

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：32623

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K11030

研究課題名(和文)クエン酸の疲労軽減効果の客観的評価とGADD34に着目した分子メカニズムの検証

研究課題名(英文)Objective evaluation and molecular mechanism of citric acid's effect on fatigue alleviation focusing on GADD34

研究代表者

渡辺 睦行(Watanabe, Nakamichi)

昭和女子大学・生活機構研究科・准教授

研究者番号：90365809

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)：食品成分を投与したのちにマウスを1時間遊泳させ疲労を負荷し、その時の疲労の度合いを評価するモデル(疲労感軽減効果評価モデル)と、強制遊泳により疲労困憊させた直後のマウスに食品成分を投与し、その後の疲労の度合いを経時的に評価するモデル(疲労回復効果評価モデル)の2つのモデルを用いて、未だ不明であるクエン酸の疲労軽減効果とそのメカニズムを明らかにすることを試みた。上記2モデルにてクエン酸の効果を検証した結果、クエン酸には疲労軽減効果が認められたものの、疲労回復効果は認められなかった。また、クエン酸の疲労軽減効果にGADD34は関与していないことが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、食品成分の疲労軽減効果はアンケート調査などの主観的な評価や一部の代謝物の変化によってのみ報告されてきた。また、疲労軽減効果自体も「疲れにくくなる効果」なのか、「疲れから回復しやすくなる効果」なのかで区別されてこなかった。本研究では、食品成分の疲労軽減効果を「疲れにくくなる効果」と「疲れから回復しやすくなる効果」を客観的に評価する系を確立した。これにより、今後、さまざまな食品成分の疲労軽減効果を客観的に評価することが可能となった。さらに、疲労軽減効果のある食品成分を、疲労負荷の前に摂取した方が良いのか、後に摂取した方が良いのか、についても検討できる手段を得た。

研究成果の概要(英文)：We attempted to elucidate the still unknown effect of citric acid on reducing fatigue and its mechanism by using two models: a model in which mice are subjected to fatigue by swimming for 1 hour after administration of a food ingredient and a model in which mice are subjected to fatigue immediately after forced swimming and the degree of fatigue afterwards is evaluated over time. As a result of verifying the effect of citric acid in the above two models, citric acid was found to reduce fatigue, but not to restore fatigue. The results also showed that GADD34 was not involved in the fatigue-reducing effect of citric acid.

研究分野：食品機能学

キーワード：クエン酸 疲労 疲労感

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

クエン酸は昔から「疲労に良い」とされており、最近では「疲労感を軽減する」機能性表示食品としても登録がなされている。しかし、クエン酸の疲労軽減効果の報告は主観的評価やグリコーゲンや乳酸などの一部の物質の変化によるものだけであり、客観的評価法は確立されていない。さらに、クエン酸には疲労軽減効果がみられない、との相反する報告もある。また、クエン酸が疲労を軽減するメカニズムについても報告はみられない。研究代表者らはこれまで、クエン酸の疲労軽減メカニズムを明らかにすることを目的として、実験動物を用いた遺伝子発現や代謝物の解析などを実施し、クエン酸を摂取しても、肝臓や骨格筋においてクエン酸回路内の酵素の遺伝子発現は変化しないこと、電子伝達系内の酵素の遺伝子発現は変化しないこと、臓器中の ATP は上昇しないこと、を明らかにしてきたが、そのメカニズムは未だ不明である。

2. 研究の目的

本研究は2つの目的で実施した。1つめは、疲労軽減効果を客観的に評価可能な「抗疲労評価モデル」および「疲労回復評価モデル」の2つのモデルを、マウスを用いて確立することである。「抗疲労評価モデル」とは、同じ運動をした際の疲労状態を行動量で評価するモデルであり、「疲労回復評価モデル」とは、疲労困憊後、一定時間経過時の疲労状態を行動量で評価するモデルである。これまで、「疲労軽減効果」という言葉に明確な定義がなされてこなかったが、本研究では「疲労軽減効果」を、「抗疲労効果」と「疲労回復効果」の2つに分けて検討した。

「抗疲労評価モデル」は、慈恵会医科大学の研究チームが第13回日本疲労学会(2017年)にて発表しているため、そのモデルの再現と改良を目指した。「疲労回復評価モデル」の確立は本研究が初めての試みとなる。これら2つのモデルが確立されれば、様々な食品成分や医薬品の疲労軽減効果の客観的な評価も可能となる。

2つめの目的は、これまで主観的評価や、グリコーゲンや乳酸などの一部の物質の変化によるのみ評価されてきたクエン酸の疲労軽減効果を、2つのモデルを用いて客観的に行動量で評価すると共に、そのメカニズムを、GADD34 タンパク質を中心とした疲労の分子メカニズムに着目して検証することである。

3. 研究の方法

(1) 抗疲労評価モデルの確立

マウスをプールにて自由遊泳させると、疲労の蓄積にとまない、時間当たりの遊泳移動距離が短くなっていく(泳がず浮いているだけの時間が長くなる)。この様子をビデオトラッキングシステムで経時的に(1時間)追った。疲労軽減効果のある食品を投与すれば、遊泳移動距離が短縮しにくくなる。

(2) 疲労回復評価モデルの確立

遊泳により疲労困憊状態となったマウスを、飼育ケージに戻した後の自発運動量をビデオトラッキングシステムにて経時的に(1時間)追った。疲労の回復にとまない自発運動量が増加する。疲労回復効果のある食品を投与すれば、短時間で自発運動量が増加する。

(3) 疲労の分子メカニズム

疲労時の GADD34 や ATF3 の変動が大きいとされる肝臓と骨格筋を用いて疲労の分子メカニズムに関連した mRNA の発現量とタンパク質量(GADD34, ATF3, IL-1)を測定した。また、血漿 IL-1 濃度も測定した。

(4) クエン酸の抗疲労効果・疲労回復効果、およびその分子メカニズムの検証

上記2つの「抗疲労評価モデル」「疲労回復評価モデル」を用いて、クエン酸の効果を検証した。「抗疲労評価モデル」では、クエン酸投与30分後(血中のクエン酸濃度は30~60分で最大になる)に遊泳を実施した。「疲労回復評価モデル」では、遊泳直後にクエン酸を投与した。

4. 研究成果

(1) 抗疲労評価モデルを用いたクエン酸の効果の検証

遊泳前のクエン酸の投与は、マウスの1時間あたりの遊泳距離を有意に延長した。よって、クエン酸には抗疲労効果がある可能性、すなわち、クエン酸摂取後に運動をすると疲れにくくなる可能性が示された。一方で、GADD34, ATF3, IL-1 の発現量はクエン酸投与による影響はみられず、クエン酸による抗疲労効果は、疲労の分子メカニズムとは別の系を介しているものと考えられた。

(2) 疲労回復評価モデルを用いたクエン酸の効果の検証

疲労困憊後のクエン酸の投与は、マウスの1時間あたりの自発運動量に影響を与えなかった。よって、本研究の条件下ではクエン酸には疲労回復を早める効果がないことが示された。また、GADD34, ATF3, IL-1 の発現量はクエン酸投与による影響もみられなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 渡辺睦行・池尾初風・永野友花・原百合恵
2. 発表標題 クエン酸摂取による疲労軽減効果の客観的評価とメカニズムの検証
3. 学会等名 第16回日本疲労学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡辺睦行, 永野友花, 原百合恵
2. 発表標題 クエン酸にはGADD34を介した疲労軽減効果がみられるのか？
3. 学会等名 第73回 日本栄養・食糧学会
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
---------	---------