

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K17850

研究課題名（和文）競技者における腸内環境の違いがヘプシジンを中心とした鉄代謝に及ぼす影響

研究課題名（英文）Effect of differences in intestinal microbiota in athletes on iron metabolism

研究代表者

石橋 彩（Ishibashi, Aya）

東京大学・大学院総合文化研究科・特別研究員

研究者番号：40756524

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、スポーツ競技者における腸内環境が鉄代謝に及ぼす影響を明らかにしたうえで、腸内環境の改善が期待できるn-3系脂肪酸を含む魚の習慣的な摂取が鉄欠乏を予防するという仮説を明らかにすることを目的とした。本研究の結果、腸内環境の違いは、運動前後のヘプシジンの変化量に影響を及ぼす可能性が明らかとなった。一方で、n-3系脂肪酸の摂取は腸内環境の改善させるものの、生体内の鉄代謝に影響を及ぼさない可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヘプシジン（鉄の吸収を阻害するホルモン）の分泌亢進に起因する鉄吸収阻害によって鉄欠乏が誘発されるという作用機序が注目されている。これまで運動誘発性のヘプシジンの分泌応答を抑制するため、炎症を抑えることを目的とした栄養介入（炭水化物、抗酸化ビタミン）が検討されてきたが、有益な効果は認められていない。本研究の結果、腸内環境の違いは、運動前後のヘプシジンの変化量に影響を及ぼす一方で、n-3系脂肪酸の摂取による腸内環境の改善は、生体内の鉄代謝に影響は及ぼさなかった。本研究の結果より、腸内環境の違いはコンディションだけでなく鉄代謝にも貢献する可能性があることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：The purpose of the present study, the effect of the intestinal environment on iron metabolism in athletes. In addition, we investigated that daily intake of n-3 fatty acids, which can be expected to improve the intestinal environment, prevent iron deficiency. In result, it was clarified that the difference in the intestinal environment may affect the amount of change in hepcidin before and after exercise. On the other hand, it was suggested that the improvement of the intestinal environment by n-3 fatty acids may not affect iron metabolism.

研究分野：スポーツ栄養学

キーワード：鉄代謝 ヘプシジン 鉄欠乏性貧血 腸内環境

1. 研究開始当初の背景

これまで鉄欠乏の要因として、食事からの鉄の摂取不足や運動時の発汗による鉄の損失などにより、鉄欠乏は誘発されると指摘されてきた。しかしながら、高容量の鉄摂取にも関わらず、鉄欠乏が改善しない例もみられる。近年、ヘプシジン(鉄の吸収を阻害するホルモン)の分泌亢進に起因する鉄吸収阻害によって鉄欠乏が誘発されるという作用機序が、注目されている。ヘプシジンは、肝臓から分泌されるペプチドホルモンであり、腸管からの鉄吸収を抑制することに加えて、マクロファージからの鉄の再利用を阻害する(Gantz et al. 2003)。興味深いことに、炎症性サイトカインである Interleukin-6 (IL-6) や TNF- α の増加により体内でのヘプシジンの合成が増加し、血清鉄は低下する。このことから、運動誘発性のヘプシジンの分泌応答は、炎症に強く影響している可能性が考えられる。実際に、運動終了直後に IL-6 などの分泌が亢進し、運動の 3~6 時間後に血液や尿中のヘプシジン濃度の分泌が高値を示すことが多くの先行研究において示されている (Peeling et al, 2009)。これらを踏まえると、日々のトレーニングは、IL-6 およびヘプシジンの増加を介して鉄欠乏を引き起すことが推察される。

ヒトの腸には、約 100 兆個の菌が宿主と相互に共生しており、栄養、代謝機能および免疫系に影響を及ぼす。全体として、腸内微生物叢は大腸に 5 つの門および約 160 種から構成される。しかし、腸内環境は、様々な環境要因に影響を受けることが知られている。特に、食事から受ける影響は大きく、偏った食事(高たんぱく質、高脂肪、高エネルギーなど)は、グラム陰性菌を増加させ、糖脂質 (lipopolysaccharide; LPS) を産生する。この LPS は、マクロファージを刺激し、炎症性サイトカインを増加させる。偏った食事と同様、激しい運動も腸内環境の構成に変化を生じさせる。日常的に激しい運動を実施するスポーツ競技者において、食欲の低下などにより運動に見合った食事が摂取できていない場合、腸内環境が悪化している可能性が予想される。さらに、悪化した腸内環境の結果、産生される炎症性サイトカインはヘプシジンの分泌応答を上昇させ、慢性的に鉄代謝を抑制している可能性が考えられる。しかしながら、これまでにスポーツ競技者における腸内環境と鉄代謝との関連は明らかとなっていない。これらの関係を明らかにすることは、競技者における鉄欠乏を改善するための方策を提示できるものと考えられる。

従来の日本型の食事では、他国と比較し魚介類が豊富に含まれる点の特徴であった。しかしながら、近年では 10 年前と比較して魚介類の摂取量が減少傾向、肉類が増加傾向にある。脂肪を構成する脂肪酸のなかで食事から摂る必要のある脂肪酸は多価不飽和脂肪酸と呼ばれ、n-3 系脂肪酸と n-6 系脂肪酸に分類される。これまで n-3 系脂肪酸の習慣的な摂取は、炎症性サイトカインの産生抑制、赤血球変形能の改善、糖代謝改善など多様な健康増進の効果を有することが示されており、競技者でも n-3 系脂肪酸を含む食品を海外遠征に持参する場合も見受けられる。さらに、n-6 系脂肪の過剰摂取により IL-6 や TNF- α などの炎症性サイトカインが腸内にて過剰に分泌されるため、拮抗する働きを有する n-3 系脂肪酸の摂取の増加は腸内環境を改善する可能性が高く、実際に、n-3 系脂肪酸の摂取は腸内環境の改善(善玉菌の増加)が確認されている。しかしながら、これまでに競技者における腸内環境に関する報告は少なく、鉄代謝との関連も明らかでない。

2. 研究の目的

本研究では、競技者における腸内環境が鉄代謝に及ぼす影響を明らかにしたうえで、抗炎症作用と腸内環境の改善が期待できる n-3 系脂肪酸を多く含む魚油の習慣的な摂取が腸内環境の改善が鉄欠乏を予防するという仮説を明らかにすることを目的とした。本研究では、これらの目的を達成するために以下の 2 つの研究課題を設定した。

【研究課題 1】国内エリート競技者における腸内環境と鉄代謝の検討

【研究課題 2】n-3 系脂肪酸の摂取による腸内環境改善が運動後のヘプシジンの分泌応答に及ぼす影響

3. 研究の方法

【研究課題 1】国内エリート競技者における腸内環境と鉄代謝の検討

対象者は、国内のトップレベルの持久性競技者(16名; 男性 5 名、女性 10 名)を対象とし、通常のトレーニング前後に血液検査を実施した。

運動前後に実施した血液検査では、末梢血液一般、フェリチン、鉄、血中脂肪酸四分画、ヘプシジンを測定した。また、腸内細菌検査は運動前日までに採取し、16S rRNA 遺伝子解析にて解析を行った(株式会社テクノスルガ・ラボ)。加えて、食事調査は、3 日間の自己式の秤量記録法にて実施した。なお、解析は栄養計算ソフト(エクセル栄養君 ver.8, 株式会社 建帛社)を用いて、管理栄養士が解析した。

【研究課題 2】n-3 系脂肪酸の摂取による腸内環境改善が運動後のヘプシジンの分泌応答に及ぼす影響

対象者は、国内のトップレベルの男性持久性競技者(6名)を対象とした。対象選手には、青魚を含む食品[EIコサペンタエン酸(EPA) 387~486mg/食、ドコサヘキサエン酸(DHA) 585~

1107mg/食]を週 4~5 回摂取させ、8 週間継続した。介入前後には、血液検査、腸内細菌検査、食事調査を実施した。運動前後に実施した血液検査では、末梢血液一般、フェリチン、鉄、血中脂肪酸四分画、ヘプシジン濃度を測定した。また、腸内細菌検査は運動前日までに採取し、16S rRNA 遺伝子解析にて解析を行った（株式会社テクノスルガ・ラボ）。加えて、食事調査は、習慣的な食事を調査するため食物摂取頻度調査 FFQg Ver.5(株式会社 建帛社)を用いて実施した。なお、食事調査は管理栄養士が聞き取りを実施した。

4. 研究成果

【研究課題 1】国内エリート競技者における腸内環境と鉄代謝の検討

平均血中ヘモグロビン濃度は 15.9 ± 0.8 g/dL、血清フェリチン濃度は、 59.2 ± 30.7 ng/mL であり、鉄欠乏性貧血に該当するものはみられなかった。また、運動前後の血清ヘプシジン濃度は、運動前と比較して有意な増加がみられた（運動前： 9.1 ± 6.2 ng/mL、運動後： 59.2 ± 30.8 ng/mL）。

また、腸内細菌叢と鉄代謝の関連を検討したところ、腸内でのビフィズス菌の割合と血清フェリチン濃度の間に有意な正の相関関係が認められた（ $r = 0.56, p = 0.03$ ）。また、肥満と炎症に関連する指標である Firmicutes/Bacteroidetes 比（F/B 比）と運動前後の血清ヘプシジン濃度の変化量と間に正の相関関係が認められた（ $r = 0.51, p = 0.04$, 図 1）。

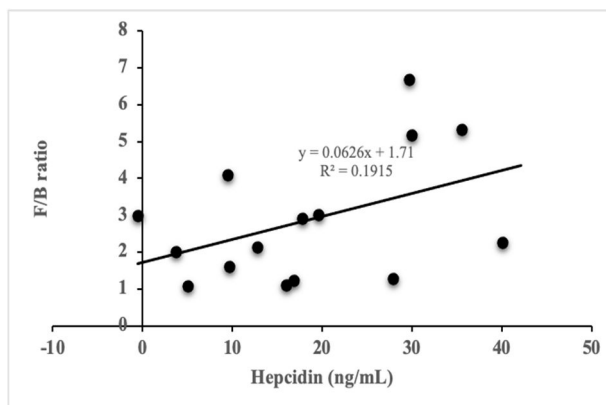
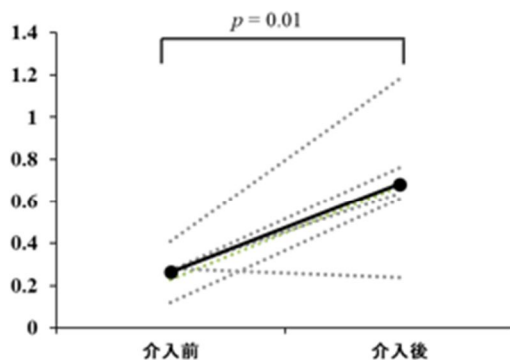


図 1. 運動前後のヘプシジン濃度と F/B 比の関連

【研究課題 2】n-3 系脂肪酸の摂取による腸内環境改善が運動後のヘプシジンの分泌応答に及ぼす影響

介入前後の平均血中ヘモグロビン濃度（介入前： 15.3 ± 1.0 g/dL、介入後： 15.1 ± 0.9 g/dL）、血清フェリチン濃度（介入前： 145.5 ± 66.9 ng/mL、介入後： 121.5 ± 57.1 ng/mL）であり、有意な変化は認められなかった。また、鉄欠乏性貧血に該当するものはみられなかった。介入前後の食事調査の結果、介入した青魚を含む食品をのぞいて、介入の前後でエネルギー摂取量（介入前： $2,769 \pm 556$ kcal/日、介入後： $2,946 \pm 552$ kcal/日）と n-3 系脂肪酸（介入前： 3.2 ± 1.3 g/日、介入後： 3.4 ± 0.9 g/日）の摂取量に有意な変化はみられなかった。また、血中脂肪酸四分画の一つである血清 EPA 濃度および EPA/アラキドン酸（AA）比は、8 週間の介入後に有意な上昇が認められた（図 2）。腸内細菌では、介入後の F/B 比は有意な減少が認められ、腸内でのビフィズス菌の割合の有意な増加が認められた。

(A)



(B)

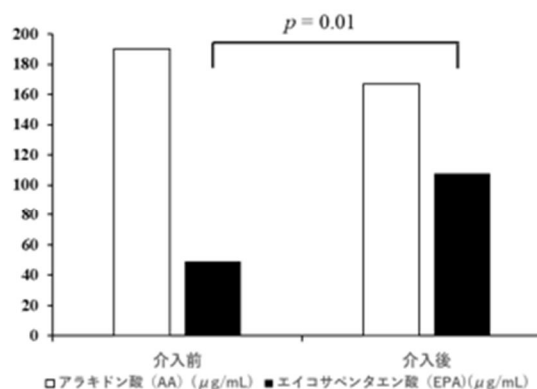


図 2. (A) 介入前後の EPA/AA 比の平均値 (B) 介入前後の血清 AA 濃度と血清 EPA 濃度

参考文献

- Gantz, T. (2003). Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*, 102, 783-788.
- Peeling, P., Dawson, B., Goodman, C., Landers, G., Wiegierinck, E. T., Swinkels, D. W., & Trinder, D. (2009). Effects of exercise on hepcidin response and iron metabolism during recovery. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 19(6), 583-597.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 Ishibashi, Takanori Kono, Akiko Kamei, Yusuke Ishige
2. 発表標題 Effects of 8 weeks of blueback-fish intake on gut microbiota in elite Japanese Nordic combined athletes
3. 学会等名 American College of Sports Medicine (国際学会)
4. 発表年 2020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
---------	---------