

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 9 月 11 日現在

機関番号：34424

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2016

課題番号：25870939

研究課題名(和文) 温熱シートによる温熱負荷が血中インスリン感受性に与える影響

研究課題名(英文) Effects of thermal load on blood insulin sensitivity

研究代表者

長井 雅代 (Nagai, Masayo)

梅花女子大学・看護保健学部・助教

研究者番号：60623551

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：骨格筋への温熱負荷が代謝へ与える影響の検討を目的として、健康男女へ大腿骨格筋への温熱シートによる温熱負荷を10週間行った。負荷前後で、空腹時の血中アディポネクチン値、血中インスリン値、血糖値、血中suPAR値、血中ChATを測定した。さらにSkMCへの影響をDNAマイクロアレイにより確認した。温熱負荷後に血中アディポネクチン濃度の上昇と女性におけるsuPARの低下が確認された。SkMCにおいても、糖代謝や脂質代謝などに関連する複数の遺伝子発現変動が確認された。骨格筋への温熱刺激は全身代謝に影響することが明らかとなり、糖脂質代謝関連の遺伝子発現変動も大きく生体へも影響することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The present study examined the effects of hot fomentation on metabolism by applying thermal sheets to thigh skeletal muscles. The subjects were twelve healthy people who were asked to apply thermal loads to the thigh skeletal muscles for ten weeks. Following the application, a significant increase was noted in serum adiponectin ( $p=0.033$ ), but no significant change was noted in the fasting serum insulin, serum glucose and HOMA-IR. In women, a significant decrease was noted in the serum soluble form of urokinase type plasminogen activator receptor ( $p=0.046$ ). Thermal load to the skeletal muscles caused a rise in the serum adiponectin, suggesting that this manipulation reduced body fat, elevated blood temperature, and increased blood flow to stimulate adiponectin secretion from the adipocytes. Although this thermal stimulation also induced changes in the gene expression of factors promoting ASCVD, the protective effects of thermal stimulation against ASCVD were predominant in SkMC.

研究分野：基礎看護学

キーワード：温熱刺激 骨格筋 生活習慣病予防

## 1. 研究開始当初の背景

### 【研究の学術的背景】

温電法は温熱療法の一つとして位置づけられており、局所への温熱刺激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る。温電法の皮膚血流や皮膚温への効果については様々な報告があるが、深部体温や代謝への影響についての報告は少ない。さらに、皮膚血流や皮膚温度などの局所変化が全身へ影響するとされる報告と、局所のみに影響し深部の血流や体温に影響はないとの報告があり、コンセンサスは得られていない。

一方で、温熱療法の場面では、温熱刺激により Hsp72 などの熱ショック応答経路が活性化され関連遺伝子の発現誘導により、体重減少や糖代謝改善が報告されている。看護技術と同じ器具を使用した温熱療法の場合でも同様の報告がされており、温熱刺激がもたらす血管拡張・血流増加による温度の上昇は、運動やストレッチと同様に骨格筋の肥大や増強をもたらす、成長ホルモンのレベルを上昇させると言われている。また、電法の種類も様々あり器具の違いによる身体への影響なども知られている。近年では、簡便な温電法として温熱シートを使用した報告もあり、看護の場面や一般家庭でも利用されている。温熱シートは日常生活の妨げになることなく貼用可能で、5~8 時間、40 程度の温熱刺激を得ることができる。身体への影響として、皮膚温度の上昇や皮膚血流増加があるが、深部血流に関する報告や、貼用部位の機能改善などによる代謝への影響に関する報告はされていない。しかし、温熱シート貼用による温熱刺激は、長時間の局所の血流改善や温度上昇を介して細胞機能にも影響し全身代謝への影響があるものと考えられ、温熱シートの代謝への影響を検討することの重要性は高い。

近年、骨格筋は代謝の中心的存在として注目されている。骨格筋は脂肪細胞由来のインスリン感受性ホルモンであるアディポネクチンの標的組織であり、インスリンの作用を受けて血糖の 80% 以上を取り込む。骨格筋への温熱刺激は運動やストレッチと同様に、局所の血管拡張や血流増加から局所でのタンパク合成を促し、作用ホルモンの感受性を改善すると考えられ、インスリン抵抗性の改善が期待できる。また、アディポネクチンなどの作用ホルモンの血中レベルを測定することで局所での感受性の変動を推定できるものと考えられる。局所でのインスリン感受性の変化は全身のインスリン抵抗性に反映されるため、温熱シートの全身代謝への影響を知ることができると考えられた。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、骨格筋への温熱シートによる温熱負荷が、血中アディポネクチン値やインスリン感受性にどのような影響をもたらすのかを明らかにし全身代謝への影響を検討することである。

また生体及び細胞レベルでの影響を観察してその機序の解明について発展させることである。

## 3. 研究の方法

健康な男女 12 名を対象として、大腿骨格筋への温熱シートによる温熱負荷を 10 週間行った。貼用期間の前後で、空腹時の血中アディポネクチン値、血中インスリン値、血糖値、血中ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター受容体：soluble urokinase plasminogen activator surface receptor (suPAR) 値、血中コリンアセチルトランスフェラーゼ：choline acetyltransferase (ChAT) を ELISA 法により測定した。

また、これらの結果から得られた、血中アディポネクチン濃度の上昇や女性における血中 suPAR 濃度の減少について、機序を調べるために、温熱刺激による培養ヒト骨格筋細胞の遺伝子発現プロファイルの変化を DNA マイクロアレイにより確認した。マイクロアレイ解析には Affymetrix® 社製 GeneChip® Human Genome U133 Plus 2.0 Array を使用した。検出されたシグナルについて解析ソフト GeneSpring GX を用いて、Scatter Plot、Gene Ontology (GO)、クラスター、Pathway、ネットワークの各解析を行った。

さらに、温熱負荷により発現変動が確認された遺伝子のうち、SkMC から放出されて脂肪細胞に働き血中アディポネクチン濃度の変化に影響を与える可能性が考えられた因子については、ELISA 法により SkMC より培養液中に放出された濃度を確認した。

## 4. 研究成果

生体においては温熱負荷前後で、血中アディポネクチン濃度の上昇が確認(図 1)され、女性のみにおいて suPAR の有意な低下が確認(図 2)された。空腹時血中インスリン値、空腹時血中グルコース値は、貼用後に有意な変化は確認されず、HOMA-IR にも有意な変化は確認されなかった。ChAT においては有意な変化は確認されなかったものの増加傾向であることが確認された。血中アディポネクチン濃度の上昇は動脈硬化性心血管病などに対して好影響であることが考えられた。また、血中 suPAR 濃度の低下は血中 uPA の suPAR への結合を減らし、uPAR への結合を増加させた可能性が考えられ、女性における線溶亢進による抗動脈硬化作用の可能性が考えられた。

血中アディポネクチンの血中濃度は厳密にコントロールされていると考えられてい

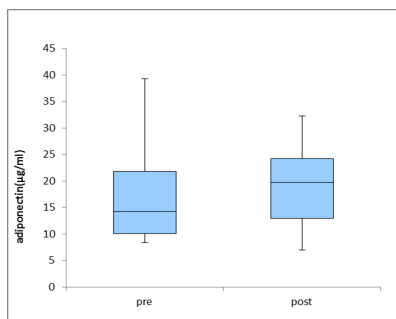
るが、その機構は未だ明らかにはされていない。本研究において、濃度が上昇した要因としては、骨格筋におけるアディポネクチン結合能力の低下やアディポネクチン受容体機能の低下、受容体 mRNA 発現の低下などが考えられた。suPAR が変動した要因についても明らかにはされていないが、温熱刺激が細胞膜上での uPAR の切断に關与する酵素などの活性、女性ホルモンの存在下による免疫系や線溶系への影響が考えられた。

これらの現象のメカニズム解明の一助とするために実施した SkMC を使用した遺伝子発現の探索においては、温熱負荷によって糖代謝や脂質代謝などに関連する複数の遺伝子発現変動が確認された。

アディポネクチン受容体や suPAR 濃度に影響すると考えられる遺伝子の mRNA 発現の有意な変動は確認されなかった。血中に放出されて脂肪細胞でアディポネクチン産生に影響するのではないかと考えられた因子について、ELISA 法により検証をしたが、血中アディポネクチン濃度に影響を与える因子は特定されなかった。

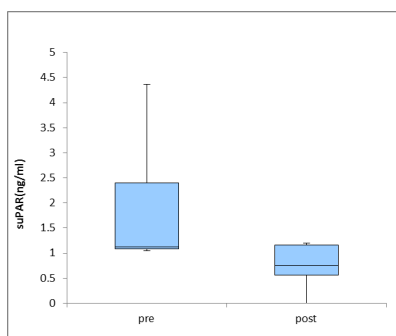
これらの生体及び SkMC における検証の結果より、局所である骨格筋をターゲットとした温熱刺激は全身への代謝に影響を与えていることが明らかとなった。また、骨格筋への温熱刺激による代謝への影響のうち、糖代謝や脂質代謝などに関連する遺伝子においても発現変動が大きく変化していたことから、生体においても糖代謝や脂質代謝が影響を受けていることが示唆された。GO 解析、pathway 解析、ネットワーク解析からは、糖代謝や脂質代謝に関連するもの、アポトーシスや細胞増殖の制御に関連するもの、免疫に關与するものなどにおいて変化遺伝子群が有意に含まれており、温熱刺激が SkMC の糖・脂質などの代謝や細胞および免疫機能に影響を与えている可能性が考えられた。

これらのことから、インスリン感受性改善や動脈硬化性心血管病に防御的に働く因子の変動などから総合的に判断した場合、SkMC への温熱刺激は動脈硬化性心血管病に対して予防的な効果が期待できると考えられた。今後は、これらの影響を活用することも可能であると考えられる。熱などの環境ストレスが骨格筋に与える影響は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、抗血栓作用などのメカニズムを明らかにできれば、将来的に動脈硬化性心血管病の予防への活用の可能性が広がるものと考えられ、本研究はそれらの可能性に向けて検証することの意義を確認できた研究であると言える。

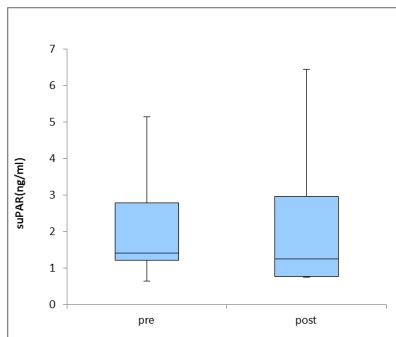


**図 1 . Effect of fomentation on plasma adiponectin levels**  
Following the application of thermal sheets, a significant increase was noted in the serum adiponectin (mean±SD; 15.73±6.16 µg/ml vs.18.6±7.64µg/ml, p=0.033\*).

(a)



(b)



**図 2. Effect of fomentation on plasma suPAR levels in Female(a) and in male (b)**

Following the application of thermal sheets, a significant decrease was noted in the serum suPAR in female (mean±SD; 1.16±0.86 ng/ml vs.0.77±0.43ng/ml, p=0.046\*) but not in male (mean±SD; 1.96±1.45 ng/ml vs.2.04±2.2ng/ml, p=0.753).

## 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 1 件 )

Masayo Nagai, Yoshio Morita, Maiko Mori, Reiko Sakashita, Hidesuke Kaji.(2015) Effect of thigh muscle fomentation on metabolic and inflammatory biomarkers. Integrative Obesity and Diabetes Volume 1(4): 98-100

〔学会発表〕(計 1 件)

Masayo Nagai, Yoshio Morita, Maiko Mori, Reiko Sakashita, Hidesuke Kaji(2014) Thermal load on thigh muscle reduced plasma soluble urokinase-type plasminogen activator receptor but not choline acetyltransferase. The 17th East Asian Forum of Nursing Scholar

〔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

長井 雅代 (NAGAI MASAYO)  
梅花女子大学看護保健学部看護学科 助教  
研究者番号：60623551

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

### (4) 研究協力者

( )