

低酸素トレーニングモデルマウスにおける赤血球増多が もたらす危険性とそのリスク回避についての検証

東 北 大 学 布 宮 亜 樹

The Influence of Nitric Oxide-induced Vasodilatation on Blood Pressure During Hypoxic Adaptation – Risk Reduction of Erythrocytosis in Hypoxic Training Model Mice –

by

Aki Nunomiya
Tohoku University

ABSTRACT

Altitude training has been widely adopted by athletes, however it also involves a risk of excessive hematopoiesis. We used the model mice of hypoxic training (prolyl hydroxylase domain 2 conditional knockout mice: Phd2 cKO) to investigate the effect of erythrocytosis on blood flow and blood pressure. Additionally, we determined the effect of NOS inhibitor to the maintenance of blood pressure on Phd2 cKO mice. Phd2 cKO mice exhibited erythrocytosis and the reduction of blood flow velocity in hind limbs. As for systolic blood pressure, there was no significant difference between Phd2 cKO mice and control mice without treatment. 5 minutes after the injection of low concentration of NOS inhibitor, control mice exhibited an elevated systolic blood pressure. On the other hand, systolic blood pressure of Phd2 cKO mice was not affected by low concentration of NOS inhibitor. These results suggest that Phd2 cKO mice may be less susceptible to NOS inhibition. To understand the effect of NOS inhibition on blood pressure regulation in the state of polycytosis in more detail, further studies about concentration-dependent effect of NOS inhibitor using Phd2 cKO mice are required.

要 旨

効率よく持久力を高める方法として知られる低酸素トレーニングは、世界的に広く普及している一方で、ヘマトクリット値が過度に上昇することによるリスクも伴う。本研究では、常酸素環境下で赤血球増多を誘導できる低酸素モデルマウスを用いて、赤血球増多が血圧および血流にもたらす影響と、一酸化窒素合成酵素（NOS）阻害が血圧調節に及ぼす影響を明らかにすることを目的に検証を行った。ヘマトクリット値上昇が観察された低酸素モデルマウスでは、後肢の血流速度が低下していることが示された。また、低酸素モデルマウスのベースラインの収縮期血圧はコントロールマウスと同程度であった。その一方で、低濃度のNOS阻害剤を投与した場合、コントロールマウスでは血圧上昇が観察されたのに対し、低酸素モデルマウスでは血圧上昇が起らずNOS阻害の影響を受けにくいことが示された。今後は、濃度依存的にNOS阻害が血圧に及ぼす影響を明らかにするとともに、低酸素モデルマウスでNO以外の降圧作用が起きている可能性を明らかにしていく必要がある。

緒 言

近年、低酸素トレーニングは主に持久性競技において欠かすことの出来ないトレーニングとなりつつあり、世界中のアスリートが取り入れている¹⁾。身体が低酸素環境に暴露されると、生体防御反応である低酸素応答が亢進し、赤血球産生が誘導されることでヘマトクリット値が上昇する^{2,3)}。その結果、酸素運搬能力が向上し、高いトレーニング効果が得られると考えられているために、血液ドーピングをしてでもヘマトクリット値を上昇させようとする選手が後を絶たない。しかし、高地トレーニング中に起こった死亡事故も複数報告されており、詳細な死因は未解明であるも

の、過度なヘマトクリット値上昇がリスクファクターとなっている可能性は高く、低酸素トレーニングにおける危険性は検討の余地がある。当研究室では、常酸素環境下において低酸素応答を誘導することが出来るプロリン水酸化酵素2 (Prolyl hydroxylase domain 2: Phd2) 欠損マウスを低酸素トレーニングモデルマウスとして使用し、低酸素トレーニングの効果を立証してきた⁴⁾。Phd2欠損マウスは過剰とも言える赤血球増多を呈する一方で、運動遂行に影響はなかったことを受け、血管拡張作用を持つ一酸化窒素⁵⁻⁷⁾ (Nitric oxide : NO) の代謝物濃度を測定したところ、コントロールマウスに比べPhd2欠損マウスで高い数値が確認された⁴⁾。このことから、NOによる血管拡張作用がPhd2欠損マウスの血流を促進した可能性が高いが、その確証は得られていない。そこで本研究では、Phd2欠損マウスに一酸化窒素合成酵素阻害剤を投与し、血圧および血流状態に変化が生じるかを検証することにした。本研究の目的は、ヘマトクリット値が上昇した状態でNOが産生されない場合にどのような症状を引き起こすかを明らかにすることである。