

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H04065

研究課題名(和文) ヒト熱放散反応におけるTRPチャネルの役割解明 - 熱中症予防法確立を目指して -

研究課題名(英文) Role of TRP channels in the human heat loss responses

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) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：熱放散反応(発汗及び皮膚血管拡張)の末梢メカニズムは不明な点が多い。本研究では、ヒト熱放散反応におけるTRPチャネルの役割を明らかにすることを目的とした。本研究より、TRPチャネルの1つであるTRPA1の活性化が皮膚血管拡張を起こすことが明らかとなった。今後、このチャネルが体温上昇時の皮膚血管拡張反応に寄与するかを明らかにする実験を実施する必要がある。もしTRPA1が体温上昇時の皮膚血管拡張反応に寄与することが明らかとなれば、このチャネルを活性化するシナモンの成分(シナマルアルデヒド)やワサビの成分(イソチオシアネート)を活用した新たな暑熱対策の構築に繋がると期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で得られたデータは、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し、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。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)：The peripheral mechanisms that regulate heat dissipation (sweating and skin vasodilation) in humans are still unknown. In the present study the principal investigator examined how TRP channels contribute to the peripheral heat dissipation responses in humans. The present study revealed that activation of TRPA1 channels mediate cutaneous vasodilation. Future studies are warranted to clarify whether this channel contributes to the heat loss response of cutaneous vasodilation. If TRPA1 channels contribute to the heat loss response of cutaneous vasodilation, new heat countermeasures utilizing cinnamon (cinnamaldehyde) and horseradish (isothiocyanate), which activate this channel, would be developed.

研究分野：運動生理学

キーワード：マイクロダイアリシス 熱中症 暑熱 イオンチャネル

1. 研究開始当初の背景

背景: 地球温暖化が進行し、今後の気温上昇は不可避である。したがって、夏の学校体育授業や屋外スポーツ活動時における熱中症予防法の確立は急務である。暑熱下運動時には熱放散反応である皮膚血管拡張と発汗が起こり、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熱中症が起こる。したがって、より効果的な熱中症予防法を確立する上で、熱放散反応を理解することは重要である。

体温上昇時には熱放散反応である皮膚血管拡張と発汗が起こり、これにより体内の熱が体外へ放散されることで過度な体温上昇が防がれる。したがって、この熱放散反応が十分に起こらなければ、体温が過度に上昇し熱中症に繋がる。この熱放散反応の中樞メカニズムについては、主に動物実験の研究が長年に渡って行われ、重要なメカニズムが明らかとなってきた (Nakamura 2011)。一方で、熱放散反応の末梢メカニズムに関しては、未だ不明な点が数多く残されている (Johnson et al. 2015)。

TRP チャンネルは生体への様々な刺激 (化学的、物理的刺激、温度) を感受するセンサーとして知られ、ヒトの様々な機能に関わっている。TRP チャンネルには7つのサブファミリーが存在する (TRPC、TRPV、TRPA、TRPM、TRPN、TRPP、TRPML)。温熱生理学の分野では、このTRPチャンネルが熱放散反応に深く関与していると考えられており、それを示唆する動物実験の結果が多数報告されている。しかし、TRPチャンネルの機能は種によって大きく異なる可能性も指摘されており、動物で得られた結果が必ずしもヒトに当てはまるとは限らない。故に、ヒトの熱放散反応におけるTRPチャンネルの役割を直接検証する必要がある。

2. 研究の目的

本研究では熱放散反応に及ぼすTRPチャンネル (TRPV1、TRPA1、TRPM3チャンネル) の役割解明を目的として実験を行う。本研究で得られた知見は、熱放散反応の機能向上に向けた具体的方策の開発 (新たなトレーニング法、食事、サプリメント、処方薬など) に役立てられる。それにより、暑熱下でのスポーツ活動や、学校体育、労働現場における熱中症の発生件数を大幅に低下させると期待される。

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、イオンチャンネル) 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。

4. 研究成果

令和2年度:

TRPA1チャンネルの活性化は皮膚血管拡張を引き起こす。しかし、この反応のメカニズムについては不明な点が多い。本年度は、TRPA1チャンネル活性化に伴う皮膚血管拡張に、一酸化窒素 (NO) 合成酵素 (NOS) とCa²⁺-依存性K⁺ (KCa) チャンネルが寄与し、シクロオキシゲナーゼ (COX) は関与しないという仮説を立てて実験を実施した。健康な若年成人9名を対象に、前腕部の皮膚血管コンダクタンス (CVC) を評価した。CVCは、皮内マイクロダイアリシスを施した以下の4部位で評価した: (1) コントロール (98%プロピレングリコール + 1.985%ジメチルスルホキシド + 0.015%リンゲル液)、(2) 10mM L-NAME (非選択的NOS阻害剤)、(3) 10mM ketorolac (非選択的COX阻害剤)、(4) 50mM tetraethylammonium (非選択的KCaチャンネル遮断剤)。TRPA1チャンネル活性化薬であるシンナムアルデヒドを用量依存的に各皮膚部位に投与した (2.9、8.8、26、80%、それぞれ30分以上投与)。8.8%以上のシンナムアルデヒドを投与すると、コントロール部位のCVCがベースラインから27.4% [5.3] 増加した (P<0.05)。NOS阻害剤は、26%および80%シンナムアルデヒド濃度で、CVCの増加を抑制した (いずれもP<0.05)。以上のことからヒト皮膚において、TRPA1チャンネル活性化に伴う皮膚血管拡張にCOXおよびKCaチャンネルは関与しないが、NOSが大きな役割を果たしていると考えられる。

令和3年度:

本年度は、TRPM3に着目して実験を行った。しかし、TRPM3のアゴニストであるプレグネロンを皮内透析法で皮下投与しても皮膚血管拡張は起こらなかった。さらに、TRPM3阻害薬であるオノネチンを皮内透析法で皮下投与しても、局所加温による皮膚

血管拡張に影響しないことが明らかとなった。一方で、本年度は TRPV1 と TRPM8 の活性化が、局所皮膚温度を変化 (15°C → 43.5°C) させた際の皮膚血流量応答と温度感覚に及ぼす影響を安静時と運動時で検討した。安静実験の主な結果は、(1) カプサイシン塗布により 30°C、35°C、40°C および 43.5°C における皮膚血流量が高値を示したこと、(2) カプサイシン塗布により、皮膚血流量増加の局所皮膚温閾値が低温側にシフトしたこと、(3) いずれの局所皮膚温 (15°C - 43.5 °C) における皮膚血流量もメントール塗布 (TRPM8 を活性) の影響を受けなかったことであった。運動実験の主な結果は、カプサイシンを塗布した際に 30°C、35°C および 40°C における皮膚血流量が高値を示したこと、メントールを塗布 (TRPM8 を活性) しても、局所皮膚温上昇 (15°C - 43.5 °C) による皮膚血流量応答は変化しなかったことなどであった。さらに、局所皮膚温を 15°C - 43.5°C に変化させた際の皮膚血管拡張応答に及ぼすカプサイシンの効果は、安静時と運動時で異なる (運動時にその効果が小さくなる) ことが示唆された。

令和 4 年度:

動物実験から、温度感受性 TRP チャンネルが体温調節反応に関与している可能性が示唆されている。しかし、温度感受性 TRP チャンネルの 1 つである TRPA1 が体温上昇時の皮膚血管拡張および発汗応答に寄与するかは明らかでない。本年度は、(1) TRPA1 阻害薬同定と、(2) 暑熱下運動時の熱放散反応に対する TRPA1 の役割を解明することを目的として実験を行った。阻害薬同定実験では、TRPA1 作動薬である ASP7663 を皮内透析法により皮下に投与し、皮膚血管拡張を誘発した。この反応を、コントロール部位と HC030031 処置部 (TRPA1 阻害薬) で比較した。その結果、ASP7663 による皮膚血管拡張反応は、コントロール部位と比較して HC030031 処置部で部分的に抑制された。したがって、ヒト皮膚における TRPA1 阻害薬として HC030031 の有効性が確認された。上記の結果を踏まえ、熱放散反応における TRPA1 の役割を明らかにする実験を開始した。この実験では、暑熱下運動時の皮膚血管拡張・発汗反応を以下の 4 部位で評価する：(1) コントロール部位、(2) HC030031 処置部、(3) L-NAME 処置部 (NOS 阻害薬)、(4) HC030031 + L-NAME 処置部。現在、実験実施とデータ解析を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kataoka Yufuko, Kenny Glen P., Nishiyasu Takeshi, Amano Tatsuro, M?ndel Toby, Zheng Huixin, Lei Tze-Huan, Watanabe Koichi, Fujii Naoto	4. 巻 79
2. 論文標題 TRPA1 Channel Activation With Cinnamaldehyde Induces Cutaneous Vasodilation Through NOS, but Not COX and KCa Channel, Mechanisms in Humans	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Pharmacology	6. 最初と最後の頁 375 ~ 382
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/FJC.0000000000001188	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

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yufuko Kataoka, Glen Kenny, Takeshi Nishiyasu, Tatsuro Amano, Toby Mundel, Huixin Zheng, Tze-Huan Lei, Koichi Watanabe, Naoto Fujii
2. 発表標題 TRPA1 channel activation with cinnamaldehyde induces cutaneous vasodilation through NOS, but not COX and KCa channel, mechanisms in human
3. 学会等名 Experimental Biology 2021（国際学会）
4. 発表年 2021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
研究分担者	天野 達郎 (Amano Tatsuro) (60734522)	新潟大学・人文社会科学系・准教授 (13101)	
研究分担者	近藤 徳彦 (Kondo Narihiko) (70215458)	神戸大学・人間発達環境学研究所・教授 (14501)	
研究分担者	西保 岳 (Nishiyasu Takeshi) (90237751)	筑波大学・体育系・教授 (12102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------