

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 27 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460318

研究課題名(和文) ヒト暑熱馴化後における皮膚血管拡張反応亢進のメカニズムの解明

研究課題名(英文) Analyzation of mechanisms for enhanced cutaneous vasodilation after heat acclimation in humans

研究代表者

上條 義一郎 (Kamijo, Yoshi-ichiro)

和歌山県立医科大学・みらい医療推進センター・准教授

研究者番号：40372510

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：暑熱馴化は血液量を増加させ高体温時における体温調節反応を改善させる。暑熱環境下・立位では皮膚血管拡張による末梢への血液貯留と発汗による脱水が心臓への静脈還流量を低下させ、心房を介して圧反射性に過剰な皮膚血管拡張を抑制し血圧を維持する。我々は、皮膚交感神経活動には心周期同期成分が含まれ、高体温・起立負荷時に皮膚血管拡張反応とともに抑制されることを示した。さらに、若年男性が5日間の持続性トレーニングを行うと、血漿量の増加と共に皮膚血管拡張や同成分上昇が亢進した。暑熱馴化における血液量増加は同成分を介して皮膚血管拡張反応を改善する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Blood-volume expansion after heat acclimation improves thermoregulatory responses via baroreflexes. We have been reported that skin sympathetic nerve activity involves a component of synchronized cardiac cycle (UAssna), it increased with an increase in body temperature and the increase was suppressed by head-up tilt as well as hypovolemia, suggesting that the component would be associated with a control of active cutaneous vasodilator through baroreflexes. Our study has shown that the increase in the component was enhanced after 5-day endurance training with an increase in blood volume and enhanced cutaneous vasodilation responses at a given increase in body temperature. The component would be related with improvement of cutaneous vasodilation responses through baroreflexes after heat acclimation.

研究分野：環境生理学

キーワード：皮膚交感神経活動心周期同期成分 暑熱馴化 血液量 圧反射性皮膚血流調節

1. 研究開始当初の背景

「ヒト暑熱馴化後における皮膚血管拡張反応亢進のメカニズムの解明」

我々は、「暑熱馴化による血液量増加は心房伸展を増強させることで運動時の体温上昇に対する SSNA 心周期同期成分を亢進させ、その結果、皮膚血管拡張反応を亢進させる」という仮説を証明する。

近年、熱中症が激増している。熱中症は暑熱環境に身体が適応できないために生ずる。この予防のために、いかに暑さに強い体を作ることができるか(暑熱馴化)が重要である。

高齢男性において8週間の持久性トレーニング期間中、運動直後に糖質・タンパク質を摂取した群はプラセボ摂取群と比較して血液量が増加し、皮膚血管拡張反応が改善された(Okazaki et al. 2009)。また若年男性において5日間の持久性トレーニングは血液量を増加させ皮膚血管拡張反応を亢進させるが、増加した血液量を利尿剤投与により減少させるとその亢進は消失した(Ikegawa et al. 2011)。これらの結果は暑熱馴化による血漿量増加が圧反射性に皮膚血管拡張反応を亢進させることを示唆する。すなわち、立位姿勢で運動するヒトにおいて、心臓への静脈還流量のわずかな変化を心房の圧受容器で1拍ごとモニターし、循環調節中枢がその量が多いと判断した場合、予測制御的に皮膚血管を拡張させる、と考えられる。

一方、若年男性を正常血液量群と低血液量群に分け、暑熱負荷により食道温を約0.5°C上昇させた時の皮膚交感神経活動(SSNA)と皮膚血管コンダクタンスをモニターしたところ、SSNAには心電図R波からの潜時が約1.1秒である心周期同期成分があり、暑熱負荷時にこの成分は食道温上昇と共に増加し、低血液量により皮膚血管コンダクタンス上昇が抑制されると共にその上昇は抑制されることが明らかになった(Kamijo et al. 2011)。以上より、SSNA心周期同期成分が圧反射性皮膚血流調節の遠心路であること、さらに高体温時における皮膚血管拡張は収縮抑制の結果ではなく、能動的に皮膚血管拡張を引き起こす神経活動があることが明らかになった。

ヒト暑熱馴化後の皮膚血管拡張反応の亢進には、血漿量増加による心房伸展がこの心周期同期成分を亢進させるために生ずると考えられる。ところが、暑熱馴化後の血漿量増加による心房伸展が高体温時におけるSSNA心周期同期成分に与える影響は明らかではない。

2. 研究の目的

(1) 高血圧を持つ高齢者における持久性トレーニング+糖質・タンパク質摂取の併用効果

の検証

健常な若年・高齢者において暑熱馴化トレーニングによる血液量増加は体温上昇による皮膚血管拡張反応を亢進させるが、同トレーニング方法が血圧の高い高齢者において、血圧を悪化させることなく遂行できる改案化を明らかにすること。

(2) 高体温時・起立負荷(Head-up tilt, HUT)によるSSNA心周期同期成分と皮膚血管拡張反応

高体温時における皮膚交感神経活動(SSNA)・心周期同期成分の上昇が、起立負荷時においても皮膚血管拡張反応とともによくせれるか否かを明らかにすること。

(3) 持久性トレーニング後の血漿量増加がSSNA心周期同期成分と皮膚血管拡張反応に及ぼす影響

SSNA心周期同期成分がこのような暑熱馴化による皮膚血管拡張反応の亢進に関与するか否かを検討すること。

3. 研究の方法

(1) 高血圧を持つ高齢者における持久性トレーニング+糖質・タンパク質摂取の併用効果の検証

血圧が高い高齢者(収縮期/拡張期血圧>160/90mmHg)を運動直後に糖質+タンパク質摂取をする群(Pro-CHO群)と糖質のみを摂取する群(CHO群)に分け、60~75%VO_{2peak}の負荷による1日60分間の持久性トレーニングを週3日、8週間行った。その前後で、血漿量と運動時(30、20分間@60%VO_{2peak})における食道温上昇に対する前腕皮膚血流量・胸部発汗反応、平均血圧、さらに頸動脈コンプライアンス、血圧反射感受性を評価した。

(2) 高体温時・起立負荷(Head-up tilt, HUT)によるSSNA心周期同期成分と皮膚血管拡張反応

健常な若年男性に、サーマル・スーツを着用させ、34Lの水を流し臥位安静をとった後、頭部が上がるようにベッドを30度傾けて起立負荷をかけ(head-up tilt, HUT)、その際、SSNA、食道温、胸部皮膚血流量、発汗反応、平均血圧、1回心拍出量(心エコー)を測定した。その後、スーツには47Lの水に切り替えて食道温が約0.6°C上昇したところで、臥位とHUT時において同様の測定をした。SSNA・心周期同期成分は先行研究の同様の方法(Kamijo et al. 2011)により算出した。

(3) 持久性トレーニング後の血漿量増加がSSNA心周期同期成分と皮膚血管拡張反応に及ぼす影響

健常な若年男性に連続する5日間に30Lの部屋で70%VO_{2peak}の負荷による

30 分間の持久性トレーニングを行った。その前後で、血漿量とサーマル・スーツに 47 の水を流し暑熱負荷を行った際の食道温上昇に対する SSNA 心周期同期成分、胸部皮膚血流量・胸部発汗反応、平均血圧を評価した。

(1)、(2)、(3)において、皮膚血管コンダクタンスを皮膚血流量から平均血圧で除して求め、皮膚血管拡張の指標とした。

SSNA 測定: SSNA はタングステン微小電極(FHC)を用いて左橈骨神経から測定する。神経活動は高感度増幅器(DAM80; WPI)を介して取り込み、10000 倍に増幅し、DAT レコーダーに現波形を収録するとともに、Band-pass filter (700-2000 Hz; model3611, エヌエフ回路設計ブロック)を通し、その後スピーカーとオシロスコープ(GDS-3152; GW Instek)に送った。オシロスコープ上で SSNA の原波形をモニターしながら、振幅の大きなスパイク発火が確認できるように、微小電極の位置を微調整した。

SSNA・心周期同期成分解析方法: 測定後、整流・積分化をする前の現波形を心電図波形と共に 20kHz で A/D コンバーターを介して収録した。心電図の R 波を起点として 5 秒間の現波形を抜き取り、発火している神経活動(スパイク)を検出し、0.05sec 毎にスパイク発火の数をカウントして、1 分ごとに重ね合わせて平均をとった。得られたスパイク発火頻度ヒストグラムには心周期に一致する波を認め、その波の谷の部分から上方成分を心周期同期成分と定義した(Kamijo et al. 2011)。

4. 研究成果

(1) 高血圧を持つ高齢者における持久性トレーニング+糖質・タンパク質摂取の併用効果の検証

8 週間のトレーニング後において、Pro-CHO 群において血漿量が 6%増加した。これは若年者の 5 日間のトレーニング効果に匹敵する(Ikegawa et al. 2011)。その結果、同群において食道温上昇に対する皮膚血管拡張反応、発汗反応は亢進したが、CHO 群においては血漿量の増加を認めず、体温調節反応の改善度も低かった。しかし、トレーニング後において、安静・運動時の平均血圧は両群で有意差なく約 10-20mmHg 低下した。さらに、血圧反射の感受性は両群で同じように改善されたが、頸動脈コンプライアンスの改善は Pro-CHO 群の方が有意に高かった(Kataoka et al. 2016)。

以上の結果から、血圧の高い高齢者においても、持久性トレーニング+糖質・タンパク質摂取は血漿量増加を促し体温調節反応を改善させるが、この時、血圧を悪化させることはなく、むしろ低下させることが

示された。血圧の低下は持久性トレーニングの効果によるものと考えられ、血漿量が増加しても血圧を悪化させないことの機序には頸動脈コンプライアンスの改善が関わることが示唆された。

(2) 高体温時・起立負荷(Head-up tilt, HUT)による SSNA 心周期同期成分と皮膚血管拡張反応

暑熱負荷により食道温を約 0.7°C 上昇させた時、臥位から 30 度 HUT に姿勢変換すると、右心房容積の減少とともに SSNA 心周期同期成分も減少し、その結果、皮膚血管コンダクタンスも減少した(Ogawa & Kamijo 2017)。

SSNA 心周期同期成分は HUT のような急性的な心房の脱伸展によっても抑制されたことから、同成分は圧反射性皮膚血流調節に関わる神経活動であるという我々の仮説を支持するものである。

(3) 持久性トレーニング後の血漿量増加が SSNA 心周期同期成分と皮膚血管拡張反応に及ぼす影響

5 日間の持久性トレーニング前、暑熱負荷時における食道温上昇には能動性皮膚血管拡張や SSNA 心周期同期成分上昇を促したが、その食道温閾値はほぼ一致した。持久性トレーニング後、血漿量は約 15%増加し、皮膚血管拡張や同成分の上昇の食道温閾値は約 0.4 低体温測へシフトしたが、血漿量が増加しなかった場合、両者の食道温閾値は低体温測へはシフトしなかった。

能動性皮膚血管拡張反応と同成分の上昇が同時に生じ、血漿量が増加し、暑熱馴化が獲得されると両反応はより低体温でも上昇する、すなわち体温調節反応が改善することを示唆する。

以上の結果は、立位姿勢で運動するヒトにおいて、皮膚血流量は心房を介して圧反射性に調節されていること、そして、暑熱馴化による血液量の増加は心房を伸展させることで、皮膚血管拡張を亢進させていること、その反応の遠心路として、心臓への静脈還流量のわずかな変化を心房の圧受容器で 1 拍ごとモニターし循環調節中枢がその量が多いと判断した場合、予測制御的に皮膚血管を拡張させる、神経活動が皮膚交感神経活動に含まれていることを示す。

暑熱馴化による血液量増加が体温調節反応改善の主要因子であるという我々の仮説を強く支持する。

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 2 件)

1) Kataoka Y, Kamijo YI, Ogawa Y,

Sumiyoshi E, Nakae M, Ikegawa S, Manabe K, Morikawa M, Nagata M, Takasugi S, Masuki S, Nose H. Effects of hypervolemia by protein and glucose supplementation during aerobic training on thermal and arterial pressure regulations in hypertensive older men. **J Appl Physiol** 121(4):1021-1031, 2016.

- 2) Ogawa Y, Kamijo YI, Ikegawa S, Masuki S, Nose H. Effects of postural change from supine to head-up tilt on the skin sympathetic nerve activity component synchronised with the cardiac cycle in warmed men. **J Physiol** 595(4):1185-1200, 2017.

〔学会発表〕(計 1件)

Kamijo Y. Roles of blood volume in exercise-induced heat acclimation for able-body and spinal cord injury persons. The 6th International Sports Science Network Forum in Nagano 2016. 2016/119-11/11, 松本 (国際学会、招待講演).

6. 研究組織

(1) 研究代表者 上條義一郎
(Yoshi-ichiro Kamijo)

和歌山県立医科大学・みらい医療推進センター (准教授)

研究者番号: 40372510