

博士学位審査 論文審査報告書（課程内）

大学名 早稲田大学
 研究科名 大学院人間科学研究科
 申請者氏名 増田 雄太
 学位の種類 博士（人間科学）
 論文題目（英文） Research on the Mechanism of Heat Adaptation
 論文題目（和文） 暑熱適応のメカニズムの検討

公開審査会

実施年月日・時間 2021年12月2日・16:30-18:00
 実施場所 早稲田大学 所沢キャンパス100号館 第一会議室

論文審査委員

	所属・職位	氏名	学位（分野）	学位取得大学	専門分野
主査	早稲田大学・教授	永島 計	博士（医学）	京都府立医科大学	環境生理学
副査	早稲田大学・教授	榊原 伸一	博士（医学）	東京大学	分子神経科学
副査	早稲田大学・教授	原 太一	博士（医学）	九州大学	食品科学

論文審査委員会は、増田雄太氏による博士学位論文「Research on the Mechanism of Heat Adaptation 暑熱適応のメカニズムの検討」について公開審査会を開催し、以下の結論を得たので報告する。

公開審査会では、まず申請者から博士学位論文について30分間の発表があった。

1 公開審査会における質疑応答の概要

申請者の発表に引き続き、以下の質疑応答があった。

- 1.1 ヒト実験において、個体の代謝応答が温浴による温熱負荷時の体温上昇に影響すると結論づけられたが、高体温のみが暑熱耐性を決定づける因子なのか、また、代謝の変化に関わる臓器の特定はなされているのか。答)一定時間の体温上昇は、暑熱耐性を決定する1つの大きな因子だと考えている。しかし、熱ストレスに対する防御因子、例えばヒートショックプロテインの産生も関わっていると考えている。研究ではヒートショックプロテインの血中濃度も測定したが、明確な変化は認められなかった。今後は、細胞レベル、特にmRNAの発現なども調べて明らかにしていきたい。代謝の増加に関わる臓器は明確ではないが、骨格筋が重要ではないかと考えている。
- 1.2 動物実験で、温度受容に関わる分子であるTRPV1の発現現象が暑熱順化の一因として重要であると述べていたが、他の温度受容分子はどのようなのか、また神経節の発

現だけを調べていたが、皮膚での発現は調べなかったのか。答) TRPV4の発現は調べたが明らかな差異は認められなかった。また、最近の報告では、温かさの感受性に冷受容体であるTRPM8の関係が示唆されている。TRPM8の発現は調べていないため、この検討は今後の課題としたい。皮膚表面の神経のTRPV1の発現は調べたが、明らかな違いは検証されなかった。また、皮膚でのTRPV1が全て温度受容に関わるとはいえないため、結論を導くのは難しかった。

- 1.3 暑熱順化の影響として、運動中の代謝の低下があることは理解できた。しかし、これが筋肉に由来するものであるかは他の臓器、例えば肝臓などの影響を調べる必要があるのではないか？また、褐色脂肪などの代謝を評価はしていないのか？筋肉として腓腹筋をサンプルとしているがこの理由はなぜか、他の筋肉ではどうなのか。答) 筋肉以外での代謝は調べていない。今後の課題とする。しかし、運動時の代謝の変化に大きく依存しているため、やはり筋肉での代謝量が重要な要因だとは考えている。また、ホイール運動では腓腹筋が活動筋として最も重要であると考え腓腹筋をサンプルとした。

2 公開審査会で出された修正要求の概要

- 2.1 博士学位論文に対して、以下の修正要求が出された。
 - 2.1.1 全体として英文に難があり大幅な校正が必要である。
 - 2.1.2 グラフのナンバーリングに整合性がないため理解しづらい、対応が求められる。
- 2.2 修正要求の各項目について、本論文最終版では以下の通りの修正が施され、修正要求を満たしていると判断された。
 - 2.2.1 英文校正に提出し、修正が行われた。
 - 2.2.2 グラフのナンバーリングが修正された。

3 本論文の評価

- 3.1 本論文の研究目的の明確性・妥当性：研究の目的は暑熱時の体温上昇や、それに伴う健康被害を予防するための方法（暑熱耐性の獲得）を開発するための基礎データを採取することにある。従来、ヒトの暑熱耐性を決定づけるものは、飲水、発汗、皮膚血流増加などの熱放散反応が注目されてきたが、申請者は、それ以外の熱産生や温度感覚、行動に着目して研究を計画した。これらの点は、新規性が高く、得られる研究成果は大きな社会貢献があると考えられる。以上より、妥当な研究目的であると判断される。
- 3.2 本論文の方法論（研究計画・分析方法等）の明確性・妥当性：ヒトを対象とする研究については、早稲田大学「人を対象とする研究に関する倫理審査委員会」の承認を取得し（研究1：2017-251、2018-297）、かつヘルシンキ宣言に基づいて実験を行った。動物実験についても、早稲田大学「動物実験審査委員会」の承認を取得し、日本生理学会の動物実験のガイドラインに従い行われた。ヒトを対象とする実験については統計学的に必要な被験者数を確保して行われ、動物実験については統計学的に必

要な個体数を確保、かつ必要最小限の個体数を対象に行われた。全ての実験は作業仮説をもとに行なわれ、これを検証するにあたって十分な統計解析、および考察がなされていると判断した。

なお、本論文で実施した実験の手続きについては、早稲田大学「人を対象とする研究に関する倫理審査委員会」「動物実験審査委員会」の承認を取得し(研究1:2017-251、2018-297、研究2,3,4:2021-A103,2021-A104)、ヒトを対象とする実験の前には参加者に対して実験内容についての十分な説明を行い、インフォームドコンセントが得られた上で実施したとしており、倫理的な配慮が十分になされていると評価した。

- 3.3 本論文の成果の明確性・妥当性：本論文を構成する研究はヒトおよび実験動物を対象に行われている。研究結果は、事前に必要とする対象者数、匹数を検証した上で行われ、適切な倫理上のガイドラインおよび方法論によって得られたものである。研究結果は、適切な統計を用いて検定され、その解釈および議論も適切なものであると判断された。また、第三者からもわかりやすい提示がなされていると判断される。
- 3.4 本論文の独創性・新規性：本論文は、以下の点において独創的である。
 - 3.4.1 従来、暑熱下環境における熱中症対策としては、飲水、発汗の促進、皮膚血流の維持などの熱放散反応が注目されてきた。本研究においては、代謝や温度感覚など今まで着目されていなかった暑熱耐性を決定づけるパラメータとして研究対象とした実験を行なった点で、世界の研究の流れに類を見ない新規性、独創性がある。
 - 3.4.2 研究対象はヒト、実験動物、細胞におよび、包括的かつ独創的な知見を生み出した。
 - 3.4.3 研究結果は、暑熱下での代謝応答や温度感覚、行動が、暑熱耐性に大きく関与するという新しい知見を見出した点で非常に独創的である。
- 3.5 本論文の学術的意義・社会的意義：本論文は以下の点において学術的・社会的意義がある。
 - 3.5.1 暑熱順化は、今後の地球温暖化で重要な健康対策となる。この点で、本研究は大きな社会貢献をなすものと判断される。
 - 3.5.2 暑熱順化に関わる現在までの研究は、主に飲水、発汗の促進、皮膚血流の維持などの熱放散反応に限定されるといってもよい。今後の世界的な研究の展開を考える上でも、本研究はエポックメイキングなものとなる。
 - 3.5.3 研究は、生命科学、生理心理学、実験心理学的なアプローチで行われており、研究の方法論としても新規性がある。
 - 3.5.4 従来行われていた暑熱順化の方法論は、健康な若年者のみが対象になっていた。実際、暑熱順化が必要とされる大きな人口は、高齢者、疾患を抱えるものたちである、本研究の研究結果は、これらの人々を暑熱による健康被害から守るための対策の一助となる可能性がある。
- 3.6 本論文の人間科学に対する貢献：本論文は、以下の点において、人間科学に対する貢献がある。

- 3.6.1 昨今の地球温暖化に伴う生活環境の変化、熱中症や気象病などの環境変動に伴う健康被害は大きな問題である。この解決には、包括的なアプローチすなわち、地球環境の改善、生活環境の改善、医学による介入、行動科学による対策が必要である。本研究は、このような人間科学（学際的なアプローチ）的研究の一端を担うものであると判断される。
- 3.6.2 研究は生命科学、心理生理学、実験心理学的アプローチによる方法論を駆使しており、人間科学に新しい道を開くものと考えられる。
- 3.7 不適切な引用の有無について：本論文について類似度を確認したうえで精査したところ、不適切な引用はないと判断した。
- 4 学位論文申請要件を満たす業績（予備審査で認められた業績）および本論文の内容（一部を含む）が掲載された主な学術論文・業績は、以下のとおりである。
- ・ Masuda, Y., Kato, I., & Nagashima, K. (2021). Factors affecting an increase in core body temperature and heat tolerance during hot water immersion. *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*, 10(5), 243–253.
<https://doi.org/10.7600/jpfsm.10.243>
 - ・ Masuda, Y., Marui, S., Kato, I., Fujiki, M., Nakada, M., & Nagashima, K. (2019). Thermal and cardiovascular responses and thermal sensation during hot-water bathing and the influence of room temperature. *Journal of Thermal Biology*, 82(March), 83–89. <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2019.03.014>
- 5 結論
- 以上に鑑みて、申請者は、博士（人間科学）の学位を授与するに十分値するものと認める。

以上