

令和 3 年 6 月 25 日現在

機関番号：33902

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06763

研究課題名(和文) 糖尿病性神経障害と小胞体ストレスおよびオートファジー：3多価不飽和脂肪酸の効果

研究課題名(英文) Diabetic neuropathy, endoplasmic reticulum stress and autophagy.

研究代表者

加藤 宏一 (KATO, Koichi)

愛知学院大学・薬学部・教授

研究者番号：40319322

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、糖尿病性神経障害の主要な成因である酸化ストレスと小胞体(ER)ストレスおよびオートファジーに関連するメカニズムの解明と3多価不飽和脂肪酸による神経保護効果の解明を目的とした。高血糖および酸化ストレス(tBHP)は、シュワン細胞の細胞生存率を減少し、ERストレスとオートファジーを誘導した。DHAおよびEPAは、抗酸化酵素と抗酸化物質を誘導し、tBHP誘導オートファジーを抑制することで、シュワン細胞を過剰な酸化ストレスから保護した。本研究により、3多価不飽和脂肪酸によるERストレスおよびオートファジーの改善が、糖尿病性神経障害の新たな治療戦略となり得る可能性が考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、シュワン細胞において高血糖および酸化ストレスがERストレスおよびオートファジーを誘導して細胞障害を起こすが、これらの異常に対して3多価不飽和脂肪酸が有用であることを明らかにした。ERストレスおよびオートファジーの糖尿病性神経障害への関与の解明は、糖尿病性神経障害の新しい病態を解明するものであり、3多価不飽和脂肪酸により酸化ストレス、ERストレスとオートファジーを制御することは、糖尿病神経障害の発症・進展を予防する新たな治療戦略として期待できる。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to explore the relationship among ER stress, autophagy and diabetic neuropathy and the protective effects of 3 polyunsaturated fatty acid were also examined. Hyperglycemia and oxidative stress (tBHP) reduced Schwann cell viability, and induced ER stress and autophagy. Pretreatment with DHA and EPA induced antioxidant enzymes and suppressed tBHP-induced autophagy. 3 polyunsaturated fatty acids may protect against diabetic neuropathy by attenuating oxidative stress-induced autophagy and cell death in Schwann cells.

研究分野：糖尿病

キーワード：糖尿病性神経障害 オートファジー 3多価不飽和脂肪酸 ERストレス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖尿病性神経障害の成因は多岐にわたり、酸化ストレス亢進、ポリオール代謝活性亢進、Protein kinase C 活性異常、非酵素的糖化反応の亢進などが報告されている。これまで神経障害の成因に基づく治療薬の開発が行われているが、PKC- 阻害薬や AGE 阻害薬などは臨床上的での実用に至っていない。また現在臨床で使用可能なアルドース還元酵素阻害薬の効果は実証されているものの、その有効性は限定的であり、有効な神経障害治療薬の開発が急務と考えられている。これらの神経障害の成因の中で、特に酸化ストレスは糖尿病性神経障害の全ての成因に共通して亢進する主要な因子と考えられている。また、酸化ストレス亢進の重要なメカニズムとして、小胞体 (ER) ストレスの増加が想定されている。ER ストレスの増加は、PERK リン酸化、eIF2 や CHOP を介してアポトーシスを誘導することが知られている。さらに ER ストレスは、Sestrin2 を介してオートファジーとも関連していることが知られている。

高血糖による酸化ストレス亢進により細胞内のタンパク・脂質・核酸等が酸化されて細胞器官の機能低下が惹起されるが、通常これらの機能低下を伴った細胞器官はオートファジーによって分解・再利用される。ところが、糖尿病状態では機能低下を伴う細胞器官は認められるがオートファジー不全が存在するため、不要な細胞器官が蓄積され糖尿病合併症の成因となる可能性が想定されている。最近、オートファジーと酸化ストレスとの関係について、選択的オートファジー基質として働く p62 タンパク質はリン酸化により Keap1 との結合親和性が上昇し、酸化ストレスに対する生体防御系センサーである Kelch-like ECH-associated protein1 (Keap1) - NF-E2-related factor 2 (Nrf2)の親和性を変化させ、Nrf2 が Keap1 から乖離し核内移行することにより、生体防御酵素群の遺伝子活性を増加させることが報告された。これらの事実より糖尿病性神経障害の成因である酸化ストレス、ER ストレスおよびオートファジーは互いに密接に関連すると考えられる。

3 多価不飽和脂肪酸は、現在脂質異常症治療薬として広く用いられている薬剤であるが、この抗動脈硬化作用は、血管壁に対する直接の抗酸化ストレス作用および抗炎症作用の関与が考えられている。ω3 多価不飽和脂肪酸である docosahexaenoic acid (DHA) および eicosapentaenoic acid (EPA)の抗動脈硬化作用として、血管組織に対する直接の抗酸化作用および抗炎症作用が明らかにされている。その機序として血管平滑筋細胞や血管内皮細胞における Nrf2 の核内移行を介する抗酸化酵素である HO-1 や NQO1 の誘導が報告されている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、糖尿病性神経障害において ER ストレスおよびオートファジーの関与する病態を解明し、これらの異常に対する ω3 多価不飽和脂肪酸である DHA および EPA の効果を明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) マウス不死化シュワン (IMS32) 細胞を用いて、グルコース濃度 5.5mM (正常 Glu)、2.5mM (低 Glu)、25mM (高 Glu) の培養液を用い、正常 Glu 持続群、低 Glu 持続群、高 Glu 持続群、1 回 1 時間、1 日に 3 回、正常 Glu から低 Glu あるいは高 Glu に変更する低 Glu 変動群、高 Glu 変動群の 5 条件で 3 日間培養した。持続群においても同じタイミングで培養液を交換した。細胞生存率を MTT assay により、酸化ストレスを過酸化脂質マーカーである TBARS assay により評価した。IMS32 細胞を回収しタンパクを抽出後にアポトーシスに關与する Cleaved caspase-3、Caspase-3、Bcl-2 および ER ストレスの指標である CHOP タンパク発現量を Western Blot assay により測定した。さらに ER ストレス阻害薬 4-phenylbutyric acid (4-PBA) およびアルドース還元酵素阻害薬 elarelatat (Epa) の存在下と非存在下において検討を行った。また、Epa 存在下および非存在下で 6 時間培養後回収し、total RNA を抽出し、Real-Time RT-PCR で抗酸化酵素 Ho-1 の mRNA 発現量を測定した。

(2) IMS32 細胞を用いて、酸化ストレス誘導物質 tert-butylhydroperoxide (tBHP) を 5-50 μM の濃度で 6 時間反応させ細胞生存率を MTT assay により評価した。さらに、16 時間の前投与した ω3 多価不飽和脂肪酸 (DHA および EPA) の 50 μM tBHP 誘導細胞死に対する細胞生存率も MTT assay により評価した。また DHA および EPA による抗酸化酵素群 (Ho-1, Nqo1, catalase, Sod および Gpx) の mRNA 発現誘導は、Real-Time RT-PCR で測定し、Ho-1 と Nqo1 のタンパク発現量は、Western Blot assay により評価した。DHA および EPA による Catalase 活性は、ELISA により評価した。さらに、DHA および EPA による酸化ストレス (ROS) の発現量および抗酸化物質 (GSH および GSSG) 量も測定を行った。また、DHA および EPA による Nrf2 の核内転写因子 (ARE) への結合をルシフェラーゼアッセイにより評価し、Nrf2 の核内移行は細胞抽出タンパク質を核抽出物と細胞質抽出物に分離精製し、Western Blot assay により評価した。

(3) マウス神経芽細胞腫株 (Neuro-2a) 細胞を用いて、グルコース濃度 5.5mM、25mM および 50mM 条件で 24 時間、48 時間、72 時間反応させ細胞生存率を MTT assay により評価した。またグルコース濃度 5.5mM と 25mM さらに 50mM 条件で 6 時間と 24 時間反応させ、タンパク質を抽出し、オートファジーへの影響をオートファジーのモニタリングに有用な LC3-II/LC3-

I タンパク質発現の比の変化について Western Blot assay により評価した。また、24 時間の 40 μM resveratrol (抗酸化酵素誘導物質) 同時投与により、5.5mM と 25mM さらに 50mM の各条件におけるオートファジーへの影響を LC3-II/LC3-I タンパク質発現比の変化について Western Blot assay により評価した。

(4) ラット不死化シュワン細胞株 (IFRS1) 細胞を用いて、tBHP を 5-50 μM の濃度で 3 時間反応させ細胞生存率を MTT assay により評価した。さらに、12 時間の前投与した 10 μM DHA の 50 μM tBHP 誘導細胞死に対する細胞生存率も MTT assay により評価した。また、50 μM の tBHP 誘導オートファジーに対する 12 時間の 10 μM DHA 前投与の細胞内シグナル伝達への影響を LC3-II/LC3-I タンパク質発現の比と p62 タンパク質発現、AMPK タンパク質リン酸化の変化を Western Blot assay により評価した。また、オートファジーの形態学的変化をオートファゴソームとオートリソソームに特異的な蛍光色素である DAPRed および DALGreen を用いて蛍光顕微鏡を用いて観察を行った。

4. 研究成果

(1) 糖尿病性神経障害のモデルとして IMS32 細胞を用い、高・低グルコース変動の影響を評価した。正常 Glu に比し高 Glu および低 Glu 持続群、高 Glu および低 Glu 変動群で細胞死が増加した。また、TBARS 量は高 Glu および低 Glu 持続群、高 Glu および低 Glu 変動群で増加した。高 Glu および低 Glu 持続群、高 Glu および低 Glu 変動群で Cleaved caspase-3 のタンパク質発現が増加し Bcl-2 のタンパク質発現が減少したことからアポトーシスの誘導が確認された。これらの高・低 Glu による増加した細胞死および亢進した酸化ストレスは、4-PBA により抑制された。これらの結果から、シュワン細胞では短時間のグルコース変動により ER ストレスを介してアポトーシスが誘導され糖尿病性神経障害が発症する可能性を明らかにした。さらに、高・低グルコースの影響とアルドース還元酵素阻害薬の神経保護効果について IMS32 細胞を用いて検討した。Epalrestat は、高 Glu および低 Glu 持続群、高 Glu および低 Glu 変動群で減少した細胞生存率と酸化ストレス亢進を改善し、抗酸化酵素 (Ho-1 および Catalase) を誘導することを明らかにした (Kato A, Kato K. et al. Neurosci. Res. 2019)。

(2) IMS32 細胞において、酸化ストレス (tBHP) の影響と ω 3 多価不飽和脂肪酸の保護効果について評価した。6 時間の tBHP 刺激により tBHP 濃度依存的に細胞生存率が減少したが、50 μM tBHP により減少した細胞生存率は、7.5 μM DHA と 25 μM EPA の 16 時間の前投与により有意に改善した。また、7.5 μM DHA と 25 μM EPA は、3 時間の投与により Nrf2 の核内移行を促進させ、6 時間後より Ho-1 や Nqo1、catalase の mRNA 発現が上昇したが、Sod や Gpx の mRNA 発現には影響しなかった。さらに、7.5 μM DHA と 25 μM EPA は、6 時間後より Ho-1 のタンパク質発現を誘導し、12 時間後には Nqo1 のタンパク質発現を誘導した。また、7.5 μM DHA と 25 μM EPA による Catalase 活性と抗酸化物質 (GSH) の誘導は、6 時間で認められた。さらに 50 μM tBHP によって誘導された ROS の発現は 7.5 μM DHA と 25 μM EPA の前投与により、有意に減少した。これらの結果から、DHA および EPA は神経系細胞において各種抗酸化酵素および抗酸化物質の誘導により酸化ストレスに対する防御機構を増強することを明らかにした (Tatsumi, Kato K. et al. J Diabetes Investig. 2019)。

(3) Neuro-2a 細胞において、高血糖による細胞生存率は、24 時間の反応では変化が認められなかったが、48 時間と 72 時間反応させた場合には、グルコース濃度依存的に細胞数は減少した。次にグルコース濃度 5.5mM、25mM および 50mM 条件下のオートファジーへの影響を評価した結果、6 時間の 50mM グルコースでは LC3-II/LC3-I タンパク質比が上昇し、オートファジーが誘導されたが、24 時間の 50mM グルコースでは LC3-II/LC3-I タンパク質比が減少し、24 時間でオートファジーが定常状態に戻ることを明らかにした。一方、24 時間の resveratrol (抗酸化酵素誘導物質) 同時投与では、24 時間の 50mM グルコースによって定常状態に戻っていたオートファジーが活性化し細胞の恒常性が保たれることを明らかにした。

(4) ラット不死化シュワン細胞株である IFRS1 細胞において、オートファジーと酸化ストレス (tBHP) の影響と DHA の保護効果について、細胞内シグナル伝達の変化と細胞の形態学的変化を評価した。3 時間の tBHP 刺激により濃度依存的に細胞生存率が減少し、50 μM tBHP により減少した細胞生存率は、10 μM DHA の 12 時間前投与により改善した。また、酸化ストレス刺激による細胞障害時のオートファジーの細胞内シグナル伝達解析では、50 μM tBHP により LC3-II/LC3-I タンパク質比の上昇と p62 タンパク質の減少、AMPK タンパク質リン酸化の増加が認められた。10 μM DHA の前投与により tBHP による LC3-II/LC3-I タンパク質比の上昇、p62 タンパク質の減少、AMPK タンパク質リン酸化の増加がそれぞれ改善した。また、50 μM tBHP によりオートファゴソームとオートリソソームの誘導が形態学的に観察されたが、10 μM DHA の 12 時間前投与により tBHP によるオートファゴソームとオートリソソームの誘導は抑制された。これらの結果より DHA は tBHP による細胞障害に対し、過剰に誘導されたオートファジーを抑制することにより細胞保護的に作用し、糖尿病性神経障害の予防に有用である可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Motegi M, Himeno T, Nakai-Shimoda H, Inoue R, Ozeki N, Hayashi Y, Sasajima S, Mohiuddin MS, Asano-Hayami E, Kato M, Asano S, Miura-Yura E, Morishita Y, Kondo M, Tsunekawa S, Kato Y, Kato K, Naruse K, Seino Y, Hayashi Y, Nakamura J, Kamiya H.	4. 巻 532
2. 論文標題 Deficiency of glucagon gene-derived peptides induces peripheral polyneuropathy in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 47-53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.08.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tatsumi Yasuaki, Kato Ayako, Sango Kazunori, Himeno Tatsuhito, Kondo Masaki, Kato Yoshiro, Kamiya Hideki, Nakamura Jiro, Kato Koichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Omega 3 polyunsaturated fatty acids exert anti oxidant effects through the nuclear factor (erythroid derived 2) related factor?2 pathway in immortalized mouse Schwann cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 602~612
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.12931	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kato Ayako, Tatsumi Yasuaki, Yako Hideji, Sango Kazunori, Himeno Tatsuhito, Kondo Masaki, Kato Yoshiro, Kamiya Hideki, Nakamura Jiro, Kato Koichi	4. 巻 147
2. 論文標題 Recurrent short-term hypoglycemia and hyperglycemia induce apoptosis and oxidative stress via the ER stress response in immortalized adult mouse Schwann (IMS32) cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 26~32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2018.11.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Mohiuddin Mohammad Sarif, Himeno Tatsuhito, Inoue Rieko, Miura-Yura Emiri, Yamada Yuichiro, Nakai-Shimoda Hiromi, Asano Saeko, Kato Makoto, Motegi Mikio, Kondo Masaki, Seino Yusuke, Tsunekawa Shin, Kato Yoshiro, Suzuki Atsushi, Naruse Keiko, Kato Koichi, Nakamura Jiro, Kamiya Hideki	4. 巻 2019
2. 論文標題 Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Protects Dorsal Root Ganglion Neurons against Oxidative Insult	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Research	6. 最初と最後の頁 1~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/9426014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Asano Saeko, Himeno Tatsuhito, Hayami Tomohide, Motegi Mikio, Inoue Rieko, Nakai-Shimoda Hiromi, Miura-Yura Emiri, Morishita Yoshiaki, Kondo Masaki, Tsunekawa Shin, Kato Yoshiro, Kato Koichi, Naruse Keiko, Nakamura Jiro, Kamiya Hideki	4. 巻 2019
2. 論文標題 Ranirestat Improved Nerve Conduction Velocities, Sensory Perception, and Intraepidermal Nerve Fiber Density in Rats with Overt Diabetic Polyneuropathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Research	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/2756020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計19件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Yasuaki Tatsumi, Ayako Kato, Naoko Niimi, Hideji Yako, Tatsuhito Himeno, Masaki Kondo, Shin Tsunekawa, Yoshiro Kato, Hideki Kamiya, Jiro Nakamura, Kazunori Sango, Koichi Kato.
2. 発表標題 Docosahexaenoic acid suppresses oxidative stress-induced autophagy and cell death through the AMPK-dependent signaling pathway in immortalized adult rat Schwann (IFRS1) cells.
3. 学会等名 American Diabetes Association 81th scientific sessions (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 巽康彰、加藤文子、坂野崇宏、新見直子、八子 英司、姫野龍仁、近藤正樹、加藤義郎、神谷英紀、中村二郎、三五一憲、加藤宏一
2. 発表標題 DHAはラット不死化シュワン細胞においてAMPK依存性シグナル経路を介して酸化ストレス誘導オートファジーと細胞死を抑制する
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤文子、巽康彰、八子英司、三五一憲、姫野龍仁、近藤正樹、加藤義郎、神谷英紀、中村二郎、加藤宏一
2. 発表標題 血糖変動・低血糖による糖尿病性神経障害の成因と治療：シュワン細胞のミトコンドリア機能障害に対するイメグリミンの効果
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasuaki Tatsumi, Ayako Kato, Takahiro Banno, Naoko Niimi, Kazunori Sango, Tatsuhito Himeno, Masaki Kondo, Yoshiro Kato, Hideki Kamiya, Jiro Nakamura, Koichi Kato
2. 発表標題 Docosahexaenoic acid attenuates oxidative stress-induced autophagy and cell death in immortalized adult rat Schwann (IFRS1) cells.
3. 学会等名 American Diabetes Association 80th scientific sessions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 巽康彰、加藤文子、坂野崇宏、新見直子、三五一憲、姫野龍仁、近藤正樹、加藤義郎、神谷英紀、中村二郎、加藤宏一
2. 発表標題 DHAはラット不死化シュワン細胞における酸化ストレス誘導オートファジーを抑制し細胞死を改善する
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤文子、巽康彰、八子英司、三五一憲、姫野龍仁、近藤正樹、加藤義郎、神谷英紀、中村二郎、加藤宏一
2. 発表標題 イメグリミンはシュワン細胞において高・低グルコースのミトコンドリア酸化ストレスの亢進を改善し細胞死を抑制する
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 巽康彰、加藤文子、坂野崇宏、新見直子、三五一憲、姫野龍仁、近藤正樹、加藤義郎、神谷英紀、中村二郎、加藤宏一
2. 発表標題 ラット不死化シュワン細胞におけるDHAの酸化ストレス誘導オートファジーの抑制と細胞死改善効果
3. 学会等名 第35回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤文子、巽康彰、八子英司、三五一憲、姫野龍仁、近藤正樹、加藤義郎、神谷英紀、中村二郎、加藤宏一
2. 発表標題 シュワン細胞における高・低グルコースによる細胞死の増加とミトコンドリア機能障害に対するイメグリミンの効果
3. 学会等名 第35回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ayako Kato, Yasuaki Tatsumi, Hideji Yako, Tatsuhito Himeno, Masaki Kondo, Yoshiro Kato, Hideki Kamiya, Kazunori Sango, Jiro Nakamura and Koichi Kato
2. 発表標題 Recurrent short-term hypoglycemia and hyperglycemia enhance apoptosis and oxidative stress through polyol pathway and endoplasmic reticulum stress pathway in Schwann cells
3. 学会等名 The American Diabetes Association's 79th Scientific Sessions (ADA) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koichi Kato, Ayako Kato, Yasuaki Tatsumi, Hideji Yako, Tatsuhito Himeno, Masaki Kondo, Yoshiro Kato, Hideki Kamiya, Kazunori Sango and Jiro Nakamura
2. 発表標題 HYPOGLYCEMIA AND HYPERGLYCEMIA ENHANCE OXIDATIVE STRESS THROUGH POLYOL PATHWAY IN SCHWANN CELLS: NOVEL ANTIOXIDATIVE MECHANISMS OF ALDOSE REDUCTASE INHIBITORS.
3. 学会等名 29th annual meeting of the diabetic neuropathy study group of the European Association for the Study of Diabetes(EASD) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤文子、巽康彰、八子英司、三五一憲、姫野龍仁、近藤正樹、加藤義郎、神谷英紀、中村二郎、加藤宏一
2. 発表標題 シュワン細胞における高・低グルコースのミトコンドリア由来活性酸素に対する影響：脂肪酸酸化およびポリオール代謝の関与
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤文子、巽康彰、八子英司、三五一憲、姫野龍仁、近藤正樹、加藤義郎、神谷英紀、中村二郎、加藤宏一
2. 発表標題 短時間の低血糖および血糖変動はシュワン細胞において酸化ストレスを亢進させアポトーシスを誘導する ポリオール代謝、小胞体ストレスおよびミトコンドリア由来酸化ストレスの関与
3. 学会等名 令和元年度糖尿病神経障害を考える会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤文子 巽康彰 八子英司 三五一憲 姫野龍仁 近藤正樹 加藤義郎 神谷英紀 中村二郎 加藤宏一
2. 発表標題 シュワン細胞における高グルコースおよび低グルコースによるミトコンドリア酸化ストレス亢進のメカニズム
3. 学会等名 第34回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ayako Kato, Yasuaki Tatsumi, Koichi Kato
2. 発表標題 Effects of blood glucose fluctuation and hypoglycemia on diabetic neuropathy.
3. 学会等名 The 95th annual Meeting of the Physiological Society of Japan (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 巽康彰、加藤文子、杉本舜、櫻井健裕、姫野龍仁、近藤正樹、加藤義郎、神谷英紀、中村二郎、加藤宏一
2. 発表標題 神経芽細胞種Neuro2a細胞の高グルコース培養条件におけるオートファジー機構の解明
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤文子、巽康彰、八子英司、三五一憲、姫野龍仁、近藤正樹、加藤義郎、神谷英紀、中村二郎、加藤宏一
2. 発表標題 Epalrestatはシュワン細胞において抗酸化酵素Ho-1を誘導し高・低グルコースによるアポトーシスおよび酸化ストレス亢進を改善する
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koichi Kato, Ayako Kato, Yasuaki Tatsumi, Hideji Yako, Tatsuhito Himeno, Masaki Kondo, Yoshiro Kato, Hideki Kamiya, Kazunori Sango and Jiro Nakamura
2. 発表標題 RECURRENT HYPOGLYCEMIA AND GLUCOSE FLUCTUATION INDECE APOPTOSIS AND ENHANCE OXIDATIVE STRESS THROUGH ENDOPLASMIC RETICULUM STRESS IN SCHWANN CELLS.
3. 学会等名 28th annual meeting of the diabetic neuropathy study group of the European Association for the Study of Diabetes(EASD) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤文子、巽康彰、八子英司、三五一憲、姫野龍仁、近藤正樹、加藤義郎、神谷英紀、中村二郎、加藤宏一
2. 発表標題 シュワン細胞における血糖変動の酸化ストレスに対する影響とアルドース還元酵素阻害薬の抗酸化酵素機構についての検討
3. 学会等名 第32回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koichi Kato
2. 発表標題 Pathogenesis of diabetic neuropathy from the point of view of Schwann cell abnormalities.
3. 学会等名 2018 International Congress of Diabetes and Metabolism (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 加藤宏一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学出版	5. 総ページ数 124号12(4):32-38
3. 書名 月間糖尿病 糖尿病性神経障害の病態解明と治療戦略「糖尿病性神経障害の成因：酸化ストレス・小胞体ストレス」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>愛知学院大学 薬学部 医療薬学科 薬物治療学講座ホームページ http://www.phar.agu.ac.jp/lab/medicine/index.html</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	近藤 正樹 (KONDO Masaki) (00717910)	愛知医科大学・医学部・講師 (33920)	
研究分担者	中村 二郎 (NAKAMURA Jiro) (40283444)	愛知医科大学・医学部・教授 (33920)	
研究分担者	巽 康彰 (TATSUMI Yasuaki) (40335055)	愛知学院大学・薬学部・准教授 (33902)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	加藤 義郎 (KATO Yoshiro) (40513429)	愛知医科大学・医学部・准教授 (33920)	
研究分担者	加藤 文子 (KATO Ayako) (60513934)	愛知学院大学・薬学部・講師 (33902)	
研究分担者	姫野 龍仁 (HIMENO Tatsuhiro) (60753762)	愛知医科大学・医学部・講師 (33920)	
研究分担者	神谷 英紀 (KAMIYA Hideki) (70542679)	愛知医科大学・医学部・准教授 (33920)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関