

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 25年 6月 3日現在

機関番号：32672

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2011年～2013年

課題番号：22500615

研究課題名（和文） スポーツ選手における椎間板変性と遺伝的要因との関連性

研究課題名（英文） Relationships between lumbar disc degeneration and genetic factors in athletes

研究代表者

平沼憲治（HIRANUMA KENJI）

日本体育大学・大学院体育科学研究科・教授

研究者番号：30434153

研究成果の概要（和文）：我々は大学スポーツ選手を対象として椎間板変性の原因遺伝子を調査するとともに、腰部器質的变化と腰痛との関連性を検討した。その結果、特に大学体操競技選手において COL11A1 遺伝子は腰部器質的变化の一つである隅角解離の原因遺伝子となりうること、およびこの隅角解離を起点として椎間板変性を誘発する可能性を見出した。さらに体操競技選手において椎間板変性と腰痛発生の有意な関係を見出した。以上から遺伝的背景を起点とし、腰部器質的变化を介した腰痛発生のモデルを提示することができた。

研究成果の概要（英文）：In this study, we surveyed susceptible gene polymorphism for lumbar disc degeneration (LDD). We also examined relationship between low back pain (LBP) and radiological abnormalities in lumbar region. As a result, we found that COL11A1 gene polymorphism is susceptible for limbus vertebra (LV) in collegiate gymnasts. We also found the possibilities that LV eventually induce LDD. Furthermore, we found that significant association exists between LV and LBP in gymnasts. We finally developed a novel model for LBP occurrence concomitant with genetic polymorphism and radiological abnormalities.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成22年度	1,000,000	300,000	1,300,000
平成23年度	1,000,000	300,000	1,300,000
平成24年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学

キーワード：スポーツ障害

1. 研究開始当初の背景

腰痛はその発生頻度が極めて高いスポーツ損傷であり、重症度が高い場合には競技続行中止を余儀なくされるため、損傷予防あるいは発生機序の理解は重要である。腰痛の発生要因としては環境要因、心理的要因、遺伝

的要因など様々な因子が挙げられている。中嶋、中里（研究分担者）らのグループはこれまでレスリング、陸上、柔道選手を対象として腰痛と椎間板変性の発生に関する検討を行ってきた。ただし椎間板変性と腰痛の関係は未だ明らかではなかった。

我々は手始めに椎間板変性発生のメカニズムを絞り、遺伝的発生要因を検討することとした。500名以上のスポーツ選手を対象として椎間板変性発生と Cartilage Intermediate Layer Protein (CILP) 遺伝子およびアスロリン遺伝子の多型との関係を検討し、さらにこれらの遺伝子多型と椎間板変性の関係には性差が存在するという見出しを得た。CILP およびアスロリンは TGFβ 結合性の細胞外マトリクスであり、TGFβ のシグナル伝達に関わるタンパク質は同様の傾向を示す可能性が高いことが想定された。

椎間板変性発生にはその他にも IX 型コラーゲン、XI 型コラーゲン遺伝子などの SNP (一塩基置換、single nucleotide polymorphism) が感受性遺伝子として指摘されている。これら感受性遺伝子とスポーツ選手における椎間板変性やその他器質的変化の発生も同様に重要な原因因子となりうる。

さらには腰痛と椎間板変性に関して、その関連性を多要因分析などを用いながら検討する、あるいは椎間板変性以外の器質的変化の寄与などを検討することによって腰痛の発生原因を探索することが可能である。

2. 研究の目的

本研究の目的は大きく分けて以下の3つである。

(1) スポーツ選手における椎間板変性発生の原因に関して、特に TGFβ シグナル伝達系に関連するタンパク質の SNPs を中心に相関解析を行うことで感受性遺伝子の探索を行う。

(2) スポーツ選手における椎間板変性の原因遺伝子として、一般の方においてヘルニア等腰部疾患の原因遺伝子とされている COL11A1 や COL9A2 などの遺伝子多型の寄与を検討する。

(3) スポーツ選手における椎間板変性と腰痛の関係に関して相関解析を行うことでその因果関係を検討する。

3. 研究の方法

我々は研究開始時においてすでに500名を超える大学スポーツ選手(陸上、水泳、サッカー、アメリカンフットボール、柔道、レスリング、体操競技)の整形外科的メディカルチェックのデータおよび DNA サンプルを有しており、当該研究に用いることは本学倫理委員会においても承認済みであった。しかし我々の結論の一般性を高めるためにさらに多くのスポーツ選手のデータを収集した。測定項目は以下のとおりである。

(1) 整形外科的メディカルチェック

身長、体重、年齢、性別、競技歴、ルーズ

ネステスト、タイトネステスト、スポーツ整形専門医による問診

(2) MRI による椎間板変性の確認およびグレードニング

腰部の MRI 撮像および椎間板変性のグレードニング

(3) 腰痛に関する調査

大阪市立大学式あるいは JOA (日本整形外科学会) スコアによる腰痛の聞き取りおよびスポーツ整形専門医による診察、腰部筋力評価

(4) 口腔粘膜からの DNA 抽出および遺伝子型の決定

綿棒を用いて口腔粘膜細胞を採取し、DNA を抽出した。遺伝子型の決定には taqman プローブ法を用いた。

(5) 統計処理

統計処理はロジスティック回帰検定を用いた。5%未満を有意差有とした。

4. 研究成果

(1) 椎間板変性発生と TGFβ シグナル関連タンパク質遺伝子における SNP との関連性

我々は既に椎間板変性発生と Cartilage Intermediate Layer Protein (CILP) 遺伝子およびアスロリン遺伝子の多型との有意な相関関係があることを報告している。CILP およびアスロリンは TGFβ 結合性の細胞外マトリクスであり、TGFβ のシグナル伝達に関わるタンパク質は同様の傾向を示す可能性が高いことを仮定した。

そこで、大学スポーツ選手 541 名(男子 358 名、女子 183 名)を対象として、TGFβ シグナル伝達経路において報告されている 106 箇所の SNP(Watanabe et al. J Hum Genet. 2002)の中で TGFβ1-5G/T(rs2241715)と椎間板変性発生との関連性の解析を行った。椎間板変性の有無は MR 画像により Pfirrmann 分類によって判定した。ロジスティック回帰によりオッズ比を算出した。その結果、全対象者において TGFβ1-5G/T に関して G アレル保有者が椎間板変性発生のリスクが高い傾向が得られた(オッズ比 1.27, 1.0-1.6, P = 0.056)。ただし性差は確認されなかった(表 1)。

これらの結果は TGFβ シグナル伝達経路が性差によらず椎間板変性に対して何らかの有意な相関関係を有することを示唆している。

	LDDG (%)	CONTROL (%)
Number of subjects	201 (37.2)	340(62.8)
Genotype		
TT	68 (33.8)	87 (25.6)
TG	88 (43.8)	164 (48.2)
GG	45 (22.4)	89 (26.2)
P value	0.119	
Allele frequency		
T	224 (55.7)	338 (49.7)
G	178 (44.3)	342 (50.3)
P value	0.056	
Odds ratio (95%CI)	1.27 (1.0-1.6)	

表1 TGFbeta アレルと椎間板変性の関係

(2) 大学体操競技選手における XI 型コラーゲン遺伝子多型と腰部器質的変化の関係

XI 型コラーゲンは軟骨組織特異的に存在するコラーゲンである。Stickler 症候群は腰部軟骨など様々な部位に変異が観察されるが、XI 型コラーゲンの変異がその主な原因とされている。本年度は特に体操競技選手において、腰部器質的変化と XI 型コラーゲン α1 鎖の遺伝子多型との関連性を検討した。

対象は大学体操競技選手 103 名であった。MRI により腰部器質的変化を同定した。口腔粘膜より採取した細胞を用いて DNA を抽出し、Taqman プローブ法にて COL11A1 の SNP(rs1676486) の有無を検出した。

年齢、体重、BMI、性別、体操競技の経験年数、COL11A1 遺伝子型などを独立変数とし、腰部器質的変化を従属変数としてロジスティック回帰をおこなった。その際腰部器質的変化を詳細に分類し、発生頻度の高かった椎間板変性、隅角解離、シュモール結節などを従属変数として解析を行った。

椎間板変性、シュモール結節に関しては単回帰あるいはロジスティック回帰のいずれにおいても有意な独立変数を見出すことはできなかった。一方隅角解離において COL11A1 の SNP および年齢と競技年数が有意な独立変数として選択された (表 2)。

Group	Crude		Adjusted		
	OR	95% CI	OR	95% CI	P value
年齢	0.70	0.43-1.16	0.51	0.27-0.96	<0.05
体重	1.01	0.95-1.08	1.03	0.89-1.19	0.701
BMI	1.09	0.79-1.50	1.13	0.67-1.91	0.653
性別	0.71	0.23-2.18	1.26	0.25-6.39	0.781
競技年数	1.25	1.04-1.51	1.49	1.14-1.94	<0.05
CT型	0.89	0.29-2.75	1.02	0.29-3.62	0.973
TT型	3.47	0.87-13.79	7.83	1.33-46.03	<0.05

表 2 COL11A1 アレルと椎間板変性との関係

特に年齢と競技年数が有意な独立変数として選択されたことから、隅角解離の発生に関しては若年期における腰部へのストレスが原因として考えられた。それに加えて遺伝的な素地が加わることにより隅角解離発生を惹起する可能性が示唆された。

(3) 腰部器質的変化と腰痛発生との関連性

我々はこれまでに椎間板変性と関連性の高い遺伝子多型として CILP、ASPN 遺伝子を報告し、特に体操選手における腰部器質的変化の一つである隅角解離と COL11A1 遺伝子多型との関連性を報告してきた。腰痛の発生要因としては環境要因、心理的要因、遺伝的要因など様々な因子が挙げられている。中嶋、中里 (連携研究者) らのグループはこれまで大学柔道選手を対象として腰痛と椎間板変性の発生に関する検討を行ってきた。その結果、大学柔道選手において椎間板変性は腰痛のリスクファクターでないことを報告した (J Orthop Sports Phys Ther, 2007)。一方で最近大学スポーツ選手において腰痛と椎間板変性において有意な関係が存在することが報告されており、一致した見解を得るには至っていない。

我々は、大学体操競技選手 104 名を対象とし、横断的研究にて椎間板変性を含む腰部器質的変化 (8 項目) と腰痛の関係を検討した。その結果、体操競技選手の約半数は腰痛を有していること、さらに椎間板変性以外にも多くの腰部器質的変化を有していることを確認した。そこでロジスティック回帰分析を行った結果、椎間板変性は腰痛の有意なリスクファクター (オッズ比 = 2.70, 95%CI: 1.10 - 6.66) であることを見出した (表 3) (Int J Sports Med, 2013)。

Group	Crude		Adjusted		
	OR	95% CI	OR	95% CI	P value
椎間板変性	2.85	1.27-6.42	2.70	1.10-6.66	<0.05
隅角解離	3.63	1.20-10.99	2.26	0.67-7.66	0.189
体重	1.00	0.95-1.06	0.97	0.90-1.05	0.441
性別	0.75	0.33-1.70	0.57	0.18-1.80	0.339
競技年数	1.05	0.95-1.18	1.04	0.93-1.18	0.491

表 3 腰痛発生に対する椎間板変性の影響

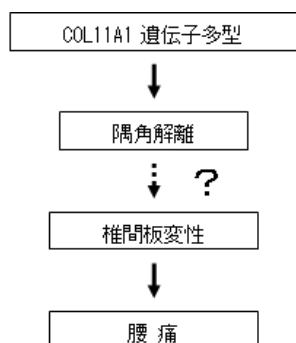
以上の結果は各競技スポーツ種目によって腰痛の原因となる腰部の器質的変化 (椎間

板変性を含む) が異なる可能性を示唆している。

(4) 遺伝的影響が腰部器質的变化を経て腰痛発生に関わるメカニズムに関する仮説

以上の検討から、COL11A1 遺伝子多型は直接椎間板変性発生には影響を与えないものの、同じ腰部器質的变化である隅角解離を誘発する。隅角解離は若年時に発生し、隅角解離の存在が結果的に椎間板変性をもたらす腰痛へと進行するという仮説を得るに至った(右図)。

ただし隅角解離から椎間板変性までのメカニズムは不明であり、今後さらに対象者などを変えて検討を行っていく予定である。



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 4 件)

Min SK, Koyama K, Hiranuma K, Nakazato K. Lumbar disc degeneration: Clinical and genetic risk factors in athletes. The Korean journal of Exercise Nutrition. (Invited review) 2010;14(3):113-120. (査読無)

Seok-ki min, koichi Nakazato, Yousuke Yamamoto, Kouji Gusiken, Hideo Fujishiro, Yuri Kobayakawa and Kenji Hiranuma: Cartilage Intermediate Layer Protein Gene is Associated With Lumbar Disc Degeneration in Male, but Not Female, Collegiate Athletes. Am J Sports Med, 38(12), 2552-2557, 2010..(査読有)

Koyama K, Nakazato K, Min SK, Gushiken K, Hatakeda Y, Seo K, Hiranuma K. Radiological Abnormalities and Low Back Pain in Gymnasts. Int J Sports Med. (in press) (査読有)

Koyama K, Nakazato K, Min SK, Gushiken K, Hatakeda Y, Seo K, Hiranuma K. COL11A1 gene is associated with limbus vertebra in Gymnasts. Int J

Sports Med.2012;33(7):586-590. (査読有)

[学会発表] (計 3 件)

平沼憲治: スポーツ選手における椎間板変性の危険因子について 一身体特性および遺伝的な影響について一、第 242 回北九州整形外科医会 (特別講演) 平成 23 年 1 月 21 日、ステーションホテル小倉

Min et al: Cartilage intermediate layer prote in gene is associated with lumbar disc degeneration in male, but not female collegiate athletes, The international Science Conference of Sport Actual problems of the development of physical culture and modern sports. 平成 23 年 4 月 29 日 ウランバートル (モンゴル)

小山浩司、中里浩一、関石基、具志堅幸司、畠田好章、瀬尾京子、平沼憲治: 大学体操競技選手における胸腰椎画像異常所見と COL11A I 遺伝子多型の関連性、第 66 回日本体力医学会大会、2011 年 9 月 17 日、下関

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者
日本体育大学・体育学部 (教授)
平沼 憲治
研究者番号: 30434153

(2) 研究分担者

東京有明医療大学・保健医療学部
(講師)
小山 浩司
研究者番号 : 70563469

(3) 連携研究者
日本体育大学・体育学部 (教授)
中里 浩一
研究者番号 : 00307993