



報道機関 各位

熊本大学

【メタボリックシンドローム、肥満2型糖尿病患者に朗報】
臨床実験で有効性が認められている新しい物理的刺激
「特定の微弱パルス電流」の作用メカニズムを解明
～科学的根拠を確立した医療機器の開発へ～

熊本大学大学院薬学教育部遺伝子機能応用学分野の博士後期課程3年、松山真吾、甲斐広文教授らは、同大医学部代謝内科学分野の近藤龍也助教、荒木栄一教授らと共に開発してきた、日本発の医療機器（今後、薬事申請、上市予定）が発する特定条件の微弱パルス電流の作用メカニズムを、実験モデル生物を用いた解析で証明しました。

本医療機器は、医薬品開発と同様の基礎研究によって、最適化した微弱パルス電流を採用していることが極めてユニークな特徴であり、この微弱パルス電流(MES)と温熱刺激とを同時に処置することによって、メタボリックシンドロームおよび肥満2型糖尿病患者を対象とした臨床試験での有効性が確認されています(EBioMedicine, 2014)。【参考 URL: <http://www.kumamoto-u.ac.jp/daigakujouhou/kouhou/pressrelease/2014-file/release141112.pdf>】

現在、糖尿病治療薬を服用しているが効果が不十分な患者に治療薬と併用しても有用であり、過体重や高齢のために運動療法が困難な状況の患者に対しても、適切な治療が可能となる画期的な医療機器です。本医療機器は、経済産業省医工連携事業化推進事業（平成24年～平成26年度）のプロジェクトとしても委託を受けています。

本研究では、本医療機器の最大の特徴である微弱パルス電流の生体への作用メカニズムを、実験モデル生物(線虫)を用いた検討により明らかにしました。微弱パルス電流が有する、ストレスに対する保護作用や過剰な脂肪蓄積に対する抑制作用が、“生体のエネルギーセンサー”と呼ばれる分子 AMPK^{*1}を活性化することで得られていたことが大きなポイントです。本研究は、2014年12月9日に『PLoS ONE』に発表されました。

『PLoS ONE』は PLOS (Public Library of Science) が編集プロセスをサポートし、生命科学・医学を含む多種多様な領域の科学論文が掲載される世界最大級のオープンアクセスジャーナルです。

<本研究のポイント>

- ・ 0.1 ミリ秒のパルス幅を有する微弱パルス電流の作用メカニズムを、実験モデル生物（線虫）を用いて解明した。
- ・ 微弱パルス電流による個体への作用は LKB1-AMPK 経路の活性化を介する。
- ・ メタボリックシンドロームおよび肥満 2 型糖尿病患者に、科学的根拠のある医療機器が提供できるようになる。
- ・ 治療薬との併用ができ、さらに運動療法が困難でも適切な治療ができるようになる。

<論文名> “Mild electrical stimulation increases stress resistance and suppresses fat accumulation via activation of LKB1-AMPK signaling pathway in *C. elegans*”
(微弱パルス電流は線虫において LKB1-AMPK 経路を活性化することで、ストレスに対する抵抗性付与効果や脂肪蓄積に対する抑制効果をもたらす)

<オープンアクセスジャーナル : PLoS ONE>

<著者名>

松山真吾、森内将貴、Mary Ann Suico、矢野脩一郎、古賀(森野)沙緒里、首藤剛、甲斐広文（熊本大学薬学教育部遺伝子機能応用学分野）
近藤龍也、荒木栄一（熊本大学大学院生命科学研究部(医学系)代謝内科学分野）
山中邦俊（熊本大学発生医学研究所分子細胞制御分野）

<研究の背景>

電流刺激は、その臨床的有用性が経験的に認知されているにも関わらず、生体に与える作用の全貌およびその作用メカニズムについては明らかではない。

筆者らは、生体が有する微弱な電流刺激に反応するメカニズムに着目し種々の検討を行ってきた中で、世界に先駆けて生体が最も反応しうる最適化された微弱パルス電流(パルス持続時間= 0.1 ミリ秒)の存在を見出した。さらに、この微弱パルス電流と、既存の物理刺激として広く知られている温熱とを同時処置できる医療機器を新たに開発し、本医療機器がメタボリックシンドロームおよび肥満・2型糖尿病を代表とする様々な疾患治療に有効であることを基礎研究および臨床研究から示してきた(参考図：背景)。しかしながら、微弱パルス電流の効果の全貌は未だ明らかではなく、さらに、生体への作用メカニズムは不明な点が多く残されていた。

＜研究の内容＞

上記の背景を踏まえて、本研究では、遺伝学的に優れた実験モデル生物である線虫 (*Caenorhabditis elegans*) を活用することで、個体レベルで微弱パルス電流の作用およびその作用メカニズムの解明に着手した。

線虫に対して、微弱パルス電流 (2 V/cm、パルス持続時間 0.1 ミリ秒、55 パルス/秒) を、1 日 1 回、1 回あたり 20 分間の処置を行った。

その結果、微弱パルス電流を処理した線虫では、

- (1) 酸化ストレスや温熱ストレスによる致命的なストレス条件下での生存率の延長 (参考図 : 結果①)
- (2) グルコースによる過剰な脂肪蓄積の抑制(参考図 : 結果②)

が認められた。

これらの線虫では、ストレスを抑制する遺伝子 (SOD^{※2} や HSP^{※3} 等) の著しい発現^{※4} 上昇が観察された。一方で、脂肪合成を制御する遺伝子 (SREBP^{※5}) の発現および核内移行は抑制されていることが観察された。しかしながら “生体のエネルギーセンサー” と呼ばれ、代謝応答やストレス感受性の決定に重要な分子である AMPK およびその上流分子 LKB1 を持たない変異株線虫では、微弱パルス電流による上述の効果は確認されなかった。

また、微弱パルス電流を処置した哺乳類細胞や線虫において LKB1-AMPK 経路が活性化されているか否か検討を行った結果、本経路の顕著な活性化が観察された (参考図 : 結果③)。さらに、この経路の活性化は、微弱パルス電流がミトコンドリア活性を一時的かつ僅かに抑制することで細胞内の ATP^{※6} 量が減少したことが原因であると考えられた(参考図 : 結果④)。

以上、本研究結果は、微弱パルス電流が LKB1-AMPK 経路の活性化を介して、個体へのストレス耐性付与と脂肪蓄積の抑制をもたらしていることを示している(参考図 : まとめ)。LKB1-AMPK 経路は、糖尿病の経口治療薬メトホルミンに代表されるビッグアニド系薬剤の標的経路であるが、本薬剤は副作用がしばしば問題になる。その一方で、我々が開発した、微弱パルス電流を応用した新規医療機器は、その安全性および臨床的有効性を基礎研究・臨床研究で示してきた。

本知見は、微弱パルス電流の作用メカニズムを裏付け、本刺激を応用した新規医療機器の積極的な臨床応用を促すものになる。

- ※1 AMPK : AMP 活性化プロテインキナーゼ。インスリンの効き目が悪くなっている状態を改善する酵素。
- ※2 SOD : Superoxide dismutase。細胞内に発生した活性酸素を分解する酵素。
- ※3 HSP : Heat Shock Protein。熱ストレスタンパク質。細胞が熱などのストレス下にさらされた際に細胞を保護する。
- ※4 遺伝子の発現 : 遺伝子の持つ遺伝情報が、タンパク質の合成を通じて具体的に現れること。
- ※5 SREBP : ステロール調節配列結合タンパク質。SREBP の発現が上昇すると、糖分の脂肪化が亢進される。
- ※6 ATP : アデノシン三リン酸。生体のエネルギー通過と形容される、体内のエネルギー貯蔵物質。ATP を消費して、体内で代謝や合成が行われる。

【お問い合わせ先】

甲斐 広文 (カイ ヒロフミ)

熊本大学大学院薬学教育部 遺伝子機能応用学分野 教授

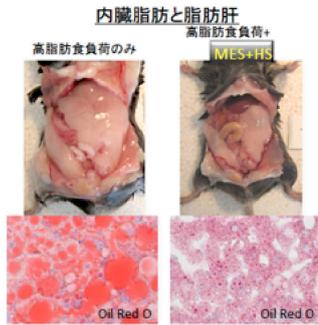
〒862-0973

熊本県熊本市中央区大江本町 5-1 熊本大学大学院薬学教育部 遺伝子機能応用学分野

Tel: 096-371-4405, Fax: 096-371-4405

E-mail: (甲斐) hirokai@gpo.kumamoto-u.ac.jp

<背景> 微弱パルス電流の肥満2型糖尿病に対する効能



MES+HSは、肥満2型糖尿病患者の代謝異常を改善する

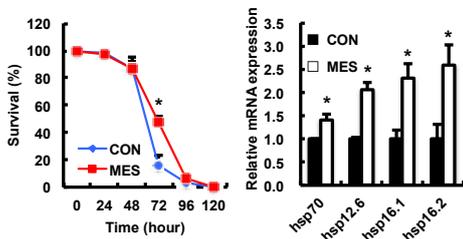
肥満2型糖尿病	非介入期			MES+HS介入期			p値
	ベースライン	非介入	Δ非介入	ベースライン	MES+HS	ΔMES+HS	
脂肪蓄積							
内臓脂肪面積 (cm ²)	186.0 ± 9.8	187.1 ± 9.3	1.1	191.8 ± 9.5	179.8 ± 7.0	-20.9	0.003
皮下脂肪面積 (cm ²)	160.4 ± 11.1	170.0 ± 12.6	9.6	167.8 ± 12.4	169.9 ± 12.5	2.1	0.041
腹部総脂肪面積 (cm ²)	346.4 ± 19.2	357.1 ± 20.7	10.7	359.6 ± 20.6	349.8 ± 17.6	-18.8	0.005
BMI (kg/m ²)	27.8 ± 0.8	27.8 ± 0.8	-0.02	27.8 ± 0.8	27.4 ± 0.8	-0.4	0.027
腰腹部周径 (cm)	97.7 ± 2.0	100.5 ± 3.1	2.8	97.9 ± 2.1	95.2 ± 1.8	-2.7	0.021
糖代謝							
空腹時血糖値 (mg/dL)	147.7 ± 7.1	148.2 ± 6.2	0.5	148.6 ± 6.2	133.1 ± 5.4	-15.5	0.0001
空腹時インスリン値 (μU/mL)	14.3 ± 2.1	13.8 ± 1.6	-0.7	15.0 ± 2.0	11.1 ± 1.4	-3.9	0.024
インスリン抵抗性指数	5.5 ± 0.9	5.1 ± 0.7	-0.4	5.7 ± 0.9	3.8 ± 0.5	-1.9	0.009
HbA1c (%)	7.35 ± 0.17	7.29 ± 0.1	-0.06	7.27 ± 0.17	6.78 ± 0.14	-0.49	0.009

MES+HSは、肥満2型糖尿病患者の慢性炎症を改善する

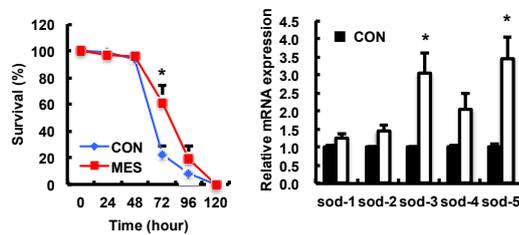
肥満2型糖尿病	非介入期			MES+HS介入期			p値
	ベースライン	非介入	Δ非介入	ベースライン	MES+HS	ΔMES+HS	
慢性炎症マーカー							
hs-CRP (mg/mL)	3923.3 ± 1779.0	4206.5 ± 1932.1	283.2	4158.1 ± 1920.7	3969.5 ± 1882.4	-188.6	0.047
Adiponectin (μg/mL)	4.7 ± 0.6	3.8 ± 0.3	-0.9	3.9 ± 0.3	4.2 ± 0.5	0.3	0.003
Leptin (ng/mL)	8.9 ± 0.9	10.5 ± 1.1	1.6	10.2 ± 1.1	9.1 ± 0.8	-1.1	0.003
TNF-α (pg/mL)	2.0 ± 0.3	2.7 ± 0.5	0.7	2.5 ± 0.5	2.0 ± 0.3	-0.5	0.001
IL-6 (pg/mL)	3.0 ± 0.4	2.8 ± 0.4	-0.2	2.8 ± 0.4	2.9 ± 0.4	0.1	0.230

① 微弱パルス電流は抗ストレス遺伝子の発現を上昇させ、ストレス耐性を付与する

熱ストレス負荷(野生型線虫)

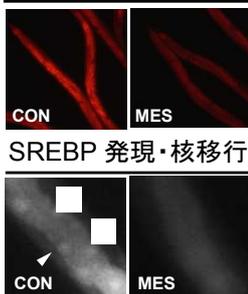


酸化ストレス負荷(野生型線虫)



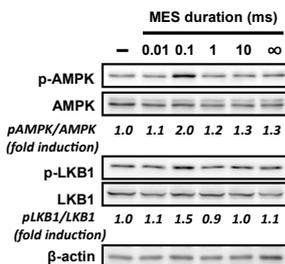
② 微弱パルス電流は脂肪合成遺伝子の発現を抑制し、脂肪蓄積を抑制する

脂肪染色(野生型線虫)

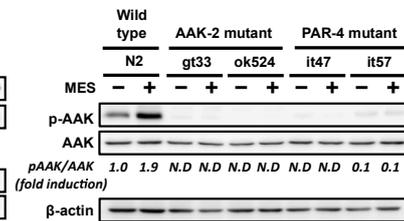


③ 微弱パルス電流は LKB1-AMPK 経路を活性化する

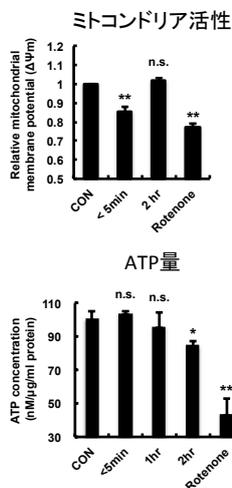
骨格筋細胞株 L6



野生型, LKB1-AMPK 変異線虫



④ 微弱パルス電流はミトコンドリア活性を一過性かつ僅かに抑制し、細胞内ATP量を減少させる



【まとめ】

