

平成 26 年 6 月 26 日現在

機関番号：32620

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24650331

研究課題名(和文) 介護・寝たきり予防のための筋力トレーニング効果の個人差を予測する遺伝子多型の同定

研究課題名(英文) Identification of a genetic polymorphism that can predict the effects of resistance exercise training for the prevention of sarcopenia

研究代表者

町田 修一 (Machida, Shuichi)

順天堂大学・スポーツ健康科学研究科・准教授

研究者番号：40421226

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、筋力トレーニングによる介護・寝たきり予防改善効果の個人差を規定している遺伝子多型を同定し、個人の体質に応じた運動指導プログラム作成の基礎を築くことであった。65歳以上の高齢者を対象に、長期間の筋力トレーニングによって骨格筋量の増加を示した群と逆に骨格筋量の低下を示した群に分けて遺伝子多型の網羅的解析を実施した。その結果、数種の遺伝子多型の組み合わせから、筋力トレーニングの効果を事前に予測できる可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：Sarcopenia is characterized by a progressive decrease of skeletal muscle mass and function (strength or performance) with aging. Sarcopenia has become a highly significant public health problem, physical disability, metabolic syndrome and cardiovascular diseases. Resistance exercise training is well established as the most effective non-pharmacological intervention to restrict or prevent sarcopenia. However, previous studies observed enormous inter-individual variability in muscle mass and strength. Inter-individual variations for muscle mass and strength may be due to environmental factors, genetic factors and/or gene-environment interactions. Here we tried to identify genetic polymorphisms associated with maintainability of skeletal muscle mass after resistance exercise training in elderly Japanese people with low relative skeletal muscle mass.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：サルコペニア 遺伝子多型 筋力トレーニング 骨格筋量

1. 研究開始当初の背景

加齢に伴い骨格筋の筋肉量および筋力は低下する。しかし、この加齢性筋肉減弱症(サルコペニア)の発症機序の詳細については十分に解明されていない。サルコペニアは ADL (日常生活動作) や QOL (生活の質) の低下に加えて、基礎代謝の低下から生活習慣病に罹りやすくなるおそれがある。2013 年には 4 人に 1 人が 65 歳以上の本格的な超高齢社会を迎えた本邦において、ゆとりと豊かさに満ちた社会を実現するためには、ひとりひとりが高齢になっても自由で自立した生活を営めることが鍵となる。したがって、サルコペニアの予防および改善のための対策を講じることは今後益々重要になると思われる。そのため、加齢に伴うサルコペニア発症のメカニズムを解明し、その改善および予防のための対策を講じることは今後益々重要になる。

筋肉量および筋力の低下がおもな原因と考えられる介護・寝たきり予防改善には筋力トレーニングが有効であることはよく知られている。しかしながら、トレーニングに対する骨格筋の応答には個体差がある。近年、ヒトのスポーツパフォーマンスや骨格筋量を規定する遺伝子が多数報告され、競技能力や運動トレーニングの効果に見られる個人差を説明する要因の一つとして遺伝子多型(ポリモルフィズム)が注目されている。

サルコペニア発症に関連する遺伝子多型については、Walsh ら(2008)がアクチニン結合蛋白であるアクチニン 3 遺伝子多型について、また、Roth ら(2004)がビタミン D 受容体遺伝子多型について報告している。また、若年者を対象として、アンジオテンシン変換酵素(ACE)やインスリン様成長因子 1(IGF-1)等のいくつかの遺伝多型が骨格筋量、および筋力に対するトレーニング効果に関連するとして同定されている(Giaccaglia ら, 2008; Kostek ら, 2005)。しかし、これまでの遺伝子多型の報告については、主に欧米人が対象であり、日本人を含むアジア人を対象とした研究は少ない。

国際 HapMap プロジェクト(<http://snp.cshl.org/>)により、遺伝子多型の頻度や遺伝子組み換え部位が人種で異なることが明らかになっており、遺伝子多型の影響が人種間で異なる可能性がある。また、これまでの先行研究では、1つの遺伝子多型

について報告されているが、遺伝子多型が単独で骨格筋量を規定しているわけではなく、いくつかの遺伝子多型の相互作用により、サルコペニア発症やトレーニング効果に影響を及ぼしていることが考慮されるべきである(Ostrand ら, 2009)。そのため、高齢社会を迎えた日本において、介護・寝たきり予防改善を目的とした筋力トレーニングの効果と遺伝子多型の関連性についての知見は、実際に日本人、特にサルコペニア該当者を対象として明らかにしていく必要があると思われる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、加齢性筋肉減弱症(サルコペニア)の遺伝要因と環境要因の交互作用を明らかにすることである。すなわち、筋力トレーニングによる介護・寝たきり予防改善効果の個体差を規定している遺伝子多型を同定し、個人の体質に応じた運動指導プログラム作成の基礎を築くことであった。介護予防を目的とした筋力トレーニングを開始する前に、トレーニング効果が期待できる高齢者と期待できない高齢者を予測することが可能になるかもしれない。

3. 研究の方法

サルコペニアに該当する 65 歳以上の高齢者を対象に、骨格筋に関与する遺伝子多型頻度を検討した。さらに、筋力トレーニング後、筋力トレーニングによって骨格筋量の増加を示した上位群と、逆に骨格筋量の低下を示した下位群に分けて遺伝子多型の網羅的解析(Genome-wide association study, GWAS)を実施した。

(1) 被験者

被験者は健康上特に問題が認められない、自立可能な男女とした。被験者の参加条件として、非肥満者【体格指数(BMI)が 25(kg/m²)以下】で、骨格筋量が日本人高齢者(年齢 70-79 歳)の平均値以下の者とした。被験者の骨格筋量は二重エネルギー X 線吸収測定法(DXA)法により測定された。本研究は、東海大学湘南キャンパスの倫理委員会の承認を得ており、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して行った(承認番号: 11044)。被験者には口頭にて十分な説明を行った上で、書面にてインフォームドコンセントを得た。

(2) 筋力トレーニング

筋力トレーニングは、7種類の筋力トレーニングマシンを用いて、週3回頻度で6ヶ月間行った。

(3) 遺伝子多型の解析

唾液からDNAを抽出し、PCR法またはPCR-RFLP法によってアクチニン3遺伝子(ACTN3)やアンジオテンシン変換酵素(ACE)遺伝子の他、骨格筋量に關与する6種類の遺伝子多型を分析した。

(4) ゲノムワイド關連解析 Genome-Wide Association Study (GWAS)

網羅的解析はIllumina社製のHumanOmniExpress-12 BeadChipを用いてヒトゲノム上に点在する約75万個の一塩基多型(tag SNP)を解析対象とした。この解析には、JMP Genetics (SAS Institute)を用いて行った。

4. 研究成果

本研究では、骨格筋量の低い日本人高齢者を対象に、骨格筋關連の6種類の遺伝子多型について検討した。また、長期間の筋力トレーニングによる介入プログラムを実施し、そのトレーニング効果と遺伝子多型の關連性を遺伝子多型の網羅的解析(GWAS)を用いて検討した。その結果、今回検討した骨格筋關連の6種類の遺伝子多型の頻度を先行研究で報告されている一般人の頻度と比較すると、それぞれの遺伝子多型単独では、今回対象とした被験者の骨格筋量の特徴を説明することはできなかった。しかし、3種類以上の遺伝子多型を組み合わせることによって、高齢者の骨格筋量を事前に予測できる可能性が考えられた。一方、今回用いた全ゲノム遺伝子多型高密度解析法(イルミナ社製 HumanOmniExpress-12 BeadChip)では、日本人高齢者における筋力トレーニングの効果に關連する数種の候補遺伝子多型が明らかとなった。興味深いのは、それらの中でもいくつかの遺伝子多型については既に各種疾患との關連について検討がなされていることである。しかしながら、本研究において明らかにした新規な遺伝子多型が骨格筋においてどのように機能しているかについては、現時点では定かではない。また、今回の被験者は少数であったため、重要な候補遺伝子を見落としている可能性もある。今後は、被験者数を多くし、骨格筋における当該の候補遺伝子

の機能について解明する必要がある。そして、それら研究成果は、日本人特有のサルコペニア発症を早期に予測できる遺伝子多型や筋力トレーニングの効果を規定する遺伝子多型に基づき、高齢者の介護予防のための個人の体質に応じた運動処方作成が可能になると考えられる。

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7件)

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.* 2014;129:199-204. (査読有)

Pinós T, Fuku N, Cámara Y, Arai Y, Abe Y, Rodríguez-Romo G, Garatachea N, Santos-Lozano A, Miro-Casas E, Ruiz-Meana M, Otaegui I, Murakami H, Miyachi M, Garcia-Dorado D, Hinohara K, Andreu AL, Kimura A, Hirose N, Lucia A. The rs1333049 polymorphism on locus 9p21.3 and extreme longevity in Spanish and Japanese cohorts. *Age.* 2014;36:933-43. doi:10.1007/s11357-013-9593-0. (査読有)

Kurosaka M, Machida S. Interleukin-6-induced satellite cell proliferation is regulated by induction of the JAK2/STAT3 signalling pathway through cyclin D1 targeting. *Cell proliferation.* 2013;46:365-373. (査読有)

Tanisawa K, Mikami E, Fuku N, Honda Y, Honda S, Ohsawa I, Ito M, Endo S, Ihara K, Ohno K, Kishimoto Y, Ishigami A, Maruyama N, Sawabe M, Iseki H, Okazaki Y, Hasegawa-Ishii S, Takei S, Shimada A, Hosokawa M, Mori M, Higuchi K, Takeda T, Higuchi M, Tanaka M. Exome sequencing of senescence-accelerated mice (SAM) reveals deleterious mutations in degenerative disease-causing genes. *BMC Genomics.* 2013;14:248. doi:10.1186/1471-2164-14-248. (査読有)

Zhou H, Mori S, Kou I, **Fuku N**, Naka Mieno M, Honma N, Arai T, Sawabe M, **Tanaka M**, Ikegawa S, Ito H. Association of the formiminotransferase N-terminal sub-domain containing gene and thrombospondin, type 1, domain-containing 7A gene with the prevalence of vertebral fracture in 2427 consecutive autopsy cases. J Hum Genet. 2013;58:109-12. doi: 10.1038/jhg.2012.145. (査読有)

Fuku N, Mori S, Murakami H, Gando Y, Zhou H, Ito H, **Tanaka M**, Miyachi M. Association of 29C>T polymorphism in the transforming growth factor-1 gene with lean body mass in community-dwelling Japanese population. Geriatr Gerontol Int. 2012; 12(2):292-7. doi:10.1111/j.1447-0594.2011.00768.x. (査読有)

Fuku N, Murakami H, Iemitsu M, Sanada K, **Tanaka M**, Miyachi M. Mitochondrial macrohaplogroup associated with muscle power in healthy adults. Int J Sports Med. 2012;33:410-4. doi: 10.1055/s-0031-1301317. (査読有)

〔学会発表〕(計7件)

廣川彰信, 位高駿夫, 上水研一郎, 有賀誠司, 宮崎誠司, **町田修一**. 柔道選手における ACE 遺伝子多型と全身持久力の関連性について, 第 24 回日本臨床スポーツ医学会学術集会, 熊本, 2013 年 10 月.

町田修一, 介護・寝たきりにならない身体づくりを創造する - 高齢者をサポートする運動と栄養の効果的な組み合わせを探る -, 第 68 回日本体力医学会大会ランチョンセミナー, 東京, 2013 年 9 月.

上水研一郎, 位高駿夫, 廣川彰信, 有賀誠司, **町田修一**. 柔道選手における ACTN3 遺伝子多型についての研究-T 大学柔道部を対象として-, 日本武道学会第 46 回大会, 茨城, 2013 年 9 月.

位高駿夫, 廣川彰信, 上水研一郎, 有賀誠司, **町田修一**. 柔道の競技レベルを規定するアスリート遺伝子の探索-ACE と ACTN3 を組み合わせた検討-, 第 68 回日本体力医学会大会, 東京, 2013 年 9 月.

Agemizu K, Hirokawa S, Itaka T,

Aruga S, **Machida S**. Association of the ACTN3 and ACE Polymorphism in Japanese judo athletes, The VIII International Judo Research Symposium, Brazil, August 2013. (1st Place Academic Poster を受賞)

Itaka T, Hirokawa S, Agemizu K, Aruga S, **Machida S**. Polymorphism of the IGF-2 gene specifies competitive capacity of Japanese judo players, 18th annual Congress of the European College of Sports Science, Spain, June 2013.

町田修一, サルコペニアの予防・改善を目的とした介入プログラムの開発, 第 67 回日本体力医学会大会シンポジウム, 岐阜, 2012 年 9 月.

〔図書〕(計1件)

町田修一(分担執筆). 運動, 老化の生物学(石井直明編集).(株)化学同人, 2014 年 7 月刊行予定

〔その他〕

ホームページ等

<https://www.juntendo.ac.jp/graduate/kenkyudb/search/researcher.php?MID=5037>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

町田 修一 (MACHIDA, Shuichi)

順天堂大学大学院・スポーツ健康科学研究科・准教授

研究者番号: 40421226

(2) 研究分担者

福 典之 (FUKU, Noriyuki)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号: 40392526

(3) 連携研究者

田中 雅嗣 (TANAKA, Masashi)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究部長

研究者番号: 60155166