【綜 説】

アンジオテンシンⅠ変換酵素遺伝子挿入/欠失多型と身体能力

飛 奈 卓 郎¹⁾ 田 中 宏 暁²⁾
西 田 裕一郎^{1,3)} 清 永 明²⁾

ANGIOTENSIN I CONVERTING ENZYME GENE INSERTION/DELETION
POLYMORPHISM AND HUMAN PHYSICAL PERFORMANCE

TAKURO TOBINA, HIROAKI TANAKA,
YUICHIRO NISHIDA and AKIRA KIYONAGA

Abstract

Angiotensin I converting enzyme(ACE)gene Insertion/Deletion(I/D)polymorphism was first shown as a genetic factor which influences human physical performance in 1998. Since then, various gene polymorphisms which influence physical performance and trainability have been reported. ACE is a key enzyme which produces angiotensin II in the renin-angiotensin system, and its activity was determined by I/D polymorphism. Many studies indicate that the I/I genotype is frequently found in elite endurance athletes, while the D/D genotype is frequently found in power-oriented elite athletes. Longitudinal studies show that the D/D genotype may contribute to enhanced strength trainability. However, it is still unclear whether the I/I genotype enhances endurance trainability. Therefore, the ACE gene I/D polymorphism can be a genetic factor which influences human physical performance.

(Jpn. J. Phys. Fitness Sports Med. 2008, 57: 527~532)

key word : Renin-angiotensin system, Angiotensin I converting enzyme, Gene polymorphism,
Physical performance

は じ め に

運動トレーニングの効果には、栄養摂取状況などの環境因子だけでなく、遺伝因子も影響することが近年の研究から分かってきた。身体能力に影響を与える遺伝子多型は2006年の時点で100種を超え¹⁾、今後も増えるであろう。その中でも、最初に報告され、また最もよく研究されているのは、アンジオテンシンⅠ変換酵素(ACE)の遺伝子多型である²⁾。

ACEは血圧調節機構であるレニン-アンジオテンシン(RA)系で作用する酵素で、この活性は遺伝子多型間で大きく異なる^{3~5)}。著者らは、これまで

に日本人を対象として、この遺伝子多型と加齢に伴う筋力の変化^{6,7)}や、高齢者の運動適応能との関係⁸⁾を調査してきた。本稿ではACE遺伝子の挿入/欠失(I/D)多型と身体能力や運動トレーニング効果の関係について概観したい。

RA系とACE遺伝子挿入/欠失多型

図1にRA系とその働きを示す。ACEは生理活性物質であるアンジオテンシンⅡ(AngⅡ)を作り出す重要な酵素であり、その活性は循環、組織ともに遺伝子多型間で大きく異なる。この系は循環系のみならず、心筋や骨格筋などの組織にも局在が認めら

¹⁾福岡大学スポーツ健康科学研究科
〒814-0180 福岡県福岡市城南区七隈8-19-1

Graduate School of Sports and Health Science, Fukuoka University

²⁾福岡大学スポーツ科学部
〒814-0180 福岡県福岡市城南区七隈8-19-1

Faculty of Sports and Health Science, Fukuoka University

³⁾佐賀大学医学部
〒849-8501 佐賀県佐賀市鍋島5-1-1

Faculty of Medicine, Saga University

K. Higashimori et al
Biochem Biophys Res Commun 1993

図1. レニン-アンジオテンシン系と日本人の ACE 遺伝子 I/D 多型と血漿 ACE 活性

れ、細胞増殖に影響を与えることが明らかになっている。

ヒトの ACE 遺伝子は17番染色体に存在し、287塩基対の Alu element が挿入 (Insertion: I) または欠失 (Deletion: D) することで多型が生じる³⁾。染色体は2本のバンドで構成されているため、それぞれの対立遺伝子 (allele) の組み合わせで I/I 型、I/D 型と D/D 型の3種類の多型が存在する。I/I 型の ACE 活性が最も低く、I/D 型、D/D 型の順に ACE 活性が高くなる (図1)。

RA 系, ACE 遺伝子 I/D 多型と骨格筋

以前より、アンジオテンシン II タイプ1 (AT-1) 受容体拮抗薬や ACE 阻害薬の服用が骨格筋に好ましい影響を与えると報告されている。例えば、ヒトを対象とした研究では、骨格筋内の type-I ミオシン重鎖の増加⁹⁾や、乳酸脱水素酵素、glycogen phosphorylase、クエン酸合成酵素や 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase の活性向上が¹⁰⁾が報告されている。また継続的に ACE 阻害薬を服用している高血圧患者は、その他の抗高血圧薬服用者に比べて加齢に伴う下肢筋力の低下が抑制される可能性が示さ

れている¹¹⁾。これらの研究から筆者らは、慢性的に ACE 活性が低いことが骨格筋に好影響を及ぼすであろうと仮説を立て、日本人の高齢者を対象に加齢に伴う筋力の変化を ACE 遺伝子 I/D 多型間で比較した。仮説に反して ACE 遺伝子 I/D 多型と加齢に伴う筋力の低下に関係は認められなかった⁶⁾。しかし、後期高齢者を対象とした横断研究では I/I 型は D/D 型に比べて、握力と 10 m 歩行能力が高いという結果が得られている⁷⁾。後期高齢者という筋力の低下が著しくなる状況で、ACE 遺伝子 I/D 多型の関与が顕著になるのかもしれない。

このように RA 系が骨格筋に影響を及ぼす可能性は示唆されてきたが、明確な機序は不明であった。しかし最近、RA 系が骨格筋へ直接的に作用することが明らかになった。すなわち AT-1 受容体拮抗薬が Transforming Growth Factor β (TGF- β) の作用を減少させ、骨格筋の再生を促すことが示された¹²⁾。この結果を ACE 遺伝子 I/D 多型に当てはめると、I/I 型は組織の ACE 活性が低く、Ang II の産生能が低いいため、AT-1 受容体への刺激が弱く、TGF- β の細胞分化抑制作用も弱いと考えられる。その結果、I/I 型は D/D 型に比べて筋芽細胞の分

化が効率的に起こり、筋力の維持に有利にはたらくと推察される。

ACE 遺伝子 I/D 多型は骨格筋のエネルギー代謝にも影響を及ぼす可能性がある。ACE が骨格筋内の糖輸送担体である GLUT-4 のトランスロケーションを刺激するブラジキニン¹³⁾を不活性化することや¹⁴⁾、Ang II が平滑筋におけるインスリンシグナリングを障害することも報告されている¹⁵⁾。これらの結果から、D/D 型は骨格筋での糖質の利用効率が低い可能性が推察される。しかし、このような研究結果に相反して、I/I 型がインスリン抵抗性の発生に関与するとの報告もあり^{16,17)}、見解が一致していない。

ACE 遺伝子 I/D 多型と競技能力

欧米人では、持久的競技のオリンピックレベルや national レベルの競技者には I allele の出現頻度が高く、パワー系競技の選手には D allele の出現頻度が高いことが示されている^{18~24)}。日本人を対象とした研究であるが、I/I 型は type-I 骨格筋の割合が高いことが報告されており²⁵⁾、欧米人での知見をサポートする。一方、ACE 遺伝子 I/D 多型と身体能力の関係を否定する報告も存在する。このような研究では、ホッケーや体操など技術的要素が成績に強く影響する競技の選手が含まれている²⁶⁾。ACE 遺伝子 I/D 多型と身体能力の関係をポジティブとして報告した研究は、単一または多くとも 3 種類の競技から対象者を集めたものである。このように、対象とした競技の特性が結果に影響を及ぼしたのかもしれない。

著者らは、日本人の一流長距離選手を対象として、ACE 遺伝子 I/D 多型の出現頻度を調査した。その結果、対照群と比べて一流競技者の D/D 型の出現頻度は低下せず、I/D 型の出現頻度が有意に低下した。I/I 型、D/D 型の出現頻度はともに、有意ではないが数値上は増加した。つまり日本人の一流長距離選手では I/I 型と D/D 型に二極化することを見出した²⁷⁾。D/D 型が持久的能力に長けている可能性を示唆するデータは Rankinen et al. が報告している。彼らは 60% と 80% 最大酸素摂取量運動中の血中乳酸濃度(LA)を ACE 遺伝子 I/D 多型間で比較した結果、同一負荷にも関わらず、D/D 型の LA は I/I 型に比べて有意に低いことを報告し

た²⁸⁾。乳酸が溜まりにくい体質は、持久的パフォーマンスを発揮する上で有利である。

一方、ケニア人では ACE 遺伝子 I/D 多型と競技能力の関係が認められていない。これはケニア人では ACE 遺伝子 I/D 多型間で血中 ACE 活性に差がないためだと考えられる²⁹⁾。競技能力に影響を及ぼす遺伝的要因は 1 つではなく、また多くの因子が絡み合って表現型となる。よって競技能力と遺伝的要因の関係には、人種差または民族差を考慮する必要があるのかもしれない。

ACE 遺伝子 I/D 多型と運動トレーニング効果

Montgomery et al. は軍隊のトレーニングによる効果を、15 kg のバーベルを用いたアームカールの運動持続可能時間(運動時間から有酸素の要因を含む運動と推察できる)から評価して、I/I 型が運動トレーニングの効果が得られやすいと報告している²⁾。しかし、その後の研究で追認するような結果は少なく³⁰⁾、逆に関連性を否定する報告が多い³¹⁾。従って、I/I 型が持久的なトレーニング効果が得られやすいかどうかは、慎重に検討する必要がある。

一方で、D allele を有する持久的競技の選手は左心室重量が重く³²⁾、また運動トレーニング研究では、D allele を有する者でのみ心肥大が起こることが報告されている³³⁾。

これらの結果から、筆者らは有酸素性運動トレーニングによる心機能の適応能は D allele を有する者が高いと仮説を立てて検証した。高齢者を対象として有酸素性運動トレーニング研究を行った結果、I/I 型に比べて D/D 型の QTc が有意に短縮した。更に I/I 型と I/D 型のみ、脚伸展パワーの向上を認めた⁸⁾。この結果は運動トレーニングの初期の適応が ACE 遺伝子 I/D 多型間で異なる可能性を高齢者で初めて示したものである。

ま と め

ACE 遺伝子 I/D 多型と身体能力の関係について、Montgomery et al. の報告から 10 年が経つが、未だ明確な答えが得られていない。しかし ACE 遺伝子 I/D 多型が身体能力へ重要な影響を及ぼすことや、その機序も少しずつ分かってきた。RA 系が発見されて 100 年以上経つが、Ang II が骨格筋へどのような経路で作用するかが報告されたのは最近で

ある．今後新たな作用や経路を解明する研究が必要となる．

運動適応に影響を与える遺伝子多型の特徴を明らかにすることで，遺伝的要因から運動適応の違いを予測することが出来る．遺伝子のタイプ別に，その長所を伸ばす，または不足な部分を適切な方法で補うことで，安全でより効果的な運動プログラムが提供可能となるであろう．

(受理日 平成20年8月1日)

引用文献

- 1) Rankinen, T., Bray, M. S., Hagberg, J. M., Perusse, L., Roth, S. M., Wolfarth, B., Bouchard, C. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes : The 2005 update. *Med. Sci. Sport. Exerc.*, (2006) **38**, 1863-1888.
- 2) Montgomery, H. E., Marshall, R., Hemingway, H., Myerson, S., Clarkson, P., Dollery, C., Hayward, M., Holliman, D. E., Jubb, M., World, M., Thomas, E. L., Brynes, A. E., Saeed, N., Barnard, M., Bell, J. D., Prasad, K., Rayson, M., Talmud, P. J., Humphries, S. E. Human gene for physical performance. *Nature*, (1998) **393**, 221-222.
- 3) Rigat, B., Hubert, C., Alhenc-Gelas, F., Cambien, F., Corvol, P., Soubrier, F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest.*, (1990) **86**, 1343-1346.
- 4) Danser, A. H., Schalekamp, M. A., Bax, W. A., Van den, Brink, A. M., Saxena, P. R., Riegger, G. A., Schunkert, H. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation*, (1995) **92**, 1387-1388.
- 5) Higashimori, K., Zhao, Y., Higaki, J., Kamitani, A., Katsuya, T., Nakura, J., Miki, T., Mikami, H., Ogihara, T. Association analysis of a polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene with essential hypertension in the Japanese population. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, (1993) **191**, 399-404.
- 6) Tobina, T., Ayabe, M., Yoshitake, Y., Kimura, Y., Miyazaki, H., Ishii, K., Zhang, B., Saku, K., Shindo, M., Kiyonaga, A., Tanaka, H. Relationship between angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism and muscle strength in elderly. *Int. J. Sport. Health. Sci.*, (2006) **4**, 460-464.
- 7) Yoshihara, A., Tobina, T., Yamaga, T., Ayabe, M., Yoshitake, Y., Kimura, Y., Hanada, N., Tanaka, H., Kiyonaga, A., Miyazaki, H. Physical fitness and angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in elderly Japanese. *Gerontology*, In press
- 8) Tobina, T., Kiyonaga, A., Akagi, Y., Mori, Y., Ishii, K., Chiba, H., Shindo, M., Tanaka, H. Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism and exercise trainability in elderly women : An electrocardiological approach. *J. Sport. Sci. Med.*, (2007) **6**, 220-226.
- 9) Vescova, G., Dalla Libera, L., Serafini, F., Leprotti, C., Facchin, L., Volterrani, M., Ceconi, C., Ambrosio, G. B. Improved exercise tolerance after losartan and enalapril in heart failure: correlation with changes in skeletal muscle myosin heavy chain composition. *Circulation*, (1998) **98**, 1742-1749.
- 10) Schaufelberger, M., Andersson, G., Eriksson, B. O., Grimby, G., Held, P., Swedberg, K. Skeletal muscle changes in patients with chronic heart failure before and after treatment with enalapril. *Eur. Heart. J.*, (1999) **17**, 1678-1685.
- 11) Onder, G., Penninx, B. W., Balkrishnan, R., Fried, L. P., Chaves, P. H., Williamson, J., Carter, C., Di Bari, M., Guralnik, J. M., Pahor, M. Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women : an observational study. *Lancet*, (2002) **359**, 926-930.
- 12) Cohn, R. D., Erp, C. V., Habashi, J. P., Soleimani, A. A., Klein, E. C., Lisi, M. T., Garmadt, M., Rhys, C. M., Holm, T. M., Bert, L. L., Ramirez, F., Judge, D. P., Ward, C. W., Dietz, H. C. Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates TGF-beta-induced failure of muscle regeneration in multiple myopathic states. *Nat. Med.*, (2007) **13**, 204-210.
- 13) Kishi, L., Muramoto, N., Nakaya, Y., Miyata, I., Hagi, A., Hayashi, H., Edina, Y. Bradykinin directly triggers GLUT4 translocation via an insulin-independent pathway. *Diabetes*, (1998) **47**, 550-558.
- 14) Dzau, V. J. Tissue rennin-angiotensin system : physiologic and pharmacologic implications. *Introduction. Circulation*, (1988) **77**, 11-3.
- 15) Folli, F., Kahn, C. R., Hansen, H., Bouchie, J. L., Feener, E. R. Angiotensin II inhibits insulin signaling in aortic smooth muscle cells at multiple levels. *J. Clin. Invest.*, (1997) **100**, 2158-2169.
- 16) Panahloo, A., Andres, C., Mohamed-Ali, V., Gould, M. M., Talmud, P., Humphries, S. E., Yudkin, J. S. The insertion allele of the ACE gene I/D polymorphism. A candidate gene for insulin resistance? *Circulation*, (1995) **92**, 3390-3393.
- 17) Ken, C., McCarthy, J. E. The insertion allele at the angiotensin I-converting enzyme gene locus is associated with insulin resistance. *Metabolism*, (1997) **46**, 395-399.
- 18) Gayagay, G., Yu, B., Hambly, B., Boston, T., Hahn, A., Celermajor, D. S., Trent, R. J. Elite endurance athletes and the ACE I allele-the role of genes in athletic performance. *Hum. Genet.*, (1998) **103**, 48-50.
- 19) Myerson, S., Hemingway, H., Budget, R., Martin, J., Humphries, S., Montgomery, H. E. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance perform-

- ance. *J. Appl. Physiol.*, (1999) **87**, 1313-1316.
- 20) Alvarez, R., Terrados, N., Ortolano, R., Iglesias, C. G., Reguero, J. R., Batalla, A., Cortina, A., Fernandez-Garcia, B., Rodriguez, C., Braga, S., Alvarez, V., Coto, E. Genetic variation in the rennin-angiotensin system and athletic performance. *Eur. J. Appl. Physiol.*, (2000) **82**, 117-120.
- 21) Scanavini, D., Bernardi, F., Castoldi, E., Conconi, F., Mazzoni, G. Increased frequency of the homozygous II ACE genotype in Italian Olympic endurance athletes. *Eur. J. Hum. Genet.*, (2002) **10**, 576-577.
- 22) Collins, M., Xenophontos, S., Cariolou, M. A., Mokone, G. G., Hudson, D. E., Anastasiades, L., Noakes, T. D. The ACE gene and endurance performance during the South African ironman triathlons. *Med. Sci. Sports. Exerc.*, (2004) **36**, 1314-1320.
- 23) Nazarov, I. B., Woods, D. R., Montgomery, H. E., Shneider, O. V., Kazakov, V. I., Tomilin, N. Y., Rogozkin, V. A. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes. *Eur. J. Hum. Genet.*, (2001) **9**, 797-801.
- 24) Woods, D., Hickman, M., Jamshidi, Y., Brull, D., Vassiliou, V., Jones, A., Humphries, S., Montgomery, H. E. Elite swimmers and the D allele of the ACE I/D polymorphism. *Hum. Genet.*, (2001) **108**, 230-232.
- 25) Zhang, B., Tanaka, H., Shono, N., Miura, S., Kiyonaga, A., Shindo, M., Saku, K. The I allele of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with an increased percentage of slow-twitch type I fibers in human skeletal muscle. *Clin. Genet.*, (2003) **63**, 139-144.
- 26) Taylor, R. R., Mamotte, C. D., Fallon, K., van Bockxmeer, F. M. Elite athletes and the gene for angiotensin-converting enzyme. *J. Appl. Physiol.*, (1999) **87**, 1035-1037.
- 27) Tobina, T., Michishita, R., Imai, K., Segawa, N., Yamasawa, F., Tanaka, H., Shindo, M., Saku, K., Kiyonaga, A. Association between angiotensin I-converting enzyme(ACE) gene I/D polymorphism and athletic performance in Japanese athletes. *Med. Sci. Sport. Exerc.*, (2001) **33**, S323.
- 28) Rankinen, T., Perusse, L., Gagnon, J., Chagnon, Y. C., Leon, A. S., Skinner, J. S., Wilmore, J. H., Rao, D. C., Bouchard, C. Angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and fitness phenotype in the HERITAGE family study. *J. Appl. Physiol.*, (2000) **88**, 1029-1035.
- 29) Scott, R. A., Moran, C., Wilson, R. H., Onywera, V., Boit, M. K., Goodwin, W. H., Gohlke, P., Payne, J., Montgomery, H. E., Pitsiladis, Y. No association between angiotensin converting enzyme(ACE) gene variation and endurance athlete status in Kenyans. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.*, (2005) **141**, 169-175.
- 30) Cam, S., Colakoglu, M., Colakoglu, S., Sekuri, C., Berdeli, A. ACE I/D gene polymorphism and aerobic endurance development in response to training in a non-elite female cohort. *J. Sports. Med. Phys. Fitness.*, (2007) **47**, 234-238.
- 31) Folland, J., Leach, B., Hawker, K., Myerson, S., Montgomery, H. E., Jones, D. Angiotensin-converting enzyme genotype affect the response of human skeletal muscle to functional overload. *Exp. Physiol.*, (2000) **85**, 575-579.
- 32) Nagashima, J., Musha, H., Takada, H., Awaya, T., Oba, H., Mori, N., Ohmiya, K., Nobuoka, S., Murayama, M. Influence of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on development of athlete's heart. *Clin. Cardiol.*, (2000) **23**, 621-624.
- 33) Montgomery, H. E., Clarkson, P., Dollery, C. M., Prasad, K., Losi, M. A., Hemingway, H., Statters, D., Jubb, M., Girvain, M., Varnava, A., World, M., Deanfield, J., Talmud, P., McEwan, J. R., McKenna, W. J., Humphries, S. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. *Circulation*, (1997) **96**, 741-747.