

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 25 日現在

機関番号：37111

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21700666

研究課題名（和文）PGC-1 $\alpha$ 並びに転写因子の SNPs と筋内ミトコンドリア量と機能及び持久力の関係研究課題名（英文）Influence of PGC-1 $\alpha$  and nuclear receptor gene polymorphisms on endurance performance and muscular mitochondria.

研究代表者

飛奈 卓郎 (TOBINA TAKURO)

福岡大学・スポーツ科学部・助教

研究者番号：60509678

研究成果の概要（和文）：本研究では PGC-1 $\alpha$  と核内受容体の遺伝子多型がミトコンドリアの量や機能、持久力に影響を及ぼすかを調査した。その結果、PGC-1 $\alpha$  遺伝子 Gly/Ser 多型の Gly/Gly+Gly/Ser は Ser/Ser に比べて、PPAR $\delta$  遺伝子 T294C 多型の T/T+T/C は C/C に比べて、有酸素性作業能力が有意に高い値を示した。運動トレーニングによる変化では、Gly/Gly は LDL コレステロールの低下が大きく、また T/T は有酸素性作業能力の増加が大きいという結果を得た。これらの遺伝子多型と骨格筋ミトコンドリアの量の間には関連が認められず、また Total Genotype Score でも関連が認められなかった。

研究成果の概要（英文）：Present study investigate whether the gene polymorphisms of PGC-1 and nuclear receptor affects endurance performance and muscular mitochondrial content. The Gly/Gly + Gly/Ser of PGC-1 $\alpha$  gene polymorphism, and T/T + T/C of PPAR $\delta$  gene T294C polymorphism, are significantly higher endurance performance than that of Ser/Ser and C/C, respectively. In exercise training study, the decrease of LDL cholesterol is greater in Gly/Gly than the Gly/Ser, and Ser/Ser. The improvement of lactate threshold intensity is higher in T/T than the T/C, and C/C.

However, those polymorphisms are not affected in muscular mitochondrial content.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・スポーツ科学

キーワード：運動・骨格筋・遺伝子多型・核内受容体

## 1. 研究開始当初の背景

(1) PGC-1 $\alpha$  はミトコンドリアの増殖や機能向上を強力に刺激するエネルギー代謝調節のキーとなる因子である。糖尿病患者や家族歴のある者は、骨格筋の酸化的リン酸化

(OXYPHOS) に関する遺伝子発現が軒並み低下していること、ミトコンドリアの量が減少していることから、骨格筋のエネルギー代謝と PGC-1 $\alpha$  の発現に密接な関係があることが推察できる。

(2) PGC-1 $\alpha$ の遺伝子発現は運動によって高まることが知られている。一方で、運動効果の個人差には遺伝素因が関与することも明らかになっている。本研究で注目した PGC-1 $\alpha$ にも遺伝子多型の存在が報告されている。とくに Gly482Ser 多型の Gly/Gly を有する高齢者は、骨格筋の PGC-1 $\alpha$  と  $\beta$  の遺伝子発現が高値を示すことが報告されている。

(3) PGC-1 $\alpha$  が共役する核内受容体の遺伝子多型も、骨格筋のミトコンドリアの量を規定する因子となる。特に PPAR $\delta$  の遺伝子発現を増加させたマウスは持久力が著しく向上したとの研究から、これらの遺伝子多型が有酸素性作業能力（持久力）を規定する因子となる可能性がある。

## 2. 研究の目的

PGC-1 $\alpha$  の遺伝子多型並びに関連する転写因子の遺伝子多型が、ヒト骨格筋ミトコンドリアの量と機能を決定する因子となるかどうか、更にそれら遺伝子多型が持久力を決定する因子となるかを調査する。

## 3. 研究の方法

(1) メディカルチェックによって運動が可能と判断された高齢者で、体力測定の実施と PGC-1 $\alpha$  遺伝子 Gly482Ser 多型の解析ができた 246 名、並びに PPAR $\delta$  遺伝子 T294C の解析ができた 297 名を対象に、有酸素性作業能力との関連を調査した。有酸素性作業能力の評価には、1 負荷 4 分の最大下での漸増多段階ステップ運動負荷試験を用いた。各負荷終了直後に耳朶から採血を行い、血中乳酸濃度を測定した。運動負荷に対して血中乳酸が急増する点（乳酸閾値：LT）を求め、有酸素性作業能力の指標とした。また体格差を考慮して、LT 強度は代謝等量 (METs) として評価した。PGC-1 $\alpha$  と PPAR $\delta$  の遺伝子多型間で有酸素性作業能力の比較を行った。

(2) 運動トレーニングによる効果に PGC-1 $\alpha$  と PPAR $\delta$  の遺伝子多型が影響を与えるかを調査するために、12 週間の運動介入を実施した。LT 強度のステップ運動を 1 週間当たり 140 分実施するように指導した。また週 1 回の教室で 60 分の運動を行った。自宅での運動実施時間は日誌にて調査した。介入前後の測定がすべて実施でき、12 週間の運動記録が取れた対象者で PGC-1 $\alpha$  の遺伝子多型解析ができた 119 名、PPAR $\delta$  の遺伝子多型解析ができた 79 名が対象者である。介入の前後でステップ運動負荷試験にて LT 強度を測定し、また一晩の絶食状態で静脈から採血を

行い、血糖値、インスリン、HOMA、中性脂肪、総コレステロール、HDL コレステロールと LDL コレステロールの測定を行った。

(3) メタボリックシンドロームの判定に 1 つでも該当する対象者の外側広筋から骨格筋採取を行った。筋生検前日の運動は禁止させ、12 時間の絶食状態で組織を採取した。また前日の食事でも日常的な内容を摂取するように指導した。対象者は 25 名であり、ミトコンドリア量の指標となるミトコンドリア DNA (mtDNA) をリアルタイム PCR 法にて測定した。また血液から得た DNA をもとに、PGC-1 $\alpha$  と PPAR $\delta$  の遺伝子多型を判定し、mtDNA を遺伝子多型間で比較した。さらに PGC-1 $\alpha$  の Gly/Gly: 2 点、Gly/Ser: 1 点、Ser/Ser: 0 点、PPAR $\delta$  の T/T: 2 点、T/C: 1 点、C/C: 0 点とした Total genotype score (TGS) と mtDNA の関係を調査した。

## 4. 研究成果

(1) 有酸素性作業能力を PGC-1 $\alpha$  遺伝子多型 Gly482Ser 多型間と PPAR $\delta$  遺伝子 T294C 多型間で比較した結果を図 1, 2 に示した。Gly/Ser は Ser/Ser に比べて LT が有意に高い値を示した。また Gly の保有者 (Gly/Gly + Gly/Ser) は Ser/Ser に比べて、Gly/Ser は Ser/Ser に比べて有意に LT が高い値を示した。

また T/C は C/C に比べて LT が有意に高く、T の保有者 (T/T+T/C) は C/C に比べて LT が有意に高い値を示した。

Ser/Ser や C/C の高齢者には持久力を高めるような身体活動を促すことが、より重要である可能性を示した。

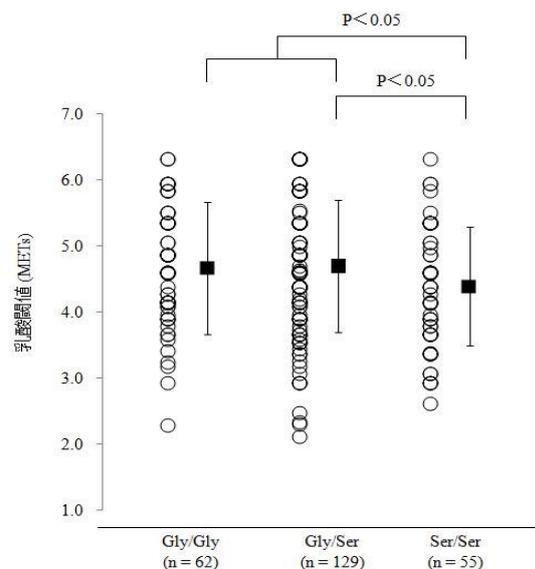


図 1. PGC-1 $\alpha$  遺伝子 Gly482Ser 多型と有酸素性作業能力 (平均±標準偏差)

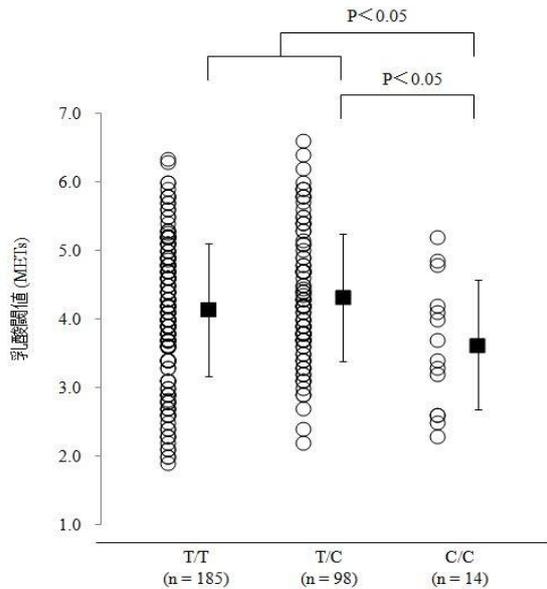


図 2. PPAR  $\delta$  遺伝子 T294T 多型と有酸素性作業能力 (平均±標準偏差)

(2)運動トレーニングの効果と PGC-1  $\alpha$ 、PPAR  $\delta$  の遺伝子多型の関係を調査するために、年齢、週当たりの平均運動時間と介入前の値を調整して変化量を比較した。体重、BMI、血糖値、インスリン、HOMA、中性脂肪、総コレステロールと HDL コレステロールの変化に両遺伝子多型間で差を認めなかった。Gly/Gly は Gly/Ser と Ser/Ser と比べて LDL コレステロールの減少が大きいという結果を得た (図 3)。PPAR  $\delta$  の C/C 型は 3 名と人数が少ないため T/C と合わせて、T/T との群間比較をしたところ LT の変化量は T/T が大きいという結果を得た (図 4)。

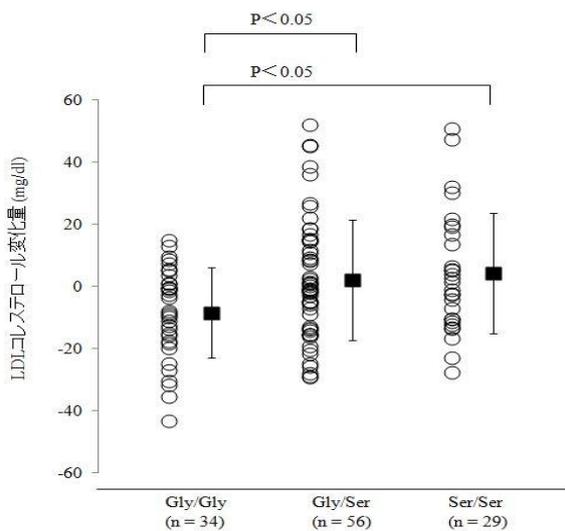


図 3. PGC-1  $\alpha$  遺伝子 Gly482Ser 多型と LDL コレステロールの変化 (平均±標準偏差)

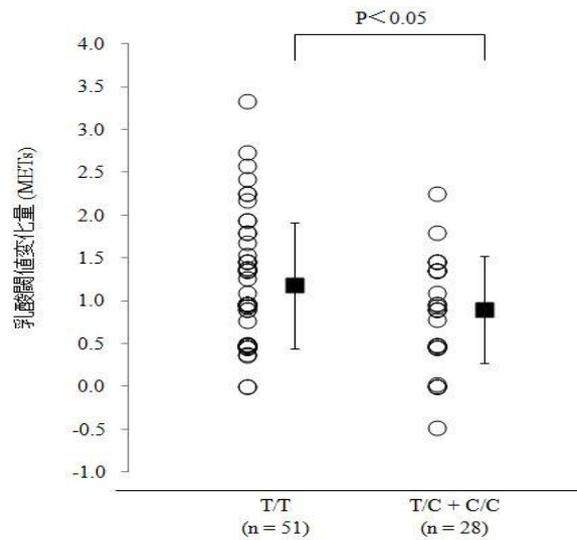


図 4. PPAR  $\delta$  遺伝子 T294T 多型と有酸素性作業能力の変化 (平均±標準偏差)

(3)PGC-1  $\alpha$  と PPAR  $\delta$  の遺伝子多型間で骨格筋の mtDNA を比較したが、いずれの多型でも有意な差は認められなかった (Gly/Gly:  $1264 \pm 530$ 、Gly/Ser:  $1150 \pm 324$ 、Ser/Ser:  $1262 \pm 509$  と T/T:  $1209 \pm 448$ 、T/C:  $1241 \pm 423$ 、C/C は対象者なし)。TGS と mtDNA の間にも有意な相関関係は認められなかった。

#### 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 0 件)

[学会発表] (計 4 件)

1. 飛奈卓郎, 森由香梨, 中山蒔, 土井由紀子, 清永明, 田中宏暁. PGC-1 遺伝子 Gly482Ser 多型と運動トレーニングによる糖・脂質代謝の変化. 第 64 回日本体力医学会大会. 2009 年 9 月 18-20 日 (新潟)
2. 塩瀬圭佑, 飛奈卓郎, 中島裕之, 熊原秀晃, 吉村英一, 清永明, 安西慶三, 田中宏暁. ミトコンドリア DNA 量と生活習慣病関連因子の関係の検討. 第 64 回日本体力医学会大会. 2009 年 9 月 18-20 日 (新潟)
3. Tobina T, Mori Y, Nakayama F, Doi Y, Shiose K, Kiyonaga A, Tanaka H. PGC-1 gene Gly482Ser polymorphism affects response of low-density lipoprotein cholesterol to aerobic exercise. 14<sup>th</sup> International

Biochemistry of Exercise Conference,  
2009年6月1-3日 (Guelph)

4. Tobina T, Mori Y, Nakayama F, Doi Y,  
Kiyonaga A, Tanaka H. The Physical  
Fitness is Associated with PGC-1 gene  
Gly482Ser Polymorphism in Japanese  
Elderly. 56<sup>th</sup> American College of  
Sports Medicine, 2009年5月27-30日  
(Seattle)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]

ホームページ

<http://www.fuipa.spo.fukuoka-u.ac.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

飛奈 卓郎 (TOBINA TAKURO)

福岡大学・スポーツ科学部・助教

研究者番号：60509678

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：