

矢野 脩一郎 論文審査の要旨

論文題目 最適化した低電圧パルス電流の生体適応応答における分子機構の解明及び新規膵 β 細胞分化誘導法への応用

最適化した低電圧パルス電流 (MES) と温熱の併用処理 (MET 処理) は、糖尿病病態改善効果及び予防効果、内臓脂肪の減少、脂肪肝の抑制、さらに肝虚血再灌流障害の軽減や胃潰瘍予防にも顕著な作用を示すことを確認しているが、作用メカニズムについては十分な理解は得られていない。本研究は、phosphatidylinositol-3-kinase (PI-3K)/Akt シグナル及びミトコンドリアを介したシグナルに着目し、MES 処理の作用機構を明らかにすることを企図したものであり、以下の知見を得た。

- 1) ラット骨格筋細胞株 L6 細胞を用いて検討した結果、MES 処理により PI-3K 活性化及び PI-3K 活性化依存的な Akt リン酸化亢進を認めた。さらに、MES 処理において、GLUT 4 膜上発現亢進を介した細胞内への糖取り込みが促進することがみられた。また、MES 処理により細胞死を誘導しない程度の一過性のミトコンドリア膜電位低下がみられ、膜電位低下依存的な AMPK リン酸化亢進が起こることを明らかにした。さらに、野生型 N_2 線虫を用いた検討では、MES 前処理により、AMPK リン酸化亢進がみられるとともに、温熱及び酸化ストレスに対する耐性が付与されることを明らかにした。
- 2) MET 処理により ES 細胞から膵前駆細胞 (Pdx-1⁺ 細胞) への分化が促進されることを明らかにした。この効果は内胚葉細胞における膵前駆細胞 (Pdx-1⁺ 細胞) の割合を増加させた結果であること、さらに、液性因子と MET 処理を併用した場合においても膵前駆細胞 (Pdx-1⁺ 細胞) への分化促進作用を明らかにした。これらの結果は、物理的刺激が内胚葉系細胞への分化を促進することを初めて示すものであり、より効率的な分化誘導法確立が特に求められている膵 β 細胞分化誘導法において重要な知見を提起した。

以上、本研究は、今まで、謎であった微弱な電流による作用機構を明らかにし、疾患への積極的適用を促す科学的根拠を提供しただけだけでなく、膵 β 細胞分化誘導法への応用という新たな展開の可能性を提起したことから、博士の学位論文として十分値するものと判定した。

審査委員 遺伝子機能応用学分野 教授 甲斐 広文

審査委員 生殖発生分野 教授 山田 源

審査委員 薬学生化学分野 准教授 三隅 将吾

