

生活習慣病と加齢における有酸素性運動トレーニングによる エネルギー代謝の改善に関する分子メカニズムの検討

家光 素行^{1,2}・前田清司^{1,2}・大槻 毅²・宮内 卓²

Molecular mechanism in exercise training-induced improvement of fatty acid energy metabolism in the aged myocardial and skeletal muscles

Motoyuki Iemitsu^{1,2}, Seiji Maeda^{1,2}, Takeshi Otsuki², Takashi Miyauchi²

Abstract

Exercise training improves aging-induced decrease of oxidative metabolic capacity in mitochondria of the heart and skeletal muscle. However, the mechanisms underlying improving oxidative metabolic capacity in the myocardial and skeletal muscles by exercise training are unclear. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- α and peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α (PGC-1 α), transcriptional activators, regulate many genes of oxidative metabolic enzymes in mitochondria. We investigated whether aging-induced alteration in PPAR- α and PGC-1 α protein levels in the heart and skeletal muscle is improved by exercise training. We used hearts and epitrochlearis muscles of sedentary aged rat (23-month old) and swim-trained aged rat (23-month old, swimming training for 8-week, 5days/wk, 90min/day). The activity of 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase and cytochrome oxidase, which are key enzymes of energy metabolic capacity, in the heart and epitrochlearis muscles were higher in the trained-aged rats than the sedentary-aged rats. PPAR- α and PGC-1 α protein levels in the heart and epitrochlearis muscles were higher in the trained-aged rats than the sedentary-aged rats. These findings suggest that exercise training may improve aging-induced downregulation in molecular system through PPAR- α and PGC-1 α proteins in the myocardial and skeletal muscles.

Key words: aging, exercise training, oxidative metabolic capacity, heart, skeletal muscle

1. 緒言

加齢により、様々な器官や組織の機能は低下し、疾病や障害などを引き起こす原因となる。特に、加齢による心臓の機能低下は、心血管病の発生率増大の原因となり、また筋力の低下は、生活の質(Quality of Life)を低下させる要因となりうる。これらの機能低下の原因の一つとして、加齢に伴う心臓および骨格筋にエネルギーを供給する

機能の低下が考えられる^{3,4,5)}。一方、高齢期における有酸素性運動の継続は、心臓や骨格筋の機能および形態とともに、エネルギー供給能を改善することが報告されている^{3,5)}。しかし、高齢期の有酸素性運動により、心臓や骨格筋のエネルギー代謝機能が改善するメカニズムについては明らかでない。Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- α およびperoxisome proliferator-activated

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

receptor γ coactivator-1 α (PGC-1 α) は、ミトコンドリアの脂質代謝の主要酵素の遺伝子発現やミトコンドリアの生合成に関連する遺伝子を調節している転写因子であり、心臓や骨格筋のエネルギー供給機能の分子調節に関与している^{2,6,7)}。そこで、本研究は、老齢期からの運動トレーニングによる心臓・骨格筋のエネルギー代謝機能低下の改善とともにPPAR- α およびPGC-1 α の発現が変動しているか否かを検討した。

2. 方法

(1) 実験動物

本研究では、21 カ月齢の雄 Wistar 系の老齢ラット 12 匹を用いた。本研究の動物実験に関する倫理的妥当性については、筑波大学内の動物実験委員会の認可を受けた。動物は、1964 年のヘルシンキ宣言に従って飼育し、餌、水は自由摂取とした。12 匹の老齢ラットを 5 日/週、90 分/日の有酸素的な水泳トレーニングを 8 週間実施した(老齢水泳群)老齢ラット 6 匹とその間、安静飼育した老齢ラット(老齢対照群) 6 匹に分けた。トレーニング期間終了後、24 時間以上安静飼育した後に、ラットの体重を測定し、tail-cuff 法にて血圧と心拍数を測定した。その後、麻酔下にて、心臓(左室および中隔)と滑車筋を摘出し、凍結保存した。老齢対照群も同様の方法にて、心臓と滑車筋を摘出した。

(2) 代謝酵素活性

心臓(左心室)および滑車筋にて、有酸素性のエネルギー供給を行うために必要な β 酸化の主要酵素の 1 つである 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase (HAD) の活性及び電子伝達系の主要酵素の 1 つである cytochrome oxidase (COX) の活性を測定した。

(3) PPAR- α および PGC-1 α タンパク発現

心臓(左心室)および滑車筋の PPAR- α および PGC-1 α タンパク発現量は、polyclonal anti-PPAR- α antibody (Santa Cruz Biotechnology) および anti-PGC-1 α antibody (Calbiochem) の 1 次抗体を用いて Western blotting 法にて検討した³⁾。

(4) 統計処理

各測定値は、平均値 \pm 標準誤差で示した。老齢対照群と老齢水泳群の比較には、対応のない t 検

定を行い、有意水準は 5% 未満とした ($P < 0.05$)。

3. 結果

老齢水泳群の体重は、老齢対照群に比べて有意に低値を示した (571 ± 18 vs. 721 ± 26 g, $P < 0.01$)。心重量 (1.3 ± 0.1 vs. 1.3 ± 0.1 g) および滑車筋重量 (0.36 ± 0.05 vs. 0.32 ± 0.03 g) は、両群間に有意な差は認められなかった。老齢水泳群の安静時心拍数は、老齢対照群に比べて有意に低値を示した (248 ± 8 vs. 276 ± 8 beats/min, $P < 0.05$)。また、収縮期血圧および拡張期血圧は、両群間に有意な差は認められなかった(収縮期: 138 ± 3 vs. 134 ± 5 mmHg, 拡張期: 90 ± 5 vs. 94 ± 6 mmHg)。

心臓(左室)および滑車筋における HAD、COX 活性は、老齢水泳群で老齢対照群より有意に高値を示した(表 1)。

心臓(左室)および滑車筋における PPAR- α の発現は、老齢水泳群で老齢対照群よりも増大していた(心臓: 図 1-上、滑車筋: 図 1-下)。また、心臓(左室)および滑車筋における PGC-1 α の発現は、老齢水泳群で老齢対照群よりも増大していた(心臓: 図 2-上、滑車筋: 図 2-下)。

4. 考察

老齢期からの有酸素性運動トレーニングは、心臓および骨格筋における有酸素性のエネルギー供給経路の主要酵素である、HAD および COX 活性を改善することが示された。すなわち、老齢期からの有酸素性運動の継続は、心臓および骨格筋の機能維持に必要なエネルギー供給を行うための代謝能力を改善させるのに有効であることが示唆された。これらの改善は、加齢による心臓や骨格筋の機能低下の改善に寄与し、心疾患の発病や筋力低下を予防ないし改善する可能性が考えられる。また、PPAR- α および PGC-1 α のタンパク発現は、老齢期からの有酸素性運動トレーニングにより、心臓および骨格筋にて改善することが示された。先行研究にて、PPAR- α 遺伝子を欠損させたマウスでは心臓の HAD などのエネルギー代謝主要酵素活性の遺伝子発現および酵素活性が低下していることが報告されている¹⁾。また、PGC-1 α 遺伝子を心臓特異的に過剰発現させたマウスでは心臓のエネルギー代謝主要酵素活性の遺伝子発現やミトコンドリアの生合成に関わる遺伝子の発現を増大させることが報告されている⁶⁾。このように、

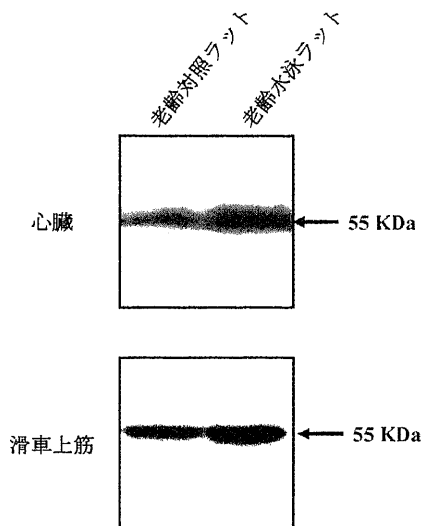


図1. 老齢期からの運動トレーニングによる心臓と骨格筋のPPAR- α のタンパク発現

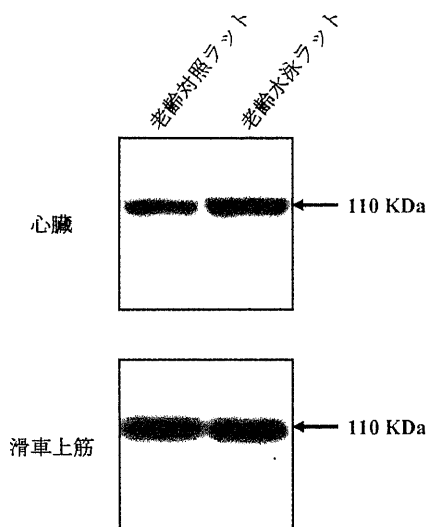


図2. 老齢期からの運動トレーニングによる心臓と骨格筋のPGC-1 α のタンパク発現

PPAR- α は、HADなどの β 酸化に関与する酵素の遺伝子発現を調節しており、PGC-1 α は、電子伝達経路の主要酵素であるCOXの遺伝子発現を調節する転写因子Nuclear respiratory factorの調節やミトコンドリアの生合成に関連する遺伝子発現の調節に関与している^{1,2,6,7)}。以上の結果から、老齢期からの有酸素性運動の継続は、加齢による心臓や骨格筋の有酸素性エネルギー代謝低下を改

善させ、その改善の分子機序に、PPAR- α およびPGC-1 α によるエネルギー代謝主要酵素遺伝子の調節が関与している可能性が考えられた。

引用文献

- (1) Aoyama T, Peters JM, Iritani N, Nakajima T, Furihata K, Hashimoto T, and Gonzalez FJ (1998): Altered constitutive expression of fatty

Table 1. Myocardial and epitrochlearis muscle metabolic enzyme activities in Control-aged and Trained-aged rats

	Energy metabolic enzyme activity	
	HAD	COX
	($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}$ tissue)	($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}$ tissue)
Heart		
Sedentary-aged	39 \pm 1	0.3 \pm 0.1
Trained-aged	60 \pm 4*	0.6 \pm 0.1*
Epitrochlearis muscle		
Sedentary-aged	6 \pm 1	0.1 \pm 0.1
Trained-aged	11 \pm 2*	0.2 \pm 0.1*

Values are mean \pm SE.

HAD, 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase; COX, cytochrome oxidase; Sedentary-aged, 23-month-old sedentary-aged rats; Trained-aged, 23-month-old swimming-trained (8 weeks) rats. Significantly different vs. Sedentary-aged rats, * P<0.05.

- acid-metabolizing enzymes in mice lacking the peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α). *J Biol Chem* 273 : 5678-5684.
- (2) Barger PM and Kelly DP (2000): PPAR signaling in the control of cardiac energy metabolism. *Trends Cardiovasc Med* 10 : 238-245.
- (3) Iemitsu M, Miyauchi T, Maeda S, Tanabe T, Takanashi M, Irukayama-Tomobe Y, Sakai S, Ohmori H, Matsuda M, and Yamaguchi I (2002): Aging-induced decrease in the PPAR- α level in hearts is improved by exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283 : H1750-H1760.
- (4) Lakatta EG (1987): Cardiac muscle changes in senescence. *Annu Rev Physiol* 49 : 519-531,
- (5) Rogers MA, and Evans WJ (1993): Changes in skeletal muscle with aging: effects of exercise training. *Exerc Sport Sci Rev* 21 : 65-102.
- (6) Russell LK, Mansfield CM, Lehman JJ, Kovacs A, Courtois M, Saffitz JE, Medeiros DM, Valencik ML, McDonald JA, and Kelly DP (2004): Cardiac-specific induction of the transcriptional coactivator peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α promotes mitochondrial biogenesis and reversible cardiomyopathy in a developmental stage-dependent manner. *Circ Res* 94 : 525-33.
- (7) Wu Z, Puigserver P, Andersson U, Zhang C, Adelmant G, Mootha V, Troy A, Cinti S, Lowell B, Scarpulla RC, and Spiegelman BM (1999): Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Cell* 98 : 115-124.