

令和 4 年 8 月 25 日現在

機関番号：32672

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K11531

研究課題名(和文)レジスタンス運動前後の遺伝子プロファイルからトレーニング効果を予測する

研究課題名(英文)Can genetic profile predict response to resistance training?

研究代表者

菊池 直樹(Kikuchi, Naoki)

日本体育大学・体育学部・准教授

研究者番号：10739478

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、一般人を対象として、筋力トレーニング効果の個人差に関連する遺伝子多型を、ゲノムワイド関連解析により新規発見することを目的とした。56名の男女を対象として、週2回、8週間の計16セッションの筋力トレーニングを行った。トレーニング期間の前後に、筋力、筋量および筋機能の測定を行った。本研究によって、等尺性膝伸筋力、大腿部の筋横断面積および30秒間椅子立ち上がりテストの変化率に関連する遺伝子多型は、GWASによってそれぞれ95、17、27個の新規遺伝子多型が同定された。今後はこれらの多型についてさらなる検討が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、筋力トレーニングの効果に影響する遺伝子多型の検出を目指した。筋力トレーニングによる筋機能や筋量の上昇に対してトレーニング効果の個人差がある。遺伝子多型によってスクリーニングすることによって、個人対応型のトレーニングプログラムが期待できる。さらに、血圧上昇に対するリスクやサプリメント摂取による効果の違いなど、さまざまな個人差を把握することができる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to discover novel genetic polymorphisms associated with individual differences in the effects of strength training in the general population using genome-wide association analysis(GWAS). In this study, 56 men and women participated in a total of 16 sessions of strength training, twice a week for 8 weeks. Strength, muscle mass, and muscle function were measured before and after the training period. This study identified 95, 17, and 27 novel genetic polymorphisms associated with isometric knee extension muscle strength, thigh muscle cross-sectional area, and rate of change in the 30-second chair stand test, respectively, by GWAS. Further investigation of these polymorphisms is needed in the future.

研究分野：トレーニング科学

キーワード：筋力トレーニング 遺伝子多型 筋力 筋肥大 ゲノムワイド関連解析 GWAS

1. 研究開始当初の背景

運動・トレーニングは、アスリートの競技力向上だけでなく、一般者の生活の質の向上や代替医療としての役割を持つなど幅広く実施されている。運動・トレーニングの効果の個人差には、遺伝的な影響も報告されているが、詳細な研究はなされていない。このトレーニング応答の個人差には、個人のトレーニング歴やトレーニングの種類にも影響する。さらに、遺伝要因の関与も報告されている。双子を対象に遺伝率を計算している研究では、持続的なトレーニングによる最大酸素摂取量のトレーニング効果の遺伝率は47%であったと報告している[1]。また、トレーニング効果に関連する21個の遺伝子多型をスコア化した先行研究においては、スコアが高いほど最大酸素摂取量の増加が高くなることを報告している。したがって、トレーニングの応答は、遺伝的な影響を受けること、さらに、その程度は遺伝子多型の組み合わせによってある程度予測することが可能であることが考えられる。しかし、スコア化によって、遺伝子多型をトレーニングに活用していく上での問題点も存在する。1つ目はスコア化されている遺伝子多型の貢献率がそれぞれ異なることである。Jonesら[2]の報告の場合、どの遺伝子多型も0-4点のスコアで評価されていたが、個別にみると有意な関連性を示している遺伝子多型は5多型のみであり、同様のスコアで評価すべきかについては議論すべき点である。2つ目は、スコア化している遺伝子多型の科学的な根拠が少ないことである。今後遺伝子特性を考慮した個人対応型のトレーニングプログラムを開発していくためには、レジスタンス運動前後の遺伝子プロファイルを解析し、実際のトレーニング応答と遺伝子多型との関連性を見出していく必要がある。

また、近年ではDNA配列は同様であっても、環境的な要因から遺伝子の発現などが変わるエピジェネティクスについても検討されている。このエピジェネティック的な要因は、同じ遺伝子スコアであっても反応が異なる要因の一つである可能性が推察される。よって、当初の研究計画においては、筋力トレーニングの効果の個人差についての遺伝特性を明らかにすることを目的として、1)遺伝子多型、2)運動前後の遺伝子発現、さらには3)エピジェネティクスの観点から検討し、遺伝特性を考慮した個人対応型のトレーニング方法の確立を目指すこととした。

しかし、コロナウイルス感染拡大の影響により、本研究を計画通りに遂行することが困難であったことから、一般人を対象にトレーニング介入に対する効果についてゲノムワイド関連解析を行うことで、筋力トレーニング効果の個人差について遺伝的な特性から検討することとした。

2. 研究の目的

一般人を対象として、筋力トレーニング効果の個人差に関連する遺伝子多型を、ゲノムワイド関連解析により新規発見することを目的とした。

3. 研究の方法

対象者

56名の男女(男性21名 50.0±11.2歳、女性35名 48.6±10.8歳)を対象とした。対象者には事前に口頭及び書面にて本研究への参加の動意を得た。本研究は日本体育大学倫理委員会の承認のもとおこなった。

エクササイズ

週2回、8週間の計16セッションを行った。10種目の自重トレーニング(レックレイズ、スクワット、ディップス、ショルダープレス、リアレイズ、ロウイング、ルーマニアンデッドリフト、バックランジ、フロントランジ、プッシュアップ、)を行った。1回あたりのセッション時間は約1時間であった。メインの指導者の他に2-3名のスタッフが被験者のフォームをチェックし、エクササイズのフォームに対するフィードバックを行った。

測定項目

トレーニング期間の前後に、筋力、筋量および筋機能の測定を行った。筋力は、バイオデックスシステム3 (Biodex Medical Systems, Shirley, NY)を用いて右脚の等尺性膝伸展筋力を測定した。筋量は、磁気共鳴画像診断装置(MRI)を用いて大腿の50%位置の筋横断面積を測定した。筋機能は、30秒間椅子立ち上がりテストにて評価した。

遺伝子解析

Oragene™(DNA Genotek 社製)を用いて唾液を採取した。DNA抽出の手順は以下の通りに行った。対象者から採取した粘性の高い唾液とOragene・DNA溶液をしっかりと混合するため、数秒間静かに容器と容器内のサンプルを転倒攪拌させた。サンプルを50°Cのウォーターインキュベーターで2時間インキュベートさせた。1.5mlのチューブ(SS1bio社製)に500µlのサンプル溶液を加えた。20µlの精製溶液(PT-L2P-5)をサンプル溶液の入ったチューブに添加し、数秒間攪拌させた。10分間氷上で冷却させた。遠心分離機(KUBOTA社製)を用いて室温(22-24°C)で5分間遠心分離(15000xg)させた。その後、上清を新しいチューブに移し替え、残りの沈殿物(不純物)は廃棄した。600µlの95-100%エタノール(室温程度の温度)を上清に添加し、静かに10回、転倒攪拌した。室温で10分間放置し、DNAを完全に沈殿させた。室温(22-24°C)で2分間遠心分離(15000xg)を行った。上清を取り除き、廃棄した。こ

の際に沈殿物(DNA)に触れて混濁させないように注意した。250 μ l の70%エタノールを静かに添加し、室温で1分間放置した。沈殿物(DNA)を乱さないようにエタノールを完全に除去した。100 μ l の Tris-EDTA[3]buffer を添加し融解させた。最低5秒間攪拌させた。その後室温で1日から2日間インキュベートさせた。抽出したDNAを分析するために、5ml チューブに1人あたり2.5 μ l の TaqMan® GTXpress™ MasterMix(applied biosystems)、2.375 μ l の蒸留水、0.125 μ l の probe (ACTN3 遺伝子 R577X 多型 rs1815739)を入れてよく攪拌させた。PCR プレート 96well ハーフスカート 0.2ml ナチュラル(BMBio社製)に攪拌した試薬を5 μ l ずつ入れた。分析したい被験者のDNAを添加して、よく攪拌し試薬とDNAを混合させた。CFX96™ Real-Time System(BIO-RAD社製)を用いて分析を行った。

抽出したDNAサンプルを、ジャポニカアレイ v2(TOSHIBA社製)を用いて650,000以上の遺伝マーカーについてジェノタイピングを行った。クオリティコントロールは、異なる人種や近親者(三等親)を除外するために行われた。

・統計処理

統計ソフト IBM SPSS Statics (バージョン25、IBM社製)、R(バージョン4)および PLINK を用いて行った。筋力、筋量、筋機能のそれぞれの項目について、変化率 Additive model で解析を行った。危険率は 5×10^{-8} とし、 $p < 5 \times 10^{-5}$ をサジェスティブラインとして設定した。ウエイトリフティング選手競技のパフォーマンスと遺伝子多型との関連性は、一元配置分散分析および性別、年齢を共変量とした一元配置 共分散分析を用いた。危険率5%未満を有意とした。

4. 研究成果

8週間のトレーニングの結果、右足の等尺性膝伸展筋力は、統計的に有意ではなかったが、向上が認められた(pre: 167.9 ± 51.2 Nm/s, post: 174.0 ± 49.7 Nm/s, $p=0.079$)。30秒間椅子立ち上がりテストおよび大腿の筋横断面積は、有意な向上が認められた(pre: 29.5 ± 4.9 回, post: 31.3 ± 4.8 回, $p=0.001$, pre: 5125.3 ± 1135.9 mm², post: 5345.9 ± 1137.7 mm², $p=5.71 \times 10^{-5}$)。

・筋力(等尺性膝伸展筋力)

筋力(等尺性膝伸展筋力)の変化量に関連する遺伝子多型は95個同定された。マンハッタンプロット(図1)および、p値の低いものから10個の遺伝子多型を表1に示した。

その中でもrs793975多型は、筋形成に影響を及ぼすFBX040遺伝子の発現量に関連し、先行研究によってFBX040遺伝子は除神経を介した筋萎縮に影響することが報告されている[4]。神経性の要因も筋力に影響を与えることから、等尺性膝伸展筋力の変化率に影響する可能性が考えられる。

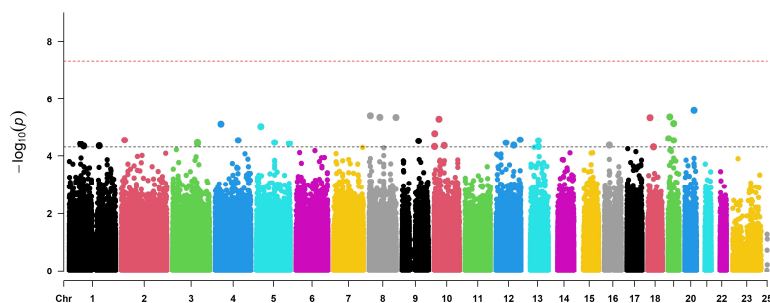


図1 等尺性膝伸展筋力の変化量に関連する遺伝子多型を示すマンハッタンプロット

表1 等尺性膝伸展筋力の変化量との関連性が高いトップ10の遺伝子多型

No.	chr	Position	rs	Polymorphism	Genes	p-value
1	14	29730143	rs117935915	A/C	---	8.30E-09
2	9	15553115	rs74554490	T/C	CCDC171	1.29E-08
3	22	28700782	rs76623331	A/C	TTC28	1.29E-08
4	1	39406644	rs6422258	T/C	RHBDL2	1.03E-07
5	2	158440175	rs75138182	A/G	ACVR1C	1.48E-07
6	20	51689292	rs6022268	A/G	TSHZ2	2.33E-07
7	18	48063987	---	A/G	---	8.77E-07
8	4	15380517	rs6449134	T/G	CIQTNF7	1.40E-06
9	12	131775718	rs6486644	A/G	---	1.56E-06
10	3	121300233	rs793975	A/G	ARGFX	1.65E-06

・筋横断面積(大腿の筋横断面積)

大腿の筋横断面積の変化量で評価された筋肥大に関連する遺伝子多型は 17 個同定された。マンハッタンプロット(図 2)および、p 値の低いものから 10 個の遺伝子多型を表 2 に示した。rs71525749 多型は、筋に発現する AGPAT5 たんぱく質の発現量に影響することがデータベース(GTEx)によって示されている。AGPAT5 はマウスを用いた研究においてインスリン抵抗性に影響することが報告されている[3]。インスリンは、筋内でのたんぱく質の代謝にも影響していることから、筋横断面積の変化率に関連した可能性が考えられる。

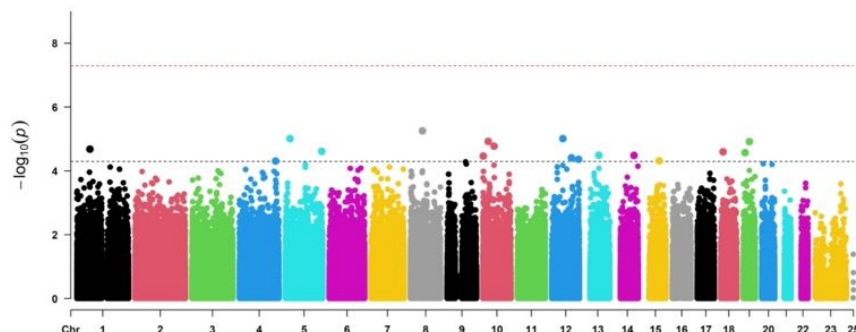


図 2 大腿の筋横断面積の変化量に関連する遺伝子多型を示すマンハッタンプロット

表 2 大腿の筋横断面積の変化量との関連性が高いトップ 10 の遺伝子多型

No.	chr	Position	rs	Gene	Polymorphism	p-value
1	20	49763390	rs230034	---	T/C	2.59E-06
2	8	6501815	rs71525749	---	T/C	3.97E-06
3	19	9333957	rs80035380	---	A/G	4.38E-06
4	8	57180812	rs56059626	---	T/C	4.50E-06
5	8	144065004	rs76910748	LOC100133669	A/G	4.54E-06
6	18	11953285	rs8091608	---	T/C	4.60E-06
7	10	25433725	rs11014425	LOC101929025	A/G	5.26E-06
8	19	29573049	rs73021017	---	T/C	7.44E-06
9	4	30581318	rs16883816	---	A/G	7.75E-06
10	5	23157001	rs310909	---	T/C	9.44E-06

・筋機能(30 秒間椅子立ち上がりテスト)

筋機能(30 秒間椅子立ち上がりテスト)で評価された遺伝子多型は、27 個同定された。マンハッタンプロット(図 3)および、p 値の低いものから 10 個の遺伝子多型を表 3 に示した。ZNF462 遺伝子 rs6477547 多型は ZNF462 遺伝子の発現量に関わることがデータベース(GTEx)によって示されている。同様に ZNF462 遺伝子の発現量に影響を与える ZNF462 遺伝子 rs4743034 多型は、先行研究においてインスリン様成長因子 1(IGF-1)に関わる遺伝子多型として同定されていることから(33462484)、ZNF462 遺伝子 rs6477547 多型についても IGF-1 に関連する可能性が考えられる。

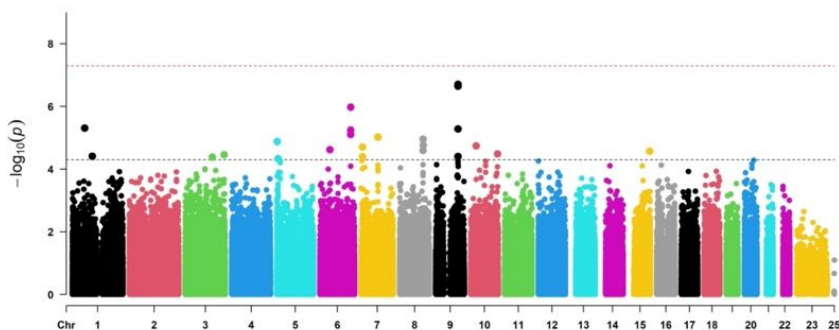


図 3 30 秒間椅子立ち上がりテストの変化量に関連する遺伝子多型を示すマンハッタンプロット

表 3 30 秒間椅子立ち上がりテストの変化量との関連性が高いトップ 10 の遺伝子多型

No.	chr	Position	rs	Gene	Polymorphism	p-value
1	9	109644865	rs6477547	ZNF462	T/C	1.51E-07
2	9	109601222	rs4743030	---	A/G	1.56E-07
3	6	150385730	rs912558	ULBP3	T/G	4.77E-07
4	6	150385475	rs2010259	ULBP3	T/C	2.10E-06
5	9	109581132	rs4742675	---	A/C	4.08E-06
6	6	150405696	rs9397624	---	A/G	4.17E-06
7	1	60852201	rs17120603	---	A/G	6.52E-06
8	8	114645013	rs1348382	---	T/C	1.32E-05
9	8	114505777	rs7464483	---	C/G	1.95E-05
10	8	114509172	rs10107411	---	A/G	1.95E-05

本研究では、対象者の人数が 56 名であったが、今後は対象者を増やして検討していく必要がある。また、本研究で筋力、筋量、筋機能の変化率との関連性が認められた新たな遺伝子多型については、他のコホートを用いて再現性を検討することや、遺伝子の機能についても検討していく必要がある。

本研究では、56 名の一般男女を対象に、8 週間の自重での筋力トレーニングを行い、等尺性膝伸展筋力、大腿部の筋横断面積および 30 秒間椅子立ち上がりテストの変化率に関連する遺伝子多型は、GWAS によってそれぞれ 95、17、27 個の遺伝子多型が同定された。

1. Rivera MA, Dionne FT, Simoneau JA, Perusse L, Chagnon M, Chagnon Y, Gagnon J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Bouchard C. Muscle-specific creatine kinase gene polymorphism and VO₂max in the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29(10):1311-1317. doi: 10.1097/00005768-199710000-00006.
2. Jones N, Kiely J, Suraci B, Collins DJ, de Lorenzo D, Pickering C, Grimaldi KA. A genetic-based algorithm for personalized resistance training. *Biol Sport.* 2016;33(2):117-126. doi: 10.5604/20831862.1198210.
3. Parks BW, Sallam T, Mehrabian M, Psychogios N, Hui ST, Norheim F, Castellani LW, Rau CD, Pan C, Phun J, Zhou Z, Yang WP, Neuhaus I, Gargalovic PS, Kirchgessner TG, Graham M, Lee R, Tontonoz P, Gerszten RE, Hevener AL, Lusis AJ. Genetic architecture of insulin resistance in the mouse. *Cell Metab.* 2015;21(2):334-347. doi: 10.1016/j.cmet.2015.01.002.
4. Zou Y, Li Z, Zou Y, Hao H, Li N, Li Q. An FBXO40 knockout generated by CRISPR/Cas9 causes muscle hypertrophy in pigs without detectable pathological effects. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;498(4):940-945. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.03.085.

5. 主な発表論文等

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

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, Cal? 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 Homma Hiroki, Kobatake Naoyuki, Sekimoto Yusuke, Saito Mika, Mochizuki Yukina, Okamoto Takanobu, Nakazato Koichi, Nishiyama Tetsunari, Kikuchi Naoki	4. 巻 34
2. 論文標題 Ciliary Neurotrophic Factor Receptor rs41274853 Polymorphism Is Associated With Weightlifting Performance in Japanese Weightlifters	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Strength and Conditioning Research	6. 最初と最後の頁 3037 ~ 3041
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1519/JSC.0000000000003750	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 Saito Mika, Ginszt Michal, Massidda Myosotis, Cieszczyk Pawel, Okamoto Takanobu, Majcher Piotr, Nakazato Koichi, Kikuchi Naoki	4. 巻 38
2. 論文標題 Association between MCT1 T1470A polymorphism and climbing status in Polish and Japanese climbers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biology of Sport	6. 最初と最後の頁 229 ~ 234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5114/biolsport.2020.98624	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-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, Miyamoto N, Kumagai H, Hirata K, Kikuchi N, Zempo H, Kimura N, Kamiya N, Kanehisa H, Naito H, Fuku N.	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 H, Miyamoto-Mikami E, Hirata K, Kikuchi N, Kamiya N, Hoshikawa S, Zempo H, Naito H, Miyamoto N, Fuku N	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 and Science in Sports and 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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 齋藤未花、本間洋樹、望月佑季奈、岡本孝信、中里浩一、菊池直樹.
2. 発表標題 クライミング競技者における競技パフォーマンスとACE遺伝子I/D多型との関連性
3. 学会等名 第28回日本運動生理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本間洋樹、小畑直之、齋藤未花、望月佑季奈、岡本孝信、中里浩一、菊池直樹
2. 発表標題 ウエイトリフティング選手の競技実績とMCT1遺伝子T1470A多型との関連性.
3. 学会等名 第28回日本運動生理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤未花、本間洋樹、望月佑季奈、上妻歩夢、矢部まどか、岡本孝信、中里浩一、菊池直樹
2. 発表標題 握力および30秒間椅子立ち上がりテストとMCT1遺伝子T1470A多型との関連性 世田谷-青葉研究
3. 学会等名 第75回日本体力医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 本間洋樹、小畑直之、齋藤未花、望月佑季奈、岡本孝信、中里浩一、西山哲成、菊池直樹
2. 発表標題 ウエイトリフティングパフォーマンスとCNTFR遺伝子rs41274853多型およびACTN3遺伝子R577X多型の関連性.
3. 学会等名 第75回日本体力医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mika Saito, Jou Takahira, Sakura Daiku, Souichiro Miyauchi, Naoki Kikuchi
2. 発表標題 The Association Between Mct1 T1470a And Ace I/d Polymorphisms And Athletic Status In Climbing Athletes
3. 学会等名 66th ACSM annual meeting. (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

KIKULAB S&C Research Team ホームページ https://kikulab-nssu.com

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
---------	---------