

平成 30 年 5 月 28 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09394

研究課題名(和文) 熱応答性ストレス反応経路活性化を介した抗炎症・抗糖尿病効果の分子機構解明

研究課題名(英文) Molecular mechanisms of anti-inflammatory and anti-diabetic effects in the activation of heat shock response

研究代表者

近藤 龍也 (Kondo, Tatsuya)

熊本大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：70398204

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：温熱と微弱電流を併用する熱ショック応答経路活性化療法は、2型糖尿病モデル動物およびヒト2型糖尿病において抗炎症・抗糖尿病を発揮する。本研究では細胞、マウスモデルおよびヒト末梢血単球を用いて、幅広く抗炎症・抗糖尿病の分子機構を検討した。その結果、筋肉・肝臓・皮下脂肪・内臓脂肪において炎症性サイトカイン発現の低下と、ミトコンドリア関連遺伝子群の発現増加が認められた。ヒト末梢血単球においても、熱ショック応答経路活性化により炎症性形質が改善し、炎症性遺伝子発現の低下とNF- κ Bの核移行抑制が確認された。

研究成果の概要(英文)：Activation of heat shock response exerts anti-inflammatory and anti-diabetic effects in mouse models of type 2 diabetes as well as in human type 2 diabetes. In this study, we have investigated the mechanisms of heat shock response activation in vitro, in vivo and in vivo human. As a result, we have identified the mRNA reductions of inflammatory cytokines in liver, muscle and fat. We also observed the induction of mitochondria associated genes, that may explain the increase in energy expenditure. In human monocytes, pro-inflammatory prone phenotype was attenuated by the activation of heat shock response.

研究分野：糖尿病

キーワード：糖尿病 抗炎症 ミトコンドリア

1. 研究開始当初の背景

糖尿病の発症には様々な細胞内ストレスが関与する。分子シャペロン HSP72 は、主に温熱刺激により誘導される代表的な分子シャペロンであり、インスリン抵抗性を有する糖尿病患者において、その発現レベルが低下することが報告されていた。

当教室は世界に先駆けて、効率的に HSP72 発現増強を促す MET (Mild Electrical stimulation with hyperThermia)を開発し、HSP72 発現レベルを増強することは、糖尿病やその前段階と考えられるメタボリックシンドロームの体組成・代謝異常・慢性炎症を改善し、糖尿病発症予防から治療まで、さらには慢性血管合併症の抑制にも寄与できる可能性が期待できることを報告してきた。また、**MET の有用性の中で、特に興味深い発見が慢性炎症の抑制**であった。MET 治療により糖尿病動物の血中 CRP, TNF- α , IL-6 などの炎症性サイトカインレベルが 20~40%も低下した。慢性炎症は、糖尿病病態の進展悪化や慢性血管合併症の増悪に関連していることから、MET による慢性炎症抑制の分子メカニズムが解明されることで代謝異常のみならず、炎症をターゲットにした創薬へ寄与できる可能性が広がると期待される。

2. 研究の目的

申請者は、温熱と微弱電流の併用(MET)による HSP72 発現(熱ショック応答経路: HSR=heat shock response)の増強が抗糖尿病作用を示すことを明らかにしてきた。また特に顕著な効果として**慢性炎症改善効果**が確認され、糖尿病モデル動物や糖尿病患者における炎症性サイトカイン(CRP, TNF- α , IL-6)が低下することを示した。

本研究は、糖尿病病態の進展悪化に加えて慢性血管合併症の悪化にも直結する慢性炎症を、MET がどのような分子機序で改善するのか、細胞・動物およびヒト末梢血単球レベルで解明し、さらに下流の新規慢性炎症抑制分子を同定することで治療ターゲットとしての有用性も検証する。

3. 研究の方法

研究 1 (in vitro):インスリンの標的臓器である肝

臓、筋肉、脂肪由来の細胞株および膵 β 細胞株において MET の抗炎症作用を検討する。高血糖状態あるいは小胞体ストレスなど、代謝ストレスが増悪した環境下で細胞機能やストレスシグナル、そして炎症惹起性シグナルがどのように変化するかを解析する。さらに、標的となる下流の炎症惹起性分子・抗炎症性分子を同定する。

研究 2 (in vivo):肥満糖尿病モデルマウス(高脂肪食(HFD)負荷マウス、db/db マウス)の各臓器(肝臓・筋肉・脂肪・膵 β 細胞・末梢血単球)を用いて、MET 施行の有無による炎症性シグナルの変化を検討する。また *in vivo* で AMPK, p53, TRP シグナル系を遮断し、抗炎症メカニズムを検討する。

研究 3 (in vivo human):ヒト 2 型糖尿病患者を対象に MET 治療を行う前後で末梢血単球を単離し、炎症惹起性形質の変化を検討する。

4. 研究成果

研究 1 (in vitro)

MET (0.6V/cmV, 0.1ms, 55 pps, 42°C, 10min) による抗炎症効果の検討。各種細胞に対して MET を施行し、高グルコース処理、ER ストレス誘導刺激を行った。JNK, ASK-1, p-PERK, XBP-1 splicing は全て活性化が認められたが、MET によりその活性化は減弱した。AMPK 活性化低下を MET は部分的に回復し、NF- κ B 活性化を MET は抑制した。TNF- α , CRP, IL-6, MCP-1 の発現増強を MET は低下させた。またこれらの細胞群に HSP72 siRNA を投与して HSP72 作用を消失させたところ、部分的に抗炎症効果の低下を確認した。

研究 2 (in vivo)

糖尿病動物における MET の代謝・体組成改善効果。肥満糖尿病モデルマウスに対し、12 週間 MET を施行した。sham 処置群では体重増加、高血糖、インスリン抵抗性、高サイトカイン血症が認められた MET により改善した。12 週間終了後に、解剖し各臓器を単離し、細胞実験と同様の分子の変化を検討した。

また *in vivo* で AMPK/p53 活性化を介した慢性炎症抑制作用を検討した。AMPK あるいは p53 を抑制すると、部分的に MET による糖代謝改善が減弱す

るためこれらのシグナルの重要が明らかとなった。

以下に、網羅的遺伝子発現変化の結果を示す。

Muscle	Liver	Sg fat
Slp1	PKC beta II	Scd1
Angpt2	Scd1	eosinophil-associated ribonuclease 11
Cis-chemokine ligand 14	Serpina	fatty acid synthase
MCPROX1	Toll-like receptor 4	heme oxygenase 1
calpain related beta 3	Toll-like receptor 1	PTEN
coagulation factor VII	Toll-like receptor 1	coagulation factor VII
eosinophil-associated ribonuclease 11	smoothened	adiponectin
scd1	scd1	vitamin D-24-hydroxylase
IL7 receptor	long chain fatty acyl elongase	fatty acid binding protein 5
synuclein alpha	fatty acid synthase	cox-1 mRNA, NADPH oxidase
phenylalanine hydroxylase	lysoyl oxidase	
PKC beta II		
HMOX1		
MAPK1		
Slc1	cytochrome P450, 2d9	PGC-1 alpha
phospholipase A2	vitamin D receptor	AT-hook transcription factor ANKA
UCP1	Hsp27	glutathione transporter mRNA
myelin basic protein	metallothionein 1	glutathione peroxidase 3
metallothionein 1	tannin-2 alpha2 chain	INS appon
glutathione transporter mRNA		secretory leukocyte protease inhibitor
AT-hook transcription factor ANKA		microtubule-associated protein tau
cytochrome P450, 2d9		creatine kinase, mitochondrial 2

Via fat		
eosinophil-associated ribonuclease 11	-4	
interleukin 6 signal transducer	-3.9	
Timp2	-3.6	
lysoyl oxidase	-3.6	
amyloid beta (A4) precursor-like protein 2	-3.6	
pleckstrin	-3.5	
Scd1	-3.4	
Angpt2	-3	
PI 3-kinase, regulatory subunit (p85 alpha)	-3	
heme oxygenase 1	-2.5	
neutrophil cytosolic factor 1	-2.5	
calnexin	-2.4	
calretinin beta	-2.4	
immunophilin FKBP51	2.4	
scavenger receptor	-2.3	
phosphoribosyl pyrophosphate synthetase 1	-2.3	
endothelin receptor type B	-2.3	
VCAM 1	-2.3	
glia maturation factor, beta	-2.2	
Adam12	-2	
PKC beta II	-2	
Tnfr-1-induced adipose-related protein	-2	
platelet-endothelial cell adhesion molecule	-2	
platelet-derived growth factor D	-2	
Adamb	-1.8	
mXBP protein mRNA, 3 end	-1.8	
chemokine (C-C) receptor 1	-1.7	
tannin-2 alpha2 chain	-1.7	
Toll-like receptor 1	-1.7	
monocyte to macrophage differentiation-associated	-1.6	
Toll-like receptor 7	-1.5	
fibronin 1	-1.5	
Toll-like receptor 4	-1.5	
MAPK1	-1.5	
PTEN	-1.4	
HMOX1	-1.4	
AT-hook transcription factor ANKA	-1.4	
TGF beta 1	-1.3	
secretory leukocyte protease inhibitor	1.4	
peroxisomal biogenesis factor 6	1.6	
adrenergic receptor, beta 1	1.6	
TGF-1 receptor	1.7	
peroxisomal biogenesis factor 11a	1.8	
PGC-1 beta	1.8	
sortain 3	1.9	
cytochrome P450 (Cyp3a41)	2	
PGC-1 alpha	2.4	
glutathione peroxidase 3	2.4	
cytochrome P450, 2f2 (Cyp2f2)	2.6	
cytochrome P450, 2d9	3.5	
vitamin D receptor	3.9	
cytochrome P450, 2a5 (Cyp2a5)	4.3	
elongation of very long chain fatty acids	5.1	
skatole carrier family 23	5.3	
cytochrome P450, 2d14	5.9	
vitamin D-24-hydroxylase	6.8	

筋肉、肝臓、皮下脂肪、内臓脂肪を分離し MET 施行のあるなしで遺伝子発現変化を網羅的に検討した。興味深いことに臓器は異なっても、黄色網掛けで示す炎症惹起性遺伝子発現は明らかな低下を示し、一方緑色網掛けで示すミトコンドリア関連遺伝子群は発現増加が確認された。その中でも内臓脂肪においては、発現の変動を示す遺伝子群が多くまた変化率も大きかったことから、METの重要なターゲットであろうと考えられた。

研究3 (in vivo human)

ヒト2型糖尿病患者を対象にMET治療を行う前後で末梢血単球を単離し、炎症惹起性形質の変化を検討した。肥満2型糖尿病患者(HbA1c 7.0~9.4%、BMI=25以上)20名を対象に、週4回MET治療を行う前後で末梢血採血を行い、磁気ビーズ法にてCD14陽性単球を単離した。MET治療前後で、JNK活性化やNF-κB核移行が低下し、炎症抑制作用を示していることが臨床的にも明らかとなった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕すべて査読あり(計 35 件)

- Araki E, Onishi Y, Asano M, Kim H, Yajima T: Efficacy and safety of dapagliflozin over 1 year as add-on to insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes: DAISY trial. *Diabetes Obes Metab* 19:562-570, 2017.
- Araki E, Haneda M, Kasuga M, Nishikawa T, Kondo T, Ueki K, Kadowaki T: New glycemic targets for patients with diabetes from the Japan Diabetes Society. *J Diabetes Investig* 8(1):123-125, 2017.
- Nakamura J, Kamiya H, Haneda M, Inagaki N, Tanizawa Y, Araki E, Ueki K, Nakayama T: Causes of death in Japanese patients with diabetes based on the results of a survey of 45,708 cases during 2001-2010: Report of the Committee on Causes of Death in Diabetes Mellitus. *J Diabetes Investig* May;8(3):397-410. 2017.
- Kajihara N, Kukidome D, Nishikawa T, Araki E: Low glucose induces mt ROS via fatty acid oxidation in bovine aortic endothelial cells. *J Diabetes Investig* 8:750-761, 2017.
- Arai H, Yamashita S, Yokote K, Araki E, Suganami H, Ishibashi S, on behalf of the K-877 Study Group: Efficacy and safety of K-877, a novel selective SPPARMα, in combination with statin treatment: Two randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trials in patients with dyslipidaemia. *Atherosclerosis*. Jun;261:144-152. 2017.
- Matsumura T, Yamamoto E, Araki E: Potential of Monocyte Count for the Assessment of Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Pharmacol* 6:217, 2017.
- Kukidome D, Nishikawa T, Mizuta H, Araki E: Impaired balance is related to the progression of diabetic complications in both young and older adults. *Journal of diabetes and its complications* Aug;31(8):1275-1282, 2017.
- Ishibashi S, Arai H, Yokote K, Araki E, Suganami H, Yamashita S, K-877 Study Group.: Efficacy and safety of pemafibrate (K-877), a selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator, in patients

- with dyslipidemia: Results from a 24-week, randomized, double blind, active-controlled, phase 3 trial.: *Journal of clinical lipidology* 2017.
9. [Kondo T](#), Nakamura M, Kitano S, Kawashima J, Yamaguchi M, Katabuchi H, [Araki E](#): The clinical course and pathophysiological investigation of adolescent gestational diabetes insipidus: a case report. *BMC Endocr Disord* 18:4, 2018.
 10. Ono K, Igata M, [Kondo T](#), Motoshima H, [Araki E](#): Identification of microRNA that represses IRS-1 expression in liver. *PLoS One* 13:e0191553, 2018.
 11. Yamada S, Senokuchi T, Komohara Y, Fujiwara Y, Koga T, Yamagata K, Takeya M, [Araki E](#): Inhibition of local macrophage growth ameliorates focal inflammation and suppresses atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* Mar. 1. 2018.
 12. Yano S, Kawashima J, [Kondo T](#). Intraoperative Scoring System to Predict Postoperative Remission in Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery for Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenomas. *World neurosurgery*. Sep;105:375-385. 2017.
 13. Yamanaka M, Matsumura T, Ohno R, Fujiwara Y, Shinagawa M, Sugawa H, Hatano K, Shirakawa J, Kinoshita H, Ito K, Sakata N, [Araki E](#), Nagai R: Non-invasive measurement of skin autofluorescence to evaluate diabetic complications. *J Clin Biochem Nutr* 58:135-140, 2016.
 14. [Araki E](#), Onishi Y, Kim H, Ekholm K, Jhonsson E, Yajima T: Efficacy and safety of dapagliflozin in addition to insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes: Results of the interim analysis of 16-week double-blinded treatment period. *J Diabetes Invest* Jul;7(4):555-64. 2016.
 15. Igata M, Tsuruzoe K, [Kondo T](#), [Araki E](#): Coexistence of resistance to thyroid hormone (RTH β) and papillary thyroid carcinoma. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism* 2016:160003. 2016.
 16. Shimoda S, Sato M, Okubo M, Ichimori S, Fujisawa K, Fukunaga M, [Araki E](#); Kumamoto Insulin Degludec Observational (KIDUNA) Study Group: A 1-year, prospective, observational study of Japanese outpatients with type 1 and type 2 diabetes switching from insulin glargine or detemir to insulin degludec in basal-bolus insulin therapy. *J Diabetes Invest* Sep;7(5):703-10. 2016.
 17. Hanatani S, Motoshima H, [Kondo T](#), Nishikawa T, [Araki E](#). Acetate alters expression of genes involved in beige adipogenesis in 3T3-L1 cells and obese KK-Ay mice. *J Clin Biochem Nutr* 59(3):207-214, 2016.
 18. Sada K, Nishikawa T, Matsumura T, [Araki E](#): Hyperglycemia induces cellular hypoxia through production of mitochondrial ROS followed by suppression of aquaporin-1. *PLOS One* 11(7):e0158619, 2016.
 19. Inagaki N, [Araki E](#), Oura T, Matsui A, Takeuchi M, Tanizawa Y: The combination of dulaglutide and biguanide reduced body weight in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* Dec;18(12):1279-1282. 2016.
 20. Nishikawa T, [Araki E](#): Involvement of advanced glycation end-products in 'hyperglycemic memory'. *J Diabetes Investig* 7(3):297-299, 2016.
 21. Ishibashi S, Yamashita S, Arai H, [Araki E](#), Yokote K, Suganami H, Fruchart JC, Kodama T; K-877-04 Study Group: Effects of K-877, a novel selective SPPARM α , in dyslipidaemic patients: A randomized, double blind, active- and placebo-controlled, phase 2 trial. *Atherosclerosis* 249:36-43, 2016.
 22. Kukidome D, Obayashi K, Ando Y, [Araki E](#): Measurement of small fibre pain threshold values for the early detection of diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 33(1):62-69, 2016.
 23. [Kondo T](#), Goto R, Kai H, [Araki E](#): Activation of heat shock response to treat obese subjects with type 2 diabetes: a prospective, frequency-escalating, randomized, open-label, triple-arm trial. *Sci Rep* 6:35690, 2016.
 24. [Araki E](#), Haneda M, Kasuga M, Nishikawa T, [Kondo T](#), Ueki K, Kadowaki T: New glysemic targets for patients with diabetes from the Japan Diabetes Society. *Diabetology International* 7(4):327-330, 2016.
 25. [Araki E](#), Onishi Y, Asano M, Kim H, Yajima T:

- Efficacy and safety of dapagliflozin over 1 year as add-on to insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes: DAISY trial. *Diabetes Obes Metab* Apr;19(4):562-570. 2016.
26. Shimoda S, Okubo M, Koga K, Sekigami T, Kawashima J, Kukidome D, Igata M, Ishii N, Shimakawa A, Matsumura T, Motoshima H, Furukawa N, Nishida K, Araki E: Insulin requirement profiles in Japanese hospitalized subjects with type 2 diabetes treated with basal-bolus insulin therapy. *Endocr J* 62:209-216, 2015.
27. Fukuda K, Matsumura T, Senokuchi T, Ishii N, Kinoshita H, Yamada S, Murakami S, Nakao S, Motoshima H, Kondo T, Kukidome D, Kawasaki S, Kawada T, Nishikawa T, Araki E: Statins mediate anti-atherosclerotic action in smooth muscle cells by peroxisome proliferator-activated receptor- γ activation. *Biochem Biophys Res Commun* 457:23-30, 2015.
28. Nishikawa T, Brownlee M, Araki E: Mitochondrial reactive oxygen species in the pathogenesis of early diabetic nephropathy. *J Diabetes Invest* 6:137-139, 2015
29. Kukidome D, Nishikawa T, Sato M, Igata M, Kawashima J, Shimoda S, Matsui K, Obayashi K, Ando Y, Araki E: Measurement of small fibre pain threshold values for the early detection of diabetic polyneuropathy. *Diabetic Medicine* 33(1):62-69, 2015.
30. Araki E, Tanizawa Y, Tanaka Y, Taniguchi A, Koiwai K, Kim G, Salsali A, Woerle H.J, Broed U.C: Long-term treatment with empagliflozin as add-on to oral anti-diabetes therapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obesity & Metabolism* 17(7): 665-674, 2015.
31. Kawashima J, Naoe H, Sasaki Y, Araki E: A rare case showing subacute thyroiditis-like symptoms with amyloid goiter after anti-tumor necrosis factor therapy. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism* 2015:410117, 2015.
32. Araki E, Inagaki N, Tanizawa Y, Oura T, Takeuchi M, Imaoka T: Efficacy and safety of once weekly Efficacy and safety of once weekly dulaglutide in combination with sulphonylurea and/or biguanide compared with once daily insulin glargine in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Diabetes Obesity & Metabolism* 17(10):994-1002, 2015.
33. Araki E, Kondo T, Kai H: Cellular stress response pathways and diabetes mellitus. *Diabetol Int* 6: 239-242, 2015.
34. Yamanaka M, Matsumura T, Ohno R, Fujiwara Y, Shinagawa M, Sugawa H, Hatano K, Shirakawa J, Kinoshita H, Ito K, Sakata N, Araki E, Nagai R: Non-invasive measurement of skin autofluorescence to evaluate diabetic complications. *J Clin Biochem Nutrition* Mar; 58(2): 135-140, 2016.
35. Araki E, Onishi Y, Kim H, Ekholm K, Jhonsson E, Yajima T: Efficacy and safety of dapagliflozin in addition to insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes: Results of the interim analysis of 16-week double-blinded treatment period. *Journal of Diabetes Investigation* Jul;7(4):555-64. 2016.
- 〔学会発表〕(計 113 件)
 代表的な国際学会発表 10 件のみ呈示する。その他の国際学会発表、国内シンポジウムや一般演題合計 103 件は省略
- Kondo T, Kitano S, Kai H, Araki E: The Metabolic Roles of Heat Shock Protein 72 in Mice Model of Type 2 Diabetes. The 77th ADA scientific meeting, 2017/6/9-2017/6/13, San Diego, CA, USA, Poster
 - Kondo T, Kitano S, Kai H, Araki E: The anti diabetic role of heat shock protein 72 in mice model of type 2 diabetes. 53th EASD Annual Meeting, 2017/9/11-2017/9/15, Lisbon, Portugal, Poster
 - Ono K, Igata M, Kondo T, Araki E: Obesity-induced microRNA-222 impairs insulin signaling through the repression of IRS-1 expression in hepatocytes. 53th EASD Annual Meeting, 2017/9/11-2017/9/15, Lisbon, Portugal, Poster
 - Kondo T, Kitano S, Kai H, Araki E: The therapeutic potential of heat shock protein 72 in mice model of type 2 diabetes. IDF congress 2017, 2017/12/4-2017/12/8, Abu Dhabi. UAE, Oral poster
 - Kondo T, Goto R, Kai H, Araki E: Activation of Heat Shock Response Provided by Mild Electrical

- Stimulation with Heat Shock Improves Metabolic Abnormalities in Obese Subjects with Type 2 Diabetes. 52th EASD Annual Meeting, 2016/9/12-2016/9/16, Munich, Germany, Poster
6. Kondo T, Goto R, Kai H, Araki E: Activation of Heat Shock Response Improves Glucose Metabolism and Inflammation in Obese Subjects with Type 2 Diabetes. The 8th AASD Scientific Meeting, 2016/10/27-2016/10/29, Taipei, Taiwan, Oral
 7. Goto R, Kondo T, Motoshima H, Shimoda S, Araki E: Aldosterone excess state causes a chronic inflammation in the pancreatic islet. The 75th ADA scientific meeting, 2015/6/5-2015/6/9, Boston, MA, USA, Poster
 8. Kondo T, Matsuyama R, Kai H, Araki E: Impacts of Heat Shock Protein 72 in Hepatic Glucose Metabolism in Model Mice of Type 2 Diabetes. The 75th ADA scientific meeting, 2015/6/5-2015/6/9, Boston, MA, USA, Poster
 9. Kondo T, Kai H, Araki E: The Roles of Heat Shock Protein 72 in Hepatic Glucose Metabolism in Mice Model of Type 2 Diabetes. 51th EASD Annual Meeting, 2015/9/14-2015/9/18, Stockholm, Sweden, Poster
 10. Kondo T, Matsuyama R, Kai H, Araki E: Mild Electrical Stimulation with Heat Treatment Improves Metabolic Profiles and Attenuates Systemic Inflammation in Type 2 Diabetes. Keystone Symposia Conference-Diabetes: New Insights into Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies, 2015/10/25-2015/10/29, Kyoto, Japan, Poster

〔図書〕(計 54 件)

合計 54 件あるが、紙面の関係にて本研究に関連深い 10 件のみ呈示する。

1. 近藤龍也, 荒木栄一: 微弱電流と温熱刺激による新規糖尿病治療. **実験医学増刊** 35(2):163-165, 2017
2. 荒木栄一: 糖尿病病態の分子生物学的解析と新規糖尿病治療法開発への応用. **日本医師会雑誌** 146(9):1845-1849, 2017
3. 近藤龍也, 荒木栄一: 微弱電流と温熱刺激による新規糖尿病治療. **糖尿病 研究の“いま”と治療の“これから”**実験医学増刊. Vol. 35, No. 2(増刊), pp163-168, 羊土社, 東京, 2017

4. 近藤龍也, 荒木栄一: 微弱電流と温熱刺激による新規糖尿病治療. 実験医学増刊号. Vol. 35, No. 2 (増刊) 2017
5. 荒木栄一, 近藤龍也, 甲斐広文: 肥満症の新たな視点-細胞内ストレス応答系を活用した治療法開発. **日本内科学会雑誌** 105(9):1739-1745, 2016
6. 甲斐広文, 近藤龍也, 荒木栄一: 最適化された微弱パルス電流と温熱の併用療法の基礎と臨床. **ファルマシア** 51(11): 1033-1037, 2015
7. 荒木栄一, 近藤龍也, 甲斐広文: 細胞内ストレスと生活習慣病 -分子シャペロン Hsp72 の耐糖能改善効果とその機序-. **日本体育医学会雑誌** 77(3): 163-166, 2015
8. 近藤龍也, 甲斐広文, 荒木栄一: 熱ストレスとメタボリックシンドローム. **Angiology Frontier** 13(3): 18-22, 2015
9. 近藤龍也, 甲斐広文, 荒木栄一: 温熱と微弱電流による 2 型糖尿病の治療. **Diabetes Journal** 43(4):35-36, 2015
10. 近藤龍也, 本島寛之, 松村剛, 甲斐広文, 荒木栄一: 熱ショック応答経路活性化を利用した抗糖尿病治療. **内分泌・糖尿病・代謝内科**, 第 41 巻第 3 号, 2015 年 9 月号「話題」 P235~239, 2015

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www2.kuh.kumamoto-u.ac.jp/met/default.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

近藤龍也 (KONDO Tatsuya)

熊本大学・医学部附属病院・講師

研究者番号: 70398204

(2) 研究分担者

荒木栄一 (ARAKI Eiichi)

熊本大学・生命科学研究部・教授

研究者番号: 10253733