

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K17863

研究課題名（和文）スポーツ傷害における遺伝的背景の解明—性ホルモン関連遺伝子群に着目した検討—

研究課題名（英文）Identification of sport injury-related genetic polymorphisms in athletes

研究代表者

熊谷 仁（Kumagai, Hiroshi）

順天堂大学・スポーツ健康科学部・特任助教

研究者番号：00794819

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究ではアスリートの遺伝的な傷害リスクを明らかにすることを目的とした。エストロゲン受容体 をコードするESR1遺伝子上に存在するESR1 T/C多型（rs2234693）のCアレルを有する者では、肉離れなどの筋損傷の受傷率が有意に低かった。また、エストロゲンの合成酵素であるアロマターゼをコードするCYP19A1遺伝子上に存在するCYP19A1 C/T多型（rs936306）のTアレルを有する者では、疲労骨折の受傷率が有意に低かった。これらの検討結果から、エストロゲンの作用に関連するESR1遺伝子多型およびCYP19A1遺伝子多型が、アスリートの傷害リスクに関連する可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アスリートにおいて、ケガが競技成績に悪影響を及ぼすことは明白であることから、ケガの発生を未然に防ぐ必要がある。ケガのリスクは、年齢、性、遺伝といった内的要因とトレーニング、疲労回復、食事といった外的要因により規定される。これまでに、外的要因に関する研究は数多く行われているが、内的要因に関する研究はほとんど実施されていなかった。本研究では、女性ホルモンであるエストロゲンの作用に関連する遺伝子多型が肉離れなどの筋のケガや疲労骨折などの骨のケガ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傷害リスクの把握や傷害予防プログラムの構築に寄与すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The aim of the present study was to identify sport injury-related genetic polymorphisms in Japanese athletes. Because there was a sex difference in the incidence of sports injury, we focused on sex hormone-related genetic polymorphisms in the present study. We observed that the athletes with the C allele in the ESR1 rs2234693 exhibited a significantly lower risk of skeletal muscle injury as well as muscle stiffness, a risk factor for muscle injury, than those with the T allele. Furthermore, athletes with the T allele in the CYP19A1 rs936306 showed a significantly lower risk of stress fracture than those with the C allele. These findings suggest that estrogen-related genetic polymorphisms, namely ESR1 rs2234693 and CYP19A1 rs936306, are a possible predictor of sports injuries.

研究分野：スポーツ科学

キーワード：遺伝子多型 ケガ アスリート 肉離れ 疲労骨折 エストロゲン受容体 アロマターゼ

## **1. 研究開始当初の背景**

アスリートにおいて、ケガが競技成績に悪影響を及ぼすことは明白であることから、ケガの発生を未然に防ぐ必要がある。ケガのリスクは、年齢、性、遺伝といった内的要因とトレーニング、疲労回復、食事といった外的要因により規定される。これまでに、外的要因に関する研究が多く行われ、スポーツ現場において実践されている。外的要因に対するアプローチでは、指導者や選手が練習量や練習強度を調節することでケガの予防に取り組む。しかし、この場合、各選手のケガに対する耐性（疲労耐性や回復力など）の個人差を考慮していない可能性がある。事実、2016年に報告された13年間の追跡研究では、ケガの発症数は年間4%ずつ増加していることが明らかにされた。このことは、ケガの予防における内的要因の重要性を示唆しており、各選手の遺伝的なケガのリスクを把握することで、ケガの発生を効果的に予防できる可能性がある。

女性と男性には様々な『性差』が存在するが、ケガの受傷率にも性差が存在する。例えば、肉離れは女性よりも男性において受傷リスク高いことが明らかにされており、エストロゲンが筋のケガに対して保護的に作用する可能性が示唆される。一方、女性において、閉経によって低下した骨密度がエストロゲン補充によって増加することが報告されており、エストロゲンは疲労骨折などの骨のケガにも関連する可能性がある。エストロゲンの作用は、その特異的な受容体であるエストロゲン受容体 $\alpha$ およびエストロゲン合成酵素であるアロマトラーゼによって規定される。このことから、エストロゲン受容体 $\alpha$ およびアロマトラーゼをコードする遺伝子である *ESR1* および *CYP19A1* 上に存在する遺伝子多型は、アスリートにおける傷害リスクに関連する可能性がある。

## **2. 研究の目的**

本研究では、エストロゲンの作用を規定する *ESR1* および *CYP19A1* 遺伝子上の一塩基多型に着目して、アスリートにおけるケガの遺伝的背景を明らかにすることを目的とした。

## **3. 研究の方法**

日本人のトップレベルアスリート1311名を対象として、質問紙による競技歴、傷害歴の調査、およびDNA抽出用の唾液サンプルの採取を行った。対象者は様々な種目に従事する男性アスリート868名および女性アスリート443名であり、対象者全員が全国大会もしくは国際大会への出場歴を有している。本研究では、肉離れを含む筋のケガである筋損傷および骨のケガである疲労骨折に着目して分析を行った。また、筋損傷の危険因子である筋スティフネスと遺伝子多型の関連を検討するため、剪断波エラストグラフィを用いて若年の男女261名の筋スティフネスを評価した。さらに、若年男性167名を対象として、血中エストラジオール濃度の関連を検討した。それぞれの実験において、対象者からDNA抽出用の唾液サンプルの採取を行い、DNAサンプルの抽出を行った。その後、TaqMan法を用いて、*ESR1* T/C (rs2234693) および *CYP19A1* C/T (rs936306) 多型の解析を行った。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**

先行研究において、*ESR1* rs2234693 多型の C アレルはエストロゲン受容体  $\alpha$  の発現量を増大する可能性が報告されている。また、*CYP19A1* rs936306 多型の T アレルを有する閉経後女性は、C アレル保有者に比べて血中エストラジオール濃度が高いことが明らかにされている。しかし、若年男性において *CYP19A1* 多型と血中エストラジオール濃度の関連については未解明であった。若年男性 167 名を対象とした本検討により、*CYP19A1* rs936306 多型の TT 型を有する男性では、CC+CT 型を有する男性よりも血中エストラジオール濃度が高いことが明らかとなった (図 1)。

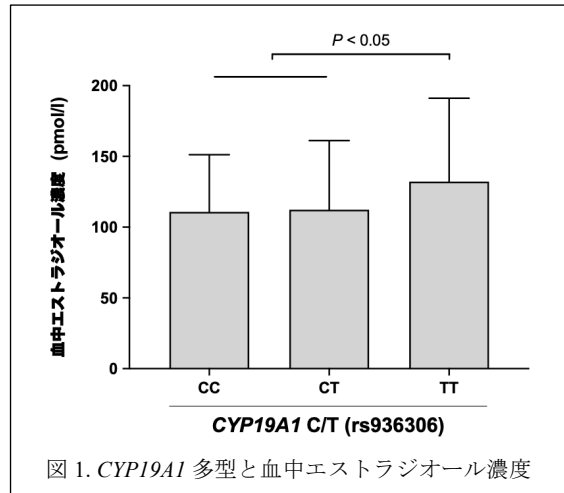


図 1. *CYP19A1* 多型と血中エストラジオール濃度

次に、*ESR1* rs2234693 多型および *CYP19A1* rs936306 多型とアスリートの傷害歴の検討を行った。本検討では、エストロゲンの作用が関連すると予想される筋損傷および疲労骨折に着目した解析を行った。本アスリート集団において、医師の診断による筋損傷の既往歴を有するアスリートは 133 名であり、疲労骨折の既往歴を有するアスリートは 146 名であった。先行研究において、*ESR1* rs2234693 多型の C アレルでは、T アレルに比べてエストロゲン受容体  $\alpha$  の発現量が高い可能性が報告されている。本研究において、*ESR1* rs2234693 多型の TT 型を有する者と比較して、C アレルを 1 つ有するごとに筋損傷のリスクが低下することを明らかにした (オッズ比 : 0.70, 95%信頼区間 : 0.53–0.91,  $P < 0.008$ )。また、筋損傷の危険因子として筋が硬いこと、すなわち筋スティフネスが高いことが挙げられるが、我々は若年男女 261 名を対象とした検討において、*ESR1* rs2234693 の C アレルを有する者では T アレルを有するものに比べて、ハムストリングの筋スティフネスが低いことを明らかにした (図 2)。これらの結果から、*ESR1* T/C (rs2234693) 多型は、筋スティフネスを介してアスリートの筋損傷のリスクに関連する可能性が示された。

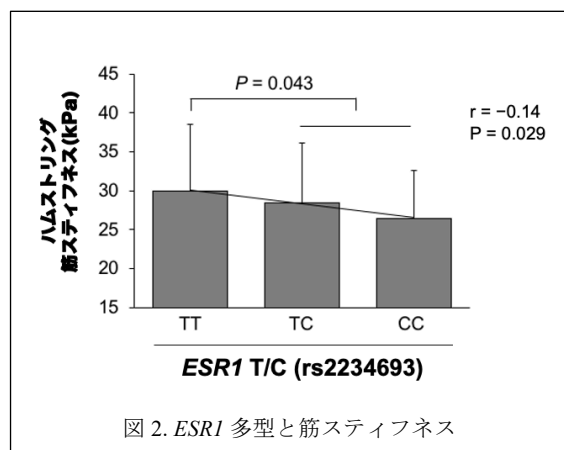


図 2. *ESR1* 多型と筋スティフネス

一方、*CYP19A1* rs936306 多型の TT 型では血中エストラジオール濃度が高いことを明らかにしたが、アスリートにおいて *CYP19A1* 多型の CC 型を有する者では T アレルを有する者よりも疲労骨折のリスクが高いことが明らかになった (オッズ比 : 1.32, 95%信頼区間 : 1.02–1.72,  $P = 0.036$ )。興味深いことに、*CYP19A1* 多型と疲労骨折の関連は、男性 (オッズ比 : 1.45, 95%信頼区間 : 1.03–2.07,  $P = 0.032$ ) および月経異常が認められる女性 (オッズ比 : 2.28, 95%信頼区間 : 1.08–5.16,  $P = 0.030$ ) において顕著であり、正常月経を有する女性アスリートにおいては有意な関連が認められなかった (オッズ比 : 1.16, 95%信頼区間 : 0.77–1.75,  $P = 0.481$ )。正常月経を有する女性では、血中エストラジオール濃度が高いことが推察され、血中エストラジオール濃度が低い男性や月経異常を

有する女性において *CYP19A1* 多型が疲労骨折に関連する可能性が示された。

これらの研究成果から、エストロゲン受容体  $\alpha$  の発現量に関連する *ESR1* rs2234693 多型および血中エストラジオール濃度に関連する *CYP19A1* rs936306 多型は、日本人アスリートの傷害リスクに関連する可能性が示された。

## 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 3件／うちオープンアクセス 8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 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 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 Hiroshi Kumagai, Eri Miyamoto-Mikami, Kosuke Hirata, Naoki Kikuchi, Nobuhiro Kamiya, Seigo Hoshikawa, Hirofumi Zempo, Hisashi Naito, Naokazu Miyamoto, Noriyuki Fuku	4. 巻 1
2. 論文標題 ESR1 rs2234693 Polymorphism Is Associated with Muscle Injury and Muscle Stiffness	5. 発行年 2018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 Kumagai Hiroshi, Miyamoto-Mikami Eri, Kikuchi Naoki, Kamiya Nobuhiro, Zempo Hirofumi, Fuku Noriyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 A rs936306 C/T Polymorphism in the CYP19A1 Is Associated With Stress Fractures	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Strength and Conditioning Research	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) 10.1519/JSC.0000000000003825	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 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 -

1. 著者名 Kumagai Hiroshi, Coelho Ana Raquel, Wan Junxiang, Mehta Hemal H., Yen Kelvin, Huang Amy, Zempo Hirofumi, Fuku Noriyuki, Maeda Seiji, Oliveira Paulo J., Cohen Pinchas, Kim Su-Jeong	4. 巻 320
2. 論文標題 MOTS-c reduces myostatin and muscle atrophy signaling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism	6. 最初と最後の頁 E680 ~ E690
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpendo.00275.2020	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 該当する

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 熊谷仁、妙園香苗、吉川 徹、前田清司
2. 発表標題 成人男性における有酸素性運動トレーニングはAMSスコアを改善する
3. 学会等名 第19回日本メンズヘルス医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前田清司、熊谷仁
2. 発表標題 運動とテストステロン
3. 学会等名 第19回日本メンズヘルス医学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 熊谷仁、宮本（三上）恵里、徳留信寛、福典之
2. 発表標題 エストロゲン関連遺伝子多型はウルトラマラソンによる筋損傷に関連する
3. 学会等名 第26回日本運動生理学会
4. 発表年 2018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 ESR1 rs2234693 polymorphism and sports-related muscle injuries: a case-control association and physiologically functional studies in Japanese population.
3. 学会等名 23th annual congress of the European College of Sport Science（国際学会）
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 Myosotis Massidda, Eri Miyamoto-Mikami, Hiroshi Kumagai, Carla Maria Cal, 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

〔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
---------	---------