

○ Session III 講演

スポーツ外傷・障害の遺伝的リスク

宮本（三上）恵里

（順天堂大学スポーツ健康科学部助教）



スポーツ外傷・障害の予防は、スポーツ医学分野における最重要課題の一つである。効果的な予防策の構築に向け、スポーツ外傷・障害のリスク因子解明を目的とした研究が数多く実施されてきた。その成果により、肉離れや疲労骨折、靱帯損傷など、様々なスポーツ外傷・障害の受傷リスクには遺伝要因が関わっていることが分かってきた。双生児研究により推計される遺伝率は、ヒトの様々な形質に対する遺伝要因の影響の大きさを知る指標となるが、肉離れのリスク因子の一つである関節柔軟性の遺伝率は50%であり（Schutte et al. 2016）、疲労骨折のリスク因子の一つである骨密度の遺伝率は50-85%であることが報告されている（Ralston et al. 2010）。また、最近の大規模な双生児研究により、前十字靱帯断裂の遺伝率は69%であることが報告されており（Magnusson et al. 2020）、スポーツ外傷・障害の受傷リスクに対する遺伝要因の影響は比較的大きいという事が明らかとなっている。一方で、具体的にどの遺伝子がどの外傷・障害に関与しているのかについては、その大部分が未解明である。

我々の研究グループは、日本人アスリートにおける様々なスポーツ外傷・障害の遺伝的リスクを明らかにすることを目的として、The Japanese Human Athlome Project (J-HAP) を推進している（Pitsiladis et al. 2016）。J-HAPには、2023年11月時点で、述べ3670名以上のアスリートが参加しており、スポーツ外傷・障害の遺伝的リスクに着目したコホートとして

は、世界的に見ても最大の規模を有する。このプロジェクトにより、日本人アスリートのスポーツ外傷・障害受傷リスクに関与する遺伝子多型が明らかとなりつつある（Kumagai et al. 2019; Miyamoto-Mikami et al. 2019; Miyamoto-Mikami et al. 2020; Kumagai et al. 2022）。

我々は、候補遺伝子として、外傷・障害が生じる組織の主要な構成要素の一つであるI型コラーゲン $\alpha 1$ 鎖をコードする type I collagen alpha 1 遺伝子（COL1A1）に着目した。I型コラーゲンは、骨組織において最も多く存在するタンパク質であると同時に、筋の伸びにくさ（筋スティフネス）を規定する筋内膜や筋周膜においても、その構成要素の大部分を占めている（Light et al. 1984）。そこで、COL1A1のプロモーター領域に存在し、COL1A1の転写活性に影響する rs1107946 C/A 多型に着目し、アスリートの肉離れや疲労骨折との関連について検討を行った。その結果、女性アスリートにおいてのみ有意な関連が認められ、AA型を有する女性アスリートは肉離れのリスクは高いが、疲労骨折のリスクは低く、その一方で、CC型、AC型を有する女性アスリートは疲労骨折のリスクは高いが、肉離れのリスクは低いという結果が得られた（Miyamoto-Mikami et al. 2021）。この結果は、一つの遺伝子多型が、怪我の種類によっては全く逆の作用を有するというを示している。そのメカニズムに迫るため、rs1107946 C/A 多型が組織特性に及ぼす影響について検討

を行った。その結果、AA 型保有者は超音波剪断波エラストグラフィにより評価した筋スティフネスや DXA 法により評価した骨密度が高く、CC 型、AC 型保有者は筋スティフネスと骨密度が低いことが明らかとなった。肉離れは、筋スティフネスが高いことがリスクであり、疲労骨折は骨密度が低いことがリスクと考えられている。したがって、rs1107946 C/A 多型は筋スティフネスや骨密度に影響することにより、女性アスリートの肉離れと疲労骨折のリスクに影響していると考えられる。

rs1107946 C/A 多型の C allele は転写活性が高く、AA 型と比較して CC 型および AC 型保有者の組織では COL1A1 遺伝子発現レベルが高いことが知られている (GTEx portal [<https://www.gtexportal.org/home/>])。このことから、我々の初期の仮説では、COL1A1 遺伝子発現レベルが高い CC 型および AC 型保有者は、筋スティフネスや骨密度が高いと予想していた。しかしながら、得られたのは仮説とは逆の結果であった。では、この多型による COL1A1 遺伝子発現レベルの差異は、組織中のコラーゲンに対しどのような影響を及ぼしているのであろうか。さらにメカニズムを検討するため、ヒトの骨格筋で詳細な分析を行った結果、CC 型や AC 型を有する人の骨格筋では COL1A1 の遺伝子発現レベルが高く、I 型コラーゲン分子を構成する $\alpha 1$ 鎖と $\alpha 2$ 鎖の比 ($\alpha 1/\alpha 2$) が高いことが明らかとなった (Miyamoto-Mikami et al. 2021)。 $\alpha 1$ 鎖と $\alpha 2$ 鎖の比が高いことは、通常 2 本の $\alpha 1$ 鎖と 1 本の $\alpha 2$ 鎖から成るヘテロトリマーとして存在する I 型コラーゲンが、3 本の $\alpha 1$ 鎖から成るホモトリマーの形で組織中に存在することを示唆している。先行研究において、3 本の $\alpha 1$ 鎖から成るホモトリマーのみを有するマウスの筋では、線維性コラーゲンの量が少なく、筋力は低いことが報告されている (Gentry et al. 2010)。また、COL1A1 領域に存在する他の遺伝子多型により、組織中の I 型コラーゲン $\alpha 1$ 鎖と $\alpha 2$ 鎖の比が高い人では、骨組織の強度や

密度が低いことが報告されている (Mann et al. 2001)。したがって、rs1107946 C/A 多型による組織中のホモトリマーのわずかな増加が、骨格筋や骨組織の特性を変化させ、女性アスリートの肉離れおよび疲労骨折リスクの個人差を生み出していると考えられる。I 型コラーゲンは、靱帯や腱組織においても主要な構成要素であることから、靱帯や腱の怪我に対する rs1107946 C/A 多型の影響も想定される。しかしながら、現時点では日本人アスリートにおいて明確な結論は得られておらず、靱帯や腱の怪我に対する影響についてはさらなる検討が必要である。

スポーツ外傷・障害受傷リスクに影響する遺伝子多型が明らかとなりつつあるが、現状のエビデンスで日本人アスリートの怪我のリスクをどの程度予測できるのかは不明である。将来的に、アスリートがスポーツ外傷・障害に対する自身の遺伝的リスクを知ることは、実際にスポーツ外傷・障害の予防につながるのであろうか。この問の答えに通ずるであろう研究を最後に紹介させていただく。Goodlin らは、同意した 14 名のトライアスロン選手を対象に遺伝子解析を実施し、6 つの怪我や疾患に対する遺伝的リスク (鎌状赤血球、変形性関節症、骨密度、ビタミン・ミネラル不足、ACL 損傷、アキレス腱炎) を評価した。評価した遺伝的リスクを、各選手にフィードバックし、高リスク者に対してはその予防法について情報提供を行うというカウンセリングを実施した。その結果、研究に参加した多くのアスリートが、自身のトレーニングや栄養摂取状況を変え、カウンセリング前と比較して、カウンセリング後の 1 年間では、スポーツ外傷・障害を受傷するアスリートの割合が 71.4% から 33.3% に低下したことを報告している (Goodlin et al. 2014)。予備的な研究ではあるものの、スポーツ現場における遺伝情報の活用の可能性を示唆する興味深い知見であると考えられる。今後、日本人アスリートにおいても、より大規模な検証を行うことが求められる。

参考文献

- Gentry, B. A., Ferreira, J. A., McCambridge, A. J., Brown, M. and Phillips, C. L.: Skeletal muscle weakness in osteogenesis imperfecta mice. *Matrix Biol* **29**: 638-644, 2010.
- Goodlin, G. T., Roos, A. K., Roos, T. R., Hawkins, C., Beache, S., Baur, S. and Kim, S. K.: Applying personal genetic data to injury risk assessment in athletes. *PLoS One* **10**: e0122676, 2014.
- Kumagai, H., Miyamoto-Mikami, E., Hirata, K., Kikuchi, N., Kamiya, N., Hoshikawa, S., Zempo, H., Naito, H., Miyamoto, N. and Fuku, N.: ESR1 rs2234693 Polymorphism Is Associated with Muscle Injury and Muscle Stiffness. *Med. Sci. Sports Exerc* **51**: 19-26, 2019.
- Kumagai, H., Miyamoto-Mikami, E., Kikuchi, N., Kamiya, N., Zempo, H. and Fuku, N.: A rs936306 C/T Polymorphism in the CYP19A1 Is Associated With Stress Fractures. *J. Strength Cond. Res* **36**: 2322-2325, 2022.
- Light, N. and Champion, A. E.: Characterization of muscle epimysium, perimysium and endomysium collagens. *Biochem. J* **219**: 1017-1026, 1984.
- Magnusson, K., Turkiewicz, A., Hughes, V., Frobell, R. and Englund, M.: High genetic contribution to anterior cruciate ligament rupture: Heritability ~69%. *Br. J. Sports Med* **55**: 385-389, 2021.
- Mann, V., Hobson, E. E., Li, B. and Stewart, T. L., Grant, S. F., Robins, S. P., Aspden, R. M., Ralston, S. H.: A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *J. Clin. Invest* **107**: 899-907, 2001.
- Miyamoto-Mikami, E., Kumagai, H., Kikuchi, N., Kamiya, N., Miyamoto, N. and Fuku, N.: eQTL variants in COL22A1 are associated with muscle injury in athletes. *Physiol. Genomics* **52**: 588-589, 2020.
- Miyamoto-Mikami, E., Kumagai, H., Tanisawa, K., Taga, Y., Hirata, K., Kikuchi, N., Kamiya, N., Kawakami, R., Midorikawa, T., Kawamura, T., Kakigi, R., Natsume, T., Zempo, H., Suzuki, K., Kohmura, Y., Mizuno, K., Torii, S., Sakamoto, S., Oka, K., Higuchi, M., Naito, H., Miyamoto, N. and Fuku, N.: Female Athletes Genetically Susceptible to Fatigue Fracture Are Resistant to Muscle Injury: Potential Role of COL1A1 Variant. *Med. Sci. Sports Exerc* **53**: 1855-1864, 2021.
- Miyamoto-Mikami, E., Miyamoto, N., Kumagai, H., Hirata, K., Kikuchi, N., Zempo, H., Kimura, N., Kamiya, N., Kanehisa, H., Naito, H. and Fuku, N.: COL5A1 rs12722 polymorphism is not associated with passive muscle stiffness and sports-related muscle injury in Japanese athletes. *BMC Med. Genet* **20**: 192, 2019.
- Pitsiladis, Y. P., Tanaka, M., Eynon, N., Bouchard, C., North, K. N., Williams, A. G., Collins, M., Moran, C. N., Britton, S. L., Fuku, N., Ashley, E. A., Klissouras, V., Lucia, A., Ahmetov, II, de Geus, E. and Alsayrafi, M.: Athlome Project Consortium: a concerted effort to discover genomic and other “omic” markers of athletic performance. *Physiol. Genomics* **48**: 183-190, 2016.
- Ralston, S. H. and Uitterlinden, A. G.: Genetics of osteoporosis. *Endocr. Rev* **31**: 629-662, 2010.
- Schutte, N. M., Nederend, I., Hudziak, J. J., de Geus, E. J. and Bartels, M.: Differences in Adolescent Physical Fitness: A Multivariate Approach and Meta-analysis. *Behav. Genet* **46**: 217-227, 2016.