

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：32620

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K21216

研究課題名（和文）腸管からの鉄吸収に影響する遺伝要因の同定ならびに鉄状態・持久系運動能力との関連

研究課題名（英文）Identification of genetic factors influencing intestinal iron absorption and their correlation with iron status and physical performance.

研究代表者

寶川 美月（Takaragawa, Mizuki）

順天堂大学・大学院スポーツ健康科学研究科・博士研究員

研究者番号：70967033

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は鉄吸収に影響を与える遺伝要因と体内の鉄状態・持久系パフォーマンスとの関連を明らかにすることであった。

まず、ヘプシジン産生や機能に関与する包括的な遺伝型スコアと腸管での鉄吸収との関連について検討したところ、ヘプシジン濃度が高いと推定される遺伝型スコアを持つ男性競技者では鉄状態が高く、低いと推定される遺伝型スコアでは鉄状態も低いという関連が認められた。次に、遺伝型スコアと鉄吸収能との関連を検討し、一般成人では有意性はないものの遺伝型スコアが高いほど鉄吸収能は低値を示すことが確認された。また、日本人長距離選手を対象に遺伝型スコアと競技力との関連を検討したが有意な関連は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

競技種目や競技レベル、コンディションなどによって、アスリートに必要なエネルギー量や栄養素が異なることは周知の事実であるが、未だに個別化栄養が進んでいるとはいえない。本研究は、鉄の摂取量に関わらず、ヘプシジン産生や機能に関与する包括的な遺伝型スコアの個人差が鉄状態に影響することを明らかにした。つまり、遺伝的体質を考慮することで、個々の栄養状態の最適化やより良いコンディショニングの管理ができる可能性を示した。また、個別化栄養のメリットは、個人に最適な栄養量を提示できることであり、本研究の成果はアスリートだけでなく、一般人の健康維持・増進や疾患予防につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to investigate the association of genetic factors affecting iron absorption with iron status in the body and endurance performance. First, the relationship between genotype scores involving hepcidin and iron status was examined. The data indicated that male athletes with genotype scores presumed to have higher hepcidin concentrations exhibited higher iron status, and vice versa. Subsequently, the relationship between genotype scores and iron absorption capacity was examined in the general adult population. Individuals with lower iron absorption capacity indicated higher genotype scores, although this was not statistically significant. Furthermore, the association between genotype scores and athletic performance in Japanese long-distance athletes was investigated. There was no significant association between them.

研究分野：スポーツ遺伝学

キーワード：ヘプシジン 遺伝子多型 鉄吸収能

1. 研究開始当初の背景

持久系スポーツは、長時間に渡って酸素やエネルギーを大量に消費する。鉄は、酸素運搬に関与するヘモグロビンやATP産生に関与するミトコンドリア酸化的リン酸化系の構成要素であり、持久系アスリートにとって重要な栄養素である。一方で、鉄過剰は毒性を呈することから、腸管からの鉄吸収は低く制御されているため不足しやすい栄養素でもある。特に、溶血や発汗等による鉄喪失量が多い持久系アスリートでは、一般人と比較して鉄欠乏や貧血に陥りやすいと言われている。

体内の鉄濃度は腸管から吸収される鉄量を調節することで維持されており、鉄の生理的な排出経路は存在しないことが大きな特徴である。このような鉄吸収の制御には肝臓から放出されるヘプシジンというホルモンが重要な役割を担っている。体内のヘプシジン濃度が上昇すると、腸管からの鉄吸収が阻害されるため鉄欠乏の原因となる。例えば、激しいトレーニングを行うことでヘプシジン濃度が上昇することが報告されている(Kong et al., 2014)。このような背景から、アスリートが鉄欠乏の予防・改善のために鉄剤などの摂取によって鉄摂取量を増やしても、その効果が十分に得られない可能性があり、ヘプシジン産生や機能を考慮し、効率を高めた新たな鉄摂取法の確立が求められる。

ところで、ヘプシジン産生に関わる経路(BMP-SMAD-HJV経路等)を制御する遺伝子群におけるDNA配列の個人差(遺伝子多型)によって肝臓からのヘプシジン産生が変化し、それによって体内の鉄状態が変化することが示されてきた(Core et al., 2014)。このことから、腸管での鉄吸収が低い人・高い人の遺伝的要因を解明することにより、遺伝情報を考慮した個々に最適な栄養指導が可能となると考えられる。しかしながら、ヘプシジン産生や機能に関わる複数の遺伝子多型が鉄吸収に影響しているか、それらの組み合わせが血清鉄といった鉄状態に影響しているかは明らかでない。そのため、ヘプシジン産生や機能に関わる複数の遺伝子多型を組み合わせた包括的遺伝型スコア(遺伝学分野で頻用されているポリジェニックスコアと同義)が鉄吸収の個人差に与える影響を検討し、ヘプシジン産生や機能に関わる包括的遺伝型スコアが体内の鉄状態や持久系パフォーマンスに関連しているかについて明らかにする必要がある。

2. 研究の目的

本研究は、「ヘプシジン産生や機能に関与する包括的遺伝型スコアと腸管での鉄吸収との関連(研究1)」および「包括的遺伝型スコアと鉄状態や競技パフォーマンスの個人差との関連(研究2)」について明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

まず、研究1では、ヘプシジン産生や機能に関与する包括的遺伝型スコアを作成した。具体的には、ヘプシジン産生や機能に関与する遺伝子多型をGWAS Catalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>)から5つ抽出し、遺伝子多型ごとに、ヘプシジン濃度が高いと予測されるアレルから0、1、2と点数をつけた。そして、5つの遺伝子多型スコアの合計を算出し、個人のヘプシジンに関連する包括的遺伝型スコアとした。そして、包括的遺伝型スコア間で、鉄の吸収能に違いが認められるか否かについて明らかにするために、一般成人男女9名を対象とした鉄吸収試験を実施した。鉄吸収試験は、既報で用いられているベースラインの採血を行った後、100 mgの鉄錠を摂取し、摂取前および摂取後2時間・3時間の血中鉄状態

(血清鉄やフェチリン等)を評価した。

次に、研究2では、アスリートにおける包括的遺伝型スコアと鉄状態や競技レベルとの関連について検討した。包括的遺伝型スコアと鉄状態との関連解析では、日本人陸上選手149名を対象とし、包括的遺伝型スコアと鉄状態(血清鉄、フェリチンなど)との関連を検討した。一方、包括的遺伝型スコアと競技レベルとの関連においては日本人陸上選手855名を対象とし、関連解析を行った。

4. 研究成果

(研究1)ヘプシジン産生や機能に關与する包括的遺伝型スコアと鉄吸収能との関連について一般成人9名を対象に検討した。各遺伝型スコアの人数は、スコア4が1名、スコア5が4名、スコア6が4名であった。本研究では、先行研究および予備実験の結果に基づいて、鉄摂取2時間後の血清鉄の値から安静時の血清鉄の値を引いた差(変化量)を鉄吸収能として評価した。その結果、包括的遺伝型スコアと安静時の血清鉄濃度との間に有意な関連は認められなかったが(遺伝型スコア4: 105.5 $\mu\text{g/dL}$, 5: 126.5 $\mu\text{g/dL}$, 6: 64.0 $\mu\text{g/dL}$)、遺伝型スコアが高くなるほど鉄吸収能は低値を示した(遺伝型スコア4: 119.8 $\mu\text{g/dL}$, 5: 97.3 $\mu\text{g/dL}$, 6: 73.0 $\mu\text{g/dL}$)

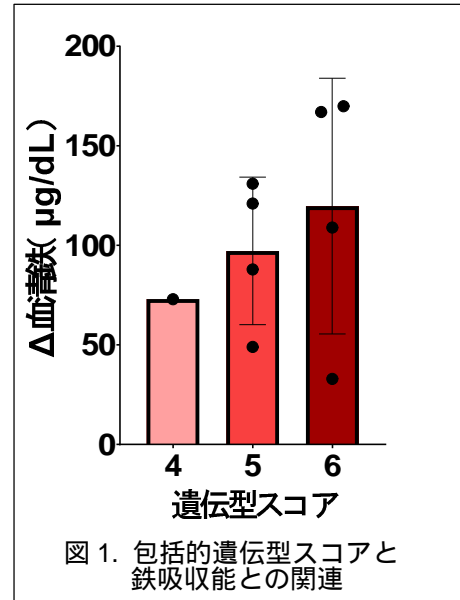


図1. 包括的遺伝型スコアと鉄吸収能との関連

(図1)。本研究成果では、包括的遺伝型スコアの違いと鉄吸収能との有意な関連は認められなかったが、サンプルサイズが小さかったことが原因である可能性があることから、今後、各遺伝型スコアの対象者を増やして検討を加える必要がある。

(研究2)日本人陸上競技選手を対象とし、包括的遺伝型スコアと鉄状態との関連解析を行ったところ、ヘプシジン濃度が高いとされる遺伝型スコアでは実測値は高く、低いとされる遺伝型スコアでは実測値も低いという有意な相関関係が認められた(図2左)。また、血清鉄とフェリチンとも有意な相関関係が認められ、遺伝型スコアが高いほど血清鉄およびフェリチンも高いことが明らかとなった(図2中央・右)。次に、日本人陸上選手855名を対象として包括的遺伝型スコアと競技力との関連を検討したところ、有意な関連は認められなかった。しかしながら、今回は「地域大会レベル」、「全国大会レベル」および「国際レベル」の3種類のカテゴリーによって競技力を分類していたため、今後は、最大酸素摂取量や個人のタイムをスコア化したIAAFスコアなどのように個人の差を検出できる評価項目との関連について検討を行う必要があると考えられる。

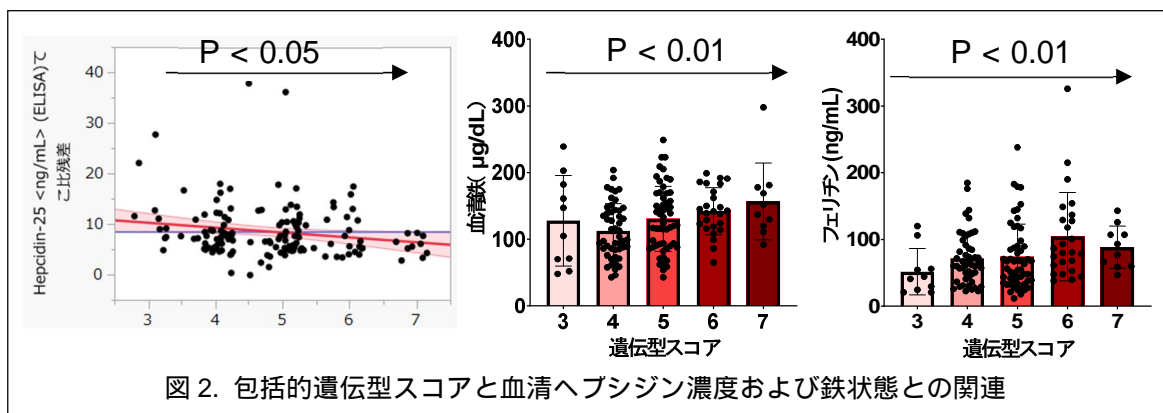


図2. 包括的遺伝型スコアと血清ヘプシジン濃度および鉄状態との関連

以上のことから、鉄の摂取量に関わらず、ヘプシジン産生や機能に關与する包括的な遺伝型スコアの個人差が鉄状態に影響する可能性が示された。つまり、遺伝的体質を考慮することで、将来的には個々の栄養状態の最適化やより良いコンディショニングの管理ができると考えられる。競技種目や競技レベル、コンディションなどによって、アスリートに必要なエネルギー量や栄養素が異なることはよく知られているものの、未だに個別化栄養が進んでいるとはいえない。今後、個人に最適な栄養素量を提示できる個別化栄養を実現させることで、アスリートだけでなく、一般人の健康維持・増進や疾患予防につながることを期待される。

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 Takaragawa M., Miyamoto-Mikami E., Nagato S., Nakamura A., Yamazaki K., Fuku N.
2. 発表標題 Genotype score related to hepcidin regulation is associated with iron status in Japanese male athletes
3. 学会等名 European College of Sport Science-Glasgow-2024 (国際学会)
4. 発表年 2024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
---------	---------