

学位論文抄録

2型糖尿病モデルマウスにおける 温熱と微弱電流併用療法の膵β細胞保護効果

(Heat shock treatment with mild electrical stimulation protects
pancreatic β -cells in mice models of type 2 diabetes)

松山利奈

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻
代謝・循環情報医学エキスパート育成コース

指導教員

荒木 栄一 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻代謝内科学

学位論文抄録

[目的] 2型糖尿病における膵β細胞機能不全の一部は、高血糖等に起因した細胞内ストレスに伴う JNK (c-jun N-terminal kinase)活性化により引き起こされる。近年、HSP72 (Heat shock protein 72) が JNK を抑制することが報告されている。申請者らは heat shock (HS)と mild electrical stimulation (MES)の併用による相乗的 HSP72 発現誘導、肥満糖尿病動物における内臓脂肪減少、インスリン抵抗性改善効果について報告した。また、申請者らは初めて HS と MES 併用による膵β細胞機能の改善効果について検討しており(1)、今回追加実験を行い、さらなる検討を行った。

[方法] HS (42°C)と MES (5V, 0.1msec, 55 pulses/sec)を HSP72 siRNA 導入 MIN6 細胞に印加後、TNF-α刺激下で HSP72 発現抑制下での JNK リン酸化を検討した。また、HS+MES 併用または plasmid による HSP72 過剰発現あるいは siRNA 導入による発現抑制下での細胞内ストレス蛋白、アポトーシス関連蛋白、インスリン刺激下のインスリンシグナルについて検討した。次に、db/db マウス に HS (42°C)と MES (12V, 0.1ms, 55 pps)を同時印加し、インスリン含量、細胞内ストレス蛋白、膵β細胞機能関連蛋白及びアポトーシス関連蛋白の発現を検討した。

[結果] MIN6 細胞にて HSP72 発現を抑制すると TNF-α刺激下で JNK リン酸化の増強を認めた。HSP72 を過剰発現させると、TNF-α刺激により活性化された BiP 及び cleaved caspase-3 の発現は抑制され、HSP72 発現を抑制すると増加した。インスリン下で TNF-α刺激により低下した Akt リン酸化は、HSP72 を過剰発現させると改善し、HSP72 発現を抑制すると低下した。HS+MES 併用 db/db マウスの膵島で HSP72 は発現上昇し、インスリン含量増加を認めた。また、JNK 活性化や BiP, XBP-1s の発現は HS+MES 併用にて抑制された。また、膵島にて 8-OHdG の発現低下を認め、PDX-1, GLUT2 の発現増加、CHOP, cleaved caspase-3, Annexin V の発現低下を認めた。

[考察] HS と MES 併用は 2型糖尿病モデル動物において膵β細胞機能、インスリン初期分泌、アポトーシス誘導を改善し、この表現型の少なくとも一部は HSP72 発現上昇による JNK リン酸化抑制によると考えられた。

[結論] HS と MES 併用は、膵β細胞に対し保護的作用をもたらし、肥満 2型糖尿病患者に対する新たな治療法として期待される。