

氏名	申 俊哲	シン ジュンチョル
学位の種類	博士 (医学)	
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 25 日	
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項	
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程)	医科学 専攻
学位論文題目	Phd2 deficiency promotes skeletal muscle fiber-type transition via a calcineurin/NFATc1-dependent pathway (PHD2 遺伝子欠損マウスにおける骨格筋損傷に伴う遅筋線維形成についての検証)	
論文審査委員	主査 教授 永富 良一 教授 井樋 栄二	教授 出江 紳一

## 論文内容要旨

Hypoxia exposure is known to cause biological and pathological alterations and to induce a variety of exercise performance benefits that largely depend on skeletal muscle function. Yet, adaptive changes in skeletal muscle under hypoxic conditions, as well as their underlying mechanisms, are not well described. Because these adaptive changes are assumed to depend largely on cellular responses initiated by the stabilization of hypoxia inducible factor (HIF)- $\alpha$ , we generated mice lacking prolyl hydroxylase domain (PHD) 2, which is responsible for degrading HIF-1 $\alpha$  under normoxia. We found that PHD2 deficiency promoted oxidative fiber-type switching in skeletal muscle, possibly through the calcineurin/NFATc1 signaling pathway, which is a major mediator of muscle fiber determination. PHD2 deficiency also resulted in an increased capillary density in skeletal muscles, and this was possibly due to an increase in the tissue induction of VEGF. The increased proportion of type I oxidative muscle fibers appeared to correspond to the area of higher capillary density. The cross sectional area of type I fibers was also significantly increased in both the gastrocnemius

(書式 1 2)

and soleus muscles. Calcineurin and nuclear NFATc1 protein levels were increased in both the gastrocnemius and soleus muscles, suggesting that the calcineurin/NFATc1 pathway was responsible for the type I fiber transition regardless of PGC-1 $\alpha$ , which responded minimally to PHD2 deletion. Furthermore, we found that FK-506, a calcineurin inhibitor, successfully prevents oxidative fiber-type formation in *Phd2* cKO. Taken together, our results demonstrated that the hypoxic response pathway in skeletal muscle resulted in muscle fibers transitioning toward an oxidative phenotype and that this may contribute to improved endurance exercise performance.

## 審査結果の要旨

博士論文題目 ..... Phd2 deficiency promotes skeletal muscle fiber-type transition via a calcineurin/NFATc1-dependent pathway (Phd2 遺伝子欠損マウスにおける骨格筋損傷に伴う遅筋線維形成についての検証) .....

所属専攻・分野名 ..... 医科学専攻 ..... 運動学 ..... 分野 .....

氏名 ..... 申 俊哲 .....

低酸素暴露は、効率よく持久性運動能力を向上させる訓練方法として知られており、様々な競技のアスリートに取り入れられている。身体が低酸素に曝露された際に生体内で起こる低酸素応答は、多くの遺伝子発現を伴い、血管新生や赤血球増多を誘導するものも含まれている。その結果誘発される血流の増大や酸素運搬量の増加など、酸素運搬効率の向上が持久的運動能力の改善に寄与すると考えられている。その一方で、運動能力を決定する重要な器官である骨格筋に対する低酸素応答の影響は未だに明らかになっていない。そこで本研究では、低酸素暴露に伴う生理的な応答や骨格筋における低酸素応答が骨格筋の運動特性の決定要因である筋線維タイプの変化に影響を及ぼすか否か、及ぼすとしたらどのようなメカニズムによるのかを解明することを目的として検証を行った。

低酸素環境下では Prolyl hydroxylase domain 2 (PHD2) が不活性化することにより低酸素応答に関わる遺伝子の発現が誘導され、赤血球産生、血管新生、代謝作用、細胞の分化や成長など様々な生理応答が起こることが報告されている。そこで申請者は、PHD2 遺伝子欠損マウスを用いて、低酸素反応に伴う骨格筋線維の変化を解明することを試みた。解析の結果、PHD2 遺伝子欠損マウスでは、赤血球数、ヘモグロビン濃度の増加し、血管内皮増殖因子の増加によるものと考えられる骨格筋内の血管新生が確認された。さらに骨格筋では、遅筋線維が有意に増加し、持久性トレーニングの効果を向上させることも示された。この増加には Calcineurin 経路が関与していることを示し、骨格筋の適応が単に血液循環によるものではないことを示した。これらの結果は、低酸素暴露での効果的なトレーニング方法の確立に役立つことが期待される。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。