊泳後に解剖し「疲労」「疲労感」「ストレス」の評価を行った。食品成分の影響を検討する場合には、クエン酸溶液、GABA 溶液、テアニン溶液それぞれを、遊泳の30分前(遊泳時にそれぞれの成分が吸収され血中濃度が高くなる)に胃内投与した(コントロール群には蒸留水を投与する)。各試験における試験群は、遊泳なし・蒸留水投与群(コントロール群)、遊泳なし・食品成分投与群、遊泳あり・蒸留水投与群、遊泳あり・食品成分投与群、の4群(n=8)とした。

疲労そのものの評価として、eIF2 リン酸化の代用マーカーとして用いられている ATF3 の mRNA 発現量を測定した。また、eIF2 の脱リン酸化タンパク質(GADD34)の mRNA 発現量を測定した。疲労感の評価として、マウスが1時間に泳いだ距離、IL-1 の mRNA および、血中 IL-1 濃度を測定した。mRNA 発現量の測定に用いる臓器は、肝臓、心臓、脾臓、肺、骨格筋、腹部大動脈、精巣上体白色脂肪組織、大脳前頭葉、腎臓、脾臓の10種類の臓器において ATF3、GADD34、IL1 の発現量を測定し、その中から最も疲労に関連していると考えられる臓器を選択した。ストレスの評価として、血中糖質コルチコイド(コルチコステロン)を測定した。

4. 研究成果

(1) 疲労評価に適した臓器の決定

肝臓、心臓、脾臓、肺、骨格筋、腹部大動脈、精巣上体白色脂肪組織、大脳前頭葉、腎臓、脾臓の10種類の臓器において ATF3、GADD34、IL1 の発現量を測定した結果をそれぞれ、Fig.1, 2, 3 に示した。10種類の臓器の中で、ATF3 と IL1 の発現量の増加が大きく、GADD34 の発現もみられた肝臓を、疲労を評価するために最も適切な臓器として選択した。

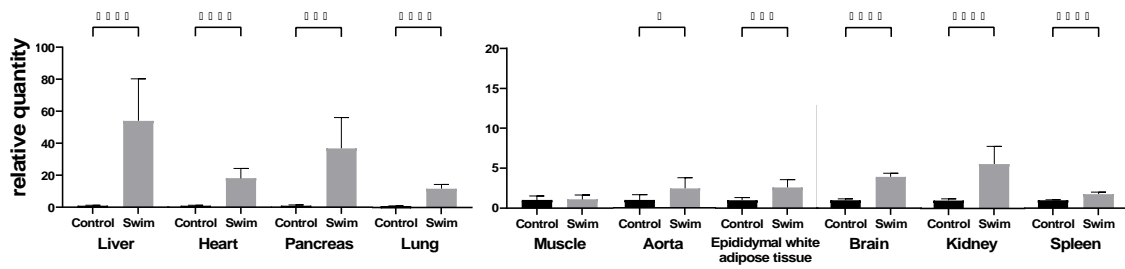


Fig.1 各臓器における ATF3 の mRNA 発現量

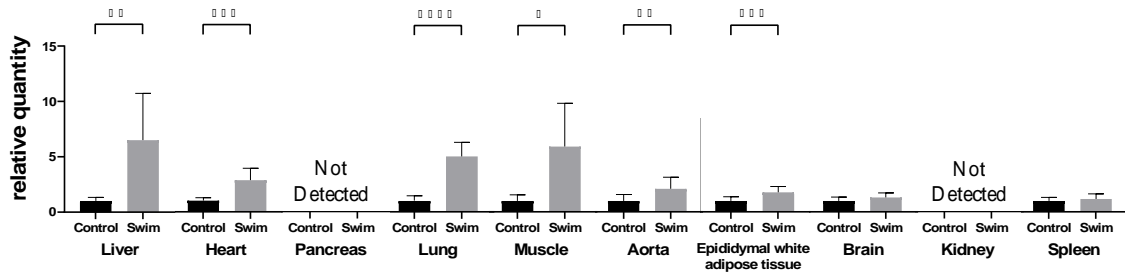


Fig.2 各臓器における IL1 の mRNA 発現量

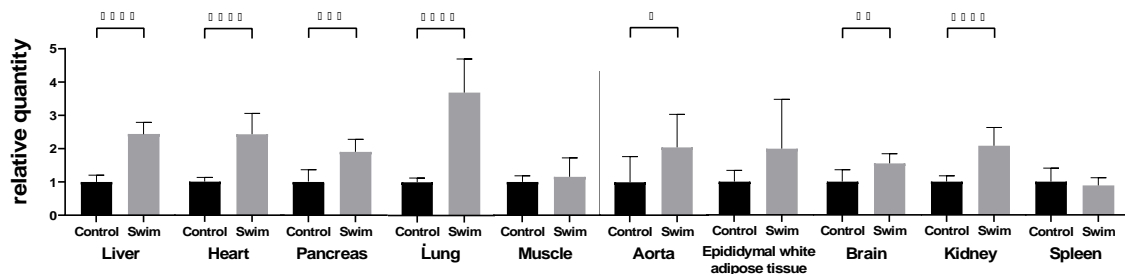


Fig.3 各臓器における GADD34 の mRNA 発現量

(2) クエン酸摂取がマウスの疲労、疲労感、ストレスに及ぼす影響

肝臓において ATF3 の mRNA 発現量は遊泳で有意に上昇したものの、クエン酸の主効果はみられず、クエン酸摂取は「疲労」を軽減しないことが示された。肝臓における IL1 の mRNA 発現量、および血漿 IL1b 濃度も、ATF3 と同様に遊泳で有意に上昇したもののクエン酸の主効果はみられず、クエン酸摂取は「疲労感」を軽減しないことが示された。血漿コルチコステロン濃度は、遊泳で有意に上昇したものの、クエン酸の主効果はみられず、クエン酸摂取は「ストレス」を軽減または増加させないことが示された。一方で、遊泳距離はクエン酸の摂取によって有意に延長したことから、上記メカニズムとは異なるメカニズムで遊泳距離の延長がもたらされた可能性が示された。

(3) テアニン摂取がマウスの疲労、疲労感、ストレスに及ぼす影響

遊泳距離はテアニンの摂取によって延長しなかった。肝臓において ATF3 の mRNA 発現量は遊泳で有意に上昇したものの、テアニンの主効果はみられず、テアニン摂取は「疲労」を軽減しないことが示された。肝臓における IL1 の mRNA 発現量、および血漿 IL1b 濃度も、ATF3 と

同様に遊泳で有意に上昇したもののテアニンの主効果はみられず、テアニン摂取は「疲労感」を軽減しないことが示された。血漿コルチコステロン濃度は、遊泳で有意に上昇したものの、テアニンの主効果はみられず、テアニン摂取は「ストレス」を軽減または増加させないことが示された。

(4) GABA 摂取がマウスの疲労、疲労感、ストレスに及ぼす影響

遊泳距離は GABA の摂取によって延長しなかった。肝臓において ATF3 の mRNA 発現量は遊泳で有意に上昇したものの、GABA の主効果はみられず、GABA 摂取は「疲労」を軽減しないことが示された。肝臓における IL1 の mRNA 発現量、および血漿 IL1b 濃度も、ATF3 と同様に遊泳で有意に上昇したものの GABA の主効果はみられず、GABA 摂取は「疲労感」を軽減しないことが示された。血漿コルチコステロン濃度は、遊泳で有意に上昇したものの、GABA の主効果はみられず、テ GABA 摂取は「ストレス」を軽減または増加させないことが示された。

(5) まとめ

本研究では、クエン酸、テアニン、GABA の摂取が「疲労」「疲労感」「ストレス」に及ぼす影響をそれぞれ評価したが、いずれの食品成分においても明確な効果はみられなかった。一方、クエン酸の摂取は、疲労の分子メカニズムに影響を与えなかったものの、マウスの遊泳時間を延長した。したがって、クエン酸の摂取は疲労の分子メカニズムとは別の経路でマウスの遊泳時間を延長した可能性が示された。今度は、クエン酸による遊泳延長メカニズムを明らかにすると共に、そもそも本研究の前提となった「疲労の分子メカニズム自体」の妥当性についても検討していく必要があると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 渡辺睦行・原百合恵	4. 巻 18
2. 論文標題 クエン酸と疲労や疲労感との関わり	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 日本疲労学会誌	6. 最初と最後の頁 13-18
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 吉田かおり・渡辺睦行
2. 発表標題 ストレス・疲労・疲労感を区別したテアニンの機能性評価
3. 学会等名 第20回日本機能性食品医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥平美里・長嶋奈桜・渡辺睦行
2. 発表標題 ストレス・疲労・疲労感を区別して -アミノ酪酸（GABA）の効果を検証する
3. 学会等名 日本食品科学工学会 令和4年度関東支部大会
4. 発表年 2022年

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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