
公開講演Ⅱ「温泉の価値を識る—健康と美容」2

体を温めると増えるヒートショックプロテイン
(HSP) があなたの健康を守る！

伊藤要子¹⁾, 山田芳彰¹⁾, 本田靖明¹⁾

Heat Shock Protein (HSP) Induced by
Mild Hyperthermia Supports Your Health

Youko H. ITOH¹⁾, Yoshiaki YAMADA¹⁾ and Nobuaki HONDA¹⁾

Abstract

We consist of 60 trillion cells that contain a large amount of various proteins. Most of the components of our body are proteins excluding water. We receive various stresses, namely, some proteins in our cells receive injuries and they cause the structural abnormality, and then the cellular functions cause disorders.

Heat shock proteins (HSPs) were induced by various environmental stresses including heat stress. Especially, HSP 70 has been studied by many researchers. HSP 70 works to repair partially injured proteins and facilitate the degradation of irreversible injured proteins, then protects the cells. HSP 70 also participates in the synthesis, translocation, and degradation of proteins as a molecular chaperone.

We established a mild hyperthermia therapy that was easy and safety method for induction of HSP. Mild hyperthermia is a therapy utilizing the physiological functions of HSP 70 (cyteprotective effects, immunoenhancing effects and molecular chaperone) induced by heat stress for various diseases including cancer and health maintenance. HSP 70 induced by mild hyperthermia enhances immune activity of NK cells and dendritic cells. Furthermore, HSP 70 acts as cancer vaccine to complex with cancer antigens.

HSP 70 is a useful and attractive protein that can be easily increased even oneself when it is necessary.

Key words : Heat shock protein, HSP, Mild hyperthermia, Stress protective protein, Molecular chaperone

¹⁾ 愛知医科大学医学部泌尿器科 〒480-1195 愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又 21. ¹⁾ Department of Urology, Aichi Medical University School of Medicine, Nagakute-cho 21, Aichi-gun, Aichi 480-1195, Japan.

要 旨

我々は、60 兆個の細胞からなり、その構成成分は水分を除いてほとんどがタンパクである。よって、我々が様々なストレスや傷害を受けるということは、我々の身体の細胞内のタンパクが傷害を受け構造異常を起こし、その機能が消失し、その結果、細胞が傷害されたり死滅したりすることである。

一方、ヒートショックプロテイン (HSP) は、熱ストレスをはじめ物理・化学・精神的なさまざまなストレスによって細胞内に誘導され、ストレスによって傷害されたタンパクを修復し、修復しきれないタンパクは分解を促進するなど細胞をストレスから守っている。また、HSP は、タンパクの合成・運搬・分解と蛋白の一生に分子シャペロンとして働いている。HSP は大腸菌からヒトまで殆どの生物が生体防御 (ストレス防御) のため備えており、進化的にもしっかり保残されてきた遺伝子産物である。

我々は、最も効果的に、かつ安全で容易な熱ストレスによる HSP の誘導法であるマイルド加温療法を確立した。マイルド加温療法は、熱ストレスによって誘導される HSP の生理作用 (ストレス防御作用、免疫増強作用、分子シャペロン作用) を利用し、癌を始め様々な疾患の治療、健康維持に役立てる療法である。マイルド加温療法では、加温による自然免疫の増強や血流増加作用はもとより、誘導された HSP による NK 細胞の活性化を始め樹状細胞の増強、癌ワクチン作用など癌免疫にも関与している。

そして非常に魅力的なことに、HSP はマイルド加温によって、必要な時に自分自身で容易に増加させることも出来るのである。

キーワード：ヒートショックプロテイン, HSP, マイルド加温, ストレス防御, 分子シャペロン

1. はじめに

古くは紀元前 460-377 年、医学の父と言われるヒポクラテスは様々な病気の予防・治療手段として“熱”の有用性を認め実践していた。一方で、我々は様々な病気やストレスから自分自身を守る生体防御作用を持っており、自ら治癒する能力を備えている。我々の確立したマイルド加温療法はまさに“熱を加える (熱ストレス)”を“加温”と言う手段を用いて、我々自身の細胞に誘導されるヒートショックプロテインの生体防御作用 (ストレス防御)、免疫増強作用、分子シャペロン作用などの生理作用を利用している。温めることは体に良いと昔から言われているが、その本体こそがヒートショックプロテインなのである。本論文では、この「ヒートショックプロテイン (HSP)」について紹介する。

2. 自分を守るシステム (生体防御作用)

我々は、日常様々な外敵傷害にさらされているが、おおむね何の傷害もなく生きている。これは我々が自分自身を守るべく手段 (生体防御作用) を備えており、日常的な外敵傷害から防御されているからである。例えば、我々の生活環境にはさまざまな細菌やウイルスが存在しているが、これらの感染に対し免疫系が防御し、ほとんど感染することはない。また、ケガをして出血しても、血液凝固系が活性化され血液は固まり止血する。よって、普通のケガであれば、出血多量で死亡してしまうことはない。あたり前のことであるが、このように我々は自分自身を防御する生体防御作用を備えている。

それではストレスに対しては、我々はどのような生体防御作用を持っているのであろうか。

2.1 ストレスに対してして自分を守るシステム (ストレス防御作用)

我々は、社会的ストレス (年金や介護の問題)、精神的ストレス (会社でのつきあい、嫁姑問題な

ど), また, 放射線, 紫外線, 酸素, 圧力そして熱などの物理的ストレス, など様々なストレスを受けている. これらの様々なストレスに対しても, 我々は自分自身を守るストレス生体防御システムを持っている.

これらストレスから我々を防御してくれるストレス防御タンパクこそがヒートショックプロテイン (Heat Shock Protein : HSP), 別名ストレスタンパクなのである.

3. ヒートショックプロテイン (HSP) を知る

3.1 ヒートショックプロテイン (HSP) の発見

HSP はショウジョウバエを高温環境下 (熱ストレス) で飼育することで増加するタンパクとして 1962 年, Ritossa によって報告された. その後, ショウジョウバエ以外にも, 動物, 植物, 細菌に至るあらゆる生物において HSP が誘導されること, また, 熱ストレス以外にも物理的・化学的・精神的な様々なストレスによって誘導され, ストレスから自分自身を守っていることが明らかとなり (永田, 1994 ; Fedder and Hoffman, 1999), “ストレスタンパク” とも呼ばれるようになった. また, 大腸菌の HSP とヒトの HSP では 50% もの相同性があることから, HSP は種を超えてストレスから生物を守るため, 免疫系・血液凝固系よりもさらに本質的に必要な生体防御タンパクといえる. なお, HSP には分子量により HSP 100, HSP 90, HSP 70, HSP 60, HSP 47, HSP 40, HSP 27 など多くの種類が報告されているが, 本論文では最も多く研究されている分子量 70,000 の HSP 70 (Burdon *et al.*, 1982 ; Welch and Feramisco, 1984) について記載した.

3.2 ヒートショックプロテイン (HSP) のストレス防御作用

我々の身体の構成成分は 60% が水であり, その次に多いのがタンパクである. 我々の身体は, 殆どがタンパクからできており, 髪の毛, 爪, 皮膚, 筋肉などの体を作っている構成タンパク, 赤血球の赤い血色素 (ヘモグロビン), 消化酵素 (ペプシンなど) などの酵素, インスリンなどのホルモンなどそれぞれの働きを持つ機能タンパク, など全てタンパクである. 体の働きの中心を担うタンパクの種類は 10 万種以上あると言われている. また, 我々の身体は 60 兆個の細胞から出来ており, 細胞の中はこれら様々なタンパクでひしめき合っている.

よって, 我々がストレスや傷害を受けると言うことは, 細胞がストレスや傷害を受けることであり, 細胞の中でひしめき合っているタンパクが傷害を受け (タンパクの構造異常) その機能が傷害され, 細胞が傷害されたり死滅し, 様々な症状 (いわゆる病気) としてあらわれる.

そこで, 登場するのが, ストレス防御タンパクである HSP である. ある程度のストレスや傷害は自分自身で修復するストレス防御機構が働き, HSP が誘導される. HSP はストレスで傷害を受け構造異常をおこしたタンパクを修復し, また, 修復不能なタンパクは分解して, 元の元気な細胞にする (Lorimer, 1997). しかし, ストレス傷害があまりにも大きく, 修復不能なタンパクが多く残存する場合は (傷害細胞を残しておく後に様々な病気の原因になるため), その傷害細胞を死 (アポトーシス) へ導く.

3.3 ヒートショックプロテイン (HSP) の分子シャペロン作用

HSP はストレスのない平常時には分子シャペロン (昔, 若い貴婦人が社交界へデビューする時, 付き添って作法など教える年配の貴婦人のことを言う : 介添え役) として, 細胞内で重要な役割を果たしている (Feder and Hoffman, 1999).

すなわち, 1) タンパクの合成時には, リボゾームで mRNA のメッセージに従いアミノ酸が鎖の

ごとく次々に結合されるとき、正しい折りたたみ構造 (フォールディング) ができるよう HSP が介添えする, 2) 合成されたタンパクを目的部位まで運ぶ時には, 介添えしてそのタンパクを運搬する, 3) タンパクが不要となった時には, そのタンパクに介添えして折りたたみ構造をほぐし分解されやすくするなど, タンパクの合成・運搬・分解とタンパクの一生に深く関与している. このように, HSP はタンパクの一生に介添え役として, 必要なときは付き添い, 仕事が終われば去っていく, 人知れず地味な役割を演じている.

タンパクが多く必要とされる時 (細胞が増える時, 傷が治る時), HSP も大量に必要なようになってくる. HSP を増加させるためには 4. で述べるマイルド加温療法で効果的に増加させることができる.

3.4 怪我した鹿は, 傷を治すため HSP を増やそうと温泉に入った?

鹿にとって, 俊足で走ることは最大の武器であり, 鹿にとって怪我を早く治すことは敵から身を守るため, 活きるために大変重要なことである. 温泉でのマイルド加温により誘導された HSP は怪我の治癒を促進し, 温めることにより免疫力を高めて二次感染を防御する. 鹿や熊などの獣は, 本能的に自分の身体に悪影響を及ぼすことはしないので (食べ過ぎて高血糖や高脂血症になったりしない), 怪我した獣が温泉で傷を癒す行為は (真実か否かは別としても), 合目的と思われる.

4. マイルド加温療法と温熱療法

HSP は, 紫外線, 放射線, 圧力, 低・高酸素, 化学薬品などの物理・化学的ストレス, いじめ, テスト, 試合, 発表会などの精神的ストレスなど様々なストレスにより誘導される事が知られている. 我々の実験で, 熱ストレスで最も HSP が誘導されること, そして, 熱ストレスであるマイルド加温は安全で容易に実施できることから, 我々は HSP の誘導法として, マイルド加温療法を確立した (伊藤, 1998, 2002; 伊藤ら, 2009).

温熱療法と言えば, 狭義には癌細胞を 43°C 以上に加温して死滅させる癌の温熱療法を示す. 我々の温熱療法は, 40~42°C のマイルドな温度で全身を加温し, 細胞に熱ストレスを与え HSP を誘導させ HSP の生体防御作用を利用し, ストレスや疾患の防御・治療など健康に役立てるマイルド加温療法 (HSP 療法) である (Table 1). マイルド加温療法では, 加温自体による免疫能の増強, 痛み緩和物質であるエンドルフィンの産生および加温により誘導される HSP が有する生理作用 (Table 2) の両効果が期待される.

Table 1 Heat Shock Protein (HSP 70) is induced by mild hyperthermia.

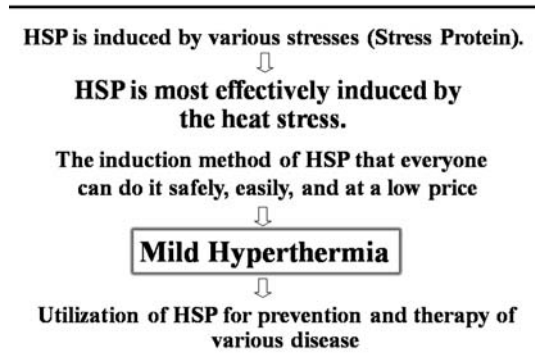


Table 2 Physiologic functions of HSP 70.

Cytoprotective effects (Prevention of Stresses)
Repair of injured proteins
Breakdown of injured proteins
Protection of Apoptosis
Immunoenhancing effects
Increase NK-cell activity
Increase of Dendric cells
Increase of antigen-presentation activity
HSP vaccine effect (Tumor vaccine effects)
Molecular Chaperon effects
Support of synthesis, transport and proteolysis of proteins

実験動物（マウス）のマイルド加温（40℃で30分加温）ではHSPは2日後をピークに1~4日後増加し、7日後には元に戻る。ヒトの遠赤外線加温装置（皮膚温40~42℃）での全身マイルド加温においては、20~40分加温（体温を1~2℃上げる）後、10~20分保温すると、同様にHSPは2日後をピークに1~4日後増加する（Fig. 1）。

4.1 マイルド加温による免疫能の増強

マイルド加温療法による加温自体により、白血球、リンパ球が増加し自然免疫能が増強すると共にマイルド加温により誘導されるHSPによりNK細胞の活性化、樹状細胞の数・活性の増強、癌ワクチン作用など免疫能を高める作用があり、免疫系にも深く関与している（Multhoff, 2002 ; Igueiredo *et al.*, 2009）。

特に癌治療に関しては、マイルド加温によって誘導されたHSPは癌抗原、MHCと複合体を形成し、癌細胞膜での癌抗原の提示を増強させることにより、Tリンパ球の癌細胞の認識を増強し、Tリンパ球が攻撃しやすくする。最近では、HSPと癌抗原によるHSPワクチンの癌治療研究も報告されている。また、マイルド加温療法は免疫療法との併用においても非常に効果的である。

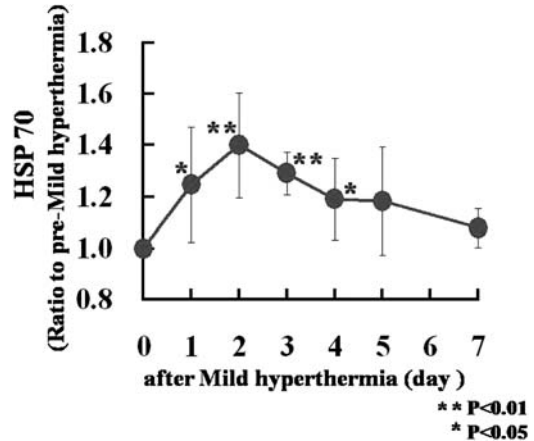


Fig. 1 Induction of HSP 70 by mild hyperthermia.

5. 自分でできるヒートショックプロテイン（HSP）の増加法

HSPを増加させる最も有効で、容易で安全な方法がマイルド加温である。ほとんどの家庭にある加温装置、お風呂での入浴法を工夫することによってマイルド加温が可能であり、次に示すHSP入浴法によるマイルド加温でHSPは増加する。

5.1 ヒートショックプロテイン（HSP）入浴法

HSP入浴法の温度と加時間は、健常人では40℃で20分、41℃で15分、42℃で10分が目安である（短時間であれば途中で湯船から出ても良い）。体温は38℃以上を過ぎず。入浴後10~15分の保温をしっかり行い、からだを芯から温める。発汗もかなりあるので十分水分を補給する。HSPは加温2日後がピークで1~4日後まで増加するので、例えば、土曜日にHSP入浴をすると月曜日にHSPがピークになり、元気に学校や会社に行ける。そして、HSPが低下してくる火曜日から水曜日に2回目のHSP入浴をすると効果的に1週間が過ぎせる。

健常人での“42℃で5分入浴”と“40℃で20分入浴”の入浴実験では、“40℃で20分入浴”で入浴2日後HSPとNK活性が有意に増加した。また、メタボ因子の1つである中性脂肪も入浴2日後有意に低下し、メタボリックシンドロームの予防にもHSP入浴法は有効である。更に、CPK活性（筋疲労の酵素）も入浴1, 2日後有意に低下し、疲労の低下にも効果的な入浴法である。“42℃で5分入浴”では、これらの効果は認められなかった。よって、HSP入浴法は、HSPの増加のみでなく、免疫能の増強、メタボ予防、疲労回復などより健康的な入浴法であることから、一般家庭でも日常的に利用されるよう普及が望まれる。

なお、高齢者に対しては、体力・体調に応じて、半身浴が望まれる（入浴時間を少し長めに）。

5.2 温泉でのヒートショックプロテイン (HSP) の増加

温泉での入浴でも HSP が増加することが、長湯温泉での伊藤恭先生との共同研究でも認められている。また、国際医療福祉大の前田眞治先生との共同研究では、41℃の炭酸水 (CO₂濃度; 1000 ppm)の方が41℃の水道水より有意に体温および HSP が高値であった (Maeda *et al.*, 2007)。よって、温泉入浴においても、HSP 入浴法の条件で HSP は増加すると思われるが、各温泉での湯温や成分でより効果な入浴が期待される。

6. 予備加温療法 (プレコンディショニング)

我々は、ストレスの前にあらかじめ熱ストレスを与え、HSP を十分に準備しておき、大きなストレスに備える予備加温療法 (プレコンディショニング) を提唱している (伊藤, 2002)。マイルド加温 2 日後をピークに 1~4 日後に HSP が有意に増加することから、ストレス 2 日前の予備加温が効果的である。予備加温により予め HSP を誘導させることにより、ラットの水浸拘束ストレスによるストレス潰瘍の防御 (Itoh and Noguchi, 2000)、腎不全マウスの腎不全の防御、その他、ショック、放射線障害 (伊藤ら, 2005)、熱傷 (伊藤ら, 2005)、疲労の防御 (伊藤ら, 2008) などの様々なストレス防御効果を報告している。予め小さなストレスを与え、大きなストレスに備えるわけである。また予備加温により運動能力が向上することから (伊藤ら, 2008; 稲見ら, 2010)、HSP は冬期オリンピックなどのスポーツ界へも貢献している。

6.1 予備加温によるストレス潰瘍の防御

無処置の対照ラットと 2 日前に全身予備加温 (直腸温 40℃で 30 分加温) したラットを拘束ケージに固定し、23℃の水に 20 時間浸漬して水浸拘束ストレスを与えた結果、すべてのラットにストレス潰瘍が発生した。両群の胃全体の面積に対する出血した潰瘍面積の割合を画像解析した結果、Table 3 に示した如く予備加温したラットのストレス潰瘍は、約 50% 抑制された。また、死亡率は対照群が 33.3% であったのに対し、予備加温群は 0% と全て生存した。なお、予備加温したラットの HSP は有意に増加していた。これらの結果は、予備加温により誘導された HSP がストレス潰瘍を防御したことを示した。特に、予備加温が全身の加温であったことから、胃のみでなく全身に HSP が増加し、死亡率を 0% にできたものと思われる (Itoh and Noguchi, 2000)。

6.2 高校クロスカントリー選手のゴールデンデータ

3 人の高校クロスカントリー選手にマイルド加温前 (Cont) とマイルド加温 2 日後 (Mild hyperthermia) に、トレッドミルでのランニングテストを実施した。トレッドミル速度は 180 m/min から、1 分間の休息 (この間に血中乳酸値を測定) 後、30 m/min ずつ速度を速めた。その結果、その内の 1 人が Fig. 2 に示した如く、素晴らしいゴールデンデータを示した。すなわち、疲労が始まる

Table 3 Ulcer area ratio and mortality of control and pre-treated with mild hyperthermia rats.

	Control	Per-treated with Mild hyperthermia
Ulcer area ratio	5.42% (100%)	2.62%* (48.3%)
Mortality (%)	33.3% (6/18)	0% (0/18)*

* P < 0.05

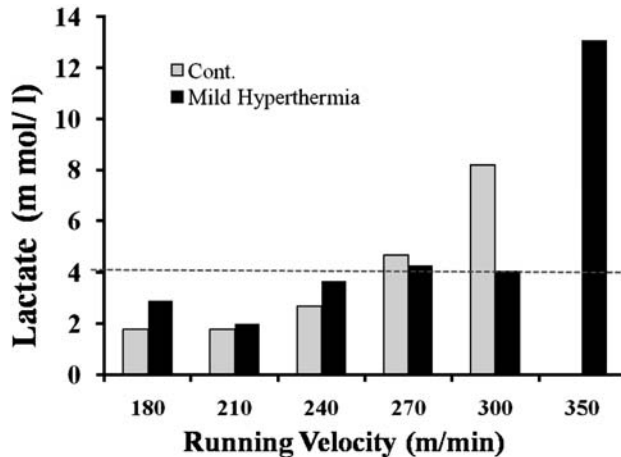


Fig. 2 Lactate in blood during treadmill running after mild hyperthermia.

血中乳酸値濃度 (4 mmol/l) の値を超えることなく 180 m/min から 330 m/min まで走り続け、最後に 350 m/min で急激に乳酸値が増加して走行不能となった。予備加温で増加した HSP が最後まで疲労を防ぎ、走りきれたと思われる (伊藤ら, 2008)。

7. 癌治療に対するマイルド加温療法の併用効果：基礎的・臨床的検討

7.1 マイルド加温療法による抗癌剤の抗腫瘍効果の増強

単独では、癌細胞 (T24 ヒト膀胱癌細胞) を死滅させることのない 41°C (マイルド加温), および有効濃度の 1/10 量の低濃度シスプラチン (抗癌剤) の両者を併用することにより、加温時間に比例して癌細胞が死滅し、41°C のマイルド加温を 5 時間併用することにより、有効濃度と同じ抗腫瘍効果が得られた (Itoh *et al.*, 2009, 2010). 有効濃度のシスプラチンと 41°C のマイルド加温の併用では 2 倍の抗腫瘍効果が得られた。すなわち、マイルド加温の併用は抗癌剤の抗腫瘍効果を増強することから、抗癌剤の量を減らすことが可能となる。

7.2 進行性尿路性上皮癌に対する M-VAC 化学療法へのマイルド加温療法の併用効果

進行性尿路性上皮癌患者 12 名の M-VAC 化学療法 (メトトレキサート, 硫酸ビンプラチン, 塩酸ドキソルピシン, シスプラチンの 4 種の抗癌剤を使用) においてマイルド加温療法を併用した。その結果, 消化器系の副作用については 2 名は全く副作用が無く, 10 名に関しても嘔吐はなく軽度であった。骨髄抑制は全てに認められたが, 白血球増殖因子の投与で速やかに回復した。奏効率は 83% (12 例中 10 例が有効, 2 名も腫瘍の増大は認めなかった) であり, 世界的な標準奏効率が約 45% であることから非常に高い近接効果であった (Yamada *et al.*, 2009)。

化学療法のみでなく, 放射線療法, 手術など癌治療には多くの副作用があり, 患者さんにとってはこれら癌治療の副作用は大きなストレスである。よって, これら癌治療の 2 日前にマイルド加温を実施し, HSP を十分に準備してこれらのストレス, 副作用に備えることは効果的である。

8. アルツハイマーなどのフォールディング病にマイルド加温

多くの疾患は病原物質 (病原性の細菌, ウイルスなど) が原因となっているので, これらを死滅・根絶させれば治療が可能である。しかし, 最近話題になっているフォールディング病は細菌やウイルスなどの病原物質はなく, 原因はタンパクの構造異常 (ミスフォールディング) であり, 構造異常を起こしたタンパクが凝集し細胞が傷害・死滅する。プリオン病, アルツハイマー病, パーキンソン病, 白内障, 筋萎縮性側索硬化症 (ALS), 各種神経変成疾患などいわゆる難治性疾患と言われている多くの疾患がこれに含まれる (Gianluigi *et al.*, 2002)。タンパクの構造異常を修復するのが HSP である (Hartl, 1996)。マイルド加温療法で誘導される HSP のみでは明らかに不十分であるが, 僅かでも進行の遅延, 症状緩和への貢献が期待される。

このように HSP を誘導するマイルド加温療法の有効性はさらに広がると思われる。また, マイルド加温療法は安全で容易で, 安価に実施できることから (各家庭のお風呂でも利用できる) エコ治療であり, 広く普及が望まれる。

9. ま と め

マイルド加温療は, 熱ストレス (加温) によりヒートショックプロテイン (HSP) を効果的に誘導させる安全で, 容易でかつ安価なエコ治療である。

また, あらかじめマイルド加温により HSP を誘導させておく予備加温療法 (プレコンディショニング) は, ストレス潰瘍を初めとする様々なストレスの防御に有効である。

マイルド加温の方法の 1 つとしてのヒートショックプロテイン (HSP) 入浴法は, 日常生活において HSP を増加させる手段として誰にでも容易に実施可能である。

我々の体の細胞にはヒートショックプロテイン (HSP) が存在し, ストレスから我々を防御し, 我々の健康を守っている。このヒートショックプロテイン (HSP) の存在, そして, このヒートショックプロテイン (HSP) は, 身体をマイルド加温すること (ヒートショックプロテイン (HSP) 入浴法 (温泉でも可能)) で, 必要なときに自分自身で容易に増加できることを多くの一般の人々にも知って頂けるようヒートショックプロテイン (HSP) の普及が望まれる。

引用文献

- Burdon, R.H., Slater, A. and McMahon, M. (1982) : Hyperthermia and the heat -shock proteins of Hella cells. *Br. J. Cancer*, **45**, 953-963.
- Fedder, M.F. and Hoffman, G.E. (1999) : Heat-shock proteins, molecular chaperones and stress response ; evolutionary and ecological physiology. *Ann. Rev. Physiol.*, **92**, 351-366.
- Gianluigi, F., Liana, T., Ilaria, B., Sergio, F., Roberto, I., Andrea, A., Giuseppe, R., Alessandro, N., Elena, C., Maria, A.V., Claudio, M., Massimo, F., Massimo, T., Alessandro, B. (2002) : Protein misfolding in Alzheimer's and Parkinson's disease ; genetics and molecular mechanisms. *Neurobiol. Aging*, **23**, 957-976.
- Hartl, F.H. (1996) : Molecular chaperones in cellular protein folding. *Nature*, **381**, 571-579.
- Igureido, C., Wittmann, M., Wang, D., Dressel, R., Blasczyk, R. and Eizvesper, B. (2009) : Heat shock protein 70 (HSP70) induces cytotoxicity of T-helper cells. *Cell Communication and Signaling*, **7** (Suppl), A28.
- 稲見崇孝, 伊藤要子, 大須賀友晃, 井上雅之, 宮川博文 (2010) : マイルド加温 (温熱ストレス) が

- 筋力増強訓練の短期効果に及ぼす影響. 日本臨床スポーツ医学会誌, **18**, 428-434.
- 伊藤要子 (1998) : 温熱療法の新しい臨床応用 (予備加温) —加温により誘導される HSP 70 の生体防御作用—. 放射線生物研究, **33**, 381-397.
- Itoh, Y.H. and Noguchi, R. (2000) : Pre-treatment with mild whole-body heating prevents gastric ulcer induced by treatment and water-immersion stress in rats. *Int. J. Hyperthermia*, **16**, 183-191.
- 伊藤要子 (2002) : プレコンディショニングとしてのストレスタンパク (HSP 70) —Heat (加温) と Exercise (運動) のすすめ—. 放射線生物研究, **37**, 431-445.
- 伊藤要子, 一本木真也, 中野雅則, 倉部輝久, 風岡宜暁, 石口恒男 (2005) : マウス局所および全身加温による生体防御効果—口腔局所予備加温による舌熱傷の防御と全身予備加温による放射線障害の防御—. 日医放会誌, **65**, 255-262.
- 伊藤要子, 小川耕平, 田澤賢次, 中野雅則, 一本木真也, 風岡宜暁, 石口恒男 (2008) : マイルド加温により誘導される HSP 70 による運動能力の向上. 日本臨床生理学雑誌, **38**, 13-21.
- 伊藤要子, 菊池有子, 菊池有純 (2009) : 熱ショック蛋白 (HSP 70, HSP 60), 広範囲血液・尿科学検査 免疫科学的けんさ—その値をどう読むか, 第 6 版 (1), 日本臨床, 67, 増刊号 8 : 322-325.
- Itoh, Y., Kazaoka, Y., Nitta, M., Yamada, Y. and Honda, N. (2009) : Combining anti-tumor drugs with mild hyperthermia increases the cytotoxic effects of drugs on human leukemia cells *in vitro*. *Molecular Medicine Reports*, **2**, 411-415.
- Itoh, Y., Yamada, Y., Kazaoka, Y., Ishiguchi, T. and Honda, N. (2010) : Combination of chemotherapy and mild hyperthermia enhances the anti-tumor effects of cisplatin and adriamycin in human bladder cancer T24 cells *in vitro*. *Exp. Therapeutic Med.*, **1**, 319-323.
- Lorimer, G. (1997) : Folding with a two-stroke motor. *Nature*, **388**, 720-721.
- Maeda, M., Itoh, Y., Sugawara, M., Nagumo, H., Ichikawa, M., Miura, Y. and Hara, M. (2007) : Changes in HSP (Heat Shock Protein) 70 due to CO₂ warm water bathing. *J. Jpn. Soc. Balneol. Climatol. Phys. Med.*, **40**, 223-226.
- Multhoff, G. (2002) : Activation of natural killer cells by heat shock protein 70. *Int. J. Hyperthermia*, **18**, 576-585.
- 永田和宏 (1994) : ストレスタンパク質 1994, pp. 1-262, 中外医学社, 東京.
- Ritossa, F.M. (1962) : A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in *Drosophila*. *Experientia*, **18**, 571-573.
- Welch, W.J. and Feramisco, J.R. (1984) : Nuclear and localization of 72,000 dalton heat shock protein in heat-shocked mammalian cells. *J. Biol. Chem.*, **259**, 4501-4513.
- Yamada, Y., Itoh, Y., Aoki, S., Nakamura, K. and Honda, N. (2009) : Preliminary results of M-VAC chemotherapy combined with mild hyperthermia, a new therapeutic strategy for advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium. *Cancer Chemother Pharmscol.*, **64**, 1079-1083.

参考資料

- 伊藤要子 (2005) : HSP が病気を必ず治す. pp. 1-213, ビジネス社, 東京.
- 伊藤要子 (2010) : ヒートショックプロテインがあなたを健康にする加温生活. pp. 1-192, (株)マガジンハウス, 東京.