



東北大学



2016年11月28日

東北大学大学院医学系研究科
東北大学大学院医工学研究科

低酸素トレーニングの効果を科学的に立証 - Phd2 遺伝子欠損により持久性トレーニングの効果が向上する -

【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科の布宮 亜樹（ぬのみや あき）日本学術振興会特別研究員、医工学研究科の申 俊哲（しん じゅんちゅる、現 テンプル大学）元研究員、永富 良一（ながとみ りょういち）教授らの研究グループは、持続的な低酸素応答と運動トレーニングが骨格筋の代謝特性を変化させることによって持久力を向上させることを明らかにしました。

持続的な低酸素応答を起こさせるために細胞内酸素センサータンパク質である PHD2 を欠損させたマウスに4週間の持久性トレーニングを行わせると、通常のマウスと比較して高いトレーニング効果が得られることが明らかになりました。この研究成果は、分子メカニズムに着目して、低酸素トレーニングの効果を動物モデルを用いて世界で初めて科学的に立証した報告です。

本研究成果は2016年7月25日付で欧州生理学会の機関誌 *Acta Physiologica* 誌（電子版）に掲載され、10月発刊の同誌論説において高い評価を得ました。

【研究のポイント】

- ・ 身体が低酸素環境に暴露されると、血管新生や赤血球産生といった低酸素応答と呼ばれる一連の生体防御反応が起きる。
- ・ 酸素センサータンパク質である PHD2 を欠損したマウスではより高いトレーニング効果が得られた。
- ・ 低酸素トレーニングの効果を、動物モデルを使用して世界で初めて科学的に立証した報告である。

【研究内容】

身体が低酸素環境に暴露されると、生体内では低酸素応答と呼ばれる一連の生体防御反応が起きます。低酸素応答には、血管新生や赤血球産生が含まれており、組織への酸素供給を維持するよう応答します。スポーツ医科学の分野では、これらの生理応答が酸素運搬や酸素取り込みを向上させ、持久性トレーニングの効果を増強させるのではないかと考えられ低酸素トレーニング（高地トレーニング）^{注1}として注目を集めてきました（図1）。しかし、酸素運搬能の向上だけでトレーニング効果が得られるかについては、未だに確証が得られていませんでした。低酸素応答のオン・オフを切り替えるのは、生体内酸素センサーとして知られるプロリン水酸化酵素2 (PHD2) というタンパク質です。PHD2は低酸素環境下で活性を失う特性があり、PHD2の働きが弱くなることで低酸素応答が亢進します。そこで本研究では、*Phd2* 遺伝子を欠損することで低酸素応答が恒常的に誘導されるマウス (*Phd2* 欠損マウス)^{注2}を用い、低酸素応答が持久性トレーニング効果を向上させるかを検証しました。

その結果、*Phd2* 欠損マウスでは、より高いトレーニング効果が得られることが明らかになり、低酸素応答の誘導により持久性トレーニングの効果が向上することが示されました（図2）。また、*Phd2* 遺伝子を欠損することで、ヘマトクリット値^{注3}が上昇し、骨格筋における血管新生も観察されますが、それだけでは持久性運動能力が向上することはなく、トレーニングを行うことによってはじめて、持久性運動に有利な骨格筋特性を獲得し、それが持久性運動能力の増強に寄与することが明らかになりました。

低酸素トレーニングや高地トレーニングの効果を検証した研究は、ヒトを対象としたものがほとんどであるため、プラセボ効果^{注4}などの心理的影響を排除することが難しく、議論を困難にしてきました。本研究は、遺伝子改変実験動物を用いることで、心理的影響を受けない分子メカニズムに着目したアプローチによって低酸素トレーニングの効果を明らかにし、低酸素トレーニングの効果を科学的に立証した初めての報告です。今後のスポーツ医学分野における低酸素トレーニングのメカニズムの理解、またトレーニングプログラムの作成の一助となることを期待しています。

本研究は、独立行政法人日本学術振興会特別研究員奨励費の助成を受けて行われました。

【用語説明】

注1. 低酸素トレーニング、高地トレーニング：

酸素分圧の低い高地や、高地環境を模した低酸素環境下で行うトレーニングのこと。効率よく持久性運動能力を向上させると信じられている(図1)。

注2. *Phd2* 遺伝子欠損マウス (*Phd2* 欠損マウス)：

薬剤を投与することで *Phd2* 遺伝子を欠損させることができるマウス。

注3. ヘマトクリット値：

血液中の血球の体積の割合を示す数値。貧血検査などに利用される。

注4. プラセボ効果：

自己暗示や思い込み効果のこと。効果が高いトレーニングを行ったのだから能力が向上しているはずだと思い込むことで、実際に高いパフォーマンスが発揮出来ることなどを指す。

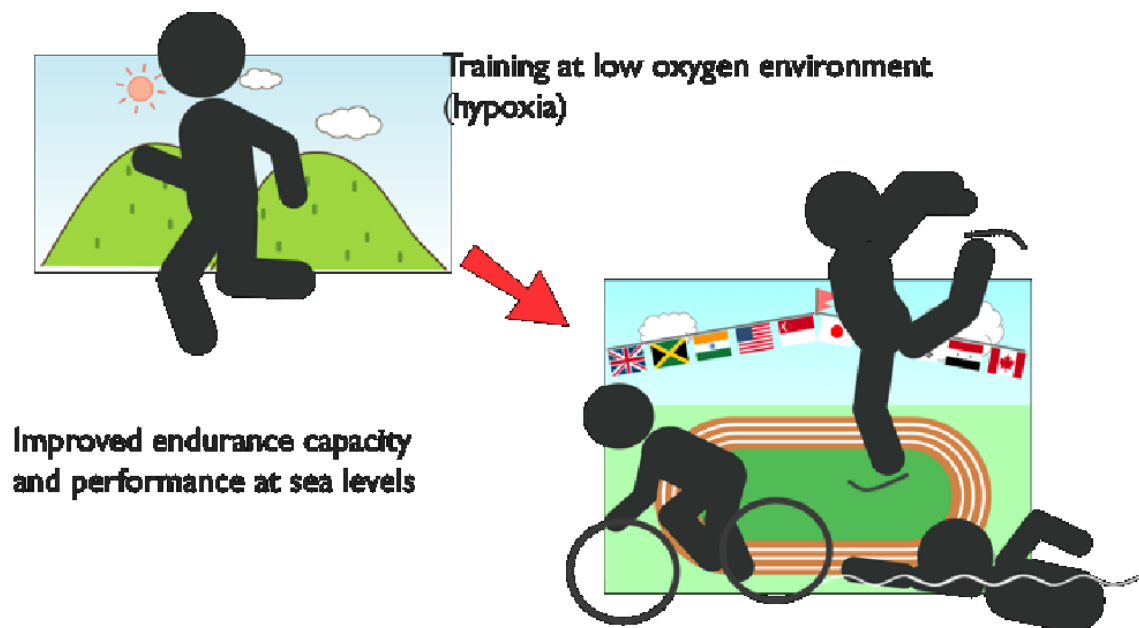


図1. 低酸素トレーニング(高地トレーニング)の戦略
低酸素環境下(高地)でトレーニングを行うことで常酸素環境下(平地)でのパフォーマンスを効率よく向上させると信じられています。

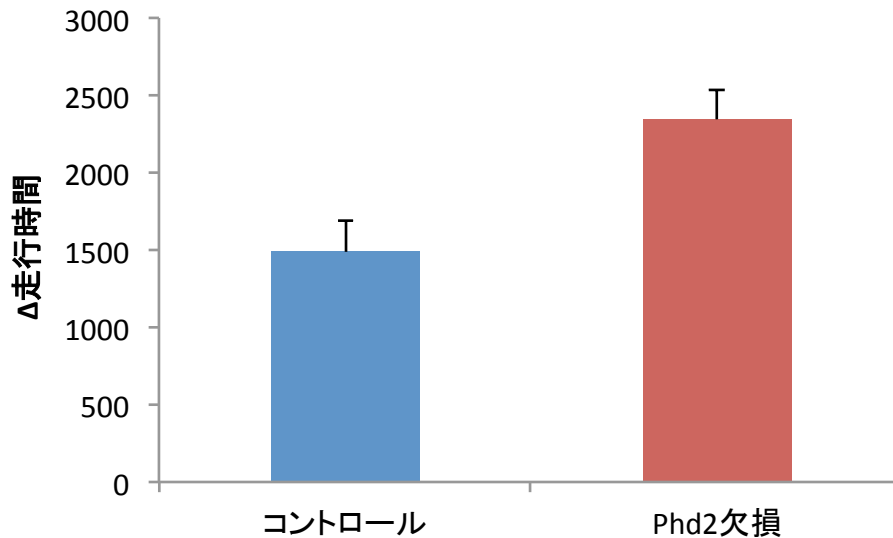


図 2. 持久性運動能力テストの結果から算出したトレーニング効果

持久性運動能力テストはマウス用のトレッドミル（ランニングマシン）を使用し、どれくらい長く走行を続けられるかをテストしました。対照マウス、*Phd2* 欠損マウスそれぞれについて、トレーニングを行う前とトレーニングを行った後の持続走行時間の差を算出しました。*Phd2* 欠損マウスでは対照マウスに比べて約 1.57 倍のトレーニング効果が得られました。

【論文題目】

Title : Activation of the hypoxia-inducible factor pathway induced by prolyl hydroxylase domain 2 deficiency enhances the effect of running training in mice.

Authors : Aki Nunomiya, Junchul Shin, Yasuo Kitajima, Takashi Dan, Toshio Miyata, Roichi Nagatomi.

Journal : Acta Physiologica. DOI: 10.1111/apha.12751

Published date: Jul. 9, 2016

日本語タイトル：「プロリン水酸化酵素 2 の欠損によって生じる低酸素誘導因子経路の活性化はマウスにおいて持久力トレーニングの効果を増強する」

著者：布宮亜樹、申俊哲、北嶋康雄、段孝、宮田敏男、永富良一

【お問い合わせ先】

（研究に関すること）

東北大学大学院医工学研究科

健康維持増進医工学分野

教授 永富 良一（ながとみ りょういち）

電話番号：022-717-8586

Eメール：nagatomi@med.tohoku.ac.jp

（報道に関すること）

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

講師 稲田 仁（いなだ ひとし）

電話番号：022-717-7891

ファックス：022-717-8187

Eメール：pr-office@med.tohoku.ac.jp