

特別寄稿

女性アスリートの三主徴とエストロゲン欠乏が骨格筋に与える影響

北島 百合子^{*1}、江草 信太郎^{*2}、小野 悠介^{*1}^{*1} 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科、^{*2} マルサンアイ株式会社

女性アスリートにみられる「利用可能なエネルギー不足」、「無月経」、「骨粗鬆症」は、女性アスリートの三主徴とよばれる。エストロゲンは全身の組織の恒常性を維持しているため、特に、無月経によるエストロゲン分泌の減少は様々な病態の引き金となる。我々は、若齢雌性マウスの卵巣を摘出し、エストロゲン欠乏状態が骨格筋に与える影響を調べたところ、エストロゲンが減少すると、筋力低下、筋萎縮、筋線維タイプ変換が引き起こされた。さらに、骨格筋の修復・再生に欠かせない骨格筋幹細胞（サテライト細胞）はエストロゲン欠乏により増殖能が著しく低下し、薬剤により筋損傷を誘導すると不完全な筋再生を呈した。したがって、エストロゲンは骨格筋のみならずサテライト細胞にまで作用し、骨格筋の恒常性維持に必須の役割をもつことが示唆された。本稿では、女性アスリートの三主徴に関連するエストロゲンの低下が骨格筋に与える影響と、三主徴に対する栄養介入の可能性について議論した。

キーワード：女性アスリートの三主徴 エストロゲン 骨格筋 サテライト細胞

I はじめに

近年、スポーツ人口は増加の一途を辿り、それに伴って女性アスリート人口も増加している。適度なスポーツは健康維持に効果的であることは周知であるが、トップレベルの女性アスリートにおいては女性特有の問題点が指摘されている。

女性アスリートにみられる「利用可能なエネルギー不足」、「無月経」、「骨粗鬆症」は、女性アスリートの三主徴とよばれ、競技生活だけでなく、引退後の選手の健康上、大きな問題となる可能性がある。三主徴は、特にエネルギー摂取の不足により誘起されるため、長距離選手や審美系の競技選手に多くみられる。この問題の解決には、栄養管理により不適切な食事制限を見直す必要がある。2020年には東京オリンピックを控え、我が国の競技スポーツへの関心は益々高まることが予想され、トレーニングプログラムの開発において、スポーツ栄養の果たす役割は極めて大きい。

本稿では、女性アスリートの三主徴が引き起こす、女性の生体恒常性を維持するホルモンであるエストロゲンの減少に焦点を当て、エストロゲン欠乏が骨格筋や運動パフォーマンスに及ぼす影響と、三主徴に対する栄養介入の可能性について概説する。

II 女性アスリートの三主徴とスポーツ栄養

アメリカスポーツ医学会が1997年に提言した「女性アスリートの三主徴（2007年に改定）¹⁾」は、「利用可能なエネルギー不足」、「無月経」、「骨粗鬆症」を指し、長距離選手や審美性を競う新体操あるいはフィギュアスケート選手に多く認められる²⁾ (図1)。これらの選手は日々トレーニングを行うため、エネルギー消費に見合った食事（エネルギー）摂取を必要とされるが、体重を軽くするまたはボディラインを細く保つために食事制限を行う。

食事制限により「利用可能なエネルギーが不足」するため、「体重減少性（視床下部性）無月経」をきたしやすくなる。無月経になると卵巣から分泌されるエストロゲンが低下する。エストロゲンは、骨強度を保つ働きがあり、低下すると骨粗鬆症のリスクが上昇する。そのような状況下で選手は激しいトレーニングを行うため、「疲労骨折」のリスクが高くなると指摘されている。一方、疲労骨折をきたした選手の中には無月経でない選手も存在することが分かっており、疲労骨折の原因は無月経だけではなくオーバーユースなど複合的な原因が関係していると思われる^{2),3)}。

女性アスリートの三主徴は、競技生活での問題のみならず、現役引退後には、心血管系異常や脂質代謝異

女性アスリートの三主徴 《アメリカスポーツ医学会》

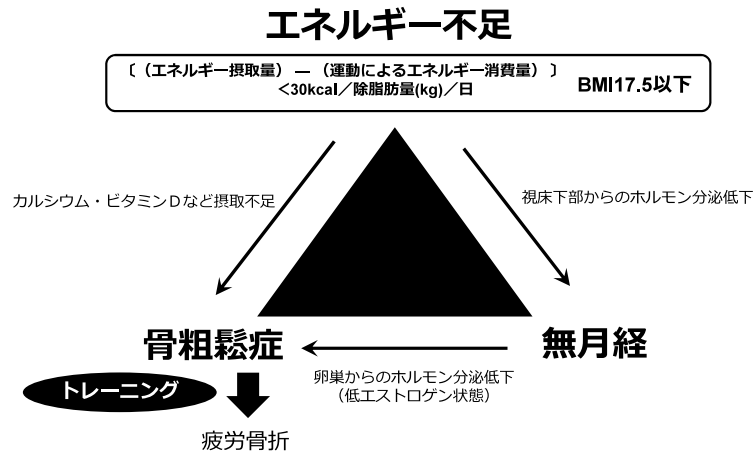


図1 女性アスリートの三主徴

アメリカスポーツ医学会から提言された「女性アスリートの三主徴」は、「利用可能なエネルギー不足」、「無月経」、「骨粗鬆症」を指す（Mallinson and De Souza, 2014 を引用改変）。

常症などの健康上のリスク増加につながる可能性がある。アメリカスポーツ医学会は女性アスリートの三主徴に対して、食事量・運動量の見直しを行い、エネルギー不足に陥らないことが重要であると報告している¹⁾。具体的には、「最近減少した体重を回復させる」、「BMI18.5を目指す」、「標準体重の90%以上を目指す」、「1日最低2,000 kcal以上を摂取する」などが挙げられている。したがって、食事栄養面からのサポートが優先され、スポーツ栄養の果たす役割は大きいと考えられる。

日本産婦人科学会と国立スポーツ科学センターがおこなった女性アスリートを対象としたアンケート調査⁴⁾によると、BMIが18.5未満になると無月経が増加し、BMI17.5未満になるとさらに増加する。急激な体重増加に対して抵抗を示す選手・指導者に対して、BMIが17.5未満の選手はまず、BMI17.5を目指すよう説明している。また、食事制限をしている選手の中には摂食障害が疑われ、場合によっては精神科などの専門医の受診を勧める。食事量の改善を1年間継続しても無月経が改善されない場合は、ホルモン補充療法を開始する。それとともに、選手、家族、指導者への教育・啓発をおこない、正しい知識を広めていく必要がある。

Ⅲ エストロゲン

女性アスリートの三主徴で、最も深刻な問題は、無月経による卵巣から分泌されるエストロゲン量が低下することである。エストロゲンは、ステロイドホルモ

ンの一種で女性ホルモンと呼ばれている。血中のエストロゲンは、細胞内にあるエストロゲン受容体と結合すると、核内移行し、ゲノムDNAに結合することで、転写因子として特定の遺伝子発現を誘導する。エストロゲン受容体は、全身を通してほぼ全ての細胞に存在し、また組織特異的な生理作用をもっている。したがって、エストロゲンの低下は、骨のみならず、代謝異常などさまざまな病態の発症に関連する⁵⁾。

Ⅳ 骨格筋におけるエストロゲンの役割

骨格筋は、体重の約3-4割を占める生体内最大の臓器であり、それゆえ、骨格筋量の減少は、運動パフォーマンスのみならず全身のエネルギー代謝に影響を与え、2型糖尿病などの代謝性疾患の発症と関連すると考えられている⁶⁾。骨格筋は極めて可塑性に富んでいるユニークな臓器であり、筋力トレーニングをすると肥大し、ベッドレストなどで不活動になると急速に萎縮する⁷⁾。骨格筋は、トレーニング方法により、大きさのみならず、筋収縮特性やエネルギー代謝特性の適応も起こる。また、激しい運動等により筋損傷が起きても、速やかに修復・再生することができる⁸⁾。近年、このような骨格筋の可塑性を維持する仕組みについては細胞や動物を使った基礎研究レベルで急速に理解が進んでいるものの⁹⁾、ほとんどの研究が性差を考慮せず雄を用いたものである。

前向き研究により、月経不順の10代の女性アスリートは、筋骨格系の傷害リスクが高まることが報告されている¹⁰⁾。無月経に伴うエストロゲンの減少によって

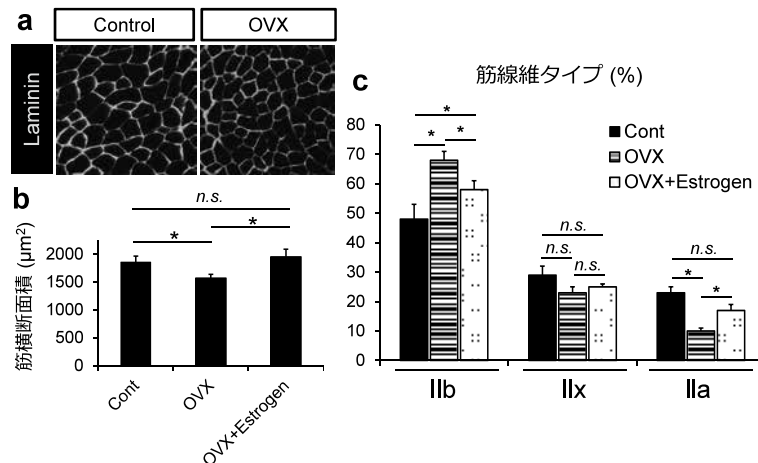


図2 エストロゲン欠乏は筋萎縮と速筋型への変換を誘導する

(a, b) マウス前脛骨筋の筋横断組織を用いて、筋線維の横断面積を測定した。(a) 基底膜の免疫組織染色により個々の筋線維を可視化した。(b) 個々の筋線維径を定量したところ、正常マウスに比べOVXマウスの筋線維は萎縮していた。この萎縮はエストロゲンを補充することで正常マウスレベルまで回復した。(c) マウス前脛骨筋の免疫組織染色により筋線維タイプの割合を定量した。OVXマウスの骨格筋において、速筋の中で遅筋の性質をもつIIa線維の割合が減少し、速筋の中で最も速筋の性質をもつIId線維の割合が増加したことから、速筋へのタイプ変換がみられた。(Kitajima and Ono, 2016 より引用改変)

骨粗鬆症の発症リスクが高まるといった、エストロゲンが骨密度を維持・増加させる働きについては、すでに十分なエビデンスが蓄積されている¹¹⁾。しかし一方、女性アスリートにおけるエストロゲン欠乏が骨格筋の可塑性に与える影響についてはほとんどわかっていない。動物を用いた実験からエストロゲンがもつ骨格筋への作用について、近年明らかになってきたことを、我々の知見を含め以下に紹介する。

雌マウスやラットを用いて、無月経の誘導により血中エストロゲンを低下させる実験系として、卵巣摘出 (ovariectomy: OVX) モデルが広く使われている。エストロゲンは骨格筋に含まれるミトコンドリアの生合成を刺激し、脂質代謝を制御している。そのため、エストロゲンが欠乏するOVXラットは、筋ミトコンドリアの呼吸能の低下から筋内脂肪の蓄積が起こることが報告されている¹²⁾。一方、ラットを用いて、後肢懸垂による筋萎縮を誘導後、後肢懸垂を解除すると筋重量は回復するが、この回復速度は正常ラットと比較しOVXラットでは顕著に遅い^{5), 13)~16)}。この結果は、エストロゲンは筋重量の回復 (筋肥大) にとって何らかの役割を持っていることを示唆している。

我々もエストロゲン欠乏による骨格筋の可塑性への影響を検討しており、卵巣摘出から6ヶ月後のOVXマウスは、正常マウスと比較し筋力が有意に低下することを見出している¹⁷⁾。この筋力低下の原因を探るために、前脛骨筋の筋横断組織を用いて筋線維の太さ(筋

線維面積)を計測したところ、OVXマウスの筋線維に萎縮が認められた。OVXマウスの筋萎縮は、エストロゲンを補充することで正常マウスレベルまで回復した(図2)¹⁸⁾。以上の結果から、エストロゲンには筋力や筋量を維持する働きがあると考えられる。実際ヒトにおいても、50歳代の閉経前後の女性を調査すると、血中エストロゲンが低下した閉経群では、前閉経群に比べ、筋力が有意に低下していることが確認されている¹⁷⁾。

骨格筋を構成する筋線維には、筋線維タイプがあり、通常、骨格筋には、持久的動作で優位に動員される遅筋型と、瞬発的動作で優位に動員される速筋型が混在する。興味深いことに、OVXマウスの骨格筋は、遅筋から速筋への線維タイプ変換(速筋化)が起こることがわかった(図2)。このエストロゲン欠乏による筋萎縮と速筋化という表現型は、加齢によりみられる遅筋化とは異なり、ギプス固定やベッドレストなどの不活動に伴う廃用性筋萎縮や、除神経による筋萎縮の特徴的変化と似ている¹⁹⁾。しかし現在のところ、エストロゲンが筋線維タイプをどのように制御しているのか、そのメカニズムに関しては全く分かっていないため、今後の展開が待たれる。

V 骨格筋幹細胞におけるエストロゲンの役割

骨格筋は、サテライト細胞とよばれる骨格筋幹細胞

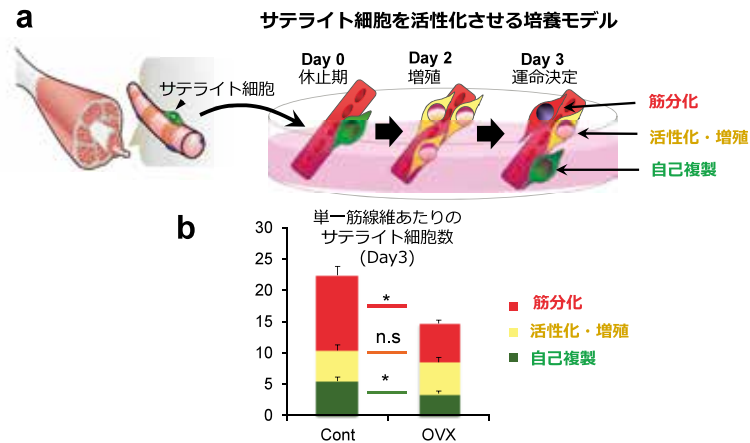


図3 エストロゲン欠乏はサテライト細胞の増殖に影響を及ぼす

(a) マウス長趾伸筋から分離した単一筋線維にはサテライト細胞が付随している。この単一筋線維を3日間活性化培地で培養すると、サテライト細胞の増殖、筋分化、自己複製を単一筋線維上で観察することができる。(b) OVX から6ヶ月後のマウスから取り出した単一筋線維に付随するサテライト細胞の増殖反応は、正常マウスと比べると顕著に低下する (Controlでは筋分化、活性化・増殖、自己複製細胞の総和が20個以上まで増えているが、OVXでは15個以下である)。(Kitajima and Ono, 2016 より引用改変)

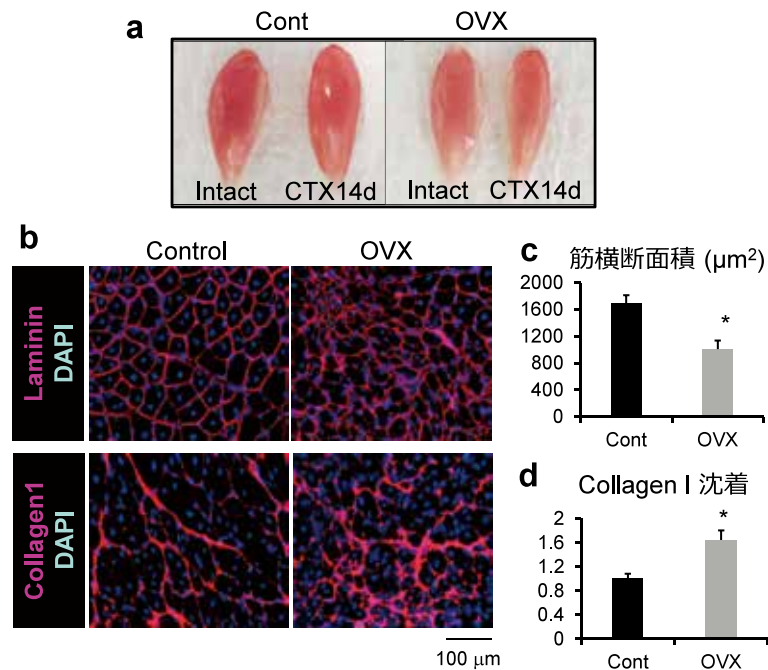


図4 エストロゲンは筋再生に必須である

OVX マウスの前脛骨筋への cardiotoxin (CTX) 注射により筋損傷を誘導し、14日後に筋摘出した。(a) 筋損傷から再生した筋形態 (CTX14d)。OVX 群は再生が悪く萎縮がみられる。(b-d) 再生筋の横断組織切片を免疫組織染色し、基底膜により個々の筋線維を可視化し (b)、筋線維面積を定量したところ、正常マウスに比べ OVX マウスの筋線維は再生筋が未熟で小さいままであった (c)。また、不完全な筋再生で観察されるコラーゲン沈着 (線維化) が起きていた (b, d)。(Kitajima and Ono, 2016 より引用改変)

を備えているため、激しい運動により筋損傷が起きても修復・再生することができる²⁰⁾。サテライト細胞は、筋線維の形質膜と基底膜の間に位置し、通常は有糸分裂的に休止期の状態で眠っている。サテライト細胞は、筋損傷等により刺激が入ると、休止期状態から速やかに活性化し、増殖後、互いにあるいは既存の筋線維に融合することで多核の筋線維となり損傷部位を修復・再生する。一方、活性化した一部のサテライト細胞は自己複製して再び休止状態に戻り、さらなる筋損傷に備える。筋力トレーニングによる筋肥大において、筋核の増加をとまなう場合は、サテライト細胞がその供給源となる²¹⁾。したがって、サテライト細胞の増殖能や筋分化能は、筋損傷からの修復・再生や筋肥大効率を左右すると考えられている。最近の研究では、一度増えた筋核数は生涯を通してほとんど変化することはないという所見もあることから²²⁾、脱トレーニング後、再肥大を誘導する素地をつくるためにも、トレーニングによりサテライト細胞を刺激し、筋核数を増加させることは重要であると思われる^{23), 24)}。

サテライト細胞におけるエストロゲンの作用については少しずつ理解が進んでいる¹⁶⁾。筋損傷時、正常マウスにエストロゲンを投与するとサテライト細胞の活性化が促進し、逆に、OVXマウスでは活性化が抑えられる^{25), 26)}。また、OVXラットのダウンヒルランニング時にエストロゲンを投与しておく、サテライト細胞の活性化や増殖が促進される²⁷⁾。我々はサテライト細胞におけるエストロゲン欠乏の影響を詳しく調べるため、マウス長趾伸筋から個々の単一筋線維を分離する実験系を用いた。分離した単一筋線維にはサテライト細胞が付随しており、培養するとサテライト細胞の活性化、増殖、筋分化、自己複製を単一筋線維上で観察することができる(図3)¹⁸⁾。6ヶ月間エストロゲン欠乏状態にあるOVXマウスから取り出した単一筋線維に付着するサテライト細胞の数は、正常マウスと比べ、変化はみられなかった。しかし、この単一筋線維を3日間培養すると、OVXマウス由来のサテライト細胞の増殖は著しく阻害され、特に筋分化と自己複製した細胞の数が減少していた(図3)。したがって、エストロゲンが長期間欠乏した場合、サテライト細胞は活性刺激に対する応答が鈍くなり、結果として増殖が抑制され、筋分化や自己複製が遅れると考えられる。実際、骨格筋に薬剤で筋損傷を与えると、OVXマウスは正常マウスに比べ再生力が低下しており、不完全な筋再生でみられるコラーゲン沈着(線維化)が惹起された(図4)。以上の結果から、エストロゲンが長期欠乏してもサテライト細胞の数には影響がないものの、その機能の維持においては必須であることが示唆された¹⁸⁾。

VI エストロゲン欠乏を補う栄養介入の可能性

上述のように、エストロゲンを欠乏させると、筋線維のサイズやタイプに加え筋再生にまで影響を及ぼす。したがって、無月経によるエストロゲン欠乏状態は、骨のみならず骨格筋においても深刻な影響を与える。この骨格筋の脆弱化は、エストロゲン補充によって抑制はできるが、長期にわたるホルモン補充療法には副作用等の問題があり、代替法が望まれる^{28), 29)}。

我々はホルモン補充療法の代替案として、良質な植物性たんぱく質やエストロゲン様作用のある大豆イソフラボンを豊富に含む豆乳に着目している。大豆イソフラボンは、大豆に含まれるフラボノイドの一種で、エストロゲン受容体に結合してアゴニストとして働き、エストロゲン様の作用を発揮すると考えられている³⁰⁾。大豆たんぱく質は、肥満の予防や脂質代謝異常の改善など、エネルギー代謝に対しての効果が報告されている^{25), 31)}。また、大豆イソフラボンは骨粗鬆症や乳癌の予防、月経前症候群の改善に効果的とされている^{29), 32)~34)}。我々は動物モデルを用いて、継続的な豆乳摂取は、OVXマウスでみられる筋脆弱化を予防・改善できることを確認している(未発表データ)。この知見は、無月経にある女性アスリートや閉経後女性において、ホルモン補充やサプリメントではなく豆乳という食品摂取により、骨格筋を維持・改善できる可能性を示唆している。現在我々は、エストロゲン欠乏性筋脆弱化を予防改善する豆乳成分が、大豆イソフラボンなのか、それとも未知の有効成分なのか、さらなる解析を進め、豆乳のスポーツ栄養や介護・リハビリ分野への応用の可能性を検証している。

VII おわりに

動物モデルを用いて、エストロゲンの欠乏は、筋肥大効率の低下、筋力低下、萎縮や速筋化を誘導し、さらにサテライト細胞の機能まで障害されることなど、骨格筋の可塑性におけるエストロゲンの役割が少しずつ明らかになってきた(図5)。動物実験の所見を直接ヒトに応用することはできないが、無月経におけるエストロゲンの減少は、トレーニング効果や運動パフォーマンスの低下に加え、スポーツ障害からの回復の遅延など、女性アスリートにとって極めて不都合な状態を招く危険性を示唆する。

エストロゲンの細胞への作用は、エストロゲン受容体(ER α およびER β)を介したものと、受容体非依存的なものがある。またER α およびER β は、共通する働きはあるが、それぞれが拮抗する作用も知られており、骨格筋においても、そのような機序が報告されている³⁵⁾。したがって、骨格筋におけるエストロゲンの作用を包括的に理解するためには、筋細胞内のシグ

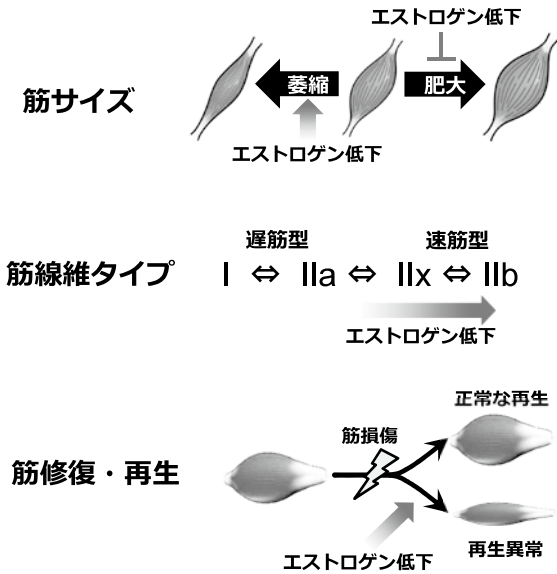


図5 エストロゲンは骨格筋の恒常性維持に欠かせない動物モデルを用いた検討から、エストロゲンの欠乏は、筋肥大効率の低下、筋力低下、筋萎縮や速筋化を誘導し、さらにサテライト細胞の機能が障害されることが示唆されている。

ナルレベルで詳細に解析する必要がある。また、メカニズム研究に加え、今後はヒトでの調査・介入研究を進めていくことも重要である。女性アスリートの三主徴を予防改善するため、食事コントロールや運動パフォーマンスの維持向上を目的とした機能性食品の開発など、現場や研究の両面においてスポーツ栄養の今後の発展が期待される。

謝辞

本研究の一部は、JSPS科学研究費補助金（若手研究A15H05368）のサポートを受けて行われました。

利益相反

本研究内容に関して利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Nattiv, A., Loucks, A.B., Manore, M.M. et al. : American College of Sports Medicine position stand. The female athlete triad. *Med.Sci.Sports.Exerc.*, 39, 1867-1882 (2007)
- 2) Mallinson, R.J., De Souza, M.J. : Current perspectives on the etiology and manifestation of the "silent" component of the Female Athlete Triad. *Int.J.Womans.Health.*, 6, 451-467 (2014)
- 3) Matzkin, E., Curry, E.J., Whitlock, K. : Female Ath-

lete Triad: Past, Present, and Future. *J.Am.Acad.Orthop.Surg.*, 23, 424-432 (2015)

- 4) 日本産科婦人科学会女性ヘルスケア委員会：女性アスリートを対象としたアンケート調査, (2015)
- 5) Mauvais-Jarvis, F., Clegg, D.J., Hevener, A.L. : The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. *Endocr.Rev.*, 34, 309-338 (2013)
- 6) Koopman, R., Ly, C.H., Ryall, J.G. : A metabolic link to skeletal muscle wasting and regeneration. *Front. Physiol.*, 5, 32 (2014)
- 7) Bonaldo, P., Sandri, M. : Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *Dis.Mode.lMech.*, 6, 25-39 (2013)
- 8) Tierney, M.T., Sacco, A. : Satellite Cell Heterogeneity in Skeletal Muscle Homeostasis. *Trends. Cell. Biol.*, 26, 434-444 (2016)
- 9) Bentzinger, C.F., Wang, Y.X., Rudnicki, M.A. : Building muscle: molecular regulation of myogenesis. *Cold.Spring.Harb.Perspect.Biol.*, 2, 4 (2012)
- 10) Rauh, M.J., Nichols, J.F., Barrack, M.T. : Relationships among injury and disordered eating, menstrual dysfunction, and low bone mineral density in high school athletes: a prospective study. *J.Athl.Train.*, 45, 243-252 (2010)
- 11) Duckham, R.L., Peirce, N., Meyer, C., et al. : Risk factors for stress fracture in female endurance athletes: a cross-sectional study. *BMJ.*, open, 6, 2 (2012)
- 12) Capllonch-Amer, G., Sbert-Roig, M., Galmes-Pascual, B.M., et al. : Estradiol stimulates mitochondrial biogenesis and adiponectin expression in skeletal muscle. *J.Endocrinol.*, 221, 391-403 (2014)
- 13) McClung, J.M., Davis, J.M., Wilson, M.A., et al. : Estrogen status and skeletal muscle recovery from disuse atrophy. *J. Appl. Physiol.*, (1985), 100, 2012-2023 (2006)
- 14) Sitnick, M., Foley, A.M., Brown, M. et al. : Ovariectomy prevents the recovery of atrophied gastrocnemius skeletal muscle mass. *J. Appl. Physiol.*, (1985), 100, 286-293 (2006)
- 15) Sugiura, T., Ito, N., Goto, K., et al. : Estrogen administration attenuates immobilization-induced skeletal muscle atrophy in male rats. *J.Physiol.Sci.*, 56, 393-399 (2006)
- 16) Diel, P. : The role of the estrogen receptor in skeletal muscle mass homeostasis and regeneration. *Acta. Physiol. (Oxf.)*, 212, 14-16 (2014)
- 17) Pollanen, E., Sipila, S., Alen, M., et al. : Differential influence of peripheral and systemic sex steroids on skeletal muscle quality in pre- and postmenopausal women. *Aging. cell.*, 10, 650-660 (2011)
- 18) Kitajima, Y., Ono, Y. : Estrogens maintain skeletal muscle and satellite cell functions. *J.Endocrinol.*, 229,

- 267-275 (2016)
- 19) Ciciliot, S., Rossi, A.C., Dyar, K.A., et al. : Muscle type and fiber type specificity in muscle wasting. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 45, 2191-2199 (2013)
- 20) Ono, Y. : Satellite cell heterogeneity and hierarchy in skeletal muscle. *J. Phys. Fitness. Sports. Med.*, 3, 229-234 (2014)
- 21) Egner, I.M., Bruusgaard, J.C., Gundersen, K. : Satellite cell depletion prevents fiber hypertrophy in skeletal muscle. *Development*, 143, 2898-2906 (2016)
- 22) Gundersen, K. : Muscle memory and a new cellular model for muscle atrophy and hypertrophy. *J. Exp. Bot.*, 219, 235-242 (2016)
- 23) Bellamy, L.M., Joannis, S., Grubb, A., et al. : The acute satellite cell response and skeletal muscle hypertrophy following resistance training. *PLoS. One.*, 9, e109739 (2014)
- 24) Fujimaki, S., Machida, M., Wakabayashi, T., et al. : Functional Overload Enhances Satellite Cell Properties in Skeletal Muscle. *Stem. Cells. Int.*, 2016, 7619418 (2016)
- 25) Velders, M., Schleipen, B., Fritzemeier, K.H., et al. : Selective estrogen receptor-beta activation stimulates skeletal muscle growth and regeneration. *FASEB. J.*, 26, 1909-1920 (2012)
- 26) Tiidus, P.M., Holden, D., Bombardier, E., et al. : Estrogen effect on post-exercise skeletal muscle neutrophil infiltration and calpain activity. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 79, 400-406 (2001)
- 27) Enns, D.L., Tiidus, P.M. : Estrogen influences satellite cell activation and proliferation following downhill running in rats. *J. Appl. Physiol.*, (1985), 104, 347-353 (2008)
- 28) Lobo, R.A. : Where are we 10 years after the Women's Health Initiative? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 98, 1771-1780 (2013)
- 29) Moreira, A.C., Silva, A.M., Santos, M.S., et al. : Phytoestrogens as alternative hormone replacement therapy in menopause: What is real, what is unknown. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 143, 61-71 (2014)
- 30) Kuiper, G.G., Lemmen, J.G., Carlsson, B., et al. : Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology*, 139, 4252-4263 (1998)
- 31) Carroll, K.K. : Review of clinical studies on cholesterol-lowering response to soy protein. *J. Am. Diet. Assoc.*, 91, 820-827 (1991)
- 32) Taku, K., Melby, M.K., Nishi, N., et al. : Soy isoflavones for osteoporosis: an evidence-based approach. *Maturitas*, 70, 333-338 (2011)
- 33) Zheng, X., Lee, S.K., Chun, O.K. : Soy Isoflavones and Osteoporotic Bone Loss: A Review with an Emphasis on Modulation of Bone Remodeling. *J. Med. Food.*, 19, 1-14 (2016)
- 34) Franco, O.H., Chowdhury, R., Troup, J., et al. : Use of Plant-Based Therapies and Menopausal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*, 315, 2554-2563 (2016)
- 35) Ogawa, M., Kitakaze, T., Harada, N., et al. : Female-specific regulation of skeletal muscle mass by USP19 in young mice. *J. Endocrinol.*, 225, 135-145 (2015)

(2016年11月25日受理)

Special Contribution

The Female Athlete Triad: effects of estrogen deficiency on skeletal muscle in female

Yuriko KITAJIMA ^{*1}, Shintaro EGUSA ^{*2}, Yusuke ONO ^{*1}

^{*1} Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

^{*2} MARUSAN-AI Co., Ltd.

ABSTRACT

The Female Athlete Triad, an interrelationship of low energy availability, menstrual dysfunction, and low bone mineral density, is prevalent in sports activities. Because estrogens have a pivotal role in an extensive range of physiological functions regulating cellular homeostasis and energy metabolism, estrogen insufficiency caused by menstrual dysfunction leads to systemic health problems including metabolic dysfunction. We investigated the effect of prolonged estrogen insufficiency on skeletal muscle in young ovariectomized (OVX) female mice. Estrogen insufficiency resulted in muscle atrophy, reduced muscle force generation and a shift to a faster fiber type distribution. Population expansion of muscle stem cells, called satellite cells, was significantly reduced in OVX mice. Indeed, muscle regeneration was markedly impaired by a decrease of estrogen levels. Together, these results suggest that estrogens are essential for comprehensively maintaining muscle function with its insufficiency affecting muscle force and regeneration in young female mice. Here, we review recent progress in our understanding of the roles of estrogens in muscle function, and discuss nutritional interventions to prevent and treat the Female Athlete Triad.

Keywords: the Female Athlete Triad, estrogens, skeletal muscle, satellite cells