

氏 名 浅 沼 信 治

授与した学位 博 士

専攻分野の名称 農 学

学位授与番号 博甲第3758号

学位授与の日付 平成20年 9月30日

学位授与の要件 自然科学研究科バイオサイエンス専攻

(学位規則第5条第1項該当)

学位論文の題目 暑熱ストレスがヒトおよび実験動物の生体に及ぼす影響に関する研究

論文審査委員 教授 佐藤 勝紀 教授 近藤 康博 准教授 阿部 浅樹

## 学位論文内容の要旨

夏季猛暑の著しい気象事象が温暖化とヒートアイランド現象の加速によって増加すると予想されることから、猛暑の熱ストレスによるヒトの健康影響および動物の生体に及ぼす影響を明らかにするために、本研究はヒトの健康影響（熱中症）について調査を行うとともに、ラットとモルモットの実験動物を用いて暑熱ストレスを与えた時の体重、体温、血液生化学値、臓器・組織などに及ぼす影響について検討した。

1) 熱ストレスによる東京都の住民の熱中症について調査した結果、夏季の猛暑では熱中症の発生が日最高気温に依存して増加していた。閾値を超える気温で適切な対応がなされない場合は熱中症の発生が急増した。性別・年齢階層別にみると、男女とも高齢者のリスクが著しく高くなることが判明し、老化による暑熱への適応不全と健康障害の増強が示唆された。

2) 暑熱環境による動物の生体への影響をみるために、若齢と高齢・老齢のラットとモルモットを30℃、35℃の高温環境（対照区25℃）に1週間暴露した。高温では体重、摂餌量は減少し、一方飲水量は増加した。体温は35℃の暴露で7週齢ラットでは36.7℃から37.7℃に、モルモットでは38.8℃から39.5℃に上昇した。68週齢の高齢・老齢ラットでは7週齢ラットに比べて高温による障害が大きく、生存が困難となった。高温暴露後の血液生化学値はラットでは大きな変化は見られなかったが、モルモットでは35℃の暴露後2日目でコレステロール、トリグリセライドなどが有意に高くなり、7日目でも有意に高い値が維持された。30℃でも暴露後2日目にトリグリセライドが、7日目にコレステロール、トリグリセライド量が有意に高くなることが明らかになった。高コレステロール血症や高トリグリセライド血症は動脈硬化等のリスク因子として注目されていることから、暑熱環境と脂質代謝との関連についてさらに検討することが重要と考えられる。

3) 脂質過酸化反応を引き起こす酸素ラジカルに注目して熱ストレスの生体影響を検討した。ラット肝臓の脂質過酸化物生成量は30℃では変化が見られなかったが、35℃では急激に増加し、高齢・老齢ラットでは若齢ラットよりも高い値が認められた。酸素ラジカルに対する防御系酵素として幾つか取り上げたが、そのうちグルタチオンペルオキシダーゼは若齢ラットでは暑熱暴露によりその活性値は高くなり、環境温度に比例して上昇するとともに、加齢に伴って著しい増加が認められた。一方、カタラーゼ、SODなどは対照区と比較して差が見られず、暑熱の影響は受けなかった。高齢・老齢ラットでは防御系酵素は暑熱ストレスによりその活性が減少するために、脂質過酸化が著しく誘導されたものと考えられた。

(4) 暑熱ストレスにより肝臓、腎臓、心臓、呼吸器系、内分泌系、免疫系などの臓器では様々な組織学的変化が認められた。暑熱ストレスは生体組織の障害を引き起こし、特に高齢・老齢動物では障害の程度は大きくなることが明らかとなった。

以上、調査結果からヒトの熱中症は35℃を越える酷暑日で急増し、高齢者におけるリスクが増大することが明らかになった。また動物実験の結果から、暑熱ストレスは生体の機能変化や組織的变化を伴う生体機能の障害を引き起こすことが判明した。暑熱ストレスによる健康や生産の被害を最小限に抑制するためには、今後、暑熱ストレスと代謝機能の関係についてさらに解明するとともに温暖化とヒートアイランド現象を食い止める適切な社会的対応が緊急課題であると考えられる。

## 論文審査結果の要旨

地球温暖化とヒートアイランド現象の加速によりヒトや家畜・家禽への影響が懸念されることから、猛暑の熱ストレスによるヒトの健康リスクを解析し、環境温度と健康リスクの関連性を明らかにし、さらに動物の生体に及ぼす影響を検討することは重要な課題である。本研究はまず熱ストレスによるヒトの健康影響（熱中症）について調査を行い、次にラットとモルモットの実験動物を用いて暑熱ストレスが生体に及ぼす影響について検討した。

1) 熱中症患者数（東京都住民、1980～1995）は日最高気温が 30℃を超える夏日に発生がみられ、気温の上昇につれて増加し、日最高気温が 35℃を超える猛暑日では急増した。男女とも高齢者のリスクが著しく高くなることが判明し、老化による暑熱への適応不全と健康障害の増強が示唆された。

2) 体温（直腸温）は 35℃の暴露後、ラットでは 36.7℃から 37.7℃に、モルモットでは 38.0℃から 39.5℃に上昇したが、それ以上の上昇は見られなかったことから、体温の熱放散と熱産生間のバランスが成立し、この時点では体温調節機能は破綻していないことが示唆された。また、モルモットでは 35℃の暴露日数に伴ってトリグリセライド、 $\beta$  リポ蛋白質などの脂質関係の血液成分が顕著に増加した。

3) 肝臓の脂質過酸化物生成量は 35℃で急激に増加し、高齢・老齢動物では若齢動物よりもさらなる増加が認められた。グルタチオンオキシダーゼ（酸素ラジカル防御系酵素）の活性は若齢では高くなり、環境温度に比例して上昇した。ラットの単離肝細胞において 35℃で 70kDa の熱ショック蛋白の誘導が確認され、様々な生化学的損傷から生体を防御する機構が発現することが示唆された。

4) 35℃の暴露により若齢動物では肝細胞の膨化や萎縮、鬱血、細胞内脂肪顆粒・変形マイクロ小体の増加、ミトコンドリアの変形が認められ、高齢・老齢動物ではさらに空胞変性、脂肪顆粒、リポフスチン沈着、滑面小胞体の増加などの組織学的変化が認められた。

以上、本研究は熱中症が 35℃を超える猛暑日で急増し、男女とも高齢者によるリスクが増大すること、暑熱ストレスが実験動物での代謝異常や組織的变化を引き起こすことを明らかにして、今後の課題を提起したことから、本論文は博士（農学）の学位に値するものと判定した。