

平成 21 年 5 月 29 日現在

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2006～2008

課題番号：18300237

研究課題名 (和文) 骨格筋のエネルギー代謝関連の遺伝的要因と運動適応能

研究課題名 (英文) The genetic factor associated with muscle energy metabolism and exercise trainability.

研究代表者

清永 明 (KIYONAGA AKIRA)

福岡大学・スポーツ科学部・教授

研究者番号:70177955

研究成果の概要:

運動の効果の個人差と遺伝的要因について検討するため、本研究では骨格筋の糖取込みに関係する ACE 遺伝子、骨格筋の脂質代謝に関連する FAT/CD36、エネルギー代謝を司るミトコンドリアの増殖因子である PGC-1 の遺伝子多型に調査した。その結果、FAT/CD36 遺伝子多型は対象者数が少ないこともあり特徴を見出すことができなかったが、ACE の遺伝子多型が心機能の変化に影響を及ぼす可能性、PGC-1 の遺伝子多型は悪玉コレステロールの減少と関連する可能性を報告した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	5,200,000	1,560,000	6,760,000
2007 年度	5,700,000	1,710,000	7,410,000
2008 年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
年度			
年度			
総計	15,000,000	4,500,000	19,500,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・応用健康科学

キーワード：エネルギー代謝、骨格筋、ACE、FAT/CT36、PGC-1

## 1. 研究開始当初の背景

骨格筋は運動器としての働きだけではなく、全身のエネルギー代謝を調節する器官でもある。この骨格筋のエネルギー代謝を調節する遺伝子多型は運動による身体の変化に影響する可能性がある。

## 2. 研究の目的

骨格筋のエネルギー代謝と関連する遺伝子多型と運動適応能の関係を調査することを目的として、本研究では骨格筋での糖取込みに関係すると考えられるアンジオテンシン I 変換酵素(ACE)の遺伝子多型、骨格筋で

の脂質の取込みを担う FAT/CD36 の遺伝子多型と ATP の合成を司る器官であるミトコンドリアの増殖因子として作用する PeroxisomalProliferatorActivated Receptor- $\gamma$  Coactivator1 (PGC-1)の遺伝子多型に着目した。

## 3. 研究の方法

(1)日本人を対象に、運動トレーニングを実施して、有酸素性作業能力測定、心機能測定、血液検査測定を行う。これらの検査とトレーニング前後に行い、ACE 遺伝子多型、FAT/CD36 と PGC-1 の遺伝子多型との関連を

調査する。

(2)ACE 遺伝子のノックアウトマウスを用いて糖負荷試験を実施して、この遺伝子が糖質代謝に及ぼす影響を検討する。ACE 遺伝子ノックアウトマウスのオス 10 匹に糖負荷試験(2g/kg)とインスリン負荷試験(0.75 units/kg)を行った。腹内注射後 15、30、45、60 分と糖負荷試験時には 120 分に尾から血液を採取して血糖値を測定した。

#### 4. 研究成果

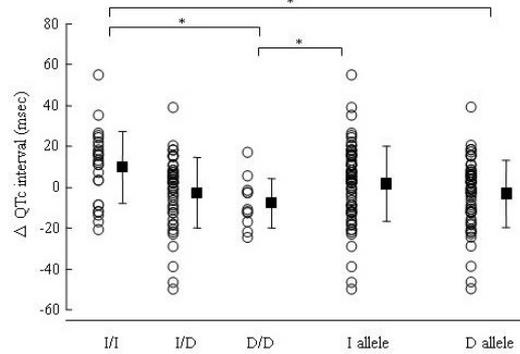
##### (1) ACE ノックアウトマウスの糖代謝

ノックアウトマウスの糖負荷試験時の血糖値は  $100\pm 36$ ,  $355\pm 57$ ,  $342\pm 61$ ,  $256\pm 54$ ,  $131\pm 40$  mg/dl (15、30、45、60、120 分: 平均  $\pm$  標準偏差)であり、Andrew らのデータ (J. Clin. Invest. 2003) とほぼ同様の变化となった。また  $100\pm 0$ ,  $94.5\pm 39$ ,  $71.0\pm 24$ ,  $67.4\pm 23$  % baseline (15、30、45、60 分)であり、Gupta ら (J. Clin. Invest. 2005) の 60 分目データ (およそ 50% baseline) と比較して高い数値となった。コントロールマウスとの比較が今後の課題として残っている。

##### (2)ACE 遺伝子多型と運動適応能力

ACE 遺伝子多型 (rs:1799752、挿入・欠損型、I/I, D/D) と運動適応能力について、英国登山家を対象に検討した報告によれば、エベレストに無酸素登頂を成し遂げた者はすべて I/I 型を有していた。その背景には、トレーナビリティの違いや生まれつきの体質による影響などが推測されていた。トレーナビリティについて、同じトレーニングを実施した際の効果量を遺伝子型別に解析した結果、I/I 型者が D/D 型に比べ、トレーニング効果を出しやすいタイプであることが追試された。しかし、その後多くの研究により上記の結果を否定する報告がなされ、人種の違いによる影響も考えられた。そこで、我々は日本人を対象に、対象者の年齢、トレーニング時間とトレーニング前の値を調整して、トレーニング効果量の変化について検討した。有酸素性作業能力と脚伸展パワー、血中の糖質・脂質物質の変化に遺伝子多型間で差は認められなかったが、心機能の指標である QTc は D/D 型は I/I 型に比べて有意に減少した。

これまでの研究から D/D 型は高血圧や心疾患のリスクとなる可能性が報告されているが、本研究結果は D/D 型の長所を見出したとい点で非常に興味深い。また本研究結果は心臓リハビリを目的とした運動の効果は D/D 型が高いかもしれないという発展性を含んでいる。



Changes in the QTc interval to exercise training among those with angiotensin I converting enzyme gene Insertion / Deletion polymorphism. Values are shown as the mean ( $\pm$ SD). \*  $p < 0.05$ .

(論文 3 番より)

##### (3)FAT/CD36 遺伝子多型と運動適応能力

FAT/CD36 の C478T 発現頻度は標準が 264 名、ヘテロが 23 名、変異が 1 名であった。変異の人数が極めて少ないため、本研究では標準とヘテロの比較を行った (データは 287 名で示す)。介入前の LT は標準:  $4.2\pm 0.9$  とヘテロ:  $4.0\pm 0.9$  mets、介入後の LT は標準  $5.0\pm 1.0$  とヘテロ:  $5.0\pm 0.7$  mets であり、ともに有意差を認めなかった。また年齢、運動時間と介入前の LT を共変量として LT の変化量を共分散分析にて比較したが有意差は認められなかった。ヘテロは標準に比べて少ないながらも FAT/CD36 が発現しているため、顕著な差が認められなかったのかもしれない。今後更に対象者を増やすことで、新たな知見が得られるかもしれない。

##### (4)PGC-1 遺伝子多型と運動適応能力

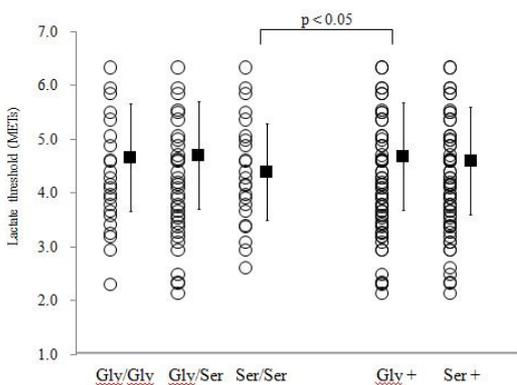
PGC-1 遺伝子 Gly482Ser 多型と有酸素性作業能力の関係の調査の対象者は日本人高齢者 246 名 (男性 96 名、女性 150 名) であり、各遺伝子多型の発現頻度は Gly/Gly が 62 名 (25%)、Gly/Ser が 129 名 (52%)、Ser/Ser が 55 名 (22%) であった。この遺伝子多型間で有酸素性作業能力を比較したところ (Gly/Gly:  $4.8$  Mets  $\pm 0.8$ , Gly/Ser:  $5.0$  Mets  $\pm 0.8$ , Ser/Ser:  $4.3$  Mets  $\pm 0.9$ )、遺伝子多型間では有意差は認められなかったものの、Ser/Ser は Gly/Gly + Gly/Ser と比較して有意に有酸素性作業能力が低値を示した。しかしトレーニング後の比較ではこれら遺伝子多型間でも有意差は認められなかった。

PGC-1 遺伝子 Gly482Ser 多型と運動トレーニングによる血中物質の変化の関係の研究対象者は日本人高齢者 119 名 (男性 49 名、女性 70 名) であった。各遺伝子多型の発現

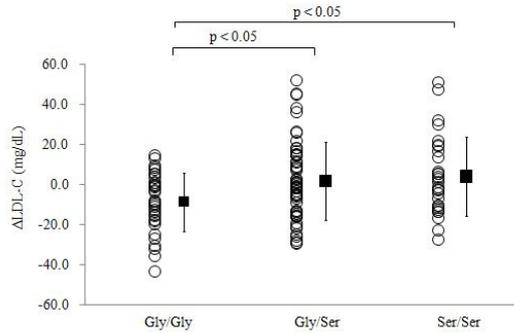
頻度は Gly/Gly が 34 名 (29%)、Gly/Ser が 56 名 (47%)、Ser/Ser が 29 名 (24%) であった。空腹時血糖、HbA1c、インスリン、HOMA-R、中性脂肪と HDL コレステロールの初期値と変化に遺伝子多型間で差は認めなかったが、LDL コレステロールは、Gly/Gly は Gly/Ser と Ser/Ser に比してトレーニング後に有意な減少を認めた(それぞれ  $-8.4 \pm 14.5$  mg/dl,  $2.0 \pm 19.4$  mg/dl と  $4.3 \pm 19.5$  mg/dl)。糖尿病患者における骨格筋のミトコンドリア量と機能の低下という背景から、PGC-1 $\alpha$  の遺伝子多型は特に運動によるインスリン感受性の変化に強く関与すると我々は仮説を立てていたが、そのようか関係は認めなかったが、LDL コレステロールの変化に関連性を認めた。

PGC-1 遺伝子 Gly482Ser 多型が運動による LDL コレステロールの変化にどのような機序で影響を及ぼすのか、本研究ではそこまで明らかにすることはできなかった。この遺伝子多型は骨格筋の PGC-1 $\alpha$  だけではなく、コレステロールを合成する器官である肝臓においても PGC-1 $\alpha$  の発現を調整しているのかもしれない。また PGC-1 $\alpha$  と同様に脂質代謝の亢進に寄与する PPAR $\delta$  のアゴニストによって、血中の LDL コレステロール濃度が低下するとの報告もあり、運動による脂質代謝能力の向上が LDL コレステロールの低下に寄与するのかもしれない。

このように運動による血中脂質の変化が PGC-1 の遺伝子多型によって影響を受ける可能性を見出したのは、本研究が初めてである。LDL コレステロールの変化にこの遺伝子多型がどのように影響を及ぼすのか、今後はその機序の解明が必要であるが、このような事実が明らかになれば、個人の体質を考慮した効率のよい高コレステロール血症の治療が可能になると考えられる。



The Aerobic capacity and PGC-1 gene Glu482Ser polymorphism. Values are shown as the mean ( $\pm$ SD) (学会発表 3 番より)



The changes of LDL-Cholesterol to aerobic exercise training and PGC-1 gene Gly482Ser polymorphism. Values are shown as the mean ( $\pm$ SD) (学会発表 4 番より)

## 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 3 件)

1. A. Yoshihara, T. Tobina, T. Yamaga, M. Ayabe, Y. Yoshitake, Y. Kimura, M. Shimada, N. Nakagawa, M. Ohashi, N. Hanada, H. Tanaka, A. Kiyonaga, H. Miyazaki. The physical function is associated weakly with angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in elderly Japanese subjects. *Gerontology*, in press, 査読有
2. 飛奈卓郎, 田中宏暁, 西田裕一郎, 清永明. アンジオテンシンI変換酵素遺伝子挿入欠失多型と身体能力. *体力科学*, 57:527-532, 2008. 査読有
3. T. Tobina, A. Kiyonaga, Y. Akagi, Y. Mori, K. Ishii, H. Chiba, M. Shindo, H. Tanaka. Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism and exercise trainability in elderly women: An electrocardiological approach. *J Sports Sci Med.*, 6:220-226, 2007. 査読有

[学会発表] (計 4 件)

1. 飛奈卓郎, 清永明, 田中宏暁. PGC-1 $\alpha$  遺伝子 Gly482Ser 多型と有酸素性作業能力の関係. 第 63 回日本体力医学会. 2008 年 9 月 18 日 ~ 20 日 (大分県)
2. T. Tobina, Y. Mori, Y. Akagi, Y. Doi, K. Ishii, H. Chiba, M. Shindo, A. Kiyonaga, H. Tanaka. Angiotensin I Converting Enzyme Gene polymorphism and physical trainability in elderly: an electrocardiological approach. *11th European College of Sports*

*Science(Lawsanne, SWITZERLAND)*, 2006年  
7月5日～8日

3. Takuro Tobina, Yukari Mori, Fuki Nakayama, Yukiko Doi, Akira Kiyonaga, Hiroaki Tanaka. The physical fitness is associated with PGC-1 gene Gly482Ser polymorphism in Japanese elderly. 56<sup>th</sup> American College of Sports Medicine. (Seattle, USA)2009年5月27日～30日
4. Takuro Tobina, Yukari Mori, Fuki Nakayama, Yukiko Doi, Keisuke Shiose, Akira Kiyonaga, Hiroaki Tanaka. PGC-1 gene Gly482Ser polymorphism affects response of low-density lipoprotein cholesterol to aerobic exercise. International Biochemistry Exercise Conference. (Guelph, CANADA)2009年6月2日～4日

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

清永 明 (KIYONAGA AKIRA)  
福岡大学・スポーツ科学部・教授  
研究者番号：70177955

### (2)研究分担者

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

### 研究分担者

檜垣 靖樹 (HIGAKI YASUKI)  
福岡大学・スポーツ科学部・准教授  
研究者番号：10228702

### (3)連携研究者

飛奈 卓郎 (TOBINA TAKURO)  
福岡大学・スポーツ健康科学研究科・  
ポストドクター  
研究者番号：60509678