

氏名(本籍)	膳 法 浩 史 (北海道)
学位の種類	博士(スポーツ医学)
学位記番号	博 甲 第 6265 号
学位授与年月日	平成 24 年 3 月 23 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	人間総合科学研究科
学位論文題目	ACTN3 R577X 遺伝子多型が中高齢女性のサルコペニアと筋力トレーニング効果に与える影響

主査	筑波大学教授	博士(医学)	宮 川 俊 平
副査	筑波大学教授	博士(医学)	久 野 譜 也
副査	筑波大学講師	博士(体育科学)	前 田 清 司
副査	筑波大学教授	医学博士	大 森 肇

論文の内容の要旨

(目的)

高齢者が要介護となる原因の一つには、加齢に伴う筋量の減少(サルコペニア)が挙げられる。一方、筋力トレーニングはサルコペニアを抑制させる運動として、介護予防の現場で広く行われている。このように、高齢者の筋量を決定する要因のうち、後天的要因である加齢(サルコペニア)や身体活動(筋力トレーニング)などに関する研究は多く行われているものの、先天的要因である遺伝に関する研究は少ないのが現状である。このような状況下において、高齢者の筋量に直接影響を与える可能性がある新たな遺伝子多型として、11番染色体q13.1に存在する α アクチニン3遺伝子(ACTN3)のR577X多型(rs1815739)が注目されている。

本研究は、中高齢女性におけるACTN3 R577X遺伝子多型とサルコペニアの関係、および筋力トレーニング効果との関係を明らかにすることを目的とする。

(対象と方法)

課題1では、女性を対象としてACTN3 R577X遺伝子多型とサルコペニアの関係を明らかにするため、163人の女性(平均年齢 58.6 ± 0.8 歳、29-78歳)を対象として検討を行った(実験1)。測定項目は、身長、体重、磁気共鳴画像装置(MRI)による大腿部筋横断面積(CSA)、PCR法によるACTN3 R577X遺伝子型の判定、日常身体活動量、血糖および血中脂質濃度とした。また、分析方法として、ACTN3 R577X遺伝子多型と筋量の関連は、年齢の影響を受けるかどうかを明らかにするため、対象を年齢の中央値(60歳)によって60歳未満群(82人、 50.6 ± 0.9 歳)と60歳以上群(80人、 66.5 ± 0.5 歳)の2群に分け、それぞれの群内でACTN3 R577X遺伝子型による比較を行った。

課題2では、中高齢女性におけるACTN3 R577X遺伝子多型と筋力トレーニング効果との関係を明らかにするため、60歳以上の中高齢女性を対象に3つの実験を行った(実験2-4)。実験2では、ACTN3 R577X遺伝子多型が筋力トレーニングによる筋量の増大の割合に影響を与えるか否かを明らかにするため、30人の中高齢女性(平均年齢 64.0 ± 2.9 歳)に対して、下肢を中心とした4種目の中高強度の筋力トレーニング(65-75% 1RM)を週2日、12週間行わせた。測定項目は、身長、体重、BMI、MRIによる大腿部筋CSA、1RM筋力、日常身体活動量、たんぱく質摂取量およびACTN3遺伝子型の判定とした。実験3は、ACTN3 R577X

遺伝子多型が中高齢女性における自体重を用いた筋力トレーニングの効果に与える影響を明らかにするため、28人の中高齢女性（平均年齢 64.2 ± 1.1 歳）に対して、7種目の自体重を用いた筋力トレーニングを週5日、6か月間行わせた。測定項目は、実験1と同様の項目に加えて、握力、上体起こし、および10m障害物歩行とした。実験4は、中高齢女性における4年間の筋力トレーニングが *ACTN3* R577X 遺伝子多型による影響を受けるか否かを明らかにするため、21人の中高齢女性（平均年齢 64.3 ± 4.7 歳）に実験3と同様の自体重を用いた筋力トレーニングを4年間行わせた。

(結果)

実験1では、60歳未満群における *ACTN3* R577X 遺伝子型の特徴を比較したところ、閉経している者の割合は、XX型がRR&RX型よりも有意に低かった。一方、年齢や身長、体重、BMI、体重と閉経の有無で補正した大腿部筋 CSA、身体活動量、血中成分濃度に有意差はみられなかった。60歳以上群においては、年齢や身長、体重、BMI、身体活動量、血中成分濃度に3群間の有意差がみられなかったものの、体重で補正した大腿部筋 CSA に有意差がみられ、XX型がRR&RX型よりも有意に小さかった (XX型: 67.8 ± 2.0 cm²、RR&RX型: 72.5 ± 1.2 cm²、 $P = 0.049$)。

実験2では、12週間の介入後におけるRR&RX型とXX型の大腿部筋 CSA が、介入前と比較して共に約3%増加していた。

実験3では、6か月間の介入後におけるRR&RX型とXX型の大腿部筋 CSA が、介入前と比較してそれぞれ $1.6 \pm 4.4\%$ 、 $3.3 \pm 3.4\%$ の増加を示したが、大腿部筋 CSA の増加と *ACTN3* R577X 遺伝子型に交互作用はみられず、XX型における大腿部筋 CSA の改善が認められた。

実験4では、4年間の介入後における対象全体の大腿部筋 CSA は、増加傾向がみられたものの有意ではなく、筋量が維持されていることが示された。*ACTN3* R577X 遺伝子型による4年後の大腿部筋 CSA の変化は、RR&RX型が $0.12 \pm 2.2\%$ 、XX型が $6.0 \pm 2.9\%$ であった。しかしながら、それぞれの増加率に有意差は認められなかった。

(結論)

ACTN3 R577X 遺伝子多型は、中高齢女性における筋量に一定の影響を与える可能性があり、特にXX型を有する60歳以上の女性は、サルコペニアの度合いが大きく、要介護となるリスクが高い可能性が考えられた。一方で、*ACTN3* R577X 遺伝子多型は、中高齢女性の筋力トレーニング効果に関係しない可能性があり、XX型を有する中高齢女性のサルコペニアの抑制に自体重を用いた筋力トレーニングが有効であると考えられた。以上のことから、XX型を有する中高齢女性は、RR&RX型と比べて、より高齢となるにしたがってサルコペニアの程度が大きくなる可能性があるが、筋力トレーニングを長期間継続することで、サルコペニアを抑制できることが明らかとなった。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、未だ研究数が少ない、筋量の個人差に影響を与える遺伝子多型の一つを検討したものである。*ACTN3* R577X 遺伝子多型のXX型を有する中高齢女性はサルコペニアの度合いが大きく、要介護となるリスクが高い可能性があること、一方で、長期間の検討によって、筋力トレーニングがXX型のサルコペニアを抑制できることを示した点は、介護予防を進めている我が国において貴重な基礎的データになるものとして審査委員会で高く評価された。

今後、*ACTN3* R577X 遺伝子多型が中高齢女性のサルコペニアに影響を与えるメカニズムの検討や、より長期的な検討、虚弱高齢者や男性における検討の必要性が指摘された。

平成24年1月16日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、

関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。
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。