

運動トレーニングによる心臓の適応メカニズム : 遺伝子レベルから

家光 素行^{1,2}・前田 清司^{1,2}・宮内 卓²

Mechanism of exercise training-induced myocardial adaptation: alteration of gene expression level

IEMITSU Motoyuki^{1,2}, MAEDA Seiji^{1,2}, MIYAUCHI Takashi²

Abstract

Exercise training causes physiological cardiac adaptation, which induces a beneficial effect in the cardiovascular system, such as physiological cardiac hypertrophy, cardiac function, and cardiac energy metabolism. These adaptations can lead to the prevention and improvement of lifestyle-related diseases, and to reduction of risk factors in cardiovascular diseases. However, the molecular mechanism of exercise training-induced physiological cardiac adaptation is unclear. Recent progress in molecular biology has made it possible to investigate mechanism of adaptive regulation in cellular and molecular levels. Several studies have shown differences in the expression levels of the genes, which affect cardiac hypertrophy, cardiac function, and cardiac metabolism, between physiological and pathological cardiac hypertrophy. These findings suggest that a regulating mechanism of cardiac adaptation-related gene differs between these two types of cardiac hypertrophy. Then, it is important to explore a number of possible genes and proteins responsible for exercise training-induced cardiac adaptation with physiological cardiac hypertrophy. This review article summarizes exercise training-induced myocardial gene adaptation and comparison of gene expression between exercise training-induced physiological and cardiovascular disease-induced pathological cardiac hypertrophy.

Key words: exercise training, cardiac hypertrophy, molecular mechanism, gene

1. はじめに

近年、国内外で心臓・血管疾患による死亡率が増加している。その原因として、高血圧症、高脂血症、糖尿病などの生活習慣病の急増が問題視されており、継続的な運動はこれらの予防や改善に対して、極めて有効な手段とされている。2000年から開始された21世紀における国民健康づくり運動(健康日本21)の9課題の中にも「身体活動と運動」が盛り込まれており、運動の効果に関す

る研究が注目されている。

これまでの研究結果から、継続的な運動は、心臓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知られている^{1,11,36,38})。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^{15,28,31})。しかしながら、心臓などの循環器系における運動の効果がどのようなメカニズムにより生じるかは不明な部分が多

1 筑波大学体育科学系 Institute of Health and Sport Sciences, University of Tsukuba

2 筑波大学先端学際領域研究(TARA)センター Center for Tsukuba Advanced Research Alliance (TARA), University of Tsukuba

い。心臓をはじめとする循環器系に対する運動効果やそのメカニズムを解明することは、これから深刻化する生活習慣病の増加や高齢化社会に対して、運動がどのような意義をもつのかを理解し、ヒトの QOL (quality of life) の向上に貢献しうる極めて重要な研究であると考えられる。本稿では、運動トレーニングにより生じる心臓の適応メカニズムを遺伝子レベルから解説するとともに、病的な心肥大との違いについても遺伝子レベルから論ずる。

2. 運動による心臓の適応

運動を長期間継続して行うと心臓は機能および形態を変化させる^{11,34)}。特に高強度のトレーニングを行う運動競技選手では、「スポーツ心臓」と呼ばれる心臓の適応現象が生じる^{11,34)}。スポーツ心臓とは、運動を長期間継続することによって、形態や機能がスポーツを行うのに適した状態に変化した心臓のことであり、運動の様式によってその適応応答は異なる。マラソンやクロスカントリースキーなどの持久的競技選手の適応特性として、一回拍出量の増大、心拍数の低下、左室拡張機能の亢進とともに、左室拡張期末期径の拡大や左心室後壁厚の軽度な増加が挙げられる^{1,11,36,38)}。一方、重量挙げや投てき種目など、筋力系競技選手の心臓の適応特性として、一回拍出量の増大は認められないが、左室収縮機能の亢進とともに左心室後壁厚の増加と左室拡張期末期径の軽度な拡大が認められる^{21,23,26,32)}。どちらの心肥大も運動による生理的な適応であり、病的な変化ではないとされている^{11,21,36)}。

また、持久的なトレーニングにより、心臓のエネルギー供給経路の適応が生じることも報告されている。一般に、安静時の心臓は、脂質代謝からのエネルギー供給に依存しており(60~70%)、糖代謝が15%、乳酸代謝が5%である^{12,29,45)}。すなわち、非常に効率の良い有酸素的なエネルギー供給が行われている一方、運動選手では心臓の糖代謝が低下し²⁷⁾、脂質代謝は維持あるいは亢進している^{17,44)}ことが報告されている。さらに、動物での検討でも、トレーニングにより心臓の脂質代謝の酵素活性は維持あるいは亢進していることが報告されている^{17,19,20)}。この有酸素的なエネルギー供給には酸素が必要であり、酸素運搬の亢進には心筋毛細血管密度が重要であるが、この心筋毛細血

管密度はトレーニングにより維持あるいは亢進される^{8,10,22)}。このように、トレーニングにより心臓の機能・形態の適応が生じるが、それに見合うだけのエネルギー供給経路の適応も生じているのである。

3. 運動トレーニングによる心臓の遺伝子発現の変化

運動トレーニングによる心臓の適応現象は、運動による心臓への刺激が繰り返し継続されることによって、細胞内情報伝達経路が活性化され、遺伝子レベルでの調節によってタンパク発現が影響を受け、そのタンパクが機能することにより生じた現象と考えられる。そのため、運動により、心臓でどのような messenger ribonucleic acid (mRNA) (タンパク質を作り出すために必要な設計図を deoxyribo nuclear acid [DNA] からコピーした一本鎖の核酸) が発現しているのかを同定することは、心臓の適応過程のメカニズム解明の一助となりうる。表 1 には、運動トレーニングによる心臓の遺伝子発現を検討した研究結果を示した。運動トレーニングにより心臓は、機能、形態、代謝系がそれぞれ適応するが、各適応現象について遺伝子レベルでの検討がなされている^{3,4,5,9,13,14,18,47)}。以下では運動トレーニングによる心臓の機能、形態、代謝系の適応について、遺伝子レベルから論ずる。

a) 心機能関連遺伝子

心筋は筋原繊維の集合体で、筋原繊維は I フィラメントと A フィラメントから構成されており、myosin はこの太い A フィラメントを形成している。そして細い I フィラメントは actin, tropomyosin, および troponin から構成され、troponin はさらに troponin T, troponin C および troponin I の 3 成分から成っている。Myosin heavy chain (MHC) は心筋の収縮タンパクといわれており、alpha タイプと beta タイプで構成されている²⁵⁾。Alpha-MHC は収縮速度が速く、adenosine triphosphatase (ATPase) 活性も高く、逆に beta-MHC は収縮速度が遅く、ATPase 活性は低い²⁵⁾。運動トレーニングにより、alpha-MHC mRNA 発現は 30-40% 増大し、心機能の亢進に関与していることが報告されている^{13,18)}。また、心筋 myosin light chain (MLC) -I mRNA 発現は、トレーニングにより 270% 増大するという

表1. 運動トレーニングによる心臓の遺伝子発現

Gene	Change (%)	Method	Species	Exercise	Duration	Intensity	Reference
Cardiac function-related gene							
Alpha-myosin heavy chain	30%	PCR	Rat	Treadmill	13 wk	Medium	Jin et al. 2000
	40%	PCR	Rat	Swim	15 wk	Medium	Iemitsu et al. 2001
Beta-myosin heavy chain	No change	PCR	Rat	Treadmill	13 wk	Medium	Jin et al. 2000
	No change	PCR	Rat	Swim	15 wk	Medium	Iemitsu et al. 2001
Myosin light chain-1	No change	Northern	Rat	Swim	6 wk	Medium	Buttrick et al. 1994
	270%	PCR	Rat	Treadmill	11 wk	Medium	Duffee et al. 2003
Myosin light chain-2	No change	PCR	Rat	Treadmill	13 wk	Medium	Jin et al. 2000
cardiac Troponin I	32%	Northern	Rat	Swim	6 wk	Medium	Buttrick et al. 1994
SR-Ca ²⁺ -ATPase	12%	Northern	Rat	Swim	6 wk	Medium	Buttrick et al. 1994
	No change	PCR	Rat	Treadmill	13 wk	Medium	Jin et al. 2000
Phospholamban	No change	PCR	Rat	Treadmill	13 wk	Medium	Jin et al. 2000
Na ⁺ -H ⁺ exchange	No change	PCR	Rat	Treadmill	8 wk	85-90% VO _{2max}	Wisloff et al. 2002
Endothelin-1	No change	PCR	Rat	Swim	15 wk	Medium	Iemitsu et al. 2001
	No change	PCR	Rat	Treadmill	8 wk	85-90% VO _{2max}	Wisloff et al. 2002
Angiotensin converting enzyme	No change	PCR	Rat	Swim	15 wk	Medium	Iemitsu et al. 2001
Beta1-adrenergic receptor	65%	PCR	Rat	Swim	15 wk	Medium	Iemitsu et al. 2001
Beta-adrenergic receptor kinase	No change	PCR	Rat	Swim	15 wk	Medium	Iemitsu et al. 2001
Muscarinic M2-receptor	No change	PCR	Rat	Swim	15 wk	Medium	Iemitsu et al. 2001
Cardiac hypertrophy-related gene							
Alpha-cardiac actin	No change	PCR	Rat	Treadmill	13 wk	Medium	Jin et al. 2000
Alpha-skeletal actin	No change	PCR	Rat	Treadmill	13 wk	Medium	Jin et al. 2000
Alpha-smooth muscle actin	No change	PCR	Rat	Treadmill	13 wk	Medium	Jin et al. 2000
ANP	80%	Northern	Mouse	Wheel	4 wk	Medium/low	Allen et al. 2001
	46%	Northern	Rat	Swim	6 wk	Medium	Buttrick et al. 1994
	-230%	PCR	Rat	Treadmill	11 wk	Medium	Duffee et al. 2003
	No change	PCR	Rat	Treadmill	13 wk	Medium	Jin et al. 2000
	No change	Northern	Rat	Wheel	6 wk	Medium/low	Calderone et al. 2001
	No change	PCR	Rat	Treadmill	8 wk	85-90% VO _{2max}	Wisloff et al. 2002
BNP	50%	Northern	Mouse	Wheel	4 wk	Medium/low	Allen et al. 2001
	No change	PCR	Rat	Swim	15 wk	Medium	Iemitsu et al. 2001
Endothelin-1	No change	PCR	Rat	Swim	15 wk	Medium	Iemitsu et al. 2001
	No change	PCR	Rat	Treadmill	8 wk	85-90% VO _{2max}	Wisloff et al. 2001
	No change	PCR	Rat	Treadmill	8 wk	85-90% VO _{2max}	Wisloff et al. 2002
Insulin like growth factor-1	No change	PCR	Rat	Wheel	6 wk	Medium/low	Calderone et al. 2001
Transforming growth factor beta1	200%	Northern	Rat	Wheel	6 wk	Medium/low	Calderone et al. 2001
Angiotensin converting enzyme	No change	PCR	Rat	Swim	15 wk	Medium	Iemitsu et al. 2001
Adrenomedullin	-65%	PCR	Rat	Swim	15 wk	Medium	Iemitsu et al. 2001
Beta1-adrenergic receptor	65%	PCR	Rat	Swim	15 wk	Medium	Iemitsu et al. 2001
Beta-adrenergic receptor kinase	No change	PCR	Rat	Swim	15 wk	Medium	Iemitsu et al. 2001
Collagen I	No change	PCR	Rat	Treadmill	13 wk	Medium	Jin et al. 2000
Collagen III	No change	PCR	Rat	Treadmill	13 wk	Medium	Jin et al. 2000
Cardiac metabolism-related gene							
CD36	No change	PCR	Rat	Swim	15 wk	Medium	Iemitsu et al. 2003
Acyl CoA synthase	No change	PCR	Rat	Swim	15 wk	Medium	Iemitsu et al. 2003
CPT-I	No change	PCR	Rat	Swim	15 wk	Medium	Iemitsu et al. 2003
CPT-II	63%	PCR	Rat	Swim	15 wk	Medium	Iemitsu et al. 2003
Isocitrate dehydrogenase	No change	PCR	Rat	Swim	15 wk	Medium	Iemitsu et al. 2003
Lactate dehydrogenase	No change	PCR	Rat	Swim	15 wk	Medium	Iemitsu et al. 2003
Phosphofructokinase	No change	PCR	Rat	Swim	15 wk	Medium	Iemitsu et al. 2003

Change (%): 対照群に対する変化率, Method: 遺伝子発現の解析方法, Exercise: 運動トレーニング方法,

Duration: トレーニング継続期間, Intensity: トレーニング強度

SR-Ca²⁺-ATPase: sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-adenosine triphosphatase, ANP: atrial natriuretic peptide, BNP: brain natriuretic peptide

CPT-I: carnitine palmitoyl transferase-I, CPT-II: carnitine palmitoyl transferase-II, PCR: polymerase chain reaction, wk: weeks

VO_{2max}: maximal oxygen uptake

報告⁹⁾がある一方で、トレーニングにより MLC-1、MLC-2 は変化しないという報告もある^{4,18)}。さらに、cardiac troponin I は、心臓特異的に発現しているタンパクであり、心筋の構造タンパクで筋収縮のキーポイントであるカルシウムの活性化に関与し筋収縮機能を調節しているタンパクであるが、トレーニングにより、32%増大することが報告されている⁴⁾。これらの報告から、トレーニングにより心機能が亢進する機序として、遺伝子レベルの積極的な発現調節が関与していると考えられる。また、sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase (SR- Ca^{2+} -ATPase) は、筋収縮する際に放出された Ca^{2+} を筋小胞体に回収し、心筋拡張機能に影響を及ぼしている⁴¹⁾ が、運動トレーニングにより、心筋 SR- Ca^{2+} -ATPase mRNA 発現は増大するという報告⁴⁾ と変化しないとする報告¹⁸⁾ がある。交感神経アドレナリン作動性物質の受容体であり、心臓に対して心拍数および心収縮力の増大作用を有する beta1 adrenergic receptor の mRNA 発現は、トレーニングにより増大する¹³⁾。このように運動トレーニングによる心収縮・拡張機能の亢進に関与する可能性のある遺伝子群が報告されている一方で、心筋細胞に対して、陽性変時・変力作用（心拍数や心収縮力の増強作用）を有するエンドセリン-1 (endothelin [ET]-1)³⁹⁾ やアンジオテンシン II 変換酵素 (angiotensin converting enzyme [ACE])³³⁾ の mRNA 発現および副交感神経ムスカリン受容体の一つである muscarine M2-receptor の mRNA 発現は、トレーニングにより変化しないという結果も報告されている¹³⁾。

b) 心肥大関連遺伝子

運動トレーニングと心肥大関連遺伝子について、多くの報告がなされている。Beta1 adrenergic receptor は、Gs タンパクを介して、アデニル酸シクラーゼを活性化させることにより心肥大を促進させる。運動トレーニングでは、beta1 adrenergic receptor mRNA 発現は増大しており¹³⁾、心肥大形成の機序に関与している可能性が示唆されている。心筋細胞にて肥大作用を有する transforming growth factor beta1 (TGFbeta1) は、トレーニングによりその mRNA 発現が 200%増大することが報告されている⁵⁾。これらの報告から、スポーツ心臓における心臓の拡大や肥大にも、遺伝子レベルの調節が関与していると考えられる。また、

adrenomedullin は心肥大作用を抑制する⁴³⁾。トレーニングにより adrenomedullin mRNA 発現は 65%低下する¹³⁾。これは、adrenomedullin の心肥大抑制作用を解除することによりスポーツ心臓の成立を促進させているのかもしれない。さらに、心肥大に対して心筋保護的に抑制作用を有するナトリウム利尿ペプチド系は、心臓にて atrial natriuretic peptide (ANP) および brain natriuretic peptide (BNP) が発現している。トレーニングにより ANP mRNA 発現は増加する^{3,4)}、低下する⁹⁾、あるいは変化しない^{5,18,47)} との報告があり、一致した見解は得られていない。また、BNP mRNA 発現は、増加³⁾ あるいは変化しない¹³⁾ との報告がなされている。これらの矛盾は、運動トレーニング強度や期間などによってもたらされていると考えられる。これらの遺伝子以外にも、Gq protein を介して、mitogen-activated protein kinase (MAPK) を活性化させ、アミノ酸合成を促進させることにより心肥大を形成させる ET-1 mRNA³⁹⁾ 発現および ACE mRNA³³⁾ 発現はトレーニングにより、変化しないという結果も報告されている¹³⁾。また、細胞容積の増大作用や myosin あるいは troponin などの遺伝子発現を促進させることにより心肥大形成に関与する insulin-like growth factor-1 (IGF-1) mRNA 発現もトレーニングにより変化しないとされている⁴⁷⁾。細胞内の骨格を形成する上で必要なタンパクであるアクチン (alpha-cardiac actin, alpha-skeletal actin, alpha-smooth muscle actin) やコラーゲン (collagen I, III) 遺伝子発現もトレーニングにより変化しないことが報告されている¹⁸⁾。このようにスポーツ心肥大の形成機序に関わる遺伝子発現の検討が盛んに報告されているが、これまで触れてきた遺伝子以外の関連する候補遺伝子については不明な点が多い。

c) 心エネルギー代謝関連遺伝子

心臓の脂質代謝のエネルギー供給経路で多く利用されているのが長鎖脂肪酸である⁴⁵⁾。この長鎖脂肪酸は、CD36 というトランスポーターによって細胞内に取り込まれ、acyl CoA synthase によって代謝され、carnitine palmitoyl transferase (CPT) -I および CPT-II によりミトコンドリア内に入り、ベータ酸化によって有酸素的に代謝され、TCA 回路に入り、電子伝達系で adenosine triphosphate (ATP) を産生する^{2,16,40,46,48)}。心臓における CD36、

acyl CoA synthase、CPT-I mRNA 発現は、トレーニングによって変化しないが、CPT-II mRNA 発現は80%増大する¹⁴⁾。また、心臓の TCA 回路の律速段階酵素である isocitrate dehydrogenase mRNA 発現はトレーニングによって変化しない¹⁴⁾。さらに、心臓における糖代謝の律速段階酵素である phosphofructokinase²⁴⁾ や乳酸代謝の律速段階酵素である lactate dehydrogenase⁴²⁾ mRNA 発現はトレーニングによって変化しない¹⁴⁾。このように、運動トレーニングによる心臓の機能や形態の適応に対応して、エネルギー代謝関連の酵素遺伝子も亢進するような適応が示唆されている。

4. スポーツ心臓と病的肥大心の違い

a) 心臓特性の違い

高血圧などで生じる病的肥大心と運動トレーニングで生じるスポーツ心臓(生理的肥大心)では、ともに心臓の形態的な肥大や拡大が生じている。しかし、両者の特性には明らかな違いがある。病的肥大心においては、一回拍出量および心エネルギー供給能の低下や心拍数および心仕事量の増加など、心機能の低下が認められる^{30,35,36)}。一方、スポーツ心臓では、一回拍出量の増大、心拍数の低下、拡張機能の亢進、心エネルギー供給能の維持・亢進など、心機能の亢進が認められる^{1,11,36,38)}。

また、病的肥大心は、最終的には、心不全に進展するが、スポーツ心臓は進展しない^{30,35)}。このように、病的肥大心とスポーツ心臓はともに肥大の結果ではあるが、その特性や予後は全く異なるのである。

b) 遺伝子レベルの違い

近年、病的肥大心の成立機序に対して、いくつかの心血管調節性因子における遺伝子発現の変化が関与している可能性が報告された^{4,13,14,18)}。このことから、スポーツ心臓と病的肥大心の機能や予後の違いは、種々の心血管調節性因子における分子レベルでの適応の違いが関与していると考えられる。最近、我々は、スポーツ心臓と病的肥大心における心臓の種々の心血管調節性因子やエネルギー供給関連因子における分子レベルでの違いに関する結果を報告した^{13,14)}。表2には、スポーツ心臓と病的肥大心の遺伝子レベルでの違いをまとめた。

我々は、自然発症高血圧ラット (spontaneously hypertensive rat [SHR]群) および15週間の運動トレーニングを行ったラット(トレーニング群)を用いて、種々の心血管調節性因子の遺伝子発現の比較検討を行った(図1)¹³⁾。SHR 群の肥大心における ACE、ET-1、BNP の mRNA 発現はトレーニ

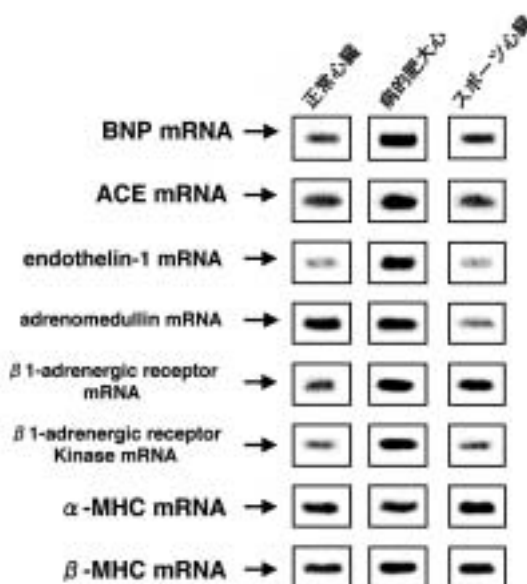


図1. スポーツ心臓と病的肥大心における心血管調節性因子の遺伝子発現 (Iemitsu M et al. Am J Physiol, 281 : R2029-36, 2001 (13) を改変)

ング群および正常対照群より有意に増大していた。一方、トレーニング群の肥大心では、これらの発現は正常対照群と差がなかった。ACE や ET-1 には心肥大作用があり、病的肥大心の成立機序にこれらが関与している可能性が考えられる。しかし、スポーツ心臓の成立機序には ACE や ET-1 が関与している可能性は少なく、他のシグナル伝達経路が関与している可能性が考えられる。また、BNP は心肥大抑制作用を有し、病的肥大心では発現が増大していたため、この肥大心では代償的な役割を果たしている可能性が考えられる。Adrenomedullin の mRNA 発現は、トレーニング群で SHR 群および対照群より有意に低下していた。一方、SHR 群では、対照群と差がなかった。また、beta1-adrenergic receptor の mRNA 発現は、SHR 群およびトレーニング群で対照群より有意に増加していたが、beta1-adrenergic receptor からの情報伝達を抑制する beta1-adrenergic receptor kinase の mRNA の発現は、SHR 群でトレーニング群および対照群より有意に亢進していた。すなわち、トレーニング群では beta1-adrenergic receptor system が活性化され、心肥大を促進する方向に作用するので、スポーツ心臓の成立に beta1-adrenergic receptor system が関与していることが示唆された。一方、SHR 群では beta1-adrenergic receptor からの情報伝達を抑制する beta1-adrenergic receptor kinase の発現が亢進しているため、SHR 群の肥大心の成立機序には、beta1-adrenergic receptor system の関与は少ないと考えられた。さらに、alpha-MHC の mRNA は、トレーニング群で SHR 群より有意に亢進していた。このように、病的肥大心と生理的肥大心では、種々の心血管調節性因子の遺伝子発現様式が異なることが示された。また、beta-MHC、SR-Ca²⁺-ATPase、alpha-skeletal actin、alpha-smooth muscle actin、cardiac troponin I、ANP、collagen の mRNA 発現も病的肥大心とスポーツ心臓で異なることが報告されている(表 2)^{4,18)}。これらのことから、病的肥大心とスポーツ心臓の成立機序には、種々の心血管調節性因子の異なった遺伝子発現が関与することが示唆される。

また、我々は、スポーツ心臓と病的肥大心における心臓エネルギー供給関連酵素の遺伝子発現の比較検討も行った(図 2)¹⁴⁾。病的肥大心では、肥大に伴う血管新生が生じないために、単位面積あたりの毛細血管数は減少する。そのため、効率の

良い有酸素的なエネルギー供給機能が低下し、その代償として、無酸素的なエネルギー供給機構である糖代謝や乳酸代謝が亢進する。SHR 群の心臓にて CD36 mRNA 発現は、ほとんど認められず、正常なタンパク合成が行われないうちに、CD36 タンパクの機能が低下している状態になっていることが考えられる。また、SHR 群の心臓では、脂質代謝関連酵素の acyl CoA synthase、CPT-I、CPT-II、isocitrate dehydrogenase mRNA 発現は増大し、さらに、糖・乳酸代謝関連酵素の phosphofructokinase や lactate dehydrogenase mRNA 発現も著明に増大していた。このように、病的肥大心とスポーツ心臓の特性の違いには、機能や形態に関連する遺伝子だけでなく、エネルギー供給機能に関連する遺伝子発現も異なることが示された。

このようにスポーツ心臓と病的肥大心の成立機序には、異なる分子レベルでの調節・適応が関係しており、このことが、スポーツ心臓と病的肥大心の特性や予後の違いを引き起こしている可能性が考えられる。

5 . DNA microarray 法を用いた網羅的遺伝子解析

近年、mRNA の遺伝子発現プロファイリングには、DNA マイクロアレイ・DNA チップと呼ばれる方法が用いられている。これは、ガラスやプラスチック、半導体チップなどの基盤上に数千~数万の高密度にプローブ DNA を並べ、それに対して、蛍光標識した核酸(ターゲット)をハイブリダイズさせ、その結果を高性能スキャナで画像化し、蛍光強度を分析することにより、数千~数万の mRNA の発現量を解析する方法である。最近、この方法を用いて、運動による各組織での mRNA の遺伝子発現プロファイリングが報告されている。若齢者と高齢者にて、高強度レジスタンストレーニングを 9 週間行い、その前後での骨格筋における約 4,000 個の mRNA の発現量を検討した結果、トレーニング前後で若齢者と高齢者では異なる mRNA が発現することが示されている³⁷⁾。また、動物実験では、11 週間の持続的なトレーニングで生じた肥大心における mRNA の遺伝子発現が検討されており、約 24,000 個の mRNA を解析した結果、27 個の mRNA の遺伝子発現が変動することが報告された⁹⁾。さらに、一過性のレジスタンス運動時における骨格筋の mRNA の遺伝子発現プロファイリングの検討も報告されている^{6,7)}。ス

表 2. 運動トレーニングによる肥大型心（生理的肥大型心）と病的肥大型心の遺伝子発現の違い

Gene	Change(%)		Difference/Similarity	Reference
	Exercise training	Pathological		
Cardiac function-related gene				
Alpha-myosin heavy chain	30%	No change	Difference	Jin et al. 2000
	40%	No change	Difference	Iemitsu et al. 2001
Beta-myosin heavy chain	No change	40%	Difference	Jin et al. 2000
	No change	No change	-	Iemitsu et al. 2001
Myosin light chain-1	No change	No change	-	Buttrick et al. 1994
Myosin light chain-2	No change	No change	-	Jin et al. 2000
cardiac Troponin I	32%	-28%	Difference	Buttrick et al. 1994
SR-Ca ²⁺ -ATPase	12%	-33%	Difference	Buttrick et al. 1994
	No change	No change	-	Jin et al. 2000
Phospholamban	No change	No change	-	Jin et al. 2000
Endothelin-1	No change	115%	Difference	Iemitsu et al. 2001
Angiotensin converting enzyme	No change	90%	Difference	Iemitsu et al. 2001
Beta1-adrenergic receptor	65%	110%	Similarity	Iemitsu et al. 2001
Beta-adrenergic receptor kinase	No change	300%	Difference	Iemitsu et al. 2001
Muscarinic M2-receptor	No change	No change	-	Iemitsu et al. 2001
Cardiac hypertrophy-related gene				
Alpha-cardiac actin	No change	No change	-	Jin et al. 2000
Alpha-skeletal actin	No change	190%	Difference	Jin et al. 2000
Alpha-smooth muscle actin	No change	120%	Difference	Jin et al. 2000
ANP	40%	450%	Similarity	Buttrick et al. 1994
	No change	470%	Difference	Jin et al. 2000
BNP	No change	110%	Difference	Iemitsu et al. 2001
Endothelin-1	No change	115%	Difference	Iemitsu et al. 2001
Angiotensin converting enzyme	No change	90%	Difference	Iemitsu et al. 2001
Adrenomedullin	-120%	No change	Difference	Iemitsu et al. 2001
Beta1-adrenergic receptor	75%	110%	Similarity	Iemitsu et al. 2001
Beta-adrenergic receptor kinase	No change	300%	Difference	Iemitsu et al. 2001
Collagen I	No change	130%	Difference	Jin et al. 2000
Collagen III	No change	160%	Difference	Jin et al. 2000
Cardiac metabolism-related gene				
CD36	No change	-300%	Difference	Iemitsu et al. 2003
Acyl CoA synthase	No change	80%	Difference	Iemitsu et al. 2003
CPT-I	No change	220%	Difference	Iemitsu et al. 2003
CPT-II	80%	130%	Similarity	Iemitsu et al. 2003
Isocitrate dehydrogenase	No change	85%	Difference	Iemitsu et al. 2003
Lactate dehydrogenase	No change	275%	Difference	Iemitsu et al. 2003
Phosphofructokinase	No change	130%	Difference	Iemitsu et al. 2003

Change (%): 対照群に対する変化率, Exercise training: スポーツ肥大型心（生理的肥大型心）, Pathological: 病的肥大型心

Difference/Similarity: 相違（スポーツ肥大型心と病的肥大型心の遺伝子発現変動の違い類似）

SR-Ca²⁺-ATPase: sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-adenosine triphosphatase, ANP: atrial natriuretic peptide

BNP: brain natriuretic peptide, CPT-I: carnitine palmitoyl transferase-I, CPT-II: carnitine palmitoyl transferase-II

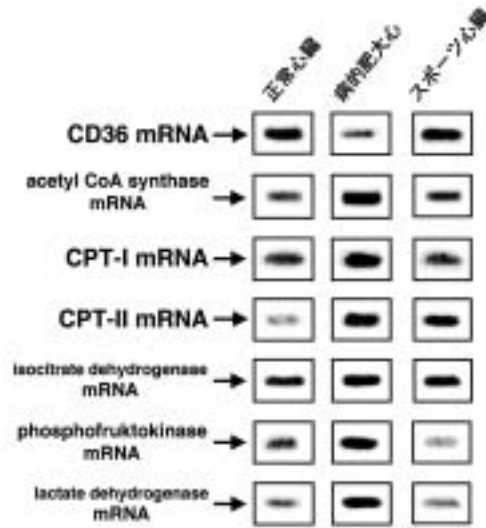


図2. スポーツ心臓と病的肥大心におけるエネルギー代謝主要酵素の遺伝子発現
(Iemitsu M et al. Hypertens Res, 26 : 829-37, 2003 (14) を改変)

スポーツ心臓の成立機序の解明にもマイクロアレイを用いた解析は極めて有用であり、運動様式・期間・強度、年齢、性別などを考慮した遺伝子発現プロファイリングのデータベースの構築が期待できる。このようなデータの蓄積が進むことにより、運動によって生じる心臓の適応過程に関連する遺伝子が同定され、運動効果のメカニズムが解明されることが期待できる。

6. おわりに

ここ数年、多くの分野で遺伝子に関する研究が行われており、現在、遺伝子情報は驚異的な速度で蓄積されている。運動トレーニングによる心臓の応答・適応メカニズムの解明にも、遺伝子レベルでの検討は、極めて重要な鍵を握る情報をもたらすと考えられる。現在、健康・スポーツ科学の分野において、分子生物学の知見と技術を取り入れ、運動能力や運動の効果の規定している遺伝子・タンパクを探る研究が増えつつあるが、研究成果の報告数はまだ少なく、これから多くの検討を積み重ねていくことが必要であると考えられる。

本稿にて紹介した研究は、運動トレーニングによる心臓での遺伝子発現の変化に関する検討であり、今後はより機能的な検討、すなわちタンパクやペプチドレベルの変化を検討する必要がある、さらなる発展が期待される。すなわち、運動トレー

ニングによる心臓の適応・効果に関連する遺伝子・タンパクを同定し、遺伝子レベルからより機能的な検討を行うことが重要である。これらの知見の蓄積は、生活習慣病や循環器疾患、さらには競技スポーツに対して応用可能な基礎的データになりうると考えられる。

引用文献

- (1) Adams TD, Yanowitz FG, Fisher AG, Ridges JD, Lovell K, and Pryor TA (1981): Noninvasive evaluation of exercise training in college-age men. *Circulation* 64: 958-965.
- (2) Aitman TJ, Glazier AM, Wallace CA, Cooper LD, Norsworthy PJ, Wahid FN, Al-Majali KM, Trembling PM, Mann CJ, Shoulders CC, Graf D, St Lezin E, Kurtz TW, Kren V, Pravenec M, Ibrahim A, Abumrad NA, Stanton LW, and Scott J (1999): Identification of Cd36 (Fat) as an insulin-resistance gene causing defective fatty acid and glucose metabolism in hypertensive rats. *Nat Genet* 21: 76-83.
- (3) Allen DL, Harrison BC, Maass A, Bell ML, Byrnes WC, and Leinwand LA (2001): Cardiac and skeletal muscle adaptations to voluntary wheel running in the mouse. *J Appl Physiol* 90: 1900-1908.
- (4) Buttrick PM, Kaplan M, Leinwand LA, and Scheuer J (1994): Alterations in gene expression in the rat heart

- after chronic pathological and physiological loads. *J Mol Cell Cardiol* 26: 61-67.
- (5) Calderone A, Murphy RJ, Lavoie J, Colombo F, and Beliveau L (2001): TGF- β_1 and prepro-ANP mRNAs are differentially regulated in exercise-induced cardiac hypertrophy. *J Appl Physiol* 91: 771-776.
- (6) Chen YW, Hubal MJ, Hoffman EP, Thompson PD, and Clarkson PM (2003): Molecular responses of human muscle to eccentric exercise. *J Appl Physiol* 95: 2485-2494.
- (7) Chen YW, Nader GA, Baar KR, Fedele MJ, Hoffman EP, and Esser KA (2002): Response of rat muscle to acute resistance exercise defined by transcriptional and translational profiling. *J Physiol* 545: 27-41.
- (8) Cosmas AC, Kernan K, Buck E, Fernhall B, and Manfredi TG (1997): Exercise and dietary cholesterol alter rat myocardial capillary ultrastructure. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 75: 62-67.
- (9) Diffie GM, Sevensen EA, Stein TD, and Johnson JA (2003): Microarray expression analysis of effects of exercise training: increase in atrial MLC-1 in rat ventricles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 284: H830-H837.
- (10) Engelmann GL, Vitullo JC, and Gerrity RG (1987): Morphometric analysis of cardiac hypertrophy during development, maturation, and senescence in spontaneously hypertensive rats. *Circ Res* 60: 487-494.
- (11) Fagard RH (1997): Impact of different sports and training on cardiac structure and function. *Cardiol Clin* 15: 397-412.
- (12) Grynberg A and Demaison L (1996): Fatty acid oxidation in the heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 28: S11-S17.
- (13) Iemitsu M, Miyauchi T, Maeda S, Sakai S, Kobayashi T, Fujii N, Miyazaki H, Matsuda M, and Yamaguchi I (2001): Physiological and pathological cardiac hypertrophy induce different molecular phenotypes in the rat. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 281: R2029-R2036.
- (14) Iemitsu M, Miyauchi T, Maeda S, Sakai S, Fujii N, Miyazaki H, Kakinuma Y, Matsuda M, and Yamaguchi I (2003): Cardiac hypertrophy by hypertension and exercise training exhibits different gene expression of enzymes in energy metabolism. *Hypertens Res* 26: 829-837.
- (15) Jennings GL (1995): Mechanisms for reduction of cardiovascular risk by regular exercise. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 22: 209-211.
- (16) Jennings GT, Sechi S, Stevenson PM, Tuckey RC, Parmelee D, and McAlister Henn L (1994): Cytosolic NADP(+)-dependent isocitrate dehydrogenase. Isolation of rat cDNA and study of tissue-specific and developmental expression of mRNA. *J Biol Chem* 269: 23128-23134.
- (17) Ji LL, Stratman FW, and Lardy HA (1987): Effects of β_1 - and $\beta_1+\beta_2$ -antagonists on training-induced myocardial hypertrophy and enzyme adaptation. *Biochem Pharmacol* 36: 3411-3417.
- (18) Jin H, Yang R, Li W, Lu H, Ryan AM, Ogasawara AK, Van Peborgh J, and Paoni NF (2000): Effects of exercise training on cardiac function, gene expression, and apoptosis in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279: H2994-H3002.
- (19) Kainulainen H, Komulainen J, Leinonen A, Rusko H, and Vihko V (1990): Regional differences of substrate oxidation capacity in rat hearts: effects of extra load and endurance training. *Basic Res Cardiol* 85: 630-639.
- (20) Kainulainen H, Komulainen J, Takala T, and Vihko V (1989): Effect of chronic exercise on glucose uptake and activities of glycolytic enzymes measured regionally in rat heart. *Basic Res Cardiol* 84: 174-190.
- (21) Keul J, Dickhuth HH, Lehmann M, Staiger J (1982): The athlete's heart-haemodynamics and structure. *Int J Sports Med* 3 Suppl 1: 33-43.
- (22) Laughlin MH and Tomanek RJ (1987): Myocardial capillarity and maximal capillary diffusion capacity in exercise-trained dogs. *J Appl Physiol* 63: 1481-1486.
- (23) Longhurst JC, Kelly AR, Gonyea WJ, Mitchell JH (1980): Cardiovascular responses to static exercise in distance runners and weight lifters. *J Appl Physiol* 49: 676-683.
- (24) Ma Z, Ramanadham S, Kempe K, Hu Z, Ladenson J, and Turk J (1996): Characterization of expression of phosphofructokinase isoforms in isolated rat pancreatic islets and purified beta cells and cloning and expression of the rat phosphofructokinase-A isoform. *Biochim*

- Biophys Acta 1308: 151-163.
- (25) McNally EM, Kraft R, Bravo-Zehnder M, Taylor DA, and Leinwand LA (1989): Full-length rat alpha and beta cardiac myosin heavy chain sequences. Comparisons suggest a molecular basis for functional differences. *J Mol Biol* 210: 665-671.
- (26) Morganroth J, Maron BJ, Henry WL, Epstein SE (1975): Comparative left ventricular dimensions in trained athletes. *Ann Intern Med* 82: 521-524.
- (27) Nuutila P, Knuuti MJ, Heinonen OJ, Ruotsalainen U, Teras M, Bergman J, Solin O, Yki-Jarvinen H, Voipio-Pulkki LM, Wegelius U, and Koivisto VA (1994): Different alterations in the insulin-stimulated glucose uptake in the athlete's heart and skeletal muscle. *J Clin Invest* 93: 2267-2274.
- (28) Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA, McLanahan SM, Kirkeede RL, Brand RJ, and Gould KL (1990): Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet*. 336: 129-133.
- (29) Opie LH (1968): Metabolism of the heart in health and disease. Part I. *Am Heart J* 76: 685-698.
- (30) Panidis IP, Kotler MN, Ren JF, Mintz GS, Ross J, and Kalman P (1984): Development and regression of left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 3: 1309-1320.
- (31) Paulev PE (1984): Exercise and risk factors for arteriosclerosis in 42 married couples followed over four years. *J Chronic Dis* 37: 545-553.
- (32) Pelliccia A, Spataro A, Caselli G, Maron BJ (1993): Absence of left ventricular wall thickening in athletes engaged in intense power training. *Am J Cardiol*: 72: 1048-1054.
- (33) Pieruzzi F, Abassi ZA, and Keiser HR (1995): Expression of renin-angiotensin system components in the heart, kidneys, and lungs of rats with experimental heart failure. *Circulation* 92: 3105-3112.
- (34) Raskoff WJ, Goldman S, and Cohn K (1976): The "athletic heart". Prevalence and physiological significance of left ventricular enlargement in distance runners. *JAMA* 236: 158-162.
- (35) Reddy DS (1997): Cellular and molecular biology of cardiac hypertrophy. *Curr Sci* 72: 13-30.
- (36) Richey PA and Brown SP (1998): Pathological versus physiological left ventricular hypertrophy: A review. *J Sports Sci* 16, 129-141.
- (37) Roth SM, Ferrell RE, Peters DG, Metter EJ, Hurley BF, and Rogers MA (2002): Influence of age, sex, and strength training on human muscle gene expression determined by microarray. *Physiol Genomics* 10: 181-190.
- (38) Shapiro LM and Smith RG (1983): Effect of training on left ventricular structure and function. An echocardiographic study. *Br Heart J* 50: 534-539.
- (39) Shubeita HE, McDonough PM, Harris AN, Knowlton KU, Glembotski CC, Brown JH, and Chien KR (1990): Endothelin induction of inositol phospholipid hydrolysis, sarcomere assembly, and cardiac gene expression in ventricular myocytes. A paracrine mechanism for myocardial cell hypertrophy. *J Biol Chem* 265: 20555-20562.
- (40) Suzuki H, Kawarabayasi Y, Kondo J, Abe T, Nishikawa K, Kimura S, Hashimoto T, Yamamoto T (1990): Structure and regulation of rat long-chain acyl-CoA synthetase. *J Biol Chem* 265: 8681-8685.
- (41) Tada M and Katz AM (1982): Phosphorylation of the sarcoplasmic reticulum and sarcolemma. *Annu Rev Physiol* 44: 401-423.
- (42) Tsuji S, Qureshi MA, Hou EW, Fitch WM, and Li SS (1994): Evolutionary relationships of lactate dehydrogenases (LDHs) from mammals, birds, an amphibian, fish, barley, and bacteria: LDH cDNA sequences from *Xenopus*, pig, and rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 9392-9396.
- (43) Tsuruda T, Kato J, Kitamura K, Kuwasako K, Imamura T, Koiwaya Y, Tsuji T, Kangawa K, and Eto T (1998): Adrenomedullin: A possible autocrine or paracrine inhibitor of hypertrophy of cardiomyocytes. *Hypertension* 31: 505-510.
- (44) Turpeinen AK, Kuikka JT, Vanninen E, Vainio P, Vanninen R, Litmanen H, Koivisto VA, Bergstrom K, and Uusitupa MI (1996): Athletic heart: a metabolic, anatomical, and functional study. *Med Sci Sports Exerc* 28: 33-40.
- (45) Van der Vusse GJ, Glatz JF, Stam HC, and Reneman RS (1992): Fatty acid homeostasis in the normoxic and ischemic heart. *Physiol Rev* 72: 881-940.
- (46) Wang D, Harrison W, Buja LM, Elder FF, and McMillin JB (1998): Genomic DNA sequence, promoter expression, and chromosomal mapping of rat

- muscle carnitine palmitoyltransferase I. *Genomics* 48: 314-323.
- (47) Wisloff U, Loennechen JP, Currie S, Smith GL, and Ellingsen O (2002): Aerobic exercise reduces cardiomyocyte hypertrophy and increases contractility, Ca²⁺ sensitivity and SERCA-2 in rat after myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 54: 162-174.
- (48) Woeltje KF, Esser V, Weis BC, Sen A, Cox WF, McPhaul MJ, Slaughter CA, Foster DW, and McGarry JD (1990): Cloning, sequencing, and expression of a cDNA encoding rat liver mitochondrial carnitine palmitoyltransferase II. *J Biol Chem* 265: 10720-10725.