

令和 6 年 4 月 17 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19H03978

研究課題名（和文）ACTN3遺伝子型の骨格筋加齢変化および介入効果への影響に関する研究

研究課題名（英文）Study on the influence of ACTN3 genotype on age-related changes of muscle mass and intervention effects

研究代表者

牧迫 飛雄馬（Makizako, Hyuma）

鹿児島大学・医歯学域医学系・教授

研究者番号：70510303

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）：本研究では、骨格筋や身体機能の加齢変化に対する、アクチニン3（ACTN3）遺伝子型の影響の検証することを主たる目的とした。ACTN3遺伝子多型の割合は、RR型が約25%、RX型が約50%、XX型が約25%であった。60歳以上の地域在住中高齢者において3年間での握力の低下はACTN3遺伝子多型の影響を受ける可能性が示唆され、とくにXX型（type-線維が少ない）は加齢による筋力低下を加速させる要因となり得ると考えられた。また、XX型は、運動や高タンパク質食品の摂取頻度が乏しいことで身体機能および身体組成の加齢変化を加速させる要因となり得ることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ACTN3遺伝子型の加齢による骨格筋機能の変化に対する影響を検証することは、フレイルやサルコペニアの効果的な予防対策を検討し、適切な介入手段を再考するうえでも重要な課題である。地域在住中高齢者において3年間での身体機能の低下はACTN3遺伝子多型の影響を受ける可能性が示唆され、運動や高タンパク質食品の摂取頻度が乏しいことでその影響はより顕著となることが確認された。これらの生活習慣も踏まえて、遺伝子多型を考慮した積極的なフレイルやサルコペニアに対する予防対策を講じる必要性が示され、高齢者のフレイルやサルコペニア対策を講じるうえで遺伝子多型も考慮した対策の科学的な根拠の一助となるものとする。

研究成果の概要（英文）：The primary aim of this study was to examine the effects of the alpha actinin 3 genotypes on age-related changes of muscle and physical function among middle-aged and older adults. The alpha actinin 3 genotype proportions (RR, RX, and XX) were approximately 25% for RR, 50% for RX, and 25% for XX. Age-related decline of grip strength was affected by alpha actinin 3 genotype and the XX genotype (less fiber properties) may accelerate decreasing of muscle strength with advancing age after mid-life. In addition, the XX genotype may contribute to accelerated age-related changes in physical performance and body composition, especially in individuals with infrequent physical activity and limited high-protein dietary intake.

研究分野：老年学、健康科学

キーワード：骨格筋 サルコペニア アクチニン 高齢者 筋力

1. 研究開始当初の背景

加齢に伴う身体機能の低下は、日常生活活動能力 (activity of daily living: ADL) の低下を招き、要介護発生のリスクを増大させてしまう最たる要因とされている。なかでも、加齢や疾患等により筋肉量が減少して全身の筋力および身体機能の低下を伴う“サルコペニア”、高齢期に生理的予備能が低下することでストレスに対する脆弱性が亢進して不健康を引き起こしやすい状態である“Frailty (フレイル)”をキーワードにさまざまな基礎研究および臨床疫学研究が活発になってきている。今後にとりわけ 75 歳以上の後期高齢者人口の増大が見込まれる状況で、サルコペニアやフレイルの改善策ならびに予防策を促進することは、社会的な課題のひとつにも挙げられる。

地域における加齢による筋量の減少や筋力の低下の改善や予防を目的とした対策のひとつに運動介入が適応されており、さまざまな効果が報告されている。これらの運動介入によるフレイル高齢者の介護予防効果 (要介護の新規発生の抑制) が示されつつある (Makizako H, et al. *Geriatr Gerontol Int* 2017; Yamada M, et al. *Int J Environ Res Public Health* 2017)。一方、2017 年版のサルコペニア診療ガイドラインによると運動介入のエビデンスレベルは非常に低く、推奨レベルは低い段階とされており、効果の検証は不十分と言える。

例えば、Vlietstra ら (Australas J Ageing 2018) によるサルコペニアを有する高齢者を対象とした運動介入による骨格筋量増大のメタアナリシス結果においても、報告数が限られるために骨格筋量の変化に対する運動介入のエビデンスの蓄積は必須であり、必ずしも効果が認められているとは限らない報告も散見される。多様な要因が筋量および筋力の加齢変化や運動介入効果に影響を及ぼすものと考えられ、加齢に伴う骨格筋機能の変化のバイオマーカーの検証は不十分であり、効果を左右する要因ともなり得るであろう。そのバイオマーカーの有力な候補として、 α アクチニン (ACTN) が考えられる。ACTN はアクチン (筋細胞ではミオシンと共に筋収縮を担う) 同士をつなぐ細胞骨格タンパク質であり、骨格筋の形態維持のために重要な役割を担うとされる (MacArthur DG, *Bioessays* 2004)。ACTN は 1~4 のファミリーの存在が明らかとされているが、ACTN2 と 3 はヒトの骨格筋に特異的に発現し、とくに ACTN3 は Type II 線維 (速筋線維) にのみに発現している。アミノ酸の配列のなかで 577 番目の R (アルギニン) が X (終止コドン) に置き換わる変異が存在するため、ACTN3 遺伝子多型にはホモである RR 型、XX 型、ヘテロである RX 型がある。この多型の XX 型の者は ACTN3 を発現していない。

ACTN3 の欠損 (XX 型) の影響を調べた動物実験においては、筋力生成および骨格筋量の減少が報告されている (MacArthur DG, *Hum Mol Genet* 2008)。また、高齢女性が対象の報告では、XX 型は膝伸筋筋力の低下 (Walsh S, et al. *J Appl Physiol* 2008) のほか、大腿横断面積の減少 (Zempo H, et al. *Int J Sports Med* 2010)、下肢機能の制限リスクの増大 (Delmonico MJ, et al. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008) との関連が示唆されており、ACTN3 の欠損は骨格筋機能に対して負の影響を及ぼすことが推察される。

これらの背景をもとに、ACTN3 遺伝子型の加齢による骨格筋機能の変化に対する影響を検証することは、フレイルやサルコペニアの効果的な予防対策を検討し、適切な介入手段を再考するうえでも重要な課題であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、骨格筋や身体機能の加齢変化に対する α アクチニン 3 (ACTN3) 遺伝子型の影響の検証することを主たる目的とした。また、適切な介入手段を再考するためにも、運動習慣などの生活習慣によって、ACTN3 遺伝子多型と身体機能および身体組成の関連性が異なるかどうか検討した。

3. 研究の方法

地域コホート研究に参加した地域在住中高齢者 (60 歳以上) のうち、ACTN3 遺伝子多型のデータ提供があり、縦断的な調査に参加した者を分析対象とした。骨格筋や身体機能の加齢変化に対する α アクチニン 3 (ACTN3) 遺伝子型の影響の検証については、2018 年および 2021 年の調査を完了した 195 名 (平均年齢 72.5 歳、女性 63.1%) における 3 年間の縦断データを基に分析した。また、ACTN3 遺伝子多型と身体機能および身体組成の関連性に対する運動習慣などの生活習慣の影響については、2019 年と 2022 年 (平均追跡期間 1156 \pm 80.0 日) の調査を完了した 197 名 (平均年齢 72.5 歳、女性 60.9%) の縦断データを用いて分析した。

身体機能および身体組成の評価項目は、握力、歩行速度、体重、四肢骨格筋量、体脂肪量とした。握力は、デジタル握力計 (竹井機器工業、グリップ D.T.K.K.540) を用い、利き手における最大握力を 1 回測定した。歩行速度は、計測区間 10m の前後に 2m ずつの加速および減速路を設けた計 14m の歩行路で計測した。身体組成は、生体電気インピーダンス法による体成分分析装置 (インボディ・ジャパン、InBody470) を使用して、体重、ASMM、体脂肪量を測定した。

生活習慣の評価として、運動習慣と高タンパク質食品群の摂取頻度を聴取した。ACTN3 遺伝子多型は口腔粘膜から採取した検体で分析し、RR 型、RX 型、XX 型に分類した。

なお、本研究は鹿児島大学疫学研究等倫理委員会の承認(170351 疫、190319 疫)を得て実施した。

4. 研究成果

ACTN3 遺伝子多型の割合は、RR 型が約 25%、RX 型が約 50%、XX 型が約 25%であった。3 年間の変化から握力と通常歩行は有意なパフォーマンスの低下を認めた。一元配置分散分析により各指標の変化量を ACTN3 遺伝子多型の 3 群間(RR 型、RX 型、XX 型)で比較した結果、握力は XX 型での変化量が大きく、有意な群間差を認めた ($p < 0.01$)。ACTN3 遺伝子多型(劣性モデル: RR 型+RX 型と XX 型)と時間(2018 年と 2021 年)を要因とする二元配置分散分析(共変量: 年齢、性別)の結果、握力、通常および最大歩行時間のいずれも時間による主効果を認め、握力については ACTN3 遺伝子多型と時間の有意な交互作用を認めた($F = 8.99, p < 0.01$)。

また、これらの縦断的な身体機能および身体組成の縦断変化と ACTN3 遺伝子多型との関連について、運動習慣と食習慣の影響を調べた結果、運動習慣が週 4 日以下の中高齢者では四肢骨格筋量 ($F = 10.55, p = 0.002$) に遺伝子多型(RR 型+RX 型と XX 型)と時間(3 年間)の有意な交互作用を認めた。また、高タンパク質摂取群の中高齢者では、握力($F = 7.01, p = 0.009$)、四肢骨格筋量 ($F = 5.35, p = 0.023$) に遺伝子多型(RR 型+RX 型と XX 型)と時間(3 年間)の有意な交互作用を認めた。

これらの結果より、60 歳以上の地域在住中高齢者において 3 年間での握力の低下は ACTN3 遺伝子多型の影響を受ける可能性が示唆された。とくに XX 型(type- 線維が少ない)は加齢による筋力低下を加速させる要因となり得ると考えられた。また、XX 型は、運動や高タンパク質食品の摂取頻度が乏しいことで身体機能および身体組成の加齢変化を加速させる要因となり得ることが示唆され、これらの生活習慣も踏まえて、遺伝子多型を考慮した積極的なフレイルやサルコペニアに対する予防対策を講じる必要が確認された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Taniguchi Y, Makizako H, Nakai Y, Kiuchi Y, Akaida S, Tateishi M, Takenaka T, Kubozono T, Ohishi M.	4. 巻 19
2. 論文標題 Associations of alpha-actinin 3 genotypes with bone and muscle mass loss among middle-aged and older adults.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 6172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11206172.	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 Makizako H, Kiyama R, Nakai Y, Kawada M, Tomioka K, Taniguchi Y, Takenaka T, Kubozono T, Ohishi M.	4. 巻 2
2. 論文標題 Reference values of chair stand test and associations of chair stand performance with cognitive function in older adults.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Aging and Health Research	6. 最初と最後の頁 100090
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ahr.2022.100090	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 谷口 善昭, 牧迫 飛雄馬, 中井 雄貴, 富岡 一俊, 窪園 琢郎, 竹中 俊宏, 大石 充	4. 巻 49
2. 論文標題 地域在住高齢者における骨量および筋量の低下と身体活動との関連性.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 理学療法学	6. 最初と最後の頁 131-138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15063/rigaku.12150	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 Kiuchi Y, Makizako H, Nakai Y, Taniguchi Y, Tomioka K, Sato N, Wada A, Doi T, Kiyama R, Takenaka T.	4. 巻 154
2. 論文標題 Associations of alpha-actinin-3 genotype with thigh muscle volume and physical performance in older adults with sarcopenia or pre-sarcopenia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Experimental Gerontology	6. 最初と最後の頁 111525
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exger.2021.111525.	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 牧迫飛雄馬, 白土大成, 椎葉竜平, 谷口善昭, 窪園琢郎, 大石充	4. 巻 1
2. 論文標題 地域在住高齢者における運動器疾患、転倒歴および多剤併用とサルコペニアとの関連	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本予防理学療法学会雑誌	6. 最初と最後の頁 19-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.57304/jptp.1.0_19	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 Kiuchi Y, Makizako H, Nakai Y, Tomioka K, Taniguchi Y, Kimura M, Kanouchi H, Takenaka T, Kubozono T, Ohishi M	4. 巻 9
2. 論文標題 The Association between Dietary Variety and Physical Frailty in Community-Dwelling Older Adults	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Healthcare	6. 最初と最後の頁 E32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/healthcare9010032.	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 Makizako H, Nakai Y, Tomioka K, Taniguchi Y, Sato N, Wada A, Kiyama R, Tsutsumimoto K, Ohishi M, Kiuchi Y, Kubozono T, Takenaka T	4. 巻 9
2. 論文標題 Effects of a Multicomponent Exercise Program in Physical Function and Muscle Mass in Sarcopenic/Pre-Sarcopenic Adults	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Med	6. 最初と最後の頁 E1386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9051386.	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 牧迫飛雄馬, 谷口善昭	4. 巻 7
2. 論文標題 高齢期におけるオステオサルコペニアのリスクと対策	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本骨粗鬆症学会雑誌	6. 最初と最後の頁 141-145
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 無
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 Makizako H	4. 巻 16
2. 論文標題 Frailty and Sarcopenia as a Geriatric Syndrome in Community-Dwelling Older Adults	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Environ Res Public Health	6. 最初と最後の頁 pii: E4013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph16204013.	査読の有無 無
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 牧迫飛雄馬	4. 巻 40
2. 論文標題 サルコペニア、フレイルに対する運動療法の標準化	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Therapeutic Research	6. 最初と最後の頁 21-23
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 無
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 Makizako H, Nakai Y, Tomioka K, Taniguchi Y.	4. 巻 22
2. 論文標題 Prevalence of sarcopenia defined using the Asia Working Group for Sarcopenia criteria in Japanese community-dwelling older adults. A systematic review and meta-analysis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Phys Ther Res	6. 最初と最後の頁 53-57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1298/ptr.R0005	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17件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 谷口善昭, 赤井田将真, 立石麻奈, 中井雄貴, 木内悠人, 窪園琢郎, 竹中俊宏, 大石充, 牧迫飛雄馬.
2. 発表標題 地域在住高齢者の動脈硬化と骨格筋量の低下は関連する.
3. 学会等名 第1回日本老年療法学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 白土大成, 谷口善昭, 木内悠人, 赤井田将真, 立石麻奈, 窪園琢郎, 大石充, 牧迫飛雄馬.
2. 発表標題 地域在住高齢者におけるPGC-1 遺伝子多型と転倒との関連.
3. 学会等名 第1回日本老年療法学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 白土大成, 牧迫飛雄馬, 谷口善昭, 木内悠人, 赤井田将真, 大石充.
2. 発表標題 地域在住高齢者における -アクチニン3遺伝子多型と筋量および身体機能との関連.
3. 学会等名 第64回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 牧迫飛雄馬.
2. 発表標題 高齢期における運動機能に対する介入効果は遺伝子多型に影響されるのか?
3. 学会等名 第10回日本運動器理学療法学会学術大会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 椎葉竜平, 中井雄貴, 富岡一俊, 谷口善昭, 白土大成, 木内悠人, 竹中俊宏, 窪園琢郎, 大石充, 牧迫飛雄馬
2. 発表標題 地域在住高齢者における前糖尿病および糖尿病と筋量、筋力、身体機能との関係
3. 学会等名 第8回日本予防理学療法学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷口 善昭, 牧迫 飛雄馬, 中井 雄貴, 富岡 一俊, 佐藤 菜々, 和田 あゆみ, 木内 悠人, 赤井田 将真, 立石 麻奈, 生野 佐紀, 椎葉 竜平, 白土 大成
2. 発表標題 地域在住高齢者における骨量・筋量低下と -アクチニン3遺伝子多型との関連性
3. 学会等名 第8回日本サルコペニア・フレイル学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 牧迫飛雄馬, 中井雄貴, 富岡一俊, 谷口善昭, 佐藤菜々, 和田あゆみ, 木山良二, 木内悠人, 堤本広大, 竹中俊宏
2. 発表標題 地域在住高齢者の身体機能および大腿筋量に対する運動介入効果 - ランダム化比較対照試験 -
3. 学会等名 第62回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 谷口善昭, 牧迫飛雄馬, 富岡一俊, 中井雄貴, 佐藤菜々, 和田あゆみ, 川田将之, 窪園琢郎, 竹中俊宏, 大石充
2. 発表標題 筋力が低下した地域在住高齢者における アクチニン3遺伝子多型と下肢周囲長との関係
3. 学会等名 第62回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中井雄貴, 牧迫飛雄馬, 富岡一俊, 谷口善昭, 佐藤菜々, 和田あゆみ, 桑波田聡, 窪園琢郎, 竹中俊宏, 大石充
2. 発表標題 地域高齢者における睡眠と筋力および筋量低下との関連
3. 学会等名 第62回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤菜々, 牧迫飛雄馬, 中井雄貴, 富岡一俊, 谷口善昭, 和田あゆみ, 木山良二, 窪園琢郎, 竹中俊宏, 大石充
2. 発表標題 地域在住高齢者における筋量および筋力と歩行パラメータとの関連性
3. 学会等名 第7回日本予防理学療法学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Makizako H. Nakai Y, Tomioka K, Taniguchi Y.
2. 発表標題 Prevalence of Sarcopenia Defined Using the Asia Working Group for Sarcopenia criteria in Japanese Community-Dwelling Older Adults : A Systematic Review and Meta-Analysis.
3. 学会等名 The 5th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomioka K, Makizako H. Nakai Y, Taniguchi Y, Sato N, Wada A, Kiyama R, Kubozono T, Takenaka T, Ohishi M.
2. 発表標題 Diabetes Mellitus in Community-Dwelling Older Adults Is Associated with Decreased Walking Speed and Higher Prevalence of Dynapenia.
3. 学会等名 The 5th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木内悠人, 谷口善昭, 中井雄貴, 富岡一俊, 佐藤菜々, 和田あゆみ, 牧迫飛雄馬.
2. 発表標題 筋量低下を有する地域在住高齢者における アクチニン 3遺伝子多型と大腿部筋体積および身体能力との関係.
3. 学会等名 第33回鹿児島県理学療法士学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 牧迫飛雄馬，窪園琢郎，中井雄貴，富岡一俊，谷口善昭，木山良二，田平隆行，大石充。
2. 発表標題 基本チェックリスト下位項目によるサルコペニアの一次スクリーニングの可能性。
3. 学会等名 第61回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中井雄貴，牧迫飛雄馬，木山良二，富岡一俊，谷口善昭，窪園琢郎，大石 充
2. 発表標題 地域在住高齢者における慢性疼痛と身体的フレイルとの関連
3. 学会等名 第61回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富岡一俊，牧迫飛雄馬，中井雄貴，谷口善昭，木山良二，和田あゆみ，佐藤菜々，窪園琢郎，竹中俊宏，大石充
2. 発表標題 地域在住高齢者における身体活動量と身体・認知機能および身体組成との関連性
3. 学会等名 第6回日本地域理学療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤菜々，牧迫飛雄馬，中井雄貴，富岡一俊，谷口善昭，木山良二，和田あゆみ，窪園琢郎，竹中俊宏，大石充。
2. 発表標題 地域在住高齢者における社会参加とサルコペニアの関連性
3. 学会等名 第6回日本地域理学療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 牧迫飛雄馬	4. 発行年 2019年
2. 出版社 ヒューマンプレス	5. 総ページ数 208
3. 書名 老年健康科学 運動促進・知的活動・社会参加のススメ	

〔産業財産権〕

〔その他〕

理学療法学専攻 牧迫研究室（老年健康科学） https://makizako-lab.work/home/
--

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	窪園 琢郎 (Kubozono Takuro) (00598013)	鹿児島大学・医歯学域医学系・講師 (17701)	
研究分担者	大石 充 (Ohishi Mitsuru) (50335345)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授 (17701)	

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0件

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
---------	---------