

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：34315

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03099

研究課題名(和文)サルコペニアの遺伝リスクスコアを考慮した運動・食事療法の開発

研究課題名(英文) Development of exercise and diet prescription considering the genetic risk score of sarcopenia

研究代表者

真田 樹義 (Sanada, Kiyoshi)

立命館大学・スポーツ健康科学部・教授

研究者番号：50421227

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,100,000円

研究成果の概要(和文)：健康な日本人男性506名を対象に、ヒトゲノム上に点在する約600万個の一塩基多型を分析した結果、49SNPsが $p < 1.00 \times 10^{-5}$ で検出された。それぞれピックアップされたSNPの中から、1つの遺伝子の中にあるSNPが複数ツリー上に上昇しているもので、偽陽性であるかどうかの確認を行い、Bioinformaticな方法で確認しサルコペニアのリスクにたんぱく質の機能に関与する可能性を確認したところ、ESR1やMEGF10などが候補遺伝子として抽出された。現在は、これらの遺伝子のリスクスコアとサルコペニアとの関連について論文化しているところである。

研究成果の概要(英文)：In this study, we performed genome-wide association analyses (GWAS) of CNV for sarcopenia in 506 Japanese subjects. Appendicular muscle mass (AMM) was measured by dual-energy X-ray absorptiometry. Reference values for classes 2 sarcopenia (skeletal muscle index;  $AMM/height^2$ ,  $kg/m^2$ ) in each sex were defined as values two standard deviations below the sex-specific means of reference values obtained in our cohort database from young adults aged 18-40 years (Sanada et al Eur J Appl Physiol, 2010). The reference values for class 2 sarcopenia were 6.87  $kg/m^2$  in men and 5.46  $kg/m^2$  in women. We analyzed 6 million SNPs using HumanOmni-Quad BeadChip (Illumina co., ltd). Consequently, 49SNPs were detected to be associated with sarcopenia ( $p < 1.00 \times 10^{-5}$ ). This study predicts regulatory networks of ESR1 and MEGF10 in sarcopenia using bioinformatics analysis. In summary, our study suggested two novel CNVs and the related genes that may contribute to variation in Japanese sarcopenia.

研究分野：運動処方

キーワード：サルコペニア 医療・福祉 運動 食事 遺伝子

1. 研究開始当初の背景

サルコペニアは、加齢にともなって起こる骨格筋量の減少および筋機能の低下と定義されている (Rosenberg 1989, Evans and Campbell, J Nutr, 1993). 我々はこれまで、日本人のサルコペニア基準値として、DXA 法による骨格筋指数 (四肢筋量 / 身長<sup>2</sup>) を用いて報告するとともに、この基準値に基づいて分類したサルコペニアと糖尿病発症リスクや動脈スティッフネスとの間の有意な関連性について報告してきた (Sanada et al, Eur J Appl Physiol, 2010, Sanada et al, Eur J Clin Nutr, 2012). その他の先行研究においても、サルコペニアは、骨粗鬆症の発症 (Walsh et al, Osteoporos Int, 2006) や身体的障害 (Baumgartner et al, Am J Epidemiol, 1998), 糖尿病発症 (Kim et al, Diabetes Care, 2010) との関連が指摘されており、高齢者の QOL 維持や介護予防にとどまらず、生活習慣病予防においても重要な要因であると考えられる。サルコペニアの遺伝率は、筋力が 30-85%, 筋量が 45-90% であることが報告されている (Li-Jin et al, Human Genet, 2011). つまり、サルコペニアは、加齢による影響とともに遺伝的要因、および環境的要因 (運動・食事等) によって引き起こされると考えられる。近年サルコペニアに関連する遺伝的要因として、MTHFR 遺伝子 (Liu et al, Human Genet, 2008) や IGF-1 遺伝子 (Kostek et al, J Appl Physiol, 2005), ACTN3 遺伝子 (Delmonico et al, J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2007), ビタミン D 受容体遺伝子 (Roth et al, J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2004) 等の一塩基多型置換が報告されている。しかしながら、遺伝リスクは 1 つの一塩基多型置換のみではなく、複数の遺伝的要因が組み合わさった結果であることから、複数の遺伝的要因を統合する必要があるが、現在のところ、サルコペニア関連遺伝子多型について網羅的に解析し、スコア化された報告は国内外で認められない。

維持していれば、遺伝的なネガティブな影響を軽減することができることを報告してきた (Sanada et al, Physiological Genomics, 2011, Iemitsu et al, Eur J Appl Physiol, 2014). また、最近、Li らは、肥満に関わる遺伝リスクスコアと身体活動量の関係を検討した結果、肥満関連遺伝リスクを保有していても身体活動量を増やすことによって、遺伝的影響を最大で 40% 軽減させることが可能であることを報告している (Li et al, PLoS Med, 2010). サルコペニアの定義と診断に関する欧州作業チーム (EWGSOP) における最近のシステマティックレビューでは、サルコペニアの介入方法としてレジスタンス運動、コンバインド運動等の運動療法とタンパク、アミノ酸摂取等の食事療法を推奨している (Cruz-Jentoft et al, Age Aging, 2014). しかし、現在のところ、サルコペニア遺伝リスクスコアと運動・食事療法の効果については明らかではない。さらに遺伝リスクを保有していても、運動や食事などの生活習慣改善によりサルコペニアをどの程度予防・改善させることができるかについては、世界的に見ても報告例が見当たらない (図 1).

2. 研究の目的

本研究の独創的な点は、網羅的な遺伝解析により、サルコペニア肥満に関連する遺伝リスクを同定し、そのリスクをスコア化するとともに、食事調査・体力測定から遺伝的要因と環境的要因の両方を考慮したサルコペニア肥満の予防・改善のための運動・食事療法を提供する、「テーラーメイド・サルコペニア肥満予防・改善プログラム」に着目した点である。我が国を含め高齢化がますます進行すると予想されている先進国においては、介護予防や医療費是正の観点からも本研究成果によって開発されるプログラムの波及効果は高く、世界に先駆けた健康増進のロールモデルとなることから極めて意義のある研究である。

3. 研究の方法

本研究では 3 年間の申請期間中で、サルコペニア関連遺伝子多型をスコア化し、「テーラーメイド・サルコペニア予防・改善プログラム」の学術的基礎を構築するため、以下の 3 つの研究課題を実施する。(1) NEXIS から 500 名以上の被験者を用いて、サルコペニア該当者に特有の候補遺伝子多型を網羅的解析によって複数同定しサルコペニアの遺伝リスクスコアを抽出する (平成 27 年度)。(2) 研究課題 (1) の被験者を対象にサルコペニアと非サルコペニア群におけるサルコ

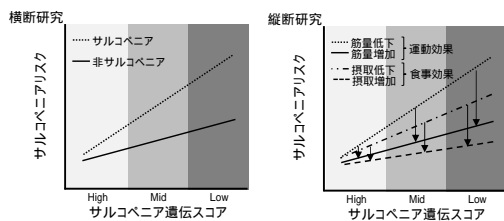


図 1 : サルコペニア遺伝リスクスコアとサルコペニアリスクとの相関関係および運動・食習慣の改善効果

我々はこれまでに、生活習慣病リスクに影響する肥満関連遺伝子多型を保有していても習慣的な運動により十分な体力を

ペニア遺伝スコアとサルコペニアリスクとの相関関係について横断的に比較する(平成 28 年度)。(3) NEXIS から合計 1,500 名を対象に 2 年間の縦断的観察研究によってサルコペニア遺伝リスクスコアが運動・食事療法による改善効果に及ぼす影響について検証する。(平成 29 年度)。

#### 4. 研究成果

健康な日本人男性 506 名を対象に、全ゲノム遺伝子多型高密度解析法(GWAS, HumanOmni-Quad BeadChip, Illumina 社製)を用いて、ヒトゲノム上に点在する約 600 万個の一塩基多型を分析した。GWAS は 660W と Omni1 との Imputation を行い、最終的には 6,034,498 SNPs で解析した。サルコペニアの基準は、筋量のみで基準で行うプレサルコペニアで、我々の研究グループが以前報告したコホート研究データベースの若年被験者の平均値マイナス 2 標準偏差未満で行った(Sanada et al Eur J Appl Physiol, 2010)。その結果、49SNPs が  $P < 10^{-5}$  で検出された。それぞれピックアップされた SNP の中から、1 つの遺伝子の中にある SNP が複数ツリー上に上昇しているもので、偽陽性であるかどうかの確認を行い、その後検出された遺伝子がどういう遺伝子とリンクしているのかについて、Bioinformatic な方法で確認してサルコペニアのリスクにたんぱく質の機能に関与する可能性を確認したところ ESR1 や MEGF10 などが候補遺伝子として抽出された。現在は、これらの遺伝子のリスクスコアとサルコペニアとの関連について論文化しているところである。

#### 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 34 件)

Sanada K, Chen R, Willcox B, Ohara T, Wen A, Takenaka C, Masaki K, Association of Sarcopenic Obesity Predicted by Anthropometric Measurements and Twenty-four Year All-cause Mortality in Elderly Men: The Kuakini Honolulu Heart Program, Nutrition, 査読有, 46 巻, 2018, pp.97-102, DOI:10.1016/j.nut.2017.09.003

Hasegawa N, Fujie S, Horii N, Uchida M, Kurihara T, Sanada K, Hamaoka T, Iemitsu M, Aerobic exercise training-induced changes in serum C1q/TNF-related protein levels are associated with reduced arterial stiffness in middle-aged and older adults, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 査読有, 314 巻, 1 号, 2018, pp.R94-R101, DOI:10.1152/ajpregu.00212.2017

Konishi K, Kimura T, Yuhaku A, Kurihara

T, Fujimoto M, Hamaoka T, Sanada K, Mouth rinsing with a carbohydrate solution attenuates exercise-induced decline in executive function, J Int Soc Sports Nutr, 査読有, 14 巻, 2017, pp.45, DOI:10.1186/s12970-017-0200-0

Furushima T, Miyachi M, Iemitsu M, Murakami H, Kawano H, Gando Y, Kawakami R, Sanada K, Development of prediction equations for estimating appendicular skeletal muscle mass in Japanese men and women, J Physiol Anthropol, 査読有, 36 巻, 1 号, 2017, pp.34, DOI:10.1186/s40101-017-0150-x

Hamaguchi K, Kurihara T, Fujimoto M, Iemitsu M, Sato K, Hamaoka T, Sanada K, The effects of low-repetition and light-load power training on bone mineral density in postmenopausal women with sarcopenia: A pilot study, BMC Geriatrics, 査読有, 17 巻, 1 号, 2017, pp.102, DOI:10.1186/s12877-017-0490-8

Konishi K, Kimura T, Yuhaku A, Kurihara T, Fujimoto M, Hamaoka T, Sanada K, Effect of sustained high-intensity exercise on executive function, J Phys Fitness Sports Med, 査読有, 6 巻, 2 号, 2017, pp.111-117, DOI:10.7600/jpfsm.6.111

Murakami H, Fuku N, Kawakami R, Gando Y, Iemitsu M, Sanada K, Miyachi M, DRD2/ANKK1 Gene Polymorphism is Associated with Exercise Habit in the Period from Childhood to Adolescence in Japanese, J Phys Fitness Sports Med, 査読有, 6 巻, 2 号, 2017, pp.95-102, DOI:10.7600/jpfsm.6.95

Furushima T, Miyachi M, Iemitsu M, Murakami H, Kawano H, Gando Y, Kawakami R, Sanada K, Comparison between clinical significance of height-adjusted and weight-adjusted appendicular skeletal muscle mass, J Physiol Anthropol, 査読有, 36 巻, 1 号, 2017, pp.15, DOI:10.1186/s40101-017-0130-1

Fujie S, Hasegawa N, Kurihara T, Sanada K, Hamaoka T, Iemitsu M, Association between aerobic exercise training effects of serum adropin level, arterial stiffness and adiposity in obese elderly adults, Appl Physiol Nutr Metab, 査読有, 42 巻, 1 号, 2017, pp.8-14, DOI:10.1139/apnm-2016-0310

Zempo-Miyaki A, Fujie S, Sato K, Hasegawa N, Sanada K, Maeda S, Hamaoka T, Iemitsu M, Elevated pentraxin 3 level at the early stage of exercise training is associated with reduction of arterial

stiffness in middle-aged and older adults, *J Hum Hypertens*, 査読有, 30 巻, 9 号, 2016, pp.521-526, DOI:10.1038/jhh.2015.105

Ido A, Nakayama Y, Ishii K, Iemitsu M, Sato K, Fujimoto M, Kurihara T, Hamaoka T, Satoh-Asahara N, Sanada K, Ultrasound-Derived Abdominal Muscle Thickness Better Detects Metabolic Syndrome Risk in Obese Patients than Skeletal Muscle Index Measured by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry, *PLoS One*, 査読有, 10 巻, 12 号, 2015, pp.e0143858, DOI:10.1371/journal.pone.0143858

Hasegawa N, Kurihara T, Sato K, Homma T, Fujie S, Fujita S, Sanada K, Hamaoka T, Iemitsu M, Intramyocellular and Extramyocellular Lipids Are Associated With Arterial Stiffness, *Am J Hypertens*, 査読有, 28 巻, 12 号, 2015, pp.1473-1479, DOI:10.1093/ajh/hpv041

Watanabe Y, Tanimoto M, Oba N, Sanada K, Miyachi M, Ishii N, Effect of resistance training using bodyweight in the elderly: Comparison of resistance exercise movement between slow and normal speed movement, *Geriatr Gerontol Int*, 査読有, 15 巻, 12 号, 2015, pp.1270-1277, DOI:10.1111/ggi.12427

Fujie S, Hasegawa N, Sato K, Fujita S, Sanada K, Hamaoka T, Iemitsu M, Aerobic exercise training-induced changes in serum adiponectin level are associated with reduced arterial stiffness in middle-aged and older adults, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 査読有, 309 巻, 10 号, 2015, pp.H1642-1647, DOI:10.1152/ajpheart.00338.2015

Zhou H, Mori S, Tanaka M, Sawabe M, Arai T, Muramatsu M, Mieno MN, Shinkai S, Yamada Y, Miyachi M, Murakami H, Sanada K, Ito H, A missense single nucleotide polymorphism, V114I of the Werner syndrome gene, is associated with risk of osteoporosis and femoral fracture in the Japanese, *J Bone Miner Metab*, 査読有, 33 巻, 6 号, 2015, pp.694-700, DOI:10.1007/s00774-014-0636-0

Kawakami R, Murakami H, Sanada K, Tanaka N, Sawada SS, Tabata I, Higuchi M, Miyachi M, Calf circumference as a surrogate marker of muscle mass for diagnosing sarcopenia in Japanese men and women, *Geriatr Gerontol Int*, 査読有, 15 巻, 8 号, 2015, pp.969-976, DOI:10.1111/ggi.12377

Tanaka NI, Hanawa S, Murakami H, Cao ZB,

Tanimoto M, Sanada K, Miyachi M, Accuracy of segmental bioelectrical impedance analysis for predicting body composition in pre-and postmenopausal women, 査読有, 18 巻, 2 号, 2015, pp.252-259, DOI:10.1016/j.jocd.2014.07.002

[学会発表](計 52 件)

Chiaki Iki, A cross-sectional study on sarcopenic obesity using different methods in Japanese obese men and women, 3rd Asian Conference for Frailty and Sarcopenia, 2017

Katsunori Horikawa, Activity-related sarcopenia increases cardiovascular risk factors in Japanese men and women, 3rd Asian Conference for Frailty and Sarcopenia, 2017

Ahyun Shin, Nutrition-related sarcopenia decreases bone mineral density in Japanese adult men and women, 3rd Asian Conference for Frailty and Sarcopenia, 2017

真田樹義, (シンポジウム 3) 専門外でもよくわかるサルコペニアの分子生物学・細胞生物学, 第 4 回サルコペニア・フレイル学会大会, 2017

西村朋浩, 回復期リハビリテーション病棟入院患者においてサルコペニアとロコモティブシンドロームの合併が日常生活活動能力に及ぼす影響, 第 72 回日本体力医学学会大会, 2017

浜口佳奈子, 閉経後プレサルコペニア女性を対象とした軽負荷低反復パワートレーニングにおける骨密度変化率と脈波伝搬速度の関係, 第 72 回日本体力医学学会大会, 2017

藤江隼平, 降圧ペプチドホルモン salusin- の分泌変化は中高齢者の習慣的な有酸素性運動による血圧低下に関与する, 第 72 回日本体力医学学会大会, 2017

真田樹義, (シンポジウム 1) サルコペニア研究の基礎科学と臨床の間にあるもの, 第 72 回日本体力医学学会大会, 2017

Shumpei Fujie, Serum Salusin- Level Is Associated With Exercise Training-induced Reduction Of Arterial Stiffness In The Elderly, 64th Annual Meeting of the American College of Sports Medicine, 2017

Natsuki Hasegawa, Serum CTRPs Levels Are Associated With Exercise Training-induced Reduction Of Arterial Stiffness In The Elderly, 64th Annual Meeting of the American College of Sports Medicine, 2017

Koichiro Hayashi, CYP19A1 Gene

Polymorphism of Aromatase is Associated with Arterial Stiffness in Healthy Japanese People, 64th Annual Meeting of the American College of Sports Medicine, 2017

真田樹義,(ワークショップ)サルコペニア肥満の簡易評価法,第3回日本サルコペニア・フレイル研究会研究発表会,2016

Kiyoshi Sanada, (Symposium12) Sarcopenia and Sarcopenic Obesity Derived from Anthropometric Simple Measurements, 2nd Asian Conference for Frailty and Sarcopenia, 2016

真田樹義,(シンポジウム7)サルコペニア肥満の診断と体力及び生活習慣病発症リスク,第37回日本肥満学会,2016

古嶋大詩,日本人成人肥満男女を対象としたサルコペニア簡易評価法の開発,第37回日本肥満学会,2016

真田樹義,(シンポジウム7)サルコペニア肥満の評価法,第71回日本体力医学会大会,2016

Taichi Murakami, Indexes for Sarcopenia and Obesity Have The Difference Association with Metabolic Syndrome Risk Factors, 63th Annual Meeting of the American College of Sports Medicine, 2016

Taishi Furushima, Appendicular Muscle Mass per Body Weight and Waist Circumference were Appropriate Indexes for Sarcopenic Obesity, 63th Annual Meeting of the American College of Sports Medicine, 2016

真田樹義,(ワークショップ)サルコペニアおよびサルコペニア肥満の簡易診断法,第70回日本体力医学会大会,2015

古嶋大詩,肥満者におけるサルコペニア簡易推定法の妥当性,第70回日本体力医学会大会,2015

- ⑳ 藤江隼平,肥満者の有酸素性トレーニングによる血中adropin濃度の増大は動脈硬化リスク低下に關与する,第70回日本体力医学会大会,2015
- ㉑ 真田樹義,(日本体力医学会プロジェクト研究の成果報告会)内臓脂肪体積と強度および種類で分類した身体活動量との関係,第70回日本体力医学会大会,2015
- ㉒ 古嶋大詩,メタボリックシンドロームリスク因子と睡眠(パイロット研究)-日本人女性を対象とした加齢との相互関係-,第24回日本睡眠環境学会学術大会,2015
- ㉓ Natsuki Hasegawa, The Relationship Between Intramyocellular or Extramyocellular Lipid Contents and Cardiovascular Disease Risks in Different Cardiorespiratory Fitness

Levels, 20th Annual Congress European College of Sport Science, 2015

- ㉔ 真田樹義,(シンポジウム3)サルコペニアの評価法,第35回日本骨形態計測学会,2015
- ㉕ Taishi Furushima, Waist Circumference/Handgrip Strength as a Surrogate Marker of Muscle Mass for Diagnosing Sarcopenic Obesity in Japanese Men, 62th Annual Meeting of the American College of Sports Medicine, 2015
- ㉖ Natsuki Hasegawa, Serum CTRP9 Level Is Associated With Arterial Stiffness And Cardiorespiratory Fitness, 62th Annual Meeting of the American College of Sports Medicine, 2015
- ㉗ Haruka Murakami, Association Between DRD2 Genotypes And Exercise Habits, 62th Annual Meeting of the American College of Sports Medicine, 2015
- ㉘ Shumpei Fujie, Serum Adropin Level Is Associated With Exercise Training-induced Reduction Of Arterial Stiffness In The Elderly, 62th Annual Meeting of the American College of Sports Medicine, 2015
- ㉙ Shinya Watanabe, Resistance Training-Induced Muscle Hypertrophy is Associated with Compliment C1q Concentration in Elderly Men, 62th Annual Meeting of the American College of Sports Medicine, 2015
- ㉚ Koichiro Hayashi, Estrogen Receptor-beta Gene Polymorphism Affects Cardiorespiratory Fitness In Japanese Women, 62th Annual Meeting of the American College of Sports Medicine, 2015

〔図書〕(計 3件)

真田樹義,監修:荒井秀典 他,ライフサイエンス出版,サルコペニア概論,2017,110(24-25,32-33)

Kiyoshi Sanada 他, springer, Physical Activity, Exercise, Sedentary Behavior and Health. "Relationship of Cardiorespiratory Fitness and Obesity Genes to Metabolic Syndrome in Adult Japanese Men", 2015, 336(171-191)

真田樹義,株式会社芸文社,『筋肉増やし』で健康体へ血糖コントロールを助け,“かくれ肥満”まで解消! 元気いちばん,2015,146(22-25)

〔その他〕

ホームページ等

<https://sanada-lab.wixsite.com/sanadazemi>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

真田 樹義 (SANADA, Kiyoshi)  
立命館大学・スポーツ健康科学部・教授  
研究者番号：50421227

### (2) 研究分担者

宮地 元彦 (MIYACHI, Motohiko)  
国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・国立健康・栄養研究所 身体活動研究部・部長  
研究者番号：60229870

村上 晴香 (MURAKAMI, Haruka)  
国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・国立健康・栄養研究所 身体活動研究部・室長  
研究者番号：20344880

家光 素行 (IEMITSU, Motoyuki)  
立命館大学・スポーツ健康科学部・教授  
研究者番号：90375460