

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：37409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01406

研究課題名(和文) 低温サウナによる慢性腎疾患の進行抑制効果

研究課題名(英文) Suppressive effects of mild sauna stimulation on chronic kidney disease progression

研究代表者

飯山 準一(iiyama, junichi)

熊本保健科学大学・保健科学部・教授

研究者番号：00398299

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：腎容積減少による慢性腎臓病モデルマウスを作成し、深部体温を約1-1.5 上昇30分程度維持するプロトコルを5日/週の頻度で4週介入させた。温熱曝露で有意な血清クレアチニン値、尿中アルブミン量の増悪抑制が確認でき、メカニズムとしてp38MAPK-Akt経路の活性化を介した抗酸化能改善とHeat Shock Protein(以下HSP)27の発現増幅によるアポトーシス減少効果が示唆された(Am J Phys Renal phys. 2016, APS select certification 獲得及びEditor's Picks of the AJP-Renal Physiology に選出)。

研究成果の概要(英文)：Chronic kidney disease model mice were prepared due to kidney volume reduction and interposed 4 weeks at a frequency of 5 days / week with a protocol that raised deep body temperature by about 1 - 1.5 centigrade and maintained for about 30 minutes. As a result, it was confirmed that significant protective effects of mild thermal exposure on serum creatinine and urine albumin level. As a mechanism, these were suggested that improvement of antioxidant capacity via activation of the p38 MAPK-Akt pathway and reduction of apoptosis by the expression amplification of Heat Shock Protein (HSP) 27(Am J Phys Renal phys. 2016, This article was selected APS certification and editor's picks of AJP-Renal Physiology.).

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：慢性腎臓病 温熱療法 リハビリテーション 反復効果 機能維持

### 1. 研究開始当初の背景

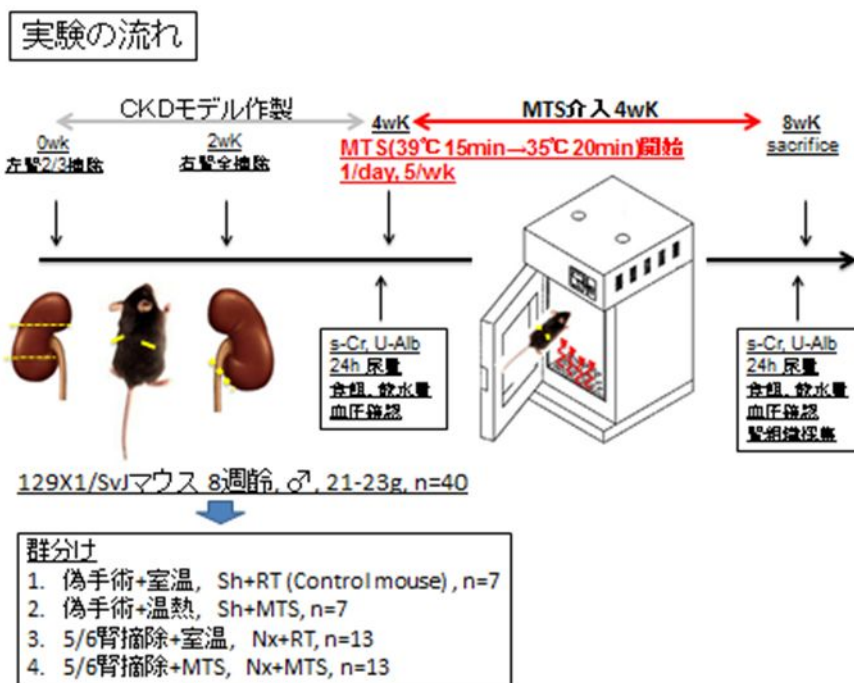
リハの臨床では温熱療法はポピュラーであるが、研究としては温熱前後の、主に自律神経機能を介した生理機能変化の観察に止まる時代が1990年代前半まで続いた。生化学的、分子生物学的研究の隆盛による方法論の進歩と共に、温熱の反復刺激で生じる蛋白合成変化の評価が可能となり、血管内皮細胞から放出される一酸化窒素(以下NO; Nitric Oxide)による血管拡張、温熱反復によるNO合成酵素のup regulation、それに続く血管内皮機能改善が明らかになり、重症心不全に対する低温サウナ療法の開発へとつながった。

温熱の反復で血管内皮機能が改善するのであれば、様々な臓器でその効果が期待出来るのではないかと。我々は18年前からこの考えに基づき研究を開始し、深部体温を1上昇させる温熱条件のヒト内部臓器への影響を温熱介入前後で比較し、肝血流減少(J Jpn Soc Balneol Climatol Phys Med. 2007 日本温泉気候物理医学会 平成20年度 優秀論文賞)、胃排出能不変、腸管での薬物吸収亢進を明らかにしてきた(リハ医学 2011)。また腎血漿流量は約50%増加する一方で糸球体濾過量は変わらないことから、温熱刺激が輸出入細動脈の両方に血管拡張を生じさせると推察した(J Jpn Soc Balneol Climatol Phys Med. 2003)。ここを着想起点とし、温熱反復刺激が腎糸球体の血管内皮機能を改善し、腎障害の進展を抑制するとの仮説を立てた。そこでマウス(C57BL/6)を用い5/6腎摘除モデルを作成し、41、15分間の加温を12週間反復したところ、腎組織でのeNOS(血管内皮型NO合成酵素)mRNAの発現増(p<0.05)を認め、輸出入細動脈の温熱性拡張による糸球体への圧ストレス軽減が示唆された(J Jpn Soc Balneol Climatol Phys Med. 2015 日本温泉気候物理医学会 平成28年度 優秀論文賞)。

### 2. 研究の目的

慢性腎疾患モデルマウスを用いて、低温サウナの反復により腎障害の進展を抑制し、そのメカニズムを解明し、慢性腎疾患に対する新たな非薬物療法開発を確立すること。

### 3. 研究の方法



#### 4. 研究成果

温熱曝露で有意な血清クレアチニン値、尿中アルブミン量の増悪抑制が確認できた(図1)。そのメカニズムとして p38MAPK- Akt 経路の活性化を介した、抗酸化能改善と Heat Shock Protein27 の発現増幅によるアポトーシス減少効果が示唆された。

Data are shown as means ± S.E.M. n = 7-9. \*\*\*p<0.001 \*\*p<0.01

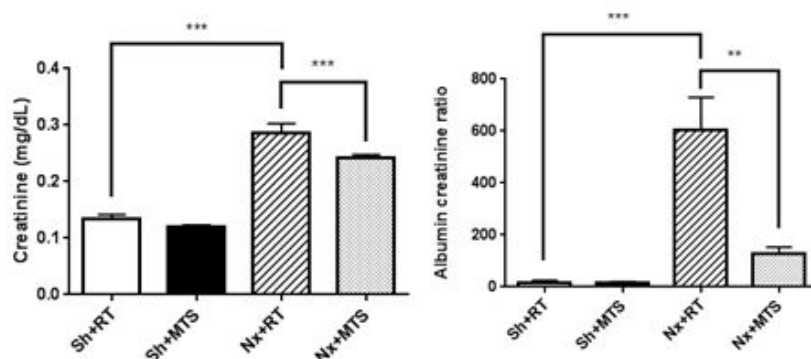


図1 CKDモデルマウス 4W温熱(深部体温1℃上昇30分維持)回復でクレアチニン値、アルブミン尿の増悪が抑制される。

Sh; シヤム手術群, +MTS; 温熱付加, +RT; 室温環境下, Nx; 5/6腎摘除群

#### 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) Yoshihiro IWASHITA, Yoshiyasu YOZA, Hiroki KAMEYAMA, Masashi MUKOYAMA, Junich IYAMA, Kenichiro KITAMURA. A possible renoprotective effect of systemic thermal stimulation in a mouse remnant kidney model. The Journal of the Japanese Society of Balneology, Climatology and Physical Medicine, 2015; 78: 118-129 (日本温泉気候物理医学会 平成28年度 優秀論文賞受賞)

2) Iwashita Y, Kuwabara T, Hayata M, Kakizoe Y, Izumi Y, Iiyama J, Kitamura K, Mukoyama M. Mild systemic thermal therapy ameliorates renal dysfunction in a rodent model of chronic kidney disease. Am J Physiol Renal Physiol. 2016; 310(11): F1206-15. (APS select certification 獲得及び Editor`s Picks of the AJP-Renal Physiology に選出)

[学会発表](計3件)

1) 村上賢治, 岩下佳弘, 鮫島隼人, 岩下美彩希, 赤坂雅子, 渡孝輔, 中村智昭, 林田千夏子, 坂本美沙季, 松相亜利砂, 前田曙, 與座嘉康, 飯山準一. 5/6腎摘除マウスの酸化ストレスに対する低温サウナ刺激の効果. 第50回日本理学療法学会大会, 平成27年6月5-7日東京

2) 岩下佳弘, 桑原孝成, 早田学, 柿添豊, 泉裕一郎, 飯山準一, 北村健一郎, 向山政志. 慢性腎障害に対する穏和な全身温熱刺激による腎保護効果 5/6腎摘マウスにおける検討. 第39回日本高血圧学会総会, 平成28年9月30日-10月2日仙台市

3) 岩下佳弘, 林田千夏子, 渡孝輔, 中村智明, 飯山準一. 5/6腎摘除マウスに対する穏和な全身温熱刺激の抗炎症効果. 第24回日本物理療法学会学会大会, 平成28年11月5,6日仙台市

[図書](計0件)

〔産業財産権〕  
出願状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

飯山 準一 (IIYAMA Junichi)  
熊本保健科学大学・保健科学部・リハビリテーション学科・教授  
研究者番号：00398299

##### (2) 研究分担者

岩下 佳弘 (IWASHITA Yoshihiro)  
熊本保健科学大学・保健科学部・リハビリテーション学科・講師  
研究者番号：70623510

##### (3) 連携研究者

栞原 孝成 (KUWABARA Takashige)  
熊本大学・医学部・助教  
研究者番号：00393356

##### (4) 連携研究者

向山 政志 (MUKOUYAMA Masashi)  
熊本大学・医学部・教授  
研究者番号：40270558