

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：32620

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）

研究期間：2017～2021

課題番号：16KK0188

研究課題名（和文）筋線維組成や骨格筋ミトコンドリア機能に関する遺伝要因の検討（国際共同研究強化）

研究課題名（英文）Effects of genetic polymorphisms on skeletal muscle characteristics (Fostering Joint International Research)

研究代表者

福典之 (Fuku, Noriyuki)

順天堂大学・スポーツ健康科学部・先任准教授

研究者番号：40392526

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 11,200,000円

渡航期間：12ヶ月

研究成果の概要（和文）：筋線維組成は大きく速筋線維と遅筋線維に分類され、遅筋線維の割合が高いと持久的運動能力に、速筋線維の割合が高いと瞬発系運動能力に関連する。本研究は、日本人を対象としたゲノムワイド関連解析から筋線維組成を規定する遺伝子多型を明らかにすることである。日本人212名を対象にした筋線維組成に関連するゲノムワイド関連解析遅筋線維の割合に関連する一塩基多型を146個抽出した。これらの一塩基多型についてヨーロッパ人を用いて再現性試験を実施した結果、4つの遺伝子座から16個の多型が遅筋線維の割合に関連することが明らかになった。今後は遅筋に関連する遺伝子の発現プロファイルについても検討する必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

世界トップレベルの選手を対象として競技力を左右する筋線維組成を解析すると、短距離系競技に優れた選手は速筋線維の割合が、長距離系競技に優れた選手は遅筋線維の占める割合が高い。また、近年の研究では筋線維組成が糖尿病や高血圧といった生活習慣病にも関連することが明らかになってきている。筋線維組成は遺伝的要因が強く、運動トレーニングによる筋線維組成の変化は小さいと一般的に考えられている。本研究課題で、筋線維組成を規定する遺伝要因を明らかにできれば、遺伝情報を用いた適正種目の選択だけでなく、2型糖尿病や肥満といった疾病リスクに及ぼす影響にも貢献できると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Muscle fiber composition is generally classified into two groups, namely fast- and slow-twitch muscle fibres. A high proportion of slow-twitch muscle fibres are related to endurance performance and a high proportion of fast-twitch muscle fibres are related sprint performance. The aim of the present study was to identify genetic polymorphisms that is associated with muscle fiber composition by using genome-wide association study in 212 Japanese general population. We found 146 single nucleotide polymorphisms (SNPs) that could be associated with the proportion of slow twitch muscle fibres from Japanese discovery cohort. Among them, meta-analysis in Japanese and Europeans revealed that 16 SNPs from four gene loci were associated with the proportion of slow muscle fibres.

研究分野：スポーツ遺伝学

キーワード：筋線維組成 遅筋 ゲノムワイド関連解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

一流の瞬発系アスリートは速筋線維の割合が高く、一流の持久系アスリートは遅筋線維の割合が高いことが知られている。筋線維組成は大きく遅筋線維(MHC-I)と速筋線維(MHC-II)に分類される。さらに速筋は比較的遅筋よりの MHC-IIa と速筋 MHC-IIx に分類される。速筋線維は大きな力を瞬間的に発揮する能力に優れ、遅筋線維は小さい力を長時間発揮する能力に優れていることから遅筋線維の割合が高いと持久的運動能力に、速筋線維の割合が高いと瞬発系・パワー計の運動能力に関連すると言われている。このことから筋線維組成は運動能力に大きな影響を及ぼすと考えられる。

近年では、高血圧や糖尿病などの生活習慣病の発症リスクにも影響することが明らかになってきており、骨格筋の機能と疾病との関連が注目されている。トレーニングといった環境要因による筋線維組成の変化はわずかであることが報告されていることから、筋線維組成の決定要因として遺伝的要素が高いことが考えられる。実際、双子を対象とした2つの疫学研究において、筋線維組成を決める環境要因と遺伝的要因に分けると、遺伝率は56%~99%の範囲内である。

このように筋線維組成は運動能力だけでなく生活習慣病の発症リスクの予測因子にもなりうる。しかしながら、骨格筋の筋線維組成を筋生検等により直接調べることは難しく、それを予測できるマーカーが必要である。

2. 研究の目的

本研究は、日本人およびヨーロッパ人における候補遺伝子アプローチならびにゲノムワイド関連解析から競技力の規定要因や生活習慣病の易罹患性として重要な筋線維組成を規定する遺伝子多型を明らかにすることである。特に、ミトコンドリアの機能が高いと考えられる遅筋に着目して検討した。

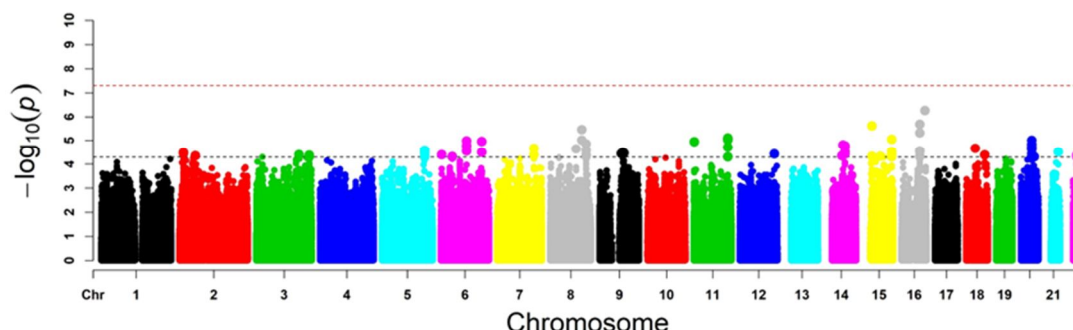
3. 研究の方法

日本人成人男女212名(男性102名、女性109名)を対象に筋バイオプシー法を用いて外側広筋を摘出し、筋線維組成(ミオシン重鎖アイソフォーム:MHC)をSDS-PAGE法を用いて解析し、筋線維組成に関連するゲノムワイド関連解析を実施した。本研究では特に、筋線維の移行が少ないと考えられるMHC-I(遅筋)に着目して検討した。日本人のゲノムワイド関連解析において、遅筋の割合と関連しうる一塩基多型について、スウェーデン・ルンド大学が有する647名のヨーロッパ人を用いて再現性試験を実施するため、免疫組織染色法を用いて筋線維組成や毛細血管密度を解析した。

さらには、日本人23名の骨格筋から総RNAを抽出し、RNAシーケンスを実施し遺伝子発現に影響する遺伝子多型(eQTL)について検討を加えた。

4. 研究成果

相加的遺伝モデルにおける性・年齢で調整後のP値が 5×10^{-5} 未満(Suggestive level of GWAS significance)である遅筋線維の割合に関連しうる一塩基多型を146個について28遺伝子座から抽出した。下図はそのマンハッタンプロットを示す。これらの一塩基多型についてヨーロッパ人を用いて再現性試験を実施した。その結果、3つの多型がスウェーデンコホートでも $P < 0.05$ の値を示した。日本人のコホートとスウェーデンのコホートで146一塩基多型について遅筋線維のメタ解析を実施した結果16個の多型が多重比較後のP値0.00034未満($0.05 \div 146$)を示した。これらの多型は4つの遺伝子座に点在しており、1つはビタミンB12の輸送に関わるTCN2(vitamin b12-binding protein 2)遺伝子領域に存在していた(下表)。一方、他の3つについては機能的に不明なNon-codingに位置していた。現在これらの多型に対する機能的意義を明らかにするためRNAの発現プロファイルについて検討中である。4つのLocusのうち2つのLocusの代表的な2つの多型は遅筋線維に特異的なMyHC7の遺伝子発現との関連も認められた。今後は遅筋に関連する遺伝子の発現プロファイルについてさらなる検討が必要である。



SNP	Gene	Effect a	Alternative	Pooled				JPN				SWE			
				Weight	Zscore	P-value	Direction	EAF	BETA	SE	P	EAF	BETA	SE	P
1	TCN2	G	T	859	4.30	0.0000174	++	0.2512	5.39	1.299	0.0000496	0.019	0.584	0.220	0.0078270
2	---	A	G	863	3.75	0.0001772	++	0.6401	5.09	1.197	0.0000320	0.831	0.145	0.074	0.0494840
3	---	G	A	863	3.75	0.0001799	++	0.6401	5.09	1.197	0.0000320	0.832	0.145	0.074	0.0499880
4	LOC10192	T	C	861	3.65	0.0002597	++	0.4976	4.51	1.041	0.0000230	0.496	0.100	0.055	0.0691070
5	---	A	C	861	3.63	0.0002823	++	0.5024	4.57	1.030	0.0000151	0.543	0.097	0.056	0.0816720
6	---	C	T	864	3.61	0.0003108	++	0.4952	4.59	1.031	0.0000141	0.451	0.094	0.056	0.0903230
7	---	C	T	864	3.61	0.0003108	++	0.4952	4.59	1.031	0.0000141	0.451	0.094	0.056	0.0903230
8	---	C	T	864	3.61	0.0003108	++	0.4952	4.59	1.031	0.0000141	0.451	0.094	0.056	0.0903230
9	---	C	T	864	3.61	0.0003108	++	0.4952	4.59	1.031	0.0000141	0.451	0.094	0.056	0.0903230
10	---	C	T	864	3.61	0.0003108	++	0.4952	4.59	1.031	0.0000141	0.451	0.094	0.056	0.0903230
11	---	C	T	864	3.61	0.0003108	++	0.4952	4.59	1.031	0.0000141	0.451	0.094	0.056	0.0903230
12	---	A	G	864	3.61	0.0003108	++	0.4952	4.59	1.031	0.0000141	0.451	0.094	0.056	0.0903230
13	---	G	C	864	3.61	0.0003108	++	0.4952	4.59	1.031	0.0000141	0.451	0.094	0.056	0.0903230
14	---	C	T	864	3.61	0.0003111	++	0.4952	4.59	1.031	0.0000141	0.451	0.094	0.056	0.0903760
15	---	C	G	864	3.61	0.0003112	++	0.4952	4.59	1.031	0.0000141	0.451	0.094	0.056	0.0904080
16	---	C	A	858	3.59	0.0003312	++	0.4183	4.33	1.039	0.0000470	0.510	0.100	0.054	0.0647830

遅筋の割合に関連するゲノムワイド関連解析見つかったビタミン 12 の輸送に関わる TCN2 (vitamin b12-binding protein 2) 遺伝子領域に着目し、アスリートの運動能力との関連を検討した結果、顕著な違いを見つけることはできなかった。TCN2 は鉄の代謝に関連することも知られている。そこでこの解析からヒントを得て、鉄代謝に関連する遺伝子多型と筋線維組成についても着目した。先行研究を調べると、マウスを鉄欠乏状態にすると筋線維組成が遅筋型から速筋型に変化することが報告されていた。したがって、鉄の体内動態に關与する遺伝要因は筋線維組成に関連することがレビューによっても示唆された。そこで、鉄の体内動態に影響を及ぼす TMRSS6 rs855791 T/C 多型が筋線維組成に及ぼす影響を検討した。TMRSS6 rs855791 T/C 多型は、MHC-I の割合には影響しないが、MHC-IIa と IIx の割合に影響した。すなわち、MHC-IIa の割合は、鉄栄養状態が良い C アレルを有する群で T アレルを有する群より有意に高かった。この傾向は特に女性において顕著であり、C アレル群で MHC-IIa の割合が高く、MHC-IIx の割合が低かった。また、この多型はアスリートの競技特性とも関連していた。

さらに、骨格筋の毛細血管密度に関連するゲノムワイド関連解析についても検討した結果、RAB3GAP2 遺伝子の多型が強く関連する事を明らかにした。この遺伝子は高強度間欠的なトレーニングによって大きく変動し、トレーニングの予測マーカーとして重要である可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Al-Khelaifi Fatima, Fuku Noriyuki, Ahmetov Ildus Iら.	4. 巻 11
2. 論文標題 Genome-Wide Association Study Reveals a Novel Association Between MYBPC3 Gene Polymorphism, Endurance Athlete Status, Aerobic Capacity and Steroid Metabolism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Genetics	6. 最初と最後の頁 595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fgene.2020.00595	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 該当する
1. 著者名 Nishida Yuichiro, Hara Megumi, Fuku Noriyuki, Taguchi Naoto, Horita Mikako, Shimano Chisato, Higaki Yasuki, Tanaka Keitaro	4. 巻 53
2. 論文標題 The interaction between mitochondrial haplogroups (M7a/D) and physical activity on adiponectin in a Japanese population	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mitochondrion	6. 最初と最後の頁 234 ~ 242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mito.2020.06.006	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 Yvert Thomas, Miyamoto-Mikami Eri, Tobina Takuro, Shiose Keisuke, Kakigi Ryo, Tsuzuki Takamasa, Takaragawa Mizuki, Ichinoseki-Sekine Noriko, Perez Margarita, Kobayashi Hiroyuki, Tanaka Hiroaki, Naito Hisashi, Fuku Noriyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 PPARGC1A rs8192678 and NRF1 rs6949152 Polymorphisms Are Associated with Muscle Fiber Composition in Women	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 1012 ~ 1012
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/genes11091012	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 該当する
1. 著者名 Guilherme Joao Paulo Limongi Franca, Fuku Noriyuki, Ahmetov Ildus Iら.	4. 巻 16
2. 論文標題 Are Genome-Wide Association Study Identified Single-Nucleotide Polymorphisms Associated With Sprint Athletic Status? A Replication Study With 3 Different Cohorts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Sports Physiology and Performance	6. 最初と最後の頁 489 ~ 495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1123/ijsp.2019-1032	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 該当する

1. 著者名 Zempo Hirofumi, Kim Su-Jeong, Fuku Noriyuki, Tanaka Keitaro, Cohen Pinchas E	4. 巻 13
2. 論文標題 A pro-diabetogenic mtDNA polymorphism in the mitochondrial-derived peptide, MOTS-c	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Aging	6. 最初と最後の頁 1692 ~ 1717
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.202529	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 該当する

1. 著者名 Miyamoto-Mikami Eri, Miyamoto Naokazu, Kumagai Hiroshi, Hirata Kosuke, Kikuchi Naoki, Zempo Hirofumi, Kimura Noriko, Kamiya Nobuhiro, Kanehisa Hiroaki, Naito Hisashi, Fuku Noriyuki	4. 巻 20
2. 論文標題 COL5A1 rs12722 polymorphism is not associated with passive muscle stiffness and sports-related muscle injury in Japanese athletes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12881-019-0928-2	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 Semenova Ekaterina A., Fuku Noriyuki, Ahmetov Ildus I.	4. 巻 120
2. 論文標題 The association of HFE gene H63D polymorphism with endurance athlete status and aerobic capacity: novel findings and a meta-analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Applied Physiology	6. 最初と最後の頁 665 ~ 673
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00421-020-04306-8	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 該当する

1. 著者名 Kumagai H, Miyamoto-Mikami E, Hirata K, Kikuchi N, Kamiya N, Hoshikawa S, Zempo H, Naito H, Miyamoto N, Fuku N	4. 巻 51
2. 論文標題 ESR1 rs2234693 Polymorphism Is Associated with Muscle Injury and Muscle Stiffness	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Med Sci Sports Exerc	6. 最初と最後の頁 19-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1249/MSS.0000000000001750	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 Yvert TP, Zempo H, Fuku N, et al	4. 巻 35
2. 論文標題 AGTR2 and sprint/power performance: a case-control replication study for rs11091046 polymorphism in two ethnicities	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biol Sport	6. 最初と最後の頁 105-109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5114/biol sport.2018.71599	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 該当する

1. 著者名 Kumagai H, Tobina T, Ichinoseki-Sekine N, Kakigi R, Tsuzuki T, Zempo H, Shiose K, Yoshimura E, Kumahara H, Ayabe M, Higaki Y, Yamada R, Kobayashi H, Kiyonaga A, Naito H, Tanaka H, Fuku N	4. 巻 124
2. 論文標題 Role of selected polymorphisms in determining muscle fiber composition in Japanese men and women	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Appl Physiol (1985)	6. 最初と最後の頁 1377-1384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/jappphysiol.00953.2017	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 Fuku Noriyuki, Diaz-Pena R, Arai Yasumichi, Abe Yukiko, Zempo Hirofumi, Naito Hisashi, Murakami Haruka, Miyachi Motohiko, Spuch Carlos, Serra-Rexach JA., Emanuele Enzo, Hirose Nobuyoshi, Lucia Alejandro	4. 巻 18
2. 論文標題 Epistasis, physical capacity-related genes and exceptional longevity: FNDC5 gene interactions with candidate genes FOXO3 and APOE	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Genomics	6. 最初と最後の頁 803
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12864-017-4194-4	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 該当する

1. 著者名 Willems Sara M., Fuku N. et al	4. 巻 8
2. 論文標題 Large-scale GWAS identifies multiple loci for hand grip strength providing biological insights into muscular fitness	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 16015 ~ 16015
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms16015	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 該当する

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Miyamoto-Mikami E, Kumagai H, Kikuchi N, Kamiya N, Kohmura Y, Suzuki K, Naito H, Miyamoto N, Fuku N
2. 発表標題 The opposite associations of rs1107946 polymorphism in the COL1A1 with fatigue-fracture and muscle injury in Japanese athletes
3. 学会等名 24th Annual Congress of the European College of Sport Science (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nobuhiko Akazawa, Nao Ohiwa, Noriyuki Fuku, Hiroshi Kumagai, Kazuhiro Shimizu, Yasuhiro Suzuki
2. 発表標題 The association of ACTN3 R577X polymorphism with elite Japanese athlete status by various sport events
3. 学会等名 24th Annual Congress of the European College of Sport Science (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮本（三上）恵里, 染谷由希, 熊谷仁, 河村剛光, 鈴木宏哉, 内藤久土, 福典之
2. 発表標題 筋線維組成関連遺伝子多型が高血圧発症におよぼす影響の検討-J-Fit+ study-
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirofumi Zempo, Su-Jeong Kim, Noriyuki Fuku, Yuichiro Nishida, Yasuki Higaki, Junxiang Wan, Kelvin Yen, Brendan Miller, Roberto Vicinanza, Eri Miyamoto-Mikami, Hiroshi Kumagai, Hisashi Naito, Jialin Xiao, Hemal H. Mehta, Changhan Lee, Megumi Hara, Yesha M. Patel, Keitaro Tanaka, Pinchas Cohen, et al.
2. 発表標題 A Pro-Diabetogenic mtDNA Polymorphism in the Mitochondrial-Derived Peptide, MOTS-c
3. 学会等名 Keystone Symposia - New Insight into the Biology of Exercise (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	Oskolkov N, Karaderi T, Strom K, Kalamajski S, Keildson S, Miyamoto-Mikami E, Ladenvall C, Kakulidis E, Reid S, Fadista J, Iemitsu M, Mahajan A, Lind L, Ingelsson E, Fuku N, Holmberg HC, Morris AP, Groop L, Pietras K, Gomez M, Lindgren CM, Franks PW, Hansson O
2. 発表標題	Genetic variation in RAB3GAP2 promotes capillary formation and athlete performance via stimulation of Weibel-Palade body release
3. 学会等名	Keystone Symposia - New Insight into the Biology of Exercise (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	福典之
2. 発表標題	スポーツパフォーマンスに影響する遺伝子多型と生活習慣病との関連
3. 学会等名	第91回日本内分泌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	熊谷仁, 飛奈卓郎, 関根紀子, 柿木亮, 都築孝允, 塩瀬圭佑, 小林裕幸, 清水明, 田中宏暁, 内藤久士, 福典之
2. 発表標題	性ホルモン関連遺伝子多型と骨格筋ミオシン重鎖アイソフォームとの関連
3. 学会等名	第73回日本体力医学会大会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Semenova EA, Miyamoto-Mikami E, Al-Khelaifi F, Kostyukova ES, Kulemin NA, Popov DV, Cieszczyk P, Piclering C, Elrayess MA, Generozov EV, Fuku N, Ahmetov II
2. 発表標題	A multi-stage genome-wide association study of endurance athlete status and related phenotypes involving athletes from different ethnic groups
3. 学会等名	23rd annual Congress of the European College of Sport Science (国際学会)
4. 発表年	2018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
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	ハンソン ウラ (Hansson Ola)	Lund University・Department of Clinical Science・Associate Professor	

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3件

国際研究集会 The 15th Annual Meeting of the International Conference on Genomics	開催年 2020年～2020年
国際研究集会 The association of ACTN3 R577X polymorphism with elite Japanese athlete status by various sport events	開催年 2019年～2019年
国際研究集会 Keystone Symposia - New Insight into the Biology of Exercise	開催年 2020年～2020年

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		
スウェーデン	ルンド大学		