

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25242062

研究課題名(和文)世界および日本の瞬発系・持久系選手の運動能力に関連する機能的多型の解明

研究課題名(英文)Elucidation of performance-associated functional polymorphisms in sprinters and endurance runners in the world and Japan

研究代表者

田中 雅嗣(Tanaka, Masashi)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：60155166

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 30,100,000円

研究成果の概要(和文)：約24万個のアミノ酸置換を伴う機能的多型を日本人対照群4150人において網羅的に解析した。ジャマイカの瞬発系93人と対照群306人、アメリカの瞬発系112人と対照群200人について、必要なDNA量を確保するために全ゲノム増幅を実施したが、判定不能となる一塩基多型が多発した。そこで全ゲノム領域塩基配列を決定する方針に変更した。解析対象となる長距離走者としてエチオピアから8人、ケニアから8人を厳選し、DNAを頬粘膜擦過試料から再抽出し、全ゲノム領域塩基配列決定を開始した。

研究成果の概要(英文)：We analyzed 240K functional SNPs in 4150 Japanese controls by use of HumanExome BeadChip. We also analyzed functional SNPs in 93 Jamaican sprinters and 306 controls as well as 112 American sprinters and 200 controls after whole genome amplification (WGA). The genotyping error rates were markedly high for the samples after WGA. Therefore, we selected 8 Ethiopian and 8 Kenyan endurance runners, re-extracted DNA from their buccal swab samples, and started whole genome re-sequencing analysis.

研究分野：ゲノム科学

キーワード：運動能力 持久力 瞬発力 有酸素運動能力 無酸素運動能力 全ゲノム領域関連解析 全ゲノム塩基配列決定

1. 研究開始当初の背景

代表者らは千人ゲノム (1000 Genomes Project) と 12,000 人の全エクソン解析の結果に基づいて 24 万個のアミノ酸置換を網羅的に解析するために新規開発されたチップ (HumanExome BeadChip) を用いて、剖検 2500 例の大規模な関連解析を 2012 年 5 月から開始した。本研究は、卓越したアスリート群と一般集団である剖検 2500 例を比較して、瞬発系と持久系運動能力に関連するアミノ酸置換を伴う多型を網羅的に探索する。

これまでに欧米および日本において、糖尿病・心筋梗塞・関節リウマチなど頻度の高い疾患に関連する遺伝子を探索するために、ヒトの全ゲノムに散在する比較的頻度の高い一塩基多型 (tag SNP) を指標として網羅的な解析 (Genome-Wide Association Study: GWAS) が行われた。これらの研究は “Common Disease - Common Variant” 仮説に基づいている。その結果、数多くの遺伝子多型が明らかにされたが、疾患に罹る危険度をわずか 1.2 倍程度に上昇させるものが大部分を占めた。複数の遺伝子多型を組み合わせても、疾患の遺伝率の 5-10% を説明できるのみであった。この落胆すべき結果は「失われた遺伝率のミステリー」(missing heritability) と呼ばれている。そこで登場したのが “Common Disease - Rare Variant” 仮説である。次世代シーケンサを用いて全エクソン塩基配列解析 (Exome re-sequencing) を行い、疾患に関連するアミノ酸置換を探索するプロジェクトが世界各国で進行している。

ヒトの遺伝子の総数は 2 万 3 千個である。蛋白質をコードする全エクソン領域 (エクソーム: Exome) は全ゲノム (30 億塩基対) の 1.5% (約 4500 万塩基) である。全エクソンの塩基配列を決定することによって、蛋白質の機能に大きな影響を与えるアミノ酸置換ばかりでなく、蛋白質の機能喪失に直結する塩基の挿入・欠失変異ならびに開始コドン・終止コドンの変異を検出することができる。研究代表者らは基盤研究 A および挑戦的萌芽研究において、傑出したアスリートの全エクソン塩基配列解析を実施している。これは稀な表現型と稀な多型を関連づける Rare Phenotype - Rare Variant 仮説に基づいている。しかし、全エクソン解析には弱点もある。第 1 に、次世代シーケンサで検出された変異を従来のサンガー法によって検証する必要がある。第 2 に、全エクソン解析費が高額であるため、大規模な研究を実施することが困難である。これらの問題点を解決するために、本研究計画では全エクソンのアミノ酸置換を網羅的に解析するチップを活用することとした。

2. 研究の目的

研究代表者らは、高齢者剖検例の全エクソン領域関連解析 Geriatric Exome-Wide Association Study (G-EWAS) を進めており、24

万個の非同義置換を Illumina HumanExome BeadChip によって解析し、現在までに剖検 2305 例における多型頻度を明らかにしている。同じエクソン・アレイを用いて、国立長寿医療研究センターの長期縦断研究対象者 2030 人、岐阜県・三重県の心血管性疾患患者 5000 例の全エクソン領域の機能的多型を分析し、心筋梗塞・脳梗塞・慢性腎不全・糖尿病・脂質異常症。メタボリック症候群などに関連する遺伝子多型を明らかにした。本研究では、これらの多型研究をエリートアスリートの遺伝的背景を明らかにするために発展させた。

3. 研究の方法

エリートアスリートの試料は共同研究者である University of Brighton の Yannis Pitsiladis 教授から提供された。日本人の対照については既にコンソーシアムを形成している (G-EWAS) の剖検患者 2,305 名および長期縦断研究の対象者より得られたエクソームの遺伝子多型データを利用した。

採取した DNA は、HumanExome BeadChip (Illumina 社) を用いてエクソン領域の約 24 万の一塩基変異、挿入欠失変異を網羅的にタイピングした。DNA タイピングは、三重大学生命科学研究支援センターに委託した。必要に応じ、シーケンサ解析を追加した。

エクソームデータは、アミノ酸の置換、種間の保存性、日本人における頻度などを加味し、有意な遺伝子多型を抽出する。対照としては、G-EWAS より得られた 2,305 名の剖検からのデータを用い比較検討した。

4. 研究成果

本研究においては、Illumina 社の Infinium HumanExome BeadChip を用いて、約 24 万個のアミノ酸置換を伴う機能的多型を網羅的に解析した。必要な DNA 量を確保するために、予め whole genome amplification を実施した。Jamaica のアスリート 93 人と対照群 306 人、USA のアスリート 112 人と対照群 200 人、合計 711 人の試料について BeadChip 解析を終えた。このうち、レジェンド・アスリートは 48 人、国際大会への出場経験のあるアスリートは 91 人であった。日本人対照群として、平成 25 年度に 2268 人、平成 26 年度に 913 人、平成 27 年度に 969 人に関して、全エクソン領域の機能的多型を同一の BeadChip を用いて解析した。しかしながら Whole genome amplification 後の DNA を用いて BeadChip 解析を行うと、標準クラスターを用いて genotyping を行うことが困難であり、カスタム・クラスターを使用する必要が生じた。さらにカスタム・クラスターを使用しても判定不能となる一塩基多型が多発した。次世代シーケンサ Ion Proton を用いて全エクソン領域の塩基配列を解析することを検討したが、新しい次世代シーケンサ (Illumina 社 HiSeq X) による受託解析が日本国内で開始

されたため、全ゲノム領域塩基配列を決定する方針に変更した。このために、解析対象となるレジェンド・ランナーとしてエチオピアから8人、ケニアから8人を厳選し、DNAを頬粘膜擦過試料から再抽出した。全ゲノム領域塩基配列決定のためのライブラリーを作成し、全ゲノム領域塩基配列決定を行った。

研究代表者らは Omicia 社の Opal Clinical サーバを使って個々の試料の全ゲノム情報からバリエーションの解析を行った。個人において観察された塩基の変化（バリエーション: variant）が、対照群においても観察される多型（polymorphism）であるか、あるいは病変変異（pathogenic mutation）の可能性があるかを推定する必要がある。例えば、ミトコンドリア病の患者において、既に報告されている約300個の病変変異遺伝子群、あるいはミトコンドリアに局在する約1000種類の蛋白質をコードする遺伝子群を予め登録しておけば、遺伝子名でバリエーションをフィルターにかけ、それらのミトコンドリア関連遺伝子群に機能喪失変異が存在するかどうかを集中的に探索できる。これまでに、ケニア6人とエチオピア7人の全ゲノム塩基配列を決定した。ヨーロッパ人の標準ゲノム配列と比較して、約16000ヶ所にバリエーションが検出された。1人の日本人個人の全ゲノム塩基配列を3回繰り返し解析すると、約13000ヶ所にバリエーションが検出された。

現生人類は約20万年前にアフリカで生まれた。このためアフリカ人の遺伝的多様性は大きい。約8万年前に大地溝帯付近から中東に進出した集団がアジア人とヨーロッパ人の祖先となった。この分岐年代の相違が約16000個と約13000個のバリエーション数の違いに反映されている。

運動能力に関する研究では ACTN3 遺伝子の機能喪失多型が有名である。アクチニン3は速筋のZ帯に存在する蛋白質である。アジア人とヨーロッパ人には ACTN3 遺伝子に終始コドン（termination codon）を生じる p.R577X 多型を有する人が含まれている。RR（Arg/Arg）型あるいは RX（Arg/Ter）型の遺伝子型を有する人は短距離走に適性があり、XX（Ter/Ter）型を有する人は遅筋が優位となり長距離走あるいは持久走に適性があるとされている（Mikami et al. Int J Sports Med 2014）。ケニアの長距離走選手では RX 型が2人、RR 型が4人であったが、エチオピアの長距離走選手には RX 型が4人、RR 型が3人であった。全ゲノム塩基配列決定によって ACTN3 遺伝子には p.R577X（p.Ter620Arg）以外にもアミノ酸置換を伴う多様な多型が検出された。ACTN3 遺伝子が機能的に冗長性を持っていることを示唆している。ACTN3 が欠損してもミオパチーを呈することはないが、欠損マウスでは筋損傷が生じ易いと報告されている。一方、アクチニン α （ACTN2）は遅筋にも速筋にも発現しており、ACTN2 の変異は拡張型肥大型心筋症あるいは肥大

型心筋症の病因となる。アスリートの ACTN2 遺伝子には顕著な変異は検出されなかった。

【考察と今後の展開】スポーツ遺伝学における過去数十年にわたる伝統的な候補遺伝子アプローチの主な利用は、エリート運動能力に関連する遺伝子を同定することに限られていた。ハイスループット技術の進歩により、細胞、組織または生物の全体的特徴を調べるために「オミックス」（例えば、ゲノミクス、トランスクリプトミクス、メタボロミクス、プロテオミクス、およびエピゲノミクス）の適用が可能になった。オミックスのアプローチは、がん診断などの広範囲の生物医学的問題だけでなく、スポーツ科学およびスポーツ医学研究における、訓練可能性（トレーニング能力）または血液ドーピングのバイオマーカーの同定などにおいて有用である。オミックスを組み合わせることによって、スポーツパフォーマンス、トレーニング反応、スポーツ障害の素因、および優秀な競技成績の達成などにおける決定要因における遺伝的影響を発見することが容易になると予想される。この点に関して、明確な表現型を有するエリートアスリートのコホートを対象とする大規模で協調的な取り組みは、この分野の研究の大きな進展に不可欠である。Athlome Project Consortium という新たな共同イニシアチブの下、最近、スポーツ遺伝学の分野で活躍する15の研究グループの間でコンセンサスが得られた。Athlome Project の主な目的は、エリート選手における遺伝子型や表現型データ、運動訓練への適応（人体モデルと動物モデルの両方における）、関連筋骨格系の傷害および運動能力の決定要因を総合的に研究することである。

【運動能力の地域差】エチオピアやケニア（東アフリカ）の持久走選手、ジャマイカやアメリカ（西アフリカ）の短距離走選手、日本の体操選手や韓国または中国（東アジア）のフィギュアスケート選手など、特定のスポーツを支配する選手が特定の地域に由来していることは、各地域の歴史的、社会経済的ならびに文化的特徴を反映している可能性が高いが、地域ごとのスポーツパフォーマンスの偏在は、個体の身体および代謝特性に関連する遺伝的特徴の不均一な分布に基づくと推論できる。

【遺伝的スコア】近年、スポーツや運動科学における遺伝学のアプローチは、ゲノムワイド関連研究（GWAS）を適用しようとするいくつかの試みとともに、主に候補遺伝子アプローチに焦点を当ててきた。これらの努力にもかかわらず、ACTN3 および ACE 遺伝子のバリエーションを例外として、運動能力に局所的または全身的に関連する遺伝子の同定がほとんど進展していない。共通の一塩基多型（SNP）は、通常、わずかな機能的効果しか持たないため、潜在的な影響力のある SNP の

対立遺伝子数を集計してパフォーマンス、訓練応答、または肥満・高脂血症・高血糖のリスクを予測するゲノムスコアアプローチがある。遺伝的スコアのアプローチは通常ガウス分布を示し、最高のアスリートは高いスコアを示すが、最高のアスリートの極めて高いパフォーマンスは小さな効果量しかないありふれたSNPのアレル数の和によっては十分に説明できない。

最近の文献に基づくと、エリート選手の稀な表現型および極端な表現型は、まれにヒトの歴史において出現し、選択された稀な機能的変異または突然変異によって説明することができる。このためこれらのSNPまたは突然変異はある特定の地域においてのみ検出可能である。この概念は、単一または複数の遺伝子の突然変異によって引き起こされる遺伝性疾患の発見に使用される考え方に類似している。候補遺伝子アプローチから、より好ましいアプローチであるGWASにシフトさせることによって多重比較問題が出現した。この問題を克服するためにはボンフェローニ補正を行う、あるいは従来の全ゲノム領域関連解析の有意差閾値（ヨーロッパ集団では 5×10^{-8} 、アフリカ集団では 1×10^{-8} ）を越える必要がある。

我々のゲノムにおける配列変異の頻度が1,000塩基に約1塩基であると仮定し、研究対象となる標的領域を 3×10^9 塩基対の全ゲノムに拡大すると、各個体はゲノムに 3×10^6 の変異を有する可能性が高い。その結果、数百または数千のDNAサンプルがエリート選手から集められたとしても、極端な表現型に関連するSNPまたは構造変異を同定することは困難である。これはスポーツとエクササイズの新ゲノミクスが直面する主要な問題である。稀なSNPは、より地域特異的であり、ヒトの進化の歴史の中で頻度の高いSNPよりも新しい時期に出現した可能性が高い。

他の見解としては、持続的運動能力が、現代のすべての人間の新たに獲得された共通の表現型であるという考えが含まれる。エリート選手の極端な表現型に限られた数の希少な変異体または共通変異体の高い組み合わせに起因するかどうかは、現時点では不明である。エリート選手のゲノムの秘密を発見するために、ギリシャのアテネとサントリーニ島で開催されたシンポジウムの結果、新しくアスロームプロジェクトコンソーシアムが創設された。このサントリーニ会議の目的は、運動に関する遺伝学およびゲノム科学における主要な知見を通覧し、有望な研究の潮流と可能性を探究することであった。

ゲノムの詳細な分析は、数百の病原性突然変異のような各個体のゲノムデータにおける予想外の発見をもたらすであろう。全ゲノム

配列決定に関与する研究者は、遺伝性疾患と関連していると考えられる遺伝子のリストに突然変異を報告することが推奨されている。しかし、すべての個体が疾患の症状を示すわけではなく、多くの人が一生涯に何の症状も経験しないとされている。このため、発症していない疾患に関して、罹患するリスクを知らないでいる権利も尊重されるべきかもしれない。いずれにせよ、エリートアスリートの全ゲノム解析は、ヒトのパフォーマンスの遺伝的基盤と、健康に関連するフィットネスに対する現在の理解を再構築すると期待される。この知識は、エリート運動選手の表現型とは全く反対のスペクトルにある、非活動性、肥満、および筋肉減少症などの現代の健康問題に対する新しい解決策を生み出すのに役立つと期待される。

Athlome Project Consortiumから生成されたデータは、広範な科学コミュニティとリソースを共有するために研究者に公開される予定である(<http://staging.athlomeconsortium.org/>)。研究代表者らは、160人のエリート選手の全ゲノム塩基配列決定を計画している。しかし、エリートアスリートのみでの全ゲノム配列解析は、極端なアスリート表現型の根底にあるメカニズムを有意義に理解するには十分ではない。そのような理解には、トランスクリプトーム情報およびプロテオーム情報と連結されたゲノム情報およびエピゲノム情報が必要であろう。

エリート選手から単離されたリンパ球または筋細胞クローンを確立することも重要である。なぜならば、このような資源からのトランスクリプトームまたはプロテオームデータは、運動トレーニングまたは未知のドーピングを含む環境条件の影響を受け難いためである。

エリート選手の全ゲノム塩基配列決定の推進は、科学者、研究者、学生、および遺伝学、ゲノミクス、運動生物学に関心を持つ人々にとって有用なリソースを提供する。このアプローチがAthlomeプロジェクトコンソーシアムの創設に繋がった。エリート選手の全ゲノム解析によって、スポーツ研究における未来の潮流を創り出し、ゲノミクスを中心にして、より国際的な協力を活性化する新しい標準を確立できるものと期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計35件) 1-34は査読有り

1. Y. Yamada, Masashi Tanaka et al. (16名略、18番目): Identification of EGFLAM, SPATC1L, and RNASE13 as novel susceptibility loci for aortic aneurysm in Japanese individuals by exome-wide association studies. *Int J Mol Med* 39:

- 1091-1100. (2017)
2. Y. Yamada, M. Tanaka et al. (16 名略、18 番目): Identification of STXBP2 as a novel susceptibility locus for myocardial infarction in Japanese individuals by an exome-wide association study. *Oncotarget* (in press). (2017)
 3. Y. Yamada, M. Tanaka et al. (16 名略、18 番目): Identification of C21orf59 and ATG2A as novel determinants of renal function-related traits in Japanese individuals by exome-wide association studies. *Oncotarget* (in press). (2017)
 4. Y. Yamada, M. Tanaka et al. (16 名略、18 番目): Identification of rs7350481 at chromosome 11q23.3 as a novel susceptibility locus for metabolic syndrome in Japanese individuals by an exome-wide association study. *Oncotarget* (in press). (2017)
 5. Y. Yamada, M. Tanaka et al. (16 名略、18 番目): Identification of six polymorphisms as novel susceptibility loci for ischemic or hemorrhagic stroke by exome-wide association studies. *Int J Mol Med* (in press). (2017)
 6. Y. Yamada, M. Tanaka et al. (16 名略、18 番目): Identification of polymorphisms in 12q24.1, ACAD10, and BRAP as novel genetic determinants of blood pressure in Japanese by exome-wide association studies. *Oncotarget* (in press). (2017)
 7. Y. Yamada, M. Tanaka et al. (16 名略、18 番目): Identification of eight genetic variants as novel determinants of dyslipidemia in Japanese by exome-wide association studies. *Oncotarget* (in press). (2017)
 8. Y. Yamada, M. Tanaka et al. (16 名略、18 番目): Identification of TNFSF13, SPATC1L, SLC22A25, and SALL4 as novel susceptibility loci for atrial fibrillation by an exome-wide association study. *Mol Med Rep* (in press). (2017)
 9. Y. Yamada, M. Tanaka et al. (16 名略、18 番目): Identification of five genetic variants as novel determinants of type 2 diabetes mellitus in Japanese by exome-wide association studies. *Oncotarget* (in press). (2017)
 10. S. Dechamethakun, N. Sato, S. Ikeda, M. Sawabe, S. Mori, Y. Yamada, M. Tanaka, M. Muramatsu, T. Arai: Association of macrophage capping protein (CAPG) Arg335His polymorphism and cancer susceptibility in the elderly. *J Gerontol Geriatr Res* (in press). (2017)
 11. K. Kawakami, Y. Fujita, Y. Matsuda, T. Arai, K. Horie, K. Kameyama, T. Kato, K. Masunaga, Y. Kasuya, M. Tanaka, K. Mizutani, T. Deguchi, M. Ito: Gamma-glutamyltransferase activity in exosomes as a potential marker for prostate cancer. *BMC Cancer* (in press) (2017)
 12. K. Nishi, M. Tanaka et al. (14 名略、13 番目): An alpha-kinase 2 gene variant disrupts F-actin localisation in the surface of colorectal cancer spheroids. *Anticancer Res* (in press). (2017)
 13. Y. Maeda, M. Tanaka et al. (6 名略、6 番目): Association of non-synonymous variants in WIPF3 and LIPA genes with abdominal aortic aneurysm: an autopsy study. *J Geriatr Cardiol* 13: 960-967 (2016)
 14. K. Tanisawa, M. Tanaka et al. (21 名略、23 番目): Exome-wide association study identifies CLEC3B missense variant p.S106G as being associated with extreme longevity in east Asian populations. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* pii: glw074. doi: 10.1093/gerona/glw074 (2016)
 15. M. Ishigaki, M. Iketani, M. Sugaya, M. Takahashi, M. Tanaka, S. Hattori, I. Ohsawa: STED super-resolution imaging of mitochondria labeled with TMRM in living cells. *Mitochondrion* 28: 79-87 doi: 10.1016/j.mito.2016.03.009 (2016)
 16. M. Tanaka, G. Wang, Y. P. Pitsiladis: Advancing sports and exercise genomics: moving from hypothesis-driven single study approaches to large multi-omics collaborative science. *Physiol Genomics* 48: 173-174. (doi:10.1152/physiolgenomics.00009.2016. (2016)
 17. Y. P. Pitsiladis, M. Tanaka, et al. (14 名略、2 番目): Athlome Project Consortium: a concerted effort to discover genomic and other “omic” markers of athletic performance. *Physiol Genomics* 48: 183-190 (doi:10.1152/physiolgenomics.00105.2015 (2016)
 18. K. Tanisawa, M. Tanaka, M. Higuchi: Gene-exercise interactions in the development of cardiometabolic diseases. *J Phys Fitness Sports Med* 5: 001-012 doi: 10.7600/jpfs.5.000 (2016)
 19. Y. Fujita, Y. Taniguchi, S. Shinkai, M. Tanaka, M. Ito: Secreted growth differentiation factor 15 as a potential biomarker for mitochondrial dysfunctions in aging and age-related disorders. *Geriatr Gerontol Int* 16 (Suppl. 1): 17-29 (2016)
 20. Y. Fujita, M. Ito, T. Kojima, S. Yatsuga, Y. Koga, M. Tanaka: GDF15 is a novel biomarker to evaluate efficacy of pyruvate therapy for mitochondrial diseases. *Mitochondrion* 20: 34-42 (2015)
 21. H. Zhou, S. Mori, M. Tanaka, et al. (10 名略、3 番目): A missense single nucleotide polymorphism, V114I of the Werner syndrome gene, is associated with risk of osteoporosis and femoral fracture in the Japanese population. *J Bone Miner Metab* 33: 694-700 (2015)
 22. M. Yamada, N. Sato, S. Ikeda, T. Arai, M. Sawabe, S. Mori, Y. Yamada, M. Muramatsu, M. Tanaka: Association of the chromodomain

- helicase DNA-binding protein 4 (CHD4) missense variation p.D140E with cancer: potential interaction with smoking. *Genes Chromosomes Cancer* 54:122-128 (2015)
23. Y. Honda, M. Tanaka, S. Honda et al. (4 名略、6 番目): 10-Hydroxy-2-decenoic acid, the major lipid component of royal jelly, extends the lifespan of *Caenorhabditis elegans* through dietary restriction and target of Rapamycin signaling. *J Aging Res* 2015; 425261. (2015)
24. D. Nishizawa, M. Tanaka et al. (38 名略、34 番目): Associations between the orexin (hypocretin) receptor 2 gene polymorphism Val308Ile and nicotine dependence in genome-wide and subsequent association studies. *Mol Brain* 8: 1. 08 (2015)
25. S. Yatsuga, M. Tanaka, R. Saiki, Y. Koga et al. (6 名略、9 番目): Useful biomarker for mitochondrial disorders. *Ann Neurol* 78:814-23. doi: 10.1002/ana.24506 (2015)
26. K. Tanisawa, M. Tanaka, M. Higuchi et al. (4 名略、6 番目): Polygenic risk for hypertriglyceridemia is attenuated in Japanese men with high fitness levels. *Physiol Genomics* 46: 207-215 (2014)
27. K. Tanisawa, M. Tanaka, M. Higuchi et al. (6 名略、8 番目): High cardiorespiratory fitness can reduce glycosylated hemoglobin levels regardless of polygenic risk for type 2 diabetes mellitus in non-diabetic Japanese men. *Physiol Genomics* 46: 497-504 (2014)
28. K. Tanisawa, T. Ito, X. Sun, R. Ise, S. Oshima, Z.-B. Cao, S. Sakamoto, M. Tanaka, M. Higuchi: Strong influence of dietary intake and physical activity on body fatness in elderly Japanese men: age-associated loss of polygenic resistance against obesity. *Genes Nutr* 9: 5 (2014)
29. E Mikami, N Fuku, H Murakami, H Tsuchie, H Takahashi, N Ohiwa, H Tanaka, Y P Pitsiladis, M Higuchi, M Miyachi, T Kawahara, M. Tanaka: ACTN3 R577X genotype is associated with sprinting in elite Japanese athletes. *Intl J Sports Med* 35: 172-177 (2014)
30. Y. Kitazoe, M. Tanaka: Evolution of mitochondrial power in vertebrate metazoans. *PloS One* 9: 6.06 (2014)
31. N. Uehara, M. Tanaka, Y. Okazaki et al. (19 名略、19 番目): New MT-ND6 and NDUFA1 mutations in mitochondrial respiratory chain disorders. *Ann Clin Translat Neurol* 1: 361-369 (2014)
32. T. Fujii, M. Tanaka, Y. Koga, et al. (7 名略、7 番目): Efficacy of pyruvate therapy in patients with mitochondrial disease: A semi-quantitative clinical evaluation study. *Mol Genet Metab* 112: 2.133-138 (2014)
33. T. Imasawa, M. Tanaka, et al. (4 名略、2 番目): 7501T>A mitochondrial DNA variant in a patient with glomerulosclerosis. *Ren Fail* 36: 1461-1465 (2014)
34. T. Imasawa, M. Tanaka, et al. (6 名略、2 番目): Pathological similarities between low birth weight-related nephropathy and nephropathy associated with mitochondrial cytopathy. *Diagn Pathol* 9: 09 (2014)
35. 田中雅嗣: 健康長寿ゲノム探索研究と超高齢者疾患の遺伝学的解析 -長寿あるいは運動能力に関連するゲノム多型- 肝胆膵 73 (3): 341-347 (2017)(査読なし)

〔学会発表〕(計2件)

1. M. Tanaka: The 1000 Athlomes Project: An Initiative for Whole Genome Sequencing of Elite Athletes. International Federation of Sports Medicine 34th WORLD CONGRESS OF SPORTS MEDICINE (Ljubljana, Slovenia) 2nd October, 2016. (招待講演)
2. M. Tanaka: The 1000 Athlomes Project: An Initiative for Whole Genome Sequencing of Elite Athletes. ICSEMIS 2016 (International Council of Sport Science and Physical Education). (Santos, Brazil) 31st August, 2016. (招待講演)

〔図書〕(計1件)

1. 田中雅嗣: 遺伝と健康. テキスト健康科学 (竹内康浩・佐藤祐造・田中豊穂・柴田英治 編) 南江堂 (pp. 37-49) 2017.

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計0件)
取得状況 (計0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者 田中 雅嗣 (Masashi Tanaka)
地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター (東京都健康長寿医療センター研究所)
東京都健康長寿医療センター研究所・協力研究員
研究者番号 : 60155166