

運動能力の素質に関連する遺伝子 チャンピオンの遺伝子

徳山 薫平・仲村 織絵*・奈良 典子**

Genetic Markers of Physical Performance.

TOKUYAMA Kumpei, NAKAMURA Ori and NARA Noriko

「天性の素質」つまり遺伝的要素が運動能力を左右する大きな因子であることは、走行能力に基づいて選択交配を繰り返してサラブレッドが完成された例に端的に示されている。ヒトの運動能力においても遺伝因子の関与は十分に考えられ、その生理学的な根拠として、最大酸素摂取量、心臓容積、骨格筋の繊維タイプ、筋力、体格や骨密度などが遺伝因子の影響を受けている事が、以前から双生児についての研究などによって示されている^{3,30)}。競技能力の素質についての遺伝子レベルでの研究は、1980年代に本格化した遺伝性疾患の原因遺伝子探索³⁾の副産物のような形で、一流競技者と関連した遺伝子変異や遺伝子多型が数年前から報告され始めた。更に、遺伝因子とトレーニングの相互作用に的を絞った研究も国内外で開始されている。本総説では、研究誌上で断片的に報告されてきた運動能力に関連する遺伝子について、現在の到達点と将来の可能性をまとめた。

(1) スーパー・パフォーマンス遺伝子

遺伝子変異は多くの場合において重篤な疾病の原因となるが、極めて稀に生体にとって有益であると思われる「変異」がある。例えば、血管壁からコレステロールを運び去る役目を果すタンパク質の遺伝子に変異がある人々が北イタリアの村出身者に見い出されているが、この遺伝子変異のために動脈硬化になりにくいので、彼等のなかには長生きする人達が多い¹⁾。

世界的な距離スキー競技のチャンピオンがエリスロポイエチン受容体遺伝子の変異を有していた事実が1993年に偶然判明した¹²⁾。赤血球産生の主要な調節因子であるエリスロポイエチンは細胞表面に存在する受容体への結合を介して増殖因子としての作用を発揮し、赤血球前駆細胞の分化と増殖を刺激する。生まれながらにしてヘモグロビン(Hb)が正常値よりも30~40%高い、良性の(自覚症状が無い場合が多く、寿命も正常範囲)家族性赤血球增多症(男性の正常値154g/lに対して204g/l、女性の正常値138g/lに対して191g/l)の家系がフィンランドで見つかり、この家族性疾患の家系調査の発端となった患者について、“The proband, 53-year-old male, whose Hb level has been 200g/l or greater since childhood, has been one of the best cross country skiers in the world, having won three Olympic gold medals and two world championship”との記載があった。医学的な関心からProc.Natl.Acad.Sci.誌に発表されたこの論文では競技パフォーマンスと遺伝子変異の関連についてはそれ以上の考察がなされなかったが、Nature Genetics誌にこの論文についての解説が“Erythropoietin receptor mutations and Olympic glory”と題して紹介されている²⁸⁾。ヘモグロビン濃度を高くするという非常に稀なこの遺伝的変異は(同じ地域の住民から無作為に抽出された50名の検索ではこの遺伝的変異は検出されなかった)持久的競技者の多くが運動誘発性溶血性貧血に苦しむことが多い事を考え合

* 筑波大学大学院体育科学研究科 Doctoral Program in Health and Sport Sciences, University of Tsukuba.

**国立ガンセンター研究所・細胞増殖因子研究部 Growth Factor Division, National Cancer Center Research Institute.

わせると、このフィンランド人選手の競技歴に大きな影響力を発揮したと予想される。この家族性赤血球増多症では、エリスロポイエチン受容体遺伝子の6002番目の点変異（G → A）のためにトリプトファンに対応するコドンが終決コドンとなり、C末端の70のアミノ酸が欠落している。その結果、過剰な造血を制御する機能を受け持つ部分を欠いたエリスロポイエチン受容体が産生されるので赤血球増多症となることが突き止められている。

(2) 遺伝子多型と素質

遺伝子の違いは目や髪の色あるいは血液型のようにヒトが示す多様な形質として反映されている。一つの遺伝子座によって支配される形質に二つ以上の表現型が存在し、そのいずれも1~2%以上の頻度であるとき、その遺伝子座は多型であると定義される。アドレナリン作動性 β 3受容体遺伝子多型と肥満^{5, 23)}や糖尿病^{50, 51)}、ビタミンD受容体多型^{15, 34, 37)}と骨密度の関係についての研究成果が既に発表されている。循環器系疾患についてもアンジオテンシン変換酵素（ACE）の遺伝子多型が疾患の遺伝的危険因子のひとつであることが1990年代前半に示唆されていた。ACE遺伝子には、その第16イントロン上の287塩基を欠落しているD型と、その287塩基を保有しているI型とがあり、この遺伝子型はII, ID および DD 型に分類される。ACE遺伝子型の判別は、少量の末梢血から抽出した白血球細胞DNAをPCR（polymerase chain reaction）で増幅した後に電気泳動で分離することで行なわれる。これらの遺伝子型の頻度は欧米人で24, 55, 21%³¹⁾と報告されている。欧米で行われた研究では、D型遺伝子が心臓疾患に関連しているという報告が多い⁴²⁾。

循環器系疾患の遺伝的背景を研究していたイギリスの研究グループは、この遺伝子多型が持久的作業能とも関連があることを“Human gene for physical performance”と題してNature誌上に発表し注目を集めた。7,000m以上の登山を酸素供給装置を使わずに登頂した登山家にはII型とID型が多く、DD型はごく小数であり、一般健常人の遺伝子型の頻度とは明らかに異なっていた。特に、8,000m以上の山を酸素供給装置を使わずに登頂した15名の登山家の中にはDD遺伝子型の者は皆無であった³²⁾。更に、最近別の研究グループ

表1 アンジオテンシン変換酵素の遺伝子多型

| 被検者グループ | 遺伝子頻度 (%) | | |
|-------------------|-----------|------|------|
| | II 型 | ID 型 | DD 型 |
| 一般の欧米人 | 21 | 39 | 40 |
| 高所登山家 | 40 | 60 | 0 |
| 陸上長距離競技者 | 41 | 41 | 18 |
| 漕艇競技者 | 30 | 54 | 16 |
| 最大酸素摂取量 (ml/kg/分) | | | |
| 中高年女性 | 33.4 | 30.1 | 27.1 |

酸素供給装置を使わずに8,000m級の高所登山に成功した登山家、陸上長距離種目のオリンピック・イギリス代表選手、漕艇競技のオーストラリア代表選手らは一般の欧米人（白人）に比べてI型のACE遺伝子を持つ者の割合が高く、D型の遺伝子を持つ者の割合が低い。また、一般中高年女性を調べた結果では、最大酸素摂取量はII型 > ID型 > DD型となっていた。

から最大酸素摂取量とACE遺伝子多型との相関を示す結果が報告された。閉経後女性の最大酸素摂取量はII型 > ID型 > DD型となっており、最大酸素摂取量の個人差の71%が日常の運動習慣、12%がACE遺伝子型から説明されるという結果が報告された¹⁹⁾。この研究においてはACE遺伝子型の分布は一般女性と競技者との間に差は認められなかったと報告されているが、漕艇競技のオーストラリア・オリンピック・チームではII型が一般人よりも多く出現したとの報告がある¹⁷⁾（表1）。苛酷な高所登山を成し得た登山家の調査と合わせ、超人的なレベルにまで呼吸循環器系能力を向上させるにはI型のACE遺伝子を保有していることが有利である可能性が考えられた。

多数のオリンピック代表レベルの競技者におけるACE遺伝子型の分布からこの仮説が検証されている。ホッケ、自転車、スキー、陸上競技、競泳、漕艇、体操競技などのオーストラリア代表120名のI遺伝子の出現頻度は一般健常人と差が認められなかったと報告されたが⁴⁸⁾、イギリス代表選手1,086名を対象として競技特性を考慮した比較においてはI遺伝子の出現頻度が短距離 < 中距離 < 長距離であったことが報告されている³⁵⁾。また、持久的競技種目（クロスカントリースキー、バイアスロン、ノルディック複合、中長距離走、

自転車ロードなどのカナダ、ドイツ、フィンランド、アメリカ人男子選手、最大酸素摂取量78.6ml/kg/min)の192名のI遺伝子の出現頻度(49.7%)は一般健常人のそれ(43.4%)と差が認められなかったとの報告もあり(P=0.096)³⁹⁾、多数の一流競技者を対象とした研究においては一致した結果が得られていない。また、カナダで行われている健常人を対象とした大規模調査のHeritage Family Study^{9, 10, 38)}の結果は「呼吸循環器系能力を向上させるにはI型のACE遺伝子を保有していることが有利である」という仮説を支持していない。これらの報告結果の矛盾を説明する一つの可能性として対象集団の遺伝的背景の違いが指摘されており、東洋人の場合にもACEの遺伝子型が一流登山家、長距離ランナー、長距離泳者の共通の遺伝的資質であるか否かの検討も待たれている。アンギオテンシン変換酵素蛋白に翻訳されないイントロンの塩基配列の違いが持久能力のような多くの要因に影響される生理的な指標と関連するメカニズムについては明確な証拠が未だ提出されていないが、遺伝子上の塩基配列の違いをより直接的に反映すると考えられる生理学的、生化学的な指標を調べることもこの謎を解く方法の一つと思われる。

ヒトの遺伝学の権威の一人、Bouchard教授が率いるカナダの研究グループはクレアチンキナーゼ遺伝子やミトコンドリアDNAなどエネルギー代謝との関連が予想される遺伝子の多型について早い時期から報告している。骨格筋でのATP再合成に大切なクレアチンキナーゼの遺伝子多型について、制限酵素NcoIとTaqIを用いたRFLP法により最大酸素摂取量73ml/kg/min以上の鍛練者124名と一般健常人115名とが比較されたが、遺伝子型の出現頻度には差が認められなかった⁴⁰⁾。ミトコンドリアには核の染色体DNAとは異なる独自のDNA(ミトコンドリアDNA)が存在する。16,569塩基対からなるヒトのミトコンドリアDNAの約93%は遺伝子をコードしている領域で、遺伝子をコードしない領域はわずか7%しかなく、このことが核DNAとの大きな違いとなっている。Bouchardらは22種類の制限酵素を用いてRFLP法を行い、全ミトコンドリアDNAの3%に相当する部分を検討し、NADH脱水素酵素とスレオニン-tRNA遺伝子をコードしている領域の多型と最大酸素摂取量の相関を示唆する結果を得たが、46名の被検者の調査からは明確な結論に至っていない¹⁴⁾。

(3) 遺伝子多型とトレーニングの相互作用

トレーニング効果と遺伝子型との相互関係を示す最初の例が上述のイギリスの研究グループによって示された。10週間の兵役訓練により左心室重量が増加するが、その増加をACEの遺伝子多型別に比較すると、II型<ID型<DD型(P<0.001)となった³¹⁾。この研究グループは、上腕筋持久力³²⁾や脚筋肥大と脚皮下脂肪の減少⁷⁾などもACE遺伝子型の影響を受けると報告している。厳密に管理された実験条件下(多数の健康な青年男性が同一環境で、命令の下に訓練を受ける)を生かしたこの研究からは、運動トレーニングの効果と関連する遺伝因子についての多くの成果が今後もあがるものと期待されている。ここで興味深いのは、筋持久力、骨格筋重量、皮下脂肪量などの訓練前の値にはACE遺伝子型が異なる被検者のグループ間においても差が認められず、訓練という環境因子の影響に曝されて初めてグループ間の差が明らかとなる点である。

骨密度の個人差の40-60%は遺伝要因に因ると言われてきたが⁴⁴⁾、1994年にビタミンD受容体遺伝子型と骨密度との相関がオーストラリアから発表された³⁴⁾。制限酵素BsmIで認識される塩基配列をビタミンD受容体遺伝子の第9イントロンに有する型(b型)と有しない型(B型)とに分けると、骨密度はbb>Bb>BBとなるとの報告が多い。これらの遺伝子型の頻度は欧米人で28, 50, 22%であるが³⁴⁾、日本人では55, 38, 7%と^{45, 52)}、多型分布の人種差が確認されている。加えて、ビタミンD受容体遺伝子には開始コドンの位置の違いから受容体タンパクの分子量の違いをもたらす多型も存在し、制限酵素FokIを用いてff, fF, FF型の3タイプに分類されている。日本人おけるこの多型の出現頻度はそれぞれ13, 55, 31%であり、閉経前の日本人女性では腰椎骨密度がff<fF<FFと報告されている⁴⁾。我々は運動習慣と遺伝子型及びその相互作用が骨密度に及ぼす影響について筑波大学水泳研究室、筑波技術短期大学と共同で検討した。競技特性の異なる群に分けて解析すると、体重負荷の小さい競泳種目の選手では骨密度がFF型やfF型に比べてff型で高く、体重負荷が大きい競技種目(ラグビー、サッカー、バスケット、野球などweight bearing運動と総称される競技群)の選手では骨密度がFF型やfF型に比べてff型で低い傾向にあった(遺伝子型と運動群の相互作用 P =

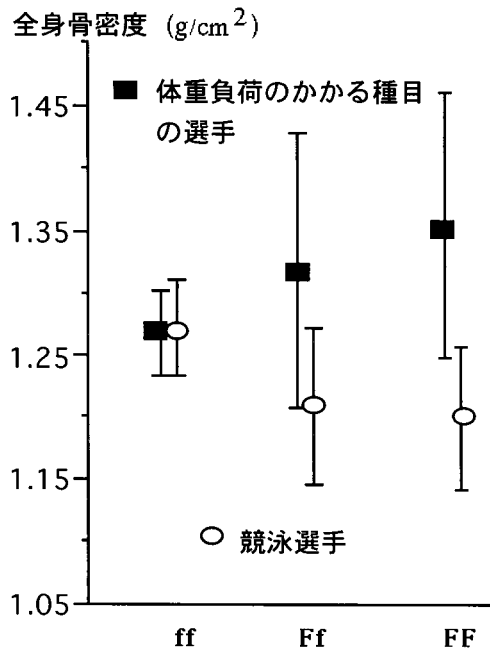


図1 運動習慣のある成人のビタミンD受容体遺伝子多型と骨密度との関係

骨密度の個人差はff型よりもFf型とFF型の方が大きい($p < 0.05$)。つまりFf型とFF型遺伝子の保有者は環境要因の影響を受けやすい。また、競泳選手に注目すると、骨密度の平均値はff型よりもFf型とFF型の方が小さい($p < 0.02$)。つまり体重負荷のかかる運動による骨密度の増大効果はFf型とFF型遺伝子の保有者で大きい。

0.06, 図1)³⁶⁾。こうした結果はff型が「低骨密度をもたらす素質」ではなく「外的負荷の影響を受けにくい素質」であるという、身体運動に対する適応の遺伝要因と環境要因の相互作用を示す好例となる可能性を示唆している。我々はまた、ビタミンD受容体遺伝子多型(FokI)と運動トレーニングに対する骨代謝応答の個人差との関係についても検討しており、骨代謝関連の生化学的マーカーの変動の違いからビタミンD受容体遺伝子F/f型の機能的差異が骨代謝に関与している可能性を指摘している⁴⁷⁾。

遺伝子多型とトレーニングの相互作用については、生活習慣病にたいするテーラーメイドの運動処方確立といった観点から積極的に研究されており²²⁾ 運動療法による血圧低下作用とACE遺伝子多型²⁴⁾、運動と食事指導による減量効果とアドレナリン作動性 β_2 受容体遺伝子多型⁴¹⁾、運動による血中脂

質の改善とアポリポ蛋白質遺伝子多型^{20,21)}などについての検討結果が既に報告されている。

(4) 遺伝子の検索とその機能解析

遺伝子(DNA)を含むサンプルの採取法は極めて簡単で、血液1ml中に含まれる白血球細胞から十分量のDNAが抽出可能であり、しかもDNAは安定な物質なので通常の冷凍庫で半永久的に保存可能である。上述の、一流登山家の検査では口を濯いだ水の中に含まれる僅かな口腔粘膜細胞からDNAが採取されている。およそ30億塩基の遺伝暗号からなる10万種の遺伝子の概要は2,000年に発表されており、ヒトゲノムの全ての解読が間近に迫っている。既知の遺伝子を含め、膨大な遺伝情報から運動能力に関連する遺伝子の部位を探り出すには気の遠くなるような作業が待ち受けているが、数千種類の遺伝子多型を一気に検索可能な方法^{2,43)}、DNA sequencerの高速化などの新しい分析技術やゲノムプロジェクトの成果の活用などが研究のスピードを飛躍的に高めると予想されている。このような新しい方法の導入に加えて、運動能力あるいは競技特性と遺伝子の関連を見通す洞察力が今後のこの研究分野の発展の鍵を握っていると考えられる。更に、走行能力²⁶⁾、最大酸素摂取量¹⁰⁾、骨格筋の筋線維タイプ⁴⁶⁾、骨量²⁵⁾と連鎖している遺伝子が家畜や実験動物を用いての研究やヒトの疫学的研究から同定されることも十分に考えられる。事実、骨格筋量が非常に多い牛からは、myostatin遺伝子の変異が確認され、シュワルツネッカー遺伝子というニックネームを持つこの変異遺伝子をマウスに導入すると骨格筋量が増大することが証明され、一連の実験結果からmyostatin遺伝子が骨格筋量の無制限な増加を抑制していることが明らかとなった¹³⁾。

エリスロポイエチン受容体やmyostatin遺伝子変異ではその機能解析、つまりDNA上の塩基配列の違いが蛋白質の機能に影響する仕組みの解明がある程度進んでいる。最近、ビタミンD受容体遺伝子のFokI多型についても解析が試みられたが明確な結果は未だ得られていない¹⁸⁾。また、ACEの遺伝子多型のように、タンパク質の一次構造についての情報を持たないイントロン上の塩基配列の違いがこの酵素の機能に影響する仕組みについては多くの謎が残されている。更に、ある遺伝子の機能の変化が二次的に他の遺伝子の発現などに影

響することも十分に考えられるので、特定の遺伝子の変化が“丸ごとの動物”にどのように反映されるかを予想することは必ずしも容易ではない。例えば、骨格筋のクレアチンキナーゼ酵素の機能を調べる目的で遺伝子欠損マウスが作成され、筋持久力などが調べられた実験がある⁴⁹⁾。予想されたように、クレアチンリン酸の再合成経路に欠陥のある遺伝子欠損マウスの骨格筋では電気刺激開始直後の筋力の低下が急激であった。しかし、電気刺激を持続すると、意外にも、正常なマウスよりもクレアチンキナーゼ遺伝子欠損マウスの方が発揮筋力が大きかった。クレアチンキナーゼ遺伝子欠損マウスの骨格筋ではミトコンドリアが発達し、チトクロームC酸化酵素やクエン酸合成酵素などの活性が約2倍に上昇しており、クレアチンキナーゼ遺伝子欠損が代償的にミトコンドリアの発達を促したものと考えられている。この例は、遺伝子と環境因子との相互作用のみならず、複数遺伝子間の相互作用についての理解も重要なことを示している。

あとがき

世界中の話題をさらったクローン羊の誕生²⁷⁾や数々のノンフィクションの秀作、例えば乳がんの原因遺伝子発見の先陣争いを当事者が語る「Breakthrough」¹¹⁾や遺伝子治療の開発に取り組んだ人達の物語「Altered Fates」²⁹⁾などが相次いで出版された。更にフィクションにおいてもジュラシックパークの大ヒット、犯罪性の遺伝的要因の解析を行う主人公を登場させた「The Third Twin」¹⁶⁾、世界初の心臓移植手術を行ったChristian Barnard 医師による臓器提供のための遺伝子組み換え動物の創造を扱ったフィクション「The Donor」⁶⁾など分子遺伝学への関心を喚起する物語の出版が相次いでいる。以前から「素質」に関心を寄せていたスポーツ科学の研究者がこの新分野の応用に手を染めることは自然の成り行きであったように感じられ、本総説で示したように複数の研究室が最近10年間に成果を報告し始めている。この分野の研究者の増加と、新しい技術の導入が研究成果の飛躍的な増大をもたらすであろうと予想される。これらの研究の目指すところは競技タレントの発掘、競技適性の診断、効果的な運動処方確立など多岐にわたっているが、研究成果が体育・スポーツの発展に寄与するまでの道程には倫理・社

会的な問題の慎重な検討が不可欠であることを、疾患の遺伝子診断などについての今後の議論が示している。

謝 辞

草稿を読んで助言を与えて下さった筑波大学体育科学系の征矢英昭先生、田神一美先生、斎藤慎一先生に感謝いたします。

引用文献

- 1) 驚異の小宇宙・人体Ⅱ・遺伝子・DNA (1999): 第1巻, 生命の暗号を解読せよ: ヒトの設計図. NHK出版
- 2) DNA チップ. 朝日新聞 (1998): 9月15日 第2面, 医療新世紀 パート1
- 3) Andersen J.L, Schjerling P and Saltin B. (2000): Muscle, genes and athletic performance. Scientific American. September:48-55
- 4) Arai H, Miyamoto K, Taketani Y, Yamamoto H, Ikemori Y, Morita K, Tonai T, Nishisho T, Mori S and Takeda E. (1997): A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: Effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women. J. Bone Mineral. Res. 12: 915-921
- 5) Arner P. (1995): The B3-adrenergic receptor: a cause and cure of obesity? New Engl.J. Med. 333: 382-383
- 6) Barnard C. Books (1997): The donor. Penguin
- 7) Bell J, Thomas E, Barnard M, Brynes A, Saeed N, Humphries S, World M, Jubb M, Montgomery H. (1998): Gene environmental interaction: adipose tissue, muscle, exercise and ACE gene polymorphism. 8th International Congress on Obesity, Paris, Aug 29-Sep3
- 8) ビショップ JE, ウルドホルツ M. (1992): 遺伝子の狩人, 化学同人
- 9) Bouchard C., An P, Rice T, Skinner JS, Wilmore JH, Gagnon J, Pérusse L, Leon AS, Rao DC (1999): Familial aggregation of VO₂ max response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. J.Appl.Physiol. 87:1003-1008
- 10) Bouchard C, Rankinen T, Chagnon YC, Rice T, Pérusse L, Gagnon J, Borecki I, An P, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Province M, Rao DC. (2000):

- Genomic scan for maximal oxygen uptake and its response to training in the HERITAGE Family Study. *J. Appl. Physiol.* 88: 551-559
- 11) Davies K. and White M. (1996) : Breakthrough, John Wiley & Sons
- 12) De La Chapelle A, Traskelin AL and Juvonen E. (1993) : Truncated erythropoietin receptor causes dominantly inherited benign human erythrocytosis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90:4495-4499.
- 13) Dickman S. (1997) : Gene mutation provides more meat on the hoof. *Science* 277: 1922-1923
- 14) Dionne FT, Turcotte L, Thibault MC, Boulay MR, Skinner JS and Bouchard C. (1991) : Mitochondrial DNA sequence polymorphism, VO_2 max, and response to endurance training. *Med. Sci. Sports Exercise.* 23: 177-185
- 15) Eisman JA (1995) : Vitamin D receptor gene alleles and osteoporosis : An affirmative view. *J. Bone Mineral Res.* 10: 1289-1293
- 16) Follet K (1996) : The third twin, Ballantine Books (「第三双生児」, 新潮文庫)
- 17) Gayagay G, Yu B, Hambly B, Boston T, Hahan A, Celemajer DS and Trent RJ. (1998) : Elite endurance athletes and the ACE I allele: the role of genes in athletic performance. *Hum. Genet.* 103: 48-50
- 18) Gross, C. Krishnan AV, Malloy PJ, Eccleshall TR, Zhao XY and Feldman D (1998) : The vitamin D receptor gene start codon polymorphism : A functional analysis of FokI variants. *J. Bone Miner. Res.* 13: 1691-1699
- 19) Hagberg JM, Ferrell RE, McCole SD, Wilund KR and Moore GE. (1998) : VO_2 max is associated with ACE genotype in postmenopausal women. *J. Appl. Physiol.* 85:1842-1846
- 20) Hagberg JM, Ferrell RE, Dengel DR, Wilund KR (1999) : Exercise training-induced blood pressure and plasma lipid improvements in hypertensive may be genotype dependent. *Hypertension* 34:18-23
- 21) Hagberg JM, Ferrell RE, Katzel LI, Dengel DR, Sorkin JD, Goldberg AP (1999) : Apoprotein E genotype and exercise training induced increase in plasma high-density lipoprotein (HDL)- and HDL2-cholesterol levels in overweight men. *Metabolism* 48:943-945
- 22) 檜垣靖樹 (2000) : 身体活動と生活習慣病 : 身体活動と遺伝子 *日本臨床* 58 : 83-88
- 23) 蒲原聖可 (1999) : 肥満とダイエットの遺伝子 , 朝日選書
- 24) Kiyonaga A, Imai K, Zhang B and Saku K. (1999) : Association between insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene and blood pressure responses to exercise in normal control and hypertensive patients. in "Exercise for Preventing Common Diseases." H. Tanaka and M. Shindo (Eds) Springer-Verlag, Tokyo, pp35-44
- 25) Klein RF, Mitchell SR, Phillips TJ, Belknap JK, Orwoll ES (1998) : Quantitative trait loci affecting peak bone mineral density in mice. *J. Bone Miner. Res.* 13:1648-1656
- 26) Koch LG, Meredith TA, Fraker TD, Metting PJ and Britton SL. (1998) : Heritability of treadmill running endurance in rats. *Am. J. Physiol.* 275:R1455-R1460
- 27) Kolata G (1997) : Clone : The road to Dolly and the path ahead. Allen Lane
- 28) Longmore GD (1993) : Erythropoietin receptor mutations and Olympic glory. *Nature Genetics* 4: 108-109
- 29) Lyon, J. and P. Gerner, Norton. (1996) : 「遺伝子治療の誕生」 (ZEST 社)
- 30) Malina RM and Bouchard C. (1986) : The Olympic Scientific Congress Proceedings Vol 4. "Sport and Human Genetics". Human Kinetics Publishers, Inc.
- 31) Montgomery HE, Carkson P, Dollery CM, Prasad K, Losi MA, Hemmingway H, Statters D, Jubb M, Girvain M, Varnava A, World M, Deanfield J, Talmud P, McEwan JR, McKenna WJ and Humphries S. (1997) : Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. *Circulation* 96: 741-747
- 32) Montgomery HE, Heingway H, Myerson S, Clarkson P, Dollery C, Hayward M, Holliman DE, Jubb M, World M, Thomas EL, Erynes AE, Saeed N, Barnard M, Bell J.D., Prasad K, Rayson M, Talmud PJ and Humphries PJ. (1998) : Human gene for physical performance. *Nature* 393: 221-222
- 33) Williams AG, Rayson MP, Jubb M, World M, Woods DR, Hayward M, Martin J, Humphries SE, and Montgomery HE. (2000) : The ACE gene and muscle performance. *Nature* 403:614

- 34)Morrison NA, Cheng Qi J., Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, Sambrook PN and Eisman JA. (1994): Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 367: 284-287
- 35)Myerson S, Hemmingway H, Budget R, Martin J, Humphries S, Montgomery H (1999): Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. *J. Appl. Physiol.* 87:1313-1316
- 36)仲村織絵, 天貝 均, 瀬口卓朗, 大藤真一, 今藤隆浩, 野村武男, 椿本昇三, 萬久博敏, 藤村玲, 奈良典子, 徳山薫平 (2000): 運動習慣が骨密度に及ぼす影響の遺伝的素因の検索 第55回日本体力医学会大会予稿集
- 37)Peacock M. (1995): Vitamin D receptor gene alleles and osteoporosis : A contrasting view. *J. Bone Mineral Res.* 10: 1294-1297
- 38)Rankinen T, Pérusse L, Gagnon J, Chagnon YC, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C. (2000): Angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and fitness phenotype in the HERITAGE Family Study. *J. Appl. Physiol.* 88: 1029-1035
- 39)Rankinen T, Wolfarth B, Simoneau JA, Maier-Lenz D, Rauramaa R, Rivera MA, Boulay MR, Chagnon YC, Pérusse L, Keul J and Bouchard C (2000): No association between the angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and elite endurance athlete status. *J. Appl. Physiol.* 88: 1571-1575
- 40)Rivera MA, Dionne FT, Wolfarth B, Chagnon M, Simoneau JA, Pérusse, Boulay MR, Gagnon J, Song TMK, Keul J and Bouchard C. (1997): Muscle-specific creatine kinase gene polymorphisms in elite endurance athletes and sedentary controls. *Med. Sci. Sports Exerc.* 29: 1444-1447
- 41)Sakane N, Yoshida T, Umekawa T, Kogure A, Kondo M. (1999): Beta2-adrenoceptor gene polymorphism and obesity. *Lancet* 353:1976
- 42)Samani N, Thompson J, O'Toole L, Channen K, Woods K. (1996): A meta-analysis of the association of the deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene with myocardial infarction. *Circulation* 94: 708-712
- 43)Service RF. (1998): Microchip arrays put DNA on the spot. *Science* 282: 396-401
- 44)Sowers MF. (1998): Expanding the repertoire : The future of genetic studies. *J. Bone Miner. Res.* 13: 1657-1659
- 45)菅田暁子 (1995): 一流競技選手の素質に関連する遺伝的マーカーの検索 : 競技選手のビタミンD受容体遺伝子多型について . 筑波大学体育研究科修士論文
- 46)Suwa M, Nakamura T and Katsuta S. (1996): Heredity of muscle fiber composition and correlated response of the synergistic muscle in rats. *Am. J. Physiol.* 271: R432-R436, 1996
- 47)Tajima O, Ashizawa N, Ishii T, Amagai H, Mashimo T, Liu LJ, Saitoh S, Tokuyama K and Suzuki M. (2000): Interaction of the effects between vitamin D receptor polymorphism and exercise training on bone metabolism. *J. Appl. Physiol.* 88:1271-1276
- 48)Taylor RR, Mamotte CD, Fallon K, van Bockxmeer FM (1999): Elite athletes and the gene for angiotensin-converting enzyme. *J. Appl. Physiol.* 87:1035-1037
- 49)van Deursen J, Heerschap A, Oerlemans F, Ruitenbeek W, Jap P, Laak H. and B. Wieringa. (1993): Skeletal muscles of mice deficient in muscle creatine kinase lack burst activity. *Cell* 74: 621-631
- 50)Walston JK, Silver K, C.Bogardus, W.C.Knowler, F.S.Celi, S.Austin, B.Manning, D.Strosberg, M.P.Stern, N.Raben, J.D.Sorkin, J.Roth and A.R.Shuldiner. (1995): Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the B3-adrenergic-receptor gene. *New Engl.J.Med.* 333: 343-347
- 51)Widén E, Lehto M, Kanninen T, Walston J, Shuldiner AR and Groop LC. (1995): Association of a polymorphism in the in the *beta*3-adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *New Engl.J.Med.* 333:348-351
- 52)Yamagata Z, Miyamura T, Iijima S, Asaka A, Sakai M, Kato J and Koizumi K. (1994): Vitamin D receptor gene polymorphism and bone mineral density in healthy Japanese women. *Lancet* 334: 1027