

平成 30 年 5 月 28 日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K13013

研究課題名(和文) スポーツ活動中の消化管水チャネル分子の動態と水吸収効率を主眼とした熱中症予防戦略

研究課題名(英文) The effect of exercise on water absorption

研究代表者

杉本 直俊 (SUGIMOTO, Naotoshi)

金沢大学・医学系・准教授

研究者番号：80272954

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：熱中症予防には“こまめな水の摂取”が重要であるが、これは摂取した水がすみやかに体内に吸収されることが前提である。しかしながらスポーツ活動中の水の吸収については不明な点が多い。本研究では運動中に起きる低酸素や高体温が水の輸送に重要である水チャネル・アクアポリンの動態への影響を細胞や動物を用いて検討した。  
その結果、低酸素、高体温、炎症、そして運動では水チャネル・アクアポリンの発現が影響されることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Absorption of water is an important factor for prevention of heat-related illness. In this study, we investigated the effects of hypoxia, heat stress, inflammation, or exercise on an expression of aquaporin in vitro and in vivo. Our study demonstrates that hypoxia, heat stress, inflammation, or exercise regulate the expression of aquaporin.

研究分野：生理学

キーワード：運動

### 1. 研究開始当初の背景

2013年、熱中症による救急搬送者が初めて5万人を超え(総務省消防庁データより)、我が国での熱中症への関心度は極めてたかまった。この機を契機にマスメディアなどで熱中症予防の啓発運動が促進したことは記憶にあたらしい。一方、その一環として公益財団法人日本体育協会が発行する『スポーツ活動中の熱中症予防ガイドブック』も(14年ぶりに)2013年に改訂版が出版された。このガイドブックでは、熱中症予防運動指針を掲載し、学童や学生たちのスポーツ活動中の熱中症対策や予防に極めて貢献してきた。特に、スポーツ活動中の水分の摂取については、スポーツ活動中の体重減少が2%以内に収まるように“こまめな水の摂取”を推奨し、実践的な対応をしめしている。日本体育協会などの取り組みにより、スポーツ活動中の熱中症は減少したことは確かであるが、それでも100%の予防はできていないのが現状である。

私たちは、十分な熱中症予防策が取られていたのにも関わらずスポーツ活動中に重症熱中症を発症した症例を経験した。搬送時の患児腹部CT検査では、著明な消化管浮腫と消化管内の多量の水の貯留が確認されたことから、消化管での水吸収不全があり“経口からの水分摂取は無効”であったと思われる。

つまり、スポーツ活動中の“こまめな水の摂取”は熱中症予防には極めて有効であるが、これはスポーツ活動中に「摂取した水が速やかに消化管から吸収される」ことが前提であり、上記症例のような吸収不全時には“こまめな水の摂取”をおこなったとしても熱中症リスクは低下しなかったのではないかとと思われる。

### 2. 研究の目的

私たちはスポーツ活動中に水摂取を行っていたのにも関わらず発生した重度の熱中症症例を経験した。一般的には、スポーツ活動中での“こまめな水の摂取”は熱中症予防には極めて有効であると考えられている。公益財団法人日本体育協会が発行する『スポーツ活動中の熱中症予防ガイドブック』においても、スポーツ活動中の体重減少が2%以内に収まるように“こまめな水の摂取”を推奨している。しかし、「摂取した水が速やかに消化管から吸収される」ことが前提でなければならない。しかしながら、スポーツ活動が水の吸収にどのように影響するかは不明な点が多い。そこで、本研究では、スポーツ活動によって引き起こされる生体内の環境変化、つまり、血流の分配不均衡による低血流、低酸素、運動によって生じる高体温などが、細胞の水吸収において重要な分子である水チャネル・アクアポリンの動向にどのように影響をあたえるのか、細胞レベルから個体レベルまで検討した。

### 3. 研究の方法

細胞の水透過は細胞膜にある水チャネル分子によって調節されている。この水チャネル分子は消化管での水吸収時にも大切な働きをしているものと思われる。運動時は運動による高体温(熱ストレス状態)や筋肉への血流再分配による消化管での虚血(低酸素ストレス状態)がおきる。これら熱ストレスと低酸素ストレスが細胞での水チャネル分子発現調節に如何に影響するかを検討する。

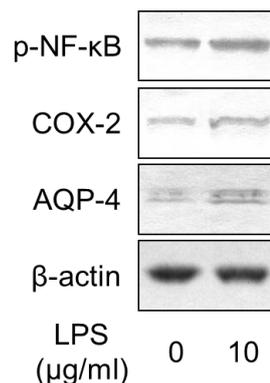
具体的には、熱ストレスや低酸素ストレスが細胞の水チャネル発現に影響を与えるか否かをウエスタンブロット法にて検討した。また、自発運動ラットを用いて消化管臓器での水チャネル発現の動向を観察した。

### 4. 研究成果

(1) 熱ストレスにより、シャペロンタンパク質や水輸送体である水チャネルの発現が変化した。

(2) 低酸素ストレスにより、vascular endothelial growth factor (VEGF)が増加し、炎症に関与するCyclooxygenase-2 (COX-2)の発現も増加した。COX-2はプロスタグランジンの産生に関与することから、産生されたプロスタグランジンがEP受容体を介して様々な反応を引き起こすことが推察された。

(3) 様々なストレスは炎症を生じることが知られているが、炎症を模倣した細胞実験系では、炎症により核内因子 nuclear factor-kappa B (NF-κB) のリン酸化(活性化を示す)、COX-2発現増加、水輸送体である水チャネルの発現が亢進した(図1)。かつ、この亢進は炎症を阻害する阻害剤により、抑制した。



(図1) リポポリサッカライド(LPS)により、炎症反応が惹起され、水チャネル発現が亢進した。

NF-κB: Nuclear factor-kappa B

COX-2: Cyclooxygenase-2

AQP-4: Aquaporin-4

β-actin: beta-actin

(4) 自発運動(輪回し)可能なラットの消化管組織では、VEGF増加と血管新生が確認さ

れた。さらに、水チャネルの発現亢進も確認できた。

以上は、運動によって引き起こされる熱ストレスや低酸素ストレスが、炎症もしくは炎症を模倣するかのように振る舞い、水チャネルの発現調節に強く関与していることを示唆している。

#### 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 5件)

① Sugimoto N, Ishibashi H, Nakamura H, Yachie A, Ohno-Shosaku T.

Hypoxia-induced inhibition of the endocannabinoid system in glioblastoma cells.

Oncol Rep. 2017 Dec;38(6):3702-3708.

doi: 10.3892/or.2017.6048. (査読有)

② Matsuzaki K, Sugimoto N, Katakura M, Sumiyoshi E, Hara T, Hashimoto M, Shido O. Daily voluntary exercise enhances pilocarpine-induced saliva secretion and aquaporin 1 expression in rat submandibular glands.

FEBS Open Bio. 2017 Dec 7;8(1):85-93.

doi: 10.1002/2211-5463.12353. (査読有)

③ Hossain ME, Matsuzaki K, Katakura M, Sugimoto N, Mamun AA, Hashimoto M, Shido O.

Direct exposure to mild heat promotes proliferation and neuronal differentiation of neural stem/progenitor cells in vitro.

PLoS ONE, 2017; 12(12):e0190356.

doi: 10.1371/journal.pone.0190356 (査読有)

④ Sugimoto N, Katakura M, Matsuzaki K, Nakamura H, Yachie A, Shido O.

Capsaicin partially mimics heat in mouse fibroblast cells in vitro.

Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2017;390:281-289.

doi: 10.1007/s00210-016-1331-6. (査読有)

⑤ Yoneda M, Sugimoto N, Katakura M, Matsuzaki K, Tanigami H, Yachie A, Ohno-Shosaku T, Shido O.

Theobromine up-regulates cerebral brain-derived neurotrophic factor and facilitates motor learning in mice.

J Nutr Biochem. 2017;39:110-116.

doi: 10.1016/j.jnutbio.2016.10.002. (査読有)

[学会発表] (計 8件)

① 松崎健太郎, 杉本直俊, 片倉賢紀, 原俊子, 住吉愛里, 橋本道男, 紫藤治  
自発運動トレーニングによるラット唾液分泌機能の亢進

第95回日本生理学会、2018年

② Hossain EM, Matsuzaki K, Katakura M, Sugimoto N, Mamun AA, Sumiyoshi E, Hashimoto M, Shido O. Mild heat exposure promotes proliferation and neuronal differentiation of neural stem cells in vitro. 第69回日本生理学会中国四国地方会、2017年

③ 松崎健太郎, 杉本直俊, 片倉賢紀, 原俊子, 住吉愛里, 紫藤治  
暑熱馴化によるラット口腔内免疫機能の亢進

第56回日本生気象学会大会、2017年

④ 杉本直俊

水チャネル・アクアポリンについて考える  
第31回 運動と体温の研究会、2017年

⑤ Sugimoto N, Nishimura N, Ohnishi N, Matsumoto T, Kitaura T, Shido O, Yachie A. Lipopolysaccharide increases the expression level of the aquaporin-4 water channel. Experimental Biology 2017, Chicago, USA, 2017年

⑥ Matsuzaki K, Hossain EM, Katakura M, Sugimoto N, Sumiyoshi E, Hashimoto M, Shido O.

Heat stimulation enhances proliferation of neural progenitor cells in vivo and in vitro

第94回日本生理学会大会、2017年

⑦ 杉本直俊, Lue Hue, 清水正樹, 東馬智子, 黒田文人, 和田泰三, 谷内江昭宏,  
In vitro 解析から見えてきた志賀毒素による中枢神経症状出現のメカニズム

第48回日本小児感染症学会、総会・学術集会、2016年

⑧ 杉本直俊,  
骨格筋細胞における炎症反応

第30回 運動と体温の研究会、2016年

[図書] (計 0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0件)

○取得状況 (計 0件)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

杉本 直俊 (SUGIMOTO, Naotoshi)  
金沢大学・医学系・准教授  
研究者番号：80272954

### (2) 研究分担者

紫藤 治 (SHIDO, Osamu)  
島根大学・医学部・教授  
研究者番号：40175386

谷内江昭宏 (YACHIE, Akihiro)  
金沢大学・医学系・教授  
研究者番号：40210281

片倉 賢紀 (KATAKURA, Masanori)  
城西大学・薬学部・准教授  
研究者番号：40383179