

(抄録)

研究課題名：ゲノムワイド関連解析を用いた筋損傷関連遺伝多型の探索

研究代表者名：菊池 直樹

背景

競技者が競技パフォーマンスを維持するため、怪我を予測し予防することが重要である。これまで筋損傷に関わる遺伝子多型についてはいくつか報告されているが、日本人を対象とした大規模な網羅解析はない。複数の遺伝子情報から、怪我のリスクを予測し、トレーニング計画や休養、サプリメントの摂取などに応用することが可能であると考えられる。一方で、遺伝的影響には人種差があり、日本人を対象とした研究が不可欠である。

目的

エキセントリック活動後の筋損傷についてゲノムワイド関連解析(GWAS)を用いて筋損傷関連する新規遺伝子多型を探索すること

方法

対象者は、健康な一般学生 99 名(男性 51 名、女性 48 名)とした。等速性筋力測定装置(Biodex Multi-Joint System 4)を用いて、肘関節の伸長性収縮を $30^{\circ}/s$ で 6 回 5 セット合計 30 回、収縮間の受動的休息 3 秒、セット間休息 90 秒で行った。エクササイズ中の肘関節の可動域は、 90° 屈曲位から 0° 最大伸展位とした。肘関節における伸張性運動の直前および直後、1 日後、2 日後、3 日後、5 日後に血液分析(CK, IL-6)、最大随意筋力トルク(MVC)、遅発性筋痛(DOMS)、関節可動域(ROM)を行った。全ての測定は、非利腕を対象に行った。GWAS はジャポニカアレイ v2(TOSHIBA 社製)を用いて 650,000 以上の遺伝マーカーについてジェノタイピングを行った。炎症マーカーであるクレアチンキナーゼ(CK)について、筋損傷後に活性がピークとなる 5 日目の CK レベルの GWAS を行った。危険率は 5×10^{-8} とし、 $p < 5 \times 10^{-5}$ をサジェスティブラインとして設定した。

結果および考察

エクササイズ 5 日後の CK 活性における GWAS の結果、 $p=5 \times 10^{-8}$ に達する遺伝子多型は認められなかった。 $p < 5 \times 10^{-5}$ をサジェスティブラインに達する遺伝子多型は 659 多型同定され、Interleukin 12 receptor subunit $\beta 2$ (*IL12RB2*)、DISC1 scaffold protein (*DISC1*)、Calsyntenin 2 (*CLSTN2*)、Solute carrier family 36 member 1 (*SLC36A1*)、Leucine rich repeat and Ig domain containing 2 (*LINGO2*)、Olfactory receptor family 1 subfamily J member 2 (*OR1J2*)、3-hydroxyacyl-CoA dehydratase 1 (*HACD1*)、Von Willebrand factor A domain containing 8 (*VWAS*)、Cadherin 13 (*CDH13*) 遺伝子領域内の多型との関連性が認められた。

IL12RB2 遺伝子は、炎症性サイトカインの一種である IL-12 の受容体をコードしており、全身性エリテマトーデスや関節リウマチなどの慢性的な炎症反応に起因する疾患との関連性が報告されている。IL-12 は、その受容体に結合することで JAK-STAT 経路を介してシグナルを伝達し、結果的に B 細胞を含む白血球を刺激し、TNF や IL-6 等の活性化に作用することがわかっている。また、この遺伝子の rs72931027 多型において、CC 型と比較して、T アレル保有者は骨格筋中の IL-12RB2 の発現量が少ないことがわかっている。本研究において、CT 型は、伸張性運動 5 日後の CK が 平均 13600U/L 以上を示したのに対し、CC 型は平均 3690U/L であった。この結果は、IL-12RB2 の持つ炎症反応を活性化させる働きが、筋損傷時の CK 応答に関連することを示唆している。しかしながら、筋損傷と *IL12RB2* の直接的な関連性は解明されておらず、今後の研究でさらに検討されていく必要がある。