

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：34441

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2022

課題番号：20K23147

研究課題名（和文）温罨法の活用が動脈硬化性心血管病の予防にもたらす効果の検証

研究課題名（英文）The effect of fomentation on the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease

研究代表者

長井 雅代（NAGAI, Masayo）

藍野大学・医療保健学部・准教授

研究者番号：60623551

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：動脈硬化性心血管病の予防に活用するために、健康者の骨格筋をターゲットとした温罨法による温熱刺激が生体に与える影響を確認した。看護で使用されている温罨法器具などのマイルドな温熱刺激は、小胞体ストレスを上昇させることなく生体内へ温熱効果を活用できる可能性があることが明らかとなった。これは生体において安全に温罨法を活用できることを示唆する。また、健康者を対象とした2～9カ月の観察では血中HSP70と動脈硬化度、温熱習慣等の間に有意性が確認されなかった。しかし、HSP70はアテローム性動脈硬化症やインスリン抵抗性の病態進行と関連があるため血中濃度モニタリングの活用については今後の検証が重要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

動脈硬化性心血管病（ASCVD）の予防に温熱効果を活用することは学術的にも注目されている。HSP70は各疾患のバイオマーカーとしての役割だけでなく、特に骨格筋に発現するHSP70は、ASCVDの基礎病態であるインスリン抵抗性や慢性炎症に抑制的に働く場合がある。HSP70がASCVDにどのように影響しているのか本研究により総説に述べた。

ASCVD予防効果を得る場合に看護技術の温罨法による報告はないが、本研究では生体での実験により安全性が確認された。今後は温罨法がどのような条件下でHSP70に影響するのか検証が必要である。これらはASCVD予防や看護技術のエビデンスの拡大に繋がる。

研究成果の概要（英文）：In order to prevent arteriosclerotic cardiovascular disease, we confirmed the effects of thermal stimulation in vivo by applying hot fomentations targeting the skeletal muscles of healthy subjects. It was clarified that there is a possibility that mild thermal stimulation, such as the warm compress method used in nursing, can utilize the thermal effect in the body without increasing endoplasmic reticulum stress. This suggests that hot fomentation can be used safely in vivo. In addition, no significant difference was observed between blood HSP70 and arteriosclerosis, heat habits in healthy subjects for 2 to 9 months. However, since HSP70 is associated with the progression of atherosclerosis and insulin resistance, future verification of the utilization of blood concentration monitoring is important.

研究分野：基礎看護学

キーワード：動脈硬化予防 動脈硬化性心血管病 骨格筋 温罨法 温熱 HSP70 生活習慣病 慢性炎症

### 1. 研究開始当初の背景

動脈硬化性心血管病 (ASCVD) は初期には自覚症状に乏しく進行し生命にかかわる状態や重度の障害に陥りやすく予防は重要である。近年では、温熱刺激によって合成が誘導される HSPs(Heat Shock Proteins)の増加を介した、熱刺激や運動による肥満とインスリン抵抗性の予防が注目されている。また、骨格筋が代謝において重要な役割を果たしており、運動や骨格筋への温熱刺激は ASCVD 予防効果をさらに高めている。これらのことから、我々は食事や運動などの生活習慣是正を基本とし、その効果を高める ASCVD の予防方法として骨格筋への温熱刺激効果について検証をしてきた。健康な男女の大腿部骨格筋への温熱負荷では、血中アディポネクチンと血中 suPAR (soluble Urokinase-type plasminogen activator receptor)濃度に影響を与えていることを報告し、さらにヒト骨格筋細胞への温熱負荷では、ASCVD 関連遺伝子の発現変化を確認した。特に、インスリン依存的・非依存的にグルコースの取り込みに関与する因子やインスリン抵抗性関連因子の発現変動が多く確認されており、これらの結果は、生体においても骨格筋組織をターゲットとした温熱刺激効果を ASCVD 予防に活用可能であることを示唆するものと考えられた。温電法は温熱療法の一つとして位置づけられ、局所の血流量増加が全身に影響を及ぼすことが知られている。看護技術としての温電法は主に心身の安楽を目的として使用されており、皮膚血流・皮膚温・自律神経系を主とした種々の効果がある。骨格筋は全身に分布し、局所の温熱刺激によって様々な影響が推測できるが、温電法の代謝に与える影響や細胞活性について評価した報告はなされておらず、熱などの環境ストレスが骨格筋に与える影響もまだ十分に解明されていない。温熱刺激による骨格筋細胞への影響から代謝機能改善作用、抗炎症、抗血栓作用などを明らかにすることも期待されている。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、各種温電法器具の温熱刺激効果を比較し、さらに生活習慣と温電法による生体への温熱刺激が ASCVD の予防にもたらす効果を検証することである。

### 3. 研究の方法

#### (1) 温電法による温熱刺激効果の比較

応募のあった健康成人男女 (男性 3 名、女性 7 名、年齢  $21.8 \pm 1.31$  (平均  $\pm$  SD)、 $21.19 (\pm 3.12)$ ) を対象として、大腿骨格筋への温電法を実施した。実施環境は、室内は温度 ( $22 \pm 2$ )、湿度 (40~60%) とし、4 種類の温電法 (ホットタオル、ホットパック、小豆袋、温熱シート) を用いて介入前後の血漿 HSP70 濃度を測定した。各温電法器具は先行研究に基づき使用方法・貼用時間を調整した。また皮膚表面に触れる温度は、先行研究により熱傷を起こさない温度 ( $40$ ) に設定した。HSP70 は酵素免疫吸着法 (ELISA) により測定した。また、温電法の貼用前・中・後は 5 分毎に皮膚温・中枢温を測定した。

#### (2) 動脈硬化度の評価 (未発表データ部分)

応募のあった健康成人を対象として、動脈硬化度の測定、関連する血中タンパクの濃度の測定、生活習慣および温熱使用状況に関するアンケートを実施した。実施後は 2 か月の間隔で定期的な観察を継続した。

なお、本研究 (1)(2) は所属機関の研究倫理委員会による承認を受けて実施した。

### 4. 研究成果

温電法器具別の血漿 HSP70 の比較では、血漿 HSP70 濃度は、ホットタオルを使用した熱負荷によって有意に減少したが、他の温電法を使用した場合には有意な変化はなかった (Figure1)。

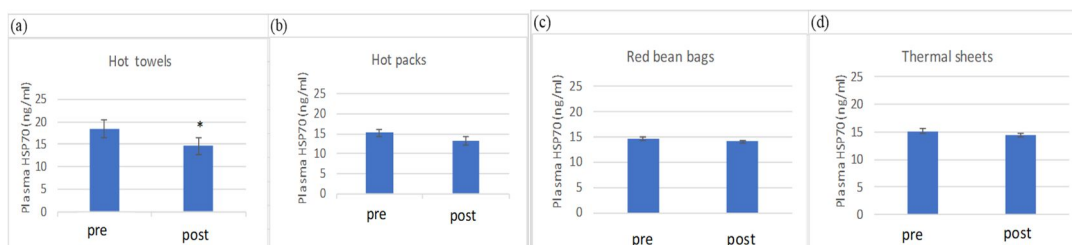


Fig. 1. Effect of 4 type hot fomentation on plasma HSP70 levels (文献 1 より引用)

(a) Hot towel for 10 min, (b) Hot pack for 20 min, (c) Red bean bag for 20 min, (d) Thermal sheet for 5h. \* $p < 0.05$  vs. pre

また、温電法実施による局所皮膚温に関する結果は表 1 の通りであり、各温電法の種類間で有意な差がないことが確認された。

Table 1. Effects of hot fomentation on skin temperature (文献 1 より引用)

	Right thigh skin temperature (thermal load)			Left thigh skin temperature (no thermal load)		
	pre (°C)	post	p-value	pre (°C)	post	p-value
Hot towels	29.29 (2.2)	31.3 (1.15)	0.021*	29.58 (1.77)	31.37 (0.98)	0.008**
Hot packs	30.27(1.41)	30.48(0.92)	0.959	29.97 (1.75)	31.85 (1.15)	0.005**
Red bean bags	30.63(1.48)	32.09(0.97)	0.019*	30.54 (1.47)	32.36 (1.32)	0.007**
Thermal sheets	30.58(1.07)	30.58(0.97)	0.813	30.34 (1.09)	30.49 (1.16)	0.635

Each value represents the mean ( $\pm$ SD). p<0.05\*, p<0.01\*\*

本研究において、当初の仮説であった温罨法による血漿 HSP70 の有意な増加は確認されなかった。短時間で使用する温罨法（ホットタオル、小豆袋、ホットパック）については、血漿濃度に反映されるまでの時間が不足した可能性も考えられるが、温熱シートに関しては温熱負荷時間が5時間程度となるため、mRNA 発現からタンパク合成までの時間としては不足がない。これは、マイルドな温熱刺激が小胞体ストレスを発生させずに HSP70 を増加させなかった可能性がある。また、皮膚温の上昇は 1 アドレナリン受容体刺激の抑制によっておこる皮膚血管拡張によるものと考えられる。ホットタオルにおける HSP70 濃度の減少については、反対側の皮膚温の有意な上昇を含めるとストレスレベルの低下が起こっていた可能性も考えられる。いずれの方法においても HSP70 上昇を認めないことは、生体内において熱ストレスを生じさせず安全に使用できる可能性が示唆されるものであると考えることができる。少なくとも温熱シートによる骨格筋への温熱負荷は熱ストレスを引き起こす可能性は低く、ホットタオル、ホットパック、小豆袋などが全身的な温熱効果をもたらす。安全性や効果を生体内で確認できることは看護において有益であり、今後、温熱効果を ASCVD 予防に活用するためには、温湿布の継続使用による効果を検証する必要がある。

健康者を対象とした場合に血中 HSP70 と動脈硬化度、温熱習慣などとの間には有意性が確認されなかった（データ未発表）。しかし、継続的な HSP70 と動脈硬化度の評価、生活習慣や温熱習慣の状況を確認することは、個人の HSP70 ベースラインの確認から病態進行の予防や早期発見につながる指標となる可能性があり今後の継続した検証が必要である。

本研究のターゲット因子の一つである HSP70 は、熱や運動などの外部刺激により誘導された場合に ASCVD の予防に役立つ可能性がある。肥満やロコモティブシンドロームなどで運動が困難な場合においても、温熱効果を活用する事により HSP70 を誘導できる可能性が期待されている。血中濃度のモニタリングが ASCVD 予防に役立つかどうかを判断するには、さらなる調査が必要であるが、HSP70 はアテローム性動脈硬化症やインスリン抵抗性の病態進行と関連があるため、検証を継続することには意義がある。

また、本研究では ASCVD における HSP70 の役割について近年の研究報告を分析した。結果を下記に示す。

**Table 3.** HSP70 family and markers as well as management of cardiometabolic diseases. (文献2より引用)

Category	Finding	Reference
	Decreased concentration of HSP70 is able to induce inflammation process through JNK activation, inhibit fatty acid oxidation by mitochondria through mitophagy decrease and mitochondrial biogenesis, and activate SREBP-1c, one of the lipogenic gene transcription factors in ER stress. Long-term physical exercise, hot tub therapy, and administration of alfalfa derived HSP70 in subjects with insulin resistance are proven to have therapeutic and preventive potency that are promising in T2DM management.	[25]
	There is a negative correlation between HSP70 concentrations and insulin levels and HOMA-IR, which is associated with increased activity of antioxidant enzymes. Measurement of eHSP70 concentration can be an important indicator in impaired glucose homeostasis.	[52]
Diabetes	Serum levels of HSP70 are significantly higher in diabetic patients and correlate with disease duration. High HSP70 levels in long-term diabetes may be an indicator of metabolic disturbances during diabetes.	[55]
	The presence of diabetes in patients with endometrial cancer results in an increase in eHSP70.	[56]
	HSP72 contributes to the protection of $\beta$ -cells against apoptosis and plays an important role in maintaining the increased demand for insulin secretion due to insulin resistance. Targeted induction of HSP72 in the liver could be one of the therapeutic strategies for insulin resistance and T2DM.	[41]
	Skeletal muscle iHSP72 and HSF-1 protein levels are reduced in T2DM. iHSP72 protein expression is associated with obesity levels and may be involved in pro-inflammatory conditions. Plasma eHSP72 is increased in obese diabetic patients. Obesity and its complications are the main cause of elevated eHSP72, as eHSP72 is attributed to protein damage and oxidative stress levels that occur over time in the disease. eHSP72 is a potential new biomarker in diabetes.	[7]
Obesity	Obesity-induced inflammation promotes insulin resistance, impairs insulin signaling and reduces HSP expression, making tissues more susceptible to damage. The resulting damage to pancreatic beta cells leads to further loss of insulin signaling and decreased anti-inflammatory HSPs. Obesity and a sedentary lifestyle perpetuate this cycle, but diet and exercise raise her HSPs, reduce inflammation, and improve insulin signaling.	[57]
NAFLD	Heat Therapy may improve systemic metabolism through induction of hepatic HSP72. Therapies targeting HSP72 in the liver may prevent NAFLD	[19]
Atherosclerosis	Overexpression of HSP27 is protective against atherosclerosis, whereas overexpression of HSP60 is atherogenic. HSP70 is overexpressed in advanced lesions of atherosclerotic plaques and may have a protective effect of HSP70 stimulation. The effect of HSP70 on atherosclerosis is under discussion.	[7]
	Plasma Hsp70 levels are associated with the risk of acute coronary syndrome.	[58]
	HSP70 ameliorates oxidative stress after myocardial infarction injury. Increased HSP70 levels mitigate damage from	[59]

---

inhibition of NF- $\kappa$ B activity in myocardium after ischemia/reperfusion injury.

HSP70 increases arterial lipid accumulation and promotes atherosclerotic lesion formation.

[60]

Chronic whole-body heat treatment is involved in the anti-inflammatory and anti-aging SIRT1-HSF1-HSP and attenuates the development of atherosclerosis.

[61]

---

#### 引用文献

1 . NagaiM, Kaji H. Effect of Hot Fomentation on Plasma HSP70 Levels and Body Temperature. Journal of Advances in Medicine and Medical Research, 2022 34(9), 35-40. <https://doi.org/10.9734/jammr/2022/v34i931346>

2 . Nagai M, Kaji H. Thermal Effect on Heat Shock Protein 70 Family to Prevent Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Biomolecules. 2023 May 20;13(5):867. doi: 10.3390/biom13050867. PMID: 37238736; PMCID: PMC10216495.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Nagai Masayo, Kaji Hidesuke	4. 巻 33(5)
2. 論文標題 Effect of Thermal Stimulation on Gene Expression Related to Skeletal Muscle-derived Cell Density	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Advances in Medicine and Medical Research	6. 最初と最後の頁 73～81
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.9734/jammr/2021/v33i530848	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nagai Masayo, Kaji Hidesuke	4. 巻 34(9)
2. 論文標題 Effect of Hot Fomentation on Plasma HSP70 Levels and Body Temperature	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Advances in Medicine and Medical Research	6. 最初と最後の頁 35～40
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.9734/jammr/2022/v34i931346	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nagai Masayo, Kaji Hidesuke	4. 巻 13
2. 論文標題 Thermal Effect on Heat Shock Protein 70 Family to Prevent Atherosclerotic Cardiovascular Disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 867～867
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/biom13050867	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Nagai Masayo, Kaji Hidesuke
2. 発表標題 Effects of heat stimulation on human skeletal muscle-derived cell growth
3. 学会等名 The 24th East Asian Forum of Nursing Scholars（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nagai Masayo
2. 発表標題 Health check-up needs to prevent lifestyle-related disease
3. 学会等名 The 7th international conference on community health nursing research (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nagai M, T Kayano, A Nishigami, Kaji H.
2. 発表標題 Effects of hot fomentation on plasma HSP70 concentration
3. 学会等名 Sigma's 33rd International Nursing Research Congress (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Masayo Nagai, Hidesuke Kaji	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Book Publisher International	5. 総ページ数 169
3. 書名 Recent Developments in Medicine and Medical Research Vol. 7. Chapter 10 93-99	

1. 著者名 Masayo Nagai	4. 発行年 2022年
2. 出版社 IntechOpen	5. 総ページ数 150
3. 書名 Lifestyle-Related Diseases and Metabolic Syndrome. Chapter 7 101-114	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------