

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K11057

研究課題名(和文)筋線維組成を規定する遺伝子多型は生活習慣病発症を予測するバイオマーカーとなるか

研究課題名(英文) Do skeletal muscle fiber composition-related genetic polymorphisms predict future chronic diseases?

研究代表者

後藤 佐多良 (Goto, Sataro)

順天堂大学・スポーツ健康科学研究科・客員教授

研究者番号：10012650

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、骨格筋の速筋線維や遅筋線維の割合を規定する遺伝子多型を明らかにし、それらの遺伝子多型が将来の生活習慣病リスクとなるか否かについて検討を行った。日本人男性において、ACTN3 R577X多型およびACE I/D多型が骨格筋の筋線維組成に関連することを明らかにした。さらに、これら2つの遺伝子多型の組み合わせが、将来の高血圧発症リスクに影響を及ぼすことを明らかにした。これらの研究成果から、ACTN3 R577X多型およびACE I/D多型は骨格筋の筋線維組成に関連し、将来の高血圧リスクを反映する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨格筋の筋線維組成は、大きく「速筋線維」と「遅筋線維」に分類される。速筋線維優位のアスリートは大きな力を瞬間的に発揮する能力に優れるが、代謝性疾患や高血圧のリスクが高い可能性がある。一方、遅筋線維優位のアスリートは小さい力を長時間発揮する能力に優れ、代謝性疾患および高血圧のリスクが低いと考えられている。本研究は、ヒトが生まれながらに有する遺伝子型が筋線維組成に関連することを明らかにし、さらにこれらの遺伝子型が高血圧の発症リスクに関連することを明らかにした。これらの研究成果は、遺伝子型に基づいたアスリートの適正種目の選択や、臨床現場における個別化医療の実現に寄与する可能性を有すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The aims of the present study were 1) identifying myosin heavy chain (MHC) isoforms (MHC-I, MHC-IIa, and MHC-IIx)-related genetic polymorphism in the Japanese population, and 2) examining whether skeletal muscle fiber composition-related genetic polymorphisms predict future development of chronic diseases. We observed that men with the ACTN3 RR + RX genotype showed a higher proportion of MHC-IIx than those with the ACTN3 XX genotype, and men with the ACE ID + DD genotype exhibited a higher proportion of MHC-I than those with the ACE II genotype. Furthermore, a combined genotype predicting a higher MHC-I proportion, namely XX genotype of the ACTN3 R577X and ID + DD genotype of the ACE I/D polymorphisms, exhibited a lower risk of future hypertension.

研究分野：健康科学

キーワード：筋線維組成 遺伝子多型 生活習慣病 高血圧 ACTN3 R577X ACE I/D

## **1. 研究開始当初の背景**

骨格筋の筋線維組成は大きく「速筋線維」と「遅筋線維」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。特に遅筋線維には糖や脂質の代謝に影響する「ミトコンドリア」が豊富に存在することから、遅筋線維の割合が高いことは代謝性疾患に対して保護的に作用する可能性がある。また、遅筋線維は毛細血管密度が高いことも知られており、骨格筋の筋線維組成は高血圧リスクと関連することも報告されている。

筋線維組成の遺伝率は 54~99.5%であることが明らかにされており、遺伝的要因の影響が大きいことが伺える。この遺伝的要因を説明し得る因子として、*ACTN3*, *ACE*, *HIF1A*, *VEGFR2*, *AGTR2* 遺伝子などの多型が挙げられる。実際に、欧米人を対象とした先行研究において、これらの遺伝子多型が筋線維組成に関連することが明らかにされている。しかし、これらの検討は欧米人を対象としており、日本人においても同様の関連が認められるか否かについては明らかにされていない。さらに、これらの筋線維組成を規定する遺伝子多型が、将来の高血圧などの疾患リスクを反映するバイオマーカーとなるか否かについても明らかにされていない。

## **2. 研究の目的**

本研究では、日本人において筋線維組成に関連する遺伝子多型を明らかにすること、さらにそれらの遺伝子多型が将来の高血圧の発症に及ぼす影響を検討することを目的とした。また、筋線維組成は運動能力に関連し、瞬発系アスリートでは速筋線維の割合が高いこと、持久系アスリートでは遅筋線維の割合が高いことが示唆されている。このことから、本研究では元アスリートにおける競技種目が将来の高血圧の発症に及ぼす影響についても検討を行った。

## **3. 研究の方法**

日本人の成人男女 211 名から筋生検によって骨格筋サンプルを採取し、ミオシン重鎖アイソフォーム (MHC-I, MHC-IIa, MHC-IIx) の割合を評価した。ホモジナイズ後の骨格筋サンプルを SDS-PAGE により分画後、CBB 染色を行い、MHC-I, MHC-IIa, および MHC-IIx の割合を算出した。

体育大学を卒業した元アスリート 2141 名において、質問紙を用いて現役時代の運動種目および高血圧の発症率などの調査を行った。この 2141 名の元アスリートから、女性や大学時代の競技種目が不明な者、既往歴の回答がない者などを除外し、最終的に 1269 名を解析対象とした。元アスリートを現役時代の競技種目によって瞬発系、混合系、持久系の 3 グループに分類し、高血圧の発症率を比較した。また、元アスリート 2141 名のうち、遺伝子多型の解析に協力が得られた 978 名を対象として、筋線維組成に関連する遺伝子多型と高血圧の発症率に関する検討を行った。

各実験において、遺伝子多型を解析するための DNA サンプルは血液もしくは唾液から抽出した。先行研究において筋線維組成との関連が報告されている *ACTN3* R577X (rs1815739)、*ACE* C/G (I/D) (rs4341)、*HIF1A* C/T (rs11549465)、*VEGFR2* Q472H (rs1870377)、*AGTR2* C/A (rs11091046) を TaqMan 法により分析した。

全ての実験は、倫理委員会において承認を得ており、対象者からインフォームドコンセントを得た後に実施した。

#### 4. 研究成果

日本人の成人男女を対象として、先行研究において筋線維組成との関連が報告されている5つの遺伝子多型とMHCの関連を検討した。*ACTN3* R577X (rs1815739)、*ACE* C/G (I/D) (rs4341)、*HIF1A* C/T (rs11549465)、*VEGFR2* Q472H (rs1870377)、*AGTR2* C/A (rs11091046)のうち、*ACTN3* R577X 多型および *ACE* I/D 多型においてMHCの割合との有意な関連が認められ、*ACTN3* R577X 多型の RR+RX 型を有する男性では XX 型を有する者と比べてMHC-IIxの割合が有意に高かった。また、*ACE* I/D 多型の ID+DD 型を有する男性では II 型を有する者と比べて MHC-I の割合が有意に高かった。さらに、これら2つの遺伝子多型の組み合わせにより、男性における MHC-I および MHC-IIx の割合を予測可能であることを明らかにした(図1)。一方で、女性においては、遺伝子多型と MHC には有意な関連が認められなかった。

次に、元アスリートにおける現役時代の競技種目と将来の高血圧の発症率について検討を行った。元アスリートにおける高血圧の発症率には種目間で有意な差が認められた(図2)。また、持久系種目に従事していた元アスリートを基準として高血圧発症のハザード比を算出したところ、混合系種目のハザード比は 1.37 (95%信頼区間:0.96-2.03)、瞬発系種目のハザード比は 1.62 (95%信頼区間:1.12-2.40)であった。これらの結果から、遅筋線維の割合が低く、速筋線維の割合が高いと考えられる瞬発系アスリートでは、持久系アスリートと比べて高血圧の発症リスクが有意に高いことが示された。

日本人において、*ACTN3* R577X 多型と *ACE* I/D 多型が骨格筋の筋線維組成に関

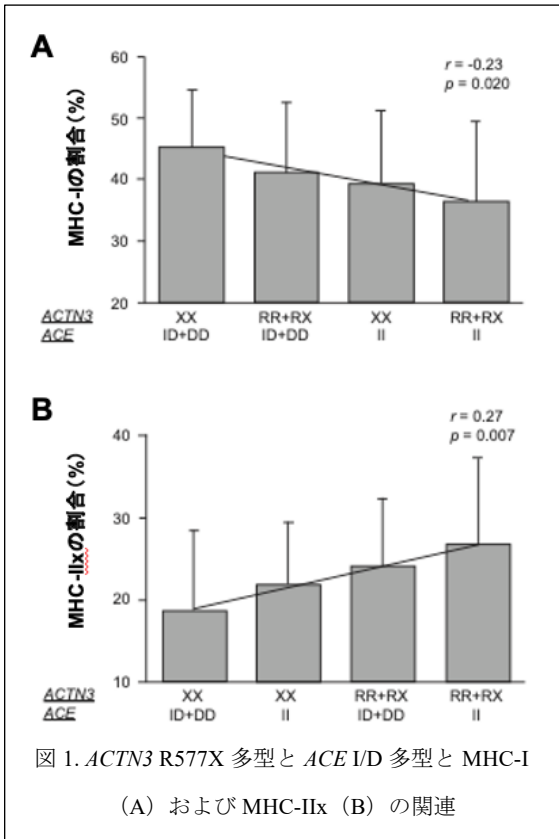


図1. *ACTN3* R577X 多型と *ACE* I/D 多型と MHC-I (A) および MHC-IIx (B) の関連

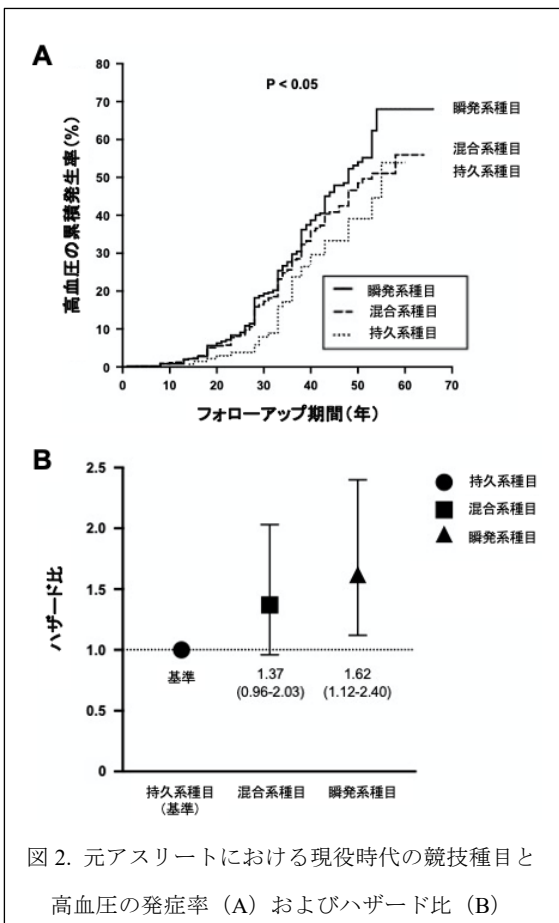


図2. 元アスリートにおける現役時代の競技種目と高血圧の発症率 (A) およびハザード比 (B)

連し、*ACTN3* R577X 多型の XX 型および *ACE* I/D 多型の ID+DD 型を有する者では遅筋

線維の指標である MHC-I の割合が高く、速筋線維の指標である MHC-IIx の割合が低いことを明らかにした (図 1)。そこで、元アスリートを *ACTN3* R577X 多型の XX 型および *ACE* I/D 多型の ID+DD 型を有する「高 MHC-I 群」および「それ以外」の 2 群に分類し、高血圧の発症率を検討した。現在の運動習慣を有する対象者においては、高 MHC-I 群およびそれ以外の群で高血圧の発症率に有意差は認められなかった。一方で、現在の運動習慣がない対象者においては、高 MHC-I 群を基準として算出したハザード比が 1.81 (95%信頼区間: 1.01-3.62) であり、遅筋線維の割合が低く、速筋線維の割合が高い遺伝子型を有する者において高血圧発症リスクが高い可能性が示された。

これらの検討結果から、日本人男性において *ACTN3* R577X 多型および *ACE* I/D 多型は骨格筋の筋線維組成に関連し、これらの遺伝子多型の組み合わせが筋線維組成を予測することが示された。また、これらの遺伝子多型の組み合わせは、現在の運動習慣がない者において、将来の高血圧リスクを反映するバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 D' Souza Randall F., Woodhead Jonathan S. T., Hedges Christopher P., Zeng Nina, Wan Junxiang, Kumagai Hiroshi, Lee Changhan, Cohen Pinchas, Cameron-Smith David, Mitchell Cameron J., Merry Troy L.	4. 巻 12
2. 論文標題 Increased expression of the mitochondrial derived peptide, MOTS-c, in skeletal muscle of healthy aging men is associated with myofiber composition	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Aging	6. 最初と最後の頁 5244-5258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.102944	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 Hiroshi, Myoenzono Kanae, Yoshikawa Toru, Tsujimoto Takehiko, Shimomura Kosei, Maeda Seiji	4. 巻 12
2. 論文標題 Regular aerobic exercise improves sexual function assessed by the Aging Males' Symptoms questionnaire in adult men	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Aging Male	6. 最初と最後の頁 1~8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13685538.2020.1724940	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 EA, Miyamoto-Mikami E, Akimov EB, Al-Khelaifi F, Murakami H, Zempo H, Kostyukova ES, Kulemin NA, Larin AK, Borisov OV, Miyachi M, Popov DV, Boulygina EA, Takaragawa M, Kumagai H, Naito H, Pushkarev VP, Dyatlov DA, Lekontsev EV, Pushkareva YE, Andryushchenko LB, Elrayess MA, Generozov EV, Fuku N, Ahmetov II	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 Kosaki Keisei, Kamijo Ikemori Atsuko, Sugaya Takeshi, Kumamoto Shota, Tanahashi Koichiro, Kumagai Hiroshi, Kimura Kenjiro, Shibagaki Yugo, Maeda Seiji	4. 巻 30
2. 論文標題 Incremental short maximal exercise increases urinary liver type fatty acid binding protein in adults without CKD	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports	6. 最初と最後の頁 709~715
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/sms.13618	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 Kumagai Hiroshi, Yoshikawa Toru, Kosaki Keisei, Myoenzono Kanae, Maeda Seiji	4. 巻 43
2. 論文標題 Deterioration of sexual function is associated with central hemodynamics in adult Japanese men	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 36 ~ 44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-019-0336-1	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 Akazawa Nobuhiko, Kobayashi Naoko, Nakamura Yuki, Kumagai Hiroshi, Choi Youngju, Maeda Seiji.	4. 巻 119
2. 論文標題 Effect of sleep efficiency on salivary metabolite profile and cognitive function during exercise in volleyball athletes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Applied Physiology	6. 最初と最後の頁 2215-2223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00421-019-04205-7	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 Kumagai Hiroshi, Yoshikawa Toru, Myoenzono Kanae, Kosaki Keisei, Akazawa Nobuhiko, Tanahashi Koichiro, Tagawa Kaname, Zempo-Miyaki Asako, Maeda Seiji	4. 巻 13
2. 論文標題 Role of High Physical Fitness in Deterioration of Male Sexual Function in Japanese Adult Men	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Men's Health	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) 10.1177/1557988319849171	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 Kumagai Hiroshi, Tobina Takuro, Ichinoseki-Sekine Noriko, Kakigi Ryo, Tsuzuki Takamasa, Zempo Hirofumi, Shiose Keisuke, Yoshimura Eiichi, Kumahara Hideaki, Ayabe Makoto, Higaki Yasuki, Yamada Ryo, Kobayashi Hiroyuki, Kiyonaga Akira, Naito Hisashi, Tanaka Hiroaki, Fuku Noriyuki	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 Journal of Applied Physiology	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 Guilherme JPLF, Semenova EA, Zempo H, Martins GL, Lancha Junior AH, Miyamoto-Mikami E, Kumagai H, Tobina T, Shiose K, Kakigi R, Tsuzuki T, Ichinoseki-Sekine N, Kobayashi H, Naito H, Borisov OV, Kostryukova ES, Kulemin NA, Larin AK, Generozov EV, Fuku N, Ahmetov II.	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 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

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 熊谷仁, 染谷由希, 吉岡将輝, 宮本恵里, 崔英珠, 寶川美月, 中村美幸, 河村剛光, 鈴木宏哉, 町田修一, 内藤久士, 前田清司, 福典之
2. 発表標題 アスリートの競技特性が将来の高血圧発症に及ぼす影響-J-Fit+ study-
3. 学会等名 第74回日本体力医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 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-
2. 発表標題 宮本 (三上) 恵里, 染谷由希, 熊谷仁, 河村剛光, 鈴木宏哉, 内藤久士, 福典之
3. 学会等名 第74回日本体力医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Kumagai, Su-Jeong Kim, Seiji Maeda, Noriyuki Fuku, Pinchas Cohen
2. 発表標題 Mitochondrial-DNA-m.1382-A>C polymorphism in the MOTS-c is associated with visceral fat area and blood pressure in Japanese men.
3. 学会等名 American Aging Association 48th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Kumagai, Ana Raquel Coelho, Junxiang Wan, Amy Huang, Hemal H. Mehta, Kelvin Yen, Paulo J. Oliveira, Pinchas Cohen, Su-Jeong Kim
2. 発表標題 MOTS-c inhibits myostatin expression via PTEN-AKT-FOXO1 signaling pathway
3. 学会等名 DORI 's 2020 Symposium (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 張碩文、篠崎昇平、柳井修一、松本（重永）綾子、中本英子、小林裕幸、金木正夫、遠藤昌吾、後藤佐多良、内藤久士
2. 発表標題 有酸素トレーニングが老齡マウス脳内のインスリン分解酵素のS-ニトロソ化に及ぼす影響
3. 学会等名 第74回日本体力医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sataro Goto
2. 発表標題 Biological mechanisms of aging and intervention: Later life dietary restriction and regular exercise
3. 学会等名 The 11th Asia/Oceania Congress of International Association of Gerontology and Geriatrics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019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, 清永明, 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
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroshi Kumagai, Yuki Someya, Masaki Yoshioka, Eri Miyamoto-Mikami, Youngju Choi, Yoshimitsu Kohmura, Koya Suzuki, Shuichi Machida, Hisashi Naito, Seiji Maeda, Noriyuki Fuku.
2. 発表標題 Does sport discipline at a young age influence the incidence of hypertension? -J-Fit+ study-
3. 学会等名 The 9th Federation of Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年~2019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
研究分担者	熊谷 仁  (Kumagai Hiroshi)  (00794819)	順天堂大学・スポーツ健康科学部・学振特別研究員 (PD)   (32620)	
研究分担者	福 典之  (Fuku Noriyuki)  (40392526)	順天堂大学・スポーツ健康科学部・先任准教授   (32620)	
研究分担者	宮本 恵里  (Miyamoto-Mikami Eri)  (00793390)	順天堂大学・スポーツ健康科学研究科・特任助教   (32620)	

#### 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
---------	---------