

【助成 40-52】

寒冷誘発性血管収縮の新規メカニズム解明
-塩素イオンチャネル TMEM16A に着目して-

代表研究者 新潟医療福祉大学 健康科学部 健康スポーツ学科 講師 藤本 知臣
共同研究者 筑波大学 体育系 助教 藤井 直人

〔研究の概要〕

本研究では、局所皮膚寒冷刺激時のヒトの皮膚血管収縮反応における塩素イオンチャネル TMEM16A の機能を検討した。健康な成人男女 7 名を対象に、前腕部真皮（皮下 1 mm）に、2 本のマイクロダイアリスのチューブを挿入し、5%ジメチルスルホキシド溶液（Control 部位）および 2 mM ベンズブロマロン溶液（TMEM16A 阻害薬、Benzbromarone 部位）を投与した。その後、局所冷却装置を用いた 20 および 10℃の局所冷却（各 20 分）を行い、マイクロダイアリス処置部の皮膚血流量（レーザードップラー血流計）を測定した。その結果、Control 部位と比較して Benzbromarone 部位で 20℃の局所冷却時の皮膚血管収縮反応は減弱したが（ $P < 0.05$ ）、10℃の局所寒冷刺激に対する反応には差がなかった。これらより、TMEM16A は中程度の寒冷刺激（20℃）に対する皮膚血管収縮反応には関与するものの、より強い寒冷刺激（10℃）には関与しない可能性が示唆された。

〔研究経過および成果〕

ヒトは寒冷環境下において皮膚血管収縮を引き起こすことで放熱を抑制し、体温を維持する。この反応には、主にアドレナリンおよびニューロペプチド Y の放出が関与していることが知られているが（Johnson et al. 2014）、皮膚の寒冷刺激によってどのようにアドレナリンやニューロペプチド Y の放出量が調節されているかについては不明な点が多く残されている。

2008 年に新たにカルシウム活性化塩素イオンチャネルの 1 種として認められた TMEM16A は、血管平滑筋や器官平滑筋などに存在するイオンチャネルである。これまで、血管の収縮・弛緩における TMEM16A の役割についていくつかの研究で報告されているが（Tammaro 2023）、寒冷刺激に対するヒトの皮膚血管収縮反応にどのように関与しているかは明らかでなかったことから、本研究では、局所皮膚寒冷刺激時のヒ

トの皮膚血管収縮反応における塩素イオンチャネル TMEM16A の機能を検討した。

健康な成人男女 7 名（年齢：28±5 歳、身長：165.1±6.8、体重：64.6±11.2）を対象として実験を行った。実験では、前腕部真皮（皮下 1 mm）に、計 2 本のマイクロダイアリスチューブを挿入し、1) リンゲル液を用いて作成した 5%ジメチルスルホキシド（DMSO）溶液（Control 部位）、および 2) リンゲル液および 5%DMSO を用いて作成した 2 mM ベンズブロマロン溶液（TMEM16A 阻害薬、Benzbromarone 部位）を $2 \mu\text{L min}^{-1}$ でそれぞれ投与した状態で 60-90 分の安静を維持した。その後、5 分間の baseline 測定を行い、局所冷却装置（ADT1045, Advance, Japan）を用いて 20 および 10℃の局所冷却（各 20 分）を行った。さらに、最大血管拡張反応を測定するために 25 mM ニトロプルシド溶液（SNP）を投与して 43℃の

局所加温を行った。

測定項目は、皮膚血流量、局所皮膚温、動脈血圧、心拍数などとした。また、皮膚血流量および動脈血圧から皮膚血管コンダクタンス [CVC (皮膚血管の拡張度合の指標, 皮膚血流量/平均動脈血圧)] を算出した。局所の皮膚血流量には部位差が存在するため、各部位において最大皮膚血管拡張時を 100%とした相対値を算出した。さらに、冷却時の皮膚血管収縮の程度は冷却直前の 5 分間の baseline 測定時のデータを基準とした相対値で評価した。

1 名の代表的な対象者における CVC の経時変化を図 1 に示す。CVC は局所冷却によっていずれの部位においても baseline から徐々に低下した。これは、局所冷却による皮膚血管収縮が生じていることを示している。

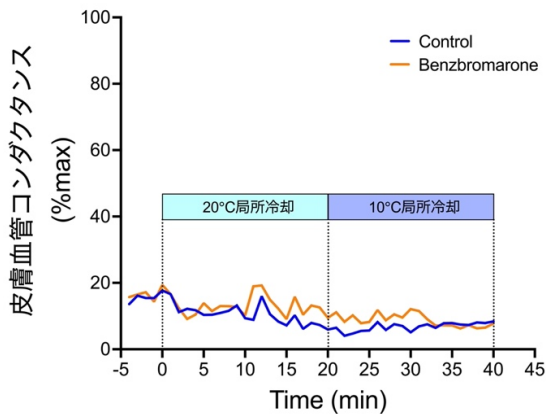


図 1. 1 名の対象者における CVC の経時変化

また、20°Cの局所冷却時における CVC の baseline からの低下率を図 2 に示す。20°Cの局所冷却時には、CVC の低下率は Control 部位よりも Benzbromarone 部位で高値を示した ($P = 0.0156$)。その一方で、10°Cの局所冷却時には、CVC の低下率は部位間に差は見られなかった ($P > 0.05$)。

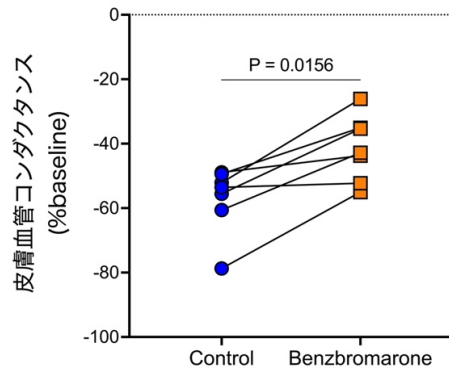


図 2. 20°Cの局所冷却時における CVC の低下率

これらの結果は、塩素イオンチャネル TMEM16A が中程度の寒冷刺激 (20°C) 時に生じる皮膚血管収縮反応に関与するが、より強い冷却刺激 (10°C) 時の皮膚血管収縮には関与しない、あるいは別のメカニズムが混在する可能性を示している。本研究の成果は、ヒトの体温調節における皮膚血管調節の新たなメカニズムが存在する可能性を示唆するものであり、今後はデータ収集の継続、他の刺激による皮膚血管収縮反応への関与、他のイオンチャネルなど (TRP チャネルなど) との相互作用について検討することで、ヒトの体温調節における皮膚血管調節の全容解明に寄与すると考える。

[参考文献]

1. Johnson JM, Minson CT, Kellogg DL. Cutaneous vasodilator and vasoconstrictor mechanisms in temperature regulation. *Compr Physiol.* 4(1):33-89, 2014.
2. Tammaro P. The TMEM16A anion channel as a versatile regulator of vascular tone. *Sci Signal.* 16(811):eadk5661, 2023.

[発表論文]

現在、学会発表準備および投稿準備中である。