

【綜 説】

身体能力及そのトレーニング効果の個人差に関与する遺伝的背景

村 上 晴 香¹⁾ 村 上 和 雄²⁾ 久 野 譜 也³⁾

THE GENETIC FACTOR OF THE INDIVIDUAL DIFFERENCES OF THE EXERCISE CAPACITY OR ITS TRAINABILITY

HARUKA MURAKAMI, KAZUO MURAKAMI and SHINYA KUNO

Abstract

It is well known that individual differences exist in exercise capacity or trainability. Several studies have shown that these individual differences are brought about by environmental effects such as life-style, diet and genetics. The potential of several specific genes to cause individual differences in endurance capacity or trainability has been investigated. The *angiotensin-converting enzyme (ACE)* gene, which has *insertion (I)*/deletion (*D*) polymorphism, is one of the most studied genes. Montgomery et al. reported that elite high-altitude mountaineers had higher *I* allele frequency of the *ACE* gene than did sedentary males. Moreover, they reported that subjects with *II* homozygotes showed higher trainability during a 10-week endurance training program than did individuals with *ID* heterozygotes or *DD* homozygotes. However, the results reported by Rankinen et al. did not support their results in terms of the relation between *ACE* genotype and cardiorespiratory endurance. Although numerous studies have reported a relationship between these two items, it remains controversial. Furthermore, mitochondrial DNA (mtDNA), the creatine kinase and the $Na^+-K^+-ATPase$ $\beta 2$ genes have been studied as genes that may dictate individual differences in endurance capacity or trainability. We are going to report about the relation between these genes and exercise capacity and trainability.

(Jpn. J. Phys. Fitness Sports Med. 2003, 52 Suppl : 83~92)

key word : individual difference, genetic factor, mitochondrial DNA

は じ め に

日常生活を送る上で必要な体力や、疾病に対する抵抗力・快復力といった能力は、我々が日常生活を健康的に送る上で非常に重要な身体能力である。これらは、生活習慣や食習慣、周囲の環境、さらに加齢により正にも負にも変化する能力である。特に、適切な運動すなわちトレーニングは、身体能力をより望ましい状態に改善することが知られている。また一方で、ある集団に対し同じト

レーニングを施した場合、大きく改善される人もいれば、あまり改善されない人もするという個人差が存在することも示されている^{1~3)}。これまでの研究により、この個人差には、生活習慣や食習慣、過去の運動歴といった環境的要因と先天的に持って生まれた遺伝的要因が、複合的に関与していることが明らかとなっている^{4,5)}。近年、健康の維持・増進や生活習慣病の予防、さらには高齢化社会といった観点から運動が奨励されている中、運動トレーニングは若齢者から高齢者まで幅

¹⁾ 筑波大学人間総合科学研究科
〒305-8574 茨城県つくば市天王台1-1-1

²⁾ (財)国際科学振興財団

〒305-0062 茨城県つくば市赤塚586-9

³⁾ 筑波大学体育科学系

〒305-8574 茨城県つくば市天王台1-1-1

University of Tsukuba, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, Tennoudai 1-1-1, Tsukuba-shi, Ibaraki-ken, Japan 305-8574
Foundation for Advancement of International Science, Akatsuka 586-9, Tsukuba-shi, Ibaraki-ken, Japan 305-0062

University of Tsukuba, Institute of Health and Sport Sciences, Tennoudai 1-1-1, Tsukuba-shi, Ibaraki-ken, Japan 305-8574

広い年齢層により行われており、個人が最良のトレーニング効果を得るための個別最適化されたトレーニングプログラムが必要とされている。そのためには、身体能力やそのトレーナビリティにおける個人差の成因をより詳細に検討することが必要である。現在、身体能力やそのトレーニング効果に、これらの要因がどの程度関与しているか、さらに遺伝的要因として、どのような遺伝子が関与しているかについては、未だ明らかにされていないことが多く、個別最適化されたトレーニングプログラムを提供出来るだけのデータは、未だ不十分であるのが現状である。本稿では、これまでに行われてきた遺伝的要因に関する研究についてレビューする。

I. 運動能力およびそのトレーナビリティにおける遺伝的要因の関与

I-A. 運動能力およびそのトレーナビリティにみられる個人差

我々は、同じ年代・性別であっても、運動能力やそのトレーナビリティに個人差があることを経験的に知っている。Lortie et al. は、24名の被検者を対象に $\dot{V}O_2\text{max}$ を測定し、さらに20週間の持久的トレーニングを行わせそのトレーナビリティを評価した³⁾。その結果、トレーニング前の $\dot{V}O_2\text{max}$ は平均 $37 \pm 7 \text{ ml/kg/min}$ であり、その増加率は $33 \pm 15\%$ であった。これら $\dot{V}O_2\text{max}$ の初期レベルおよび増加率には、23～56 ml/kg/min および 5～88% という個人差が認められた。また Lortie et al. は、90分間の自転車エルゴメータ駆動中の総仕事量におけるトレーナビリティについても検討を行っている³⁾。90分間の自転車駆動総仕事量は、トレーニング前において 6.2～13.1 kJ/kg までの範囲で個人差を示し、そのトレーナビリティは16～97%の個人差を示した。また、Simoneau et al. は14組の一卵性双生児において15週間の高強度間欠的なトレーニングを行い、無酸素的パフォーマンスのトレーニング効果を検討している⁶⁾。無酸素性パフォーマンスの指標として、10秒間および90秒間における自転車最大駆動中の総仕事量を測定した。トレーニング

により10秒間における自転車最大駆動中の総仕事量は平均26%の増加を示し、また90秒間自転車最大駆動中の総仕事量は平均33%の増加を示した。この効果を個々で見た場合、10秒間自転車最大駆動中の総仕事量は9～54%、90秒間自転車最大駆動中の総仕事量は10～70%の個人差が存在していた。このように様々な運動様式での、様々な運動能力に個人差が認められ、またそのトレーナビリティにおいても相対的に同じ負荷を施しているにもかかわらず大きな個人差が認められている。

I-B. 運動能力の個人差における遺伝的要因の関与

このような個人差には、年齢や性別はもちろん、個人の生活習慣、食習慣および過去の運動習慣といった環境的要因と、各個人が有する遺伝子の多様性による遺伝的要因が関与していることが報告されている^{4,5,7)}。これまで、運動能力の遺伝的要因が、どのような割合であるかを、親子や双子を用いて疫学的に検討されてきた。

Klissouras et al. の一卵性双生児と二卵性双生児を用いた研究によれば、 $\dot{V}O_2\text{max}$ の遺伝率は93.4%であった⁸⁾。この遺伝率が高いことに対して、この研究では7～13歳を対象としているため、環境的要因の関与が少なく、みかけ上高く評価されたのではないかと指摘がなされた。それに対して、その後の彼らの follow-up 研究によれば、その遺伝率は加齢とともに変化していないことを示し⁹⁾、したがって彼らは $\dot{V}O_2\text{max}$ にみられる個人差は、ほぼ遺伝的要因により決定されていると結論づけた。しかしながら、その後の Komi et al. の報告では、 $\dot{V}O_2\text{max}$ における遺伝率は低く、ほとんど遺伝的要因は関与していないことが報告されている¹⁰⁾。また Bouchard et al. の報告によれば、 $\dot{V}O_2\text{max}$ の遺伝率は40～50%程度であり^{11,12)}、個々の遺伝性とは genetic と nongenetic、つまり遺伝子によって決定されている部分と家族の類似した環境による部分があると報告している¹³⁾。また彼らは、 $\dot{V}O_2\text{max}$ の遺伝率の内29～36%が母性遺伝性であることも報告しており、母

性遺伝するミトコンドリア DNA の関与が大きいことを示唆している⁵⁾。Fagard et al. は $\dot{V}O_2\text{max}$ の遺伝率は77%であり、 $\dot{V}O_2\text{max}$ を皮脂厚で補正した場合遺伝率が71%となり、さらに身体活動量を補正すると66%であることを報告した⁷⁾。Sundet et al. の報告においてはその遺伝率は約60%であるとしている¹⁴⁾。

また最大下での運動能力を示す指標として PWC150 が挙げられるが、この指標の遺伝性を検討した研究がいくつか存在する^{15,16,17)}。これらの報告によれば、PWC150 の遺伝性は、ほとんど影響がないとする報告¹⁶⁾や、その遺伝率は30%であるとする報告^{15,17)}があった。PWC150 の遺伝性は $\dot{V}O_2\text{max}$ の遺伝性より低いように思われる。しかしながら、同じ最大下での運動能力を90分間の自転車駆動中における仕事量で評価した場合、その遺伝率は60%と高かった¹⁸⁾。

I-C. トレーナビリティーの個人差における遺伝的要因の関与

10組の一卵性双生児を対象に20週間の持久的トレーニングを行った研究では、 $\dot{V}O_2\text{max}$ のトレーナビリティーには0~40%の個人差が認められ、これら個人差における遺伝率は75%であった¹⁹⁾。また、6組の一卵性双生児を用いた研究では、持久的トレーニングによる持久的パフォーマンスと筋特性の変化が、遺伝的要因に依存しているかを検討した²⁰⁾。その結果、 $\dot{V}O_2\text{max}$ や持久的パフォーマンスのトレーナビリティーにおける個人差の遺伝的関与は、65~80%であることを報告した。98家族からの481名の被検者を用いた研究¹³⁾によれば、20週間の持久的トレーニングによりみられる $\dot{V}O_2\text{max}$ の増加の個人差は、その47%が遺伝的影響を受けていることが示唆された。このように持久的トレーニングに対するトレーナビリティーの個人差には、遺伝的影響が大きく関与していることが報告された。しかしながら、遺伝的要因の関与を検討した研究の対象者やトレーニング形態・負荷・期間等は多種多様である。したがって、更に様々な対象者やトレーニングプログラムにおいて検討し、各年代および各トレーニング

プログラムについて遺伝的要因の関与をより明確にしていくことが必要である。

II. 持久的パフォーマンスにおける候補遺伝子

運動能力やそのトレーナビリティーに個人差をもたらしている遺伝的差異を同定する試みは、1960年代から始まった。1968年のメキシコオリンピックにおいて、オリンピック選手と一般人の血液における遺伝的マーカーについて対立遺伝子頻度や遺伝子型が調べられた。しかしながら、この研究においてオリンピック選手と一般人において差は全く認められなかった。また続く1972年のモントリオールオリンピックにおいても、オリンピック参加者と一般人との間で、赤血球の抗原や酵素の遺伝的差異について検討が行われたが、特にアスリートと一般人において差はみられなかった^{21,22)}。これらの研究のように初期の遺伝的マーカーに関する探究は、赤血球の遺伝子型・表現型に関して行われている。その後、骨格筋における酵素の変異についての研究が開始された^{23,24)}。しかしながら、運動パフォーマンスとの決定的な関係を発見には至らなかった。その後90年代に入り、遺伝子工学の進歩に伴い、遺伝的差異をDNA レベルで検討する試みが行われるようになった。以下に、現在検討されている候補遺伝子と持久的パフォーマンスとの研究について述べる。

II-A. アンギオテンシン変換酵素(ACE)遺伝子

運動パフォーマンスやそのトレーナビリティーにおける個人差の候補遺伝子として最もよく研究されているのが、アンギオテンシン変換酵素(ACE)遺伝子である。ACE は、血圧および電解質代謝の調節に関与しているレニン-アンギオテンシン系の酵素である。この遺伝子には挿入(Insertion, I)型と欠失(Deletion, D)型があることが知られており、病的な左心室肥大²⁵⁾や高血圧²⁶⁾におけるリスクとの関連が議論されてきた。

1998年、Montgomery ら²⁷⁾はこの遺伝子の多型が、持久的能力やそのトレーナビリティーにおける個人差と関連していることを示した。彼らは、

酸素供給なしに 7000 m の登頂を行ったイギリス人登山家にはⅡ型が多く存在していることを示し、さらに、78名の軍人に10週間のトレーニングを施したところ、肘伸展運動の繰り返し時間がⅡ型のヒトで最も伸びたことを示した。また Hagberg らは、閉経後の女性を対象に ACE 遺伝子型と $\dot{V}O_2\text{max}$ との関係を検討したところ、Ⅱ型のヒトにおいて最も高い $\dot{V}O_2\text{max}$ を保持していたことを報告した²⁸⁾。彼らは ACE 遺伝子型は、 $\dot{V}O_2\text{max}$ を身体活動レベルで補正したとき、その個人差の12%を説明すると結論づけている。その後、アスリートと一般人との間において ACE 遺伝子型の出現頻度を検討した研究においても、アスリートではⅡ遺伝子型が多く、Ⅰ対立遺伝子頻度が多いことを報告している^{29~31)}。しかしながら、オーストラリア人のエリートアスリート120名と一般人685名において ACE 遺伝子型の出現頻度を検討した研究では、2群間に差は認められておらず³²⁾、 $\dot{V}O_2\text{max}$ が 75 ml/kg/min 以上を持つ持久的アスリートと一般人を比較した研究においても ACE 遺伝子型に差は認められなかった³³⁾。また持久的トレーニングによる効果の個人差との関連に関して、ACE 遺伝子型は、持久的トレーニングによる $\dot{V}O_2\text{max}$ の増加にみられる個人差の主な決定要因ではないとする報告がある³⁴⁾。反対に、58名の軍人に11週間のトレーニングを行わせ筋収縮効率における効果を評価した研究では、トレーニング効果はⅡ遺伝子型を持つヒトにおいて最も大きかったことを報告している³⁵⁾。

このように ACE 遺伝子型と運動パフォーマンスやそのトレーナビリティにおける個人差との関連を検討した研究は多い。トレーニング前のレベルでは、ACE 遺伝子型と運動パフォーマンスとの関連があるとする報告が多いと思われる。しかしながら、トレーナビリティに関しては、まだ研究が少なく、今後より多くの検討が必要であろう。

Ⅱ-B. ミトコンドリア DNA (mtDNA)

Dionne et al.³⁶⁾ は46名の成人男性に20週間あるいは12週間の持久的トレーニングを行わせ、持

久的能力のトレーニング効果と mtDNA の多型との関連を検討した。彼らは、制限酵素を用いその切断パターンにより mtDNA の多型を調べた。制限酵素とはある特定の塩基配列を認識し、その部位の塩基を切断するというものである。その結果、mtDNA の NADH dehydrogenase のサブユニット 2 をコードしている領域にある多型を持つ被検者では、トレーニング前の $\dot{V}O_2\text{max}$ が低く、NADH dehydrogenase のサブユニット 5 および tRNA スレオニンにある多型を持つ被検者では、トレーニング前の $\dot{V}O_2\text{max}$ が高い値を示した。さらに、NADH dehydrogenase のサブユニット 5 にある多型を持つ被検者は、持久的トレーニングによる効果が小さかった。これらのことから、彼らは mtDNA の多型が持久的能力およびそのトレーニング効果の個人差と関連していることを示唆した。しかしながら、その後 Rivera et al.³⁷⁾ が、それらの多型の出現頻度を持久的アスリートと一般人とで比較したところ、差は認められなかった。

Ⅱ-C. クレアチンキナーゼ遺伝子

クレアチンキナーゼは、 $\text{ADP} + \text{PCr} \rightarrow \text{ATP} + \text{Cr}$ の反応を触媒する酵素である。この反応は運動開始時の素早い ATP 供給のために有効であり、また持続的な運動を行っている際にもこの系により ATP が供給されている。1997年、Rivera et al.³⁸⁾ により、このクレアチンキナーゼの一つのアイソザイムである骨格筋型クレアチンキナーゼにおける多型が、 $\dot{V}O_2\text{max}$ のトレーニング効果における個人差と関連していることが報告された。骨格筋型クレアチンキナーゼは、制限酵素 NcoI で処理すると切断されない場合と切断される場合がある。切断されない場合は DNA 断片が 1170 bp であり、切断されると 985+185 bp になる。そしてヒトには2対の対立遺伝子があるため、ある人では 1170 bp のみの DNA 断片を持ち、ある人では 1170 bp と 985+185 bp の断片、またある人では 985+185 bp のみの断片を持つこととなる。この多型におけるそれぞれの $\dot{V}O_2\text{max}$ のトレーナビリティを検討したところ、1170 bp 断片のみし

か持たないヒトの $\dot{V}O_2\max$ の増加が有意に低いことが示された。したがって、この多型が、 $\dot{V}O_2\max$ のトレーナビリティの指標となる可能性を示唆している。しかしながら、この多型が存在する領域はクレアチンキナーゼ遺伝子のなかでも非翻訳領域であるため、この領域における多型がどのように持久的トレーニングによるトレーニング効果の個人差をもたらしているかは不明である。また、この多型の出現頻度を一般人とアスリートで比較した研究では、2群間において多型の出現頻度に差は認められなかった³⁹⁾。

II-D. その他

上記の遺伝子以外に、いくつか研究が行われている。Wolfarth et al.⁴⁰⁾はアドレナリン受容体の遺伝子に着目して研究を行っている。アドレナリン受容体は持久的運動中、脂肪細胞での脂肪分解の調節に伴われており、 α と β が存在することが知られている。これらの遺伝子はそれぞれ ADRA2A と ADRB2 であり、染色体10番目と5番目に位置していることが分かっている。これら遺伝子の遺伝子型の出現頻度が、持久的アスリートと一般人とで比較された。その結果、持久的アスリートと一般人において、ADRA2A の対立遺伝子の出現頻度に差が認められ、ADRA2A の遺伝子多型が持久的能力と関連している可能性が示唆された。また、 $Na^+-K^+-ATPase \alpha 2$ 遺伝子に着目した研究⁴¹⁾では、99家族の472名の親子において、20週間の持久的トレーニングを施し、トレーニング前後に $\dot{V}O_2\max$ および最大 power output を測定した。その結果、 $Na^+-K^+-ATPase \alpha 2$ 遺伝子の多型は、持久的能力のトレーナビリティにおける個人差に影響をしていることを示唆した。

その他、運動パフォーマンスやそのトレーナビリティの個人差が関連しているゲノム領域を同定しようと試みた研究が行われた。Gagnon et al.⁴²⁾は、染色体22番目に焦点を当て、この染色体のマーカーとセデンタリーな状態での $\dot{V}O_2\max$ やそのトレーナビリティとの関連を検討した。しかしながら、彼らは染色体マーカーと身体能力

との間に関連性を見いだすことは出来なかった。また Bouchard et al.⁴³⁾は、22本の染色体に存在する289個の多型マーカーをもとにゲノムスキャンを行った。その結果、トレーニング前の $\dot{V}O_2\max$ は 4q, 8q, 11p, 14p のマーカーと関連を示し、トレーナビリティの個人差には 1p, 2p, 4q, 6p, 11p のマーカーが関連していることを示唆した。これらのことから、染色体領域には関連遺伝子となりうる多くの遺伝子が潜んでいる可能性を示した。

III. ミトコンドリアDNA(mtDNA)

運動能力やそのトレーナビリティにみられる個人差をもたらす候補遺伝子の一つの mtDNA は、ミトコンドリア内に存在している。mtDNA には、わずか37種類の遺伝子しかなく、ミトコンドリアの大部分のタンパク質は核 DNA の産物である。それらは細胞質ゾルで合成され、ミトコンドリア内に移行してくる。これらと協調しながら、DNA の複製、転写、タンパク質の生合成を行っている。

III-A. mtDNA の構造

mtDNA はわずか 16569 bp からなり、13個のタンパク遺伝子と2個の rRNA 遺伝子、22個の tRNA 遺伝子をコードしているのみである。核 DNA と比較して、ほんのわずかな遺伝子をコードしているのみであるが、その遺伝子は非常に重要なものである。13個のタンパク遺伝子は、ミトコンドリアの内膜に存在し、酸化的リン酸化により ATP を生成することに重要な役割を果たしている呼吸鎖酵素複合体である NADH-ユビキノ酸化還元酵素のサブユニット 1-6, 4L (ND1-6, 4L) やユビキノール-チトクローム c 酸化還元酵素のサブユニット cytochrome b (Cytb), チトクローム c 酸化酵素 (COX) のサブユニット 1-3 (CO I-III), また ATP 合成酵素のサブユニット 8, 6 (ATPase 8, 6) をコードしている⁴⁴⁾ (Fig. 1)。これらのタンパクは、mtDNA がコードしている rRNA, tRNA により翻訳される。しかしながら mtDNA の発現に必要なタンパク質の大部分(例

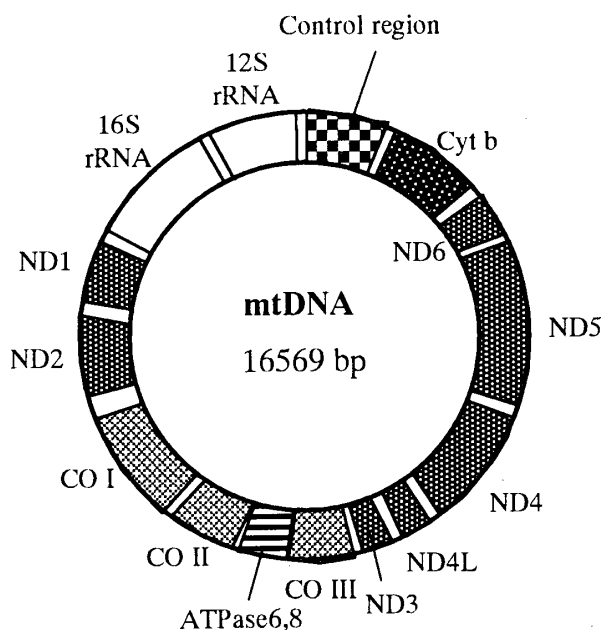


Fig. 1. The human mitochondrial DNA map.

The outer circle represents the H-strand, containing the majority of the gene; the inner circle represents the L-strand. The human mtDNA codes for 13 proteins, 2 rRNAs and 22 tRNAs. The regions of blank show tRNAs. The control region includes the initiation sites of transcription and translation.

例えば mtDNA の転写因子である mtTFA や転写を行う DNA ポリメラーゼ γ や、呼吸鎖酵素複合体や ATP 合成酵素の他のサブユニットは、核

DNA によりコードされている。したがって、これらは核 DNA から転写され、翻訳されたのちミトコンドリア内へ移行し、mtDNA の発現を調節したり、また呼吸鎖酵素複合体や ATP 合成酵素のサブユニットは、mtDNA 由来のサブユニットと共に組み立てられ、一つの酵素としての機能を持つことになる (Fig. 2)。

また mtDNA には、核の DNA のようにヒストンで保護されたクロマチン構造はなく、裸の環状 2 本鎖 DNA である。そのため mtDNA は突然変異を起こしやすく、DNA の修復機構も不完全であるため、核 DNA に比較して塩基置換速度が 5 ~ 10 倍くらい速い⁴⁵⁾。このため、mtDNA には多くの多型がある。

Ⅲ-B. ミトコンドリア機能から捉えた mtDNA 多型と持久的能力・トレーニングとの関連

mtDNA は 16159 bp の塩基対から構成されており、これら全ての塩基配列を決定し、その塩基配列を各個人で比較することは容易ではない。また全身の運動能力の個人差と関連のある多型を検出することができたとしても、その多型がどのようなメカニズムにより全身のパフォーマンスに個人

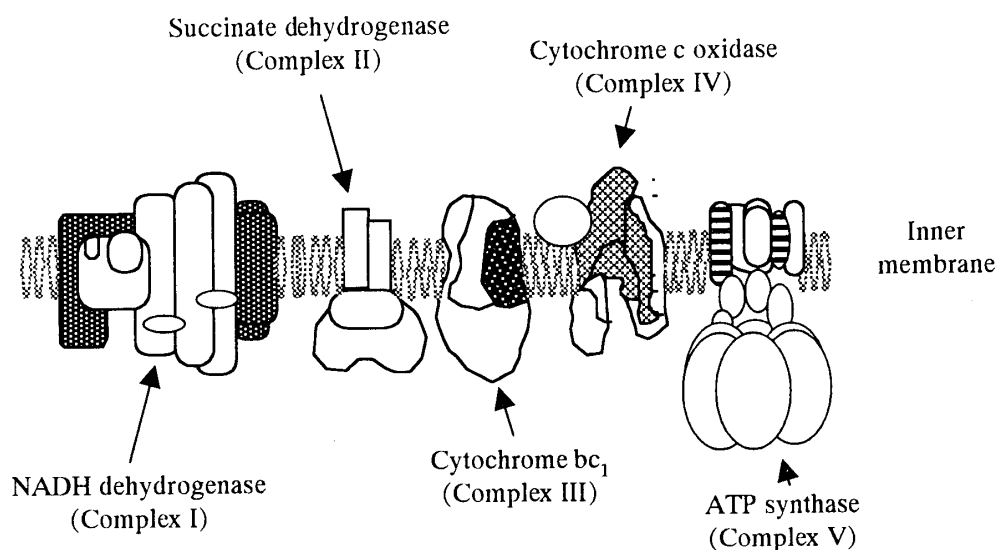


Fig. 2. A schematic of mitochondrial respiratory chain.

Figure shows the respiratory chain enzyme complexes. The mitochondrial respiratory chain produces a proton gradient across the membrane and is then used by ATP synthase to make ATP from ADP and phosphate. The Encaustic regions are coded for by mitochondrial DNA and the blank regions are code for by nucleusDNA.

差をもたらしているかを知ることはできない。そこで我々は、mtDNA の多型を反映しているであろうミトコンドリアを作成し、塩基配列を決定するより先に作成したミトコンドリアの機能の差を捉え、持久的パフォーマンスの個人差と関連があるかについて検討することを試みた⁴⁶⁾。

成人男性41名を対象に8週間の持久的トレーニングを行い、その効果を $\dot{V}O_2\text{max}$ にて評価した。

また、個人の mtDNA のみを反映したミトコンドリアを持つサイブリッドを作成した (Fig. 3)。サイブリッドの酸化能力は、ミトコンドリア呼吸鎖の総合的な酸化能力として酸素消費量 (O_2 consumption) を、さらに酵素複合体の COX 活性および Complex I + III 活性を測定した。このサイブリッドの酸化能力と持久的能力およびそのトレーニング効果における個人差との関連を検討し

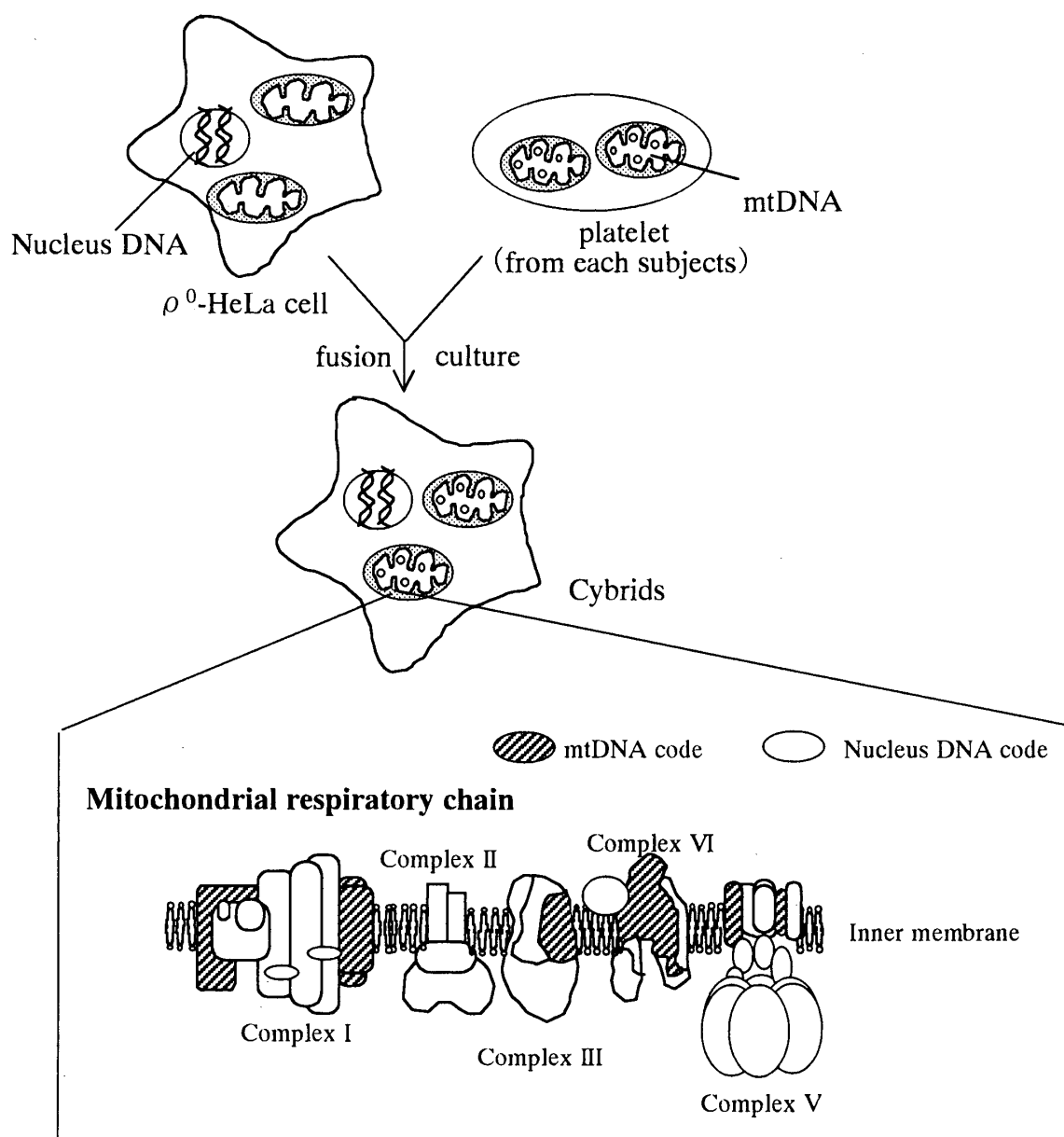


Fig. 3. Introduction of mtDNA into the individual platelet.

The platelets obtained from each subject were fused with ρ^0 -HeLa cells. On day 30 after fusion, the cybrid clones growing in the medium were isolated clonally by the cylinder method. Mitochondria in cybrid has the subunits coded mtDNA from each subjects and the subunits coded nucleus DNA form ρ^0 -HeLa cells.

た。その結果、トレーニング前の $\dot{V}O_{2\max}$ およびその増加率の高低においてサイブリッド酸化能力に差は認められなかった。また我々は、持久的能力に長けているアスリート6名と一般成人5名においても、同様なサイブリッドの系を用い mtDNA の多型の影響に関して検討を行ったが、アスリート群とコントロール群においてサイブリッド酸化能力に差は認められなかった⁴⁷⁾。これまでの我々の研究において、サイブリッドを用いた系では mtDNA の多型が持久的パフォーマンスの個人差と関連しているという結果は得られていない。しかしながら、今回の結果のみでは明確な結論を出すに至っておらず引き続き検討を加えているところである。

III-C. mtDNA 多型と持久的能力およびそのトレナビリティとの関連

これまでの研究において、mtDNA の多型と持久的パフォーマンスに関して検討した研究は、上述した Dionne et al. と Rivera et al. によるものである。我々もまた、mtDNA の多型と持久的能力およびそのトレナビリティとの関連を検討した⁴⁸⁾。特に mtDNA のコントロール領域における多型に着目した。55名の成人男性を対象に、8週間の持久的トレーニング(週3.5日、1日1時間、75% $\dot{V}O_{2\max}$ の負荷にて)を行い、その前後で持久的能力の指標として $\dot{V}O_{2\max}$ を測定した。さらに、この mtDNA コントロール領域における多型が、骨格筋の表現型にどのような影響を及ぼしているかを検討するため、55名のうち29名の被検者を対象にトレーニング前後で Biopsy を行い、骨格筋 mtDNA 量および CS 活性(ミトコンドリア量の指標として)を測定した。その結果、16298, 16325, 199においてトレーニング前の $\dot{V}O_{2\max}$ に差が認められ、16223, 16362においてトレーニングによる % $\Delta\dot{V}O_{2\max}$ に差が認められた。また biopsy を行った29名の被検者において、194においてトレーニング前の骨格筋CS活性に差が認められ、514においてトレーニング前の骨格筋 mtDNA 量に差が認められた。16519に non-Cam 型を持つ人は、トレーニングによる CS 活

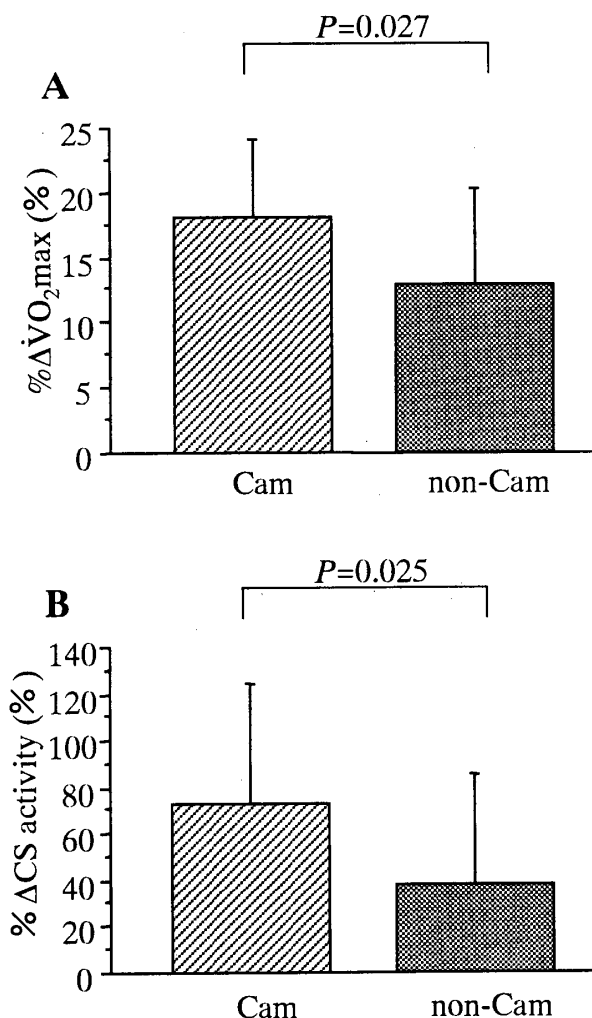


Fig. 4. The relations between the polymorphisms in the control region of mtDNA and the change rate.

These data show the relations between the polymorphism at 16519 of mtDNA (Cam group; n = 11, Non-Cam group; n = 18) and the change rate of $\dot{V}O_{2\max}$ (A) or CS activity (B) for endurance training. These data were obtained from twenty-nine subjects. Values show average \pm SD.

性の増加率が Cam 型の人と比較して低く、同様に $\dot{V}O_{2\max}$ の増加率も低かった(Fig. 4)。このような mtDNA の複製や転写に関わる領域内あるいはその近傍の配列の差異が、機能的にどのような差を生じさせるかは、この研究からでは明らかにすることはできないが、mtDNA の複製あるいは転写に影響を及ぼしている可能性は考えられる。

なお、本レビューは、筑波大学 TARA プロジェクトおよび文科省振興調整費の研究成果、COE 研究成果の一部を用いて構成されている。

本総説に用いた研究成果の一部は、平成11～16年度に実施される文部科学省科学技術振興調整費(代表村上和雄)により実施されたものである。ここに記して感謝する。

参 考 文 献

- 1) Bouchard C. Individual differences in the response to regular exercise. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **19** : S5-8, 1995.
- 2) Kohrt WM, Malley MT, Coggan AR, Spina RJ, Ogasawa T, Ehsani AA, Bourey RE, Martin WH 3rd, Holloszy JO. Effects of gender, age, and fitness level on response of $\dot{V}O_2\text{max}$ to training in 60-71 yr olds. *J. Appl. Physiol.* **71** : 2004-11, 1991.
- 3) Lortie G, Simoneau JA, Hamel P, Boulay MR, Landry F, Bouchard C. Responses of maximal aerobic power and capacity to aerobic training. *Int. J. Sports Med.* **5** : 232-6, 1984.
- 4) Bouchard C, Dionne FT, Simoneau JA, Boulay MR. Genetics of aerobic and anaerobic performances. In: *Exercise and Sports Sciences Reviews*, edited by Biltmore: Williams and Wilkins, pp 27-58, 1992.
- 5) Bouchard C, Daw EW, Rice T, Perusse L, Gagnon J, Province MA, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH. Familial resemblance for $\dot{V}O_2\text{max}$ in the sedentary state: the HERITAGE family study. *Med. Sci. Sports Exerc.* **30** : 252-8, 1998.
- 6) Simoneau JA, Lortie G, Boulay MR, Marcotte M, Thibault MC, Bouchard C. Inheritance of human skeletal muscle and anaerobic capacity adaptation to high-intensity intermittent training. *Int. J. Sports Med.* **7** : 167-71, 1986.
- 7) Fagard R, Bielen E, Amery A. Heritability of aerobic power and anaerobic energy generation during exercise. *J. Appl. Physiol.* **70** : 357-62, 1991.
- 8) Klissouras V. Heritability of adaptive variation. *J. Appl. Physiol.* **31** : 338-44, 1971.
- 9) Klissouras V, Pirnay F, Petit JM. Adaptation to maximal effort : genetics and age. *J. Appl. Physiol.* **35** : 288-93, 1973.
- 10) Komi PV, Karlsson J. Physical performance, skeletal muscle enzyme activities, and fibre types in monozygous and dizygous twins of both sexes. *Acta. Physiol. Scand. Suppl.* **462** : 1-28, 1979.
- 11) Bouchard C, Lortie G. Heredity and endurance performance. *Sports Med.* **1** : 38-64, 1984 a.
- 12) Bouchard C, Boulay MR, Simoneau JA, Lortie G, Perusse L. Heredity and trainability of aerobic and anaerobic performances. An update. *Sports Med* **5** : 69-73, 1988 a.
- 13) Bouchard C, An P, Rice T, Skinner JS, Wilmore JH, Gagnon J, Perusse L, Leon AS, Rao DC. Familial aggregation of $\dot{V}O_2\text{max}$ response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. *J. Appl. Physiol.* **87** : 1003-8, 1999.
- 14) Sundet JM, Magnus P, Tambs K. The heritability of maximal aerobic power : a study of Norwegian twins. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* **4** : 181-5, 1994
- 15) Bouchard C, Lortie G, Simoneau JA, Leblanc C, Theriault G, Tremblay A. Submaximal power output in adopted and biological siblings. *Ann. Hum. Biol.* **11** : 303-9, 1984 b.
- 16) Perusse L, Lortie G, Leblanc C, Tremblay A, Theriault G, Bouchard C. Genetic and environmental sources of variation in physical fitness. *Ann. Hum. Biol.* **14** : 425-34, 1987.
- 17) Perusse L, Leblanc C, Bouchard C. Inter-generation transmission of physical fitness in the Canadian population. *Can. J. Sport Sci.* **13** : 8-14, 1988.
- 18) Bouchard C, Lesage R, Lortie G, Simoneau JA, Hamel P, Boulay MR, Perusse L, Theriault G, Leblanc C. Aerobic performance in brothers, dizygotic and monozygotic twins. *Med. Sci. Sports Exerc.* **18** : 639-46, 1986.
- 19) Prud'homme D, Bouchard C, Leblanc C, Landry F, Fontaine E. Sensitivity of maximal aerobic power to training is genotype-dependent. *Med. Sci. Sports Exerc.* **16** : 489-93, 1984.
- 20) Hamel P, Simoneau JA, Lortie G, Boulay MR, Bouchard C. Heredity and muscle adaptation to endurance training. *Med. Sci. Sports Exerc.* **18** : 690-6, 1986.
- 21) Chagnon YC, Allard C, Bouchard C. Red blood cell genetic variation in Olympic endurance athletes. *J. Sports Sci.* **2** : 121-129, 1984.
- 22) Couture L, Chagnon M, Allard C, Bouchard C. More on red blood cell genetic variation in Olympic athletes. *Can. J. Appl. Sport Sci.* **11** : 16-8, 1986.
- 23) Bouchard C, Chagnon M, Thibault MC, Boulay MR, Marcotte M, Simoneau JA. Absence of charge variants in human skeletal muscle enzymes of the glycolytic pathway. *Hum. Genet.* **78** : 100, 1988 b.
- 24) Bouchard C, Chagnon M, Thibault MC, Boulay MR, Marcotte M, Cote C, Simoneau JA. Muscle genetic variants and relationship with performance and trainability. *Med. Sci. Sports Exerc.* **21** : 71-7, 1989.
- 25) Kim HS, Lee MM, Oh BH, Kim KI, Han KH, Park SK, Sohn DW, Yoo KY, Park YB, Choi YS, Lee YW. Synergistic effect of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene on cardiac hypertrophy. *Int. J. Cardiol.* **72** : 151-61, 2000.
- 26) Hagberg JM, Ferrell RE, McCole SD, Wilund KR, Moore GE. $\dot{V}O_2\text{max}$ is associated with ACE genotype in postmenopausal women. *J. Appl. Physiol.* **85** : 1842-6, 1998.
- 27) Montgomery HE, Marshall R, Hemingway H, Myerson S, Clarkson P, Dollery C, Hayward M, Holliman DE, Jubbs M, World M, Thomas EL, Brynes AE, Saeed N, Barnard M, Bell JD, Prasad K, Rayson M, Talmud PJ, Humphries SE. Human gene for physical

- performance. *Nature* **393** : 221-2, 1998.
- 28) Hagberg JM, Ferrell RE, Dengel DR, Wilund KR. Exercise training-induced blood pressure and plasma lipid improvements in hypertensives may be genotype dependent. *Hypertension* **34** : 18-23, 1999.
 - 29) Gayagay G, Yu B, Hambly B, Boston T, Hahn A, Celermajer DS, Trent RJ. Elite endurance athletes and the ACE I allele-the role of genes in athletic performance. *Hum. Genet.* **103** : 48-50, 1998.
 - 30) Myerson S, Hemingway H, Budget R, Martin J, Humphries S, Montgomery H. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. *J. Appl. Physiol.* **87** : 1313-6, 1999.
 - 31) Alvarez R, Terrados N, Ortolano R, Iglesias-Cubero G, Reguero JR, Batalla A, Cortina A, Fernandez-Garcia B, Rodriguez C, Braga S, Alvarez V, Coto E. Genetic variation in the renin-angiotensin system and athletic performance. *Eur. J. Appl. Physiol.* **82** : 117-20, 2000.
 - 32) Taylor RR, Mamotte CD, Fallon K, van Bockxmeer FM. Elite athletes and the gene for angiotensin-converting enzyme. *J. Appl. Physiol.* **87** : 1035-7, 1999.
 - 33) Rankinen T, Wolfarth B, Simoneau JA, Maier-Lenz D, Rauramaa R, Rivera MA, Boulay MR, Chagnon YC, Perusse L, Keul J, Bouchard C. No association between the angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and elite endurance athlete status. *J. Appl. Physiol.* **88** : 1571-1575, 2000 c.
 - 34) Rankinen T, Perusse L, Gagnon J, Chagnon YC, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C. Angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and fitness phenotype in the HERITAGE Family Study. *J. Appl. Physiol.* **88** : 1029-35, 2000 b.
 - 35) Williams AG, Rayson MP, Jubb M, World M, Woods DR, Hayward M, Martin J, Humphries SE, Montgomery HE. The ACE gene and muscle performance. *Nature* **403** : 614, 2000.
 - 36) Dionne FT, Turcotte L, Thibault MC, Boulay MR, Skinner JS, Bouchard C. Mitochondrial DNA sequence polymorphism, $\dot{V}O_2\text{max}$, and response to endurance training. *Med. Sci. Sports Exerc.* **23** : 177-85, 1991.
 - 37) Rivera MA, Wolfarth B, Dionne FT, Chagnon M, Simoneau JA, Boulay MR, Song TM, Perusse L, Gagnon J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Keul J, Bouchard C. Three mitochondrial DNA restriction polymorphisms in elite endurance athletes and sedentary controls. *Med. Sci. Sports Exerc.* **30** : 687-90, 1998.
 - 38) Rivera MA, Dionne FT, Simoneau JA, Perusse L, Chagnon M, Chagnon Y, Gagnon J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Bouchard C. Muscle-specific creatine kinase gene polymorphism and $\dot{V}O_2\text{max}$ in the HERITAGE Family Study. *Med. Sci. Sports Exerc.* **29** : 1311-7, 1997 a.
 - 39) Rivera MA, Dionne FT, Wolfarth B, Chagnon M, Simoneau JA, Perusse L, Boulay MR, Gagnon J, Song TM, Keul J, Bouchard C. Muscle-specific creatine kinase gene polymorphisms in elite endurance athletes and sedentary controls. *Med. Sci. Sports Exerc.* **29** : 1444-7, 1997 b.
 - 40) Wolfarth B, Rivera MA, Oppert JM, Boulay MR, Dionne FT, Chagnon M, Gagnon J, Chagnon Y, Perusse L, Keul J, Bouchard C. A polymorphism in the $\alpha 2a$ -adrenoceptor gene and endurance athlete status. *Med. Sci. Sports Exerc.* **32** : 1709-12, 2000.
 - 41) Rankinen T, Perusse L, Borecki I, Chagnon YC, Gagnon J, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C. The $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ $\alpha 2$ gene and trainability of cardiorespiratory endurance : the HERITAGE family study. *J. Appl. Physiol.* **88** : 346-51, 2000 a.
 - 42) Gagnon J, Ho-Kim MA, Chagnon YC, Perusse L, Dionne T, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Bouchard C. Absence of linkage between $\dot{V}O_2\text{max}$ and its response to training with markers spanning chromosome 22. *Med. Sci. Sports Exerc.* **29** : 1448-53, 1997.
 - 43) Bouchard C, Rankinen T, Chagnon YC, Rice T, Perusse L, Gagnon J, Borecki I, An P, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Province M, Rao DC. Genomic scan for maximal oxygen uptake and its response to training in the HERITAGE Family Study. *J. Appl. Physiol.* **88** : 551-9, 2000.
 - 44) Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, de Bruijn MH, Coulson AR, Drouin J, Eperon IC, Nierlich DP, Roe BA, Sanger F, Schreier PH, Smith AJ, Staden R, Young IG. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* **290** : 457-65, 1981.
 - 45) Brown WM, George M Jr, Wilson AC. Rapid evolution of animal mitochondrial DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **76** : 1967-71, 1979.
 - 46) Murakami H et al. Relationship between mitochondrial DNA polymorphism and the individual differences in aerobic performance. *Jpn. J. Physiol.* **51** : 563-368, 2001.
 - 47) Soma R. et al. The effects of cytoplasmic transfer of mt DNA in relation to the whole body endurance performance. *Jpn. J. Physiol.* **51** : 475-480, 2001.
 - 48) Murakami H. et al. Polymorphisms in control region of mtDNA relates to individual differences in endurance capacity or trainability. *Jpn. J. Physiol.* **52** : 247-256, 2002.