

平成 27 年 4 月 21 日現在

機関番号：25502

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500688

研究課題名(和文) 寒冷刺激時の皮膚血管収縮反応における皮膚冷受容体機能の解析

研究課題名(英文) Analysis of skin cold receptor function in the cutaneous vasoconstrictor response during cold stimulation

研究代表者

曽根 文夫(山崎文夫)(SONE, Fumio)

山口県立大学・看護栄養学部・准教授

研究者番号：80269050

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は局所冷却時の皮膚血流調節における冷受容体機能の役割と冷え症者の皮膚血流調節の特徴を明らかにすることであった。局所冷却時の皮膚血流量の減少反応は冷受容体刺激剤メントールの局所投与によって影響されなかった。このことは冷受容体機能が局所性皮膚血管収縮に主要な役割を果たしていないことを示唆する。冷え症者の血流量調節システムの特徴として、全身および局所冷却中に下肢末梢部において皮膚血管収縮が顕著に起こること、それには高いアドレナリン感受性が関与していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to clarify the role of skin cold receptor function in the local control of skin blood flow (SkBF) and the characteristics of the SkBF control in individuals with a cold constitution. Topical application of menthol, cold receptor agonist, did not alter the SkBF response to local skin cooling, suggesting that cold receptor function plays a minor role in the local control of cutaneous vasoconstriction. It was suggested that the individuals with a cold constitution possess a specific SkBF controlling system that is characterized by higher adrenergic sensitivity for greater cutaneous vasoconstriction in the distal portion of the lower extremities during whole-body and local skin cooling.

研究分野：健康・スポーツ科学

キーワード：皮膚温度受容体 皮膚血流量 冷却 冷え症

## 1. 研究開始当初の背景

人の皮膚血管運動は神経性要因と非神経性要因によって調節され、寒冷下と暑熱下では調節のメカニズムが大きく異なる。寒冷曝露時の皮膚血管収縮には、アドレナリン性血管収縮神経システムと非神経性システムが関与し、その神経システムにはアドレナリン性交感神経の活動亢進と<sub>2</sub> アドレナリン受容体の感受性亢進が含まれる。寒冷刺激時のアドレナリン性交感神経活動の増加には、皮膚冷受容体の活性化が端緒となって反射性に引き起こされるため、身体冷却時の皮膚血管収縮反応の完全な発現には、皮膚の冷受容体の働きが必要であると考えられる。しかし皮膚の直接的冷却時の皮膚血管収縮機構における冷受容体機能の役割については不明な点が多い。

冷涼な環境における健康問題に「冷え症」が挙げられる。大学生を対象とした予備調査では、女性の27%、男性の3%が冷え症と判定され、女性で明らかに多かった。また予備実験の結果によると、冷え症の女性は一定の皮膚温における下肢の皮膚血流量が少なく、皮膚温の低下に対する血管収縮反応および冷覚の増加が大きい傾向がみられた。これらのことから、冷却刺激に対する下肢の冷受容体機能の感受性は冷え症の者の方がそうでない者よりも高い可能性があると考えられる。

## 2. 研究の目的

寒冷曝露時の皮膚血管収縮は、低体温症を防ぐための主要な体温調節反応であり、その血管収縮反応の正常な発現には皮膚からの温度感覚入力が必要であると考えられる。本研究の目的は、局所冷却時の皮膚血管収縮機構における冷受容体機能の役割について解明すること[実験 1]、さらに下肢の皮膚温、冷覚および皮膚血管収縮反応の相互関係を明らかにするとともに、これらの関係が冷え

症の者とそうでない者とで異なるか否かについて検討すること[実験 2]、であった。

## 3. 研究の方法

研究期間中に以下の2つの実験[実験 1 および 2]を行った。いずれの実験においても被験者に対する倫理的配慮を徹底するとともに、実験内容については所属大学の倫理委員会の承認を受けた。

### (1) 冷受容体刺激時の局所的な皮膚血管収縮反応の特性 [実験 1]

皮膚寒冷刺激時の皮膚血管収縮機構における transient receptor potential チャネル (TRPM8) 受容体機能の関与について検討するために、健康な成人 10 名を対象として、下腿部の皮膚表面に冷受容体 TRPM8 チャネル活性化刺激剤であるメントール (0.2、0.5、および 1.0%) を塗布した。コントロール部にはメントールを塗布しなかった。被験者は中性温度環境下(29 )で仰臥位安静を保ち、メントール塗布部および非塗布部の局所皮膚温を、温度コントロール用プローブを用いて 35 から 25 まで 5 分毎に 2.5 ずつ低下させた。局所温度コントロール用プローブの中心部での皮膚血流量をレーザードップラー法によって測定した。皮膚血管コンダクタンスは皮膚血流量を血圧で割って算出し、冷却前の値を 100 とする相対値で評価した。本研究では皮膚血管コンダクタンスを皮膚血管運動の指標として用いた。

### (2) 冷え症の女性における全身および局所冷却時の下肢皮膚血管収縮機能と温度感覚機能 [実験 2]

冷え症の若齢女性 10 名(冷え症群)と冷え性ではない若齢女性 9 名(非冷え性群)を対象として、以下の3種のプロトコールで実験を行った。

#### 全身冷却実験プロトコール

全身冷却は室温のコントロールをコンピュータ制御できる人工気候室を用いて行い、29.5 から 23.5 まで-0.1 /分の速度で低下させた。実験中に皮膚温(前額、胸、前腕、手背、大腿、下腿、足背、指先)、代謝量、深部体温、身体3か所の皮膚血流量(前腕、下腿、足背)、血圧および心電図を測定した。全身冷却中に皮膚の直接的な冷却に伴う血管収縮の影響を除外するために、実験を通して皮膚血流測定部の局所温を 35 に維持した。全身と足先の温冷感をビジュアルアナログスケールを用いて10分毎に測定した。全身冷却による皮膚温低下(入力)と皮膚血管収縮反応(出力)および皮膚温低下(入力)と温度感覚(出力)のそれぞれの入出力関係をグループ間で比較検討した。

ノルアドレリン性血管収縮機能評価のための実験プロトコール

実験は室温を 29.5 に設定した人工気候室内で行った。被験者は健康状態についての問診を行った後、ベッド上で仰臥位安静を維持した。皮膚血流量は下腿部と足背部において測定した。イオントフォーシスのための陽極を血流測定部位に、陰極を足首にそれぞれ装着した。皮膚血流量が安定した後にノルアドレリン投与前ベースライン値の測定を5分間行った。続いて10mMのノルアドレリンをイオントフォーシスによって皮膚に浸透させた。電流の設定値は20 $\mu$ A、印加時間はいずれの部位でも10分間とした。実験中に食道温と皮膚温(下腿部、足背部)を熱電対を用いて測定した。皮膚血流量と血圧から皮膚血管コンダクタンスを算出した。

局所冷却実験プロトコール

被験者は室温を 29.5 に設定した実験室内でTシャツと短パンのみの服装で仰臥位安静を維持した。下腿部と足背部の局所(それぞれ約6cm<sup>2</sup>)の皮膚温を35から25まで2.5ずつ5分毎に段階的に低下させ、冷却部の皮膚血流量と温冷感を測定した。皮膚血

管コンダクタンスは皮膚血流量を血圧で割って算出し、冷却前ベースライン値からの相対値で評価した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 実験1の結果

いずれの冷却部位においても、皮膚温の低下に伴って冷覚は増大した。同一皮膚温で比較するとメントール塗布部の方がコントロール部よりも冷覚が強かった。冷却前のベースライン血流量は、いずれの濃度のメントール塗布によっても変化しなかった。いずれの濃度のメントール塗布においても、皮膚温の低下に伴って皮膚血流量は有意に減少し、メントール塗布部の血流減少反応はコントロール部のそれと異ならなかった。これらの結果から、局所冷却時の皮膚血管収縮反応の発現に皮膚冷受容体機能は主要な役割を果たしていないことが示唆された。

##### (2) 実験2の結果

###### 全身冷却実験

代謝量は、寒冷暴露中に非冷え症群では有意に増加したが、冷え症群では変化しなかった。皮膚温の低下に対する全身と足先の冷覚の感受性は、冷え症群の方が非冷え症群よりも高かった。全身冷却中の反射性皮膚血管収縮反応の感受性は、前腕部および下腿部では両方で差がなかったが、足背部では冷え症群の方が非冷え症群よりも有意に高かった。反射性皮膚血管収縮反応の感受性におけるグループ間の差がアドレナリン受容体機能の違いによるのか否かについて実験2のパートで検討した。

ノルアドレリン性血管収縮機能の評価実験

ノルアドレナリン投与中の皮膚血管コンダクタンスの減少は、足背部では冷え症群の方が非冷え症群よりも大きかったが( $P < 0.01$ )、下腿部では2グループ間に差がみら

れなかった。したがって前述した寒冷暴露時の反射性皮膚血管収縮反応の感受性が冷え症群において高いのは、足背部皮膚血管のノルアドレナリン受容体の感受性が高いことによると推測された。

#### 局所冷却実験

皮膚温の低下に対する冷覚感受性は、いずれの部位においても冷え症群の方が非冷え症群よりも有意に高かった。冷却中の皮膚血管コンダクタンスの減少反応は、足背部では冷え症群の方が非冷え症群よりも大きかったが ( $P < 0.05$ )、下腿部ではグループ間で有意な差が見られなかった。冷え症者では非冷え症者に比べて、足部局所冷却時の冷覚受容の感受性が高いことおよび局所冷却時の皮膚血管収縮反応は脚の遠位部でより顕著に生じることが明らかとなった。実験1の結果を考慮すると、グループ間の足部皮膚血管収縮反応の差異には冷受容体機能以外の要因、すなわちノルアドレナリン受容体の感受性の違いや非神経性要因の関与の違いが関係すると考えられた。冷え症者の皮膚血管収縮の特異的調節機構について、今後さらに検討していく必要がある。

#### 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1件)

Fumio Yamazaki, The cutaneous vasoconstrictor response in lower extremities during whole-body and local skin cooling in young women with a cold constitution, Journal of Physiological Sciences, 査読有、Vol.65、2015、DOI :10.1007/s12576-015-0378-3.

[学会発表](計3件)

山崎文夫、冷え性者における局所冷却時の

足部冷感覚と皮膚血管収縮反応、第69回日本体力医学会大会、長崎大学(長崎)、2014年9月20日.

Fumio Yamazaki, The noradrenergic vasoconstrictor response in leg skin in young women complaining of unusual coldness、第91回日本生理学会、鹿児島大学(鹿児島)、2014年3月18日.

Fumio Yamazaki, Ryoko Sone : Cutaneous vasomotor control during mild-cold exposure in young women complaining of unusual coldness、Experimental biology 2013、Boston、Massachusetts、USA、2013年4月23日.

[その他]

ホームページ:

<http://www.yamaguchi-pu.ac.jp/gakubu/kango/kango/fsone.html>

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

曾根文夫(山崎文夫)(SONE, Fumio)  
山口県立大学・看護栄養学部・准教授  
研究者番号: 80269050

(2)連携研究者

岡田なぎさ(OKADA, Nagisa)  
産業医科大学・産業保健学部・講師  
研究者番号: 20341521