

機関番号：32614

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21700699

研究課題名（和文） エストロゲン受容体遺伝子多型が身体活動による動脈硬化改善効果の個人差に及ぼす影響

研究課題名（英文） Effects of estrogen receptor-related gene polymorphisms on exercise-induced reduction of arterial stiffness

研究代表者

林 貢一郎 (HAYASHI KOICHIRO)

國學院大學・人間開発学部・准教授

研究者番号：90433474

研究成果の概要（和文）：

閉経前女性において、エストロゲン受容体 (ER) α および β の遺伝子多型が動脈硬化指数および身体活動による動脈硬化改善効果の個人差への関与について検討した。その結果、ER β 遺伝子多型（既知の5つ）のうちの1つは動脈硬化指数に明らかな影響を及ぼすこと、また、1つのER α 遺伝子多型と3つのER β 遺伝子多型は身体活動による動脈硬化抑制効果の程度に関係していた。これらの成果は、エストロゲン受容体に関連する遺伝子多型は、閉経前女性において、習慣的な運動による動脈硬化抑制効果の個人差に関連する可能性を示唆するものである。

研究成果の概要（英文）：

In the present study, I examined the hypothesis that gene polymorphisms of estrogen receptor (ER) - α and - β might influence the ability of regular exercise to improve arterial stiffness in premenopausal women. The results showed that the one polymorphism in ER- β affects arterial stiffness and that one of polymorphism in ER- α and three of polymorphisms in ER- β affects regular exercise-induced reduction of arterial stiffness. These results suggest that estrogen receptor-related gene polymorphisms are candidate for determining regular exercise-related reduction of arterial stiffness in premenopausal Japanese women.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：動脈硬化，身体活動，遺伝子多型，エストロゲン受容体，女性

科学研究費補助金研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

虚血性心疾患および脳血管疾患は、我が国における死亡率の約半数を占める。動脈硬化はこれらの心血管系疾患の独立した危険因子である。したがって、効果的な動脈硬化の予防・改善策の提示は、国民の生活の質の向上につながり、合わせて高騰する医療費削減の見地からも極めて重要である。

身体活動量の増加や食生活の改善、禁煙といったライフスタイルの変容により、動脈硬化の改善が認められることはよく知られている。このうち、身体活動の動脈硬化予防・改善効果については、多くの科学的エビデンスがあり、習慣的な有酸素運動の実施は、加齢に伴う動脈硬化の進行を抑制する。しかしながら、これらの研究成果のほとんどは、対象者全体の“平均値”の変化から“統計学的”に得られた結果であり、実際には、身体活動の実施による動脈硬化抑制効果には大きな個人差が存在するのも事実である。このような個人差には、遺伝的要因が深く関与していることが推測される。もし、ある遺伝子多型が身体活動による動脈硬化抑制効果の個人差に関与していることが明らかとなり、そのような知見が集積されれば、いわゆる個人の遺伝的体質に基づいたオーダーメイド型の運動処方を展開するための有益な情報となる。

習慣的な身体活動による血圧や動脈硬化指数といった血管（動脈）機能の改善度に関連する遺伝子多型として、これまでにレニン-アンジオテンシン系、血管内皮機能にかかわる因子（一酸化窒素合成酵素、エンドセリン-1）、心房性ナトリウム利尿ペプチドなどに関連するものが報告されている。これらに加えて、これまでに我々は、閉経後女性におけるエストロゲンの抗動脈硬化作用に着目し、エストロゲン受容体（ER） α 遺伝子多型の違いにより、身体活動量増加に伴う動脈硬化指数の改善度が明らかに異なることを報告している。この結果は、身体活動による動脈硬化改善度の個人差を予測しうる一つのツールとして、エストロゲン受容体遺伝子多型が挙げられることを強く示唆するものである。

2. 研究の目的

先に述べた、「エストロゲン受容体（ER） α 遺伝子多型の違いにより、身体活動量増加に伴う動脈硬化指数の改善度が明らかに異なる」という結果は、血中エストロゲンレベルが低値である閉経後女性を対象としたも

のである。しかしながら、これに関して未解決の問題があった。それは「なぜ、血中エストロゲンレベルが極めて低い閉経後女性であっても、エストロゲン受容体遺伝子多型の違いが身体活動による動脈硬化の改善度に影響するのか？」ということである。これに関して、研究代表者は「十分にエストロゲンに暴露されている閉経前の時期から、すでにエストロゲン受容体遺伝子多型の影響を受けており、閉経後にもその影響が残存しているのではないか？」という仮説を持っており、この仮説を立証することを本研究課題の目的とした。すなわち、血中エストロゲンレベルが高値である閉経前女性を対象として、さらに、ほとんど動脈硬化指数や身体活動の影響が検討されていない ER β 遺伝子多型との関連性も含めて、エストロゲン受容体関連遺伝子多型と運動による動脈硬化改善の個人差との関連について検討することを目的とした。

3. 研究の方法

390名の健康な閉経前女性（33 \pm 10歳、平均値 \pm 標準偏差）を対象として、既知の ER α （1つの一塩基多型）および ER β （5つの一塩基多型）を TaqMan probe 法にて判定し、それぞれの genotype と動脈硬化指数（上腕-足首間脈波伝播速度；baPWV）との関連性を調べた。さらに、それぞれの遺伝子多型の genotype 毎に最大酸素摂取量の中央値によって有酸素性作業能力によるグループ分けを行い、グループ間の動脈硬化指数を比較することによって、身体活動による動脈硬化改善効果に及ぼすエストロゲン受容体遺伝子多型の影響を明らかにしようとした。

4. 研究成果

(1) ER α 遺伝子多型

ER α 遺伝子多型と動脈硬化指数との関連性は認められなかったが、運動による動脈硬化改善効果はこの遺伝子多型により異なっていた。この結果は、閉経後女性において認められた結果と同様であり、ER α 遺伝子多型は閉経前女性においても身体活動による動脈硬化改善効果の個人差に関与している可能性が示された。ただし、この ER α 遺伝子多型による身体活動による動脈硬化改善効果の違いは、統計学的には明確であったものの、閉経後女性において認められた違いよりも小さいものであったため、少なくとも「閉経前のエストロゲン受容体遺伝子多型の影響が閉経後にもその影響が残存している」とい

う仮説を十分に支持できるものではなかった。

(2) ER β 遺伝子多型

既知の5つのER β 遺伝子多型と動脈硬化指数との関連性について調べた結果、年齢や上腕収縮期血圧の違いを考慮しても、1つの遺伝子多型において、動脈硬化指数の明らかな差が認められた。さらに、3つの遺伝子多型は身体活動による動脈硬化改善効果に影響していることが明らかとなった。ER β は血管内皮細胞や血管平滑筋に存在し、特に、血管内皮機能の損傷からの修復に寄与していることが報告されているが、本研究結果を支持する有力なメカニズムは明らかではない。今後の検討が期待される。

(3) まとめ

本研究課題によって得られた成果は、閉経前女性において、少なくとも1つのER β 遺伝子多型は動脈硬化指数に影響すること、また、一部のER α および β 遺伝子多型は身体活動の動脈硬化改善効果の個人差に関与する可能性を示すものである。本研究の成果のうち、1) 閉経前女性においても、閉経後女性と同様に、ER α 遺伝子多型が身体活動の動脈硬化抑制作用の個人差に影響すること、2) ER β 遺伝子多型が動脈硬化指数や身体活動の動脈硬化抑制作用の個人差に関与すること、の2点に関しては、これまでに示されていない全く新しい知見である。これらの知見は、閉経前女性において、遺伝的体質に基づいたオーダーメイド型の運動処方構築に寄与するものと考えられる。

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6件)

1. 林 貢一郎, 川合佐知子, 関谷正子. 集団による能動的音楽療法の実践が中高齢女性の動脈硬化指数に及ぼす影響 日本音楽療法学会誌, 10 (1), 110-117, 2011. 査読有
2. Jun Sugawara, Koichiro Hayashi, Hirofumi Tanaka. Distal Shift of arterial pressure wave reflection sites with aging. Hypertension, 56(5), 920-925, 2010. 査読有
3. Jun Sugawara, Koichiro Hayashi, Takashi Yokoi, Hirofumi Tanaka. Carotid femoral pulse wave velocity: Impact of different arterial path length measurements.

Artery Research 4, 27-31, 2010. 査読有

4. 石井好二郎, 宮崎亮, 東保子, 林貢一郎, 山津幸司. 保健指導の現場で使える運動処方. 肥満研究, 15 (2), 126-132, 2009. 査読有
5. Hidehiko Komine, Jun Sugawara, Koichiro Hayashi, Mutsuko Yoshizawa, Takashi Yokoi. Regular endurance exercise in young men increases arterial baroreflex sensitivity through neural alteration of baroreflex arc. J Appl Physiol. 106(5), 1499-505, 2009. 査読有
6. Jun Sugawara, Hidehiko Komine, Koichiro Hayashi, Mutsuko Yoshizawa, Takeshi Otsuki, Nobutake Shimojo, Takashi Miyauchi, Takashi Yokoi, Seiji Maeda, Hirofumi Tanaka. Reduction in α -Adrenergic Receptor-mediated vascular tone contributes to improved arterial compliance with endurance training. Int J Cardiol. 135(3), 346-352, 2009. 査読有

[学会発表] (計9件)

1. 動脈硬化の性差とエストロゲンの役割. 林貢一郎. 第150回日本体力医学会関東地方会シンポジウム「分子・遺伝子レベルのスポーツ科学」シンポジスト, 東京, 2010年11月20日.
2. 運動介入中の歩数変化量が、中高齢者の心疾患リスク項目に与える影響-65歳以上・未満の比較-. 宮崎 亮, 石井 好二郎, 東 保子, 千葉 仁志, 林 貢一郎, 山津 幸司. 第31回日本肥満学会, 前橋, 2010年10月.
3. 加齢が反射波発生部位に与える影響. 菅原順, 林貢一郎, 田中弘文. 第10回臨床血圧脈波研究会, 東京, 2010年5月.
4. 動脈波の反射点は加齢により遠位に移動する: メカニズムと生理学的意義. 菅原順, 林貢一郎, 横井孝志. 第65回日本体力医学会大会, 市川, 2010年9月.
5. 身体活動・運動行動に関連する遺伝的要因: ゲノムワイド解析. 村上晴香, 家光素行, 真田樹義, 丸藤祐子, 川上諒子, 福 典之, 林貢一郎, 宮地元彦. 第65回日本体力医学会大会, 市川, 2010年9月.

6. 女性アスリートにおける競技特性と動脈硬化指数の関連. 林貢一郎, 菅原順, 相澤勝治, 小峰秀彦, 吉澤睦子, 横井孝志. 日本体力医学会北海道地方会, 札幌, 2009年4月.
7. 女性アスリートにおけるトレーニング特性が動脈伸展性に及ぼす影響. 林貢一郎, 菅原順, 相澤勝治, 小峰秀彦, 吉澤睦子, 横井孝志. 第64回日本体力医学会, 新潟, 2009年9月.
8. 能動的音楽療法が中高齢女性の動脈硬化指数に及ぼす影響. 林貢一郎, 大山民恵, 梅木万里子, 川合佐知子, 関谷正子. 第9回日本音楽療法学会学術大会, 松山, 2009年9月.
9. 能動的音楽療法が地域高齢者の心理面と認知機能に与える影響についての検討. 大山民恵, 林貢一郎, 関谷正子. 第9回日本音楽療法学会学術大会, 松山, 2009年9月.

〔図書〕 (計0件)

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計0件)
- 取得状況 (計0件)

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

林 貢一郎 (HAYASHI KOICHIRO)
國學院大學・人間開発学部・准教授
研究者番号： 90433474