

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

今村榛樹より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 568 号

学位申請者 : いま 村 はる き  
今 村 榛 樹

学位審査論文 : Resveratrol ameliorates arterial stiffness assessed by cardio-ankle vascular index in patients with type 2 diabetes mellitus

(レスベラトロールは2型糖尿病患者の CAVI による評価で血管弾性を改善した)

著 者 : Haruki Imamura, Takashi Yamaguchi, Daiji Nagayama, Atsuhito Saiki, Kohji Shirai, Ichiro Tatsuno

公 表 誌 : International Heart Journal 58 (4) : IHJ-16-373, 2017

論文内容の要旨 :

(1)背景

糖尿病は、高血糖やインスリン抵抗性に加え、合併する脂質異常などを介して動脈硬化を引き起こす。NAD 依存性脱アセチル化酵素 Sirt1 は、生体の多くの組織に発現し、生体のエネルギー過不足を感知して様々な代謝調節を担っている。Sirt1 の活性化は、酸化ストレス減少やインスリン抵抗性改善など、多くの機序を介して抗動脈硬化的にはたらく事が報告されており、新たな抗動脈硬化治療のターゲットとして注目されている。近年、ぶどうや赤ワインに含まれるポリフェノールの一種であるレスベラトロール(Rsv)が、Sirt1 のアゴニストとしてはたらくことが報告され、その抗動脈硬化作用が期待されているが、現時点では動物実験に留まり、ヒトにおける検証は十分でない。

一方で近年、新しい血管弾性機能検査 Cardio-Ankle Vascular Index(CAVI)が日本で開発された。CAVI は、従来用いられてきた Pulse Wave Velocity(PWV)の弱点である血圧依存性の問題を解消した動脈硬化サロゲートマーカーである。

本研究において我々は、Rsv が2型糖尿病患者の CAVI に及ぼす影響について、酸化ストレスへの影響とあわせて検討を行った。

(2)対象と方法

当院通院中の2型糖尿病患者 50 例を対象 (平均年齢 57.8 歳, 体重 66.45kg, BMI 25.1kg/m<sup>2</sup>, HbA1C 7.2%, d-ROMs 365 U. CARR)

とし、二重盲検法にて Rsv 群と placebo 群に割り付け 3 ヶ月間介入した。Rsv はブドウの茎由来レスベラトロール-ε (BHN 株式会社) を使用した。主要評価項目は CAVI 変化量とし、副次評価項目は収縮期/拡張期血圧、体重、BMI、糖脂質パラメータ、酸化ストレスマーカー(d-ROMs)とした。

### (3)結果

投与前の全項目において両群に有意差を認めなかった。投与 12 週後、placebo 群は全項目に変化を認めない一方、Rsv 群では CAVI、d-ROMs、収縮期血圧が有意に低下し、体重(p=0.08)、BMI(p=0.09)が低下傾向であった。変化量比較では、両群の体重、BMI、血圧、糖脂質パラメータに有意差は認められなかったが、CAVI(-0.4 vs 0.1)、d-ROMs(-25.6 vs 1.0)低下量は placebo 群に比し Rsv 群で有意に大きかった。

次に、全例を CAVI 低下群 (0.5 以上の低下)、非低下群 (0.5 未満の低下) の 2 群に分け比較したところ、CAVI 低下群では投与前の CAVI が高く(9.6 vs 8.7)、高血圧合併例が多く(46.7% vs 8.6%)、Rsv 摂取率が高かった(86.7% vs 34.3%)。さらに CAVI 低下群において、CAVI 低下に寄与する因子を調べるためロジスティック解析を行ったところ、投与前の CAVI 高値と Rsv 摂取が独立した寄与因子として採択された(AIC = 52.533, p < 0.0001)。

### (4)考察

本研究の主要な結果の 1 つは、Rsv の経口摂取により 2 型糖尿病患者の CAVI が低下したことである。Rsv の抗動脈硬化作用に関し、Jeon らは高脂肪食負荷アポ E ノックアウトマウスに対する 12 週間の Rsv 摂取が大動脈の粥状硬化を抑制したことを報告している。血管弾性に対する影響については、Mattison らによりアカゲザルに対する Rsv 摂取が PWV を低下させたことが報告されている。これらの報告は本研究の結果と整合性がある。本研究はヒトにおいて Rsv の血管弾性改善効果を初めて示した報告であり、Rsv が糖尿病患者の抗動脈硬化治療に有用である可能性を示唆する。

本研究では Rsv 群において体重減少傾向が認められた。Rsv は動物実験において、脂肪合成の抑制、脂肪燃焼の亢進を介した体脂肪減少効果が報告されており、本研究における Rsv 群の体重減少は体脂肪の減少を反映している可能性が示唆される。

本研究ではさらに、Rsv 群において d-ROMs の有意な低下を認めた。d-ROMs の血中レベルは酸化ストレスが亢進する疾患で高値を示し、治療により低下する。2 型糖尿病では様々な機序を介して酸化ストレスが亢進し、血糖降下治療により低減することが報告されている。Rsv は培養細胞において ROS の産生を抑制することが報告されている。本研究における結果は Rsv が 2 型糖尿病患者の酸化ストレスを低減させる可能性を示唆する。

Rsv が血管弾性を改善させる機序に関し、ロジスティック解析では CAVI とその他の因子との関連を見出せなかった。しかし、Rsv 群のみにおいて有意な d-ROMs 低下および体重減少傾向が認められたことは注目に値する。我々は以前に肥満 2 型糖尿病患者において、内臓脂肪の減少とそれに伴う酸化ストレスの低減が CAVI 低下に寄与したことを報告した。すなわち本研究において、Rsv による酸化ストレス低減と体重減少は、血管弾性改善に寄与したかもしれない。

本研究の限界は、症例数が少なく観察期間短かいことであり、Rsv の長期摂取の影響には言及できない。今後、より長いフォローアップとクロスオーバーデザインによる介入研究が必要である。

### (5)結論

2 型糖尿病患者に 12 週間の Rsv 経口投与を行ったところ、血管弾性の改善と酸化ストレスの減少を認めた。Rsv は糖尿病による動脈硬化の進展抑制に有用である可能性が示唆された。

## 1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 568 号	氏 名	今 村 榛 樹
学位審査担当者	主 査	武 城 英 明
	副 査	東 丸 貴 信
	副 査	弘 世 貴 久
	副 査	赤 羽 悟 美
	副 査	杉 山 篤

### 学位審査論文の審査結果の要旨 :

本論文は2型糖尿病患者 50 例を対象とし、二重盲検法にてぶどうや赤ワインに含まれるポリフェノールの一種であるレスベラトロール(Rsv) 投与群と placebo 群に割り付け 3 ヶ月間介入し血管弾性に及ぼす影響について酸化ストレスの関与とあわせて検討している。

当院通院中の 2 型糖尿病患者 50 例を対象(平均年齢 57.8 歳, 体重 66.45kg, BMI 25.1kg/m<sup>2</sup>, HbA1C 7.2%, d-ROMs 365 U. CARR) とし、二重盲検法にて Rsv 群と placebo 群に割り付け 3 ヶ月間介入した。主要評価項目は血管弾性をあらわす CAVI 変化量とし、副次評価項目は収縮期/拡張期血圧、体重、BMI、糖脂質パラメータ、酸化ストレスマーカー(d-ROMs)とした。

投与前の全項目において両群に有意差を認めなかった。投与 12 週後、placebo 群は全項目に変化を認めない一方、Rsv 群では CAVI、d-ROMs、収縮期血圧が有意に低下し、体重(p=0.08)、BMI(p=0.09)が低下傾向であった。変化量比較では、両群の体重、BMI、血圧、糖脂質パラメータに有意差は認められなかったが、CAVI(-0.4 vs 0.1)、d-ROMs(-25.6 vs 1.0)低下量は placebo 群に比し Rsv 群で有意に大きかった。

次に、全例を CAVI 低下群 (0.5 以上の低下)、非低下群 (0.5 未満の低下) の 2 群に分け比較したところ、CAVI 低下群では投与前の CAVI が高く(9.6 vs 8.7)、高血圧合併例が多く(46.7% vs 8.6%)、Rsv 摂取率が高かった(86.7% vs 34.3%)。さらに CAVI 低下群において、CAVI 低下に寄与する因子を調べるためロジスティック解析を行ったところ、投与前の CAVI 高値と Rsv 摂取が独立した寄与因子として採択された(AIC = 52.533, p < 0.0001)。

平成 29 年 1 月 23 日に開催された学位審査会において、研究要旨をプレゼンテーションした後、内容について活発な質疑応答がなされた。試験介入プロトコル、試験データの解釈、Rsv の薬理的・生理学的背景、薬剤としての応用の可能性などの質問が主査及び副査から投げかけられた。申請者は、全ての質問事項に対し適切かつ論理的に返答した。

以上より、2 型糖尿病患者におけるレスベラトロールと血管弾性の改善と酸化ストレスの減少の関与が示唆された。レスベラトロールが糖尿病による動脈硬化の進展抑制に有用である可能性を示した本研究の意義は高く、本論文は学位に値するとの結論に達し、学位審査会を終了した。