

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 16 日現在

機関番号：37409

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21500505

研究課題名（和文） 低温サウナを用いた慢性腎不全の新たな非薬物療法

研究課題名（英文） the novel non pharmaceutical therapy for patients with chronic renal failure using low temperature sauna

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

研究成果の概要（和文）：マウスを用いて、5/6 腎臓摘出による腎不全モデルを作成した。当初ラットを用いた研究計画を考えていたが、遺伝子ノックアウトマウスを用いた今後の研究の展開を考え、モデル動物種の変更を行った。安定した腎不全モデルを作成できるまでに時間を要し、低温サウナを導入させるところまで到達できなかった。今後も本研究を継続し、低温サウナが腎不全にもたらす影響を明らかにする予定である。

研究成果の概要（英文）：We have been investigating about the effects of low temperature sauna for renal failure using the mice of 5/6 renal extracted model. Although we firstly intended to use rats, we decided to use mice because of its usefulness as gene knocked out model. Our plan has been delayed due to taking many days to create the suitable renal failure model. We will try to make the evidences of low temperature sauna therapy for renal failure in the near future.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010 年度	800,000	240,000	1,040,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：総合領域，人間医工学

科研費の分科・細目：リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：温熱療法、低温サウナ、慢性腎不全、一酸化窒素、血管内皮機能

1. 研究開始当初の背景

(1) 温熱療法のこれまでと新たな展開

入浴やサウナなど、一般的に“健康に良い”とされ、腰痛、肩こり、冷え性などに用いられながらも、疾病特異的な治療法としては認知されてこなかった。しかし近年、低温サウナによる心不全治療は血管内皮機能を改善

し、“高血圧や心不全には禁忌”という従来の常識を覆した。

(2) 腎機能への温熱の効果

一方、41℃,10 分間の温水浸は糸球体濾過量を変化させずに腎血流を増加させる。輸出入細動脈の両方に温熱性血管拡張を生じていることが考えられ、温熱の反復により腎糸

球体の血管内皮機能改善が得られれば、腎機能障害の進展を抑制できる可能性がある。

2. 研究の目的

これまでの研究成果から、温熱の反復により腎糸球体の血管内皮機能改善が期待できる。血管内皮機能改善は腎機能障害の進展を抑制できる可能性があり、本研究では腎不全に対する新たな非薬物療法開発を目的とし、腎不全モデルマウスを用いて、低温サウナの反復による腎障害の進展抑制の可能性を探った。

3. 研究の方法

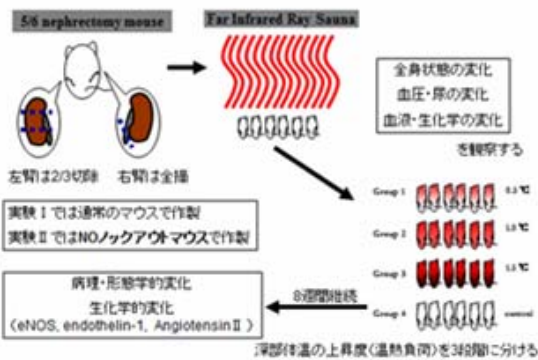


図5 研究計画の概略

(1) 疾病モデル作成

30週齢の雄のWisterラットで慢性腎不全モデル(5/6腎臓摘出ラット)を6匹×4グループ作成する。1グループをコントロール群、他の3グループは深部体温の上昇度で0.5°C上昇群、1°C上昇群、1.5°C上昇群とする。

(2) 初期評価

全身状態(食事摂取量、水分摂取量、活動性、運動能力)、皮膚性状(皮膚水分量、皮脂量、皮膚pH)、検尿沈渣、循環動態(tail cuff法で血圧、脈拍を測定)、血液生化学検査

(3) 低温サウナ実施

1°C上昇群では39°C、15分で加温した後、30°C、20分間保温を行い、室温環境下に戻す(0.5°C上昇群、1.5°C上昇群の温熱負荷条件は現在検討中)。サウナは週5日間8週間実施する。

(4) 中間評価

全身状態(食事摂取量、水分摂取量、活動性、運動能力)皮膚性状(皮膚水分量、皮脂量、皮膚pH)、検尿沈渣、血圧、脈拍、血液生化学検査

(5) 最終評価

全身状態(食事摂取量、水分摂取量、活動性、運動能力)皮膚性状(皮膚水分量、皮脂量、皮膚pH)、検尿沈渣、血圧、脈拍、血液生化学検査。断頭後に腎を摘出し、腎組織中の癆痕化のスコアリングとeNOS(血管内皮型一酸化窒素合成酵素)、Angiotensin変換酵

素,endothelin変換酵素の免疫染色を行う。さらに腎組織中の各々のmRNA発現量をRT-PCR法を用いて測定する。

(6) データの解析

4. 研究成果

(1) ラットからマウスへのモデルの変更

当初、ラットでのモデル作成を行っていたが、マウスでの作成へと研究計画を変更した。低温サウナのデバイスの容量の都合上、ラットでは一度に1匹しか施行できないが、マウスであれば代謝ケージのまま3匹同時に効率よく実施でき、また今後NOノックアウトマウスなど、トランスジェニック導入を検討しており、発展性を考慮するとマウスでのデータを蓄積すべきとの結論に至った。

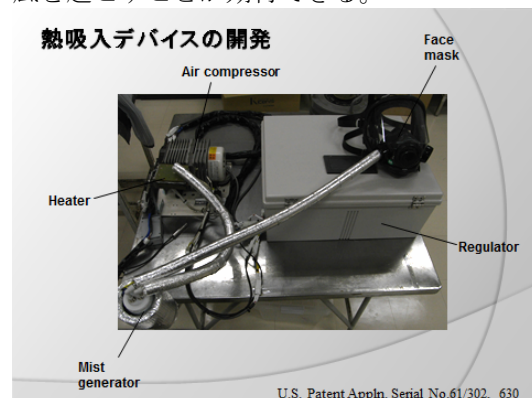
(2) 低温サウナの条件設定

その後、腎不全モデルマウスを用いて低温サウナの条件設定を行った。深部体温の上昇に至らない程度の軽度温熱暴露群、深部体温約1°C上昇にいたる中等度温熱暴露群、深部体温約3°C上昇にいたる強度温熱暴露群を設定し、それぞれのデバイスの条件設定を求めた。その結果、軽度群は34°C、15分、中等度群は40°C、15分、強度群は42°C、15分の設定で実施することに決定した。

(3) 総括

マンパワー不足のために、予定よりも研究の進捗が遅れた。デバイスの工夫により、マンパワー不足をどう補うか検討を重ね、解決策を講じた。平成23年度は腎臓専門医の協力体制を含め、マンパワーも増え、研究実施体制が整いつつある。

適切な温熱負荷が腎機能維持に有用である確証が得られたら、すでに我々が開発した熱吸入による新たな温熱デバイスを用い、ヒトを対象とした治験へと展開させる予定である。本デバイスはすでに特許(PCT出願)済みであり、ベッドサイドでも在宅でも場所をとらずどんな患者にも適用可能であり、本研究結果と組み合わせることで腎不全診療に新たな風を起こすことが期待できる。



U.S. Patent Appln. Serial No.61/302, 630

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 15 件)

1. 飯山準一『温熱の消化器・腎・皮膚への影響』*Japanese Journal of Rehabilitation Medicine* (査読有), vol.48(1), 2011, p28-32
2. Kitamura, K., Tomita, K. Proteolytic activation of ENaC and therapeutic application of a serine protease inhibitor for the treatment of salt-sensitive hypertension
Clin. Exp. Nephrol., (査読有) 16(1):44-8. 2011
3. Shiraishi, N., Kitamura, K., Tomita, K., et al, A case of anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis with cytomegalovirus-induced thrombotic microangiopathy, *Intern. Med. J.*, (査読有) 2011, 76(4):266-72.
4. Adachi, M., Tomita, K., Kitamura, K. A study of maintenance therapy after intravenous maxacalcitol for secondary hyperparathyroidism
Clin. Nephrol., (査読有) 76: 266-272, 2011
5. Anraku, M., Kitamura, K., Tomita, K., et al Cys34 on antioxidative propertie of HSA quantitative analysis of cysteine-34 on the anitoxidative properties of human serum albumin in hemodialysis patients
J. Pharm. Sci., (査読有) 100: 3968-3976, 2011
6. Kitamura, K. and Tomita, K. Regulation of renal sodium handling through the interaction between serine proteases and serine protease inhibitors
Clin. Exp. Nephrol., (査読有) 14: 405-10, 2010
7. Ko, T., Tomita, K., Kitamura, K., et al, Regulation of adrenal aldosterone production by serine protease prostaticin, *J. Biomed. Biotech.*, (査読有) 2010: 793843, 2010
8. Jutabha, P., Kitamura, K., Tomita, K., et al, Human sodium-phosphate transporter 4 (hNPT4/SLC17A3) as a common renal secretory pathway for drugs and urate. *J. Biol. Chem.*, (査読有) 2010
9. Kakizoe, Y., Kitamura, K., Tomita, K., et al, Aberrant ENaC activation in Dahl salt-sensitive rats
J. Hypertens., (査読有) 27: 1679-1689, 2009
10. Koda, A., Tomita, K., Kitamura, K., et al, Urinary prostaticin in humans: relationships

among prostaticin, aldosterone and epithelial sodium channel activity, *Hypertens. Res.*, (査読有) 32: 267-281, 2009

11. Maekawa, A., Tomita, K., Kitamura, K., et al, Camostat mesilate inhibits prostaticin activity, and reduces blood pressure and renal injury in salt-sensitive hypertension, *J. Hypertens.*, (査読有) 27: 181-189, 2009
12. Sugahara, T., Kitamura, K., Tomita, K., et al, Calreticulin positively regulates the expression and function of epithelial sodium channel, *Exp. Cell Res.*, (査読有) 315: 3294-3300, 2009
13. Kawahira K, Noma T, Iiyama J, Etoh S, Ogata A, Shimodozono M. Improvements in limb kinetic apraxia by repetition of a newly designed facilitation exercise in a patient with corticobasal degeneration.
Int J Rehabil Res. (査読有) 2009;32(2):178-83.
14. 飯山準一 川平和美 グリセリン添加強酸性浴による皮膚性状変化について
日本温泉気候物理医学会雑誌(査読有): 73 (1) P44-45, 2009
15. 飯山準一 入浴による遺伝子転写、特異蛋白の誘導と免疫、臓器機能の変化 入浴による肝・腎・腸管吸収機能の定量的分析
日本温泉気候物理医学会雑誌(査読有): 73 (1) P30, 2009

[学会発表] (計 8 件)

1. Junichi Iiyama, Effects of the heat inhalation as a novel method of whole body warming in normal subjects, 第8回地中海リハビリテーション医学会, 2010/10/2, ラルナカ (キプロス)
2. 宮崎慎二 飯山準一『熱吸入による経気道全身加温の試み』
第75回 日本温泉気候物理医学会総会
平成22年5月15日 那須塩原市
3. 飯山準一『温泉・温熱の先端科学をリハビリテーションへ』温熱の消化器・腎・皮膚への影響 日本リハビリテーション医学会学術集会 鹿児島市 2010年5月20日
4. junichi iiyama kazumi kawahira, Effects of glycerin and strong acidic warm water bath on skin condition, 5th World Congress of the International Society of Physical & Rehabilitation Medicine, June 13-17, 2009 Istanbul, Turkey
5. junichi iiyama, A study on the supply and demand of therapists in Japan 5th World Congress of the International Society of Physical & Rehabilitation

Medicine, June 13-17, 2009 Istanbul,
Turkey

6. 飯山準一 川平和美 グリセリン添加強酸性浴による皮膚性状変化について 第74回 日本温泉気候物理医学会総会 平成21年5月15日 つくば市
7. 岩下愛梨 林丈夫 飯山準一 グリセリン添加入浴の長期使用に伴う臨床効果の変化 第20回 重症心身障害療育学会学術集会 平成21年10月5日 小樽市
8. Junichi Iiyama Potentiality of thermal stimulation as a novel non pharmacological therapy on internal organs, 1st International Congress of Polish Rehabilitation, September 10-13, 2009, Warszawa

[図書] (計 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: Thermotherapy and apparatus for thermotherapy

発明者: 飯山 準一, 川平 和美

権利者: 飯山 準一, 川平 和美,
ネクサス株式会社

種類: F-10524 PCT

番号: U. S. Patent Appln. Serial No. 61/302, 630

出願年月日: 2011年2月24日

国内外の別: 外国

○取得状況 (計0件)

名称: Thermotherapy and apparatus for thermotherapy

発明者: 飯山 準一, 川平 和美

権利者: 飯山 準一, 川平 和美,
ネクサス株式会社

種類: F-10524 PCT

番号: U. S. Patent Appln. Serial No. 61/302, 630

出願年月日: 2011年2月24日

国内外の別: 外国

[その他]

ホームページ等

<http://www.kumamoto-hsu.ac.jp/r-activity-list/r-activity-12.html>

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・教授
研究者番号: 00398299

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

北村 健一郎 (KITAMURA KENICHIROU)

熊本大学・医学部附属病院・講師

研究者番号: 10304990