

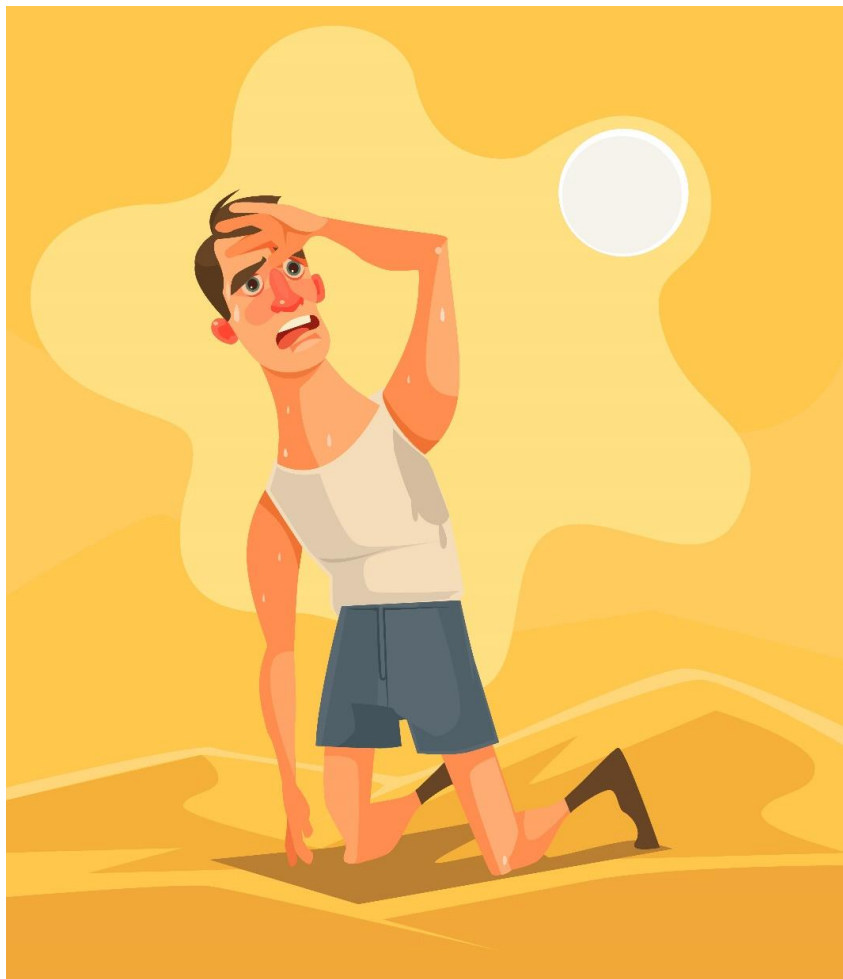
オリンピック・パラリンピック特別研究助成制度 成果報告会

アスリートを対象とした
暑熱ストレス応答の可視化と
ストレス・コーピング方法の開発

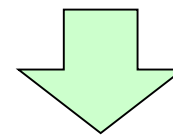
東洋大学 生命科学部 教授

川口 英夫

目的



暑熱によるアスリートの
パフォーマンス低下



具体的な
対処方法の開発

研究開発の目標

アスリート支援 (短期目標)

- ① 血管保護食品・飲料の機能検証
- ② 外耳道装着デバイスを用いた脱水の検出

高齢者支援 (長期目標)

- ③ 血管モデル系の開発とメカニズム解析
- ④ 暑熱ストレスの対処メカニズムの解析
- ⑤ 労作性熱中症の重症度測定法の研究開発
- ⑥ 心臓・脳へのダメージの対処方法の研究
- ⑦ 暑熱ストレスの認知機能への影響

研究開発チーム

工業技術研究所

- | | | |
|----------|-------|---------|
| ・ 生命科学部 | 川口 英夫 | 細胞・社会実装 |
| | 金子 律子 | 血管細胞 |
| | 根建 拓 | 筋肉細胞 |
| | 小柴 和子 | 心筋発生 |
| | 児島 伸彦 | 動物個体 |
| ・ 食環境科学部 | 大上 安奈 | 社会実装 |
| ・ 理工学部 | 加藤 和則 | 細胞・産学連携 |
| | 堀内 城司 | 動物個体 |
| | 寺田 信幸 | 計測・産学連携 |

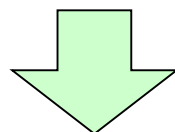
研究開発デザイン

暑熱によるアスリートの
パフォーマンス低下

暑熱ストレス緩和物質の探索

血管・筋肉細胞の暑熱応答

動物個体の暑熱応答



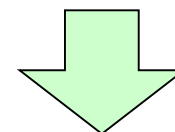
メカニズム解析、探索・検証

具体的な
対処方法の開発

血管保護食品の開発

生体情報の計測

地域住民とのラポール醸成

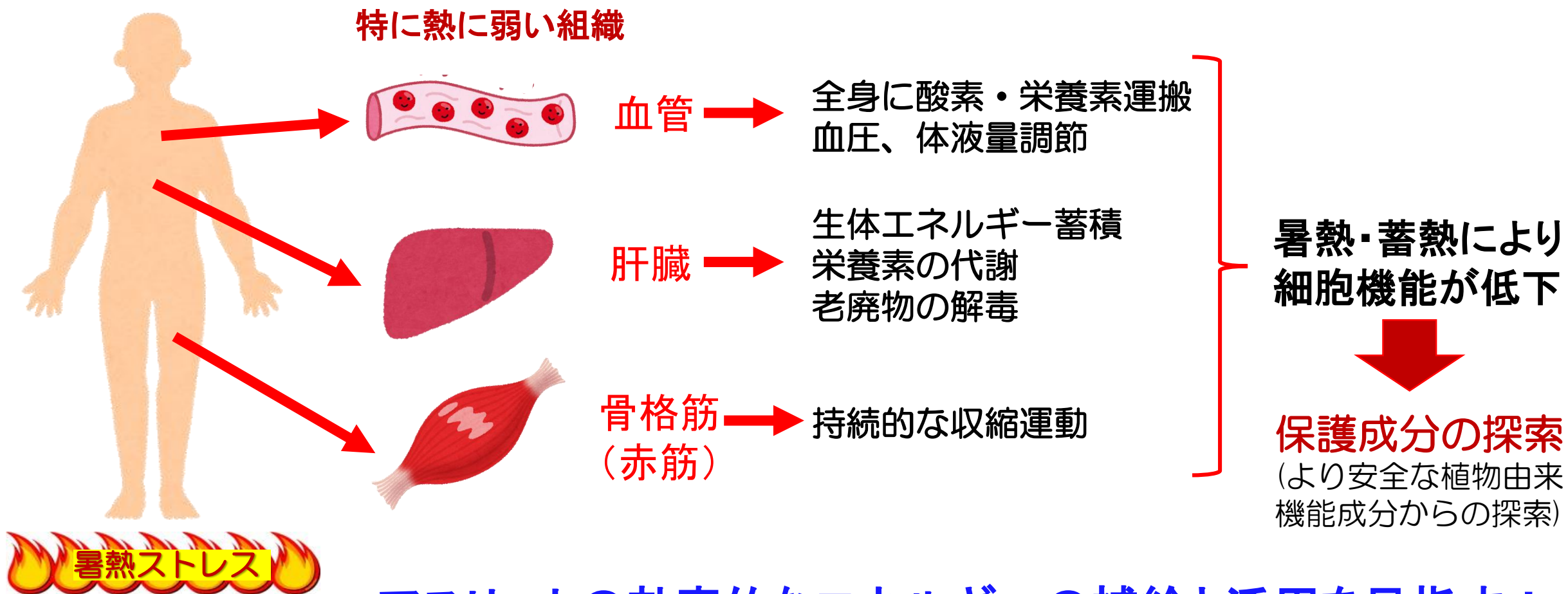


産学連携・社会実装

アスリート支援（短期目標）

血管保護食品・飲料の開発

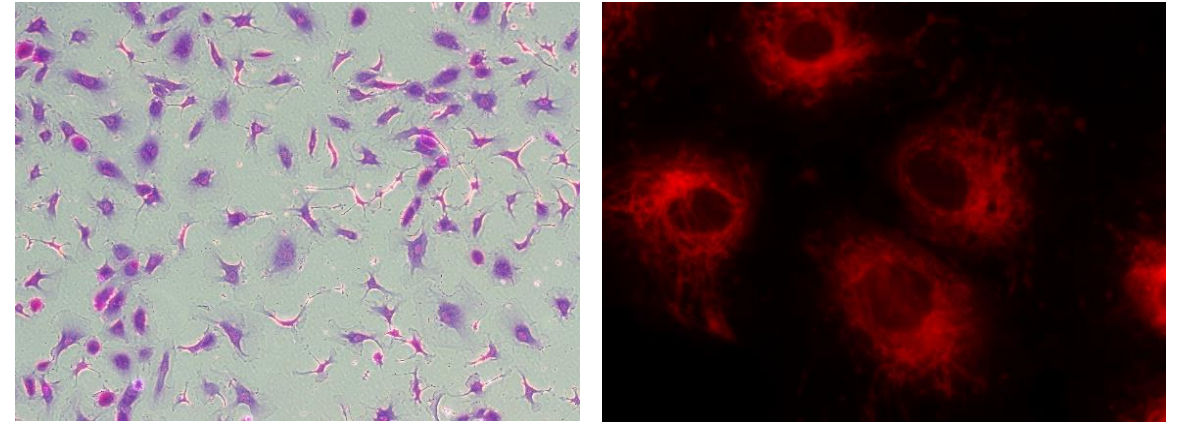
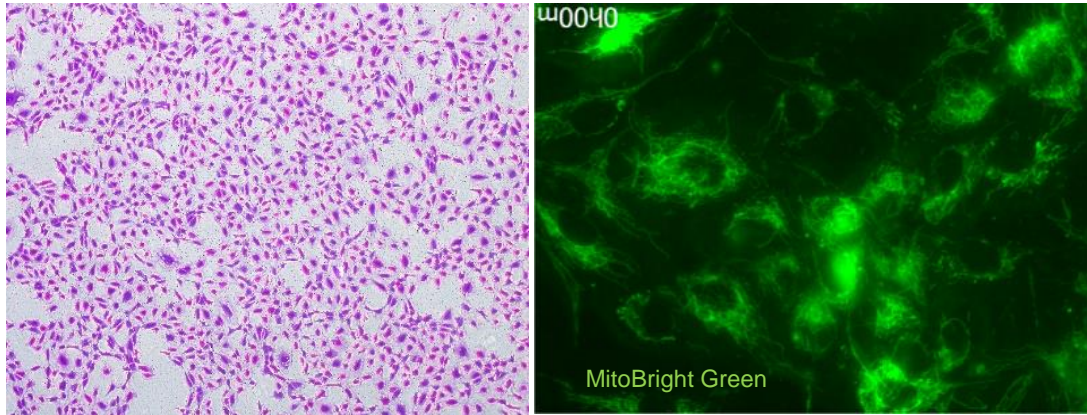
持久的運動で必要となる血管・肝臓・骨格筋は、熱に弱い




アスリートの効率的なエネルギーの補給と活用を目指す！

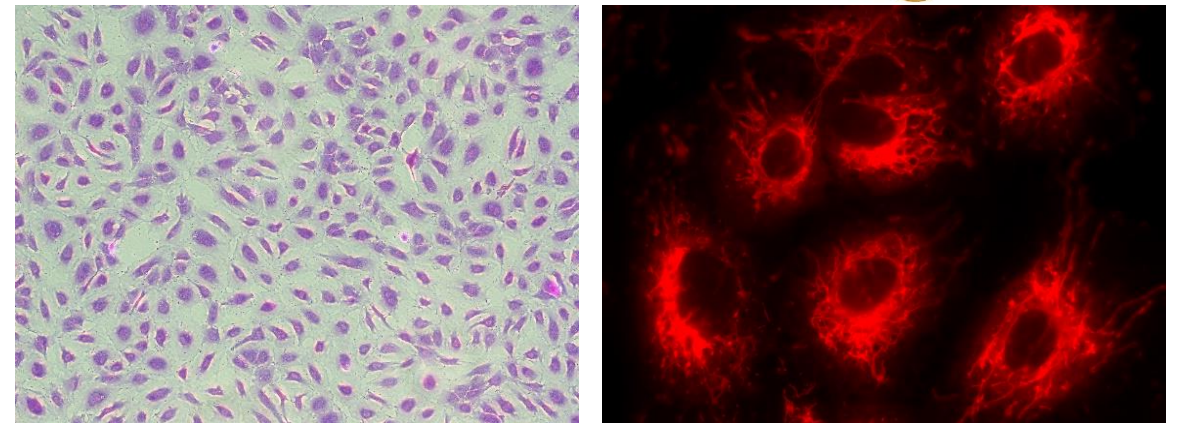
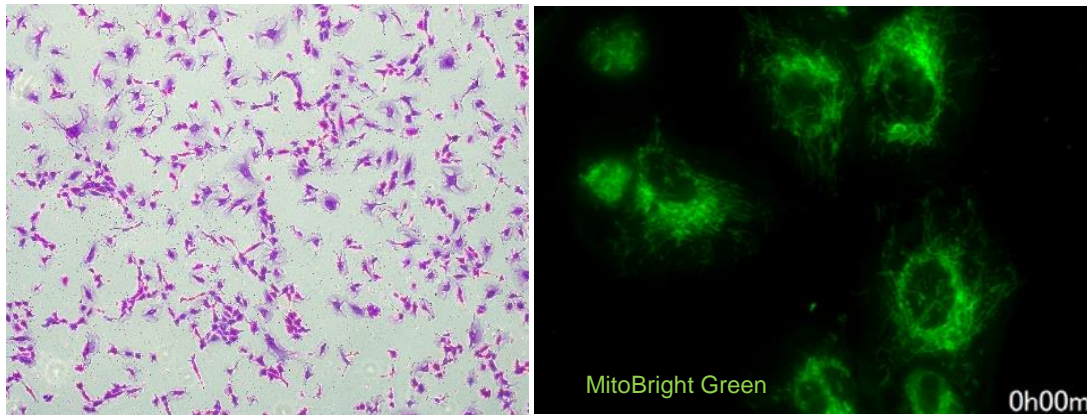
熱に弱い血管細胞をオーラプテンが保護

細胞保護成分なし



37°C
↓
40°C  暑熱ストレス

CC(C)=CC/C=C/COC1=CC=C2C(=O)OC=C12 オーラプテンあり 

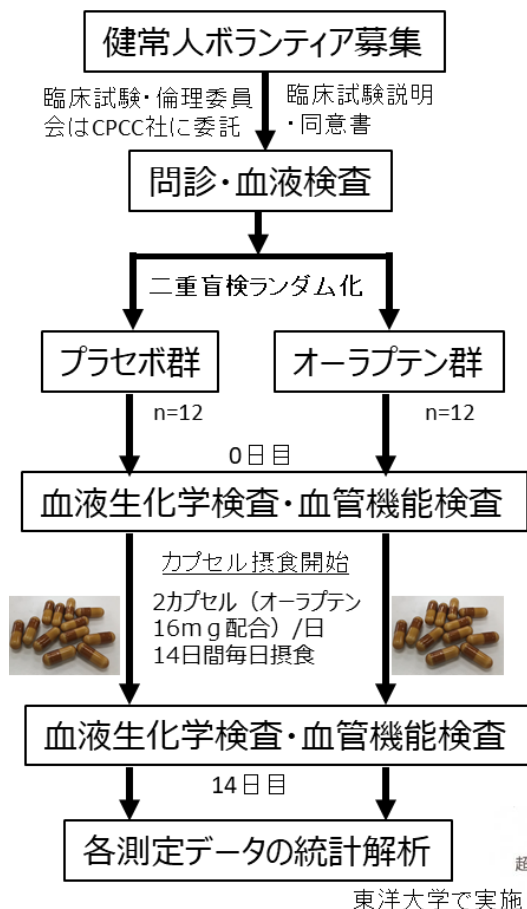


細胞の形態変化・死滅 ミトコンドリアの萎縮

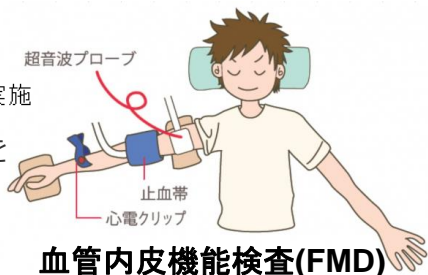
血管細胞の生存率回復 ミトコンドリアの機能回復

特許第6557893号 「熱中症の予防、軽減及び／又は治療のための組成物」 出願者：東洋大学

熱中症対策成分オーラプテンによる血管内皮機能の亢進

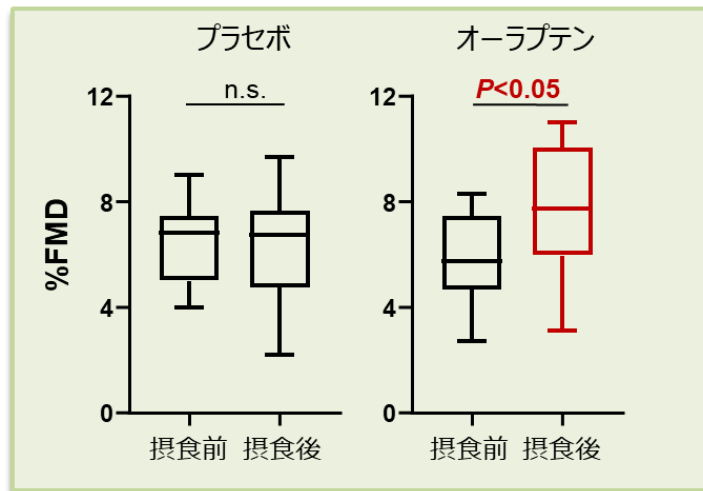


血管内皮機能 (%FMD値)が有意に上昇=改善

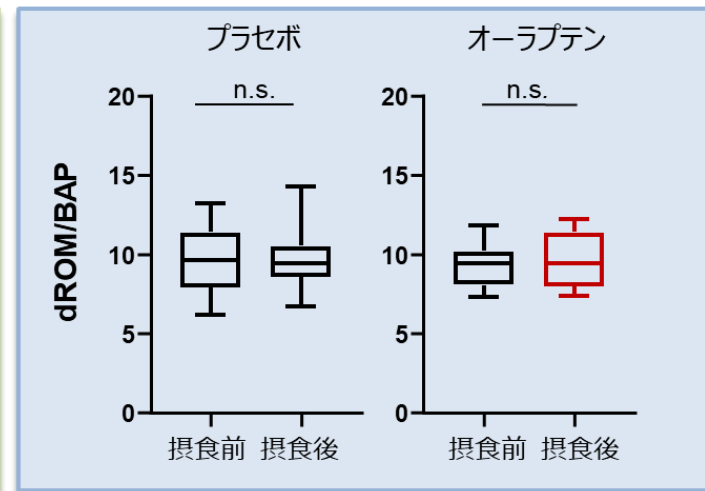


FMD検査：非侵襲的に血管の柔らかさを数値化できる検査
 有害事象：被験者の自覚症状なし。血液検査値の異常なし

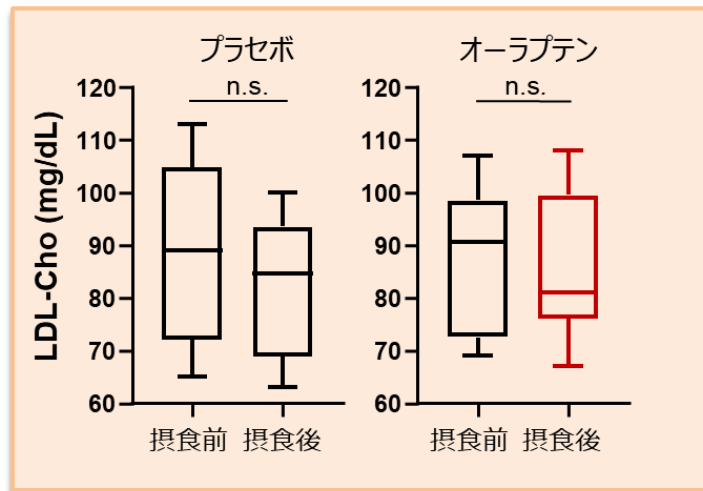
血管内皮機能検査



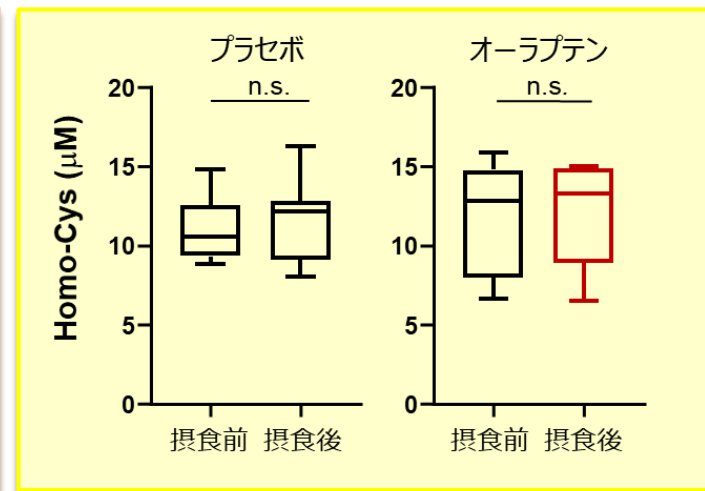
酸化ストレス度検査



血中LDLコレステロール値

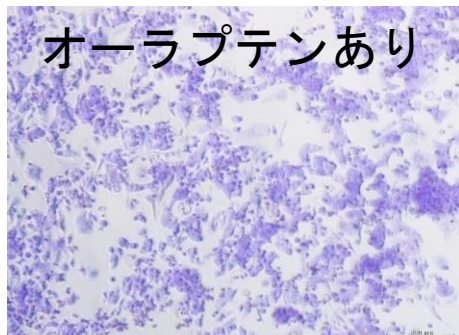
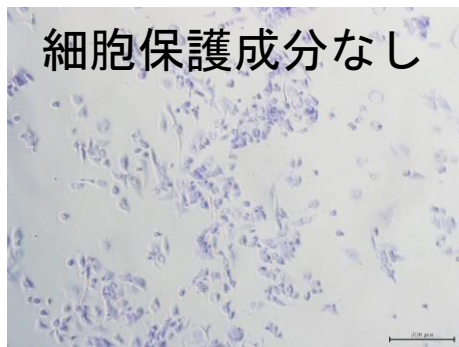


血中ホモシステイン値

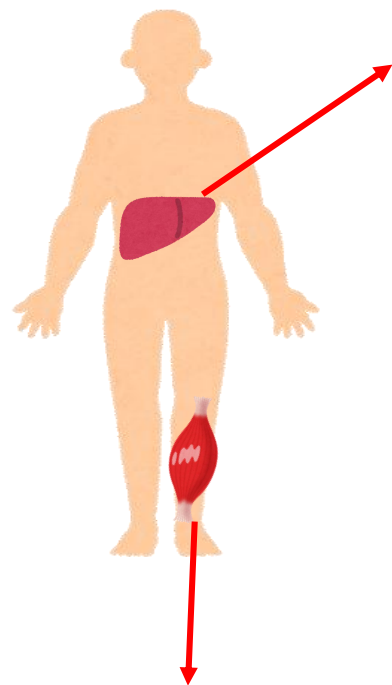


オーラプテンの肝細胞保護効果と新規暑熱対策成分の発見

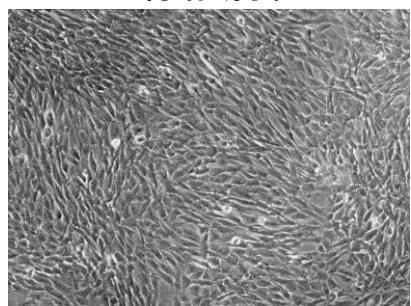
ヒト肝臓由来細胞株HepG2



オーラプテンは肝臓保護効果 + αも期待できる

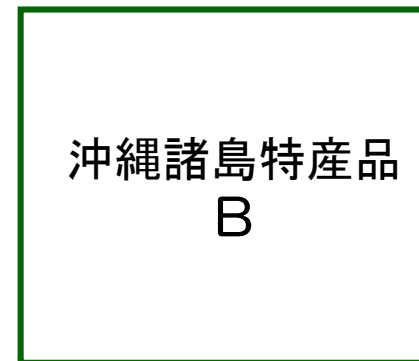
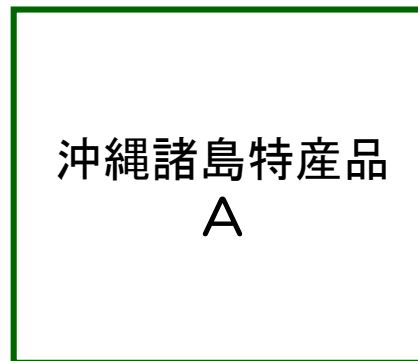
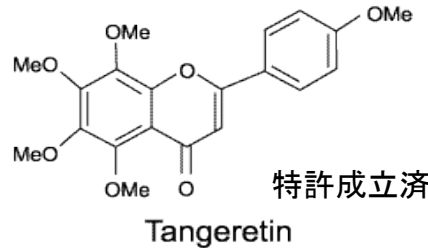


ヒト骨格筋細胞



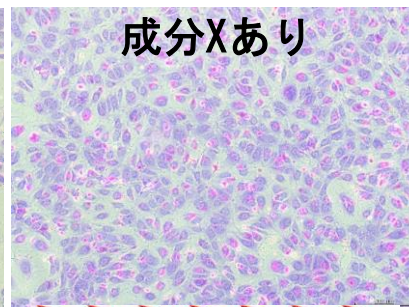
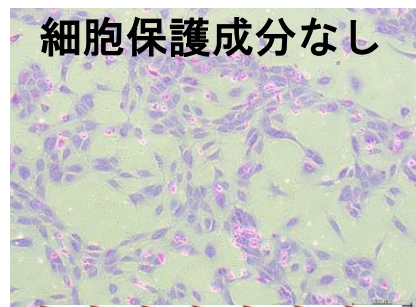
暑熱ストレス (検討予定)

沖縄県産植物成分に暑熱ストレス耐性効果を確認



主成分X
(血管拡張作用)
特許出願準備中

主成分Z
(抗酸化作用)
特許出願準備中



機能成分配合のスポーツ飲料の開発(産官学連携)

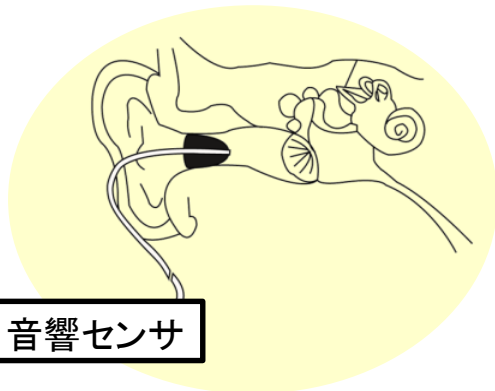


アスリート支援へ

アスリート支援（短期目標）

脱水検知デバイスの開発

外耳道圧測定装置による脱水の検出



音響センサ

- イヤホン型装置で外耳道を密閉し、外耳道内圧の変化を計測する。
- 検知される体振動の中心的なものは、頸静脈変動である。



外耳道内圧測定装置

小型かつ軽量で、誰でも装着できる。

《持ち運び可能な装置》
タブレット端末で心拍数・外耳道内圧波形を見ることができる。



外耳道内圧測定装置

→ 右心機能を外耳道から非侵襲に評価できる装置 → 脱水が分かる

高齢者支援（長期目標）

地域住民の健康調査・運動教室の実施

高齢者支援：地域住民の調査実施

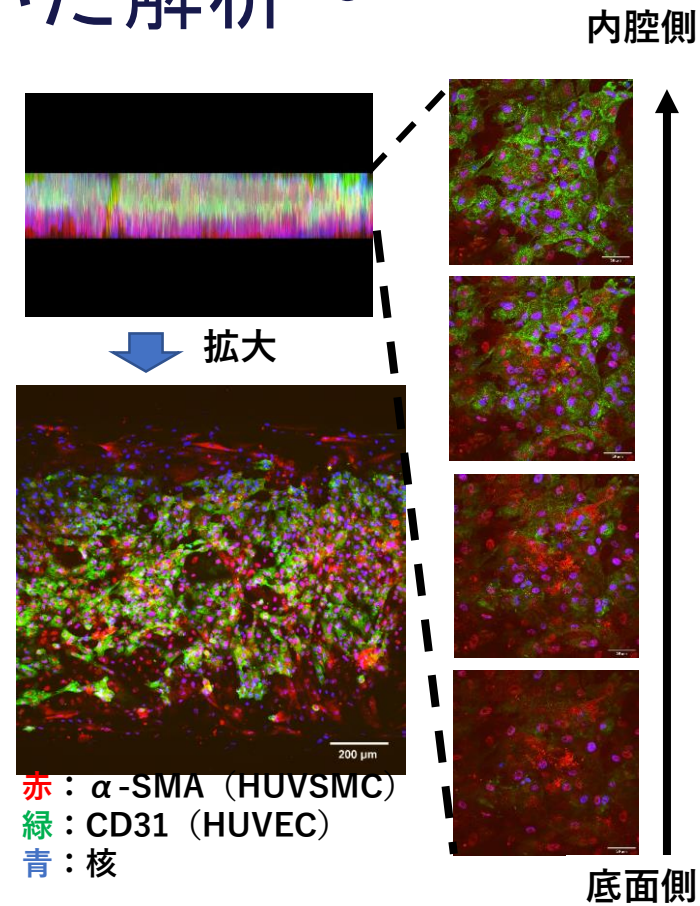
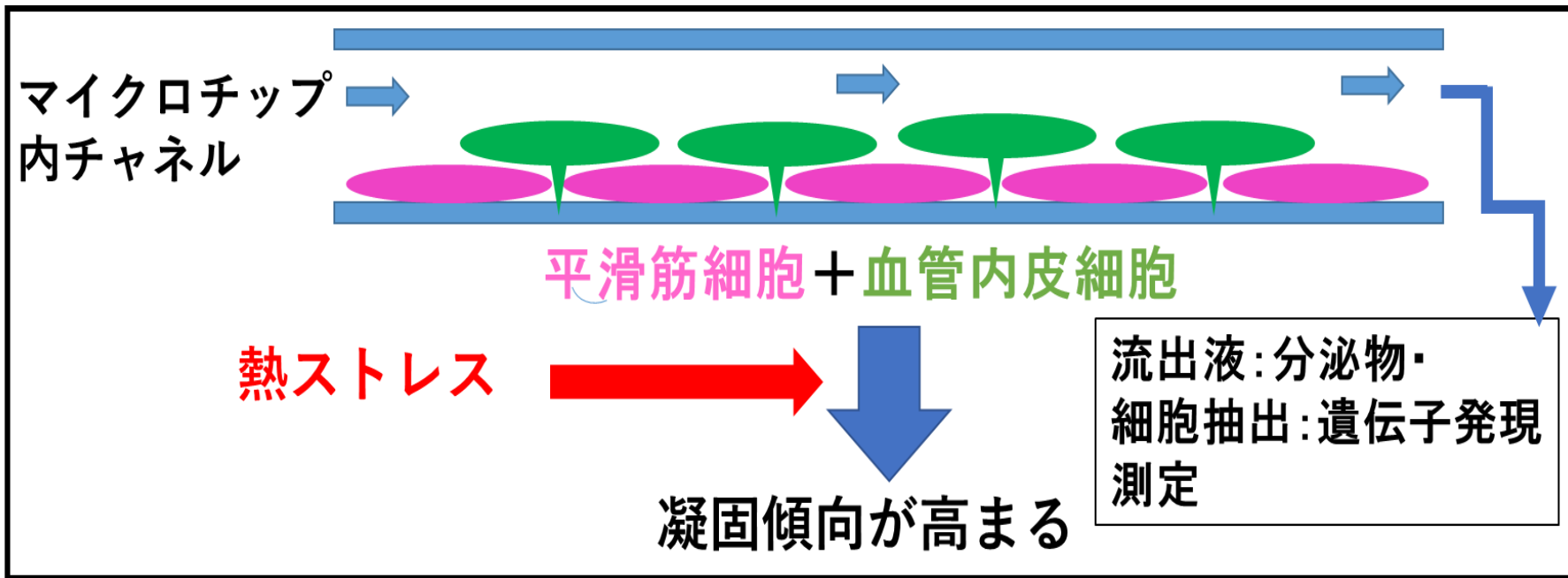
- 体力レベルの向上は、生活習慣病予防や健康寿命延伸のみならず熱中症予防にも効果があると考えられる。
- 中・高齢者を対象として運動教室（週1回・8週間）および食事＋運動教室（隔週1回・全8回）を実施した。
- 短期間の健康づくり教室でも、体力レベル（特に歩行機能）が向上することが明らかとなった。



高齢者支援（長期目標） （メカニズムの解析）

暑熱ストレスに対する血管内皮細胞の応答 ～ モデル血管の構築～

熱ストレスは血管内での血栓形成を加速するか？ ～多層細胞灌流式マイクロチップを用いた解析～



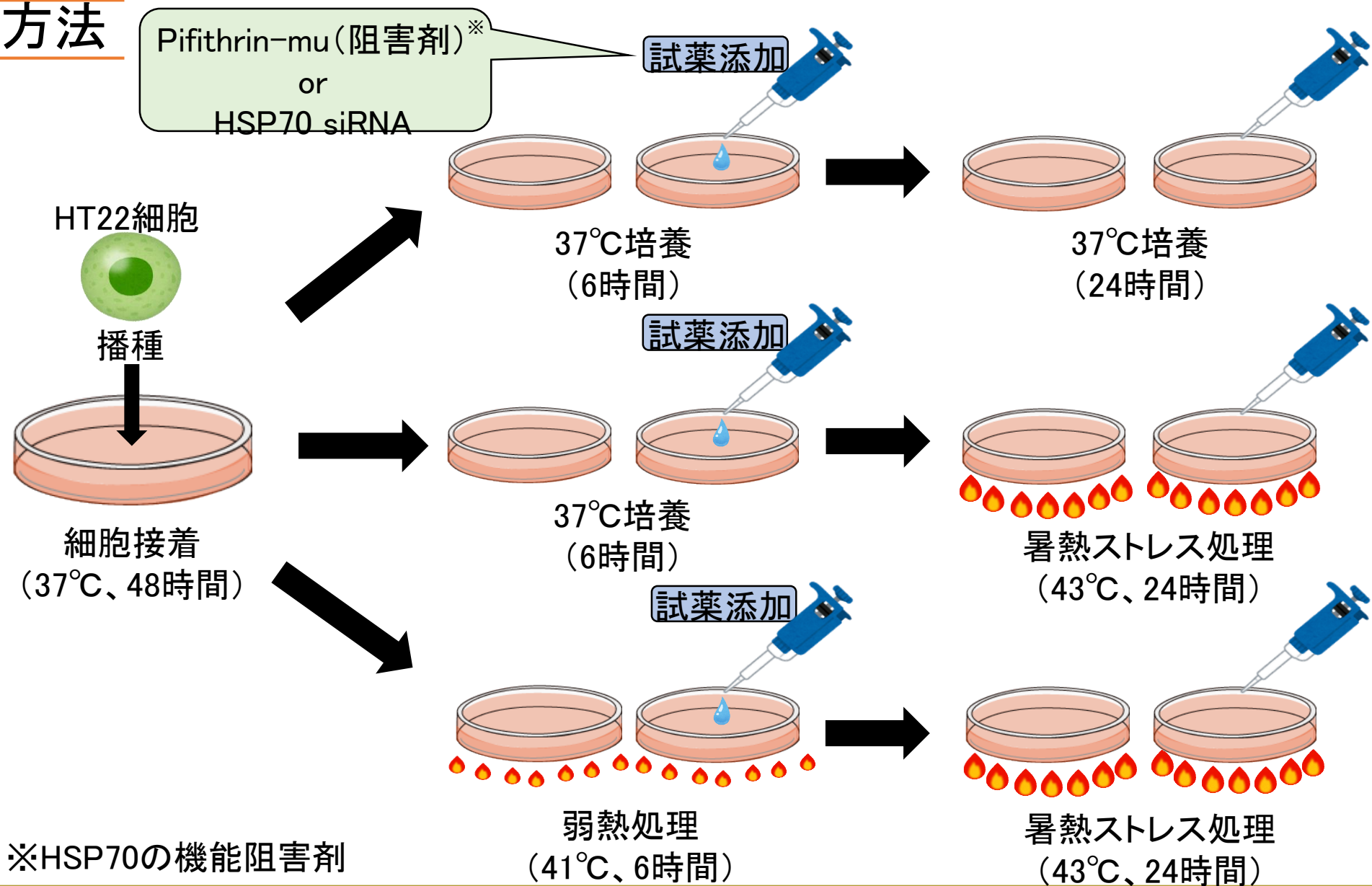
●単層培養時（毛細血管モデル）と異なり、tPA（溶血促進）とPAI-1（凝固促進）のバランスが崩れ、PAI-1優位の分泌量となった

➡平滑筋の裏打ちのある動静脈結果では、毛細血管に比べ、熱ストレスにより血液凝固傾向が高まる可能性が明らかになった。

高齢者支援（長期目標） （メカニズムの解析）

暑熱ストレスの細胞への影響 ～ Adaptive Cytoprotection ～

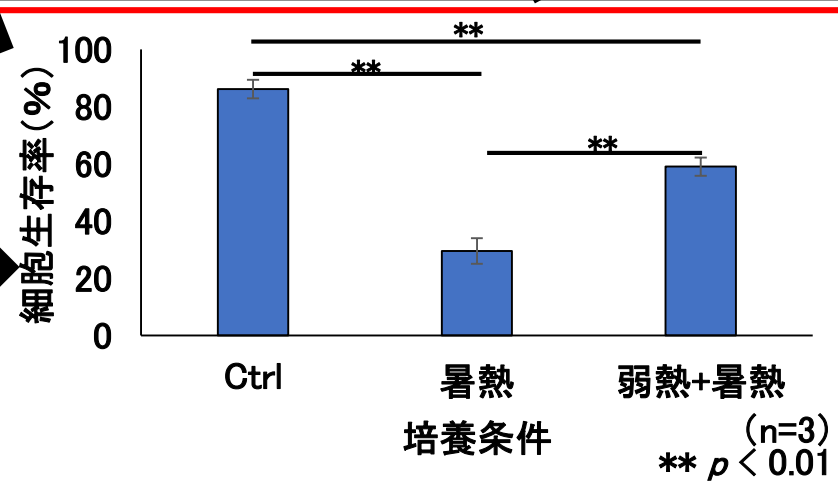
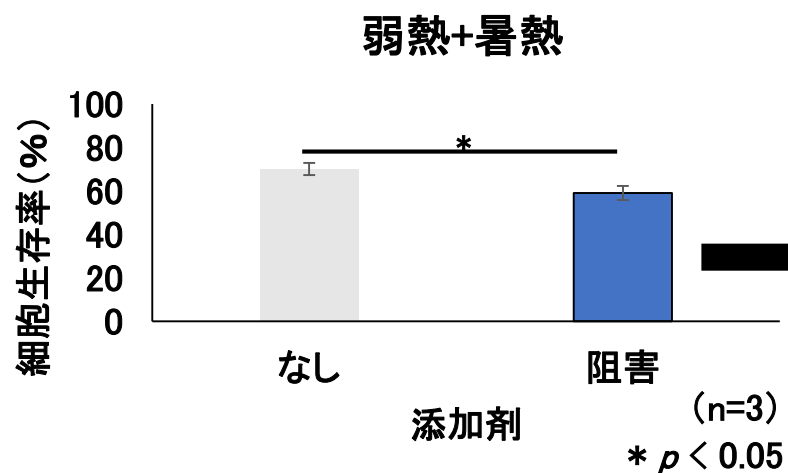
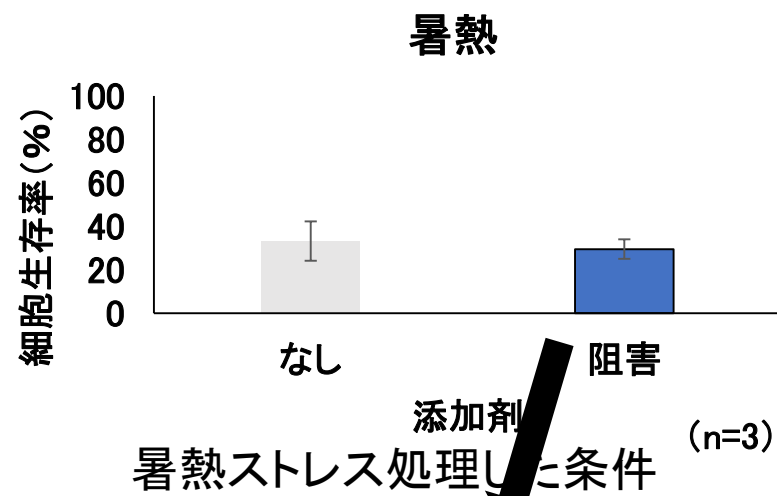
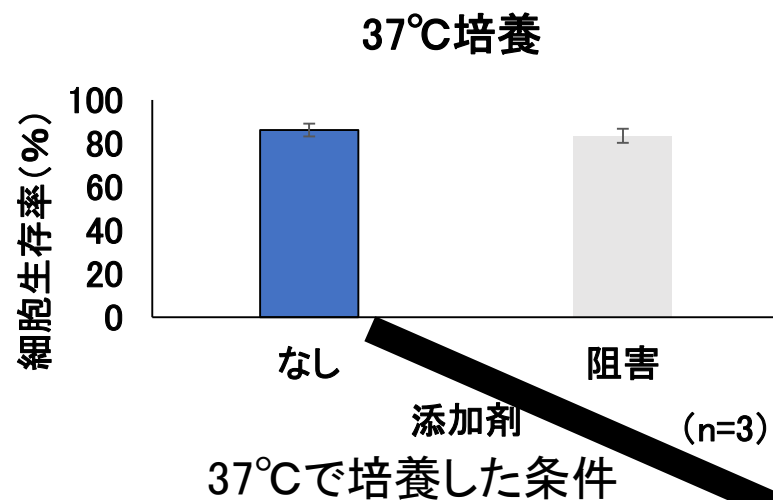
方法



※HSP70の機能阻害剤

結果

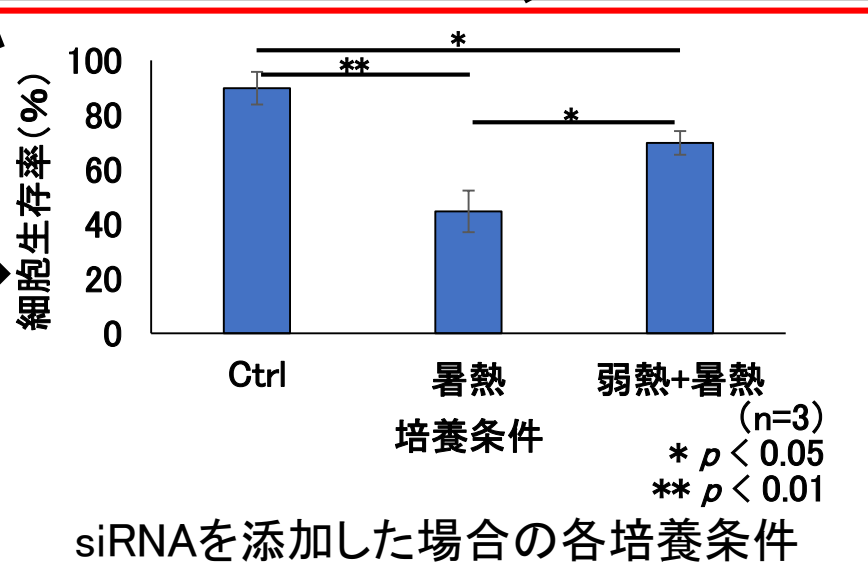
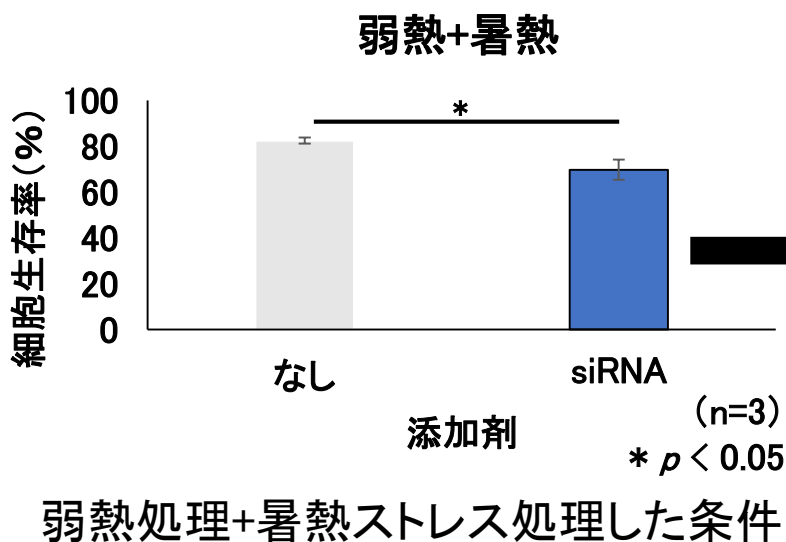
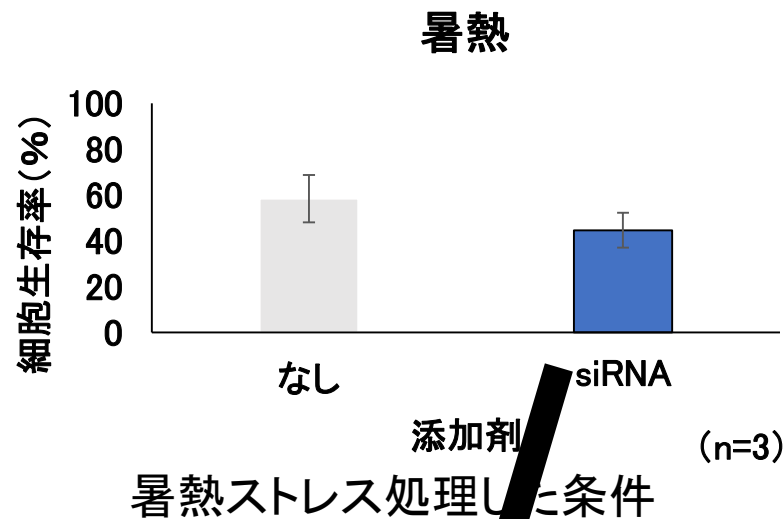
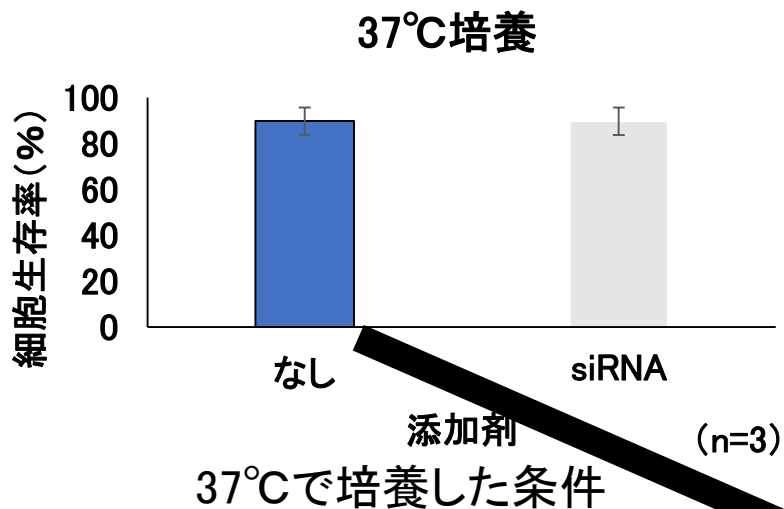
細胞生存率(阻害剤添加)



弱熱処理+暑熱ストレス処理した条件

阻害剤を添加した場合の各培養条件

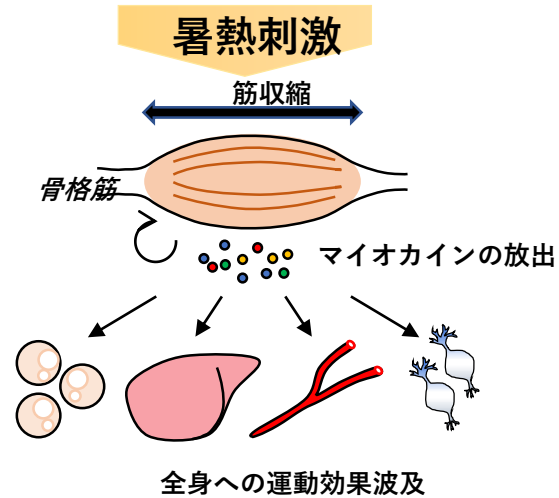
結果 細胞生存率 (siRNA添加)



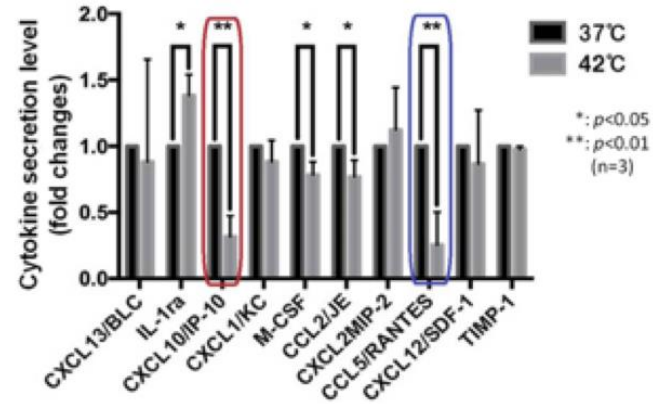
高齢者支援（長期目標） （メカニズムの解析）

熱中症の重症度測定に寄与する
骨格筋由来分子マーカの探索

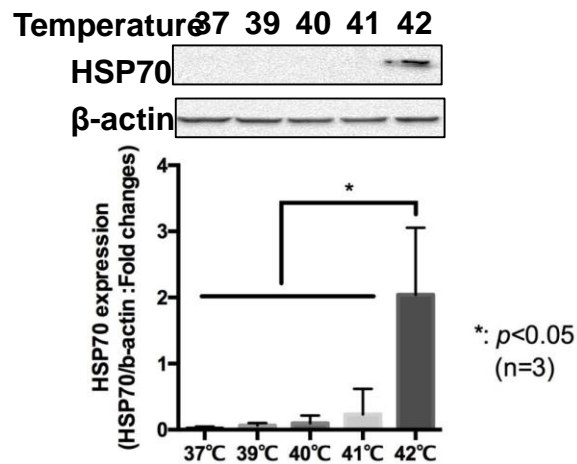
暑熱依存的に制御されるマイオカインの探索



暑熱によるマイオカイン変化



暑熱によるHSP70の発現亢進



動物モデルへの暑熱処理



Temperature: 45°C
Period: every 12h
Time: 30 min

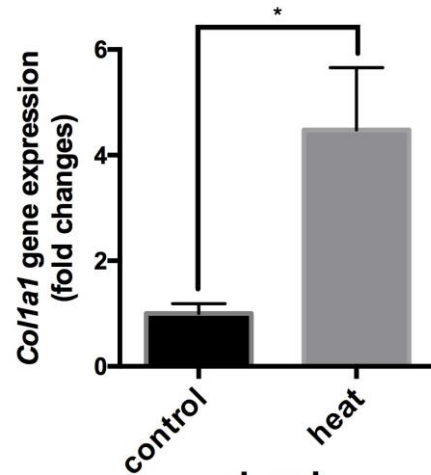
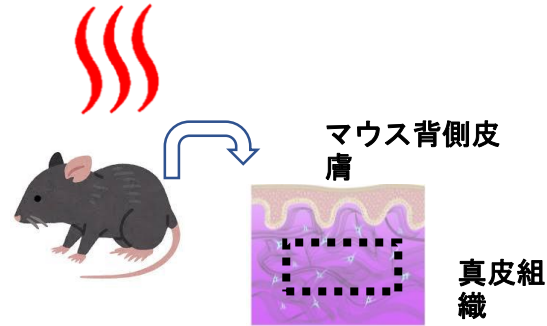
	CXCL10	CCL5
TA	↓	↓
EDL	↓	↓
Quad	→	→
Soleus	→	→

暑熱は速筋でのマイオカイン発現を抑制する

熱中症マーカーとして特許申請特願2019-099156

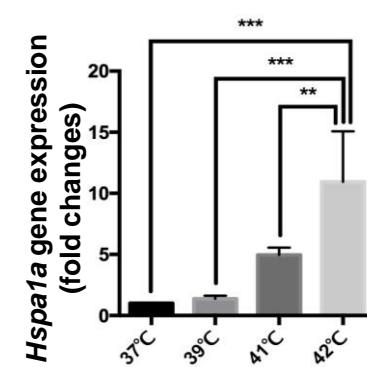
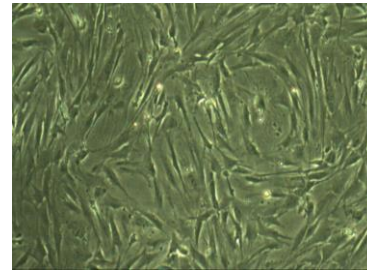
暑熱依存的な皮膚コラーゲン産生制御

マウス皮膚真皮組織

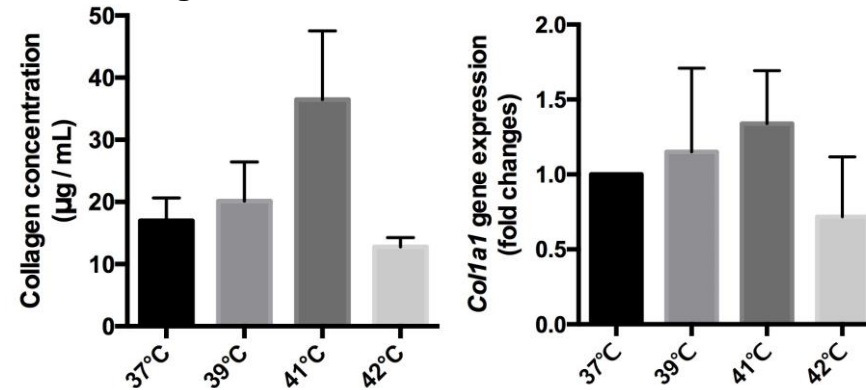


マウス真皮のコラーゲン遺伝子の発現は45°C1hの暑熱刺激により増加する

皮膚線維芽細胞



Collagen concentration in medium, Col1a1 gene expression



コラーゲン産生量は41°Cまで上昇、しかし42°C以上で急激に低下

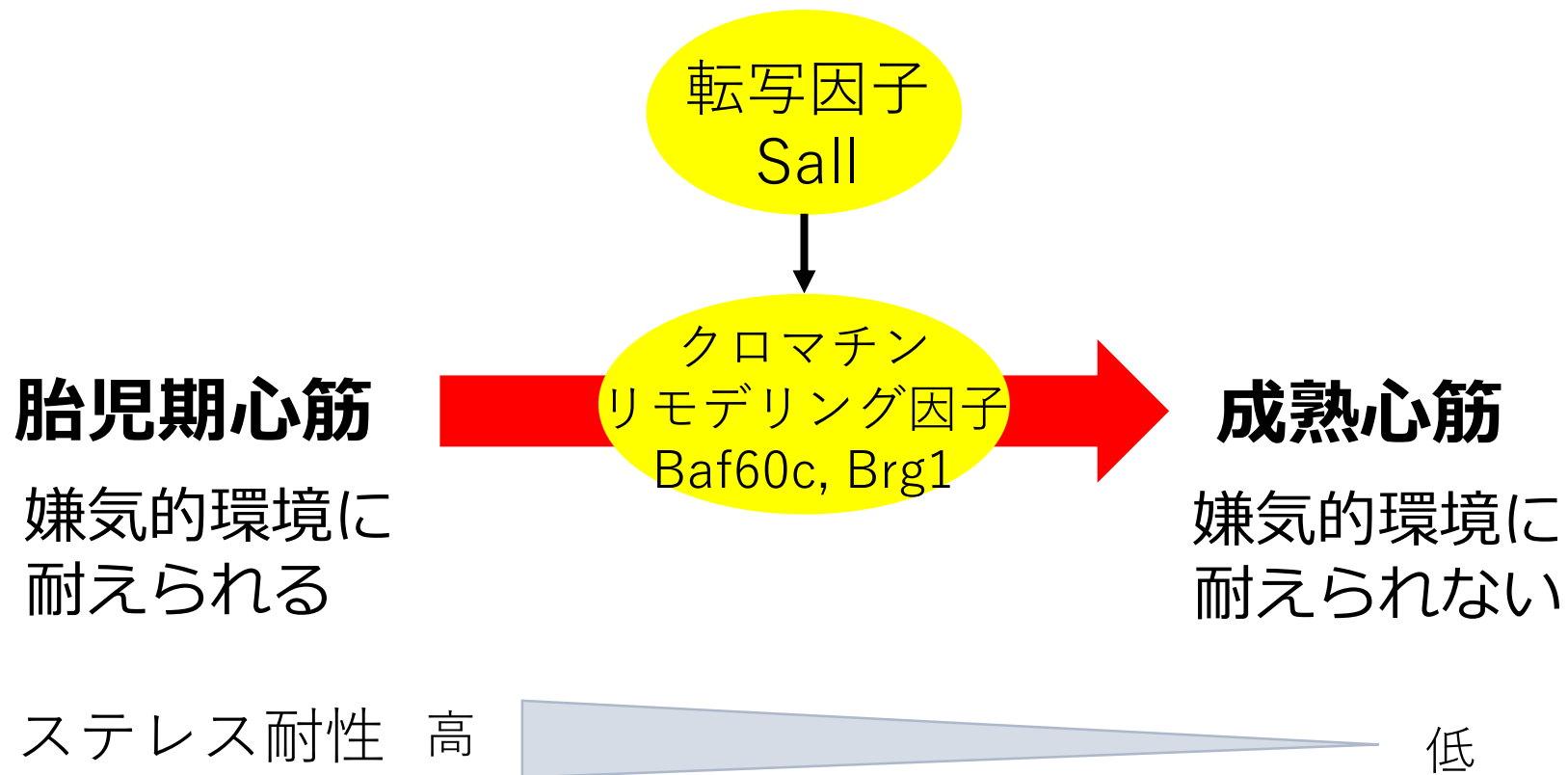
	Synthesis	Processing	Degradation		Collagen turnover	
	Col1a1	Bmp-1	Tll1	Mmp-13	Timp-1	
≤41°C	↑	↑	→	↑	→	↑↑
42°C	↓	↓	→	↓	↑	↓↓

コラーゲントーンオーバーも41°Cまで上昇、しかし42°C以上で低下

高齢者支援（長期目標） （メカニズムの解析）

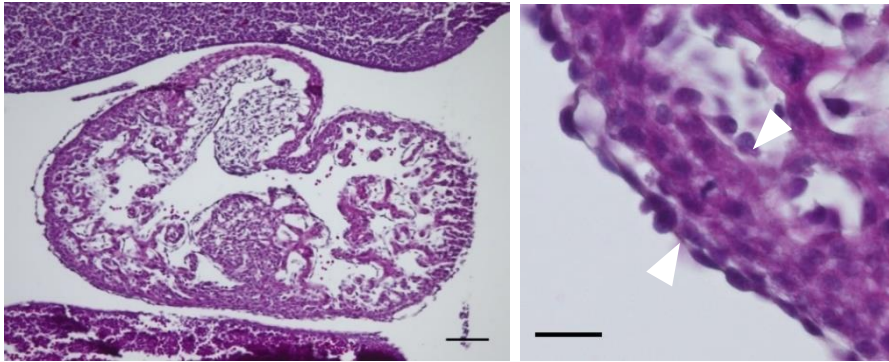
暑熱ストレスに強い心臓をつくる

ストレス耐性の高い心筋とは？

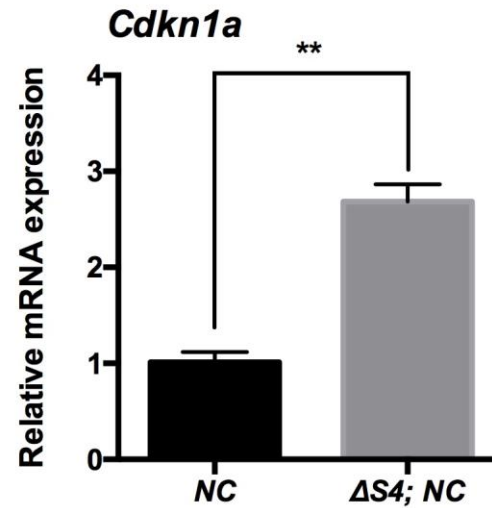
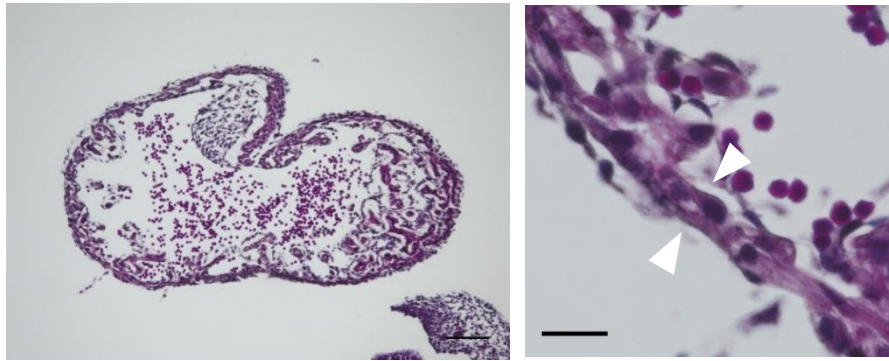


心筋分化成熟における転写因子Sallやクロマチンリモデリング因子Baf60c, Brg1のはたらきを明らかにし、成熟心筋に胎児期心筋の特性をもたせることにより、ストレスに強い心臓をつくる

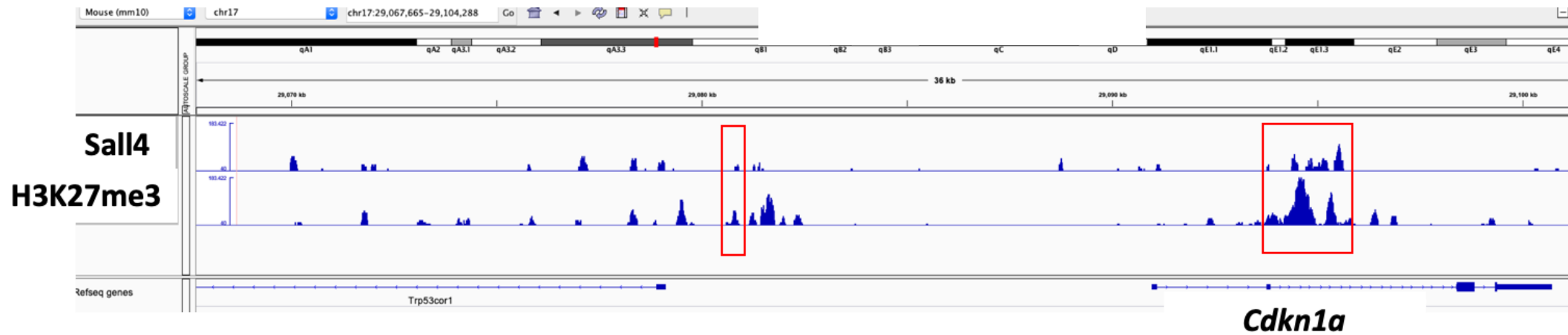
WT



CAG-CAT-
 Δ Sall4 ;
Nkx2.5Cre



Sall機能阻害マウスの解析から、Sallが細胞増殖を負に制御する*Cdkn1a*の発現を直接制御していることが明らかになった。この結果はSallの発現を制御することによって心臓に再生能をもたらせる可能性を示唆する。



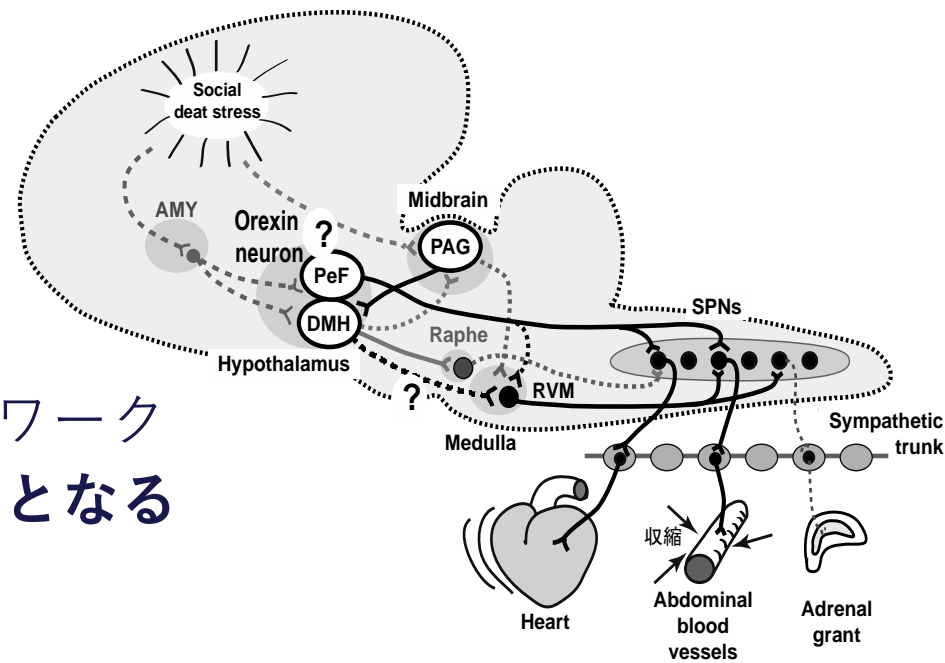
高齢者支援（長期目標） （メカニズムの解析）

暑熱ストレス時の自律神経系

様々なストレス時の自律反応の脳内ネットワークの解明

- 運動競技者は、暑熱や加齢に伴う身体的な衰えなどの生理学的ストレスと、競技会に臨む際のプレッシャーやコーチ・監督の指導などによる精神的ストレスに日々晒されている。
- この様なストレスは、血圧上昇、頻脈、過呼吸、腸管運動の変化など、ステレオタイプの自律反応を引き起こすとともに、高血圧やパニック障害などの身体的・精神的疾患のリスクファクターとなることが知られている。
- これらの反応には、脳の視床下部の関与が知られており、ストレス反応の脳内ネットワーク解明は、この様な疾患の予防や治療に不可欠である。
- 本研究では、ストレス時における視床下部から心臓、血管、腸管などの末梢の効果器を調節する自律神経ネットワークを明らかにすることを目的とする。

- 実験は、意識下のラットに、精神的または身体的ストレスを加えた際の脳内興奮部位の同定と視床下部から下位脳幹への神経投射とを明らかにする。また、興奮ニューロンが含有する神経伝達物質も検証する。
- さらに、麻酔下のラットを用い、ストレス中枢を刺激した際の自律反応が下位脳幹の投射部位の刺激や抑制でどの様に変化するかを明らかにする。
- その結果、視床下部の背内側野（DMH）と脳弓周囲野（PeF）がストレス反応に大きく関与し、中脳中心灰白質（PAG）や延髄の腹側野（RVM）と縫線核（Rahe）を經由して、脊髄交感神経節前ニューロンに投射していることが明らかになった。
- また、視床下部と縫線核に分布し、ストレス性の自律反応に関与するニューロンは前者がオレキシンを、後者がセロトニンを神経伝達物質としている可能性が示された。
- 以上の結果から、ストレス性自律反応の神経ネットワークの一部が明らかになり、**治療や予防の際のターゲットとなる脳内部位**が明らかとなった。



高齢者支援（長期目標） （個体レベルの検討）

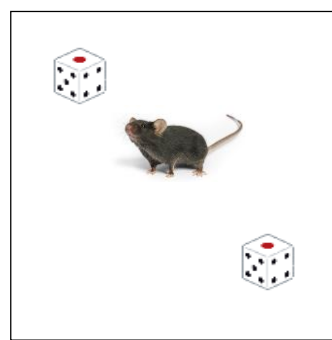
暑熱ストレスの 認知機能への影響と腸内変化

慢性暑熱による物体識別学習の障害

慢性暑熱ストレスによるマウスの学習行動への影響と脳内の遺伝子発現への影響の調査とともに、腸内細菌叢変化との相関を検討した。

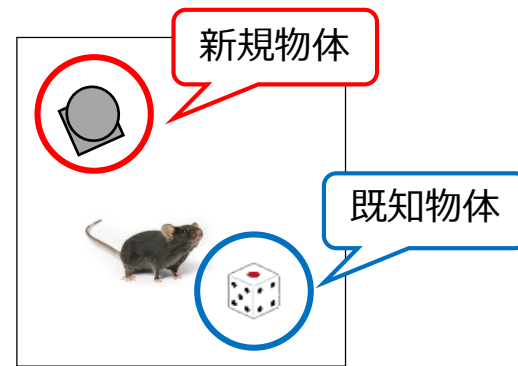
43 ± 1°C 30分間の暑熱負荷を12時間ごとに4週間マウスに与えた。

動物は新規物体識別テストにおいて学習障害を示した。



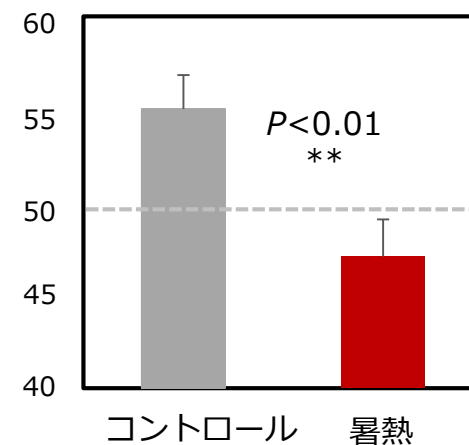
トレーニング

1日後



テスト

新奇オブジェクトへの接触割合 (%)



慢性暑熱による腸内細菌叢の組成変化

慢性暑熱負荷により腸内細菌叢の組成への影響がみられた。

門レベル：

Bacteroides (茶) の増加

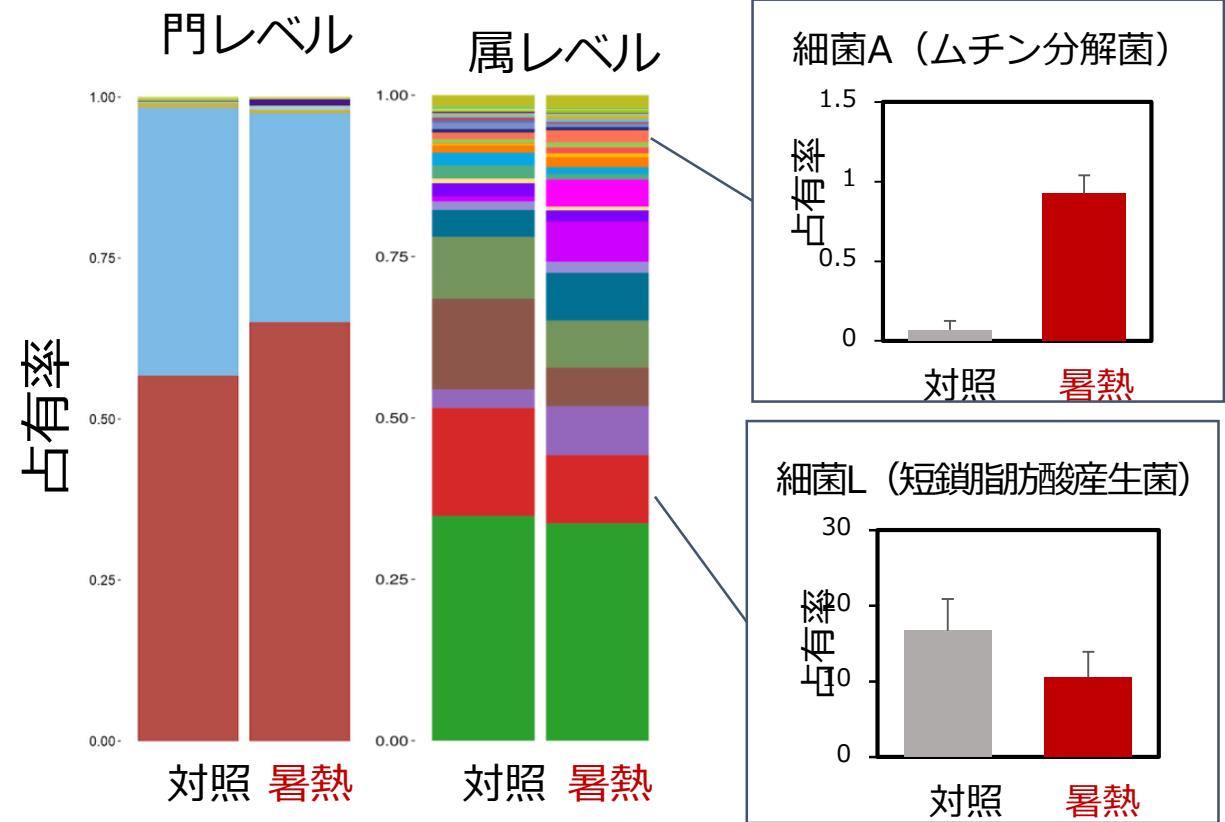
Fermicutes (青) の減少

属レベル：

複数の菌の組成変化がある。

例えば、無賃分解菌 (細菌A) の増加、短鎖脂肪酸産生菌 (細菌L) の減少

暑熱ストレスは腸内細菌叢の組成に影響し、脳腸相関によって脳機能に影響を及ぼしている可能性がある。



ご清聴ありがとうございました

