

温熱微弱電流同時印加療法 (MET) による 2 型糖尿病患者 の糖代謝改善効果の検証

熊本大学大学院生命科学研究部 糖尿病分子病態解析学寄附講座
特任助教 近藤龍也

(共同研究者)

熊本大学大学院生命科学研究部 代謝内科学 教授 荒木栄一
熊本大学大学院生命科学研究部 遺伝子機能応用学 教授 甲斐広文

はじめに

運動不足や食生活の変化から、肥満や内臓脂肪過多に起因する 2 型糖尿病は増加の一途をたどり、国民の健康維持に脅威を与え、また医療経済をも圧迫している。

我々は、動物実験(1, 2)・健常人安全性試験(3)およびメタボリックシンドローム該当者を対象に行った研究から、温熱微弱電流同時印加療法 (MET) は熱ショック応答経路を活性化し、内臓脂肪減少・インスリン抵抗性改善・耐糖能改善・炎症性サイトカイン低下などの良好な結果を示すことを報告してきた。

本研究は、この MET を肥満 2 型糖尿病患者に適用し、体組成・代謝異常の改善に寄与しうるか否かを検討したものである。

背景・目的

糖尿病の基礎研究は著しい発達を続けているが、一方で糖尿病患者の増加は著しく、新たな糖尿病の予防法や早期からの介入がますます重要となっている。

申請者らは、温熱と微弱電流の併用療法 (Mild Electrical current & Thermo: MET) が、糖尿病モデル動物およびメタボリックシンドローム対象の臨床試験にて耐糖能改善・インスリン抵抗性改善・膵保護機能などの効果を有することを確認した(1)。この MET の効果は主に温熱刺激により誘導され、微弱電流により高発現が維持される Heat shock protein (Hsp) 72 が細胞内ストレスシグナル分子である c-jun N-terminal kinase の活性化を抑制することに起因すると想定している(4, 5)。本研究では、MET を用いた治療が 2 型糖尿病の糖代謝・腎機能に与える影響について臨床試験により検討することを目的とする。

方法

a) 40 歳以上 65 歳未満で、かつ下記の条件に適合する **男性** を 80 名を選定
肥満を有する 2 型糖尿病の判定基準

- ・ 腹囲 85 cm 以上かつ HbA1c 6.5～9.0% の 2 型糖尿病である男性。

除外条件

- ・ 心筋梗塞・狭心症・脳卒中・閉塞性動脈硬化症の既往があるか、これらを治療中の者
- ・ 重篤な外傷や重症感染症を有する者、手術前後の者、重篤な肝障害
- ・ 心不全を有する者、家族性高脂血症を有する者、重篤な糖尿病合併症を有する者、ペースメーカー装着者
- ・ インスリン治療中患者（内服治療中・食事運動療法中は可）

b) 次に各被験者に対し、下記の項目を介入前後で検査する。

- 身長、体重、BMI、腹囲、体脂肪率、血圧、脈拍
- 腹部 CT 検査による内臓脂肪面積、総皮下脂肪面積検査
- 血清学的検査：末梢血分画, AST, ALT, LDH, BUN, Cre, LDL-C, TG, UA, HDL-C, BS, IRI, HbA1c, hs-CRP, TNF- α , Adiponectin, Leptin, IL-6, cystatin C
- 尿検査：尿中マイクロアルブミン排泄

c) 対象者 80 名を

- 非介入期 12 週間→MET 期 12 週間群 40 名
 - MET 期 12 週間→非介入期 12 週間群 40 名
- に無作為に割り付ける。（無作為化クロスオーバー試験）

i) 非介入期：MET 介入群と同様に週 4 回、一回 60 分間の安静を図る。

ii) MET 期：週 4 回、一回 60 分の MET 治療を行う。

*MET 治療の実際：腹部に温熱と微弱電流を同時付加するパッドを装着し、42°C, 12V, 55 pulses/second, 0.1 millisecond duration, 60 min 設定で施行。

d) 治療前、12 週間後および 24 週間終了後、上記の検査を行う。全データを解析し、MET の効果について検討する。

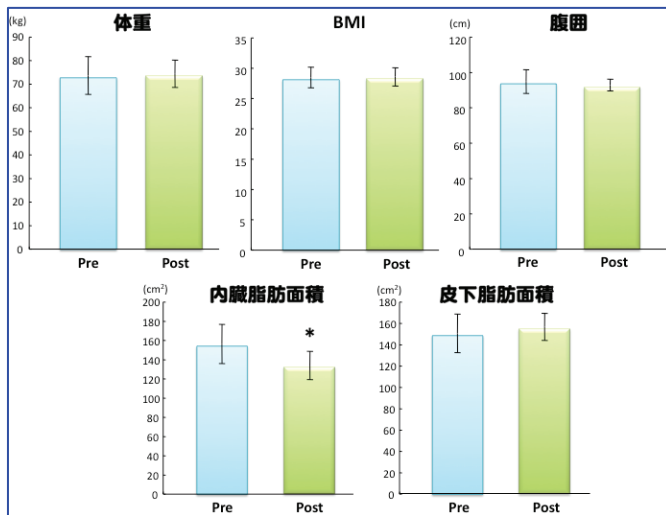
結果

現在、研究は進行中で解析可能な症例は 20 例であるため、この 20 例にて暫定的な結果を示す。

(1) 体組成

MET 施行の前後において、体重・BMI・腹囲は不変であったが、腹部 CT 検査によって測定した内臓脂肪面積は有意に減少 (155.9 → 133.5 cm²) した。皮下脂肪面積は不変であった (図 1)。この結果より、内臓脂肪を特異的に減少させる事が示された。

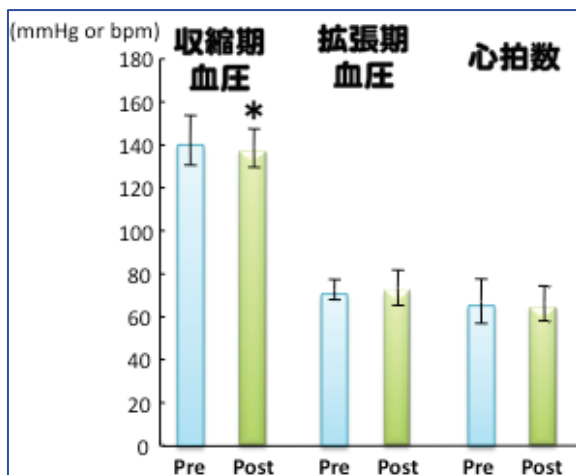
図 1



(2) 血圧

MET 施行の前後において、収縮期血圧は有意に低下 (141.7 → 138.1 mmHg) した。拡張期血圧と心拍数に変化はなかった (図 2)。

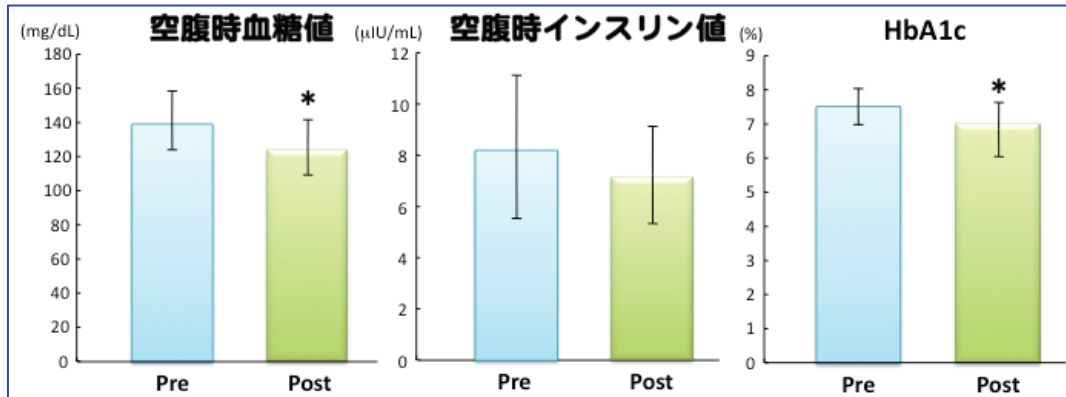
図 2



(3) 糖代謝

MET 施行の前後において、空腹時血糖値 (140.8→125.1 mg/dL) および HbA1c(7.5→7.1%) が有意に低下した。インスリン値 (8.3→7.2 μ IU/mL, $p=0.076$) は低下傾向を示した (図 3)。またインスリン抵抗性指標である HOMA-IR も有意に改善した (data not shown)。このことから耐糖能・インスリン抵抗性の改善が示された。

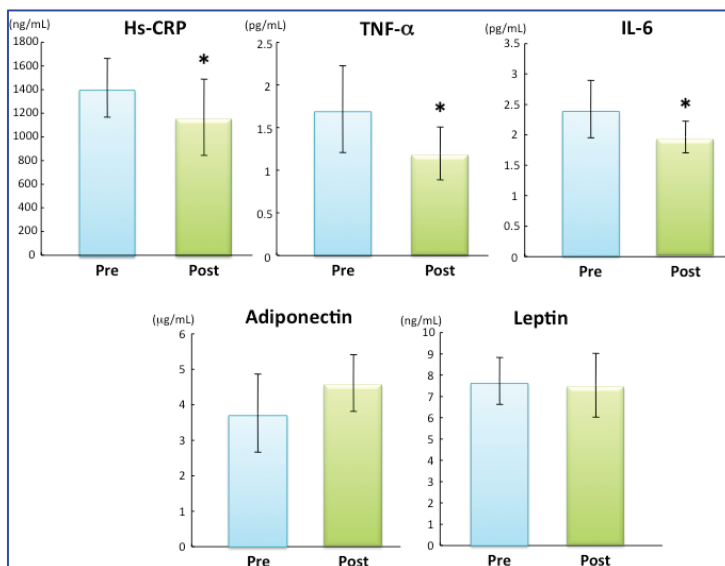
図 3



(4) 炎症性サイトカイン

MET 施行の前後において、炎症性サイトカインである高感度 CRP (1418→1170 ng/mL)、TNF- α (1.71→1.19 pg/mL)、IL-6 (2.4→1.94 pg/mL) は有意に低下した。アディポカインである adiponectin は増加傾向であったが、leptin は不変であった (図 4)。このことから主たる炎症性サイトカインを低下させうることが示された。

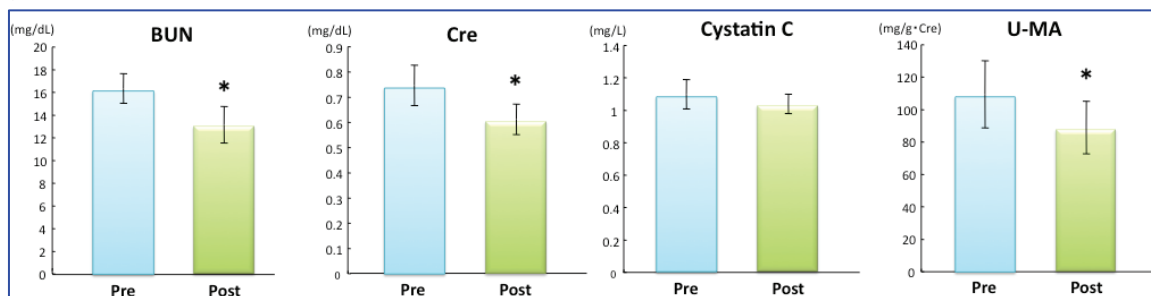
図 4



(5) 腎機能

MET 施行の前後において、正常範囲内の変化であるが BUN (16.3→13.1 mg/dL)、Cre 値 (0.75→0.61 mg/dL)が有意に低下した。また尿中マイクロアルブミン排泄が有意に減少 (109.1→88.6 mg/gCre)した。腎機能マーカーである cystatinC 値は低下傾向を示した (図 5)。このことから腎保護作用があることが推定された。

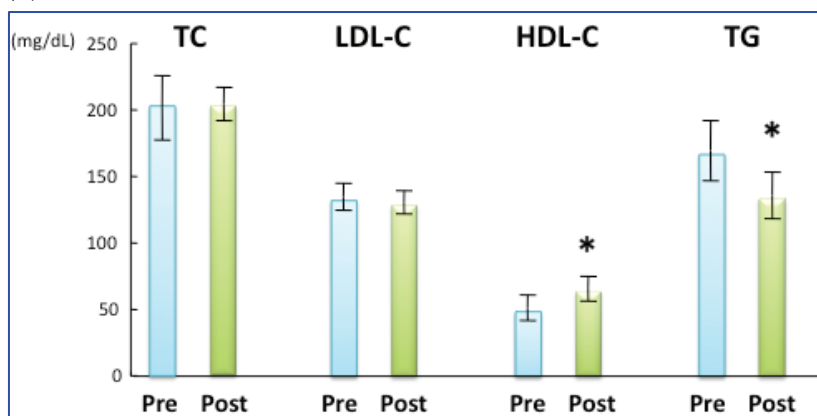
図 5



(6) 脂質代謝

MET 施行の前後において、HDL-C の有意な上昇 (50.5→65 mg/dL)と中性脂肪値の有意な低下 (168.8→135.2 mg/dL)を認めた。TC と LDL-C に変化はなかった (図 6)。

図 6



考察

温熱と微弱電流の併用療法 (Mild Electrical current & Thermo: MET)が、ヒト 2 型糖尿病患者群においても、内臓脂肪減少・血圧低下・耐糖能改善・インスリン抵抗性改善・腎保護・炎症性サイトカイン低下・脂質代謝改善作用など、有効であることが確認された。動物実験と同様の結果であり、ヒトへの臨床応用が可能であることを示す重要なデータである。80 例まで症例を重ねて報告を行いたいと考えている。

要約

METによる熱ショック応答経路の活性化は、ヒト2型糖尿病患者群において、内臓脂肪減少・血圧低下・耐糖能改善・インスリン抵抗性改善・腎保護・炎症性サイトカイン低下・脂質代謝改善作用を示した。

文献

1. Morino S, Kondo T, Sasaki K, Adachi H, Suico MA, Sekimoto E, Matsuda T, Shuto T, Araki E, Kai H. Mild electrical stimulation with heat shock ameliorates insulin resistance via enhanced insulin signaling. *PLoS One* 3:e4068. 2008.
2. Adachi H, Kondo T, Ogawa R, Sasaki K, Morino-Koga S, Sakakida M, Kawashima J, Motoshima H, Furukawa N, Tsuruzoe K, Miyamura N, Kai H, Araki E. An Acyclic Polyisoprenoid Derivative, Geranylgeranylacetone Protects Against Visceral Adiposity and Insulin Resistance in High Fat Fed Mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* Aug. 17. 2010.
3. Kondo T, Sasaki K, Adachi H, Nakayama Y, Hatemura M, Matsuyama R, Tsuruzoe K, Furukawa N, Motoshima H, Morino S, Yamashita Y, Miyamura N, Kai H, Araki E. Heat Shock Treatment with Mild Electrical Stimulation Safely Reduced Inflammatory Markers in Healthy Male Subjects. *Obesity Research & Clinical Practice.* Vol.4 (2) e101-e109. 2010.
4. Morino S, Suico MA, Kondo T, Sekimoto E, Yano S, Matsuda T, Matsuno T, Shuto T, Araki E, Kai H. Mild electrical stimulation increases ubiquitinated proteins and Hsp72 in A549 cells via attenuation of proteasomal degradation. *J Pharmacol Sci* 108:222-226. 2008.
5. Park HS, Lee JS, Huh SH, Seo JS, Choi EJ. Hsp72 functions as a natural inhibitory protein of c-Jun N-terminal kinase. *Embo J* 20:446-456. 2001.