

## 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 25 年 6 月 1 日現在

機関番号：32620  
 研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2009～2012  
 課題番号：21300238  
 研究課題名（和文） ACTN3 遺伝子型からみた骨格筋の適応性に関する研究

研究課題名（英文） ACTN3 genotype and muscle adaptability in Japanese

### 研究代表者

内藤 久士 (NAITO HISASHI)  
 順天堂大学・スポーツ健康科学研究科・教授  
 研究者番号：70188861

研究成果の概要（和文）：競技パフォーマンスに関連付けられる候補遺伝子の一つである ACTN3 遺伝子型と運動・トレーニングに対する応答性・適応性を日本人対象に検討した。その結果、RR 型では外側広筋の速筋線維組成が高いこと、また、RR 型が、高いパワー発揮においてのみならず持久的能力においても有利に働く可能性が示唆された。しかし、遅発性筋痛の発現には、ACTN3 遺伝子型による顕著な差は認められなかった。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to investigate the association between ACTN3 genotype and muscle function and its adaptability in Japanese. The results indicated that RR genotype might correlate with fast muscle fiber composition. In addition, not only sprinters but also endurance runners could benefit from RR genotype. However, delayed-onset of muscle soreness was not associated with ACTN3 genotype.

### 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	2,000,000	600,000	2,600,000
2011 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2012 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
総計	7,600,000	2,280,000	9,880,000

研究分野：複合領域

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：スポーツ生理学、遺伝子、骨格筋、競技力、トレーニング、健康関連体力

### 1. 研究開始当初の背景

近年では様々な遺伝子工学的な技術の開発により、ヒトの個人差を特徴づける様々な遺伝子を比較的容易に同定することが可能になっている。スポーツ科学の分野においても競技パフォーマンスに関連付けられる候補遺伝子が挙げられており、ごく近年では骨格筋内の  $\alpha$  アクチニン 3 タンパク質の発現調節に関わる ACTN3 遺伝子とその一つとして大いに注目されている。 $\alpha$  アクチニンタンパク

質は筋原線維内で収縮タンパク質であるアクチン同士を結合する重要な構造タンパク質であり、ヒトにおいては  $\alpha$  アクチニン 2 および 3 のアイソフォームが存在する。 $\alpha$  アクチニン 3 タンパク質はもう一つの骨格筋  $\alpha$  アクチニンタンパク質である  $\alpha$  アクチニン 2 タンパク質よりも構造が崩れにくく、それゆえ高い筋出力に有利であるとされている。ヒトにおいては、ACTN3 遺伝子型はホモ接合型の RR、ヘテロ型の RX そして ACTN3 欠損型の XX

に分類されるが、一定の割合でこの ACTN3 遺伝子を欠損する XX 型が存在することが分かっている。

実際に、 $\alpha$ アクチニン3タンパク質を発現させる ACTN3 の遺伝子を有する者は、スプリント・パワー系種目において成功する可能性の高いことが報告されている。さらに、この  $\alpha$ アクチニン3タンパク質のたいへんに興味深い特徴として、速筋線維中にしか発現していないということが挙げられる。このことは、運動に対する骨格筋レベルにおける種々の応答や適応性がこの遺伝子型によって異なる可能性を示唆しているものと推察される。しかしながら、生理学的な応答性に関する実験室的な研究は、あまり行われていない。また、ACTN3 に関わる報告のほとんどは欧米人を対象にしたものである。

## 2. 研究の目的

骨格筋内の  $\alpha$ アクチニン3タンパク質の発現調節に関わる ACTN3 遺伝子に着目し、そのタイプの違いによって運動・トレーニングに対する骨格筋の応答性・適応性が異なるのか否かについて、以下の点に中心に明らかとすることを目的とした。

(1) 日本におけるスポーツ選手の ACTN3 遺伝子型の特性

(2) ACTN3 遺伝子型と筋線維組成との関連性

(3) ACTN3 遺伝子型と筋力発揮特性、および無氣的作業閾値との関連性

(4) ACTN3 遺伝子型と遅発性筋痛の発生との関連性

## 3. 研究の方法

本研究は順天堂大学大学院スポーツ健康科学研究科研究等倫理委員会の承認のもと、ヘルシンキ宣言に従って行った。実験に参加するにあたり、全ての被験者から書面にて同意を得た。目的毎の主な研究方法は、以下の通りである。

(1) 遺伝型の判定：口腔細胞または、指先より血液を採取し、Custom TaqMan SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems) を用いて遺伝型を検出した。遺伝型の判定には TaqMan PCR Master Mix (Applied Biosystems) を用い RR、RX、XX 型の3タイプに分類した。

(2) 筋線維組成は、外側広筋から得た筋生検サンプルを一次元ポリアクリルアミドゲル電気泳動法によりミオシン重鎖組成 (TypeI、IIa、IIx) として分離し算出した。

(3) 筋力発揮特性は等速性筋力測定装置、最大無酸素パワーは自転車エルゴメーターを用いて測定した。また、無氣的作業閾値は、トレッドミルを用いて多段階漸増負荷テストを行い、血中乳酸濃度から乳酸閾値 (LT)、血中乳酸濃度 4mM (OBLA) 時の走速度を算出

した。

(4) 等速性筋力測定装置による等速性最大伸張性収縮によって遅発性筋痛を発生させた。

## 4. 研究成果

(1) 一般人、一般自転車愛好家および大学運動部に所属するスポーツ選手 (陸上中長距離種目、短距離種目、競泳、サッカー、自転車競技、アルペンスキー、ライフセービングなど) を対象とした本調査では、ACTN3 遺伝子型 RR、RX、XX の比率は、およそ 1:2:1 であり、競技種目ごとに ACTN3 遺伝子型の分布を見た場合にも遺伝子型 RR、RX、XX の比率に大きな偏りは見られなかった。今後さらに、国際レベルにある日本人トップアスリートの被験者数を増やし、日本人での ACTN3 遺伝子型がスポーツ種目特異的に分布するのかについて検討する必要がある。

(2) 男性被験者での ACTN3 遺伝子型ごとの TypeII ミオシン重鎖組成 (TypeIIa+IIx) は、RR>RX>XX の順に高く、ACTN3 遺伝子型と筋線維組成との間には何らかの関連性がある可能性が示唆された。

(3) 短距離を専門とする男子陸上競技者における等速性筋力は、RR 型が高い角速度でより大きな等速性筋力を発揮できること (図1)、また最大無酸素パワーも RR 型が高い値を示し、かつその至適負荷 (kp) が高いことが明らかとなった。RR 型の選手は、大きな筋力発揮と速い筋収縮速度によって高いパワー発揮をすることができる可能性が示唆された。

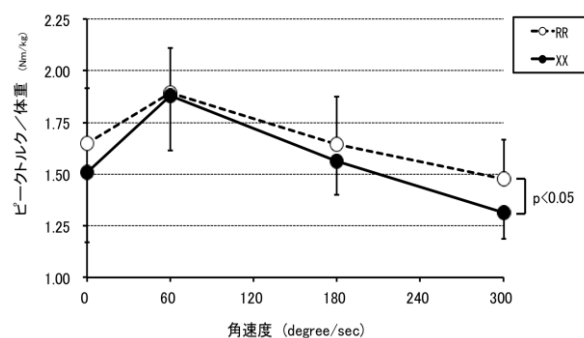


図1 ACTN3 遺伝子型と筋力発揮特性

一方、中長距離を専門とする男子陸上競技者の LT および OBLA スピードは、RR、RX、XX 間に有意な差は観察されなかったが、5000m および 10000m の平均走速度は、RR 型が速かった。持久的能力においても RR 型が有利に働いている可能性があることが示唆された (図2)。

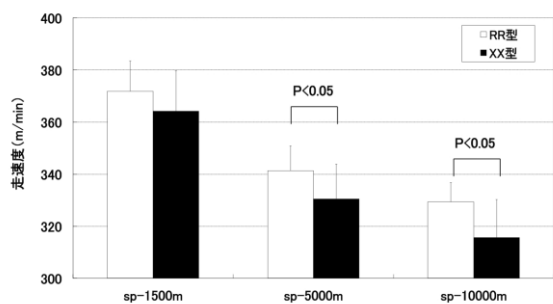


図2 ACTN3 遺伝子型と持久種目走速度

(4) 伸張性筋収縮による遅発性筋痛には、ACTN3 遺伝子型による顕著な差は認められなかった。

以上の結果より、骨格筋の生理学的特性がACTN3 遺伝子型によって一部説明可能である可能性が示唆された。しかし、本研究での対象者は、主に大学レベルのアスリートであったため、今後さらに被験者の数を増やすとともに、特にスポーツ選手については競技レベルとの関係性についても検討を加えていく必要があると考えられた。

#### 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 11 件)

- ① Yoshihara T, Naito H, Kakigi R, Ichinoseki-Sekine N, Ogura Y, Sugiura T, Katamoto S. Heat stress activates the Akt/mTOR signaling pathway in rat skeletal muscle. *Acta Physiol.* 207:416-426, 2013. (査読有)
- ② Naito H. Heat stress-induced changes in skeletal muscle: heat shock proteins and cellular signaling transduction. *J Phys Fitness Sports Med.* 1: 125-131, 2012. (査読有)
- ③ Kurosaka M, Naito H, Ogura Y, Machida S, Katamoto S. Satellite cell pool enhancement in rat plantaris muscle by endurance training depends on intensity rather than duration. *Acta Physiol.* 205:159-166, 2012. (査読有)
- ④ Ichinoseki-Sekine N, Yoshihara T, Kakigi R, Ogura Y, Sugiura T, Naito H. Fiber-type specific expression of  $\alpha$ -actinin isoforms in rat skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun.* 419: 401-404, 2011. (査読有)
- ⑤ Radak Z, Naito H, Taylor AW, Goto S. Nitric oxide: Is it the cause of

muscle soreness? *Nitric Oxide* 26: 89-94, 2011. (査読有)

- ⑥ Ogura Y, Naito H, Kakigi R, Ichinoseki-Sekine N, Kurosaka M, Yoshihara T, Akema T. Effects of ageing and endurance exercise training on alpha-actinin isoforms in rat plantaris muscle. *Acta Physiol.* 202: 683-690, 2011. (査読有)
- ⑦ Ogura Y, Iemitsu M, Naito H, Kakigi R, Kakehashi C, Maeda S, Akema T. Single bout of running exercise changes LC3-II expression in rat cardiac muscle. *Biochem Biophys Res Commun.* 414: 756-760, 2011. (査読有)
- ⑧ Kakigi R, Naito H, Ogura Y, Kobayashi H, Saga N, Ichinoseki-Sekine N, Yoshihara T, Katamoto S. Heat stress enhances mTOR signaling after resistance exercise in human skeletal muscle. *J Physiol Sci.* 61: 131-140, 2011. (査読有)
- ⑨ 内藤久士. 運動能力を引き出す遺伝と多様性: ACTN3 遺伝子多型と運動能力. *体育の科学* 61: 691-696, 2011. (査読無)
- ⑩ Ichinoseki-Sekine N, Naito H, Harima H, Nakagawa K, Katamoto S. Effects of home-based resistance training among elderly Japanese women with different ACTN3 (R577X) genotypes. *J Health Sports Sci Juntendo*, 1: 486-493, 2010. (査読有)
- ⑪ Ogura Y, Naito H, Kakigi R, Akema T, Sugiura T, Katamoto S, Aoki J. Different adaptations of alpha-actinin isoforms to exercise training in rat skeletal muscles. *Acta Physiol.* 196: 341-349, 2009. (査読有)

[学会発表] (計 20 件)

- ① Naito H. Why does skeletal muscle have fast and slow muscle fibers? 第 90 回日本生理学会大会シンポジウム, 2013 年 3 月 27 日, タワーホール船堀 (東京都).
- ② 内藤久士. 次世代のトレーニングを考える～トレーニングにおける温故知新～. 第 25 回日本トレーニング科学大会, 2012 年 12 月 1 日, 立命館大学 (草津)
- ③ 渡辺圭佑, 他 2 名. 子どもにおける下肢スティフネスとアクチニン 3 遺伝子の関連性. 第 62 回日本体育学会大会, 2011 年 9 月 25 日, 鹿屋体育大学 (鹿児島).

- ④ 関根紀子, 他 5 名. ラット横隔膜における  $\alpha$  アクチニン 3 タンパク質の筋線維特異的発現. 第 66 回日本体力医学会大会, 2011 年 9 月 16 日, 下関 (山口).
- ⑤ 柳谷登志雄, 他 5 名. ACTN3 遺伝子型は子どもの疾走能力を決定するか? 第 66 回日本体力医学会大会, 2011 年 9 月 16 日, 下関 (山口).
- ⑥ 小倉裕司, 他 5 名. 加齢および持久性トレーニングがラット足底筋の  $\alpha$  アクチニンアイソフォームに及ぼす影響. 第 66 回日本体力医学会大会, 2011 年 9 月 16 日, 下関 (山口).
- ⑦ 内藤久士. ACTN3 遺伝子型と骨格筋 (遺伝子からみた骨格筋の運動能力の関わり) 日本運動生理学会 第 19 回大会, 2011 年 8 月 25 日, 徳島大学 (徳島).
- ⑧ 関根紀子, 他 3 名. 12 時間の機械的人工換気がラット横隔膜における  $\alpha$  アクチニン 3 タンパク質の筋線維特異的発現に及ぼす影響. 日本運動生理学会第 19 回大会, 2011 年 8 月 25 日, 徳島大学 (徳島).
- ⑨ 佐賀典生, 他 4 名. サイクリング愛好者の ACTN3 遺伝子型に関する研究. 日本運動生理学会第 19 回大会, 2011 年 8 月 25 日, 徳島大学 (徳島).
- ⑩ Ichinoseki-Sekine N, 他 5 名. Effects of 12-h mechanical ventilation on fibre-specific expression of alpha-actinin-3 protein in rat diaphragm. The 16th Annual Congress of the European College of Sport Science, 2011 年 7 月, Liverpool (UK)
- ⑪ Ogura Y, 他 4 名. Adaptation of alpha-actinin isoforms to endurance exercise training in adult and old rat plantaris muscle. The American College of Sports Medicine 58th Annual Meeting, 2011 年 5 月, Denver (USA).
- ⑫ Ichinoseki-Sekine N, 他 5 名. Fiber-specific expression of alpha-actinin-3 protein in rat diaphragm. Experimental Biology 2011, 2011 年 4 月, Washington DC (USA).
- ⑬ Ichinoseki-Sekine N, 他 5 名. Response of alpha-actinin isoforms to mechanical ventilation-induced diaphragmatic atrophy. ACSM Conference on Integrative Physiology of Exercise, 2010 年 9 月 25 日, Miami (USA).
- ⑭ 関根紀子, 他 4 名. ACTN3 遺伝子多型と高齢日本人女性のトレーニング効果. 第 65 回日本体力医学会大会, 2010 年 9 月 17 日, 千葉商大 (千葉).
- ⑮ 柿木亮, 他 4 名. ラット損傷筋における  $\alpha$  アクチニンアイソフォーム発現. 第 18 回日本運動生理学会大会, 2010 年 8 月 1 日, 鹿児島大 (鹿児島).
- ⑯ Kakigi R, 他 6 名. Different response of alpha-actinin isoforms to muscle injury in rat skeletal muscle. The American College of Sports Medicine 57th Annual Meeting, 2010 年 6 月 1 日, Baltimore (USA).
- ⑰ Ichinoseki-Sekine N, 他 4 名. Effects of home-based fall prevention training in Japanese elderly women with different ACTN3 (R577X) genotypes. The American College of Sports Medicine 57th Annual Meeting, 2010 年 6 月 1 日, Baltimore (USA).
- ⑱ Kakigi R, 他 6 名. Different response of alpha-actinin isoforms to muscle damage in rat skeletal muscle. 19th International Conference on Sport Sciences, 2010 年 4 月 9 日, Budapest (Hungary).
- ⑲ 関根紀子, 他 4 名. ACTN3 遺伝子多型と中高年女性のトレーニング効果. 第 64 回日本体力医学会大会, 2009 年 9 月 18 日. 朱鷺メッセ (新潟).
- ⑳ 小倉裕司, 他 3 名. 運動トレーニングに伴うラット骨格筋  $\alpha$  アクチニンアイソフォームの適応. 第 64 回日本体力医学会大会, 2009 年 9 月 18 日. 朱鷺メッセ (新潟).

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

内藤 久士 (NAITO HISASHI)

順天堂大学・スポーツ健康科学研究科・教授

研究者番号 : 70188861