

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 19 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590277

研究課題名(和文) ヒト高体温時の圧反射性皮膚血流調節における皮膚交感神経・心周期同期成分の役割

研究課題名(英文) Roles of skin sympathetic nerve activity synchronized with cardiac cycle in baroreflex control of skin blood flow in hyperthermic humans

研究代表者

上條 義一郎 (KAMIJO, Yoshi-ichiro)

信州大学・医学系研究科・講師

研究者番号：40372510

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：暑熱環境下でのヒトは多量の皮膚血流量と発汗により放熱するが、立位時には皮膚血管拡張による末梢への血液貯留と発汗による低血液量は心臓への静脈還流量を低下させ血圧維持を困難にする。このため圧反射性に皮膚血管拡張を抑制する。以前我々は圧反射性皮膚血流調節の遠心路が皮膚交感神経活動・心周期同期成分(SSNA・UA)であることを報告した。しかしSSNA・UAに同じく心周期同期性を持つ筋交感神経活動(MSNA)が混入する可能性を否定できなかった。今回我々はヒト高体温時において頭部拳上はSSNA・UAを減弱させMSNAを亢進させることを発見した。つまり、SSNA・UAにはMSNAは含まれないことが示された。

研究成果の概要(英文)：Body temperature in humans is controlled by heat dissipation due to large amounts of skin blood flow and sweat in the hot. However, since blood pooling in skin vessels in an upright position and hypovolemia due to sweat loss decrease venous return to the heart, it threatens blood pressure maintenance. To prevent this, skin vasodilation is suppressed through baroreflexes. Recently, we suggested that a component of skin sympathetic nerve activity (SSNA) synchronized with cardiac cycle was an efferent path of the baroreflex control of skin blood flow; however, it might contain muscle sympathetic nerve activity (MSNA). Here, we found in hyperthermic men that the SSNA component decreased while MSNA increased with head-up tilt. Thus, the component unlikely contains MSNA.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・環境生理学(含体力医学、栄養生理学)

キーワード：温熱生理学 皮膚血流 暑熱負荷 皮膚交感神経活動 圧受容器 心周期

1. 研究開始当初の背景

従来、持久性運動トレーニングにより血漿量が増加すると、心臓への静脈還流量が増加し、運動時の体温上昇に対する皮膚血管拡張反応が亢進することが知られていた (Okazaki et al. 2009)。そのメカニズムについて、永島ら(1998)は、暑熱環境下運動時のヒトにおいて、陰圧呼吸により胸腔内圧を低下させて心臓への静脈還流量を増加させると、深部体温上昇に対する皮膚血管拡張反応が亢進すること、反対に、このトレーニングによる血漿量増加が引き起こす皮膚血管拡張反応の亢進は、トレーニング後において利尿剤投与による急性低血液量時に完全に消失すること (Ikegawa et al. 2011) から、ヒト高体温時における皮膚血流調節は心臓壁の伸展度が引金になることが示唆された。

一方、Edholm らは(1957)、ヒト高体温時の前腕血流量上昇は局所麻酔によりその支配神経をブロックすると消失することを示した。この結果は、高体温時の皮膚血管拡張反応が皮膚交感神経に含まれる能動性皮膚血管拡張神経活動により生じていることを強く示唆する。しかし、この皮膚血管拡張神経の電気的信号はこれまで同定されていなかった。

ところで、最近申請者らはヒト高体温時に低血液量を負荷して心臓壁を除伸展すると皮膚血管拡張は抑制されるが、同時に皮膚交感神経活動(SSNA)に含まれる心周期同期成分の上昇も抑制されることを発見した。この結果は、心臓壁伸展度の低下が SSNA 心周期同期成分の発火を減少させ皮膚血管拡張を抑制することを示唆する。

以上の結果は、ヒト高体温時の皮膚血管拡張に心臓壁の伸展を引金とした SSNA 心周期同期成分が関与する可能性を示唆し、低血液量による皮膚血管拡張の抑制は、心臓壁を除伸展が心周期に同期する皮膚血管拡張神経活動を弱めるために生じることを強く示唆する。しかし、実際に心臓壁の伸展・除伸展による皮膚血管拡張の亢進・抑制に、SSNA スパイクの心周期同期成分が関与するという“直接的”な証拠は得られていない。さらに、血圧調節に関わる筋交感神経活動(MSNA)も心周期に同期するため、申請者らが明らかにした SSNA 心周期同期成分に MSNA が混入する可能性を否定できなかった。

2. 研究の目的

ヒト高体温時において陰圧呼吸法により静脈還流量を増加させるとき、またバルサルバ手法によりこれを減少させるとき、

- (1) 心房の伸展・脱伸展による皮膚血管拡張反応の亢進・抑制と同時に、SSNA 心周期

同期成分がそれぞれ亢進・抑制するか否かを明らかにすること。

- (2) SSNA 心周期同期成分に、MSNA 信号が混入する可能性を否定すること。

3. 研究の方法

申請当初は、陰圧呼吸法とバルサルバ手法により、心房を伸展・脱伸展させる予定だった。しかし、安静時において、陰圧呼吸法により有意な皮膚血管拡張が認められなかった。そこで、心房を脱伸展させることに絞り、より確実にこれを脱伸展させるために 30°頭部拳上(HUT)を行い、臥位と比較した。

- (1) 被験者

健康な男性被験者(22-42 歳) 12 名。

- (2) 実験プロトコール

被験者は朝 7:00 に来研し、排尿後に体重測定を行い、体温を上昇させるためのサーマルスーツを着用し、人工気候室内で安静臥位の姿勢をとった。その後、サーマルスーツに 34°C の水を流しながら臥位と HUT において、食道温、右心房容量と頸動脈径(超音波ドップラー法; N=6)、SSNA と MSNA(腓骨神経; 微小針電極法; N=6)を測定した。その後、スーツに流す水の温度を 47°C に上げ、暑熱負荷を 40 分間行い、食道温を 0.7°C 上昇させた後に暑熱負荷前と全く同様の負荷と測定を行った。すべての測定が終了した後、最大皮膚血流量測定のために、白熱ランプを足背部に当て皮膚表面の温度を約 42°C に 30 分間保持し、その後 3 分間、皮膚血流量と血圧を測定した。

- (3) 測定

データ収録: 食道・皮膚温以外の全データはサンプリング周波数 200Hz で 16bits A/D コンバーターを介してコンピュータに取り込んだ。食道・皮膚温は、別の独立した A/D コンバーターを用い、30 秒毎にサンプリングした。

右心房容積測定: 超音波ドップラー・エコーを用いて、プローブを胸骨左縁に当て、左室長軸像を描出し、暑熱負荷開始前、負荷後のそれぞれ臥位・HUT において 5 拍ずつ記録し、拡張・収縮期の容積を Area length 法により算出した。

SSNA & MSNA: SSNA 測定のためにタングステン微小電極を右腓骨神経浅枝に挿入し、その神経活動を高感度増幅器 (DAM80; WPI)に通し 10000 倍に増幅させ、バンド・パス・フィルター(700-2000 Hz)を通した後、スピーカー・オシロスコープに送るとともに、MEAN 処理ユニット(TC=0.1sec)に通して整

流・積分化する。MSNA 測定では同じ微小電極を SSNA 測定用の電極から 1~2 cm 離れたところに挿入し、SSNA と同じように測定した。

心電図: 第 II 誘導法を用いる。生体アンプを使用し、信号はサンプリング周波数 200Hz で上記 A/D コンバーターを介して記録されると同時に、交感神経活動の原波形と共に上記 DAT recorder によっても記録した。

動脈圧: 左撓骨動脈において非観血的連続的に測定した。

皮膚血流量: 右足背部(腓骨神経支配領域内)において、レーザー血流計により測定した。最大皮膚血流量の相対値としてあらわした。皮膚血管拡張度を、皮膚血管コンダクタンス = 皮膚血流量/平均血圧 のように算出した。

発汗率: 皮膚血流測定部位近傍において、カプセル換気法により測定した。

食道温・平均皮膚温: 銅-コンスタンタン熱電対(type T)を用い、食道温測定用プローブを鼻腔より身長 の 1/4 の長さを挿入し、平均皮膚温は 9 点法を用いて測定した。

(4) 解析

SSNA と MSNA の原波形の解析のために、まず実験終了後に DAT テープを再生し、サンプリング周波数 20kHz で SSNA と MSNA の原波形と心電図を上記の A/D コンバーターを用いて記録した。このデータをプログラミングソフトウェア(MATLAB)を用いて申請者らが開発したコンピュータ・プログラムにより解析を行なった。

その詳細は、心電図の任意の R 波を起点とし、5 秒間の SSNA 原波形のデータを選び、SSNA スパイクの頻度を 0.05 秒ごとにカウントして、SSNA スパイク発生頻度ヒストグラム(bin 幅=0.05 秒)を求め、これを 1 分ごとに重ね合わせ、R 波とスパイク頻度の平均ヒストグラムを求めた。するとそれぞれの平均ヒストグラムのピーク間隔(それぞれ T_R 、 T_S)はほぼ等しく、R 波からスパイク頻度ヒストグラムのピークまでの潜時が約 1.1 秒であることが明らかになった。さらに、このスパイク頻度の平均ヒストグラムの山の部分の面積を心周期同期成分として Upper area (UA) と定義し、谷から下の部分を心周期非同期成分として Lower area (LA) と定義した。

4 . 研究成果

暑熱負荷時において、HUT は右心房容量を有意に減少させ($P < 0.05$)、SSNA・UA を有意に減弱させた($P < 0.05$)。一方、HUT は収縮期と拡張期の頸動脈径変化も有意に減少させたが($P < 0.05$)、逆に MSNA・UA を有意に亢進させた($P < 0.05$)。R 波からの SSNA・UA の発火の潜時は 1.06 秒で MSNA のそれより

0.16 秒有意に短く($P < 0.05$)、SSNA・UA の半値幅は 0.44 秒で MSNA のそれより有意に大きかった($P < 0.05$)。さらに、SSNA・UA は皮膚血管拡張コンダクタンスと有意な正の相関関係を認めたが($r = 0.82$; $P < 0.0001$)、MSNA・UA とは認めなかった($r = 0.36$; $P = 0.09$)。

以上の結果は、我々が同定した SSNA・UA は心房の伸展度により調節されることを示唆し、SSNA・UA に MSNA のスパイクは混入していないことを示す。すなわち、SSNA に含まれる心周期同期成分は、ヒトにおける能動性皮膚血管拡張神経活動であり、心房を起点として調節される、という我々の考えを支持するものである。

ヒトと動物では皮膚血管拡張のメカニズムが違う。動物では交感神経による血管収縮反応の減弱により生じるのに対し、ヒトでは皮膚血管拡張反応は能動性皮膚血管拡張神経により引き起こされると考えられてきた。しかし、我々の同定した SSNA・UA 以外に未だにこの拡張神経活動は同定されていない。本研究では、同じ心周期同期性を持つ MSNA の信号が混入している可能性を排除でき、さらに、心房が起点になりこの拡張神経活動が調節されていることも明らかになった。当該分野において非常に画期的であり、温熱生理学上、極めて独創的である。

近年地球温暖化の進行のために、ヒトにおける熱中症の発症は急増している。熱中症は病態により、熱衰弱、熱失神、熱痙攣や熱射病の 4 つに区分される。発汗による脱水が皮膚血管拡張を抑制し熱放散が弱まると熱射病を引き起こし、時として死に至ることもある。本研究により、この原因の一つが心臓壁伸展度の低下であることが明らかになり、この低下を防ぐことが熱中症予防になるため、社会的にも意義のある研究である。

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 8 件)

Okazaki K, Yazawa D, Goto M, Kamijo YI, Furihata M, Gen-no H, Hamada K, Nose H.: Effects of macronutrient intake on thigh muscle mass during home-based walking training in middle-aged and older women. *Scand J Med Sci Sports*. 23: e286-292, 2013. (査読有)

Kamijo Y, Ikegawa S, Okada Y, Masuki S, Okazaki K, Uchida K, Sakurai M, Nose H: Enhanced renal Na^+ reabsorption by carbohydrate in beverages during

restitution from thermal and exercise-induced dehydration in men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 303: R824-33, 2012. (査読有)

上條義一郎、池川茂樹、能勢 博: 運動トレーニングによる暑熱馴化メカニズム: 能動性皮膚血管拡張神経の役割. 体力科学 61: 279-288, 2012. (査読無)

Nose H, Morikawa M, Masuki S, Miyagawa K, **Kamijo Y**, Gen-no H.: Exercise training based on individual physical fitness and interval walking training to prevent lifestyle-related diseases in middle-aged and older people. *J Phys Fitness Sports Med*. 1: 65-71, 2012. (査読有)

Kamijo Y, Okada Y, Ikegawa S, Okazaki K, Goto M, Nose H: Skin sympathetic nerve activity component synchronizing with cardiac cycle is involved in hypovolaemic suppression of cutaneous vasodilatation in hyperthermia. *J Physiol*. 589: 6231-6242, 2011. (査読有)

Ikegawa S, **Kamijo Y**, Okazaki K, Masuki S, Okada Y, Nose H. Effects of hypohydration on thermoregulation during exercise before and after 5-day aerobic training in a warm environment in young men. *J Appl Physiol*. 110: 972-980, 2011. (査読有)

Miyagawa K, **Kamijo Y**, Ikegawa S, Goto M, Nose H. Reduced hyperthermia-induced cutaneous vasodilation and enhanced exercise-induced plasma water loss at simulated high altitude (3200 m) in humans. *J Appl Physiol*. 110: 157-65, 2011. (査読有)

Morikawa M, Okazaki K, Masuki S, **Kamijo Y**, Yamazaki Y, Gen-no H, Nose H: Physical fitness and indices of lifestyle-related diseases before and after interval walking training in middle-aged and older males and females. *Br J Sports Med*. 45: 216-24, 2011. (査読有)

[学会発表](計 12 件)

上條義一郎: 暑熱馴化による血液量増加は熱中症を予防する. 第 8 回臨床ストレス応答学会大会・シンポジウム「細胞ストレス応答の分子機構と疾患病態」, 2013.11.15-16、松本.

Kamijo Y, Okazaki K, Ikegawa S, Okada Y, and Nose H: Rapid plasma volume restoration increased skin sympathetic nerve activity component synchronized with cardiac cycle and cutaneous vasodilation in hypovolemic and passively warmed men. *Experimental Biology* 2013, 2013.4.20-24,

San Diego, USA.

Ogawa Y, **Kamijo Y**, Ikegawa S, Masuki S, Morita A, and Nose H: Head-up tilt suppressed sympathetic nerve activity synchronized with cardiac cycle to skin but increased that to muscle in passively warmed men. *Experimental Biology* 2013, 2013.4.20-24, San Diego, USA.

小川 雄、**上條義一郎**、池川茂樹、増木 静江、森田淳美、能勢 博: 高体温時ヘッドアップティルト時の心房容量変化が皮膚血管コンダクタンスに及ぼす影響. 第 67 回日本体力医学会大会、2012.9.14-16、岐阜.

大塩琢也、半田秀一、**上條義一郎**、能勢 博: 水中歩行時の有酸素性運動能に及ぼす免荷率の影響. 第 67 回日本体力医学会大会、2012.9.14-16、岐阜.

森田淳美、池川茂樹、**上條義一郎**、片岡 由布子、能勢 博、高橋 究: 5-アミノレブリン酸(ALA)摂取が運動時の呼吸循環応答とトレーニング量に与える影響. 第 67 回日本体力医学会大会、2012.9.14-16、岐阜.

Kamijo Y, Okada Y, Ikegawa S, Okazaki K, Goto M, and Nose H: Skin sympathetic nerve activity component synchronized with cardiac cycle is involved in hyperosmotic suppression of cutaneous vasodilation in hyperthermia. *Experimental Biology* 2012, 2012.4.21-25, San Diego, USA.

上條義一郎、池川茂樹、能勢 博: 持久性トレーニング後の血漿量増加により活性化される皮膚血管拡張神経活動. 第 89 回日本生理学会大会、2012.3.29-31、松本.

上條義一郎、池川茂樹、能勢 博: 暑熱馴化時の皮膚血管拡張反応亢進は圧反射性に行われる. 第 66 回日本体力医学会大会、2011.9.16-18、下関.

半田秀一、**上條義一郎**、大塩琢也、能勢 博: 水中歩行時の換気・心拍応答に及ぼす BMI の影響. 第 66 回日本体力医学会大会、2011.9.16-18、下関.

池川茂樹、高橋祐二、**上條義一郎**、増木 静江、岡田芳幸、宮川 健、森川真悠子、源野広和、能勢 博: 加速度・気圧連続測定による傾斜地自転車走行時の酸素摂取量の推定. 第 66 回日本体力医学会大会、2011.9.16-18、下関.

上條義一郎、池川茂樹、能勢 博: ヒト高体温時における皮膚交感神経活動は高血漿浸透圧により抑制されるが低血液量では抑制されない. 第 19 回日本発汗学会総会、2011.9.2-3、長久手.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

上條 義一郎 (KAMIJO, Yoshi-ichiro)

信州大学・医学系研究科・講師

研究者番号：40372510