

研 究 年 報 37

Annual Research Report 37



平成28年6月

June 2016

一般財団法人 日本健康開発財団

Japan Health & Research Institute



一般財団法人日本健康開発財団
理事長
栗原 茂夫

研究年報第37巻発刊にあたって

「温泉を健康づくりに」は、当財団設立当初からの基本理念ですが、この1年は業界にとって強い追い風が吹いた年となりました。

制度の開始から四半世紀を迎えた厚生労働大臣認定「温泉利用型健康増進施設」は、従来温泉設備、運動設備が同一施設内にあることが必須要件でしたが、「温泉施設」、「運動施設」が一定の提携関係を持って運営されることで認定要件を満たすよう緩和が図られました。認定施設の増加や施設を活用した健康づくりの機運が高まることが期待されます。

厚生労働省の定めた実施要領に準拠して当財団で養成している温泉利用指導者（約500名）、温泉入浴指導員（約5,000名）が活躍する機会も増えてくることが予想されます。

環境省では、「温泉と自然を生かした地域の魅力向上」、「温泉地のブランド化の推進

とPR」、「温泉地に関する産・民・官のコラボレーション」に取り組む「温泉地活性化プロジェクト」をスタートしています。掲げられた「温泉で元気に、温泉を元気に」は、面としての「温泉地」の持続的な発展に寄与するものと考えられます。

さらに、経済産業省では温泉や自然等の観光資源を組み合わせた健康増進サービス「ヘルスツーリズム」に品質認証を与える制度を2016年度には始めることを決めています。サービスを提供する体制が整っているか、参加者に健康への関心を高めるきっかけ（気づき）を与えているか等を審査、認証し、消費者が安心してサービスを利用できる環境を整えることが狙いです。日本が世界に誇る「温泉・入浴」を組み込んだ旅の形が、国内の利用者のみならず、年間2,000万人近くに急増した訪日外国人客にも広く周知されることになるでしょう。

本誌では、私どもの毎年の取り組みである助成事業で実施された研究論文を6編掲載しています。いずれも「温泉・入浴」にかかる基礎・応用研究で、得られた知見が「温泉・入浴を通じた健康づくり」の医科学的な根拠の一端として、社会に還元されることを期待しています。

2016年も「温泉・入浴」にかかる活動に努めてまいりますので、引き続きご指導、ご協力賜われますようよろしくお願い申し上げます。

目 次

巻頭言 一般財団法人日本健康開発財団 理事長

栗原 茂夫

(助成研究)

1. 硫化水素によるタンパク質修飾を介した病態予防効果…………… 1
研究代表者 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科薬効解析学 上原 孝
2. 環境を重視したヘルスツーリズムの可能性
ー中央ヨーロッパ保養地を事例としてー …………… 7
研究代表者 東京学芸大学教育学部地理学研究室 加賀美雅弘
3. 温熱療法による脾機能回復を介した、肥満に伴う認知症の発症予防の取組み …………… 15
研究代表者 大分大学医学部 内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座 後籐 孔郎
4. 妊婦に対する温泉浴の安全性の検証
ー妊娠初・中・末期別と温泉泉質別ー …………… 23
研究代表者 東北大学大学院医学系研究科保健学専攻 周産期看護学分野 佐藤喜根子
5. 温熱によるがんの殺細胞効果の分子レベルでの機構解明
ー温熱による相同組換え修復の誘導ー…………… 35
研究代表者 群馬大学・重粒子線医学研究センター 高橋 昭久
6. ストレスマーカーを用いたジェットバス入浴の効果の検討…………… 43
研究代表者 大東文化大学スポーツ・健康科学部 田村 京子

(温泉医科学研究所業績)

1. 原著論文.....	51
2. 学会発表.....	51
3. 著書.....	51
4. 委員・講師等の派遣	51
5. 共同研究.....	52

—— 助 成 研 究 ——

硫化水素によるタンパク質修飾を介した 病態予防効果

Neuroprotective effect of hydrogen sulfide via protein S-sulfhydration

研究代表者 岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・薬効解析学 上原 孝

要旨

【背景と目的】

近年、硫化水素 (H_2S) は一酸化窒素 (NO) や一酸化炭素 (CO) に次ぐ第3の内因性ガス状分子として、受容体やイオンチャネル、酵素、転写因子といった多くのタンパク質を標的とし、神経情報伝達や血管機能制御に関与していることが示唆され、その働きに注目が集まっている。そこで本研究では、細胞死抑制シグナルに関わる PTEN と小胞体におけるタンパク質品質管理機構に関わる分子シャペロンに着目し、そのタンパク質酸化修飾 (スルフヒドリル化) の有無、ならびにその酵素活性への影響について検討した。

【方法】

ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞を実験に供した。硫化水素産生酵素のノックダウンは特異的 siRNA をトランスフェクションすることで行った。また、硫化水素によるタンパク質修飾に関しては、modified biotin-switch 法によって検出した。タンパク質量あるいはタンパク質リン酸化は特異的抗体を用いたウェスタン解析によってアッセイした。

【結果と考察】

硫化水素による PTEN のスルフヒドリル化の有無を検討した結果、神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞において、PTEN は生理的条件下でスルフヒドリル化を受けていることがわかった。硫化水素産生酵素のノックダウンによってこのスル

フヒドリル化された PTEN のバンドが減弱したことから、確かに PTEN が内在性の硫化水素の標的となっていることが示された。一方、外来性の硫化水素ドナーを加えても、スルフヒドリル化 PTEN の著明な増加は観察されなかった。

さらに、小胞体ストレスを負荷した際に SH-SY5Y 細胞では硫化水素産生酵素の発現量が増加するが、この際、小胞体内シャペロン分子のスルフヒドリル化修飾も増加することが明らかとなった。

【結論】

硫化水素の標的として、抗細胞死シグナルに関係する脱リン酸化酵素である PTEN と小胞体内に存在するシャペロンタンパク質の同定に成功した。硫化水素は、タンパク質スルフヒドリル化 (酸化) を介してこれらの酵素活性を調節しているガス状分子である可能性が推定された。

【キーワード】 硫化水素、硫化水素産生酵素、タンパク質酸化、システイン残基、神経細胞

1. 背景と目的

私たちは酸素呼吸によって生じる活性酸素によって、ニンニクなどの食品中酸化物によって、あるいは呼吸を介して大気や煙中の親電子性物質 (ナフトキノン類など) によって、常に微量ながらも酸化ストレスに暴露されている。これらの共通の作用機構として、タンパク質シ

ステイン残基への特異的な修飾が指摘され、これが酸化ストレスの本体であると認識されている。一方で、酸化ストレスとはこれまで生体にとって悪い影響を与えるストレスとして捉えられてきたが、最近の研究から適量存在下ではむしろ積極的に生理応答に関わっている生体内調節分子そのものであるという事実が次々に明らかにされている。

例えば、ヒトでは活性酸素、一酸化窒素、一酸化炭素はそれぞれ酵素から生体内で産生され、記憶形成や血管弛緩反応（血圧調節）などの重要な生理的機能を担っていることが証明されてきた。一方、生体恒常性破綻に伴う酵素活性調節不全によるこれらの過剰産生は細胞死などを誘導し、病態形成に関与することが知られている。これらに加えて、硫化水素は生体内で産生される第3のガス状分子として近年発見された。

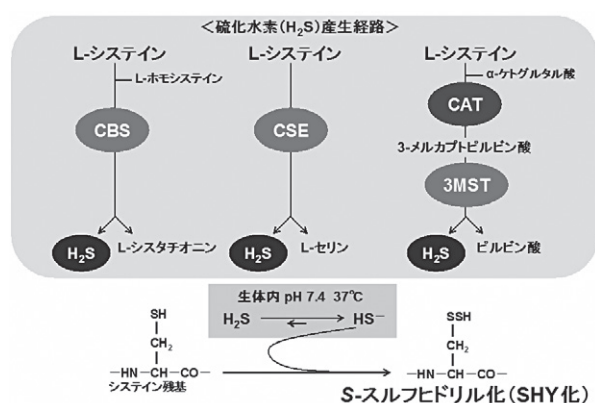


図 1. 硫化水素産生酵素とその経路

この産生酵素としてCSE（シスタチオニンγ-リアーゼ）、CBS（シスタチオニンβ合成酵素）などが同定されている（図1）¹⁾。硫化水素は一酸化窒素などと異なり、受容体刺激に依存せず、酵素が存在する臓器や細胞で微量ながら産生されていることが示唆されており、定常状態においてタンパク質と結合（酸化修飾、スルフヒドリル化）することで、何らかの機能を発揮していることが推定されている。事実、細胞

あるいはモデル動物を用いた研究から、硫化水素は血管内皮細胞に作用することで血圧低下作用を示すことや心筋老化を抑制することに深く関与している事実も発表されている。

本国における私たちの生活習慣として、硫黄泉への入浴や含硫化合物であるニンニクやネギを食することが多々ある。これにより、硫化水素あるいはその代謝産物は無意識に取り込まれており、それらの影響を絶えず受けていると推定されている。したがって、温泉入浴あるいは付近への滞在などによる健康増進／治療作用には、硫黄成分の摂取、とくに硫化水素によるタンパク質への作用（質的変化）が関係していることが予想された。

そこで、本研究では硫化水素の標的タンパク質、すなわち生体内硫化水素センサーの単離同定を目指した。さらには、当該タンパク質の硫化水素に対する感受性を明らかにし、細胞保護効果（抗細胞死作用）への影響を中心にして検討した。また、それに際して他の酸化ストレス（NOや活性酸素）標的タンパク質との相違も明らかにし新規作用機構を提唱することを目的とした。

II. 方法

硫化水素によるタンパク質スルフヒドリル化は以下のように行った²⁾。細胞を氷冷PBS(-)で2回washした後、可溶化bufferを1ml加え細胞を剥離し、dish上でサスペンドした。これをエッペンチューブに回収して4℃、15,000rpm、10min遠心し、その上清を細胞質画分として用いた。細胞質画分のタンパク質濃度をBradford法により測定し、可溶化bufferでタンパク質濃度0.8mg/mlとなるように希釈したものを1mlずつエッペンチューブに小分けにした。ここで、硫化水素処置をするサンプルに対しては、NaHSを室温に加え、遮光・室温条件下で30minインキュベーションし、これらをサンプルとした。次に、遮光した15mlファルコンチューブに移し、各サンプルにBlocking bufferを4ml加え、

3min毎に転倒混和をしつつ50℃、20minインキュベーションした。アセトン(-20℃保管)を10ml加えて転倒混和した後、-80℃で5minインキュベーションした。これを4℃、3,000rpm、5min遠心した後、上清を除き、アセトンが完全に切れるまでファルコンチューブを逆さまにして静置し、HENS buffer 200μlでペレットをサスペンドし、エッペンチューブに移した。これに4 mM Biotin-HPDP solutionを66μl加え、室温、で3hrインキュベーションした。

未反応のBiotin-HPDPを除去するため、アセトン540μlをエッペンチューブに加え、-80℃で5minインキュベーションした後、上清を捨てアセトンが完全に切れるまでチューブを逆さまに静置した。そして、ペレットをHENS buffer 450μlでサスペンドし、このうち30μlをinput用に別のエッペンチューブに移した。Input用サンプルには4×ラムリ10μl加え、5min煮沸した。ここで、別に用意したエッペンチューブにstreptavidin-agaroseを1サンプルあたり50μlとり、4℃、5,000 rpm、1min遠心後上清を除き、Neutralization bufferを各80μlずつ加えてサスペンドした。残りの420μlにNeutralization buffer 900μlを加え、これを先に用意しておいたstreptavidin-agaroseの懸濁液に加え、ローター(4℃)で回転させて一晩放置した。

サンプルを4℃、1,000rpm、20sec遠心し、上清をピペットで静かに除き、Neutralization buffer + NaCl 1ml加えてstreptavidin-agaroseをwashし、これを再び4℃、1,000rpm、20sec遠心した。この操作を5回繰り返した後、上清を完全に除いたサンプルに2×ラムリを20μl加え、5min煮沸した。その後、サンプルをSDS-PAGEに供した後、特異的抗体を用いてウェスタン解析することでスルフヒドリル化タンパク質を同定した。

III. 結果

これまでに当研究室では一酸化窒素の標的タンパク質を単離するために、抗体アレイを用いて網羅的にスクリーニングした。その結果、細

胞内に存在する既知／未知タンパク質の同定に成功してきた。それらは一酸化窒素のみならず、硫化水素などでも酸化されることが予想されたため、本研究では標的をこの候補から絞り込んで解析を行った。まず初めに、抗細胞死効果を有するPTENに着目した。PTENが生体内で恒常的に硫化水素の標的となっているか否かを確認するために、産生酵素のノックダウンによる効果を調べた。定常状態ではSH-SY5Y細胞には硫化水素産生酵素の中、CBSのみが発現している。そこで、CBSに対するsiRNA処理によって酵素レベルが減少することを確認するため、まず初めにウェスタン解析および培地中の硫化水素濃度を測定した。その結果、CBS量および硫化水素量はCBS特異的siRNAの処理に伴いおよそ50%程度まで減少することが示された(図2)。つぎに、siRNA処理を行ったSH-SY5Y細胞のtotal cell lysateに対してスルフヒドリル化タンパク質を検出するmodified biotin-switch assayを行った。その結果、basal levelでPTENは既にスルフヒドリル化されており、siRNA処理によってこの酸化修飾は著明に減少することがわかった(図2)。

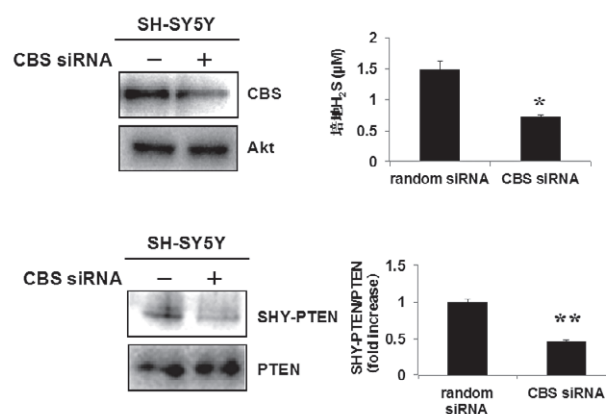


図2. 硫化水素によるPTENスルフヒドリル化

つぎに、siRNA処理を行ったSH-SY5Y細胞に対し、NOドナーであるSNOCを処理し、ニトロシル化を検出するbiotin-switch assayに供した。興味深いことに、硫化水素産生酵素の

ノックダウンによってPTENはbasal levelで既にニトロシル化され、さらにコントロールに比べ低濃度のNO (1-5 μ M) によってSNO化されることが明らかとなった。

PTENはSNO化されることで活性が負に調節され、それに伴って下流に存在するAktのリン酸化が亢進する。したがって、硫化水素産生を抑制した際にはPTENのニトロシル化に起因したAktの活性化が起こることが予想された。そこで、ノックダウンに伴うAktリン酸化亢進の有無を、siRNA処理後、培地に含まれるFBSを0.1% (通常は10%) に交換し、FBSによるAktリン酸化の増加を抑制した条件下で検討した。その結果、硫化水素産生酵素CBSのノックダウンによってAktのリン酸亢進が認められた (図3)。

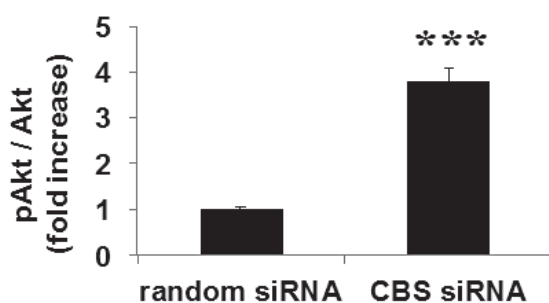


図3. 硫化水素産生酵素ノックダウンによるリン酸化Akt量の増加

一方、新たな硫化水素基質として小胞体シャペロン分子に着目して、標的タンパク質の探索を行った。これまで当研究室では、タンパク質成熟機構ならびにタンパク質品質管理機構に関わる酵素やシャペロンが酸化ストレスの標的になっていることを明らかにしてきた。そこでまず、ニトロシル化が認められた小胞体内腔に存在するシャペロンタンパク質も硫化水素によってスルフヒドリル化されるか否か検討した。まず、CBSをノックダウンしたところ、小胞体シャペロン分子のスルフヒドリル化が抑制された。また、SH-SY5Y細胞では小胞体ストレスを負

荷させると、他の硫化酵素産生酵素であるCSEの発現が上昇することが知られている。そこで、小胞体ストレスであるタプシガルギンを処理したところ、シャペロンのスルフヒドリル化が著明に増加することがわかった (図4)。

IV. 考察

本研究により、生理的条件下で硫化水素は一酸化窒素や過酸化水素などのPTEN活性を負に調節する因子から、システイン修飾を介してPTEN活性を保護していることが示唆された。このことから、硫化水素はタンパク質スルフヒドリル化を介して各種酵素の活性を調節しているガス状分子である可能性が推定された。一方で、硫化水素がPTENの脱リン酸化活性を抑制し、Aktリン酸化を亢進させることによって細胞保護作用を示すという報告や、脳卒中後の組織改善治療に硫化水素が有効であるといった報告が近年なされており³⁻⁵⁾、本研究で明らかとなった事実とは若干異なっている。しかしながら、これらの報告はいずれも細胞外から大量の硫化水素を加えて影響を観察しているため、生理的な現象ではないとも考えられる。

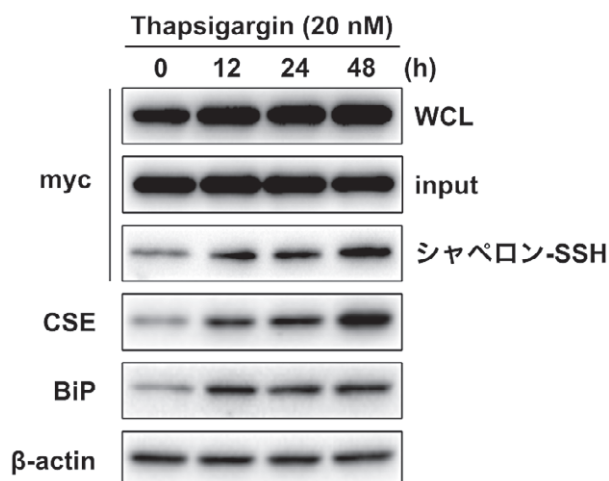


図4. 小胞体ストレスによるシャペロン分子のスルフヒドリル化

今後の詳細な解析が必要ではあるが、本研究において新たな硫化水素の標的タンパク質とし

て小胞体内に存在するシャペロン分子の同定に成功した。小胞体は新生タンパク質成熟に関わる細胞内小器官であり、この機能の破綻は細胞死に直結することが知られている。小胞体ストレス環境下で駆動する情報伝達システム系に unfolded protein response (UPR) があるが、この下流に硫化水素合成酵素 (CSE) が存在する。私たちが発見したシャペロン分子は定常状態においてもわずかながらスルフヒドリル化されているが、小胞体ストレス時にはさらにスルフヒドリル化が亢進することがわかった。この酸化修飾が酵素活性に対してどのような影響を及ぼしているのか、現段階では不明であるが、今後その解析を進める予定である。このような取り組みを介して、硫化水素が介在するタンパク質システイン残基の酸化修飾が細胞生存／細胞死において、どのような機能を担っているかととても興味深く、今後明らかにしていく予定である。

V. 結論

本研究から以下の知見を得た。

神経芽細胞腫 SH-SY5Y において PTEN は、定常状態において内在的に産生される硫化水素によってスルフヒドリル化されていた。硫化水素産生酵素のノックダウンによってスルフヒドリル化 PTEN 形成量は減少し、逆にニトロシル化-PTEN 形成が認められた。この修飾に伴い、Akt のリン酸化亢進が起こった。

本研究から、生理的条件下において、PTEN は硫化水素によってスルフヒドリル化されることで、内在性 NO 合成酵素由来の NO による修飾を防御していることが示唆された。このことから、硫化水素はスルフヒドリル化を介して各種酵素の活性を調節しているガス状分子である可能性が推定された。

また、本研究において新たな硫化水素の標的タンパク質を同定することに成功した。小胞体の機能に対する硫化水素の効果については、これまでに全く報告がされておらず、今後、その

生理的／病態生理的機能を解析していく予定である。

VI. 謝辞

本研究に対しまして、一般財団法人日本健康開発財団第 41 回（平成 27 年度）研究費助成金を賜りましたこと深く感謝申し上げます。

文献

- 1) Shibuya N, Tanaka M, Yoshida M et al. 3-Mercaptopyruvate sulfurtransferase produces hydrogen sulfide and bound sulfane sulfur in the brain. *Antioxid. Redox Signal.* 11: 703-714, 2009.
- 2) Mustafa AK, Gadalla MM, Sen N et al. H₂S signals through protein S-sulfhydration. *Sci. Signal.* 2: ra72, 2009.
- 3) Manna P, Jain SK. Hydrogen sulfide and L-cysteine increase phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate (PIP3) and glucose utilization by inhibiting phosphatase and tensin homolog (PTEN) protein and activating phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/serine/threonine protein kinase (AKT)/protein kinase C ζ / λ (PKC ζ / λ) in 3T3L1 adipocytes. *J. Biol. Chem.* 286: 39848-39859, 2011.
- 4) Xie L, Tiong CX, Bian JS. Hydrogen sulfide protects SH-SY5Y cells against 6-hydroxydopamine-induced endoplasmic reticulum stress. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 303: C81-91, 2012.
- 5) Oh MY, Jang H, Ryu WS et al. Hydrogen sulfide treatment induces angiogenesis after cerebral ischemia. *J. Neurosci. Res.* 92: 1520-1528, 2014.

Neuroprotective effect of hydrogen sulfide via protein S-sulfhydration

Takashi Uehara ¹⁾

1) Department of Medicinal Pharmacology, Graduate School of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

Abstract

[Background]

Hydrogen sulfide (H₂S) has been identified as an endogenous gaseous molecule that produces gases such as nitric oxide and carbon monoxide. H₂S is produced by the known enzymes such as cystathionine β-synthase (CBS), cystathionine γ-lyase (CSE), and 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (3MST). H₂S is known to interact with sulfhydryl groups in the cysteine residue of proteins. The aim of this study was to identify the novel substrate for H₂S in neuronal cells.

[Methods]

To detect the protein sulfhydration by H₂S, we performed the modified biotin-switch method developed by Snyder group. The protein levels of phosphorylated Akt, Akt, PTEN, CBS, CSE were detected by western blotting with the specific antibodies. To knockdown CBS proteins, specific siRNA was transfected into SH-SY5Y cells.

[Results]

Specific assay to detect S-sulfhydrated proteins revealed that PTEN is endogenous target for hydrogen sulfide. PTEN was very sensitive to NO under CBS knockdown cells. In addition, we succeeded to identify a novel target protein for hydrogen sulfide that is located in endoplasmic reticulum. This modification was enhanced by the treatment with thapsigargin, an ER stressor.

[Conclusion]

We here reported that some proteins were certainly substrate for hydrogen sulfide. This gaseous mediator stimulated the protein S-sulfhydration via cysteine residue in protein. We are now investigating to elucidate the role of S-sulfhydration on neuronal cell survival against several stresses.

Key words: hydrogen sulfide, oxidation, S-sulfhydration, cell death, neuron

環境を重視したヘルスツーリズムの可能性 ー中央ヨーロッパ保養地を事例としてー

Health tourism and the regional environment:
The case of a health resort in Central Europe

研究代表者 東京学芸大学教育学部地理学研究室

加賀美雅弘

要旨

【背景と目的】

近年、ヘルスツーリズムへの関心が高まっている。その背景には、①情報化社会の進展と市場競争の激化による心身のストレスの蓄積や、健康・充実した暮らしへの関心の高まりを背景にした健康づくりのためのツーリズムが展開していること、②現代人の価値観と余暇の多様化に伴い、商品化された観光資源を消費するハードツーリズムから、地域固有の自然や文化に触れるソフトツーリズムへの転換が生じていること、があげられる。主に健康増進を目的にしたヘルスツーリズムは、地域の自然や文化を利用した健康増進を目指している。こうした動向を踏まえて本研究は、地域環境を評価し発展してきたヨーロッパの保養地を対象にして、いかなる形態のヘルスツーリズムが実現されているかを明らかにし、環境を重視したヘルスツーリズムの可能性について考察する。また、日本におけるヘルスツーリズムについての展望にも言及する。

【方法】

保養地におけるヘルスツーリズムの発展が目覚ましいドイツ語圏の保養地を研究対象とする。特に、現在の北イタリア・南チロル地方に位置する気候保養地メラーンMeran（イタリア語でメラノMerano）において、いかなる保養が実現されているのかを明らかにすることをめざした。そのために施設の立地と景観の特徴を観

察し、観光事業についての実態調査を行った。その結果を踏まえて保養地での滞在がどのような特徴をもっているのか、ヨーロッパにおけるヘルスツーリズムの特徴を検討した。

【結果と考察】

気候保養地メラーンは、19世紀にアルプス山岳地有数の保養地として発展してきた歴史があり、クアハウスやプロムナード、老舗ホテルや劇場やカフェなど歴史的な建造物が数多く立地し、建設当時の景観をかなり残している。これらは現在も保養客の多くが利用しており、特にプロムナードは季節や体調に応じて使い分けられている。保養客の多くは大気浴を目的にした滞在をしており、夏季には3～4週間の滞在が一般的である。一方、メラーン市の資料によれば、保養客の滞在目的には、ハイキングや保養・休養、町歩きなどとともに、博物館や周辺地域の訪問があげられている。これは地域の歴史や衣食住などの伝統文化、地場産業など地域固有の文化に保養客が関心を寄せていることを示しており、実際、これに対応して民族舞踊や伝統工芸などが重要な観光資源とみなされている。その結果、保養客は大気環境という保養地特有の自然環境ばかりでなく、地域固有の歴史や文化をも取り込んだ滞在中を楽しむ傾向にあることが明らかになった。

【結論】

ヨーロッパの保養地は自然環境と伝統文化を

組む合わせた個性ある場所として評価され、ヘルスツーリズムは地域環境を総合的に活用する観光として発展しつつある。日本では近年、長期滞在による保養行為が望まれる一方で、依然として温泉浴、名所旧跡めぐり、飲食など特定の行為で規定される傾向が強い。地域の環境をいかに評価し、屋外（アウトドア）ですごすことによる健康増進をどのようにはかるかが、今後の日本のヘルスツーリズムの発展に欠かせないと思う。

I. 背景と目的

ヘルスツーリズムとは、特定の場所や地域に一定期間滞在することにより、健康状態を改善・維持することを目的にした観光行動である。滞在先は、価格やインフラ、魅力ある観光資源などに規定される点で、通常の観光と多くの共通性をもつ一方で、身体にとって望ましい環境であるかどうかの判断基準が加わる点に大きな特徴がある。特定の身体不良の改善から健康増進のレベルまで滞在目的はさまざまだが、現地の環境をできるだけ把握し、快適で効果的な滞在を望む傾向が強い。そうしたヘルスツーリズムの多くは、保養地やリゾート地と呼ばれる特定の場所でなされることが多く、観光行動が多様化する中で、健康を強く志向して保養地やリゾートを訪れる観光客数は、今後も増加の一途をたどることになるであろう。

こうしたヘルスツーリズムが注目されている背景には、①ますます進展する情報化社会と激化やまない市場競争など、現代人は心身のストレスが蓄積する状況にある。その一方で健康・充実した暮らしへの関心が高まっており、その結果として健康づくりのためのツーリズムが展開していること、②現代人の価値観と余暇の多様化が進むにつれて、これまでの商品化された観光資源を消費するハードツーリズムから、地域固有の自然や文化に触れるソフトツーリズムへの転換が生じており、環境を重視した新しいタイプの観光に目が向けられているこ

と、などがある。

以上の動向を踏まえて本研究は、地域環境を評価し発展してきたヨーロッパの保養地を対象にして、いかなる形態のヘルスツーリズムが実現されているかを明らかにし、環境を重視したヘルスツーリズムの可能性について考察する。研究代表者は、すでにヨーロッパの保養地の特性を地域的・歴史的な文脈で論じた¹⁾が、本研究では、環境を利用する場としての保養地の特性と、ヘルスツーリズムとの関係について考察する。なお、日本におけるヘルスツーリズムについての展望にも言及する。

II. 方法

本研究では、保養地におけるヘルスツーリズムの発展が目覚ましいドイツ語圏の保養地を事例とし、とりわけ現在の北イタリア・南チロル地方に位置する気候保養地メラーン Meran（イタリア語でメラノ Merano）において、いかなる保養が実現されているのかを明らかにすることをめざした。そのために施設の立地と景観の特徴を観察し、観光事業についての実態調査を行った。その結果を踏まえて保養地での滞在がどのような特徴をもっているのか、ヨーロッパにおけるヘルスツーリズムの特徴を検討した。

今日、ヨーロッパの海岸や山岳地には保養地と呼ばれる場所がいくつもある²⁾。たとえばイギリス南部のドーバー海峡に面したブライトンやオランダ沿岸のフリースラント諸島、南フランスのコートダジュール、アルプス山岳地ではスイスのダヴォスやフランスのシャモニーなどは、いずれもすぐれた気候保養地としてよく知られている。保養地の中心にはクアハウスと呼ばれる施設が立地し、公園や劇場、ホテルやレストラン、カフェが軒を並べ、全体として優雅な雰囲気を漂わせた独特の景観がみられる。

気候保養地は、これらの土地の大気環境を利用しながら特定の病気の治療を行う場所として、特に19世紀に発達した。当時、呼吸器やリウマチなど特定の病気の治療にとって保養地の

環境が優れていることが医師たちによって発表されると、これら保養地への関心は高まっていった。大気環境を重視した治療の意義が強調され、気候保養地という肩書をつけた保養地は増加の一途をたどり、大いににぎわった。海岸とともに山岳地では、都市部とは異なる澄んだ空気と大きな気温差といった高山特有の大気環境が、病気の治療や健康増進に役立つと評価され、多くの保養地が生まれた。19世紀に産業の発達と都市の成長が起こると、都市住民の間に富裕層や中産階級が拡大した。生活にゆとりのある人々が増え、鉄道網や道路網の整備、都市環境の悪化による優れた環境への関心の高まり、印刷技術の革新による新聞・書籍などマスメディアの発達とそれによる情報量の増大などが相まって、ステータスを実感できる場所として保養地はヨーロッパ各地に形成された。

研究の対象とするメラーンは、イタリアのトレンチーノ・アルトアディジェ Trentino-Alto Adige 州にあり、アルプス山中のメラーン盆地の中央に位置する。第一次世界大戦までオーストリア・ハンガリー帝国領内において、中央ヨーロッパ屈指の保養地であった。1910年の宿泊客数は26,936人。これは当時のオーストリア国内において第5位の規模を誇った。また1週間以上の滞在者は18,057人を数えた。

現在、メラーン市の人口は38,863(2013年)。中心部の標高325m、年平均気温は10~12℃、晴天日は年間300日以上にのぼる。

Ⅲ. 結果と考察

気候保養地メラーンは、19世紀にアルプス山岳地有数の保養地として発展してきた歴史があり、町の中央には瀟洒なクアハウスが建ち、



図 1 保養地メラーンの市街地

旧市街地の南を東から西に流れるパッサー川沿いに夏・冬プロムナードがそれぞれ設置されている。旧市街地の北に広がる丘陵地にはタッパイナ・プロムナードがある。

緑が美しい保養地公園やプロムナード、五つ星や四つ星の老舗ホテル、劇場やレストラン、カフェ、カジノなど歴史的な建造物が数多く立地する(図1、写真1、2)。建設当時の景観もかなり残されている。かつて王族など上流階級の間でもてはやされたこの保養地の名称は現在まで引き継がれ、ドイツやオーストリアなどドイツ語圏を中心にして、イタリアやオランダ、フランスなど広くヨーロッパ各地から保養客を集めている。

これらの保養施設は今も利用しており、特にプロムナードは、季節や体調に応じて使い分けられている。町の東側、山間を東から西へと流

れるパッサー川に沿って、北岸の日向側には冬プロムナード(全長650m)、南岸の日陰側には夏プロムナード(全長700m)があり、多くのベンチが設置されている。平坦な道であることから、高齢者や身体の不自由な保養客が外気に触れ、身体を動かすための優れた場所になっている。

町の北側に広がる丘陵部には、タッパイナー・プロムナードが延びている。これは起伏に富んだコースで、接続道路も合わせて総延長は8.4km。標高差は約145m。通常の歩行で3時間弱の道のりである。医師 Franz Tappeiner (1816-1902) によって設定され、今も保養客の多くが訪れ



写真1 気候保養地メラーン
19世紀の絵葉書



写真2 メラーンのクアハウス
歴史的な景観が残された保養地



写真3 タッパイナー・プロムナード
起伏ある道を歩く人々



写真4 メラーン近郊のチロル城
地域の歴史を展示する郷土博物館

ている（写真3）。ここでは呼吸量と代謝量の増加、血圧の上昇などが期待され、体調の改善が期待できることから、地形療法にも利用されている。

プロムナードに限らず、保養客の多くは屋外で過ごしており、テニスやゴルフなどのスポーツや、読書・歓談、飲食などくつろぎの時間を楽しんでいる。これらは大気浴を兼ねており、気温や湿度、気圧、日照量の変化に対応しつつ体調を整える行為がなされている。保養客の滞在日数はかなりばらつくが、夏季には3～4週間の滞在が一般的である。

メラーンは、アルプス山岳地一帯を占めるチロル地方の歴史的中心地に位置し、町の近くには古城「チロル城（Burg Tirol）」が岩山の上にそびえ、チロル地方発祥の地としてイタリア国内ばかりでなく、ドイツやオーストリアからの観光客をひきつけている。城を経由する多くのハイキングコースが整備されており、手軽に山に出かけてすばらしい眺望を楽しむことも観光客の目的にもなっている。また冬には多くのスキー客が集う場所として知られている³⁾。

さらに土地の伝統文化や伝統産業、そして人々の暮らしも、多くの観光客をひきつけている。ワイン祭りなど多彩なイベントが開かれ、地域の人々との交流も盛んで、良質のワインやチーズ、刺繍や木彫などのすぐれた地場産業が滞在客にとって大きな魅力になっている。メラーン市の資料によれば、保養客の滞在目的には、ハイキングや保養・休養、町歩きなどとともに、博物館や周辺地域の訪問があげられている。これは地域の歴史や衣食住などの伝統文化、地場産業など地域固有の文化に保養客が関心を寄せていることを示している。

実際、民族舞踊や伝統工芸などが重要な観光資源とみなされている。このことは、たとえば近隣に立地する博物館80箇所の展示内容からもわかる。展示の多くは伝統的な民家や衣装、料理などの伝統文化や工芸品などの地場産業、教会芸術や城砦の歴史など地域の歴史や文化を

紹介するものであり、地域文化への関心を高める機能を果たしている。たとえばメラーン近郊にあるチロル城は、かつて一帯を治めたチロル伯の居城として発展し、地域のシンボルであり続けてきた。これが2003年には郷土博物館として開館し、メラーンをはじめ、地域の歴史や文化を知る場所として多くの訪問客を受け入れている（写真4）。

メラーン市観光局は、メラーンがきわめて良好な気候保養地であり、健康的に過ごすことができる環境であることを強調するとともに、さまざまなレジャーや余暇を楽しむことができる点もアピールしている。かつての上流社会がつくりだした保養地特有の優雅で洗練されたたえずまいと、地域の歴史や伝統文化に触れることが、この気候保養地の魅力として位置づけられている。ツーリズムの多様化に伴って、この歴史ある気候保養地は、病気の治療のための大気環境を求める人々を受け入れる場所から、レクリエーションやレジャーのための時間をゆったりと過ごす人々のための余暇空間へと変化しているといえよう。

世界に先駆けて産業化が進行し、大戦後も飛躍的な経済成長を遂げてきた西ヨーロッパ諸国において、所得の増加と余暇時間の拡大が実現されたことは、保養への関心を高め、健康増進を目指すヘルスツーリズムの発展へとつながった。フランスで1936年に法制化された長期のヴァカンスが国民の間で浸透し、次第に4週間近い休暇が定着していった。このことも、保養地をはじめ各地でヘルスツーリズムがポピュラーなものへと深化することを促している。ヘルスツーリズムが普及してゆく上で、長期にわたる休暇が取得できる職場環境が前提になっていることは、強調しておく必要がある。

しかし、その一方で、大量の観光客に無駄なくサービスするための設備が整えられた従来型の観光地ではなく、ありのままの農村を訪ね、自然環境だけでなく、地域の歴史や文化といった社会文化環境を生かした余暇を過ごすという

新しいツーリズムの形態を求める人々が増えて
いることも事実である。余暇の楽しみ方を自ら
が考え、大気環境を意識して利用するような観
光のスタイルが、ヨーロッパではますます重要
になっている。

以上をまとめると、図2のように示すことが
できる。身体によい環境を求める有産階級の
人々の需要に合わせて19世紀に発達した保養
地は、大気や温泉など一定の評価がなされた環
境が備わった場所とみなされ、日光浴や大気
浴、温泉浴や飲泉など保養地特有の処方により
健康を維持・増進させることが期待された。

これが近年では、情報量の増加や生活の多様
化に伴うレジャーの大衆化とともに、健康的で
リラックスし、充実した時間を過ごすことを望
む人々が増加している。そして彼らの多くが保
養地を訪れ、自然環境ばかりでなく、地域の伝
統文化や祭り、伝統料理など地域の個性に関心
をもつ傾向が強まっている。それは、観光資源

としてあてがわれた商品を誰もが同じように消
費するというハードツーリズムとは違い、時間
をかけて地域の魅力にじかに触れ、独自の体験
を望むものであり、地域の自然と文化に直接か
わりながら余暇を楽しむソフトツーリズムの
色合いが強くなっている。この点でヘルスツー
リズムとは、特定の保養スタイルによって規定
されるものではなく、個人によってきわめて多
様であり、個性的な体験を求める行為によって
成り立つものといえる。

IV. 結論

ヨーロッパで形成・発展してきた保養地は、
地域の環境を総合的に把握し、評価した結果と
して理解することができる。19世紀ヨーロッパ
においてそうした評価がなされた背景には、当
時飛躍的に進行した産業化と都市の発達、鉄道
に代表される交通網の整備、有産市民階層の成
長、出版に代表されるマスメディアの発達と、

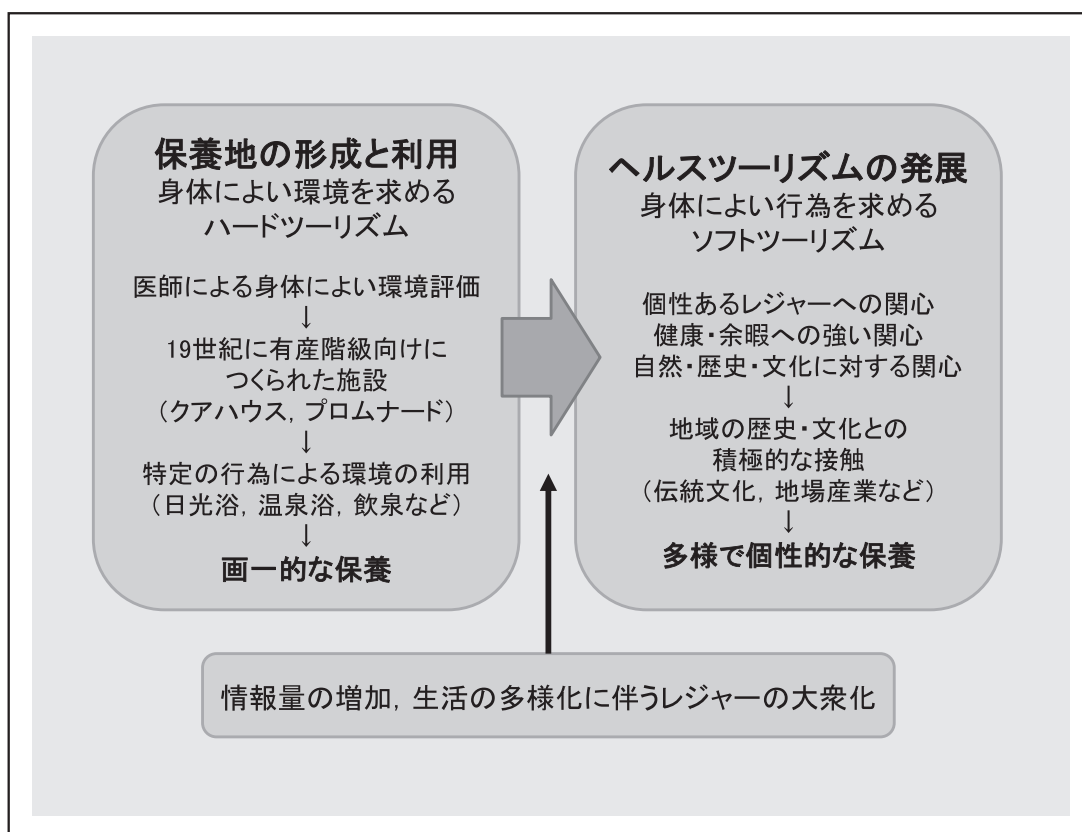


図2 地域環境を利用したヘルスツーリズムの可能性

教育水準の向上による情報流通量の増大などがあげられる。そして、それに応じて健康への関心と余暇（レジャー）の拡大がツーリズムの成長を促し、保養地の発展へとつながったとみることができる。

19世紀には、かかる変化の大部分はまだヨーロッパに限定的に生じていた。それが20世紀以降、徐々にこうしたプロセスは世界各地に拡散し、保養やレジャーを目的とする人々が増大することになった。

ヘルスツーリズムの発達は、そうした発展の経緯の延長線上にある。保養地は自然環境のみならず伝統文化や地域社会などを観光資源として強調・保護し、保養客の関心をひきつけることに成功した。健康と結びつけられた保養地の特性だけでなく、博物館やさまざまなイベントを通して発信される地域の魅力も、伝統芸能や地場産業など地域固有の文化への関心を高めることにつながり、保養地での滞在を促している。自然や歴史、文化などへの理解が地域の環境全体への関心を高め、なじみを感じる人々を増やし、結果として保養地滞在をよりポピュラーなものにしている。

一方、日本国内では近年、ようやく自然環境や伝統文化など地域の個性に関心が向けられるようになってきた。しかし、保養地や温泉地では依然として温泉浴や名所旧跡めぐり、飲食など特定の決まりきった行為に規定される傾向が強い。地域の環境をいかに評価し、屋外（アウトドア）ですごしながら健康増進をどのようにはかるかが、これからの日本のヘルスツーリズムの発展に欠かせないであろう。

ヘルスツーリズムは、特定の地域の環境を理解し、そこで健康増進をはかるものである。身体によい環境が評価されたヨーロッパの保養地において、自然環境だけでなく、歴史・文化環境をも含めたツーリズムがますます注目されている。ヨーロッパの保養地の発展プロセスを知るとは、高齢化が進む社会でのツーリズムのあり方を考える上でも重要だと思われる。

文献

- 1) 加賀美雅弘：オーストリア・ハンガリー帝国における保養地の地域的概観。東京学芸大学紀要第3部門 2005：56：29-42。
Kagami, M.: Development of recreational and health resorts in Central Europe and the particular conditions in Meran, Italy. *Global Environmental Research* 2008: 12: 117-122.
- 2) ジョーダン=ピチコフ, T. G.・ジョーダン, B. B. 著, 山本正三・石井英也・三木一彦訳『ヨーロッパ文化地域の形成と構造』二宮書店 2005：373-378.
- 3) 加賀美雅弘：イタリア・南ティロール地方におけるエスニック文化と観光地化。山下清海編『現代のエスニック社会を探る—理論からフィールドへ』学文社 2011：113-128.

Health tourism and the regional environment: The case of a health resort in Central Europe

Kagami, Masahiro¹⁾

1) Department of Geography, Tokyo Gakugei University

Abstract

[Background]

This study has intended to clarify the character of health tourism in a European health resort and to discuss the possibility of including according aspects into the development of health resorts in Japan.

[Methods]

The city of Meran in northern Italy, a famous climatic health resort in Europe developed during 19th century, was selected for this case study on health tourism. The location and typical landscape features of the according resort facilities were investigated. Interviews were carried out with health tourists; their touristic activities and especially their spatial behavior were determined.

[Results]

The historical *Kurhaus* of Meran and its hotels reflect characteristics of the unique local traditions. Most health tourists devote themselves to air bathing and usually stay for about 3 or 4 weeks. Aside from enjoying hiking in the region, tourists are often interested in various aspects of the local culture, the traditional lifestyle with its historical background, and the local commerce and products. Both, aspects of the natural and cultural environment are valuable targets for tourists in this health resort.

[Conclusion]

European health resorts are places with special and unique environmental, cultural, and regional features. In Japan, a stay at a health resort is usually combined with sightseeing of famous and nationally significant sites and places. Further development of health tourism in Japan ought to include aspects of tradition, local environment, as well as regional and cultural uniqueness for making health resorts attractive to a modern populace.

Key words: climatic health resort, soft tourism, regional environment, Meran, Central Europe

温熱療法による脾機能回復を介した 肥満に伴う認知症の発症予防の取り組み

Effects of spa treatment on the prevention of dementia associated with obesity through the improvement of splenic function

研究代表者 大分大学医学部 内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座 後籐 孔郎

要旨

【背景と目的】

肥満によってもたらされるメタボリックシンドロームは、全身性の軽度慢性炎症が基盤病態である。また、最近の研究により、肥満がアルツハイマー型認知症 (AD) の危険因子であるというエビデンスが集積されており、さらには、神経細胞外のアミロイドβ (Aβ) の沈着のみならず、ミクログリア細胞 (MG) の活性化とそれに伴う慢性炎症がADの病態生理に大きく関わるとされている。今回、①肥満による脾臓由来interleukin-10 (IL-10) 合成能の低下が、脳内BDNF (脳由来神経栄養因子) の発現の低下、脳内Aβ沈着の促進およびMGの活性化をもたらすが、②温浴により、肥満に伴う脾臓由来IL-10合成能低下が改善するか、③温浴により脳内BDNF発現の増加のみならず、Aβ沈着やMG活性に影響を及ぼすか検討する。

【方法】

雄ラットを、通常餌 (SD) または高脂肪餌 (餌中の60%が脂肪成分; HD) の各群を36℃温浴群 (36℃群) と42℃温浴群 (42℃群) に分ける。したがって、SD + 36℃群、HD + 36℃群、SD + 42℃群、HD + 42℃群の4群を作製する。その後、1) 各群の直腸温、1日摂食量、体重、空腹時血糖値、2) 脾臓内の抗炎症性サイトカインであるIL-10発現および、脾臓内の主要なIL-10産生細胞であるB細胞の発現、3) 脳内のTNF-α、IL-10発現、4) 脳内MG活性、脳

内のBDNF発現およびAβ脳内沈着について評価する。

【結果と考察】

温浴によって、体重や糖代謝には変化がなかったが、高脂肪餌誘導性肥満による脾臓内IL-10合成能の低下が有意に改善した。また、温浴は肥満によるMG活性や脳内炎症性変化を改善させた。さらに温浴は、肥満に伴う脳内BDNF発現の低下を回復させることが認められた。しかしながら、温浴によって、脳内Aβ沈着に変化はみられなかった。

【結論】

温泉療法は、脾臓由来IL-10合成能を改善させ、さらに脳内炎症性変化の改善や、脳内BDNF発現の増加をもたらすことで、AD発症予防に有効である可能性が示唆される。

Key words: 肥満、脾臓、IL-10、脳由来神経栄養因子

I. 背景と目的

我が国は他の国に比べ急速に高齢化が進んでいる。2050年には高齢化のピークに達し、国民の32%が高齢者で占めるといわれている。人の加齢は心身機能の適応能力を低下させるが、その1つに認知機能が挙げられる。このような認知機能を改善もしくは維持させるために、薬物療法、身体活動、音楽療法などが用いられている。これまで、温泉療法によって抗動脈効果作用、抗炎症作用、血管内皮機能改善作用がもたらされることが示唆されている¹⁾。このような結果は、非糖尿病患者では得られず、動脈効果の強い糖尿病病変に対して、温泉療法が有益であるとされている²⁾。

一方、肥満がアルツハイマー型認知症 (AD) の危険因子であるというエビデンスが集積されている。脳由来神経栄養因子 (Brain-derived neurotrophic factor; BDNF) は神経細胞の発生や成長、維持、修復など重要な働きをするタンパク質であるが、近年、このBDNFの発現量がAD患者の脳で減少していることが確認されている³⁾。これまでの研究で我々は、①高脂肪食の投与により、脾臓の機能であるサイトカイン発現が低下する、なかでも抗炎症性作用を有するIL-10の発現が著しく低下しており、これには脾臓内のB細胞発現低下が関与している、②脾臓摘出により視床下部内でのミクログリア細胞の発現増加に伴う炎症性変化が増悪する、③②で示された変化はIL-10の慢性投与により視床下部内の炎症性変化が抑制される、ことを確認している⁴⁾。さらにIL-10欠損動物 (IL-10KO) を用いて、IL-10KOにおける脾臓摘出の影響を検討している。IL-10KOでは、上記のような脾臓摘出による視床下部内の炎症性変化がみられなかったが、IL-10をIL-10KOに慢性投与すると、IL-10KOの視床下部内の炎症性変化が軽減される⁴⁾。

以上より、肥満によって脾臓機能の1つであるIL-10合成能が低下し、その低下が視床下部内の炎症性変化をもたらすことを、我々は明らか

にしている。さらに脳内炎症性変化がADの発症に深く関与していることを考慮すると、脳内の炎症性変化が脳内BDNF発現の低下をもたらす可能性も示唆される。本研究の目的は、1) 肥満による脾臓からのIL-10合成能低下が、ADの病態形成に大きく関与している、2) 脾臓由来IL-10合成能低下を改善させる手段として、温熱療法が有用である、ことを証明することにある。

II. 方法

雄ラットに通常餌 (SD) または高脂肪餌 (餌中の60%が脂肪成分; HD) を2ヶ月摂取させ通常餌群と高脂肪餌群に分けた。ただし、最初の1ヶ月間は、浸透圧ポンプを用いて、各群にA β (0.001 mg/日) と持続中枢投与を行う。さらに各群を36℃温浴群 (36℃群) と42℃温浴群 (42℃群) に分けた。したがって、SD+36℃群、HD+36℃群、SD+42℃群、HD+42℃群の4群を作成し、さらに1ヶ月飼育する。温浴時間は10分間の温浴を5回/週の頻度で4週間行った。温浴前にペントバルビタール (50 mg/kg; 腹腔内投与) で麻酔をかけた。各群の浴槽の中にビニールを設置し、ラットが濡れないように配慮した。また、温浴機関中、温浴時間以外は飼育ケージ内で通常飼育とした。具体的な評価項目を以下に示す。

- 各群の直腸温、1日摂食量、体重、空腹時血糖を検討する。
- 脾臓内の抗炎症性サイトカインであるIL-10発現および、脾臓内の主要なIL-10産生細胞であるB細胞の発現について検討する。
- 脳内のTNF- α 、IL-10発現を検討する。
- 脳内MG活性、脳内のBDNF発現およびA β 脳内沈着について評価する。

	直腸温 (°C)	1日摂食量 (g)	体重 (g)	空腹時血糖 (mg/dl)
SD + 36°C	36.85 ± 0.23	26.11 ± 0.55	533.4 ± 6.9	96.8 ± 4.3
SD + 42°C	38.03 ± 0.15 *	24.30 ± 0.95	539.6 ± 16.8	96.1 ± 3.8
HD + 36°C	36.72 ± 0.16	18.68 ± 0.96*	607.0 ± 12.8*	106.8 ± 8.4
HD + 42°C	38.48 ± 0.18 *	16.03 ± 0.91*	592.2 ± 10.6*	98.5 ± 2.5

表1. 温浴によって直腸温が上昇するが、体重や血糖値には影響しない

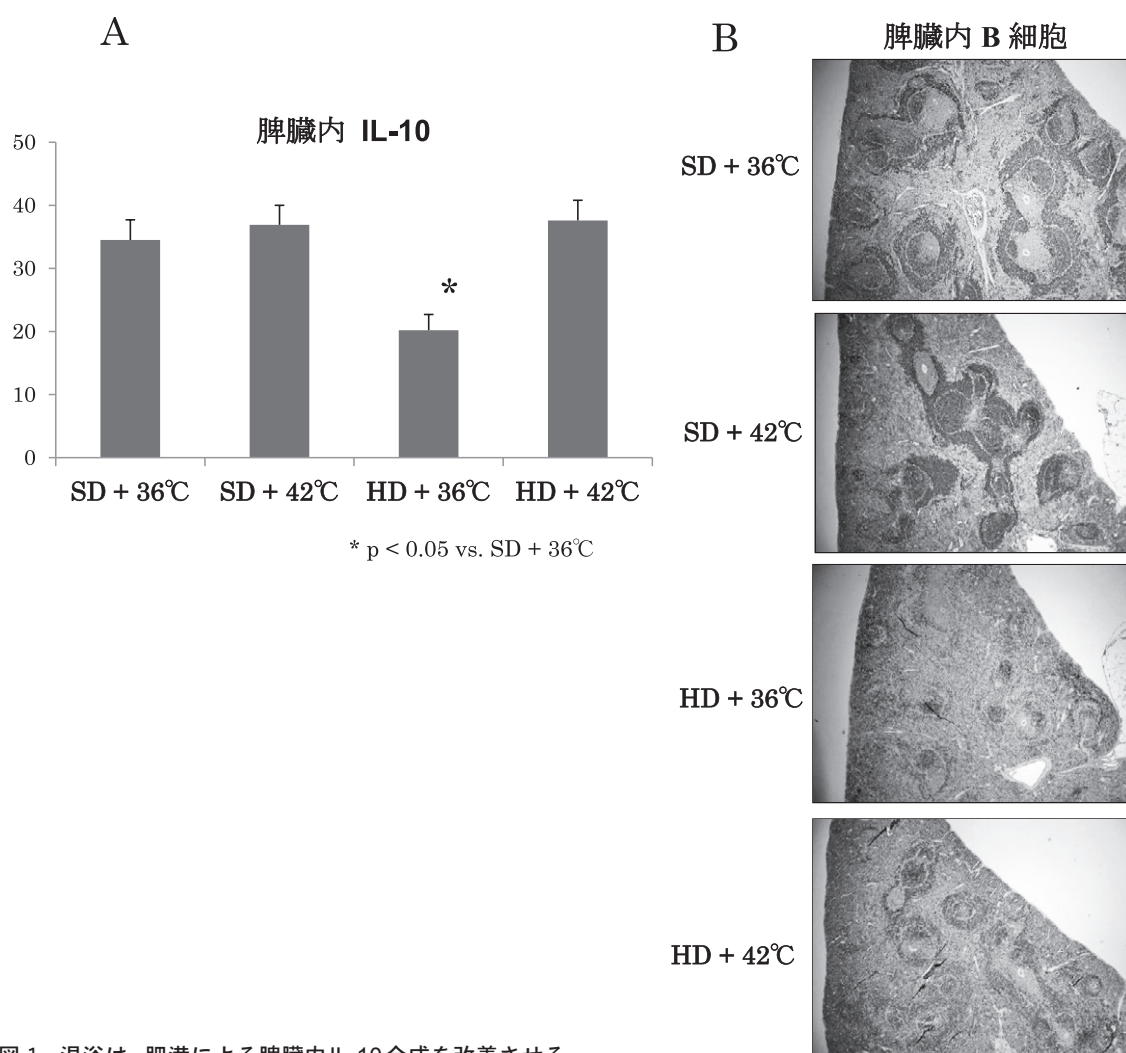


図1. 温浴は、肥満による脾臓内IL-10合成を改善させる

III. 結果

a) 温浴による、直腸温、摂食や体重の変化および空腹時血糖値について

通常餌および高脂肪餌群ともに、42℃の温浴によって直腸温が有意に上昇した。一方で、温浴による1日摂食量や体重、および空腹時血糖には有意な変化はみられなかった(表1)。

b) 温浴による、脾臓内サイトカインおよびB細胞発現の変化について

高脂肪餌の摂取によって、脾臓内IL-10発

c) 温浴による、脳内サイトカインの発現について

高脂肪餌の投与によって、視床下部内TNF- α (図2 A)、IL-10(図2 B)ともに発現が上昇し、42℃の温浴はTNF- α 、IL-10ともに有意に抑制した。高脂肪餌は、炎症性および抗炎症性サイトカイン双方を発現させたため、局所的に炎症性変化がもたらされているかどうかは不明である。そこで、局所的に炎症性変化が促進されているかについて評価するために、TNF- α /IL-10比を使って検討した。この比が高いほど、炎症性変化が促進していることを意味する指標である。その結果、高脂肪餌投与によってTNF- α /IL-10比が有意に上昇し、温浴はこの上昇を抑制することを認めた(図2 C)。

d) 温浴による、脳内MG活性、脳内のBDNF発現およびA β 脳内沈着の変化について

高脂肪餌の摂取によって、視床下部内MGが活性し、温浴がその活性を抑制している所見が得られた(図3 A)。また、視床下部内でのBDNF発現についても検討したところ、高脂肪餌の摂取はBDNF発現を低下させたが、温浴によってその低下が抑制された(図3 B)。しかしながら、脳内A β の沈着については、高脂肪餌および温浴による有意な変化は認められなかった(図3 C)。

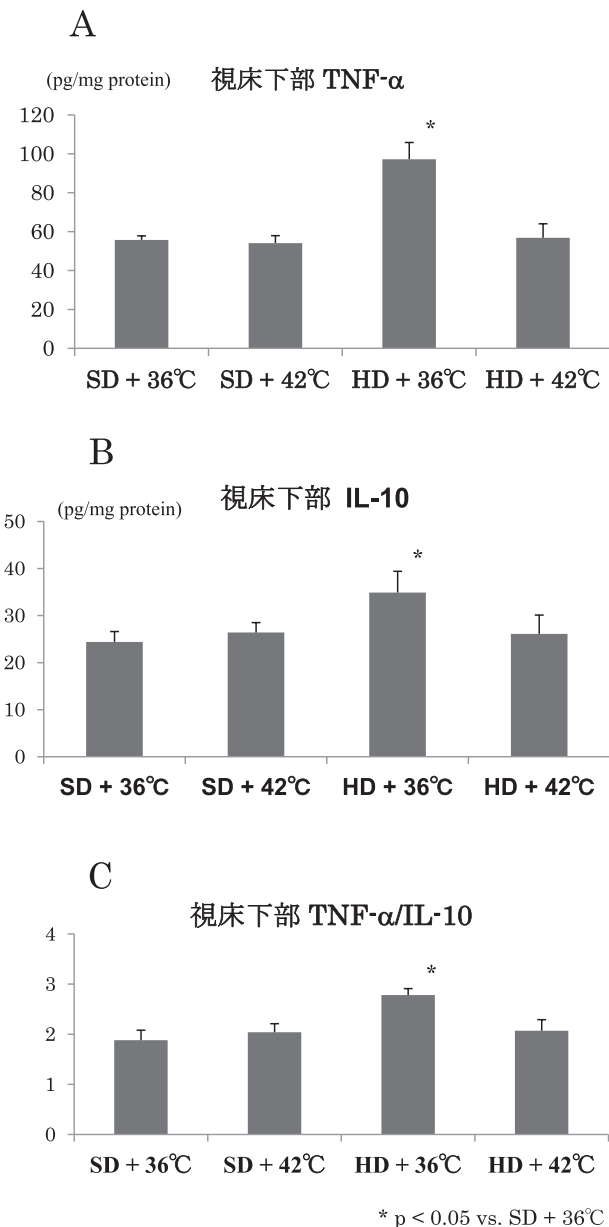


図2. 温浴は、肥満による脳内炎症性変化を抑制する

IV. 考察

近年、ADの罹患率は脳血管性認知症を上回るようになり、ADの予防。治療法の確率が急がれている。ADの病因として最も注目されているのがA β の沈着であるが、そのメカニズムの詳細は未だ不明な点が多い。最近になって、「AD患者では脳内BDNFが減少し、神経細胞

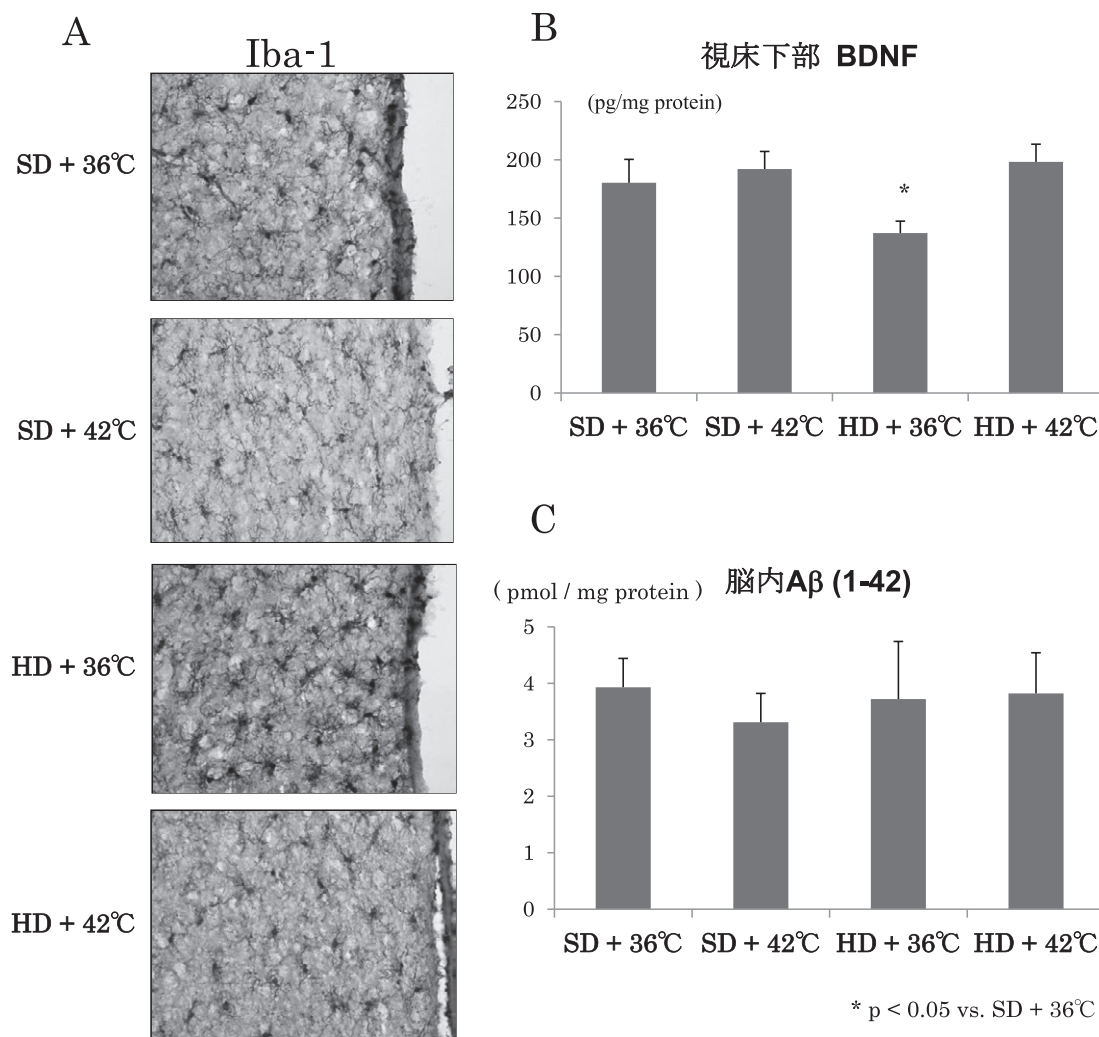


図3. 温浴は、肥満によるMGの活性化を抑制し、脳内BDNF発現を増加させる

が機能維持できなくなり、認知症がおこるのではないか」という考え方が有力視されている。その根拠として、「老齢ラットで観察される学習記憶障害が、神経成長因子 (Nerve growth factor ; NGF) を脳内に持続投与することによって抑制された」という報告がある⁵⁾。NGFはBDNFと同様に神経成長因子関連遺伝子ファミリーであり、このことはBDNFもしくはその産生を脳で促進する化合物がADの治療薬に結びつくかもしれないという期待を高めるものである。これまでのところ、脳内BDNF発現を増加させる手段として、持続的な運動と食事制限が有効であると報告されている^{6,7)}。しかし、現代社会において肥満人口が増加する一方であることを考慮すると、運動や食事制限

の実効性については疑問である。

最近、温熱療法には炎症を抑制する効果があるという知見がある。培養実験において、温熱刺激により活性化した熱ショック転写因子 (Heat shock protein) が炎症性サイトカインであるTNF-αやIL-1の発現を抑制し、それに連鎖して炎症物質を誘導するNF-kappaBの働きが抑制され、炎症性サイトカインであるIL-6の発現も低下することが報告されている⁸⁾。このように、温熱療法の炎症性変化に対する有用性の検討について、炎症性サイトカインで評価したものがほとんどであり、本研究のようにIL-10といった抗炎症性サイトカインで評価した研究は皆無といってよい。本研究によって、肥満によってもたられる脾臓由来

IL-10 合成能の低下が、脳内に炎症性病変をもたらし、また脳内BDNF発現も低下することが推測された。さらに温浴療法が、脾臓からのIL-10 合成能を改善させ、その改善が脳内の炎症性変化を抑制し、脳内BDNF発現も高めたと推測される。しかし、以上のようなことを証明するには、脾臓摘出などにより脾臓が存在しない状況下では、温浴療法による上記のような脳内変化が認められないことを明らかにする必要がある。今後、このような観点から研究をすすめていきたいと考えている。

いずれにしても、温熱療法が脳内BDNF発現の促進をもたらすことの意義は大きいと考える。今後、ますます高齢化が進む社会で、認知症患者が急増しているのが現状である。我が国の疾病対策上、認知症対策はもっとも重視すべき課題の1つである。医療経済が切迫していることを考慮すると、投薬などの医療費がかさむ手段ではなく、リラクゼーション効果があり、比較的簡便な温泉療法という治療が、認知症の発症もしくは進展予防の一手にありうると考える。

V. 結論

温泉療法は、脾臓由来IL-10 合成能を改善させ、さらに脳内炎症性変化の改善や脳内BDNFの増加をもたらすことで、AD発症予防に有効である可能性が示唆される。

文献

- 1) 鄭忠和：和温療法 全人的医療．呼吸と循環2013; 61, 774-781.
- 2) 松村美穂子他：温泉療法による糖尿病患者の抗動脈硬化作用について～非糖尿病患者、非温泉療法施設との比較検討～．日温気物誌 2014; 77, 257-264.
- 3) Phillips HS, Hains JM, Armanini M, et al. BDNF mRNA is decreased in the hippocampus of individuals with Alzheimer's disease. *Neuron*. 1991; 7(5) : 695-702.
- 4) Gotoh K, Inoue M, Masaki T, et al. A novel anti-inflammatory role for spleen-derived interleukin-10 in obesity-induced hypothalamic inflammation. *J Neurochem*. 2012; 120(5) : 752-764.
- 5) Nagahara AH, Merrill DA, Coppola G, et al. Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2009; 15(3) : 331-337.
- 6) Neeper SA, Gómez-Pinilla F, Choi J, et al. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Res*. 1996; 726(1-2) : 49-56.
- 7) Khabour OF, Alzouhi KH, Alomari MA, et al. Change in spatial memory and BDNF and voluntary exercise. *Hippocampus* 2010; 20(3) : 637-645.
- 8) Takii R, Inouye S, Fujimoto M, et al. Heat shock transcription factor 1 inhibits expression of IL-6 through activating transcription factor 3. *J Immunol*. 2010; 184(2) : 1041-1048.

Effects of spa treatment on the prevention of dementia associated with obesity through the improvement of splenic function

Koro Gotoh

Department of Endocrinology, Metabolism, Rheumatology and Nephrology, Faculty of Medicine, Oita University

Abstract

[Background]

Obesity induces systemic low-grade chronic inflammation through the reduction of spleen-derived interleukin-10 (IL-10). The development of Alzheimer's disease is also associated with chronic inflammation by the activation of microglia cells (MG), and reduction of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in the brain. The aim of this study is to clarify that the spa treatment suppresses obesity-induced reduction in BDNF expression the brain via elevation of IL-10 synthesis from spleen.

[Methods]

Male rats were divided into four groups as follows, standard diet (SD)-fed plus 36 °C spa group, high-fat diet (HF)-fed plus 36 °C spa group, SD-fed plus 42 °C spa group, and HF-fed plus 42 °C spa group for a month. We evaluated 1) tumor-necrotizing factor- α (TNF- α), IL-10, and BDNF expression in brain, 2) the activation of MG and amyloid β (A β) deposits in the brain.

[Results]

42 °C spa treatment inhibited HF-induced reduction of IL-10 synthesis from spleen as well as HF-induced elevation of TNF- α /IL-10 ratio in the brain. Moreover, spa treatment also suppressed HF-induced MG activation in the brain. In addition, spa treatment recovered HF-induced reduction of BDNF expression in the brain, although there was no difference among all groups in A β deposits in the brain.

[Conclusion]

We clarified that spa treatment suppresses obesity-induced inflammatory responses as well as promotes BDNF expression in the brain by activating spleen-derived IL-10 synthesis, indicating that spa treatment has a good effect on preventing dementia.

Key words: obesity, spleen, IL-10, BDNF

妊婦に対する温泉浴の安全性の検証 —妊娠初・中・末期別と温泉泉質別—

Safety inspection of the hot spring bathing during the pregnancy
According to pregnancy time distinction and the hot spring quality

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科保健学専攻 周産期看護学分野 佐藤喜根子
東北大学大学院医学系研究科保健学専攻 周産期看護学分野 坂田あゆみ
東北大学大学院医学系研究科保健学専攻 周産期看護学分野 佐藤 恵
東北大学大学院医学系研究科保健学専攻 周産期看護学分野 及川 真紀
東北大学大学院医学系研究科保健学専攻 周産期看護学分野 樋渡 麻衣
東北大学大学院医学系研究科 産科婦人科学分野 西郡 秀和
東北大学大学院医学系研究科保健学専攻 精神看護学分野 齋藤 秀光

要旨

背景と目的

かつて妊婦（初期・後期）の温泉浴が「温泉法」によって禁じられていた。このことが妊婦から安心して温泉浴を行う機会を遠ざけていた。そこで妊婦の温泉浴の安全性の証明が必要とされた。

本研究の目的は、温泉浴が妊婦と胎児に与える生理的・心理的影響について、産科学的な安全性について妊娠初期・中期・後期と泉質（Na-Ca 泉質と強酸性）で検証することである。

方法は、2015年2月1日から2016年3月15日までに正常に経過している妊婦22名が、温泉浴を行った前と後の母体の血圧、脈拍、酸素飽和度、体温、子宮収縮の有無と胎児の心拍数等 Well-being、GHQ30 の心理尺度を実施し比較した。

その結果、母体と胎児双方の結果のほとんどは正常域であった。そして心理的には GHQ30 の得点は、温泉浴前後で有意に下降し、ストレスの減少が認められた。これらの結果は初産と経産婦、妊娠初期・中期と後期別でも、泉質別でも同様であった。

結論として、温泉浴は妊婦と胎児に対して生理学的には特に悪い影響を与えることはなく、

心理的にもリラックスでき産科学的・心理学的に問題はなかった。しかし形態学的には妊娠週数が増加するに従って足元が見えないなどの問題が生じてくるので、他の注意が必要である。

1. 背景と目的

2014年4月から温泉法が改正され、昭和42年（1967）に温泉法に追加された「妊婦には温泉禁忌（初・後期）」では、医学的根拠が示されておらず、温泉法に禁忌と入った経緯もわからないということもあり、この条項が削除されることになった¹⁾。しかし一度法律で規定されて国民の意識に浸透していったものは、その根拠が示され納得がいかなければ、容易に意識変革がされるものとはいえない。特に妊婦の場合は、出産にいたるまで切迫流産や妊娠高血圧症候群、妊娠が引き起こす疾患などの様々な問題が生じる。法律で“大丈夫”となっても、温泉浴後にこれらの妊娠に伴った様々なトラブルが生じた際に、“あの時温泉浴をしなければこんなことにはなっていなかったのでは……”と疑心暗鬼が生じるようでは、妊婦に対する温泉浴の承認も本来のリラックス効果をあげることが困難となる。

周産期にある女性は、妊娠期は妊娠うつ、産

褥期は産後うつになりやすく、そのハイリスク者は10-13%（「健やか親子21」の2013年の割合は9%）といわれている。特に産後うつは児との愛着形成に障害をきたすことがあり、その後の育児にも問題が生じることがあるため、妊娠期から家族の絆を強めたり、日常からの気分転換を図るなどで、うつ状態が生じない生活の工夫が求められる。

そこで昨年は、妊娠中に快適な生活を送るための方法として、日常生活から一時的に逃避でき気分転換の効果や、リラックス効果もある温泉浴は妊婦の安全性から大丈夫であろうとの観点から、温泉浴が妊婦に与える生理的・心理的影響について産科学的・精神科学的に分析を行い、妊娠期の温泉浴の効果を検証した。その結果、温泉浴前後での母体血圧、体温（口腔内）、酸素飽和度は有意な差は認められなかった。しかし、母体心拍数は温泉浴前と温泉浴中で後者が前者より多く、有意な差が認められた。だが温泉浴後は速やかに下降した。この母体心拍数は胎児心拍数とも連動し、同様のパターンで経過した。

胎児のWell-beingについても、胎児心拍数、一過性頻脈など正常域で経過し、一過性除脈の出現なども認められなかった。切迫早産の徴候である子宮収縮も認められなかった。しかし対象者数も少なく、温泉法で危険とされた妊娠初期を含む妊娠時期別や、泉質別での分析は今後の課題となっていた。

そこで今回は昨年と同様の調査内容で、症例数を追加するとともに、妊娠初期と泉質別の分析を新たに加え、分析したので報告する。

II. 対象と研究方法

1. 対象者と説明・同意方法

対象者は①～④の条件に合致した妊婦である。①非妊娠時に温泉浴の経験があること。②今回の妊娠で、「妊娠ハイリスクスコア評価表」で0-1点の“問題がない”と判定され、正常に妊娠経過していること。③初産婦と経産婦のどち

らでも良い。③産科医・助産師が総合的に“問題なし”と判断した妊婦であること。そして、④本人とその夫（パートナー）からも本研究への承諾書が得られた妊婦である。

過去の温泉浴で何らかのトラブルが生じた者、合併疾患を有する妊婦は除外した。

今回は、母体の温泉浴前後の母体の生理学的変化、子宮収縮への影響と胎児のWell-beingを確認するため、妊娠初期・妊娠中期と後期の妊婦に実施した。

2. 実施時期

2015年2月1日から3月15日と、2015年7月20日から2016年3月3日に実施した。

3. 実施場所

今回は泉質での比較を計画したため、研究者が所属する大学の近郊にある温泉（宮城県秋保温泉）のナトリウム-カルシウム塩化物系で弱アルカリ性を示す無色無臭の温泉と、所属大学の隣県（山形県蔵王温泉）の強酸性泉である。温度は40-42℃に調整されている。

4. 実施方法

研究に賛同が得られた妊婦に対し、実験場所に出向いてもらい、温泉浴前に妊婦の体調として、体温、脈拍、血圧、酸素飽和度、子宮収縮状況と、同時に胎児のWell-beingを確認した。異常が認められない事例にのみ、温泉浴を許可し、温泉浴中は、胎児心音と母体の脈拍・酸素飽和度を確認した。温泉浴を終了後には、入浴前と同様の検査を実施して温泉浴前後の変化を検討した。モニタリングは血圧と酸素飽和度が同時に計測可能なCTG（Cardiotocography: 分娩監視装置）装置のAvalon FM-50（写真1）を使用し、CTGからは児の心拍数基線、子宮収縮、一過性頻脈（胎動に伴って上昇する胎児心拍数で、正常域は基線から15bpmの上昇が15秒間継続することである）体温は深部体温を反映するといわれる口腔体温計を用いた。心理的

(機種:Avalon FM-50)



写真1. CTGモニタリング風景 (Cardiotocography: 分娩監視装置)

側面は不安と気分変動や睡眠障害・社会的活動障害、身体的症状、一般的疾患傾向等幅広く把握が可能な心理尺度である GHQ30 (日本語版 精神健康調査票短縮版) を用いて、ストレスの解消度合いを把握した。なお、GHQ30 の温泉浴前の記載は、研究の説明を行い同意が得られた時点で行った。

5. 分析方法

分析項目ごとに、温泉浴前・温泉浴中・温泉浴後で比較した。年齢別は「高齢妊娠」の定義に合わせて、35歳未満とそれ以上とに分けて分析した。また妊娠期別は、妊娠初期 (妊娠14週未満)、妊娠中期 (妊娠14週0日～27週6日)、妊娠末期 (妊娠28週0日～妊娠41週6日) とした。

CTGモニタリングは、日本産婦人科学会が規定する10～20分以内で「基線」「基線細変動」「一過性頻脈の回数」「一過性除脈の有無」等をその判定基準値にあわせて判読した。「子宮収縮」はMontevideo単位で50Mv以下を前陣痛としていることから、収縮回数と収縮の振幅から評価した。

統計的な分析は、統計ソフト IBM SPSS 23.0 J for Windows を使用し、有意水準は5%未満とした。

6. 倫理的配慮

研究の主旨は文書を用いて、妊婦と夫 (パー

トナー) に説明し、参加は自由意思であり、同意した後も撤回することが可能であることを保障した。夫 (パートナー) に直接説明が不可能の時は妊婦から説明し、同意する場合は双方の署名が必要とした。

本研究は東北大学大学院医学系研究科の倫理委員会の審査を得て実施した。妊娠中期・後期の妊婦対象 (2014-1-673) と、妊娠初期と強酸性泉を追加して実施することの承認を得て (2015-1-323) 実施した。

III. 結果

1. 対象者の属性

対象者は22名で、平均年齢は 33.40 ± 4.22 (M $\pm$ SD: 以下同様とする) 歳であった。初産が12名で経産が10名であり、年齢は前者が 32.83 ± 3.97 歳、後者が 34.10 ± 4.62 歳で、経産の子どもの数は、2人が3名、1人が7名であった。また、妊娠初期は2名、中期は3名、末期が17名であり、全体の平均妊娠週数は 30.66 ± 9.72 週であった。

非妊娠時の日常の入浴習慣はバス使用が8名、シャワー使用が8名、季節によって双方使用が6名であり、入浴時間は 22.00 ± 11.28 分であった。また妊娠中 (調査時) の入浴は、バス使用が11名、シャワー使用が10名、双方使用が1名、入浴時間は 19.00 ± 11.06 分であった。そして、調査時の温泉浴時間は 11.13 ± 2.12 分であった。

またCTGのモニタリングは、温泉浴前は21.05

年 齢	33.40±4.22 (25-41) 歳
初産 (n=12)	32.83±3.97 (28-41) 歳
経産 (n=10)	34.10±4.62 (25-39) 歳 : 子ども2人 (3名) ・1人 (7名)
妊娠週数・妊娠時期	30.66±9.72週 (6-40週) : 初期(2名), 中期(3名), 末期(17名)
非妊娠時の入浴時間	22.00±11.28 (10-60) 分
妊娠中の入浴時間	19.00±11.06 (10-40) 分
調査時(今回)温泉浴時間	11.13± 2.12 (10-17) 分
入浴習慣 (非妊娠時)	シャワー (8名) バス (8名) シャワー>バス (6名)
	(妊娠時) シャワー (10名) バス (11名) シャワー>バス (1名)
CTG(Cardiotocography) モニタリング	温泉浴前 21.05±5.04 (11-31) 分
	温泉浴後 22.94±7.94 (11-45) 分

表 1. 対象者の属性 (n=22)

± 5.04 分、温泉浴後は 22.94 ± 7.94 分測定・記録した (表 1)。

2. 温泉浴前後の母体血圧の変化

温泉浴前の全体の収縮期血圧が 100.18 ± 7.49mmHg、拡張期血圧が 58.31 ± 11.12mmHg、温泉浴後は各々 103.45 ± 8.58mmHg と 59.50 ± 8.84mmHg であった。

初産と経産別では、温泉浴前で前者の収縮期血圧は 101.00 ± 8.79mmHg と拡張期血圧は 60.08 ± 13.37mmHg、後者が 99.20 ± 5.88mmHg と 56.20 ± 7.81mmHg であった。同様に温泉浴後では前者が 104.58 ± 7.85mmHg と 60.50 ± 11.15mmHg、後者が 102.10 ± 9.63mmHg と 58.30 ± 5.22mmHg であった。

妊娠期別では、温泉浴前の収縮期血圧は、妊娠初期が 99.00 ± 1.41mmHg であり、拡張期血圧は 55.00 ± 4.24mmHg であった。妊娠中期と妊娠後期度も同様に、前者が 108.66 ± 10.01mmHg と拡張期血圧は 69.33 ± 19.75mmHg、後者が 98.82 ± 6.73mmHg と 56.76 ± 9.27mmHg であった。温泉浴後の血圧は、妊娠初期が 98.00 ± 0.52mmHg

であり、拡張期血圧は 59.00 ± 1.41mmHg であった。妊娠中期と妊娠後期度も同様に、前者が 111.33 ± 8.08mmHg と 64.00 ± 3.46mmHg、後者が 102.70 ± 8.52mmHg と 58.76 ± 9.82mmHg であり、いずれの場合も温泉浴前後で有意な差は認められなかった。

同様に年齢を 35 歳未満とそれ以上に分けて分析した。その結果、温泉浴前の収縮期血圧は前者が 102.00 ± 7.82mmHg、拡張期血圧が 60.91 ± 11.93mmHg、後者の収縮期血圧は 98.00 ± 6.81mmHg、拡張期血圧が 55.20 ± 9.75mmHg であり、温泉浴後の血圧もそれぞれ、105.08 ± 9.89mmHg と 62.41 ± 5.01mmHg、101.50 ± 6.67mmHg、56.00 ± 11.25mmHg と 35 歳以上が若干の減少が認められたが、有意な差は認められなかった。

また、温泉の泉質別では、温泉浴前の弱アルカリ性泉では収縮期血圧は 101.05 ± 7.25mmHg、拡張期血圧は 59.95 ± 10.11mmHg、強酸性泉では 91.50 ± 3.53mmHg、拡張期血圧が 59.55 ± 10.11mmHg、温泉浴後もそれぞれ 104.10 ± 8.69mmHg と 61.00 ± 7.56mmHg、97.00 ±

		温泉浴前		温泉浴後	
		収縮期 (mmHg)	拡張期 (mmHg)	収縮期 (mmHg)	拡張期 (mmHg)
全 体	(n=22)	100.18 ± 7.49	58.31 ± 11.12	103.45 ± 8.58	59.50 ± 8.84
初経産別	初産 (n=12)	101.00 ± 8.79	60.08 ± 13.37	104.58 ± 7.85	60.50 ± 11.15
	経産 (n=10)	99.20 ± 5.88	56.02 ± 7.81	102.10 ± 9.63	58.30 ± 5.22
妊娠時期別	初期 (n=2)	99.00 ± 1.41	55.00 ± 4.24	98.00 ± 0.52	59.00 ± 1.41
	中期 (n=3)	108.66 ± 10.01	69.33 ± 19.75	111.33 ± 8.08	64.00 ± 3.46
	末期 (n=17)	98.82 ± 6.73	56.76 ± 9.27	102.7 ± 8.52	58.76 ± 9.82
年齢別	35歳未満 (n=12)	102.00 ± 7.82	60.91 ± 11.93	105.08 ± 9.89	62.41 ± 5.01
	35歳以上 (n=10)	98.00 ± 6.81	55.20 ± 9.75	101.50 ± 6.67	56.00 ± 11.25
泉質別	弱アルカリ性 (n=20)	101.05 ± 7.25	59.95 ± 10.11	104.10 ± 8.69	61.00 ± 7.56
	強酸性 (n=2)	91.50 ± 3.53	59.55 ± 10.11	97.00 ± 4.24	44.5 ± 7.77

表2. 初経産・妊娠時期別温泉浴前後の血圧の変化

4.24mmHgと44.5 ± 7.77mmHgであったが、有意な差は認められなかった（表2）。

3. 温泉浴前・中・後の母体脈拍、酸素飽和度の変化

温泉浴前の全体の母体脈拍は68.86 ± 7.98回で、温泉浴中は90.00 ± 15.31回、温泉浴後は78.09 ± 9.87回であった。温泉浴前と温泉浴中との間では、有意な差が認められた（ $p = 0.000$ ）。

初産と経産別では、温泉浴前で前者が69.75 ± 7.64回と温泉浴中は89.50 ± 17.58、温泉浴後は82.25 ± 9.89回、後者の温泉浴前は67.80 ± 8.66回、温泉浴中は90.60 ± 12.98回、温泉浴後は73.10 ± 7.56回であった。初経産別では、温泉浴後に有意な差が認められた（ $p = 0.026$ ）。

妊娠時期別では、妊娠初期の母体脈拍は温泉浴前62.00 ± 2.82回、温泉浴中が62.00 ± 7.54回、温泉浴後が70.88 ± 7.54回であった。妊娠中期と妊娠末期も同様に、前者の温泉浴前の脈拍は83.00 ± 4.24回、温泉浴中が70.00 ± 2.00回、温泉浴後が94.35 ± 14.32回であった。一方、後者の温泉浴前の心拍数は74.50 ± 3.53回、温泉浴中

は82.33 ± 5.68回、温泉浴後77.76 ± 10.86回であった。妊娠時期別では温泉浴中に初期・中期と末期の間で有意な差が認められた（ $p = 0.023$ ）。

一方年齢別では、全体で60－90回の範囲であった。35歳以上が35歳未満と比較し、温泉浴前・中・後で1－8bpm多かったが有意な差は認められなかった（表3）。

また泉質別でも同様に60－90回の範囲であったが、有意な差は認められなかった（表3）。

温泉浴前の全体の酸素飽和度は98.00 ± 1.02%で、温泉浴中は97.81 ± 0.50%、温泉浴後は97.68 ± 0.64%であった。

初産と経産別では、温泉浴前で前者が97.83 ± 1.11%と温泉浴中は97.66 ± 0.49%、温泉浴後は97.66 ± 0.49%、後者の温泉浴前は98.20 ± 0.91%、温泉浴中は98.00 ± 0.47%、温泉浴後は97.70 ± 0.82%であった。

また、妊娠時期別も同様に、妊娠初期の温泉浴前は98.50 ± 0.70%であり、入浴中の酸素飽和度は98.66 ± 0.57%、温泉浴後が97.82 ± 1.07%であった。一方、妊娠中期の温泉浴前の酸素飽和度は98.00%、温泉浴中は97.66 ± 0.57%、温

温 泉 浴		脈 拍			酸素飽和度			深部体温	
		前	中	後	前	中	後	前	後
全 体 (n=22)		68.86±7.98	90.0±15.31	78.09±9.87	98.00±1.02	97.81±0.50	97.68±0.64	36.79±0.23	36.95±0.19
初経産別	初産 (n=12)	69.75±7.64	89.50±17.58	82.25±9.89	97.83±1.11	97.66±0.49	97.66±0.49	36.83±0.24	36.96±0.22
	経産 (n=10)	67.80 ±8.66	90.60±12.98	73.10±7.56	98.20±0.91	98.00±0.47	97.70±0.82	36.75±0.23	36.94±0.18
妊娠 期別	初期 (n=2)	62.00 ±2.82	62.00 ±7.54	70.88±7.54	98.50±0.70	98.66 ±0.57	97.82±1.07	36.70±0.14	37.00±0.14
	中期 (n=3)	83.00 ±4.24	70.00 ±2.00	94.35±14.32	98.00	97.66 ±0.57	97.82±0.52	36.93±0.23	37.00±0.20
	末期 (n=17)	74.50 ±3.53	82.33 ±5.68	77.76±10.86	98.00	97.33 ±0.57	97.70±0.68	36.78±0.24	36.94±0.21
年 齢 別	35歳未満 (n=12)	65.16±7.27	87.25±16.08	77.41±10.64	98.00±1.04	97.83±0.57	97.58±0.79	36.71±0.24	36.88±0.18
	35歳以上 (n=10)	73.30±6.63	90.60±12.98	78.90±9.36	98.00±1.05	97.80±0.42	97.80±0.42	36.90±0.19	37.04±0.19
泉 質 別	弱アルカリ (n=20)	68.40±8.11	90.80±15.85	77.80±10.33	98.10±0.96	97.80±0.52	97.65±0.67	36.79±0.24	36.96±0.20
	強酸性泉 (n=2)	73.50±6.36	82.00±2.82	82.00	97.00±1.41	98.00	98.00	36.85±0.07	36.85±0.07

(* p<0.05), **p<0.01)

表3.温泉浴前・中・後の母体の生理的变化 (脈拍・酸素飽和度・深部体温)

泉浴後 97.82 ± 0.52 であり、妊娠末期もほぼ同様であった。全体でも、初経産別でも、妊娠期別でも温泉浴前・中・後と比較していずれも有意な差が認められなかった。一方年齢別や泉質別でも全体に 97－98 % で推移した (表3)。

4. 温泉浴前・後の母体体温の変化

母体の体温は、深部体温を反映するために口腔内体温計を用いて計測した。その結果、温泉浴前の全体の母体温は 36.79 ± 0.23 度で、温泉浴後は 36.95 ± 0.19 度であった。

初産と経産別では、温泉浴前で前者は 36.83 ± 0.24 度であり、温泉浴後は 36.96 ± 0.22 度、後者の温泉浴前は 36.75 ± 0.23 度であり、温泉浴後は 36.94 ± 0.18 度であった。

同様に、妊娠期別では、妊娠初期・中期・末期と、年齢別では 35 歳未満と・35 歳以上と、泉質別では弱アルカリ泉と強酸性泉の温泉浴前後の母体体温を調べた結果、いずれも有意な差は認められなかった (表3)。

5. 温泉浴前後のストレス度の変化

温泉浴前の全体の GHQ30 得点は 4.27 ± 4.93 点で、温泉浴後は 2.22 ± 4.45 点であり、有意な差が認められた ($p = 0.001$)。また、温泉浴前と後の「身体的症状」は前者が 0.68 ± 1.52 点、後者が 0.45 ± 1.26 点で有意差はなかった。しかし「一般的疾患傾向」は前者が 0.50 ± 0.96 点、後者が 0.32 ± 0.78 点で有意差が認められた ($p = 0.04$)。「睡眠障害」は前者が 1.82 ± 1.68 点、後者が 1.13 ± 1.61 点で有意差があり ($p = 0.01$)、「社会的活動障害」は前者が 0.68 ± 1.28 点、後者が 0.27 ± 1.07 点で有意差 ($p = 0.01$)、「不安と気分変調」は前者が 0.59 ± 1.00 点、後者が 0.18 ± 0.58 点で有意な差が認められた ($p = 0.009$)。しかし、いずれの項目の平均点でも区分点以下であった。なお、「希死念慮うつ傾向」は前者・後者ともに 0 点であった (表4)。

初産と経産別では、初産の温泉浴前の GHQ30 得点は 2.33 ± 3.36 点、温泉浴後は 1.08 ± 2.31 点で、経産はそれぞれ 6.60 ± 5.64 点と 3.60 ± 5.98 点であり、温泉浴前に有意差が認められた ($p = 0.04$)。各項目は全体と同様に、そ

表内はM(SD)		温泉浴	総合得点	一般的疾患傾向	身体的症状	睡眠障害	社会的活動障害	不安・気分変調	希死念慮・うつ傾向
全 体 (n=22)		前	4.27 (4.93)	0.50 (0.96)	0.68 (1.52)	1.82 (1.68)	0.68 (1.28)	0.59 (1.00)	0
		後	2.22 (4.45)	0.32 (0.78)	0.45 (1.26)	1.13 (1.61)	0.27 (1.07)	0.18 (0.58)	0
初経別	初産 (n=12)	前	2.33 (3.36)	0	0.41 (1.44)	1.25 (1.42)	0.58 (0.99)	0.08 (0.28)	0
		後	1.08 (2.31)	1.10 (1.19)	0.25 (0.86)	0.83 (1.26)	0.08 (0.28)	0	0
	経産 (n=10)	前	6.60 (5.64)	0	1.00 (1.63)	2.50 (1.77)	0.80 (1.61)	1.20 (1.22)	0
		後	3.60 (5.98)	0.70 (1.05)	0.70 (1.63)	1.50 (1.95)	0.50 (1.58)	0.40 (0.84)	0
妊娠時期別	初期 (n=2)	前	10.50 (2.12)	0	4.09 (1.41)	3.50 (0.70)	2.50 (0.70)	0.50 (0.70)	0
		後	4.50 (4.94)	0	2.50 (0.70)	2.50 (2.12)	0.50 (0.70)	0	0
	中期 (n=3)	前	2.33 (2.08)	0	0	1.00	1.00	0.33 (0.57)	0
		後	0	0	0	0	0	0	0
	末期 (n=17)	前	3.88 (5.03)	0.64 (1.05)	0.41 (1.17)	1.76 (1.75)	0.41 (1.22)	0.64 (1.11)	0
		後	2.35 (4.78)	0.41 (0.87)	0.29 (1.21)	1.17 (1.62)	0.29 (1.21)	0.23 (0.66)	0
年齢別	35歳未満 (n=12)	前	5.58 (5.79)	0.41 (0.90)	1.00 (1.85)	2.16 (1.74)	1.25 (1.54)	0.75 (1.13)	0
		後	3.08 (5.83)	0.33 (0.88)	0.83 (1.64)	1.25 (1.71)	0.50 (1.44)	0.33 (0.77)	0
	35歳以上 (n=10)	前	2.70 (3.26)	0.60 (1.07)	0.30 (0.94)	1.40 (1.57)	0	0.40 (0.84)	0
		後	1.20 (1.54)	0.30 (0.67)	0	1.00 (1.56)	0	0	0
泉質別	弱アルカリ (n=20)	前	4.60 (5.06)	0.55 (0.99)	0.75 (1.58)	1.90 (1.74)	0.75 (1.33)	0.65 (1.04)	0
		後	2.35 (4.65)	0.35 (0.81)	0.50 (1.31)	1.15 (1.69)	0.30 (1.12)	0.20 (0.61)	0
	強酸性泉 (n=2)	前	1.00	0	0	1.00	0	0	0
		後	1.00	0	0	1.00	0	0	0

(* p<0.05), **p<0.01)

表4. 温泉浴前後のGHQ30 得点 (初経産別・妊娠時期別・年齢別・泉質別)

の平均点が区分点以下であった。ただし「不安と気分変調」で、初産の温泉浴前が 0.08 ± 0.28 点、温泉浴後0点、経産がそれぞれ 1.20 ± 1.22 点、 0.40 ± 0.84 点であり、ここでも温泉浴前で有意な差が認められた ($p = 0.01$)。

妊娠期別では、妊娠初期・中期・末期では、初期の温泉浴前のGHQ30得点は 10.50 ± 2.12 点、温泉浴後は 4.50 ± 4.94 点、中期はそれぞれ 2.33 ± 2.08 点、0点であり、末期は 3.88 ± 5.03 点と 2.35 ± 4.78 点であり、全体で有意差は認められなかった。しかし「身体的症状」のみ温泉浴前も後も有意な差が認められ、温泉浴前は妊娠初期と中期、後期の3者間で有意な差が見られた ($P=0.001$)。しかし、温泉後に有意な差が見られたのは妊娠初期と妊娠末期のみであった ($p = 0.02$) (表4)。

年齢別では、35歳未満のGHQ30合計得点は温泉浴前 5.58 ± 5.79 点、温泉浴後は 3.08 ± 5.83 点、35歳以上の温泉浴前は 2.70 ± 3.26 点、温泉浴後は 1.20 ± 1.54 点で有意差が認められなかった。有意差が認められたのは、温泉浴前の

「社会的活動障害」のみであった ($p = 0.017$)。

泉質別では、弱アルカリ性の温泉浴前のGHQ30得点は 4.60 ± 5.06 点、温泉浴後は 2.35 ± 4.65 点、強酸性は温泉浴前後とも 1.00 ± 0 点であり、有意差は認められなかった (表4)。

6. 温泉浴前後のCTG (Cardiotocography) の分析

(1) 温泉浴前・中・後の胎児心拍数の変化

CTGは妊娠中期と末期で実施した。全体の胎児心拍数の基線は、温泉浴前が 140.16 ± 8.32 回で、温泉浴中は 150.33 ± 6.73 回、温泉浴後は 141.66 ± 9.39 回であった。

初産と経産別では、温泉浴前で前者が 136.25 ± 10.60 回と温泉浴中は 148.12 ± 7.95 、温泉浴後は 136.87 ± 11.63 回、後者の温泉浴前は 143.66 ± 4.44 、温泉浴中は 151.22 ± 4.84 回、温泉浴後は 145.00 ± 5.00 回であった。

また、妊娠中期と妊娠末期も同様に、前者の温泉浴前の胎児の心拍数は 141.66 ± 2.88 回、温泉浴中が 150.66 ± 7.50 回、温泉浴後が 141.66

		胎児心拍数			一過性頻脈	
		温泉浴前 (bpm)	温泉浴中 (bpm)	温泉浴後 (bpm)	温泉浴前	温泉浴後
全 体 (n=18)		140.16±8.32 (120-150)	150.33±6.73 (135-160)	141.66±9.39 (120-150)	3.77±2.07	4.55±2.66
初経産別	初産 (n=8)	136.25±10.60 (120-150)	148.12±7.95 (135-160)	136.87±11.63 (120-150)	3.11±2.57	4.65±3.67
	経産 (n=9)	143.66±4.44 (135-150)	151.22±4.84 (140-155)	145.00±5.00 (140-150)	4.44±1.23	4.44±1.23
妊娠時期別	妊娠中期 (n=1)	141.66±2.88 (140-145)	150.66±7.50 (140-160)	141.66±2.88 (140-150)	—	—
	妊娠末期 (n=17)	138.66±11.66 (120-150)	147.44±6.32 (135-155)	138.88±11.66 (120-150)	4.00±1.90	4.76±2.58
年 齢 別	35歳未満 (n=8)	138.75±12.46	—	140.00±13.09	3.85±2.35	4.00±2.13
	35歳以上 (n=10)	141.30±2.62	—	143.30±5.37	3.70±1.94	5.00±3.05
泉 質 別	弱アルカリ泉 (n=16)	139.87±8.77	—	141.56±9.61	3.93±1.94	4.81±2.56
	強酸性泉 (n=2)	142.50±3.53	—	142.50±10.60	2.50±3.53	2.50±3.53

表5. 初経産・妊娠時期別温泉浴前・中・後の胎児心音の変化

±2.88回であった。一方、後者の温泉浴前の心拍数は138.66±11.66回、温泉浴中は147.44±6.32回、温泉浴後138.88±11.66回であった。

年齢別では、35歳未満の温泉浴前・中・後はそれぞれ、138.75±12.46回と140.0±13.09回、35歳以上は141.30±2.62回、143.00±5.37回であった。

泉質別では、弱アルカリ性泉での温泉浴前後はそれぞれ139.87±8.77回、141.56±9.61回であり、強酸性泉では142.50±3.53回、142.50±10.60回であった。全体的、初経産別、妊娠時期別・年齢別・泉質別でも温泉浴前・中・後と比較していずれも有意な差が認められなかった(表5)。また、温泉浴前と後のCTGから、基線細変動は全ての事例で正常域にあった。

(2) 温泉浴前後の一過性頻脈の頻度

一過性頻脈の回数は、温泉浴前は3.77±2.07回であり、温泉浴後は4.55±2.66回であった。

初産と経産別で、温泉浴前後は同様に、初産は3.11±2.57回と4.65±3.67回、経産は4.44±1.23回と4.44±1.23回であった。

妊娠中期と妊娠末期で、妊娠中期では温泉浴

前後は変化なく、妊娠末期のそれは4.00±1.90回と4.76±2.58回であった。これらはいずれも胎児心拍数レベル1パターン(正常域)であった。

年齢別では、35歳未満の温泉浴前後はそれぞれ3.85±2.35回、4.00±2.13回であり、35歳以上は3.70±1.94回と5.00±3.05回であった。

泉質別では、弱アルカリ性泉の温泉浴前後は、それぞれ3.93±1.94回と4.81±2.56回であった。

また強酸性泉での温泉浴前後はそれぞれ2.50±3.53回と2.50±3.53回であった。すべての分類で特に有意差は認められなかった(表5)。

(3) 温泉浴前後の一過性除脈と子宮収縮の出現

一過性除脈は対象者全てに、温泉浴前後で認められなかった。一方、子宮収縮は温泉浴前に37週5日目の1回経産が2回(22分間中)、38週0日の1回経産が1回(30分間中)の収縮が認められた。温泉浴後は温泉浴前にも1回の子宮収縮が認められた38週0日の1回経産に1回(30分間)認められた他に、34週1日目の初産婦が1回(45分間)認められたのみであった。

IV. 考察

1. 温泉浴が母体に及ぼす影響

妊婦の温泉浴の安全性について、昨年の妊娠中期と後期に加えて、今年は妊娠初期とさらに温泉の泉質も強酸性泉を加えて実験を行った。その結果、対象者の平均年齢32.83歳は昨年からさらに1歳上昇し、日本の初産の平均出産年齢31歳より高く、若干高齢初産が多いと考えられた⁴⁾。入浴習慣では非妊娠時は63%の妊婦がシャワー浴であった。妊娠中のシャワー浴も10名と多く、バス浴は「子どもが生まれてから」との回答が多かった。これまで妊婦の入浴習慣を調べた中山の調査では19%であること⁵⁾を見ると、東北でも部屋の気密性等生活環境が良くなっていることに関係すると考えられたが、中には「水道代の節約のため」との回答もあり、経済的事情も伺えた。

妊婦の血圧は一般的には、妊娠初期と中期には低下するが、後期には若干上昇する⁶⁾。今回、妊娠初期は妊娠中期と比較して低く、温泉浴後も前より低下したがその差は僅かであった。むしろ妊娠後期も初期と同じ位の値であり、妊娠中期が一番高い値であった。この理由は対象者数が少なく、個人的な要因が大きく作用していることが考えられた。入浴後の血圧は、血管の弛緩により下降すると考えられるが、今回は妊娠中期と後期で温泉浴前より、温泉浴後が若干の上昇をみた。これは発汗による脱水状態、つまり体液の減少による浸透圧の上昇が視床下部に作用し、結果的に下垂体後葉を介して放出された抗利尿ホルモンが腎臓の尿細管に水分の再吸収を促し、尿を濃縮して水分を節約するとともに、バゾプレッシンは末梢血管を収縮して、血圧を上げようとしている⁷⁾のではないかと考えられる。しかし温泉浴前後では有意な差はなく、症例数が少ないことから、今後も症例数を増やして検証する必要があると考えられる。温泉浴後の飲水を勧めることが大切だと考えられた。

また、今回の入浴時間は平均11分であったが、山際らの調査では、1回経産の場合、10分

以上の入浴時間で入院治療を要する切迫早産が有意に多かったとの報告もあった⁸⁾。今回の対象者は全て切迫流産の既往はなく、子宮の収縮状態も胎児心拍数の変化も全て週数相当の生理的变化の範疇に入っていた。一方、自宅での妊娠中の入浴時間は19.00 ± 11.06分と温泉浴よりも自宅での入浴時間が長かった。これは、経産婦が児と一緒に入浴する機会が多いためではないかと考えられた。

また母体脈拍は、温泉浴前と温泉浴中では、後者が前者より有意に高かったが、温泉浴中は表在血管が拡張し、血流量の増加が生じ、頻脈になることが考えられる。温泉浴後は速やかに回復しているが、妊娠中期のみ回復が遅いのは、生理学的に循環血液量が最大を示す時期であるためと考えられる。また、体温も深部体温を反映すべく口腔内体温計測を行い、温泉浴前より後が高温であった。しかし有意差はなく、温泉浴後は速やかに減少し、約20分後には温泉浴前に回復していた。酸素飽和度は温泉浴前・中・後で大きな差はなく、正常域で経過していた。このことは山際らが分析した、温泉入浴が出生体重に影響を及ぼさなかった⁸⁾という児の成長には影響しなかったことを裏づけとしている一要因となるのではないかと考えられた。

また、温泉浴は精神的にリラックス効果があり、ストレス解消に大きな期待がもたれている。今回も温泉浴前と比較してGHQ30総合得点は減少した。昨年はGHQ30の記載は温泉浴前も当日実施したが、本来は調査時の間隔が2-3週間以上離れていることが必要であったという反省のもとに、今回の調査では同意が得られた時点(温泉浴前2-4週目)に実施した。そこで昨年度との差がなかったため、2年分を同一にして分析した。

その結果、総合点でも、またほぼ全ての下位尺度でも入浴前より後で有意な減少がみられ、温泉浴のリラックス効果が証明された。初経産別では温泉浴前に既に初産よりも経産の方のGHQ30の総合点と「一般的疾患傾向」「不安

と気分変調」が高かったが、上の児の育児等が影響しているのではないかと考えられた。特に「一般的疾患傾向」は元気の程度や疲労度、頭痛の有無などを問う内容で、育児や家事によるストレスなどが予測された。また妊娠時期別では、妊娠初期と末期で「身体的症状」に差が認められた。これは初期がつわりや起立性低血圧等が生じるためと考えられた。

温泉浴の際は妊娠時期による生理的な変化に対応する配慮は必要であると考ええる。

かつてカナダのケベック州で起こった大寒波で長期にストレスを受けた妊婦から出産された新生児の体重や児頭周囲径が小さく長期のストレスは胎児に影響を及ぼすことが示されている⁹⁾。しかし、東日本大震災年に生まれた児では、母親が津波を経験した沿岸地域とそうではない地域での出生時体重に差は認められなかった¹⁰⁾。

本調査は東日本大震災で最大の被災地であり、現在でもストレスフルな状況で生活している妊婦も多い。ストレス解消に寄与する温泉浴は大いに奨励されるべきものと考ええる。

2. 胎児の Well-being に及ぼす影響

CTGモニタリングは、胎児 Well-being と子宮収縮を20分で判読するため判読の必要要件¹¹⁾を満たして実施した。

その結果、胎児心拍数は温泉浴前・中・後とも、110–160bpmの正常域にあり、温泉浴前より温泉浴中に平均で10bpm上昇し、温泉浴後は速やかに温泉浴前の数に戻った。この傾向は対象者数が少ない昨年度も同様であった。このことは母体の脈拍数と連動しているためだと考えられた。またモニタリングでは、胎児心拍数の基線（110–160bpmが正常）・細変動（振幅6–25bpmが正常）・一過性頻脈（15bpm・15秒以上で正常、ただし32週未満は10bpm・10秒以上）も正常域にあり、温泉浴前後での異常な変化は認めず、胎児の Well-being の側面からも特に問題はないと考えられた。

V. 結論

温泉浴前後での母体血圧、体温（口腔内）、酸素飽和度は有意な差は認められなかった。しかし、母体心拍数は温泉浴前と温泉浴中で後者が前者より多く、有意な差が認められた。しかし温泉浴後は速やかに下降した。この母体心拍数は胎児心拍数とも連動し、同様のパターンで経過した。

胎児の Well-being についても、胎児心拍数、一過性頻脈など、正常域で経過し、一過性除脈の出現なども認められなかった。

GHQ30では、総合点や下位尺度のほとんどで温泉浴前後には有意な差が認められ、温泉浴の効果が示唆された。

しかし対象者数が少なく、妊娠時期別、温泉質別などの分析が不十分であった。今後は対象者を増やして検証することが必要である。

VI. 謝辞

この研究は一般財団法人日本健康開発財団の研究費助成金により実施しました。研究に同意していただいた妊婦さんと、実験を受け入れて頂いた秋保温泉（佐勘・岩沼屋）、蔵王温泉（大平ホテル）のご協力に対し、心より感謝申し上げます。

VII. 参考文献

- 1) 中野仁雄：平成6年度厚生省心身障害研究「妊産褥婦の健康管理システムに関する研究」報告書,1995,1-16.
- 2) 佐藤喜根子：妊産褥期にある女性の不安の程度とその要因,日本助産学会誌,20(2),2006,74-84.
- 3) 佐藤喜根子,佐藤祥子,齋藤礼子,菊地笑加,坂田あゆみ,黒河歩美,矢野目菜穂,小笠原麻里：震災時に褥婦・妊婦であった女性とそのパートナーの心身の健康状態と周産期医療従事者の実態調査研究－震災後1.4年と2年目の実態－,厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究

事業) 震災時の妊婦・褥婦の医療・保健的課題に関する研究,平成24-25年度総合研究報告書(代表 岡村州博),2014,61-102.

- 4) 母子の主なる統計:母子保健事業団,2014
- 5) 中山毅:質問紙調査に基づく、妊婦の入浴習慣と妊娠経過への影響,日温気物医誌,77(3),2014,250-256.
- 6) 木下勝之編:妊娠・分娩・産褥の生理と異常,2001,160-161.
- 7) 境 章:目でみる体のメカニズム、医学書院、2012,46-47.
- 8) 山際三郎,城田知訓,山内希美,宮田知幸,児玉直樹,宮下剛彦,河合寿一,加藤正夫:温泉浴による妊娠,分娩への影響,日温気物医誌67(3),2005,173-178.
- 9) Dancause KN, et al: Disaster-related prenatal maternal stress influences birth outcomes: project Ice Storm. Early Hum Deve,87:813-820,2011
- 10) 菅原準一:宮城県における震災前後の周産期予後,厚生労働科学研究「震災時の妊婦・褥婦の医療保健的課題に関する研究」報告書:33-37,2013;
- 11) 藤森敬也:胎児心拍数モニタリング講座,メディカ出版,2008

Safety inspection of the hot spring bathing during the pregnancy According to pregnancy time distinction and the hot spring quality

**Kineko Sato¹⁾, Ayumi Sakata¹⁾, Megumi Sato¹⁾, Maki Oikawa¹⁾, Mai Hiwatashi¹⁾,
Hidekazu Nishigori²⁾, Hidemitsu Saito³⁾**

1) Department of Maternal Nursing, Health sciences Tohoku University Graduate School of Medicine

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University Graduate School of Medicine

3) Department of Psychiatric Nursing, Health sciences Tohoku University Graduate School of Medicine

It was forbidden that a woman entered the hot spring during the pregnancy by 'Hot Spring Law until' 2014. It kept away the opportunity that a pregnant woman entered the hot spring free from anxiety. Therefore it is required to prove the safety of the hot spring bathing during pregnancy.

The aim of this study was to investigate the physiological and psychological effects of hot spring bathing on both a pregnant woman and their unborn baby, and to verify safety from the perspective of obstetrics and mental science.

Twenty-two pregnant women whose pregnancy progress does not have any abnormality participated in the study from February in 2015 to 15th March in 2016. We examined blood pressure, pulse rate, oxygen saturation level, body temperature, uterine contraction, and their unborn baby's heart rate. Meanwhile, we used the General Health Questionnaire (GHQ30) to assess their mental well-being. We conducted the surveys before and after hot spring bathing and compared the obtained data.

Concerning the physiological test results, the values of both the subjects and their unborn babies were normal range in every examination items. Therefore, no significant difference was observed between before and after hot spring bathing. On the other hand, according to the psychological test results obtained from GHQ30, their scores of psychosomatic symptoms, sleep disorders, anxiety and dysthymia were generally decreased after hot spring bathing, it shows a tendency of stress reduction. The similar results were also identified across each case; primipara and multipara, women in the second and third trimesters of the pregnancy.

In conclusion, it was found that hot spring bathing during pregnancy had not physiological negative effect on a pregnant woman and their unborn baby. Also it made them feel relaxed. For this reason, there seems to be no problem regarding obstetrics. However, as the week number in pregnancy increases, some morphological problems including difficulty in looking at their own feet, would occur. In this sense, they must still be careful of other aspects of hot spring bathing.

Key words: hot spring bathing, Pregnant woman, physiological effects, psychological effects,

温熱によるがんの殺細胞効果の 分子レベルでの機構解明 －温熱による相同組換え修復の誘導－

To clarify the molecular mechanism about the cell killing effect of hyperthermia on cancer cells. – Heat-induced homologous recombination repair –

研究代表者 群馬大学・重粒子線医学研究センター
奈良県立医科大学・放射線腫瘍医学講座

高橋 昭久
森 英一郎

要旨

【背景と目的】

これまでに温熱感受性の主要因はDNA二本鎖切断 (DSB) であること、DSBの相同組換え (HR) 修復関連遺伝子が欠損した細胞が親株細胞に比べて温熱感受性であること、ヒトがん細胞を用いてNHEJ修復阻害剤に比べてHR修復阻害剤による温熱増感効果が高いことについて報告してきた。

今回、温熱誘導DSBがHRで修復されるのかを明らかにすることを目的とした。

【方法】

Dr. Helleday T. (Karolinska Institutet, Sweden) より譲渡されたV79細胞由来SPD8細胞を用いた。この細胞は*hprt* 遺伝子の exon 7 が重複しており、HR修復されると正常型*hprt* 遺伝子に戻り、増殖培地に50 μ Mヒポキサンチン、10 μ Mアザセリン、5 μ Mチミジンを添加したHAsT培地中で選択的にコロニーを形成することができる。SPD8細胞を42℃温浴恒温槽に1.5、3、6時間処理し、対照としてX線1.5、3 Gy照射後、HAsT培地と増殖培地に形成されたコロニー数を比較することでHR修復能を調べた。さらに、HR修復阻害剤B02添加による同実験を行った。

【結果と考察】

その結果、HR修復はX線の線量依存的に誘導したのと同様に、42℃の温熱処理時間依存的に誘導することを明らかにした。この誘導はHR修復阻害剤B02の添加によって、キャンセルされることを見出した。また、このHRの誘導が同じになる温熱処理時間とX線照射線量との関係は、以前に肺がん細胞H1299で調べた γ H2AXフォーカス数の誘導が同じになる42.5℃の温熱処理時間とX線照射線量との関係とほぼ一致することを明らかにした。

【結論】

温熱によるDSBがHRで修復されることから、我々の温熱による「DSBの生成と修復モデル」を強く支持した。

1. 背景と目的

温熱によってがん細胞を効率よく殺すことができることは古くから知られているがその分子レベルでのメカニズムは十分に解明されていないのが現状である。

1990年代、パルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) 法によって、温熱はDSBを生成することが見出されていたものの、その生成量は低レベルでプラトーに達するため、残念ながら無視されてきたと言わざるを得ない。

2000年代、我々はDSBを高感度に検出する

ことができる免疫蛍光染色法を用いたヒストンH2AXのセリン139リン酸化(γ H2AX)のフォーカス数の測定によって、PFGE法でプラトーに達する前の温熱処理時間で、温熱誘導DSB形成率と温熱感受性との間に高い相関性を見出した¹⁾。温熱による γ H2AXフォーカス形成は様々な細胞で起こること²⁾、放射線照射後と比較して異なる挙動であるが、温熱でDSB認識タンパク質が γ H2AXフォーカスの近くに局在すること³⁾、ATMを介して引き起こされること⁴⁾、温熱によるDSB生成の過程にPol β の失活が関与していることを提唱してきた⁵⁾。

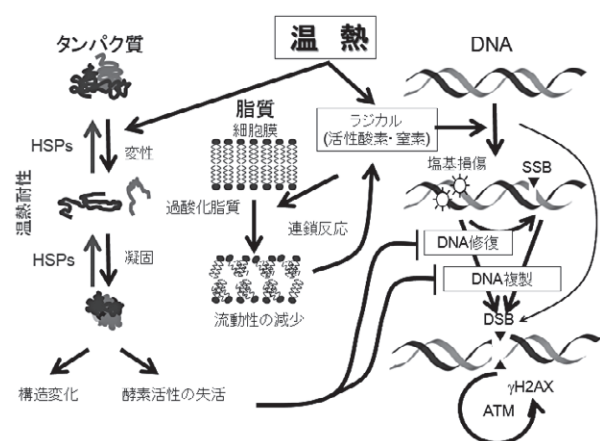


図1. 温熱による分子損傷

これらの結果から、温熱に曝されると直接的な原子・分子間結合の切断によるタンパク質や脂質を多く含む生体膜の熱変性のみならず、ラジカル反応や生体応答を介して、核酸にも分子損傷を引き起こすものと考えている⁶⁾ (図1)。

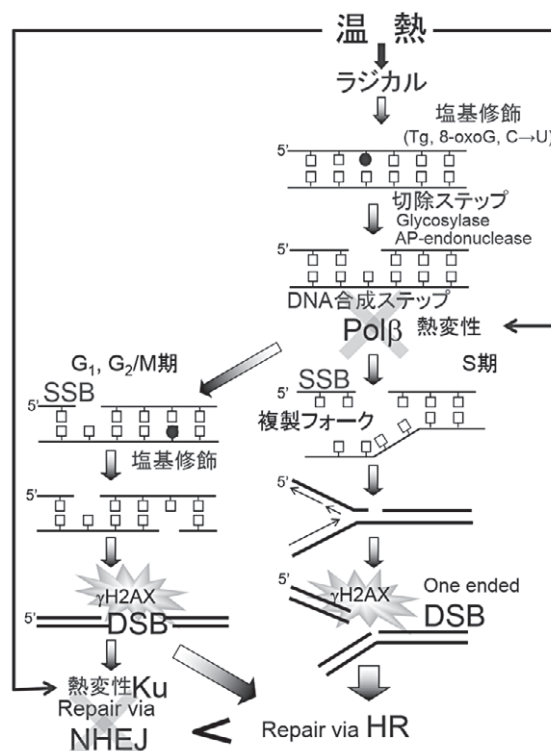


図2. 温熱によるDSB生成と修復モデル

温熱によって酸化的塩基損傷、塩基欠損、シトシンの脱アミノ化、酸素ラジカルやNOラジカルを介したその他の損傷等の塩基修飾を受けると、DNA合成に関わるPol β は塩基除去修復やヌクレオチド除去修復において切除に関わる酵素に比べて温熱で失活しやすいことが報告されている⁶⁾。また、我々はS期で γ H2AXのフォーカスがより多く検出されることを見出している¹⁾。これらの結果を繋ぎ合わせるモデルとして、生体内反応または温熱を介した塩基修飾が、除去修復の過程で切除されるものの、温熱によりPol β が失活するためにDNAが合成されず、DNA一本鎖切断(SSB)が残存し、G₁・G₂期で異なった鎖上の近傍に同時に起これば温熱でもDSBが生じると考えた⁶⁾ (図2)。S期であれば片側の鎖のSSBのみでも複製過程でDSBが生成するので、G₁期やG₂期よりもS期で温熱による γ H2AXのフォーカスがより多く検出された結果とも一致する。

さらに、温熱感受性の主要因はDSBであること、DSBの相同組換え(HR)修復関連遺伝

子が欠損した細胞が親株細胞に比べて温熱感受性であること、ヒトがん細胞を用いてNHEJ修復阻害剤に比べてHR修復阻害剤による温熱増感効果が高いことについて報告してきた。S期の複製フォーク箇所にできるDSBは特殊なOne ended DSBであり、NHEJ修復では異常な組換えにより細胞死を引き起こし、HRで修復されることで生き延びると考えると、NHEJ修復に関与するKuタンパク質が熱で失活しやすい結果と合わせて、これまでの結果を矛盾なく説明できる。

しかしながら、放射線によるDSBは温熱処理することによってHR修復関連タンパク質が核外に移動して、HR修復が阻害されることが報告されている。我々は温熱処理後さらに長時間観察すると、これらのHR修復関連タンパク質が核内に移動してDSB部位に集積することを見出している³⁾。そこで、温熱で生成されたDSBはHRで修復されているのかを明らかにすることができれば、我々の温熱によるDSBの生成と修復モデル⁶⁾ (図2) を裏付けることができる考えた。

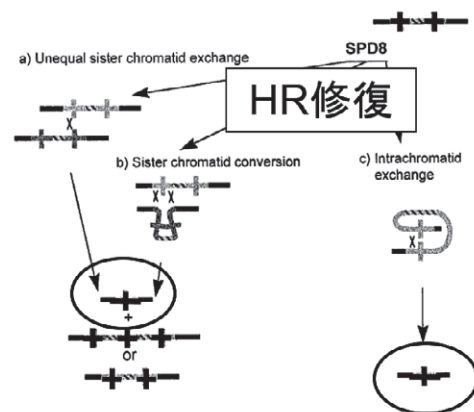
II. 方法

Dr. Helleday T. (Karolinska Institutet, Sweden) より譲渡されたチャイニーズハムスター肺 (V79) 細胞由来SPD8細胞を用いた⁷⁾。この細胞は*hprt*遺伝子のexon7が重複しており、HR修復されると正常型ヒポキサンチン-ホスフォリボシル-トランスフェラーゼ (*hprt*) 遺伝子に戻り、増殖培地に50 μ Mヒポキサンチン、10 μ Mアザセリン、5 μ Mチミジンを添加したHAsT培地中で選択的にコロニーを形成することができる (図3)。

SPD8 cells

exon7が重複

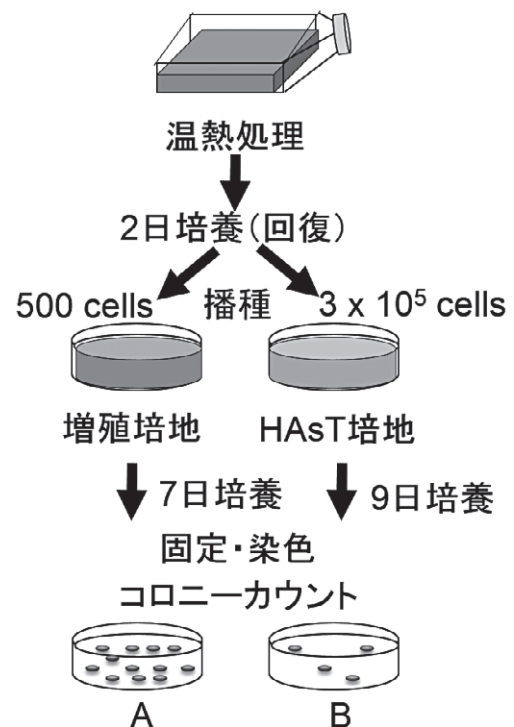
ヌクレオチド中間代謝阻害剤アザセリンで細胞死



HR修復で正常型*hprt*となる。
アザセリンで阻害された経路の代りに、
ヒポキサンチン、チミジンを利用してDNA合成でき、
HAsT培地中でもコロニー形成できる。

図3. SPD8細胞の特徴

SPD8 cells



$$\text{HR頻度} = \frac{(B/3 \times 10^5)}{(A/500)}$$

図4. HR修復活性測定方法の概要

SPD8細胞をあらかじめ5 µg/ml 6チオグアニン存在下メンテナンスを行い、スポンタの組換えを抑えた。その後、80 cm²のフラスコ(Nunc 社製)に1.5 × 10⁶播種し、1日後42℃温浴恒温槽(Thermominder EX, TAITEC 社製)に1.5、3、6時間処理し、対照として200 kVp, 14.6 mA, 0.5 mm Cu + 0.5 mm AlフィルターによるX線(MultiRad225, Faxitron 社製)1.5、3 Gy照射後、それぞれ2日間培養を続けてこの間にHR修復を行わせた。その後、500細胞をφ10 cmシャーレ5枚に通常の増殖培地で7日間培養することで形成されたコロニー数(A)、また、300,000細胞をφ10 cmシャーレ10枚にHAsT培地で9日間培養することで形成されたコロニー数(B)をカウントした(図4)。

これらの値から次式(1)によって、HR修復能を調べた。

$$\text{HR 頻度} = (B/3 \times 10^5) / (A/500) \dots\dots\dots (1)$$

さらに、温熱およびX線照射6時間前にHR修復阻害剤B02(Calbiochem 社製)を終濃度10 µMを添加して、同実験を行った。

III. 結果

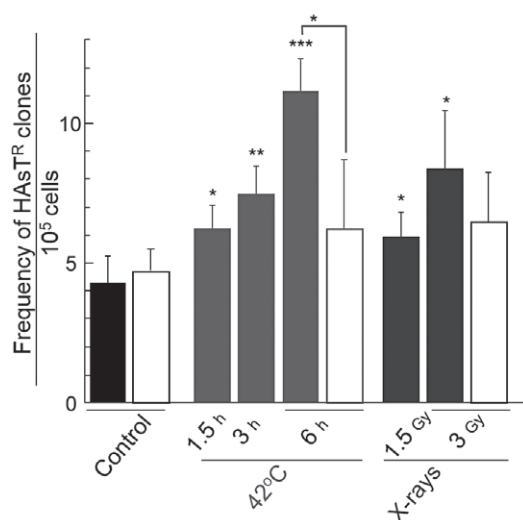


図5. 温熱処理とX線照射後のHR修復活性

白カラムはHR修復阻害剤B02添加による結果を示す。エラーバーは標準偏差、*はP < 0.05、**はP < 0.01、***はP < 0.001。Student t検定の結果を示す。

HR修復はX線の線量依存的に誘導したのと同様に、42℃の温熱処理時間依存的に誘導することを明らかにした(図5)。また、この誘導はHR修復阻害剤B02の添加によって、温熱処理およびX線照射によるHR修復誘導がキャンセルされることを見出した。なお、B02の添加によって、非照射レベルのHR修復頻度は下がることはなかった(図5)。

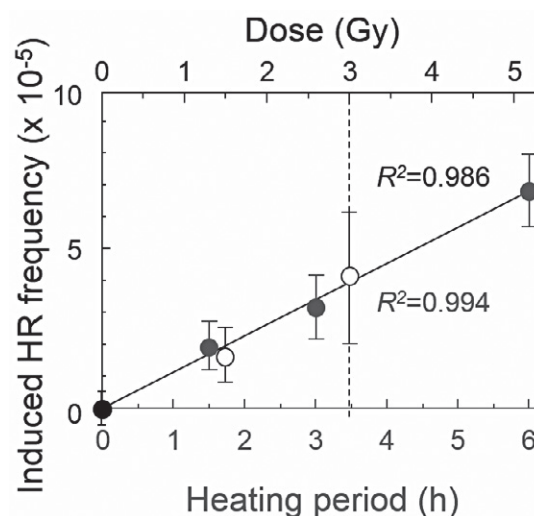


図6. 温熱およびX線誘導HR修復活性

●は温熱、○はX線により誘導されたHR修復(図5をもとに、非処理の値を0とした)。それぞれの回帰直線が同じになるよう横軸を調整した。エラーバーは標準偏差を示す。

温熱およびX線誘導HR修復活性と温熱処理時間およびX線照射線量による回帰直線の相関係数は、それぞれ0.994および0.986と高い値を示した(図6)。

IV. 考察

SPD8細胞によるHRの誘導が同じになる温熱処理時間とX線照射線量との関係は、肺がん細胞H1299で調べたγH2AXフォーカス数の誘導が同じになる42.5℃の温熱処理時間とX線照射線量との関係とほぼ一致することを明らかにした(図7)。

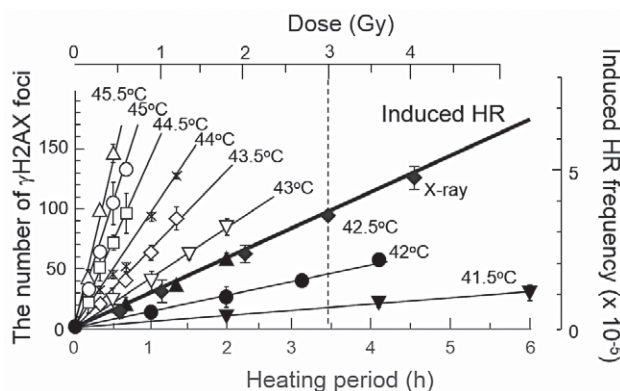


図7. 温熱およびX線誘導HR修復活性とγH2AXフォーカス数との関係

▼, 41.5°C; ●, 42°C; ▲, 42.5°C; ▽, 43°C; ◇, 43.5°C; ×, 44°C; □, 44.5°C; ○, 45°C; △, 45.5°C; ◆, X線によるγH2AXフォーカス数[1]. エラーバーは標準偏差を示す。太線, 図6をもとにした42°C温熱およびX線誘導HR。

本研究成果は、これまでの研究成果と合わせて、独創的な視点から温熱による生物の現象を見ていくことで、教科書を書きかえ、温熱によるDSB生成機構⁸⁾および修復機構⁹⁾について英文著書にまとめた。国内の学会で発表を行い^{10,11)}、国際学会でも発表予定である¹²⁾。

V. 結論

温熱によるDSBがHRで修復されることを明らかにした。このことは、我々の温熱による「DSBの生成と修復モデル」を強く支持した。さらなる研究の深化によって、温熱生物学やがん温熱療法の行き詰まり状態を打破することが期待される。

文献

- 1) Takahashi A, Matsumoto H, Nagayama K, et al. Evidence for the involvement of double-strand breaks in heat-induced cell killing. *Cancer Res.* 2004; 64: 8839-8845.
- 2) Takahashi A, Mori E, Somakos GI, et al. Heat induces γH2AX foci formation in mammalian cells. *Mutat. Res.* 2008; 656: 88-92.
- 3) Takahashi A, Mori E, Ohnishi T. The foci of DNA double strand break-recognition proteins localize with γH2AX after heat treatment. *J. Radiat. Res.* 2010; 51: 91-95.
- 4) Takahashi A, Mori E, Su X, et al. ATM is the predominant kinase involved in the phosphorylation of histone H2AX after heating. *J. Radiat. Res.* 2010; 51: 417-422.
- 5) Takahashi A, Yamakawa N, Mori E, et al. Development of thermotolerance requires interaction between polymerase β and heat shock proteins. *Cancer Sci.* 2008; 99: 973-978.
- 6) Takahashi A, Mori E, Ohnishi T. Heat-induced DNA damage. Shimizu T, Kondo T. Eds., *Cellular response to physical stress and therapeutic application*, New York: Nova Science Publishers Inc., 2013; 135-147.
- 7) Helleday T, Arnaudeau C, Jenssen D. A partial *hprt* gene duplication generated by non-homologous recombination in V79 Chinese hamster cells is eliminated by homologous recombination. *J Mol Biol.* 1998; 279: 687-694.
- 8) Takahashi A. "Molecular damage: hyperthermia alone." In: *Hyperthermic Oncology from Bench to Bedside* (Chapter 3), Springer, 2018; *in press*.
- 9) Takahashi A. "Inhibition of DNA repair system activity." In: *Hyperthermic*

Oncology from Bench to Bedside

(Chapter 9), Springer, 2018; *in press*.

- 10) 高橋昭久. 温熱の分子標的に関する考察.
日本ハイパーサーミア学会第32回大会,
KKR (大阪). 2015/9/4
- 11) 高橋 昭久、森 英一郎、仲川 洋介、他. 温熱による相同組換え修復の誘導 第20回関東ハイパーサーミア研究会・全身ハイパーサーミア研究会 合同学術研究会, 国際研究交流会館 (東京). 2016/1/23
- 12) Takahashi A, Mori E, Kajihara A, et al. Enhancement of heat sensitivity of human cancer cells by inhibitor of HR but not NHEJ. ICHO2016, InterContinental Hotel, (New Orleans, USA). 2016/4/14 (予定)

To clarify the molecular mechanism about the cell killing effect of hyperthermia on cancer cells. – Heat-induced homologous recombination (HR) repair -

Akihisa Takahashi¹⁾, Eiichiro Mori²⁾

1) Gunma University Heavy Ion Medical Center, Gunma, Japan

2) Department of Radiation Oncology, Nara Medical University, Japan

Abstract

[Background]

Heat shock induces DNA double-strand breaks (DSBs), but the precise mechanism of repairing heat-induced DSBs is still not clear. Here we investigated the DNA repair pathways that protect cells from heat shock.

[Method]

Cells were cultured in Dulbecco's modified Eagle's medium (D-MEM) with high glucose and L-glutamine and supplemented with 10 % heat-inactivated FBS, 100 U/ml penicillin, 100 µg/ml streptomycin and 10 mM HEPES at 37°C in a humidified atmosphere of 5 % CO₂. SPD8 cells, derived from V79 Chinese hamster cells, were provided by Dr. Thomas Helleday (Karolinska Institutet, Sweden). SPD8 cells have mutation in hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase (*hprt*) which reverts by HR, and were used for recombination assay. SPD8 cells were grown in the presence of 6-thioguanine to suppress spontaneous recombination. Cells were exposed to heat at 42°C (Thermominder EX, TAITEC) for the indicated time (hour) and X-rays (MultiRad225, Faxitron) for indicated dose (Gy), and recovered for 48 h. Revertant cells which are positive for *hprt* were selected by plating cells in the presence of HAsT (50 µM hypoxanthine, 10 µM L-azaserine, and 5 µM thymidine). Colonies are fixed and stained on following 7 (for cloning efficiency) or 10 (for reversion) days of incubation. Six hours before heat treatment or X-ray irradiation, cells were exposed to the inhibitor of homologous recombination (HR) (B02, Calbiochem).

[Results]

To detect HR events caused by heat shock, SPD8 cells were exposed to heat at 42°C, and frequency of HAsT-resistant clone number was calculated. As a result, SPD8 cells with heat shock had more HAsT-resistant clones compared to untreated control cells. X-rays were used as positive control, and the frequency of HAsT-resistant clones induced by X-rays. The frequency of these induced by heat and X-rays was decreased by the inhibitor of HR.

[Conclusion]

The HR pathway plays an important role in protecting mammalian cells from heat shock by repairing heat-induced DNA damage.

Key words: Heat-induced DSB, HR repair, Cell killing.

ストレスマーカーを用いた ジェットバス入浴の効果の検討

Effects of jet bathing on blood stress markers

研究代表者 大東文化大学 スポーツ・健康科学部
大東文化大学 スポーツ・健康科学部
大東文化大学 スポーツ・健康科学部

田村 京子
大塚 裕子
太田 眞

要旨

【背景と目的】

我が国でのジェットバスの輸入は、1980年代ごろからであり、まだ歴史も浅く家庭での普及率も低い。しかし、国内外の公衆浴場においては、多くの施設が泡や水流のオプションを取り入れており、それら施設でのジェット噴射口は、かなりの人気のブースになっている。なぜ、泡や水流はヒトを惹きつけるのか。そこで私たちは、泡や水流にあたりたいという気持ちが、遊園地でのアトラクションに乗りたい気持ちに似ており、静湯入浴よりも脳内に快楽物質が分泌されるからではないかという仮説をたて、血液、唾液中などのバイオストレスマーカーで評価することを目的とした。

【方法】

実験参加者は健常人男子6名とし、入浴方法は、静湯に10分間とジェットバスに10分間（水温38℃）での比較入浴をおこない、入浴前後に血圧、脈拍、唾液採取、血液採取、「自覚症しらべ」をおこなった。血液検査測定項目は、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、総ドーパミン、コルチゾール、乳酸。唾液からは唾液アミラーゼ活性を測定した。統計解析はt検定をおこない有意水準5%の両側検定をおこなった。

【結果】

静湯入浴とジェットバス入浴の前後でバイオ

ストレスマーカーでの測定値で比較した結果、統計的な差は認められなかった。

【結論】

バイオストレスマーカー測定値の入浴前を1.00に固定し算出した増減率が、ジェットバス入浴と静湯入浴の結果と同様ではないことから、ジェットバス入浴の固有のリラクゼーション効果があると考え、今後、追加試験を行うことにより、ジェットバス入浴の効果を評価できる可能性があるとし唆された。

キーワード：ジェットバス入浴、バイオストレスマーカー、唾液アミラーゼ活性

1. 背景と目的

我が国でのジェットバスの歴史は、1980年代ごろからであるが、メンテナンスや機械音の問題から、先進国の他国と比べ家庭への普及率は低い。しかし、国内外の公衆浴場においては、多くの施設が泡や水流のオプションを取り入れている。このことからジェットバス入浴は、日常の入浴というよりも特別な入浴になっており、それら施設でのジェット噴射口は、かなりの人気のブースになっている。先行の研究においても、ジェットバス入浴ではないが微細気泡浴の入浴効果を心理尺度にて検討しているものがあり、静湯よりも、より泡の直径が大きい微細気泡浴（吸入空気量850ml/min）に快適感の増進効果が得られた¹⁾と報告されている。

なぜ、泡や水流はヒトを惹きつけるのか。私たちは、泡や水流にあたりたいという気持ちが、遊園地でのアトラクションに乗りたい気持ちに似ており、静湯入浴よりも脳内に快楽物質が分泌されるからではないかという仮説をたて、血液、唾液中などのバイオストレスマーカーで評価することを目的とした。

II. 方法

1. 対象

健康人男子6名（年齢 21.8 ± 0.4 、BMI 21.5 ± 3.6 、平均値 $\pm$ 標準偏差）とし、事前に本研究の目的、内容、個人情報の保護等を十分に説明の上、研究への協力を書面にて同意を得た。本研究は、大東文化大学研究倫理規程に基づき審査を受け承認を得た。（大東文化大学倫理委員会受理番号K-15-04）

2. 測定方法

研究期間は、平成28年1月～2月、室温 $22.5 \sim 23.5^{\circ}\text{C}$ 。実験参加者には、静湯入浴とジェットバス入浴の前後に血圧（自動血圧計HEM7200オムロンヘルスケア株式会社）、脈拍（自動血圧計HEM7200オムロンヘルスケア株式会社）、唾液採取、血液採取、自覚症しらべ（日

本産業衛生学会産業疲労研究会2002年）をおこなった。1回目は、静湯に脇まで正確に10分間、水道水 38°C 入浴をおこない、2回目は、静湯と同様にジェットバス（セトラ、JACUZZI社）に10分間入浴をおこなった。血液採取は、静脈血をEDTA-2Na入り（VP-NA050Kテルモ）の真空採血管に採取し、採取直後に卓上遠心分離機（Spectrafuge24D, Labnet International Inc.） $3,000\text{r.p.m.}$ で分離し、直ちに血しょうを凍結した。血しょうによる測定項目は、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、総ドーパミン、コルチゾールであり、これら3項目は株式会社エスアールエルにて検査を実施した。乳酸は、その場で採血針に残っている血液から簡易血中乳酸測定器（ラクテート・プロTM2 LT-1730、アークレイ社）で測定をおこなった。唾液アミラーゼ活性もその場で唾液を採取し、唾液アミラーゼモニター（DM-3.1 ニプロ株式会社）で測定をおこなった。統計解析はt検定をおこない有意水準5%の両側検定をおこなった。

III. 結果と考察

血圧と脈拍の変化（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍）（平均値 $\pm$ 標準偏差）の結果を表1に示した。静湯入浴、ジャグジー入浴ともに前後に

表1. 血圧と脈拍の変化

		静湯入浴	ジェットバス入浴	p値
収縮期血圧 (mmHg)	入浴前	126.5 ± 19.21	129.7 ± 16.6	$p < 0.81$
	入浴後	133.8 ± 17.7	132.8 ± 20.5	$p < 0.84$
拡張期血圧 (mmHg)	入浴前	70.8 ± 8.6	73.1 ± 6.5	$p < 0.48$
	入浴後	71.5 ± 11.1	68.8 ± 11.0	$p < 0.71$
脈拍 (拍/分)	入浴前	88.8 ± 11.5	83.7 ± 12.7	$p < 0.81$
	入浴後	88.5 ± 14.6	88.2 ± 9.7	$p < 0.85$

数値は、Mean $\pm$ S.D.で示した

表2. 静湯、ジェットバス前後におけるバイオストレスマーカー

	静湯入浴	ジェットバス入浴	p値
ACTH	1.24±0.77	0.89±0.23	p<0.52
コルチゾール	0.50±0.10	0.79±0.33	p<0.16
総ドーパミン	0.87±0.13	0.87±0.09	p<0.77
唾液アミラーゼ活性	0.93±0.93	1.50±0.38	p<0.41
乳酸	0.91±0.11	1.15±0.37	p<0.28

数値は入浴前を1.00とし入浴後との増減を Mean±S.D.で示した。

有意差は認められなかった。

表2の静湯入浴とジェットバス入浴の前後におけるバイオストレスマーカー値は、入浴前の値を基準1.00に固定し、入浴後の増減を算出し平均値±標準偏差で示した。副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)、コルチゾール、総ドーパミン、唾液アミラーゼ活性、乳酸のこれらの値についても、静湯入浴、ジェットバス入浴ともに前後に有意差は認められなかった。しかし、ストレスの強さに応じて分泌されるといわれているコルチゾールにおいては、静湯入浴0.50±0.10とジェットバス入浴0.79±0.33ともに減少しており、減少の割合はジェットバス入浴の方が小さいことが認められた。これは、ジェットバス入浴においてコルチゾールの分泌が静湯入浴

と比べ、少量で十分であるということが考えられ、ジェットバス入浴が静湯入浴とは異なったストレスに対する別の働きもあるのではないかと推察される。

表3には、静湯入浴とジェットバス入浴の前後における「自覚症しらべ」を入浴前の値を基準1.00に固定し、入浴後の増減を算出し平均値±標準偏差で示した。自覚症しらべとは、ストレス反応の主観的指標として作業に伴う疲労を経時的に捉えるものであり、「Ⅰ群ねむけ」、「Ⅱ群不安定」、「Ⅲ群不快感」、「Ⅳ群だるさ」、「Ⅴ群ぼやけ」の各自覚症状の量的な変化を把握することができるといわれている⁴⁾。これら5群とも、静湯入浴、ジェットバス入浴の前後ともに有意差は認められなかったが、静湯の「Ⅰ群ね

表3. 静湯、ジェットバス前後における「自覚症しらべ」

	静湯入浴	ジェットバス入浴	p値
Ⅰ群ねむけ	1.23±0.63	1.07±0.23	p<0.86
Ⅱ群不安定	0.89±0.16	1.10±0.22	p<0.12
Ⅲ群不快感	1.36±0.66	0.88±0.17	p<0.16
Ⅳ群だるさ	0.92±0.08	0.94±0.17	p<0.83
Ⅴ群ぼやけ	1.43±1.15	0.92±0.15	p<0.37

数値は入浴前を1.00とし入浴後との増減を Mean±S.D.で示した。

むけ」 1.23 ± 0.63 と「V群ぼやけ」 1.43 ± 1.15 の項目において、統計学的には有意差はないが静湯入浴後に増加した。これは静湯に入ることにより眠気が誘引されたと考えられる。これに対して、ジェットバス入浴後においては、「Ⅲ群不快感」 0.88 ± 0.17 、「V群ぼやけ」 0.92 ± 0.15 の項目で減少しており、統計的に有意差はないが、頭がスッキリしたという意味にもとらえられる項目について減少しており、表2におけるジェットバス入浴後の乳酸値 (1.15 ± 0.37) においても、統計的には有意差はないが入浴後に増加していることから運動効果のあるジェットバス浴の水流による刺激がスッキリさせたのではないかと考える。

IV. 結論

静湯入浴とジェットバス入浴をバイオストレスマーカー測定値で比較した結果、有意差は認められなかった。しかし、ジェットバス入浴後の測定値が、静湯入浴後の結果と同様ではないことから、ジェットバス入浴の固有のリラクゼーション効果があると示唆されたと考える。今後、ジェットバス入浴と静湯入浴に及ぼす影響に差異が生じるか否かを明らかにするためには、さらに実験参加者の人数、湯温や入浴の順番の条件設定測定検査項目を変えての検討が必要であると考ええる。

謝辞

本研究は、一般財団法人日本健康開発財団の研究助成を受けて実施致しました。ここに感謝の意を表します。

文献

- 1) 片平建史、饗庭絵里子、矢野浩範、他、心理尺度を用いた微細気泡浴の入浴効果の検討. 人間工学、2014, 50(1):29-34
- 2) 久保田一雄、田村耕成、倉林 均、他、草津温泉浴の血圧、心拍数、血漿コルチゾール並びにヘマトクリットに及ぼす影響. 日温

気物医誌、1997, 60(2):61-68

- 3) 荒垣聡亮、江藤賢治、高井規安、他、唾液アミラーゼによる心理ストレスの評価. 歯基礎誌、2003, 45(5):153
- 4) 久保智英、城 憲秀、武山英麿、他、「自覚症しらべ」による連続夜勤時の疲労感の表出パターンの検討. 産衛誌、2008, 50: 133-144

Effects of jet bathing on blood stress markers

Kyoko Tamura¹⁾, Yuko Otsuka¹⁾, Makoto Ohta¹⁾

1) Department of Health Science, Daito Bunka University

Abstract

[Objective]

The purpose of this study was to compare the effects of bathing in a bathtub and bathing in a jet bath on blood stress markers.

[Subjects]

Six healthy male volunteers. (21.8±0.4 years old, 21.5±3.6 Body Mass Index, Mean±S.D) Informed consent was obtained from all of the subjects, and the study was approved by the Ethics Committee of Daito Bunka University.

[Method]

Participants bathed for 10 minutes in a 38°C bathtub and then bathed for 10 minutes bathing in a 38°C jet bath. The following were measured before and after each bathing: salivary amylase; blood pressure; heart rate; plasma ACTH, cortisol, and total dopamine; and blood lactic acid. The “jikaku-syo shirabe” was also administered each time. Data were analyzed using a two-sided t-test with a 5% significance threshold.

[Results]

The change in stress marker levels before and after jet bathing did not significantly differ compare with bathtub bathing.

Key word: Jet bath, Stress marker, Salivary amylase

—— 温 泉 医 科 学 研 究 所 業 績 ——

1. 原著論文

- ① Murakami S, Goto Y, Ito K, Hayasaka S, Kurihara S, Soga T, Tomita M and Fukuda S, The Consumption of Bicarbonate-Rich Mineral Water Improves Glycemic Control. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: pp.Article ID 824395, 10 pages, 2015.
- ② Watanabe H, Inoue H, Murayama A, Hayasaka S, Takeshita k, Kikkawa I: Prediction of Venous Thromboembolism after Total Knee Arthroplasty Using Blood Coagulation-Fibrinolysis Markers: A Systematic Review. Int Journal of Orthopaedics 2, 3 d :280-289, 2015.
- ③ 早坂信哉, 原岡智子, 尾島俊之: 入浴介護に関連した体調不良・事故発生と入浴前血圧, 体温との関連: 症例対照研究. 日本温泉気候物理医学会雑誌, 79, 1.

2. 学会発表

- ① 80回日本温泉気候物理医学会総会学術集会
日 時: 平成27年6月20日～21日
場 所: 軽井沢
題 名: 「冷え症」がある者の頻度とその背景因子: 基礎的調査
発表者: 早坂 信哉
- ② 80回日本温泉気候物理医学会総会学術集会
日 時: 平成27年6月20日～21日
場 所: 軽井沢
題 名: 自宅での温泉利用の有無と健診結果との関連
発表者: 後藤 康彰
- ③ 40回国際温泉気候医学会
日 時: 平成27年8月24日～26日
場 所: 軽井沢
題 名: Continuous consumption of Nagayu Hot spring water containing high concentration of hydrogen carbonate improves gastrointestinal symptoms chloride
発表者: 後藤 康彰

3. 著書

- ① 後藤康彰, 早坂信哉, 栗原茂夫: 健康づくりハンドブック 健康保養・滞在編. 日本宝くじ協会. 2015.

4. 委員・講師等の派遣

- ① 後藤康彰: 経済産業省ヘルスツーリズム認証制度検討委員会. 経済産業省.
- ② 後藤康彰: 第38回ヘルスツーリズムセミナー. ヘルスツーリズム振興機構.

5. 共同研究

慶應義塾大学先端生命科学研究so福田真嗣特任准教授・博士課程の村上慎之介氏と「温泉飲用が人体にもたらす影響の科学的評価に関する研究」に取り組んでいる。

研 究 年 報 第 37 号

2 0 1 6 . 6

編集発行 一般財団法人 日本健康開発財団
〒103-0014 東京都中央区日本橋蛸殻町 1-29-4
日本橋蛸殻町東急ビル6階

電話 (03) 3668-1261

Fax (03) 3668-1263
