

学位論文題名

体力の変化、並びに運動適応に影響を及ぼす

遺伝子多型に関する研究

学位論文内容の要旨

同様の運動トレーニングを行っても、その効果には個人差が生じる。このような現象は部活でのトレーニングや病院での運動療法などで散見される。このような個人差をもたらす要因は遺伝的要因と環境要因の2つに大別できる。現在、少なくとも140万種の遺伝子多型が報告されており、身体能力や運動適応に影響を及ぼす可能性がある多型は100種類以上報告されている。その中でも、アンジオテンシンI変換酵素(ACE)遺伝子の挿入/欠損の多型は、ヒトの身体能力やトレーニング適応に強い影響を及ぼす遺伝的要因として最初に報告された遺伝子多型である

ACEは血圧調整機構であるレニン-アンジオテンシン系で、強力な血管収縮物質であるアンジオテンシンIIを産生する酵素である。この系は循環系のみならず脳や心・骨格筋などの組織での局在も認められており、産生されるアンジオテンシンIIはアンジオテンシンIIタイプI受容体を介して、強力な血管収縮作用や、細胞増殖因子として作用する。また、ACEが骨格筋内の糖輸送担体であるGLUT-4のトランスロケーションを刺激するブラジキニンを不活性化することや、アンジオテンシンIIが平滑筋におけるインスリンシグナリングを障害することから、この酵素の活性がエネルギー代謝に影響を及ぼす可能性もある。このようにACEは血圧調整のみならず骨格筋の組成や修復・肥大、エネルギー代謝にも関すると考えられ、またその酵素の活性をコントロールする遺伝子多型は身体能力や運動トレーニングの効果に影響を及ぼすと考えられる。

ACE遺伝子はヒト17番染色体に存在し、287塩基対のAlu配列が挿入(Insertion:I)または欠損(Deletion:D)することで多型が生じる。染色体は2本のバンドで構成されているため、それぞれの対立遺伝子(allele)の組み合わせでI/I型、I/D型とD/D型の3種類の多型が存在する。この遺伝子多型は循環と組織、両方のACE活性を支配しており、I/I型が最も低く、I/D型、D/D型の順にACE活性が高くなる。

10年以上前から、アンジオテンシンII受容体タイプ1拮抗薬やACE阻害薬が骨格筋に好ましい影響を及ぼすことが報告されてきた。これらの服薬効果として、骨格筋内のtype-Iミオシン重鎖の割合の増加や、乳酸脱水素酵素、glycogen phosphorylase、クエン酸合成酵素や3-hydroxyacyl CoA dehydrogenaseの活性の向上が報告されている。また高齢者を対象とした観察研究では、継続的にACE阻害薬を服用している患者は、その他の抗高血圧薬服用者

に比べて加齢に伴う下肢筋力の低下を抑制できる可能性が示されている。慢性的に ACE 活性を低下させることが加齢に伴う筋力の低下を抑制するとの報告から、ACE 活性をコントロールする遺伝子的因子である、ACE 遺伝子 I/D 多型が加齢に伴う筋力の変化に影響を及ぼす可能性が示唆された。本研究は ACE 遺伝子 I/D 多型と加齢に伴う筋力の変化を調査した最初の研究であった。しかし我々の仮設に反して、本研究では ACE 遺伝子 I/D 多型と、4 年間に亘る筋力の変化に関連は認められなかった。この原因として、本研究では対象者の運動習慣や、日常身体活動量の評価が考慮できていない点が挙げられる。今後はこのような環境要因を考慮して検討を行う必要がある。

ACE 遺伝子 I/D 多型は、ヒトの身体能力の決定する遺伝的要因として 1998 年に報告されて以来、10 年の間に ACE 遺伝子 I/D 多型と身体能力やトレーニング効果の関連は多数の研究で追認された。しかしこれらの研究のほとんどは、若年者や一流競技者を対象としている。本研究の特徴の 1 つは高齢者を対象としている点である。更に独創的な点は、ACE 遺伝子 I/D 多型間での運動適応の差異を見出すために、有酸素性作業能力や筋パワーだけでなく、心電図所見による心機能の評価 (QTc) を取り入れた点である。ACE 遺伝子 I/D 多型の D allele が運動誘発性の心肥大の遺伝的要因として報告されているが、心機能がどのように変化するかは明らかではない。本研究では、運動による心臓の適応能が高い D/D 型は、その機能の向上も起こりやすいのではないかと仮説を立てて検証を行った。その結果、D/D 型は QTc が短縮 (心機能が向上) する傾向を認め、I/I は有意に延長する結果を得た。また、I/I 型と I/D 型でのみ、脚伸展パワーが有意に向上した。つまり、運動トレーニングの初期の効果は ACE 遺伝子 I/D 多型間で異なる可能性を見出した。有酸素性作業能力はすべての遺伝子多型で向上を認め、その程度にも遺伝子多型間で差は認められなかった。興味深いのは、I/I 型の QTc が有意に延長したにも関わらず有酸素性作業能力が向上した点である。これらの結果から、運動トレーニングの初期反応として、I/I 型は骨格筋の適応に、D/D 型は心機能の適応にそれぞれ依存して有酸素性作業能力が向上する可能性が示唆できる。

加齢に伴う筋力の変化を予知になれば、転倒予防のための早期介入が可能となる。これは寝たきりの予防にもつながり、延いては医療費増大を抑制することにも貢献できるであろう。そのため、我が国の新健康フロンティア戦略の具体的戦略としても含まれている。また自分の個人特性について理解を深め、自己コントロールにより健康状態を保ち、健康な生活を送るための教育 (健康教育) にもつながる情報となる。

ACE 遺伝子 I/D 多型の D/D 型は、有酸素性運動トレーニングによる心機能改善効果が得られやすいとすれば、更に筋力トレーニングなどを組み合わせ、骨格筋の適応を刺激することで、より効率良く運動の効果を得ることができるとも考えられる。また心疾患患者においては、D allele を有する者は積極的に運動療法を取り入れることで、心機能を効率良く取り戻すことができるかもしれない。一方、I allele は運動トレーニングにより、QTc が延長する可能性があるとするならば、運動指導を行う者が適切に説明を行う必要があるし、また心疾患患者を対象とした運動療法では、より注意深く観察することで不慮の事故を予防できる可能性がある。今後、遺伝子多型を考慮した運動プログラムの作成やサポートを試行して検討する必要があるが、本研究は ACE 遺伝子 I/D 多型が高齢者における心機能の変化に影響を与える可能性を提案した。

学位論文審査の要旨

主 査 准教授 石 井 好二郎

副 査 教 授 水 野 眞佐夫

副 査 教 授 清 永 明 (福岡大学スポーツ科学部)

副 査 教 授 田 中 宏 暁 (福岡大学スポーツ科学部)

学 位 論 文 題 名

体力の変化、並びに運動適応に影響を及ぼす

遺伝子多型に関する研究

本論文は、体力や運動適応に影響を及ぼす遺伝的要因としてアンジオテンシン I 変換酵素 (ACE) の遺伝子 I/D 多型に注目して検討を行っている。ACE と身体能力に関する研究は欧米人を対象としたものが主であるが、ACE 遺伝子 I/D 多型と身体能力の関係には人種差が存在することも明らかになっている。これまで日本人を対象とした研究は皆無であり、当該研究は日本人を対象として ACE 遺伝子 I/D 多型と筋力の変化、運動適応を調査した初めての研究である。また高齢者を対象として ACE 遺伝子 I/D 多型と運動トレーニングの効果を調査した研究は、現在、欧米人を対象とした研究が 1 つあるのみである。本論文は先行研究と同様、ACE 遺伝子 I/D 多型間で運動による有酸素性作業能力の変化に差を認めていないが、適応機序が、この遺伝子多型間で異なるのではないかという可能性を見出している。これらの結果は学術的に意義が深いと考えられる。

第 1 章では研究の背景として先行研究のみならず、レニン - アンジオテンシン系の歴史や、遺伝子多型がどのように表現型へと反映されるのかをまとめている。これらの情報は博士論文として、必要かつ十分な内容である。

第 2 章では ACE 遺伝子 I/D 多型と加齢に伴う筋力の変化を 4 年間に亘る観察研究から検討している。ACE 遺伝子 I/D 多型との関連性は認められなかったものの、個人の体質に関

する情報を基に、個人に適した健康管理（行動変容）プログラムを提供しようとする視点は、効率的な運動療法や健康づくりという点に加えて、健康教育という面からも意義が深いと考えられる。

第3章では高齢者を対象として運動トレーニングを実施し、その効果と ACE 遺伝子 I/D 多型の関係を検討している。この研究の独創的な点は、遺伝子多型と心機能の適応を調査していることである。また心機能の評価を、心電図学的側面から行っているのもユニークな点である。その結果、ACE 遺伝子 I/D 多型間で運動トレーニング初期の適応が異なる可能性、つまり D/D 型は心機能、I/I 型は骨格筋の適応が、それぞれ早期に起こる可能性を示している。また I/I 型の QTc が延長したのにも関わらず有酸素性作業能力が向上するという結果から、運動トレーニングによる有酸素性作業能力の初期の向上は、I/I 型は骨格筋の機能に依存する可能性を提案している。一方で、D/D 型は心機能が向上する傾向にあり、筆者らの仮説通りの結果となっている。

遺伝的要因から運動適応を予知することができれば、個人に適した運動プログラムの作成の一助となるし、また運動療法を必要とする患者の教育という面からも有用な情報となるであろう。

著者は、個人に適した運動プログラムを提供するために ACE 遺伝子多型が有用な情報となる可能性を提案している。ACE 遺伝子多型による運動適応機序の差異について、メカニズム解明などの更なる研究を基に慎重に検討する必要があるが、この関係を明らかにできれば、申請者の提案するように、運動指導の現場で個人に適した効率の良い運動プログラムの作成の一助となる可能性がある。また運動の効果が得られ難い対象者への説明と理解にも有用な情報となるかもしれない。このような社会への応用を考えて、意義深い提案であると思われる。

よって審査委員会は、著者を北海道大学博士（教育学）の学位を授与される資格があるものと認める。