

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：32672

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K11370

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新たなアプローチ-骨疾患予防を狙いに-

研究課題名(英文) New approach to trainability for female athletes: Aiming at bone disease prevention

研究代表者

黄 仁官 (Hwang, Inkwan)

日本体育大学・体育学部・教授

研究者番号：30453939

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、女性アスリートの骨疾患予防を検証した。その成果として、女性アスリートにおける低骨密度リスクファクターとエストロゲン受容体 遺伝子多型との関係、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受容体及びエストロゲン受容体 遺伝子多型が1年間の骨密度変化に及ぼす影響、レジスタンストレーニングが大学女子長距離ランナーにおける骨密度及び安静時血中ホルモンに及ぼす影響についてそれぞれ報告した(2021～2022)。その成果より、女性アスリートの低骨密度(骨疾患含む)リスクへの環境・遺伝的関連性と、骨疾患リスクの高い競技者へのレジスタンストレーニングによる改善可能性を示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

女性アスリートが疲労骨折などの骨疾患によってトレーニングができなければ、競技パフォーマンスのみならず人間として大きな悪影響を受ける。従って、骨疾患リスクを知り、改善への手法にトレーニングの可能性を示すことは学術的に意義がある。このような情報は、トレーニング質にも繋がり、アスリートの競技力アップのみならず一般女性や高齢者の骨疾患改善にも繋がる可能性がある。従って、本研究は女性アスリートにおける健康維持増進の為の革新的なトレーニング戦略を構築する上で極めて重要な位置付けであり、学術的且つ社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：We investigated the risk factors and the prevention of bone disease in female athletes. As a result, we reported on (1) the relationship between low bone density risk factors and estrogen receptor alpha gene polymorphisms in female athletes, (2) the effects of low bone density risk factors and vitamin D receptor and estrogen receptor alpha gene polymorphisms on annual changes in bone mineral density of female athletes, and (3) the effects of resistance training on bone mineral density and resting blood hormones in female collegiate long-distance runners (2021-2022). These findings suggest an environmental and genetic relationships to the risk of low bone mineral density (including bone disease) in female athletes, and the potential for improvement through resistance training in those at high risk for bone disease.

研究分野：トレーニング科学

キーワード：女性アスリート トレーナビリティ 骨代謝関連遺伝子 骨疾患予防 レジスタンストレーニング

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

## 1. 研究開始当初の背景

本採択研究課題は、女性アスリートのリスクとされる「三主徴」を背景にその改善を狙いとして過去（2017～2019）の研究成果（月経異常と骨密度「2018」及び低骨密度のリスクファクターと骨代謝関連ビタミンD受容体遺伝子多型との関連「2019」）を受け、その成果の結論に迫るべく、女性アスリートにおける骨疾患のリスクを評価する新たな指標づくりの可能性を検討することである。その継続的検討から、女性ホルモンであるエストロゲン受容体遺伝子多型と女性アスリートの低骨密度リスクファクターとの関連性について成果を発表した（2020）。一方、これまでに女性アスリートにおける骨疾患リスクを定量する指標を環境・遺伝の双方から検討した結果、骨疾患リスクを抱える競技種目や生理指標、遺伝子多型などを見出してきた（2020～2022）。しかし、骨疾患を抱えるアスリートのリスクをマネジメントできる手法が確立されておらず、課題が残されている現状があった。そこで骨疾患リスクを最小限にするための手段の一つに高強度レジスタンストレーニングに着目した。女性において骨吸収を抑制するエストロゲンの前駆物質の分泌を促進できるとされており、骨密度増強に好影響が期待できることから、追加課題（2021）に骨疾患リスクを有する女性アスリートにおける高強度レジスタンストレーニングが骨密度に及ぼす影響を調査することを目的に加えた。以下において研究目的を挙げる。

## 2. 研究の目的

(1) 低骨密度リスクファクター及び遺伝子多型と骨密度との関連性を横断的及び縦断的に検討すること。

(2) 骨疾患リスクの高いアスリートに対する骨密度増加を目指したトレーニング効果の検証を行うこと。

## 3. 研究の方法

(1) 対象者：12 競技種目（柔道、陸上跳躍・投擲、ウエイトリフティング、テニス、ソフトテニス、バドミントン、ハンドボール、陸上長距離、新体操、ダンス、水球、ライフセービング）に所属する女性アスリート 280 名（専門的競技歴 8 年以上）であった。

(2) 対象者情報調査：競技レベル、初経年齢、競技経験年数、月経周期、怪我既往歴（疲労骨折含む）、摂食障害関連既往歴などについてアンケート形式で調査を実施。

(3) 体組成（骨密度含む）計測：全身、腰椎 L2-4 及び大腿骨頸部骨密度を二重エネルギーX線吸収測定法（iDXA、GE Medical Systems Lunar、Madison、WI）により測定し、同時に体重、脂肪量及び非脂肪量データも取得した。測定は全て同一の放射線技師によって実施。

(4) DNA 抽出及び VDR 遺伝子 ApaI（rs7975232）、TaqI（rs731236）、FokI（rs2228570）多型及び、ESR1 遺伝子 PvuII（rs2234693）、XbaI（rs9340799）多型及び  $\alpha$ -actinin-3 R577X 遺伝子多型の解析方法は、Taqman<sup>TM</sup> SNP Genotyping Assay により、GFX96<sup>TM</sup> リアルタイム PCR システム（CFX96 Touch<sup>TM</sup> Real-Time PCR, Bio-Rad, Hercules, CA）を用いた。

## 4. 研究成果

### (1) 女性アスリートにおける低骨密度リスクファクターとエストロゲン受容体 $\alpha$ 遺伝子多型との関連性

本研究は、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 ESR1 遺伝子多型が骨密度に及ぼす影響及び低骨密度のリスクファクターが骨密度に及ぼす感受性が ESR1 遺伝子多型に依存するかどうかについて検討することを目的とした。得られた結果は以下の通りである。

① ESR1 遺伝子 Pvu II 及び Xba I 多型の発現頻度は、ハーディワイベルグ平衡に従っていた。

② 競技型別に低骨密度リスクファクターと骨密度との関係をみると、持久型では有意な相関関

係が認められず、水中型では初経年齢、ボール型では BMI、高負荷型では疲労骨折の既往と、それぞれ骨密度に有意な負の相関関係が示された。

- ③ 低骨密度リスクファクター及び ESR1 遺伝子多型が骨密度に及ぼす影響を重回帰分析によって検討したところ、持久型、審美型、水中型の競技参加、低 BMI、初経の遅延及び ESR1 遺伝子 Xba I 多型 xx 型が低骨密度と関連の深い項目として示された。
- ④ Xba I 多型内で低骨密度リスクファクターと骨密度との関連を検討した場合、XX+Xx 型は競技型及び BMI が骨密度と関連の深い項目として抽出され、xx 型は競技型、BMI 及び初経年齢が骨密度と関連の深い項目として抽出された。(Table. 1)

以上の結果より、日本人女性アスリートにおいては、低骨密度のリスクファクターが骨密度に及ぼす影響には差異があること及び、持久型、審美型、水中型の競技参加や低い BMI が低い骨密度と関連するだけでなく、Xba I 多型 xx 型の発現を有する場合、初経の遅延によってより骨密度に負の影響を及ぼす可能性が示唆された。

**Table1. Influences of low BMD risk factors and ESR1 gene XbaI polymorphism on total BMD**

	All participants (n=280)		XX+Xx (n=85)		xx (n=195)	
	$\beta$	P	$\beta$	P	$\beta$	P
Total body BMD						
Sports types	-0.421*	<0.001	-0.434*	<0.001	-0.436*	<0.001
BMI	-0.276*	<0.001	-0.308*	0.001	-0.275*	<0.001
Age at menarche	-0.119*	0.016	-0.067	0.483	-0.146*	0.014
Prior stress fractures	-0.076	0.120	-0.015	0.867	-0.093	0.122
Menstrual cycles	-0.001	0.982	0.017	0.853	-0.002	0.977
ER $\alpha$ gene Xba I polymorphism	-0.128*	0.009				

BMD, bone mineral density; ESR1, estrogen receptor  $\alpha$ ; BMI, body mass index; XX+Xx, athletes having X allele of Xba I polymorphism; xx, athletes having xs genotype of Xba I polymorphism.

\*P<0.05

### (2) 女性アスリートのスポーツタイプ別にみられる筋パワー、骨密度及び $\alpha$ -actinin-3 R577X 遺伝子多型の関係

本研究は、大学女子アスリートにおける筋パワーと骨密度及び ACTN3R577X 多型の関係性について検討することを目的とした。得られた結果は以下の通りである。

- ① RR 型を持つ Multidirectional スポーツに参加するアスリートは、RX 型や RX+XX 型に比べ、高い骨密度を示した。
- ② RR 型は RX+XX 型よりも高い Maximum Anaerobic Power と関連していた。

以上の結果、RR 型は Multidirectional スポーツタイプに参加する大学女子アスリートにおいて、骨密度と筋パワーに高いトレーナビリティを付与する可能性があることが示唆された。

**Table 1. Comparison of MANP among participants with ACTN3 R577X polymorphism.**

Variable (units)	RR	RX	XX	ANOVA P-value	$\eta^2$	RR+RX	T-test P-value	d	RX+XX	T-test P-value	d
MANP (W)											
Low-impact	541.5 ± 118.4	521.6 ± 108.4	564.0 ± 115.4	0.225	0.03	527.2 ± 110.9	0.114	0.33	537.6 ± 112.4	0.885	0.03
Multidirectional	649.9 ± 81.8	602.8 ± 92.6	601.8 ± 101.6	0.110	0.05	618.7 ± 91.3	0.451	0.18	602.5 ± 95.1*	0.035	0.52
High-impact	672.9 ± 104.0	676.7 ± 110.9	647.4 ± 128.5	0.703	0.01	675.4 ± 107.3	0.402	0.25	665.1 ± 117.5	0.830	0.07
Controls	553.8 ± 138.8	475.9 ± 80.2	486.5 ± 101.8	0.336	0.09	497.6 ± 101.8	0.800	0.11	480.0 ± 86.7	0.140	0.76
MANP (W/BW)											
Low-impact	10.2 ± 1.4	9.8 ± 1.3	10.0 ± 1.3	0.498	0.01	10.0 ± 1.3	0.837	0.04	9.9 ± 1.3	0.301	0.25
Multidirectional	11.0 ± 1.3	10.7 ± 1.3	10.4 ± 1.5	0.275	0.03	10.8 ± 1.3	0.224	0.29	10.6 ± 1.4	0.161	0.34
High-impact	11.3 ± 1.4	11.0 ± 1.5	10.7 ± 1.1	0.460	0.03	11.1 ± 1.5	0.275	0.32	10.9 ± 1.3	0.335	0.31
Controls	9.9 ± 2.9	8.9 ± 1.2	8.9 ± 1.4	0.528	0.05	9.2 ± 1.8	0.686	0.17	8.9 ± 1.3	0.253	0.56

Values are presented as mean±standard deviation.

\*P < 0.05 vs RR

BW, Body weight; MANP, maximum anaerobic power; W, watt.

### (3) 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受容体及びエストロゲン受容体 $\alpha$ 遺伝子多型が1年間の骨密度変化に及ぼす影響

本研究は、大学女子アスリートにおける 1 年間の骨密度変化率が低骨密度のリスクファクターや VDR 及び ESR1 遺伝子多型にどの程度影響を受けるのかを調査することで、環境及び遺伝子及びその交互作用による青年期の骨密度への経時的影響を明らかにすることを目的とした。主な結果は以下の通りである。

- ① モニタリング期間を通して無月経であったアスリートの腰椎骨密度がそれ以外のアスリートと比較して有意に低下したこと及び、持久、水中、審美系の競技に参加するアスリートの大腿骨頸部骨密度がそれ以外の競技に参加するアスリートと比較して有意に低下したことであった。(Figure 6)
- ② 骨密度の1年間変化率に対する VDR 及び ESRI 遺伝子多型の影響及び競技タイプと遺伝子多型との交互作用は認められなかった。

以上の結果、大学女子アスリートの年間の骨密度変化において、無月経及び持久、水中、審美系の競技特性が負の影響を及ぼす反面、遺伝因子による影響は小さい可能性を示唆している。

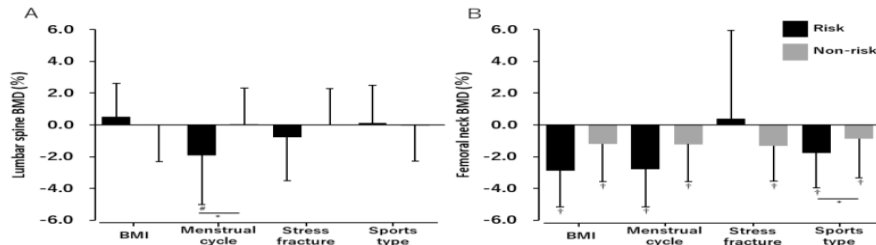


Figure 6 Comparison of annual change in lumbar spine (A) and femoral neck (B) BMD with or without low BMD risk factor. Black bars are annual change in BMD with low BMD risk factors. Gray bars are annual change in BMD without low BMD risk factors. Data are mean±SD. BMD, bone mineral density; BMI, body mass index. \*Statistically significant difference between with and without low BMD risk factor ( $P<0.05$ ). #Trend of statistically difference in annual change in BMD ( $P=0.095$ ). †Statistically significant difference in annual change in BMD ( $P<0.05$ ).

#### (4) レジスタンストレーニングが大学女子長距離ランナーにおける骨密度及び安静時血中ホルモンに及ぼす影響

本研究は16週間のレジスタンストレーニング(RT)介入実験によって大学女子長距離ランナーと一般女子学生における骨密度及びDHEA-SやE2を含む安静時血中ホルモンの変化を調査した。主な結果は以下の通りである。

- ① 大学女子長距離ランナーのうちトレーニング群(RRT)と健常な一般女子学生のうちトレーニング群(NRT)の全身骨密度が有意に増加した。(Figure 8)
- ② RRTにおけるIGF-I及びI型プロコラーゲン-N-プロペプチド(PINP)はRT後に有意に増加し、その増加率は大学女子長距離ランナーのうち(RCON)よりも有意に高かった。その一方で、RT介入における血中ホルモン濃度には変化が認められなかった。(Figure 9)

以上の結果、大学女子長距離ランナーにおける16週間のRTによって全身骨密度が増加する可能性を示唆している。

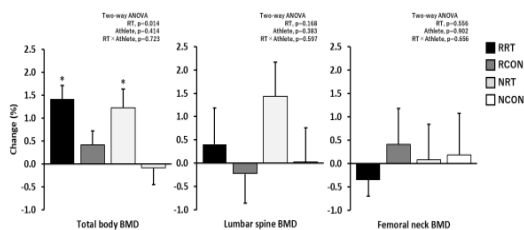


Figure 8 Changes in total body, lumbar spine, and femoral neck BMD before and after the 16 weeks resistance training program. Data are presented as mean ± standard error. Statistical analysis revealed no interaction between the RT and athlete effects, as well as no main effect of the athlete in any BMD site. For the RT effect, there was a significant main effect for total body BMD ( $P<0.05$ ) but not for the lumbar spine or femoral neck. BMD, bone mineral density; RRT, runner resistance training group; RCON, runner control; NRT, non-athlete resistance training group; NCON, non-athlete control. Significant differences between pre- and post-tests, \* $P<0.05$ .

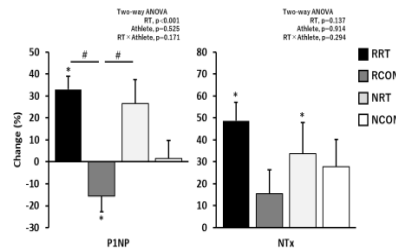


Figure 9 Changes in PINP and NTx of each group. Data are presented as mean ± standard error. Statistical analysis revealed no interaction between the RT and athlete effects, or a main effect of the athlete in PINP and NTx. For the RT effect, there was a significant main effect for PINP ( $P<0.05$ ) but not for NTx. RRT, runner resistance training; RCON, runner control; NRT, non-athlete resistance training; NCON, non-athlete control. Significant differences between pre- and post-tests, \* $P<0.05$ . Significant differences between groups, # $P<0.05$ .

#### (5) 限界と将来の展望

女性アスリートにおける骨疾患予防の方策を検討するために、環境及び遺伝因子の双方と骨密度との関連を分析した結果、参加するスポーツタイプによって獲得される骨密度には差異が生じることや、スポーツタイプによって低骨密度のリスクファクターの骨密度への影響が異なる

ことが示唆されたため、さらなる詳細の分析は、競技種目毎に低骨密度リスクについての検討が必要であるものと考えられる。これは、遺伝子研究においても同様であり、参加するスポーツ種目によって遺伝因子の影響が異なることが示唆されたことから、今後の研究は競技種目毎にサンプルサイズを確保して分析を実施することが望ましいものと考えられる。

本研究において分析した遺伝子多型は、関連研究を合わせても6種類に留まっていることである。ゲノムワイド関連解析によって骨密度に関わる遺伝子は67以上との報告があることや (Goodlin et al., 2015)、そのほかにも骨密度と関連が認められている遺伝子多型は複数存在する。また、近年では、遺伝子多型分析において遺伝子タイプを得点化し、表現型に対して有効である遺伝子タイプを加算する (Total Genotype Score: TGS) ことで表現型との関連を分析する研究が進められている。従って、更なる研究は、単一の遺伝子多型による評価に留まらず、骨代謝に関連する遺伝子多型をスコアリングして分析することで、女性アスリートの骨疾患に対する遺伝的リスクを鮮明にすることができる可能性がある。

レジスタンストレーニング (RT) が全身骨密度を増加させる可能性を示したが、実際に骨疾患の予防効果が得られたかどうかを確認するためには、トレーニング実施群とコントロール群においてその後の骨疾患発症率を比較検討するなど、更なる縦断的な調査を実施する必要がある。同様に、競技現場にとってはRT実施がパフォーマンスの向上あるいは維持に繋がることから、トレーニング前後においてパフォーマンステストを実施するなど、競技力向上にも貢献し得るかどうかを検証する必要がある。

最後に、本研究においてはRTの骨密度増加効果を遺伝子多型別に分析できなかったことが挙げられる。RTも骨密度の与える環境因子であるため、RTの効果の違いを遺伝子タイプによって分類することが出来れば、遺伝的特性によって効果の得られるRTを選択できるようになる可能性がある。遺伝因子によってトレーニング効果を予想しようとする研究はこれまでも行われている (Venezia and Roth, 2016)。しかしながら、遺伝子多型によるトレーニング適応について議論されるようになってからまだ日は浅く、十分なデータは得られていない。また、現在は女性アスリートの骨疾患予防を狙いとしたRTの効果を経験的に評価した研究は皆無である。今後、この分野の研究が発展することによって、女性アスリートの遺伝子情報を用いた personalization された骨疾患予防法を確立する可能性に近づけるものと考えている。

#### 【引用文献】

1. 小林哲郎, 関星汰朗, 松井花織, **黄仁官**: 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受容体及びエストロゲン受容体  $\alpha$  遺伝子多型が1年間の骨密度変化に及ぼす影響. 運動とスポーツの科学, Vol. 28. 1, No. 1, pp41-50, 2022.
2. Tetsuro Kobayashi, Shotaro Seki, **Inkwan Hwang**: Relationship of muscle power and bone mineral density with the  $\alpha$ -actinin-3 R577X polymorphism in Japanese female athletes from different sport types: An observational study. Medicine, Vol. 101. 45, pp e31685, 2022 (オープンアクセス).
3. 小林哲郎, 関星汰朗, 松井花織, **黄仁官**: 大学女子アスリートにおける月経状況、骨密度及び疲労骨折調査に関する報告. 運動とスポーツの科学, Vol. 28, No. 2, pp93-98, 2023.
4. Tetsuro Kobayashi, Shotaro Seki, **Inkwan Hwang**: Effects of resistance training on bone mineral density and resting serum hormones in female collegiate distance runners: a randomized controlled pilot trial. The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness, Vol. 63, 2023 (オープンアクセス).

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Tetsuro Kobayashi and Inkwan Hwang	4. 巻 101.45
2. 論文標題 Relationship of muscle power and bone mineral density with the $\beta$ -actinin-3 R577X polymorphism in Japanese female athletes from different sport types: An observational study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e31685
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/MD.00000000000031685	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 小林哲郎、関星汰朗、松井花織、黄仁官	4. 巻 28.2
2. 論文標題 大学女子アスリートにおける月経状況、骨密度及び疲労骨折調査に関する報告	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 運動とスポーツの科学	6. 最初と最後の頁 93-98
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.34611/jpess.28.2_93	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 小林哲郎、関星汰朗、松井花織、黄仁官	4. 巻 28.1
2. 論文標題 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受容体及びエストロゲン受容体 遺伝子多型が1年間の骨密度変化に及ぼす影響	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 運動とスポーツの科学	6. 最初と最後の頁 41-50
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 Tetsuro Kobayashi and Inkwan Hwang	4. 巻 Volume 2.1
2. 論文標題 Association Between Low Bone Mineral Density Risk Factors and Estrogen Receptor Gene Polymorphisms in Japanese Female Athletes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Women's Health Reports	6. 最初と最後の頁 11-19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1089/whr.2020.0106	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 KOBAYASHI Tetsuro, SEKI Shotaro, HWANG Inkwan	4. 巻 63
2. 論文標題 Effects of resistance training on bone mineral density and resting serum hormones in female collegiate distance runners: a randomized controlled pilot trial	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness	6. 最初と最後の頁 掲載決定
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.23736/S0022-4707.23.14571-3	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2件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 小林哲郎、関星汰朗、黄仁官
2. 発表標題 女性アスリートの競技タイプ別にみられる身体能力及び骨密度とACTN3R577X多型との関連性
3. 学会等名 第76回日本体力医学会 (Web開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林哲郎、黄仁官
2. 発表標題 女性アスリートにおける低骨密度リスクファクターとエストロゲン受容体遺伝子多型との関連性
3. 学会等名 第75回日本体力医学会 (Web開催)
4. 発表年 2020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

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