117. 鉄欠乏性貧血がサルコペニアを引き起こす機序の解明

東田　一彦

滋賀県立大学 人間文化学部 生活栄養学科

Key words：筋収縮，貧血，タンパク質合成，骨格筋

緒　言

加齢による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、本邦のような超高齢社会における QOL 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となる可能性が示されており、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。鉄欠乏性貧血は、世界で最も一般的な栄養問題とされている。発展途上国だけでなく、先進国においてもベジタリアンのように動物性食品を摂取しない人に鉄欠乏性貧血が多いことが知られている［1，2］。鉄欠乏性貧血は、組織における酸素の供給と利用を損なうことで身体能力の低下と関連することがよく知られているが、骨格筋量の調節に直接的に関与するタンパク質の合成と分解にどのような影響を及ぼすかは明らかではない。

近年、我々は、マウス由来の C2C12 筋幹細胞を鉄キレート剤で処理したところ、タンパク質合成が著しく低下することを明らかにしている［3］。そこで本研究では、実験動物を対象に鉄欠乏性貧血が骨格筋のタンパク質合成に及ぼす影響を明らかにすることを目的に実験を行った。

方　法

1. 実験動物

SD 系雄性ラットを対象に実験を行った。ラットを 2 群に分け、普通食（CON）および鉄欠乏食（ID）を 3 週間摂取させた。本実験は滋賀県立大学動物実験委員会の承認を得て実施した。

2. 筋収縮

3 週間の食餌介入後、片脚に対して麻酔下で電気刺激による筋収縮を行わせた。電気刺激を行わない脚を対照群として用いた。電気刺激終了 6 時間後に骨格筋を採取し、各種解析を行った。

結果および考察

1.　鉄欠乏食摂取が血中および骨格筋鉄含量に及ぼす影響

3 週間の鉄欠乏食摂取により、ヘマトクリットおよびヘモグロビン濃度の顕著な低下が観察された（表 1）。また、骨格筋における総鉄含量および鉄含有タンパク質のシトクロム c タンパク量は、普通食群と比較して鉄欠乏食群で有意に低値であった。したがって、鉄欠乏食の摂取により血中だけでなく、骨格筋においても鉄欠乏状態が引き起こされていると考えられた。

表 1. 鉄欠乏食摂取がヘモグロビン濃度、ヘマトクリットおよび骨格筋鉄含量に及ぼす影響

	CON	ID
Hemoglobin(g/dL)	18.0±0.26	5.4±0.33 *
Hematocrit (%)	46.4±0.94	17.7±0.82 *
Total iron content (μg/dry weight)	69.1±2.9	30.2±2.6 *
Cytochrome *c* (Arbitrary unit)	1.00±0.11	0.73±0.13 *

CON : control, ID : iron deficient. * vs $p<0.05$ (t-test).

2. 鉄欠乏食摂取が骨格筋のタンパク質合成に及ぼす影響

普通食を摂取したラットに対し、電気刺激による筋収縮を行ったところ、前脛骨筋のタンパク質合成の増加が認められた（図 1)。しかしながら、鉄欠乏食を摂取したラットの前脛骨筋では、電気刺激によるタンパク質合成の顕著な増加は認められなかった。

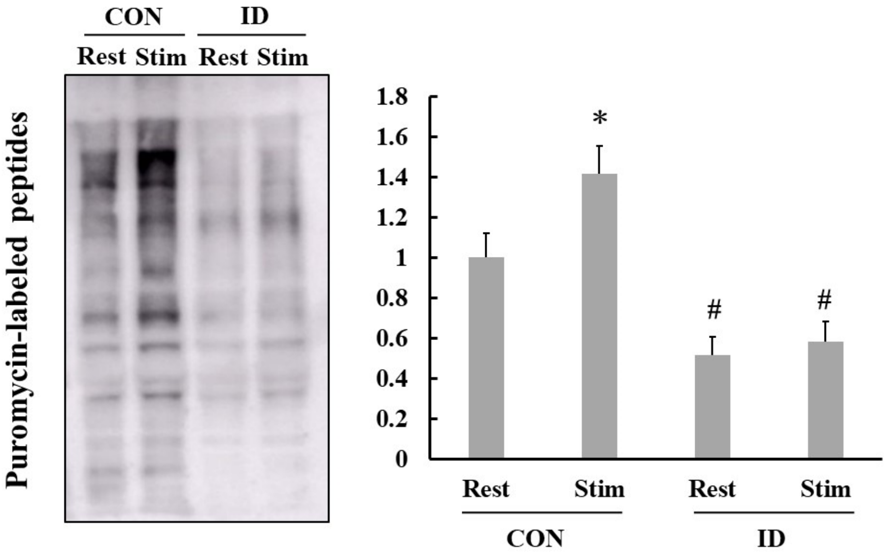

図 1. 鉄欠乏食摂取が骨格筋のタンパク質合成に及ぼす影響
* vs Rest（$p<0.05$）、# vs CON（$p<0.05$）（2 元配置分散分析)。

3. 鉄欠乏食摂取が骨格筋のタンパク質合成促進シグナルに及ぼす影響

鉄欠乏食を摂取したラットにおいて、筋収縮によるタンパク質合成の亢進が認められなかった機序を明らかにするために、タンパク質合成促進シグナルの解析を行った。Ribosomal Protein S6（rpS6）および Eukaryotic translation initiation factor 4E（eIF4E）-binding protein 1（4E-BP1）のリン酸化タンパク質量は、両食餌群において筋収縮によって増加したものの、その程度は鉄欠乏食を摂取した群では低かった（図 2)。

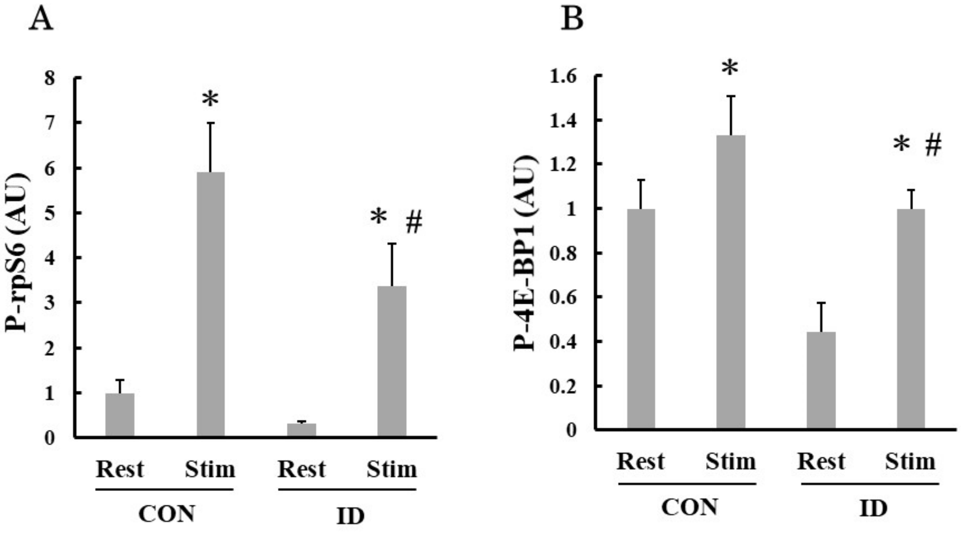

図 2. 鉄欠乏食摂取が骨格筋のタンパク質合成促進シグナルに及ぼす影響

A) リン酸化 rpS6。

B) リン酸化 4E-BP1。

* vs Rest（$p < 0.05$）、# vs CON（$p < 0.05$）（2 元配置分散分析）。

これらの結果から、鉄欠乏食を摂取したラットにおいて、筋収縮後に筋タンパク質合成が低下した機序として、タンパク質合成促進シグナルの低下が関与している可能性が考えられる。したがって、通常ではタンパク質合成が促進される筋力トレーニングなどの筋収縮刺激であっても、鉄欠乏状態ではタンパク質合成の促進が抑制されると考えられ、高齢期での鉄欠乏性貧血は、サルコペニアを助長する可能性が考えられる。今後は、高齢マウスを用いた解析や、鉄欠乏状態での長期間の筋力トレーニングによる骨格筋重量や筋力の適応について解析を進めていく必要がある。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、名古屋工業大学大学院工学研究科の小笠原理紀准教授、阿藤聡研究員、滋賀県立大学人間文化学部中井直也教授、井上祥花氏、竹内のどか氏である。本研究に対してご支援を賜りました上原記念生命科学財団に深く感謝申し上げます。

文　献

1) Craig WJ. Iron status of vegetarians. Am J Clin Nutr. 1994 May;59(5 Suppl):1233S-1237S. doi: 10.1093/ajcn/59.5.1233S.

2) Löwik MR, Schrijver J, Odink J, van den Berg H, Wedel M. Long-term effects of a vegetarian diet on the nutritional status of elderly people (Dutch Nutrition Surveillance System). J Am Coll Nutr. 1990 Dec;9(6):600-9. doi: 10.1080/07315724.1990.10720415.

3) Higashida K, Inoue S, Nakai N. Iron deficiency attenuates protein synthesis stimulated by branched-chain amino acids and insulin in myotubes. Biochem Biophys Res Commun. 2020 Oct 15;531(2):112-117. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.07.041.