

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03317

研究課題名(和文) 汗腺の新たな交感神経機序の解明と熱中症予防としての運動トレーニング効果

研究課題名(英文) Exploring the mechanisms of sympathetic innervation of eccrine sweat glands during exercise in humans

研究代表者

天野 達郎 (Amano, Tatsuro)

新潟大学・人文社会科学系・准教授

研究者番号：60734522

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではノルアドレナリン性交感神経がヒト運動時の発汗に寄与するかどうか、その詳細を検討した。ノルアドレナリン性交感神経阻害薬は発汗を大きく低下させた。しかし、およびアドレナリン受容体は部分的に相互作用することがあるものの、これはノルアドレナリン性交感神経阻害が運動時の発汗を低下させる理由ではなかった。ノルアドレナリン性交感神経支配が異なると考えられる無毛部でもアドレナリン受容体が発汗に大きく貢献するわけではなかった。これらの知見から、ノルアドレナリン性交感神経はアドレナリン受容体以外の仕組みによって運動時の発汗を有毛部に特異的に修飾する可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で得られた知見はヒトの発汗機構の解明に寄与することができる。発汗は暑熱下の体温調節を担う重要な機構で、熱中症予防や運動の安全性に深く関与している。地球温暖化(沸騰化)が進む現代において、発汗がどのように制御されているのか、その機構を解明することで、熱中症になりやすい人の改善策を講じるなどの方法提案につながるため、その意義は大きい。また汗をかく動物はいるものの、ヒトのように体温調節を担う場合は極めて限られている。そのため、ヒトを対象に発汗研究を継続することの学術的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：The present study examined whether noradrenergic sympathetic nerves contribute to sweating during exercise in humans. Noradrenergic sympathetic nerve inhibitors significantly reduced sweating during exercise. However, although alpha- and beta-adrenergic receptors could partially contribute to sweating interactively, it was likely that alpha and beta-adrenergic receptors do not contribute to the attenuation of sweating induced by the administration of noradrenergic sympathetic nerve inhibitors. Adrenoceptors did not contribute significantly to sweating even in glabrous skin where noradrenergic sympathetic innervation is thought to differ. These findings suggest that noradrenergic sympathetic nerves may specifically modulate sweating during exercise in non-glabrous skin only by unknown mechanisms other than adrenergic receptors.

研究分野：環境生理学

キーワード：アドレナリン受容体 汗腺 熱中症 発汗 運動トレーニング 経皮薬剤送達 イオントフォレーシス
マイクロニードル

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

夏の猛暑に伴う熱中症増加は深刻な社会問題の一つである。熱中症は暑熱暴露や運動時に発汗による熱放散が不足し、体温が過度に上昇することが一因となるため、その予防には発汗機能を高めることが重要となる。さらに、研究開始当初に蔓延していた新型コロナウイルス感染症による外出自粛で世界的に身体活動量が低下しており (Tison et al. 2020)、運動を行って汗をかき、汗腺をトレーニングする機会が減ることも熱中症リスクとなっていた。汗腺機能の低下やそれに伴う夏の熱中症リスク拡大がこれまで以上に懸念され、予断を許さない状況である。

日常的に運動を行うと発汗機能が改善されることがこれまで多くの研究によって報告されてきた。近年ではこの改善によって運動時の体内の蓄熱量が小さくなることも実験的に証明されており (Lamarche et al. 2018; Notley et al. 2020)、熱中症予防における運動の重要性が世界的にも注目されている。しかし、運動で発汗機能が向上する仕組みはほとんど分かっていないのが現状である。発汗機能を効果的・効率的に改善し、夏の運動・スポーツ、学校体育、労働などの安全を確保する対策を打ち出すためには、運動によってどのように発汗機能が高まるのか、その生理学的な仕組みを解明することが不可欠である。

2. 研究の目的

ヒトの汗腺は神経伝達物質としてアセチルコリンやノルアドレナリンを放出する交感神経に支配されているが、これまで生理学的に後者の影響は小さいと認識されていた。アセチルコリンは汗腺細胞のムスカリン受容体に、ノルアドレナリンは α - アドレナリン受容体 (以降 α - 受容体) にそれぞれ作用する。それらの刺激に対し、細胞内ではカルシウムイオン (Ca^{2+}) や環状アデノシン一リン酸 (cAMP) といったセカンドメッセンジャー濃度が上昇し、それに伴い汗腺内外をイオンが移動して汗が生成される。さらに、 α および β 受容体による発汗は暑熱環境下で増加することが報告されており (Amano et al. Exp Dermatol, 2020)、両受容体が温熱負荷と相互作用する可能性が指摘されている。

申請者のこれまでの研究により、従来発汗調節に関与しないと考えられていたノルアドレナリン性交感神経の関与を示唆する知見が報告されている (Amano et al. J Appl Physiol 2019, Amano et al. Exp Physiol 2020)。これはヒト運動時の発汗調節やその適応に従来の認識 (発汗は主にアセチルコリン性交感神経支配) とは異なる新たな交感神経機序が存在する可能性を示すものの、多くの不明な点が残されている。

本研究では、1) α - アドレナリンの相互作用、2) 伝統的なノルアドレナリン性交感神経阻害薬 (トシル酸プレチリウム) の副作用、3) 手掌部におけるアドレナリン受容体やノルアドレナリン性交感神経の関与の可能性を明らかにすることで、ヒト運動時の発汗における新たな交感神経機序を解明する。

3. 研究の方法

研究 27 名の健康な若年成人 (うち女性 2 名) が次に示す 4 つの条件で運動誘発性の発汗実験に参加した。

Visit 1: α および β アドレナリン阻害薬の単独投与 (n = 16)

Visit 2: α および β アドレナリン阻害薬の複合投与および交感神経阻害薬 (プレチリウム) 投与 (n = 16)

Visit 3: ムスカリン受容体阻害薬投与および発汗の左右差検証 (n = 16)

Visit 4: 交感神経阻害薬 (グアナチジン) 投与 (n = 15)

実験室来訪後、身体測定、尿比重測定、実験準備 (直腸温、皮膚温、心拍数) を行った後、環境温 32 \pm 0.5 $^{\circ}C$ および相対湿度 40% の人工気象室に入室して実験を行った。各阻害薬は陽極のイオントフォーシス法 (1.5 mA, 5 分間) を用いて前腕部に経皮投与した。具体的に投与した薬剤や投与のタイミングは以下の通りである。発汗量はカプセル換気法を用いて測定した。

Visit 1: α アドレナリン阻害薬 (1% テラゾシン) を運動開始 50 分前に投与し、別の部位に β アドレナリン受容体阻害薬 (1% プロプラノロール) を運動開始 10 分前に投与した。それぞれの対象 (コントロール) 部位には生理食塩水のイオントフォーシスを行った。

Visit 2: Visit 1 と同じ条件で α および β アドレナリン阻害薬を同じ部位に投与した。また交感神経阻害薬 (10 mM プレチリウム) を運動開始 90 分前に投与した。

Visit 3: ムスカリン受容体阻害薬 (0.1% アトロピン) を運動開始 10 分前に投与した。また何も薬剤処置を行わない部位で、両腕の発汗量を比較した。

Visit 4: 交感神経阻害薬 (10 mM グアナチジン) を運動開始 4 時間前に投与した。

研究 α および β アドレナリン受容体の相互作用を薬理的に誘発された発汗反応から明らか

にするため、16名の健康な若年成人（うち女性5名）を対象に、研究と同じアドレナリン受容体阻害薬を単独あるいは複合的に投与した状態で0.1%アドレナリンあるいは0.1%ノルアドレナリンを経皮投与した時の発汗反応を暑熱環境下（35℃，40%RH）で測定した。

研究 研究を通して、およびアドレナリン受容体は前腕部において少なくとも大きくは発汗に寄与していないことが明らかになった。しかし、無毛部においてはノルアドレナリン性交感神経活動およびアドレナリン受容体により大きく発汗に寄与する可能性が残されたため、研究では健康な男子大学生15名を対象に、手掌部発汗反応におけるアドレナリン性機構の寄与について検討した。

手掌部は角質層が厚いため、通常のイオントフォーシスでは薬剤が透過しない可能性がある。我々は事前にマイクロニードルを手掌部に処置することで薬剤の透過性が大きく向上することを明らかにしていることから（Amano et al. J Cont Release）、事前にマイクロニードルを処置した上で、研究と同じ条件で交感神経阻害薬としてブレチリウムを、アドレナリン受容体阻害薬としてテラゾシンとプロプラノロールを経皮投与した。この前後で膝伸展運動を疲労困憊まで行う運動誘発性の精神ストレスを惹起した時の手掌部発汗反応を測定した。

4. 研究成果

研究 主な知見は以下の通りである。

1) 暑熱環境下で運動時にアドレナリン受容体を単独で阻害すると、発汗反応がわずかだが統計的に有意に低下した（図1）。アドレナリン受容体の単独阻害は発汗反応に影響しなかった。運動後に各アドレナリン受容体の刺激薬を投与することで、各受容体を阻害できていることを確認した。

2) 暑熱環境下で運動時におよびアドレナリン受容体を同時に阻害すると、発汗反応がわずかだが統計的に有意に低下した（図2）。しかし、この低下は交感神経阻害薬のそれよりもはるかに小さかった。

3) 暑熱環境下で運動時にムスカリン受容体を阻害すると、発汗反応がほぼ消失した（図3）。また、左右の前腕部の発汗量に差は認められなかったため、左右も腕の比較は妥当であったと考えられる。

4) グアナチジンの投与はブレチリウム同様に発汗量を大きく低下させた。また運動後にはグアナチジンがムスカリン受容体に影響しないこと、寒冷誘発性の血管収縮を低下させることを確認した（交感神経が阻害されている）。

以上のことから、研究では、アドレナリン受容体は暑熱下運動時の発汗に影響するが受容体は影響しないこと、両受容体は相互作用せず、ノルアドレナリン性交感神経阻害

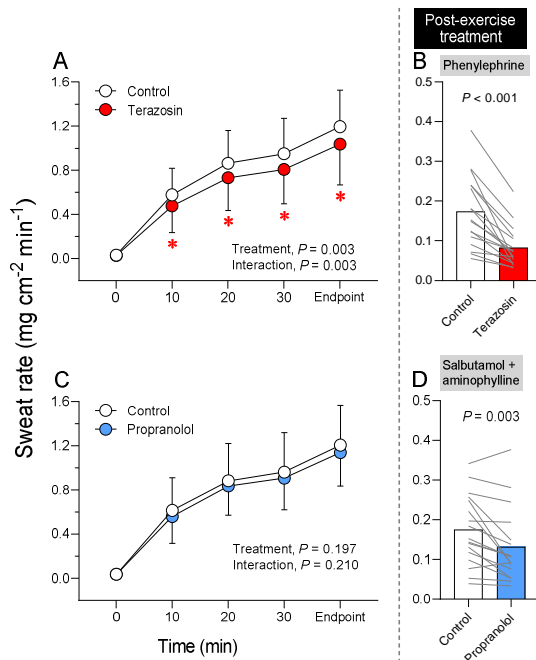


図1. 暑熱下運動時における受容体阻害阻害および受容体阻害の影響。

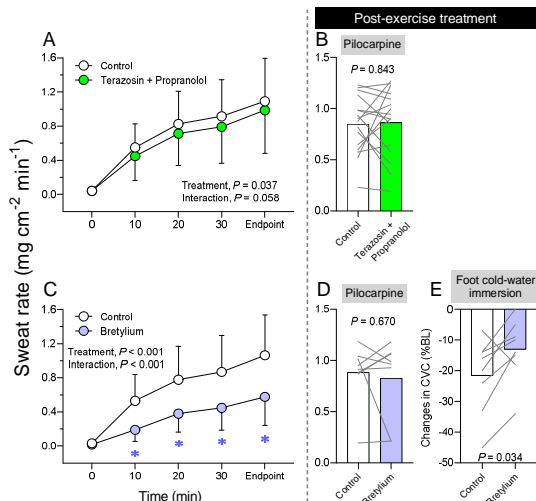


図2. 暑熱下運動時における受容体の同時阻害および交感神経阻害の影響。

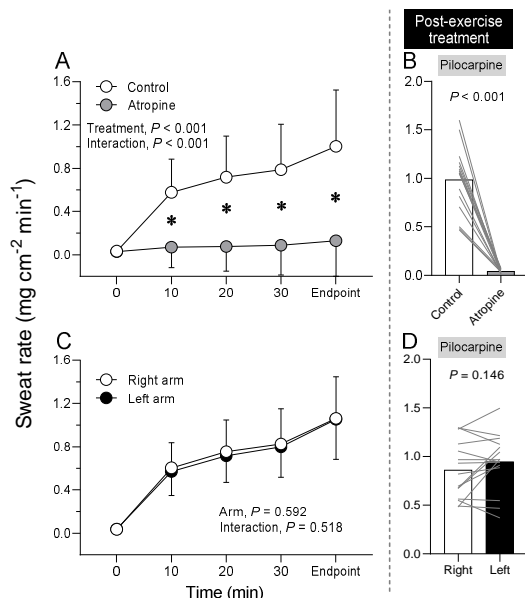


図3. 暑熱下運動時におけるムスカリン受容体阻害の影響および左右差の比較。

に伴う発汗量の大きな低下を説明する機構ではないことが明らかになった。

研究 アドレナリン受容体を阻害した状態でノルアドレナリンを投与すると発汗量が低下したが、アドレナリン阻害時には逆に発汗量が増加した(図4)。アドレナリン受容体とアドレナリン受容体を同時阻害すると、ノルアドレナリン性発汗反応の低下がより顕著になった。これらの結果は、およびアドレナリン受容体は相互作用することを示している。ただしこのような相互作用はアドレナリン投与時には認められなかった。

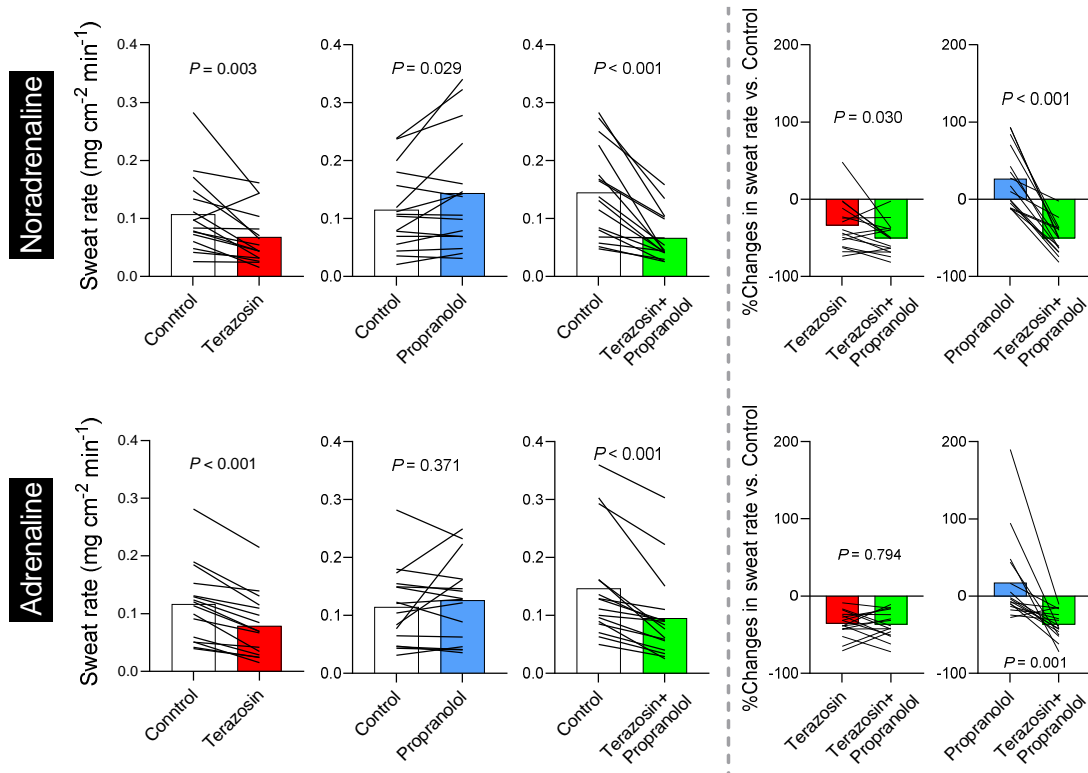


図4. 暑熱下でアドレナリンおよびノルアドレナリンを投与した時の および アドレナリン受容体阻害薬の影響。

研究 各アドレナリン受容体阻害および交感神経阻害薬(プレチリウム)は、静的膝伸展運動を運動継続できなくなるまで行った時の手掌部発汗反応に影響しなかった(図5)。

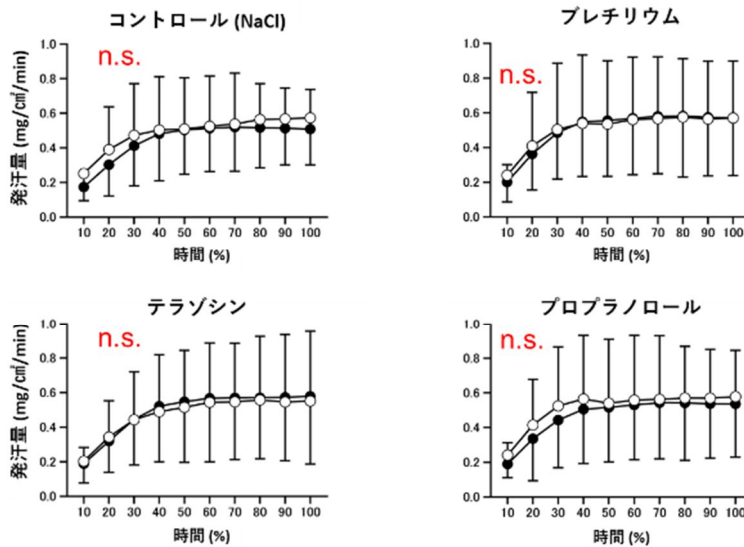


図5. アドレナリン受容体阻害薬および交感神経阻害薬投与前後で精神性ストレス(静的膝伸展運動を運動継続できなくなるまで続ける)を行った時の手掌部発汗反応。○:薬剤投与前, ●:薬剤投与後。

研究 ~ の総括

プレチリウムのみならず、グアネチジンも発汗量を低下させるため、ノルアドレナリン性交感神経は発汗に重要な役割を担っている可能性がある。しかし、本研究では、およびアドレナリン受容体は部分的に相互作用することがあるものの(研究)、

これはノルアドレナリン性交感神経阻害が運動時の発汗を大きく低下させる理由ではないことが明らかになった。さらに、ノルアドレナリン性交感神経支配が異なると考えられる皮膚部位(無毛部)においても、アドレナリン受容体が発汗に大きく貢献するわけではない。つまり、ノルアドレナリン性交感神経はアドレナリン受容体以外の仕組みによって運動時の発汗を有毛部に特異的に修飾する可能性がある。これらの知見は、ヒトの発汗メカニズム解明に寄与するものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Amano T, Fujii N, Kenny GP, Okamoto Y, Inoue Y, and Kondo N	4. 巻 107
2. 論文標題 Effects of tetraethylammonium-sensitive K ⁺ channel blockade on cholinergic and thermal sweating in endurance-trained and untrained men	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Experimental Physiology	6. 最初と最後の頁 441-449
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1113/EP090251	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 Amano T, Fujii N, Quan YS, Kenny GP, Kondo N, Yamashita H, and Inoue Y.	4. 巻 358
2. 論文標題 In vivo assessments of microneedle arrays and iontophoresis of pilocarpine in human palmar sweating	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 161-170
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jconrel.2023.04.044	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 Okamoto Y, Otsuka J, Aoki M, and Amano T	4. 巻 138-139
2. 論文標題 Transdermal iontophoretic application of L-NAME is available in sweating research induced by heat stress in young healthy adults	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nitric Oxide	6. 最初と最後の頁 96-103
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.niox.2023.08.001	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 -
1. 著者名 Otsuka J, Okamoto Y, Enoki Y, Maejima D, Fujii N, Kenny GP, Mundel T, Cotter JD, and Amano T	4. 巻 -
2. 論文標題 Effects of ingesting beverages containing glycerol and sodium with isomaltulose or sucrose on fluid retention in young adults: a single-blind, randomized crossover trial	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1139/apnm-2023-0483	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 Kato H, Okamoto Y, Otsuka J, Tajima K, Shiraishi A, Shiramoto A, and Amano T	4. 巻 -
2. 論文標題 Wearing a breathable T-shirt does not affect thermoregulatory responses during exercise under hot conditions	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Human Factors and Ergonomics in Manufacturing & Service Industries	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hfm.21044	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 Amano T, Sato K, Otsuka J, Okamoto Y, Takada S, Kato H, Yokoyama S, Oshima S, Hosokawa Y, Fujii N, Mundel T, Kenny GP, Hiwa T, and Inoue Y	4. 巻 -
2. 論文標題 Seasonal changes in hydration in free-living Japanese children and adolescents.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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7件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 天野達郎
2. 発表標題 経皮薬剤送達法によるヒトを対象とした発汗研究
3. 学会等名 第75回日本自律神経学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 天野達郎
2. 発表標題 経皮薬剤送達法を用いたヒトを対象とした発汗研究
3. 学会等名 皮膚の会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 天野達郎
2. 発表標題 持久性アスリートの発汗特性とそのメカニズム研究～経皮薬剤送達法を用いた研究
3. 学会等名 第25回日本体力医学会北海道地方会大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Amano T, Fujii N, Kenny GP, Inoue Y, and Kondo N
2. 発表標題 Separate and combined blockades of adrenergic receptors in sweating to exercise-heat stress in young adults
3. 学会等名 70th American College of Sports Medicine
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 天野達郎
2. 発表標題 アドレナリン性機構は運動時の発汗に寄与するのか？～経皮薬物送達法を用いた検討～
3. 学会等名 第31回日本発汗学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 天野達郎
2. 発表標題 運動時の発汗にノルアドレナリン性交感神経機構は関与するのか？～経皮薬剤送達法を用いたヒトを対象とした研究～
3. 学会等名 第27回 日本胸腔鏡下交感神経遮断研究会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tatsuro Amano
2. 発表標題 Transdermal Drug Delivery for Research and Applications of Human Sweating
3. 学会等名 The 20th International Conference on Environmental Ergonomics (招待講演)
4. 発表年 2024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	藤井 直人 (Fujii Naoto) (00796451)	筑波大学・体育系・助教 (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			
カナダ	University of Ottawa	Brock University		
ニュージーランド	University of Otago			