

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2006～2008

課題番号：18500539

研究課題名 (和文) 新しい健康指標確立に向けた皮膚ガス一酸化窒素測定を試み

研究課題名 (英文) Human skin-gas nitric oxide measurement - a new health index -

研究代表者

伊藤 宏 (ITO HIROSHI)

名古屋工業大学・工学研究科・准教授

研究者番号：10203168

研究成果の概要：

一酸化窒素 (NO) の最も重要な生理作用は血管拡張作用である。循環系だけでなく、神経系、免疫系の各分野においても内因性NOが重要な生理機能に関与しており、過剰なNOの産生は種々の病態に関与することも明らかにされている。これまでに、私は高感度で精度の高い皮膚ガス (皮膚表面より放出されるガス) NO 分析システム構築に成功し、皮膚ガス中の NO の存在を明らかにした。このことから、皮膚ガス NO が生体内の NO 産生を反映し、動脈硬化や高血圧などの生活習慣病の指標となる可能性が考えられる。

本研究課題では、1) 皮膚ガス中 NO 濃度測定の再現性について検討し、ヒトの皮膚ガス中 NO 濃度の安静値の再現性が高いことを確かめた。2) 次に運動による血流量の変化が皮膚ガス NO の変化に影響を明らかにしようとした。本研究で見られた手首底背屈運動後の皮膚ガス中 NO 濃度の増大は、運動による血流量の増大が血管内皮における剪断応力を増大させ、それに伴って endothelial NO synthase 由来の NO 産生が促進され、皮膚ガス中の濃度に反映されたと推察された。3) また、皮膚ガス中 NO 濃度と血圧との関係や皮膚ガス NO 濃度に性差があるか否かについても検討した。本研究では男女合わせた全体としては皮膚ガス NO 濃度と血圧測定項目の間に正の相関関係が認められ、皮膚ガス NO 濃度が血圧の変動を反映する可能性が示唆された。しかし、この傾向は男性で強く、女性では皮膚ガス NO 濃度と血圧測定項目との間に有意な相関関係は認められなかったことから、男女間で異なった傾向が認められた。

以上、皮膚ガス NO 濃度は再現性があり、その濃度変化は血圧や血流の変化を反映することが明らかとなった。これらのことから、皮膚ガス NO 濃度測定は、今後、新しい健康指標として確率される可能性があると考えられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	2,200,000	0	2,200,000
2007年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2008年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	450,000	4,150,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・応用健康科学 B (健康推進活動)

キーワード：循環器・高血圧、老化

## 1. 研究開始当初の背景

一酸化窒素 (Nitric oxide; NO) の最も重要な生理作用は血管拡張作用である。NO は NO 合成酵素 (NOS) によって酸素と L-アルギニンから生成されるガス状のラジカルであり、細胞膜を簡単に通り抜け、血管平滑筋細胞のグアニル酸シクラーゼを直接活性化して血管を弛緩させて循環動態を調節している。循環系だけでなく、神経系、免疫系の各分野においても内因性 NO が重要な生理機能に関与しており、過剰な NO の産生は種々の病態に関与することも明らかにされている。

NOS には構成型 (cNOS) と誘導型 (iNOS) が存在するが、cNOS 由来の NO にはダイナミックな循環調節作用と持続的な抗動脈硬化作用があり、この機能が低下すると、高血圧、動脈硬化などの病態を生じやすくなる。実際、動脈硬化の危険因子である高脂血症、喫煙、高血圧、糖尿病などの患者で cNOS 由来の NO の機能低下が報告されている。

一方、呼気中 NO 濃度と動脈血液中の酸素分圧には非常に高い相関 (Tsuchiya et al. 2000) が認められ、NO が肺でのガス交換を制御していることは明らかである。また、気管支喘息患者の気道粘膜では気道上皮細胞や炎症細胞 (好酸球など) に iNOS が発現し、気道過敏性を直接的に亢進させることが知られている。このようなことから、呼気 NO は気管支喘息における気道炎症の活動性を反映し (Kharitonov et al. 1994)、気管支喘息の状態や治療の効果の非侵襲的なモニターとして有用であると考えられている。

## 2. 研究の目的

一酸化窒素 (Nitric oxide; NO) の最も重要な生理作用は血管拡張作用である。NO は NO 合成酵素 (NOS) によって酸素と L-アルギニンから生成されるガス状のラジカルであり、細胞膜を簡単に通り抜け、血管平滑筋細胞のグアニル酸シクラーゼを直接活性化して血管を弛緩させて循環動態を調節している。循環系だけでなく、神経系、免疫系の各分野においても内因性 NO が重要な生理機能に関与しており、過剰な NO の産生は種々の病態に関与することも明らかにされている。最近、私は高感度で精度の高い皮膚ガス (皮膚表面より放出されるガス) NO 分析システム構築に成功し、皮膚ガス中の NO の存在を明らかにしている。このことから、皮膚ガス NO が生体内の NO 産生を反映し、動脈硬化や高血圧などの生活習慣病の指標となる可能性

が考えられる。

本研究課題では、まず皮膚ガス中 NO 濃度測定値の再現性 (平成 18 年度) があるか否かを確かめようとした。また、運動による血流量の変化が皮膚ガス NO の変化に及ぼす影響 (平成 19 年度) を明らかにし、皮膚ガス中 NO 濃度に血圧が及ぼす影響や性差があるか否かについて (平成 20 年度) も検討した。

## 3. 研究の方法

### 平成 18 年度

ヒトの皮膚表面から放出されるガス、すなわち皮膚ガス中の NO 濃度を高感度な化学発光検出器を用いて測定し、安静における皮膚ガス中 NO 濃度の再現性を確かめることを目的とした。試作したガス自動サンプリング装置を用いて採集した皮膚ガスサンプルとシリンジを用いた手作業によるサンプルの NO 濃度測定結果を比較し、ガス自動サンプリング装置によるサンプルの精度における優位性を検証した。被験者は健康な男子大学生 15 人とし、安静後、非利き手の手首から抹消をガス採集バッグで被い、3 分間の皮膚ガスを採集して NO 濃度測定に用いた。測定は 1 週間以内の異なる日時に 2 回実施した。サンプル採集時間は、採集バッグ装着後 2-5、7-10、12-15、17-20、22-25 分の 5 回とし、その直後、方法を変えて再度同様にサンプルを採集し、計 10 回の皮膚ガスサンプル NO 濃度を測定して経時的変化を比較した。

### 平成 19 年度

運動による血流量や血圧の変化と皮膚から放出される NO 濃度との関係を明らかにするために、健康な男子大学生 9 人を対象とし、非利き手で手首底背屈運動を最大筋力の 25% の負荷、1 秒間に 1 回のリズムで疲労困憊に至るまで行わせ、安静および運動終了後 2-5、12-15、22-25 分に手首から末梢における皮膚ガスをそれぞれ 3 分間採集して NO 濃度を測定した。また、安静、運動終了直後、10、20 分後に、運動を実施した手の中指、第一関節における皮膚表面血流量を、同時に運動を実施しなかった利き腕から血圧を測定した。

### 平成 20 年度

安静時の血圧と皮膚から放出される NO 濃度との関係を明らかにするために、健康な男子大学生 16 人と女子大学生 17 人を対象とし、安静時に右人差し指から皮膚ガスを採集し、化学発光検出器を用いて NO 濃度を測定した。

また、皮膚ガス測定前に、心拍数と血圧を右腕から測定した。

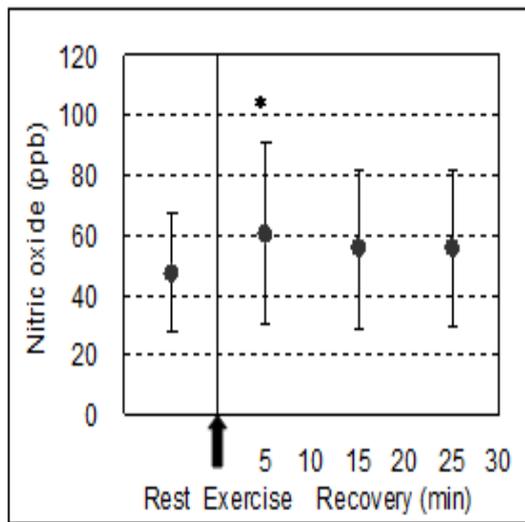
#### 4. 研究成果

##### 平成 18 年度

1 回目の皮膚ガス中 NO 濃度測定値と 2 回目の測定値の間に有意な正の相関 ( $r=0.866$ 、 $p<0.001$ ) が認められた。シリンジ、自動サンプリング装置によるサンプルの NO 濃度ともに時間経過に伴う有意な変動は認められず、サンプルの採集方法による有意な差も認められなかった。

以上のことから、ヒトの皮膚ガス中 NO 濃度の安静値は、日時を変えても再現性が高いことが確かめられた。また、皮膚ガス自動サンプリング装置は手作業によるサンプル採集に対して精度における優位性は認められなかったものの、作業効率を向上させるために優れていると考えられた。

Fig.1 Changes in skin-gas NO concentrations before and after exercise.



\*;  $p<0.05$  vs. Rest

##### 平成 19 年度

皮膚表面血流量は安静時に比べて運動直後に有意 ( $p<0.01$ ) に増大し、その後は安静値に回復する傾向が認められた。また、各被験者における皮膚表面血流量の安静値に対して、運動後の最大値は有意に ( $p<0.01$ ) 高かった。さらに、運動肢の前腕最大周径囲も皮膚表面血流量の変化と同様な変化が認められたため、本研究では手首底背屈運動によって運動肢での血流が増大した可能性が示唆された。皮膚ガス中 NO 濃度も皮膚表面血流量と同様に安静値に対して運動後 2-5 分に有意 ( $p<0.05$ ) に増大した後、安静値に回復する傾向が認められ、運動後の最大値も安静値に対して有意に ( $p<0.01$ ) 高い値が認められ

た (Fig.1)。このように、本研究では手首底背屈運動によって運動肢での血流が増大し、血流変化と同期するように皮膚ガス NO 濃度も増大した。

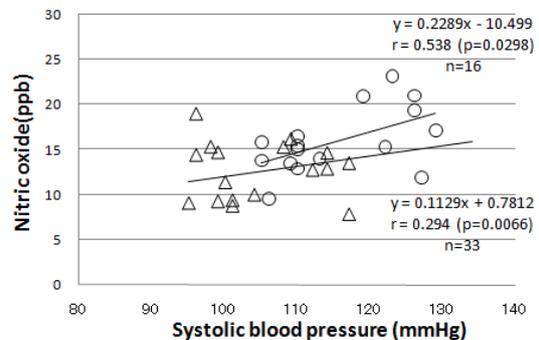
以上、本研究で見られた手首底背屈運動後の皮膚ガス中 NO 濃度の増大は、運動による血流量の増大が血管内皮における剪断応力を増大させ、それに伴って endothelial NO synthase 由来の NO 産生が促進され、皮膚ガス中の濃度に反映されたと推察された。

##### 平成 20 年度

血圧は、女性の値に対して男性の値が高い傾向があり、収縮期血圧 (Systolic blood pressure; SBP) と脈圧 (Pulse pressure; PP) については有意な差が認められた。指から採集した皮膚ガス NO 濃度と血圧については、男性では収縮期血圧 (Systolic blood pressure; SBP)、拡張期血圧 (Diastolic blood pressure; DBP) と平均血圧 (Mean blood pressure; MBP) で各々有意な正の相関関係 ( $p<0.05$ ) が認められたが、女性では全ての血圧測定項目で有意な相関関係は認められなかった。一方、男女全体では SBP と脈圧 (Pulse pressure; PP) で各々有意な正の相関関係 ( $p<0.05$ ) が認められた (Fig. 2)。

Fig.2 Relationship between skin-gas NO concentrations and systolic blood pressure.

○:Male, △:Female



以上、本研究では男女合わせた全体としては皮膚ガス NO 濃度と血圧測定項目の間に正の相関関係が認められ、皮膚ガス NO 濃度が血圧の変動を反映する可能性が示唆された。しかし、この傾向は男性で強く、女性では皮膚ガス NO 濃度と血圧測定項目との間に有意な相関関係は認められなかったことから、男女間で異なった傾向が認められた。

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 1件)

1. 伊藤宏、大桑哲男、山崎良比古、津田孝雄「運動時の血流、血圧の変化と皮膚表面から放出される一酸化窒素との関係」デサントスポーツ科学 29 : 167-174, 2008.

[学会発表] (計 4件)

1. H. Itoh et al. 「CHANGES IN BLOOD FLOW AND NITRIC OXIDE EMANATING FROM HUMAN SKIN FOLLOWING THE WRIST FLEXION-EXTENSION EXERCISE」International Society of Biomechanics Congress (July 1-5 2007 Taipei, Taiwan)
2. H. Itoh et al. 「THE RELATIONSHIP BETWEEN BLOOD FLOW AND NITRIC OXIDE EMANATING FROM HUMAN SKIN FOLLOWING THE WRIST FLEXION-EXTENSION EXERCISE」European College of Sport Science (9-12 July 2008 Estoril, Portugal)
3. H. Itoh et al. 「GENDER DIFFERENCE IN NITRIC OXIDE EMANATING FROM HUMAN SKIN」European College of Sport Science (24-27 June 2009 Oslo, Norway)
4. H. Itoh et al. 「LINEAR RELATIONSHIP BETWEEN NITRIC OXIDE EMANATING FROM HUMAN SKIN AND BLOOD PRESSURE」International Union of Physiological Sciences (27 July - 1 August 2009 Kyoto, Japan)

[図書] (計 0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0件)

○取得状況 (計 0件)

[その他]

6. 研究組織

(1)研究代表者

伊藤 宏 (ITO HIROSHI)

名古屋工業大学・工学研究科・准教授

研究者番号：10203168

(2)研究分担者

(3)連携研究者