



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on the changes of oxidative stress and autophagy in the hearts of streptozotocin-induced early diabetes rats, and the improvement effects by azuki bean (<i>Vigna angularis</i>) extract [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	富原, 朋美
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(保健科学)
Dissertation Number	甲第13705号
Issue Date	2019-06-28
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74972
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Tomomi_Tomihara_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（保健科学）

氏名：富原朋美

審査委員	主査	教授	恵 淑萍
	副査	准教授（地球環境科学研究院）	蔵崎正明
	副査	教授	齋藤 健

学位論文題名

Studies on the changes of oxidative stress and autophagy in the hearts of streptozotocin-induced early diabetes rats, and the improvement effects by azuki bean (*Vigna angularis*) extract

（ストレプトゾトシン誘導初期糖尿病ラットの心臓における酸化ストレスおよびオートファジーの変化と小豆抽出物による改善効果に関する研究）

当審査は平成 31 年 4 月 26 日実施の公開発表にて行われた（出席者 25 名）。

糖尿病は高血糖症を特徴とする代謝性疾患で、様々な器官や組織で機能障害と合併症を引き起こす。糖尿病の合併症の予防・改善は世界的に関心の高い課題である。心臓の ATP は主に脂肪酸（FA）酸化と糖代謝で生産されるが、糖尿病では FA β -酸化により ATP の 90～100%を生産する。心筋での FA 取込み・FA β -酸化の増加により生じる過度の ROS 生産は、細胞や組織へ酸化的ダメージを与え、線維化やオートファジー機能異常などを生じさせ最終的には心不全を引き起こすと考えられている。

植物由来ポリフェノールには、肥満、心血管疾患や糖尿病などに有益であることが報告されている。また、ストレプトゾトシン（STZ）誘導糖尿病マウスにおいて、糖尿病発症から 16 週で心肥大、線維化、オートファジー停滞などが観察されるが、ポリフェノールの長期間投与がそれらを改善させたという報告もある。今回用いた小豆抽出物（ABE）はプロアントシアニン、カテキンやケルセチンなどの植物由来のポリフェノールが豊富で、抗酸化作用があり、酸化ストレス、肥満や糖尿病に有益な効果をもつとされている。

しかし、合併症の予防や改善に重要な時期である初期の糖尿病の心臓での酸化的ストレスやオートファジー機能変化についての研究はほとんどなく、また、ABE が糖尿病の心臓の機能変化の予防や改善に有効かどうかについては明らかにされていない。本論文では、STZ 誘導初期糖尿病（糖尿病発症後 4 週目）ラットの心臓における酸化ストレス状態および酸化ストレスと密接な関係にあるオートファジー機能の変化および ABE が心臓での酸化的ストレスやオートファジー機能変化にもたらす効果を明らかにすることを目的として研究を遂行し、ポリフェノールによる合併症の改善に関する新たな知見を得ている。

実験には Wistar 系雄ラットを用い、従来法に準じて STZ を尾静脈に単回静脈内注射し、糖尿病モデルラットを作製している。コントロール群 (Cont 群) と糖尿病群 (STZ 群) には蒸留水のみを、糖尿病+ABE 投与群 (STZ+ABE 群) には 40mg/kg の ABE 溶液を 4 週間経口投与し、屠殺後、血漿中のグルコース濃度、心臓組織中の酸化ストレスマーカーおよびオートファジー関連タンパク量を測定している。さらに、酸化的ダメージの指標として、8-OHdG を用いている。本研究から得られた成果の概要は、以下の通りである。

初期糖尿病群 (STZ 群、STZ+ABE 群) で ACOX1 量およびカタラーゼ量が増加したことから、糖尿病群の心臓のペルオキシソームの FA β -酸化および H₂O₂ 産生が増加したこと、また、この変化に ABE の投与は影響を及ぼさないことを示した。酸化ストレスに関しては、STZ 群において酸化ストレスマーカーである p62、p-p62、HO-1 量は Cont 群と比較して有意に高かったことから、STZ 群の心臓は酸化的ストレスが増加していることを示した。一方、ABE 投与により p-p62、HO-1 および 8-OHdG のレベルは STZ 群と比較して有意に低下したことから、ABE は、酸化的ストレスと酸化的ダメージを抑える効果があることを明らかにした。オートファジーに関しては、糖尿病初期段階では、オートファジー誘導/開始関連タンパク質に有意な変化はないが、STZ 群においてオートファジーで分解される物質をオートファゴソームへ運搬する役割を担う p62, p-p62、オートファゴソームとリソソームの融合に関連する LAMP2 および融合阻害を起こす O-GlcNAc 修飾が有意に増加していたことから、オートファゴソームとリソソームの融合が阻害され、オートファジー機能に異常が生じていることを示した。さらに、これらのオートファジー関連タンパク質量の変化は、ABE 投与により抑制されることを明らかにした。すなわち、本論文により、初期糖尿病ラットの心臓では、酸化ストレスが増加し酸化的損傷が誘発されること、およびオートファジー機能に異常をきたすことを明らかにした。また、このオートファジー機能の異常は、オートファゴソームとリソソームの融合阻害から始まる可能性を示した。さらに、糖尿病初期段階からの ABE 投与は、糖尿病による酸化ストレスを抑制し、心臓を酸化的損傷から保護する作用を有すること、さらに、正常なオートファジー機能を維持させる働きがあることを明らかにした。

これを要するに、著者は初期糖尿病モデル動物を用いて、初期糖尿病の心臓での酸化的ストレスやオートファジー機能変化および ABE 投与による改善効果について研究を行った。その成果として、初期糖尿病による心臓における酸化ストレスと酸化的ダメージの増加とオートファジー機能異常に関する新たな知見を得た。さらに、ABE 投与が初期糖尿病による心臓の酸化ストレス、酸化ダメージおよびオートファジー機能異常の改善に有用であることが示され、予防的観点から、今後の保健科学分野の発展に対して貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士 (保健科学) の学位を授与される資格あるものと認める。