

氏名(本籍)	なかむらおりえ 仲村織絵(三重県)
学位の種類	博士(学術)
学位記番号	博甲第2978号
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	体育科学研究科
学位論文題目	トレーナビリティの分子遺伝学的背景 —運動トレーニングに対する骨応答とビタミンD受容体遺伝子多型との関連—
主査	筑波大学教授 博士(学術) 齊藤 慎一
副査	筑波大学助教授 博士(医学) 田 神 一 美
副査	筑波大学助教授 医学博士 徳 山 薫 平
副査	筑波大学教授 医学博士 山 田 信 博

## 論文の内容の要旨

### (1) 目的

身体の変現型が運動トレーニングなどの環境的な要因だけでなく遺伝因子によっても影響を受けていることが、双生児や養子などを対象とした疫学的研究により以前から報告されている。また、身体の変現型に対する運動トレーニングの効果には大きな個体差が認められ、同じ環境下で同様のトレーニングを行なってもその効果は一定ではないことが従来から指摘されてきた。このような現象は、いわゆる「素質」や「体質」としてとらえられてきたが、効果的なトレーニングや運動処方確立といった観点から、身体応答の個体差と遺伝的背景との関わりについて関心が向けられている。分子遺伝学研究の飛躍的な進歩に伴って、健康状態や運動能力に関連した表現型に対する遺伝因子の影響についてDNAレベルでの解析が開始されており、遺伝子上に存在する塩基配列の僅かな違い(遺伝的多様性)が環境因子に対する身体応答を媒介している可能性(遺伝子-環境相互作用)が示唆されている。

骨は身体を維持する上で重要な器官であり、骨形成と骨呼吸の動的過程による骨再構築の結果は骨量として反映されている。主要な外的刺激である運動はこうした骨恒常性を調節する要因のひとつであり、高度にトレーニングされた運動競技者では骨量が多く骨密度が高いことは良く知られている。これまでの研究においては、運動トレーニングの効果を集団として評価することに主眼が置かれていたために、運動トレーニングに対する骨応答の個体差について注目されることは少なかった。一方、双生児や親子を対象とした疫学的研究から、骨密度や骨量の個体差の40-80%が遺伝因子によって説明されると報告されてきた。ビタミンD受容体(VDR)遺伝子多型は、この遺伝子型と骨表現型との関連について広く研究されている。しかし、骨表現型に対する運動トレーニングと遺伝因子との相互作用については殆ど知見が得られていない。

このような背景から、本研究では、運動トレーニングの効果における遺伝因子の関与について、その候補遺伝子マーカーのひとつであるVDR遺伝子多型に着目し、運動トレーニングに対する骨応答の違い、すなわち骨トレーナビリティの個体差に及ぼす遺伝子型の影響を以下に示すように検討した。

VDR遺伝子多型はその存在部位によって複数同定されているが、第2エクソンに存在する多型では、翻訳開始部位のアミノ酸変化を伴って、分子量の異なる2種類のVDRタンパクが合成されることから特に注目を集めている。VDR遺伝子多型の影響が骨表現型の個体差として顕在化するメカニズムの詳細については不明な点が多いが、

VDRタンパクの一次構造に変化をもたらす翻訳開始部位の多型ではVDRアイソフォームに機能的な差異が存在している可能性が示唆されている。また、生活習慣に対する骨応答をVDR遺伝子型が媒介しているという結果も報告されているが、これまで骨表現型に対するこの多型と運動トレーニングとの相互作用については検討されていない。本研究では被検者のVDR遺伝子型を制限酵素Fok Iを用いた制限酵素切断片長多型 (RFLP) 法によってFF型、ff型およびFf型の3つのタイプに分類し、骨密度、骨形態および骨代謝に及ぼす運動トレーニングの影響について遺伝子型の異なる被検者で比較した。

## (2) 結果

研究1においては、運動トレーニングに伴う機械的負荷が骨密度に及ぼす影響とVDR遺伝子多型 (Fok I) との関連を運動競技者の骨密度を非鍛練者の骨密度と比較することによって横断的に検討した。予測されたように、十分にトレーニングされた運動競技者であっても、運動トレーニングが骨密度に及ぼす影響は一様ではなかったが、VDR遺伝子FF型の保有者は衝撃力の大きい重量負荷型運動トレーニングによって全身骨密度を増大させやすい潜在的な「体質」を持ち合わせている可能性が示された。一般的に、骨密度調節における重量負荷型運動トレーニングの重要性が繰り返し証明されてきたが、個人のVDR遺伝子型を考慮すると、ff型保有者では重量負荷型運動競技者の全身骨密度は非鍛練者や競泳選手と比較して差が認められなかった。さらに、VDR遺伝子FF型を保有する競泳選手は非鍛練者よりも有意に低い全身骨密度を有しており、これらの結果は、運動中の重量負荷レベルがもたらす機械的負荷の違いに対してVDR遺伝子FF型の保有者が他の遺伝子型保有者よりも敏感に応答し骨密度を適応させることを示唆するものであった。

研究2においては、運動トレーニングに対する骨構造の応答を別の観点から、つまり、運動競技者の骨サイズや骨塩量とVDR遺伝子多型 (Fok I) との関連について検討を加えた。骨は量やサイズを増大させることで増加した外的刺激に対応するための強度を保っている。成長期の子供は骨外径の増大が急激に起こる時期にあり、特に若年期での運動トレーニングに対する骨応答を検討する上で骨の幾何学的な指標についても評価を加えることは重要な意義を持つ。長期的な重量負荷型運動トレーニングは、特に負荷部位において、骨塩量や骨体積といった幾何学的指標の変化をもたらすが、VDR遺伝子型は重量負荷型運動トレーニングに対するこれらの変化に影響を与えており、FF型保有者より強度の増大に有利な骨形態を保持していることが示された。

研究3においては、骨代謝レベルでの運動トレーニングに対する応答がVDR遺伝子型に依存しているか否かについて検討するために、重量負荷型運動トレーニングに対する骨代謝マーカーおよび活性型ビタミンD血清濃度の変動を遺伝子型の異なる被検者間で比較した。この結果、骨吸収を抑制する運動トレーニングの効果はVDR遺伝子F型 (FF型) でf型 (ff型、Ff型) よりも長く持続しており、VDR遺伝子FF型保有者の方がf型保有者よりも重量負荷型運動トレーニングによる骨吸収抑制効果を得やすいことが示された。また、骨代謝調節ホルモンである活性型ビタミンDの血中濃度はf型でのみ上昇したにも関わらず、運動トレーニングに対する骨代謝応答はF型の方が敏感であるか、あるいはf型と同程度であった。このような運動トレーニングに対する活性型ビタミンD血清濃度の変動と骨代謝応答との関係から、VDR対立遺伝子の潜在的な機能の差異が機械的負荷に曝されることで顕在化する、という新たな可能性が示唆された。

## (3) 討論

骨組織は外的刺激に対して高い可塑性を示し、細胞内変化を介して骨構造を再構築している。一方、VDR遺伝子の翻訳開始部位に存在する多型 (Fok I) は、骨表現型の個体差に関与すると考えられてきた。本研究は、運動トレーニングに対する骨応答とVDR遺伝子型との関係を密度・形態・代謝の3つの観点から検討することを目的に行なった初めての試みであった。本研究結果をまとめると、VDR遺伝子型の違いは骨代謝レベルでの機械的負荷に対する応答の差異を介して部位特異的な骨形態や骨塩量の変化に関与し、結果として骨密度の違いとして顕

在化すると考えられる。これまでのVDR遺伝子多型 (Fok I) と骨表現型に関する研究は、運動条件を加味せず主に一般健常人を対象とした解析から、VDR遺伝子FF型が高骨密度に関連していることを示すものであったが、本研究の結果は、FF型が機械的負荷に対してより骨強度の高い骨構造を再構築させる可塑性の程度に関連するという、遺伝子-環境相互作用の新しい知見を提示するものである。

まとめとして、ある一定の環境に対する身体応答が遺伝的多様性との相互作用によって規定されているという事実は、効率の高いトレーニング効果を得るためには個人の遺伝的な「素質」や「体質」を考慮する必要があることを示唆している。今後、こうした遺伝子-環境相互作用についての研究成果は、効果的なトレーニングや運動処方 の確立に貢献し、医療やスポーツの現場に応用されていくことが期待されている。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究の体育科学における学問的意義は、骨に対する運動トレーニング効果の個体差の一部を遺伝子レベルで解明したことにある。運動トレーニングの研究分野に分子遺伝学的手法を導入し研究を遂行した点はその先見性において特に価値が高い。個人の素質にあった効果的なトレーニングや運動処方 を考えるという視点を明確に示した本論文は、体育科学の有意義な研究であると判断された。

よって、著者は博士(学術)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。