

Original article

An observational study for the effects of a hot yoga program in a Wood Stone Studio on SIRT6 activation.

Yoshikazu Yonei¹⁾, Takahiko Sumi²⁾, Eri Ito²⁾, Mio Yamagata²⁾ Takumi Okada²⁾

1) Anti-Aging Medical Research Center and Glycative Stress Research Center,
Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University, Kyoto, Japan

2) LAVA International, Tokyo, Japan

Glycative Stress Research 2023; 10(2): 70-78

(c) Society for Glycative Stress Research

(原著論文：日本語翻訳版)

ウッドストーン・スタジオでのホットヨガプログラム実施によるSIRT6への影響を検証する探索的試験

米井嘉一¹⁾、鷺見貴彦²⁾、伊藤江里²⁾、山形美生²⁾、岡田拓海²⁾

1) 同志社大学大学院生命医科学研究科アンチエイジングリサーチセンター・糖化ストレス研究センター、京都

2) 株式会社 LAVA International、東京

抄録

【目的】 ホットヨガは常温ヨガに温熱療法が加わった施術である。先行研究では、週2回、12週間のプログラムへの参加により SIRT6 mRNA 発現量が有意に増加することを報告したが、通常床とウッドストーン・スタジオ (WSS) との間には有意差はなかった。今回は6ヶ月以上ホットヨガプログラムに従事したインストラクターを対象として評価を行い、通常床とWSSとの比較解析を行った。

【方法】 対象は6ヶ月以上ホットヨガプログラムに従事した女性インストラクターとして、WSS群16名 (29.7 ± 1.4 歳、BMI: 35.73 ± 0.92)、通常床群19名 (28.1 ± 0.8 歳、BMI: 37.11 ± 0.86) の2群に分けた。評価項目は、抗加齢QOL 共通問診票 (AAQOL)、体組成、血液中 SIRT6 発現量、NK 細胞活性とし、SIRT6 発現量を目的変数とする重回帰分析を施行した。

【結果】 AAQOLではWSS群で通常床群より「筋肉痛・こり」「食欲不振」「関節痛」が軽い傾向がみられた ($p < 0.1$)。SIRT6 発現量、NK 細胞活性は両群間に有意差はなかった。重回帰分析ではSIRT6 発現量を下げる因子として年齢、BMIが抽出され ($p < 0.05$)、高める傾向がある因子としてWSSが抽出された ($p < 0.1$)。

【結論】 ホットヨガによるSIRT6発現上昇作用については、さらにWSSを用いることで何らかのポジティブ作用が加わる可能性が示唆された。その作用機序については今後の検証が必要である。

連絡先：教授 米井嘉一
同志社大学大学院生命医科学研究科アンチエイジングリサーチセンター／
糖化ストレス研究センター
〒610-0321 京都府京田辺市多々羅都谷 1-3
TEL&FAX: 0774-65-6394 e-mail: yyonei@mail.doshisha.ac.jp
共著者：鷺見貴彦 monitor@yoga-lava.com; 伊藤江里 e-ito@lava-intl.co.jp;
山形美生 mio.yamagata@lava-intl.co.jp; 岡田拓海 takumi.okada@lava-intl.co.jp

Glycative Stress Research 2023; 10(2): 70-78
本論文を引用する際はこちらを引用してください。
(c) Society for Glycative Stress Research

KEY WORDS: ホットヨガ、サーチュイン、SIRT6、NK細胞、体組成

はじめに

ホットヨガは常温ヨガに温熱療法が加わった施術である。これまでホットヨガの身体への影響については、十分な情報が得られていなかったことから、2回の臨床試験^{1,2)}を行った。試験では老化関連マーカーとしてテロメラーゼとサーチュイン活性に注目した。

第1回臨床試験では、解析対象者は健康な日本人女性48名(39.2 ± 8.7歳)を対象として、週2回12週間、60分間のホットヨガレッスンを行った¹⁾。その結果、12週後の肌状態の改善を認め、さらに血中のSIRT1、及びSIRT6、hTERT、hTERCの発現レベルをリアルタイムPCRで測定した結果、SIRT6 mRNA発現量が有意に増加した。

第2回臨床試験では、解析対象は運動不足を自覚した健康な女性を対象とし、対照群(19名、年齢43.6 ± 10.3歳、BMI 26.4 ± 0.8)、ホットヨガ群(34名、年齢44.1 ± 9.5歳、BMI 25.7 ± 0.4)に分け、週2回12週間、60分間のホットヨガレッスンを行った²⁾。12週間後の測定結果、ホットヨガ群では対照群に比べて、有意なHbA1cのSIRT6の発現上昇を認めた。この時もSIRT1、SIRT6、hTERT、hTERC発現を測定したが、発現上昇を認めたのはSIRT6のみであった。さらに、ホットヨガ施行者はウッドストーン・スタジオ(WSS)群と通常床群(各17名)の2群に分け、両者の比較を行った。その結果、SIRT6活性には両群間で有意差はなかったが、WSS群では、皮膚角層水分量が有意に改善し、血液検査では、RBC・Hbの低下が避けられ、総蛋白が有意に増加、CPKの上昇が軽度であった。

今回の試験では、6ヶ月間以上勤務するホットヨガのインストラクターを対象とし、WSS勤務者と通常床勤務者の2群にわけて、自覚症状、体組成、NK細胞活性、SIRT6発現量を測定し、SIRT6発現に影響する因子について重回帰分析を行った。

方法

対象

対象は、LAVA所属のインストラクターかつ、WSS店舗において6ヶ月以上勤務する女性インストラクターまたは通常床店舗において6ヶ月以上勤務する女性インストラクターとし、選択基準に該当し、除外基準に抵触しておらず、試験責任医師の判断により試験参加が妥当と判断された者の中より、被験者選抜基準に準じWSS店舗16名(29.7 ± 1.4歳)、通常床店舗19名(28.1 ± 0.8歳)、合計35名を選択した。

選択基準を以下に示す。

- 1) LAVA所属のインストラクターかつ、WSS店舗において6ヶ月以上勤務する女性インストラクターまたは通常床店舗において6ヶ月以上勤務する女性インストラクター
- 2) 健康な者で、皮膚疾患を含む、慢性身体疾患がない者
- 3) 指定された検査日に来所でき、検査を受けることのできる者
- 4) 試験責任医師が本試験への参加を適当と認めた者

除外基準を以下に示す。

- 1) 現在、何らかの疾患を患い薬物治療を受けている者
- 2) 精神疾患、睡眠障害、糖尿病、高血圧、脂質異常症や重篤な疾患の既往歴・現病歴のある者
- 3) 子宮、肝、腎、心、肺、血液等の重篤な障害の既往歴・現病歴のある者
- 4) 過去1か月において、疾患治療を目的とした、薬物の服薬習慣のある者(頭痛、感冒などの頓服歴は除く)
- 5) 妊娠中、授乳中あるいは妊娠の可能性のある者
- 6) 現在、他ヒト臨床試験に参加している者、他ヒト臨床試験参加後、3か月間が経過していない者
- 7) その他、試験責任医師が本試験の対象として不適当と判断した者

試験デザイン

本試験は観察試験とした。

被験者には、検査来所日前日に以下の管理事項を遵守させた上で検査を実施した。

- 来所日前日の不規則な生活(睡眠不足、暴飲暴食など)を避ける。
- 来所日前日のアルコールの摂取を禁止とする。
- 来所日前日のインストラクター業務以外の過度な運動を禁止とする。
- 採血予定時刻の12時間前より検査終了まで絶食とし、水以外の摂取を禁止とする。

被験者には来所日に身体測定(身長・体重・体組成)、血圧・脈拍測定、血液検査(SIRT6 mRNA発現量、NK細胞活性)、抗加齢QOL共通問診表(AAQOL)および医師による問診を施行した。

WSSについて

WSSは、ヒノキの床材の下に鉱石を敷き、さらにその下から床暖房で温めるスタジオである。ヒノキから放出され

るフィトンチッドによるリラクセス効果と、遠赤外線を放つと言われる成分である「シリカ」を含んだ鉱石による効率的な深部体温上昇が期待されて設計された。

評価項目

血中 SIRT6 発現量

被験者から PAXgene® RNA 真空採血管に血液を採取し、免疫分析研究センター株式会社 (岡山市) にて測定した。

NK 細胞活性

被験者から NK 細胞活性リンパ球保存容器に血液を採取し、株式会社 LSI メディエンス (東京都港区) にて測定した。NK 活性は K-562 細胞に対する細胞傷害活性を ^{51}Cr 遊離法により評価した。

体組成測定

InBody770K/ (株) インボディ・ジャパン製 (東京都江東区) で体成分分析 (体水分量 (L)、タンパク質量 (kg)、ミネラル量 (kg)、体脂肪量 (kg))、筋肉・脂肪 (体重 (kg)、筋肉量 (kg)、除脂肪量 (kg))、肥満指標 (BMI、体脂肪率 (%))、筋肉均衡 (上半身均衡、下半身均衡、上下均衡)、部位別筋肉量 (右腕 / 筋肉量 (kg)・発達率 (%)、左腕 / 筋肉量 (kg)・発達率 (%))、体幹 / 筋肉量 (kg)・発達率 (%)、右脚 / 筋肉量 (kg)・発達率 (%)、左脚 / 筋肉量 (kg)・発達率 (%))、体水分均衡 (細胞外水分比)、部位別体脂肪量 (右腕 (kg)、左腕 (kg)、体幹 (kg)、右脚 (kg)、左脚 (kg))、部位別水分量 (右腕 (L)、左腕 (L)、体幹 (L)、右脚 (L)、左脚 (L))、細胞内水分量 (L)、細胞外水分量 (L)、骨格筋肉量 (kg)、基礎代謝量 (kcal)、骨ミネラル量 (kg)、体細胞量 (kg)、四肢骨格筋指数 (Skeletal Muscle Mass Index: SMI) (kg/m²) を測定した。

抗加齢 QOL 共通問診票

抗加齢 QOL 共通問診票³⁾を使用して、被験者自身の記載によって身体の状態 (33問)、心の症状 (21問) を「1. 全くなし」「2. ほとんどなし」「3. 少しあり」「4. 中程度あり」「5. 高度にあり」の 5 段階で回答、生活習慣 (6問) を数値にて回答させた。

統計解析

統計解析には、SAS (SAS 9.4) または SPSS (Statistics26) など適切な統計解析ソフトを用い、WSS 群と通常床群の比較は、対応のない t 検定 (F 検定により等分散性の検定を行い、等分散の場合は Student の t 検定を、不等分散の場合は Aspin-Welch の t 検定から得られる P 値を採用した。抗加齢 QOL 共通問診票のデータはノンパラメトリックとして取り扱い、Mann-Whitney の U 検定を採用した。また Excel 統計 (株) 社会情報サービス、東京) を用いて重回帰分析を実施した。いずれも両側検定で、危険率 5% 未満

($p < 0.05$) を有意差あり、10% 未満 ($p < 0.1$) を有意傾向と判定した。

倫理審査

本試験はヘルシンキ宣言 (2013 年 10 月フォルタレザ改訂) に基づく倫理的原則、および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (2017 年一部改正)」に則り、本試験は「一般社団法人糖化ストレス研究会」(東京都新宿区) にてヒト試験倫理委員会を開催し、試験の倫理性および妥当性について審議を行い、承認された (GSE 2022-005)。本試験については臨床試験事前登録を行った (UMIN # 000049014)。

結果

血中 SIRT6 発現量 (Table 1)

WSS 群は 0.957 ± 0.059 、通常床群は 0.895 ± 0.039 、対応のない t 検定では WSS 群と通常床群間に、有意差は認められなかった ($p = 0.376$)。

NK 細胞活性 (Table 1)

WSS 群は 48.65 ± 3.04 、通常床群は 49.93 ± 3.81 、対応のない t 検定では WSS 群と通常床群間に、有意差は認められなかった ($p = 0.804$)。

体組成測定 (Table 2)

部位別筋肉量 (右腕) において通常床群に比較して WSS 群で有意に低かった ($p = 0.023$)。

抗加齢 QOL 共通問診票 (Table 3)

WSS 群と通常床群間に、有意差を認める項目はなかったが、「筋肉痛・こり」($p = 0.096$)、「食欲不振」($p = 0.072$)、「関節痛」($p = 0.061$)、の 3 項目で有意傾向が認められ、いずれも通常床群に比較して WSS 群でスコアが有意に低く、症状が軽度であった。

血中 SIRT6 発現量を目的変数にした重回帰分析 (Table 4)

本解析では SIRT6 発現量を目的変数に定め、SIRT6 発現量を高める要因を予測した。説明変数は、SIRT6 発現量との相関性が軽度でも認められた要因を候補に挙げ、ステップワイズ法により最適な組み合わせを探った。第 1 段階の説明変数は、年齢、体組成、血圧、勤務期間、WSS の有無とした。最終的に WSS、年齢、BMI、右腕発達率、体水分量 (右腕) を説明変数に定めた。WSS についてはダミー変数を作成、WSS 無し = 0・有り = 1 に変換した。

SIRT6 発現量を減少させる因子は年齢 ($\beta = -0.0207$, $p = 0.0046$)、BMI ($\beta = -0.0769$, $p = 0.0039$) であった。WSS は SIRT6 発現を活性化する傾向を認めた ($\beta = 0.1076$, $p = 0.0996$)。

Table 1. SIRT6 expression and NK cell activity.

		Mean	SE	p value
SIRT6 mRNA expression	WSS	0.957 ± 0.059		0.376
	RF	0.895 ± 0.039		
NK cell activity (%)	WSS	48.65 ± 3.04		0.804
	RF	49.93 ± 3.81		

WSS group: n = 16, RF group: n = 19. Analyses by Student's t test. WSS, Wood Stone Studio; RF, regular floor; NK, natural killer; SE, standard error.

Table 2. Body component.

			Mean	SE	p value
Total Body Water	L	WSS	27.85 ± 0.72		0.285
		RF	28.92 ± 0.67		
Protein	kg	WSS	7.41 ± 0.19		0.231
		RF	7.73 ± 0.18		
Minerals	kg	WSS	2.713 ± 0.075		0.383
		RF	2.805 ± 0.071		
Body fat mass	kg	WSS	11.08 ± 0.85		0.598
		RF	10.57 ± 0.41		
Weight	kg	WSS	49.06 ± 1.48		0.608
		RF	50.02 ± 1.15		
Muscle mass	kg	WSS	35.73 ± 0.92		0.281
		RF	37.11 ± 0.86		
Lean body mass	kg	WSS	37.98 ± 0.98		0.283
		RF	39.45 ± 0.92		
BMI	kg/m ²	WSS	19.09 ± 0.49		0.723
		RF	19.31 ± 0.37		
Percent body fat	%	WSS	22.31 ± 1.26		0.405
		RF	21.12 ± 0.61		
Balance (upper body)		WSS	1.1 ± 0.1		0.479
		RF	1.3 ± 0.1		
(lower body)		WSS	1.0 ± 0.0		1.000
		RF	1.0 ± 0.0		
(vertical)		WSS	1.9 ± 0.2		0.240
		RF	1.6 ± 0.2		
Right arm (muscle mass)		WSS	1.636 ± 0.064		0.112
		RF	1.781 ± 0.061		
(development rate)		WSS	91.60 ± 7.57		0.028
		RF	97.49 ± 1.72		
Left arm (muscle mass)		WSS	1.590 ± 0.065		0.199
		RF	1.712 ± 0.065		
(development rate)	kg	WSS	88.91 ± 1.85		0.093
		RF	93.64 ± 1.97		
Trunk (muscle mass)	%	WSS	16.01 ± 0.41		0.183
		RF	16.79 ± 0.39		
(development rate)	kg	WSS	99.13 ± 1.27		0.151
		RF	101.44 ± 0.97		
Right leg (muscle mass)	%	WSS	6.162 ± 0.189		0.787
		RF	6.231 ± 0.170		
(development rate)	kg	WSS	109.32 ± 1.91		0.593
		RF	108.01 ± 1.54		

ホットヨガによる SIRT6 活性化

Left leg (muscle mass)	%	WSS	6.122	± 0.188	0.668
		RF	6.232	± 0.172	
(development rate)	kg	WSS	108.61	± 1.90	0.805
		RF	108.01	± 1.54	
ECW/TBW		WSS	0.3842	± 0.0014	0.224
		RF	0.3821	± 0.0011	
Body fat mass			Mean	SE	p value
Right arm	kg	WSS	0.70	± 0.06	0.400
		RF	0.65	± 0.03	
	%	WSS	78.37	± 6.04	0.273
		RF	70.90	± 2.76	
Left arm	kg	WSS	0.73	± 0.06	0.496
		RF	0.69	± 0.02	
	%	WSS	80.95	± 5.94	0.346
		RF	74.61	± 2.83	
Trunk	kg	WSS	4.80	± 0.47	0.760
		RF	4.64	± 0.24	
	%	WSS	94.51	± 9.02	0.721
		RF	91.01	± 4.69	
Right leg	kg	WSS	2.00	± 0.13	0.349
		RF	1.86	± 0.06	
	%	WSS	87.10	± 5.58	0.302
		RF	80.80	± 2.90	
Left leg	kg	WSS	1.99	± 0.13	0.390
		RF	1.87	± 0.06	
	%	WSS	86.64	± 5.52	0.313
		RF	80.55	± 2.86	
Body water content					
Right arm	L	WSS	1.271	± 0.050	0.109
		RF	1.384	± 0.048	
Left arm	L	WSS	1.235	± 0.051	0.189
		RF	1.332	± 0.050	
Trunk	L	WSS	12.49	± 0.32	0.190
		RF	13.08	± 0.31	
Right leg	L	WSS	4.806	± 0.148	0.798
		RF	4.857	± 0.132	
Left leg	L	WSS	4.780	± 0.148	0.691
		RF	4.860	± 0.135	
Intracellular	L	WSS	17.16	± 0.44	0.242
		RF	17.88	± 0.42	
Extracellular	L	WSS	10.69	± 0.29	0.372
		RF	11.04	± 0.26	
Skeletal muscle mass	kg	WSS	20.37	± 0.57	0.244
		RF	21.31	± 0.54	
Basal metabolic rate	kcal	WSS	1190.1	± 21.1	0.278
		RF	1222.1	± 19.8	
Bone mineral amount	kg	WSS	2.248	± 0.061	0.297
		RF	2.338	± 0.058	
Somatic cell mass	kg	WSS	24.56	± 0.62	0.240
		RF	25.59	± 0.60	
SMI	kg/m ²	WSS	6.01	± 0.14	0.460
		RF	6.14	± 0.11	

WSS group: n = 16, RF group: n = 19. Body component measured by "In Body". Analyses by Student's t test. WSS, Wood Stone Studio; RF, regular floor; BMI, body mass index; ECW, extracellular water; TBW, total body water; SMI, skeletal muscle mass index; SE, standard error.

Table 3. AAQOL.

Physical symptoms		Mean	SE	p value
Tired eye	WSS	2.3	± 0.3	0.1661
	RF	2.9	± 0.3	
Blurry eyes	WSS	2.0	± 0.2	0.6737
	RF	1.9	± 0.3	
Eye pain	WSS	1.4	± 0.2	0.4533
	RF	1.7	± 0.2	
Stiff shoulders	WSS	3.1	± 0.3	0.6109
	RF	3.2	± 0.2	
Muscular pain / stiffness	WSS	2.4	± 0.2	0.0956
	RF	2.9	± 0.2	
Palpitations	WSS	1.3	± 0.2	0.8036
	RF	1.3	± 0.2	
Shortness of breath	WSS	1.3	± 0.1	0.5714
	RF	1.3	± 0.1	
Tendency to gain weight	WSS	2.4	± 0.3	0.2990
	RF	2.1	± 0.2	
Weight los/; thin	WSS	1.7	± 0.2	0.4075
	RF	1.5	± 0.2	
Lethargy	WSS	1.9	± 0.2	0.1337
	RF	2.4	± 0.2	
No feeling of good health	WSS	1.7	± 0.2	0.3020
	RF	2.0	± 0.2	
Thirst	WSS	1.8	± 0.2	0.6663
	RF	1.7	± 0.2	
Skin problems	WSS	2.3	± 0.3	0.7295
	RF	2.5	± 0.2	
Anorexia	WSS	1.2	± 0.1	0.0719
	RF	1.5	± 0.1	
Early satiety	WSS	1.6	± 0.2	0.8204
	RF	1.6	± 0.2	
Epigastralgia	WSS	1.6	± 0.2	0.8136
	RF	1.6	± 0.2	
Liable to catch cold	WSS	1.4	± 0.2	0.6881
	RF	1.5	± 0.1	
Coughing and sputum	WSS	1.6	± 0.2	0.8487
	RF	1.4	± 0.1	
Diarrhea	WSS	1.9	± 0.2	0.7321
	RF	1.9	± 0.2	
Constipation	WSS	2.0	± 0.4	0.1826
	RF	2.5	± 0.3	
Hair loss	WSS	1.4	± 0.2	0.4850
	RF	1.7	± 0.3	
Gray hair	WSS	1.4	± 0.3	0.9811
	RF	1.3	± 0.1	
Headache	WSS	2.1	± 0.3	0.3122
	RF	2.3	± 0.2	
Dizziness	WSS	1.4	± 0.2	0.1816
	RF	1.9	± 0.2	
Tinnitus	WSS	1.3	± 0.1	0.2265
	RF	1.6	± 0.2	
Difficulty hearing conversation	WSS	1.5	± 0.2	0.9655
	RF	1.4	± 0.2	
Lumbago	WSS	2.4	± 0.3	0.5325
	RF	2.2	± 0.3	

ホットヨガによる SIRT6 活性化

Arthralgia	WSS	1.3	±	0.1	0.0612
	RF	1.6	±	0.1	
Edematous	WSS	2.4	±	0.2	0.5087
	RF	2.6	±	0.2	
Easily breaking into a sweat	WSS	3.3	±	0.3	0.2579
	RF	2.8	±	0.3	
Frequent urination	WSS	1.6	±	0.2	0.6122
	RF	1.8	±	0.2	
Hot flush	WSS	1.4	±	0.2	0.9839
	RF	1.5	±	0.2	
Cold skin	WSS	2.4	±	0.2	0.9179
	RF	2.5	±	0.3	

Mental symptoms		Mean		SE	p value
Irritability	WSS	2.1	±	0.2	1.0000
	RF	2.1	±	0.2	
Easily angered	WSS	1.9	±	0.2	0.5712
	RF	1.7	±	0.1	
Loss of motivation	WSS	2.0	±	0.2	0.6933
	RF	1.9	±	0.2	
No feeling of happiness	WSS	1.3	±	0.1	0.9165
	RF	1.4	±	0.2	
Nothing to look forward to in life	WSS	1.1	±	0.1	0.3157
	RF	1.3	±	0.1	
Daily life is not enjoyable	WSS	1.1	±	0.1	0.5098
	RF	1.2	±	0.1	
Loss of confidence	WSS	1.3	±	0.1	0.6723
	RF	1.3	±	0.1	
Reductance to talk with others	WSS	1.3	±	0.1	0.8399
	RF	1.3	±	0.2	
Depressed	WSS	1.3	±	0.2	0.9281
	RF	1.4	±	0.2	
Feeling of usefulness	WSS	1.2	±	0.1	0.3939
	RF	1.3	±	0.1	
Sallow sleep	WSS	2.0	±	0.3	0.5050
	RF	2.2	±	0.2	
Difficulty in falling asleep	WSS	2.1	±	0.3	0.7423
	RF	2.2	±	0.2	
Pessimism	WSS	1.7	±	0.2	0.6257
	RF	1.8	±	0.2	
Lapse of memory	WSS	1.9	±	0.2	0.6241
	RF	2.1	±	0.2	
Inability to concentrate	WSS	1.9	±	0.2	0.3396
	RF	1.7	±	0.2	
Inability to solve problems	WSS	1.6	±	0.2	0.9703
	RF	1.6	±	0.2	
Inability to make judgments readily	WSS	1.5	±	0.2	0.5558
	RF	1.8	±	0.3	
Inability to sleep because of worries	WSS	1.8	±	0.2	0.7073
	RF	1.9	±	0.2	
A sense of tension	WSS	1.9	±	0.2	0.5417
	RF	1.7	±	0.2	
Feeling of anxiety for no special reason	WSS	1.9	±	0.2	0.6817
	RF	1.7	±	0.2	
Vague feeling of fear	WSS	1.4	±	0.2	0.9838
	RF	1.4	±	0.2	

WSS group: n = 16, RF group: n = 19. Analyses by Mann-Whitney's U test. WSS, Wood Stone Studio; RF, regular floor; AAQOL, Anti-Aging Quality of Life Common Questionnaire; SE, standard error.

Table 4. Multivariate analysis with SIRT6 mRNA expression as the objective variable.

Variable	Partial regression coefficient (β)	SE	t value	p value
Age	-0.0207	0.0067	-3.0727	0.0046
BMI	-0.0769	0.0245	-3.1383	0.0039
WSS (+)	0.1076	0.0633	1.7013	0.0996
Right arm development rate	-0.0049	0.0075	-0.6538	0.5184
Body water content (R)	0.4977	0.3415	1.4575	0.1557

WSS (+); n = 16 using WSS, WSS (-): n = 19 using RF. WSS, Wood Stone Studio; RF, regular floor; BMI, body mass index; (R), right side, SE, standard error.

考察

これまでの試験では、ホットヨガの12週間のプログラムに参加した結果、肌状態と自覚症状の改善とともに、SIRT6発現の亢進を認めた^{1,2)}。SIRT6発現に影響する因子について、今回、重回帰分析を行った結果、年齢、BMIが発現を低下させる因子であることが示された。また、この分析でWSSがSIRT6発現を活性化する傾向があることが示された。

サーチュイン遺伝子ファミリーは身体機能の恒常性維持に重要な役割を果たす。その中でSIRT6は、NAD⁺依存性ヒストン脱アセチル化酵素 (histone deacetylase: HDAC) 活性を有する。SIRT1に比べて脱アセチル化酵素活性が弱く、脱ミリスチル化活性が強い特徴があるため、リジン脱アシル化酵素として捉えるべきと言われている⁴⁾。

SIRT6の作用として、テロメアの安定化⁵⁾、NF- κ Bの転写活性の制御⁶⁾、DNA修復能の維持⁷⁾が想定されている。SIRT6欠損細胞はDNA損傷感受性が高い。

SIRT6ノックアウトマウスは短命で白血球の減少、骨密度の低下がみられ、SIRT6欠損細胞はDNA損傷感受性が高い⁷⁾。近位尿細管特異的SIRT6ノックアウトマウスでは4型コラーゲンが沈着して、糖尿病性尿細管障害の表現型と同様の表現型を惹起する⁸⁾。SIRT6は糖尿病⁹⁾、NASH¹⁰⁾などの肝代謝性疾患¹¹⁾、皮膚の創傷治癒¹²⁾、心疾患¹³⁾、癌¹⁴⁾、そして早期老化症候群¹⁵⁾の治療標的として注目されている。

ヒトのSIRT6を活性化させる生活習慣として、これまで身体運動¹⁶⁾が知られているが、今回のデータも含めホットヨガ^{1,2)}によるSIRT6活性化が新たに加わったと言える。

さらにホットヨガの質的向上を検証するために、通常床を使用した場合とWSSにて施行した場合を比較したのが今回の試験である。前提として言えることは、通常床とWSSのどちらにおいてもホットヨガによりSIRT6活性化が認められていることである。先行研究²⁾では、WSS群と通常床群と間の比較でWSS群が優位に優れていた項目

として、肌水分量の改善があった。しかし12週間のホットヨガプログラムではSIRT6活性の変化には有意差はなかった。

今回は、6ヶ月以上ホットヨガプログラムに従事したインストラクターを対象とし、WSS群と通常床群と間の比較を行った。その結果、重回帰分析によってSIRT6活性を低下させる負の因子 ($p < 0.05$ 、有意差あり) として年齢とBMIが抽出され、SIRT6活性を上昇させる傾向のある正の因子 ($p < 0.1$ 、有意傾向あり) としてWSSが抽出された。通常床と比較してWSSの方がプログラム参加者にとってもインストラクターにとっても有益である可能性を示唆している。

SIRT6とNK細胞について

NK細胞は血液中のリンパ球の10~30%を占め、自然免疫において重要な役割を担う免疫応答細胞である。生体内ではNK細胞活性が状況によって変化し、加齢、喫煙、心身ストレスによりNK活性が低下することが知られている。NK細胞表面には活性化型受容体と抑制型受容体が備わっている。癌細胞やウイルス感染細胞の表面に提示された抗原の変化(「自己」を示す抗原MHCクラスIの消失や「非自己」を示す抗原の存在)をNK細胞の活性化型受容体が検知すると、活性化してサイトカイン分泌による攻撃作用を有する。NK細胞が正常細胞と出会うと、抑制型受容体からのシグナルが優勢となり正常細胞を攻撃することはない。

NK活性の制御機構がバランスをくずすと、病態形成に関わる。関節リウマチ(RA)患者では血中にCD38⁺ NK細胞が過剰に存在し、関節病変の発症と進展に関与する¹⁷⁾。非ホジキンリンパ腫の中でも希少な腫瘍であるナチュラルキラー/T細胞リンパ腫(NKTCL)では、SIRT6発現が亢進している¹⁸⁾。このSIRT6発現亢進がNKCTL細胞の強度な攻撃性に関わっている可能性がある。

CD38は細胞膜1回貫通型II型糖蛋白質であり、リンパ球の細胞分化マーカーとして広く用いられている¹⁹⁾。CD38はNADを加水分解してADPリボースと環状ADPリボースに変

換する作用がある。その結果、NADが減少し、SIRT6の応答能低下(ダウンレギュレーション)が起きる²⁰⁾。SIRT6の応答能低下は、NKG2Dリガンドの発現を増加させ、サイトカインの発現を増加させる²¹⁾。CD38は、NKG2D受容体の重要な構成要素であるNAD制御SIRT6受容体の重要な構成要素である。

CD38の天然阻害剤Cyanidin-3-O-glucoside(C3G)は、CD38の発現を減少させ、SIRT6の発現を増加させる²⁰⁾。C3GはIL-1 β 、IL-6、IL-17A、TNF- α などのサイトカインレベルを低下させ、NAD⁺とNK細胞レベルを回復させる。

一方、加齢に伴うNK細胞の機能低下の場合、SIRT6発現低下を伴う^{20,21)}。従って、SIRT6活性を回復させることは、NK細胞の機能回復につながると推測される。

今回の試験では、NK細胞活性の測定を行ったが、WSS群と通常床群と比較して有意差はなかった。その理由としては、両群間でSIRT6活性に有意差がなかったことが挙げられる。対象となったインストラクターは、年齢が30歳前後で、アルデヒド過剰によるNAD減少(耐糖能低下、高脂肪食、過剰飲酒)が減るような生活習慣はなく、健康な集団であった。そのためSIRT6に加齢に伴う低下はほとんどなく、SIRT6が改善する余地も少なかったと考えられる。将来、WSS群と通常床群におけるNK細胞活性の差を抽出する目的で臨床試験を企画するのであれば、SIRT6の改善余地が十

分に期待できるNAD不足が疑われる被験者を募集する必要がある。

結論

ホットヨガについては、これまで2回の臨床試験を行い、週2回、12週間のプログラムへの参加によりSIRT6 mRNA発現量が有意に増加することが確認されている。通常床とWSSとの比較ではSIRT6活性に差はなかった。今回は6ヶ月以上ホットヨガプログラムに従事した女性インストラクターを対象として重回帰分析を施行した結果、SIRT6活性を高める傾向のある因子としてWSSが抽出された。WSS群では自覚症状「筋肉痛・こり」「食欲不振」「関節痛」が軽い傾向がみられたことから、WSSを用いたホットヨガには何らかのポジティブ作用の可能性が示唆された。その作用機序については今後の検証が必要である

利益相反申告

本研究を遂行するにあたりLAVA International社より支援を受けた。

参考文献

- 1) Ishikawa T, Ito E, Okada T, et al. Hot yoga increases SIRT6 gene expression, inhibits ROS generation, and improves skin condition. *Glycative Stress Res.* 2021; 8: 123-135.
- 2) Yonei Y, Sumi T, Ito E, et al. Physical and mental effects of 12 weeks of hot yoga: A controlled open-label study. *Glycative Stress Res.* 2022; 9: 73-92.
- 3) Oguma Y, Iida K, Yonei Y, et al. Significance evaluation of Anti-Aging QOL Common Questionnaire. *Glycative Stress Res.* 2016; 3: 177-185.
- 4) Foley JF. A role for SIRT6 in secretion. *Science Signaling.* 2013; 6: ec81.
- 5) Michishita E, McCord RA, Berber E, et al. SIRT6 is a histone H3 lysine 9 deacetylase that modulates telomeric chromatin. *Nature.* 2008; 452(7186): 492-496.
- 6) Kawahara TL, Michishita E, Adler AS, et al. SIRT6 links histone H3 lysine 9 deacetylation to NF-kappaB-dependent gene expression and organismal life span. *Cell.* 2009; 136: 62-74.
- 7) Mostoslavsky R, Chua KF, Lombard DB, et al. Genomic instability and aging-like phenotype in the absence of mammalian SIRT6. *Cell.* 2006; 124: 315-329.
- 8) Muraoka H, Hasegawa K, Sakamaki Y, et al. Role of Nampt-Sirt6 axis in renal proximal tubules in extracellular matrix deposition in diabetic nephropathy. *Cell Rep.* 2019; 27: 199-212.e5.
- 9) Kitada M, Kume S, Kanasaki K, et al. Sirtuins as possible drug targets in type 2 diabetes. *Curr Drug Targets.* 2013; 14: 622-636.
- 10) Hou T, Tian Y, Cao Z, et al. Cytoplasmic SIRT6-mediated ACSL5 deacetylation impedes nonalcoholic fatty liver disease by facilitating hepatic fatty acid oxidation. *Mol Cell.* 2022; 82: 4099-4115.e4099.
- 11) Dong XC. Sirtuin 6: A key regulator of hepatic lipid metabolism and liver health. *Cells.* 2023; 12: 663.
- 12) Jiang X, Yao Z, Wang K, et al. MDL-800, the SIRT6 activator, suppresses inflammation via the NF- κ B pathway and promotes angiogenesis to accelerate cutaneous wound healing in mice. *Oxid Med Cell Longev.* 2022; 2022: 1619651.
- 13) Matsushima S, Sadoshima J. The role of sirtuins in cardiac disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015; 309: H1375-H1389.
- 14) Sasaki N, Gomi F, Yoshimura H, et al. FGFR4 inhibitor BLU9931 attenuates pancreatic cancer cell proliferation and invasion while inducing senescence: Evidence for senolytic therapy potential in pancreatic cancer. *Cancers (Basel).* 2020; 12: 2976.
- 15) Endisha H, Merrill-Schools J, Zhao M, et al. Restoring SIRT6 expression in Hutchinson-Gilford progeria syndrome cells impedes premature senescence and formation of dysmorphic nuclei. *Pathobiology.* 2015; 82: 9-20.

- 16) Hooshmand-Moghadam B, Eskandari M, Golestani F, et al. The effect of 12-week resistance exercise training on serum levels of cellular aging process parameters in elderly men. *Exp Gerontol.* 2020; 141: 111090.
- 17) Wang H, Li S, Zhang G, et al. Potential therapeutic effects of cyanidin-3-O-glucoside on rheumatoid arthritis by relieving inhibition of CD38⁺ NK cells on Treg cell differentiation. *Arthritis Res Ther.* 2019; 21: 220.
- 18) Xu B, Jiang L, Cui JL, et al. MiR-363 suppresses the tumor growth of natural killer/T-cell lymphoma via the SIRT6/PI3K/AKT axis. *Ann Transl Med.* 2022; 10: 1276.
- 19) Inageda K, Takahashi K, Tokita K, et al. Enzyme properties of Aplysia ADP-ribosyl cyclase: Comparison with NAD glycohydrolase of CD38 antigen. *J Biochem.* 1995; 117: 125-131.
- 20) Zhou H, Liu S, Zhang N, et al. Downregulation of Sirt6 by CD38 promotes cell senescence and aging. *Aging (Albany NY).* 2022; 14: 9730-9757.
- 21) Zhang ZQ, Ren SC, Tan Y, et al. Epigenetic regulation of NKG2D ligands is involved in exacerbated atherosclerosis development in Sirt6 heterozygous mice. *Sci Rep.* 2016; 6: 23912.