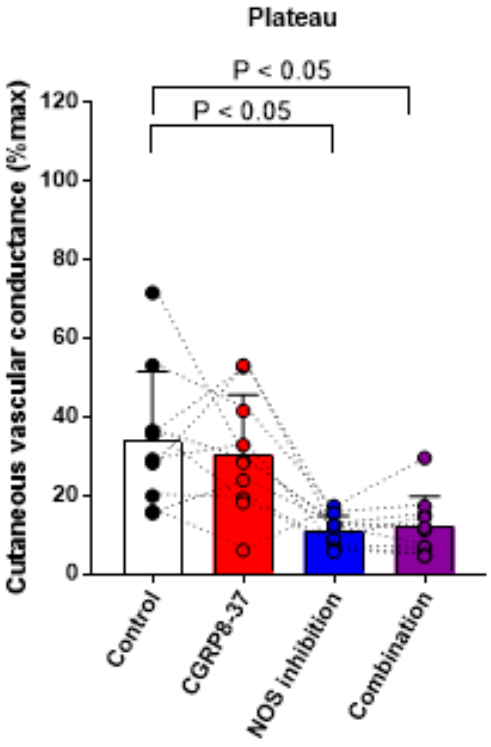
149　熱中症予防にむけたCGRPの熱放散反応における役割解明	藤井　直人

【目的】地球温暖化が進行している中、2020 年には夏季オリンピックが東京で行われたり、夏季であっても屋外で学校体育や労働活動を余儀なくされる場面が多々ある。従って、熱中症の発生件数は年々増加することが予想され、効果的な熱中症予防法を打ち出すことは、安全確保の観点から極めて重要である。熱中症の予防を考えるうえで、熱　放散反応（皮膚血管拡張および発汗反応）を理解することは必要不可欠であるが、この末梢メカニズムに関しては、未だ不明な点が数多く残されている。本研究では、熱放散反応の 1 つである皮膚血管拡張反応にカルシトニン遺伝子関連ペプチド（calcitonin-gene-related peptide：CGRP）が関与するかを明らかにするために実験を行った。また、一酸化窒素合成酵素　(Nitric oxide synthase：NOS）の役割も同時に検討した。

【方法】被験者は 10 名の健康な若年成人であった（女性 3 名）。前腕部真皮に挿入した 4 本のマイクロダイアリシスのチューブを介して、それぞれ以下の溶液を連続的に投与した：1．リンゲル液　（コントロール）、2．160 μM CGRP8-37（CGRP 受容体ブロッカー）、3．20 mM L-NAME（NOS 阻害薬）、4．CGRP8-37 と L-NAME の組み合わせ（Combination）。マイクロダイアリシス処置部には、レーザードップラー血流計と局所加温装置を取り付けた。ベースラインの測定後、局所温度を 39℃に設定し、皮膚血流量を増加させた。その後、42℃に温度を上昇させることで、さらに皮膚血流量を増加させた。皮膚血流量は平均血圧で除し、皮膚血管コンダクタンスを得た（皮膚血管の拡張度合いの指標）。

【結果】39℃の局所加温によって皮膚血管コンダクタンスは上昇した。この反応は初期のピーク（Initial peak）、最下点（Nadir）、持続的な定常状態（Plateau）の 3 相性を示した。3 相全てにおいて、皮膚血管コンダクタンスはコントロールと CGRP8-37 処置部で差はなかった。一方で、皮膚血管コンダクタンスは L-NAME によりコントロールと比べて低くなった。以上から、熱ストレス負荷時の皮膚血管拡張反応に、CGRP は関与しないものの、NOS は関与することが示唆された。

39℃局所加温時の皮膚血管拡張反応
(cutaneous vascular conductance は皮膚血流量の指標)



149. 熱中症予防にむけたCGRPの熱放散反応における役割解明

藤井　直人

筑波大学 体育系

Key words：体温調節，熱中症，マイクロダイアリシス，微小循環，皮膚

緒　言

地球温暖化は世界各国が取り組む重要な問題である。地球温暖化を食い止めるため、これまで各国は様々な対策を提案してきたが、未だ根本的解決策は見出されておらず、気温の上昇は不可避である。地球温暖化が進行している中、2020 年には夏季オリンピックが東京で行われたり、夏季であっても屋外で学校体育や労働活動を余儀なくされる場面が多々ある。従って、熱中症の発生件数は年々増加することが予想され、効果的な熱中症予防法を打ち出すことは、安全確保の観点から極めて重要である。

体温が上昇すると、その情報は皮膚や深部に存在する温度受容器を介して中枢（脳）へと伝達される。そして、交感神経を介して中枢から末梢効果器（皮膚血管、汗腺）へ遠心性出力が起こり、皮膚血管拡張と発汗が起こる。この反応が十分に起こらなければ、体温が過度に上昇し、熱中症につながる。従って、熱中症の予防を考えるうえで、熱放散反応を理解することは必要不可欠である。この熱放散反応の中枢メカニズムについては、主に動物実験の研究が長年に渡って行われ、重要なメカニズムが明らかとなってきた［1］。一方で、末梢メカニズムに関しては、未だ不明な点が数多く残されている［2］。

感覚神経から放出されるカルシトニン遺伝子関連ペプチド（calcitonin-gene-related peptide：CGRP）は、痛みや炎症反応に関わる神経ペプチドとして知られている。この CGRP は強力な血管拡張作用を有しており、これは皮膚血管でも同様であることがマウスの実験で証明されている［3］。しかし、この CGRP が、ヒトにおける熱ストレスによる皮膚血管拡張反応に寄与するかは不明である。熱ストレスによる皮膚血管拡張反応には、一酸化窒素合成酵素（Nitric oxide synthase：NOS）が関与すると報告されている［2, 4〜7］。しかし、ヒトの皮膚血管拡張反応における、CGRP と NOS との関係は明らかではない。

本研究では、皮内マイクロダイアリシス法を用いて、上記の不明な点を明らかにするための実験を行った。その結果、熱ストレス負荷時の皮膚血管拡張反応に、CGRP は関与しないものの、NOS は関与することが示唆された。

方　法

1.　皮内マイクロダイアリシス法

ヒトで熱放散反応の末梢メカニズムを検討する方法としては、これまでに、経口用錠剤、イオントフォレーシス、皮下注射などによって薬剤を投与するという手法が用いられてきた［8］。しかし、これらの手法は、中枢性の影響を伴う、連続的投与が難しい等の問題点がある。近年、これらの問題点を克服した、薬剤の連続投与が可能な皮内マイクロダイアリシス法（透析法）が用いられるようになった。しかし、この手法の欠点は、CGRP のような高分子の物質の投与・回収には向かないということである［9］。筆者は最近、ヒトの皮膚において高分子の物質も投与・回収できる新型のマイクロダイアリシスの開発・実用化に成功した。本研究では、この新型のマイクロダイアリシスを用いて分子量の大きい CGRP 受容体のブロッカー投与を行い、熱放散反応に対する CGRP の役割を解明する。

2.　被験者

被験者は 10 名の健康な若年成人であった（女性 3 名）。

3. 実験手順

実験では、まず前腕部真皮（皮下～1 mm）にマイクロダイアリシスのチューブを挿入する。マイクロダイアリシスのチューブは合計 4 本挿入し、それぞれ以下の溶液を連続的に投与する：1. リンゲル液（コントロール）、2. 160 μM CGRP8-37（CGRP 受容体ブロッカー）、3. 20 mM L-NAME（NOS 阻害薬）、4. CGRP8-37 と L-NAME の組み合わせ（Combination）。マイクロダイアリシス処置部には、レーザードップラー血流計と局所加温装置を取り付けた。ベースラインの測定後、局所温度を 39℃に設定し、皮膚血流量を増加させた［10］。その後、局所温を 42℃に増加させることで、さらに皮膚血流量を増加させた［6］。その後、局所温を 44℃まで増加させ、同時に血管拡張作用のあるニトロプルシドをマイクロダイアリシスを介して還流させ、皮膚血流量を最大まで増加させた。実験中、血圧は 5～10 分ごとに自動血圧計を用いて右上腕部より測定した。

4. データ解析

得られた皮膚血流量のデータを平均血圧で除して、皮膚血管コンダクタンスを得た（皮膚血管の拡張度合いの指標）。皮膚血管コンダクタンスは、最大値に対する%で示した。データは一要因分散分析で解析し、主効果が認められた場合は Hochberg の方法を用いて事後検定を行った。

結果および考察

1. 局所加温前ベースライン

加温前の皮膚血管コンダクタンスに部位差はみられなかった（図 1A）。したがって、今回用いた薬品（CGRP8-37）と L-NAME は、ベースラインの値を変化させるような影響はなかったと考えられる。

2. 局所加温時の皮膚血管拡張反応

39℃の局所加温によって皮膚血管コンダクタンスは上昇した。この反応は初期のピーク（Initial peak）、最下点（Nadir）、持続的な定常状態（Plateau）の 3 相性の反応を示した（図 2）。いずれの反応においても、皮膚血管コンダクタンスはコントロールと CGRP8-37 で差はなかった （図 1B～D）。したがって、仮説とは異なり、熱ストレスに伴う皮膚血管拡張反応に CGRP は影響しないことが示唆された。これは、これまで考えられてきたヒトの皮膚血管調節の概念［4］を覆す驚くべき結果である。一方で、いずれの反応においても、L-NAME によって皮膚血管コンダクタンスがコントロールと比べて低くなった（図 1B～D）。これは、NOS が皮膚血管拡張反応に重要な役割を果たすことを示唆する。この結果は、これまでの先行研究の結果と一致するものである［4］。一方で、皮膚血管コンダクタンスは、いずれの反応においても L-NAME と Combination（CGRP8-37 と L-NAME を組み合わせた部位）で違いはなかった。したがって、CGRP と NOS の間に相互作用はないことが示唆される。42℃の局所加温時の皮膚血管拡張反応でも、上記の 39℃の局所加温の場合と同様の結果が得られた。

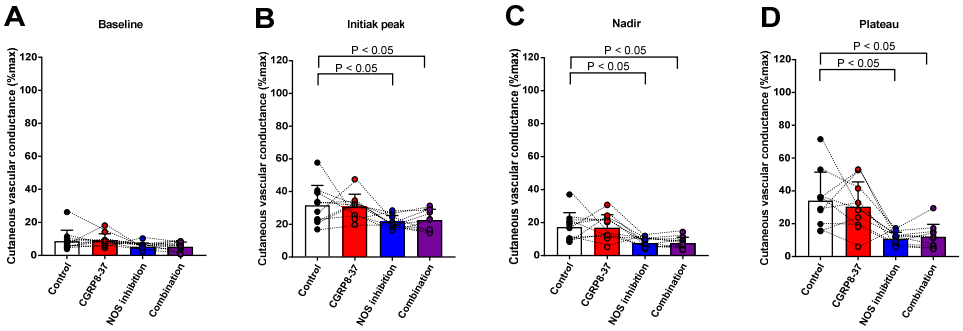


図 1. 39℃局所加温時の皮膚血管拡張反応

ベースライン（パネル A）および初期のピーク（パネル B）、最下点（パネル C）、および持続的な定常状態（パネル D）の皮膚血管コンダクタンス。1. リンゲル液（コントロール）、2. 160 μM CGRP8-37（CGRP 受容体ブロッカー）、3. 20 mM L-NAME（NOS 阻害薬）、または 4. CGRP8-37 と L-NAME の組み合わせ（Combination）の 4 つの皮膚部位で反応を評価。値は平均±95%信頼区間として示した（n＝10）。

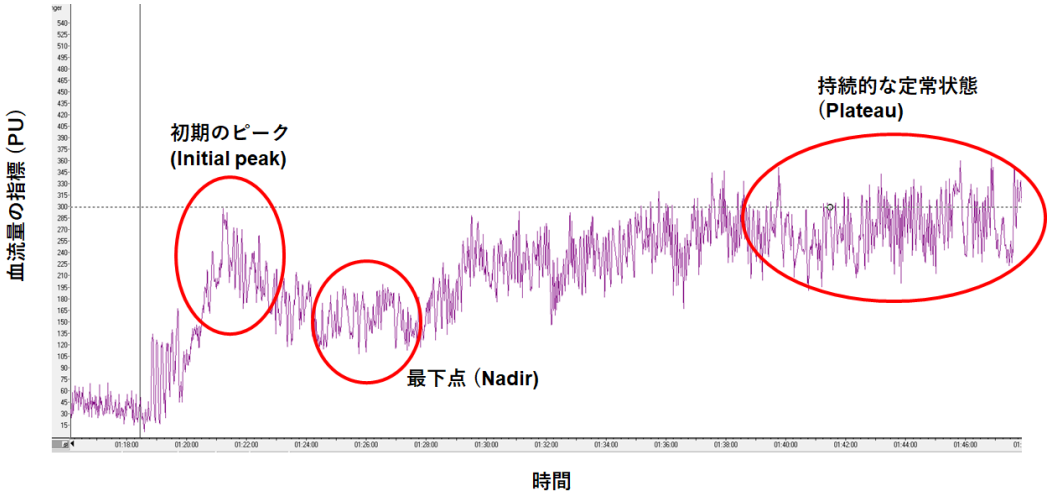


図 2. 39℃の局所加温時の皮膚血管拡張反応（1 名の代表的なデータ例）
初期のピーク（Initial peak）、最下点（Nadir）、持続的な定常状態（Plateau）の 3 相性の反応を示した。42℃の局所加温時にも同様の反応が見られた（39℃よりも反応はより大きくなった）。得られた皮膚血流量の指標（PF：perfusion unit）と平均血圧から皮膚血管コンダクタンスを算出した。

3. 今後の展開

本研究結果から、CGRP が局所温度ストレス負荷時の皮膚血管拡張反応に影響しないことが示唆された。従って、皮膚血管拡張を促して熱放散を向上させる方策を考えるうえで、CGRP はあまり考慮しなくてもよいのかもしれない。一方、NOS の皮膚血管拡張に及ぼす影響は極めて大きく、NOS の機能向上が熱放散反応の向上、ひいては熱中症予防に極めて有効である可能性が高い。今後は、NOS に関連するメカニズムをさらに追及することが必要となる。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、筑波大学体育系の本田靖名誉教授、西保岳教授である。

文　献

1) Nakamura K. Central circuitries for body temperature regulation and fever. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2011;301(5):R1207-28. Epub 2011/09/09. doi: 10.1152/ajpregu.00109.2011 [pii]. PubMed PMID: 21900642.

2) Johnson JM, Minson CT, Kellogg DL, Jr. Cutaneous vasodilator and vasoconstrictor mechanisms in temperature regulation. Compr Physiol. 2014;4(1):33-89. Epub 2014/04/03. doi: doi: 10.1002/cphy.c130015. PubMed PMID: 24692134.

3) Aubdool AA, Kodji X, Abdul-Kader N, Heads R, Fernandes ES, Bevan S, et al. TRPA1 activation leads to neurogenic vasodilatation: involvement of reactive oxygen nitrogen species in addition to CGRP and NO. Brit J Pharmacol. 2016;173(15):2419-33. doi: 10.1111/bph.13519. PubMed PMID: WOS:000380071600008.

4) Fujii N, McGarr GW, Kenny GP, Amano T, Honda Y, Kondo N, et al. NO-mediated activation of KATP channels contributes to cutaneous thermal hyperemia in young adults. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2020;318(2):R390-R8. Epub 2020/01/09. doi: 10.1152/ajpregu.00176.2019. PubMed PMID: 31913684.

5) Fujii N, Halili L, Nishiyasu T, Kenny GP. Voltage-gated potassium channels and NOS contribute to a sustained cutaneous vasodilation elicited by local heating in an interactive manner in young adults. Microvasc Res. 2018;117:22-7. Epub 2017/12/17. doi: 10.1016/j.mvr.2017.12.001. PubMed PMID: 29247720.

6) Minson CT, Berry LT, Joyner MJ. Nitric oxide and neurally mediated regulation of skin blood flow during local heating. J Appl Physiol. 2001;91(4):1619-26. Epub 2001/09/25. PubMed PMID: 11568143.
7) Wong BJ, Fieger SM. Transient receptor potential vanilloid type-1 (TRPV-1) channels contribute to cutaneous thermal hyperaemia in humans. J Physiol. 2010;588(Pt 21):4317-26. Epub 2010/09/03. doi: 10.1113/jphysiol.2010.195511. PubMed PMID: 20807792; PubMed Central PMCID: PMC3002459.
8) 7Cracowski JL, Roustit M. Current methods to assess human cutaneous blood flow. An updated focus on laser based-techniques. Microcirculation. 2016;23(5):337-44. Epub 2015/11/27. doi: 10.1111/micc.12257. PubMed PMID: 26607042.
9) Fujii N, McNeely BD, Nishiyasu T, Kenny GP. Intradermal administration of atrial natriuretic peptide has no effect on sweating and cutaneous vasodilator responses in young male adults. Temperature (Austin). 2017;4(4):406-13. Epub 2018/02/13. doi: 10.1080/23328940.2017.1356433. PubMed PMID: 29435479; PubMed Central PMCID: PMCPMC5800362.
10) Choi PJ, Brunt VE, Fujii N, Minson CT. New approach to measure cutaneous microvascular function: an improved test of NO-mediated vasodilation by thermal hyperemia. J Appl Physiol (1985). 2014;117(3):277-83. Epub 2014/06/07. doi: 10.1152/japplphysiol.01397.2013 [pii]. PubMed PMID: 24903917; PubMed Central PMCID: PMC4122693.