

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 1 日現在

機関番号：32686

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K11343

研究課題名（和文）暑熱環境下での体調管理に関する神経生理学的アプローチ

研究課題名（英文）Neurophysiological approach about the physical condition management under the heat environment

研究代表者

石渡 貴之（Ishiwata, Takayuki）

立教大学・スポーツウエルネス学部・教授

研究者番号：40435235

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は生体リズムの乱れに伴う体調不良が暑熱環境下での生理指標（深部体温、心拍数、活動量）、脳内神経伝達物質（セロトニン、ドーパミン、ノルアドレナリン）、不安様行動、認知機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的に行った。その結果、暑熱環境下での体調管理に対して自発運動の効果の可能性が認められており、その効果を得るには、なるべく自発運動時間を制限しない方が、生理指標、脳内神経伝達物質情動行動の観点から効果的であることが示唆された。これらの結果は暑熱環境下での不規則明暗サイクルに対して、日々の自発運動が生理指標、脳内神経伝達物質、情動行動に効果的であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、地球温暖化が世界中で大きな問題となっており、熱中症による健康被害が増加している。また、体調不良時には熱中症になりやすいことが経験的に認識されているが、その詳細なメカニズムについては明らかになっていない。本研究において、暑熱環境下での不規則明暗サイクルに対して、日々の自発運動が生理指標、脳内神経伝達物質、情動行動に効果的であることを明らかにした。これらの結果は、脳機能を含めた体調管理に対する重要な知見であり、その中枢における基本的なメカニズムを解明する手掛かりにもなる。今後更に熱中症予防としての暑熱順化や運動の効果を神経生理学的観点から検討し、教育やスポーツの現場に還元していきたい。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to clarify the effects of physical condition associated with disturbances in biological rhythms on physiological indices (deep body temperature, heart rate, locomotor activity), neurotransmitters in the brain (serotonin, dopamine, noradrenaline), anxiety-like behavior and cognitive function in a hot environment. The results suggest that voluntary exercise has a potential effect on physical conditioning in a hot environment and that, to obtain this effect, it is more effective to limit the duration of voluntary exercise as much as possible in terms of physiological indexes, neurotransmitters in the brain and emotional behavior. These results suggest that daily voluntary exercise is effective in terms of physiological indexes, neurotransmitters in the brain and emotional behavior in response to irregular light-dark cycles in a hot environment.

研究分野：環境生理学

キーワード：脳内神経伝達物質 生理指標 情動行動 自発運動 暑熱環境 ストレス

## 1. 研究開始当初の背景

我々ヒトを含む恒温動物は、個体内部の熱産生量が増えた時や外界の温度が変動した時に、深部体温を一定の範囲内に保つ体温調節機能を備えている。この調節機構には、神経細胞の活動を促進または抑制する脳内神経伝達物質の働きが極めて重要であり、これまで体温調節機構における脳内神経伝達物質の役割に関する研究においても、様々な報告がなされている。その中でも、セロトニン (5-HT)、ドーパミン (DA)、ノルアドレナリン (NA) は体温調節機構において主要な脳内神経伝達物質であることが示唆されている (Ishiwata, 2014)。

しかし、近年の異常気象は留まる事を知らず、猛暑日、真夏日の日数が 50 日超を記録するなど、結果として熱中症の増加が屋外でのスポーツ中に限らず室内や就寝時にも起こり、重要な問題となっている。熱中症の事故は、地球温暖化の影響もあるが、我々を取り巻く生活環境の変化に起因する体温調節機能の低下も考えられる。特に現代の科学技術の急速な発展に伴い、外で身体を動かす機会が減少してきているため、筋肉量の減少や、筋活動低下による体内温度変化の欠如、更には外気温に暴露される機会が減少しているため、温度感知器である皮膚への刺激が減少し、体温調節が積極的に働かなくなっていることが要因と考えられる。

また、体調不良に伴う生体機能の低下も熱中症の一因になっていると考えられる。我々の生活を取り巻く環境には様々なストレスが存在しており、各種パフォーマンスの低下や精神疾患を引き起こすことが知られている。例えば、現代は照明環境の発達により便利な社会になり、生活リズムが多様化した結果、生活 (生体) リズムの乱れによる心身の不調が社会問題となっている。また、鬱や不安などの精神疾患は 5-HT 神経活動の低下と関係していることが指摘されている。我々の研究においても、不規則な照明環境下での生活が深部体温や心拍数のリズムを乱し、様々な生体機能の調節を司る 5-HT と NA の乱れを誘発し、それらが不安様行動を惹起することを明らかにしている (Matsumura et al., 2015)。

今後益々地球温暖化や産業化に伴うストレス増加や運動不足化が進む中で、体温調節機能の維持、向上、そして脳機能を含めた体調管理は重要な課題であり、その中枢における基本的なメカニズムや情動及び認知機能を含めた行動を解明する必要がある。

そこで、本研究では生体リズムの乱れに伴う体調不良が暑熱環境下での生理指標 (深部体温、心拍数、活動量)、脳内神経伝達物質 (5-HT, DA, NA)、不安様行動、認知機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。更に、熱中症予防としての暑熱順化や運動の効果を神経生理学的観点から検討し、教育やスポーツの現場に還元することを目標とした。

熱中症に関する研究はこれまで盛んに行われているが、生理指標、脳内神経伝達物質、不安様行動、認知機能の観点からの検討や暑熱順化・運動の効果について研究する点が学術的独自性と創造性を持つ。これまで我々の研究においては、暑熱順化の効果として、様々な部位の脳内神経伝達物質が劇的に変化し、体温を効率良く調節し、不安様行動を抑制することを明らかにしている (Nakagawa et al., 2016, 2020)。更に、運動の効果として、自発運動が生理指標、脳内神経伝達物質、情動行動に好影響を及ぼすことも明らかにしている (Matsunaga et al., 2021)。

本研究において体調不良による生理指標、脳内神経伝達物質、情動行動の関係性や、暑熱順化・自発運動による各指標への効果が明らかになれば、近年増加傾向にある鬱病をはじめとする精神疾患の原因や発症メカニズムの解明の手掛かりにもなる。

## 2. 研究の目的

本研究では、生体リズムの乱れに伴う体調不良が暑熱環境下での生理指標、脳内神経伝達物質、情動行動に及ぼす影響を明らかにする。具体的には、健常ラットと体調不良ラットを用い、暑熱暴露中の生理指標 (深部体温、心拍数、活動量)、脳内神経伝達物質 (5-HT, DA, NA)、不安様行動、認知機能の比較を行う。更に、体調不良ラットに対する暑熱順化や運動といったアプローチが熱中症の予防に効果があるのかどうかについて明らかにする。

## 3. 研究の方法

本研究では、実験手法に独自の工夫を凝らしている。これまで行われてきた研究では、動物への直腸温測定プローブの挿入や脳組織へのアプローチ等の実験手法に問題があり、その操作自体が動物の体温や行動を容易に変動させてしまっていた。これらの要因を排除するため、麻酔動物を用いる研究が中心になっていたが、麻酔により体温が下降することや、通常の行動が抑えられることなど、麻酔下では不都合な点が多い。本研究者はこれらの実験手法に伴う問題点を最小限に排除し、より生理的状态に近い生体反応を測定するために、テレメトリー法とマイクロダイアリシス法を同時に用いる。更に、運動の効果測定にはよりストレスが掛からない自発運動を用いる。テレメトリー法は予め無線式小型体温計を腹腔内に埋め込むため、実験時に動物に与える侵襲性や恐怖感を最小限に抑え、無麻酔・無拘束下の動物の深部体温、心拍数、活動量を生理的状态に近い状態で測定することが出来る方法である。マイクロダイアリシス法は微小透析プローブを用い、同じく無麻酔・無拘束下の動物における脳内神経伝達物質を *in vivo* で経時的にサンプリングする簡便にして効率的な方法である。特にマイクロダイアリシス法は脳科学の研究

分野において、現在欠かすことの出来ない実験手法の一つである。しかし、極めて限局された部位へ挿入する必要があるため、その実験手法は非常に高い技術が求められるため困難であり、体温調節や行動研究の分野において、これらの手法を用いて脳内神経伝達物質の回収を行った研究は極めて少ない。神経科学の研究分野で注目されているマイクロダイアリス法を体温調節、行動の研究分野に応用する本研究者の研究は、国際的に見ても先駆的であり技術的には他の追従を許さないレベルにある。

(1) 2020 年度：体調不良が暑熱暴露中の生理指標、脳内神経伝達物質、情動行動に及ぼす影響  
実験動物：

実験には雄 Wistar ラットを使用した。6 週齢で購入し、無線式小型体温計の腹腔内への埋込み手術と体温調節機構において重要な部位である視策前野/前視床下部にマイクロダイアリスガイドカニューラの挿入手術を行った後、健常群と体調不良群に分けて 4 週間飼育した。健常群は規則正しい 12h:12h の明暗サイクル (7:00-19:00 明期)，体調不良群は不規則な 6h:6h の明暗サイクル (7:00-13:00, 19:00-1:00 明期)，環境温 23 で飼育する。実験中以外の時間は、水、餌の摂取を自由とする。なお本研究は、立教大学ライフサイエンスに係る研究・実験の倫理および安全委員会の審査・承認を得た上で行った (承認番号：LS20027A, LS23011A)。

実験プロトコル (図 1)：

実験は全て明期 (7:00-13:00) の間に行った。リキッドシーベルとコイルチューブを用いて、実験中の動物の自由な行動を妨げることなく測定を行った。深部体温、心拍数、尾部皮膚温及び活動量は 1 分毎に連続測定した。全ての実験は測定開始から 1 時間を安静期間とした。その後、暑熱暴露 (35 ) は 3 時間行った。暴露終了後は通常的环境温 (23 ) に戻し、測定を続けた。脳内神経伝達物質は 20 分毎に on-line 液体クロマトグラフィーに直接注入し、高感度分析を行った。

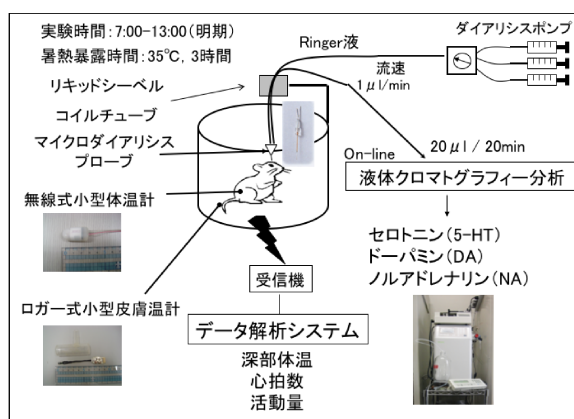


図1:実験システム

行動実験 (不安様行動、認知機能測定)：

暑熱暴露実験の 2 日後に各群オープンフィールドテストと物体認識テスト (認知機能の評価) を行った。オープンフィールドテストはラットを新奇な環境である箱の中に放ち、その際の行動から不安様行動を調べるテストである。測定項目は、中央滞在時間、区画移動数、立ち上り回数などで、10 分間の測定を行った。物体認識テストは同じくラットを新奇な環境である箱の中に放ち、その際の行動から認知機能の評価するテストである。2 個の同一物体を自由に探索させ、一定時間経過後、片方の物体を新規の物体に変更、または片方の物体の位置を新規の位置に変え、物体へ接触する回数や探索時間を測定した。

(2) 2021 年度：暑熱環境下での体調管理に関する暑熱順化の効果検証

実験動物は体調不良ラットを用いた。無線式小型体温計、マイクロダイアリス手術は基本的に 2020 年度と同じ条件で行った。暑熱順化は暑熱暴露が可能な人工気候室内で 1 ヶ月間行い、1 日に 1 時間暑熱暴露をする群、3 時間暑熱暴露をする群、6 時間暑熱暴露をする群の 3 群に分けた。1 ヶ月の飼育後に 3 時間の暑熱暴露中の生理指標、脳内神経伝達物質の経時的変化を測定し、その 2 日後に、不安様行動と認知機能の測定を行った。最終的に、2020 年度に行ったデータとの比較を行った。

(3) 2022 年度、2023 年度：暑熱環境下での体調管理に関する自発運動の効果検証

実験動物、無線式小型体温計、マイクロダイアリス手術は基本的に 2021 年度と同じ条件で行った。飼育は自発運動が可能な回転かご付きケージ内で 1 ヶ月間行い、1 日に 6 時間自発運動が可能な群、12 時間自発運動が可能な群、24 時間自発運動が可能な群の 3 群に分けた。1 ヶ月の飼育後に 3 時間の暑熱暴露中の生理指標、脳内神経伝達物質の経時的変化を測定し、その 2 日後に、不安様行動と認知機能の測定を行った。最終的に、2020、2021 年度に行ったデータとの比較を行い、熱中症予防に対する暑熱順化や運動の効果を明らかにした。

#### 4. 研究成果

これまでの結果、体調不良群は健常群に比べて、研究室の過去の論文 (Matsumura et al., 2015) の結果と同様に、深部体温、心拍数、活動量の乱れが認められ、不安様行動が認められた。更に、物体認識においても健常群よりも劣る結果が見られている。暑熱暴露中の脳内神経伝達物質については、放出量が少なく、体温も上昇しやすい傾向が見られた。

そして、暑熱順化の効果を得るには毎日 1 時間の暑熱暴露では少なく、最低でも毎日 3 時間暑熱暴露をすることが必要だと分かった。また、研究室の過去の論文 (Nakagawa et al., 2016, 2020) の結果と同様に、暑熱順化により深部体温、心拍数の低下が認められ、不安様行動の抑制

も認められた。更に、物体認識においても不規則明暗サイクルの影響が軽減する結果が見られている。暑熱暴露中の脳内神経伝達物質については、毎日の暑熱暴露時間が多いほど、放出量が多く、体温も上昇しにくい傾向が見られている。これらの結果は不規則明暗サイクルに対して、日々の暑熱暴露またはその後の暑熱順化が体温調節、不安様行動、認知機能に効果的であることを示唆している。

さらに、暑熱環境下での体調管理に対して自発運動の効果の可能性が認められており、その効果を得るには、なるべく自発運動時間を制限しない方が、生理指標、脳内神経伝達物質情動行動の観点から効果的であることが示唆された。これは、研究室の過去の論文 (Matsunaga et al., 2021) の結果と同様に、自発運動を制限することにより自発運動の効果が低減することと一致している。これらの結果は不規則明暗サイクルに対して、日々の自発運動が生理指標、脳内神経伝達物質、情動行動に効果的であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nakamura Daisuke, Kinoshita Hiroki, Asada Kazuo, Arimitsu Takuma, Yasumatsu Mikinobu, Ishiwata Takayuki	4. 巻 17
2. 論文標題 Trends in ambulance dispatches related to heat illness from 2010 to 2019: An ecological study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0275641
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0275641	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 Nakagawa Hikaru, Takayuki Ishiwata	4. 巻 99
2. 論文標題 Effect of short- and long-term heat exposure on brain monoamines and emotional behavior in mice and rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Thermal Biology	6. 最初と最後の頁 102923
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jtherbio.2021.102923.	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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 関口 駿, 松長 大祐, 中川 晃, 東郷史治, 石渡 貴之
2. 発表標題 夜間運動（活動）が健康に及ぼす影響－生理指標、不安様行動、脳内モノアミンからの検討－
3. 学会等名 第37回運動と体温の研究会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

ホームページ

<https://sites.google.com/rikkyo.ac.jp/rikkyo-univ-ishiwata-lab/welcome>

研究者情報

<https://univdb.rikkyo.ac.jp/view?l=ja&u=1179&a2=0000006&o=affiliation&sm=affiliation&sl=ja&sp=3>

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			
オーストリア	Flinders University			
米国	University of Colorado Denver			