

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04752

研究課題名(和文)肉離れ受傷リスクの個人差を生み出す遺伝要因の解明：遺伝子に着目した新規予防策構築

研究課題名(英文)Elucidation of genetic factors of muscle injury risk

研究代表者

宮本 恵里 (Miyamoto, Eri)

順天堂大学・スポーツ健康科学研究科・助教

研究者番号：00793390

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、肉離れリスクの個人差を生み出す遺伝要因を明らかにすることを目的とし、日本人アスリートにおいて肉離れ受傷歴と関連する遺伝子多型、およびそのメカニズムについて検討を行った。日本人アスリートにおいて、4種の遺伝子多型(ACE I/D [rs1799752]、COL1A1 A/C [rs1107946]、COL22A1 A/C [rs11784270]・T/C [rs6577958])が肉離れ受傷と関連することを明らかにした。この中で、COL1A1 A/C多型は、骨格筋組織中のI型コラーゲンの組成および骨格筋の材料特性に影響することで肉離れリスクに関与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、人が生まれながらに持つ遺伝子多型が、骨格筋の特性に影響し、肉離れの受傷リスクに影響することを明らかにした。この結果は、骨格筋の特性をターゲットとした新たな予防法の開発、さらには個人の遺伝的体質を考慮したスポーツ外傷・障害予防法の構築につながる知見である。

研究成果の概要(英文)：The present study examined the associations of candidate gene polymorphisms with muscle injury risk in Japanese athletes. Four gene polymorphisms (ACE I/D [rs1799752], COL1A1 A/C [rs1107946], COL22A1 A/C [rs11784270]・T/C [rs6577958]) were associated with muscle injury risk in Japanese athletes. Our results suggest that the COL1A1 A/C polymorphism affects risk of muscle injury by altering the properties of muscle tissue, potentially owing to different composition of type 1 collagen.

研究分野：スポーツ科学

キーワード：遺伝子多型 肉離れ 骨格筋 材料特性

1. 研究開始当初の背景

様々なスポーツ外傷・障害の中で、最も発症頻度が高いのが肉離れである。肉離れはスプリント走の加速・減速時、また急な方向転換やジャンプの際に多発することから、様々な競技種目のアスリートが肉離れのリスクに直面している。肉離れは、重症度によっては復帰までに数ヶ月の期間を要し、元のパフォーマンスレベルに戻す為にはさらなる期間を要する。また、肉離れを一度受傷すると再発のリスクが高いことも知られており、肉離れ発生の予防は非常に重要な課題である。現在スポーツ現場では、肉離れの予防策として伸長性収縮を用いた筋力トレーニングやストレッチング等が行われているが、スポーツ現場における肉離れの受傷率は2001年からの13年間で1年に4%ずつ増加し続けているのが現状である。

肉離れのリスクには個人差が存在し、同じ競技や同じトレーニングを行っていても、肉離れを受傷しやすい人としにくい人が存在する。肉離れのような筋骨格系の怪我に対する内因性のリスク因子として遺伝要因が指摘されており、肉離れリスクの個人差にも遺伝要因が関与していると考えられる。肉離れを受傷しやすい人としにくい人の骨格筋(場合によっては他の組織)の特徴を決定づける遺伝要因を明らかにすることで、遺伝子の機能に基づく新たな肉離れ予防策の考案につながるのではないかという着想に至った。

2. 研究の目的

本研究では、肉離れリスクの個人差を生み出す遺伝要因を明らかにするため、下記の2点について検討することを目的とした。

- (1)肉離れ受傷と関連する遺伝子多型を明らかにすること
- (2)肉離れ受傷と関連する遺伝子多型の作用機序を明らかにすること

3. 研究の方法

(1)研究期間終了までに総計3020名の日本人アスリートを対象に、スポーツ外傷・障害受傷歴の調査及び遺伝子多型解析のための唾液採取を行った。スポーツ外傷・障害受傷歴の調査は質問紙により実施し、過去に受傷した怪我の受傷部位、受傷名、受傷原因、医師の診断の有無等を調査した。これらのデータから、各アスリートにおいて、非接触性で医師の診断を受けている肉離れの受傷経験の有無について判定を行った。質問紙では、スポーツ外傷・障害受傷歴に加え、専門競技種目、競技歴、競技実績等についても調査した。遺伝子多型の解析は、唾液より抽出したDNAを用いて実施した。これまでに得られている知見により、骨格筋の特性に影響すると考えられる遺伝子多型についてTaqMan法により解析を行った。解析した遺伝子多型は、アクチニン3遺伝子(*ACTN3*)R577X(rs1815739)多型、アンジオテンシン変換酵素遺伝子(*ACE*)I/D(rs1799752)多型、I型コラーゲン1鎖遺伝子(*COL1A1*)A/Q(rs1107946)多型、V型コラーゲン1鎖(*COL5A1*)C/T(rs12722)多型、XXII型コラーゲン1鎖遺伝子(*COL22A1*)A/Q(rs11784270)・T/Q(rs6577958)多型の6種であった。これらの遺伝子多型についてコホート内症例対照研究により、肉離れ受傷との関連を検討した。さらに、508名のアスリートを対象に、遺伝子多型が肉離れの受傷に及ぼす影響について、縦断的な検討を行った。2年間の追跡期間における肉離れの受傷の有無と遺伝子多型との関連を検討した。

(2)肉離れ受傷と関連する遺伝子多型の作用機序を明らかにするため、遺伝子多型が骨格筋の特性に及ぼす影響について検討した。250名の日本人成人男女を対象に、安静時のハムストリング(大腿二頭筋長頭、半腱様筋、半膜様筋)の硬さ(伸びにくさ)を超音波剪断波エラストグラフィにより測定した。また、23名の日本人成人男女から筋生検により骨格筋サンプルを採取し、定量PCR法による遺伝子発現解析、およびLC-MSによるコラーゲンの組成分析を実施した。遺伝子多型の解析は、唾液もしくは血液より抽出したDNAを用い、TaqMan法により行った。

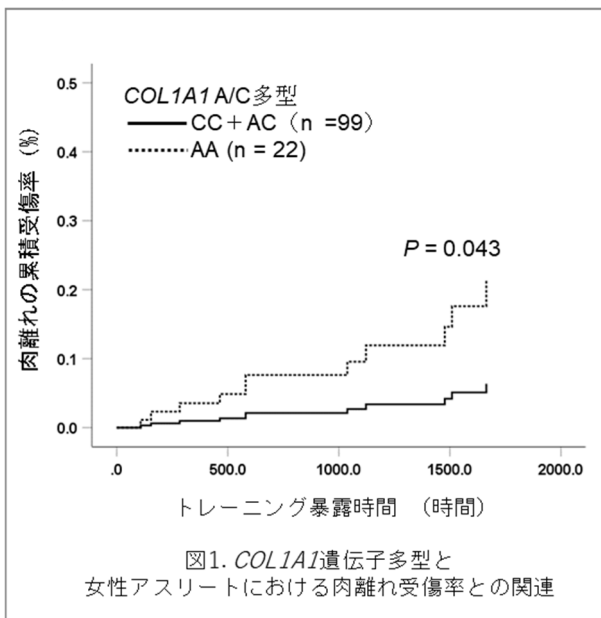
4. 研究成果

- (1)肉離れ受傷と関連する遺伝子多型

検討を行った6種の遺伝子多型のうち、肉離れ受傷との関連が認められたのは、*ACE* I/D(rs1799752)多型、*COL1A1* A/C(rs1107946)多型、*COL22A1* A/C(rs11784270)・T/Q(rs6577958)多型の4種であった。*ACTN3* R577X(rs1815739)多型と*COL5A1* C/T(rs12722)多型に関しては、肉離れ受傷との有意な関連は認められなかった。

ACE I/D (rs1799752) 多型：日本人男性一流サッカー選手 369 名において、過去の肉離れ受傷経験と ACE I/D 多型の関連を検討した。肉離れ受傷経験を有するサッカー選手は、受傷経験の無い選手と比較して II 型を有する人の割合が高く、ID 型、DD 型を有する人の割合が低かった。さらにイタリアのプロサッカー選手 341 名を対象に同様の検討を行い、メタ解析を実施した結果、日本人、イタリア人共に肉離れ受傷経験のある一流サッカー選手では受傷経験の無い選手と比較して、II 型の頻度が高いことが明らかとなった。これらの結果は、日本人だけでなく欧米人においても ACE I/D (rs1799752) 多型の II 型が肉離れのリスク因子となることを示している。

COL1A1 A/C (rs1107946) 多型：日本人アスリート 1667 名において過去の肉離れ受傷経験と COL1A1 A/C (rs1107946) 多型の関連を検討した。女性アスリートにおいてのみ有意な関連が認められ、肉離れ受傷経験のある女性アスリートは、受傷経験の無い女性アスリートと比較し、AA 型の人の割合が高く、AC 型、CC 型の人の割合が低かった。このことは、COL1A1 A/C (rs1107946) 多型の AA 型が、女性アスリートにおける肉離れのリスク因子となり得ることを示している。この結果の一般性・普遍性を確認するため、508 名のアスリートを対象に 2 年間の縦断的な検討を実施した。その結果、AA 型を有する女性アスリートは AC 型、CC 型の女性アスリートと比較し 2 年間の追跡期間における肉離れの受傷率が有意に高いことが明らかとなった (図 1)。COL1A1 A/C (rs1107946) 多型の AA 型と肉離れ受傷リスクとの関連は、異なる集団においても再現されたことから、日本人女性アスリートにおいては COL1A1 A/C (rs1107946) 多型の AA 型が肉離れのリスク因子であることが明らかとなった。



COL22A1 A/C (rs11784270)・T/C (rs6577958) 多型：日本人アスリート 3020 名を対象に、過去の肉離れ受傷経験と COL22A1 A/C (rs11784270) 多型および T/C (rs6577958) 多型との関連を検討した。COL22A1 A/C (rs11784270) 多型の A アレルと T/C (rs6577958) 多型の T アレルが肉離れ受傷と有意に関連し、それぞれのアレルの保有数が増えるごとに肉離れ受傷リスクが高くなることが明らかとなった (リスク：AA>AC>CC, TT>TC>CC)。男女別に検討を行うと、女性アスリートにおいてより強い関連が認められた。XXII 型コラーゲンは、筋腱移行部に特異的に発現するコラーゲンであることが知られており、rs11784270 多型および rs6577958 は、ヒトの骨格筋組織における COL22A1 遺伝子発現レベルと関連する expression quantitative trait loci (eQTL) である。肉離れリスクと関連する A アレル (rs11784270) および T アレル (rs6577958) は、いずれも骨格筋組織における COL22A1 の発現レベルが高いことと関連することから、筋腱移行部における COL22A1 の発現レベルの高さが肉離れ受傷リスクに関与している可能性がある。

(2) 肉離れ受傷と関連する遺伝子多型の作用機序

本研究課題により肉離れ受傷との関連が明らかとなった COL1A1 A/C (rs1107946) 多型について、骨格筋の特性への影響を検討した。まず、骨格筋の特性として、骨格筋内の結合組織 (筋内膜、筋周膜等) の量や組成を反映する安静時の筋の硬さについて検討すると、肉離れ受傷のリスク因子となる AA 型を有する女性は、AC 型、CC 型を有する女性と比較しハムストリングが有意に硬いことが明らかとなった (図 2A)。このことから、COL1A1 A/C (rs1107946) 多型は骨格筋の硬さ (伸びにくさ) に影響することにより、肉離れのリスクと関連している可能性が考えられる。また、COL1A1 A/C (rs1107946) 多型は COL1A1 遺伝子の転写調節領域に存在することから、この多型の COL1A1 遺伝子発現レベルに対する影響を検討した。その結果、肉離れのリスク因子となる AA 型を有する人の骨格筋は CC 型と比較して、COL1A1 遺伝子発現レベルが有意に低いことが明らかとなった。さらに I 型コラーゲンの組成を分析したところ、I 型コラーゲン分子を構成する 1 鎖と 2 鎖の比 (1/2) が AA 型と比較し、CC 型、AC 型の人の骨格筋で高いことが明ら

かとなった。1鎖と2鎖の比が高いことは、通常2本の1鎖と1本の2鎖から成るヘテロトリマーとして存在するI型コラーゲンが、3本の1鎖から成るホモトリマーの形で組織中に存在することを示唆している。実際に組織中に存在するホモトリマーの割合を推定した結果、ホモトリマーの割合はAA型と比較しCC型、AC型で有意に高かった(図2B)。

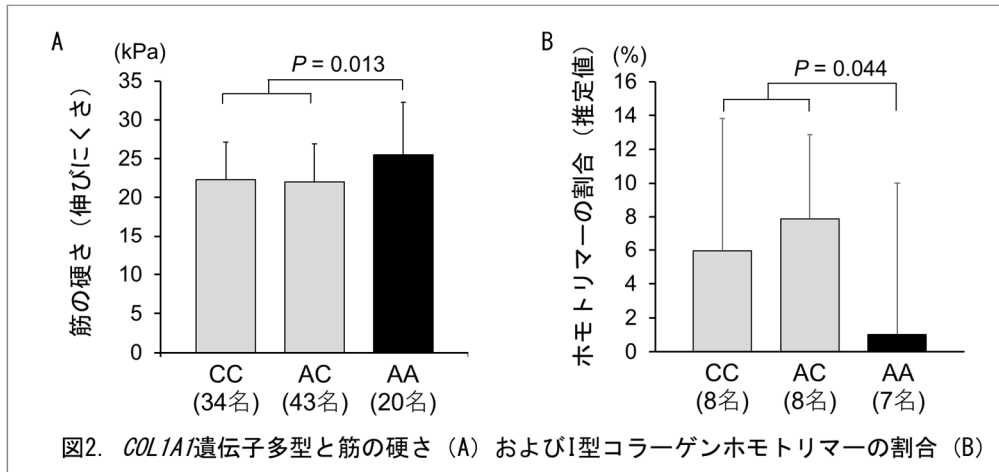


図2. COL1A1遺伝子多型と筋の硬さ (A) およびI型コラーゲンホモトリマーの割合 (B)

以上のことから、COL1A1 A/C (rs1107946) 多型のAA型は女性アスリートにおいて肉離れリスク因子となることが明らかとなった。またそのメカニズムとして、I型コラーゲンの組成の違いによる骨格筋の硬さ(伸びにくさ)が関与していることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 KUMAGAI HIROSHI, MIYAMOTO-MIKAMI ERI, HIRATA KOSUKE, KIKUCHI NAOKI, KAMIYA NOBUHIRO, HOSHIKAWA SEIGO, ZEMPO HIROFUMI, NAITO HISASHI, MIYAMOTO NAOKAZU, FUKU NORIYUKI	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 Medicine & Science in Sports & Exercise	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 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 -
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 Miyamoto Naokazu, Hirata Kosuke, Miyamoto-Mikami Eri, Yasuda Osamu, Kanehisa Hiroaki	4. 巻 8
2. 論文標題 Associations of passive muscle stiffness, muscle stretch tolerance, and muscle slack angle with range of motion: individual and sex differences	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-26574-3	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 Miyamoto N, Miyamoto-Mikami E, Hirata K, Kimura N, Fuku N	4. 巻 28
2. 論文標題 Association analysis of the ACTN3 R577X polymorphism with passive muscle stiffness and muscle strain injury	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports	6. 最初と最後の頁 1209 ~ 1214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/sms.12994	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 Willems SM, Wright D., Day FR, Trajanoska K, Joshi PK, Morris JA, Matteini AM, Garton FC, Grarup N, Oskolkov N, Thalamuthu A, Mangino M, Liu J, Demirkan A, Lek M, Xu L, Wang G, Miyamoto-Mikami E, Scott RA 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

1. 著者名 Miyamoto N, Hirata K, Kimura N, Miyamoto-Mikami E	4. 巻 39
2. 論文標題 Contributions of Hamstring Stiffness to Straight-Leg-Raise and Sit-and-Reach Test Scores	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Sports Medicine	6. 最初と最後の頁 110 ~ 114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0043-117411	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 Massidda Myosotis, Miyamoto-Mikami Eri, Kumagai Hiroshi, Ikeda Hayato, Shimasaki Yu, Yoshimura Masafumi, Cugia Paolo, Piras Francesco, Scorcu Marco, Kikuchi Naoki, Calo Carla Maria, Fuku Noriyuki	4. 巻 38
2. 論文標題 Association between the ACE I/D polymorphism and muscle injuries in Italian and Japanese elite football players	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Sports Sciences	6. 最初と最後の頁 2423 ~ 2429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/02640414.2020.1787683	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, Kumagai Hiroshi, Kikuchi Naoki, Kamiya Nobuhiro, Miyamoto Naokazu, Fuku Noriyuki	4. 巻 52
2. 論文標題 eQTL variants in COL22A1 are associated with muscle injury in athletes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physiological Genomics	6. 最初と最後の頁 588 ~ 589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/physiolgenomics.00115.2020	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 Miyamoto-Mikami E, Kumagai H, Tanisawa K, Taga Y, Hirata K, Kikuchi N, Kamiya N, Kawakami R, Midorikawa T, Kawamura T, Kakigi R, Natsume T, Zempo H, Suzuki K, Kohmura Y, Mizuno K, Torii S, Sakamoto S, Oka K, Higuchi M, Naito H, Miyamoto N, Fuku N	4. 巻 -
2. 論文標題 Female Athletes Genetically Susceptible to Fatigue Fracture Are Resistant to Muscle Injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicine & Science in Sports & Exercise	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1249/MSS.0000000000002658	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 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Eri Miyamoto-Mikami, Kosuke Hirata, Hiroshi Kumagai, Naoki Kikuchi, Noriko Kimura, Nobuhiro Kamiya, Noriyuki Fuku, Naokazu Miyamoto
2. 発表標題 Association analysis of COL1A1 and COL5A1 polymorphisms with muscle stiffness and muscle injury
3. 学会等名 23th Annual Congress of the ECSS (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮本(三上) 恵里, 熊谷 仁, 平田 浩祐, 菊池 直樹, 神谷 宣広, 膳法 浩史, 星川 精豪, 内藤 久士, 宮本 直和, 福 典之
2. 発表標題 I型コラーゲン遺伝子多型は女性の関節柔軟性および筋傷害受傷に関連する
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 Eri Miyamoto-Mikami
2. 発表標題 Implication of genetic polymorphisms on sports performance
3. 学会等名 9th FAOPS Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Kumagai, Eri Miyamoto-Mikami, Kosuke Hirata, Naoki Kikuchi, Nobuhiro Kamiya, Seigo Hoshikawa, Hirofumi Zempo, Hisashi Naito, Naokazu Miyamoto, Noriyuki Fuku
2. 発表標題 rs2234693 polymorphism in the ESR1 is associated with muscle injury and muscle stiffness in Japanese population
3. 学会等名 23th Annual Congress of the ECSS (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Myosotis Massidda, Eri Miyamoto-Mikami, Hiroshi Kumagai, Carla Maria Calo, Paolo Cugia, Naoki Kikuchi, Marco Scorcu, Noriyuki Fuku
2. 発表標題 ACE I/D polymorphism and muscle injuries in Italian and Japanese elite football players
3. 学会等名 35th FIMS World Congress of Sports Medicine (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miyamoto-Mikami E, Hirata K, Fuku N, Kimura N, Miyamoto N
2. 発表標題 Association analysis of ACTN3 R577X polymorphism with muscle stiffness and muscle strain injury
3. 学会等名 European College of Sport Science (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 熊谷仁、平田浩祐、膳法浩史、宮本(三上)恵里、宮本直和、福典之
2. 発表標題 エストロゲン受容体遺伝子多型は筋硬度および筋損傷の発症歴に関連する
3. 学会等名 日本体力医学会大会
4. 発表年 2017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
--	---------------------------	-----------------------	----

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0件

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			
イタリア	University of Cagliari			