

HIF-1 α の遺伝子多型が低酸素環境暴露時の生理学的応答に及ぼすの影響

緒方 知徳 村岡 功

(早稲田大学スポーツ科学学術院)

The Effects of SNP in HIF-1 α for Variability of Physiological Responses to Hypoxia Exposure

Tomonori Ogata and Isao Muraoka

(Faculty of Sport Sciences, Waseda University)

【目的】近年、競技力の向上を目的として多くのスポーツ選手が高所トレーニングに取り組んでいる。しかし、高所の特徴である低気圧、低酸素は生体に多様な影響を及ぼすため、その成果には個人差が大きく、一部の競技者では高所トレーニングが競技力に悪影響を及ぼすことも報告されている。このため、高所（または低酸素環境）に対する生体応答の個人差の要因を明らかにすることは、高所トレーニングの実施において有用な情報を提供するものとなるだろう。Hypoxia-inducible factor (HIF) 1- α は、低酸素に対する生体応答に関わる遺伝子発現を調整する転写因子として働くことが報告されており、HIF-1 α 遺伝子の変異は低酸素環境への適応に深くかかわる血中エリスロポエチン濃度や急性低酸素換気応答 (HVR) に影響を及ぼすことが推察される。そこで本研究では、HIF-1 α 遺伝子の一塩基多型 (SNP) 保有者への低酸素暴露に対する血中エリスロポエチン濃度、換気応答、自律神経の活動度を検討し、低酸素環境への適応の個人差に関わる遺伝的要因を明らかにすることを目的とした。

【方法】69人の健康な成人男性を対象とした。磁気細菌粒子を用いたSNPs解析システムを用いて、HIF-1 α のC1772T (C/T群：4名) およびG1790A (G/A, A/A群：4名) の多型保有者を特定し、無作為に選択された非多型保有者 (10名) が実験に参加した。低酸素曝露による血中エリスロポエチン濃度の変化を検討するために酸素濃度15.4% (2500m相当高度) に設定した常圧低酸素室に睡眠時間を含めた12時間滞在させ、低酸素室滞在終了直後に静脈血を採取した。安静時の急性低酸素換気応答の測定は、閉鎖回路を用いて被験者に再呼吸を行わせるprogressive法を用いた。また、運動中の急性低酸素曝露への換気応答および動脈血酸素飽和度への影響を明らかにするために、自転車エルゴメーターを用いて、負荷を30Wから3分ごとに30Wずつ120Wまで増加させる漸増運動負荷試験を常酸素下および低酸素ガス (酸素濃度15.47%) 吸引下で行わせた。

さらに、遺伝子多型を保有する対象者のうち5名 (C/T群：4名、G/A：1名) および非保有者5名には、12時間の低酸素室滞在中の換気応答をダグラスバックへの呼気集積により測定し、さらにパルスオキシメーターによる動脈血酸素飽和度、心電図から得られるR-R間隔のスペクトル解析による交感神経、副交感神経活動度の経時的变化を測定した。

【結果】非多型保有者と比較して、GA/AAの多型保有者群では12時間の低酸素室滞在中により血中エリスロポエチン濃度の有意な増加が見られた。また、急性の低酸素曝露に対する換気応答に関して、安静時のHVRの変化に多型特異的な応答は認められなかったが、自転車エルゴメーターを用いた運動中のHVRでは、CT群とGA/AA群で非多型保有者と比較して高いレベルでの換気量の推移が確認された。さらに、C/Tの多型保有者では、運動中の動脈血酸素飽和度の低下も軽減されることが明らかとなった。また、12時間の滞在中の経時的な生理学的応答として、入室中の動脈血酸素飽和度の睡眠時における低下と起床時の上昇が見られたものの、多型特異的な変化は認められなかった。一方で、換気量及び自律神経の活動度は、多型、非多型ともに滞在中の変化は認められなかった。

【考察】本研究の結果から、HIF-1 α の多型保有者は低酸素曝露に対して一部で非多型保有者とは異なる生体応答を見ることが明らかになった。しかしながら、多型特異的な変化が見られた血中エリスロポエチン濃度や運動中のHVRの変化には、個々の値をみるとばらつきが大きく、全員が非多型保有者と異なる応答を示してはいなかった。このことは、低酸素環境に対する応答の個人差を説明するにはHIF-1 α の遺伝的要因のみでは不十分であることを意味している。今後は、実際に多型保有者への高所トレーニングによる介入を行うとともに、低酸素の適応に関わるその他の要因にも着目して検討を進める必要があるだろう。