

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：14602

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24650468

研究課題名(和文) 疑似的温冷感による快適性および予防医学的衣料の開発

研究課題名(英文) Development of the preventive medical clothes based upon spurious thermal sensation

研究代表者

芝崎 学 (Shibasaki, Manabu)

奈良女子大学・生活環境科学系・准教授

研究者番号：00314526

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：空調や衣服による物理的な温度変化ではなく、TRPチャネル刺激による温度感受性を操作することによって擬似的に皮膚温度感覚の快適性を亢進することで快適な生活環境ならびに熱中症予防策を構築するために、客観的な温度感覚評価方法の確立を試みた。温度惹起にはメントールを用い、温度感覚変化と皮膚血管反応から最適なアプローチ方法を検討した。脳波計を用いた刺激方法によってメントールによってA<sub>δ</sub>の活性を増大することを確認した。周期的温度刺激方法によって、最適な温度感覚評価領域を示すことができ、メントールによってその反応が増幅されることが確認された。

研究成果の概要(英文)：A simulated thermal sensation due to evoked TRP (Transient Receptor Potential) channels could be contribute to improve living environment and to prevent heat-related illness. For an objective approach for evaluating thermal sensation, we attempted to develop a suitable protocol for one of brain imaging techniques, fNIRS (functional Near Infrared Spectroscopy). The developed periodic thermal stimulation clearly modulates thermal sensation. We confirmed that the stimulation of A<sub>δ</sub> fibers combined with menthol administration enhanced brain activity estimated by EEG (electroencephalography) and that thermal sensation during the periodic thermal stimulation was further evoked by menthol.

研究分野：環境生理学

キーワード：温度感覚 皮膚血管反応 皮膚感覚刺激

## 1. 研究開始当初の背景

地球温暖化には様々な意見があるものの、現時点において夏季には熱中症へ注意が喚起され、屋内外に限らず、我々は十分な暑さ対策が必要である。しかし、熱中症に関連する体温調節能力には個人差があり、熱中症を発症する割合の高い高齢者は自律性体温調節能力が若年者と比較して低い。また、温度感受も低いことが報告されている。高齢者に限らず温度の感じ方には個人差があり、そのため個々人の快適な温度は異なる。多数の人が存在する場所において快適な室内環境を提供することは難しく、熱中症のように病院搬送に至らずとも、冷え症のような症状などで悩みを抱えている人は多い。

個々人が快適な温度環境を有するためのこれまでの視点は、「身体への熱移動をいかに制御するか」であり、屋内環境であればパーティションなどによるパーソナルスペースの熱環境を想定することがよく用いられる。しかし、複数の人が共有するスペースにおいては、平均的もしくは対象グループを中心とした熱環境構築となり、個別の対応は人に最も近い環境である衣服による調節を併用することとなる。従来熱移動という物理的な視点を変え、温度を受容する感覚を操作することによって、快適な温度環境または生活環境を提案する方法を模索することを提案したい。

屋内外であれ、高温環境下に暴露されると、我々の身体はまずエアコン操作や衣服調節といった行動性体温調節反応によって、身体内部の温度が過度に上昇しないように調節しようとする。熱の移動は外気温と皮膚温の温度差による物理的反応であるが、環境の変化、ここでは高温に暴露されたという情報を脳（体温調節中枢）へ伝達しているのは温度受容体からの求心性の信号である。近年、温度感受性 TRP チャンネルがこの信号の発生源であることが明らかにされ、体温調節の温度情報に関する研究は飛躍的に発展した。生活の知恵として、経験的に認知している灼熱感や清涼感を生じるカプサイシン（唐辛子の成分）やメントールなどが、TRP チャンネルを刺激していることも明らかにされた。衣服と住環境から快適性に関する研究においては、今後、身体と環境との熱移動ではなく、知覚機能を変化させることによって、快適な生活環境を考えるとともに、衣服から熱中症予防に貢献できるかもしれない。

## 2. 研究の目的

古来、唐辛子などは凍傷を予防（血流維持）するために足指に塗りこんだりして使用されてきた。温度感受性チャンネルの研究のさらなる発展によって、今後、これら温冷感を付加価値とする製品の開発が進むと予測される。

おそらく、湿布類での開発が主となるであろう。しかし、衣服は身体に最も近くに存在する媒体であり、この温度感受性 TRP チャンネルからの信号を利用することによって、快適性の向上や、低下した機能を補助できる機能性ウェアの開発が可能になるかもしれない。

また、温度感覚を減弱させることで快適な温度環境を提供できるのであれば、その逆に高齢者において低下した認知機能を補完する役割を担うこともできるかもしれない。

本研究では、身体に物理的に作用する温度を制御するという従来の考え方（視点）を変え、脳へ送る情報を操作することによって、温熱的快適なライフスタイル、ならびに熱中症予防策を提案する方法を模索することを目的とした。

## 3. 研究の方法

皮膚の温度受容器を刺激すると、その情報は一次体性感覚野と視床下部の視索前野に伝達される。そのため、温度感覚を評価するとともに、物理的溫度に依存しない温度感覚刺激に対する生体反応も検討する必要がある。

既知の温度感覚を惹起させる物質を用いて基礎データを収集し、最適な評価方法を検討する。また、未知の温冷感に關与しうる成分に対する体温調節性反射を検討する。

### (1) 温冷感覚評価方法

客観的に温度感覚を評価するためには、従来の主観的方法から生体からの信号測定に移行する必要がある。脳機能評価装置を利用した研究が必要になるが、今のところ温度感覚の評価に成功した研究はないようである。衣住環境における温度感覚評価を考慮した場合、現在のところ利用できる装置は脳波計か近赤外光 (NIRS) 装置に限定されてくる。両機器による評価を試みようとしたが予算的な制限により、前者はレンタル機でその可能性を確認し、後者は今後に期し、最適と思われるアプローチ方法の検討を試みた。

### (2) 温度惹起と皮膚血管反応

温冷感を惹起させる成分を経皮から投与することによって、温度感覚だけでなく皮膚血管がどのように変化するのか、非接触型および接触型の血流計を用いて、経時的な変化を測定し、過渡応答と持続時間を観察した。入浴剤のような液体による持続的な影響を検討するため、浸水による温度感覚変化と皮膚血管反応への影響についても検討した。さらに、入浴剤によく利用されている炭酸ガスは血管拡張を誘発することから、これが温度感覚に影響するのかも検討した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 温冷感覚評価方法

###### 脳波計による温度感覚誘発刺激評価

表皮内電気刺激によって誘発される痛覚関連誘発電位から A 線維と c 線維からの情報伝達を脳波計で測定することができる。痛覚と温覚はいずれも A 線維と c 線維を介して、外側脊髄視床路から体性感覚野に投射される。温覚と痛覚で同一経路を上行するかは不明であるが、表皮内電気刺激強度を多段階で実施すると、痛みとして認知しなくとも脳波に反応を示す場合がある。

TRPV1 および TRPM8 は異なる細胞で発現することが報告されているが、現時点で求心性神経活動においては分離できていない。痛覚関連誘発電位は局所麻酔によって消失することが示されている。紫外線照射やカプサイシンが熱性痛覚閾値と温度感覚を過敏にする。すなわち、TRP チャンネルを前刺激することで、表皮内電気刺激に対する誘発電位が変化することが予測された。

先行研究の方法に基づき表皮内電気刺激により A 線維と c 線維の刺激を試みたが、結果的に明らかな再現性のある反応が脳波に認められたのは A 線維刺激のみであった。c 線維に関しては被験者によっては全く反応が認められないだけでなく、同一被験者内においても再現性が低く、刺激方法の精査が必要である。

A 線維刺激は 3 強度を設定し、事前に脳波に反応が認められる閾値を同定し、低強度は閾値電圧の半分とし、高強度は閾値の 1.5 倍とした。前腕内側部に電極を貼付し、3 強度の表皮内電気刺激をランダムに与えた。その後、1 wt% のメントールを皮膚に滴下し、5 分後に 3 強度の表皮内電気刺激をランダムに与えた。メントール処置前では閾値以下刺激では脳波に反応は認められなかったが、メントールによって脳波反応が認められた。すなわち、温度感受性チャンネル刺激によって A 線維の反応性を増幅することが可能であると示唆された。

###### NIRS による評価を想定した実験アプローチ法の構築

これまで解剖学的所見に基づき脳機能評価装置を利用して温度感覚を評価することが試みられているが客観的・定量的な評価に成功したという報告は見当たらない。3 次ニューロンが体性感覚野に到達していることは明らかであるが、温度評価の判断は皮質におけるネットワークに依存するはずであり、温度感覚には快適感などの要素も含まれるために、温度感覚関連評価部位として特定する必要があるのではないかと考えた。より実践的な利用を前提とする場合、測定のための拘束が少

なく、比較的測定準備に厳密性が低いことが望ましい。

NIRS はこれらの条件を満たすが、評価対象が三次信号であるために、部位特性を検討する必要がある。先行研究から賦活脳血流は刺激開始から約 0.5 秒で増加を始め、刺激後 3～4 秒で最大になり、終了後 4～5 秒かけてゆるやかに刺激前のレベルに低下するようである。しかし、単発刺激では計測中の他要因による脳活動の影響を除去できないため、周期的に刺激を与えることで部位特性が検出できるのではないかと考えた。

予備実験的に評価しうる周期性刺激の範囲を同定した。温度感覚を客観的に評価する方法を構築するためには主観的評価との比較が必要であり、まずは主観的に温度変化を認識しうる周期を検討し、さらに VAS で評価しうる最適な周期および温度振幅を検討した。結果的に、毎秒 0.1 で 5 の振幅で刺激するのであれば比較的広範囲の温度で温度変化の認知が確認された。皮膚温度感覚に環境温度の影響は避けることができないが、環境温度は 25 のみとし、振幅基準温度、安静時の皮膚温、熟練度の影響、を大枠とし、VAS の応答特性を詳細に検討した。

(振幅基準温度) 先行研究で局所皮膚温が 39～40 を超えると VAS が指数関数的に増加することに一致し、VAS の振幅は高温側で増幅された。先行研究では冷却側の VAS 申告は温度低下と線形比例を示したことから振幅への影響はないと予測していたが、10 近くで振幅が減少した。日常生活で経験するように低温負荷を与えると麻痺してくるようである一定温度以下では温度感覚は低下するのかもしれない。

(安静時の皮膚温) 振幅基準を安定させるために、周期的刺激前に 5 分間の安定時間を含めたため、その間に VAS に順応反応がみられる。その影響を検討するため、基準温度まで一定速度で皮膚温を低下させ、直後から周期性刺激を加えたところ、むしろ振幅はさらに小さくなった。さらに、VAS を用いた評価では刺激前に最大刺激を想定するが、温度感覚では刺激が加わることで最大値がリセットすることがある。そのため、負荷後に 33 から 0 までの温度負荷を与えリスケーリングの可能性を検討したが、その影響はほとんど認められなかった。後述のメントールを利用した実験結果において、メントールによる VAS の下方シフトが認められたので、低温条件下では温度認知が低下する可能性が示唆された。しかし、メカニズムは不明で今後の検討が必要である。

(熟練度の影響) VAS による温度評価には慣れが必要であり、実験説明時に体験をさせる。先の研究では一方向の温度刺激のみで評価し

たが、周期性刺激による影響を検討した。本研究室で1年以上VASを用いた温度感覚の実験に参加した学生を熟練者とした。熟練者でも温度幅が安定するまで2-3周期の刺激を必要としたが、非熟練者でも3-4周期には安定したことから、一方向の負荷よりもVASを用いた温度評価が容易になることが示唆された。

(VAS 応答特性)本研究では、最終的にNIRSのような装置を利用して、個々の温度感覚の特性を象徴する部位特定し、その部位を基準に温度感覚評価ができるようなシステムを構築することであり、部位特定のためには再現性が高く、明確な変化を抽出できるアプローチを追求した。急速な温度変化を試行した際に大きなVASの変化を得ることは確認できたが、繰り返すと、その振幅は徐々に低下し、同じ温度変化に対する再現性が維持できなかった。主観的ではあるが、持続的な刺激に対する感覚を維持できるレンジが存在するのかもしれない。また、皮膚における温熱的中性領域から離れる方がそれに近づくよりも線形的で等間隔性の高い反応が認められた。温熱的中性側に近づくにつれ、すなわちVASが0に近づくにつれ温度変化に対するVAS幅が小さくなる結果となった。しかし、28から33の温熱的中性領域における刺激ではVAS幅が温度上昇時にも下降時にも均等であったため、むしろ温度変化方向の切り替えに対する感覚の変化の方が大きく影響したのかもしれない。メカニズムに関しては今後検討が必要であるが、一定速度による温度変化に対するVASによる温度感覚の等間隔性は脳の活動性との比較には効果的であると期待される。

本研究の問題点としては、紙ベースでVAS記入を実施したため、質問紙の交換時にズレが生じた。上述の温熱的中性領域で温度変化に対するVASの変化を算出すると、温度上昇時と下降時でその傾きはほとんど変わらなかったが、明らかにVASのレベルがシフトした。VASによる評価を主とする場合は入力方法を再検討する必要がある。

## (2) 温度惹起と皮膚血管反応

温冷感を惹起させる成分の経皮投与によって、皮膚血流量および温度感覚がどのように変化するのか、非接触型および接触型の血流量計を用いて、経時的な変化を測定し、過渡応答と持続時間を観察した。

(予備実験段階での問題点)実際には予備実験的に温かさを感じる飲料で皮膚血管に反応があるかを検討したが、再現性がないことから断念し、経皮への刺激のみとした。市販の入浴剤を利用して皮膚血管への影響を検討した。しかし浴槽内に試薬を溶解した場合、そ

の刺激が試薬によるものなのか、水温によるものなのかを解析することは複雑になるため、入浴前に皮膚に浸透させ、その効果を確認してから実施する方法となった。局所加温冷却実験の結果から、加温側では39から40で温度変化に対する温度感覚に線形性がみられなくなることで、予備実験で温感に關与するカプサイシンを試したところ、熱痛覚刺激となり、繰り返しの温度刺激が困難であることが示唆された。一方、メントールは比較的長時間その効果が得られた。被験者の安全性を考慮し、冷感側のみとした。

(周期性温度刺激とメントール)前述の負荷方法にメントール処置した実験を実施した。メントール処置によって負荷前のVASが下方シフトした。安静時の皮膚温を低温(10)に設定した場合、シフト幅が小さく同一の温度変化(5)に対するVAS幅にはほとんど効果はなかった。一方で、温度変化が温熱的中性領域よりも高くなる場合は下端がシフトすることによってVAS幅が増大した。メントールの効果は11回の繰り返し実験の間持続したため、安定的にVAS幅増大の効果が認められた。興味深いことに非熟練者ではメントール処置でVASによる評価が不安定になった。むしろ熟練者の方が無意識的に修正している可能性が否定できなかった(被験者は意図的な判断はしていないが)。刺激部位への意識がVASの反応に影響しているのかもしれないことが示唆された。メントール処置によって温度感覚は下方シフトするが、皮膚血流反応には影響しなかった。

(入浴とメントール)メントール処置は水温20および30の浴槽に20分間浸水しても効果が持続し、脱浴後も20分間維持されたが、40温浴では入浴直後からその効果は消失し、脱浴後も消失したままであった。しかし、皮膚血流反応では非常に興味深い結果が得られた。皮膚を40に加温すると、皮膚血流は一過性に増加し、その後若干低下するものの、再度増加するという3相性の反応を示す。これは先行研究によって、一過性の皮膚血管拡張は知覚神経系刺激による局所性の血管拡張物質放出による血管拡張で、その後の血管拡張は血管内皮からの一酸化窒素に多くを依存する血管拡張であると考えられている。メントールを処置することで一過性の血管拡張反応は非処置部よりも明らかに増大した。このことはメントールが知覚神経系を刺激していること示唆するものであるが、温度感覚には影響しなかった。メントールは片方の手甲に処置し、反対側の非処置部と比較している。低水温では明らかに温度感覚の違いが示されたが、40温水では差は認められなかった。また一方で、メントールの効果が認められた20および30浸水時の皮膚血流反応には

メントール処置による影響は認められなかった。

脳波計を用いた実験ではメントールによって明らかに A 線維刺激に対する反応が増大することが確認され、主観的にも明らかな刺激の増大が確認されている。しかし、脳波実験は単発の刺激の加算平均であるため、この水浴のような同一刺激の連続刺激とは異なる周期性の結果を踏まえると、これまでの脳機能計測で結果が得られなかったのは持続性の温度刺激が影響していたのかもしれない。これらのことは周期性刺激を検討した本研究の妥当性をサポートしているものと考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 9 件)

1. 芝崎学. 加齢に伴う体温調節機能の変化と衣服への提案. 日本衣服学会 (査読無) 58(2): 67-70, 2015
2. Ogoh S, Sato K, Okazaki K, Miyamoto T, Hirasawa A, Sadamoto T, Shibasaki M. Blood flow in internal carotid and vertebral arteries during graded lower body negative pressure in humans. *Exp Physiol.* (査読有) 100: 259-266, 2015. DOI: 10.1113/expphysiol.2014
3. Shibasaki M, Umemoto Y, Kinoshita T, Kouda K, Ito T, Nakamura T, Crandall CG, Tajima F. The role of cardiac sympathetic innervation and skin thermoreceptors on cardiac responses during heat stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* (査読有) 308: H1336-42, 2015. DOI: 10.1152/ajpheart.00911.2014
4. 芝崎学. 体温調節に関する研究の動向—子どもと高齢者—. 月刊せんい (査読無) 67(8): 475-480, 2014.
5. 芝崎学. 暑熱環境下における体温調節. 体育の科学 7 月号. (査読無) 64(7): 461-465, 2014
6. Ogoh S, Sato K, Okazaki K, Miyamoto T, Hirasawa A, Shibasaki M. Hyperthermia modulates regional differences in cerebral blood flow to changes in CO<sub>2</sub>. *J Appl Physiol.* (査読有) 117 (1): 46-52, 2014. DOI: 10.1152/jappphysiol.01078.2013
7. Ogoh S, Nakahara H, Ueda S, Okazaki K, Shibasaki M, Subudhi AW, Miyamoto T. Effects of acute hypoxia on cerebrovascular responses to carbon dioxide. *Exp Physiol.* (査読有) 99: 849-858, 2014. DOI: 10.1113/expphysiol.2013.076802.
8. Ogoh S, Sato K, Okazaki K, Miyamoto T, Hirasawa A, Morimoto K, Shibasaki M. Blood flow distribution during heat stress: cerebral and systemic blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab.* (査読有) 33 1915-1920, 2013 doi:10.1038/jcbfm.2013.149. Epub

2013 Aug 14

9. 芝崎学. 発汗の新たなツール. 発汗学 (査読無) 20: 21-24, 2013

〔学会発表〕(計 10 件)

1. 芝崎学. 周期的局所温度刺激による温度感覚, 第 67 回家政学会 (盛岡). 2015 年 5 月, 口頭
2. 芝崎学. 高体温時の認知機能評価と皮膚冷却の効果. 日本繊維製品消費科学会 2015 年次大会 (上田). 2015 年 6 月, ポスター
3. 芝崎学, 難波真里, 森本恵子, 中田大貴. Impairment of cognitive function during passive heat stress. 日本生理学会 (神戸). 2015 年 3 月, ポスター
4. 芝崎学, 難波真里, 森本恵子, 中田大貴. The effect of hyperthermia on cognitive and auditory processing. *Experimental Biology* (Boston). 2015 年 3 月, ポスター
5. 芝崎学. 人工太陽光による紫外線曝露が皮膚温度感覚に及ぼす影響. 日本繊維製品消費科学会 2014 年次大会 (京都). 2014 年 6 月, 口頭
6. 芝崎学. 局所温度と視覚的アナログスケール, 第 66 回家政学会 (小倉). 2014 年 5 月, 口頭
7. 芝崎学. 環境温度と生体機能調節—温度感覚と生体反応—. 第 4 回健康運動科学懇話会. 奈良, 2013.11.23
8. 芝崎学. 高齢者・子どもの体温調節. 日本繊維機械学会講演会. 大阪, 2013.12.2
9. 吉澤秋奈, 森本恵子, 芝崎学. 視覚的評価スケール(VAS)を用いた局所温度感覚評価. 第 52 回日本生気象学会. 米子, 2013.11.1
10. 芝崎学. 局所温冷感覚に影響する刺激前コンディション. 日本繊維製品消費科学会 2013 年次大会. 名古屋, 2013.6.23

〔図書〕(計 1 件)

1. 宮村実晴 編 (芝崎学: 分担執筆). ニュー運動生理学. 真興交易 (株) 医書出版部, 2015

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

芝崎学 (SHIBASAKI, Manabu)

奈良女子大学・生活環境科学系・准教授  
研究者番号: 00314526

### (2) 研究分担者

根岸 裕子 (NEGISHI, Hiroko)  
武庫川女子大学・薬学部・助教  
研究者番号: 50523841

### (3) 研究分担者

久保 博子 (Kubo, Hiroko)  
奈良女子大学・生活環境科学系・教授  
研究者番号: 90186437