

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)

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。申請者らはこれまでに、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効果、インスリン抵抗性改善効果を明らかにした。今回、申請者らは HS と MES 併用による膵β細胞機能の改善効果についてさらなる検討を行った。

具体的には、HS(42°C)と MES(5V, 0.1msec, 55pulses/sec)を HSP72siRNA 導入 MIN6 細胞に印加後、TNF-α 刺激による 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 の過剰発現、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解析した。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。

その結果、MIN6 細胞にて HSP72 発現を抑制すると TNF-α 刺激による JNK リン酸化が増強した。また TNF-α 刺激により BiP 及び cleaved caspase-3 の発現が誘導され、HSP72 の過剰発現はこれを抑制した。逆に、HSP72 の発現低下は、BiP 及び cleaved caspase-3 の抑制を回復させた。TNF-α 刺激により低下したインスリンによる Akt リン酸化は、HSP72 を過剰発現させることで改善し、HSP72 発現を抑制すると低下した。HS と MES を併用処置した db/db マウスの膵島では、コントロールと比べ HSP72 の発現が上昇し、インスリン含量の増加を認めた。コントロールで認められた JNK 活性化や BiP、XBP-1s の発現増加は、HS と MES の併用にて抑制された。また、HS と MES を併用処置した db/db マウスの膵島では 8-OHdG の産生低下を認め、さらに PDX-1、GLUT2 の発現増加、CHOP、cleaved caspase-3、Annexin V の発現低下を認めた。