

## 佐々木 一成 氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

温熱と微弱電流併用療法の2型糖尿病モデルマウスにおける膵β細胞機能改善効果および健常人における安全性の確認

(Heat shock treatment with mild electrical stimulation improves pancreatic β-cell function in mice models of type 2 diabetes, and safely reduces inflammatory markers in healthy male subjects)

細胞内ストレスに伴う JNK 活性化により、膵β細胞機能不全が引き起こされるが、熱ショックタンパク質である Hsp72 は、JNK 活性化を抑制することが知られている。温熱(HS)および微弱電流(MES)併用により、Hsp72 の発現誘導が認められる。本研究は、モデル動物を用いて HS と MES の併用による膵β細胞機能改善効果を検討すると共に、健常人に対して HS と MES 併用の効果を検討したものである。

HS と MES の併用を行った MIN6 細胞において Hsp72 の発現上昇を認め、TNF-α 刺激による JNK のリン酸化が抑制された。HS と MES の併用を行った db/db マウスでは血糖値ならびに空腹時インスリン値の有意な低下を認めた。また、糖負荷試験において、血糖上昇の抑制とインスリン分泌の改善を認めた。併用により、Hsp72 の発現上昇、インスリン含量の上昇を認めた。組織学的検討の結果、膵β細胞における JNK 活性化の抑制、FoxO1 の核外移行、PDX-1 の核内発現上昇を認めた。HS と MES の併用を行った健常人は、体組成、糖代謝、血液生化学に変化なく、有害事象も認めなかった。内臓脂肪、皮下脂肪は約4%減少し、併用療法中断 8 週後には前値に帰した。血中 TNF-α 値と高感度 CRP 値の有意な低下を認めた。以上の結果より、HS と MES の併用は 2 型糖尿病モデル動物において膵β細胞機能を改善させると共に、健常人に対しても安全に使用可能であり、炎症性サイトカインを減少させる可能性が示された。

審査の過程において、糖尿病患者における Hsp72 発現低下のメカニズム、脂肪組織に対する併用の効果、膵β細胞におけるインスリンシグナリングの評価、臨床試験の被験者の背景、申請者の貢献度、Hsp72 に着目した理由、マウスにおける実験条件の検討過程、Hsp72 以外の分子によるβ細胞機能改善の可能性、Hsp72 発現の組織差、温熱、電流によるシグナル活性化機構、IRS-2 発現上昇メカニズム、膵における NF-κB の機能などに関して質疑応答がなされ、申請者からは概ね適切な回答と考察がなされた。

本研究は、HS と MES の併用が膵β細胞機能改善効果を示すことを明らかにすると共に、健常人に対して安全に使用でき、炎症性サイトカインを減少させる可能性を示唆した。メタボリックシンドロームや 2 型糖尿病への応用の可能性を提唱した点で評価でき、学位の授与に値する。

審査委員長 病態生化学担当教授

山縣 和也

## 審査結果

学位申請者: 佐々木 一成

専攻分野: 代謝内科学

学位論文名: 温熱と微弱電流併用療法の2型糖尿病モデルマウスにおける膵β細胞機能改善効果および健常人における安全性の確認 (Heat shock treatment with mild electrical stimulation improves pancreatic β-cell function in mice models of type 2 diabetes, and safely reduces inflammatory markers in healthy male subjects)

指導: 荒木 栄一 教授

判定結果:

可

不可

不可の場合: 本学位論文での再審査

可

不可

平成 22年 2月 9日

審査委員長 病態生化学担当教授

山縣 知也

審査委員 消化器内科学担当教授

佐々木 裕

審査委員 分子生理学担当教授

富澤 一仁

審査委員 多能性幹細胞学担当教授

岸 昭純