

令和 6 年 6 月 28 日現在

機関番号：32717

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K10836

研究課題名（和文）女性の性周期を考慮した筋痛マネジメントプログラムの開発

研究課題名（英文）Development of a management program for delayed onset muscle soreness associated with the menstrual cycle in women

研究代表者

桜井 智野風（Sakurai, Tomonobu）

桐蔭横浜大学・スポーツ科学研究科・教授

研究者番号：30235220

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：近年、我が国の女性アスリートの活躍は目覚ましく、今後はこうした女性アスリートを支えるサポート体制の充実が急務である。しかし、これまでのサポート体制は男性アスリートを中心とした理論や方法論の確立が先行し、男性の理論が適用されることが多い。激しいトレーニングにより惹起され、パフォーマンス低下の原因となる遅発性筋痛に性差が存在するか否かは明らかでない。本研究では女性ホルモンが遅発性筋痛の回復に及ぼす影響を明らかにし、女性アスリートにおける筋痛マネジメントとして最適なトレーニングプログラムを構築することを目的とする。

研究成果の学術的意義や社会的意義

筋痛は日常生活の維持を妨げQOL低下となるが、アスリートの現場においてはパフォーマンス低下に直結する大きな障害ともなる。この筋痛においても性差が存在するとすれば、トレーニングプログラムの組み立てにも大きな影響を及ぼすことは明確である。本研究により得られた知見は、女性アスリートにおける筋痛マネジメントとして最適なトレーニングプログラムの構築につながることに加え、筋損傷・筋痛に対して男女の特色を生かした治療方法の導入や、回復に向けたリハビリテーションへの確固たる根拠となり、社会的な意義も極めて高いと考える。

研究成果の概要（英文）：In recent years, the achievements of female athletes in Japan have been remarkable, and there is an urgent need to improve the support system for these female athletes in the future. However, the support system to date has been led by the establishment of theories and methodologies centered on male athletes, and male theories are often applied. It is unclear whether there are gender differences in delayed onset muscle soreness, which is caused by intense training and causes a decrease in performance. This study aims to clarify the effect of female hormones on recovery from delayed onset muscle soreness and to create an optimal training program for muscle pain management in female athletes.

研究分野：スポーツ科学，運動生理学

キーワード：骨格筋 筋痛 女性 性周期 エストロゲン 筋損傷 トレーニングマネジメント

1. 研究開始当初の背景

近年、我が国の女性アスリートの活躍は目覚ましく、今後はこうした女性アスリートを支えるサポート体制の充実が急務である。しかし、これまでのサポート体制は男性アスリートを中心とした理論や方法論の確立が先行し、女性に対しては若干の修正が加わることはあれ、基本的には男性の理論が適用されることが多い。しかし身体の構造や機能には様々な性差が存在することを考えると、トレーニング方法における男女差を再検討する必要がある。激しいトレーニングにより惹起され、パフォーマンス低下の原因となる遅発性筋痛に性差が存在するか否かは明らかでない。

我々は、ラット骨格筋損傷後にタンパク分解を促進するプロテアーゼの一つである Calpain や、損傷崩壊した筋の再構築に働く酵素 Myo-D が損傷後の筋内に発生する NO と関連した動きをすることを報告している (Sakurai T. et al., 2004)。また、雄性ラットにおいて発痛関連物質であるシクロオキシゲナーゼ 2 (COX-2)、プロスタグランジン E2 受容体 (PGE2R)、セロトニン 2A 受容体 (5-HT2A) の遺伝子発現は NO 濃度と同期し筋損傷 3 日後にピークが見られるのに対し、雌性ラットではこの同期が見られないことや、エストロゲンを投与した雄性ラットの損傷筋では、損傷回復早期から HSP70 が発現するという実験結果を得ている (Sakurai T. et al., 2015)。先行研究においても、エストロゲンは COX-2 や NO 生成に影響することが報告されている (Booth EA. et al., 2008,)。これらより、遅発性筋痛には性差が存在する可能性が強く、特に女性においては女性ホルモンに起因する筋痛発生状態をコントロールできる可能性が考えられる。

また女性は性周期により運動時の呼吸循環系機能が変動し筋損傷の治癒や筋痛に影響を及ぼすことが示唆されている (須永ら, 2014)。特に、体内に取り込み循環する酸素の動態は、筋損傷の治癒や筋痛、運動パフォーマンスに大きな影響を及ぼしていると考えられる。

2. 研究の目的

運動トレーニング時の機械的な刺激により骨格筋は損傷を受けるが、近年その修復や回復過程における性ホルモンの働きが明らかになってきた。女性ホルモンのひとつであるエストロゲンは、運動誘発性の筋膜損傷に対して保護作用があり、好中球やマクロファージの過剰な活性を抑制するとともに抗酸化作用を有し、骨格筋損傷の修復や治癒に関わっていることが報告されている (Barfield WL. et al., 2014, Enns DL et al, 2010, Paroo Z. et al., 1999)。身体運動は体温上昇や骨格筋損傷を引き起こし、筋内にヒートショックプロテイン (HSP) やフリーラジカル、一酸化窒素 (NO) 等を産生する。これらの物質は、熱ショック、虚血、酸化ストレス、タンパク質の変性時など様々なストレスにより体内で生成され、筋タンパクの合成や恒常性維持に影響を及ぼす (Kayani AC. et al., 2008, Sugiura T. et al., 2006) が、その生成や発現にエストロゲンが関与するという報告も見られる (Paroo Z. et al., 2002)。雄ラットへのエストロゲン投与や、卵巣切除後の雌ラットへのエストロゲン投与により、筋中での HSP70 発現には変化が見られ、これは筋線維タイプにも影響を受ける (Bombardier E et al., 2009)。このことは HSP が関与する筋構造の恒常性や損傷治癒過程には筋線維タイプや性差が影響する可能性を示唆している。骨格筋の損傷後数日遅れて筋組織内に増加する NO が、その治癒や炎症反応の制御においても関与している可能性も示されている (Sakurai T. et al., 2005)。NO やフリーラジカルは筋内の発痛物質の生成に関与する知見もあり (Sakurai T. et al., 2010)、これらの物質が遅発性筋痛のトリガーとなる可能性も示唆されている。一方で、エストロゲンは血管内皮を保護し血管内皮細胞での NO 産生を増加させるという報告 (Hisamoto K. et al., 2001) や、損傷時に発生するフリーラジカルの除去に関与する報告 (Vasconsuelo A. et al., 2010) もあることから、エストロゲン等の女性ホルモンの関与が遅発性筋痛に性差をもたらすことが考えられる。

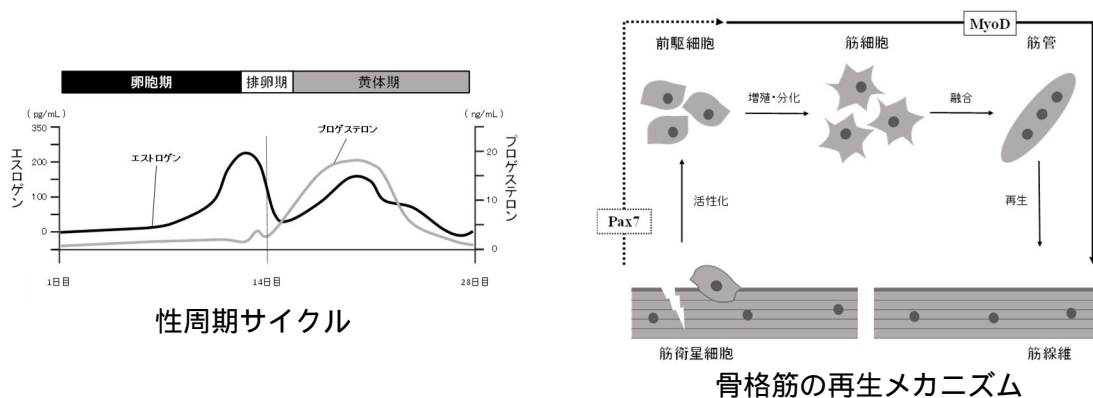
一方で、女性ホルモンの影響は体内酸素動態にも影響を及ぼす (Besson T. et al. 2022)。血中のヘモグロビンに結合する酸素量の増大は、細胞の代謝向上により筋損傷や筋痛からの早期の回復を促す可能性が考えられ、女性の性周期による体内酸素動態の変化が、パフォーマンスに大きな影響を及ぼすことが考えられる。

本研究では性周期による女性ホルモンの変動が遅発性筋痛の回復に及ぼす影響を明らかにし、女性アスリートにおける筋痛マネジメントとして最適なトレーニングプログラムを構築することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 実験動物を用いた研究

実験動物には雌ラットを用いた。12週齢 Wistar 雌性ラットをコントロール群(Con群), 偽手術群(Sham群), 卵巣摘出群(OVX群), 卵巣摘出およびエストロゲン投与群(OVX+E群), 卵巣摘出および大豆イソフラボン(ダイゼイン)投与群(OVX+Dai群)の計5群を作成した。OVX群およびOVX+E群, OVX+Dai群における卵巣摘出モデルの作成には, ペントバルビタール(共立製薬株式会社)を1匹当たり50ml/kg, 腹腔内投与した。イソフラン麻酔を用いて経口投与を行いながら両側の卵巣を摘出し, 皮膚を接合した。Sham群においては卵巣摘出せず, 両側の腹部を切開した後に皮膚を結合した。エストロゲン投与には17-β エストラジオールを含む pelle (Innovative Research of America) を背面皮下に埋め込む。大豆イソフラボン投与にはダイゼインを0.1%含んだ改変AIN-76を毎日摂取させた。筋損傷作成には右足の前脛骨筋に0.5%塩酸ブピバカイン(bupivacaine hydrochloride)(SIGMA) 5mlを3箇所に分け注射し, 筋損傷を作成した。塩酸ブピバカイン投与後1・3・5・7日後に安楽死したマウスの後肢にある骨格筋を切除し, 筋質重量を測定した後に, 液体窒素で凍結処理を行った。エストロゲンと骨格筋損傷の修復の関連するHSP70発現, 骨格筋損傷の修復において経時的な変化を, 筋芽細胞の修復過程において活性化・増殖する段階で発現するPax7, 活性化した筋芽細胞が筋線維に修復する過程において発現するMyoD1発現をWestern blot法を用いて解析した。尚, すべての動物実験は桐蔭横浜大学動物実験委員会規定に従って実施した。



(2) ヒトを対象にした研究

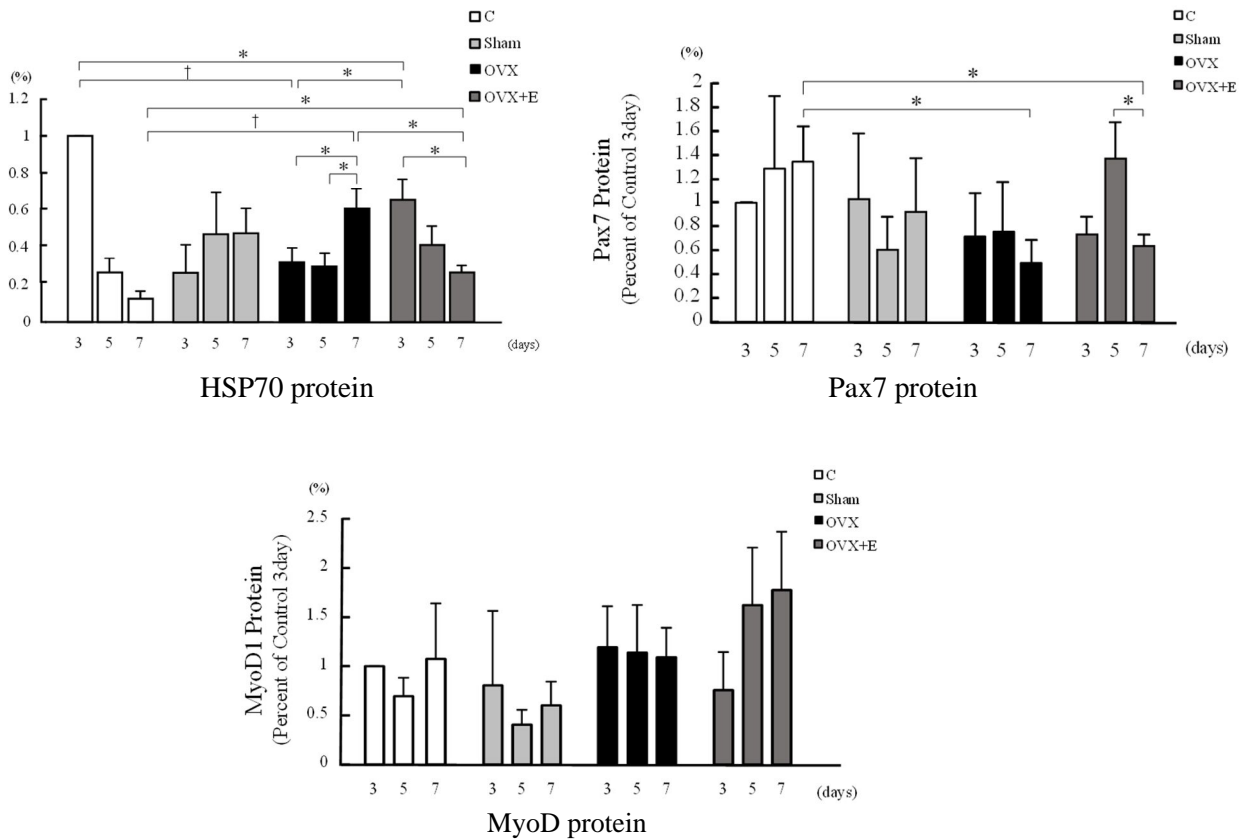
被験者は呼吸疾患に関して病歴の無い, 月経周期の安定した健康な女性6名, 年齢 21.0 ± 7.0 歳, 身長 161 ± 7.7 , 体重 58.6 ± 7.5 を被験者とした。すべての被験者は経口避妊薬を使用した経験はなく, 内科的・婦人科的疾患を有するものはいなかった。実験に先立ち, 被験者には本研究の目的や方法など実験内容を十分に説明し, 本研究に参加することへの同意を得た。尚, 本研究は桐蔭横浜大学臨床研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。測定時期は月経周期の中でも性ホルモン濃度および生殖関連臓器の状態が著しく異なると予想される月経期, 卵胞期, 黄体期に行った。月経期は月経周期の1~3日目, 卵胞期は11~13日目, 黄体期は21~23日目とした。本実験では, 食後から4時間後に測定機器を着用し, 安静時の心拍数, SpO₂の計測のため10分間の安静を保持の後, 23.0 \pm 1.0°Cの環境において自転車エルゴメーターを用いたペダリング運動を行った。運動は漸増多段階負荷法とし, 負荷は20Wから開始後, 1分毎に10Wずつ増加させ, 回転数70bpmでペダリングするように指示した。自覚的運動強度のBorg Scaleにより「ややきつい」とされる心拍数150拍/分に達した時点でペダリングを終了とした。運動中は酸素摂取量(VO₂)と体内を循環する酸素飽和度(SpO₂)を測定した。測定終了直後, 1時間後, 1日後, 3日後にVASにより下肢の筋痛発生状況を調査した。

4. 研究成果

(1) エストロゲンは骨格筋損傷の修復に良い影響を及ぼす

エストロゲンが骨格筋の炎症および修復過程に及ぼす影響を経時的に観察した。筋再生の過程におけるエストロゲンの効果を調査するために, コントロール(C)ラット, 偽手術(Sham)ラット, 卵巣摘出(OVX)ラットならびに卵巣摘出およびエストロゲン投与(OVX+E)ラットの骨格筋(前脛骨筋:TA)を塩酸ブピバカイン(BPVC)で損傷させた。損傷骨格筋は, 無傷の筋と比較して筋損傷後に筋中カルパイン3(CAPN3)活性が上昇傾向を示した。損傷した骨格筋におけるHSP70質発現は, OVXラットよりCラットおよびOVX+Eラットで高かった(P<0.005, P<0.05)。Pax7およびMyoD発現は衛星細胞の活性化および増殖を定義するのに役立つ, エストロゲンによって増加することが明らかになった(P<0.05)。これらの知見は, 骨格筋損傷に対するHSP70および筋衛星細胞の応答が女性特異的なホルモンのエストロゲンによって媒介することが考えられる。

身体の発達が未成熟のヤングアスリートにおける卵巣機能障害は、エストロゲン分泌を低下させることによって、外傷リスクを高め、損傷後の治癒過程を遅延することが明らかになった。このことは、女性アスリートのスポーツ活動における月経周期の重要性を再認識するとともに、卵巣機能障害における初期段階からのホルモン補充療法 (Hormone replacement therapy : HRT) を行うことで外傷を軽減することができる。これらの結果は、一般女性をはじめ更年期および高齢期の女性を対象としたスポーツ活動においても、運動指導やプログラム作成に有用な資料となる可能性を示唆している。

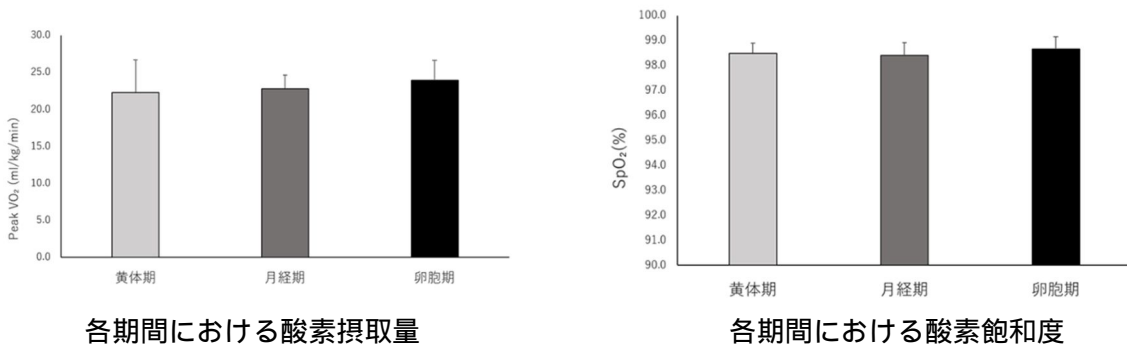


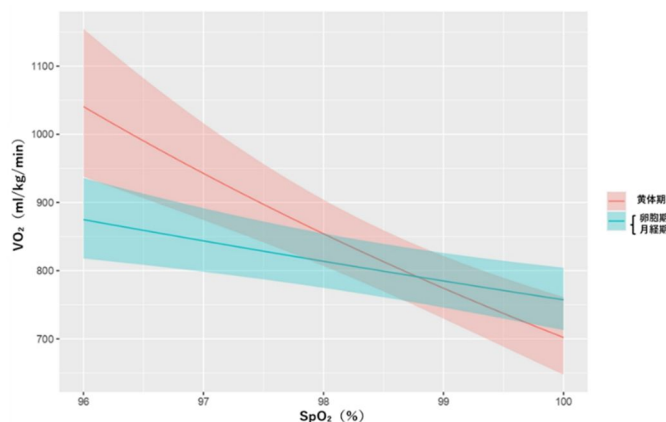
(2) 月経周期が運動中の体内酸素動態および筋痛発生に影響を及ぼす

成人女性を対象に、月経期、卵胞期、黄体期の各期で漸増多段階負荷法を用いた運動を行い、持久性運動時に生体に取り込む酸素の量(酸素摂取量)と動脈血中の酸素飽和度(SpO₂)の動態を観察することにより、月経周期が持久性運動中の体内酸素動態に及ぼす影響を検討することを目的とした。その結果、月経期、卵胞期では各期における有意な差はみられなかった。

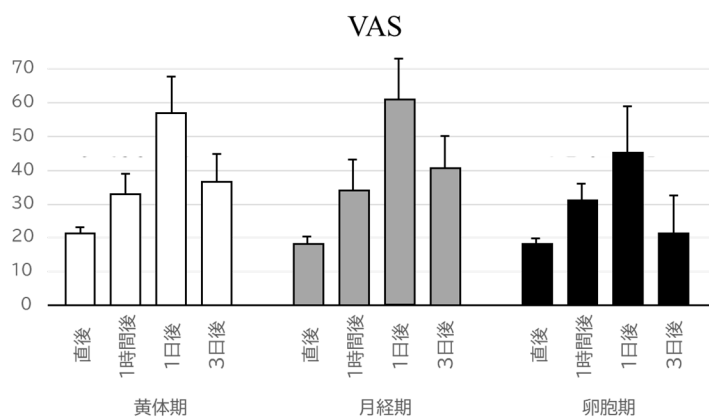
一方で、VO₂とSpO₂の相関を観察したところ、酸素摂取量と酸素飽和度の関連について、固定効果の交互作用を考慮した一般化線形混合モデルを作成し考察した。各月経周期において、体期のみにおいて多くの方がVO₂に対しSpO₂が負の傾向を示しているが、他の期は被験間で異質性が認められた。このことから黄体期の持久性運動時には、他の周期とは異なる酸素供給状況が作られていることが示唆された。また、黄体期における筋痛の発生状況が、他の期に比べて低下する傾向が示された。

黄体期とそれ以外の月経期、卵胞期におけるコンディショニングには異なる方策を講じる必要があることを示唆するものとする。





月経周期による酸素摂取量推定モデル



(3) まとめ

本研究において、女性の性周期におけるホルモン分泌が骨格筋の損傷治癒に影響を与えることが示唆された。また、筋痛も性周期により異なる傾向を示し、これは体内への酸素供給や運搬状態により影響を受けることが示唆された。黄体期が異なる傾向を示すことから、他の周期と異なるコンディショニングによりパフォーマンス向上に寄与できることが示唆された。

参考文献

- Barfield WL, et al., Eccentric muscle challenge shows osteopontin polymorphism modulation of muscle damage. *Hum Mol Genet.* 1;23:4043-50, 2014
- Enns DL, Tiidus PM., The influence of estrogen on skeletal muscle: sex matters. *Sports Med.* 1;40:41-58., 2010
- Kayani AC et al., The exercise-induced stress response in skeletal muscle: failure during aging. *Appl Physiol Nutr Metab* 33: 1033-1041,2008
- Sugiura T et al., Estrogen Administration attenuates immobilization-induced skeletal muscle atrophy in male rats. *J. Physiol. Sci.* 56: 393-399, 2006
- Bombardier E et al., Effects of ovarian sex hormones and downhill running on fiber-type-specific HSP70 expression in rat soleus. *J Appl Physiol* 106: 2009-2015, 2009
- Paroo Z et al., Estrogen attenuates postexercise HSP70 expression in skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* 282: C245-C251, 2002
- Sakurai T et al., Changes in nitric oxide and inducible nitric oxide synthase following stretch-induced injury to the tibialis anterior muscle of rabbit *Jpn J Physiol.* 55: 101-107, 2005
- Sakurai T et al., Pain-producing substances changes in rat skeletal muscle after structural damage. *Med Sci Sports Exerc.* 42: 379-379, 2010
- Vasconsuelo A et al., Participation of HSP27 in the antiapoptotic action of 17beta-estradiol in skeletal muscle cells. *Cell Stress Chaperones.* 15: 183-92, 2010
- Sakurai T et al., Effect of nitric oxide in recovery from structural damage in skeletal muscle. *FASEB J.* 18: A359-359, 2004
- Booth EA et al., Estrogen protects the heart from ischemia-reperfusion injury via COX-2-derived PGI2. *J Cardiovasc Pharmacol.* 52: 228-35, 2008
- Besson T, et al., Sex Differences in Endurance Running. *Sports Med.* 52:1235-1257.2022.
- 須永美歌子ら，月経周期のフェーズを利用したウェイトコントロールプログラムの開発．*デサントスポーツ科学*．38巻：132-140，2014．

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 滝野彩、廣瀬立朗、桜井智野風	4. 巻 3
2. 論文標題 エストロゲンは骨格筋損傷の修復に良い影響を及ぼす	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 桐蔭スポーツ科学	6. 最初と最後の頁 19-27
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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Aya Takino, Tomonobu Sakurai, Tatsuro Hirose
2. 発表標題 17 -estradiol has a positive effect on repair of skeletal muscle injury
3. 学会等名 23rd annual ECSS Congress Dublin (国際学会)
4. 発表年 2019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
---------	---------