

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03081

研究課題名(和文) アスリートの競技特性に関与する遺伝要因の解明と機能解析

研究課題名(英文) Physiologically functional analysis of genetic factors associated with physical performance

研究代表者

福典之(FUKU, Noriyuki)

順天堂大学・スポーツ健康科学部・准教授

研究者番号：40392526

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の主目的は、ゲノムワイド関連解析や候補遺伝子アプローチにより、瞬発系・パワー系運動能力および持久系運動能力を規定する遺伝子多型を同定することである。さらに、これらの多型の生理機能を解明することが第二の目的である。ゲノムワイド関連解析から、日本人における瞬発系・パワー系運動能力や持久系運動能力に関連する遺伝子多型を複数同定した。また、世界の筋力に関する遺伝子多型を大規模解析から明らかにし、それに関連する多型の一部は日本人においても筋線維組成にも関連した。また、候補遺伝子アプローチから日本人の瞬発系・パワー系運動能力に関連する遺伝子多型や筋線維組成に関連する遺伝子多型を複数明らかにした。

研究成果の概要(英文)：To date, over 200 genetic polymorphisms in both nuclear DNA and mitochondrial DNA (mtDNA) have been reported to be associated with physical performance and health-related fitness. However, most studies have been reported in European populations. In this study, we aimed to identify genetics polymorphisms that is associated with elite sporting performance, particularly in Asian populations. From genome-wide association studies, we identified several genetic polymorphisms that are associated with sprint/power or endurance performance as well as maximum oxygen uptake and muscle fiber type. We also identified several genetic polymorphisms that is associated with sprinting performance by using candidate gene approach. Moreover, we found sports performance-related polymorphisms, namely, ACTN3 R577X and ACE I/D, were associated with human muscle fiber composition.

研究分野：スポーツ科学

キーワード：運動能力 遺伝子多型 ゲノムワイド関連解析 候補遺伝子アプローチ

## 1. 研究開始当初の背景

基本的に同じ遺伝情報を共有する一卵性双生児において、片方は短距離系種目で、もう片方は長距離系種目でエリートアスリートとして活躍する選手をご存じであろうか。双子が長距離走といった同じ種目で同じように高い競技力を発揮する場面をよく目にするが、双子の片方は短距離系の種目でもう片方が長距離系の種目で活躍する選手は稀であるように感じる。ある特定のスポーツ競技に対して毎日のようにトレーニングを積み、トレーニングを積まない人よりは上手くなる。しかしながら、オリンピックになるといった一定のレベル以上の能力を発揮するには、その人の生まれながらに有する才能、すなわち遺伝要因がその特定のスポーツ競技に適性を示すか否かに左右されるだろう。

長距離走やクロスカントリースキーといった持続的運動能力の指標である最大酸素摂取量といった個人の特徴あるいは短距離走やウェイトリフティングのような瞬発的運動能力の指標である筋力といった個人の特徴は、複数の遺伝要因と環境要因の交互作用によって決まる多因子遺伝形質（複数の遺伝子と環境因子の影響を受けて決まる形質）であると考えられている。我々が最近行ったシステムティックレビューによると最大酸素摂取量や筋力の遺伝率はそれぞれ 67% (Miyamoto-Mikami et al, 2017) と 52% (Zempo et al, 2016) であった。また、スポーツにおける競技力の遺伝率は 66% であると報告されている (De Moor et al, 2007)。このように、競技力やそれに関わる表現型の決定要因として遺伝要因が強く影響していることは疑いの余地がない。

したがって、この遺伝要因を説明しうる具体的な遺伝子多型を明らかにする必要がある。Ahmetov ら (2016) の総説によると、2014 年 12 月までに少なくとも 120 個の遺伝子多型がアスリートの運動能力と関連することが報告されている。そのうち、77 個は持久系運動能力に、43 個は瞬発系・パワー系運動能力に関連するとされている。これほど多くの遺伝子多型が運動能力に関連することが報告されているが、研究間で一致した見解が得られていない遺伝子多型や、異なる集団において再現性が確認されていない遺伝子多型も多く存在する。特に、遺伝子多型の運動能力に関連する影響が民族間で異なることが報告されており (Wang et al, 2013)、将来的にスポーツの現場において遺伝情報を活用することを考えると、エビデンスレベルの高い確かな知見を日本人において蓄積することが不可欠である。

## 2. 研究の目的

本研究の第一の目的は、ゲノムワイド関連解析や候補遺伝子アプローチにより、瞬発系・パワー系運動能力および持久系運動能力を規定する遺伝子多型を同定することであ

る。さらに、これらの多型の生理機能を解明することが第二の目的である。

## 3. 研究の方法

### 3-(1)ゲノムワイド関連解析

瞬発系・パワー系および持久系運動能力を規定する遺伝子多型を網羅的に解析するために、国際大会出場経験のある短距離系スポーツ選手 60 名および長距離系スポーツ選手 72 名、計 132 名をゲノムワイド関連解析の解析対象とした対象とした。瞬発系・パワー系運動能力ならびに持久系運動能力に影響をおよぼす遺伝的背景を明らかにするためにゲノムワイド関連解析 (Genome-wide association study: GWAS) を実施した。すなわち、HumanOmniExpress BeadChip を用いてヒトゲノム上に点在する 75 万種の遺伝子多型を解析した。また、共同研究先である国立健康・栄養研究所が解析した 506 名をコントロールして用いた。遺伝子解析用統計ソフト JMP Genomics (SAS Institute) あるいは PLINK を用いて瞬発系・パワー系および持久系の運動能力を規定する遺伝子多型 (tagSNP) を同定する。また、再現性コホートにはロシア人の 232 名アスリートを用いた。また、機能解析として、一般成人男女 209 名のヒト骨格筋サンプル (外側広筋) を用いて筋線維組成と運動能力関連多型との関係を検討した。さらには、600 名の一般成人において、最大酸素摂取量と運動能力関連多型との関連を検討した。これらに加えて、運動能力と関連するとされる握力に関連するゲノムワイド関連解析を実施し、それらの多型が運動能力や筋線維組成におよぼす影響を検討した。

### 3-(2)候補遺伝子アプローチ

瞬発系・パワー系運動能力に関連すると報告されている、あるいは関連が予測される遺伝子多型を解析するために、短距離系スポーツ選手 214 名およびコントロール 804 名を候補遺伝子アプローチの解析対象とした対象とした。解析する遺伝子多型は、瞬発系の運動能力や速筋線維の割合と強く関連すると報告されているアンジオテンシン II 受容体タイプ 2 (Angiotensin II enzyme receptor type-2: AGTR2) の rs11091046 A>C 遺伝子多型を解析対象とした。遺伝子多型の解析は TaqMan SNP Genotyping Assay 法を用いた。また、再現性試験としてロシア人ならびにジャマイカ人短距離系スポーツ選手およびそれぞれのコントロールを用いた。民族の異なる 3 群が瞬発系の運動能力に関連するか否かについては、各群でカイ二乗検定を実施、それらのメタ解析を実施し、AGTR2 rs11091046A>C 多型の瞬発系・パワー系運動能力におよぼす影響を検討した。

また、瞬発系・パワー系運動能力ならびに持久系運動能力に関するとして、もっともエビデンスレベルの高い遺伝子多型であるアクチニン 3 (alpha-actinin-3) R577X 多型

とアンジオテンシン I 変換酵素 (Angiotensin I-converting enzyme: ACE) I/D 多型の筋線維におよぼす影響を検討した。

#### 4. 研究成果

##### 4-(1)ゲノムワイド関連解析

運動能力に関連するマンハッタンプロットを図1に示した。瞬発系・パワー系運動能力ならびに持久系運動能力に関連する遺伝子多型のうち、染色体1番における transforming growth factor beta 2 (TGFB2) 遺伝子領域内における A/G 多型が運動能力に関連する候補遺伝子多型として同定された ( $P < 10e-5$ )。すなわち G アレルが瞬発系・パワー系運動能力に A アレルが持久系運動能力に関連した。この遺伝子多型をロシア人アスリートにおいても検討した。その結果、G アレルが持久系運動能力に A アレルが瞬発系・パワー系運動能力に関連し、日本人の知見とは逆のアレルが競技特性に関連した。また、この TGFB2 遺伝子多型と筋線維組成の関連を検討すると、日本人において瞬発系・パワー系運動能力に関連した G アレルで速筋線維の割合が高く、持久系の運動能力に関連した A アレル速筋線維の割合が高い傾向であった。このように、TGFB2 遺伝子多型は運動能力に関連する候補遺伝子多型であるが、民族間で異なる可能性があることが示唆された。

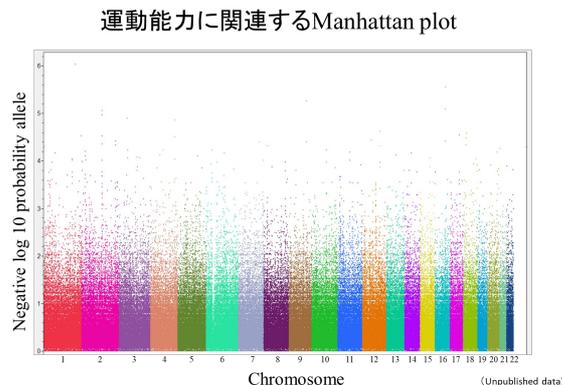


図1. 運動能力に関連するマンハッタンプロット

日本人とロシア人のゲノムワイド関連解析において共通して持続的運動能力に関連する遺伝子多型が NCA2 遺伝子領域内で見つかった。この遺伝子多型は日本人とロシア人の最大酸素摂取量や日本人とスウェーデン人の筋線維組成とも関連しており、持続的運動能力に強く関連することが示唆された。

また、握力に関連する大規模な GWAS を実施した。約 20 万人を対象にマイナーアレル頻度が 0.1%以上の 1 千 7 百万多型を解析した結果、握力と有意に関連する遺伝子多型が 16 種見つかった ( $P < 10e-8$ )。しかしながら、これらの遺伝子多型は瞬発系・パワー系運動能力には 1 つも関連しなかった。しかしながら、Transforming Growth Factor Alpha 遺伝子 (TGFA) に存在する多型は、筋線維組成にも関

連することが明らかになった。今後は握力を構成する要因分析と運動能力におよぼす影響について検討する必要がある。

##### 4-(2)候補遺伝子アプローチ

アンジオテンシン II 受容体タイプ 2 (Angiotensin II enzyme receptor type-2: AGTR2) の rs11091046 A>C 遺伝子多型と瞬発系・パワー系運動能力との関連を日本人、ロシア人、ならびにジャマイカ人アスリートにおいて検討すると、日本人アスリートにおいて、C アレルが瞬発系・パワー系運動能力と関連した ( $P < 0.05$ )。また、ロシア人、ジャマイカ人においても瞬発系・パワー系アスリートにおいて C アレルの頻度が高い傾向があり、日本人、ロシア人、およびジャマイカ人の結果を統合するためメタ解析を行うと C アレルは瞬発系・パワー系運動能力に有意に関連した ( $P < 0.01$ )。しかしながら女性においては有意の差を認めなかった。このように AGTR2 遺伝子多型は、男性において瞬発系・パワー系運動能力に関連することが示唆された。

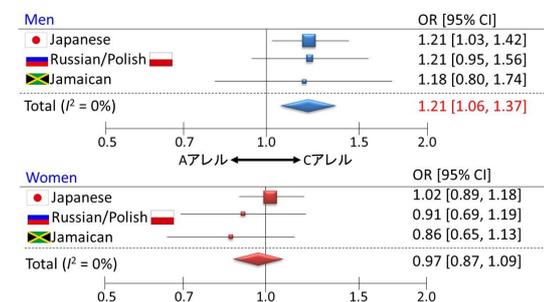


図2 瞬発系・パワー系運動能力と AGTR2 A/C 遺伝子多型の関連

また、ヒト大腿広筋の筋バイオプシーサンプルからミオシン重鎖アイソフォームを解析すると明確な性差が認められた。女性の MHC I 型の平均は 51%であり、男性の 42%と比較して有意な高値を示した。また、アクチニン 3 (alpha-actinin-3) R577X 多型とアンジオテンシン I 変換酵素 (Angiotensin I-converting enzyme: ACE) I/D 多型の組み合わせで、ミオシン重鎖アイソフォームタイプ I および IIx を男性においてある程度予測できることが明らかになった。しかしながら、この 2 つの多型で女性の筋線維を説明することはできなかった。

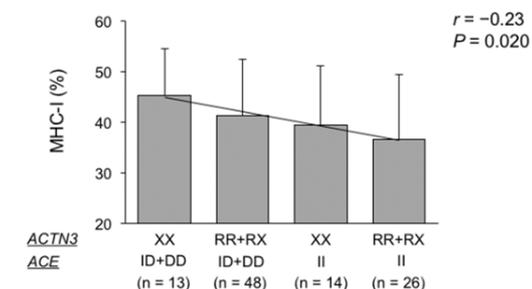


図3 筋線維組成に影響する ACTN3 遺伝子の R577X 多型と ACE 遺伝子の I/D 多型の組み合わせの影響

本研究課題では、運動能力に関連する遺伝要因、特に瞬発系・パワー系運動能力や持久系運動能力に関連する遺伝子多型が日本人においていくつか同定できた。個々の遺伝子多型が運動能力に与える影響は大きくて10%程度であり、複数の遺伝子多型が関わっていると考えられる。したがって、複数の遺伝子多型の複合的な影響を考慮しなければならない。運動能力に遺伝要因が環境要因と同程度かそれ以上関与することは多くの疫学研究から明らかになっている。今後は、日本人において、複数の遺伝子多型の交互作用なども考慮しつつ核遺伝子多型とミトコンドリア遺伝子多型の両面から検討する。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計16件)査読ありのみ

1. Kumagai H, Tobina T, Ichinoseki-Sekine N, Kakigi R, Tsuzuki T, Zempo H, Shiose K, Yoshimura E, Kumahara H, Ayabe M, Higaki Y, Yamada R, Kobayashi H, Kiyonaga A, Naito H, Tanaka H, Fuku N. Role of selected polymorphisms in determining muscle fiber composition in Japanese men and women. *J Appl Physiol* (1985). 2018. [in press]
2. Zempo H, Miyamoto-Mikami E, Kikuchi N, Fuku N, Miyachi M, Murakami H. Heritability estimates of muscle strength-related phenotypes: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports*. 27(12):1537-1546, 2017.
3. Fuku N, Diaz-Peña R, Arai Y, Abe Y, Zempo H, Naito H, Murakami H, Miyachi M, Spuch C, Serra-Rexach JA, Emanuele E, Hirose N, Lucia A. Epistasis, physical capacity-related genes and exceptional longevity: FNDC5 gene interactions with candidate genes FOXO3 and APOE. *BMC Genomics*. 18(Suppl 8):803, 2017.
4. Miyamoto N, Miyamoto-Mikami E, Hirata K, Kimura N, Fuku N. Association analysis of the ACTN3 R577X polymorphism with passive muscle stiffness and muscle strain injury. *Scand J Med Sci Sports*. 2017. [in press]
5. Miyamoto-Mikami E, Zempo H, Fuku N, Kikuchi N, Miyachi M, Murakami H. Heritability estimates of endurance-related phenotypes: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports*. 2017. [in press]
6. Willems S, Wright D, Day D, Trajanoska K, Joshi P, Morris J, Matteini A, Garton F, Grarup N, Oskolkov N, Thalamuthu A, Mangino M, Liu J, Demirkan A, Lek M, Xu L, Wang G, Oldmeadow C, Gaulton K, Lotta L, Miyamoto-Mikami E, Rivas M, White T, Loh PR, Aadahl M, Amin N, Attia J, Austin K, Benyamin B, Brage S, Cheng YC, Cieszczyk P, Derave W, Eriksson KF, Eynon N, Linneberg A, Lucia A, Massidda M, Mitchell B, Miyachi M, Murakami H, Padmanabhan S, Pandey A, Papadimitriou I, Rajpal D, Sale C, Schnurr T, Sessa F, Shrine N, Tobin M, Varley I, Wain L, Wray N, Lindgren C, MacArthur D, Waterworth D, McCarthy M, Pedersen O, Khaw K, Kiel D, GEFOS Anytype of Fracture Consortium, Pitsiladis P, Fuku N, Franks P, North K, Duijn C, Mather K, Hansen T, Hansson O, Spector T, Murabito J, Richards B, Rivadeneira F, Langenberg C, Perry J, Wareham N, Scott R. Large-Scale GWAS Identifies Multiple Loci for Hand Grip Strength Providing Biological Insights into Muscular Fitness. *Nat Commun*. 8:16015, 2017.
7. Kikuchi N, Zempo H, Fuku N, Murakami H, Sakamaki-Sunaga M, Okamoto T, Nakazato K, Miyachi M. Association between ACTN3 R577X polymorphism and trunk flexibility in 2 different cohorts. *Int J Sports Med*. 38(5):402-406, 2017.
8. Miyamoto-Mikami E, Murakami H, Tsuchie H, Takahashi H, Ohiwa N, Miyachi M, Kawahara T, Fuku N. Lack of association between genotype score and sprint/power performance in the Japanese population. *J Sci Med Sport*. 20(1):98-103, 2017.
9. Kikuchi N, Fuku N, Matsumoto R, Murakami H, Miyachi M, Nakazato K. The association between MCT1 T1470A polymorphism and power-oriented athlete performance. *Int J Sports Med*. 38(1):76-80, 2017.
10. Fuku N, Alis R, Yvert T, Zempo H, Naito H, Abe Y, Arai Y, Murakami H, Miyachi M, Pareja-Galeano H, Emanuele E, Hirose N, Lucia A. Muscle-related polymorphisms MSTN rs1805086 and ACTN3 rs1815739 are not associated with exceptional longevity in Japanese centenarians. *PLoS One*. 11(11):e0166605, 2016.
11. Yvert T, Miyamoto-Mikami E, Murakami H, Miyachi M, Kawahara T, Fuku N. Lack

- of replication of associations between multiple genetic polymorphisms and endurance athlete status in Japanese population. *Physiol Rep.* 4(20):13003, 2016.
12. Kikuchi N, Miyamoto-Mikami E, Murakami H, Nakamura T, Min SK, Mizuno M, Naito H, Miyachi M, Nakazato K, Fuku N. ACTN3 R577X genotype and athletic performance in a large cohort of Japanese athletes. *Eur J Sport Sci*, 16(6):694-701, 2016.
  13. Miyamoto-Mikami E, Fujita Y, Murakami H, Ito M, Miyachi M, Fuku N. CNTFR genotype and sprint/power performance: Case-control association and functional studies. *Int J Sports Med*, 37(5):411-417, 2016.
  14. Fuku N, Miyamoto-Mikami E, Kikuchi N, Zempo H, Naito H. Does the Sports Gene Affect Lifestyle-Related Diseases? *Juntendo Med. J.* 62(Supple 1):22-28, 2016.
  15. Rankinen T, Fuku N, Wolfarth B, Wang G, Sarzynski MA, Alexeev DG, Ahmetov II, Boulay MR, Cieszczyk P, Eynon N, Filipenko ML, Garton FC, Generozov EV, Govorun VM, Houweling PJ, Kawahara T, Kostyukova ES, Kulemin NA, Larin AK, Maciejewska-Karłowska A, Miyachi M, Muniesa CA, Murakami H, Ospanova EA, Padmanabhan S, Pavlenko AV, Pyankova ON, Santiago C, Sawczuk M, Scott RA, Uyba VV, Yvert T, Perusse L, Ghosh S, Rauramaa R, North KN, Lucia A, Pitsiladis Y, Bouchard C. No Evidence of a Common DNA Variant Profile Specific to World Class Endurance Athletes. *PLoS One.* 29;11(1):e0147330, 2016.
  16. Fuku N, He ZH, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H, Tian Y, Arai Y, Abe Y, Murakami H, Miyachi M, Zempo H, Naito H, Yvert T, Verde Z, Venturini L, Fiuza-Luces C, Santos-Lozano A, Rodriguez-Romo G, Ricevuti G, Hirose N, Emanuele E, Garatachea N, Lucia A. Exceptional longevity and muscle and fitness related genotypes: a functional in vitro analysis and case-control association replication study with SNPs THRH rs7832552, IL6 rs1800795, and ACSL1 rs6552828. *Front Aging Neurosci.* 6:59, 2015.

〔学会発表〕(計 10 件)

1. Noriyuki Fuku. Main Consortia: Athlome, GAMES, GENESIS, Nemesis, Gene SMART, Powergene: The Powergene Study: The Japanese Cohort. *Genomics,*

*Genetics and Exercise Biology: A Celebratory Symposium.* Santorini, Greece, 2015 年 5 月

2. Noriyuki Fuku. Does the sports gene affect lifestyle-related diseases?. The 2nd Congress, International Academy of Sportology. 東京, 日本, 2015 年 9 月
3. 福典之. シンポジウム: 遺伝情報を利用したタレント発掘・育成の可能性、競技力に関連する核ゲノム多型 候補遺伝子アプローチと全ゲノム関連解析から. 第 70 回日本体力医学会大会. 和歌山, 日本, 2015 年 9 月
4. 福典之. シンポジウム: 競技力に関連する遺伝子多型. 日本スポーツ栄養学会第 3 回大会. 愛媛, 日本, 2016 年 7 月
5. Noriyuki Fuku. Genetics of sports performance in Asian population. 21st Annual Congress of the European College of Sports Science. Vienna, Austria, 2016 年 7 月
6. Noriyuki Fuku. Focus on GWAS: Candidate gene and whole genome approach for sports genetics with particular reference to Japanese population. 34th World Congress of Sports Medicine. Ljubljana, Slovenia, 2016 年 9 月
7. Noriyuki Fuku. Physical performance and genetic polymorphisms in Japanese population. The future of fitness. Stockholm, Sweden, 2017 年 9 月
8. 福典之. 生活習慣病や長寿に対する mtDNA 由来新規ペプチドの日本人特異的配列の影響. 第 72 回日本体力医学会大会. 松山, 日本, 2017 年 9 月
9. 福典之, 寺田新, 高井恵理, 田畑泉. 低強度の運動トレーニングが大腸における DMH 誘導性のがん細胞 (ACF) 数に与える影響. 第 72 回日本体力医学会大会. 松山, 日本, 2017 年 9 月
10. Noriyuki Fuku. Role of genetic polymorphisms for injury prevention in sports. 第 72 回日本体力医学会大会. 松山, 日本, 2017 年 9 月

〔図書〕(計 3 件)

1. 福典之: スポーツと遺伝、新・スポーツ生理学、村岡功監修、230 ページ、市村出版、東京、2015 年
2. Miyamoto-Mikami E, Fuku N, Tanaka M: Genetic polymorphisms associated with elite athlete status, *Sports Performance*, 388 pages, Springer, Tokyo, 2015.
3. 福典之: 遺伝的体質で適正種目の選択や効果的なトレーニング方法がわかるのか? - 運動によって大腸がんの発症は予防できるのか? - 遺伝子ドーピング、

もっとなっとく使えるスポーツサイエンス、征矢英昭、本山貢、石井好二郎編集、192 ページ、講談社、東京、2017 年 4 月

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

順天堂大学研究者情報データベース

<https://www.juntendo.ac.jp/graduate/kenkyudb/search/researcher.php?MID=5437>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福 典之 (FUKU, Noriyuki)

順天堂大学大学院・スポーツ健康科学研究科・准教授

研究者番号：40392526

(2) 研究分担者

関根 紀子 (SEKINE, Noriko)

順天堂大学・スポーツ健康科学部・客員准教授

研究者番号：10393175

村上 晴香 (MURAKAMI Haruka)

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・国立健康・栄養研究所 健康増進研究部・室長

研究者番号：20344880

飛奈 卓郎 (TOBINA Takuro)

長崎県立大学・看護栄養学部・講師

研究者番号：60509678

内藤 久士 (NAITO Hisashi)

順天堂大学大学院・スポーツ健康科学研究科・教授

研究者番号：70188861

(3) 連携研究者

田中 宏暁 (TANAKA, Hiroaki)

福岡大学・スポーツ科学部・教授

研究者番号：00078544

宮地 元彦 (MIYACHI, Motohiko)

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・国立健康・栄養研究所 健康増進研究部・室長

研究者番号：60229870

(4) 研究協力者

宮本 恵里 (MIYAMOTO, Eri)

鹿屋体育大学・スポーツ生命科学系・助教

研究者番号：00793390

膳法 浩史 (ZEMPO, Hirofumi)

東京聖栄大学・講師

研究者番号：90749285

熊谷 仁 (KUMAGAI, Hiroshi)

順天堂大学・スポーツ健康科学部・研究員

研究者番号：00794819