

総説

## 骨格筋と遺伝子 －サルコペニアの予防をめざして－

### Skeletal muscle and gene -prevention of sarcopenia-

中村 美砂<sup>1)</sup> 藤平 保茂<sup>1)</sup> 大田喜一郎<sup>2)</sup>

**要約：**加齢に伴い骨格筋量と筋力は減少する。これはサルコペニアとよばれ、高齢者の転倒事故による骨折、寝たきりの主要な原因となっている。一方、個体の骨格筋量や筋力には個人差があり、これは身体活動レベルや栄養摂取状況などの環境要因とともに遺伝要因の重要性が唱えられている。本稿では、骨格筋量ならびにサルコペニアの予防を意識した運動トレーニングの効果への遺伝子の関わりについて概説する。

**Key Words：**筋、遺伝子、サルコペニア、運動

#### はじめに

高齢者は日常的な身体活動を継続していたとしても加齢に伴い筋量が減少する。この現象は40歳前後から認められ、75歳を過ぎる頃には深刻になる。このように加齢に伴い骨格筋が萎縮することを「サルコペニア（加齢性筋肉減弱症）」と呼び、高齢者には必ず起こる現象である。

サルコペニア（sarcopenia）とは、加齢に伴う筋肉量および筋力の低下を示し、1997年に老年学の研究者であるRosenbergが呼称した病態であり、ギリシャ語のsarx（肉）とpenia（失う）からなる<sup>1)</sup>。ベッドレストや関節のギブス固定など、比較的短時間で起こる筋萎縮、すなわち「廃用性筋萎縮」とは異なり、サルコペニ

アとしての筋萎縮は加齢とともにゆっくりと進行することが特徴である。

筋量の減少と筋力の低下の速度と程度は筋によって異なり、大腿前面（大腿四頭筋）、大・中殿筋、大腰筋、腹筋群、背筋群などの筋で顕著である<sup>2)</sup>。これらの筋では、30歳以降の筋量減少速度は10年当たり5～10%にもなる。大腿四頭筋と大殿筋を用いる脚・股関節伸展動作（立ち上がり動作）で発揮される筋力の加齢変化を横断的に調べると、20歳から75歳までの間に約半分にまで低下する<sup>3)</sup>。

サルコペニアは、日常の生活動作を悪化させたり、転倒による骨折、寝たきりなどのリスクを増大させる。つまり、運動器の機能低下により、要介護となるリスクの高まった状態と定義されるロコモティブシンドロームの発症にサルコペニアは深く関わると考えられている。したがってサルコペニアの予防は、高齢者のQOLの維持と向上の観点から重要である。

Misa Nakamura  
大阪河崎リハビリテーション大学  
リハビリテーション学部 理学療法学専攻  
E-mail: nakamuram@kawasakigakuen.ac.jp

1) リハビリテーション学部 理学療法学専攻

2) リハビリテーション学部 作業療法学専攻

サルコペニアの予防やその回復には運動トレーニングが有効であることはよく知られている。一方、個体の骨格筋量や筋力に関しては、身体活動レベルや栄養摂取状況などの環境要因とともに遺伝要因の重要性が唱えられている

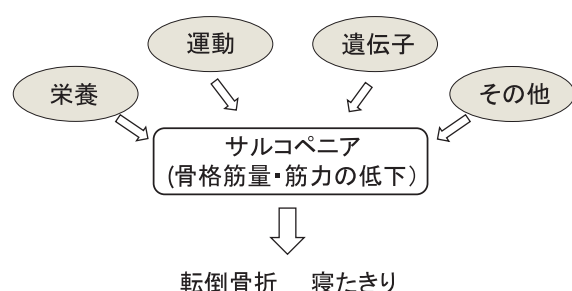


図1 サルコペニアに影響する因子

(図1)。骨格筋量および筋力には個人差があることが知られており、この個人差には一人一人の体質、すなわち遺伝子多型が影響していると考えられている。

本稿では、骨格筋量ならびにサルコペニアの予防を意識した運動トレーニング効果への遺伝子の関わりについて紹介する。

## 遺伝子と遺伝子多型

遺伝子 (DNA) は、私たちの体をつくるタンパク質の「設計図」といえる。ヒトのDNAは、核に存在する核DNAとミトコンドリアに存在するミトコンドリアDNA (mtDNA) からなる。DNA上には、アデニン (A)、グアニン (G)、シトシン (C)、チミン (T) という4種類の塩基が連なっていて、これらの塩基の配列の順序が一種の暗号となっている。核DNAは約60億塩基が配列しており非常に大きいですが、これらの大部分はタンパク質合成に直接関わらないイントロン部分であり、機能のあるエクソン部分は、わずか1.5%である。一方、mtDNAは16,569塩基対から成り、37個の遺伝子から成る。

例えば、筋タンパク質であるミオシンが作ら

れる時には、ミオシン遺伝子 (MHC) 上の暗号が読みとられ、これをもとにミオシンが合成される。このような過程を、「遺伝子の発現」という。一方、何らかの原因で遺伝子配列の一部が変化すると、目的とするタンパク質が作られなくなったり、十分に機能できなくなったり、逆に過剰に機能したりする。これを「遺伝子の変異」といい、「突然変異」がよく知られるが、同じ変異が高頻度で観察される場合 (通常1%以上)、これを「遺伝子の多型」もしくは「遺伝的多型」と呼ぶ。遺伝子多型は個人差や体質の主要因と考えられる。遺伝的多型の現象を呈する形質を多型性形質という。最初に多型性形質として注目されたのは、ABO血液型、耳垢の種類などで、近年DNAの塩基配列に多くの遺伝的多型が発見された。これらは必ずしも表現型の多型を伴わない場合もあり、一般に前者を表現型多型、後者をDNA多型という場合がある<sup>4)</sup>。

## 筋量と遺伝子

筋肉の成長を促すのは、成長ホルモンそのものよりも、成長因子と呼ばれるものと考えられている。例えば、IGFという成長因子は、肝臓が成長ホルモンの刺激を受けて分泌し、筋や骨に作用する。その他にも、筋細胞が分泌し、自分自身に作用させるような自己分泌型の成長因子も、数多く存在する。このような成長因子の中に、TGF- $\beta$ と呼ばれる一群の因子がある。

1997年、Leeらの研究グループが、TGF- $\beta$ の一員である「GDF-8」遺伝子を破壊し、機能させなくした遺伝子組み換えマウスでは、全身の筋肉が異常に発達したことを報告している<sup>5)</sup>。この因子は、特に筋肉の制御に関わっていることからミオスタチン (myostatin) と命名された。ミオスタチンタンパク質が作られない遺伝子操作をしたマウスは通常のマウスと比較して、筋

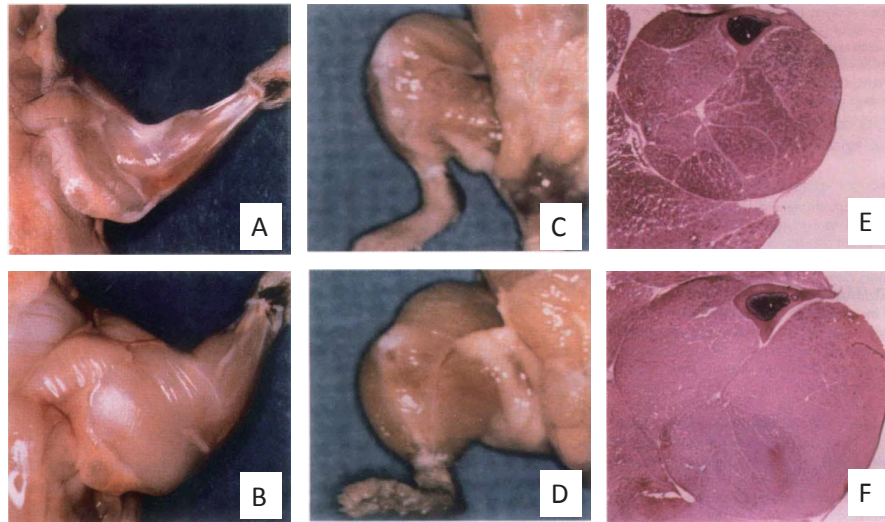


図2 コントロールマウス(上)とミオスタチン欠損マウス(下)の形態比較<sup>5)</sup>  
A, B; 前肢, C, D; 後肢, E, F; 遠位後肢の断面(ヘマトキシリン、エオシン染色)

肉が2－3倍太くなった(図2)。このマウスは筋線維が2倍太いわけではなく、筋線維の数自体が80%ほど多かった。つまりミオスタチンは、「成長因子」に属してはいるものの、その機能は逆で、筋の成長を抑制していることになる。つまり、ミオスタチン遺伝子が、マウスが成長する過程で、生来の筋のサイズを決めている可能性が示唆された。

ダブルマッスルといわれ筋肉が異常に発達した牛である Belgian Blue や Piedmontese にもこのミオスタチン遺伝子の欠損や変異が見られた<sup>6)</sup>。Belgian Blue は第3エクソンの(エクソンとは、実際に蛋白質に翻訳される配列をいう)11塩基が欠損落しているため、塩基3個ずつの読み枠がずれてしまう「フレームシフト変異」が起きていた。一方、Piedmontese は第3エクソンのG塩基がAに置き換わっていたため、システインではなくチロシンが作られる「点突然変異」が起こっていた。これらの結果、他のアミノ酸を読んでしまうようになり、ミオスタチンタンパク質が作られなくなってしまい、ミオスタチンの機能不全が起き、筋肉が発達したと考えられた。

同様にヒトでのミオスタチン遺伝子に変異の

あるケースが報告されている。2004年にドイツでミオスタチン遺伝子に変異のある筋肉隆々とした幼児の存在が報告され、ヒトでもミオスタチンが筋の大きさに関係している因子であることが明らかとなった。

この幼児は、筋肉が普通の幼児に比べ2倍以上あり、普通の子どもに比べて筋力が異常に強く、4歳半の時に、3kgのダンベルを片手で軽々と持ち上げることができた<sup>7)</sup>。筋肉以外はいたって正常で健康に支障は見られなかった。これらの結果より、ミオスタチンは筋肉が大きくならないために調節しているタンパク質であると考えられている。

筋サテライト細胞はあらたな筋線維を作る筋損傷後の再生にかかわるものとされてきた。一方、増殖した筋サテライト細胞は近接した筋線維に融合し、あらたな核を供給することで筋線維核の“入替え”や増加をもたらすことが示されている<sup>8)</sup>。筋線維では、一定の速度でプログラム核死が起こるとされる<sup>9)</sup>ことから、筋サテライト細胞の増殖能の低下による筋線維核供給不足がサルコペニアに関係している可能性が考えられる。このことと関連して、ミオスタチンは筋サテライト細胞の増殖を強く抑制する働き

をもち、筋への力学的荷重によってその発現は低下することが報告されている<sup>10)</sup>。

## 筋持久力と遺伝

筋持久力を決める生理学的要因は、筋線維組成と筋内循環と考えられている。筋には大きく分けて速筋線維（F T）と遅筋線維（S T）があるが、これらの割合を筋線維組成と呼び、通常遅筋線維の割合（% S T）で表わす。S Tは、酸素を用いた効率の良いエネルギー生成を行なうため、絶対的パワーは小さいが、持久力が高いという性質がある。したがって、% S Tが高いほど、低強度での持久力が高いことになる。

Komi らは、一卵性双生児の% S Tがほぼ同じことから、筋線維組成は遺伝によって決まることを示した<sup>11)</sup>。その他、閉経後女子を対象とした研究において、全身の筋量を反映する除脂肪体重の遺伝率は56%であること<sup>12)</sup>、中高年者の筋力やパワー、歩行速度など下肢の機能の遺伝率は、34～52%であることが報告されている<sup>13)</sup>。

このように、個体の骨格筋量や筋力は、トレーニングなどの身体活動レベルや栄養摂取状況などの環境要因とともに遺伝要因の重要性も唱えられている（図1）。

## 骨格筋量と遺伝子多型

前述したように、骨格筋量および筋力には個人差があることが知られており、この個人差には一人一人の体質、すなわち遺伝子多型が影響していると考えられている。これまでに報告されている筋力に関係する遺伝子を表1に示した。このうち特にアクチニンについて概説する。アクチニン結合タンパクである $\alpha$ -アクチニン2（ACTN2）と $\alpha$ -アクチニン3（ACTN3）は、骨格筋の構造維持に重要な役割を果たして

いる。ACTN2はすべての骨格筋線維（Type I, II A, II B, II X）に発現するが、ACTN3はType II線維、すなわち速筋にのみ発現している。ACTN3の遺伝子多型（R577X）は第16エクソンのC→Tの1塩基置換により、577番目のアミノ酸がR（アルギニン）からX（終止コドン）へと変化しACTN3が生成されなくなるため、この多型のXX型をもつ人は速筋線維特異的なACTN3を発現していない。オーストラリアのトップアスリートを対象とした研究では、パワー系競技の選手にXX型をもつ人は少なく、パワー系のオリンピック選手に限ってみるとXX型は1人も存在しなかったことが報告されている<sup>14)</sup>。また、Walsh らは、成人女性において野生型のRR型と比較してXX型では筋量を反映する全身の除脂肪体重および、下肢の除脂肪体重が有意に低いことを示した<sup>15)</sup>。以上の結果より、XX型を有する人はRR型を有する人と比較してサルコペニアになりやすい可能性がある。

## 骨格筋量および筋力に対する運動トレーニングと遺伝子多型

サルコペニアの予防やその回復には運動トレーニングが有効であることはよく知られている。しかしながら、トレーニングに対する骨格筋の応答には個人差がある。これには、遺伝子多型が関与している可能性が示唆されている。最初に遺伝子型と運動効果との関係が明らかにされたのは、13年前である。Montgomery らは、アンジオテンシン変換酵素（angiotensin-converting enzyme:ACE）という酵素の遺伝子に明確な個人差があることに着目した<sup>16)</sup>。ACE遺伝子は、第17染色体に座位し、第16イントロンに287bpの余分な塩基配列が挿入された「I（insertion）型」と、挿入されていない「D（deletion）型」の二型が知られている。遺伝子は一對の組



表1 報告されている筋力に関する遺伝子

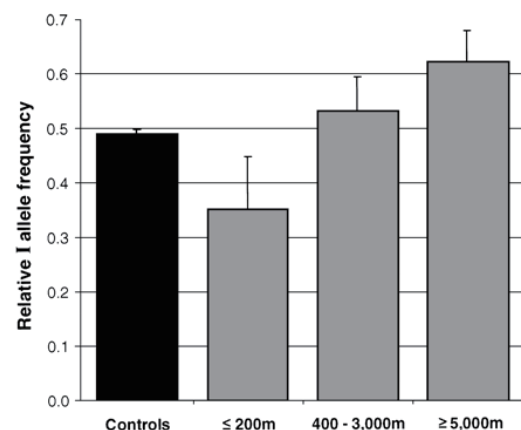
| 遺伝子シンボル | 遺伝子                                  | 遺伝子シンボル | 遺伝子  |
|---------|--------------------------------------|---------|--|
| ACE     | Angiotensin-converting enzyme        | IL6     | Interleukin-6                                    |
| ACTN3   | Alpha-actinin-3                      | IL15    | Interleukin-15                                   |
| ACVR2B  | Activin-type II receptor B           | IL15RA  | Interleukin-15 receptor alpha                    |
| AGT     | Angiotensinogen                      | NOS3    | Nitric oxide synthase                            |
| AMPD1   | Adenosine monophosphate deaminase    | NR3C1   | Glucocorticoid receptor                          |
| BMP2    | Bone morphogenetic protein           | PPARA   | Peroxisome proliferator-activated receptor alpha |
| COL1A1  | Type1 collagen                       | RETN    | Resistin   |
| COMT    | Catechol-O-methyltransferase         | VDR     | Vitamin D receptor                               |
| CNTF    | Ciliary neurotrophic factor          | IGF-I   | Insulin-like growth factor I                     |
| CNTFR   | Ciliary neurotrophic factor receptor |         |  |

(37)を引用、改変)

からなるので、「II」、「ID」、「DD」の三種の遺伝子型があることになるが、I型の遺伝子を少なくとも1つ持つ人のACE活性は、D型の遺伝子を持つ人のそれと比べて低いことが分かっている<sup>17)</sup>。ACEは、不活性体であるアンジオテンシンIを、生理活性を持つアンジオテンシンIIに変換する反応を触媒する酵素である。アンジオテンシンIIには、1)血管を強く収縮させ、血液の循環を制限する。2)尿の排出を抑制する。3)中枢にはたらき、喉の乾きを感じさせる、などがある。つまり、ACEは私たちの体液を保持するために重要な役割を果たす。激しい運動をすると、発汗が起こると同時に、筋に血漿が移動し、循環血液量が減少する。体はこれを「体液が減少した」ものとみなし、アンジオテンシンIIを生産する。これは、生体にとっては、水分不足時に体液を保持するための正当な反応であるが、運動時には、筋への循環をも抑制してしまう可能性を同時にはらんでいる。

Montgomeryらは、酸素マスクを使わずにエベレストに登頂した一流登山家25名について、ACEの遺伝子型を調べ、そのうち23名がI型

(低活性型)の遺伝子をもつことを見出した<sup>16)</sup>。一方、オリンピックに出場したランナーを対象にした研究では、短距離走者と比較して長距離走者にI型をもつ人が多いことが報告されている(図3)<sup>18)</sup>。さらに、60歳以上の中高年肥満者に、18ヶ月のレジスタンストレーニングを行った結果、DD型はII型と比較して、筋力が有意に向上することが報告されている。また、筋持久力のトレーニング効果(バーベルカールを極限回数行う)を調べたところ、II型の人のほうが、DD型の人に比べて、10倍以上もトレーニング効果が高いことが明らかとなった<sup>19)</sup>。

図3 オリンピックに出場したランナーのアンジオテンシン変換酵素I型の頻度<sup>(18)</sup>より引用)

以上の結果より、I型は持久力に、D型は瞬発力に関係していることが推測された<sup>20)</sup>。さらに、前述したようにD型は、血中の高いACE活性と関連しており、またアンジオテンシンIIは、筋肥大をもたらす成長因子であることも報告されている<sup>21)</sup>。

その他、これまでにインターロイキン15受容体 (IL15RA)<sup>22)</sup>、インシュリン様成長因子 (IGF-1)<sup>23)</sup>、ミオスタチン (MSTN)<sup>24)</sup> の遺伝子多型が骨格筋量、および筋力に対するトレーニング効果に関連することが報告されている。しかしながら、筋力や筋力のトレーニング効果へのこれらの遺伝子多型の関与については否定的な報告もあり、今後の解明が期待される<sup>25)</sup>。

## 筋と mtDNA

持久性運動やレジスタンス運動は、主働筋に持久性パフォーマンスの向上や筋肥大を生み出す適応反応を誘発させる。最近の研究から、このような骨格筋の反応においては、PI3K / Akt / mTOR 経路および AMPK / PGC-1  $\alpha$  経路という2つの細胞内シグナリング経路が重要であることが示されている。培養筋細胞を用いた研究から、筋細胞の肥大にはAktの活性化が重要であることが示された<sup>26)</sup>。Aktシグナルは、成長ホルモンや運動刺激に反応して肝や筋細胞などで合成されるIGF-1によって主に活性化される。活性化したAktは、次にmTOR (mammalian target of rapamycin) をリン酸化し、活性化したmTORはP70 S6k (ribosomal protein S6 kinase) や4E-BPI (eukaryotic initiation factor 4E-binding Protein 1) をリン酸化することで筋タンパク質の合成を促す<sup>27)</sup>。このようにPI3K / Akt / mTOR経路の活性化は、筋蛋白質の合成を促進することで筋肥大を生じさせる。

一方、PPAR  $\beta$  /  $\delta$  (peroxisome proliferator-

activated receptor) とPGC-1  $\alpha$  (peroxisome proliferator- activated receptor gamma coactivator) は骨格筋の有酸素的代謝機能を制御する主要な因子として注目されている。AMP/PGC-1  $\alpha$  経路は、ミトコンドリア関連遺伝子の転写を活性化するNRF (nuclear respiratory factors) -1 とNRF-2、さらにミトコンドリアDNAの転写活性化を誘導するmtTFA (mitochondrial transcription factor A) の発現を増加させてミトコンドリアの合成を促進する<sup>28)</sup> <sup>29)</sup>。通常PGC-1  $\alpha$  は速筋線維よりも遅筋線維に高レベルで発現しているが<sup>30)</sup> <sup>31)</sup>、速筋線維にPGC-1  $\alpha$  を過剰に発現させると、ミトコンドリアの合成と酸化酵素の増加、さらに遅筋線維の比率を高めて疲労耐性に優れた筋に再構築できる<sup>32)</sup>。このように持久性パフォーマンスの向上と密接に関わるミトコンドリアの合成増加には、PGC-1  $\alpha$  の活性化が重要な役割を演じている。

ミトコンドリアDNA (mtDNA) は、好気呼吸の場であるミトコンドリア内に存在していて、核DNAのようにヒストンで保護されたクロマチン構造をもたないために塩基置換が生じやすい。また、DNA組み換え修復機構がないため、生殖細胞系列において生じた塩基置換が固定されやすく、種内の塩基多様性が高い。加齢に伴うmtDNA変異の蓄積はミトコンドリアの機能不全やアポトーシス (プログラムされた細胞死) を導くことが報告されている<sup>33)</sup>。一方、サルコペニアには、アポトーシスが関与していることが示されており<sup>34)</sup>、骨格筋におけるmtDNAの変異蓄積<sup>35)</sup>や母親 (卵子のmtDNA) から受けつがれたmtDNA多型の組合せ (ハプロタイプ) が、サルコペニアの進展に影響を及ぼしている可能性が考えられる。田中らは、オリンピック出場経験のある日本人139名のミトコンドリアゲノムを解析し、日本人に主要な12種のミトコンドリアハプログルー

プ (F, B, A, N9a, N9b, M7a, M7b, M\*, G2, G1, D5, D4) に分類した。そのうち、持久系競技者・瞬発系競技者において、ハプログループ F の頻度が、一般の日本人と比較し有意に高いことを明らかにし、ハプログループ F は骨格筋量などに関連し、サルコペニアに対する抵抗性をもっている可能性が推測されている<sup>36)</sup>。

## おわりに

遺伝子多型や骨格には、民族差がある。よって今後は、日本人を対象にした上記の研究が必要である。その上で、遺伝子多型などを参考に、個人の生物学的特性を考慮した運動指導が可能となれば、サルコペニアの予防がより効果的なものとなるであろう。

## 謝辞

本論文を企画されました故大田喜一郎先生に本論文を捧げるとともに、ご冥福をお祈りいたします。

## 【文献】

- 1) Rosenberg IH Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. *J Nutr.* 1997;127( 5 Suppl): 990S-991S.
- 2) Ochi E, Hirose T, Hiranuma K, et al. Elevation of myostatin and FOXOs in prolonged muscular impairment induced by eccentric contractions in rat medial gastrocnemius muscle. *J Appl Physiol.* 2010;108(2):306-313.
- 3) Israel S " Strength and Power in Sport" (ed. by Komi PV) Blackwell, Oxford, 1992;p.319-328.
- 4) 柳瀬敏幸 人類遺伝学 金原出版, 東京, 1995, p.323-326.
- 5) McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature.* 1997;387(6628):83-90.
- 6) McPherron AC, Lee SJ Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94(23):12457-12461.
- 7) Schuelke M, Wagner KR, Stolz LE, et al. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *N Engl J Med.* 2004;50(26):2682-2688.
- 8) Schmalbruch H, Lewis DM Dynamics of nuclei of muscle fibers and connective tissue cells in normal and denervated rat muscles. *Muscle Nerve.* 2000;23(4):617-626.
- 9) Leeuwenburgh C Role of apoptosis in sarcopenia. *J Gerontol Biol Sci Med Sci.* 2003; 58(11):999-1001.
- 10) Ochi E, Hirose T, Hiranuma K, et al. Elevation of myostatin and FOXOs in prolonged muscular impairment induced by eccentric contractions in rat medial gastrocnemius muscle. *J Appl Physiol.* 2010;108(2):306-313.
- 11) Komi PV, Viitasalo JH, Havu M, et al. Skeletal muscle fibres and muscle enzyme activities in monozygous and dizygous twins of both sexes. *Acta Physiol Scand.* 1977;100(4):385-392.
- 12) Arden NK, Spector TD Genetic influences on muscle strength, lean body mass, and bone mineral density: a twin study. *J Bone Miner Res.* 1997;12(12):2076-2081.
- 13) Tiainen K, Pajala S, Sipilä S, et al. Genetic effects in common on maximal walking speed and muscle performance in older women. *Scand J Med Sci Sports.* 2007;17(3):274-280.
- 14) Yang N, MacArthur DG, Gulbin JP, et al. ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. *Am J Hum Genet.* 2003;73(3):627-631.

- 15) Walsh S, Liu D, Metter EJ, et al. ACTN3 genotype is associated with muscle phenotypes in women across the adult age span. *J Appl Physiol.* 2008;105(5):1486-1491.
- 16) Montgomery HE, Marshall R, Hemingway H, et al. Human gene for physical performance. *Nature.* 1998;393(6682):221-222.
- 17) Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-1-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Inves.* 1990;86(4):1343-1364.
- 18) Myerson S, Hemingway H, Budget R, et al. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. *J Appl Physiol.* 1999;87(4):1313-1316.
- 19) Giaccaglia V, Nicklas B, Kritchevsky S, et al. Interaction between angiotensin converting enzyme insertion/deletion genotype and exercise training on knee extensor strength in older individuals. *Int J Sports Med.* 2008;29(1):40-44.
- 20) Puthuchery Z, Skipworth JR, Rawal J, et al. The ACE gene and human performance: 12 years on. *Sports Medicine.* 2011;41(6):433-448.
- 21) Gordon SE, Davis BS, Carlson CJ, et al. ANG II is required for optimal overload- induced skeletal muscle hypertrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280(1):150-159.
- 22) Riechman SE, Balasekaran G, Roth SM, et al. Association of interleukin-15 protein and interleukin-15 receptor genetic variation with resistance exercise training responses. *J Appl Physiol.* 2004;97(6):2214-2219.
- 23) Kostek MC, Delmonico MJ, Reichel JB, et al. Muscle strength response to strength training is influenced by insulin-like growth factor 1 genotype in older adults. *J Appl Physiol.* 2005;98(6):2147-2154.
- 24) Ivey FM, Roth SM, Ferrell RE, et al. Effects of age, gender, and myostatin genotype on the hypertrophic response to heavy resistance strength training. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000;55(11):641-648.
- 25) Lima RM, Leite TK, Pereira RW, et al. ACE and ACTN3 genotypes in older women: muscular phenotypes. *Int J Sports Med.* 2011;32(1):66-72.
- 26) Rommel C, Clarke BA, Zimmermann S, et al. Differentiation stage-specific inhibition of the Raf-MEK-ERK pathway by Akt. *Science.* 1999;286(5445):1738-1741.
- 27) Rommel C, Bodine SC, Clarke BA, et al. Mediation of IGF-1-induced skeletal myotube hypertrophy by PI(3)K/Akt/mTOR and PI(3)K/Akt/GSK3 pathways. *Nat Cell Biol.* 2001; 3(11):1009-1013.
- 28) Schiaffino S, Sandri M, Murgia M Activity-dependent signaling pathways controlling muscle diversity and plasticity. *Physiology (Bethesda).* 2007;22:269-278.
- 29) Bodine SC, Stitt TN, Gonzalez M, et al. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. *Nat Cell Biol.* 2001;3(11):1014-1019.
- 30) Russell AP, Feilchenfeldt J, Schreiber S, et al. Endurance training in humans leads to fiber type-specific increases in levels of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 and peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in skeletal muscle. *Diabetes.* 2003;52(12):2874-2881.
- 31) Terada S, Goto M, Kato M, et al. Effects of low-intensity prolonged exercise on PGC-1 mRNA expression in rat epitrochlearis muscle. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002; 296(2):350-354.



- 32) Lin J, Wu H, Tarr PT, et al. Transcriptional co-activator PGC-1 alpha drives the formation of slow-twitch muscle fibres. *Nature*. 2002;418(6899):797-801.
- 33) Kujoth GC, Hiona A, Pugh TD, S et al. Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. *Science*. 2005;309(5733):481-484.
- 34) Marzetti E, Leeuwenburgh C Skeletal muscle apoptosis, sarcopenia and frailty at old age. *Exp Gerontol*. 2006;41(12):1234-1238.
- 35) Hiona A, Leeuwenburgh C The role of mitochondrial DNA mutations in aging and sarcopenia: implications for the mitochondrial vicious cycle theory of aging. *Exp Gerontol*. 2008;43(1):24-33.
- 36) 三上恵里、福典之、田中雅嗣 遺伝子多型とサルコペニア . *Geriat Med*. 2010;48(2):221-225.
- 37) Hughes DC, Day SH, Ahmetov II, et al. Genetics of muscle strength and power: polygenic profile similarity limits skeletal muscle performance. *J Sports Sci*. 2011;29(13):1425-1434.