

令和 2 年 9 月 14 日現在

機関番号：32672

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K01690

研究課題名(和文)女性アスリートのトレーナビリティに関する研究 - 三主徴の原因究明を狙いとして -

研究課題名(英文)A comprehensive research on physical and mental potential of female athletes - targeting for investigation to determine the causes of three main characteristics -

研究代表者

黄 仁官 (HWANG, Inkwan)

日本体育大学・体育学部・准教授

研究者番号：30453939

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)：我々は、女性アスリートにおける低骨密度のリスクファクターと骨代謝関連遺伝子多型について検討した。成果1) ビタミンD受容体遺伝子のBsm1多型のbb型を有する女性アスリートは、月経異常であっても骨密度が低下しない可能性を報告した(黄ら2019)。成果2) Apa1多型のaa型を有する女性アスリートはAA+Aa型に比べて低骨密度のリスクファクターの感受性がより高い可能性を報告した(黄ら2019)。以上の成果により、女性アスリートの競技種目によってリスクファクターの骨密度への影響が異なり、骨代謝関連遺伝子(Apa1多型)を用いて骨密度のリスクファクターの感受性を評価できる可能性を示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

女性アスリートの低骨密度に関する環境的因子には月経異常だけでなく、BMI、初経年齢、疲労骨折歴や参加する競技種目など多数報じられている。一方、骨密度は遺伝的要因、即ち遺伝子多型の差異といったパラメーターによって影響を受ける可能性が報告されている。しかし、遺伝子多型解析の結果は、主に閉経後の女性を検討しており、アスリートの骨に対するリスク因子については殆ど見当たらない。本研究は、女性アスリートの骨に関わる環境的・遺伝的指標を分析し、リスクの原因究明に繋がる可能性を示した。女性のスポーツ・競技活動における骨疾患のリスクを把握したトレーニングへの応用を広く提示することに社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：We examined the risk factors for low bone mineral density and polymorphisms related to bone metabolism in female athletes. Outcome 1) Female athletes with the bb type of Bsm polymorphism in the vitamin D receptor gene reported that bone density may not decrease even with abnormal menstruation (Hwang et al. 2019). Outcome 2) We reported that female athletes with Apa polymorphism aa were more susceptible to low bone density risk factors than AA + Aa (Hwang et al. 2020).

These results suggest that the effects of risk factors on bone mineral density differ depending on the female athlete's sport, and that the possibility of assessing the sensitivity of bone mineral risk factors using bone metabolism-related genes (Apa polymorphism) was suggested.

研究分野：スポーツ科学

キーワード：女性アスリート トレーナビリティ 三主徴 骨密度 月経周期 遺伝子 リスクファクター

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

女性アスリートは、日々の激しいトレーニングによって利用可能エネルギー不足、無月経、骨粗鬆症を引き起こすことが報告されており、これらは女性アスリートの三主徴(以下三主徴)と定義されている。三主徴の中でも、骨粗鬆症は女性アスリートにとって疲労骨折などの重篤な傷害を引き起こす原因とされることから、その要因となる骨密度低下のリスクファクターについて多くの議論がなされてきた。現在、アメリカスポーツ医学会では、女性アスリートの骨密度低下のリスクファクターとして低 BMI、希発月経や無月経などの月経異常、遅発初経、疲労骨折歴、摂食障害歴を挙げており、これらの環境に曝された場合に骨疾患のリスクが高くなることが示されている。一方で、骨密度は遺伝因子の影響を受けることが示されており、これまでに遺伝子を網羅的に解析するゲノムワイド関連解析によって 66 もの一塩基多型 (SNPs) が骨密度に影響することが明らかにされている。しかしながら、女性アスリートの骨疾患に関連する遺伝因子に着目した検討がなされておらず、環境因子と遺伝因子のどちらの影響をより強く受けるのか、また遺伝的な違いが環境因子の感受性にどのように影響を及ぼすのか解明されていない。アスリートの骨疾患リスクを定量化するために、以下の研究目的を挙げる。

2. 研究の目的

- (1) 骨代謝に関連するとされている遺伝子多型によって女性アスリートの骨密度に差異が生じるのかを明らかにすること。
- (2) 骨代謝関連の遺伝子多型によって骨密度に影響を及ぼす環境感受性に差異が生じるのかを明らかにすること。

3. 研究の方法

- (1) 対象：専門的競技歴 8 年以上の大学女性アスリートを対象とした。
- (2) 対象者情報の調査：対象者より競技レベル、競技歴、初経年齢、月経周期、怪我の既往歴、摂食障害の既往歴についてアンケート形式で調査を実施。
- (3) 骨密度検査：二重エネルギー X 線吸収測定法 (iDXA, Lunar 社製) を用いて全身、腰椎、大腿骨近位部の測定を同時に体脂肪率、骨格筋量も測定。測定は放射線技師有資格者に依頼。
- (4) 骨関連遺伝子多型解析：ビタミン D 受容体遺伝子多型を TaqMan プローブ法によって解析。
- (5) 分析方法：遺伝子多型別の骨密度や骨密度に影響を及ぼす環境因子の感受性についての関連分析を実施。

4. 研究成果

(1) 女性アスリートにおける月経周期とビタミン D 受容体遺伝子多型が骨密度に及ぼす影響

本研究では、月経周期の違いによる骨密度の差異を遺伝子タイプ別に分類できるのではないかと仮説を立て、女性アスリート 100 名における月経周期及びビタミン D 受容体遺伝子多型 Bsm1 多型と骨密度との関連性を比較検討することを目的とした。その結果得られた知見は以下の通りである。

月経周期異常群は正常月経周期群と比較して、腰椎骨密度において有意に低い値を示した。体組成は、月経周期異常群が正常月経周期群よりも体重、BMI、体脂肪率、脂肪量、非脂肪量において有意に低い値を示し、月経周期要因と関連が認められたが、ビタミン D 受容体遺伝子 Bsm1 多型とは関連しなかった。

腰椎骨密度において、正常月経周期群の内、ビタミン D 受容体 Bsm1 遺伝子 Bb 型は bb 型よりも有意に高く、Bb 型の内、月経周期異常群は正常月経周期群よりも有意に低い値を示した (Figure 1)。

以上、女性アスリートにおける月経周期の異常 (長期化) は、骨量の維持に悪影響を与える可能性が考えられ、特にビタミン D 受容体遺伝子 Bsm1 多型 Bb 型の発現を有する女性アスリートの場合においては、月経周期異常が腰椎骨密度低下と関連する可能性が示唆された。

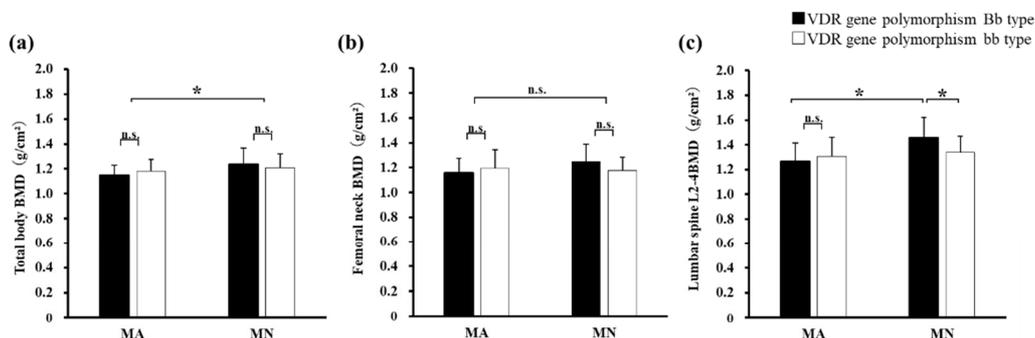


Figure 1. Relationship between VDR gene polymorphism and BMD in menstrual cycle abnormal group and menstrual cycle normal group.

(a) Total body BMD, (b) Femoral neck BMD, (c) Lumbar spine L2-4 BMD.

MA: Menstrual cycle abnormal group, MN: Menstrual cycle normal group.

*: $p < 0.05$, n.s.: no significant.

(2)女性アスリートにおける低骨密度のリスクファクターとビタミンD受容体遺伝子多型との関連性

本研究は、骨代謝関連遺伝子とされているビタミンD受容体遺伝子多型が、骨表現型に対する環境感受性の差異を有する可能性に着目し、女性アスリート193名における低骨密度のリスクファクターが骨密度に及ぼす影響の多型間の相違を検討した。得られた主な知見は以下の通りである。

ビタミンD受容体遺伝子Apa多型の発現頻度は、AA型8%、Aa型44%、aa型48%であり、日本人における先行研究と同様の発現頻度であった。

骨密度は、持久型(陸上長距離)、審美型(新体操、ダンス)及び水中型(水球、ライフセービング)の競技種目がボール型(テニス、ソフトテニス、バドミントン、ハンドボール)及び高負荷型(陸上跳躍・投擲、柔道、ウエイトリフティング)よりも有意な低値を示した。持久型は疲労骨折歴、水中型は初経年齢、ボール型及び高負荷型はBMIとそれぞれ骨密度が有意な負の相関関係を示した。

ビタミンD受容体遺伝子Apa多型間では全ての競技型において骨密度に有意な差異はみられなかった。

全被検者における、低骨密度リスクファクターと骨密度との重回帰分析結果から、競技型、BMI、初経年齢、疲労骨折歴が骨密度と関連の深い項目として挙げられた。

ビタミンD受容体遺伝子Apa多型別に低骨密度リスクファクターと骨密度との重回帰分析を実施したところ、AA+Aa型においては競技型及びBMIが、aa型においては、競技型、BMI、初経年齢、疲労骨折歴が骨密度と関連の深い項目として挙げられた(Table 1)。

以上の結果より、競技型によって低骨密度リスクファクターの骨密度への影響が異なること及び、ビタミンD受容体遺伝子Apa多型aa型の発現を有する女性アスリートは、AA+Aa型と比較して、低骨密度のリスクファクターの感受性がより高い可能性が示唆された。

Table 1. Influence of triad risk factors on total body BMD in all subjects and VDR gene Apa I polymorphism

	All subjects (n=193)		AA + Aa type (n=100)		aa type (n=93)	
	β value	p-value	β value	p-value	β value	p-value
Total body BMD						
Sports with high or low BMD	-0.412*	0.000	-0.438*	0.000	-0.388*	0.000
BMI	-0.329*	0.000	-0.413*	0.000	-0.230*	0.010
Menarche age	-0.151*	0.008	-0.095	0.095	-0.214*	0.017
Prior stress fracture	-0.122*	0.029	-0.076	0.306	-0.192*	0.025
Menstrual abnormality	0.036	0.530	-0.049	0.509	0.072	0.421

*, p<0.05

(3)今後の展望

これまでの研究によって、骨代謝関連遺伝子であるビタミンD受容体遺伝子多型は環境因子を介して女性アスリートの骨密度に影響を与えることが明らかになった。したがって、骨疾患のリスクが高いアスリートを遺伝子タイプ別に分類できる段階まで到達したといえる。しかしながら、骨応答の個体差が単独の遺伝子多型のみによって決定されるわけではない為、骨代謝関連遺伝子と予測されているエストロゲン受容体遺伝子や速筋線維にのみ発現されるアクチニン3遺伝子多型など、複数の遺伝子が相互に作用することや、さらに環境因子などを介して骨密度の個体差に影響を及ぼしている可能性を否定できないことも事実である。したがって、サンプルサイズを大きくすることはもとより、栄養面の評価や競技種目などを含め、さらなる環境因子と骨代謝関連の複数遺伝子の組み合わせとの関連を検討する必要がある。さらに、環境因子の影響が遺伝子多型によって異なるかどうかを真に明らかにするためには、縦断的な検討が必要であり、今後の課題として挙げられる。

引用文献

黄仁官, 小林哲郎, 別府健至, 金善淑, 津田博子, 辻昇一, 小嶋新太, 森井大治, 篠原秀典, 久保山和彦, 女性アスリートにおける月経周期とビタミンD受容体遺伝子多型が骨密度に及ぼす影響, 運動とスポーツの科学, Vol.24, No.2, pp117-124, 2019.
黄仁官, 小林哲郎, 別府健至, 小林正利, 女性アスリートにおける低骨密度のリスクファクターとビタミンD受容体遺伝子多型との関連性, 運動とスポーツの科学, Vol.25, No.2, pp49-59, 2020.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 黄仁官, 小林哲郎, 別府健至, 金善淑, 津田博子, 辻昇一, 小嶋新太, 森井大治, 篠原秀典, 久保山和彦	4. 巻 24(2)
2. 論文標題 女性アスリートにおける月経周期とビタミンD受容体遺伝子多型が骨密度に及ぼす影響	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 運動とスポーツの科学	6. 最初と最後の頁 117-124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 黄仁官, 別府健至, 佐藤洋平, 小林哲郎, 上田大, 金善淑, 大西崇仁, 松永修司, 保科光作, 久保山和彦	4. 巻 47(2)
2. 論文標題 大学女子駅伝選手における年間を通じた月経時のヘモグロビン値変動に関する検討	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本体育大学紀要	6. 最初と最後の頁 201-206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 黄仁官, 小林哲郎, 別府健至, 小林正利	4. 巻 25(2)
2. 論文標題 女性アスリートにおける低骨密度リスクファクターとビタミンD受容体遺伝子多型との関連性	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 運動とスポーツの科学	6. 最初と最後の頁 49-59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 黄仁官, 別府健至, 佐藤洋平, 小林哲郎, 上田大, 金善淑, 大西崇仁, 久保山和彦
2. 発表標題 大学女子駅伝選手における年間を通じた月経時のヘモグロビン値変動に関する検討
3. 学会等名 日本体力医学会 第72回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 黄仁官, 小林哲郎, 金善淑, 別府健至, 久保山和彦
2. 発表標題 女性アスリートにおける月経周期の違いと骨密度との関連性
3. 学会等名 日本運動・スポーツ科学学会 第25回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 黄仁官, 小林哲郎, 村田由香里, 津田博子, 辻昇一, 小嶋新太, 森井大治, 篠原秀典, 金善淑, 別府健至, 上田大, 久保山和彦
2. 発表標題 女性アスリートにおける月経周期の長期化が骨密度と体組成及び身体能力に及ぼす影響
3. 学会等名 日本体力医学会 第73回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小林哲郎, 村田由香里, 津田博子, 辻昇一, 小嶋新太, 森井大治, 篠原秀典, 金善淑, 別府健至, 上田大, 久保山和彦, 黄仁官
2. 発表標題 月経周期異常の女性アスリートにおける骨密度とビタミンD受容体遺伝子多型との関連性
3. 学会等名 日本体力医学会 第73回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小林哲郎, 別府健至, 金善淑, 久保山和彦, 黄仁官
2. 発表標題 大学女子アスリートにおける低骨密度のリスクファクターとビタミンD受容体遺伝子多型が1年間の骨密度変化に及ぼす影響
3. 学会等名 日本体力医学会 第74回大会
4. 発表年 2019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
研究協力者	小林 哲郎 (KOBAYASHI Tetsuro) (90822320)	日本体育大学・体育学部・助教 (32672)	
研究協力者	別府 健至 (BEPPU Kenji) (00614447)	日本体育大学・体育学部・教授 (32672)	
研究協力者	久保山 和彦 (KUBOYAMA Kazuhiko) (10633696)	日本体育大学・保健医療学部・教授 (32672)	
研究協力者	金 善淑 (KIM Sunsuk) (50765667)	日本体育大学・体育学部・助教 (32672)	
研究協力者	大本 洋嗣 (OMOTO youji) (40571964)	日本体育大学・体育学部・教授 (32672)	
研究協力者	村田 由香里 (MURATA yukari) (10614480)	日本体育大学・保健医療学部・助教 (32672)	
研究協力者	松本 慎吾 (MATSUMOTO Singo) (80550871)	日本体育大学・体育学部・准教授 (32672)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	大西 崇仁 (ONISHI Takayoshi) (30441603)	松山大学・経済学部・准教授 (36301)	
研究協力者	上田 大 (UEDA Dai) (70511161)	文教大学・健康栄養学部・准教授 (32408)	