

令和 5 年 5 月 16 日現在

機関番号：24302

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K11695

研究課題名（和文）低栄養進行下での運動誘発性貧血発症機構の検証と栄養科学的アプローチ法の探索

研究課題名（英文）Verification of pathogenesis and exploring nutritional science approaches of exercise-induced anemia in progressive malnutrition

研究代表者

小林 ゆき子 (Kobayashi, Yukiko)

京都府立大学・生命環境科学研究科・講師

研究者番号：10381930

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、高強度運動により摂取量が低下した状態下もしくは消費エネルギー量に見合わない低摂取量の状態下での鉄代謝変動や炎症の視点を含めた運動誘発性貧血に至ると考えられる機構についてラットを使って観察し、さらにヒト競技者において高強度運動時の摂取状況や鉄代謝変動を調査した。その結果、動物試験からは高強度運動時には食事が減少すること、高強度運動の継続負荷と食事量低下は血球維持を優先した鉄代謝変動を生じさせることが示唆された。そしてヒト競技者の調査から、継続トレーニングによる血球状況や鉄代謝の変動が確認され、摂取栄養素が鉄代謝調節に関与する可能性が見出された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

運動誘発性貧血の発症が血管内溶血のみならず慢性炎症による鉄代謝変動や臓器の酸化損傷に影響を受け、それに食事量や食事の質が関わることが明確になれば、運動誘発性貧血解決の一助となる。また本研究から軽度低栄養状態における運動誘発性溶血の発症メカニズムと食事介入の重要性について明示することができれば、適正な栄養状態や運動習慣の定着、身体活動量の増加などを通じた国民の健康増進に向けて大きく貢献できると考えている。

研究成果の概要（英文）：In the present study, the mechanisms leading to exercise-induced anemia, including changes in iron metabolism and inflammation, were observed in rats under conditions of reduced food intake or low food intake not commensurate with energy consumption during high-intensity exercise. Furthermore, we investigated the feeding status and changes in iron metabolism during high-intensity exercise in athletes. The results of animal studies suggest that food intake decreases during high-intensity exercise, and that continuous high-intensity exercise load and low dietary intake iron metabolic fluctuations that prioritize blood cell maintenance. And the investigation of athletes confirmed the variation in blood cell status and iron metabolism due to continuous training, and nutrients intake was found to be potentially related to the regulation of iron metabolism.

研究分野：栄養科学、スポーツ栄養学、臨床栄養学

キーワード：スポーツ貧血 高強度運動 低栄養 運動誘発性溶血 鉄代謝 ビタミン

1. 研究開始当初の背景

貧血は、血液中の赤血球数あるいは血色素量が減少し、血液の酸素運搬能力が低下して組織に酸素が十分に供給されない状態である。主な原因として赤血球の産生と成熟の障害、赤血球破壊の増加や出血などが挙げられる。このうち運動に起因した運動誘発性貧血（スポーツ貧血）は、倦怠感、頭痛、狭心痛、動悸、頻脈や発熱などを生じ、重症化すれば競技パフォーマンスの低下のみならず、健康的な生活を維持することさえ困難となる。2013年より厚生労働省は「21世紀における国民健康づくり運動（健康日本21）第2次」において国民の健康増進の推進を図るための基本方針として、適正な栄養状態や運動習慣の定着、身体活動量の増加などを目標としており、年齢、性別、競技種目や競技レベルを問わず多くの競技者が苦しめられており、運動誘発性貧血の原因究明および予防法の確立は急務である。

運動誘発性貧血の要因は、足底部での衝撃や血流増加にともなう筋繊維や血管壁との摩擦など、主に運動負荷による血球破壊、つまり血管内溶血が関係していると報告されている。また運動負荷にともなって血液中に増加する乳酸、リゾレシチンや酸化ストレスなどの障壁により血球膜が損傷を受けることも要因として挙げられる。さらに併せて鉄欠乏状態が発症し鉄代謝制御が乱れた場合、赤血球の産生や成熟が障害されることで重篤な貧血へと容易に移行する。しかしながら、運動誘発性貧血の治療法は未だ十分に確立されていない。

一方、鉄代謝機構の解明は近年急速に進み、ヘプシジン-フェロポルチンシステムによって生体内の鉄量が調整されることが明らかとなった。フェロポルチンは鉄排出タンパクであり、腸管粘膜上皮細胞での発現量を調整することで生体の鉄吸収や再利用の制御を担っている。肝臓から分泌されるペプチドホルモンのヘプシジンはフェロポルチンと結合し細胞内リソゾームへと誘導することによりフェロポルチン分解へと代謝される。ヘプシジン分泌は肝臓で様々な因子により制御を受ける。例えば、鉄飽和シグナルや炎症シグナルによってヘプシジンの分泌は亢進し、造血シグナルや低酸素シグナルによってもヘプシジン分泌が変動する。このシステムが生体内鉄代謝の中心的制御機構であると考えられている。ここ数年、競技者において生体内炎症シグナル増大によるヘプシジン分泌亢進に関する報告があり、運動による慢性炎症と鉄代謝の関係から運動誘発性貧血の機構の一端が明らかにされつつある。

鉄欠乏性貧血は栄養失調の表現型のひとつであり、鉄欠乏が内在する運動誘発性貧血に関しても食事量の絶対的欠乏が発症要因としてあげられる。激しい運動時に摂食量の減少や消化管機能低下が生じること、消費エネルギーが高いにも関わらず摂食量が伴わない競技者が多くいることが知られているが、低栄養の進行度合（軽度～重度）と運動誘発性貧血の関係について直接的な検討はこれまで数少ない。もし、運動誘発性貧血の発症が血管内溶血のみならず慢性炎症による鉄代謝変動や臓器の酸化損傷に影響を受け、それに食事量や食事の質が関わることが明確になれば、運動誘発性貧血解決の一助となる。また本研究から軽度低栄養状態における運動誘発性溶血発症メカニズムと食事介入の重要性が明示できれば、適正な栄養状態や運動習慣の定着、身体活動量の増加などを通じた国民の健康増進に向けて大きく貢献できると考えている。

2. 研究の目的

本研究では、運動誘発性貧血に対する新しい栄養療法の確立を目指し、低栄養の進行状態における鉄代謝の視点を含めた運動誘発性溶血発症機構を検証し、運動誘発性貧血に対して有用で具体的な栄養科学的アプローチ法について提案することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、高強度運動により摂食量が低下した状態下もしくは消費エネルギー量に見合わない低摂食量の状態を想定し、鉄代謝の変動や炎症の視点を含めた運動誘発性貧血に至ると考えられる機構についてモデルラットを使って観察した。さらに、ヒト競技者において高強度運動時の摂食状況や鉄代謝の変動について調査し、休息時との違いについて比較検討した。

【実験1】高強度運動により摂食量が低下した状態下もしくは消費エネルギー量に見合わない低摂食量の状態下での鉄代謝変動についてラットを使って観察した。運動負荷はトレッドミルを用いて30m/分で1日1回30分間で実施した。

Wistar系雄性ラット4週齢24匹を用い、トレッドミル走行馴化後、20%カゼイン食自由摂食群（対照）対照の摂食量の8割を給餌した群、7日間運動負荷+自由摂食群、7日間運動負荷+8割給餌群の4群に分け観察した。Wistar系雄性ラット4週齢18匹を用い、トレッドミル走行馴化後、20%カゼイン食自由摂食群、同7割給餌群、7日間運動負荷+7割給餌群の3群に分け観察した。Wistar系雄性ラット4週齢18匹を用い、トレッドミル走行馴化後、20%カゼイン

食自由摂食群、同 9 割給餌群、6 日間運動負荷+9 割給餌群の 3 群に分け観察した。

【実験 2】競技者を対象に高強度運動による食事因子と鉄代謝の変動や関係性について検証した。対象は競技系ダンス部所属の女子高校生 24 名とし、トレーニングを 2 ヶ月間毎日実施したトレーニング期、および試験期間中の休息期における身体組成、エネルギー・栄養素および食品摂取状況、および血液検査データを調査した。トレーニング期と休息期の各測定項目を比較した。

トレーニング期において、ヘモグロビン濃度 (Hb) の中央値をカットオフとして 2 群に分け、低 Hb 群 (12 名) と正常 Hb 群 (12 名) とし、各測定項目を比較した。トレーニングによってフェリチン値が減少した群 (10 名) と増加した群 (13 名) に分け、各測定項目を比較した。

4. 研究成果

【実験 1】 対照群と運動負荷 + 自由摂食群の血漿グルコースは同程度であったが、8 割給餌の 2 群では対照群より低値であったが、運動負荷の有無に関わらず同程度であった。また、運動負荷 + 自由摂食群および運動負荷 + 8 割給餌群の血漿中性脂肪は、対照群に比べて有意に低値を示し、8 割給餌された 2 群は同程度であったことから、食事量の減少にともない糖質および脂質の利用が進んだと考えられる。Hb、ヘマトクリット値および赤血球数は、運動負荷 + 自由摂食群および 8 割給餌された 2 群のいずれも対照群との間に有意な差は無く、血球は維持されていた。運動負荷 + 自由摂食群の血清鉄濃度、トランスフェリン飽和度、肝臓鉄量および血漿ヘプシジン濃度は対照群に比べて低値であり、食事鉄の取り込み量減少に対応するために血清鉄が利用され、貯蔵鉄の利用促進によりヘプシジン発現が抑制されたと考えられる。運動負荷した 8 割給餌群では、非運動負荷群に比べて血清鉄濃度およびトランスフェリン飽和度が低値であり、食事鉄減少に加えて鉄の需要や排泄増大による血清鉄利用がさらに促進された可能性があり、運動負荷した 8 割給餌群の肝臓鉄量とヘプシジン発現が非運動群に比べて低値であったと考えられる。

7 割給餌の 2 群ともに自由摂食群に比べ血清鉄、トランスフェリン飽和度、肝臓鉄、血清ヘプシジン濃度、血清 IL-6 は低値であった。7 割給餌の 2 群において、運動群の血清ヘプシジンは非運動群に比べ有意に低値、血清エリスロポエチンは有意に高値であった。

9 割給餌群の血清鉄、トランスフェリン飽和度および血清ヘプシジン濃度は自由摂食群に比べ低値であった。運動を負荷すると、これらの項目がさらに低値を示した。

以上 3 つの検討結果から、高強度運動時は摂食量が低下すること、たとえ 1 割食事が減ったとしても鉄代謝が変動すること、さらに高強度運動を重ねることで血球維持を優先した鉄代謝変動が生じることが示唆された。そして、7 割の食事量であるときは見かけ上鉄代謝改善がみられるが、老化赤血球やマクロファージからの鉄リサイクルが強力であることが要因となる可能性が示された。

【実験 2】 摂取エネルギーは両群間に有意差は示されず同程度であったが、消費エネルギー量ではトレーニング期は休息期に比べ有意に高い値であった。トレーニング期ではビタミン C と果実類の摂取量が休息期に比べて高く、ビタミン D、カルシウム、乳類が低値であり、このうち乳類は有意であった。また、トレーニング期の赤血球数は休息期に比べ有意に低値であり、血色素量、ヘマトクリット値、血清鉄、血清ヘプシジンが有意ではないものの低値を示した。

身体組成に関して、低 Hb 群は正常 Hb 群と比較して除脂肪体重、骨格筋量および筋肉量が有意に高値を示したことから、筋肉量が高いと鉄需要が増し Hb 濃度が低くなる可能性がある。食事調査から、低 Hb 群は正常 Hb 群に比べエネルギー摂取量や炭水化物エネルギー比率などがやや低い傾向にあった。また、魚介類摂取量が有意に高く、それに伴いたんぱく質やビタミン D 摂取量がやや高値であった。そこで、血清 25OH ビタミン D 濃度を検討したところ、充足者の血清鉄濃度は非充足者に比べ有意に高値を示した。

トレーニングによってフェリチンが減少した群のビタミン C および果実類摂取量はフェリチンが増加した群よりも高値であった。トレーニングによる摂取栄養素量の変化量と鉄代謝因子の変化量との関係について、フェリチンとビタミン C との間に有意な負の相関 ($R=-0.453$, $p=0.030$) が認められた。さらにフェリチンを制御因子とした時、血清ヘプシジンとビタミン C の間に有意な正相関 ($R=0.488$, $p=0.020$) が示された。

以上 3 つの検討結果から、本研究の競技者において、継続トレーニングでの貧血への傾きが見られ、筋肉量の増大により鉄必要量が増すために低 Hb 濃度を惹起すること、また食品から摂取したビタミンが鉄代謝に関わる可能性が見出された。

本研究成果において、動物試験からは高強度運動時には食事量が減少すること、運動の継続負荷と食事量低下は血球維持を優先した鉄代謝変動を相加的に生じさせることが示唆された。そして、ヒト競技者の観察から、トレーニングによる血球状況や鉄代謝の変動が確認され、摂取栄養素が鉄代謝調節に関係する可能性が見出された。今後得られた成果を元に、運動時の鉄代謝改善や血球維持に役立つような栄養素を絞り込み、運動誘発性貧血の予防や治療への寄与について可能性を検証する所存である。

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 Kobayashi Yukiko, Tanizawa Midori, Ogata Midori, Aoi Wataru, Kuwahata Masashi	4. 巻 86
2. 論文標題 Changes in iron metabolism centered on hepcidin due to high-intensity exercise under restricted food intake	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrition	6. 最初と最後の頁 111179 ~ 111179
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.nut.2021.111179	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4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 小林 ゆき子、谷澤 翠、緒方 翠、青井 渉、桑波田 雅士
2. 発表標題 高強度運動と低摂食量状態がヘプシジンを中心とした鉄代謝変動に与える影響
3. 学会等名 第76回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kobayashi Y, Tanizawa M, Ogata M, Aoi W, Kuwahata M.
2. 発表標題 High-intensity exercise and low dietary intake significantly alter iron metabolism involving hepcidin.
3. 学会等名 22nd International Congress of Nutrition (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷澤翠、小林ゆき子、青井渉、桑波田雅士
2. 発表標題 高強度運動による溶血は脾臓と肝臓の酸化的損傷を増大する
3. 学会等名 第43回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林ゆき子
2. 発表標題 スポーツ貧血に対する新しい栄養管理法の確立をめざして
3. 学会等名 第43回日本鉄バイオサイエンス学会学術集会（招待講演）
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
---------	---------