

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 14 日現在

機関番号：82613

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25750371

研究課題名(和文) 自発的身体活動・運動行動誘発におけるドーパミンシステム系遺伝子多型の関連

研究課題名(英文) Daily physical activity or exercise habit and the gene polymorphisms on dopamine system.

研究代表者

村上 晴香 (Murakami, Haruka)

独立行政法人国立健康・栄養研究所・健康増進研究部・研究員

研究者番号：20344880

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、自発的身体活動・運動行動とドーパミンシステム系に関わる遺伝子多型との関連を検討した。対象は、一般成人男女801名およびアスリート604名であった。DRD2/ANKK1遺伝子のrs1800497多型は、青年期における運動習慣と関連していたことが明らかとなった。また、この多型は、男性アスリートにおいて、アスリートレベルと関連しており、T対立遺伝子を有することで国際/国内レベルであるオッズ比が1.67であった。さらに、DRD2遺伝子の他の2ヶ所の多型は3次元加速度計により評価した日常身体活動と関連していた。日常身体活動量や運動習慣にはドーパミンシステム系が関連していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to investigate the relation between daily physical activity or exercise habit and the gene polymorphisms on dopamine system. Eighty-hundred one healthy adults and 604 athletes participated in this study. DRD2/ANKK1 gene polymorphism rs1800497 was associated with exercise habit in the period from childhood to adolescence. This polymorphism was also associated with athlete level only in male athletes, but not in female athletes. The T allele was associated with an increased likelihood of the international/national level in the additive genetic model (OR = 1.67, 95%CI: 1.15-2.41). Moreover the other two polymorphisms on DRD2 gene was associated with daily physical activity assessed using tri-accelerometer. it was suggested that the dopamine system is involved in determination of daily physical activity or exercise habit.

研究分野：健康スポーツ科学

キーワード：身体活動 運動 遺伝 ドーパミン

1. 研究開始当初の背景

身体活動・運動と生活習慣病の予防との間には、国内外の研究によりその関係が明らかにされており、身体活動・運動を増大させることにより、生活習慣病等の予防に対する効果が強く期待される。しかしながら、身体活動・運動の重要性が広く認識されているにも関わらず、「1回30分以上の運動を週2日以上実施し、1年以上継続している者」の割合は、男性では35%、女性では29%と決して高い数値ではない。また一日の歩数を見ても、男性で7,136歩、女性で6,117歩であり、年々減少傾向を認めている(平成22年国民健康・栄養調査)。つまり、身体活動量・運動量の増大のための“行動”を起こすことの難しさを示している。

マウスを用いた研究において、高い活動レベルを示すように選択的に交配されたマウスでは、ドーパミン D1 様受容体の機能が低下していたことが報告されている(Rhodes et al., 2003)。また、脳におけるドーパミン作動性伝達における領域を破壊すると自発性の活動が低下することが示されている(Jones and Robbins, 1992)。その他、摂食行動関連遺伝子や性ホルモン、グルコースホメオスタシスの調整に関わる因子等が自発的身体活動・運動行動の誘発やその経路に関わっていることが示唆されている(Lightfoot, 2011)。しかしながら、生活習慣病と関わりのある代表的な行動である摂食行動と比較して、自発的身体活動・運動行動誘発におけるメカニズムに関しては、ほとんど研究が行われていないのが現状である。

一方、これらの自発的身体活動・運動行動には個人差があり、一部遺伝的要因が関与していることが報告されている。ヨーロッパ7カ国における37,051組の双子を用いた研究では、運動習慣の遺伝率が62%であると報告している(Stubbe et al., 2006)。その候補遺伝子として、すでに摂食行動との関わりが報告されているメラノコルチンレセプターやNPY、CARTなどが報告されているものの(Loos et al., 2005)明確な結論は未だ得られていない。人を対象とした場合、自発的身体活動・運動行動誘発のメカニズムを検討する際、その主な作用部位であると考えられる脳内を直接見ることは不可能である。しかしながら、自発的身体活動・運動行動誘発のメカニズムについて、それら行動の個人差と遺伝子多型との関連を検討することで、そのメカニズムを探ることが可能であると考えられる。

ドーパミンは、主に神経伝達物質として作用し、運動遂行の最終的な経路に関わるとともに、行動や認知、動機づけ、報酬、睡眠といった様々な機能に関わっている。前述したように、高い活動レベルを示すように選択的に交配されたマウスにおいて、ドーパミン D1 受容体の機能が低下していたことが報告されている(Rhodes et al., 2003)。また、ド

ーパミン D1 受容体のアゴニストの投与はマウスの活動の低下を引き起こすことが報告されている(Knab et al., 2009)。さらに、721名の人を対象にドーパミン D2 受容体の遺伝子多型と身体活動レベルとの関連を調べた研究では、過去の身体活動レベルが遺伝子多型と関連していることが示唆された(Simonen et al., 2003)。したがって、ドーパミンシステム系が、人における日常の身体活動レベルや運動実施に影響を及ぼしている可能性が考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、更なる自発的身体活動・運動行動誘発のメカニズム解明にむけ、特にドーパミンシステム系に着目し、そこに関わる遺伝子多型と身体活動・運動行動との関係を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 対象者

対象者は、一般成人男女801名およびアスリート604名(国際レベル174名、国内レベル317名、地域レベル113名)であった。アスリートは、特異的な身体活動・運動実施者として位置づけた。研究前に対象者に対し、本研究の目的、実施内容、予想される結果、不利益等についての説明を行った後に、本研究参加の同意を得た。

(2) 身体活動に関する測定・調査

一般成人男女801名については、現在における日常身体活動量を3次元加速度計により評価した。3次元加速度計は、4週間の間、睡眠時を除いた起床時から就寝時まで腰部に装着するよう指示した。3次元加速度計から得られるシグナルが合計6時間以上ある(装着時間10時間以上に相当)場合を有効日として、少なくとも14日以上有効日がある場合に解析に用いた。運動習慣については、過去1年間における運動習慣および青年期における運動習慣を質問票にて評価した。1回30分以上の運動を週2回以上実施している場合を運動習慣者とし、それ以外を非運動習慣者とした。

(3) ドーパミンシステム系における候補遺伝子多型の選出

遺伝子多型データベース(dbSNP, JSNP)およびHapMapデータベースを基に、本研究において解析する遺伝子多型を選出した。選出においては、日本人における対立遺伝子頻度が5%以上であること、その情報がない場合は、他の人種において対立遺伝子頻度が5%以上であることとした。またPubMed等を用いた検索から、それら遺伝子多型が、行動や生活習慣病との関連が報告されているものを優先的に候補遺伝子多型とした。

(4) 遺伝子型の決定

本研究は、既に抽出された DNA を試料として、上記(3)において選出された多型を解析した。遺伝子多型は、StepOnePlus Real-Time PCR System を用いて解析された。プライマーおよびプローブは TaqMan SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems 社) を用いた。遺伝子型は、StepOnePlus software v2.1 を用いて決定した。

(5) 統計解析

各群(一般成人 vs アスリート、運動習慣者 vs 非運動習慣者等)における遺伝子型の頻度の検定や HWE の検定には、 χ^2 検定を用いた。各群(遺伝子型、性別等)における身体活動量(歩数、中高強度身体活動量等)の比較には、t-test および ANOVA を用いた。遺伝子型(additive genetic model)に対する身体活動量の多寡、運動習慣の有無、アスリート/一般成人等のオッズ比を算出するために、ロジスティック回帰分析を用いた。統計解析は SPSS20.0 (SPSS Japan, Tokyo) を用いた。有意水準は 0.05 未満とした。

4. 研究成果

(1) 候補遺伝子多型

遺伝子多型データベース等の検索により下記の遺伝子多型が選出され、遺伝子型が決定された。

- ・ドーパミン受容体 D2 遺伝子 (11 ヶ所)
- ・ドーパミン受容体 D1 遺伝子 (2 ヶ所)
- ・ドーパミン受容体 D4 遺伝子 (1 ヶ所)
- ・カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ遺伝子 (1 ヶ所)
- ・ドーパミントランスポーター遺伝子 (1 ヶ所)

(2) ドーパミン受容体 D2 遺伝子多型 (DRD2/ANKK1 gene, rs1800497) と身体活動・運動行動

801 名の一般成人男女のうち、内科系疾患や外科系疾患を有さない 648 名を対象に、DRD2/ANKK1 遺伝子における rs1800497 (C>T) の多型を決定し、身体活動量や運動習慣との関連を検討した。3次元加速度計にて評価した日常身体活動量と遺伝子型との間に関連は認められなかった。運動習慣については、過去1年間における運動習慣との間に関連は認められなかったものの、青年期における運動習慣との間に有意な関連が認められた。青年期における運動習慣者は、非運動習慣者と比較して TT 型を有する割合が高かった ($P < 0.05$, 図1)。年齢と性別を調整したロジスティック回帰分析によると、T 対立遺伝子を有することで、青年期における運動習慣者であることのオッズ比が 1.38 (95%信頼区間: 1.06-1.80) であった。

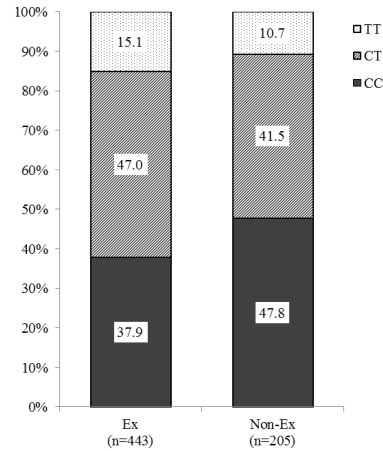


図1 青年期における運動習慣者と非運動習慣者の DRD2/ANKK1 遺伝子多型の頻度

(3) ドーパミン受容体 D2 遺伝子多型 (DRD2/ANKK1 gene, rs1800497) とアスリートレベル

一般成人男女 801 名およびアスリート 604 名を対象に DRD2/ANKK1 遺伝子 rs1800497 (C>T) の多型を決定し、一般成人とアスリートにおける遺伝子型頻度に違いがあるかを検討したところ、有意な差は認められなかった。一方、男性アスリートにおいて、アスリートレベルと遺伝子型との間に有意な関連が認められた。国際レベルのアスリートは他のレベルのアスリートと比較して TT 型を保有する割合が多かった ($P < 0.05$, 図2)。ロジスティック回帰分析によると、T 対立遺伝子を保有することで、国際/国内レベルのアスリートであるオッズ比が 1.67 (95%信頼区間: 1.15-2.41) であった。

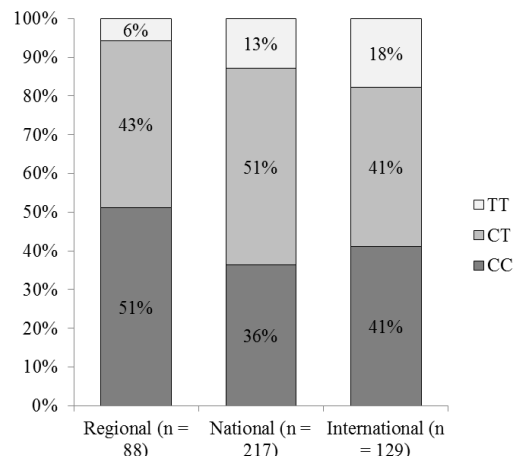


図2 男性アスリートのレベル別に見た DRD2/ANKK1 遺伝子多型の頻度

(4) ドーパミン受容体 D2 遺伝子の複数カ所における多型と日常身体活動量

801 名の一般成人男女のうち、内科系疾患や外科系疾患を有さず、年齢が 20-64 歳である 497 名を対象に、身体活動量の個人差に対する複数の DRD2 遺伝子多型の影響について検討を行った。検討した 11 個の遺伝子多型のうち 2 個の多型において日常身体活動量との間に有意な関連が認められた。rs7131056

(多型 1)における中高強度身体活動量(メッツ・時/週)は,CC型(n=160)で31.0±16.7 AC型(n=238)で27.5±12.9 AA型(n=99)で29.3±14.2であり(p<0.05),rs4936270(多型2)では,CC型(n=320)で29.6±15.3,CT型(n=163)で27.0±11.8,TT型(n=14)で38.8±19.6であった(p<0.05)。これら2つの多型を用いた群分け(多型1-2;CC-CC(n=158),AC-CC(n=135),AC-CT(n=103),AA-CC(n=27),AA-CT(n=58),AA-TT(n=14),CC-CTはn=2のため除外)において中高強度身体活動を比較したところ,AA-TT群(38.8±19.6)は,他の群より高い身体活動量を示した(p<0.05)。

(5) まとめ

本研究の結果から,日常における身体活動量や運動習慣にはドーパミンシステム系の経路が関連していることが示唆された。

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5件)

1) Murakami H, Tripette J, Kawakami R, Miyachi M. "Add 10 min for your health": the new Japanese recommendation for physical activity based on dose-response analysis. *J Am Coll Cardiol*, 65(11):1153-4, 2014. 査読有. doi: 10.1016/j.jacc.2014.10.080.

2) Murakami H, Iemitsu M, Fuku N, Sanada K, Gando Y, Kawakami R, Miyachi M. The Q223R polymorphism in the leptin receptor associates with objectively measured light physical activity in free-living Japanese. *Physiol Behav*, 129: 199-204, 2014. 査読有. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.02.053.

3) Iemitsu M, Fujie S, Murakami H, Sanada K, Kawano H, Gando Y, Kawakami R, Tanaka N, Miyachi M. Higher cardiorespiratory fitness attenuates the risk of atherosclerosis associated with ADRB3 Trp64Arg polymorphism. *Eur J Appl Physiol*. 114:1421-1428. 2014. 査読有. doi:10.1007/s00421-014-2862-5.

4) Mikami E, Fuku N, Kong QP, Takahashi H, Ohiwa N, Murakami H, Miyachi M, Higuchi M, Tanaka M, Pitsiladis YP, Kawahara T. Comprehensive analysis of common and rare mitochondrial DNA variants in elite Japanese athletes: a case-control study. *J Hum Genet*. 58(12):780-7. 2013. 査読有. doi: 10.1038/jhg.2013.102.

5) Wang G, Mikami E, Chiu LL, de Perini A, Deason M, Fuku N, Miyachi M, Kaneoka K,

Murakami H, Tanaka M, Hsieh LL, Hsieh SS, Caporossi D, Pigozzi F, Hilley A, Lee R, Galloway SD, Gulbin J, Rogozkin VA, Ahmetov II, Yang N, North KN, Ploutarhos S, Montgomery HE, Bailey ME, Pitsiladis YP. Association analysis of ACE and ACTN3 in elite Caucasian and East Asian swimmers. *Med Sci Sports Exerc*. 45(5):892-900.2013. 査読有. doi: 10.1249/MSS.0b013e31827c501f.

〔学会発表〕(計5件)

1) 村上晴香. シンポジウム:これ以上の身体活動低下を防ぐための社会環境の整備と改善:身体活動・運動行動に影響を及ぼす遺伝要因. 第73回日本公衆衛生学会. 2014年11月6日. 栃木県総合文化センター(栃木県・宇都宮市)

2) 村上晴香, 福典之, 川上諒子, 丸藤祐子, 家光素行, 真田樹義, 宮地元彦. 日常身体活動量の個人差とドーパミン受容体(DRD2)遺伝子多型との関連. 第69回日本体力医学会. 2014年9月20日. 長崎大学(長崎県・長崎市)

3) Murakami H, Fuku N, Iemitsu M, Sanada K, Kawakami R, Gando Y, Miyachi M. Effect of DRD2/ANKK1 genotype on exercise behavior and performance in Japanese athlete and control. 61st American College of Sports Medicine. 2014年5月28日. Orlando (USA)

4) 村上晴香, 福典之, 川上諒子, 丸藤祐子, 埴智史, 宮地元彦. 身体活動増大を目的とした介入による身体活動量の変化とドーパミン遺伝子多型との関連. 第68回日本体力医学会. 2013年9月22日. 日本教育会館(東京都・千代田区)

5) Murakami H, Iemitsu M, Sanada K, Fuku N, Kawakami R, Gando Y, Miyachi M. Effects of dopamine D2 receptor gene polymorphism on physical activity level in humans. 60th American College of Sports Medicine. 2013年5月29日. Indianapolis (USA)

6. 研究組織

(1)研究代表者

村上 晴香 (MURAKAMI Haruka)

独)国立健康・栄養研究所・健康増進研究部・研究員

研究者番号:20344880