

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 23 日現在

機関番号：24402

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25560372

研究課題名(和文)高インスリン時の体温調節応答に及ぼすインスリン感受性の影響

研究課題名(英文)Effects of insulin on thermoregulatory responses in humans

研究代表者

岡崎 和伸 (Okazaki, Kazunobu)

大阪市立大学・都市健康・スポーツ研究センター・准教授

研究者番号：70447754

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：健常な若年男性において、60分間の下肢温浴による受動加温時の体温調節応答(発汗および皮膚血管拡張開始の食道温閾値)について、インスリン上昇度に対する体温調節応答の亢進度は、インスリン抵抗性指標(HOMA-IR)と有意な正の相関関係を示した。また、鼻腔内インスリン投与による脳内高インスリン時にはプラセボ投与による低インスリン時に比べて、体温調節応答が亢進することを示した。これらの結果は、インスリン抵抗性の高い被検者ではインスリンによる体温調節応答亢進作用が小さいこと、また、インスリンが体温調節応答亢進する作用機序は、インスリンの中樞作用(体温調節中枢への作用)であることを示唆する。

研究成果の概要(英文)：In healthy men, we observed that the increase in thermoregulatory responses (esophageal temperature threshold for sweating and utaneous vasodilation) with increase blood insulin concentration during 60 min of passive heating (lower legs immersion in hot water) were linearly correlated with index of insulin resistance (HOMA-IR). In addition, we observed that the increased insulin concentration in the brain with the nasal insulin administration enhanced thermoregulatory responses during passive heating compared with placebo administration. These results suggest that the effects of increase in thermoregulatory responses with increase blood insulin concentration is lower in the subjects with higher insulin resistance and that the increased thermoregulatory responses with increase blood insulin concentration is associated with the central effects of insulin in the brain.

研究分野：運動生理学

キーワード：体温調節能 インスリン 生活習慣病 発汗量 皮膚血流量

1. 研究開始当初の背景

我々は、経口糖質摂取によって体液浸透圧を上昇すると、受動加温(下腿温浴)時の深部温上昇に対する熱放散応答(発汗量、皮膚血管コンダクタンス)の上昇は、浸透圧依存性に減少する(フルクトース摂取)が、この反応はインスリン濃度が上昇した場合(グルコース摂取)では起こらないことを発見した。つまり、血中インスリン濃度の上昇によって体温調節応答が亢進することを世界で初めて報告した。

インスリン感受性が低下すると、その生理作用は減弱することから、インスリン感受性の低下した者では、インスリンによる体温調節応答の亢進作用が低く、そのため、糖質摂取によって浸透圧依存性に熱放散応答が減少すると考えられる。そこで本研究では、「インスリンによる体温調節応答の亢進はインスリン感受性と関係する」という仮説を検証した。

また、インスリンによる体温調節応答亢進のメカニズムとして、インスリンの体温調節中枢への直接作用、あるいは、体温調節効果器への作用が考えられるが、ヒトにおいて、これらを検討した研究は皆無であった。そこで本研究では、「インスリンが体温調節中枢に作用し、体温調節応答を亢進している」との仮説を検証した。

2. 研究の目的

上記の仮説を検証するため、本研究では、インスリン抵抗性の高い被検者では、インスリンによる体温調節応答亢進作用が小さいかどうか(研究仮説1:研究1)、脳内高インスリン時には低インスリン時に比べて体温調節応答が亢進するかどうか(研究仮説2:研究2)の2点を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 研究1

健常な若年男性14名(平均年齢:23.4歳)を被検者とした。全ての被検者において、インスリンによる体温調節応答亢進、および、インスリン抵抗性指標を測定した。食道温および皮膚温、胸部および前腕部の皮膚血管コンダクタンス(皮膚血流量/平均血圧)および局所発汗量(換気カプセル法)、心拍数(心電図)、血圧(聴診法)を連続測定した。経口グルコース摂取(GLU)およびフルクトース摂取(FRU)の2試行(ランダムに実施)において人工気候室(気温28度、相対湿度40%)における椅座位安静時に、60分間の下腿温浴による受動加温(42度の循環水に両下腿の腓骨頭下を浸水)時の体温調節応答(発汗および皮膚血管拡張開始の食道温閾値)を測定した。インスリンによる体温調節応答亢進は、インスリン上昇度(GLU試行-FRU試

行)に対する体温調節応答の亢進度(発汗開始の食道温閾値のFRU試行に対するGLU試行での低下度)で評価した。インスリン抵抗性指標は、空腹安静時の血中インスリン濃度に対する血中フルコース濃度(HOMA-IR)を用いて評価した。

(2) 研究2

高インスリンクランプ試験では、脳内に高インスリン状態になってしまう。そのため、脳内高インスリン状態を鼻腔内インスリン投与によって作り出した。

まず、健常な若年男性10名を被検者とし、鼻腔内インスリン投与による脳内高インスリン状態が、血中グルコースおよびインスリン濃度におよぼす影響を検討した。鼻腔内インスリン投与は、点鼻スプレーを用いて、レギュラーインスリン(ノボリンR注)を1分おきに左右の鼻腔に交互に16回(計160単位)投与した(インスリン試行)。また、同様の手順で生理食塩水を投与した(プラセボ試行)。

次に、健常な若年男性5名を被検者とし、鼻腔内インスリン投与による脳内亢進インスリンが体温調節応答におよぼす影響を検討した。全ての被検者において、上記の鼻腔内インスリン投与およびプラセボ投与の両試行をランダムに実施した。投与前後の測定を実施した後、研究1と同様の受動加温時の測定を行った。これに加えて、受動加温前および加温20分ごとに採血し、血液学的検査(ヘマトクリットおよびヘモグロビン濃度から相対的血漿量変化量を算出)に加え、血漿グルコース、乳酸、浸透圧濃度をそれぞれ測定した。

4. 研究成果

(1) 研究1

インスリン上昇度に対する体温調節応答の亢進度(胸部発汗開始の食道温閾値)は、HOMA-IRと有意な正の相関関係を示した(図1)。

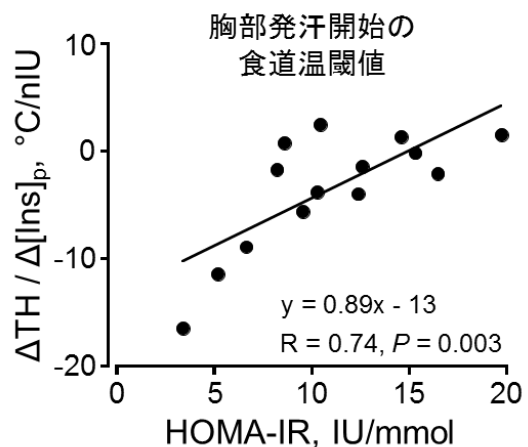


図1.HOMA-IRとインスリン上昇度(GLU試行

- FRU 試行) に対する体温調節応答の亢進度 (胸部発汗開始の食道温閾値の FRU 試行に対する GLU 試行での低下度) の関係。

この結果は、インスリン抵抗性の高い被検者では、インスリンによる体温調節応答亢進作用が小さいこと示唆し、研究仮説 1 を支持する。本結果は、インスリン抵抗性の高い(インスリン感受性の低い)者では、糖質を含む飲料を摂取した場合に、むしろ、体温調節応答が減弱する可能性を示唆しており、インスリン抵抗性の高い肥満者や高齢者において熱中症発症率の高い原因の一端を明らかにした。

(2) 研究 2

まず、インスリン試行において、投与開始後 15 分から 3 時間までの血中グルコースおよびインスリン濃度は変化しないことを確認した。つまり、鼻腔内インスリン投与は体温調節に影響しないことが示された。

また、インスリン投与試行では、プラセボ試行に比べて、5 名中 4 名で発汗および皮膚血管拡張開始の食道温閾値が低下することが観察された。この結果は、脳内高インスリン時には低インスリン時に比べて体温調節応答が亢進することを示唆し、研究仮説 2 を支持する。一方、1 名ではプラセボ試行に比べてインスリン投与試行において、発汗および皮膚血管拡張開始の食道温閾値が逆に上昇することが観察された。この個人差をもたらす要因は、脳内インスリンに対する感受性の個人差を反映する可能性が考えられた。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 2 件)

Suzuki A, Okazaki K, Imai D, Takeda R, Naghavi N, Yokoyama H, Miyagawa T: Thermoregulatory responses are attenuated after fructose but not glucose intake. *Med Sci Sports Exerc*, 46(7):1452-1461, 2014. 査読あり
DOI: 10.1249/MSS.0000000000000233.

Shibasaki M, Okazaki K, and Inoue Y: Aging and thermoregulatory responses. *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine (Review)*, 2(1):37-47, 2013. 査読なし

[学会発表](計 5 件)

Takeda R, Okazaki K, Ota A, Naghavi N, Yamashina Y, Hirasawa Y, Suzuki A, Imai D, Yokoyama H, Miyagawa T: Skin warm/cold threshold during passive heating are attenuated in elderly than young men. ACSM conference on Integrative Physiology of Exercise 2014, Miami Beach (USA),

September 17-20, 2014.

Imai D, Okazaki K, Yokoyama H, Takeda R, Naghavi N, Yamashina Y, Hirasawa Y, Ota A, Matsumura S, Miyagawa T: Lactate threshold is decreased by skin surface cooling prior to exercise in cool environment. ACSM conference on Integrative Physiology of Exercise 2014, Miami Beach (USA), September 17-20, 2014.

Takeda R, Okazaki K, Imai D, Suzuki A, Naghavi N, Yamashina Y, Yokoyama H, Miyagawa T: Skin warm perception is enhanced by regular endurance training. The 91st Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, Kagoshima (Japan), March 16-18, 2014.

NOOSHIN NAGHAVI, 岡崎和伸, 今井大喜, 鈴木明菜, 竹田良祐, 山科吉弘, 横山久代, 宮側敏明: Responses in central and peripheral blood pressure after simple sugar ingestion. 第 68 回日本体力医学会, 日本教育会館・学術総合センター(東京都, 千代田区), 2013.9.21-23.

Suzuki A, Okazaki K, Yokoyama H, Imai D, Takeda R, Nooshin N, Miyagawa T: The sensitivity of lowered shift of core temperature threshold for thermoregulation to insulin is associated with insulin response to glucose during passive heating in men. *Experimental Biology* 2013, Boston (USA), April 20-24, 2013.

[図書](計 3 件)

岡崎和伸: 第 15 章 運動と血液 4) 血漿量. ニュー運動生理学(), 真興交易(株)医書出版部, 東京, 350-395, 2015 .

今井大喜, 岡崎和伸: 第 15 章 運動と血液 3) 血液粘度. ニュー運動生理学(), 真興交易(株)医書出版部, 東京, 342-349, 2015 .

岡崎和伸: 運動生理学概論, 浅野勝己編著. 第 8 章 運動と栄養・水分, 杏林書院, 東京, 111-130, 2013 .

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

岡崎 和伸 (OKAZAKI Kazunobu)
大阪市立大学 都市健康・スポーツ研究センター・准教授
研究者番号: 7 0 4 4 7 7 5 4

(2)研究分担者

横山 久代 (YOKOYAMA Hisayo)
大阪市立大学 都市健康・スポーツ研究センター・准教授
研究者番号： 10647829

宮側 敏明 (MIYAGAWA Toshiaki)
大阪市立大学 都市健康・スポーツ研究センター・教授
研究者番号： 40067252

今井 大喜 (IMAI Daiki)
大阪市立大学 都市健康・スポーツ研究センター・講師
研究者番号： 40614483