

平成 29 年 4 月 16 日現在

機関番号：10102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350810

研究課題名(和文) 短時間の反復低酸素暴露がトレーニングによる全身持久力向上に及ぼす影響

研究課題名(英文) Effects of short-duration intermittent hypoxia on endurance exercise capacity in mice

研究代表者

鈴木 淳一 (SUZUKI, JUNICHI)

北海道教育大学・教育学部・教授

研究者番号：80261379

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：これまで、低酸素環境を用いて持久的運動能力を高めることを目的としたトレーニング法が、様々な手法で実践されている。しかし、平地での持久力を高める決定的なトレーニング法が確立されているとは言えない。本研究では、短時間の低酸素暴露(12%O₂・15 min+20.9% O₂・10 min, 4セット/日)と常酸素環境でのトレーニングを組み合わせる方法を検討した。その結果、この方法によって筋の脂質代謝能力が向上することで、持久的運動能力が顕著に向上することが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：This study was designed to (1) investigate the effects of acute short-duration intermittent hypoxia on muscle mRNA and microRNA expression levels; (2) clarify the mechanisms by which short-duration intermittent hypoxia improves endurance capacity; (3) investigate the effects of short-duration intermittent hypoxia on endurance capacity in well-trained individuals. The present results suggest that exercise training under normoxic atmosphere with short-duration intermittent hypoxia represents a useful strategy for improving endurance performance in highly trained individuals.

研究分野：運動生理学

キーワード：低酸素曝露 トレーニング 脂肪代謝

1. 研究開始当初の背景

半世紀以上前から、競技能力向上を目的とした高所トレーニングが実施されている。しかし、低酸素下での運動は、相対運動強度が高まるため、実践する競技選手への精神的・身体的負担が大きい。このため、選手への負担軽減にもなることから、常圧低酸素室を利用した live high-train low (LHTL) が広く実践されている。しかし、夜間睡眠時や1日3時間程度の低酸素暴露と常酸素下運動では、平地における最大酸素摂取量 (VO_{2max}) や競技能力を必ずしも向上させるとは言えないことが、多くの研究から明らかである。

また、5分程度の短時間反復低酸素暴露 (安静状態) と常酸素下での運動を組み合わせたトレーニング法が報告されているが、顕著な効果はみられていない。スポーツ競技者に [10-12% O_2 ・5分+21% O_2 ・5分] を7セット/日で4週間、[10-15% O_2 ・6分+21% O_2 ・4分] を6セット/日で2週間実施しても、競技能力に有意な変化は報告されていない。

2. 研究の目的

本研究では、まず短時間反復低酸素暴露の直後から24時間後までにおける骨格筋における遺伝子発現の経時変化を観察する。次に、短時間反復低酸素暴露と常酸素下での運動を組み合わせるトレーニング法が、全身持久力に及ぼす効果を生理・生化学的および分子生物学的に分析する。さらに、長期間のトレーニングにより、持久的運動能力が向上しているマウスにおいて、短時間反復低酸素暴露が持久力向上の効果を示すかどうかを検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 実験1: マウスに以下の3条件の負荷を与え、その直後、3、6、10、24時間後に腓腹筋、心筋、腎臓を摘出した。条件1: [12% O_2 ・60分間] を1回; 条件2: [12% O_2 ・15分間+常酸素・10分間] を4回; 条件3: トレッドミル走行運動 (20 m/min, 60分間, 10%勾配)。組織サンプルからRNAを抽出し、RT-PCR法により、mRNAおよびmicroRNAの分析を行った。

(2) 実験2: マウスを安静対照群、低酸素暴露群 (12%酸素・1時間)、間欠低酸素暴露群 (12%酸素 15分×4回、常酸素の休憩 10分)、トレーニング群 (20 m/min, 15%勾配, 1時間)、低酸素暴露+トレーニング群、間欠低酸素暴露+トレーニング群に分け、3週間実施した。負荷終了時に最大持久的運動能力を測定した。骨格筋 (ヒラメ筋、腓腹筋、足底筋) における筋線維組成や毛細血管網の組織化学的分析、代謝酵素活性の測定、mRNAの発現を分析した。

(3) 実験3: 5週齢のマウスに7週間、自発走運動を負荷した。その後、トレーニング群 (Tr,

30-37.5 m/min, 60分間, 6日/週、15%勾配)、間欠低酸素暴露+トレーニング群 (IntTr) に分け、4週間実施した。運動負荷終了時に最大持久的運動能力を測定した。骨格筋 (ヒラメ筋、腓腹筋、足底筋) における筋線維組成や毛細血管網の組織化学的分析、代謝酵素活性の測定、各種タンパク質の発現を分析した。

4. 研究成果

(1) 実験1

腓腹筋において、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) の mRNA は、条件3で直後に、[条件2]で6時

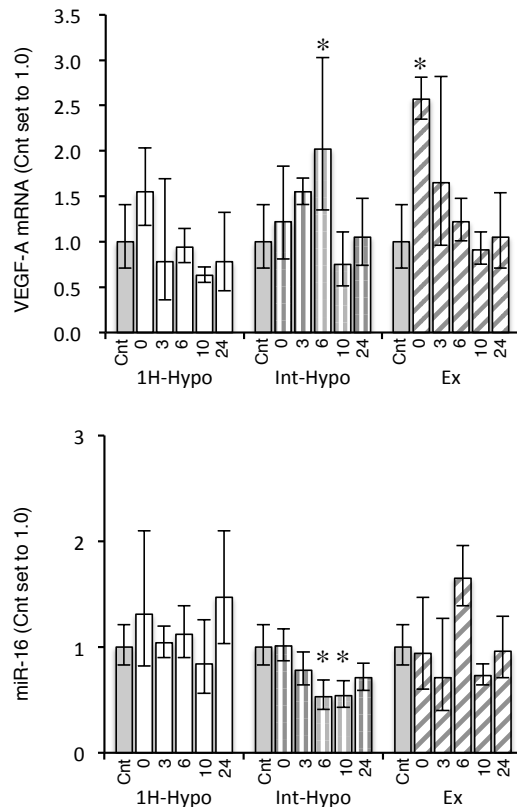


図1 腓腹筋赤筋部位の VEGF-A mRNA と miR-16 の発現

間後に有意な増加が観察されたが、[条件1]では有意な差はみられなかった。PGC-1 α の mRNA は、条件3で3時間後に、[条件2]で6時間後に有意な増加が観察されたが、[条件1]では有意な差はみられなかった。miR-16、-20b は、[条件2]だけで有意な低下が観察された。左心室において、VEGF mRNA は全ての条件において、直後に有意な増加が観察された。腎臓における erythropoietin (EPO) mRNA も、全ての条件において、直後に有意な増加が観察された。これらのことから、短時間の反復低酸素暴露は、骨格筋における毛細血管新生や脂質代謝を促進する可能性があることが示唆された。

(2) 実験2

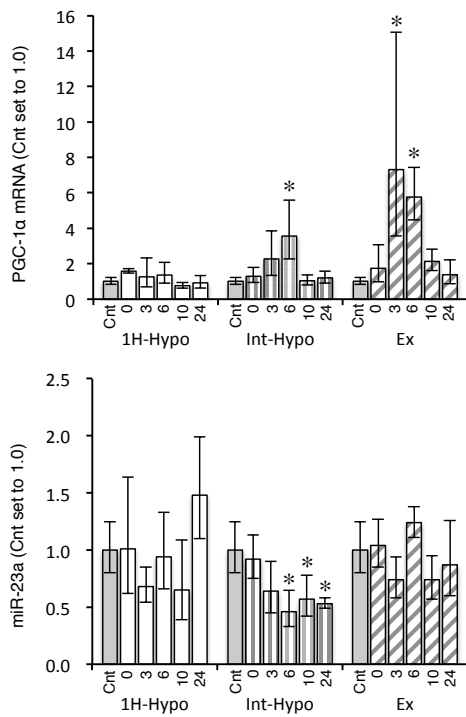


図 2 腓腹筋赤筋部位の PGC-1 α mRNA と miR-23a の発現

漸増負荷走による最大運動能力テストでは、間欠低酸素暴露+トレーニング群が最も高い値を示した。腓腹筋の赤筋部位において、ミトコンドリアにおける脂肪酸代謝 (β 酸化)の酵素である 3-ヒドロキシアシル-CoA-デヒドロゲナーゼ活性が、低酸素暴露+トレーニング群よりも間欠低酸素暴露+トレーニング群で有意に高い値を示した。間欠低酸素暴露+トレーニング群において、PGC-1 α と

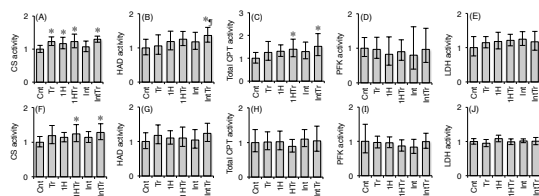


図 3 間欠低酸素暴露とトレーニングによる代謝酵素活性の変化

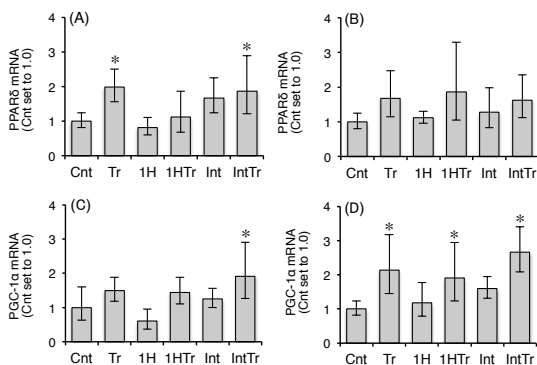


図 4 腓腹筋赤筋部位 (A, C) と白筋部位 (B, D) の PGC-1 α と PPAR δ mRNA の発現

PPAR δ の mRNA 両者が有意に増加していた。毛細血管網は、トレーニングによって顕著に増加したが、低酸素暴露+トレーニング群と間欠低酸素暴露+トレーニング群の間に有意な差はみられなかった。筋線維組成にも有意な差はみられなかった。これらのことから、短時間の反復低酸素暴露は、骨格筋における脂質代謝を改善することで、トレーニングによる持久力向上に付加的な作用を示すことが示唆された。

(3) 実験 3

漸増負荷走による最大運動能力テストでは、Tr 群よりも IntTr 群で有意に高い値を示した。下肢骨格筋において、Type-I 筋線維の割合と

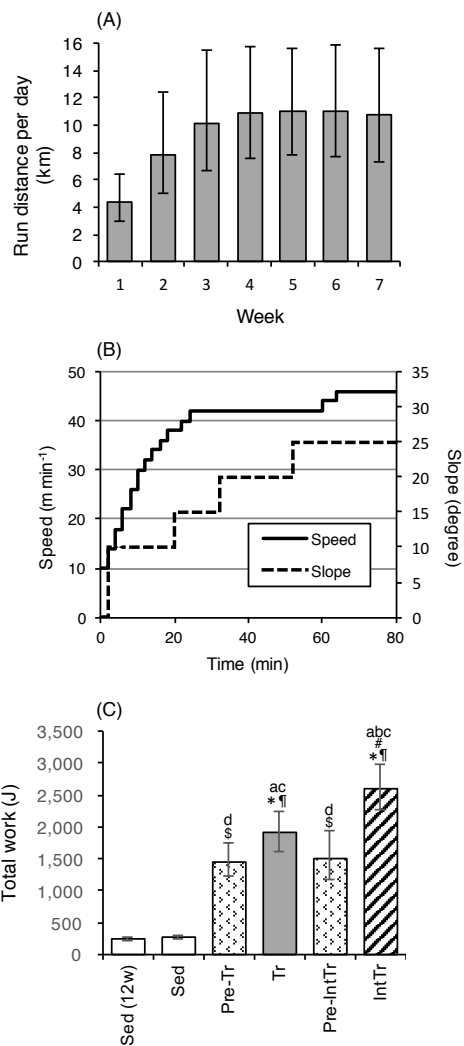


図 5 自発走行運動の走行距離 (A)、最大運動能力測定プロトコール (B)、最大仕事量 (C) の変化

脂肪酸アシル CoA をミトコンドリアに取り込む酵素である CPT 活性が IntTr 群で有意に高い値を示した。また、筋細胞核における PGC-1 α のタンパク発現が、ヒラメ筋で 5.2 倍、腓腹筋の赤筋部位で 3.1 倍、IntTr 群で高い値を示した。さらに、筋細胞内に脂肪酸を取り込むタンパク質である FAT/CD36 の発現が、腓

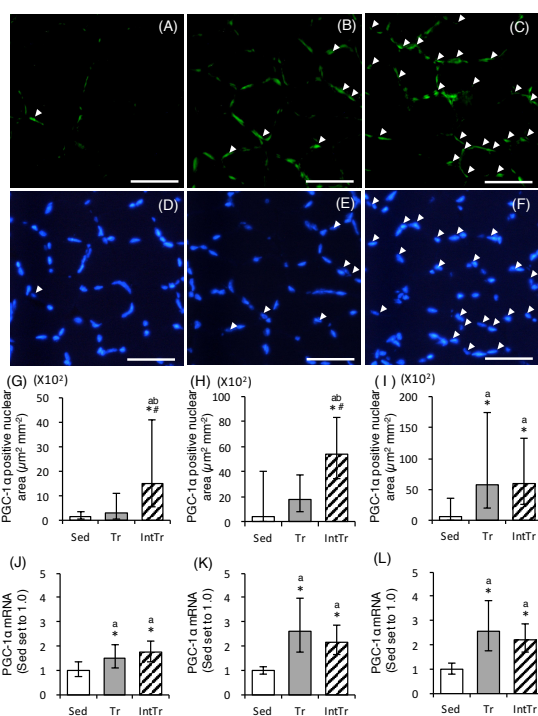


図 6 ヒラメ筋における PGC-1 α (A-C) と細胞核 DAPI (D-F) の顕微鏡画像。ヒラメ筋 (G, J)、腓腹筋赤筋部位 (H, K)、足底筋 (I, L) の核における PGC-1 α 量 (G-I) と PGC-1 α mRNA (J-L) の変化

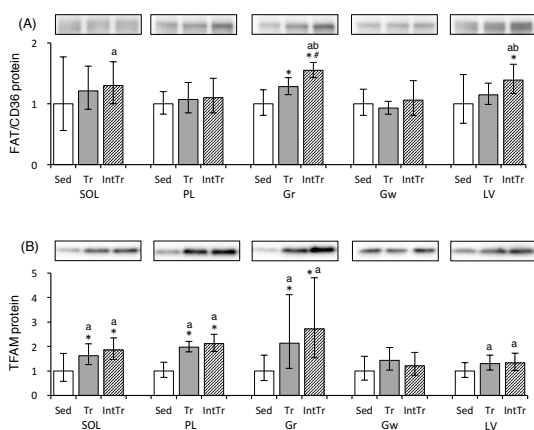


図 7 FAT/CD36 (A) と TFAM (B) のタンパク質発現の変化

腹筋赤筋部位で 21%、Tr 群よりも IntTr 群で有意に高い値を示した。これらのことから、短時間の反復低酸素暴露は、遅筋線維の発現促進や脂質代謝を高めることで、幼若期から長期間トレーニングを積んだマウスの全身持久力向上に寄与することが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者, 研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計 4 件)

(1) Suzuki J: Endurance performance in well-trained mice is enhanced by short-duration intermittent hypoxia via improved muscle fatty acid metabolism. *Experimental Physiology*, 2017.

DOI: 10.1113/EP086254 (査読有)

(2) Suzuki J: Short-duration intermittent hypoxia enhances endurance capacity by improving muscle fatty acid metabolism in mice. *Physiological Reports* 4(7) e12744, 2016.

DOI: 10.14814/phy2.12744 (査読有)

(3) Suzuki J: Muscle microvascular adaptation and angiogenic gene induction in response to exercise training are attenuated in middle-aged rats. *Comparative Exercise Physiology*, 11(1): 23-33, 2015; on line ISSN 1755-2540

print, ISSN 1755-2559 online,

DOI 10.3920/CEP150007 (査読有)

(4) Suzuki J: Exercise-induced capillary growth in skeletal muscle

Advances in Exercise Physiology 21(1)1-6, 2015. (査読有)

〔学会発表〕 (計 3 件)

(1) 鈴木淳一: 短時間の反復低酸素暴露が長期間トレーニングを積んだマウスの全身持久力向上に及ぼす影響。第 24 回日本運動生理学会、2016 年 7 月、熊本大学 (熊本市)

(2) 鈴木淳一: 短時間の反復低酸素暴露がトレーニングによる全身持久力向上に及ぼす影響。第 23 回日本運動生理学会大会、2013 年 7 月、日本体育大学 (東京都)

(3) 鈴木淳一: 中年期ラットにおける持久的運動が VEGF と microRNA 発現におよぼす影響。第 22 回日本運動生理学会大会、2013 年 7 月、川崎医療福祉大学 (倉敷市)

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 淳一 (SUZUKI, Junichi)
北海道教育大学・教育学部・教授
研究者番号：80261379

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：