

平成 30 年 5 月 20 日現在

機関番号：84420

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01510

研究課題名(和文) 日常身体活動の多面的パターン化とその個人差における遺伝要因の解明

研究課題名(英文) Genetic factor for pattern of objectively measured daily physical activity

研究代表者

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 身体活動研究部・室長

研究者番号：20344880

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：日常の身体活動量や運動実施における個人差には、一部、遺伝的要因が関与していることが報告されている。本研究では、人における日常の身体活動パターンを評価し、その個人差に影響を及ぼす遺伝的要因を明らかにすることを目的に行った。身体活動パターンを評価するための解析ソフトを開発し、811名において様々な身体活動変数を抽出した。約600万カ所の一塩基多型との関連を検討したところ、高強度の身体活動時間において関連する遺伝子多型が認められた。これらの遺伝子多型は、ミトコンドリアDNAの複製や転写に関連する経路の遺伝子上や近傍などに存在しており、これらの経路が高強度身体活動の多寡に関連する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：It has been reported that genetic factors are partly involved in daily physical activity levels and exercise habit. We aimed to evaluate the daily physical activity pattern and to clarify the genetic factors for the physical activity pattern. We developed analysis software to evaluate physical activity patterns and extracted various physical activity variables in 811 participants. About 6 million single nucleotide polymorphisms (SNPs) were examined to be associated with physical activity variables. Several SNPs were significantly related to the time spent in vigorous physical activity. The genes with/near these SNPs existed on pathways related to mitochondrial DNA replication and transcription. It was suggested that these pathways might be related to the amount of vigorous physical activity.

研究分野：行動生理

キーワード：身体活動 遺伝子多型 GWAS

1. 研究開始当初の背景

適切な身体活動量や運動の実施が、生活習慣病や認知症等の発症リスクを低下させることは多くの研究により報告されている (Oguma et al. Am J Prev Med. 2004; Blondell et al. BMC Public Health. 2014)。また日本人の死亡に対する様々な要因の寄与率を検討した研究では、喫煙、高血圧に続き、身体活動不足が3番目であることが報告されている (Ikeda et al. PLoS Med. 2012)。

しかしながら、国民健康・栄養調査によると、日本国民の歩数は1997-1998年のピーク (男性: 8202歩、女性 7392歩) を堺に、2012年では男性 7139歩、女性 6257歩と年々減少しており、運動習慣者の割合も増加が認められない。つまり、身体活動や運動の重要性は広く知られているものの、それを“行動”として起こすことの困難さを示している。

日常の身体活動量や運動実施における個人差には、人口動態的要因・社会的要因・心理的要因に加え、遺伝的要因が関与していることが報告されている。ヨーロッパ7カ国における37,051組の双生児を用いた研究では、運動習慣の遺伝率が62%であると報告している (Stubbe et al, PLoS One, 2006)。また、その遺伝率を説明する候補遺伝子として、これまで我々は、レプチン受容体遺伝子など (Murakami et al., Physiol Behav., 2014) が身体活動の多寡と関連していることを明らかにしてきた。しかしながら、身体活動の多寡や運動実施の有無に關与する遺伝的要因や身体活動を誘発するメカニズムの解明には未だ至っていないのが現状である。

これまで、身体活動量の評価は、一定期間における平均値 (歩数や中高強度身体活動量) を用いて評価してきた。しかしながら、近年では多面的に身体活動が評価されており、それらの重要性が報告されている。身体活動量の多寡や運動実施の有無における遺伝的要因やメカニズムを考慮する際には、身体活動を多面的に評価し、それら一つ一つの身体活動の側面との関係を検討することで、より明確に候補遺伝子を明らかにすることができると思われる。

2. 研究の目的

人における日常の身体活動を多面的に評価することにより、様々な側面から身体活動をパターン化し、その個人差に影響を及ぼす遺伝的要因を明らかにする。

本研究では、下記2つの課題を設定し、身体活動パターンと遺伝的要因の関連を検討した。

課題 既存の身体活動データを用いて、生活習慣病リスクファクターと関連する身体活動パターンを明らかにする。

課題 上記で抽出された身体活動パターンの個人差に影響を及ぼす候補遺伝子多型を明らかにする。

3. 研究の方法

既存の身体活動データは、1分毎の身体活動強度のデータを出力することが可能である。この1分毎の身体活動強度データから、様々な身体活動パターンを算出するためのソフトを開発した。開発された身体活動パターン解析ソフトを用いて、既存の811名 (男性 206名、女性 605名) の身体活動データを解析し、様々な身体活動変数を算出した。

さらに、811名に付随する生活習慣病リスクファクター (体組成、血圧、血糖、血中脂質等) のデータ、DNA 試料、遺伝情報 (SNPチップ、506名分) を用いて、身体活動パターンと生活習慣病リスクファクターとの関係 (課題)、身体活動パターンの個人差に影響を及ぼす遺伝的要因 (課題) を検討した。

4. 研究成果

(1) 身体活動パターン解析ソフトの開発

身体活動量 (メッツ・時) は、身体活動強度 (メッツ) と時間 (時) の積算で示されることができる。これまでの研究は、日常身体活動を大局的・平均的に評価しているものが多い。本研究では、日常の身体活動をより多面的かつ客観的に評価することを目的に身体活動パターン解析ソフトを開発した。3次元加速度計から得られる1分毎のメッツ値を用いて、特に身体活動の連続性や Sedentary 行動 (身体活動強度が1.5メッツ以下の覚醒時の行動) に着目して、下記の機能を搭載したソフト開発を行った。

3次元加速度計から得られた1分毎のメッツ値を用い、機器装着・非装着を1分毎に判別

1日の装着時間 (設定可変) を用いて、複数の計測日から有効日を抽出
既知の強度以上 (メッツ値の設定可変) で、既知の時間以上 (分数の設定可変) 連続した身体活動 (バウト) の抽出 バウトの数 (個/日) バウトの平均時間 (分/バウト) バウトの積算時間 (分/日)
既知の強度以下 (メッツ値の設定可変) で既知の時間以上 (分数の設定可変) 連続した sedentary 行動 (sedentary バウト) の抽出 sedentary バウトの数 (個/日) sedentary バウトの平均時間 (分/バウト) sedentary バウトの積算時間 (分/日)

これら算出された数値は、「1日毎」、「直近の各曜日 (月~日) 毎」、「全日の平均」として出力される仕様にした。

(2) 身体活動パターンと生活習慣病リスクファクターとの関連

811名の3次元加速度計から得られた1分毎のデータ (1分×24時間×14日以上) を身体活動パターン解析ソフトを用いて身体活動変数を抽出した。中高強度身体活動 (3メッツ以上の身体活動量) は、平均 3.9 ± 2.2

メッツ・時/日であり、10 分間の連続性を考慮した(10分 bout)中高強度身体活動は 1.7 ± 1.7 メッツ・時/日であった。Sedentary 行動(1.5 メッツ以下の身体活動)は、1 日あたり 528 ± 110 分であり、そのブレイク数は 84 ± 15 回であった。この Sedentary 行動の連続性を加味して検討したところ、10 分以上、20 分以上、30 分以上の連続性の Sedentary 行動は、それぞれ 1 日あたり合計 337 ± 116 分、 226 ± 103 分、 157 ± 87 分であった。これらの身体活動と BMI との関連を検討したところ、バウトを考慮しない中高強度身体活動においてのみ、BMI の 3 群(18.5 未満、18.5-25.0、25.0 以上)に差がある傾向が認められた。

(3) 身体活動パターンの個人差に影響を及ぼす遺伝要因

506 名(23~69 歳)の約 600 万カ所の DNA 上の一塩基多型(SNP)のデータを用いて、身体活動パターンに関連する遺伝要因について検討を行った。様々な身体活動パラメータとの関連を検討したところ、高強度身体活動時間において、複数の関連する遺伝子多型が検出された(図 1)。このうち、 p 値が 10^{-6} 未満である遺伝子多型が 194 個抽出された。さらに、1) 近傍の複数箇所で関連が認められる、2) 重要と思われる遺伝子上もしくはその近傍で関連が認められる、の 2 点に合致する遺伝子多型 15 個を選出した。これら 15 個の遺伝子多型について、高強度身体活動と関連する遺伝子型が高スコアとなるよう得点を付与し、15 個の遺伝子多型の遺伝子スコア(0-15 点)を作成した。高強度身体活動時間に対する遺伝子スコアの影響を、性別および年齢を含めた重回帰分析を行ったところ、有意な関連が認められた($p < 0.05$)。

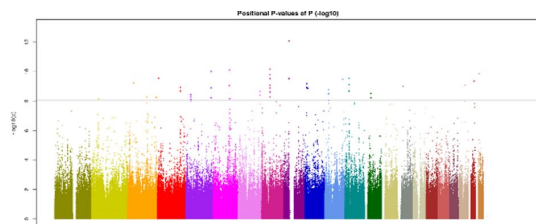


図 1 高強度身体活動時間と各 SNP との関連: マンハッタンプロット(x 軸は第 1-22 染色体上の SNP を示し、y 軸は p 値を示す)

また、 $p < 10^{-7}$ の有意水準で高強度身体活動と関連が認められた SNP の近傍の遺伝子 188 個を用いて pathway 解析(enrichment analysis)を行ったところ、493 個の pathway が抽出され、%overlap が 3%以上、投入されている遺伝子の個数が 2 個以上の条件でさらに絞り込みを行ったところ 13 個の pathway が抽出された。これらには、ミトコンドリア DNA の複製や転写に関連する pathway、NOS の産生に関連する pathway が含まれていた。高強度身体活動の多寡に、これらの経路が関与

する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 33 件)

1) Tripette J, Murakami H, Hara H, Kawakami R, Gando Y, Ohno H, Miyatake N, Miyachi M. Caffeine Consumption is Associated With Higher Level of Physical Activity in Japanese Women. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* in press. 査読有
doi: 10.1123/ijsnem.2017-0428

2) 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.* 28; 834-845. 2018. 査読有
doi: 10.1111/sms.12958.

3) 村上晴香, 膳法浩史, 宮本(三上)恵里, 菊池直樹, 福典之. 運動能力・運動行動の遺伝率. *体力科学.* 65; 83-92, 2017.
doi:https://doi.org/10.7600/jspfsm.65.277

4) Fuku N, Díaz-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; 803; 2017. 査読有
doi: 10.1186/s12864-017-4194-4.

5) Tripette J, Murakami H, Ryan KR, Ohta Y, Miyachi M. The contribution of Nintendo Wii Fit series in the field of health: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ.* 5; e3600, 2017. 査読有
doi: 10.7717/peerj.3600.

6) 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.* 28;: 1537-1546, 2017. 査読有
doi: 10.1111/sms.12804.

7) Murakami H, Fuku N, Kawakami R, Gando Y, Iemitsu M, Sanada K, Miyachi M. DRD2/ANKK1 gene polymorphism rs1800497 is associated with exercise habit in the period from childhood to adolescence in Japanese. *J Phy Fit Sports Med.* 6; 95-102, 2017. 査読有
doi: https://doi.org/10.7600/jpfsm.6.95

8) Murakami H, Kawakami R, Nakae S, Nakata Y, Ishikawa-Takata K, Tanaka S, Miyachi M. Accuracy of Wearable Devices for Estimating Total Energy Expenditure:

Comparison With Metabolic Chamber and Doubly Labeled Water Method. JAMA Intern Med. 176; 702-703, 2016. 査読有
doi: 10.1001/jamainternmed.2016.0152.

〔学会発表〕(計 31 件)

1) Murakami H. Genetic Factors of Daily Physical Activity, Exercise behavior, and Physical fitness. The 4th Institute of Advanced Active Aging Research Symposium. Tokyo, Japan, 2017.

2) 村上晴香. 身体活動・運動行動の個人差をもたらす要因を遺伝要因から探る. 第4回介護福祉・健康づくり学会. 柏, 2016

3) 村上晴香, ジュリアン・トリペッテ, 川上諒子, 丸藤祐子, 家光素行, 真田樹義, 宮地元彦. 日常身体活動量に及ぼすカフェインと遺伝要因との関連. 第71回日本体力医学会大会. 盛岡, 2016.

4) Tripette J, Miyachi M, Kawakami R, Murakami H. Does caffeine consumption induce higher volume of physical activity? Findings from a Japanese cohort study. International Society of Behavioral Nutrition and Physical Activity, Kape Town, 2016.

5) Murakami H, Kawakami R, Nakae S, Yamada Y, Nakata Y, Ishikawa-Takata K, Tanaka S, Miyachi M. Validation of Physical Activity Estimated Using Wearable Devices under Free-living Conditions. 63rd American College of Sports Medicine. Boston, 2016.

6) 村上晴香, 福典之, 三上恵里, 川上諒子, 丸藤祐子, 家光素行, 真田樹義, 宮地元彦. アスリートにおけるドーパミン受容体 D2 遺伝子多型の関連. 第70回日本体力医学会大会. 和歌山, 2015.

7) 村上晴香. 遺伝子の疫学. 第1回運動疫学の集い. 和歌山, 2015.

8) Murakami H, Fuku N, Iemitsu M, Sanada K, Kawakami R, Gando Y, Miyachi M. Association between DRD2 Genotypes and Exercise Habits. 62st American College of Sports Medicine. San Diego, 2015.

〔図書〕(計 5 件)

1) 村上晴香. 身体活動・運動促進のためのポピュレーションアプローチ. In 健康・スポーツ科学研究 (監修; 関根紀子), 放送大学教育振興会 (東京), 244-254, 2017

2) Kiyoshi S, Iemitsu M, Murakami H, Kawakami R, Gando Y, Kawano H, Suzuki K, Higuchi M, Miyachi M. Relationship of cardiorespiratory fitness and obesity genes to metabolic syndrome in adult Japanese Men. In Physical activity, exercise, sedentary behavior and health.

(Edited by Knosue K, Oshima S, Cao ZhenB, Oka K,), Springer (Tokyo), 171-192, 2015.
doi: https://doi.org/10.1007/978-4-431-55333-5_15

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村上 晴香 (Murakami, Haruka)

医薬基盤・健康・栄養研究所・身体活動研究部・室長

研究者番号: 20344880

(2) 研究分担者

トリペッテ・ジュリアン (Tripette, Julien)

お茶の水女子大学・生活科学部・学部教育研究協力員

研究者番号: 30747481

山田亮 (Yamada, Ryo)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号: 50301106

川口喬久 (Kawaguchi, Takahisa)

京都大学・医学研究科・研究員

研究者番号: 30566120

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし