

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26291099

研究課題名(和文) 寒冷環境に対するヒトの体温調節応答の適応順序性および組織代謝との協関

研究課題名(英文) Specificity of cold adaptation in human thermogenesis and multiple organs coordination

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) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、異なる体温調節応答を意図的に繰り返し発現させた期間前後の体温調節応答の評価に基づき、寒冷誘発性代謝の適応多型性について、代謝成分および発現組織に見られる特異性や順序性を明らかにすることを目的とした。前腕部の局所的繰り返し冷却によって、筋冷却状態での掌握運動時の筋有酸素代謝が亢進する適応現象が示された。FDG-PET/CTを用いて褐色脂肪活性に見られる個人特性を把握したうえで、環境制御室における寒冷曝露時の非震え代謝および震え代謝発現の評価を行い、体温調節応答の特異性について検討した。また、非震え代謝のみを繰り返し発現させた前後の寒冷誘発性代謝の適応現象を検討した。

研究成果の概要(英文)：This study investigated specificity of adaptation in human thermoregulatory response after repetitions of cold exposure which initiated different thermoregulatory response. Repeated local cooling of forearm muscle increased oxidative muscle metabolism during hand grip exercise. We investigated the relationship between thermoregulatory response in cold climate chamber and brown adipose tissue activity assessed using FDG-PET/CT. Additionally, we investigated the adaptation in the thermoregulatory response after repeated cold exposure which induced only non-shivering thermogenesis.

研究分野：環境生理学，環境人間工学

キーワード：寒冷適応 褐色脂肪細胞 骨格筋 寒冷誘発性代謝 皮膚血流

1. 研究開始当初の背景

寒冷曝露の繰返しに伴う体温調節機能の適応について、震え産熱の抑制や非震え産熱の亢進などの代謝系応答の変化や末梢血管収縮亢進などの循環系応答の変化が知られており、これらのシステム連関により深部体温を一定範囲に維持しようとする適応現象が見られる。研究代表者もこれまでに、ヒトの環境適応能に関する研究を行っており、中でも繰返される寒冷刺激とその結果として顕在化する体温調節応答の適応多型性に着目してきた (Wakabayashi et al. 2012; Tipton et al. 2013)。しかしながら、これまでの検討では、代謝応答を呼気ガス分析により全身的にしか捉えておらず、基礎代謝、非震え代謝、震え代謝などの各代謝成分別の検討が十分でなく、各代謝成分の全身的協働や適応の発現する順序性などは明らかでない。

近年の研究において褐色脂肪組織 (BAT) による非震え代謝が注目されているが、一方で、ヒト BAT の発現は鎖骨付近や脊柱傍部に限局されることから、全エネルギー消費量に占める BAT 産熱の割合は小さく、非震え代謝の発現組織として、骨格筋等の貢献を十分に考慮する必要が考えられた。これらの組織間の連関や、基礎代謝、非震え代謝、震え代謝などの各代謝成分間の連関を明らかにしながら、寒冷適応に見られる適応順序性や組織連関について検証する必要性があった (図 1)。

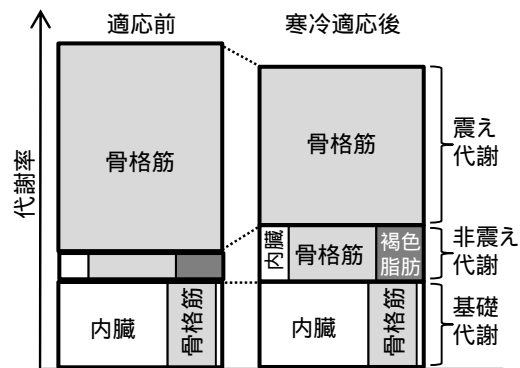


図 1 寒冷環境下でのヒトの代謝応答に見られる適応現象の仮説 (代謝成分と発現組織)

2. 研究の目的

本研究では、異なる体温調節応答を意図的に繰返し発現させ、曝露を繰返した期間前後に複数条件で体温調節応答の評価実験を行い、繰返された代謝応答と、それに伴い顕在化する代謝応答の適応多型性について、代謝成分および発現組織に見られる特異性や順序性を明らかにする。特に、骨格筋組織および BAT における非震え産熱の亢進に着目し、両組織および全身レベルでの代謝応答の適応現象ならびに両者の全身的協働を検討する。

本研究では、骨格筋の局所的な冷却や、全身軽度寒冷曝露の繰返し、冬季季節適応に

よって、特に非震え代謝のみを繰返し発現させ、適応期間前後における体温調節応答の評価を行った。適応期間前後の体温調節応答の評価実験により、非震え産熱、震え産熱に見られる適応現象や組織間の連関を明らかにすることを目的とした。また、研究期間後半では、BAT 活性に見られる個人特性と、獲得される適応現象の関係についても検討した。

3. 研究の方法

(1) 骨格筋繰返し冷却による適応

成人男性 8 名を対象に研究を行った。前腕部組織温度を 25℃ まで低下させる局所冷却を 8 回繰返し、この期間前後に安静時および最大下等尺性掌握運動時の冷却筋酸素動態の評価テストを行った。繰返し冷却は、前腕部および上腕部に水循環式の冷却パッドを密着させ、前腕部組織温度を熱流補償法による深部組織温度計によりモニターしながら、組織温度が 25℃ に達するまで行った。冷却筋酸素動態評価テストでは、まず冷却前基準値として、安静時および掌握運動時に上腕カフにより 15 秒間の動脈阻血を行い、指屈筋酸素動態を近赤外線分光法により測定した。阻血中の酸素化ヘモグロビン濃度の時間に対する傾きから筋酸素摂取量を求めた。冷却開始直後 (約 35 分) から 25℃ に達するまで、組織温度 2℃ 低下毎に同様の測定を行い、筋酸素摂取量を求めた。繰返し冷却期間前後の比較により、骨格筋代謝に生じる適応現象を検証した。

(2) 非震え代謝に見られる組織連関

健康な青年男性 38 名を対象として、冬期に 18F-fluorodeoxy glucose (FDG) -PET/CT (Positron emission tomography) を用いた糖代謝評価を行った。被験者は薄い検査着を着用し、室温 19℃ の部屋にて足底部を間欠的に氷に接触させながら 120 分間椅座位安静にすることで、非震え代謝を誘発させた。寒冷曝露終了後、PET/CT 撮像を行い、FDG 集積濃度の指標となる Mean standardized uptake value (SUVmean) を得た。さらに SUVmean に対象組織の体積推定値を掛け、これを FDG 集積量と定義し、非震え糖代謝評価を行った。対象組織は BAT (鎖骨周辺部、傍脊柱部)、脳、心臓、肝臓、脾臓、膵臓、白色脂肪組織 (内臓脂肪、皮下脂肪)、骨格筋 (10ヶ所) とした。

(3) 非震え代謝と震え代謝の連関評価

健康な青年男性 19 名を対象に、北海道大学フロンティア応用科学研究等に設置された環境制御室において環境温度を 28℃ から 10℃ まで漸減させるプロトコルを用いて、非震え代謝と震え代謝の連関を評価する実験を行った。室温制御は、28℃ から開始し (Baseline)、10 分後から 20 分かけて 18℃ まで低下させ、その後 90 分間 18℃ で維持し

(非震え代謝を誘発), 120 分後から 15 分かけて 10 まで徐々に低下させ, その後 15 分間 10 で維持した(震え発現閾値と震え代謝を評価). その間に呼気ガス分析 (AE300S, ミナト医科学) による全身代謝, 筋電図 (DL-140, DL-720, S&ME) を用いた震え代謝, 皮膚血流 (ALF21D, Advance) 等の体温調節応答を評価した. また, 深部体温および皮膚温の測定 (N543, 日機装サーモ) を行った. 上述の FDG-PET/CT で評価した BAT 活性と非震え代謝局面における酸素摂取量との関係性や他の生理応答との関係性について検討した.

#### (4) 繰り返し軽度寒冷曝露による適応現象

健康な青年男性 15 名を対象にして, 2 週間に 8 回の軽度寒冷曝露を繰り返すことによる寒冷誘発性代謝および他の体温調節応答の適応現象について評価した. 適応期間中の寒冷曝露は, 18 に設定された環境制御室においてランニングパンツを着用した状態で 90 分間座位安静にした. この適応期間前後に以下のプロトコルで体温調節応答を評価する実験を行った.

被験者はランニングパンツを着用し, 環境制御室において 100 分間の安静仰臥位を保った. 室温 28 から開始し, 20 分後から 20 分かけて 20 まで低下させ, その後 30 分間 20 で維持し, 70 分後から 20 分かけて 10 まで低下させ, その後 10 分間 10 で維持した. その間に, 鎖骨上窩および胸部における組織酸素動態 (BOM-L1TRW, オメガウェブ), 大胸筋および上腕二頭筋の表面筋電図, 直腸温, 皮膚温, 手背部の皮膚血流量, 心拍数, 酸素摂取量, 温冷感・温熱的快適感・主観的震え尺度を測定した. また, 冬季に FDG-PET/CT による BAT 活性の評価を行った.

#### (5) 季節馴化による代謝応答の適応

健康な青年男性 14 名を対象に, 夏季および冬季に見られる体温調節応答の季節差を評価する実験を行った. 冬季には日常生活の中で軽度寒冷曝露が繰り返されており, 非震え産熱や皮膚血管収縮亢進が生じることが想定される. 一方で, 震え産熱は日常生活では生じる機会が低いと考えられる. よって, 冬季季節適応では, 適応期間に非震え代謝のみを繰り返し発現し, 震え代謝を発現させていない適応条件と仮定して, 体温調節機能に見られる適応現象を検証した.

対象者はランニングパンツを着用し, 環境制御室において 100 分間の安静仰臥位を保った. 室温 28 で 20 分間ベースラインを測定し, その後徐々に室温を 10 まで低下させた. その間に, 大胸筋の表面筋電図, 直腸温, 皮膚温, 皮膚血流量, 心拍数, 酸素摂取量, 温冷感・温熱的快適感・主観的震え尺度を測定した. 同様の実験を夏季および冬季に実施した. また, 冬季に FDG-PET/CT による BAT 活性の評価を行った.

## 4. 研究成果

### (1) 骨格筋繰り返し冷却による適応

局所冷却期間前後に行った骨格筋代謝の評価実験において, 安静時には, 組織温度低下による筋酸素摂取量に変化は見られず, また, 冷却期間前後の差も見られなかった. 一方で, 等尺性掌握運動時には, 組織冷却に伴い筋酸素摂取量が低下し, 冷却前基準値および組織温度 35~31 の範囲で冷却期間後の方が期間前よりも有意に高値を示す適応現象が見られた (図 2).

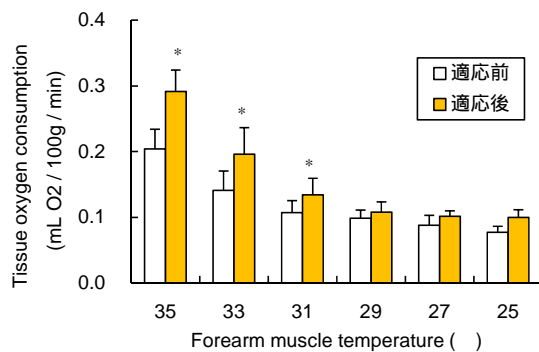


図 2 骨格筋冷却期間前後における筋酸素代謝に見られる適応現象

### (2) 非震え代謝に見られる組織連関

軽度寒冷曝露後の FDG-PET/CT 撮像により評価した各臓器の SUVmean を比較したところ, 骨格筋は BAT に対して有意に低値を示した ( $P < 0.05$ ). しかしながら, 組織体積を考慮した FDG 集積量では, 骨格筋が他の全ての臓器に対して有意に高値を示す結果となった ( $P < 0.05$ ). これは非震え糖代謝において, 骨格筋の貢献度が高いことを意味すると考えられる. この結果から, ヒトの非震え熱産生には BAT に加えて骨格筋の貢献を考慮する必要性が示唆された.

### (3) 非震え代謝と震え代謝の連関

各対象者の BAT の活性と寒冷曝露時の非震え代謝のベースラインからの変化量に正の相関関係が示された (図 3).

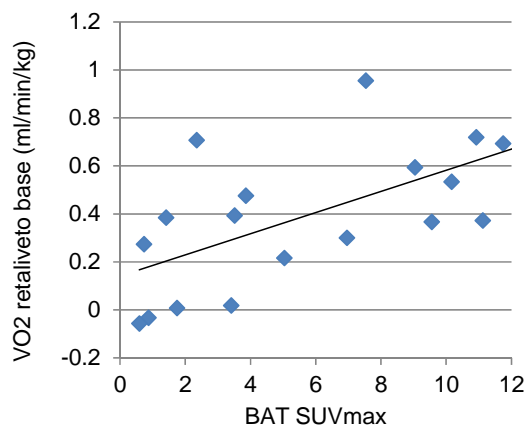


図 3 BAT の活性と非震え局面における代謝応答との関係

一方で、BAT 活性と震え代謝との関係性は見られなかった。また、非震え局面終盤と震え局面終盤の酸素摂取量について、相関関係を検証したが、関係性は示されなかった。仮説としては、非震え代謝と震え代謝の間に代償的な関係があると考えたが、今後の課題として、筋電図による震え発現閾値などとの関係性を含めて詳細に検討する必要がある。

#### (4) 繰り返し軽度寒冷曝露による適応現象

軽度寒冷曝露による適応期間前後における酸素摂取量の経時変化から、適応前後で全身の代謝に変化は見られなかった。寒冷誘発性代謝が亢進しなかった原因としては、非震え代謝のみの発現を意図した軽度寒冷曝露であったことと、2週間で8回という適応期間の短さが挙げられた。

#### (5) 季節馴化による代謝応答の適応

環境制御室の室温の低下に伴う代謝応答の評価を行ったところ、非震え代謝成分を酸素摂取量から評価することが困難であった。これは、実験プロトコルにおける非震え代謝評価区間が30分間と短かったことによる制限と考えられた。実験終盤の震え代謝については、冬季に夏季よりも高い酸素摂取量を示した。ここで、震え代謝に見られる季節変化と冬季に評価したBAT活性との関係性を評価したところ、BAT活性の低い対象者ほど冬季季節適応による震え代謝亢進が大きい結果が示された(図4)。すなわち、BAT活性の低い対象者は、冬季に見られる季節性寒冷適応における非震え代謝成分の亢進が十分でなく、震え代謝を代償的に亢進させている可能性が示唆された。非震え代謝および震え代謝に見られる季節性適応と個人特性と関係性について、今後さらに検証する必要がある。

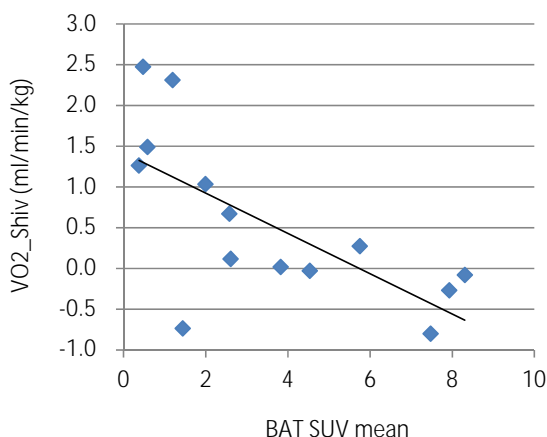


図4 BATの活性と震え代謝応答の季節差(冬季-夏季)の関係

#### 参考文献

- (1) Wakabayashi H, Wijayanto T, Kuroki H, Lee JY, Tochiwara Y. The effect of repeated mild cold water immersions

on the adaptation of the vasomotor responses. *International Journal of Biometeorology* 56(4): 631-637, 2012

- (2) Tipton MJ, Wakabayashi H, Barwood MJ, Eglin CM, Mekjavic IB, Taylor NAS. Habituation of the metabolic and ventilatory responses to cold-water immersion in humans. *Journal of Thermal Biology* 38(1): 24-31, 2013

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2件)

- (1) Hitoshi Wakabayashi, Takayuki Nishimura, Titis Wijayanto, Shigeki Watanuki, Yutaka Tochiwara. Effect of repeated forearm muscle cooling on the adaptation of skeletal muscle metabolism in humans. *International Journal of Biometeorology*, 61(7): 1261-1267, 2017 査読有
- (2) Wakabayashi H, Oksa J, Tipton MJ. Exercise performance in acute and chronic cold exposure, *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine* 4(2): 177-185, 2015 査読有

[学会発表](計 10件)

- (1) 若林 齊, 前田 亨史, 西村 貴考. 温熱と適応 生活習慣の変容による人間の温熱環境適応能の潜在化と顕在化. 日本生理人類学会第 77 回大会, 福岡, 2018.6.16-17 (招待講演)
- (2) 松本健太郎, 小堀祐資, 若林 齊, 亀谷俊満, 松下真美, 斉藤昌之. 軽度寒冷曝露時の非震え代謝に見られる臓器連関の検討. 日本生理人類学会第 77 回大会, 福岡, 2018.6.16-17
- (3) 若林 齊. Exercise in Cold, Live in Mild Cold, 日本体力医学会北海道地方会第 20 回大会. 札幌, 2018.4.21 (招待講演)
- (4) 松本健太郎, 小堀祐資, 若林 齊, 亀谷俊満, 松下真美, 斉藤昌之. 日本体力医学会北海道地方会第 20 回大会, 寒冷環境下におけるヒトの非震え代謝に見られる臓器間代謝補償作用に関する研究. 札幌. 2018.4.21
- (5) 小堀祐資, 松本健太郎, 若林 齊, 斉藤昌之. 日本生理人類学会第 76 回大会, 繰り返し軽度寒冷曝露が寒冷誘発性代謝の代謝成分に及ぼす影響. 京都. 2017.11.18-19
- (6) Wakabayashi H, Matsumoto K, Kobori Y, Saito M, Matsushita M, Kameya T. Multiple organs coordination for cold induced

thermogenesis in Japanese males.  
The 17th International Conference  
on Environmental Ergonomics, Kobe,  
2017.11.13-17 (招待講演)

- (7) 小堀祐資, 小林功嗣, 若林斉. 近赤外線分光法を用いた骨格筋における寒冷誘発性代謝の評価. 第 19 回日本体力医学会北海道地方会学術集会, 札幌, 2017.4.22
- (8) Hitoshi Wakabayashi, Physical Performance in Cold Environment and Adaptation after Repeated Cold Exposure. The 12th International Congress of Physiological Anthropology, Chiba, 2015.10.27-30
- (9) 若林 斉. ヒト骨格筋代謝機能に見られる寒冷適応, シンポジウム「代謝機能からみた全身的協働と適応能」. 日本生理人類学会第 72 回大会 札幌, 2015.5.31. 日本生理人類学会誌, Vol. 20 特別号(1): S2-4, p.32 (招待講演)
- (10) Wakabayashi H. Adaptation in human skeletal muscle metabolism after repeated intense local tissue cooling, International Symposium on Human Adaptation to Environment and Whole-body Coordination, Kobe, 2015.3.14-16

〔図書〕(計 1 件)

- (1) 若林斉. 人間科学の百科事典, 日本生理人類学会編, 担当箇所: 筋 p.65-66, 温度 p.282-284, 体温 p.536-537, 皮膚温 p.538-540 (丸善出版), 2015

## 6. 研究組織

### (1) 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

### (2) 研究分担者

金田 晃一 (KANEDA KOUICHI)  
千葉工業大学・先進工学部・准教授  
研究者番号: 10534589  
引原 有輝 (HIKIHARA YUKI)  
千葉工業大学・創造工学部・教授  
研究者番号: 10455420  
栃原 裕 (TOCHIHARA YUTAKA)  
九州大学・名誉教授  
研究者番号: 50095907