

令和 2 年 6 月 18 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04753

研究課題名(和文)熱中症予防にむけた熱放散反応の末梢メカニズム解明

研究課題名(英文)Elucidation of peripheral mechanism of heat dissipation aimed at preventing heat stroke

研究代表者

藤井 直人(FUJII, NAOTO)

筑波大学・体育系・助教

研究者番号：00796451

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,700,000円

研究成果の概要(和文)：熱放散反応(発汗及び皮膚欠陥拡張)の末梢メカニズムは不明な点が多い。本研究では、特にイオン交換に関係する要因に着目し(ニコチン受容体、TRPV4チャネル、KATPチャネル、カルシウム依存性塩素イオンチャネル及びプロテアーゼ活性化受容体)、これらが熱放散反応にどのように貢献しているかを検討した。本研究より、熱放散反応に寄与する受容体、イオンチャネルが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、熱放散反応のメカニズムがさらに明らかとなった。これらのデータは、熱中症を防ぐ、具体的方策を構築する上で、極めて重要な知見となる。実際の活用例としては、同定された受容体やイオンチャネルを選択的に活性化させ、運動時の熱放散反応を向上させるサプリメント、処方箋、食事法の開発が挙げられる。さらには、同定された受容体やイオンチャネルをトレーニング中に選択的に刺激してそれらの適応を促す、新たなトレーニング方法の開発も挙げられる。これらの新しい熱中症予防方法の確立・普及により、暑熱下での学校体育やスポーツ活動の現場での熱中症の発生件数を大幅に低下させることができると期待される。

研究成果の概要(英文)：It remains unknown how heat dissipation (sweating and skin vasodilation) is regulated. In this study, we focused on factors related to ion exchange (nicotine receptor, TRPV4 channel, KATP channel, calcium-dependent chloride ion channel and protease activated receptor), and how these contribute to heat dissipation. From this study, the receptors and ion channels that contribute to the heat dissipation reaction were clarified.

研究分野：運動生理学

キーワード：神経ペプチド マイクロダイアリス 熱中症 体温 地球温暖化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

#### 1. 研究開始当初の背景

地球温暖化が進行していることから、今後は年々気温が上昇すると予想され、暑熱下での学校体育の授業、健康増進などを目的としたスポーツ活動時における熱中症予防方法の確立は急務である。暑熱下運動時には熱放散反応(皮膚血管拡張、発汗)が起こり、体温が上昇しすぎないように調整されている。しかしこの反応が十分に起こらないと、過度に体温が上昇し、これが熱中症の要因となる。従って、より効果的な熱中症予防方策を開発する上で、暑熱下運動時に起こる熱放散反応を理解することは重要である。

#### 2. 研究の目的

熱放散反応の末梢メカニズムは不明な点が多い。本研究では、特にイオン交換に関係する要因に着目し(ニコチン受容体、カルシウム依存性塩素イオンチャネル及びプロテアーゼ活性化受容体など)、これらが熱放散反応に貢献しているのかを明らかにする。

#### 3. 研究の方法

各実験において、前腕部真皮(皮下~1mm)に、マイクロダイアリシスのチューブを挿入した。チューブの半透膜より薬物が真皮内に拡散し、汗腺や皮膚血管の標的(受容体、イオンチャネル)を活性もしくは阻害することが可能である。マイクロダイアリシス処置部において、皮膚血流量(レーザードップラー血流計)と発汗量(カプセル換気法)を測定した。マイクロダイアリシスを介して、標的を阻害する薬品を連続的に投与した。測定は、常温下安静時、安静加温時、局所加温時に手それぞれ行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) 2017年度

プロテアーゼ(ペプチド結合を切断する酵素)により活性する受容体(PAR2)と、心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)が、ヒトの皮膚血管拡張と発汗反応に影響するのかを明らかにすることを目的として、研究を進めた。本研究において、被験者は、50-60%最大酸素摂取量の強度での自転車運動を暑熱下(35℃)で行った。測定中は、皮膚血流量(レーザードップラー血流計)と発汗量(カプセル換気法)を連続的に測定した。0.05-5 mMのSLIGKV-NH<sub>2</sub>を皮下のマイクロダイアリシスを介して投与することで、PAR2を活性させた。さらに、マイクロダイアリシスを用いて、0.1-10μMのANPも皮下に投与した。その結果、PAR2を活性させた場合には、常温下安静時の皮膚血管拡張が起こったものの、暑熱下運動時の皮膚血管及び発汗反応はPAR2活性の影響を受けなかった。また、暑熱下運動時の皮膚血管及び発汗反応もまた、ANPの影響を受けなかった。また、関連する研究として、暑熱下運動時の皮膚血管拡張反応に熱ショックタンパク90が関与することを明らかにした。

##### (2) 2018年度

COX-1、COX-2、ニコチン受容体、TRPV4チャネルが、体温上昇時の皮膚血管及び発汗反応に及ぼす影響について検討することを目的として3つの実験を行った。3つの実験ともに、被験者は10名程度の健康な男女で、前腕2-4部位に、マイクロダイアリシスのチューブを挿入した。マイクロダイアリシス処置部において、皮膚血流量と発汗量を測定した。被験者は、水循環スーツを着用し、スーツ内に温水(42-50℃)を循環させることで体温を上昇させた。深部体温は、約1℃上昇させた。

実験1では、前腕3か所のマイクロダイアリシスに、以下の薬品をそれぞれ連続投与した：リンガー溶液、10 mM ketorolac、150μM celecoxib。実験2では、前腕2か所のマイクロダイアリシスに、以下の薬品をそれぞれ連続投与した：リンガー溶液、500μM hexamethonium。実験3では、前腕4か所のマイクロダイアリシスに、以下の薬品をそれぞれ連続投与した：リンガー溶液、5% DMSO、200 μM HC067047、125 μM GSK2193874

実験1より、COX-1、COX-2両方ともに運動時の発汗反応に影響することが明らかとなった。実験2、3では、体温上昇時の皮膚血管、発汗反応にTRPV4チャネルとニコチン受容体は関与しないことが示唆された。また、関連する研究として、発汗、皮膚血管反応に及ぼすTRPV4チャネルの影響に関する薬理的研究を行い、TRPV4チャネルを強力に活性化した場合、皮膚血管拡張が起こり、それはNOS、COXおよびカルシウム依存性カリウムチャネルを介して起こることが示された。

##### (3) 2019年度

汗反応にカルシウム依存性塩素チャネルが寄与する可能性が、in vitroのデータより示唆されている。しかし、これがヒトでの体温上昇時の発汗反応、皮膚血管拡張反応に影響するかは明らかでない。また、ナトリウムポンプが発汗反応に重要であることは知られているが、これが体温上昇時の皮膚血管拡張反応に影響しているかは不明である。本研究では、上記の不明な点を

検討することを目的として、2つの実験を行った。

いずれの実験も健康な若年成人を被験者とした。前腕4部位に、マイクロダイアリスのチューブを挿入し、各処置部の皮膚血流量（レーザードップラー血流計）と発汗量（カプセル換気法、実験1のみ）を測定した。さらには、血圧、心拍数、深部体温、皮膚温なども同時に計測した。実験1では、水循環スーツに温水（42-50℃）を循環させることで深部体温を1℃上昇させた。実験2では、局所の皮膚温を39℃に上昇させ、皮膚血管拡張を起こした。実験1では、前腕4か所のマイクロダイアリスに、以下の薬品をそれぞれ連続投与した： リンガー溶液、DMSO, T16A inh-A01, Benzobromarone 実験2では、前腕4か所のマイクロダイアリスに、以下の薬品をそれぞれ連続投与した： リンガー溶液、Ouabain, L-NAME, 2つの薬品の組み合わせ。現在データ解析を進めている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 7件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Fujii Naoto, Danquah Mercy O., Meade Robert D., Nishiyasu Takeshi, Kenny Glen P.	4. 巻 5
2. 論文標題 The effect of exogenous activation of protease-activated receptor 2 on cutaneous vasodilatation and sweating in young males during rest and exercise in the heat	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Temperature	6. 最初と最後の頁 257 ~ 266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/23328940.2018.1506563	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 該当する
1. 著者名 Fujii Naoto, Pastore Olivia L., McGarr Gregory W., Meade Robert D., McNeely Brendan D., Nishiyasu Takeshi, Kenny Glen P.	4. 巻 6
2. 論文標題 Cyclooxygenase-1 and -2 modulate sweating but not cutaneous vasodilation during exercise in the heat in young men	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e13844 ~ e13844
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.13844	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 該当する
1. 著者名 Fujii Naoto, Halili Lyra, Nishiyasu Takeshi, Kenny Glen P.	4. 巻 117
2. 論文標題 Voltage-gated potassium channels and NOS contribute to a sustained cutaneous vasodilation elicited by local heating in an interactive manner in young adults	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Microvascular Research	6. 最初と最後の頁 22 ~ 27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mvr.2017.12.001	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 該当する
1. 著者名 Fujii Naoto, Meade Robert D., Louie Jeffrey C., Akbari Pegah, Boulay Pierre, Sigal Ronald J., Kenny Glen P.	4. 巻 43
2. 論文標題 Effect of P2 receptor blockade on cutaneous vasodilation during rest and exercise in the heat in young men	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism	6. 最初と最後の頁 312 ~ 315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1139/apnm-2017-0700	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 該当する

1. 著者名 Fujii Naoto, Nishiyasu Takeshi, Kenny Glen P.	4. 巻 124
2. 論文標題 Reply to Carter and Green: HSP90: an unappreciated mediator of cutaneous vascular adaptation?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Applied Physiology	6. 最初と最後の頁 522 ~ 522
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/jappphysiol.01041.2017	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 該当する

1. 著者名 Fujii Naoto, Brendan McNelly D., Takeshi Nishiyasu., Kenny Glen P.	4. 巻 9
2. 論文標題 Intradermal administration of atrial natriuretic peptide has no effect on sweating and cutaneous vasodilator responses in young male adults	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Temperature	6. 最初と最後の頁 406-413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/23328940.2017	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 該当する

1. 著者名 Fujii Naoto, Zhang Sarah Y., McNeely Brendan D., Nishiyasu Takeshi, Kenny Glen P.	4. 巻 123
2. 論文標題 Heat shock protein 90 contributes to cutaneous vasodilation through activating nitric oxide synthase in young male adults exercising in the heat	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Applied Physiology	6. 最初と最後の頁 844 ~ 850
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/jappphysiol.00446.2017	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 該当する

1. 著者名 Fujii Naoto, Kenny Glen P., Amano Tatsuro, Honda Yasushi, Kondo Narihiko, Nishiyasu Takeshi	4. 巻 858
2. 論文標題 Evidence for TRPV4 channel induced skin vasodilatation through NOS, COX, and KCa channel mechanisms with no effect on sweat rate in humans	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 172462 ~ 172462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2019.172462	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 -

1. 著者名 Fujii Naoto, Amano Tatsuro, Kenny Glen P., Honda Yasushi, Kondo Narihiko, Nishiyasu Takeshi	4. 巻 104
2. 論文標題 Nicotinic receptors modulate skin perfusion during normothermia, and have a limited role in skin vasodilatation and sweating during hyperthermia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Experimental Physiology	6. 最初と最後の頁 1808 ~ 1818
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/EP088072	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 -

1. 著者名 Fujii Naoto, McGarr Gregory W., Kenny Glen P., Amano Tatsuro, Honda Yasushi, Kondo Narihiko, Nishiyasu Takeshi	4. 巻 318
2. 論文標題 NO-mediated activation of KATP channels contributes to cutaneous thermal hyperemia in young adults	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology	6. 最初と最後の頁 R390 ~ R398
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpregu.00176.2019	査読の有無 無
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8件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 藤井 直人
2. 発表標題 発汗調節の末梢メカニズム
3. 学会等名 第26回日本発汗学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤井 直人
2. 発表標題 ニコチン受容体阻害が安静加温時の熱放散反応に及ぼす影響
3. 学会等名 第73回日本体力医学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤井 直人
2. 発表標題 ヒトにおける in vivo の発汗調節のメカニズム研究
3. 学会等名 第31回運動と体温の研究会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤井 直人
2. 発表標題 皮膚血管からみた微小血管機能評価: オレゴン大学とオタワ大学での研究
3. 学会等名 日本女子体育大学附属基礎体力研究所セミナー (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fujii N
2. 発表標題 Mechanisms underpinning cutaneous vasodilation during exercising in the heat
3. 学会等名 The 17th International Conference On Environmental Ergonomics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 11.Fujii N, Ichinose M, Nishiyasu T, McNeely BD, Halili L, Kenny GP
2. 発表標題 KV, KATP, and KCa channels are involved in cutaneous reactive hyperemia but not venous occlusion in-duced cutaneous vasoconstriction in young adults
3. 学会等名 The 17th International Conference On Environmental Ergonomics (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fujii N, Brendan MD, Kenny GP
2. 発表標題 Administration of Prostacyclin Mediates Cutaneous Vasodilation but not Sweating in Young and Older Females: Roles for Nitric oxide and KCa channels.
3. 学会等名 Experimental Biology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 20.Fujii N, Brendan MD, Halili L, Zhang SY, Danquah MO, Kenny GP
2. 発表標題 Age-Related Alterations in Cutaneous Vascular and Sweating Responses Depend on Sex and Types of Receptor Agonist
3. 学会等名 Experimental Biology (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔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