

【総 説】

高齢期からの運動による心臓・血管への効果と分子機序

家光 素行

立命館大学 スポーツ健康科学部

要約

加齢に伴い、心臓・血管の機能は低下し、心血管系疾患の罹患率を増大させる。その予防策の一つとして、習慣的な運動が注目されている。運動による心臓・血管の機能、形態、代謝への改善効果には、様々な分子制御により、関連する遺伝子やタンパク発現の調節が行われていることが考えられるが、その分子機序の詳細は不明である。しかしながら、近年、老齡ラットを用いた高齢期からの運動トレーニングによる検討により、(1)心収縮能の改善に甲状腺ホルモン受容体によるミオシン重鎖や筋小胞体Ca²⁺-ATPaseの遺伝子発現増大の関与、(2)心収縮に必要なエネルギーを産生する機能の改善にPPAR- α による β 酸化の酵素遺伝子の発現増大の関与、(3)酸素供給に必要な毛細血管の血管新生能の改善に血管内皮細胞増殖因子(VEGF)のシグナルカスケードの関与、(4)動脈硬化の抑制に内皮型一酸化窒素合成酵素(eNOS)やエンドセリン-1による内皮機能改善の関与が報告されている。このように、運動による心臓や血管への刺激が、機能、形態、代謝のそれぞれに関連する分子制御(遺伝子やタンパクの発現調節)の変動を促すことにより、高齢期からの運動効果に関与していると考えられる。

キーワード: 加齢、運動トレーニング、心臓、内皮機能

1. はじめに

からだの臓器の中で心臓や血管は全身の血液を常に循環させているというはたらきを担っている。近年、高齢化社会が進む中、生活習慣病が急増し、国内の死亡原因の約6割、国民医療費の約3割を占め、医療保険に係わる国民負担の増加や生活習慣病の重症化によって生じる介護保険財政の圧迫を促進させている。現在、国内の年間死亡原因の30%近く(死因の第2および3位)が心血管疾患であり、そのほとんどが中・高齢期で発症している。そのため高齢者の心血管疾患をいかに予防するかが課題となっている。

加齢に伴い、心臓は心機能やエネルギー供給能が低下し、代償作用で左室肥大が生じている。また、動脈血管では、内皮機能の低下や中膜弾性板の減少が生じ、動脈の伸展性が低下、硬化度が亢進している。このような加齢による心臓・動脈血管の形態および機能の変化に対して、継続的な運動は、心臓や動脈の機能や形態を亢進・変化させ、身体に有益な効果を及ぼすことがこれまでの研究結果から知られている[1-4]。また、継続的な運動が生活習慣病の予防・改善に有効であることから、運動により心血管疾患の危険因子を軽減できるとされている

[5]。運動による心臓・血管の機能、形態、代謝への改善効果には、様々な分子制御により、関連する遺伝子やタンパク発現の調節が行われていることが考えられるが、その分子機序の詳細は不明であった。しかしながら、近年、高齢期からの継続的な運動効果の分子機序を検討する研究が行われてきている。そこで高齢期からの運動による心臓・血管適応の分子メカニズムについて報告されている知見について要約する。

2. 運動による心機能改善効果の分子機序

加齢に伴い心機能が低下するが、継続的に運動を実施すると低下した心機能が改善することが知られている[2,6,7]。ラットを用いた動物実験から、若齢ラットの心臓は収縮速度の速いミオシン重鎖(MHC) α タイプの発現が多いのに対し、老齡ラットでは α タイプの発現が顕著に減少し、収縮速度の遅い β タイプの遺伝子が多く発現することが報告されている(図1-A) [8]。また、細胞内のCa²⁺濃度を調整し、収縮・拡張サイクルに関与する筋小胞体のCa²⁺-ATPase(SR Ca²⁺-ATPase)の遺伝子およびタンパク発現は、加齢により低下する(図1-A) [8]。 α -MHCおよびSR Ca²⁺-ATPase遺伝子発現の転写調節因子の1つである核内受容体の甲状腺ホルモン受容体(TR)は、心臓において α_1 型と β_1 型が発現しており、レチノイドX受容体(RXR)とヘテロダイマー形成して転写調節領域に結合することによって標的遺伝子の発現を調節している[9]。心臓のTR- α_1 およびTR- β_1 タンパク発現は、若齢ラットと比較して老齡ラットで有意に低

連絡先: 〒525-8577

滋賀県草津市野路東1-1-1

Tel: 077-599-4131

Fax: 077-561-3761(代表)

E-mail: iemitsu@fc.ritsumei.ac.jp

下する (図1-B) [8]。また、 α -MHCやSR Ca^{2+} -ATPase 遺伝子における転写結合領域のTR結合活性をgel mobility shift assayで検討したところ、若齢ラットと比較して老齢ラットで低下する (図1-C) [8]ことから、加齢に伴い、心臓のTRを介した α -MHCやSR Ca^{2+} -ATPase 遺伝子発現調節の低下が、心機能の低下に関与していることが考えられる。

一方、老齢ラットに8週間の有酸素性の運動トレーニングを実施した結果、老齢トレーニングラットの α -MHCやSR Ca^{2+} -ATPase遺伝子およびタンパク発現は、有意に改善し、転写因子であるTR- α_1 およびTR- β_1 タンパク発現やTR転写活性は老齢対照群よりも増大していた (図1A-C) [8]。これらの結果から、習慣的な運動の継続は加齢に伴う心機能の低下を予防し、その分子機序として、TRを介した α -MHCやSR Ca^{2+} -ATPase遺伝子発現調節の改善が関与していることが明らかとなっている。

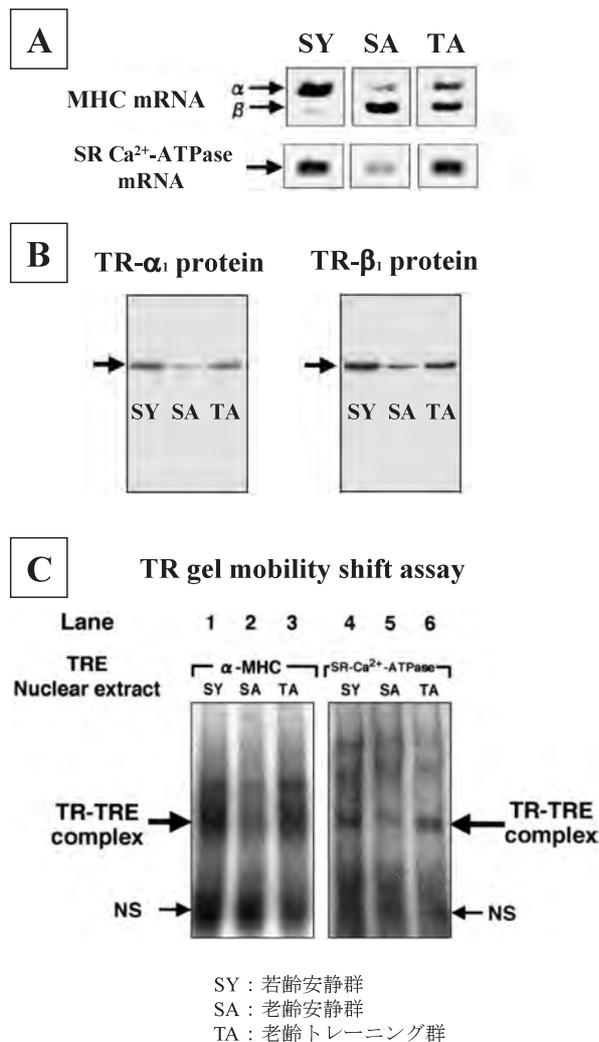


図1: 老齢ラットの有酸素性トレーニングによる心臓のTR経路の変化 (文献8より引用改変)
A: 心臓のTR- α_1 およびTR- β_1 発現とタンパク発現
B: 心臓のTRの転写調節領域の結合活性
C: 心臓のMHCおよびSR Ca^{2+} -ATPase mRNA発現

3. 運動による心エネルギー代謝能改善効果の分子機序

心臓のエネルギー供給の60-70%が有酸素的な脂肪酸代謝からの供給となっている[10]。加齢に伴い、心臓の脂肪酸代謝のエネルギー供給能、つまり、 β 酸化やTCA回路、電子伝達経路の主要酵素活性の低下が認められ[11]、代償作用として、心臓の無酸素性の糖代謝からのエネルギー供給が亢進する。継続的な運動トレーニングは、加齢に伴う心臓の脂肪酸代謝のエネルギー供給能の低下を改善することが知られているが、その分子機序は明らかではなかった。

Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- α は、核内レセプターの1つであり、脂肪酸代謝の主要酵素であるFatty acid binding protein, carnitine palmitoyl transferase-I (CPT-I)、acyl-CoA synthase、3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase (HAD)、apolipoproteinsなどの遺伝子発現を調節する転写因子である[12]。PPAR α 遺伝子およびタンパク発現は、若齢ラットと比較して老齢ラットで有意に低下することが報告されてい

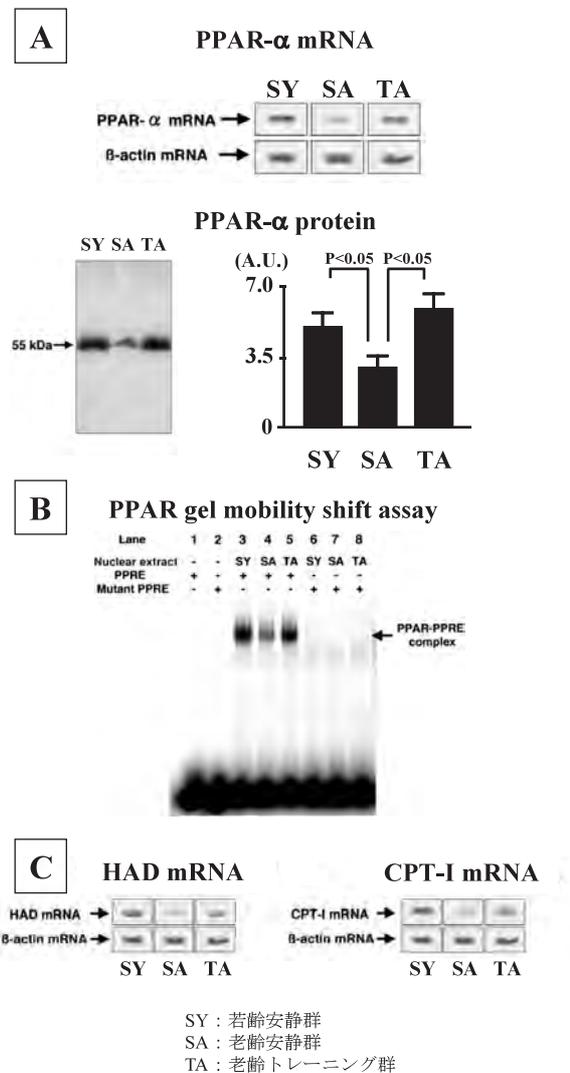


図2: 老齢ラットの有酸素性トレーニングによる心臓のPPAR- α 経路の変化 (文献13より引用改変)
A: 心臓のPPAR- α mRNA発現とタンパク発現
B: 心臓のPPARの転写調節領域の結合活性
C: 心臓のHADおよびCPT-I mRNA発現

る(図2-A) [13]。PPAR α はCPT-IやHADなどの脂肪酸代謝関連酵素遺伝子の転写調節領域にRXRなどとヘテロダイマーを形成して結合することによって遺伝子の発現を調節している[12]。その転写調節領域へのPPAR α 結合活性は若齢ラットと比較して老齢ラットで低下し、さらに、標的遺伝子であるCPT-IやHAD遺伝子発現が低下する(図2-B,C) [13]。つまり、加齢に伴い、心臓のPPAR α を介したCPT-IやHAD遺伝子発現調節の低下が、心臓の脂肪酸代謝のエネルギー供給能の低下に影響していることが考えられる。

一方、老齢ラットに8週間の有酸素性の運動トレーニングを実施した結果、老齢トレーニングラットの心臓のCPT-IやHAD遺伝子およびHAD活性は、有意に改善し、転写因子であるPPAR α 遺伝子およびタンパク発現やPPAR α 転写活性は老齢対照群よりも増大することが報告されている(図2A-C) [13]。これらの結果から、習慣的な運動の継続は加齢に伴う心機能の低下を予防し、その分子機序として、PPAR α を介した脂肪酸代謝関連酵素の遺伝子発現調節改善が関与していることが明らかとなっている。

心臓の脂肪酸代謝のエネルギー供給能には、ミトコンドリア機能が重要であるが、peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α (PGC-1 α)は、ミトコンドリアDNAにコードされている脂質代謝関連酵素遺伝子の転写因子であるnuclear respiratory factor遺伝子発現やミトコンドリアの生合成に関連するmitochondrial transcription factor A遺伝子を調節している転写因子であり、心臓のエネルギー供給機能の分子調節に関与しているが、これらに関する結果はまだ明らかではない。

4. 運動による心臓の血管新生改善効果の分子機序

心臓は有酸素性代謝からのエネルギー供給が主要であるため、酸素の供給が重要となる。加齢に伴い、心臓の毛細血管の血管新生の低下が認められ[1,14]、有酸素性エネルギー合成能が低下する。継続的な運動トレーニングは、加齢に伴う心臓の血管新生の低下を改善することが知られているが、その分子機序は明らかではなかった。

Vascular endothelial growth factor (VEGF)は内皮細胞分裂を亢進させ、血管新生を促す役割を有する[15]。VEGFはfetal liver kinase-1 (Flk-1)受容体を介して、細胞内シグナル伝達経路の1つであるAktを活性化させ、endothelial nitric oxide synthase (eNOS)を活性化し、一酸化窒素(NO)の産生を増加させることにより、血管新生を誘発する。加齢により、心臓のVEGFおよびFlk-1の遺伝子およびタンパク発現が低下し、また、その下流のシグナルであるAktやeNOSのリン酸化が減少する(図3A-C) [16]。加齢に伴い、心臓のVEGFシグナルカスケードの低下が、血管新生を低下させ、心臓の毛細血管数の減少に関与していることが考えられる。

一方、老齢ラットに8週間の有酸素性の運動トレーニングを実施した結果、老齢トレーニングラットの心臓のVEGFおよびFlk-1の遺伝子およびタンパク発現が有意

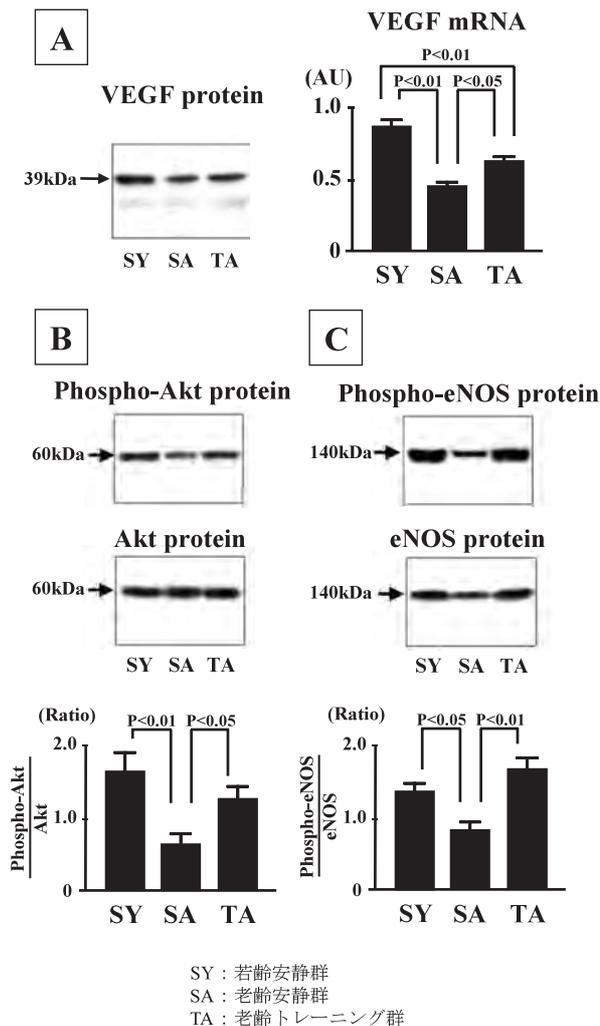


図3: 老齢ラットの有酸素性トレーニングによる心臓のVEGFシグナルカスケードの変化(文献16より引用改変)

A: 心臓のVEGFタンパク発現とmRNA発現
B: 心臓のAktリン酸化
C: 心臓のeNOSリン酸化

に改善し、AktやeNOSのリン酸化は老齢対照群よりも増大することが報告されている(図3A-C) [16]。これらの結果から、習慣的な運動の継続は加齢に伴う毛細血管の血管新生の低下を改善し、その分子機序として、VEGFシグナルカスケードの改善が関与していることが明らかとなっている。

5. 運動による動脈硬化改善効果の分子機序

加齢に伴い、動脈硬化が進展することは知られている[4]。この動脈硬化の要因の1つに内皮機能の低下が考えられる。加齢によってアセチルコリンによる血管拡張反応が低下すること[17]や血管拡張作用を有するNO産生の低下[18]、血管収縮作用を有するエンドセリン-1 (ET-1)の血中濃度増大[19]が認められる。また、動脈組織内のeNOS遺伝子およびタンパクの発現低下やNO産生が低下する[18,20] (図4)。さらに、閉経後女性モデルラットを用いた研究では、動脈内のET-1濃度の増大とカル

シウム沈着が亢進し、さらに、動脈のeNOSタンパク発現の低下が生じる[21]。

一方、ヒトの研究において、高齢期から有酸素性トレーニングを3ヶ月間実施すると、収縮期血圧が低下するとともにNOx (nitrite + nitrate : NO代謝産物) 濃度が増加することが示されている[22]。一方、ET-1は加齢とともに血中濃度が増大するが、3ヶ月間の有酸素性トレーニングを実施すると、血中ET-1濃度は低下するという示されている[19]。動物実験では、オス老齢ラットに8週間の有酸素性トレーニングを実施した結果、動脈組織中のeNOSタンパク発現や遺伝子発現が増加していたことが報告されている(図4)[20]。さらに、閉経後女性モデルラットの8週間の運動トレーニング後において、動脈組織中のeNOSタンパク発現は増大し、ET-1濃度は低下していたことも報告されている[21]。これらの結果から、継続的な運動は、加齢に伴う動脈硬化の進展や内皮機能の低下を予防し、その分子機序として、NO産生の改善やET-1産生の抑制が関与していることが考えられる。

加齢に伴う、動脈機能低下だけでなく、中膜弾性板で

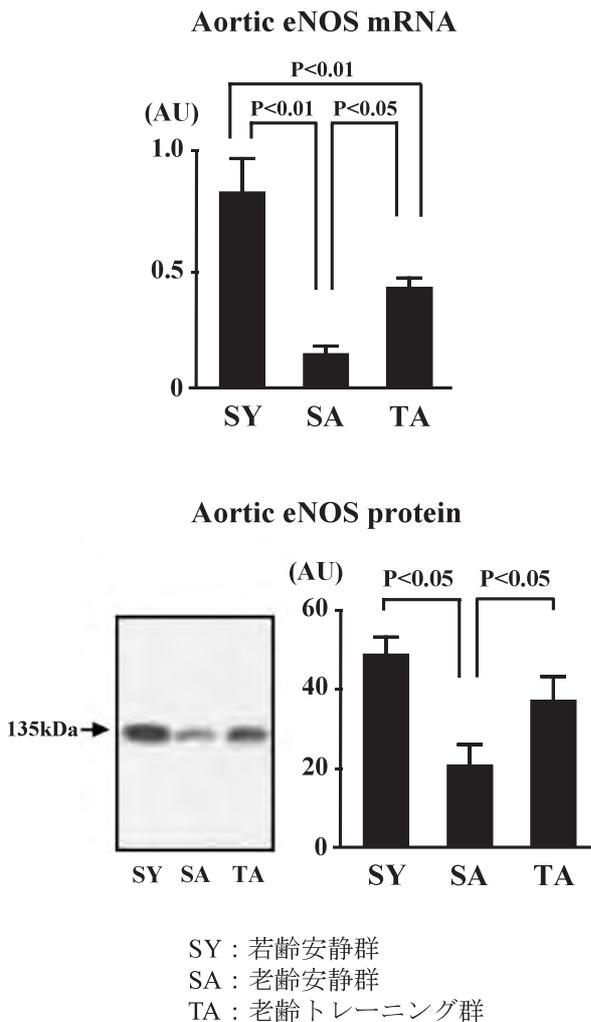


図4：老齢ラットの有酸素性トレーニングによる大動脈のeNOS遺伝子およびタンパク発現(文献20より引用改変)

ある弾性線維のエラスチンの変性が生じ、代償性としてコラーゲンの生合成が増大する。しかしながら、加齢および運動による動脈の形態的な適応に関する分子機序に関してはまだ不明な点が多い。

6. 運動効果の個人差と遺伝子多型

運動トレーニングにより血管拡張・収縮物質が変動し、動脈血管内皮機能の亢進・改善、平滑筋トーンや増殖の抑制に貢献しているが、その運動効果には個人差が認められる。特に高齢者ではその運動効果の個人差は大きい。近年、この運動効果の個人差に遺伝的要因の影響、つまり遺伝子多型、特に一塩基多型(SNP)が関与しているという報告がされてきている。

中高齢者の身体活動量における動脈硬化度への運動効果をANPの遺伝子多型(32Val>Met [664G>A])に分けて検討したところ、GGタイプでは身体活動量が多ければ運動効果が得ることができるとは、GAもしくはAAタイプでは運動効果が得られ難いという1つの塩基の違いが運動効果に影響する可能性が示されている(図5)[23]。また、この遺伝子多型は血中ANP濃度まで影響していることも報告されている(図5)[23]。ANP以外にも、ET-1(198Lys>Asn)、ET-1受容体(ET_A [958A>G]およびET_B [831A>G])[24]、eNOS(298Glu>Asp)、エストロゲン受容体(-401T>C)[25]など動脈硬化性疾患リスク

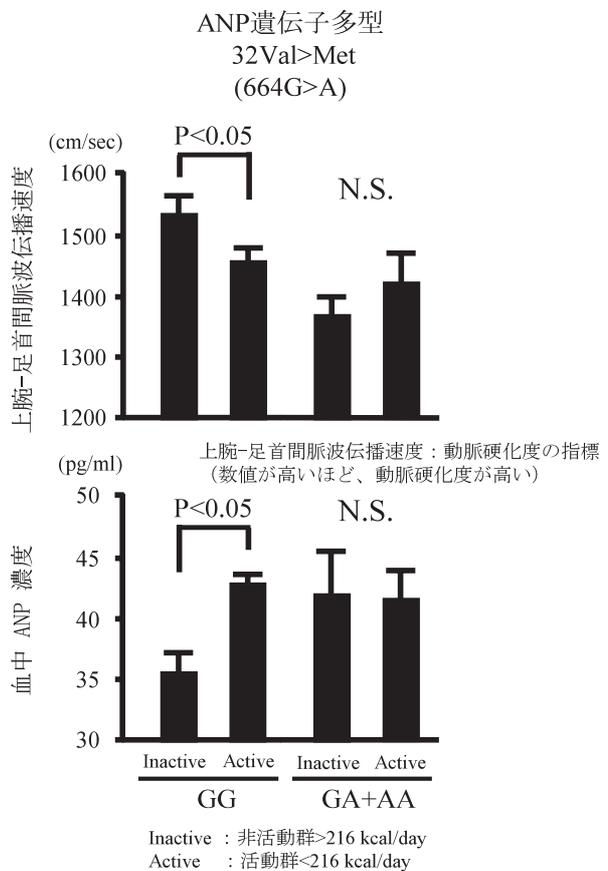


図5：身体活動量と動脈硬化度および血中ANP濃度の関係にANP遺伝子多型が及ぼす影響(文献23より引用改変)

に対する運動効果の個人差に関わる遺伝子多型の影響が報告されている。ヒトの遺伝子多型への応用に向けて、加齢変化と運動効果に関連する遺伝子を探索する検討は今後の課題であろう。

7. まとめ

加齢に伴い、心臓・動脈血管の機能は低下し、心血管疾患の罹患率を増大させるが、継続的な運動は心臓・動脈血管の機能を改善させる効果がある。高齢期からの運動トレーニングの検討より、(1)心収縮能の改善にTRによるMHCやSR Ca^{2+} -ATPaseの遺伝子発現増大の関与、(2)心収縮に必要なエネルギーを産生する機能の改善にPPAR α による β 酸化の酵素遺伝子の発現増大の関与、(3)酸素供給に必要な毛細血管の血管新生能の改善にVEGFシグナルカスケードの関与、(4)動脈硬化の抑制にeNOSやET-1による内皮機能改善の関与が報告されている。このように、運動による心臓・血管の機能、形態、代謝への改善効果には、様々な分子制御により、関連する遺伝子やタンパク発現の調節が行われていることが報告されてきているが、まだ不明な点も多く、今後の研究成果が待たれる。

引用文献

1. Lakatta EG. Cardiac muscle changes in senescence. *Annu Rev Physiol* 49: 519-531, 1987
2. Levy WC, Cerqueira MD, Abrass IB et al. Endurance exercise training augments diastolic filling at rest and during exercise in healthy young and older men. *Circulation* 88: 116-126, 1993.
3. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* 88:1456 - 1462, 1993.
4. Tanaka H, DeSouza CA, Seals DR. Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physically active women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18:127- 132, 1998.
5. Jennings GL. Mechanisms for reduction of cardiovascular risk by regular exercise. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 22: 209-211, 1995.
6. Li Y, Lincoln T, Mendelowitz D, et al. Age-related differences in effect of exercise training on cardiac muscle function in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 251: H12- H18, 1986
7. Starnes JW, Beyer RE, Edington DW. Myocardial adaptations to endurance exercise in aged rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 245: H560- H566, 1983.
8. Iemitsu M, Miyauchi T, Maeda S, et al. Exercise training improves cardiac function-related gene levels through thyroid hormone receptor signaling in aged rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286: H1696-H1705, 2004.
9. Klein I and Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 344: 501- 509, 2001.
10. Opie LH. Metabolism of the heart in health and disease. Part I. *Am Heart J* 76: 685- 698, 1968.
11. McMillin JB, Taffet GE, Taegtmeier H, et al. Mitochondrial metabolism and substrate competition in the aging Fischer rat heart. *Cardiovasc Res* 27: 2222- 2228, 1993.
12. Barger PM and Kelly DP. PPAR signaling in the control of cardiac energy metabolism. *Trends Cardiovasc Med* 10: 238-245, 2000.
13. Iemitsu M, Miyauchi T, Maeda S, et al. Aging-induced decrease in the PPAR- α level in hearts is improved by exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283: H1750-H1760, 2002.
14. Edelberg JM and Reed MJ. Aging and angiogenesis. *Front Biosci* 8: s1199 - s1209, 2003.
15. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J* 13: 9- 22, 1999.
16. Iemitsu M, Maeda S, Jesmin S et al. Exercise training improves aging-induced downregulation of VEGF angiogenic signaling cascade in hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291: H1290-H1298, 2006.
17. Dohi Y, Kojima M, Sato K, et al. Age-related changes in vascular smooth muscle and endothelium. *Drugs Aging*. 7: 278-291, 1995.
18. Tschudi MR, Barton M, Bersinger NA et al. Effect of age on kinetics of nitric oxide release in rat aorta and pulmonary artery. *J Clin Invest* 98: 899-905, 1996.
19. Maeda S, Tanabe T, Miyauchi T, et al. Aerobic exercise training reduces plasma endothelin-1 concentration in older women. *J Appl Physiol* 95: 336-341, 2003.
20. Tanabe T, Maeda S, Miyauchi T, et al. Exercise training improves ageing-induced decrease in eNOS expression of the aorta. *Acta Physiol Scand* 178: 3-10, 2003.
21. Park JH, Iemitsu M, Maeda S, et al. Voluntary running exercise attenuates the progression of endothelial dysfunction and arterial calcification in ovariectomized rats. *Acta Physiol* 193: 47-55, 2008.
22. Maeda S, Tanabe T, Otsuki T, et al. Moderate regular exercise increases basal production of nitric oxide in elderly women. *Hypertens*

- Res 27: 947-953, 2004.
23. Iemitsu M, Maeda S, Otsuki T, et al. Arterial stiffness, physical activity, and atrial natriuretic Peptide gene polymorphism in older subjects. *Hypertens Res* 31: 767-774, 2008.
24. Iemitsu M, Maeda S, Otsuki T, et al. Polymorphism in endothelin-related genes limits exercise-induced decreases in arterial stiffness in older subjects. *Hypertension* 47: 928-936, 2006.
25. Hayashi K, Maeda S, Iemitsu M et al. Estrogen receptor-alpha genotype affects exercise-related reduction of arterial stiffness. *Med Sci Sports Exerc* 40: 252-257, 2008.

Molecular mechanism of exercise training-induced adaptation of heart and artery in the old of age

Motoyuki Iemitsu

Collega of Sport and Health Science, Ritsumeikan University
1-1-1 Nojihigashi, Kusatsu, Shiga, Japan, 525-8577.

Habitual exercise improves aging-related decline of myocardial and arterial functions, and it results in the prevention of cardiovascular diseases. However, the underlying molecular mechanisms improving myocardial and arterial functions by exercise training are unclear. Several studies using hearts and arteries of aged rat with endurance training demonstrated as follow; (1) alteration of α -myosin heavy chain and sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase genes via thyroid hormone receptor signaling-mediated transcriptional regulation participates in exercise training-induced improvement of cardiac function, (2) alteration of fatty acid metabolic enzyme genes via peroxisome proliferator-activated receptor- α signaling-mediated transcriptional regulation contributes to exercise training-induced improvement of cardiac fatty acid metabolic capacity, (3) alteration of vascular endothelial growth factor angiogenic signaling cascade affects exercise training-induced improvement of cardiac angiogenesis and (4) alterations of endothelial nitric oxide synthase and endothelin-1 are related to exercise training-induced improvement of endothelial function. Thus, exercise training for older induced improvement of age-related downregulation of molecular system (regulation of gene and protein expression) in the heart and artery, that improve aging-related decline of cardiac and arterial functions through exercise training-stimulated molecular system.

Key words: aging, exercise training, heart, endothelial function