

$P = 6.73 \times 10^{-8}$; OR = 1.32; 95% CI = 1.19–1.46) were significant even after the Bonferroni correction for multiple testing ($P = 1.09 \times 10^{-7}$) (Table 2). The two SNPs showing significant associations are located within a 340-kb region within the HLA locus, including *BTNL2*, *HLA-DRA*, *HLA-DRB5*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1* and *HLA-DQB1* (Figure 2). Although the HLA region is known to show extensive linkage disequilibrium (LD) spanning over 7 Mb, only SNPs in the 340-kb region showed strong associations with OA (Figure 2), and SNPs outside of this region did not have significant association.

Application of the Cochran-Armitage test to all the tested SNPs indicated that the genetic inflation factor lambda was 1.08 for GWAS (Figure 3), implying a low possibility of false positive associations due to population stratification. We also carried out age, gender- and BMI-adjusted analysis using a logistic regression model, and confirmed similar association after adjustment (data not shown). The principal component analysis [13] revealed that there was no evidence for population stratification between the two control groups used for the GWAS (Figure S1).

To check the association of rs7775228 and rs10947262 in different ethnic populations, we examined the association of the SNPs with knee OA in two European Caucasian populations from Greece and Spain. We genotyped a total of 813 OA and 1,071 control subjects (Table 1). We conducted the meta-analysis using the Mantel-Haenszel method. The combined European results for

rs7775228 were not significant with OR (95%CI) of 0.93 (0.76–1.13) (Table 2), while those for rs10947262 were supportive with OR (95%CI) of 1.29 (1.03–1.61). rs10947262 showed replication in the Greek population and the same trend in the Spanish population (Table 2). A meta-analysis of the Japanese and two European studies gave more significant association (combined $P = 5.10 \times 10^{-9}$).

We estimated the pairwise LD indexes (D' and r^2) between rs7775228 and rs10947262 using the genotype data of Japanese populations (GWAS and the replication study), and found that they were in strong LD with each other ($D' = 0.82$, $r^2 = 0.56$). They formed two frequent haplotypes (Haplotype I and II; Table 3) accounting for about 90% of all observed chromosomes. The haplotypes were also significantly associated with knee OA; Haplotype I, the most frequent haplotype was a risk haplotype ($P = 1.48 \times 10^{-8}$; OR = 1.33; 95% CI = 1.20–1.46).

Discussion

We performed a GWAS followed by a replication in an independent population using a total of ~4,800 Japanese subjects, and identified two SNPs (rs7775228 and rs10947262) in the HLA class II/III locus associated with susceptibility to knee OA. To our knowledge, this study represents the first GWAS of OA with extensive coverage (~550,000 markers) and definite genome-wide significance even after Bonferroni's correction, which is very

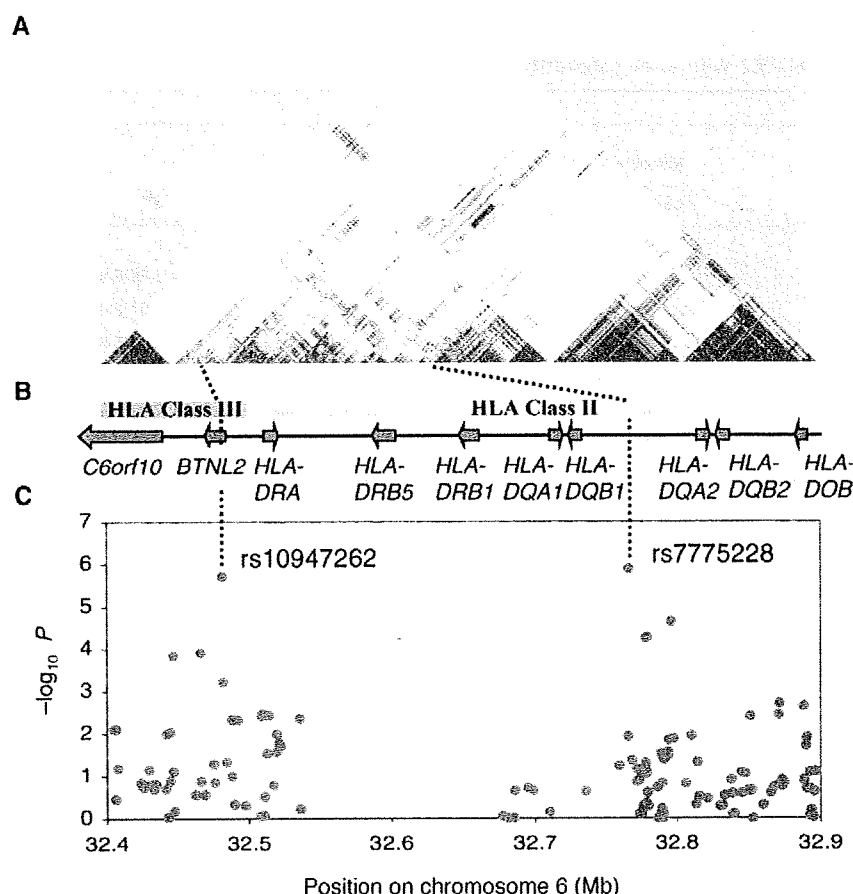


Figure 2. Case-control association analysis and linkage disequilibrium (LD) map of the HLA class II/III region of chromosome 6. (A) The LD map based on D' was drawn using HapMap data release 24 for the JPT population. (B) Genomic structure within the extended HLA-II/III region. (C) Results of GWAS for osteoarthritis in Japanese population. The $\log_{10}$ -transformed P values are plotted on the y axis. doi:10.1371/journal.pone.0009723.g002

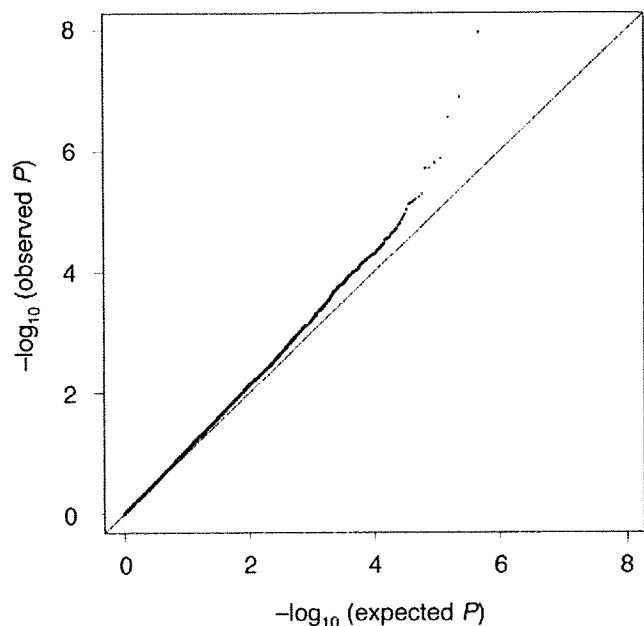


Figure 3. GWAS of knee osteoarthritis. Q-Q plot with Cochran-Armitage trend *P* in the GWAS. Horizontal and vertical lines represent expected *P* values under a null distribution and observed *P* values, respectively. The genetic inflation factor lambda is 1.08. doi:10.1371/journal.pone.0009723.g003

conservative. There were no effects of population stratification and confounding factors. Since two groups of controls were used in the GWAS, we evaluated the possibility of genetic heterogeneity between the two groups by a principal component analysis and found it unlikely (Figure S1). Although there was large age difference between the case and control groups of GWAS (Table 1), significant association was observed after the age adjustment.

In the NCBI genome database, rs7775228 and rs10947262 located between upstream region of *HLA-DQA2* and *HLA-DQB1*, and within the intron 1 of *BTNL2*, respectively (Figure 2). *HLA-DQA2* and *HLA-DQB1* encode HLA-DQ α and β chains, which belong to the HLA class II molecules. HLA class II molecules are expressed in antigen presenting cells (B lymphocytes, dendritic cells and macrophages) and play a central role in the immune system by presenting peptides derived from extracellular proteins [14]. The HLA-DQA2 protein is expressed, but at a very low level in comparison with the HLA-DQA1 protein [15,16]. Moreover,

the HLA-DQA2 α chain does not dimerize with class II β chains [16]. *BTNL2* encodes butyrophilin-like 2, a member of butyrophilin family that shares sequence homology with the B7 co-stimulatory molecules. *BTNL2* regulates T-cell activation through unknown receptor, distinct from CD28 and CTLA-4 [17]. In Japanese population, the haplotype association was more significant than those of respective SNPs (Tables 2 and 3). Therefore, there may be hidden SNP(s) with a lower *P* value than rs7775228 and rs10947262, or the haplotype may be implicated in the OA susceptibility. An association of sarcoidosis with rs2076530, a coding SNP on exon 5 of the *BTNL2* gene has been reported [18], but the SNP was not in LD with rs10947262 (D' = 0.11, r^2 = 0).

The 340-kb region of HLA locus, where the two SNPs are located also includes *HLA-DRA*, *HLA-DRB1*, *HLA-DRB3*, *HLA-DRB4*, *HLA-DRB5* and *HLA-DQA1*. *HLA-DRA*, *HLA-DRB1*/3/4/5 and *HLA-DQA1* encode HLA-DR α , β and HLA-DQ α chains, which could also belong to the HLA class II molecules. *HLA-DRB1* is present in all individuals. Allelic variants of *HLA-DRB1* are linked with either none or one of the genes *HLA-DRB3*, *HLA-DRB4* and *HLA-DRB5* [19]. Among these genes, *HLA-DRB1* is strongly associated with RA. Some subtypes of HLA-DRB1 alleles, such as *0101, *0401, and *0405, is associated with RA [20], but not with generalized OA [21].

Although OA has generally been considered a non-inflammatory disease, accumulating evidences suggest that this is not the case. Inflammation involving activated T cells in the synovial membrane of OA patients is well documented [22]. Recently, we identified a genetic variant of *EDG2* gene encoding lysophosphatidic acid receptor associated with knee OA [23]. A GWAS has identified a genetic variant of the *PTGS2* gene encoding cyclooxygenase-2 involved in risk for knee OA [6]. These genetic associations of genes such as *EDG2* and *PTGS2* underscore the potential role of inflammatory pathways in the pathogenesis of knee OA.

Several studies have suggested associations of OA with HLA class I and class II alleles. Study on generalized OA revealed association with HLA A1-B8 in Caucasian [24] and with HLA-Cw4 in Japanese [21]. An association of the HLA-DRB1*02 alleles with knee and hip OA was identified in a cohort of 106 patients [25]. Interestingly, chondrocyte, which are normally HLA-DP, DQ and DR-negative, become positive for them in OA [26,27], suggesting their function as antigen-presenting cells. Cartilage fragments are mechanically shaved from the joint surface and frequently found in the synovial membrane of OA patients [28]. So, physical interaction between chondrocytes and T cells is conceivable. Peripheral blood T cells from OA patients show significantly higher proliferative responses to autologous chondrocytes [27]. Our results further support the concept that OA is an immunologic disorder.

Table 3. Haplotype association analysis for knee osteoarthritis susceptibility SNPs, rs7775228 and rs10947262.

Haplotype ^a		Frequency		Haplotype effect ^b	
		Case	Control	OR (95% CI)	P value
I	TC	0.610	0.541	1.33 (1.20–1.46)	1.48 E-8
II	CT	0.277	0.340	0.74 (0.67–0.83)	5.07 E-8
III	CC	0.077	0.080	0.96 (0.80–1.15)	0.653
IV	TT	0.037	0.040	0.91 (0.71–1.18)	0.475

OR: odds ratio, CI: confidence interval.
^aAlleles of rs7775228 (C/T) and rs10947262 (C/T) with this order.
^bA haplotype vs. all others.
doi:10.1371/journal.pone.0009723.t003

Supporting Information

Figure S1 Principal component analysis of GWAS samples. Samples in the GWAS and in HapMap database are analyzed by a program of Smartpca [12], and plotted for the first (X axis) and the second (Y axis) principal component (PC), respectively. Found at: doi:10.1371/journal.pone.0009723.s001 (0.16 MB TIF)

Acknowledgments

We thank all participating patients, doctors and staffs of collaborating institutes. We also thank Ms. Yoshie Takanashi, Carmen Pena-Pena and technical staffs of Laboratories for Genotyping Development and for Bone and Joint Diseases of CGM, RIKEN, and Laboratorio Investigacion 10 and Rheumatology Unit, Hospital Clinico Universitario de Santiago for genotyping.

Author Contributions

Wrote the paper: MN SI. Planned and supervised the whole project: SI. Performed the Japanese association study: MN IK TF JD. Managed the European association study: A. Tsezou AG. Helped with statistic analysis:

References

1. Ikegawa S (2007) New gene associations in osteoarthritis: what do they provide, and where are we going? *Curr Opin Rheumatol* 19: 429–434.
2. Dai J, Ikegawa S (2010) Recent advances in association studies of osteoarthritis susceptibility genes. *J Hum Genet* 55: 77–80.
3. Mototani H, Mabuchi A, Saito S, Fujioka M, Iida A, et al. (2005) A functional single nucleotide polymorphism in the core promoter region of CALM1 is associated with hip osteoarthritis in Japanese. *Hum Mol Genet* 14: 1009–1017.
4. Spector TD, Reneland RH, Mah S, Valdes AM, Hart DJ, et al. (2006) Association between a variation in LRCH1 and knee osteoarthritis: a genome-wide single-nucleotide polymorphism association study using DNA pooling. *Arthritis Rheum* 54: 524–532.
5. Miyamoto Y, Shi D, Nakajima M, Ozaki K, Sudo A, et al. (2008) Common variants in DVWA on chromosome 3p24.3 are associated with susceptibility to knee osteoarthritis. *Nat Genet* 40: 994–998.
6. Valdes AM, Loughlin J, Timms KM, van Meurs JJ, Southam L, et al. (2008) Genome-wide association scan identifies a prostaglandin-endoperoxide synthase 2 variant involved in risk of knee osteoarthritis. *Am J Hum Genet* 82: 1231–1240.
7. Miyamoto Y, Mabuchi A, Shi D, Kubo T, Takatori Y, et al. (2007) A functional polymorphism in the 5' UTR of GDF5 is associated with susceptibility to osteoarthritis. *Nat Genet* 39: 529–533.
8. Nakamura Y (2007) The BioBank Japan Project. *Clin Adv Hematol Oncol* 5: 696–697.
9. Kizawa H, Kou I, Iida A, Sudo A, Miyamoto Y, et al. (2005) An aspartic acid repeat polymorphism in asporin inhibits chondrogenesis and increases susceptibility to osteoarthritis. *Nat Genet* 37: 138–144.
10. Rodriguez-Lopez J, Pombo-Suarez M, Loughlin J, Tsezou A, Blanco FJ, et al. (2009) Association of a nsSNP in ADAMTS14 to some osteoarthritis phenotypes. *Osteoarthritis Cartilage* 17: 321–327.
11. Andrieu N, Goldstein AM (1998) Epidemiologic and genetic approaches in the study of gene-environment interaction: an overview of available methods. *Epidemiol Rev* 20: 137–147.
12. Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ (2005) Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics* 21: 263–265.
13. Price AL, Patterson NJ, Plenge RM, Weinblatt ME, Shadick NA, et al. (2006) Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies. *Nat Genet* 38: 904–909.
14. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raffi M, Roberts K, et al. (2007) Molecular biology of the cell - Fifth edition. New York: Garland Science. pp 1577–1579.
15. Yu LP, Sheehy MJ (1991) The cryptic HLA-DQA2 ("DX alpha") gene is expressed in human B cell lines. *J Immunol* 147: 4393–4397.
16. Rudy GB, Lew AM (1997) The nonpolymorphic MHC class II isotype, HLA-DQA2, is expressed on the surface of B lymphoblastoid cells. *J Immunol* 158: 2116–2125.
17. Arnett HA, Escobar SS, Gonzalez-Suarez E, Budelsky AL, Steffen LA, et al. (2007) BTNL2, a butyrophilin/B7-like molecule, is a negative costimulatory molecule modulated in intestinal inflammation. *J Immunol* 178: 1523–1533.
18. Valentonyte R, Hampe J, Huse K, Rosenstiel P, Albrecht M, et al. (2005) Sarcoidosis is associated with a truncating splice site mutation in BTNL2. *Nat Genet* 37: 357–364.
19. Clayton J, Lonjou C, Whittle D (1997) Allele and haplotype frequencies for HLA loci in various ethnic groups. In: Charron D, Fauchet R, Albert E, Bodmer J, Cambon-Thomsen A, et al. (1997) Genetic diversity of HLA, functional and medical implication. EDK, Paris. pp 665–820.
20. Evans TI, Han J, Singh R, Moxley G (1995) The genotypic distribution of shared-epitope DRB1 alleles suggests a recessive mode of inheritance of the rheumatoid arthritis disease-susceptibility gene. *Arthritis Rheum* 38: 1754–1761.
21. Wakitani S, Imoto K, Mazuka T, Kim S, Murata N, et al. (2001) Japanese generalised osteoarthritis was associated with HLA class I-A study of HLA-A, B, Cw, DQ, DR in 72 patients. *Clin Rheumatol* 20: 417–419.
22. Sakkas LI, Platsoucas CD (2007) The role of T cells in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 56: 409–424.
23. Mototani H, Iida A, Nakajima M, Furuichi T, Miyamoto Y, et al. (2008) A functional SNP in EDG2 increases susceptibility to knee osteoarthritis in Japanese. *Hum Mol Genet* 17: 1790–1797.
24. Patrick M, Manhire A, Ward AM, Doherty M (1989) HLA-A, B antigens and alpha 1-antitrypsin phenotypes in nodal generalised osteoarthritis and erosive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 48: 470–475.
25. Moos V, Menard J, Sieper J, Sparmann M, Muller B (2002) Association of HLA-DRB1*02 with osteoarthritis in a cohort of 106 patients. *Rheumatology (Oxford)* 41: 666–669.
26. Lance EM, Kimura LH, Manibog CN (1993) The expression of major histocompatibility antigens on human articular chondrocytes. *Clin Orthop Relat Res*. pp 266–282.
27. Sakata M, Masuko-Hongo K, Nakamura H, Onuma H, Tsuruha JL, et al. (2003) Osteoarthritic articular chondrocytes stimulate autologous T cell responses in vitro. *Clin Exp Rheumatol* 21: 704–710.
28. Revell PA, Mayston V, Lalor P, Mapp P (1988) The synovial membrane in osteoarthritis: a histological study including the characterisation of the cellular infiltrate present in inflammatory osteoarthritis using monoclonal antibodies. *Ann Rheum Dis* 47: 300–307.

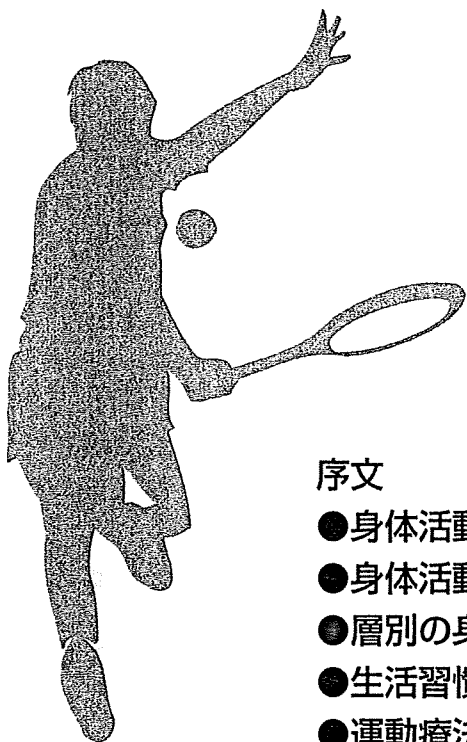


日本臨牀

増刊号

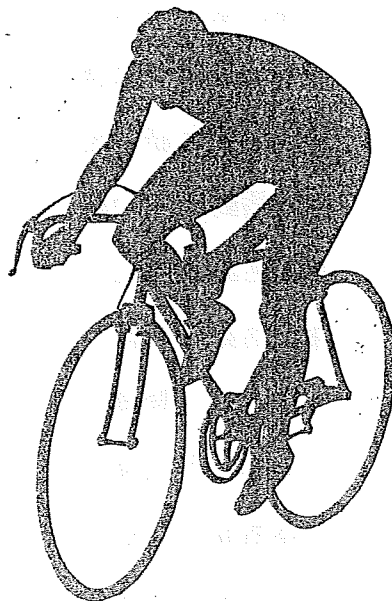
身体活動・運動と生活習慣病

運動生理学と最新の予防・治療



序文

- 身体活動の基礎
- 身体活動の評価
- 層別の身体活動・体力
- 生活習慣病—慢性疾患と身体活動—
- 運動療法
- 特論



日本臨床 67 巻 増刊号 2

身体活動・運動と生活習慣病

—運動生理学と最新の予防・治療—

序文：疫学，機構，そして健康政策へ

..... 熊谷 秋三 1

I 身体活動の基礎

1. 身体活動とエネルギー代謝 田中 茂穂 11
2. 身体活動と中心循環 田中 弘文 16
3. 身体活動と末梢循環 加賀谷淳子 22
4. 身体活動と血液 川野 因 30
5. 身体活動と呼吸機能 本間 敏明 36
6. 身体活動と筋骨格系 福井 尚志 42
7. 身体活動と内分泌・代謝 押田 芳治 48
8. 身体活動と消化器 吉川 敏一 55
9. 身体活動と神経系 大築 立志 60
10. 身体活動と腎臓病 鈴木 洋通 66
11. 身体活動と免疫機能 秋本 崇之 74
12. 身体活動と口腔 石上 恵一 79
13. 身体活動と栄養 鈴木 正成 84

目次

身体活動と環境—水中, 高温, 高所環境など—	小野寺 昇	103
身体活動とゲノム	福 典之	108
身体活動と体力	吉武 裕	113
身体活動と QoL	田中喜代次	117
身体活動とメンタルヘルス	小田切優子	123
身体活動と認知機能：異なる条件での運動効果に着目して		
	木戸 章之	129

身体活動の評価

身体活動量の測定法

1) 総 論	川久保 清	137
2) 質 問 紙	内藤 義彦	143
3) 機器による身体活動の評価	大澤 祐介	149
4) エネルギー消費量測定	高田 和子	154
5) 生理学的指標		
a. 最大酸素摂取量測定法		
a) 最大酸素摂取量の測定	山地 啓司	160
b) 最大酸素摂取量の推定	山地 啓司	165
b. 二重標識水法	大場 美穂	169

体力の評価法

1) 総 論：体力評価の重要性とその意義	熊谷 秋三	173
2) 体力の構成因子	福永 哲夫	179
3) 体力測定		
a. Health-related fitness の測定	船渡 和男	187
b. Metabolic fitness の評価	長野 真弓	192



層別の身体活動・体力

1. 加齢と身体活動・体力 池添 冬芽 199
2. 青少年と身体活動・体力 上地 広昭 206
3. 中高年と身体活動・体力 荒尾 孝 213
4. 性差と身体活動・体力 相澤 勝治 221
5. アダプテッド・スポーツ 村木 里志 225



生活習慣病—慢性疾患と身体活動—

1. メタボリックシンドローム診断基準と運動効果との関連
..... 江崎 治 233
2. 肥満症 佐藤 祐造 241
3. 糖尿病 藤沼 宏彰 247
4. 虚血性心疾患 外山 昌弘 253
5. 高血圧 熊原 秀晃 260
6. 末梢動脈疾患 勝村 俊仁 267
7. 脳血管障害 上月 正博 276
8. 脂質異常症 東 幸仁 284
9. 高尿酸血症 谷口 敦夫 290
10. 慢性腎疾患 鈴木 政登 296
11. 癌 澤田 亨 304
12. 骨粗鬆症 中田 由夫 311
13. 慢性関節疾患
 - 1) 変形性膝関節症 竹田 毅 316

14. 慢性呼吸器疾患	藤本 繁夫	322
-------------------	-------	-----

V 運動療法

1. 運動療法総論—効果と限界—	曾根 博仁	335
2. メディカルチェックと運動処方		
1) 内 科	佐々木 淳	343
2) 整形外科	畑 幸彦	348
3) 学校における運動器検診	武藤 芳照	351
4) 運動負荷試験	高木 洋	356
5) 運動処方の構成	桧垣 靖樹	363
6) 運動療法の禁忌および制限	鯨坂 隆一	370
3. 慢性疾患と運動療法		
1) 肥 満 症	勝川 史憲	374
2) 糖 尿 病	坂根 直樹	378
3) 高 血 圧	牧田 茂	383
4) 脂質異常症	石神 真人	387
5) 心 疾 患	長山 雅俊	393
6) 慢性呼吸器疾患	千住 秀明	401
7) 慢性肝疾患	白木 亮	406
8) 関節疾患	井原 秀俊	410
9) 骨粗鬆症	飛松 治基	414
10) 腰 痛	大久保 衛	419
11) う つ 病	栗本 直樹	427
4. 健康づくりのための運動プログラム		
1) 健康維持・疾病予防のための身体活動	松井 崇	433

2) 運動プログラムの留意点	
a. ライフスタイル—生活活動の変容—	宮地 元彦 438
b. 介護予防—高齢期における運動の意義—	鈴木 隆雄 444
c. 生活機能維持・向上	山田 実 450
3) 健康づくり運動	
a. ストレッチング	鈴木 重行 454
b. ウォーキング・ジョギング	有吉 正博 459
c. 水中運動	矢野 琢也 464
d. エアロビック運動	永松 俊哉 468
e. 静的レジスタンス運動と動的レジスタンス運動	内野三智子 472
f. 東洋的運動	小林 寛道 479
g. 自転車運動	高石 鉄雄 485
5. 運動動機づけと継続のための行動変容	
1) 行動科学の理論・モデル	竹中 晃二 489
2) 行動科学的アプローチとその実践	山津 幸司 495
6. 行政—地域社会と運動介入—	
1) 特定健診・特定保健指導	松田 晋哉 499
2) 運動基準・運動指針 2006	津下 一代 505
3) 地方自治体の具体的な取り組み	石本 寛子 512
4) 医療法 42 条施設における運動プログラム	今井 優 516

VI 特 論

1. 身体活動とアディポサイトカイン	吉田 博 525
2. 身体活動と飲酒・喫煙	吉川 敏一 532
3. 身体活動とアンチエイジング	米井 嘉一 541

vi 目次

4. 身体活動と疲労骨折	鳥居 俊	548
5. 身体活動と遅発性筋痛	秋間 広	553
6. 身体活動と動脈硬化症	高波 嘉一	560
7. 身体活動と運動器不安定症	星野 雄一	570

日本臨牀 67 巻 増刊号 2 (通巻第 954 号)

身体活動・運動と生活習慣病—運動生理学と最新の予防・治療—

Physical activity/Exercise and Lifestyle-related Diseases

2009 年 4 月 28 日 初版第 1 刷発行

発 行 株式会社 日本臨牀社
代 表 者 中 川 勝 文
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2 丁目 3 番 8 号
電話 (06)6204-2381 FAX (06)6204-2948
E-mail info@nippon-rinsho.co.jp
URL <http://www.nippon-rinsho.co.jp>
ゆうちょ銀行 振替口座・00980-0-112531
編 集 部 電話 (03)5202-4171
業務部(販売) 電話 (06)6204-2381

印 刷 所 カンナル印刷株式会社

・本誌に掲載する著作物の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は、(株)日本臨牀社が保有します。

・**JCLS** <(株)日本著作出版権管理システム委託出版物>

本誌の無断複写は、著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、その都度事前に(株)日本著作出版権管理システム(電話 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199)の許諾を得てください。

★落丁、乱丁の場合は弊社でお取り替え申しあげます。

I. 身体活動の基礎

身体活動と筋骨格系

Physical activity and musculoskeletal system

福井尚志

Key words : 筋, 運動負荷, 骨, 骨粗鬆症

はじめに

身体活動と骨, 筋肉の関連をそれぞれ以下に述べる.

1. 筋 肉

a. 筋組織の基礎

筋肉は化学的なエネルギーを機械的なエネルギーに変換する代表的な組織である. 全身には650個以上の骨格筋があり, 体重のおよそ50%を占める. 筋組織は重量の75%が水分, 20%がタンパクである. 筋肉に最も豊富に含まれるタンパクはミオシンで筋肉に含まれるタンパクの約60%を占め, これにアクチンやトロポミオシンが次ぐ. 筋肉には四肢の筋肉のように収縮を自分で制御できるもの(随意筋)と心筋のように自分ではその働きを制御できないもの(不随意筋)があるが, 骨格筋は無論前者に属する.

筋肉は色調の違いによって白筋, 赤筋の2種に大別される. 筋肉の色の違いは含まれるミオグロビンの量や毛細血管の分布の違いによるものであるが, 様々な研究の結果, 白筋と赤筋の間にはこれ以外にも多様な違いがあることが明らかになった. 更に細かな分類も提唱されているが, 一般に白筋に含まれる筋線維はI型, 赤筋に含まれる筋線維はIIB型に分類され, 両者の中間の性格をもつ筋線維(中間筋線維)として

IIA型がある. これらの筋線維のタイピングは含まれるATP分解酵素の酸, アルカリに対する安定性の違いによるもので, したがって3つの筋線維のタイプは白筋, 赤筋の分類と直接に対応するものではない. 例えば白筋にはI型線維が多いが, そこに含まれる線維がすべてI型ではない点に注意が必要である.

機能的にみた場合, I型の筋線維は遅筋線維ともいわれ, 1回の活動電位で筋の収縮を誘導した場合, 収縮力は小さいが収縮は長く続く. これに対してIIB型の線維では収縮力が大きい収縮時間は短い. I型線維では筋線維の直径が小さく, ミトコンドリアが相対的に豊富で, 解糖系酵素の活性が低い酸化系酵素の活性が高い. 2種の筋線維の収縮特性の違いはカルシウムイオンの細胞内の動態の違いに関連している. 筋細胞の内部には筋小胞体と呼ばれる器官があり, 細胞内のカルシウムイオン濃度を調整して筋収縮を制御しているが, I型線維では筋小胞体からのカルシウムイオンの放出, 取り込みが緩徐であり, IIB型線維はこれらがより急速に起こる.

I型とIIB型の筋線維の比率は個人によって異なるが, これには遺伝的な素因が大きく関与する. 動物実験ではトレーニングによって2種の線維の比率が変わる可能性が示されているが, 現在のところヒトにおいてトレーニングによ

Naoshi Fukui: Department of Pathomechanisms, Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, National Hospital Organization Sagami Hospital 独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部

て両者の比率が大きく変わることはないと考えられている。前述の筋線維の特性から生まれつきI型線維の比率の高い者は持久的な種目に優れ、IIB型線維の比率の高い者は瞬発力を要する競技に向くことになる。しかし、実際には線維の数は変わらなくても筋線維の肥大によって2種の線維の面積比は大きく変わりうる。例えば全体の40%しか赤筋をもたない選手でも瞬発的なトレーニングを繰り返すことで赤筋の比率を60-70%まで上げられることが知られている。

組織学的にみた場合、筋肉の最も小さな構成単位は筋線維で、これは細く長い、多くの核をもつ筋細胞によって構成される。筋細胞が多数の核を含むのは、この細胞が多数の筋芽細胞(単核の細胞)の癒合により形成されることによる。筋細胞中の核の数は線維の長さ1cm当たり数百個から数千個である。I型とII型の筋線維を比較すると、II型の筋線維はI型より多く核を含む。筋線維の長さは筋肉によって異なるが、縫工筋のように長い筋肉では30-50cmに達する。筋線維は集まって筋線維束を形成し、これが更に集合して筋肉を構成する。筋線維、筋線維束はそれぞれ結合組織性の膜に包まれており、この膜は筋の端で寄り集まって腱となり筋肉を骨に固定する。

b. 筋組織と運動負荷

筋組織の特徴の一つは、組織が力学的な負荷に応じて大きく変化することにある。例えば筋細胞は前述のように多核の細胞であるが、核の数は筋への負荷によって成熟個体であっても変化する。ラットを無重力下で筋に負荷が加わりにくい状態で飼育するとわずか1、2週間で筋線維中の細胞数が減少する¹⁾。一方、トレーニングによって核の数が増加するかは明らかではない。特に高齢者ではトレーニングによって筋が肥大しても核の数は変化しないことが報告されている。以下に運動負荷による筋の変化を持久的な運動負荷を加えた場合と瞬発的な運動負荷の場合に分けて述べる。

1) 持久的な運動負荷による変化

ミトコンドリアは細胞内器官の一つで、ATP

の産生を司り、細胞内でのエネルギー産生の中心的な役割を果たしている。持久的なトレーニングによりミトコンドリアは数、体積が増加するとともに含まれる種々の酵素活性が亢進する。ミトコンドリアはエネルギーを産生するための解糖系、脂肪酸酸化系、クエン酸回路などの酵素の系をもつが、持久的な運動によりこれらの酵素系の活性は大きく変化する。持久的な運動を行っている運動選手では対照者に比べてこれらの酵素の活性が3倍以上亢進していることが報告されている。一方、関節を固定して筋肉の収縮が起こりにくい状態に保つとこれらの酵素の活性は対照者より更に25-30%低下する。運動に伴う酵素活性の亢進はトレーニング開始から3週間で始まり、上昇の速度は幾分鈍いものの8週まで続く。また、運動を中止すると酵素の活性は緩やかに低下し、6週までにほぼ運動開始前のレベルに戻る²⁾(図1)。

持久的な運動を続けることで筋組織内の毛細血管の密度も増加し、組織に十分な血液が供給されるようになる³⁾。筋肉は必要な状況ではミトコンドリア、毛細血管の変化によって筋組織におけるエネルギー供給・産生量を高め、運動負荷に対応するのである。

2) 高負荷トレーニング

筋肉に高い負荷を加えるトレーニングを短時間行くと筋線維は肥大する。筋肉の収縮力はほぼその断面積に比例するので、筋線維の肥大の結果筋力は増大する。筋線維の肥大は筋の収縮に関与するタンパクの合成が亢進した結果起こる。動物実験では1回のトレーニングで筋細胞のタンパク合成は24時間にわたって亢進することが知られている⁴⁾。しかし、実際に運動の結果筋が肥大するには通常6-8週間を要する。肥大した筋はトレーニングの停止によって速やかに断面積が低下する。肥大に伴い筋組織における種々の酵素の活性に変化がみられるが、その程度は持久的な運動負荷の場合より小さいとされる。

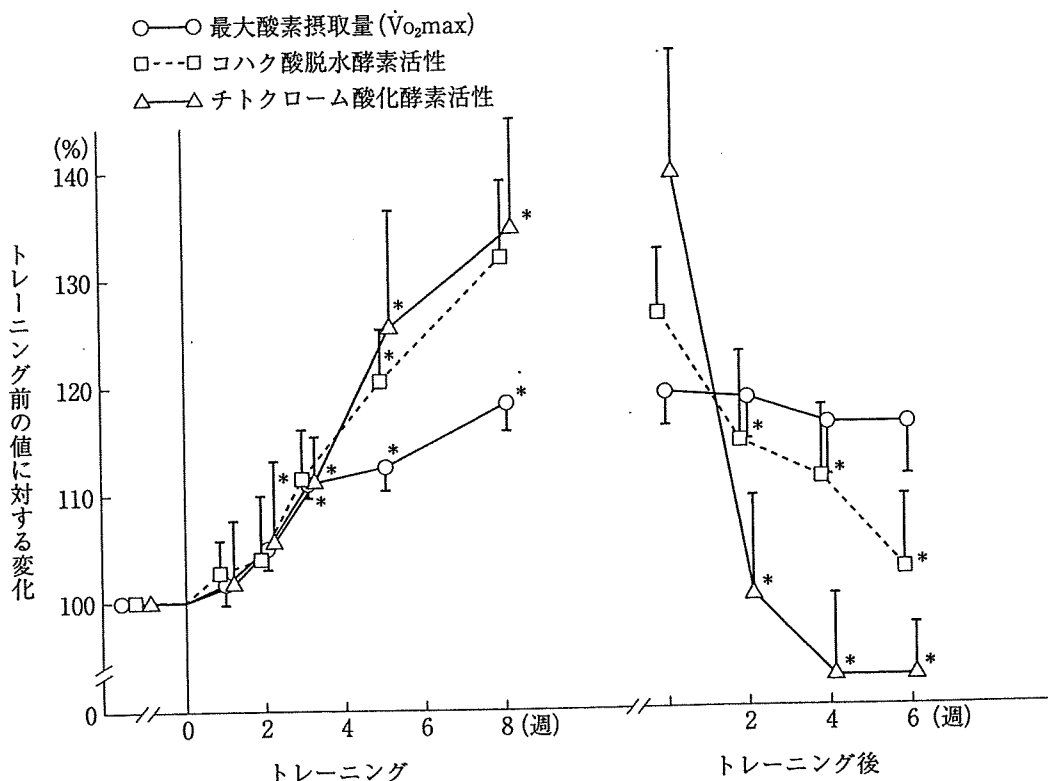


図1 持久的トレーニングが筋組織の酵素活性に及ぼす影響(文献²⁾より改変)

以前にほとんど運動を行っていない者に1日40分、週4日の持久的トレーニングを10-14週間にわたって行い、その後運動を休止したときの最大酸素摂取量と大腿四頭筋(外側広筋)における2種の酵素(コハク酸脱水酵素およびチトクローム酸化酵素)の活性の経時的変化を示した。

2. 骨

a. 骨組織の基礎

骨は一般に皮質骨と海綿骨からなり、骨組織の周囲は骨膜によって覆われている(図2)。骨組織には骨を作る細胞である骨芽細胞と骨を吸収する破骨細胞が存在し、両者の働きのバランスによって骨の量が保たれている。骨芽細胞は骨の発生過程において活発であるが、骨格が成熟した後は骨質内に埋め込まれて代謝的に不活発な骨細胞となるか、扁平な形態の細胞(壁細胞, lining cell)となって骨の表面に位置するようになる。破骨細胞は成熟した骨組織でも骨内に存在し、骨を一定の割合で吸収することで骨の生理的なターン・オーバーを司っている。

b. 年齢と骨

成長過程では成長に伴って骨量が上昇するが、骨の成長が終了した後も数年にわたり骨量は徐

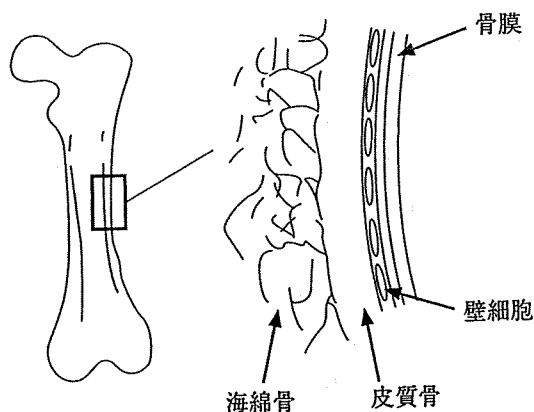


図2 骨組織の概念図

骨は外側の硬く緻密な皮質骨とその内部の疎で脆い海綿骨からなる。皮質骨の表面は骨膜で覆われており、そこには扁平な形状の骨芽細胞が壁細胞として存在する。

々に増加する。これは主に破骨細胞の働きが低下することによる。骨組織の量は20-30歳でピークに達した後、特に40歳を過ぎたあたりから年0.5-1%程度の割合で緩やかに低下する。加齢に伴う骨組織の変化は男性と女性で大きく異なる。男性では年齢とともに骨量はほぼ一定の割合で緩やかに低下する。一方、女性では40歳代の緩やかな低下の後、閉経に引き続く急激な骨量の低下があり、その後は再び年齢とともに緩やかな低下を示す。閉経後の骨量の低下は1年あたりおよそ2%と報告されている。閉経後の骨量の低下は性ホルモンであるエストロゲンの減少が大きく関与することが知られており、事実、閉経後の女性にエストロゲンを投与した場合、骨量の低下が防げることが示されている。骨量の低下は年齢とともに一定の割合で起こるため、高齢者において骨量の低下(骨粗鬆症)に伴う骨折の危険を減らすためには、①20-30歳代の骨量の最大値をできるだけ高い値に保つこと、②年齢に伴う骨量の低下をなるべく防ぐこと、が必要で、女性の場合、更に③閉経に伴う骨量の低下を最小限にとどめることも必要である。

c. 運動と骨

骨は力学的な環境の変化に対して非常に敏感な組織である。長期間の臥床、宇宙での無重力状態など骨に荷重が加わらない環境では骨量は速やかに減少する。逆に運動や作業によって骨に力学的なストレスを加えると骨量は増加する。骨量の増加は荷重の大きさに関連しており、小さな荷重を繰り返し加えるより大きな荷重を加えた方が骨量が効果的に増加する。研究の結果から骨量の変化は荷重が加わった際に骨に生じる変形の量に関連することが知られており、骨がその長さの0.2-0.4%程度変形するような荷重を加えた場合に骨量の増加は最も明らかとなる。実際の運動選手における骨量を種目ごとに調べてみるとウェイトリフティング選手において骨量が最も増加しているが⁹⁾、これは骨に対する荷重の大きさに関連すると考えられる。

細胞レベルでみると、力学的負荷による骨量の増加には破骨細胞の骨吸収抑制と骨細胞

による骨組織の形成の増加の両方が関与する。骨に加わった荷重は骨組織をわずかに変形させ、細胞自身の変形と細胞周囲の組織液の移動を引き起こす。また、骨組織に生じたひずみによって組織内にはわずかに電位差が生じる。破骨細胞や骨細胞はこれらの変化に反応して骨量を増強するように活動すると考えられる。

力学的負荷が骨量を増加させるため、種目による違いはあるものの一般に運動選手では骨量が増加している。興味深いことに運動による骨量の増加は運動による負荷が加わらないはずの骨においても観察される。例えばテニスやスカッシュ選手では利き手でない側の上肢の骨量も増加している。このことから運動に伴う骨量の増加には何らかの全身性の要因が関与すると考えられている。また、運動による骨量の増加は思春期以降に明らかになる現象であり、小中学生では運動をしている者とそうでない者の間で骨量には差がないともいわれる。骨に加わる負荷の大きさは高齢者においても重要で、閉経後の女性の調査では背筋の筋力の大きさが腰椎骨量と、握力が前腕の骨量とそれぞれ関連することが示されている^{6,7)}。

d. 食事と骨

食事から摂取されるカルシウムの量は骨量に大きな影響を与える。成長期にカルシウムの豊富な食事を取った者は高齢になってからの骨量も高い傾向がある⁸⁾。前述の運動負荷による骨量増加もカルシウムが十分摂取されていることが前提で、運動を行っていてもカルシウムの摂取が不足すると骨量の低下をきたす。このことは後述するように一部の種目を行っている女子運動選手において非常に重要である。

e. 女子運動選手における月経異常と骨量低下

前述のように運動負荷は一般に骨量を増加させるが、運動量の多い女子運動選手ではしばしば月経不順を伴う骨量の低下がみられる。この原因としてトレーニングが過度であることが指摘されるが⁹⁾、実際にはこれだけではなく複数の要因が骨量減少に関与する。その一つはカロリー摂取の不足で、また極端な体重制限による

体脂肪の過度の減少も関連があるといわれる¹⁰⁾。女子運動選手の生理不順はもともと生理不順の傾向があった者に多いことから、このような選手ではもともと性ホルモンのバランスが不良な傾向があるのではないかという指摘もある¹¹⁾。

生理不順をきたしている選手では視床下部下垂体の機能不全があり、これによって性ホルモンのバランスが乱れるために生理不順が生じる。特にエストロゲンの不足は閉経後の骨粗鬆(後述)と同様の機序によって骨量の低下をもたらす。女子運動選手において生理の回数の減少は腰椎骨量の低下と直線的に相関する¹²⁾。

このような選手では骨量の低下から疲労骨折の危険が高まるとともに、ピーク骨量が低下するために高齢になってから骨粗鬆の発生が危惧されるが、一方、このような者でも現役を引退し生理が正常化することで骨量は回復するため大きな問題にはならないのではないかとする意見もあり、結論は出ていない。今後長期にわたる研究を行ってこの点を明らかにする必要がある。生理不順から骨量低下をきたした運動選手でも生理周期が正常化することで骨量が回復することが知られている。

f. 加齢に伴う骨粗鬆

加齢に伴う骨粗鬆は骨折発症の原因となる。高齢者の骨粗鬆は運動選手における骨粗鬆よりも罹患者の数、活動度や生命予後に与える影響の点ではるかに深刻で、社会の高齢化とともに大きな問題になっている。特に大腿骨近位部に生じる骨折(大腿骨頸部骨折、転子部骨折)は高

齢者の自立喪失の大きな要因であり、また引きこもり、認知症や肺炎など他の合併症を引き起こすことで生命予後にも直接に影響する。

大腿骨近位部の骨折の発生はその部位の骨量の低下と直接に関連する。加齢に伴う骨量の低下はある程度避けられない現象であり、高齢になってからの骨折の発生を防ぐには若年時の骨量の最大値を高めることが重要となる。事実、若年時にスポーツを行った者は高齢になってからの骨折のリスクが低いことが知られている¹³⁾。もちろん加齢に伴う骨量の低下をできるだけ少なくすることも重要で、これには運動を持続的に行うのが効果的であることが知られている。しかし、骨量を維持するために最適な運動の量や内容はまだよくわかっていない。散歩などで骨量の低下を防げることは事実であるが、閉経後の女性が若年者と同等の運動を行うと骨量がかえって減少するとする報告もある¹⁴⁾。骨への運動の影響は高齢者、特に閉経後の女性では若年者と異なる可能性が高く、今後年齢、性に応じて適当な運動量を決定するための指標の確立が必要と思われる。

大腿骨近位部の骨折には骨量以外に転倒のリスクも関連する。転倒のリスクには住宅の構造など環境要因のほかに体の平衡機能、筋力が関与する。事実、骨折の発生は筋力の大きさと関連し、筋力が強い者ほど骨折のリスクが低いとされ、したがって高齢者における骨折を防ぐために筋力訓練とバランス・トレーニングが有効と考えられている¹⁵⁾。

■ 文 献

- 1) Hikida RS, et al: Myonuclear loss in atrophied soleus muscle fibers. *Anat Rec* 247: 350-354, 1997.
- 2) Henriksson J, Reitman JS: Time course of changes in human skeletal muscle succinate dehydrogenase and cytochrome oxidase activities and maximal oxygen uptake with physical activity and inactivity. *Acta Physiol Scand* 99: 91-97, 1977.
- 3) Brown MD, et al: The effects of different patterns of muscle activity on capillary density, mechanical properties and structure of slow and fast rabbit muscles. *Pflugers Arch* 361: 241-250, 1976.
- 4) Chesley A, et al: Changes in human muscle protein synthesis after resistance exercise. *J Appl Physiol* 73: 1383-1388, 1992.
- 5) Davee AM, et al: Exercise patterns and trabecular bone density in college women. *J Bone Miner Res* 5: 245-250, 1990.
- 6) Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E: Grip strength and bone mineral density in older women. *J Bone Miner Res* 9: 45-51, 1994.

- 7) Sinaki M, Offord KP: Physical activity in postmenopausal women: effect on back muscle strength and bone mineral density of the spine. *Arch Phys Med Rehabil* 69: 277-280, 1988.
- 8) Matkovic V, et al: Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr* 32: 540-549, 1979.
- 9) Feicht CB, et al: Secondary amenorrhoea in athletes. *Lancet* ii: 1145-1146, 1978.
- 10) Marcus R, et al: Menstrual function and bone mass in elite women distance runners. Endocrine and metabolic features. *Ann Intern Med* 102: 158-163, 1985.
- 11) Schwartz B, et al: Exercise-associated amenorrhea: a distinct entity? *Am J Obstet Gynecol* 141: 662-670, 1981.
- 12) Drinkwater BL, et al: Menstrual history as a determinant of current bone density in young athletes. *JAMA* 263: 545-548, 1990.
- 13) Astrom J, et al: Physical activity in women sustaining fracture of the neck of the femur. *J Bone Joint Surg Br* 69: 381-383, 1987.
- 14) Michel BA, et al: Effect of changes in weight-bearing exercise on lumbar bone mass after age fifty. *Ann Med* 23: 397-401, 1991.
- 15) Province MA, et al: The effects of exercise on falls in elderly patients. A preplanned meta-analysis of the FICSIT Trials. Frailty and Injuries: Cooperative Studies of Intervention Techniques. *JAMA* 273: 1341-1347, 1995.

