

令和 5 年 5 月 10 日現在

機関番号：24201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K11364

研究課題名（和文）骨格筋タンパク代謝における鉄の役割の解明

研究課題名（英文）Role of iron metabolism in protein metabolism in skeletal muscle

研究代表者

東田 一彦（Higashida, Kazuhiko）

滋賀県立大学・人間文化学部・准教授

研究者番号：50634466

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）：本研究では、鉄代謝が骨格筋のタンパク質代謝に及ぼす影響を検討した。鉄欠乏培地で培養した骨格筋細胞では、タンパク質合成刺激に対する応答が低下した。また、食餌性の鉄欠乏を引き起こした実験動物においても、筋収縮によるタンパク質合成刺激が減弱した。これらの結果から、鉄栄養状態が骨格筋のタンパク質代謝に影響を及ぼす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

鉄欠乏が骨格筋のタンパク質代謝に与える影響を明らかにしたことに学術的な意義がある。また、本研究は、骨格筋機能の維持に、たんぱく質摂取だけでなく、微量栄養素も重要な働きを担っていることを示した点で、社会的な意義があると言える。

研究成果の概要（英文）：In this study, we examined the effects of iron metabolism on protein metabolism in skeletal muscle. Skeletal muscle cells cultured in iron-deficient medium showed a reduced response to protein synthesis stimulation. In addition, protein synthesis stimulation by muscle contraction was also attenuated in experimental animals subjected to dietary iron deficiency. These results suggest that iron nutritional status may affect protein metabolism in skeletal muscle.

研究分野：運動生理学

キーワード：骨格筋 鉄 タンパク質

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

加齢にともなう骨格筋量および筋力の減少はサルコペニアと呼ばれ、身体的機能の低下を引き起こすだけでなく、糖尿病をはじめとする様々な疾患の引き金となる。また、サルコペニアはフレイルの一因となるため、サルコペニアの予防は、本邦のような高齢社会における生活の質の向上や健康寿命を延伸するために重要な課題である。

近年の疫学調査から、鉄摂取不足による貧血（鉄欠乏性貧血）がフレイルやサルコペニアの危険因子であることが示されている。特に、日本人高齢者では鉄欠乏性貧血の割合が高いことが報告されており、骨格筋量や筋力の維持に鉄が重要な働きを担っている可能性が考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、骨格筋のタンパク質代謝や骨格筋量の制御に鉄がどのような働きを担っているかを明らかにすることであった。

3. 研究方法

(1) 培養細胞実験

マウス筋芽由来の培養細胞 C2C12 を用いた。分化誘導 4 日以降の筋幹細胞を鉄キレート剤である Deferoxiamine とともに 48 時間培養した。その後、インスリン (2mU/mL) または分岐鎖アミノ酸 (BCAA、バリン：ロイシン：イソロイシン = 1 : 2 : 1 mM) を培地に加えた。45 分後に細胞を回収し、タンパク質合成促進シグナルおよびタンパク質合成速度を western blot 法で評価した。

(2) 動物実験

3 週令の雄性 Sprague-Dawley ラットを用いた。ラットを Control 群、Pair-fed 群、鉄欠乏群の 3 群に分けた。Control 食群および鉄欠乏群は、それぞれ通常食または鉄欠乏食を自由摂食とした。Pair-fed 群には鉄欠乏群が摂取した量の通常食を与えた。4 週間の食餌介入後、坐骨神経に電気刺激を与え、筋収縮を行わせた。筋収縮終了から 6 時間後に骨格筋を採取し、タンパク質合成およびタンパク質合成促進シグナルを western blot 法で解析した。

19 カ月齢の雄性 C57/BL6J マウスを安静群または運動群の 2 群に分けた。運動群はランニングホイールを設置したケージで飼育し、自由に運動を行った。24 ヶ月齢に達した時点で前肢筋力の測定、ロータロッド試験を行い、1 週間後に骨格筋サンプルを採取した。

4. 研究成果

(1) 細胞実験

筋培養細胞を鉄欠乏培地で培養することで、ミトコンドリア内の鉄含有タンパク質は低下するものの、鉄を含まないタンパク質の含量には影響を与えないことが分かった。この細胞に対してインスリンやBCAAを作用させた結果、鉄を含む培地で培養した細胞と比較して、タンパク質合成およびタンパク質合成促進シグナル（p70S6K）のリン酸化レベルが低いことが明となった（図1、2）。これらの結果から、鉄栄養状態がタンパク質同化刺激に対する応答に関与している可能性が示唆された。

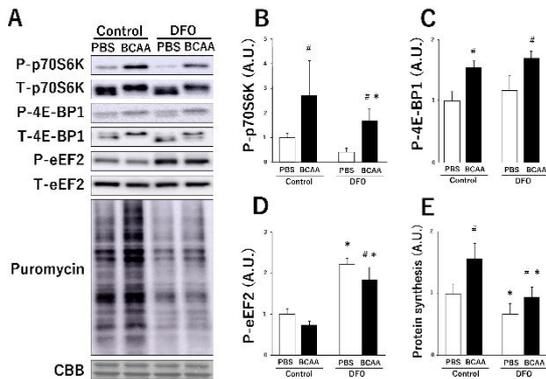


図1 .BCAA 刺激によるタンパク質合成促進効果に及ぼす鉄欠乏の影響

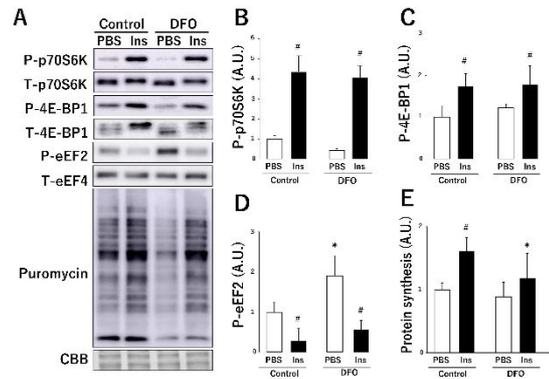


図2 .インスリン刺激によるタンパク質合成促進効果に及ぼす鉄欠乏の影響

(2) 動物実験

鉄欠乏食摂取により貧血を引き起こしたラットに対し、電気刺激による筋収縮を付加した。その結果、正常なラットと比較してタンパク質合成が著しく抑制されることが明となった。その要因を検証するために、タンパク質合成促進シグナルの活性化を解析した。mTORの下流の分子の内、rpS6 と 4E-BP1 タンパク質のリン酸化レベルの増加が、鉄欠乏食によ

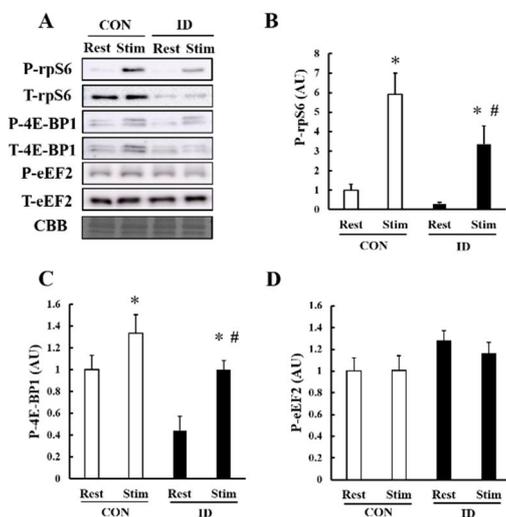


図3 .鉄欠乏が筋収縮によるタンパク質合成促進シグナルに及ぼす影響

り抑制されていることが示された（図3）。これらの結果から、筋力トレーニングによる筋タンパク質合成、さらには筋量の増加に鉄栄養状態が重要な役割を担っている可能性が示唆された。

鉄欠乏は筋力トレーニングによる筋量の増加に負の影響を与える可能性が明らかになった一方で、加齢に伴い骨格筋をはじめとする様々な組織で鉄の蓄積量が増加することが知られている。遊離鉄として存在する鉄は、酸化ストレスを引き起こし、細胞死を招くことから、サルコペニアの進行にも遊離鉄の蓄積が関与していると考えられている。高齢マウスに運動を付加した実験では、運動トレーニングにより筋量および筋力が向上した。さらに、骨格筋細胞内の鉄含量を測定したところ、運動トレーニングの影響は認められなかった。したがって、加齢による筋細胞内での鉄蓄積は、運動トレーニングによる筋量・筋力の増加に負の影響を及ぼさない可能性が示唆された。

研究期間を通じて、骨格筋のタンパク質合成や筋量の調節に鉄が重要な働きを担っていることを明らかにすることができた。しかしながら、鉄欠乏が同化刺激をどのようなメカニズムで抑制するか、サルコペニアの進行と鉄蓄積のメカニズムについては不明な点が残されているため、今後は検討が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Kazuhiko Higashida, Sachika Inoue, Naoya Nakai	4. 巻 531
2. 論文標題 Iron deficiency attenuates protein synthesis stimulated by branched-chain amino acids and insulin in myotubes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun .	6. 最初と最後の頁 112-117
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2020.07.041.	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 -

1. 著者名 Kazuhiko Higashida, Sachika Inoue, Nodoka Takeuchi, Satoru Ato, Riki Ogasawara, Naoya Nakai	4. 巻 91-92
2. 論文標題 Basal and resistance exercise-induced increase in protein synthesis is impaired in skeletal muscle of iron-deficient rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrition	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.nut.2021.111389	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0件

〔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
---------	---------