

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 4月12日現在

機関番号：13903

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21500683

研究課題名（和文）

皮膚ガス一酸化窒素から得られる生体情報について－加齢、生活習慣病との関係から－

研究課題名（英文）

Biological information from skin-gas nitric oxide concentration

研究代表者

伊藤 宏 (ITO HIROSHI)

名古屋工業大学・工学研究科・准教授

研究者番号：10203168

研究成果の概要（和文）：

ヒトの皮膚ガス一酸化窒素（NO）濃度が生体の炎症反応のモニターとなり得るか否か、また、高血圧や動脈硬化のモニターとなり得るか否かについて検討した。その結果、運動後の筋損傷に伴う皮膚ガス中NO濃度上昇は炎症の程度を反映すること、さらに、皮膚ガスNO濃度は加齢に伴って上昇し、血圧や脈波伝搬速度とも正の相関関係があることから、皮膚ガスNO濃度が動脈に関する疾病モニターとなり得る可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

We confirmed that exercise-induced muscle damage increased skin-gas NO concentrations, and that skin-gas NO concentrations related in serum nitrite concentrations on the surface of damaged muscle. Furthermore, we observed the higher skin-gas NO concentrations in old females than in young females, and thus skin-gas NO concentrations significantly related to blood pressure and pulse wave velocity.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成21年度	1,900,000	570,000	2,470,000
平成22年度	1,000,000	300,000	1,300,000
平成23年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・応用健康科学

キーワード：皮膚ガス、一酸化窒素、炎症、筋損傷、加齢、高血圧、動脈硬化、脈波伝搬速度、

1. 研究開始当初の背景

一酸化窒素（Nitric oxide; NO）の最も重要な生理作用は血管拡張作用である。NOはNO合成酵素（NOS）によって酸素とL-アルギニンから生成されるガス状のラジカルであり、細胞膜を簡単に通り抜け、血管平滑筋細胞のグアニル酸シクラーゼを直接活性化し

て血管を弛緩させて循環動態を調節している。循環系だけでなく、神経系、免疫系の各分野においても内因性NOが重要な生理機能に関与しており、過剰なNOの産生は種々の病態に関与することも明らかにされている。

NOSには構成型（cNOS）と誘導型（iNOS）が存在するが、cNOS由来のNOにはダイナミ

ックな循環調節作用と持続的な抗動脈硬化作用があり、この機能が低下すると、高血圧、動脈硬化などの病態を生じやすくなる。実際、動脈硬化の危険因子である高脂血症、喫煙、高血圧、糖尿病などの患者で eNOS 由来の NO の機能低下が報告されている。

呼気中 NO 濃度と動脈血液中の酸素分圧には非常に高い相関 (Tsuchiya et al. 2000) が認められ、NO が肺でのガス交換を制御していることは明らかである。また、気管支喘息患者の気道粘膜では気道上皮細胞や炎症細胞 (好酸球など) に iNOS が発現し、気道過敏性を直接的に亢進させることが知られている。このようなことから、呼気 NO は気管支喘息における気道炎症の活動性を反映し (Khari tonov et al. 1994)、気管支喘息の状態や治療の効果の非侵襲的なモニターとして有用であると考えられている。

一方、皮膚ガス NO についての研究報告は私の研究グループ以外には見あたらない。私が行った平成 18-20 年度科学研究費補助金 (基盤研究 C 一般) による研究で高感度、高精度な皮膚ガス (皮膚表面より放出されるガス) NO 分析システムの構築することに成功した。さらに、皮膚ガス採集方法についても改良を重ね、指先や橈骨動脈上の限られた範囲のように非常に小さい面積からでも再現性の高いデータを収集することが可能になった。その研究成果として、皮膚ガス NO 濃度は血圧や血流 (伊藤ら 2008) の変化を反映し、血管の収縮・拡張に伴う血圧変化の生体内情報モニターとして活用できる可能性が示唆された。

2. 研究の目的

本研究では、ヒトの皮膚ガス NO 濃度が (1) 筋損傷のように生体の炎症反応のモニターとなり得るか否か、(2) 高血圧や動脈硬化などの疾病のモニターとなり得るか否かについて明らかにしようとした。

3. 研究の方法

(1) 平成 21 年度

被験者は、少なくとも 6 ヶ月以内に大腿四頭筋の筋損傷を伴う運動を行っていない健康な男子大学生 7 人 (22.1 ± 0.3 歳; 平均 ± 標準誤差) とした。被験者は、大腿四頭筋の伸張性収縮を伴う膝伸展、屈曲運動を 15 repetition maximum (RM)、8 セット行い、運動前、運動終了 1、2、3、7 日後に大腿直筋の筋腹皮膚表面上から皮膚ガスを採集し、オゾン化学発光法によって NO 濃度を測定した。また、大腿四頭筋の伸展における筋力 (1 RM)、大腿周径、大腿直筋の筋腹における筋痛指標 (visual analog scale : VAS) について測定した。

(2) 平成 22 年度

平成 21 年度と同様の方法で皮膚ガス NO 濃度と血漿亜硝酸イオン濃度を測定した。

(3) 平成 23 年度

健康な 20 歳代前半の女子大学生 11 名と (Y) 70 歳代の高齢女性を被験者 9 名を被験者として安静時の皮膚ガスサンプルを左右の手について同時にそれぞれ 2 回ずつ採集し、その平均値を安静時の皮膚ガス中 NO 濃度として NO 測定装置 (ピコ・デバイス社製) を用いたオゾン化学発光法によって測定した。また、皮膚ガス採集直後に仰臥位で、血圧脈波検査装置 VaSera VS-1000 (フクダ電子株式会社製) を用いて血圧および脈波伝搬速度 (pulse wave velocity; PWV) を測定した。上記の血圧脈波検査装置では四肢の血圧測定結果が得られるが、本研究では右腕の血圧測定結果のみを血圧のデータとして採用し、収縮期血圧 (systolic blood pressure; SBP)、拡張期血圧 (diastolic blood pressure; DBP)、また DBP+(SBP-DBP)/3 を平均血圧 (mean blood pressure; MBP)、SBP-DBP を脈圧 (pulse pressure; PP) として求めた。PWV は、心音と上腕カフの容積脈波から計測した心臓—右上腕間の PWV を大動脈 PWV の推定指標として用いた。

4. 研究成果

(1) 平成 21 年度

皮膚ガス中 NO 濃度は、運動終了 2 日後に有意 ($p < 0.01$) に上昇し、7 日後には回復傾向が認められた (図 1)。また、各被験者の運動後の皮膚ガス中 NO 濃度ピーク値は運動前の値に比べ約 1.4 倍と有意 ($p < 0.01$) に高かった。大腿周径は運動前後で有意な変化が認められなかったが、筋力は運動終了 1 日から 3 日後まで有意 ($p < 0.05$) に低下、一方、VAS は有意 ($p < 0.05$) に増大したが、筋力、VAS ともに 7 日後には運動前の値に回復する傾向が認められた。以上、本研究で見られた筋損傷に伴う皮膚ガス中 NO 濃度の増大は、筋力低下や痛みを反映する可能性が示唆された。

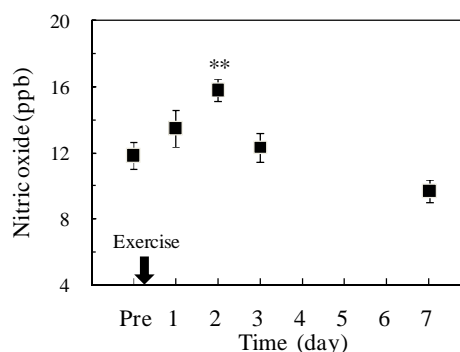


図 1 筋損傷運動前後の皮膚ガス NO 濃度
**; $p < 0.01$ Pre との比較

(2) 平成 22 年度

皮膚ガス中 NO 濃度と血中亜硝酸イオン濃度は、両者とも運動終了2日後に有意 ($p < 0.01$) に上昇し、7日後には回復傾向が認められ、図2のように皮膚ガス NO 濃度と血中亜硝酸イオン濃度は有意 ($p < 0.05$) な相関関係が認められた ($p < 0.05$)。

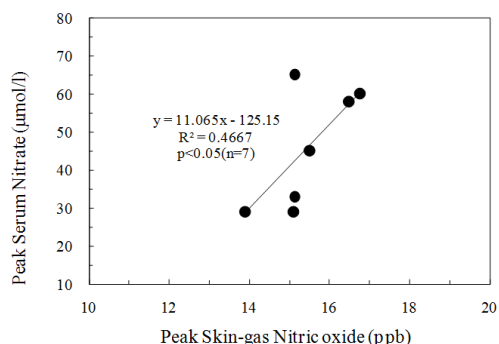


図2 筋損傷運動後の皮膚ガス NO 濃度と血中亜硝酸イオン濃度ピーク値の関係

大腿周径圍は運動前後で有意な変化が認められなかったが、筋力は運動終了1日から3日後まで有意 ($p < 0.05$) に低下、一方、VAS は有意 ($p < 0.05$) に増大したが、筋力、VAS ともに7日後には運動前の値に回復する傾向が認められた。以上、本研究で見られた筋損傷に伴う皮膚ガス中 NO 濃度の増大は、血中亜硝酸イオン濃度と密接に関わることが示唆された。

(3) 平成23年度

血圧については、0群がY群に比べてSBP、DBP、MBPにおいて有意 ($p < 0.001$) に高かったが、PPについては両群間で有意な差は認められなかった。また、PWVについてもY群の 4.4 ± 0.3 m/s に対して0群では 7.2 ± 0.5 m/s と有意 ($p < 0.001$) に高い値が認められた。このように血圧およびPWVとも加齢にともなって有意に高くなった。

皮膚ガス NO 濃度は、0群がY群に比べて1.5倍以上の有意 ($p < 0.01$) に高い値が認められ、加齢によって皮膚ガス NO 濃度が上昇する傾向が認められた (図3)。

皮膚ガス NO 濃度と SBP との間に有意 ($p < 0.01$) な正の相関関係が認められ、PPを除く DBP ($p < 0.05$) や MBP ($p < 0.01$) との間にも同様に有意な正の相関関係が認められた。

皮膚ガス中 NO 濃度と PWV との関係についても、血圧の結果と同様にY群、0群それぞれのグループ内については皮膚ガス中 NO 濃度と SBP との間に有意な相関関係は認められなかったが、両群を合わせた全体としては、有意 ($p < 0.01$) な正の相関関係が認められた。

以上の結果から、皮膚ガス NO 濃度は加齢により上昇し、血圧やPWVが高い者ほど皮膚

ガス NO 濃度も高くなる傾向が認められた。

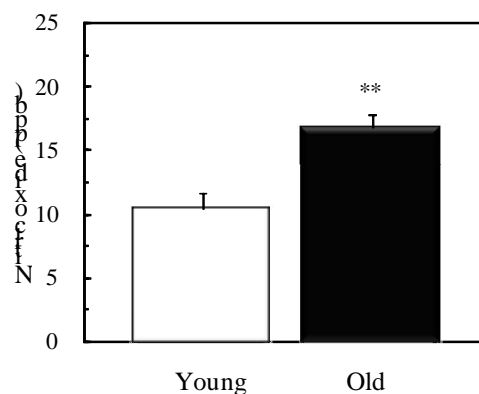


図3 被験者 (Young; 20 歳代、Old; 70 歳代) の皮膚ガス NO 濃度
** $p < 0.01$ Young との比較

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)

1. 伊藤宏、山崎良比古、津田孝雄「骨格筋損傷指標としての皮膚ガス中一酸化窒素の有用性」デサントスポーツ科学、査読有、31：97-105、2010.
2. 伊藤宏、大桑哲男、津田孝雄「生活習慣病指標としての皮膚ガス NO 濃度測定の有用性 —特に血管年齢との関わりから—」医科学応用財団研究報告、査読無、30：未定、2012.

[学会発表] (計3件)

1. H. Itoh et al. 「GENDER DIFFERENCE IN NITRIC OXIDE EMANATING FROM HUMAN SKIN」European College of Sport Science (27 June 2009 Oslo, Norway)
2. H. Itoh et al. 「THE EFFECT OF EXERCISE-INDUCED MUSCLE DAMAGE ON SKIN-GAS NITRIC OXIDE CONCENTRATIONS」European College of Sport Science (26 June 2010 Antalya, Turkey)
3. H. Itoh et al. 「THE RELATIONSHIP BETWEEN SKIN-GAS NITRIC OXIDE AND SERUM NITRATE CONTENTS AFTER MUSCLE DAMAGING EXERCISE」European College of Sport Science (8 July 2011 Liverpool, UK)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

伊藤 宏 (ITO HIROSHI)

名古屋工業大学・工学研究科・准教授

研究者番号：10203168

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：