

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 18 日現在

機関番号：82674

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2009～2011

課題番号：21680050

研究課題名（和文） 世界と日本のエリートスポーツ選手におけるゲノムワイド関連解析

研究課題名（英文） Genome-wide association studies in world class athletes

研究代表者

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

研究成果の概要（和文）：

本研究課題の主要な目的は、世界と日本のエリートスポーツ選手の競技力に関連する新規のミトコンドリアおよび核遺伝子多型を探索することであった。ケニア人長距離走選手、ジャマイカおよびアメリカの短距離走選手および日本の瞬発系/パワー系および持久系トップアスリートを対象に、ミトコンドリア DNA の全塩基配列の決定および約 75 万の核遺伝子多型を解析ターゲットとする全ゲノム関連解析により、世界および日本のアスリートの運動能力に関連する遺伝子多型を多数同定した。なかでも、日本人の短距離走選手および中長距離選手を対象としたゲノムワイド関連解析から、運動能力に関連する新規の遺伝子多型を 5 種同定した。

研究成果の概要（英文）：

The present study was to identify genetic polymorphisms which were associated with elite sprint/power and/or endurance athlete status in world class athletes of Kenya, Jamaica, US, and Japan. We found that mitochondrial haplogroups were associated with elite endurance athlete status in elite Kenyan and Japanese athletes, also found intriguing associations between mitochondrial haplogroups with sprint/power athlete status in elite Japanese and African-American athletes, and with muscle power in Japanese non-athlete individuals. A genome-wide association studies (GWAS) was performed in elite sprint/power and endurance athletes of Jamaican and Japanese. In Japanese athletes, frequencies of each polymorphism between sprint/power and endurance athletes were compared using Chi-square tests. Among 750,000 genetic polymorphisms, 5 allele frequencies differed significantly ( $p < 0.00001$ ) between groups.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	7,400,000	2,220,000	9,620,000
2010 年度	7,100,000	2,130,000	9,230,000
2011 年度	6,300,000	1,890,000	8,190,000
年度			
年度			
総計	20,800,000	6,240,000	27,040,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：ゲノムワイド関連解析、遺伝子多型、ミトコンドリア、核、アスリート、ケニア、ジャマイカ、アメリカ、日本

## 1. 研究開始当初の背景

トップアスリートの“核”遺伝子多型がオーストラリアやヨーロッパを中心に解析されている。その代表的な多型として、血圧調節などに関与するアンジオテンシン変換酵素遺伝子の挿入/欠失多型(Montgomery et al, Nature, 1998)や筋Z膜とアクチンの結合力に関与する $\alpha$ アクチニン遺伝子のArg577Ter多型がある(Yang et al, Am J Hum Genet, 2003)。これらの多型は、運動能力に関連すると推察されるが、これらの遺伝子多型のみで運動能力におよぼす遺伝要因を説明できない。また、これまでの運動能力に関連する知見については、Med Sci Sports Exerに毎年レビューされているが、これらの知見は特定の候補遺伝子アプローチによって解析された結果であり、ゲノムワイドに解析した研究ではない。核およびミトコンドリア遺伝子(mtDNA)多型の網羅的解析は、真の候補遺伝子多型を見いだすために重要である。

また、ミトコンドリアは、核とは別に独自のDNA(mtDNA)を持つ。核DNAが30億塩基対であるのに対し、mtDNAは16,569塩基対と小さいが、ミトコンドリア電子伝達系の機能的に重要な部位をコードしている。したがって、mtDNA多型は、ミトコンドリアにおけるエネルギー代謝系に何らかの変化を生じさせ、身体運動能力に関連すると考えられる。

今回、ケニア・エチオピアにおける世界のトップランナーのmtDNA“全”塩基配列を決定し、代謝系の能力に関連したmtDNA多型を探索するとともに、mtDNAの制御領域解析で分類したハプログループの責任遺伝子を探索する。次に、西アフリカを起源とするジャマイカ・アメリカ合衆国における世界のトップスプリンターのmtDNA全塩基配列も決定する。ミトコンドリアは活性酸素を発生し、細胞障害を引き起こすので、ある種のmtDNA多型がトレーニングなどによる筋損傷の程度を規定している可能性がある。日本におけるトップアスリートにおいては、申請者らが既に東アジア人用に構築しているLuminex法を用いたミトコンドリアハプログループの解析により、一般日本人および世界のトップアスリートと比較し、日本人アスリートの遺伝的特性を同定する。

## 2. 研究の目的

世界および日本のトップアスリートの核遺伝子およびmtDNA多型をゲノムワイド関連解析および塩基配列決定法により網羅的に解析し、筋・骨格系や循環器系・代謝系の能力などを規定する遺伝子特性を明らかにする。この解析から、運動能力と関連する遺

伝子多型を明らかにし、関連遺伝子をターゲットにした運動パフォーマンス向上のためのトレーニング方法開発の基礎を築く。

## 3. 研究の方法

対象：世界のトップアスリートとして①ケニアの長距離走選手および②ジャマイカおよびアメリカの短距離走選手を対象とした。③日本人は、主に瞬発系/パワー系を専門とする選手および持久系を専門とする選手を対象とした。

方法：

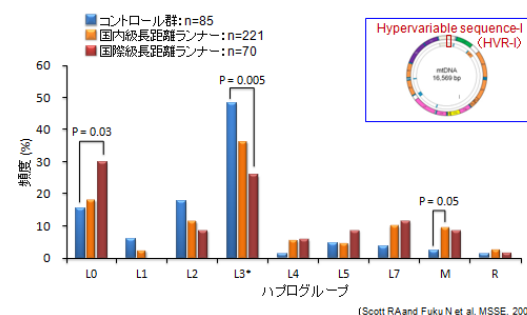
(1)運動能力に関連するmtDNA多型の網羅的探索：アスリートの血液および唾液から総DNAを抽出し、直接塩基配列決定法を用いて、アスリートのmtDNA全塩基配列または一部の塩基配列を決定し、mtDNA多型およびハプログループを解析した。

(2)運動能力に関連する核遺伝子多型の網羅的探索：瞬発系・パワー系および持久系運動能力を規定する多型を網羅的に解析するため、全ゲノム関連解析を行った。全ゲノム関連解析は、ヒトゲノム上に点在する75万種の多型を網羅的に解析するイルミナ社のHumanOmniExpress-12 BeadChipを用いた。

## 4. 研究成果

(1)運動能力に関連するmtDNA多型の探索：①ケニア人において持久的運動能力に関連するmtDNA多型：mtDNA多型のセットで規定されるミトコンドリアハプログループL0は持久系運動能力と関連することを既に報告しているが、このL0を規定する4つの多型を同定した。このうち、2つの多型は非同義置換3808A>G(Thr168Ala, NDDH脱水素酵素サブユニット1遺伝子)および15317G>A(Ala191Thr, チトクロームb遺伝子)であった。したがって、これら2つの多型はケニア人において持久的運動能力を規定する機能的多型として重要である可能性が示唆された。

### ケニア人エリート長距離選手の競技力に関連するミトコンドリアハプログループ

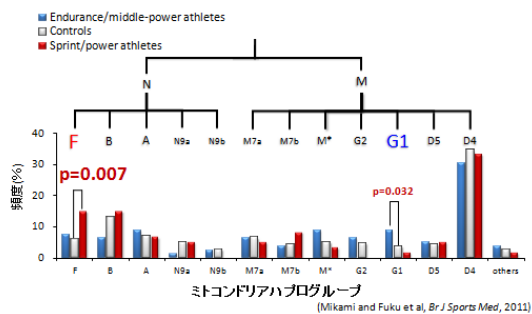


②ジャマイカおよびアメリカの瞬発系/パワー系運動能力に関連するハプログループ：ジ

ヤマイカ人短距離走選手において、ミトコンドリアハプログループは運動能力との関連性は認められなかった。一方、アメリカの短距離走選手において、ミトコンドリアハプログループ Non-L 型（アフリカ系以外のハプログループ）が短距離走の運動能力に関連していた。

③日本人のトップアスリートに関連する mtDNA 多型およびハプログループ：ミトコンドリアハプログループ F の頻度は、コントロール群に比較して瞬発系/パワー系の選手群で有意に高かった。また、ハプログループ G1 の頻度は、コントロール群に比較して持久系/ミドルパワー系選手群で有意に高かった。この研究により mtDNA が持久系/ミドルパワー系運動能力だけでなく、瞬発系・パワー系運動能力とも関連する可能性が世界で初めて示された。我々はこれまでに 692 例の mtDNA 全塩基配列を決定しており (Tanaka et al. Genome Res, 2003)、その解析をもとに、ハプログループ F と G1 を規定するアミノ酸置換を伴う多型の推定を試みた。mtDNA における蛋白コード領域の 3 個の多型は、ハプログループ G1 を規定しており、そのうち 2 つの多型、すなわち、15323G>A (チトクローム b, Ala193Thr) および 15497G>A (チトクローム b, Gly251Asp) は、アミノ酸置換を伴う多型であった (図 4)。これらの多型はいずれもミトコンドリア電子伝達系の複合体 III で検出される多型であった。おそらく複合体 III の何らかの変化によりミトコンドリアのエネルギー産生系の機能に影響を及ぼしていると考えられる。また、蛋白コード領域の 10 個の多型は、ハプログループ F を規定しており、そのうち 3 つの多型、すなわち、10609T>C (NADH 脱水素酵素サブユニット 4L, Met47Thr)、12406G>A (NADH 脱水素酵素サブユニット 5, Val241Ile)、および 13928G>C (NADH 脱水素酵素サブユニット 5, Ser531Thr) はアミノ酸置換を伴う多型であった。これらの多型はいずれもミトコンドリア酸化リン酸化系の複合体 I で生じる多型であった。

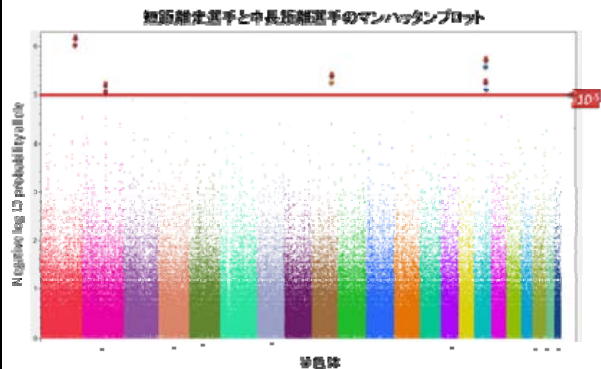
日本人ミトコンドリアハプログループと運動能力



- (2) 運動能力に関連する核遺伝子多型の探索
- ② ジャマイカ人瞬発系/パワー系運動能力に

関連する核遺伝子多型：解析した 643,019 遺伝子多型の頻度をカイ二乗検定で比較すると、34 遺伝子多型は、アスリート群と一般人の間で有意に異なっていた ( $P < 0.00001$ )。これらの遺伝子多型の再現性の検討および機能的解析が必要である。

②日本人瞬発系/パワー系および持久系運動能力に関連する核遺伝子多型：解析した 75 万多型の頻度をカイ二乗検定で比較すると、瞬発系/パワー系アスリート群と持久系アスリート群間で極めて大きく頻度が異なる 5 種の多型が同定された ( $P < 0.00001$ )。これらの 5 種の多型は、細胞の分化や増殖、細胞接着、細胞間連携、および血液粘性に関連する遺伝子であった。



mtDNA 多型は、従来、持久的運動能力に関連すると考えられていたが、瞬発系/パワー系の運動能力に関連する可能性は示唆されていなかった。申請者が本研究課題で解明した瞬発系/パワー系運動能力とミトコンドリアハプログループとの関連性は、瞬発系/パワー系運動選手であったとしても、ミトコンドリアの機能が運動能力に重要なインパクトを与えるため、ミトコンドリアは瞬発系/パワー系運動能力を向上させるターゲットとして重要だろう。しかしながら、どのようにミトコンドリア機能にインパクトを与えると瞬発系/パワー系運動能力の向上に寄与させるかは今後の検討課題である。

また、この研究課題で実施されたアスリートを対象とした全ゲノム関連解析は、世界でも類を見ない研究手法であり、合理的にアスリートの競技力に関連する遺伝子多型を同定できる。したがって、この手法は、今後のスポーツ科学分野における遺伝子研究の大きな注目を浴びると考えられる。また、申請者は、瞬発系/パワー系および持久系運動能力に関連すると思われる新しい遺伝子多型を同定した。これらの遺伝子をターゲットとした新しいトレーニング方法の開発が望まれる。しかしながら、これらの関連多型の再現性の検討および多型の機能解析は、現場への応用化の前にしなくてはならない最も重要な検討課題である。

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 12 件)

- ① Kato T, Fuku N, Noguchi Y, Murakami H, Miyachi M, Kimura Y, Tanaka M, Kitamura K. Mitochondrial DNA haplogroup associated with hereditary hearing loss in a Japanese population. *Acta Oto-Laryngologica*, 査読有, 2012. [in press]
- ② Mikami E, Fuku N, Takahashi H, Ohiwa N, Pitsiladis YP, Higuchi M, Kawahara T, Tanaka M. Polymorphisms in the control region of mitochondrial DNA associated with elite Japanese athlete status. *Scand J Med Sci Sports*. 査読有, 2012. doi:10.1111/j.1600-0838.2011.01424.x.
- ③ 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*. 査読有, 2012, 33(5):410-414. <https://www.thieme-connect.com/ejournals/abstract/sportsmed/doi/10.1055/s-0031-1301317>
- ④ 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- $\beta$ 1 gene with lean body mass in community-dwelling Japanese population. *Geriatr Gerontol Int*. 査読有, 2012, 12(2):292-7. doi:10.1111/j.1447-0594.2011.00768.x.
- ⑤ Deason M, Scott R, Irwin L, Macaulay V, Fuku N, Tanaka M, Irving R, Charlton V, Morrison E, Austin K, Pitsiladis YP. Importance of mitochondrial haplotypes and maternal lineage in sprint performance among individuals of West African ancestry. *Scand J Med Sci Sports*. 査読有, 2012, 22(2):217-23. doi:10.1111/j.1600-0838.2010.01289.x.
- ⑥ 齊藤太一, 福典之, 三上恵里, 川原貴, 田中宏暁, 樋口満, 田中雅嗣: ACTN3 遺伝子の R577X ナンセンスアレルはエリートレベルの日本中長距離選手において頻度が低い、体力科学、査読有、2011. 60(4):443-451.

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/jspfs/60/4/60\\_4\\_443/article/-char/ja/](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jspfs/60/4/60_4_443/article/-char/ja/)

- ⑦ Mikami E, Fuku N, Takahashi H, Ohiwa N, Scott RA, Pitsiladis YP, Higuchi M, Kawahara T, Tanaka M. Mitochondrial haplogroups associated with elite Japanese athlete status. *Br J Sports Med*. 査読有, 2011, 45(15):1179-83. doi:10.1136/bjsm.2010.072371
- ⑧ 福典之: 連載: 運動能力を引き出す遺伝と多様性の科学 1—運動能力に関連する遺伝子多型研究の現状と課題—, 体育の科学, 査読無, 2011, 61(12):945-951.
- ⑨ 三上恵里, 福典之: 連載: 運動能力を引き出す遺伝と多様性の科学 4—ミトコンドリア遺伝子多型と運動能力—, 体育の科学, 査読無, 2011, 61(7):521-527.
- ⑩ 福典之: 連載: 運動能力を引き出す遺伝と多様性の科学 1—遺伝子多型とは—, 体育の科学, 査読無, 2011, 61(4):289-296.
- ⑪ Scott RA, Bailey ME, Moran CN, Wilson RH, Fuku N, Tanaka M, Tsiokanos A, Jamurtas AZ, Grammatikaki E, Moschonis G, Manios Y, Pitsiladis YP. FT0 genotype and adiposity in children: physical activity levels influence the effect of the risk genotype in adolescent males. *Eur J Hum Genet*. 査読有, 2010, 18(12):1339-43. doi:10.1038/ejhg.2010.131
- ⑫ 三上恵里, 福典之, 田中雅嗣: 遺伝子多型とサルコペニア, *Geriatr Med*, 査読無, 2010, 48(2):221-225.

[学会発表] (計 17 件)

- ① 福典之、三上恵里, ケニア人エリート長距離ランナーにおけるミトコンドリア DNA 全塩基配列の決定, 第 17 回日本運動生理学会, 2009. 7. 25-7. 26, 東京
- ② Noriyuki Fuku, Robert A Scott, Eri Mikami, Guan Wang, Michiel Deason, Laura Irwin, Rachael R Irving, Vilma Charlton, Errol Y St A Morrison, Krista Austin, Dawn Tladi, Samuel Headley, Fred D Kolkhorst, Bezabih Wolde, Mike Boit, Vinent Onywera, Yoshiji Yamada, Masashi Tanaka, Yannis P Pitsiladis, Analysis of multiple performance-associated genetic polymorphisms in sprint and endurance running world record Holders, The American College of Sports Medicine 57th Annual Meeting, 2010. 5. 31-6. 4, Baltimore

- ③ Noriyuki Fuku, Murakami H, Motoyuki Iemitsu, Kiyoshi Sanada, Masashi Tanaka, Miyachi M, Mitochondrial haplogroup associated with muscle strength in healthy Japanese adults, 15th Annual Congress of the European College of Sports Science, 2010. 6. 23-6. 26, Antalya
- ④ Noriyuki Fuku, Eri Mikami, Hideyuki Takahashi, Nao Ohiwa, Takashi Kawahara, Masashi Tanaka, Mitochondrial haplogroup associated with elite Japanese athlete status, 15th Annual Congress of the European College of Sports Science, 2010. 6. 23-6. 26, Antalya
- ⑤ Noriyuki Fuku, Michael Deason, Guan Wang, Robert A Scott, Eri Mikami, Laura Irwin, Rachael R Irving, Vilma Charlton, Errol Y St A Morrison, Masashi Tanaka, Yannis P Pitsiladis, Analysis of multiple performance-associated genetic polymorphisms in elite Jamaican sprinters, BASES Annual Conference 2010, 2010. 9. 6-9. 8, Glasgow
- ⑥ 福典之、田中雅嗣、長寿や体力に関連するミトコンドリアゲノム多型、第 65 回日本体力医学会大会、2010. 9. 16-9. 18, 千葉
- ⑦ 福典之、Robert A、三上恵里、Yannis P Pitsiladis、田中雅嗣、ジャマイカ人トップスプリンターにおける遺伝子多型複合プロファイル、第 65 回日本体力医学会大会、2010. 9. 16-9. 18, 千葉
- ⑧ 福典之、専門領域や活動の現場からみたアスリートの体力「日本人の遺伝子からみたアスリートの体力」、日本女子体育大学附属基礎体力研究所第 21 回公開研究フォーラム、2010. 11. 27, 東京
- ⑨ 福典之、スポーツ・身体活動と遺伝子多型、東京体育学会第 80 回研究会、2010. 12. 16, 東京
- ⑩ Noriyuki Fuku, Murakami H, Motoyuki Iemitsu, Kiyoshi Sanada, Masashi Tanaka, Motohiko Miyachi, Mitochondrial haplogroup associated with muscle strength in healthy Japanese adults, The 7th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine (ASMRM) and The 10th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine (J-mit), 2010. 12. 16-12. 18, Fukuoka
- ⑪ Noriyuki Fuku, Masashi Tanaka, mitochondrial haplogroups associated with lifestyle-related diseases, longevity, and physical performance, The 5th Symposium on Exercise, Gene, and Preventive Medicine, 2011. 3. 25, Nagano
- ⑫ Noriyuki Fuku, Michael Seilar, Robert A Soctt, Liyang Diao, Gyan Bhanot, Masashi Tanaka, Mitochondrial DNA polymorphisms associated with elite Kenyan endurance runners, American College of Sports Medicine 58th Annual Meeting and 2nd World Congress on Exercise is Medicine, 2011. 5. 31-6. 4, Denver
- ⑬ Noriyuki Fuku, Daichi Saito, Eri Mikami, Takashi Kawahara, Hiroaki Tanaka, Mitsuru Higuchi, Masashi Tanaka, The ACTN3 R577X nonsense allele is under-represented in elite-level Japanese endurance runners, 16th Annual Congress of the European College of Sports Science, 2011. 7. 6-7. 9, Liverpool
- ⑭ 福典之、運動能力に関連するミトコンドリア DNA 多型、第 19 回日本運動生理学会大会、2011. 8. 25-8. 26, 徳島
- ⑮ 福典之、ミトコンドリア呼吸鎖をコードするミトコンドリアゲノム多型と運動能力、第 25 回呼吸研究会、2011. 9. 15, 山口
- ⑯ 福典之、運動能力を引き出す遺伝と多様性の科学：日本人エリートアスリートに関連する核およびミトコンドリア遺伝子多型、第 66 回日本体力医学会大会、2011. 9. 16-9. 18, 山口
- ⑰ Noriyuki Fuku, Seiji Mori, Haruka Murakami, Yuko Gando, Zhou Heying, Hideki Ito, Masashi Tanaka, Motohiko Miyachi, Association of the transforming growth factor- $\beta$ 1 genetic polymorphism with lean body mass, Gerontological Society of America's 64th Annual Scientific Meeting, 2011. 11. 18-11. 22, Boston

〔図書〕(計 件)

- ① 三上恵里、福典之、市村出版、ローイングの健康スポーツ科学 (担当部位：4 章ボート選手の遺伝的特性と寿命)、2011 年 9 月、東京
- ② 福典之、真興交易(株)医書出版部、サルコペニアの基礎と臨床 (担当部位：第 2 節サルコペニア発生のメカニズム、II. 遺伝子多型とサルコペニア) 2011 年 4 月 11 日、東京

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計 0 件)

出願予定あり(2012年度)

○取得状況(計0件)

無し

[その他]

東京都健康長寿医療センター研究所ホームページ:

[http://www.tmghig.jp/J\\_TMIG/J\\_index.html](http://www.tmghig.jp/J_TMIG/J_index.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

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

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし