

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22795

研究課題名（和文）熱中症予防を目指した熱放散反応のガラニン関連メカニズム解明

研究課題名（英文）Elucidation of galanin-related mechanisms underpinning heat loss responses for prevention of heat stroke

研究代表者

藤井 直人（Fujii, Naoto）

筑波大学・体育系・助教

研究者番号：00796451

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：熱放散反応に及ぼすガラニンの役割解明を目的として、安静加温実験、局所加温実験の2種類を行った。本研究結果より、安静加温時の発汗応答にガラニン受容体は関与するが、皮膚血管拡張応答にはガラニン受容体1が部分的に寄与することが示唆される。しかし、局所加温による皮膚血管拡張応答にガラニン受容体は影響しないことが示唆される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

地球温暖化は世界各国が取り組む重要な問題である。地球温暖化を食い止めるため、これまで各国は様々な対策を提案してきたが、未だ根本的解決策は見出されておらず、気温の上昇は不可避である。地球温暖化が進行している中、2020年には夏季オリンピックが東京で行われたり、夏季であっても屋外で学校体育や労働活動を余儀なくされる場面が多々ある。ゆえに、効果的な熱中症予防法を打ち出すことは、安全確保の観点から極めて重要である。本研究で得られた知見は、熱放散反応の機能向上に向けた具体的方策の開発に貢献し、ひいては、暑熱下でのスポーツ活動や、学校体育、労働現場における熱中症の発生件数を大幅に低下させると期待される。

研究成果の概要（英文）：To elucidate the role of galanin in the heat loss responses, two experiments were conducted: (1) a passive heating experiment and (2) a local heating experiment. The results obtained suggest that galanin receptors are involved in the sweating response during passive heating, but galanin receptor 1 partially contributes to the cutaneous vasodilation response. However, galanin receptors do not modulate the cutaneous thermal hyperemia.

研究分野：運動生理学

キーワード：皮内透析法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

地球温暖化は世界各国が取り組む重要な問題である。地球温暖化を食い止めるため、これまで各国は様々な対策を提案してきたが、未だ根本的解決策は見出されておらず、気温の上昇は不可避である。地球温暖化が進行している中、2020年には夏季オリンピックが東京で行われたり、夏季であっても屋外で学校体育や労働活動を余儀なくされる場面が多々ある。ゆえに、効果的な熱中症予防法を打ち出すことは、安全確保の観点から極めて重要である。

体温上昇時には、熱放散反応である皮膚血管拡張と発汗が起こり、体温の過度な上昇を防ぐ。この熱放散反応が十分に起こらなければ、体温が過度に上昇し熱中症につながる。この熱放散反応の中核メカニズムについては、主に動物実験の研究が長年に渡って行われ、重要なメカニズムが明らかとなってきた (Nakamura 2011)。一方で、熱放散反応の末梢メカニズムに関しては、未だ不明な点が数多く残されている (Johnson et al. 2015)。

ガラニンは、神経系や消化器に存在するペプチドで、痛みや、覚醒、睡眠、血圧調節など、様々な生体反応に関係している。また、ガラニン受容体 (ガラニン受容体 2 と 3) がヒトの皮膚血管や汗腺に存在すると報告されている (Bovell et al, 2013; Holub et al. 2017)。体温上昇時には、皮膚でガラニンが増加してガラニン受容体を活性化させ、それが熱放散反応に何かしら影響しているのかもしれない。

## 2. 研究の目的

本研究では熱放散反応に及ぼすガラニンの役割解明を目的として実験を行った。本研究で得られた知見は、熱放散反応の機能向上に向けた具体的方策の開発に貢献し、ひいては、暑熱下でのスポーツ活動や、学校体育、労働現場における熱中症の発生件数を大幅に低下させると期待される

## 3. 研究の方法

被験者は健康な男女を対象とした。実験は、安静加温実験、局所加温実験の2種類を行った。いずれの実験も、まず前腕部真皮 (皮下~1mm) にマイクロダイアリシスのチューブを4本挿入した (詳細は皮内マイクロダイアリシス法を参照)。挿入した4本のマイクロダイアリシスのチューブを介して、以下の溶液を連続的に投与した: リンゲル液 (コントロール)、非選択的ガラニン受容体阻害薬 (M40)、ガラニン受容体 2 阻害薬 (M871)、ガラニン受容体 3 阻害薬 (SNAP 37889)。マイクロダイアリシス処置部において皮膚血流量 (レーザー Doppler 血流計) を測定した。血圧は 5-10 分ごとに測定した。皮膚血流量を血圧で除して、皮膚血管コンダクタンスを算出し、これを皮膚血管拡張の指標とした。安静加温実験では発汗量 (カプセル換気法)、深部体温および皮膚温も計測した。実験参加者には、事前に実験時に起こりうる危険性などについて十分に説明を行い、書面で実験参加の同意を得た。

### 安静加温実験

実験中、被験者は水循環スーツを着用し、スーツ内に温水 (42-50 ) を循環させることで深部体温 を約 1 上昇させた。透析液の回収と指先採血を加温前と加温後半に行った。

マイクロダイアリシス処置部には、レーザー Doppler 血流計と局所加温装置を取り付けた。ベースラインの測定後、局所温度を 39 に設定し、皮膚血流量を増加させた。その後、42 °C に温度を上昇させることで、さらに皮膚血流量を増加させた。皮膚血流量は平均血圧で除し、皮膚血管コンダクタンスを得た (皮膚血管の拡張度合いの指標)。透析液の回収はベースライン、39 および 42 局所加温時の3点で行った。

### 皮内マイクロダイアリシス法

ヒトで熱放散反応の末梢メカニズムを検討する方法としては、これまでに、経口用錠剤、イオントフォーシス、皮下注射などによって薬剤を投与するという手法が用いられて

きた。しかし、これらの手法は、中枢性の影響を伴う、連続的投与が難しい等の問題点がある。近年、これらの問題点を克服した、薬剤の連続投与が可能な皮内マイクロダイアリシス法（透析法）が用いられるようになった。しかし、この手法の欠点は、ガラニンのような高分子の物質の投与・回収には向かないということである。研究代表者は最近、ヒトの皮膚において高分子の物質も投与・回収できる新型のマイクロダイアリシスの開発・実用化に成功した。本研究では、この新型のマイクロダイアリシスを用いて分子量の大きいガラニン受容体のブロッカー投与や、ガラニンおよびガラニン様ペプチドの回収を行い、熱放散反応に及ぼすガラニンの影響を評価した

ガラニンおよびガラニン様ペプチド濃度評価

ELISA を用いて、血清および皮膚透析液サンプルからガラニンおよびガラニン様ペプチド濃度を評価した。

#### 4 . 研究成果

##### 安静加温実験

いずれの部位においても、安静加温により皮膚血管コンダクタンスと発汗量は上昇した。安静加温時の皮膚血管コンダクタンスは、コントロール部位より M40 処置部で低値を示した。しかし、M871 および SNAP 37889 処置部における皮膚血管コンダクタンスはコントロール部位と差はなかった。一方で、M40、M871 および SNAP 37889 を処置した部位の発汗量は、いずれもコントロール部位と差はなかった。皮膚透析液のガラニンおよびガラニン様ペプチドは、安静加温によりほとんど変化しなかった。血清ガラニンは安静加温により上昇する傾向にあったが、血清ガラニン様ペプチドは安静加温で逆に低下した。

##### 局所加温実験

局所温上昇に伴い皮膚血管コンダクタンスは上昇した。局所加温開始時 (33 39 、 39 42 ) に一時的に起こる皮膚血管コンダクタンスの上昇 (Initial peak)は、コントロール部位と比べて SNAP37889 処置部で高値を示した。しかし、局所加温後半の皮膚血管コンダクタンスの上昇 (Plateau)は、阻害薬処置部とコントロール部位で違いはなかった。皮膚透析液のガラニンおよびガラニン様ペプチドは、局所加温により、ほとんど変化しなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------