

準高地の酸素条件が人に与える効果

山梨大学教育人間科学部¹・山梨県環境科学研究所²小山勝弘¹・永井正則²

Effects of Oxygen Conditions at Moderate Altitudes

University of Yamanashi¹, Institute of Environmental Sciences²,Katsuhiko KOYAMA¹, Masanori NAGAI²

要 約

海拔2,000m以下の高原地帯（準高地）の酸素条件が、人の体内で起こる活性酸素による傷害を軽減するかどうかを確かめる目的で実験を行なった。海拔2,000mの酸素環境に60分間滞在した翌日、海拔4,000mに相当する低酸素環境に30分間滞在した実験群が平地に戻った後の酸化ストレスの程度を、前日に海拔400mの酸素環境に滞在した対照群と比較した。活性酸素によって遺伝子が受ける傷害の指標となる8-OHdG（8-ヒドロキシデオキシグアノシン）の尿中への排泄は、対照群で32%増加したのに対し、実験群では18%減少していた。血液中の間接ビリルビン濃度は、対照群で6%減少したのに対し、実験群では29%の増加であった。この結果から、実験群ではビリルビンの抗酸化作用がより強く発現し、酸化ストレスの負荷によって遺伝子が受ける傷害が軽くなったと考えられる。準高地の酸素条件が、人の抗酸化能を高める可能性が示唆された。

Abstract

The aim of the experiment is to examine whether oxygen concentration at moderate altitudes (~2000m) ameliorates the harmful effects of reactive oxygen species (ROS) in humans. In experimental group, participants were preconditioned by staying at 16.4% oxygen, equivalent of the oxygen concentration at 2000 m high, for 60 min, and exposed to low oxygen, 12.7% equivalent at 4000 m high, for 30 min on the next day of precondition. In control group, participants remained at 20% oxygen before the exposure to low oxygen. The influence of oxidative stress after the exposure to low oxygen was compared between the groups. Urine excretion of 8-OHdG, an index of oxidative damage of the gene, increased in control group by 32% and decreased by 18% in experimental group. Blood bilirubin concentration decreased by 6% in control group and increased by 29% in experimental group. These results show that preconditioning by 16.4% oxygen enhances the anti-oxidative function of bilirubin. A possibility has been raised that oxygen concentration at moderate altitudes ameliorates the harmful effects of ROS.

1. 緒 言

現在まで、準高地（海拔2,000m以下）の環境条件がもたらす人体への影響に関しては、十分な基礎的検討が行われていない。高地での運動負荷を絡めた先行研究や、長期滞在（居住）の影響を検討した報告が散見されるが、高地を活用した保養等を想定した安静状態での影響評価はほとんどなされていない。

高地環境の特性の一つに「低酸素」が挙げられる。極度の低酸素曝露は生体に多くの負の作用をもたらすと考えられているが、適度な低酸素刺激は、細胞内の各種シグナル伝達や酵素活性の賦活、遺伝子発現の亢進など生体機能を活性化するトリガーとなる可能性がある。特

に近年、適度な低酸素曝露を先行させることで、後に生じる虚血-再灌流傷害が減弱され、いわゆるホルミーシス効果が得られるという仮説が注目を浴びている。この予め適度な低酸素刺激を与えておくことの有益性は、プレコンディショニングという概念で説明される場合も多い。いずれにしても、低酸素プレコンディショニングが虚血-再灌流傷害に対する保護効果を発揮することを示唆する先行研究が多数あり、その機序の一つとして抗酸化機能の向上が推定されている。すでに我々は、低酸素刺激がヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) の活性化を介してビリルビン合成を促進し、ビリルビンの活性酸素種 (ROS: reactive oxygen species) 消去作用を高めることで抗酸化機能を向上させるという仮説を、ビリルビンと

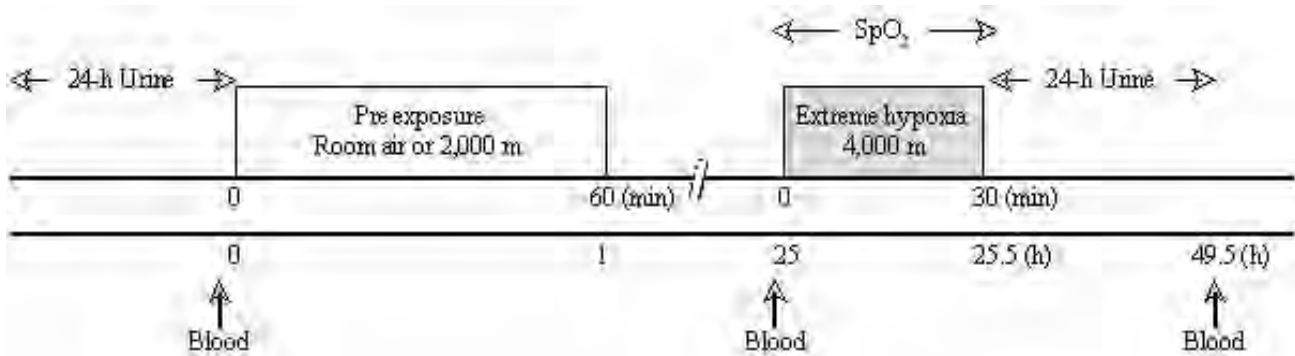


図1 実験デザイン

ROSの反応産物、バイオピリンの尿中排泄増大から指摘してきた。低酸素曝露によってHO-1-ビリルビン経路が刺激されると、各種酸化ストレスマーカーレベルが低減することが実際に観察されている。適度な低酸素曝露によるプレコンディショニングが生体保護効果を有することが確認されれば、準高地にエレベーションリゾートを多く擁する山梨県の自然環境活用がさらに推進されるものと考えられる。

そこで、低酸素プレコンディショニングの可能性を実験室レベルで検討することを目指した。そのため、準高地をシミュレートした低酸素環境に短時間曝露を行った24時間後、虚血-再灌流現象を惹起させ、DNA酸化バイオマーカーである8-OHdG (8-ヒドロキシデオキシグアノシン) レベルを評価することを目的とした。ヒトに対し虚血-再灌流現象を引き起こす実験的介入としては、海拔4,000 m相当の低酸素環境への急性曝露を採用した(プレコンディショニングと同一刺激)。

2. 実験方法

被験者は健康な成人男性(非喫煙者)14名(19~25歳)とし、事前に実験の趣旨、具体的な内容、中途離脱の自由などについて書面および口頭にて伝え、十分に理解してくれた者とした。被験者を無作為にControl群(n=7, 中途での実験中止により解析対象者はn=6)と、予め1時間の低酸素曝露を行うPreconditioning群(n=7)に分けた。両群に対し、低酸素装置によって生成された低酸素ガスを、マスクを介して直接吸入する曝露方法を採用した。実験前日、Control群には実験室(海拔400m)に相当する酸素濃度(20.0%)、Preconditioning群には準高地(海拔2,000m)に相当する酸素濃度(16.4%)に60分間、安静曝露させた。その24時間後、虚血-再灌流現象を意図的に惹起するための急性低酸素曝露(海拔4,000mに相当する酸素濃度12.7%×30分間)を、両群に対して同様の方法で実施した。

曝露中は安全のために常に生体情報をモニターで監

視し、異変が生じた場合には実験を中止する準備をした。血液サンプルは実験前日安静時、急性低酸素曝露の直前、および曝露終了24時間後に肘正中静脈から採取した。尿サンプルは実験前日の24時間尿、および急性低酸素曝露後24時間尿を回収した。血液はエリスロポエチン、間接ビリルビンの測定に充て、尿サンプルはDNA酸化マーカー(8-OHdG)の測定に用いた(図1)。なお、実験終了時には急性高山病スコア(レイク・ルイズスコア)を用い、急性低酸素曝露の相対的負担度に関して評価を行った。

3. 結果

3-1 動脈血酸素飽和度

海拔4,000mに相当する酸素濃度条件(12.7%)に30分間滞在した時の、動脈血酸素飽和度を図2に示す。前日に海拔2,000mに相当する酸素濃度条件(16.2%)に滞在した実験群(Preconditioning)と海拔400m条件(酸素濃度20.0%)に滞在した対照群(Control)との間に差は見られなかった。

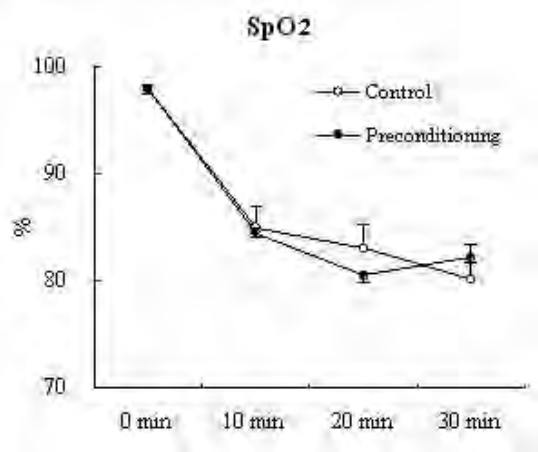


図2 動脈血酸素飽和度

3-2 エリスロポエチン濃度

海拔4,000mに相当する酸素濃度条件 (12.7%) に30分間滞在した後、24時間経過した時点の血液中の造血因子エリスロポエチンの濃度変化を図3に示す。前日に海拔2,000mに相当する酸素濃度条件 (16.2%) に滞在した実験群 (Preconditioning) と海拔400m条件 (酸素濃度20.0%) に滞在した対照群 (Control) との間に差は見られなかった。

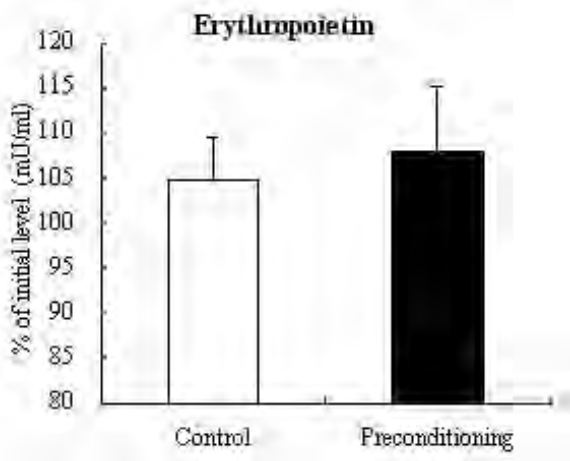


図3 エリスロポエチン濃度

3-3 間接ビリルビン濃度

海拔4,000mに相当する酸素濃度条件 (12.7%) に30分間滞在した後、24時間経過した時点の血液中の間接ビリルビンの濃度変化を図4に示す。前日に海拔2,000mに相当する酸素濃度条件 (16.2%) に滞在した実験群 (Preconditioning) では、間接ビリルビン濃度が29%増加していたのに対し、海拔400m条件 (酸素濃度20.0%) に滞在した対照群 (Control) では6%の濃度減少が観察された。

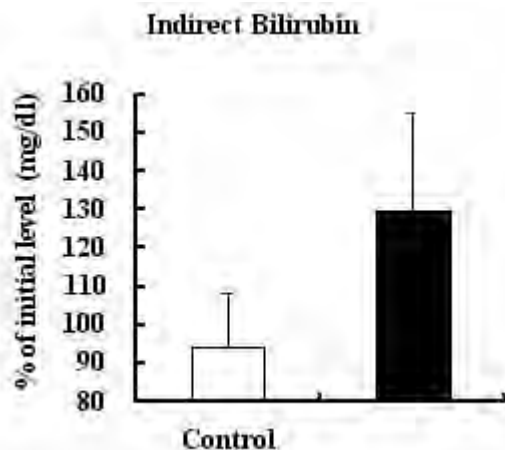


図4 間接ビリルビン濃度

3-4 尿中8-OHdG排泄量

海拔4,000mに相当する酸素濃度条件 (12.7%) に30分間滞在した後、24時間の尿中8OHdGの濃度変化を図5に示す。前日に海拔2,000mに相当する酸素濃度条件 (16.2%) に滞在した実験群 (Preconditioning) では、8OHdG濃度が18%減少していたのに対し、海拔400m条件 (酸素濃度20.0%) に滞在した対照群 (Control) では32%の濃度上昇が観察された。

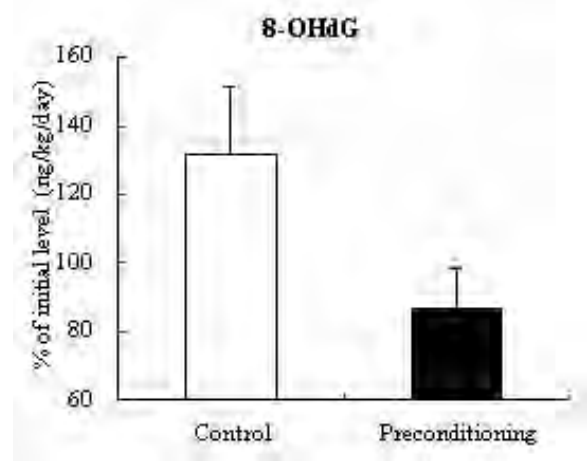


図5 尿中8-OHdG排泄量

4. 考察

4,000mレベルの低酸素環境に曝露した場合、虚血-再灌流現象によって酸化ストレスが増大することが知られている。今回の実験により、酸化ストレスに曝される前に海拔2,000mレベルの酸素環境に滞在することで、酸化ストレスによって遺伝子が受ける損傷が軽減することが分かった (図5)。

今回の結果から、大きな酸化ストレスを受ける前日に準高地に相当するマイルドな低酸素刺激を受けることで、ビリルビンを産生する酵素ヘムオキシダーゼ (HO-1) が活性化され、ビリルビン濃度が増加することで後に加わる大きな酸化ストレスを軽減できると考えられる。しかし、体内にはビリルビンの産生機構のみでなく複数の抗酸化機構が存在する。ビリルビンによる抗酸化機構と他の抗酸化機構とが協調的に作用した結果とも考えられる。

5. 結言

海拔2,000m以下の準高地の酸素条件が、体内でのビリルビンの産生を増やすことで、体内で発生する活性酸素が生体に与える傷害を軽減する可能性が示された。山梨県は、海拔800~1,500mの準高地にエレベーションリゾートを多く擁している。準高地のもつ健康上の資源と

してのメリットを明らかにすることは、ハヶ岳南麓や富士北麓、南アルプスなどにおける保健休養活動の促進につながる。