

世界の酸化ストレスに関する論文紹介

酸化ストレスに関して多岐にわたる分野で研究が行われています。 発表された論文の一部をご紹介します。

Relationship between estimated glomerular filtration rate, albuminuria, and oxidant status in the Japanese population.

「日本人における腎糸球体濾過率、アルブミン尿と酸化ストレスとの関係」

◆発表者 Ishizaka Y., Yamakado M. et al. (山門實先生グループ)

◆掲載 BMC Nephrology 14:191 (2013).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3844606>

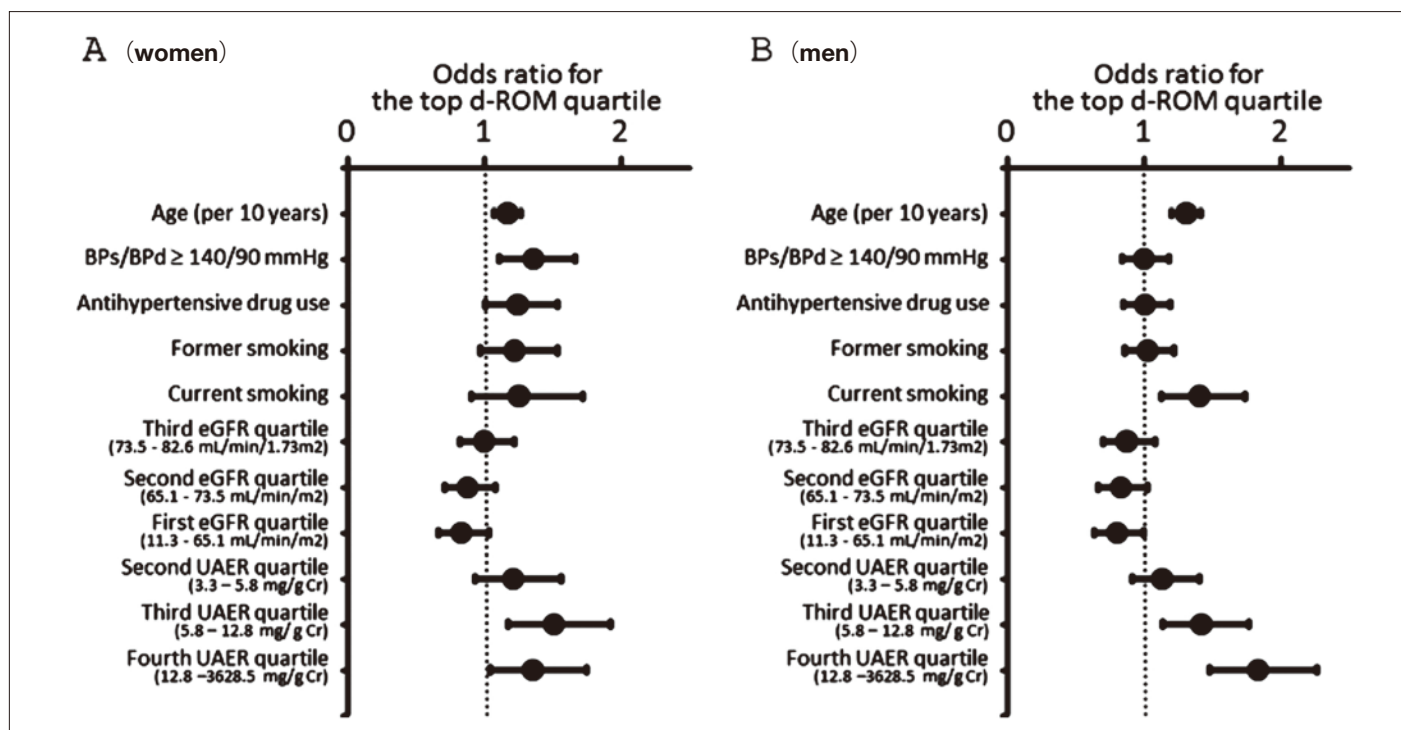
背景 一般住民では、酸化ストレスと抗酸化能について報告されている値に違いがあるようである。本研究の目的は、日本人での酸化ストレスマーカーと糸球体濾過率（eGFR）、アルブミン尿との関係を調べることであった。

方法 健康診断を受けた 8,335 名の検査データが解析された。アルブミン尿の評価項目として、尿中アルブミン/クレアチニン比（UAER）を算出した。酸化ストレスの指標として、reactive oxygen metabolites (d-ROMs) と

biological antioxidant potential (BAP) を検査測定した。

結果 変動要因である年齢・高血圧・降圧剤使用・CRP・喫煙状況を調整した後、ロジスティック重回帰分析法によって、男性で eGFR の四分割最小群と d-ROMs の四分割最大群との間に負の相関（オッズ比 0.78 [95% 信頼幅 0.62-0.98, P=0.034]）があり、UAER の最大群と d-ROMs との間に正の相関（オッズ比 1.68）[95% 信頼幅 1.35-2.10, P=0.001] があることが示された。加えて、男性の eGFR と UAER が共に BAP レベルと有意な相関関係にある（女性では無）ことも分かった。

結論 健康診断を受診した男性で、高酸化ストレスレベルが低 eGFR と負の相関、高アルブミン尿と正の相関関係にあること、また、低抗酸化能がこれら腎機能指標と正相関することが判った。



Logistic regression analysis examining the association between various parameters and the top d-ROM quartile. A: women. B: men.

Reactive Oxygen Metabolites are Closely Associated with the Diagnosis and Prognosis of Coronary Artery Disease.

「活性酸素代謝物は、冠動脈疾患の診断と進展と密接に関係している」

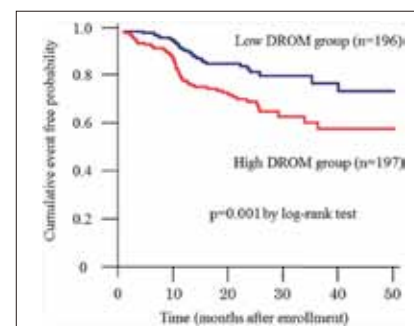
◆発表者 Hirata Y. et al. (熊本大学医学部 平田先生)
 ◆掲載 J. Am. Heart Assoc. 4: 1451 (2015).
<http://jaha.ahajournals.org/content/4/2/e001451.short>

背景 活性酸素種 (ROS) が冠動脈疾患 (CAD) の進展に関わることが知られているが、CAD における ROS の有用なマーカーは無かった。

方法と結果 著者らは、冠血管造影法を施行した 395 名の CAD 患者 (男性 262 名、女性 133 名、年齢 70.2 ± 10 歳) を対象に、血清 d-ROMs 値を測定した。227 名の non-CAD 患者も登録された。395 名の CAD 患者での follow-up study と、pair-matched case-control study (両群 $n = 163$) を行った。Subgroup analysis として、59 名の CAD 患者の大動脈根と環状静脈洞から血液を採取し、d-ROMs 値を測定した。Pair-matched CAD 患者の d-ROMs 値 ($n = 163$, median = 338, [IQR (inter-quartile range): 302 to 386]) は、pair-matched non-CAD 患者の値 ($n = 163$, median = 311, [IQR: 282 to 352.5]) よりも有意に高かった ($p < 0.001$, effect size = 0.33)。395 名の CAD 患者の平均 20 か月間の follow-up 期

間に、83 の CV events が記録された。CV events の probability は、d-ROMs 高値患者群 (>346) において、低値患者群 (<346) に比べて有意に高かった ($p = 0.001$ [log-rank test], Kaplan-Meier 法)。多変量 Cox hazard 解析によって、d-ROMs の対数値が CV events の独立した予測値となることが示唆された (ハザード比: 10.8, 95% 信頼幅: 2.76 to 42.4, $p = 0.001$)。CAD 患者群での d-ROMs の transcardiac gradient ($-2.0 [-9.0 \text{ to } 9.0]$) は、non-CAD 患者群 ($8.0 [-8.0 \text{ to } 28.3]$) よりも有意に高く ($p = 0.04$, effect size = 0.21)、冠循環系での d-ROMs 生成が CAD の進展と関連することが示唆された。

結論 d-ROMs 値は CAD 患者で高く、将来の CV events と相関している。d-ROMs 値は、CAD リスクの階層化に有効であるかもしれない。



Follow-up analysis in 393 CAD patients.

Impact of Endovascular Therapy on Oxidative Stress in Patients with Peripheral Artery Disease.

「末梢性動脈疾患患者での酸化ストレスに及ぼす血管内治療の影響」

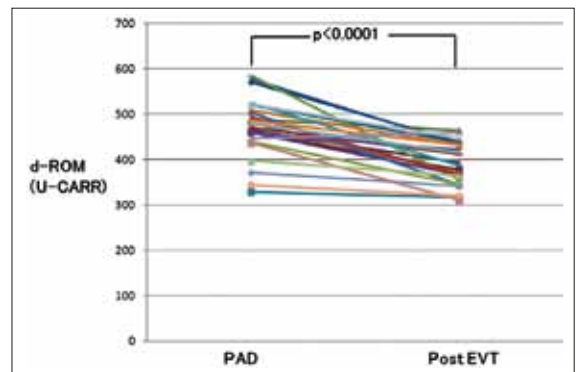
◆発表者 Ebisawa S. et al. (信州大学医学部 海老澤先生)
 ◆掲載 Circ. J. 78: 1445-1450 (2014).
https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/78/6/78_CJ-13-1341/_article

背景 動脈硬化症は酸化ストレスによって惹起されると信じられている。血管内治療 (EVT) は末梢性動脈硬化症

(PAD) 患者の間欠性跛行に有効である。しかしながら、PAD 患者での酸化ストレスに対する PAD の効果については知られていない。本研究では、PAD 患者での酸化ストレスに及ぼす EVT の影響が調べられている。

方法と結果 EVT 治療を受けた 25 名の PAD 患者 (Rutherford stage II or III) を対象とした。治療前と治療 3 ヶ月後に、diacron-reactive oxygen metabolites (d-ROMs; 酸化ストレスマーカー) レベル、足首 - 上腕血圧比 (ABI) と最大歩行距離が調べられた。EVT 治療後

には、最大歩行距離と ABI は有意に改善された (109.9±104.2 vs. 313.7±271.8 m, P<0.0001; 0.61±0.15 vs. 0.91±0.13, P<0.0001)。改善された運動機能と動脈血流は d-ROMs 値の有意な低下 (472.8±64.8 から 390.2±46.7 U.CARR⁺) をもたらした。EVT 治療による d-ROM 値の低下は、治療前値の高い PAD 患者でより顕著であった。ABI 値の増加と最大歩行距離の増加は、それぞれ、d-ROMs 値の低下と有意に相関した (r=-0.524, P=0.0007 と r=-0.416, P=0.039)



Comparison of d-ROM levels before and at 3 months after EVT.

結論 EVT 治療による PAD 患者の運動能力と末梢血流の改善は、酸化ストレスの低下をもたらす。

	Before EVT	Post EVT	P value
C-reactive protein (mg/dl)	0.28±0.37	0.26±0.50	0.616
Serum creatinine (mg/dl)	0.93±0.40	0.98±0.49	0.071
Hemoglobin (g/dl)	14.07±1.86	13.49±1.83	0.167
Maximum walking distance (m)	109.9±104.2	313.7±271.8	<0.0001
ABI	0.61±0.15	0.91±0.13	<0.0001
d-ROM (U.CARR)	472.8±64.8	390.2±46.7	<0.0001

Values are presented as mean±standard deviation. EVT, endovascular therapy. Other abbreviations as in Table 1.

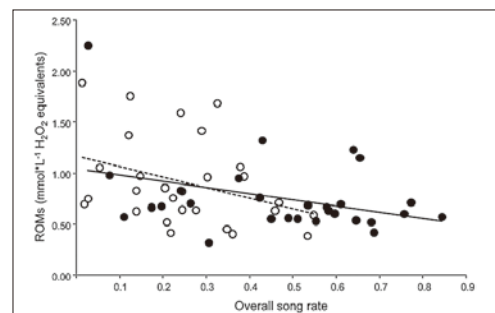
Carotenoids, Birdsong and Oxidative Status: Administration of Dietary Lutein Is Associated with an Increase in Song Rate and Circulating Antioxidants (Albumin and Cholesterol) and a Decrease in Oxidative Damage.

「カロテノイド、鳥の鳴き声と酸化ストレス：ルテイン投与が鳴き声の増加、循環血中抗酸化物（アルブミンとコレステロール）の増加、及び、酸化ストレス障害の減少と関係している」

◆発表者 Casagrande S. et al.
 ◆掲載 PLOS ONE. 10, 1371 (2014).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25549336>

摘要 カロテノイド系色素が酸化状態のシグナルになっているとの魅力的な仮説にもかかわらず、これら色素の抗酸化機能を支持する証拠は乏しい。最近の研究で、鳥類の最も一般的なカロテノイドであるルテインが、視覚とは無関係な特性“鳥の鳴き声”を増強することが示唆された。しかしながら、その生理学的メカニズムは解き明かされていない。本研究では、ルテインを多く摂取した雄のヨーロッパムクドリ (Sturnus vulgaris) が、酸化状態の改善の結果、さえずりが増えるとの仮説を立てた。“鳥の鳴き声”は、酸化還元状態に sensitive であるのかもしれないが、我々の知る限りでは、調べられてはいない。我々は、循環血液中 oxidative damage (d-ROMs: reactive oxygen metabolites) の測定と並行して、カロテノイド機能とも関わる生理学的指標である尿酸、アルブミン、総タンパク質、

コレステロール、テストステロンをも定量した。我々が見出したことは、ルテインを多く摂取させた鳥では、コントロール群よりも高頻度でさえずると共に、血中アルブミンとコレステロールの増加、並びに、d-ROMs の低下がみられた。更に、“鳴き声”の rate が、テストステロン値とは無関係に、アルブミン・コレステロールの高値、並びに d-ROMs の低値と相関することを明らかにした。本研究によって初めて、“鳴き声” rate が雄鳥の酸化状態のシグナルであること、また、ルテイン摂取が血中アルブミン / コレステロールと関係することを明らかにし、“鳴き声”とカロテノイドとの関係を示す根拠を提示することができた。



Relationship between overall song rate and oxidative damage in the two treatments on day 30.