

平成25年2月

# Tsounapi Panagiota 学位論文審査要旨

主 査 渡 邊 達 生  
副主査 富 田 修 平  
同 武 中 篤

## 主論文

Antioxidant treatment with edaravone or taurine ameliorates diabetes-induced testicular dysfunction in the rat

(エダラボンあるいはタウリンの抗酸化療法はラット糖尿病誘発精巣機能障害を改善する)

(著者：Tsounapi Panagiota、齊藤源顕、Dimitriadis Fotios、Koukos Sotirios、清水翔吾、佐藤慶祐、武中篤、Sofikitis Nikolaos)

平成24年 Molecular and Cellular Biochemistry 369巻 195頁～204頁

## 参考論文

1. The role of  $K_{ATP}$  channels on ischemia-reperfusion injury in the rat testis  
(ラット精巣の虚血-再灌流障害における $K_{ATP}$ チャンネルの役割)

(著者：Tsounapi Panagiota、齊藤源顕、Dimitriadis Fotios、北谷和之、木下ゆか子、庄盛浩平、武中篤、佐藤慶祐)

平成24年 Life Sciences 90巻 649頁～656頁

# 学 位 論 文 要 旨

Antioxidant treatment with edaravone or taurine ameliorates diabetes-induced testicular dysfunction in the rat

(エダラボンあるいはタウリンの抗酸化療法はラット糖尿病誘発精巣機能障害を改善する)

糖尿病とその合併症は生命予後と生活の質に大きく関与するため、これらの新規治療に向けてさまざまな研究が行われている。男性の勃起障害を含む生殖機能不全は糖尿病患者によくみられる合併症として有名である。酸化ストレスは糖尿病状態で精巣機能を低下させることが報告されており、抗酸化薬は糖尿病による酸化傷害を軽減することが知られている。そこで本研究では、ラット1型糖尿病誘発精巣機能障害に対する抗酸化薬エダラボンとタウリンの予防効果について検討した。

## 方 法

雄性6週齢Wistarラットにストレプトゾトシン (50 mg/kg、腹腔内投与) を投与し、1型糖尿病ラットを作製した。糖尿病誘発の確認2日後よりエダラボン (10 mg/kg)、タウリン (500 mg/kg) または生理食塩液 (非治療群) を1日1回腹腔内投与し、対照として非糖尿病のコントロール群を作製し、計4群で実験を行った。4週間の薬物投与後、精巣、精巣上体及び血液を採取し、生化学的、分子生物学的および組織学的検討をおこなった。

## 結 果

血清グルコース値は、非治療糖尿病群においてコントロール群と比較して有意に上昇したが、エダラボンおよびタウリン投与群では有意な変化を認めなかった。非治療糖尿病群では、体重、精巣および精巣上体の重量は減少したが、エダラボンおよびタウリン投与群では、それら重量減少は、部分的に改善した。脂質過酸化のマーカである血清および精巣組織中のmalondialdehyde (MDA) 濃度は、非治療糖尿病群で有意に増加したが、エダラボン投与群では、非治療糖尿病群で増加した精巣MDA濃度は有意に減少した。同様に、タウリン投与群では、非治療糖尿病群で上昇した血清MDA濃度は有意に減少した。DNA酸化傷害のマーカである8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) の精巣組織中濃度は、非治療糖尿病群で有意に増加したが、エダラボンおよびタウリン投与群では非治療糖尿病群と比較して有意

に減少した。非治療糖尿病群において精巣組織中のカタラーゼ活性は、コントロール群と比較して有意に低下したが、その低下はタウリン投与により改善した。また、血清テストステロン値は、非治療糖尿病群ではコントロール群に比較して有意に低下したが、エダラボンおよびタウリン投与群では変化を認めなかった。精子形成をJohnsen's score を用いて組織的に検討したところ、非治療糖尿病群では、生殖細胞の消失など有意な組織傷害がみられた。一方、タウリン投与群では、コントロール群と比較して形態変化は少なく組織傷害は改善されていた。また、アポトーシス細胞を検出するTerminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling (TUNEL) 染色において、TUNEL陽性生殖細胞数はコントロール群と比較して非治療糖尿病群で有意に増加した。一方、エダラボンおよびタウリン投与群ではTUNEL陽性生殖細胞数は有意に減少した。さらに、交配試験において、コントロール群と同じケージで飼育した雌性ラットでは出産が観察されたが、非治療糖尿病群および上記薬物投与群と同じケージで飼育した雌性ラットでは出産が観察されなかった。

## 考 察

本研究はストレプトゾトシン誘発の1型雄性糖尿病ラットにおいて、糖尿病発症4週間後に生殖環境に病態変化を引き起こすことを示した。特に酸化傷害のマーカーであるMDAと8-OHdGは非治療糖尿病群で有意に増加しており、カタラーゼ活性は減少していた。一方、エダラボン及びタウリン投与群では酸化傷害を有意に抑制した。酸化ストレスは多様な経路で精巣病変を誘導することが知られている。過剰な活性酸素は、脂質過酸化及び生殖細胞とライディッヒ細胞のミトコンドリア損傷を誘導し、精巣へのDNA損傷に起因する遺伝毒性と生殖細胞の異常につながる。抗酸化薬エダラボンおよびタウリン投与は、酸化ストレスの抑制を介して、脂質過酸化、精巣組織傷害、および精巣組織におけるアポトーシスの誘導を軽減することが示唆された。

## 結 論

抗酸化薬エダラボンとタウリンはラット1型糖尿病精巣機能障害に対して、酸化ストレス傷害の抑制を介して、精巣組織傷害を改善した。