

氏名(本籍)	富永 敦 (愛知県)
学位の種類	博士 (鍼灸学)
学位記番号	鍼博甲第61号
学位授与の日付	平成25年 3月 15日
学位授与の要件	大学院学則第34条第1項および学位規程第5条第1項該当
学位論文題目	Repeated application of low-frequency electroacupuncture improves high-fructose diet-induced insulin resistance in rats
論文審査委員	(主査) 石崎 直人 (副査) 矢野 忠 (副査) 角谷 英治

論文内容の要旨

Background

Insulin resistance is frequently present in obesity and during the development of type 2 diabetes mellitus.

Objective

The purpose of the present study was to investigate the effect of electroacupuncture (EA) on high-fructose diet (HFD)-induced insulin resistance.

Methods

Male Wistar rats were fed HFD for 4 weeks and developed insulin resistance. Insulin sensitivity was assessed by clamp. The number of animals was seven, eight and seven in the control, HFD and HFD+EA groups, respectively. AMP-activated protein kinase (AMPK) and glucose transporter 4 (GLUT4) in skeletal muscle were measured by Western blotting analysis (n=7 in each group). EA stimulation was carried out 12 times over 4 weeks at an intensity of 1–3 mA and a frequency of 2/15 Hz in a conscious state without restraint.

Results

There was no significant difference in mean body weight and fasting blood glucose concentration between groups at the end of the experiment. The mean glucose infusion rate during the clamp was significantly lower in the HFD group than in controls ($p<0.05$). There was no significant difference in expression of GLUT4 in skeletal muscle in the control and each group. Phosphorylated AMPK α (Thr¹⁷²) in skeletal muscle showed a significant increase immediately after the final EA stimulation

when compared with the control group ($p < 0.05$).

Conclusion

Repeated application of EA is capable of improving diet-induced insulin resistance, probably through activation of AMPK signalling pathways in skeletal muscle. These results suggest that repeated application of EA may have beneficial effects on diet-induced insulin resistance.

論文審査の結果の要旨

本論文は、食餌性に誘発されるインスリン抵抗性モデルラットに対して無麻酔で行った下肢への鍼通電刺激がインスリン感受性の低下を抑制し、その作用機序として骨格筋の AMPK シグナル活性が関与することを示したものである。

【対象と方法】

雄性 Wistar ラットを、以下の 3 群に分け、それぞれの介入後にインスリン感受性及び骨格筋における糖代謝関連タンパクの測定を行った。

- ①コントロール群（通常飼料にて 4 週間飼育、n=7）
- ②HFD 群（高フルクトース飼料(HFD)を 4 週間摂取させ続けてインスリン抵抗性を発症させる群、n=8)
- ③HFD+EA 群（4 週間の高フルクトース摂取期間中に鍼通電刺激(EA)を行う群、n=7)

4 週間の飼育後に高インスリングルコースクランプ法を用いてインスリン感受性を評価した。また介入後の下腿骨格筋における AMPK と Glut4 をウェスタンブロット法により解析した。鍼通電刺激は無麻酔・自由行動下で 30 分間行った。刺激条件は 1-3mA, 2/15Hz とし、4 週間で計 12 回行った。

【結果】

実験開始日・終了時、及びグルコースクランプ開始直前の空腹時血糖値には 3 群間で有意な差を認めなかった。4 週間介入後のインスリン感受性（グルコース注入率）は HFD 群でコントロール群に比較し有意に低値であったのに対して、HFD+EA 群ではコントロール群と差異を認めなかった。下腿骨格筋のリン酸化された AMPK は最終の鍼通電刺激直後に採取した筋肉において、コントロールと比較し有意に高値であった。骨格筋での Glut4 量には有意な差を認めなかった。

【考察】

繰り返し行った EA により骨格筋の AMPK シグナル系が活性化され、インスリン抵抗性の発症を抑制したと考えられた。本研究の結果は、継続的な鍼通電刺激が食餌性に誘発されるインスリン抵抗性に対して有益な作用を有することを示すものである。

以上の成果から鍼灸領域の知識及び研究能力は高い水準に達しているものと判定し、本学大学院博士(鍼灸学)の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Acupuncture in Medicine 29 巻 4 号 平成 23 年