

令和 6 年 5 月 10 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03314

研究課題名（和文）ヒトの寒冷適応能の全身的協関に見られる多様性と運動習慣による相乗効果

研究課題名（英文）Variations in the systemic coordination of human cold adaptability and effects of exercise habits

研究代表者

若林 斉（Wakabayashi, Hitoshi）

北海道大学・工学研究院・准教授

研究者番号：50452793

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究は、寒冷環境におけるヒトの体温調節機能に見られる生理的多様性を、全身的協関の観点から包括的に検証すること、また、寒冷曝露および運動習慣が体温調節機能の適応に及ぼす相互作用の検証を目的として行った。環境制御室における軽度寒冷曝露試験を中心として体温調節反応の評価を実施した。本研究の成果として、褐色脂肪組織の活性が高い者ほど非震え代謝が高く、さらに環境温度を下げた際の震えの発現が遅延する結果が示された。この結果から、褐色脂肪による非震え代謝と骨格筋による震え代謝応答の相互補完的機能協調作用が示唆され、全身的協関の観点からヒトの体温調節機能を説明する上で興味深い知見となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、栄養学や健康科学の分野で行われる褐色脂肪研究が主に軽度寒冷曝露時の非震え代謝を評価しているのに対して、ヒトの体温調節機能を総合的に検討する上では、震え代謝の評価が欠かせなかった。また、ヒトの寒冷適応研究において、褐色脂肪による産熱亢進に関する知見は十分でなく、従来の震え産熱との関係性を示す必要があった。本研究において、特に褐色脂肪組織の活性に応じた非震え代謝応答と骨格筋を発現組織とする震え代謝応答の相互補完的機能協調作用が示されたことは、全身的協関の観点からヒトの体温調節機能の寒冷適応能を説明する上で興味深い知見となった。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to comprehensively examine the physiological variation observed in human thermoregulatory function in cold environments from the perspective of systemic cooperation, and to examine the effects of cold exposure and exercise habits on the adaptation of thermoregulatory function. The thermoregulatory response was evaluated mainly through a mild cold exposure test in a climatic chamber. The results of this study showed that individuals with higher brown adipose tissue activity had higher non-shivering thermogenesis and also delayed the onset of shivering when the environmental temperature was lowered. These results suggested a mutually complementary functional coordination between non-shivering thermogenesis by brown fat and shivering thermogenesis by skeletal muscle, which is an interesting finding for explaining human body temperature regulation from the perspective of systemic coordination.

研究分野：環境生理学

キーワード：褐色脂肪組織 骨格筋 非震え代謝 震え代謝 寒冷適応能

1. 研究開始当初の背景

2009年にヒト成人における褐色脂肪組織 (BAT) の活性が、陽電子放出断層撮影 (PET) を用いて再検証されて以来 (Saito et al. 2009) 栄養学や健康科学の分野においてヒト BAT 研究が盛んに行われるようになった。また、環境生理学や生理人類学の分野において、従来の寒冷適応研究の **missing piece** であった BAT の活性化に伴う NST 亢進型適応を検証することが可能になった。しかしながら、動物実験で報告されるような BAT 由来の NST 亢進と震え産熱の置換について (Cannon & Nedergaard 2004) いまだ十分な知見は得られていない。ヒト BAT は鎖骨付近等に限局され、全身代謝量への寄与率は小さく、また、BAT 活性には多様性が見られるため、動物実験ほど明確でないと考えられた。ヒトの体温調節機能を総合的に検討する上では、非震え代謝のみならず、震え代謝の評価や末梢血管収縮による熱放散抑制とのシステム連関を含めた包括的検討が欠かせなかった。ヒト BAT の限局性や多様性を考慮し、BAT 陽性者(+)に比べ、BAT 陰性者(-)は他臓器の代償的代謝亢進や強い血管収縮により深部体温の恒常性を維持している可能性について、図 1 に示されるような仮説を立てた。さらに、運動鍛錬者の BAT 活性は非鍛錬者よりも低いことが報告され (Vosselman et al. 2015) また、骨格筋による代謝が高い他、末梢血管収縮などの循環系応答にも影響すると考えられ、寒冷適応に対する運動習慣の修飾作用を検証するには、全身的協関の視点が不可欠であった。

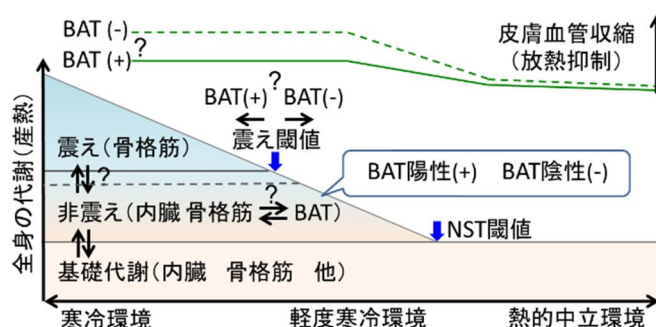


図 1 寒冷時体温調節応答に見られる全身的協関の多様性
BAT 活性に応じた多臓器による代謝系・循環系応答

2. 研究の目的

本研究は、寒冷環境におけるヒトの体温調節機能に見られる生理的多様性を、全身的協関の観点から包括的に検証すること、また、寒冷曝露および運動習慣が体温調節機能の適応に及ぼす相互作用の検証を目的として行った。特に BAT 活性に応じた寒冷曝露時の NST 亢進と骨格筋による震え産熱および循環系応答との相互関係に着目した (図 1)。さらに、寒がりなどの主観的寒冷耐性に見られる多様性の要因を、解剖学的特性、皮膚温度受容器の感受性、寒冷曝露時の体温調節反応に見られる生理的特性、運動習慣などの観点から総合的に検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 褐色脂肪組織と骨格筋の協調的代謝応答

成人男性を対象に、軽度寒冷曝露時の NST と FDG-PET/CT により評価した BAT 活性に基づく BAT 量および骨格筋量の関係について検討し、また、環境温度をさらに低下させることで生じる震え産熱と NST に補完的な関係が見られるかを検討した。まず、人工気象室において室温 28 で安静時代謝 (RMR) を計測し、その後 18.6 の軽度寒冷環境に 90 分間滞在し NST を亢進させ、さらに室温を 11.6 に低下させることにより震えを発現させた。その間に呼気ガス分析によるエネルギー代謝の評価と筋電図による大胸筋の震え強度の評価、皮膚温や皮膚血流等の循環系応答の評価を行った。

(2) 皮膚温度受容器の刺激に対する非震え産熱

皮膚の温度受容器 Transient Receptor Potential (TRP) チャネルの感受性が体温調節反応に及ぼす影響を検討するため、冷刺激によらず L-メンソール溶液による TRPM8 の刺激に対する体温調節応答を評価する研究をおこなった。成人男性を対象に、メンソール溶液またはコントロール溶液を皮膚に塗布する条件で実験を行った。温熱的中立環境に制御された人工気象室において臥位安静にし、ベースラインを計測した後、さらに 120 分間仰臥位安静を維持し、この間、腹部、大腿部、下腿部の前面に対して、30 分毎にメンソール溶液 (M 条件) またはコントロール溶液 (C 条件) の塗布を行った。実験中に呼気ガス分析によるエネルギー代謝の評価と皮膚温や皮膚血流等の循環系応答の評価を行った。さらに、FDG-PET/CT により評価した BAT 活性に基づき、対象者を BAT 高活性群と低活性群に分類し、各条件における体温調節応答を比較し

た。

(3) 皮膚温度感受性と主観的寒冷耐性の関係

冷受容器の感受性の違いと主観的寒冷耐性の関係を検討するため、成人男性を対象に以下の実験と調査を行った。温熱的中立環境で、対象者はランニングパンツを着用し、30分間仰臥位安静にした。その後、各測定部位の皮膚温と等温になるようにペルチェ素子により温度制御した金属プレートに皮膚に接触させ、対象者が冷感を自覚するまでプレートの温度を $0.5\text{ }^{\circ}\text{C/s}$ で低下させた。皮膚冷却を行う前の皮膚温（初期皮膚温）と被験者が冷感を自覚した時の皮膚温（冷覚皮膚温）の差を冷覚皮膚温度変化と定義し、温度感受性の評価指標とした。対象者の主観的寒冷耐性について、日常の室温設定や着衣、寝具、暖房器具の使用などの行動性体温調節に関する質問項目を含む質問紙により調査した。17項目について0～4点の5段階で得点化し、クラスター分析を用いて、主観的寒冷耐性の高い **High** 群と低い **Low** 群の2群に分類した。主観的寒冷耐性と皮膚温度感受性との関係を検討した。

(4) 運動習慣の影響

当初、運動トレーニング介入前後の体温調節機能の評価を実施する予定であったが、感染症への対策が困難であったため本研究期間内の実施を断念した。研究分担者が主体となり実施した運動トレーニングの有無による **BAT** 活性およびリポミクスの比較研究に一部関与しており、関連研究として報告する。運動トレーニングを行っているアスリート群と運動習慣の無いコントロール群を対象とし、温熱的中立環境でベースラインを計測した後、120分間の軽度寒冷曝露（室温 $19\text{ }^{\circ}\text{C}$ ）を実施し、サーモグラフによる **BAT** 活性評価（Nirengi et al. 2019）とリポミクスの評価を行った。

4. 研究成果

(1) 褐色脂肪組織と骨格筋の協調的代謝応答

室温を徐々に低下させた際の体温調節応答を評価した実験の主な結果として、まず、**18.6** の軽度寒冷曝露時における **NST** と **BAT** 量は正の相関関係を示したが（ $r=0.56$ 、図 2a）、骨格筋量との関係は示されなかった。一方で、骨格筋量と **RMR** には強い正の相関が示されるものの（ $r=0.84$ ）、**NST** に対する骨格筋の寄与は示されなかった。

90分間の軽度寒冷曝露の後、さらに環境温度を $11.6\text{ }^{\circ}\text{C}$ に低下させた際に震えが発現するまでの時間（震え発現時間）と **BAT** 量の間には直接的な関係は見られなかったが（図 2c）、90分時点の直腸温と震え発現時間に正の相関が示された（ $r=0.55$ 、図 2d）。これは、**BAT** 量の大きい者ほど高い **NST** を示すために高い深部体温が維持され（ $r=0.59$ 、図 2b）、結果的に、震えの発現を遅延させることにつながったと考えられる。これらの結果から、深部体温を維持するための体温調節反応として、**BAT** による **NST** と骨格筋による震え産熱が相互補完的に作用した可能性が示唆された。

皮膚血管収縮反応の指標として、平均皮膚温、前腕部と指尖部の皮膚温度差、皮膚血流量などと **BAT** 活性および代謝応答の関係についても分析を行ったが、代謝系と循環系の体温調節応答における相互関係は示されなかった。

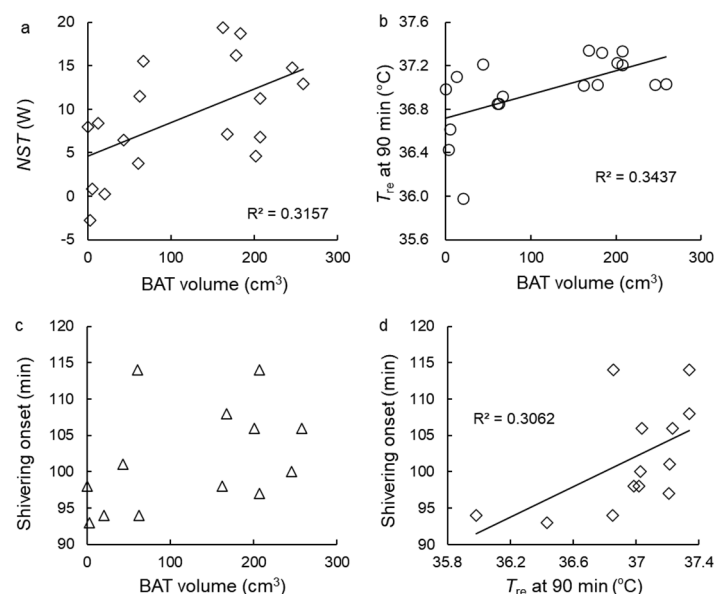


図 2 BAT 量と NST、震え発現時間、深部体温の関係

得られた結果をもとに論文を執筆し、国際誌に発表した（Wakabayashi et al. 2020）。また、国際ウェビナーにおいて、本研究結果を含めた招待講演を行った（Wakabayashi 2021）。その

他、本研究成果を含めた総説論文（斉藤、若林 2022）和文図書（若林、2024 印刷中）英文図書（Wakabayashi、2024 印刷中）を分担執筆した。

(2)皮膚温度受容器の刺激に対する非震え産熱

温熱的中立環境での臥位安静時における BAT 高活性群と低活性群のメンソール塗布（M）条件とコントロール溶液塗布（C）条件を比較したところ、直腸温は、BAT 高活性群、低活性群ともに 90 分と 120 分で M 条件が C 条件より有意に高い値を示した（ $P<0.05$ ）。産熱量の変化量について、高活性群において 60 分から 120 分で、低活性群において 60 分と 90 分で M 条件が C 条件より有意に高い値を示した（ $P<0.05$ ）。さらに、実験後半（60-120 分の平均値）の脂肪酸化（Fat oxidation）と炭水化物酸化（CHO oxidation）を分析した。Fat oxidation は、M 条件において高活性群が低活性群より有意に高い値を示し（ $P<0.05$ ）、高活性群において M 条件が C 条件より有意に高い値を示した（ $P<0.05$ ）。一方で、CHO oxidation には、群間、条件間で差は認められなかった。糖代謝に影響が見られず、特に BAT 高活性群において脂質代謝のみが亢進したことから、メンソール塗布による TRPM8 の刺激によって BAT の脂肪酸分解に伴う産熱が上昇したと考えられた。循環系応答の指標として、前腕部皮膚血管コンダクタンスは、低活性群の M 条件が低値を示す傾向が見られた。これらの結果から、低活性群では BAT に由来する産熱亢進が小さい分、血管収縮反応を強めることで深部体温を維持しようとする可能性が示唆された。

本研究成果について、国内の学会および国際会議での報告を行った（Fujimoto et al. 2022）。

(3)皮膚温度感受性と主観的寒冷耐性の関係

主観的寒冷耐性に関する質問紙調査のクラスター分析の結果、High 群、Low 群にそれぞれ 14 名が分類された。分類された 2 群の身体特性について比較したが、群間差はみられなかった。冷覚皮膚温について、前額部、腹部においては High 群が Low 群に比べ有意に低値を示した（ $P<0.05$ ）。また、冷覚皮膚温度変化について、前額部、腹部、指尖部、大腿部において High 群が Low 群に比べ有意に高値を示した（ $P<0.05$ 、図 3）。これらの結果から、主観的寒冷耐性の低い者は、皮膚表面の冷刺激および皮膚温の低下に対して感受性が高く、比較的高い温度で寒さを感じることを示唆された。

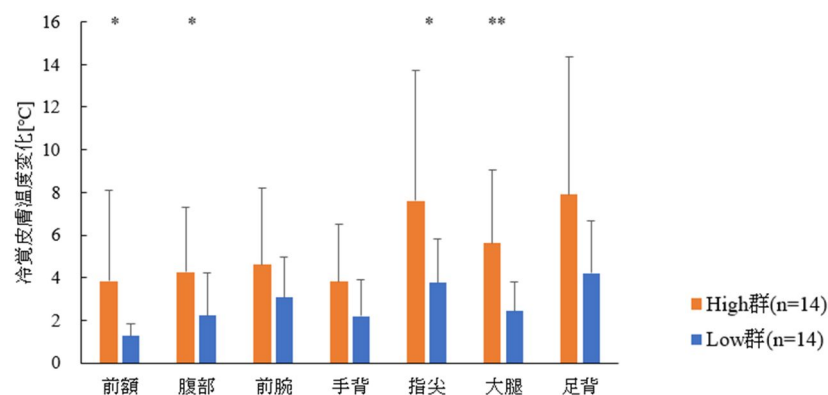


図 3 冷覚皮膚温度変化の主観的寒冷耐性による比較（平均 + SD）
*High 群と Low 群の群間差 $P<0.05$

(4)運動習慣の影響

運動トレーニングを行っているアスリート群で BAT 活性の高い者は、BAT 活性の低い者や運動習慣のないコントロール群に比較して、軽度寒冷曝露後の血中オキシリピンレベルが高値を示した。本結果を含めた運動習慣と BAT 活性と BAT に由来するオキシリピンの関係について、複数の国際会議にて報告された（Nirengi et al. 2021, 2022）。

<引用文献>

- Saito et al. (2009) High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes* 58 (7): 1526–1531.
Cannon & Nedergaard (2004) Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 84 (1): 277–359.
Vosselman et al. (2015) Low brown adipose tissue activity in endurance-trained compared with lean sedentary men. *International Journal of Obesity* 39: 1696–1702.
Nirengi et al. (2019) An optimal condition for the evaluation of human brown adipose tissue by infrared thermography. *PLoS One*, 14: e0220574.

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 1件）

1. 著者名 斉藤昌之, 若林育	4. 巻 27
2. 論文標題 褐色脂肪組織と栄養・エネルギー代謝：ヒトでの最新知見	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本生理人類学会誌	6. 最初と最後の頁 27-37
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.20718/jjpa.27.2_27	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 Wakabayashi Hitoshi, Matsumoto Kentaro, Kobori Yusuke, Ebara Tasuku, Matsushita Mami, Kameya Toshimitsu, Maeda Takafumi, Saito Masayuki	4. 巻 120
2. 論文標題 Multiorgan contribution to non-shivering and shivering thermogenesis and vascular responses during gradual cold exposure in humans	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Applied Physiology	6. 最初と最後の頁 2737 ~ 2747
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00421-020-04496-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 3件／うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Shinsuke Nirengi, Hirokazu Taniguchi, Kengo Ishihara, Diego Hernandez-Saavedra, Pablo Vidal, Lisa Baer, Masayuki Domichi, Valerie Bussberg, Michael Kiebish, Hitoshi Wakabayashi, Mami Matsushita, Masayuki Saito, Naoki Sakane, Kristin Stanford	
2. 発表標題 Prior exercise training increases oxylipins secretion from brown adipose tissue response to cold exposure	
3. 学会等名 CPHBAT2022, The heterogeneity and plasticity of adipose tissue (国際学会)	
4. 発表年 2022年	

1. 発表者名 Tomomi Fujimoto, Aiko Miura, Juno Kita, Mami Matsushita, Takafumi Maeda, Toshimitsu Kameya, Masayuki Saito, Hitoshi Wakabayashi.	
2. 発表標題 Relationship between human brown adipose tissue activity and thermogenesis induced by menthol skin application	
3. 学会等名 International Conference on Environmental Ergonomics (国際学会)	
4. 発表年 2022年	

1．発表者名 Hitoshi Wakabayashi
2．発表標題 Physiological adaptation to the cold environment
3．学会等名 The 2nd International Mini-Symposium on Environmental Ergonomics and Physiological Anthropology in the Thermal Environment (招待講演)(国際学会)
4．発表年 2022年

1．発表者名 Shinsuke Nirengi, Hirokazu Taniguchi, Kengo Ishihara, Diego Hernandez-Saavedra, Masayuki Domichi, Kazuhiko Kotani, Valerie Bussberg, Michael Kiebish, Hitoshi Wakabayashi, Mami Matsushita, Masayuki Saito, Naoki Sakane, Kristin Stanford
2．発表標題 Exercise improves BAT-released signaling lipids capacity in response to cold exposure
3．学会等名 An online conference about energy control and metabolism, Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research (CBMR) (国際学会)
4．発表年 2021年

1．発表者名 若林 齊，三浦愛子，北樹乃，藤本知臣，前田享史，亀谷俊満，松下真美，齊藤昌之．
2．発表標題 温熱的中立環境におけるメンソール溶液塗布による代謝亢進と褐色脂肪組織活性の関係
3．学会等名 第76回日本体力医学会大会
4．発表年 2021年

1．発表者名 渡邊優，若林 齊，亀谷俊満，松下真美，米代武司，齊藤昌之．
2．発表標題 主観的寒冷耐性の個人差と解剖学的特性の関係
3．学会等名 第24回日本体力医学会北海道地方会大会
4．発表年 2022年

1 . 発表者名 Hitoshi Wakabayashi
2 . 発表標題 Variation in human brown adipose tissue activity and cold-induced thermogenesis
3 . 学会等名 Virtual Environmental Ergonomics (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Hitoshi Wakabayashi
2 . 発表標題 Innovation of healthy mild cold environment for sedentary workers
3 . 学会等名 14th International Congress of Physiological Anthropology (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Yusuke Kobori, Kentaro Matsumoto, Hitoshi Wakabayashi, Mami Matsushita, Toshimitsu Kameya, Takafumi Maeda, Masayuki Saito.
2 . 発表標題 Verification of tissue temperature in supraclavicular fossa for evaluating brown adipose tissue activity
3 . 学会等名 14th International Congress of Physiological Anthropology
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kentaro Matsumoto, Yusuke Kobori, Hitoshi Wakabayashi, Toshimitsu Kameya, Mami Matsushita, Takafumi Maeda, Masayuki Saito.
2 . 発表標題 Multiple organs coordination for non-shivering and shivering thermogenesis and vasomotor control in cold environment
3 . 学会等名 14th International Congress of Physiological Anthropology
4 . 発表年 2019年

1．発表者名 Hitoshi Wakabayashi, Kentaro Matsumoto, Yusuke Kobori, Mami Matsushita, Toshimitsu Kameya, Takafumi Maeda, Masayuki Saito.
2．発表標題 Human brown adipose tissue and skeletal muscle contribution for resting, non - shivering and shivering thermogenesis during gradual cold exposure
3．学会等名 18th International Conference on Environmental Ergonomics
4．発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1．著者名 若林 斉	4．発行年 2024年
2．出版社 シーエムシー出版	5．総ページ数 -
3．書名 褐色脂肪組織の研究動向と応用, 第1章 褐色脂肪組織の熱産生と健康, 褐色脂肪組織と骨格筋の機能協調による体温調節,	

1．著者名 Hitoshi Wakabayashi	4．発行年 2024年
2．出版社 Springer Nature	5．総ページ数 -
3．書名 The Thermal Environment: From Viewpoints of Physiological Anthropology and Environmental Ergonomics, Yutaka Tochiara (ed), Chapter 5 Physiological Responses and Performance in the Cold Environment	

〔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	後藤 一成 (Goto Kazushige) (60508258)	立命館大学・スポーツ健康科学部・教授 (34315)	

6．研究組織（つづき）

	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	二連木 晋輔 (Nirengi Shinsuke) (70741156)	独立行政法人国立病院機構（京都医療センター臨床研究センター）・臨床研究企画運営部・研究員 (84305)	
研究 分 担 者	斉藤 昌之 (Saito Masayuki) (80036441)	北海道大学・獣医学研究院・名誉教授 (10101)	

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
---------	---------