

令和 3 年 6 月 28 日現在

機関番号：37409

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03137

研究課題名(和文)慢性腎臓病発症および進行に対する全身温熱習慣の影響と、その基礎メカニズム解明

研究課題名(英文)The effects of systemic thermal habits on chronic kidney disease onset and progression and their underlying mechanisms elucidation

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) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：今回立ち上げた疫学研究プロジェクトに日本国内どこからでも簡単にエントリー出来るようにするために、ホームページ内にウェブアンケートシステムを埋め込み、データ入力や生活習慣プロフィールのためのアンケート実施など、すべての作業をウェブ上で行うよう工夫した。今後は多くの方にエントリーいただけるよう、様々なメディアを通じて疫学研究プロジェクトの目的や意義などの周知広報を継続して行う。

温熱が効能をもたらすメカニズムの解明については、TRPV4の熱受容の役割について薬理的阻害を行い熱受容の一部を担っていることを確認した。引き続き、複合的なTRPチャンネルの役割解明を目指す。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今後研究を継続し、入浴やサウナなどの温熱習慣がCKDの予後に影響することがわかれば、食習慣や運動習慣などと同じように、自宅で可能な日々の入浴を腎保護を目的とした治療として継続する高い意義が見出せる。侵襲性がなく、心地よい生活習慣は、対象者にも負担なく実行でき容易な行動変容が期待できる。また医療経済的にも高い有用性が期待できる。

研究成果の概要(英文)：We have prepared a web questionnaire system on our homepage so that the target people can easily enter the epidemiological research project launched this time from anywhere in Japan, and all the work such as data entry and questionnaire implementation for lifestyle profile is done on the web. In the future, we will continue to publicize the purpose and significance of epidemiological research projects through various media so that many people can enter.

Regarding the elucidation of the mechanism by which heat exerts its efficacy, we confirmed that it plays a part in heat reception by pharmacologically inhibiting the role of heat reception in TRPV4. We will continue to elucidate the role of complex TRP channels.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：内部障害リハビリテーション 慢性腎臓病 温熱習慣 生活習慣 疫学研究

1. 研究開始当初の背景

温熱療法は物理療法の一つとして筋弛緩や疼痛緩和の即時効果が得られる有用なりハビリテーション(以下リハ)治療ツールとして古くから用いられている。明治維新後はドイツ医学が主流となり、温泉医学は当時の先進医学として注目を浴びていた。この背景には“お雇い外国人”の一人で東京大学医学部の前身である東京医学校で教鞭をとり、のちに宮内省侍医にもなったベルツ博士の貢献が大きい。しかし当時の科学水準では、生化学変化を伴うような反復効果や内部臓器への効果について十分な知見を得られるべくもなく、温熱刺激による自律神経反射で血流が増えるといった生理学的理解にとどまった。そのため第二次世界大戦後以降も生化学や分子生物学が研究手法として採用されることは少なく、温熱が身体に及ぼす影響に関するメカニズム解明は滞り、温泉・温熱医学は衰退してしまった。その後大きな転機は温熱受容体の一つであるカプサイシンレセプター遺伝子発見(M. J. Caterina, Nature 1997) によってもたらされた。この報告以後、熱が生体にもたらす影響やそのメカニズムについて、HSP; Heat Shock Protein と併せて非常に多彩な研究が報告されるようになった。

我々は入浴やサウナのように日常生活の中で習慣化される温熱曝露が身体に及ぼす影響について関心を持ち、基礎研究と臨床的な研究を積み重ねてきた。その一つとして深部体温 1 上昇を 30 分維持させる全身温熱の 4W 反復により、慢性腎臓病(以下 CKD; Chronic Kidney Disease) モデルマウスの血清クレアチニン値、尿中アルブミン量の増悪が軽減されることを明らかにした(Am J Phys Renal phys. 2016)。低コストで侵襲のない全身温熱が、有効な CKD 対策となる可能性が示唆された。

CKD について有効な薬物は少なく、動脈硬化を基盤とした CKD 患者は国内で約 30 万人、腎不全の年間医療費は 1 兆 5 千億円(平成 26 年厚生労働省患者調査)に至り、今後も増加すると考えられ国家的な課題の一つである。CKD と生活習慣に関する疫学研究には、運動、食事の介入に関する報告がある。運動については、QOL 向上、罹患率、死亡率減少との関連性が示唆されている(Zelle DM, Nat Rev Nephrol. 2017)。一方、食事については死亡率、心血管イベント発症率、末期腎不全への移行率の明らかな効果は報告がないが、QOL 向上、eGFR、血清アルブミン、拡張期血圧、血清コレステロール改善が示唆されている(Palmer SC, Cochrane Database Syst Rev. 2017)。

2. 研究の目的

運動や食事といった生活習慣の適切な是正が CKD 管理においても重要であることは報告されているものの、入浴、サウナなど温熱習慣の介入についての報告は皆無である。身近な温熱習慣の効果的な利用方法を確立できれば、対費用効果のすぐれた治療法となりうる。モデルマウスに止まらず、ヒト CKD に対しての効果を可及的速やかに明らかにし、臨床現場に還元する必要がある。

本研究は二つのパートから構成される。研究計画 1 の目的は、CKD の新たな温熱療法開発を目指してヒトを対象とし、入浴やサウナによる温熱習慣と CKD の予後を探ることである。そのために疫学研究で全身温熱習慣と CKD 進行との関連性を検討する必要がある。

もう一つのパートである研究計画 2 の目的は、引き続き CKD モデルマウスを用いて、温熱反復による効果発現の基礎メカニズム解明を進めるために、温熱刺激が効果をもたらす主要な入力経路と考えられる温熱受容体 Transient Receptor Potential(以下 TRP)V3,V4 の役割を解明する。

3. 研究の方法

研究計画 1 (疫学)

当初の計画

初年度は、CKD 患者の入浴・サウナ等の温熱習慣と腎障害進行との関連性の有無を確認するために、症例対照研究を実施する。健診事業者の年間健康診断受診者(約 3 万人)へ郵送にて研究協力を呼びかけ、同意の得られた者(協力率 50%と仮定し約 1.5 万人)を対象とし、対象者の過去の血液データから、「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013」(日本腎臓学会)に基づき、CKD 患者を抽出(国内 CKD 有病率約 10%として約 1.5 千人)し、ステージ分類を行う。さらに非 CKD 患者から年齢性別をマッチングさせたコントロールを設定し、入浴・サウナ等の温熱習慣および腎障害の進行に影響を及ぼし得ると考えられる生活習慣等の要因について郵送アンケート調査を実施し、両群間で比較する。調査項目として、年齢、性別、身長、体重、BMI、体脂肪、保健指導(介入の有無、内容、指導へのアドヒアランス)に関する情報に加え、自記式調査票で平均的な 1 週間について 1)食事内容(塩分摂取量、蛋白摂取量を推測)、2)運動習慣(種類、時間、頻度)、3)作業労働(内容、時間)、4)睡眠時間、5)水分摂取量、6)入浴習慣(サウナ、シャワー、浴槽への浸漬、浸漬時間、頻度、入浴時刻)のデータを収集し、各要因が CKD 発症に及ぼすオッズ比を算出する。さらにその後は、平成 30 年度の非 CKD 研究協力者を対象とし、10 年間の前方視的コホート研究を行う。定期的上記アンケート調査を実施し、入

浴・サウナ等の温熱習慣および腎障害の進行に影響を及ぼし得ると考えられる生活習慣等の要因と、今後の腎機能の経時的変化を追う。

計画遂行時の壁と解決策

実際に遂行する段階になって健診事業者から協力が得られなくなり壁にぶちあたった。兎も角データを収集するための窓口を確保しなければ前に進めることが出来ないため、企業の健康管理室、産業医、健康保険組合、自治体、患者団体にアプローチしたが個人情報保護を理由に協力が得られなかった。1年半を費やし様々な方策にトライしたが協力は得られなかった。

困り果てた挙句に、自らデータ収集のためのプラットフォームを立ち上げ、個人から直接データ収集するしかない判断し、まずは研究室ホームページを立ち上げ、そこへウェブアンケートシステムを埋め込むことにした。次なる壁は、どのようにして個人へウェブアンケートの存在を周知するかという点であった。新聞、テレビ、広報誌、機関誌に話題として取り上げてもらい、場合によっては広告を出し周知に努めた。その次の問題は、ホームページまで導いても、実際に10分程度の時間を要するアンケートまで実行してもらうまでには大きなハードルが存在した。少しでもインセンティブを持たせハードルを低くするために、協力者自身の現時点での生活習慣を6つのパラメータで評価し、レーダーチャートで本人へフィードバックするサービスを提供した。

研究計画2(基礎)

研究計画2-1

シスプラチン腎症予防に事前に深部体温を約2℃上昇させるプレコンディショニングがシスプラチン腎症の程度を軽減することを既に報告しており、熱受容に關与していると考えられるTRPV4およびHSP関連遺伝子の発現をタイムコース実験で確認した。プレコンディショニングは、深部体温1-2℃の上昇が得られる条件とし、39-41℃15分間加温した後35-37℃20分間の保温を行った。C3H/Heマウスを、室温(RT)群(RT, n=4)、プレコンディショニングのみ実施した群(MTS, n=4)、シスプラチン投与群(RTcis, n=4)、プレコンディショニングを実施してシスプラチンを投与した群(MTScis, n=4)の3群に分け、温熱負荷による水分損失を補うためにMプレコンディショニング実施前に3%体重量のリン酸緩衝生理食塩水を腹腔内注射した。シスプラチン投与後24時間、48時間および72時間で血液および腎臓を採取した。血液生化学検査にて、クレアチニンおよびBUN値を測定し、real time PCRにてTRPV4、HSP関連mRNAを測定した。

研究計画2-2

続いて、体温変化に伴う腎局所血流変動に対するTRPV4の役割を検討するためにアンタゴニストを用いた薬理的検討を行った。室温を25℃に設定し、麻酔下にあるマウスのTRPV4 channelを薬理的に阻害(TRPV4block群, n=2)または、阻害せず(Control群, n=4)に、体腹側部を40-41℃の温水で加温し、直腸温を35-40℃の範囲で上昇や下降させたときの腎皮質血流をLaser Doppler法を用いて測定した。血流測定プローブはマウス左側背部を切開して露出させた腎臓に直接装着した。次に腹部浴後の腎組織での血管拡張関連mRNA発現を確認した。TRPV4阻害剤(HC-067047, 10mg/kg)は加温前に腹腔内に注射した。

4. 研究成果

研究計画1(疫学)

研究室ホームページ(<https://jinreha.jp/>)を開設し、その中にウェブアンケート専用ページ(<https://jinreha.jp/lifestyle.php>)を作成した。現在CKD者50名の登録が得られ、今後は腎機能の年次推移を追跡する。登録者数が50名では不十分なので、今後も登録者数を拡大し目標数の200名を目指す。健康関連事業を行う協力企業が得られたので、今後は同社の販売網を使った周知活動を行う。

研究計画2(基礎)

研究計画2-1

シスプラチン投与から72時間後のクレアチニン値は、RTcis群に比してMTScis群で低下傾向($P=0.06$ vs. RTcis72)、BUNは有意に低下した($P<0.05$ vs. RTcis72)。RTcis群とMTScis群のHSPA1B、CRYAB mRNAに有意差は認められなかった(N.S.)。TRPV4の発現は、シスプラチン投与24時間後のMTScis群で低下傾向を示した($P=0.09$ vs. RTcis24)。HSP遺伝子発現に変動は認めず、プレコンディショニング実施によりTRPV4発現が減少したことから、シスプラチン腎障害軽減にTRPV4が關与している可能性が示唆された。近年、肺および皮膚においてTRPV4チャンネルが炎症を促進し、神経細胞においては酸化ストレスに關与することが報告されていることからモリーズナブルな結果であると考えられた。

研究計画2-2

直腸温の上昇に伴って両群の腎皮質血流は増加したが、最終的にControl群が約1.55倍に増加したのに対して、TRPV4block群では約1.26倍となり、増加率が抑えられていた。血管拡張に關連する遺伝子群の変化としては、TRPV4の阻害に關わらず温熱負荷によりNOS3、Npccの増加、Vcam-1の減少が認められた。TRPV4チャンネルの薬理的阻害により血管拡張が阻害され、腎皮質血流も低下すると考えられた。

今後も内部障害に対する温熱を用いたリハビリとして、浴槽に浸かる入浴習慣のある日本が世界をリードすべきである。温熱受容体を介した基礎メカニズムの解明は、腎臓のみならず肝臓、消化管等に関しても、温熱刺激を治療法として活かせる潜在的可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 渡 孝輔, 岩下佳弘, 中村智明, 飯山準一	4. 巻 25
2. 論文標題 急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：腎虚血再灌流障害モデルマウスにおける検討	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 物理療法科学	6. 最初と最後の頁 34-41
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 渡孝輔 岩下佳弘 前田曙 山田しょう子 飯山準一
2. 発表標題 温和な全身温熱刺激の反復がADPKDモデルマウスに与える影響 第1報
3. 学会等名 第10回腎臓リハビリテーション学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩下 佳弘、前田 曙、渡 孝輔、中村 智明、山田 しょう子、飯山 準一
2. 発表標題 温熱プレコンディショニングによる シスプラチン腎症誘発性炎症の抑制（シスプラチン腎症モデルマウスを用いた基礎実験）
3. 学会等名 第2回がん理学療法部門研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前田曙 岩下佳弘 渡孝輔 中村智明 山田しょう子 飯山準一
2. 発表標題 MTS前処置はシスプラチン腎障害における炎症関連遺伝子の発現を抑制する。
3. 学会等名 第84回日本温泉気候物理医学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久保高明, 爲近岳夫, 安田大典, 渡邊智, 石澤太市, 綱川光男, 飯山準一
2. 発表標題 温度、浸漬時間を規定した入浴習慣がメンタルヘルスに及ぼす影響 ~入浴就床の時間間隔に着目した解析~
3. 学会等名 第84回日本温泉気候物理医学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久保高明, 爲近岳夫, 安田大典, 渡邊智, 石澤太市, 綱川光男, 飯山準一
2. 発表標題 温度、浸漬時間を規定した入浴習慣が自覚的睡眠感に及ぼす影響 ~入浴就床の時間間隔に着目した解析~
3. 学会等名 第84回日本温泉気候物理医学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Maeda A. Iwashita Y., Kuwabara T., Wataru K., Nakamura T., Yamada S., Iiyama J., Mukoyama M.
2. 発表標題 Involvement of TRPV4 in mild systemic thermal stimulation against cisplatin-induced renal damage
3. 学会等名 World Confederation for Physical Therapy Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 飯山準一, 久保高明, 爲近岳夫, 安田大典, 渡邊智, 石澤太市, 綱川光男
2. 発表標題 介護施設従事者の入浴習慣とメンタルヘルス
3. 学会等名 第84回日本温泉気候物理医学会総会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡孝輔 岩下佳弘 松村光一 松本庄平 前田曙 飯山準一
2. 発表標題 温和な全身温熱刺激後の腎組織における平滑筋収縮タンパク質関連遺伝子の発現変動
3. 学会等名 第23回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前田曙、岩下佳弘、飯山準一、栗原孝成、向山政志
2. 発表標題 シスプラチン誘発性腎障害に対する温和な全身温熱刺激の基礎的研究
3. 学会等名 第54回高血圧関連疾患モデル (SHR) 学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩下佳弘、栗原孝成、前田曙、山川依瑞美、中村智明、渡孝輔、山田しょう子、飯山準一、向山政志
2. 発表標題 全身温熱刺激が腎組織遺伝子発現に与える影響の網羅的解析
3. 学会等名 第54回高血圧関連疾患モデル (SHR) 学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩下佳弘、中村智明、渡 孝輔、山田しょう子、山川依瑞美、前田 曙、飯山準一
2. 発表標題 温熱前処置がシスプラチン誘発性腎障害を軽減する可能性
3. 学会等名 九州理学療法士作業療法士合同学会2018 in 沖縄
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩下佳弘, 山川依瑞美, 前田曙, 中村智明, 渡孝輔, 山田しょう子, 飯山準一
2. 発表標題 温和な温熱刺激によるTRPV4チャネルを介したsmall HSP mRNA増加の可能性
3. 学会等名 第83回日本温泉気候物理医学会総会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	岩下 佳弘 (iwashita yoshihiro) (70623510)	熊本保健科学大学・保健科学部・准教授 (37409)	
研究分担者	桑原 孝成 (kuwahara takashige) (00393356)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・准教授 (17401)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	魏 長年 (wei Changnian) (00363523)	熊本大学・医学部・准教授 (17401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------