

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02518

研究課題名(和文) 低圧低酸素および寒冷環境に対する循環調節系の適応反応とその多型性

研究課題名(英文) Adaptive Circulatory Responses to Hypobaric Hypoxia and Cold Environment and Its Polymorphism

研究代表者

前田 享史 (Maeda, Takafumi)

九州大学・芸術工学研究院・教授

研究者番号：90301407

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、相反する循環調節反応を要する低圧低酸素・寒冷環境下において、体温・循環調節反応とその個人差を引き起こす要因を明らかにすることを目的とした。低圧低酸素誘発の血管拡張は、気温低下時でも体幹や前腕で生じたが、手指などの末梢部位では血管収縮が生じた。寒冷と低圧低酸素の一方により誘発される血管運動反応、低圧低酸素に対する血中酸素飽和度と自律神経機能等の適応的变化、環境曝露により引き起こされた遺伝子発現を評価し、低圧低酸素・寒冷環境下での循環調節反応の個人差を引き起こす要因を検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

低圧低酸素と寒冷な環境において、どのような循環調節系の変化が起こっているのかを調べた研究は少ない。本研究の学術的意義は、寒冷環境で生じる体温保持のための皮膚血管収縮反応が、低圧低酸素下で減弱または血管拡張となる部位があることを明らかにした点、低圧低酸素環境に対する適応的变化の個人差を評価した初の研究である点にある。また、本研究の成果は、低圧低酸素と寒冷な環境である高山への登山時に生じる高山病、疲労、低体温症などを予防するための基礎資料となり得る点において社会的な意義を有している。

研究成果の概要(英文)：This study investigated the thermal and circulatory responses to hypobaric hypoxia and cold environment that requires conflicting vascular responses such as vasodilation and vasoconstriction. We observed hypobaric hypoxia-induced vasodilation at the forehead and the trunk of the body even during cold exposure, although vasoconstriction occurred in peripheral parts such as fingers. We investigated the influence factors that cause individual differences in the circulatory reactions under the combine environment between hypobaric hypoxia and cold by evaluating the vasomotor response induced by either cold or hypobaric hypoxia, adaptive changes in oxygen saturation and autonomic nervous function to hypobaric hypoxia, and gene expression induced by each environments.

研究分野：生理人類学、環境人間工学

キーワード：生理人類学 環境適応能 生理的多型性

### 1. 研究開始当初の背景

人類は暑熱地域である熱帯で繁栄し、そして新たな居住地をもとめて寒冷地域や高地（低圧低酸素環境）に拡散していった。つまり、元来暑さに対しては適応しうる生理的能力を保持していたが、寒冷地域や高地へ居住地を広げるに従い、寒冷環境や低圧低酸素環境に対して生理的に適応していったと考えられる。寒さに対する適応能力は耐寒性と呼ばれ、寒冷刺激に対する生理反応から評価することができる。寒冷刺激に対する体温調節反応では末梢部皮膚温低下による熱放散の抑制が起こるが、血管収縮のみで深部体温を維持できない場合には熱産生増大が起こる。一方、低酸素環境では、動脈弓などに存在する化学受容器によって動脈血中酸素飽和度の低下を感知し、組織の酸素不足を補うために、呼吸換気量の増大、心拍数の増加、血管拡張、毛細血管の密度上昇などの変化が短期的・長期的に生じる。また、低酸素のため体内での産熱反応も抑制される。自然界においては低圧低酸素環境である高地は寒冷な場合が多く、その場合には低酸素と寒冷に同時に適応していく必要がある。しかし、寒冷に対する血管収縮と低酸素に対する血管拡張といった相反する循環系の適応反応が必要となるが、このことを詳細に検討した研究は十分ではない。また、このとき各個人によって反応が大きく異なることが予想される。この各個人の反応の違いにはさまざまな要因が影響し、遺伝的要因もその一つと考えられるが、このことを検討した研究はないのが原状である。

### 2. 研究の目的

本研究は、低圧低酸素環境で生じる血管拡張反応と低温環境で生じる血管収縮反応という相反する循環調節反応が必要な環境下において、体温調節・循環調節反応とその生理的調節メカニズムを明らかにすること、その循環調節反応および関連する生理的メカニズムの個人差について検討することを目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究において、寒冷曝露実験（実験1、実験2）、低圧低酸素曝露実験（実験3）、低圧低酸素・寒冷曝露実験（実験4、実験5）、繰り返し低圧低酸素曝露実験（実験6）を実施した。

(1)寒冷曝露実験1（実験1）: 健康な若年成人男性12名を対象に、気温28℃、相対湿度50%に制御した人工気候室にて計測用のセンサー類を装着し60分間の仰臥位安静を保った後、90分間かけて28℃から15℃まで気温を低下させた。その際、皮膚温、深部温、心電図、血圧、末梢皮膚血流量を測定した。気温低下直前、気温低下後90分目に唾液を採取した。また、生活習慣調査、遺伝子発現検査を実施した。生活習慣調査では、食生活および運動習慣を自記式にて調査した。遺伝子発現解析については、唾液からRNAを抽出後、発現レベルの解析を行なった。

(2)寒冷曝露実験2（実験2）: 実験2では、実験1よりも短時間でより低温まで気温を変化させる改変プロトコルでの寒冷曝露実験を実施した。実験2では、健康な若年成人男性20名を対象に、気温28℃湿度50%環境で60分間の仰臥位安静後、気温を5℃まで45分間かけて低下させた時の、皮膚温、深部温、心電図、血圧、皮膚血流量、酸素消費量等を測定した。また、身体活動量、栄養摂取頻度、体組成等を測定し、寒冷時の生理反応に關与する要因の検討を行った。

(3)低圧低酸素曝露実験（実験3）: 実験3では、健康な若年成人男性9名を対象に、気温28℃、相対湿度50%に制御した人工気候室にて60分間の仰臥位安静を保った後、大気圧を約1013hPa（海面レベル、760mmHg）から約690hPa（高度3500m相当、約493mmHg）まで30分間かけて緩やかに変化させ、20分間滞在させた（HN条件）。また、対照条件は気圧を変化させない条件（NN）とした（図1）。環境曝露中の皮膚温、直腸温、皮膚血流量、酸素消費量、血中酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）、心拍数、血圧等を測定した。また、気圧低下前と復圧後に唾液を採取した。

(4)低圧低酸素・寒冷曝露実験1（実験4）  
実験4では、健康な若年成人男性10名を対象に、気温28℃、相対湿度50%に制御した人工気候室にて60分間の仰臥位安静後、大気圧を約1013hPa（海面レベル、760mmHg）から約690hPa（高度3500m相当、約493mmHg）まで30分間かけて緩やかに変化させ、その5分後から75分間かけて19℃まで気温を低下した（HC1条件）。対照条件として、気圧を変化させず気温を28℃から19℃まで低下する条件（NC1）とした（図2）。その間のSpO<sub>2</sub>、心拍数、皮膚温（前額、腹、前腕、手背、大腿、

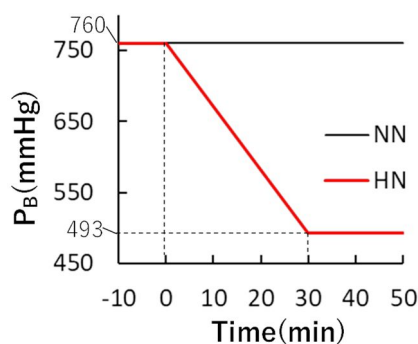


図1：低圧低酸素曝露実験（実験3）の曝露環境条件

下腿、足背) 直腸温、皮膚血流量、酸素消費量等を測定した。また、気圧低下前、復圧後に唾液を採取した。

#### (5) 低圧低酸素・寒冷曝露実験 2 (実験 5)

実験 5 では、健康な若年成人男性 9 名を対象に、気温 28℃、相対湿度 50% に制御した人工気候室にて 60 分間の仰臥位安静後、大気圧を約 1013hPa (海面レベル、760mmHg) から約 690hPa (高度 3500m 相当、約 493mmHg) まで 30 分間かけて緩やかに変化させ、その 20 分後から 75 分間かけて 16℃ まで気温低下した (HC2 条件) (図 3)。対照条件として気圧を変化させず気温を 28℃ から 16℃ まで低下する条件 (NC2) とした。その間に実験 4 と同様の測定項目である SpO<sub>2</sub>、心拍数、皮膚温、直腸温、皮膚血流量、酸素消費量に加えて、心拍出量、脳血流量、不感蒸泄、熱流束等の測定を行った。

#### (6) 短期間での繰り返し低圧低酸素曝露実験 (実験 6)

実験 6 では、健康な若年成人男性 6 名を対象に、気温 28℃、相対湿度 50% に制御した人工気候室にて 60 分間の仰臥位安静後、大気圧を約 1013hPa (海面レベル、760mmHg) から約 690hPa (高度 3500m 相当、約 493mmHg) まで 30 分間かけて緩やかに変化させ、その環境で 75 分間滞在し、その後 30 分かけて海面レベルまで復圧する低圧低酸素曝露実験を 5 日間連続で実施した。曝露中に心拍間隔、SpO<sub>2</sub>、分時換気量、血圧、脈拍等を測定した。実験はすべて午後実施した。

## 4. 研究成果

### (1) 寒冷曝露実験の成果

実験 1 および実験 2 より、寒冷曝露時の皮膚血管収縮反応には大きな個人差が認められた。寒冷時の血管収縮反応には血管機能や酸素運動能力などの生活習慣 (Maeda 2017、若林ら 2018) が影響を及ぼすことに加え、産熱反応と相互的に影響しあう (Maeda 2007、Maeda ら 2005)。本研究の結果、総栄養摂取量、タンパク質や炭水化物摂取量が手指の皮膚温と正相関を示したことから、栄養摂取量等が寒冷曝露中の熱発生に影響を及ぼした結果、より高い末梢皮膚温度を示したことが示唆された。

### (2) 低圧低酸素曝露実験の成果

実験 3 より、低圧低酸素曝露 50 分間において手背、下腿、足背の皮膚温には両条件間に違いは認められなかったが、前額、胸、前腕、大腿の皮膚温および平均皮膚温は HN 条件で有意に高値を示した。低圧低酸素に誘発される血管拡張反応は全身で一様ではなく体幹部で血管拡張の程度が大きかった事を明らかにした。加えて、HN 条件で平均皮膚温が高かったが、低圧環境下の熱移動に関する物理的特性により全身からの熱損失は条件間で違いが見られず、その結果、深部体温が維持されたことも併せて明らかにできた。また、HN 曝露前後の遺伝子発現量の違いを網羅的に調べた結果、発現量が有意に 2 倍以上増加した 30 の発現変動遺伝子を同定した。その中には、炎症・免疫反応に関与するものが含まれている事を明らかにした。

実験 6 より、SpO<sub>2</sub> は初日と比較して 2、3、4 日目で有意に上昇し、心拍数は初日と比較して 4 日目で有意な低下、5 日目で低下傾向を示した。また、交感神経活動指標は、低圧低酸素曝露時に曝露前に比べ高値を示し、低圧低酸素曝露中の副交感神経活動指標は初日と比較して高値を示した。また、SpO<sub>2</sub> の変化に対する心拍間隔の変化が個体間で大きく異なり、日程を重ねるごとに変化したこと等から、5 日間の短期間断続的な低圧低酸素曝露は、化学受容器感受性を変化させるが、その適応的变化には個人差が認められた。

### (3) 低圧低酸素・寒冷曝露実験の成果

実験 4 より、両条件共に、気温の低下とともに皮膚温および皮膚血流量は低下した。HC1 条件では低圧低酸素曝露中に SpO<sub>2</sub> は低下し、心拍数は上昇した。直腸温、平均皮膚温、前額以外部位の皮膚温、皮膚血流量 (手指、前腕) に条件間の違いは認められなかったものの、前額皮膚温は NC1 条件と比較して HC1 条件で有意に高値を示した (図 4)。これらの結果から、低圧低酸素に

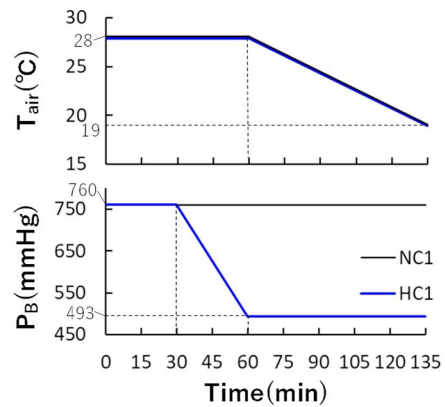


図 2：低圧低酸素・寒冷曝露実験 1 (実験 4) の実験プロトコル

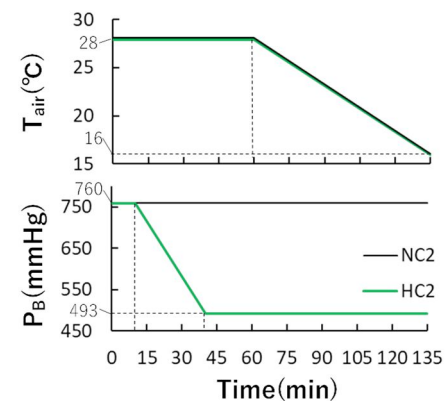


図 3：低圧低酸素・寒冷曝露実験 2 (実験 5) の実験プロトコル



誘発される頭部の血管拡張反応は、寒冷刺激で相殺されなかった事が明らかとなった。また、HC1条件におけるベースラインから19℃までのSpO<sub>2</sub>変化量と脈拍数変化量の間には負の相関が認められた。つまりSpO<sub>2</sub>が大きく低下した個人ほど脈拍数が大きく上昇することが示され、低圧低酸素環境下でのSpO<sub>2</sub>維持機能がその他の生理反応の個人差に影響する可能性が示唆された(図5)。

実験4の結果は頭部への血液供給が増加した可能性を示唆するものであったが、全身の血液循環量や頭部への血液供給量も含めて詳細に検討する必要性が示された。また、気温は19℃と比較的マイルドな寒冷刺激であったため、より強い寒冷刺激とした場合にも血管拡張反応が相殺されないのかについても検討する必要性が考えられた。以上より、曝露気温の変更とそれに伴うプロトコルの改変、そして脳血流量や心拍出量などの測定項目を追加した実験5を実施した。

実験5より、実験4同様両条件共に、気温の低下とともに皮膚温および皮膚血流量は低下した。NC2条件と比較して、HC2条件でSpO<sub>2</sub>、脳血流、収縮期血圧、心拍出量が低値を示し、HR、前額皮膚温、胸部皮膚血流量等は高値を示した。一方、直腸温、熱流束、手指皮膚血流量には差は認められなかった。低圧低酸素誘発の血管拡張は、気温低下時でも体幹や前額で生じたが、手指などの末梢部位は気温低下の影響を強く受けたため、常圧常酸素時と同等の血管収縮が生じたことが明らかとなった。このことから、動静脈吻合の多い部位では低圧低酸素の影響よりも気温低下の影響が大きく血管収縮が生じやすいことを示唆された。また、HC2で心拍出量と収縮期血圧の低下がみられたことから、前述の血管拡張に加えて静脈還流が低下していることも示唆された。

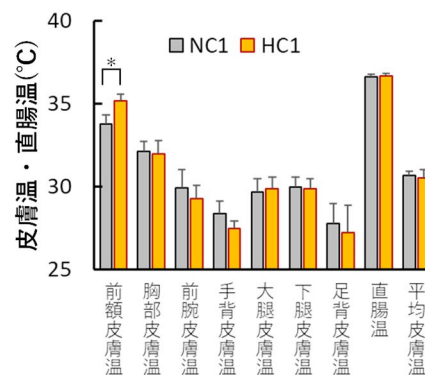


図4：実験4における常圧常酸素寒冷条件(NC1)と低圧低酸素寒冷条件(HC1)における気温19℃時の身体各部位の皮膚温および直腸温、平均皮膚温

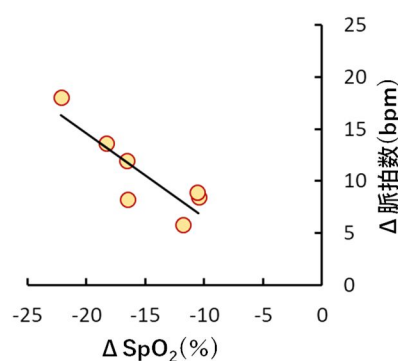


図5：HC1条件における血中酸素飽和度変化量と脈拍数変化量の関係(実験4)

<引用文献>

Maeda T, Relationship between maximum oxygen uptake and peripheral vasoconstriction in a cold environment. *Journal of Physiological Anthropology*, 36(1), 2017, 1-9.  
 若林 斉, 前田 享史, 西村 貴孝, 温熱と適応-生活習慣の変容による人類の温熱環境適応能の潜在化と顕在化. *日本生理人類学会誌*, 23(4), 2018, 167-170.  
 Maeda T, Perspectives on environmental adaptability and physiological polymorphism in thermoregulation. *Journal of Physiological Anthropology and Applied Human Science*, 24(3), 2015, 237-240.  
 Maeda T, Fukushima T, Ishibashi K, Higuchi S, Involvement of basal metabolic rate in determination of type of cold tolerance. *Journal of Physiological Anthropology*, 26(3), 2007, 415-418.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Shin Sora, Yasukochi Yoshiki, Wakabayashi Hitoshi, Maeda Takafumi	4. 巻 39
2. 論文標題 Effects of acute hypobaric hypoxia on thermoregulatory and circulatory responses during cold air exposure	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Physiological Anthropology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40101-020-00237-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yasukochi Yoshiki, Shin Sora, Wakabayashi Hitoshi, Maeda Takafumi	4. 巻 11
2. 論文標題 Transcriptomic Changes in Young Japanese Males After Exposure to Acute Hypobaric Hypoxia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Genetics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fgene.2020.559074	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 安河内 彦輝, Sora Shin, 若林 斉, 前田 享史
2. 発表標題 急性低圧低酸素曝露に対する唾液由来遺伝子発現変動
3. 学会等名 日本生理人類学会第80 回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Maeda Takafumi
2. 発表標題 Cold-Induced Thermoregulatory Response and Its Influencing Factors
3. 学会等名 The 14th International Congress of Physiological Anthropology（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shin Sora, Yasukochi Yoshiki, Wakabayashi Hitoshi, Maeda Takafumi
2. 発表標題 Effects of Severe Cold Environments and Mild Hypobaric Hypoxic Cold Environments on Human Physiology
3. 学会等名 The 14th International Congress of Physiological Anthropology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shin Sora, Yasukochi Yoshiki, Wakabayashi Hitoshi, Maeda Takafumi
2. 発表標題 Human Physiological Responses in A Mild Hypobaric Hypoxia Cold Environment
3. 学会等名 The 14th International Congress of Physiological Anthropology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shin Sora, Yasukochi Yoshiki, Wakabayashi Hitoshi, Maeda Takafumi
2. 発表標題 Effects of Lifestyle and Body Composition on Body Temperature in A Cold Environment
3. 学会等名 The 14th International Congress of Physiological Anthropology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤崎太一, 申ソラ, 本井碧, 前田享史
2. 発表標題 低圧低酸素環境への短期間反復曝露に対する生理的变化
3. 学会等名 日本生理人類学会第81回大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 安河内朗, 岩永光一, 中山一大, 石橋圭太, 前田享史, 樋口重和, 山内勝也, 福岡義之, 小崎智照, 山崎和彦, 津村有紀, 水野一枝, 山内太郎, 若林斉, 小林宏光, 元村祐貴, 恒次祐子, 下村義弘	4. 発行年 2020年
2. 出版社 理工図書	5. 総ページ数 260
3. 書名 生理人類学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	若林 斉  (Wakabayashi Hitoshi)  (50452793)	北海道大学・工学研究院・准教授    (10101)	
研究分担者	安河内 彦輝  (Yasukochi Yoshiki)  (60624525)	三重大学・地域イノベーション推進機構・助教    (14101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------