



All pain, no gain? 体力増進は 遺伝子しだい?

Nature Vol.433(188-189)/20 January 2005

運動は体に良い。みんなそう思いこんでいる。

だが、私たちの遺伝子は必ずしも常に協力的というわけではないようだ。Alison Abbott が報告する。

体力に関連する遺伝子の存在というものを考えはじめたころ、Claude Bouchard もまた多くの人々と同じように、運動すれば誰しもが健康になるものだと思っていた。食事や運動面でみられる個人差の一部については遺伝子の影響があるのだらうと考える一方で、規則的な運動は、あらゆる人の、肺の機能効率や血中コレステロール値といった健康指標の改善につながるだろうとも考えていた。

それから 20 年ほどが経過し、これが真実ではないことが Bouchard や他の研究者たちの研究で明らかになってきた。体力を測るいくつかの指標に注目すると、実際に運動で健康を損ねてしまっている人がいる。また、体力指標の改善がほとんど、または全く見られない人もいる。

だからといって、カウチポテト族が開き直ってよいわけではない。これは、すべての人の健康は、運動することで何らかの程度は改善するのだが、その改善の度合いは遺伝子に大きく依存する、という話である。現在、健康の遺伝学とでも呼ぶべき分野が急速に進展してきており、運動と関連する遺伝的側面の研究が進められている。そして、運動の効果についても新たなことが分かりはじめ、医薬品に起因する思いがけない問題点も浮かび上がりつつある。

1980 年代の半ば、カナダのラヴァル大学で Bouchard は「健康関連遺伝子」を探しはじめた。同僚とともにまず目をつけたのは、肺一杯に吸い込んだ空気から吸収される酸素の最大摂取量だった。これは身体の酸素消費能に関する標準的な指標の 1 つで、通常、

V_{O_2max} と略される。運動を続けると、多くの人たちは運動前よりも多くの酸素を 1 回の呼吸で吸い込めるようになるが、一部の人たちは、運動前の肺機能の良し悪しにかかわらず、目立った改善がなかった。この差は、一卵性双生児の間での比較ではそれほど大きくないことから、運動の効果は遺伝子の影響を大きく受けると結論された¹。

初期の研究はかなり小規模だったが、Bouchard は 1992 年、現在も続行中の「HERITAGE 家族研究」を立ち上げ、複数の研究施設での共同研究をはじめた。現在は Bouchard のグループとともに、ペニンントン生物医学研究センター（ルイジアナ州バトンルーージュ）で研究が行われていて、データは主に、実験室内での集中的な運動プログラムをこなした、ふだん運動不足の成人約 740 人

から収集された。具体的には、参加者の血圧、心拍数、血液成分、 V_{O_2max} の変化が20週間以上にわたってモニタリングされた。

運動と遺伝子

HERITAGE 家族研究の主な目的は、心血管疾患や糖尿病の危険因子が運動でどのように減少するかを調べることであったが、Bouchard と他の4つの協力施設の研究者たちは、遺伝解析用の血液サンプルも併せて採取していた。「体力と運動能力にかかわる遺伝子をできるだけ多く見つけることを考えていました」と Bouchard は語る。

集められた大量のデータと凍結保存された血液試料の解析は現在進行中だが、これまでのところ、Bouchard の当初の研究結果を追認するものとなるようだ。運動プログラム実施後の V_{O_2max} 平均上昇率は19%だった。ところが被験者のうちの5%ではほとんど変化がなく、また別の5%の被験者では平均値の2倍以上もの上昇が認められた。同じく多くの被験者は、運動プログラムをこなした後に運動時心拍数と血圧の数値が下がった。これは体力が向上したことを示すものだ。ただ、どれだけ数値が下がったかには、かなりの個人差があった。参加者の中には少数ながら、測定値がわずかに上昇した人もいた²。

こうした個人差の多くは遺伝子に起因するようだ。研究者たちは、家族内でみられる差よりも、家族外の人どうしの比較で見られる差の方が大きいことに注目した。この結果は、運動することで体力が向上するかどうか、少なくともその一部は遺伝によることを示唆している。「トレーニングの有効性を決める差の約半分は遺伝によるものと結論

しました」と、研究の責任者を務める Tuomo Rankinen は語る。

V_{O_2max} などの体力関連パラメータでいったいどの程度、長期的にみた健康具合が分かるかどうかは不明だが、健康上のチェックポイントとなる、心臓病の一因であるコレステロール値などさえ、「たくさん運動すれば数値が改善する」という予想パターンに沿わなかった。一般的に規則的な運動は、高密度リポタンパク質 (HDL) コレステロールの血中濃度を上げて、心疾患リスクを低下させると考えられている。HDL コレステロールはコレステロールが血管壁に脂肪性沈着物を形成するのを防ぐのに一役買う複合体である。そして、だからこそランニングなどのスポーツをするのはいいことだと思われているわけだ。しかし HERITAGE 研究で得られたデータは、トレーニングが HDL コレステロール値を必ず高めるというわけではないことを示している。実際に、運動する人たちの約3分の1で、この複合体の量は減少している。

「悪い遺伝子」をもった人たちにとっては、運動が悪影響を及ぼすということなのか。「そんなことはありません」と Rankinen は強調する。「すべての指標が悪化した被験者は1人もいなかったのです」。つまり、全員、何らかの形で数値の改善が見られたということだ。運動後に V_{O_2max} が上がらなかった人でも、HDL コレステロール値の上昇や血圧低下など、健康上のプラス作用があった。そして全体的に、HERITAGE 研究のデータからは、規則的な運動を行う被験者では心血管疾患や2型糖尿病のリスクが低下することがわかったと Rankinen は語る。

こうした一見矛盾する効果を説明す

る方法の1つに、関与する遺伝子の探索が挙げられる。遺伝子が同定されれば、運動が「どのように」健康上のプラスにつながるのかがかなり明らかになるだろうし、さらには代謝や生理機能に異常を来たす疾患の治療につながる可能性もある。

この目的のために、HERITAGE 研究の研究者たちは、異なる運動応答と関連して頻りに現れる遺伝子変異を被験者のゲノムから探そうとしている。すでに数個の代謝関連遺伝子については何らかの役割を果たすらしいことがわかっているが、そのなかで最も強い関連を示す遺伝子が *Titin* と呼ばれる遺伝子だ。この遺伝子は、心筋細胞の弾性に寄与するタンパク質繊維の産生を指令する。*Titin* のうちのある型は、心臓の血液ポンプ機能を強化可能なようだ³。

スポーツから臨床へ

健康関連遺伝子を探している研究チームは他にもある。例えばローレンスバークレー国立研究所 (カリフォルニア州バークレー) の健康問題の専門家 Paul Williams は、HDL コレステロールの合成にかかわる遺伝子の動きに着目している。10年前に Williams は、被験者のなかには運動不足であってもランニングを問題なくこなせる人たちがいることに気づき、このような人たちが、ランニングをつらいと感じる被験者に比べて、そもそも血中 HDL コレステロール値が高いこと、そしてその値は運動することで急に高まることを明らかにした⁴。後には、HDL コレステロール量を増やす酵素が、「収縮の遅い」筋繊維 (疲労するまでの時間が長く、長距離走に強い) 中に存在することがわかってきた。Williams は現在、この酵素の個

人差がそれぞれのライフスタイルの違いと関連しているかどうかを明らかにするために、大規模な遺伝学的研究を始めている。

一方、ルーヴァン・カトリック大学（ベルギー）のスポーツ科学者 Gaston Beunen は、新しい筋肉の成長を抑制するタンパク質であるミオスタチンの合成にかかわる 5、6 個の重要な遺伝子に注目している。年齢の若い男性兄弟 300 人を対象とした Beunen の研究の結果は昨年 5 月に発表されたが、このうち 3 つの遺伝子が体力の決定に関与している可能性があることがわかってきた⁵。

健康関連遺伝子は今後さらに見つけることが予想される。これまで 100 を超える遺伝子が文献で報告されており、その大半は過去 4 年間に同定されたものだ⁶。ただし多くの遺伝子については、実際の関連を確認するためにさらに研究を続ける必要がある。また一部の遺伝子に関しては現在、臨床に使えることが明らかになりつつあるようだ。

なかでもアンジオテンシン交換酵素（ACE）と呼ばれる酵素を指令する遺伝子は大いに注目されている。ACE はホルモンの一種アンジオテンシンを活性化し、血圧の維持にかかわり、また運動に応じた心臓の成長を促す。ACE D と呼ばれる一般的な異型遺伝子は、別の一般的な ACE の異型である ACE I と比べて、多くの ACE を産生する。また ACE D を両親から（つまり 2 コピー）受け継いだアスリートたちは、運動に応じた心臓の成長が、ACE I 遺伝子 2 コピーを受け継いだ者と比較して約 3 倍高い⁷。ACE D を 2 コピーもつ者は、重量挙げや短距離走などの、筋力と瞬発力が求められる競技にも優れている

ようだ。これとは対照的に、ACE I と呼ばれる異型遺伝子は、代謝のエネルギー効率や酸素のより効率的な利用が求められる、長距離走や競泳などの持久系競技の一流選手に多くみられる^{8,9}。

ACE I と関連する低レベルの ACE が持久力を高めることから、ロンドン大学ユニバーシティカレッジの心血管系遺伝学者 Hugh Montgomery は、ACE I が、重症疾患患者にもよい影響をもたらすのではないかと考えた。Montgomery は、死に至る恐れのある髄膜炎の小児が、ACE I の 2 つのコピーではなく ACE D 遺伝子の 2 コピーをもつ場合に集中治療を必要とする可能性がより高いこと、または命を落とす確率が高いことを報告している¹⁰。また同研究チームは、ACE I をもつ未熟児の方が健康なことも明らかにしている¹¹。「スポーツ選手を対象に得られた結果を現在、臨床現場にフィードバックしているところで」と Montgomery は語る。「どれだけ効率的に酸素を利用できるかということが、重病時には決定的に重要なことです」

究極的には、ACE 活性を遅らせる薬剤を用いて、重症疾患患者を救えることになるかもしれない。そして既に、未発表の研究ではあるが、ACE 阻害物質がマウスで筋肉の消耗を抑えることがわかっている。またロンドンの製薬企業 Ark Therapeutics 社は現在、癌患者にみられる重度の筋肉消耗を治療するために ACE 阻害剤イミダプリル（imidapril）の使用を検討する臨床試験について、最終段階までできている。

健康遺伝学は、臨床現場に新たな知見をもたらしてゆくだろうが、親から受け継いだ遺伝子の交換はできないということが、カウチポテト族にとつての



新しい言い訳となってしまわないだろうか。「運動能力の低さは遺伝子によるとなれば、体を動かすことが嫌いな人たちはますますあきらめてしまうでしょう。何かに挑戦して失敗するなんてみんな嫌です。それは人間の本性の 1 つなのだから」と Montgomery は語る。体力を高めたいと願う人々への彼のアドバイスは 1 つ。「どんな結果になるかはさておき、真剣に運動せよ」というものだ。体を動かすことは誰にもにとって、少なくともなんらかのプラスにつながるのだから。 ■

Alison Abbott はネイチャーのヨーロッパ特派員。

1. Bouchard, C., Dionne, F. T., Simoneau, J. A. & Boulay, M. R. *Exerc. Sport Sci. Rev.* **20**, 27–58 (1992).
2. Bouchard, C. & Rankinen, T. *Med. Sci. Sports Exerc.* **33** (Suppl.), S446–S451 (2001).
3. Rankinen, T. et al. *Physiol. Genom.* **15**, 27–33 (2003).
4. Williams, P. T., Stefanick, M. L., Vranizan, K. M. & Wood, P. D. *Metabolism* **43**, 917–924 (1994).
5. Huygens, W. et al. *Physiol. Genom.* **17**, 264–279 (2004).
6. Perusse, L. et al. *Med. Sci. Sports Exerc.* **35**, 1248–1264 (2003).
7. Myerson, S. G. et al. *Circulation* **103**, 226–230 (2001).
8. Nazarov, I. B. et al. *Eur. J. Hum. Genet.* **9**, 797–801 (2001).
9. Tsianos, G. et al. *Eur. J. Appl. Physiol.* **92**, 360–362 (2004).
10. Harding, D. et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **165**, 1103–1106 (2002).
11. Harding, D. et al. *J. Pediatr.* **143**, 746–749 (2003).