

令和 3 年 8 月 19 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03146

研究課題名(和文) 運動に伴う汗腺機能の適応メカニズム解明と熱中症予防への応用

研究課題名(英文) Mechanisms of sweat glands adaptation to exercise training and an application for heat related disease prevention

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) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では運動選手の高い発汗機能を支えるメカニズムの解明に取り組んできた。研究ではイオントフォレーシスという経皮的に薬剤を局所投与する方法を用いて、発汗に関わる可能性のある汗生成の機構を阻害したり刺激した。その時の反応を運動選手と非運動選手と比較した。本研究で得られた主な成果として、運動選手の高い発汗量(暑熱下運動、安静暑熱負荷、発汗刺激薬投与)に関与する仕組みとしてノルアドレナリン性交感神経、アドレナリン受容体、L型電位依存性カルシウムチャネルなどがあった。一方、アドレナリン受容体刺激による発汗は運動適応に関与しないようであった。そのほかにも発汗の性差や基盤的メカニズムの解明も進めてきた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我が国の夏の熱中症問題を解決することは国民の健康や多くの命を守るために不可欠である。ヒトが生来有する体温調節能力のうち、発汗は体内の熱を体外に放散する強力な機構である。本研究では、運動トレーニングによって改善される発汗機能のメカニズムの解明を試みた。本研究で得られた結果は、熱中症を予防する身体機能を支える基盤の解明につながっており、将来的には得られた結果を実際の熱中症予防へ応用する試みにつながる。

研究成果の概要(英文)：We have been investigated the underlying mechanisms of adaptative sweat production to habitual exercise training. Our results briefly indicate that noradrenergic sympathetic nerve, alpha adrenergic stimulation, and L-type voltage gated Ca²⁺ channels could contribute to a high sweat production in habitually trained individuals. We also demonstrated that beta-adrenergic sweating is potentiated by an exposure to heat stress in which the response mediated by the co-activation of muscarinic acetylcholine receptors. Sex difference modulates adrenergic sweating. Collectively, these results developed some of the mechanisms of a high sweat production observed in habitually trained men.

研究分野：環境生理学

キーワード：エクリン汗腺 熱中症 体温調節 イオントフォレーシス 経皮薬剤送達 運動トレーニング 発汗 皮膚血管

1. 研究開始当初の背景

多発する夏の熱中症を予防するためには、身体内部の熱を体外へ放散する発汗機能を高めることが重要となる。発汗機能は定期的に運動を行って汗をかくと改善されるため、この適応メカニズムを解明できれば、学校体育やスポーツ現場に向けた熱中症対策を打ち出せるようになる。従来の研究では、汗を引き起こす主要な神経伝達物質であるアセチルコリンに依存して発汗機能が高まると考えられていたが、近年の申請者の研究より、アセチルコリン以外の機構の重要性が徐々に明らかになってきた。しかし、運動で発汗機能が高まる仕組みは依然として明らかではない。本研究では、汗腺の細胞内で発汗を増幅させる作用が報告されている機構に着目して運動で発汗機能が高まるメカニズムを解明し、それに基づき、発汗機能が低い人の発汗応答を高める方法を開発する。

2. 研究の目的

本研究では、運動で発汗機能が高まるメカニズムを以下の観点から検討した。

- アセチルコリン以外の機構
- I. α アドレナリン受容体性阻害が運動選手の運動時の発汗に及ぼす影響
- II. ノルアドレナリン性交感神経阻害が運動選手の運動時の発汗に及ぼす影響

- アセチルコリン性発汗の適応のメカニズム
- III. L型電位依存性 Ca^{2+} チャネル阻害が運動選手のコリン性および温熱性発汗に及ぼす影響

- 発汗を増幅する機構
- IV. 暑熱ストレスが α および β アドレナリン受容体刺激による発汗に及ぼす影響とその運動トレーニングの影響

3. 研究の方法

研究全体を通して、薬剤の投与はイオントフォレーシスによる経皮投与を用いた。

I. α アドレナリン受容体性阻害が運動選手の運動時の発汗に及ぼす影響

男性長距離選手 12 名を対象に、事前に 1%濃度のテラゾシン (α_1 受容体阻害薬) を処置した状態で漸増負荷運動を運動継続できなくなるまで行った。運動後に α_1 受容体阻害効果を確認するため、同受容体を刺激するフェントラミンを処置した時の発汗量を測定した。これらの反応はコントロール部位と比較した。

II. ノルアドレナリン性交感神経阻害が運動選手の運動時の発汗に及ぼす影響

男性中長距離選手 10 名、非運動鍛錬者 10 名を対象に、温水が流れる水循環スーツを着用した状態で低・中・高強度の自転車運動をそれぞれ 15 分間、休息を挟んで実施した。運動前にブレチリウムを処置してノルアドレナリン性交感神経を阻害し、コントロール部位の発汗量と比較した。

III. L型電位依存性 Ca^{2+} チャネル阻害が運動選手のコリン性および温熱性発汗に及ぼす影響

男性中長距離選手 10 名、非運動鍛錬者 10 名を対象に、L型電位依存性 Ca^{2+} チャネルを阻害するベラパミルを前腕部に経皮投与した。その後、プロトコル 1 では低・高濃度のピロカルピンを投与した時の発汗量を計測した。プロトコル 2 では人工気象室内で足湯を行う安静温熱負荷を直腸温が 0.8°C 上昇するまで実施した。ベラパミル処置部の発汗量をコントロール部位の発汗量と比較した。

IV. 暑熱ストレスが α および β アドレナリン受容体刺激による発汗に及ぼす影響とその運動トレーニングの影響

男性中長距離選手 12 名、非運動鍛錬者 12 名を対象に、常温下および暑熱下でピロカルピン (ムスカリン受容体刺激薬)、フェントラミン (α アドレナリン受容体刺激薬)、サルブタモール (β 受容体刺激薬) を経皮投与した時の発汗量を群間で比較した。また暑熱下における発汗量の増幅が暑熱ストレスに対するムスカリン受容体の活性化と関連するかどうかを明らかにするため、事前にアトロピンを処置した状態で同様の実験も行った。またサブ解析として性差の比較も行っている。

4. 研究成果

I. α アドレナリン受容体性阻害が運動選手の運動時の発汗に及ぼす影響

図 1 は漸増負荷運動時の左右の腕の発汗量とテラゾシン処置部・コントロール部位の発汗量を示している。左右の腕の発汗量は同様であることから、左右の腕に薬剤を処置する比較が妥当

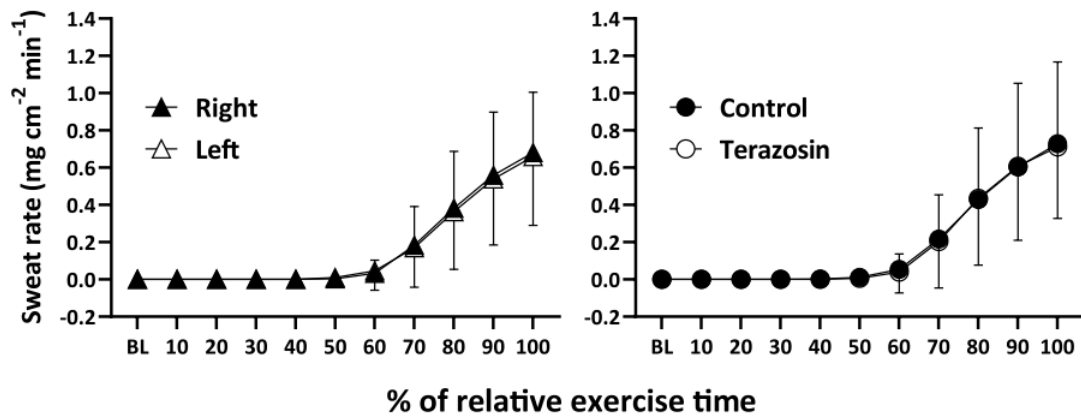


図1. 左右の腕の発汗量 (左) と α アドレナリン受容体阻害/コントロール部位の発汗量。だと考えられる。しかし、テラゾシン処置は長距離選手の運動時の発汗量に影響しなかった。また、運動後に α 受容体が本当に阻害されているかを確認したところ、テラゾシン処置部ではフェントラミン誘発性の発汗量が 90%低下していた。このため α アドレナリン受容体は十分阻害できていたと考えられる。これらのことから、研究 I では運動選手の発汗に α アドレナリン受容体は関与しないことが明らかになった。

II. ノルアドレナリン性交感神経阻害が運動選手の運動時の発汗に及ぼす影響

ブレチリウムを処置すると両群とも中・高強度運動時の発汗量が大きく低下した (図2)。ブレチリウム処置に伴う発汗量の低下程度を群間で比較すると、中・高強度運動ともに長距離選手の低下量が非運動鍛錬者よりも大きくなった (図3)。これらのことは、暑熱ストレスが強い運動時においてもノルアドレナリン性交感神経が運動時の発汗に寄与することを示している。さらに、その寄与の程度は日頃からよく汗をかきその能力が高まっている長距離選手で大きいことが明らかになった。

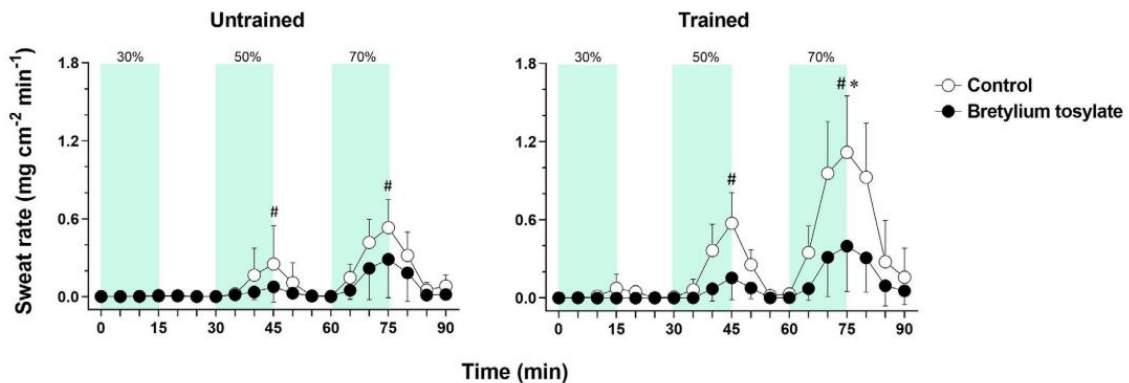


図2. 長距離選手 (右) および非鍛錬者 (左) におけるブレチリウム処置/非処置部の発汗量。

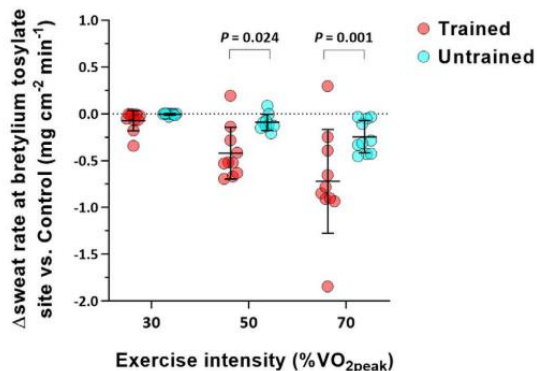


図3. ブレチリウム処置による発汗量の低下程度の群間比較。

III. L型電位依存性 Ca^{2+} チャンネル阻害が運動選手のコリン性および温熱性発汗に及ぼす影響

ピロカルピン誘発性発汗量は濃度に関わらず全体的に長距離選手で高い値を示した (図4)。両群とも低濃度のピロカルピン投与時にはベラパミル処置部の発汗量が大きく低下した。一方、高濃度のピロカルピン投与時にベラパミル処置によって発汗量が低下したのは非鍛錬者群のみであった。さらに、低濃度ピロカルピン投与時のベラパミルによる発汗量低下は長距離選手群が

より大きくなった (図5). これらのことは, L型電位依存性 Ca^{2+} チャネルはコリン性発汗に関与しており, また低刺激時にはその寄与はトレーニング群で大きくなり, 同群の高い発汗能力に関与することを示している. 高濃度ピロカルピン投与時には L型電位依存性 Ca^{2+} チャネルは非運動トレーニング者のみ関与しており, 運動選手の高い発汗量には他の Ca^{2+} 経路が働いていると推察される.

図6に安静温熱負荷時の発汗量の変化を示した. 安静温熱負荷時の発汗量は長距離選手で大きくなったものの, ベラパミルの影響は両群で同様であった.

研究Ⅲの結果をまとめると, L型電位依存性 Ca^{2+} チャネルは長距離選手の高い発汗量 (特に低濃度のピロカルピン投与時) に部分的に寄与することが明らかになった. しかし, 高濃度刺激では逆に長距離選手の発汗への寄与は認められず, またこれらの影響は暑熱ストレス時にも認められなかった. L型電位依存性 Ca^{2+} チャネルの発汗機能への関与の仕方は複雑であるようだった.

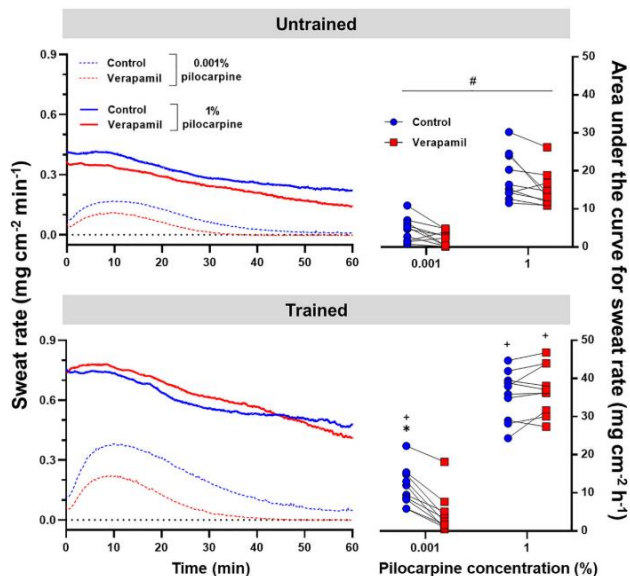


図4. ベラパミルがピロカルピン誘発性発汗量に及ぼす影響.

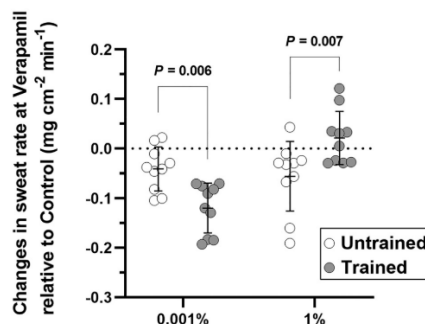


図5. ベラパミルによるピロカルピン誘発性発汗量の低下程度.

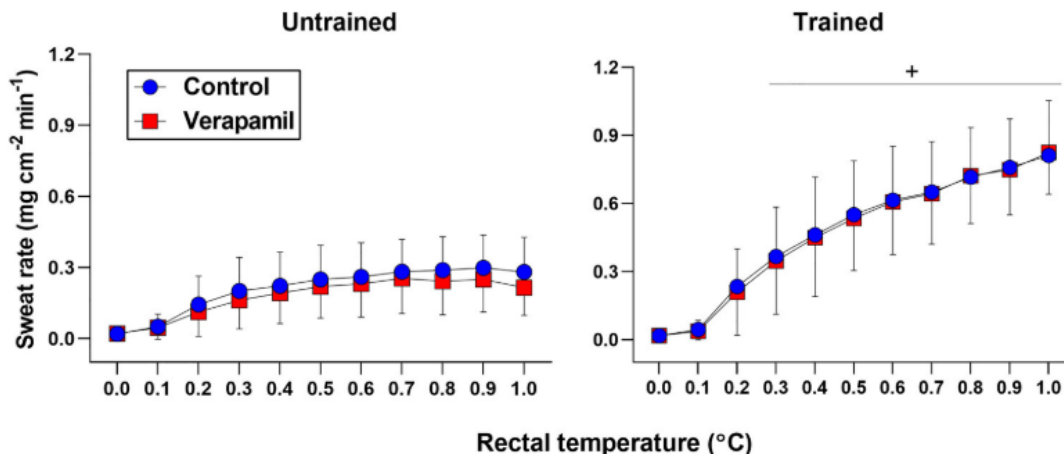


図6. ベラパミル投与後の安静温熱負荷時の発汗量.

IV. 暑熱ストレスが α および β アドレナリン受容体刺激による発汗に及ぼす影響とその運動トレーニングの影響

図7に常温下および暑熱下で各薬剤を投与した時の発汗量 ($n=17$) を示した. α および β アドレナリン受容体刺激薬を投与した時の発汗量は常温下と比べて暑熱下で増加し, 特に β 受容体刺激時の応答が顕著であった. 事前にアトロピンを投与すると β 受容体刺激による反応の増加はほぼ消失することから, 暑熱下ではムスカリン受容体の作用で β アドレナリン性発汗が増加すると考えられる.

これらの応答 (暑熱下) を長距離選手と非鍛錬者で比較すると, コリン性および α アドレナリン性発汗は長距離選手で非鍛錬者よりも大きい値を示したものの, β 受容体刺激時の反応はトレーニングの影響を受けなかった (図8). これらの結果は, 運動トレーニングで汗腺の応答性

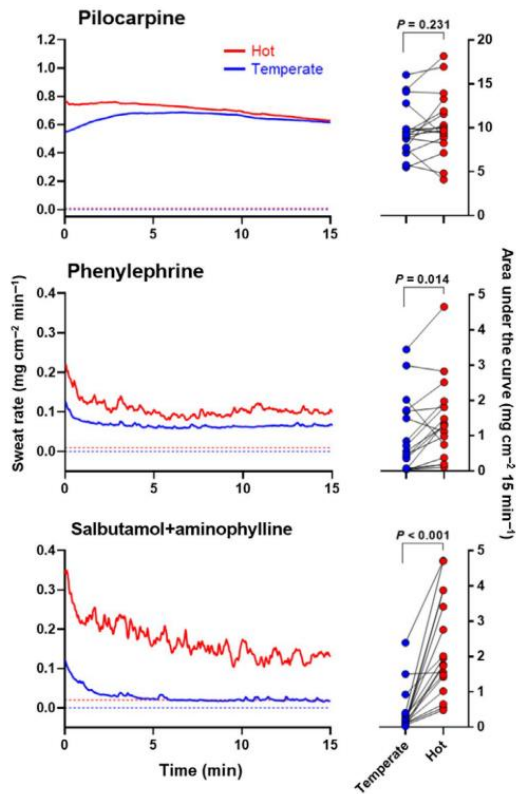


図7. 常温下および暑熱下で誘発した各発汗量.

が改善される仕組みは α と β アドレナリン受容体で異なる可能性を示している. ピロカルピン誘発性発汗も α アドレナリン性発汗も二次メッセンジャーは Ca^{2+} イオンであることから, Ca^{2+} に関連するメカニズムが運動による発汗機能の充進に深く関与しているのかもしれない.

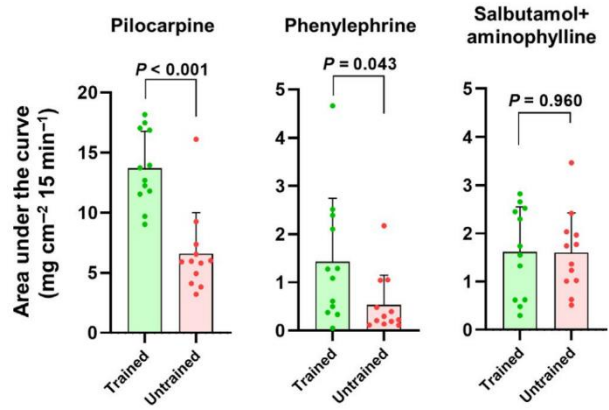


図8. アドレナリン性発汗の群間比較.

本研究全体を通して, これまで明らかではなかった運動選手の高い発汗能力を支える仕組みの一部が明らかになった. 一方で, 特にアドレナリン性発汗に関しては不明な点が多く残されていることから, 今後もさらに研究を進める必要がある.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Sakata Y, Yoshida C, Fujiki Y, Matsunaga Y, Nakamura H, Shimizu T, Takeda Y, and Amano T	4. 巻 12
2. 論文標題 Effects of casein hydrolysate ingestion on thermoregulatory responses in healthy adults during exercise in heated conditions: a randomized crossover trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 867
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu12030867	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Amano T, Fujii N, Kenny GP, Inoue Y, and Kondo N	4. 巻 120
2. 論文標題 Does 1-adrenergic receptor blockade modulate sweating during incremental exercise in young endurance-trained men?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Applied Physiology	6. 最初と最後の頁 1123-1129
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00421-020-04351-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Amano T, Sugiyama Y, Okumura J, Fujii N, Kenny GP, Nishiyasu T, Inoue Y, Kondo N, Sasagawa K, Enoki Y, and Maejima D	4. 巻 104
2. 論文標題 Effects of isomaltulose ingestion on postexercise hydration state and heat loss responses in young men	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Experimental Physiology	6. 最初と最後の頁 1494-1504
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1113/EP087843	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Amano T, Okushima D, Breese BC, Bailey SJ, Koga S, and Kondo N	4. 巻 118
2. 論文標題 Influence of dietary nitrate supplementation on local sweating and cutaneous vascular responses during exercise in a hot environment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Applied Physiology	6. 最初と最後の頁 1579-1588
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00421-018-3889-9	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, Inoue Y, and Kondo N.	4. 巻 125
2. 論文標題 Cutaneous adrenergic nerve blockade attenuates sweating during incremental exercise in habitually trained men	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Applied Physiology	6. 最初と最後の頁 1041-1050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/jappphysiol.00370.2018	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, Igarashi A, Fujii N, Hiramatsu D, Inoe Y, and Kondo N.	4. 巻 118
2. 論文標題 -adrenergic receptor blockade does not modify non-thermal sweating during static exercise and following muscle ischemia in habitually trained individuals	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Applied Physiology	6. 最初と最後の頁 2669-2677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00421-018-3993-x	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 天野達郎, Nicola Gerrett, 近藤徳彦	4. 巻 35
2. 論文標題 運動時の体温調節	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床スポーツ医学	6. 最初と最後の頁 660-663
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 無
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 天野達郎, Zachary Schlader, Toby Mundel, Nicola Gerrett, 近藤徳彦	4. 巻 68
2. 論文標題 暑熱環境における身体能力のリミットコントロール	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 体育の科学	6. 最初と最後の頁 561-565
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 無
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, Sekihara S, Fujii N, Kenny GP, Inoue Y, and Kondo N	4. 巻 105
2. 論文標題 Does the iontophoretic application of bretylium tosylate modulate sweating during exercise in the heat in habitually trained and untrained men?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental Physiology	6. 最初と最後の頁 1692-1699
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/EP088797	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, Kenny GP, Okamoto Y, Inoue Y, and Kondo N	4. 巻 319
2. 論文標題 Effects of L-type voltage-gated Ca ²⁺ channel blockade on cholinergic and thermal sweating in habitually trained and untrained men	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol	6. 最初と最後の頁 R584-R591
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpregu.00167.2020	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, Kenny GP, Nishiyasu T, Inoue Y, and Kondo N	4. 巻 29
2. 論文標題 The relative contribution of - and -adrenergic sweating during heat exposure and the influence of sex and training status	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental Dermatology	6. 最初と最後の頁 1216-1224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/exd.14208	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 Ishiguro A and Amano T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Comparisons of cardiorespiratory and thermoregulatory responses to table tennis and cycling at similar perceived levels of effort	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science and Sport	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 -

1. 著者名 Okamoto Y and Amano T	4. 巻 -
2. 論文標題 Effects of sex and menstrual cycle on sweating during isometric handgrip exercise and postexercise forearm occlusion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Experimental Physiology	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) 10.1113/EP089464	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, Fujii N, Enoki Y, Maejima D, Nishiyasu N, and Amano T	4. 巻 18
2. 論文標題 Effects of isomaltulose ingestion on thermoregulatory responses during exercise in a hot environment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Environ Res Public Health	6. 最初と最後の頁 5760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph18115760	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Amano T, Katayama S, Okamoto Y, Otsuka J, Fujii N, Kenny GP, Nishiyasu T, Enoki Y, and Maejima D	4. 巻 -
2. 論文標題 Comparisons of isomaltulose, sucrose, and mixture of glucose and fructose ingestions on postexercise hydration state in young men	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur J Nutr	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) 10.1007/s00394-021-02614-z	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 -

〔学会発表〕 計10件(うち招待講演 4件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 天野 達郎, 藤井 直人, 井上 芳光, 近藤 徳彦
2. 発表標題 局所的な アドレナリン受容体阻害は漸増負荷運動時の発汗に影響するか?
3. 学会等名 第74回日本体力医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 天野 達郎, 藤井 直人, 西保 岳 , 井上 芳光, 近藤 徳彦
2. 発表標題 アドレナリン性発汗の特性: 環境温度, 運動トレーニング, 性差の影響
3. 学会等名 第33回運動と体温の研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前島大輔, 杉山裕紀, 奥村準哉, 榎康明, 天野達郎
2. 発表標題 運動後のイソマルチュロース飲料摂取が体液および体温調節反応に及ぼす影響
3. 学会等名 第74回日本体力医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tatsuro Amano
2. 発表標題 Regulation and Adaptation of Human Sweating
3. 学会等名 快適性とスマートテキスタイル国際シンポジウム2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Amano T, Fujii N, Inoue Y, and Kondo N
2. 発表標題 Does alpha adrenergic receptor blockade modulate sweating during incremental exercise in habitually trained men?
3. 学会等名 International Conference on Environmental Ergonomics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 天野達郎
2. 発表標題 体温調節からみた暑熱環境下のランニングパフォーマンスと暑熱順化
3. 学会等名 第18回陸上競技学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tatsuro Amano, Naoto Fujii, Yoshimitsu Inoue, Narihiko Kondo
2. 発表標題 Cutaneous adrenergic nerve blockade attenuates sweating response during incremental exercise in habitually trained and untrained men
3. 学会等名 Experimental Biology（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 天野達郎
2. 発表標題 運動選手の発汗メカニズムに関する研究
3. 学会等名 第26回日本発汗学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 天野達郎，藤井直人，井上芳光，近藤徳彦
2. 発表標題 運動トレーニング者の優れた発汗機能の新メカニズム：ノルアドレナリン性交感神経に着目して
3. 学会等名 第72回日本体力医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 天野達郎
2. 発表標題 経皮ドラッグデリバリー技術を用いたヒト運動時の発汗研究
3. 学会等名 第34回運動と体温の研究会（招待講演）
4. 発表年 2020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)	
研究分担者	井上 芳光 (Inoue Yoshimitsu) (70144566)	大阪国際大学・人間科学部・教授 (34429)	
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)	

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	オタワ大学		