

氏 名（本籍）	むら かみ はる か 村 上 晴 香（愛媛県）		
学 位 の 種 類	博 士（スポーツ医学）		
学 位 記 番 号	博 乙 第 2026 号		
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当		
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科		
学 位 論 文 題 目	持久的能力およびそのトレーナビリティーに見られる個人差とミトコンドリア DNA 多型の関連		
主 査	筑波大学教授	医学博士	目 崎 登
副 査	筑波大学教授	医学博士	松 田 光 生
副 査	筑波大学講師	博士（医学）	久 野 譜 也
副 査	筑波大学教授	理学博士	林 純 一

論 文 の 内 容 の 要 旨

（目的）

身体の状態や機能は、同じ年齢・性別であっても個人差があり、それらの加齢に伴う変化にも個人差が認められる。さらに、身体の状態や機能を維持・増進するため、我々は運動・トレーニングを行うが、このトレーニングを行った際の効果（トレーナビリティー）にも個人差が認められる。これまでの研究により、このような個人差には、環境的要因と遺伝的要因が関与していることが明らかとなっている。遺伝的要因としてどのような遺伝子が関与しているかが明らかになることにより、個人の遺伝的背景を基にした個別最適化されたトレーニングプログラムの提供が可能になると考えられる。しかしながら、遺伝的要因として、どのような遺伝子が関与しているかについては、未だ明確な結論が得られていないのが現状である。

そこで本研究では、最もよく行われている持久的トレーニングに焦点を当て、持久的能力やそのトレーナビリティーの個人差をもたらす原因遺伝子を探ることを目的に研究を行った。候補遺伝子として、持久的能力に関連の深いミトコンドリア呼吸鎖酵素をコードしているミトコンドリア DNA (mtDNA) に着目し、持久的能力およびそのトレーナビリティーに見られる個人差と、mtDNA の多型との関連を検討した。

（対象と方法）

日常、定期的な運動習慣のない成人男性を対象に、8 週間の持久的トレーニング（週 3.5 日、1 日 1 時間、70% VO_{2max} の負荷、エルゴメータにて）を行った。トレーニング前後において、持久的能力の指標として VO_{2max} を測定した。また、mtDNA コントロール領域 ($n = 55$)（研究課題 1 - 実験 1）および ATP 合成酵素 8、6 遺伝子 ($n = 69$)（研究課題 1 - 実験 2）について、塩基配列を決定し、多型を検出した。多型は Cambridge sequence を基準にして検出し、Cambridge sequence と同じ配列である場合を Cam 型、Cambridge sequence と異なる配列である場合を non - Cam 型とした。さらに、mtDNA コントロール領域の表現型として、骨格筋におけるミトコンドリア量 (CS 活性) と mtDNA 量を測定するため、55 名の被検者のうち、29 名においてトレーニング前後で筋生検を行った（研究課題 1 - 実験 1）。

また、配列から直接的に、多型と個人差との関連を検討するのではなく、mtDNA の機能面から多型と個人差との関連を探るため、個人の mtDNA のみを反映したミトコンドリアを有するサイブリッドを作成し、そのサイブリッドの酸化能力と全身の持久的能力およびそのトレーナビリティの個人差との関連を検討した (n = 41) (研究課題 2)。

(結果)

研究課題 1- 実験 1 において、コントロール領域の多型別に $VO_2\max$ と $\% \Delta VO_2\max$ を比較したところ、mtDNA の 16298 番目、16325 番目、199 番目において、Cam 群と non-Cam 群の pre $VO_2\max$ に差が認められた。また、16223 番目と 16362 番目において Cam 群と non-Cam 群の $\% \Delta VO_2\max$ に差が認められた。さらに、筋生検を行った 29 名において、16519 番目が non-Cam 型の被検者は、 $\% \Delta VO_2\max$ および $\% \Delta CS$ 活性が Cam 群より低い値を示した。研究課題 1- 実験 2 において、ATP 合成酵素 8, 6 遺伝子の多型別に Cam 群と non-cam 群の $VO_2\max$ および $\% \Delta VO_2\max$ を比較したところ、9165 番目の多型において、non-Cam 群の $\% \Delta VO_2\max$ が高い値を示す傾向がみられた。しかしながら、本研究でみられた 9165 番目の多型は、アミノ酸置換を伴わない同義置換であり、ATP 合成酵素活性には影響を及ぼさない。また、トレーナビリティは、遺伝子コード領域内より、その遺伝子の発現を調節するプロモータ領域内の多型により影響を受けやすいと考えられる。そこで、69 名のうち、実験 1 のコントロール領域の塩基配列を決定した 55 名において、コントロール領域内にこの 9165 番目の多型とリンクしている多型の有無を調べたところ、9165 番目が non-Cam 型であった被検者は、16259 番目と 260 番目が non-Cam 型であり、さらにこの箇所が non-Cam 型である被検者はこの 2 名のみであった。

研究課題 2 において、トレーニング前の $VO_2\max$ が平均の 1SD 以上の被検者を High performance 群、1SD 以下の被検者を Low performance 群とし、この 2 群間におけるサイブリッドの酸化能力を比較した。その結果、これら 2 群間においてサイブリッドの酸化能力に差は認められなかった。また $\% VO_2\max$ においても同様に 2 群に分け、サイブリッドの酸化能力を比較したが、有意な差は認められなかった。

(考察)

本研究では、mtDNA 多型と持久的能力、およびそのトレーナビリティにおける個人差との関連を検討した。その結果、mtDNA の多型がそれら個人差と関連している可能性が示唆された。特に、コントロール領域の 16223, 16259, 16298, 16325, 16362, 16519, 199 および 260 番目の多型が、個人差に深く関与している可能性が示唆された。しかしながら、本研究で得られた結果は、単にそれら多型が全身の持久的能力やトレーナビリティの個人差と関連がみられたという現象である。この関連性を証明するためには、個々の多型とその多型が示す表現型をより詳細に検討していく必要がある。また、これらの研究の成果を応用するためには、様々なトレーニング様式、様々な遺伝子についても検討を加えていくことが必要であろう。

審 査 の 結 果 の 要 旨

持久的トレーニングの効果の個人差 (トレーナビリティ) を解明すべく、遺伝的要因としてどのような遺伝子が関与しているかを検討した論文である。持久能力に関連の深いミトコンドリア呼吸鎖酵素をコードしているミトコンドリア DNA (mtDNA) に着目し、持久的能力およびトレーナビリティに見られる個人差と mtDNA の多型との関連を明らかにした。新しい手法を取り入れながら、困難な課題に立ち向かい、一定の方向性を打ち出した意義深い研究として大いに評価できる。今後のさらなる研究の発展が期待される。

よって、著者は博士 (スポーツ医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。