

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：14501

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K14618

研究課題名(和文)汗腺に関わる固有の遺伝子とヒトの発汗調節機能との関連

研究課題名(英文)The relationship between a gene associated with sweat gland and sweating function in humans

研究代表者

近藤 徳彦(Kondo, Narihiko)

神戸大学・人間発達環境学研究所・教授

研究者番号：70215458

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではヒトの発汗機能と汗腺に関わるエクトジスプラシン遺伝子のEDAR370Aとの関係を明らかにするため、日本人におけるEDAR370A遺伝子と一般体表面の活動汗腺数との関係、EDAR370A遺伝子を有している者とそうでない者との発汗調節機能を比較した。40名の健康な男女の被験者(年齢20歳～80歳)を対象にEDAR370A遺伝子の保有者を選別した。36名がこの遺伝子を保有し、4名が保有していなかった。前者の者は活動汗腺数がいくらか多い傾向にあったが、発汗機能には大きな差異はなかった。しかし、EDAR370A遺伝子を有しない者の人数が極端に少なく、普遍的な結果を得ることが出来なかった。

研究成果の概要(英文)：To investigate a relationship between sweating function and EDAR370A gene associated with activated sweat gland in humans, we compared activated sweat gland and sweat function in a subject with EDAR370A with a subject without this gene. We recruited 40 healthy subjects (age range of 20-80 years old). We found only 4 subjects with EDAR370A. Although number of activated sweat glands in the subjects with EDAR370A gene tended to be greater than that in the subjects without this gene, sweat function was not markedly different between the groups. However, we could not conclude the effect of EDAR370A on human sweat function because sample size of subjects without EDAR370A was extremely small.

研究分野：運動生理学, 環境生理学

キーワード：発汗機能 遺伝子 ヒト

1. 研究開始当初の背景

人類の進化において、発汗機能は重要で、この機能の獲得により高温下で長時間走ることによって狩りを行い、安定した蛋白摂取により、ヒトの脳は発達できたとする指摘されている (Bramble et al. 2004). しかし、発汗機能がどのように獲得されたのかは未だ不明である. 2013年、遺伝子と発汗(汗腺)との関係で興味深い論文が発表された (Kamberov et al. Cell 152, 691-702, 2013, 図1). この研究では腫瘍壊死因子受容体の一種である「エクトジスプラシン(EDAR)」遺伝子の EDAR370A が東アジア人に多く、この遺伝子とエクリン汗腺数との関係を指摘している. 図はこの研究結果を模式化しており、ヨーロッパ人は EDAR370A 遺伝子を有していないが、東アジアに移行するごとにこの遺伝子の割合が多くなり、環境変化により遺伝子(EDAR370V)が突然変異し、暑い環境のアジア地域に適応していったとされている. この研究では EDAR370A 遺伝子と手掌部や一般体表面でのエクリン汗腺数との関係は明らかになったが、この遺伝子と発汗調節機能(手掌部以外での発汗機能)との関係は明らかにされていない. 例えば、この遺伝子を有しているヒトの発汗能力は高いかどうかという疑問である.

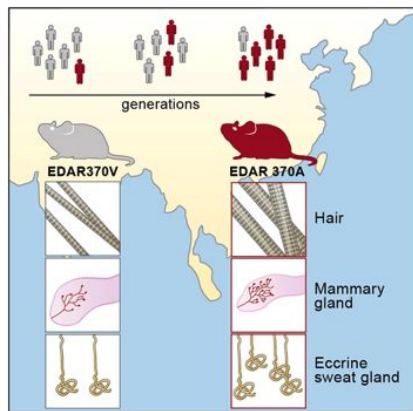


図1 汗腺に関わる遺伝子変化と地域の関係 (Kamberov et al. 2013)

2. 研究の目的 (図2)

本研究では汗腺に関わる固有の遺伝子と発汗調節機能との関係を明らかにするために、次の課題を設定した.

- (1) 日本人における EDAR370A 遺伝子と一般体表面(有毛部)の汗腺数との関係を検討する.
- (2) EDAR370A 遺伝子を有している者とそうでない者との発汗調節機能を比較する.

3. 研究の方法

日本人における汗腺に関わる固有の遺伝子解析と発汗(エクリン汗腺)活動との関係を明らかにするために、次の方法を用いた.

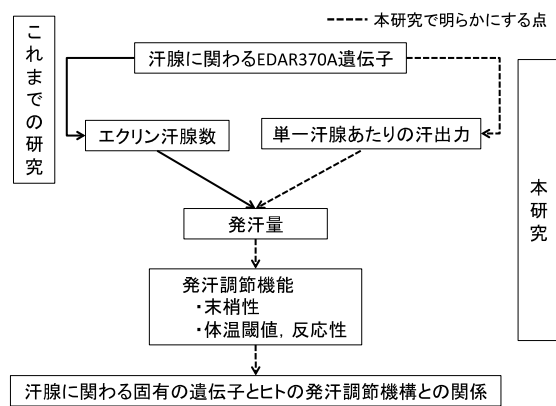


図2 本研究の目的

(1) 汗腺に関わる固有の遺伝子(EDAR370A 遺伝子)の分析を確立

遺伝子解析には民間の遺伝子解析会社(株式会社テクノプロ テクノプロ R&D 社)を用いた. この会社ではこの遺伝子を同定するため、EDAR に関連してカスタムメイドの塩基多型のタイピングを行い、それにより 370A のホモ接合体を持つ被験者と対立遺伝子(370V)のホモ接合体あるいはヘテロ結合体を持つ被験者に分類する. この解析は被験者の口腔内粘膜を採取し、DNA を抽出し、前述の手順で EDAR370A 遺伝子を同定した.

(2) イオントフォーレーシスによる局所発汗能力の測定

コリン性作動薬(アセチルコリンあるいはメタコリン)を皮膚に電流をある一定時間(5分間)通電することにより発汗を誘発するものである. 参加した被験者に、環境温 25℃、相対湿度 50%に設定した人工気象室内で SR-3000 (ナガノサイエンス)、座位安静を約 40 分間保持する. その後、前腕にてイオントフォーレーシスによる発汗試験を行い、発汗誘発部位の能動汗腺数(汗を出す汗腺の数)と一定面積当たり(直径 2.5cm)の局所発汗量(カプセル換気法)を測定し、発汗量を汗腺数で割ることにより、単一汗腺あたりの汗出力を求めた. これにより、EDAR370A 遺伝子を有する者とそうでない者で、汗腺数と単一汗腺あたりの汗出力がどのように異なるのか検討した.

(3) 汗腺に関わる固有の遺伝子を有している者の発汗調節特性

発汗反応

汗腺に関わる固有の遺伝子を有している者の発汗調節特性を明らかにするために、座位姿勢にて膝から下を 42℃ の湯に 50 分間つけて、上半身は水循環スーツで多い、一定の皮膚温を保った. この方法により、体温を上昇させ、発汗反応を引き起こした. 環境条件は気温 25℃・相対湿度 50%に設定された人

工気象室とした。前腕と背部の発汗量・皮膚温、体温として舌下温、心拍数および血圧を下肢温浴中、連続的に測定した。体温と発汗量の関係から、発汗が増加する体温閾値と両者の回帰直線の傾き（反応性）が汗腺に関わる固有の遺伝子を有している者とそうでないものではどのように異なるのか分析した。

汗イオン再吸収能力

座位姿勢にて膝から下を 42 °C の湯に約 50 分間つけて、体温を上昇させ、発汗反応を引き起こさせた。環境条件は気温 25 °C・相対湿度 50% に設定された人工気象室で実施した。被験者は短パンのみを着用した。前腕の皮膚電気コンダクタンス・発汗量・皮膚温、体温として舌下温、心拍数および血圧を下肢温浴中、連続的に測定した。皮膚電気コンダクタンスの測定には Biopac systems (MP100 and GSR100C; Biopac, Goleta, CA, USA) を、発汗量の測定には換気カプセル法を、体温と皮膚温は熱電対により測定した。心拍数・血圧の測定には Finometer (Finapres Medical Systems, Amsterdam, The Netherland) を用いた。皮膚電気コンダクタンスと発汗量の関係の変曲点をもとに汗腺の汗イオン再吸収能力を、汗腺に関わる固有の遺伝子を有している者とそうでないもので比較した。

高温下での運動時の発汗調節

環境温度 32 °C・相対湿度 60% の環境下で最大酸素摂取量の 40% 強度の自転車運動を 45 分間実施した。総発汗量と無効発汗量は 2 つの体重計で別々に測定し、発汗効率を有効発汗量（総発汗量 - 無効発汗量）÷ 総発汗量で算出し、汗腺に関わる固有の遺伝子を有している者とそうでないもので比較した。

4. 研究成果

(1) 汗腺に関わる固有の遺伝子 (EDAR370A 遺伝子) の分析を確立

申請者がこれまで遺伝子に関わる研究実績がなかったため、EDAR370A 遺伝子を分析する場所と方法の確立を行った。数名のサンプルを申請者が所属する機関の医学部に解析を依頼し、分析方法に関する基礎知識を習得した。その上で、この遺伝子の解析を依頼できる前述の民間企業の選定を行い、遺伝子の解析を行った。

これまでの遺伝子解析から、EDAR370A 遺伝子を有している日本人の割合は 75~80%、有していないものの割合は 25~20% であることが報告されている。そこで、今回は健康な成人男女 40 名（年齢も 20 歳~80 歳）の被験者の遺伝解析を実施した。40 名の被験者に内、EDAR370A 遺伝子を有している被験者が 10 名程度いると予想し、解析を依頼したが、結果は 4 名（20 代 2 名、30 代 1 名、70 代 1 名）のみであった。

(2) 汗腺に関わる固有の遺伝子 (EDAR370A 遺伝子) と発汗調節機能との関係

EDAR370A 遺伝子と活動汗腺数 (能動汗腺数)

EDAR370A 遺伝子を有していない被験者の前腕活動汗腺数を、同年代でこの遺伝子を有している被験者と比較した。いずれの年代でも EDAR370A 遺伝子を有していない被験者の活動汗腺数はこの遺伝子を有しているものよりいくらか少なかったが、顕著な差ではなかった。EDAR370A 遺伝子を有しているものでも活動汗腺数がかなり少ない被験者もいた。

EDAR370A 遺伝子と発汗調節機能

方法で示した発汗反応、汗イオン再吸収能力および発汗効率の観点から EDAR370A 遺伝子との関連を比較した。EDAR370A 遺伝子を有していない被験者の発汗反応、汗イオン再吸収能力および発汗効率とそれを有しているもののそれとに差が認められなかった。また、EDAR370A 遺伝子を有していない被験者でも発汗反応が優れている者もいた。

(3) まとめ

本研究では、ヒトの発汗機能と関わる EDAR370A 遺伝子が、日本人の発汗機能にどのような影響を及ぼしているのか検討することを目的とした。この影響を明らかにすることで、発汗機能が優れている人とそうでない人では何が異なるのかを、遺伝子の観点から明らかにできる。

このことを検討するために、1) EDAR370A 遺伝子の解析の確定、2) EDAR370A 有しないものとそうでないものとの発汗機能を多方面（発汗反応、汗イオン再吸収能力および発汗効率）から検討した。

今回、1) に関しては遺伝子解析ができる環境を構築し、新しい実験にチャレンジできた。一方、前述したように EDAR370A 遺伝子を有しないものは日本人の 20%~25% であるため、この被験者を確保するのに課題があった。そのため、研究期間の延長を 1 年行い、EDAR370A 遺伝子を有しない被験者のリクルートした。

EDAR370A 遺伝子を有している被験者の活動汗腺数は多い傾向にあったが、発汗機能には大きな違いはみられなかった。しかし、1 年延長したにも関わらず、EDAR370A 遺伝子を有しない被験者数を十分にリクルートできず、結果の普遍性は得られなかった。

この研究は EDAR370A 遺伝子を有している人が多い、アジアの被験者が必要である。そのため、発汗機能が進化の過程でどのように獲得されたのか検討するためには、今後も引き続き被験者数を確保し、EDAR370A 遺伝子が発汗機能に及ぼす影響に関する研究を継続し、日本人における発汗機能に対するこの遺伝子の役割を明らかにしていく必要があると考えられる。

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2件)

Amano T, Gerrett N, Inoue Y, Nishiyasu T, Havenith G, Kondo N. Determination of the maximum rate of eccrine sweat glands' ion reabsorption using the Galvanic Skin Conductance to local sweat rate relationship. Eur J Appl Physiol 116:281-290, 2016.

近藤徳彦, 天野達郎, Nicola Gerrett. 動時におけるヒトの発汗調節特性. 発汗学. 24: 2-5, 2017.

〔学会発表〕(計4件)

Kondo N, Amano T, Inoue Y, Nishiyasu T. Integrated control of heat loss responses during exercise in humans. International Conference on Movement, Health & Exercise 2015(招待講演)(国際学会). Penang, Malaysia, 2015年10月5日~7日

Kondo N, Amano T, Inoue Y, Nishiyasu. Thermoregulation in the tropics. The 8th the Asian and Oceanian Physiological Societies (FAOPS) Congress(招待講演)(国際学会). Banckok, Thailand, 2015年11月22日~26日.

近藤徳彦, 天野達郎, Nicola Gerrett. 運動時におけるヒトの発汗調節特性. 第24回日本発汗学会総会(招待講演). 2016年8月27日~28日, 大阪大学医学系研究科(大阪府・吹田市), 2016.

Amano N, Kondo N. Characteristics of sweating response in habitually trained individuals and its potential mechanisms. The 17th International Conference on Environmental Ergonomics(招待講演)(国際学会). 2017年11月17日~18日, 2017.

〔図書〕(計0件)

〔研究成果による産業財産権の出願・取得状況〕(計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

近藤 徳彦(KONDO NARIHIKO) 神戸大学・大学院人間発達環境学研究科・教授
研究者番号:70215458

(2) 研究分担者

井上 芳光(INOUE YOSHIMITSU) 大阪国際大学・人間科学部・教授
研究者番号:70122566

前田 享史(MAEDA TAKAFUMI) 九州大学・芸術工学研究科(研究院)・教授
研究者番号:90301407