

レニン-アンジオテンシン系と身体能力

飛奈 卓郎^{1,3)}, 道下 竜馬^{2,3)}, 田中 宏暁^{2,3)}, 清永 明^{2,3)}

Renin-Angiotensin System for Physical Performance

Takuro TOBINA^{1,3)}, Ryoma MICHISHITA^{2,3)}, Hiroaki TANAKA^{2,3)}, Akira KIYONAGA^{2,3)}

Abstract

Components of the renin-angiotensin system (RAS) were first identified in the 1898, and Japanese biochemists contributed to the understanding of this system. The successful purification of human angiotensin (Ang) 1-10 (Ang I; 1967), pig renin (1975), and human renin (1980), was published by Arakawa et al., Murakami and Inagami, and Yokosawa et al., respectively.

In the RAS, angiotensin-converting enzyme (ACE) is responsible for cleaving the physiologically inactive decapeptide Ang I into the vasoconstrictor Ang 1-8 (Ang II). Ang II stimulates aldosterone release from the adrenal gland to facilitate water and sodium retention. The RAS is a key regulator of blood pressure and fluid homeostasis; thus, ACE inhibitor (ACEi) and Ang II type 1 receptor (AT1R) blockers (ARBs) are widely used as antihypertensive drugs.

It is well-established that binding of Ang II to AT1R stimulates not only vasoconstriction, but also cell growth, proliferation, and fibrosis. Conversely, signaling via the Ang II type 2 receptor (AT2R) induces vasodilation and apoptosis. Furthermore, another aspect of the RAS system, the ACE2/Ang 1-7/Mas axis, affects skeletal muscle regeneration and energy metabolism.

Serum and tissue ACE activity are also strongly influenced by genetic factors. Insertion/deletion (I/D) polymorphisms in the ACE gene account for approximately half of ACE activity, and these polymorphisms are candidate genetic markers for human physical performance. For example, the frequency of I/I polymorphisms is higher in endurance athletes, while the frequency of D/D polymorphisms is higher in power-oriented athletes. However, these associations have not been demonstrated in all studies. To determine whether I/D polymorphisms in the ACE gene influence human physical performance, both epidemiological and physiological investigations are necessary.

1) 長崎県立大学看護栄養学部

Faculty of Nursing and Nutrition, University of Nagasaki

2) 福岡大学スポーツ科学部

Faculty of Sports and Health Science, Fukuoka University

3) 福岡大学基盤研究機関身体活動研究所

Central Research Institute for Physical Activity, Fukuoka University

1. はじめに

生物が水中から陸上へと生活の場を移すためには、体内に水分と電解質を保持する能力と、それを重力下で循環させる機構が必要となる。レニン-アンジオテンシン系 (RAS) はこの両方を担う、我々の身体に備わる極めて原始的な機構と考えられる。血圧を調整する機構であるため、高血圧や心疾患との関連に注目が集まり、1898年のレニンの発見⁶⁸⁾ から100年以上にわたり研究の対象となってきた。

1930-1980年代にはRASで働く酵素や物質が次々と発見され^{38, 45, 54, 64, 65, 82)}、これらをもとに高血圧薬としてアンジオテンシンI変換酵素 (ACE) 阻害薬 (ACEi)⁵²⁾ や、アンジオテンシンIIタイプ1受容体 (AT1R) の拮抗薬 (ARB)⁶⁹⁾ が開発され広く用いられている。また予想外の効果であったと思われるが、ACEiやARBは降圧効果だけではなく有酸素性作業能力を向上させるとの報告もあり^{61, 76)}、心循環系以外の作用が存在する可能性が示された。他方ではACEの活性を決定する遺伝子が同定され^{19, 30, 59)}、持久力や身体トレーニングの効果に影響を与える遺伝的な要因として世界で初めて報告された⁴³⁾。これらの作用機序については未だ不明な点は多く、現在でも様々な視点からの研究が進んでいる。またこの10年の間にRASの降圧系としての側面や、酵素であるレニンのリガンドとしての作用が発見されるなど、再び注目を集めている³³⁾。

我々は運動と循環という視点から、運動トレーニングへの適応や身体能力とRASの関係について研究を行ってきた。本総説ではRASの働きを紹介しながら、運動適応と身体能力について、特にACEの遺伝子多型に注目をして紹介する。

2. RASの働き

RASは血圧と体内の水分・電解質の保持を主な目的としており、図1に示すとおり最初の基質はアンジオテンシノーゲン (AGT) である。AGT

は肝臓だけではなく、脂肪細胞からも分泌されるためアディポサイトカインの一種とも考えられる。AGTは腎臓から分泌されるレニンの作用を受けデカペプチドであるアンジオテンシンI (Ang I¹⁻¹⁰) を作り出す。レニンは腎臓の血流の減少に対して敏感に反応して血中での活性が増加する。Goldblatt et al²⁶⁾ は、金属製のクリップによってイヌの腎動脈を狭窄することで高血圧を発症するモデルを作成することに成功し、この方法によって血流を制限された動物は、翌日から血漿レニン活性が増加することが報告されている⁸⁾。我々の研究でも運動負荷に応じて血漿レニン活性が増加することを確認している⁷²⁾。血漿レニン活性は、乳酸閾値 (LT) 強度の1/2といった低強度の運動でも安静時と比べて有意な高値を示し、OBLAと最大酸素摂取量の運動強度の中間 (85% 最大酸素摂取量 : OBLA-PEAK) では4倍以上の値と、強度依存的に増加することから (図2)、運動中の昇圧の一役も担っていると考えられる。Ang I¹⁻¹⁰は静脈へ注入しても昇圧反応が起こらなかったことから⁶⁵⁾、生理的には不活性な物質として認識されている。Ang I¹⁻¹⁰から2つのアミノ酸を切断してできるアンジオテンシンII (Ang II¹⁻⁸)こそがRASの目的産物であり、このAng I¹⁻¹⁰からAng II¹⁻⁸を作り出すACEがRASの律速酵素とされてきた。

RASに相対して、カリクレイン-キニン系 (KKS) が降圧系として存在する。KKSはキニンノーゲン (KNG) を基質として、一酸化窒素 (NO) の合成を刺激するブラジキニン (BK) を産生する経路である。この系においてACEはキナーゼIIとしても作用し、BKを不活性化する。つまりACEは昇圧系の促進と降圧系の阻害という2つの働きから昇圧をもたらす酵素である。

Ang II¹⁻⁸は2つの受容体、すなわちAT1RとアンジオテンシンIIタイプ2受容体 (AT2R) を介して、相反する生理反応を引き起こす。AT2Rは胎児での発現は多いものの、出生後は急速に減少するため成人においてはAT1Rを介した経路が強くなる。Ang II¹⁻⁸はAT1Rへ作用すると血管を収縮さ

レニン-アンジオテンシン系と身体能力 (飛奈・他)

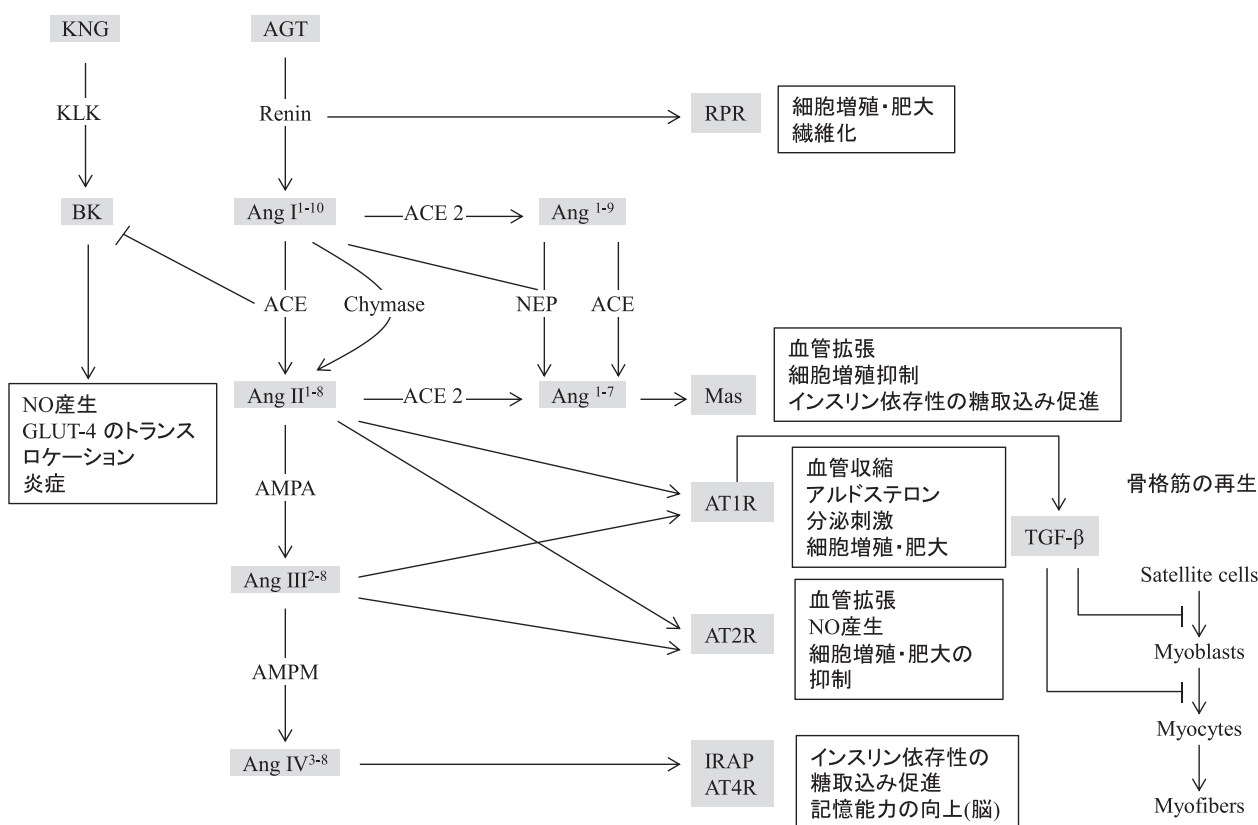


図1. レニン-アンジオテンシン系とその生理作用

略語. AGT: アンジオテンシノーゲン, ACE: アンジオテンシン変換酵素, AMPA: アミノペプチダーゼA, AMPM: アミノペプチダーゼ M, Ang: アンジオテンシン, AT1R: アンジオテンシンタイプ1受容体, AT2R: アンジオテンシンタイプ2受容体, AT4R: アンジオテンシンタイプ4受容体, BK: ブラジキニン, IRAP: インスリン調節性アミノペプチダーゼ, KNG: キニノーゲン, KLK: カリクレイン, MAPK: 分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ, Mas: Masガン遺伝子, NEP: 中性エンドペプチダーゼ, NO: 一酸化窒素, RPR: レニン/プロレニン受容体, TGF-β: トランスフォーミング増殖因子-β.

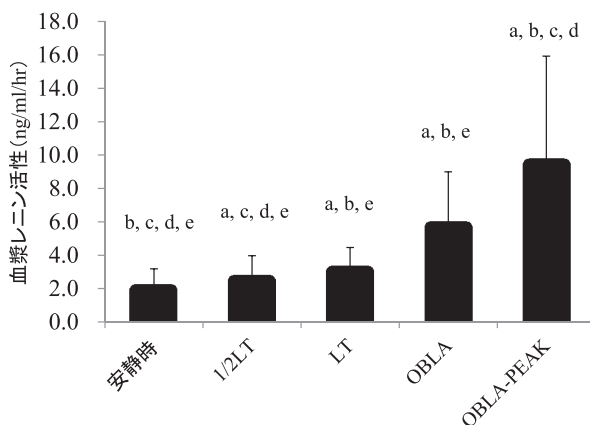


図2. 運動強度と血漿レニン活性の関係

文献72のデータから統計・作図をした。グラフは平均と標準偏差で示した。運動強度間の比較には、繰り返しのある一元配置の分散分析とBonferroniを用いた。有意差は、a, p<0.05 v.s. 安静時; b, p<0.05 v.s. 1/2LT; c, p<0.05 v.s. LT; d, p<0.05 v.s. OBLA; e, p<0.05 v.s. OBLA-PEAKで示した。

せ、また細胞増殖刺激ともなる。さらにAng II¹⁻⁸は副腎皮質からのアルドステロン分泌も刺激する。アルドステロンは抗利尿作用のある鉱質コルチコイドで、腎臓での水分とナトリウムの再吸収を促進することで体液量の保持・増加に働く。

Ang II¹⁻⁸はアミノペプチダーゼの作用を受けて、Ang II¹⁻⁸の半分程度の血管収縮作用と、アルドステロン分泌を刺激するAng III²⁻⁸となり、さらに不活性なAng IV³⁻⁸へと分解される。ところがAng II¹⁻⁸がアンジオテンシン変換酵素2 (ACE2)の作用を受けて降圧物質であるAng¹⁻⁷を産生すること、不活性代謝産物と思われたAng IV³⁻⁸にも生理活性が認められ²³⁾、インスリン刺激による骨格筋の糖取り込み能の促進や²¹⁾、脳では記憶保持に働く可能性が示されている^{7, 81)}。このようにRASは全身で様々な働きをすることが明らかになりつつあるが、次項では特に骨格筋に注目をして紹介をする。

3. RASと骨格筋組成

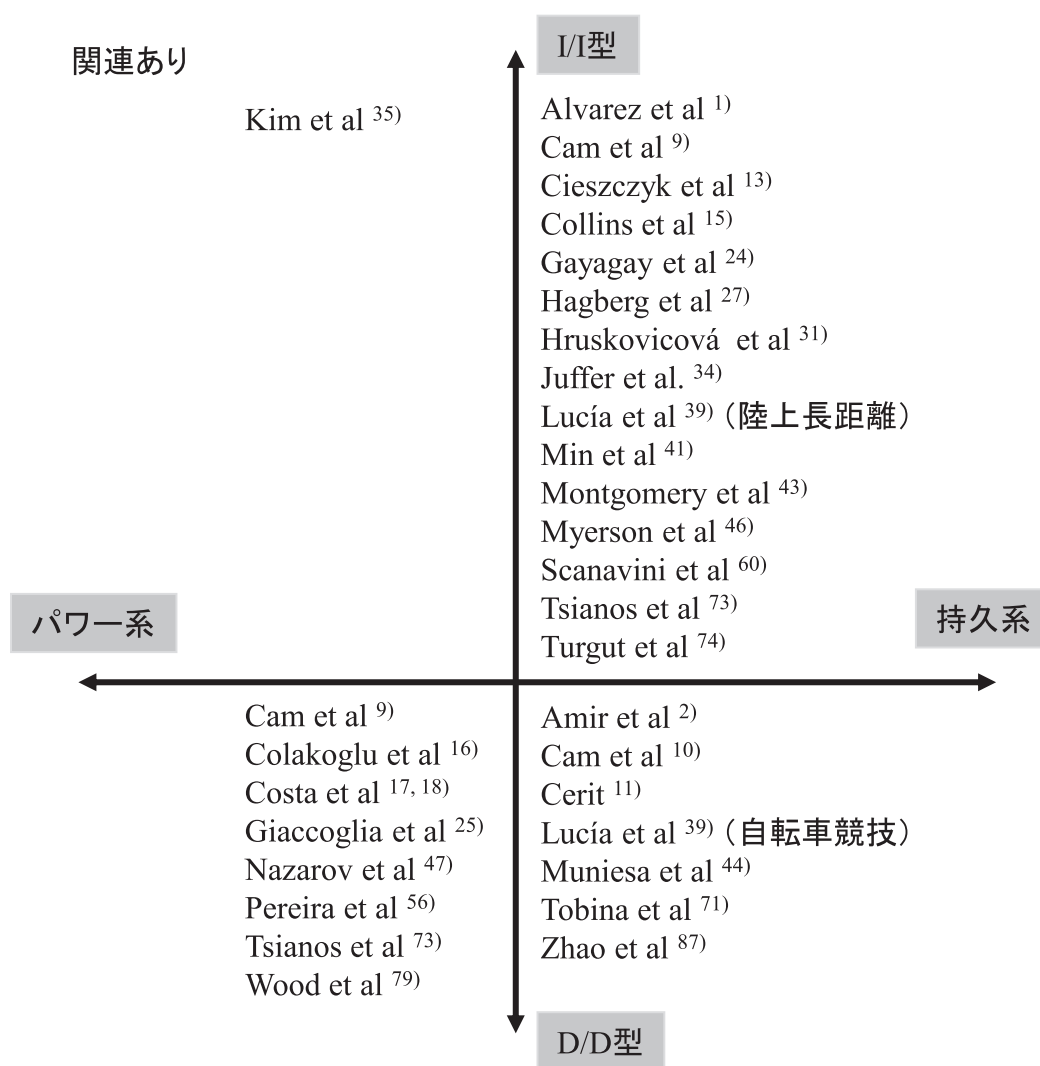
高血圧薬として用いられたACEiやARBが心疾患患者の有酸素性作業能力を高めることが20年ほど前に報告された^{61, 76)}。これには薬物療法による心機能の改善も一因であると考えられるが、興味深いのは対象者のタイプI骨格筋線維が増加したこと⁷⁶⁾、骨格筋のグリコーゲン合成酵素、クエン酸合成酵素や、3-hydroxyacyl CoA dehydrogenaseの酵素活性が高まったことである⁶¹⁾。またOnder et al⁵³⁾の報告ではACEiの長期服薬者は、その他の高血圧薬服用者に比べて加齢に伴う下肢筋力の低下が緩やかになることが示されている。これはACEi自体が骨格筋へ作用することを示唆している。当時はRASと骨格筋がどのように繋がっているのかが不明であったが、その一端が2007年にCohn et al¹⁴⁾によって報告された。損傷した骨格筋は元となる筋衛星細胞 (satellite cell) が分化することで修復が進むが、Transforming Growth Factor-β (TGF-β) がこれを阻害する。TGF-βの発現はAT1Rを介したNFκ-βによって刺激

されるため、ACEiによるAng II¹⁻⁸の減少や、ARBによるAT1Rのブロックがsatellite cellの骨格筋への分化を促進することになり、これが筋力の維持や増強に働くという仮説が導かれる^{12, 83, 84)}。そのため、過剰なTGF-βシグナルによって症状が現れるmarfan syndromeや、更には筋ジストロフィーの治療薬としてACEi+ARBが利用できるかといった検討も進んでいる。

またACEの骨格筋のエネルギー代謝への関与については、ACEによって分解されるBKは骨格筋の糖輸送体 (GLUT-4) の膜上へのトランスロケーションを誘導するため³⁶⁾、ACEiによってBKの不活性化が抑制されれば骨格筋への糖取込みが促進される可能性もあり、このような背景もあって糖尿病と高血圧の合併症ではACEiとARBが第一選択薬としてあげられている⁴⁹⁾。またAng¹⁻⁷のMasを介した経路がインスリン依存の糖取込みを促進するとの報告もある²¹⁾。このような研究からACEiやARBがドーピングとなるのかも議論されたこともあるが⁷⁷⁾、現在のところ使用可能な薬物として記載がされている⁵⁰⁾。

4. ACE遺伝子の多型と身体能力

身体能力がどの程度遺伝するのか、双生児や親子を対象に研究が行われており、最大酸素摂取量は50%が遺伝によって決まると言われている⁶⁾。持久力やトレーニング効果を決定する遺伝的要因が探索され、1998年には世界に先駆けてACE遺伝子の挿入/欠失 (Insertion/Deletion: I/D) 多型が候補として報告された⁴³⁾。ここでは2つの研究結果が報告されている。1つは、25名の登山家のうち高度7000m以上まで登れた者にACE遺伝子のI/I型が多く、高度8000m以上まで酸素補助なしで登れた者にD/D型がいなかったというものであった。もう1つは、イギリス陸軍新兵の10週間のトレーニングの効果を、15kgのバーベルを用いたアームカール運動の持続可能時間で評価し、ACE遺伝子多型で比較したところ、I/I型の伸びが大きいというものである。



関連なし

Ash et al ⁵⁾, Day et al ²⁰⁾, Frederiksen et al ²²⁾, McCauley et al ⁴⁰⁾, Oh ⁵¹⁾, Papadimitriou et al ⁵⁵⁾, Rankinen et al ⁵⁸⁾, Scott et al ^{62, 63)}, Sonna et al ⁶⁶⁾, Taylor et al ⁶⁷⁾.

図3. アンジオテンシン変換酵素 挿入/欠失多型と身体能力の関係

同一の研究で、対象者の種目によって結果が異なるものは競技種目を記載した。

ACEの遺伝子は17番染色体 (17p23) に存在し、287塩基対の有無により挿入と欠失の多型が決まる。2本の染色体とも挿入型のI/Iは、両方も欠失型のD/Dに比べて血中と組織中のACEの活性が1.5~2倍ほど高く、I/D型はその中間である^{19, 30, 59)}。持久的な競技のエリート競技者にはI/I型が多く、パワー系競技のエリート選手にはD/D型が

多いとの報告が相次ぎ (図3)、ACE遺伝子のI/D多型は身体能力に影響を及ぼす遺伝的要因として、最も多くの研究報告がなされている^{57, 78)}。ACE遺伝子I/D多型I/I型がどのようにして持久的な競技適性をもたらすのか、その可能性としてI/I型は血中のAng II¹⁻⁸濃度が低く、D/Dに比べてvascular toneも低いため運動中の骨格筋への酸素

供給量が維持・増加しやすいことが有利になるという考え⁴³⁾、I/IはD/Dに比べて骨格筋のType-Iの割合が高く⁸⁶⁾、これが競技への適性として現れた、ということが考えられる。

ところで我々も日本人のエリートランナーを対象にACE遺伝子I/D多型の発現頻度や競技能力の比較を行ったところ、先行研究に反して日本人ではエリートランナーにはD/Dも多く、また5000mとマラソンの成績はD/Dが高いという結果であった⁷¹⁾。イスラエルのエリートランナー²⁾やスペインのエリートサイクリストにD/Dが多い³⁹⁾との報告などをはじめ、D/Dでも持久的な競技に適正がある可能性が示されている(図3)。我々はこの結果を運動による心臓の適応の差によるものではないかと推察している。運動トレーニングによる左心室の肥大はI/Iに比べてI/DとD/Dで起こりやすく^{29, 42)}、我々も高齢者を対象とした研究ではあるが、D/DはI/Iに比べて心機能が向上しやすいことを報告している⁷⁰⁾。このような結果から、運動トレーニングによってI/Iは骨格筋のエネルギー代謝、D/Dは心循環系に適応が起こりやすく、それが身体能力の差として現れるのではないかという考えに至った。

ACE遺伝子I/D多型と身体能力について、その関係を認める報告と否定する報告が同程度の割合である⁷⁸⁾。競技能力との関連に限れば、単一種目の選手を対象とした場合では関係が認められたものが多く、種目特性が類似しているとはいえ、競技成績に技術的な要素が求められるような複数の競技種目の選手を対象とした研究では、関連性が見えにくいのかもしれない。

身体能力を決定する因子は多岐にわたるが、猪飼道夫³²⁾はこれを $P = C[E(M)]$ と表現した。Pはperformance、CはCybernetics、つまり神経支配によるスキル要因、EはEnergyでMはMotivationである。RASはEの説明因子の1つであり、同時にEはMの説明因子にも成りうる。競技種目によってそれぞれの因子の影響力は異なるため、単一種目の選手を対象とした研究から結論が導き出されることが望ましいが、サンプルサイズが小さいとい

う限界が伴う。それを補うためにもRASが身体能力に影響するメカニズムの検証・解明というアプローチが必要になるであろう。

5. 高血圧の運動療法とRAS

習慣的な運動が生活習慣病の予防や治療に有効であることは広く知られている。高血圧患者にとって顕著な血圧上昇をもたらす恐れがある高強度運動は慎重に行うべきとされ、有酸素性運動が勧められている⁴⁸⁾。このような運動療法は、乳酸閾値強度の運動が高血圧患者の血圧を低下させるとの報告^{37, 75)}をはじめにエビデンスが蓄積され、1991年のWHOの公示⁸⁰⁾によって世界中に広がった。現在では有酸素性運動の降圧効果は確立されている⁴⁸⁾が、個人差が存在することも早い段階で確認されている。有酸素性運動による降圧効果の higher は血漿レニン活性が低く³⁷⁾、ACE遺伝子のI/D多型のI/Iは降圧効果が高いこと⁸⁵⁾からもRASが密接に関係していると推察できる。ACE遺伝子I/D多型が運動によるRASの変化にどのような差異をもたらすのか、我々はI/IとD/Dを対象に多段階運動中のRASの変化を比較した。先行研究と同様に、I/IはD/Dに比べて有意にACE活性が低かったが、驚くべきことにAng II¹⁻⁸の濃度には差を認めなかった。さらに低強度から高強度にわたりACE活性は全く変化せず、Ang II¹⁻⁸はAng I¹⁻¹⁰の濃度に依存して変化するという結果を得た⁷²⁾。若年健常者を対象とした研究のため、高血圧患者で同様の結果となるのかは検証の必要があるが、D/DのACE活性が高いことにどのような意義があるのか、Ang II¹⁻⁸の産生以外も視野に入れて考える必要がある。

6. おわりに

我々が運動適応や身体能力とRASの関係について調査・研究に取り組んだこの10年の間に、次々と新しい発見がされてきた。RASは循環系のみならず、全身の様々な組織へ作用することが示され

た10年であったと認識している。原始的な機構ほど生命の維持に深く、複雑に関わっているであろうし、RASはその1つと考えられる。

運動は体循環系を劇的に変化させ、また強度によっては乳酸を発生させて体内環境をアシドーシスへと変化させる。驚くべきことに、RASと拮抗するはずのKKSが身体の状態に応じてRASと同様の働きをすることも分かっている。世界で初めてヒトAng I¹⁻¹⁰を単離して構造を決定した荒川ら⁴⁾は、降圧系の酵素であるカリクレインが、pH 6という条件下ではACEと同様にAng I¹⁻¹⁰からAng II¹⁻⁸を作り出すこと(キニン-テンシン系)を発見した³⁾。激しい運動時には乳酸の影響で骨格筋内部はpH 6.4にまで低下する²⁸⁾。このような環境下でRASとKKSはどのように働くのであろうか、運動による身体の急性・慢性適応にこのシステムがどのように影響するのか、今後も運動生理学的な研究が必要である。

参考文献

1. 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 rennin-angiotensin system and athletic performance. *Eur J Appl Physiol.* 82: 117-120, 2000.
2. Amir O, Amir R, Yamin C, Attias E, Eynon N, Sagiv M, Sagiv M, Meckel Y. The ACE deletion allele is associated with Israeli elite endurance athletes. *Exp Physiol.* 92:881-886, 2007.
3. Arakawa K, Maruta H. Ability of kallikrein to generate angiotensin II-like pressor substance and a proposed 'kinin-tensin enzyme system'. *Nature.* 288:705-706, 1980.
4. Arakawa K, Nakatani M, Minohara A, Nakamura M. Isolation and amino acid composition of human angiotensin I. *Biochem J.* 104:900-906, 1967.
5. Ash GI, Scott RA, Deason M, Dawson TA, Wolde B, Bekele Z, Tekla S, Pitsiladis YP. No association between ACE gene variation and endurance athlete status in Ethiopians. *Med Sci Sports Exerc.* 43: 590-597, 2011.
6. Bouchard C, An P, Rice T, Skinner JS, Wilmore JH, Gagnon J, Perusse L, Leon AS, Rao DC. Familial aggregation of VO₂max response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. *J Appl Physiol.* 87:1003-1008, 1999.
7. Braszko JJ, Kupryszewski G, Witczuk B, Wisniewski K. Angiotensin II (-3-8)-hexapeptide affects motor activity, performance of passive avoidance and a conditioned avoidance response in rats. *Neuroscience.* 27:777-783, 1988.
8. Brown TC, Davis JO, Olichney MJ, Johnston CI. Relation of plasma renin to sodium balance and arterial pressure in experimental renal hypertension. *Circ Res.* 18: 475-483, 1966.
9. Cam FS, 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.* 47: 234-238, 2007.
10. Cam FS, Colakoglu M, Sekuri C, Colakoglu S, Sahan C, Berdeli A. Association between the ACE I/D gene polymorphism and physical performance in a homogeneous non-elite cohort. *Can J Appl Physiol.* 30: 74-86, 2005.
11. Cerit M, Colakoglu M, Erdogan M, Berdeli A, Cam FS. Relationship between ace genotype and short duration aerobic performance development. *Eur J Appl Physiol.* 98: 461-465, 2006.
12. Chamberlain JS. ACE inhibitor bulks up muscle. *Nat Med.* 13:125-126, 2007.
13. Cieszczyk P, Krupecki K, Maciejewska A, Sawczuk M. The angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in Polish rowers. *Inwyt J Sports Med.* 30: 624-627, 2009.

14. Cohn RD, Erp CV, Habashi JP, Soleimani AA, Klein EC, Lisi MT, Garmadt M, Rhys CM, Holm TM, Bert LL, Ramirez F, Judge DP, Ward CW, Dietz HC. Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates TGF-beta-induced failure of muscle regeneration in multiple myopathic states. *Nat Med.* 13: 204-210, 2007.
15. Collins M, Xenophontos S, Cariolou MA, Mokone GG, Hudson DE, Anastasiades L, Noakes TD. The ACE gene and endurance performance during the south African ironman triathlons. *Med Sci Sports Exerc.* 36: 1314-1320, 2004.
16. Colakoglu M, Cam FS, Kayitken B, Cetinoz F, Colakoglu S, Turkmen M, Sayin M. ACE genotype may have an effect on single versus multiple set preferences in strength training. *Eur J Appl Physiol.* 95: 20-26. 2005.
17. Costa AM, Silva AJ, Garrido N, Louro H, Marinho DA, Cardoso Marques M, Breitenfeld L. Angiotensin-converting enzyme genotype affects skeletal muscle strength in elite athletes. *J Sports Sci Med.* 8: 410-418, 2009.
18. Costa AM, Silva AJ, Garrido ND, Louro H, de Oliveira RJ, Breitenfeld L. Association between ACE D allele and elite short distance swimming. *Eur J Appl Physiol.* 106: 785-790, 2009.
19. Danser AH, Schalekamp MA, Bax WA, Van den, Brink AM, Saxena PR, Riegger GA, Schunkert H. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation.* 92:1387-1388, 1995.
20. Day SH, Gohlke P, Dhamrait SS, Williams AG. No correlation between circulating ACE activity and VO2max or mechanical efficiency in women. *Eur J Appl Physiol.* 99: 11-18, 2007.
21. Echeverria-Rodriguez O, Del Valle-Mondragon L, Hong E. Angiotensin 1-7 improves insulin sensitivity by increasing skeletal muscle glucose uptake in vivo. *Peptides.* 51:26-30, 2014.
22. Frederiksen H, Bathum L, Worm C, Christensen K, Puggaard L. ACE genotype and physical training effects: a randomized study among elderly Danes. *Aging Clin Exp Res.* 15: 284-291, 2003.
23. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med.* 264:224-236, 2008.
24. 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.
25. Giaccaglia V, Nicklas B, Kritchevsky S, Mychalecky J, Messier S, Bleecker E, Pahor M. Interaction between angiotensin converting enzyme insertion/deletion genotype and exercise training on knee extensor strength in older individuals. *Int J Sports Med.* 29: 40-44, 2008.
26. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension. I. the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med.* 59: 347-379, 1934.
27. Hagberg JM1, Ferrell RE, McCole SD, Wilund KR, Moore GE. VO2 max is associated with ACE genotype in postmenopausal women. *J Appl Physiol.* 85: 1842-1846, 1998
28. Hermansen L, Osnes JB. Blood and muscle pH after maximal exercise in man. *J Appl Physiol.* 32:304-308, 1972.
29. Hernandez D, de la Rosa A, Barragan A, Barrios Y, Salido E, Torres A, Martin B, Laynez I, Duque A, De Vera A, Lorenzo V, Gonzalez A. The ACE/DD genotype is associated with the extent of exercise-induced left ventricular growth in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol.* 42:527-532, 2003.
30. 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.* 191:399-404, 1993.
31. Hruskovicová H, Dzurenková D, Selingerová M, Bohus B, Timkanicová B, Kovács L. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in long distance runners. *J Sports Med Phys Fitness.* 46: 509-513, 2006.
 32. 猪飼道夫編. 身体運動の生理学. 杏林書院, 1973.
 33. Jiang F, Yang J, Zhang Y, Dong M, Wang S, Zhang Q, Liu FF, Zhang K, Zhang C. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin 1-7: novel therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol.* 11:413-426, 2014.
 34. Juffer P, Furrer R, González-Freire M, Santiago C, Verde Z, Serratos L, Morate FJ, Rubio JC, Martin MA, Ruiz JR, Arenas J, Gómez-Gallego F, Lucia A. Genotype distributions in top-level soccer players: a role for ACE? *Int J Sports Med.* 30: 387-392, 2009.
 35. Kim CH, Cho JY, Jeon JY, Koh YG, Kim YM, Kim HJ, Park M, Um HS, Kim C. ACE DD genotype is unfavorable to Korean short-term muscle power athletes. *Int J Sports Med.* 31: 65-71, 2010.
 36. 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.* 47:550-558, 1998.
 37. Kiyonaga A, Arakawa K, Tanaka H, Shindo M. Blood pressure and hormonal responses to aerobic exercise. *Hypertension.* 7:125-131, 1985.
 38. Laragh JH, Angers M, Kelly WG, Lieberman S. Hypotensive Agents and Pressor Substances. The Effect of Epinephrine, Norepinephrine, Angiotensin II, and Others on the Secretory Rate of Aldosterone in Man. *JAMA.* 174:234-240, 1960.
 39. Lucía A, Gómez-Gallego F, Chicharro JL, Hoyos J, Celaya K, Córdova A, Villa G, Alonso JM, Barriopedro M, Pérez M, Earnest CP. Is there an association between ACE and CKMM polymorphisms and cycling performance status during 3-week races? *Int J Sports Med.* 26: 442-447, 2005.
 40. McCauley T, Mastana SS, Hossack J, Macdonald M, Folland JP. Human angiotensin-converting enzyme I/D and alpha-actinin 3 R577X genotypes and muscle functional and contractile properties. *Exp Physiol.* 94: 81-89, 2009.
 41. Min SK, Takahashi K, Ishigami H, Hiranuma K, Mizuno M, Ishii T, Kim CS, Nakazato K. Is there a gender difference between ACE gene and race distance? *Appl Physiol Nutr Metab.* 34: 926-932, 2009.
 42. Montgomery HE, Clarkson P, Dollery CM, Prasad K, Losi MA, Hemingway H, Statters D, Jubb M, Girvain M, Varnava A, World M, Deanfield J, Talmud P, McEwan JR, McKenna WJ, Humphries S. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. *Circulation.* 96:741-747, 1997.
 43. Montgomery, HE, Marshall R, Hemingway H, Myerson S, Clarkson P, Dollery C, Hayward M, Holliman DE, Jubb 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.* 393:221-222, 1998.
 44. Muniesa CA, González-Freire M, Santiago C, Lao JI, Buxens A, Rubio JC, Martín MA, Arenas J, Gomez-Gallego F, Lucia A. World-class performance in lightweight rowing: is it genetically influenced? A comparison with cyclists, runners and non-athletes. *Br J Sports Med.* 44: 898-901, 2010.
 45. Munoz JM, Braun-Menendez E, Fasciolo JC,

- Leloir LF. Hypertensin: the substance causing renal hypertension. *Nature*. 144:980, 1939.
46. Myerson S, Hemingway H, Budget R, Martin J, Humphries S, Montgomery H. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. *J Appl Physiol*. 87:1313-1316, 1999.
47. Nazarov IB, Woods DR, Montgomery HE, Shneider OV, Kazakov VI, Tomilin NY, Rogozkin VA. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes. *Eur J Hum Genet*. 9:797-801, 2001.
48. 日本高血圧学会治療ガイドライン作成委員会編. 高血圧治療ガイドライン2014. 三報社印刷 p42, 2014.
49. 日本糖尿病学会編. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013. 南江堂 pp183-197, 2013.
50. 日本薬剤師会ドーピング防止対策委員会, 長崎県薬剤師会, 日本体育協会ドーピング防止部会ドーピングデータベース作成班編. 薬剤師のためのドーピング防止ガイドブック 2014年版. 興和印刷株式会社 pp50-51, 2014.
51. Oh SD. The distribution of I/D polymorphism in the ACE gene among Korean male elite athletes. *J Sports Med Phys Fitness*. 47: 250-254, 2007.
52. Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science*. 196:441-444, 1977.
53. Onder G, Penninx BW, Balkrishnan R, Fried LP, Chaves PH, Williamson J, Carter C, Di Bari M, Guralnik JM, Pahor M. Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study. *Lancet*. 359:926-930, 2002.
54. Page IH, Helmer OM. Crystalline pressor substance, angiotenin, resulting from the reaction between renin and renin activator. *J Exp Med*. 71: 29-42, 1940.
55. Papadimitriou ID, Papadopoulos C, Kouvatsi A, Triantaphyllidis C. The ACE I/D polymorphism in elite Greek track and field athletes. *J Sports Med Phys Fitness*. 49: 459-463, 2009.
56. Pereira A, Costa AM, Izquierdo M, Silva AJ, Bastos E, Marques MC. ACE I/D and ACTN3 R/X polymorphisms as potential factors in modulating exercise-related phenotypes in older women in response to a muscle power training stimuli. *Age (Dordr)*. 35: 1949-1959, 2013.
57. Puthuchery Z, Skipworth JR, Rawal J, Loosemore M, Van Someren K, Montgomery HE. The ACE gene and human performance: 12 years on. *Sports Med*. 41:433-448, 2011.
58. Rankinen T, Wolfarth B, Simoneau JA, Maier-Lenz D, Rauramaa R, Rivera MA, Boulay MR, Chagnon YC, Pérusse 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.
59. 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*. 86:1343-1346, 1990.
60. 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*. 10:576-577, 2002.
61. Schaufelberger M, Andersson G, Eriksson BO, Grimby G, Held P, Swedberg K. Skeletal muscle changes in patients with chronic heart failure before and after treatment with enalapril. *Eur Heart J*. 17:1678-1685, 1999.
62. Scott RA, Irving R, Irwin L, Morrison E, Charlton

- V, Austin K, Tladi D, Deason M, Headley SA, Kolkhorst FW, Yang N, North K, Pitsiladis YP. ACTN3 and ACE genotypes in elite Jamaican and US sprinters. *Med Sci Sports Exerc.* 42: 107-112, 2010.
63. Scott RA, Moran C, Wilson RH, Onywera V, Boit MK, Goodwin WH, Gohlke P, Payne J, Montgomery H, Pitsiladis YP. No association between Angiotensin Converting Enzyme (ACE) gene variation and endurance athlete status in Kenyans. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 141: 169-175, 2005.
64. Skeggs LT, Marsh WH, Kahn JR, Shumway NP. The existence of two forms of hypertension. *J Exp Med.* 99: 275-282, 1954.
65. Skeggs LT, Kahn LR, Shumway NP. The preparation and function of the hypertension converting enzyme. *J Exp Med.* 103: 295-300, 1956.
66. Sonna LA, Sharp MA, Knapik JJ, Cullivan M, Angel KC, Patton JF, Lilly CM. Angiotensin-converting enzyme genotype and physical performance during US Army basic training. *J Appl Physiol.* 91: 1355-1363, 2001.
67. Taylor RR, Mamotte CD, Fallon K, van Bockxmeer FM. Elite athletes and the gene for angiotensin-converting enzyme. *J Appl Physiol.* 87: 1035-1037, 1999.
68. Tigerstedt R, Bergman PG. Niere und kaeislauf. *Scand Arch Physiol.* 8:223-271, 1898.
69. Timmermans PB, Carini DJ, Chiu AT, Duncia JV, Price WA Jr, Wells GJ, Wong PC, Johnson AL, Wexler RR. The discovery of a new class of highly specific nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. *Am J Hypertens.* 4:275S-281S, 1991.
70. 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 Sports Sci Med.* 6: 220-226, 2007.
71. Tobina T, Michishita R, Yamasawa F, Zhang B, Sasaki H, Tanaka H, Saku K, Kiyonaga A. Association between the angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and endurance running speed in Japanese runners. *J Physiol Sci.* 60:325-330, 2010.
72. Tobina T, Michishita R, Zhang B, Saku K, Shindo M, Tanaka H, Kiyonaga A. Association of Angiotensin I Converting Enzyme Gene Insertion/Deletion Polymorphism with the Renin-Angiotensin System and Blood Pressure Response during a Single Bout of Exercise. *Int J Sport Health Sci.* 4: 465-471, 2006.
73. Tsianos G, Sanders J, Dhamrait S, Humphries S, Grant S, Montgomery H. The ACE gene insertion/deletion polymorphism and elite endurance swimming. *Eur J Appl Physiol.* 92: 360-362, 2004.
74. Turgut G, Turgut S, Genc O, Atalay A, Atalay EO. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Turkish athletes and sedentary controls. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 47: 133-136, 2004.
75. Urata H, Tanabe Y, Kiyonaga A, Ikeda M, Tanaka H, Shindo M, Arakawa K. Antihypertensive and volume-depleting effects of mild exercise on essential hypertension. *Hypertension.* 9:245-252, 1987.
76. Vescovo G, Dalla Libera L, Serafini F, Leprotti C, Facchin L, Volterrani M, Ceconi C, Ambrosio GB. Improved exercise tolerance after losartan and enalapril in heart failure: correlation with changes in skeletal muscle myosin heavy chain composition. *Circulation* 98:1742-1749, 1998.
77. Wang P, Fedoruk MN, Rupert JL. Keeping pace with ACE: are ACE inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists potential doping agents? *Sports Med.* 38:1065-1079, 2008.
78. Wang G, Padmanabhan S, Wolfarth B, Fuku N,

- Lucia A, Ahmetov II, Cieszczyk P, Collins M, Eynon N, Klissouras V, Williams A, Pitsiladis Y. Genomics of elite sporting performance: what little we know and necessary advances. *Adv Genet.* 84:123-149, 2013.
79. Woods D, Hickman M, Jamshidi Y, Brull D, Vassiliou V, Jones A, Humphries S, Montgomery H. Elite swimmers and the D allele of the ACE I/D polymorphism. *Hum Genet.* 108:230-232, 2001.
80. World Hypertension League. Physical exercise in the management of hypertension. *Bulletin of the world health organization.* 69:149-153, 1991.
81. Wright JW, Harding JW. The brain angiotensin system and extracellular matrix molecules in neural plasticity, learning, and memory. *Prog Neurobiol.* 72:263-293, 2004.
82. Yokosawa H, Holladay LA, Inagami T, Haas E, Murakami K. Human renal renin. Complete purification and characterization. *J Biol Chem.* 255:3498-3502, 1980.
83. Yoshida T, Galvez S, Tiwari S, Rezk BM, Semprun-Prieto L, Higashi Y, Sukhanov S, Yablonka-Reuveni Z, Delafontaine P. Angiotensin II inhibits satellite cell proliferation and prevents skeletal muscle regeneration. *J Biol Chem.* 288:23823-23832, 2013.
84. Yoshida T, Huq TS, Delafontaine. Angiotensin type 2 receptor signaling in satellite cells potentiates skeletal muscle regeneration. *J Biol Chem.* 289:26239-26248, 2014.
85. Zhang B, Sakai T, Miura S, Kiyonaga A, Tanaka H, Shindo M, Saku K. Association of angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism with the depressor response to mild exercise therapy in patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Genet.* 62:328-333, 2002.
86. 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.* 63:139-144, 2003.
87. Zhao B, Moochhala SM, Tham Sy, Lu J, Chia M, Byrne C, Hu Q, Lee LK. Relationship between angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and VO₂max of Chinese males. *Life Sci.* 73: 2625-2630, 2003.

(平成26年10月23日受付)
(平成26年12月5日受理)