

令和 6 年 5 月 12 日現在

機関番号：33905

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K11347

研究課題名（和文）女性アスリートの疲労骨折予防のための血漿Hcy濃度に影響をおよぼす因子

研究課題名（英文）Factors influencing plasma homocysteine levels for the prevention of stress fractures in female athletes

研究代表者

峰松 明也子（Minematsu, Ayako）

金城学院大学・生活環境学部・助教

研究者番号：40712998

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：女性長距離陸上選手において食事条件を一致させたとき、一過性持久性運動の実施が翌日の空腹時血漿Hcy濃度を上昇させることが示された。そして、そのメカニズムとしてクレアチン合成とS-アデノシルホモシステイン合成の増加、およびビタミンB群の必要量増加という代謝動態中の変化が考えられた。さらに、MTHFRという酵素の遺伝子変異を有する者は、酵素活性が低下している状況に代謝系から適応しようとする可能性が見られた。疲労骨折のリスクが非常に高い女性長距離陸上選手において、持久性運動はそのリスクとなること、その対処としてビタミンB群補給の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

骨密度とは独立した骨質劣化による骨折リスク因子として血中Hcy濃度の高値がある。その要因として、「高強度な運動の実施」および「関連酵素であるMTHFRの遺伝子変異」がある。これらの要因に対する血中Hcy濃度の変化を調査することはその予防法へとつながる情報となりうる。本研究は、女性アスリートだけでなく「やせ」意識が高まる若年女性、また、脆弱性骨折のリスクが高まる高齢者の予防にも活用できる可能性がある。また、遺伝子変異の判定には唾液の採取のみで実施でき、侵襲性が低いことも利点である。

研究成果の概要（英文）：In female long-distance runners, acute endurance exercise was shown to increase fasting plasma Hcy concentrations on the following day when dietary conditions were matched. The mechanism of this increase was thought to be the increase in creatine synthesis and S-adenosylhomocysteine synthesis, as well as the metabolic changes in B vitamins requirement. In addition, it was observed that those with a genetic variant of the enzyme MTHFR may attempt to adapt from their metabolic system to situations in which the enzyme's activity is reduced. In female long-distance runners, who are at very high risk for stress fractures, endurance exercise is a risk, and B vitamin supplementation was suggested as a possible way to address this risk.

研究分野：骨質劣化（特に、MTHFRのSNPおよびホモシステイン）に着目した疲労骨折、脆弱性骨折の判定と予防

キーワード：ホモシステイン 疲労骨折 女性アスリート メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 メタボローム解析
一塩基多型

1. 研究開始当初の背景

日常的な運動は心身へのメリットが多くそのリスクを上回るとされ、女性の身体活動やスポーツの実施が奨励されている。しかし、女性アスリート、特に、女性長距離陸上選手は、疲労骨折の頻度が高く、また、繰り返し骨折を生じてしまうことが報告されている。

骨強度は骨密度とそれ以外の因子である骨質に依存している。近年、疲労骨折リスクの増大は、“骨密度の低下”だけでは説明できず、それ以外の骨強度を規定する因子として“骨質（骨のしなやかさ）の劣化”が指摘されている（図1）。骨質の劣化を招く物質としてHcyがある。その血中濃度が高値となることで骨質の劣化を招き、疲労骨折を生じてしまうことが報告されている。Hcyの濃度上昇を招く要因として、「Hcy唯一の前駆体であるメチオニン摂取」、「高強度運動の実施」および「代謝に関連するMTHFRの遺伝子変異」が挙げられる。

骨質劣化に着目し、劣化因子とされるHcyのバイオマーカーとしての予備検討を女性長距離陸上選手に対して実施した結果、疲労骨折経験のある群は血中Hcyが高い傾向にあった。次に、Hcy濃度を高める要因の1つとされているMTHFR遺伝子変異に着目し、対象者の変異の有無を調査した。その結果、疲労骨折経験のあるものはいずれも変異を有していることが明らかとなった。このことから、血中Hcy濃度は疲労骨折の予防マーカーとして有効である可能性に加えてMTHFR遺伝子変異の有無が予防のためのスクリーニングに有効である可能性が示唆された。

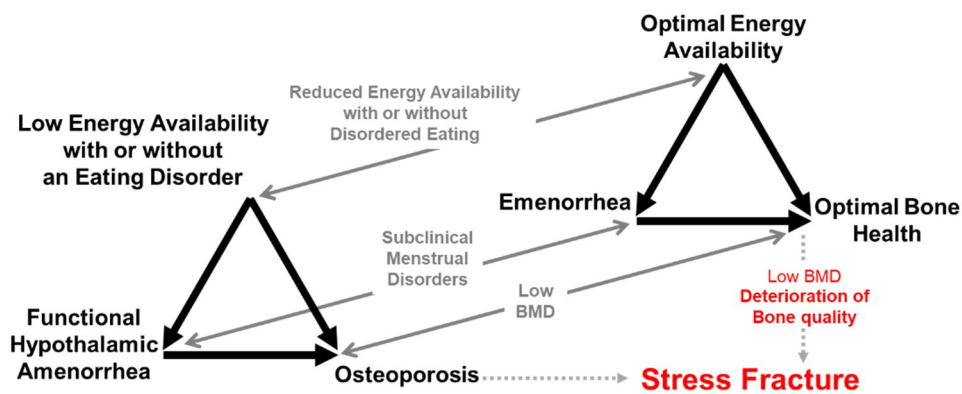


図1. 女性アスリートの三主徴と疲労骨折の関連

2. 研究の目的

女性アスリート（特に、女性長距離陸上選手）の疲労骨折予防の方法として個人の生活および遺伝子型に対応したテーラーメイド栄養指導の実現を目指す。1つ目として、「食事によるメチオニンの摂取」および「高強度運動の実施」による血中Hcy濃度への影響を把握するため、“安静時”および“運動負荷時”の血中濃度を調査する（図2、3）。MTHFRの遺伝子変異の有無が予防のためのスクリーニングに有効でありうるため、その遺伝子変異の有無別にHcy代謝および周囲の代謝系への影響を調査するためにメタボローム解析を実施する。また、疲労骨折の予防マーカーとして危険性が高まる血中ホモシステイン濃度の基準値を検討する。これらの検討を行うことで、女性アスリートの疲労骨折予防の方法として個人の遺伝子型に対応したテーラーメイド栄養指導の実現を目指す。

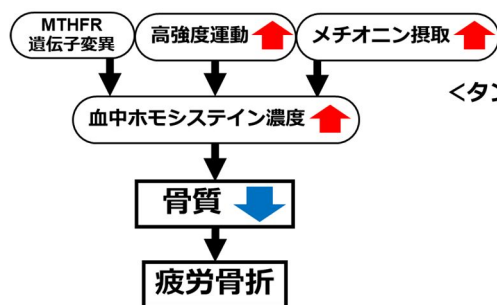


図2. 骨質劣化因子と疲労骨折の関連

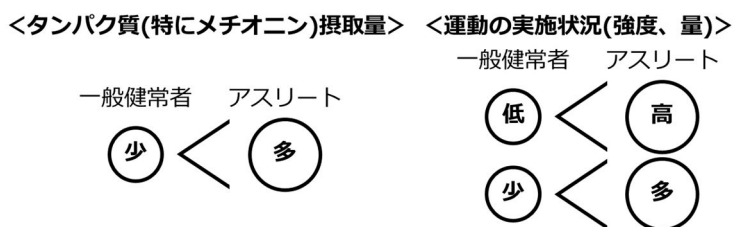


図3. 一般健常者とアスリートの違い（概念図）

3. 研究の方法

個人の生活および遺伝子変異に対応したテーラーメイド栄養指導を用いた女性アスリートの疲労骨折予防法の確立を目指している。食事と高強度運動による血中Hcy濃度への影響を把握

するため、“安静時”および“運動負荷時”の血中 Hcy 濃度を調査した。安静時の変動調査には、1 日の血中 Hcy 濃度の変化を調査するため、4 回採血を行った。食事の影響を検討するため、前日および当日の食事（計 6 食）は研究者が管理した食事を提供した。運動の影響を除外するため、走行運動を禁止し、歩行運動のみを可とした。高強度運動時の変動調査には、安静時の変動調査と同じ被験者とし、同じ食事を提供した。採血は、運動実施前後を含めた 4 回とした。運動の条件は、一過性の高強度持久性運動を実施した。

MTHFR 遺伝子変異の有無による Hcy 代謝および周囲の代謝系への影響を調査するためにメタボローム解析を実施した。寮生活を送る対象者とし、食事や運動を含めた生活に偏りが少ない条件とした。MTHFR 遺伝子変異別に早朝空腹時血漿をメタボローム解析にかけた。その後、PLS 解析を用いて変異の有無ごとに特徴を検討した。

4. 研究成果

本研究は、女性長距離陸上選手の疲労骨折予防の方法として個人の生活および遺伝子型に対応したテーラーメイド栄養指導の実現を目指すものである。そこで、食事と高強度運動による血中 Hcy 濃度への影響を把握するため、“安静時”および“運動負荷時”の血中 Hcy 濃度を調査した。その結果、血漿 Hcy 濃度の変化は対象者の食事条件を一致させたとき、持久性運動の実施によって翌日の早朝空腹時血漿 Hcy 濃度を上昇させることが明らかとなった（図 4）。また、その際のメカニズムとしてクレアチン合成と S-アデノシルホモシステイン合成の増加、およびビタミン B 群の必要量増加という代謝動態中の変化が考えられるという結論に至った（図 5）。

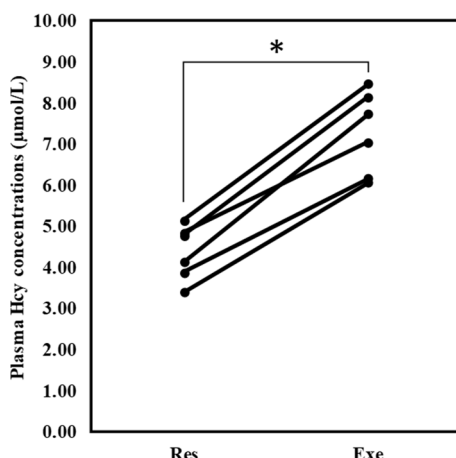


図 4. 各被験者の運動制限時と運動実施時における血漿 Hcy 濃度

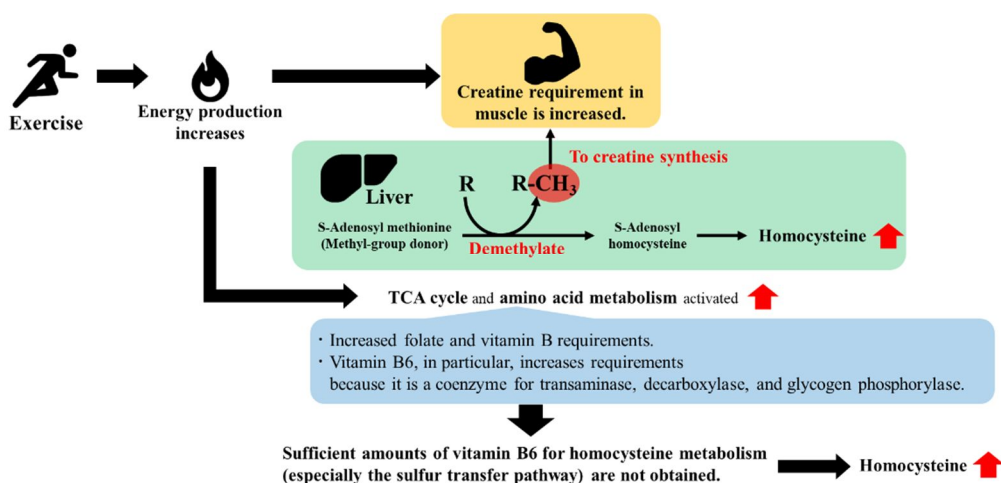


図 5. 一過性運動時の血漿 Hcy 濃度上昇のメカニズム

次いで、MTHFR 遺伝子変異の有無による Hcy 代謝および周囲の代謝系への影響を調査するためにメタボローム解析を実施した。その結果、MTHFR 遺伝子変異の有無別の違いとして、システインの二量体であるシスチン、Hcy 代謝に関連するペタインと S-メチルメチオニン、およびコラーゲンの異化の際にみられるヒドロキシピロリンが含まれていた。SNP 保有者において MTHFR 活性が低下している状況に代謝系として適応しようとする可能性が示された。また、ヒドロキシピロリンが高値の可能性より、コラーゲンの異化、特に骨吸収や組織分解が進んでいる可能性も示された。本研究は、女性アスリートだけでなく「やせ」意識が高まる若年女性、また、脆弱性骨折のリスクが高まる高齢者の予防スクリーニングにも活用できる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ayako Minematsu, Naho Serizawa, Akiho Shinagawa, Tomoki Yamazaki, Yuichi Miyakoshi, Tomohiro Yano, Masako Ota	4. 巻 52
2. 論文標題 Endurance exercise increases next-day fasting plasma homocysteine concentrations in female long-distance runners	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Physiology	6. 最初と最後の頁 151-159
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 -

1. 著者名 Akiho Shinagawa, Naho Serizawa, Tomoki Yamazaki, Ayako Minematsu, Yuichi Miyakoshi, Tomohiro Yano, Masako Ota	4. 巻 1
2. 論文標題 Short-Term Combined Intake of Vitamin B2 and Vitamin E Decreases Plasma Homocysteine Concentrations in Female Track Athletes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Dietetics	6. 最初と最後の頁 216-226
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/dietetics1030019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Akiho Shinagawa, Tomoki Yamazaki, Ayako Minematsu, Naho Serizawa, Yuri Hosoi, Yusuke Ninomiya, Yuichi Miyakoshi, Tomohiro Yano, Masako Ota	4. 巻 15
2. 論文標題 Changes in homocysteine and non-mercaptoalbumin levels after acute exercise: a crossover study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 59
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13102-023-00656-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	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
研究 分 担 者	太田 昌子（挟間昌子） (Ota Masako) (40442058)	東洋大学・健康スポーツ科学部・准教授 (32663)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究 分 担 者	矢野 友啓 (Yano Tomohiro) (50239828)	東洋大学・健康スポーツ科学部・教授 (32663)	

	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
研究 協 力 者	芹澤 奈保 (Serizawa Naho)	東洋大学・健康スポーツ科学部・助教 (32663)	
研究 協 力 者	品川 明穂 (Shinagawa Akiho)		

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