

平成 26 年 6 月 4 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590894

研究課題名(和文) 温浴におけるサイトカイン発現に関する研究

研究課題名(英文) Head-out immersion in hot water increases serum levels of IL-6.

研究代表者

田島 文博 (TAJIMA, Fumihiro)

和歌山県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：00227076

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000 円、(間接経費) 1,050,000 円

研究成果の概要(和文)：健常成人 8 名を対象に、30 分の安静の後、以下の負荷のいずれかを 20 分間負荷された、1) 室内安静、2) 温泉(42℃) 全身浴、3) 中性温(35℃) 全身浴、4) 室内運動(最大酸素摂取量の 60%)、5) 温泉全身浴運動、6) 中性温全身浴運動、その後 60 分の回復期を観察した。全被験者は別の日に上記負荷を全てテストされた。その結果、温泉全身浴と温泉全身浴運動の 2 つの負荷で負荷 60 分後に血中 IL-6 の有意な上昇を認めた。温泉全身浴そのものは運動同様 IL-6 発現の刺激となる。

研究成果の概要(英文)：We hypothesized that head-out hot water immersion (heat stress) increases serum IL-6 in human. Each of 8 healthy adults performed 6 different tests of 30-min rest/20-min intervention/60-min recovery, including rest in air (RA, room temperature 28C), rest during thermoneutral (35.5C) water immersion (RIN), rest during hot (42.0C) water immersion (RIH), exercise in air (EA, ergometer exercise at 60% of VO2max), exercise during thermoneutral water immersion (EIN), and exercise during hot water immersion (EIH). RIH and EIH increased core temperature during and after the immersion and serum levels of IL-6 at recovery period, and the increase in IL-6 level was greater than in RA and RIN. Exercise did not significantly increase IL-6 in EA and EIN. EIH markedly increased IL-6, although the magnitude of the increase was not significantly higher than RIH. These findings demonstrated that hot water immersion increases serum IL-6 through increased body core temperature.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、内科学一般(含心身医学)

キーワード：頸下浸水 温泉浴 中枢温 運動療法 温熱療法 インターロイキン - 6 TNF - サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

温泉・温浴療法の医学的背景

全世界で、温泉につかると体調が整い元気になるというような伝統的、民間療法が伝承されている。これまでも、マイルドな温泉治療の効果として、骨・関節疾患に対するものや、神経疾患や膠原病、ひいては美容等多岐にわたったものが指摘され、ヒートショック蛋白(HSP70)の効果が知られている。さらに、温泉療法の医学的な効果検証は近年新たな面で盛んになり、心不全患者に対するサウナ治療の効果 (Circulation. 91:2582-90, 1995, Archiv Phys Med Rehab. 90:173-7, 2009) や 型糖尿病患者に対する効果 (New Eng J Med 341:924-925) などが報告されている。しかし、その効果が多岐にわたっているため、HSP70 以外の経路による温泉・温浴効果発現機序が存在する可能性は高い。

運動療法における「Exercise factors」

同様に、効果が多岐にわたっているが、効果発現機序が不明な治療法に運動療法がある。運動療法においては、これまでも、運動することにより、Systemic に「運動効果」を発現する物質が産生され、それが脂質・糖代謝を改善したり、免疫能を上昇させるという仮説があり、そのような物質は「Exercise factors」と呼ばれていた。

しかし、ここ数年の運動生理学分野における研究成果により、運動の基本となる骨格筋は単なる運動器ではなく、内分泌器官としての重要な役割が明確になってきた。しかも、その分泌される物質は炎症を引き起こし、生体にとっては害となると長らく考えられてきたサイトカインであるという証拠が示されてきている。

Myokines について

Pedersen は 2001 年に運動筋から IL-6 が分泌されていることを明らかにし (J Physiol 536: 329-337, 2001)、この IL-6 が exercise-factor としてのクライテリアを満たしており、内分泌物質と考え、Myokines と呼ぶべきであると提唱した (J Muscle Res Cell Motil 24: 113-119, 2003)。骨格筋の収縮が筋内および筋繊維表面に IL-6 mRNA を発現させ、循環血液を介し、脂肪細胞、肝細胞、血管内皮細胞などに働き、結果として高脂血症、2 型糖尿病、高血圧症の発症を抑制する方向に寄与する可能性を示した。その後 IL-8、IL-15 の報告が相次ぎ、骨格筋の収縮がサイトカインを調節することが判明した。さらに、骨格筋由来の IL-8 は CXCR2 receptor を介して局所的に血管新生を促進している可能性がある。これらの IL-6 および IL-8 は mRNA と protein のレベルで骨格筋の収縮によって調節されている。IL-15 は最近見つかった anabolic factor で、adipose tissue mass を減少させる働きがあるが、それが筋

力訓練によって調節されていることも判明した。

運動による Myokines 発現の Limitation

以上のように、骨格筋の収縮により IL-6 mRNA が発現し、Systemic に生体に影響し、脂質・糖代謝改善に寄与する。運動による IL-6 上昇は運動強度と時間に比例し、特に時間の寄与が重要である (Physiol Rev 88: 1379-1406, 2008)。この事は、高齢者に myokines を発現させる目的で運動処方をした時は実際的でない時もある。たとえば、これまでの報告によると、自転車エルゴメーター運動では、1 時間行って、ようやく 2 倍程度 IL-6 は上昇を示す (Physiol Rev 88: 1379-1406, 2008)。関節痛や歩行能力障害をもつ高齢者では困難な運動時間である。したがって、入浴と運動を組み合わせ、短時間に IL-6 発現を促せば、実用的な運動・入浴処方となる。

仮説と Preliminarily 研究

以上のように、骨格筋の収縮という物理的的刺激により、Myokines が分泌されるなら、温度や静水圧等の物理的的刺激により分泌される可能性がある和我々は考えた。そこで、本科学研究費応募に先立ち、Preliminarily に 3 名の健常者を 42 度 C の温泉に 20 分間浸水したところ、すべての被験者の血中 IL-6 が 1.5 倍に上昇することを確認した。したがって、例数を揃え、科学的検証に耐える条件の下で研究を行う必要がある。

本研究の結果によっては、systemic な myokines 発現のために、運動機能障害のある高齢者に温浴を利用し、脂質・糖代謝障害を改善し、いわゆる生活習慣病の発症、悪化を防げる可能性がある。

これまでの我々の研究

我々は、運動・物理療法の安全性確立や効果発現機序解明のために、多くの研究を行ってきた。安全性確立において、最も重篤な障害の一つである頸髄損傷四肢麻痺に対しては、持続筋収縮時の循環・内分泌応答を明らかにしたり (Arch. Phys. Med. Rehabil. 80(3): 288-293, 1999)、最も対象者が多い疾患である脳血管障害の運動負荷時の循環・自律神経応答を研究し、運動負荷による Pressure response が健常者よりも小さいことを明らかにした (Archiv. Physical Med. Rehab. 86(3): 517-520, 436-441, 2005.)。免疫応答の側面からは、脊髄損傷対麻痺者が最大酸素摂取量の 60% 程度の運動負荷を上肢エルゴメーターにより 2 時間与えた結果、NK 細胞活性が低下することを明らかにし (Spinal Cord 46:26-32, 2007) また、車いすハーフマラソンでは NK 細胞活性が上昇し、フルマラソンでは低下することを見いだした (Arch. Phys. Med. Rehabil. 1116-1121, 1998, Arch. Phys. Med. Rehabil. 706-711, 2002.)

頸下浸水においては、我々は、高齢者では

高圧性利尿効果が発現し、糸球体濾過値が上昇することを明らかにした (Am. J. Physiol. 254 R977-983, 1988.)。頸随損傷者においては Na 利尿発現は低下するが、水利尿が亢進することを報告した (Am. J. Physiol. 258:R1424-30, 1990.)。更に、静水圧による間質液の移動が惹起され、両下肢の体積が低下し、浮腫の治療応用の可能性を示した (J. UOEH 11: 145-53, 1989.)。

このように、我々は、運動・物理療法に関する研究を地道に継続してきた。

本研究の意義

本研究によりもたらされる結果は、今後の温泉・温浴治療の骨格を形作り、経験則に頼ってきた温泉医療の臨床・基礎医学的の発展に寄与すると確信する。日本人の温泉好きは健在で、マスコミでは常時温泉情報が流布されている。温泉治療の効果を明らかにし、効果的な入浴法を確立すれば、現在日本中で行われている温泉・温浴治療や家庭で行われている日常の入浴が myokines 分泌という面から効果的に行われるようになり、国民の健康維持増進に繋がると期待される。それは、現在政府が推し進めている「エクササイズによる健康増進」同様、医療費の低下にも寄与する。

2. 研究の目的

本研究の目的は、運動により発現する骨格筋由来の Interleukin 6(IL-6)が温浴によってより活性化するかを検証し、効率的な運動・温浴法を見出すことである。近年の研究で筋収縮により骨格筋から分泌される IL-6 が脂質、糖代謝等の改善に寄与することが明らかになってきた。我々は筋収縮だけでなく、温熱という物理的的刺激でも IL-6 が発現する可能性があると考え、予備実験を行った。その結果、42 の温浴によって血中 IL-6 が上昇する可能性が高いことを突き止めた。本研究は IL-6 発現に効率的な運動・入浴法を見出すことである。

3. 研究の方法

被験者に安静座位30分の後、42 の温水で20分間頸まで浸水(頸下浸水)を安静座位で行い、浸水前、直後、1時間後の血中 TNF- α と IL-6 等を測定する。対照実験として、温水頸下浸水にかえて、1. 中性温の部屋(28度C)で安静座位、2. 中性温の部屋で V02max60% 下肢エルゴメーター運動、3. 中性温頸下浸水(35度C)安静座位、4. 中性温頸下浸水下でエルゴ運動、5. 温水頸下浸水下でエルゴ運動、を負荷し、それぞれ比較検討する。また、CK、LDH 等の逸脱酵素と糖代謝に関するグルコース、インスリンを測定する。この6つの条件での Myokines 動態から、運動と温浴療法における Myokines 発現に対

する効果と機序を検討する。

《被験者》医学的に問題のない若年健常者10名。

《最大酸素摂取量測定》被験者毎に、実験開始の5-7日前に、自転車エルゴメーターを用い、ステップワイズ負荷法で、最大酸素摂取量を測定する。その60%を運動負荷実験時の負荷量とする。

《プロトコール》被験者は心電図と血圧測定用のカフ、食道温測定用温度計を身に装着し、水着姿で28度Cの中性温の室内で安静座位を行う。それらの測定値が安定した状態で、安静座位の負荷前測定を30分間行う。その後、上記6通りの負荷を20分行い、その後60分室内安静座位の回復期を観察する。それぞれの測定日は最低3日の間隔を空ける。

4. 研究成果

本研究により、安静時でも運動時でも温泉入浴により有意な IL-6 上昇がもたらされることが判明した。他にも、20分の運動だけでは IL-6 の上昇は認めないこと、温泉運動では他の運動より中温の上昇が有意に高いこと、TNF α が上昇しないこと、が判明し、これらの知見から安静温泉入浴は運動と関連しない IL-6 上昇をもたらす因子であり、その主たる誘因は中枢温の上昇であると推察した。

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0件)

[学会発表](計4件)

梅本安則、幸田剣、橋崎孝賢、森木貴司、寺村健三、田島文博：「温熱負荷時の血中 IL-6・BDNF 動態」第63回日本体質医学会総会、2013年10月5日~6日、久留米大学筑水会館(福岡県久留米市)
佐々木裕介、梅本安則、田島文博：温水頸下浸水前後における血中 BDNF 濃度の変化；第62回日本体質医学会総会、2012年11月3日~4日、大阪国際会議場(大阪府大阪市)

梅本安則、安岡良訓、尾川貴洋、佐々木裕介、幸田剣、田島文博：ゴルフラウンド前後の血中 IL-6 動態；第23回日本臨床スポーツ医学会、2012年11月3日~4日、横浜新プリンスホテル(神奈川県横浜市)

梅本安則、下松智哉、児嶋大介、木下利喜生、中村健、田島文博：温泉入浴における血中 IL-6 動態；第61回日本体質医学会総会、2011年10月8日~9日 T K P 東京駅ビジネスセンター(東京中

中央区)
〔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
<http://www.wakayama-med.ac.jp>

6. 研究組織

- (1)研究代表者 田島 文博
(TAJIMA, Fumihiro)
和歌山県立医科大学・医学部 教授
研究者番号：00227076
- (2)研究分担者 中村 健
(NAKAMURA, Takeshi)
和歌山県立医科大学・医学部 准教授
研究者番号：80299635
- (3)連携研究者 幸田 剣
(KOURA, Ken)
和歌山県立医科大学・医学部 博士研究員
研究者番号：20433352