

ふ 申 請 者 氏 名	く 久 布 白 よ 喜 子
学位（専攻分野）	博士（人間生活科学）
学 位 記 番 号	論博第 2 号
学位授与の日付	平成20年12月13日
学位授与の要件	大学院学則第13条第2項
研 究 科 ・ 専 攻	生活科学研究科・人間生活科学専攻
（学位論文題目）  「抗酸化物質による疾病の抑制と新規な初期酸化バイオマーカーの有用性評価」	
論 文 調 査 委 員	主査 内藤通孝 教授 副査 加藤昌彦 教授 副査 中村好志 教授

## 学位論文の内容の要旨

酸化ストレスを予防・抑制する効果があると考えられる抗酸化物質や食品、治療薬の作用・効果等  
を評価するために、酸化傷害を正確に示す指標は必要不可欠である。新規な初期酸化バイオマ  
ーカーである *N*-(hexanoyl)lysine (HEL) および dityrosine (DY) は、その生成過程から、すぐれた指標とな  
る可能性があると考えられる。

本論文では、HEL と DY が生体内での酸化ストレス評価に有用か否かを明らかにする目的で、疾病  
モデル動物における HEL と DY の変動を、モノクローナル抗体を用いて測定・評価するとともに、食品  
由来の抗酸化物質による疾病の抑制効果を検討した。

第 2 章において、動脈硬化における HEL と DY の酸化バイオマーカーとしての有用性を検討する  
ために、第 1 節と第 2 節では、コレステロール負荷家兔を用いて、瀉血および鉄欠乏食による生体内  
酸化ストレスを測定した。第 3 節と第 4 節ではウサギとヒトの動脈硬化巣における HEL と DY の局在を  
免疫組織化学的染色法で検討した。その結果、HEL および DY は鉄などの遷移金属による酸化では  
生成されない可能性が示され、さらに動脈硬化巣では病変の進展に伴って泡沫細胞で生成され、そ  
の生成には C-reactive protein (CRP) や myeloperoxidase (MPO) が関与することを示唆した。

第 3 章では、2 型糖尿病モデルマウス KK-Ay を用いて、抗酸化物質による糖尿病性腎症の抑制と酸  
化バイオマーカーの局在を検討した。第 1 節では、ワサビ由来の抗酸化物質である  
6-methylsulfinylhexyl isothiocyanate (6-MSITC) が、その抗酸化作用によって KK-Ay マウスの尿量・  
尿中アルブミン排泄量を減少させ、糖尿病性腎症を抑制することを示した。また、肝臓と腎臓中の  
HEL と DY が、対照マウスと比べて KK-Ay マウスで有意に増加したことから、HEL と DY は高血糖によ  
る組織への酸化傷害の鋭敏なマーカーとなることを示した。第 2 節では、KK-Ay マウスの腎臓と脾臓  
における HEL と DY の局在を明らかにするために免疫組織化学染色を行い、HEL と DY は腎臓の遠  
位尿細管で生成され、KK-Ay マウスでは対照マウスより強く染色されることを示した。さらに、KK-Ay  
マウス、対照マウスともに脾臓のランゲルハンス島で、これらが生成されることも明らかにした。

第 4 章では、食事誘発肥満マウスにおける酸化ストレスと脂肪細胞における酸化バイオマーカーの  
局在を検討した。第 1 節では、レモンの果皮から抽出したポリフェノールを食事誘発肥満マウスに摂取  
させたところ、レモン・ポリフェノールは体重増加を抑制し、糖・脂質代謝を改善した。抗酸化酵素  
である glutathione *S*-transferase (GST) および superoxide dismutase (SOD) の mRNA 発現はレモン・ポリ  
フェノール摂取によって増加したが、血中 thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) および尿中  
HEL・8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) 排泄量は、肥満によって増加せず、レモン・ポリフェノール  
による抑制も見られなかった。第 2 節では、HEL と DY が脂肪組織の酸化ストレスを評価できるか否か  
を検討するため、白色脂肪組織における HEL、DY、マクロファージおよび CRP の免疫組織化学染色  
を行った。その結果、HEL と DY は肥大化した脂肪組織周囲のマクロファージと局在が一致し、CRP と  
も一致することを明らかにした。

以上、本研究は、新規な初期酸化バイオマーカーである HEL および DY が動脈硬化巣、高血糖、お  
よび脂肪組織における酸化ストレスを評価する指標として有用であることを明らかにした。