

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H03155

研究課題名(和文) スポーツ傷害(靭帯損傷・筋損傷・疲労骨折)を規定する機能的遺伝子多型の解明

研究課題名(英文) Effects of genetic polymorphisms on sport related injuries

研究代表者

福典之(Fuku, Noriyuki)

順天堂大学・スポーツ健康科学部・先任准教授

研究者番号：40392526

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：スポーツ外傷・障害は、過度なトレーニングや栄養不足といった環境要因に加え、遺伝的要因の影響を受けて発生する。そこで本研究では、全ゲノム関連解析により、スポーツ外傷・障害の代表例である靭帯損傷・筋損傷・疲労骨折に関連する遺伝的要因の同定を試みた。その結果、疲労骨折で797種、筋損傷において219、ならびに靭帯損傷で144種の多型を同定した。関連する多型が最も多かった疲労骨折について検討すると、同定された遺伝子多型の中で、最も強く関連性が認められた遺伝子多型( $P < 5.3 \times 10^{-8}$ )は、13番染色体上のnon-coding領域であった。今後は、これらの遺伝子の機能についてさらに検討する必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

「競技力」は、「基礎体力」と「トレーニングで獲得した能力」の総和であり、スポーツ外傷・障害などによるトレーニングからの離脱は競技力に対して負に影響するだけでなく、時として選手生命さえも脅かすことがある。このような背景から、スポーツによる傷害や疾病におよぼす遺伝子多型の解明の重要性が指摘されている。なぜなら、スポーツ傷害・疾病を規定する遺伝子多型の解明は、アスリートにおける競技力の最大化やトレーニング効果の適正化を図れる可能性がある。つまり、遺伝的要因を加味した総合的観点からスポーツ外傷・障害予防法を開発し、それを現場において活用することでスポーツ傷害の発生抑制に貢献できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Sports related injuries occur due to the influence of genetic factors in addition to environmental factors such as training and diet. In the present study, we performed genome-wide association studies to identify genetic polymorphisms associated with ligament injuries, muscle injuries and fatigue fractures, which are typical examples of sports related injuries. As a result, 797 polymorphisms were identified for fatigue fractures, 219 in muscle injuries and 144 in ligament injuries. In the case of fatigue fracture, the most strongly associated genetic polymorphism ( $P < 5.3 \times 10^{-8}$ ) among them was a non-coding region in chromosome 13. Further extensive analysis are needed to conclude these associations.

研究分野：スポーツ遺伝学

キーワード：スポーツ傷害 遺伝子多型 疲労骨折 靭帯損傷 筋損傷 遺伝子多型

## 1. 研究開始当初の背景

Malcolm Gladwell は、分野を問わず世界で活躍するために 10,000 時間の訓練が必要であると述べている。いわゆる「1 万時間の法則」である。オリンピックといったトップアスリートになるためには、自分の得意とするスポーツ種目を「選択」し、「継続」することが重要である。実際、トップアスリートは、一般のアスリートより長い競技人生を送る。このような長い競技人生を継続するためには、スポーツ外傷・障害に対して頑健であることが要因の 1 つとして挙げられるだろう。

スポーツ外傷・障害は、過度なトレーニングや栄養不足といった環境要因に加えて、両親から受け継いだ体質、すなわち遺伝的要因の影響を受けて発生する。スポーツ外傷・障害は、年齢や性別ならびに「遺伝」要因といった内的要因とトレーニングといった外的要因が影響して発生するというモデルが提唱されている (Collins et al, 2010)。これまで、外的要因に関する検討は多く、それが実際の現場において一定の成果をあげているものの、スポーツ外傷・障害の発生数は年々増加している。例えば、スポーツ選手における肉離れといった筋損傷の発生率は 2001 年からの 13 年間で 4% ずつ増加し続けている (Ekstrand et al 2016)。つまり、現在行われている筋損傷予防プログラムの効果は必ずしも十分であるとは言えない。したがって、遺伝的要因を加味した総合的観点からスポーツ傷害予防法を開発し、それを現場において活用することでスポーツ傷害の発生抑制に貢献できる可能性がある。

## 2. 研究の目的

そこで本研究では、全ゲノムを対象とした網羅的遺伝子多型解析(ゲノムワイド関連解析)により、スポーツ外傷・障害の代表例である靭帯損傷・筋損傷・疲労骨折に関連する遺伝的要因の同定を試みる。また、上記で同定した遺伝子多型と、各種スポーツ外傷・障害の背景因子である関節弛緩性、筋硬度、骨密度などとの関連についての検討検討することを目的とする。

## 3. 研究の方法

対象は、本研究の調査に協力した 3,536 名の日本人アスリートであった。これらのアスリートから遺伝情報の解析のために唾液採取ならびにスポーツ外傷・障害調査のためにアンケートを実施した。

唾液は、OraGene DNA 抽出キットを用いて総 DNA を抽出し、東芝社製の全ゲノムを対象とした網羅的遺伝子多型解析システム・ジャポニカアレイを用いた 659,253 多型の解析に用いた。また、疲労骨折に関わる要因については候補遺伝子アプローチを用いても調査した。調査対象の遺伝子多型は TaqMan SNP Genotyping Assay 法で解析した。

質問紙は、研究対象者の性別、年齢、身長、体重、これまでのスポーツ競技活動における競技成績や外傷・障害の発生歴(重症度の高い順に 3 つ)・時期・部位・内発的か外発的か・医師の診断の有無を調査した。すべての研究対象者から遺伝情報の解析やアンケート調査の目的を十分に説明した後、書面にて同意を得た。

## 4. 研究成果

調査に協力した 3,536 名のなかから疲労骨折経験者、筋損傷経験者、靭帯損傷経験者、スポーツ傷害未経験者の計 1,230 名を用いて、東芝社製の全ゲノムを対象とした網羅的遺伝子多型解析システム・ジャポニカアレイを用いて 659,253 多型を解析した。その後、これまでヒト全ゲノム約 30 億塩基対の解析を終えている日本人 3,552 名をリファレンスパネルとし、インピュテーションすることにより 55,292,870 多型を抽出した。その後クオリティー・コントロールを実施し、5,388,556 多型を本研究の関連解析に用いた。本研究で用いたサンプルサイズは、疾患研究で用いられている数万人から数十万には及ばないためゲノムワイド関連解析でスポーツ傷害に関連する遺伝子多型を抽出するための検出力が低いと考えられる。そこで本来用いられているゲノムワイド関連解析時に用いられる有意水準である  $P < 5 \times 10^{-8}$  ではなく、 $P$  値が  $5 \times 10^{-5}$  より低い多型をスポーツ傷害に関連する候補遺伝子として定義し抽出した。

その結果、疲労骨折で 797 種(図 1)、筋損傷において 219、靭帯損傷で 144 種の多型を同定した。これらの多型は、互いに連鎖している多型もあったため、それぞれの遺伝子座において関連が強かった遺伝子多型に絞り(総計 200 多型程度まで)、再現性試験を実施する予定である。

関連する多型が最も多かった疲労骨折について検討すると、遺伝子多型の影響度から推定される疲労骨折の遺伝率は、24.8%であることが示された。同定された遺伝子多型の中で、最も強く関連性が認められた遺伝子多型 ( $P < 5.3 \times 10^{-8}$ ) は、13 番染色体上の non-coding 領域であった(図 2)。今後は、これらの遺伝子の機能についてさらに検討する必要がある。また、肥満関連遺伝子 FT0 rs1558902 T/A 多型と疲労骨折の関連について候補遺伝子アプローチを用いて検討した。その結果、女性において、エネルギー摂取が高い AA 型を有する選手は、TA 型 + TT 型を有する選手に比べて疲労骨折の受傷率が高い傾向であった(図 3)。また、この傾向は、月経周期が正常な女性で顕著であった。

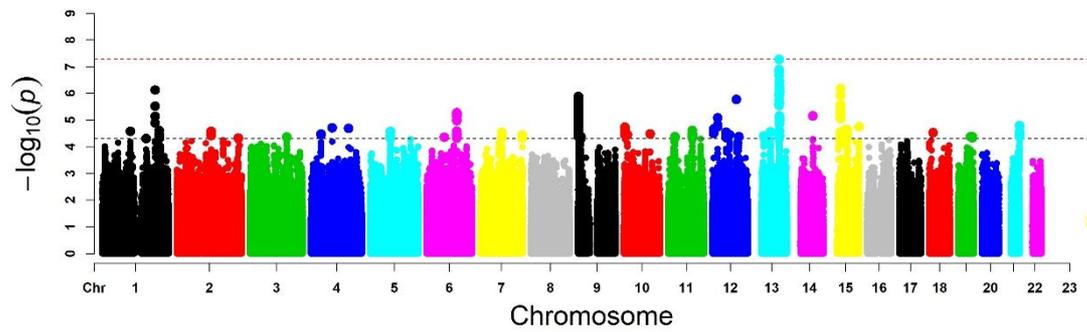


図 1 . 疲労骨折に関連するゲノムワイド関連解析のマンハッタンプロット。

rs	Chr	Position	Minor	Major	Gene	OR_Add			P_Add		
						All	male	female	All	male	female
rs112626495	13	86382300	CATAAA	C	---	0.47	<b>0.45</b>	0.52	5.32E-08	0.0000032	0.0051420
rs76856163	15	33159459	T	C	FMN1	2.34	2.07	<b>2.79</b>	6.73E-07	0.0010590	0.0001899
rs199554920	1	197920216	CT	C	---	2.16	<b>2.27</b>	1.94	7.52E-07	0.0000166	0.0139200
rs771920	9	1554754	T	C	---	2.39	1.83	<b>4.02</b>	1.31E-06	0.0080300	0.0000055
rs71307584	12	90282345	GTA	G	---	1.88	<b>2.16</b>	1.45	1.71E-06	0.0000028	---
rs1277835	6	114011507	A	C	---	0.60	0.66	<b>0.51</b>	5.32E-06	0.0036170	0.0003503
rs55648531	14	66571009	C	T	---	2.40	2.07	<b>3.39</b>	6.99E-06	0.0027530	0.0002878
rs6416208	12	19772987	T	C	LOC10192 8387	2.29	<b>2.48</b>	1.99	8.31E-06	0.0000471	0.0409600
rs1044598	21	47549629	A	T	COL6A2	1.57	<b>1.70</b>	1.35	1.63E-05	0.0000635	---
rs2995899	15	101618508	C	T	---	1.64	<b>1.70</b>	1.52	1.79E-05	0.0002359	0.0304800

図 2 . 疲労骨折に関連するゲノムワイド関連解析のトップ 10 多型。今度これらの多型が疲労骨折に関連するかの妥当性検証のため再現性試験や機能解析が必要である。

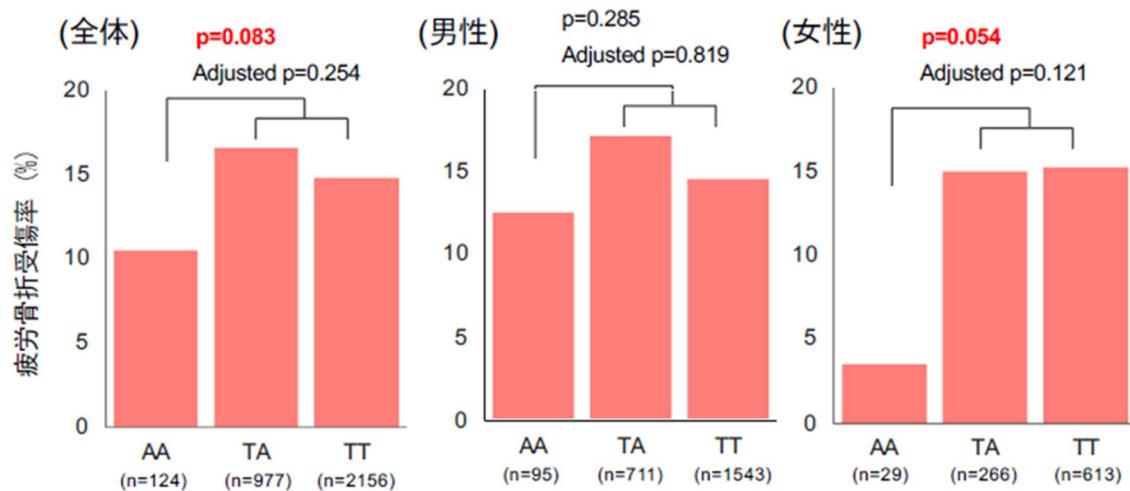


図 3 . エネルギー代謝に関連する FT0 遺伝における rs1558902 T/A 多型が疲労骨折受傷率に及ぼす影響。女性において、エネルギー摂取が高い AA 型を有する選手は、TA 型 + TT 型を有する選手に比べて疲労骨折の受傷率が高い傾向だった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Lim Tiffany, Santiago Catalina, Pareja Galeano Helios, Iturriaga Tamara, Sosa Pedreschi Alicia, Fuku Noriyuki, P?rez Ruiz Margarita, Yvert Thomas	4. 巻 31
2. 論文標題 Genetic variations associated with non contact muscle injuries in sport: A systematic review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports	6. 最初と最後の頁 2014 ~ 2032
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/sms.14020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Alvarez-Romero Javier, Laguette Mary-Jessica N., Seale Kirsten, Jacques Macsue, Voisin Sarah, Hiam Danielle, Feller Julian A., Tirosch Oren, Miyamoto-Mikami Eri, Kumagai Hiroshi, Kikuchi Naoki, Kamiya Nobuhiro, Fuku Noriyuki, Collins Malcolm, September Alison V., Eynon Nir	4. 巻 N/A
2. 論文標題 Genetic variants within the <i>COL5A1</i> gene are associated with ligament injuries in physically active populations from Australia, South Africa, and Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Sport Science	6. 最初と最後の頁 N/A
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/17461391.2021.2011426	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 該当する
1. 著者名 Kumagai Hiroshi, Miyamoto-Mikami Eri, Takaragawa Mizuki, Kuriki Kiyonori, Goto Chiho, Shibata Kiyoshi, Yamada Norihiro, Hosono Akihiro, Fuku Mizuho, Suzuki Sadao, Fuku Noriyuki	4. 巻 132
2. 論文標題 Genetic polymorphisms in <i>CYP19A1</i> and <i>ESR1</i> are associated with serum CK activity after prolonged running in men	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Applied Physiology	6. 最初と最後の頁 966 ~ 973
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/jappphysiol.00374.2021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Miyamoto-Mikami Eri, Miyamoto Naokazu, Kumagai Hiroshi, Hirata Kosuke, Kikuchi Naoki, Zempo Hirofumi, Kimura Noriko, Kamiya Nobuhiro, Kanehisa Hiroaki, Naito Hisashi, Fuku Noriyuki	4. 巻 20
2. 論文標題 COL5A1 rs12722 polymorphism is not associated with passive muscle stiffness and sports-related muscle injury in Japanese athletes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12881-019-0928-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kidokoro Tetsuhiro, Kohmura Yoshimitsu, Fuku Noriyuki, Someya Yuki, Suzuki Koya	4. 巻 18
2. 論文標題 Secular trends in the grip strength and body mass index of sport university students between 1973 and 2016: J-Fit+study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Exercise Science & Fitness	6. 最初と最後の頁 21 ~ 30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jesf.2019.08.002	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 Semenova Ekaterina A., Miyamoto-Mikami Eri, Fuku Noriyuki, Ahmetov Ildus I. et al.	4. 巻 120
2. 論文標題 The association of HFE gene H63D polymorphism with endurance athlete status and aerobic capacity: novel findings and a meta-analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Applied Physiology	6. 最初と最後の頁 665 ~ 673
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00421-020-04306-8	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 該当する

1. 著者名 Kumagai Hiroshi, Tobina Takuro, Ichinoseki-Sekine Noriko, Kakigi Ryo, Tsuzuki Takamasa, Zempo Hirofumi, Shiose Keisuke, Yoshimura Eiichi, Kumahara Hideaki, Ayabe Makoto, Higaki Yasuki, Yamada Ryo, Kobayashi Hiroyuki, Kiyonaga Akira, Naito Hisashi, Tanaka Hiroaki, Fuku Noriyuki	4. 巻 124
2. 論文標題 Role of selected polymorphisms in determining muscle fiber composition in Japanese men and women	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Applied Physiology	6. 最初と最後の頁 1377 ~ 1384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/jappphysiol.00953.2017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yvert Thomas P., Zempo Hirofumi, Gabdrakhmanova Leysan J., Kikuchi Naoki, Miyamoto-Mikami Eri, Fuku Noriyuki, et al	4. 巻 35
2. 論文標題 AGTR2 and sprint/power performance: a case-control replication study for rs11091046 polymorphism in two ethnicities	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biology of Sport	6. 最初と最後の頁 105 ~ 109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5114/biol sport.2018.71599	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 該当する

1. 著者名 KUMAGAI HIROSHI、MIYAMOTO-MIKAMI ERI、HIRATA KOSUKE、KIKUCHI NAOKI、KAMIYA NOBUHIRO、HOSHIKAWA SEIGO、ZEMPO HIROFUMI、NAITO HISASHI、MIYAMOTO NAOKAZU、FUKU NORIYUKI	4. 巻 51
2. 論文標題 ESR1 rs2234693 Polymorphism Is Associated with Muscle Injury and Muscle Stiffness	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medicine & Science in Sports & Exercise	6. 最初と最後の頁 19~26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1249/MSS.0000000000001750	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計6件(うち招待講演 1件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Miyamoto-Mikami E, Kumagai H, Kikuchi N, Kamiya N, Kohmura Y, Suzuki K, Naito H, Miyamoto N, Fuku N
2. 発表標題 The opposite associations of rs1107946 polymorphism in the COL1A1 with fatigue-fracture and muscle injury in Japanese athletes
3. 学会等名 24th Annual Congress of the European College of Sport Science (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nobuhiko Akazawa, Nao Ohiwa, Noriyuki Fuku, Hiroshi Kumagai, Kazuhiro Shimizu, Yasuhiro Suzuki
2. 発表標題 The association of ACTN3 R577X polymorphism with elite Japanese athlete status by various sport events
3. 学会等名 24th Annual Congress of the European College of Sport Science (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮本(三上)恵里, 染谷由希, 熊谷仁, 河村剛光, 鈴木宏哉, 内藤久士, 福典之
2. 発表標題 筋線維組成関連遺伝子多型が高血圧発症におよぼす影響の検討-J-Fit+ study-
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 熊谷仁, 染谷由希, 吉岡将輝, 宮本恵里, 崔英珠, 寶川美月, 中村美幸, 河村剛光, 鈴木宏哉, 町田修一, 内藤久士, 前田清司, 福典之
2. 発表標題 アスリートの競技特性が将来の高血圧発症に及ぼす影響-J-Fit+ study-
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirofumi Zempo, Su-Jeong Kim, Noriyuki Fuku et al.
2. 発表標題 A Pro-Diabetogenic mtDNA Polymorphism in the Mitochondrial-Derived Peptide, MOTS-c
3. 学会等名 Keystone Symposia - New Insight into the Biology of Exercise (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福典之
2. 発表標題 スポーツパフォーマンスに関連する遺伝子多型と生活習慣病との関連
3. 学会等名 第90回日本衛生学会学術総会 (招待講演)
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 分担 者	宮地 元彦  (Miyachi Motohiko)  (60229870)	早稲田大学・スポーツ科学学術院・教授   (32689)	

## 6. 研究組織（つづき）

	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 分 担 者	膳法 浩史  (Zempo Hirofumi)  (90749285)	東京聖栄大学・公私立大学の部局等・准教授     (32810)	

## 7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計1件

国際研究集会 24th Annual Congress of the European College of Sport Science	開催年 2019年～2019年
---	--------------------

## 8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------