

「第22回日本臨床環境医学会学術集会特集」

総説 会長賞発表論文

生活環境因子による酸化ストレスからの健康影響と
その評価、予防に関する研究

網中雅仁

聖マリアンナ医科大学 予防医学教室

Health effects of oxidative stress from environmental
factors and their assessment and prevention

Masahito Aminaka

Department of Preventive Medicine, St. Marianna University School of Medicine

要約

人の健康は環境因子により左右されることが以前から知られており、近年は酸化ストレスによる生活習慣病や老化が注目されている。生体内での酸化ストレスの発生には多彩な原因が関与しており、健康と酸化ストレスの解明では、医学生物系の研究が広範囲に展開されている。そのなかで、酸化ストレスの発生動態を簡便で迅速、そして高い信頼性が得られている評価方法が提案され、社会普及の段階に達しているものも多い。一方、日常生活において過剰な酸化ストレスを発症させる要因には、十分な知識が社会に提供されていない場合もあり、その一例として運動があげられる。さらに、特殊な事例として遺伝子疾患であるポルフィリン症やシックハウス症候群と酸化ストレスの研究も検討され始めた。

本稿では、臨床研究における酸化ストレス指標に対する現状や交絡因子の影響、また、難治性疾患であるポルフィリン症やシックハウス症候群での研究成果、そして酸化ストレス影響の軽減や修復に効果が期待される機能性食品について最新の知見を紹介する。(臨床環境 23: 25-33, 2014)

《キーワード》酸化ストレス、8-OHdG、運動、シックハウス症候群、機能性食品

Abstract

Human health has been known to be affected by environmental factors. In recent years, oxidative stress-induced lifestyle diseases and aging have garnered much interest. There are various causes and factors involved in the

受付: 平成26年9月19日 採用: 平成26年10月10日

別冊請求宛先: 網中雅仁

〒216-8511 川崎市宮前区菅生2-16-1 聖マリアンナ医科大学 予防医学教室

Received: September 19, 2014 Accepted: October 10, 2014

Reprint Requests to Masahito Aminaka, Department of Preventive medicine, St. Marianna University School of Medicine, 2-16-1 Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki, 216-8511 Japan

occurrence of oxidative stress *in vivo*. Extensive biomedical research has been conducted on the elucidation of the relationship between human health and oxidative stress. Methods have been proposed for the assessment of oxidative stress in which the development of oxidative stress is evaluated rapidly with ease and high reliability, and many of these methods have already attained widespread use. Despite the serious implications of oxidative stress, insufficient information has often been provided to the public on the factors that cause excessive oxidative stress in daily life. One aspect of such information is related to exercise. There are also studies on the relationship of oxidative stress with rare diseases such as the genetic disorder porphyria and sick house syndrome.

This review article covers the effects of confounding factors on oxidative stress indices, which have begun to be used widely in clinical research. This article will also present the results of studies on porphyria and sick house syndrome and present the latest findings on functional foods which might reduce the effects of oxidative stress or have restorative effects.

(Jpn J Clin Ecol 23 : 25 – 33, 2014)

《Key words》 oxidative stress, 8-OHdG, exercise, sick house syndrome, functional food

I. はじめに

人が生命を維持するうえで酸素は、エネルギー産生に必須の物質である。しかし、生体内において一部の酸素は代謝過程で強い反応性を持った一重項酸素や過酸化水素、スーパーオキシド、一酸化窒素などの反応性活性酸素種 (reactive oxygen species : ROS) を発生させてしまう。通常、産生した ROS は抗酸化酵素や低分子抗酸化物質などによって消失し、酸化的 DNA 損傷や脂質の過酸化、タンパク質変性、酵素反応の阻害などから保護している¹⁾。しかし、過剰な ROS 産生や何らかの要因による消去系の抗酸化酵素への活性阻害、酵素蛋白の減少などによってバランスが崩れることで、様々な生体への障害を引き起こす¹⁾。最新の知見では過剰な ROS 産生の原因に、恒常的な高血糖にともなうミトコンドリア内の電子伝達系から逸脱した電子が、酸素分子と反応してスーパーオキシドアニオンを生成すること²⁾や高血圧によって NADH/NADPH oxidase の活性が上昇するため、酸化ストレスが亢進する³⁾。肥満との関連性が懸念される睡眠時無呼吸症候群では、深い低酸素状態が虚血再灌流の状況に類似した現象を生じ、酸化ストレスが亢進すること⁴⁾などが報告されており、生活習慣病と密接に関わっていることが明らかにされつつある。以上のような生活習慣病のみならず、様々な交絡因子によって ROS 産生が生じ、健康影響を与えることが推察される。現在、これら ROS 産生が生じる酸化ストレスの指標

には、消去系である抗酸化酵素活性や酸化的 DNA 損傷物質、脂質の過酸化による過酸化脂質 (Lipid peroxide: LPO)、ROS によって産生したヒドロキシペルオキシドの活性代謝物を測定する (Diacron Reactive Oxygen Metabolites test : d-ROMs テスト)⁵⁾ など様々な指標が用いられている。1984年に葛西ら⁶⁾によって報告された 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) は、酸化的 DNA 損傷の有効な指標として、我が国が国際社会に普及させた代表的な酸化ストレス指標として認知されている。本稿では、8-OHdG を中心に酸化ストレスの指標に対する交絡因子の影響とされる運動、酸化ストレスで誘発される難治性疾患のポルフィリン症やシックハウス症候群での酸化ストレスによる生体影響の研究成果についてまとめ、酸化ストレスによる影響の軽減や修復に効果が期待される機能性食品に関する最新の知見を紹介する。

II. 酸化ストレス指標の現状とその交絡因子

1. ROS 産生と酸化ストレス指標

エネルギー産生の過程で発生した ROS は、図 1 に示すように生体内における消去系によって制御される。現在、酸化ストレス指標として検討されているのは、消去系に関与する superoxide dismutase (SOD) や glutathione [GSH] peroxidase (GSHPx)、catalase (CAT) などの酵素活性^{7, 8)} および DNA 損傷物質の 8-OHdG や 1,2-dihydro-2-oxo-adenine (2-OH-Ade) などである⁹⁾。また、過酸化

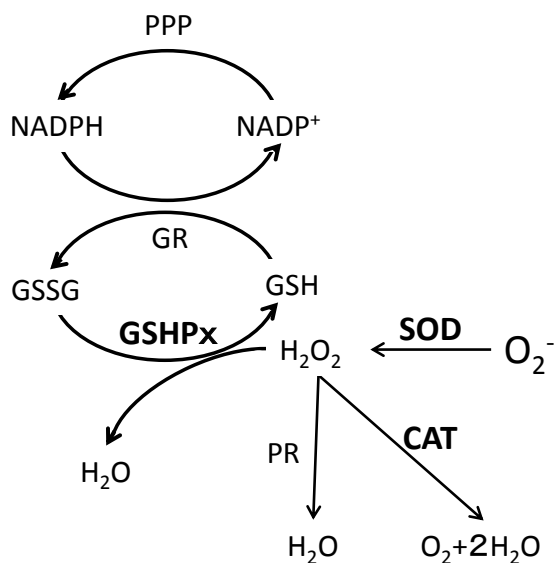


図1 生体内における酵素的な酸化ストレス除去メカニズム

catalase; CAT, glutathione peroxidase; GSHPx, glutathione peroxidase; GR, reduced glutathione; GSH, oxidized glutathione; GSSG, pentose phosphate pathway; PPP, peroxyredoxins; PR, superoxide dismutase; SOD

物や代謝産物である LPO、malondialdehyde (MDA) も指標として用いられている^{10,11)}。さらに酸化ストレスの生体影響を把握する目的として、生体中の抗酸化物質濃度について検討もおこなわれている¹²⁾。既報によれば、種々の酸化ストレス指標の関連性について、健常者の尿中8-OHdG と血清トコフェロールやカロテノイド、LPO、遊離脂肪酸など他の抗酸化物質との間に相関はないとの報告¹²⁾がある。一方、年齢階級別の比較から加齢にともない、GSHPx および SOD は低下、LPO は上昇するという報告¹³⁾があり、我々が得ている研究成果に準ずる (論文未発表)。生活環境因子による健康影響を酸化ストレスから評価するには、ROS 産生と酸化ストレス指標の関連性についてさらなる研究が期待される。

2. 尿中8-OHdG 濃度に与える性差や加齢の影響

日本人の成人健常者の尿中8-OHdG 濃度に関する研究¹⁴⁾では、尿中クレアチニン (cr) 濃度補正によって性差を補正できることが確認されている。つまり、尿中8-OHdG 濃度の評価には、尿中

表1 健常者の尿中8-OHdG 濃度補正值 (文献14:表2 引用)

年齢 (n)	男性 (128)	女性 (120)	P 値*
20-29 (49)	13.57±3.50	14.40±7.15	0.583
30-39 (50)	17.59±7.03	14.06±4.59	0.037
40-49 (51)	16.01±6.60	15.17±4.10	0.597
50-59 (47)	15.73±4.78	17.24±4.55	0.276
60- (51)	13.37±5.36	17.42±5.98	0.014

平均±S.D. (ng/g creatinine)

* 性差による比較 (Student's t-test)

cr 補正值が推奨される (表1)。また高齢者では性差による有意差が認められることから、評価には注意が必要である。一方、乳幼児の尿中8-OHdG 濃度は18.1±6.4ng/mg cr (20±20.5月齢)との報告¹⁵⁾があり、成人に比較して高値傾向である。乳幼児の尿中8-OHdG 濃度が高値である原因として第1次成長期での活発な細胞増殖のためではないかと推察される。乳幼児を対象とした尿中8-OHdG 濃度の評価においても高齢者と同様に十分な注意が必要であると考えられる。

III. 運動と酸化ストレス

健康影響と酸化ストレスを論じるうえで、過度の有酸素運動による酸化ストレスの生体影響は重要な課題である。運動と酸化的 DNA 損傷との関連性には多くの報告があり、最大酸素摂取量 (VO₂max) の70%程度までの間欠的な運動であれば ROS は増加しないとの報告がある¹⁶⁾。しかし VO₂max70%程度の60分間のサイクルエルゴメーター負荷によって尿中8-OHdG 濃度の上昇を認めたとの報告もあり¹⁷⁾、被験者の条件によっても左右されることが推察できる。VO₂max40%程度の60分間トレッドミル負荷では尿中8-OHdG 濃度に変化は認められない一方、VO₂max72%の60分間トレッドミル負荷では尿中8-OHdG 濃度の上昇が6時間程度継続したと報告している¹⁸⁾。これらの報告からは、酸化ストレスの影響は運動時間以上に運動強度がより大きいのではないかと推察される。さらに長時間に及ぶマラソンの場合、著しい ROS 産生が認められる¹⁹⁾ 一方、適度な運動では食

表2 運動負荷前後の尿中8-OHdG 濃度変化 (文献23: 表3 改変)

		単位	負荷前	負荷後
短時間負荷 (トレッドミル)	8-OHdG creatinine 値	(ng/g cr) (mg/dℓ)	13.3±6.6 1.12±0.6	11.3±6.1 1.25±0.8*
長時間負荷 (マラソン)	8-OHdG creatinine 値	(ng/g cr) (mg/dℓ)	15.1±10.5 1.14±0.2	26.1±11.7** 1.21±0.2

(平均値 ± 標準偏差) 運動負荷前後の比較 Paired t-test * $p < 0.05$: ** $p < 0.01$

食細胞の活性化やサイトカインの発現誘導など情報伝達系に作用するため、運動によってもたらされる免疫能の向上²⁰⁾が示唆されており、健康維持や予防への効果も期待されている。また最新の知見では、運動によって生じたROS軽減のため、運動後におけるサプリメント摂取の効果に関する研究がなされており、ビタミンCを含む市販のサプリメント摂取が運動による生体内のROS産生を抑制させるとの報告²¹⁾がある一方、恒常的な長時間運動を受けている場合、ビタミンCおよびEの抗酸化ビタミン剤の効果は低いという報告²²⁾もある。運動強度および運動時間と酸化ストレスの関連性についてこれまでに得られた研究成果を紹介する。

1. 一過性の運動と酸化ストレス²³⁾

運動強度や運動時間と酸化ストレスの関連性を明らかにするため、運動習慣が無い一般成人を対象に最大心拍数の90%を目標心拍数としてBruce法でトレッドミル負荷を実施した。Bruce法の運動時間は最大21分間であるが、運動負過が激しいために目標心拍数を超えて終了する被験者は約70%となった。この介入研究では前日および負荷前後、翌日の採尿や採血をおこなった。トレッドミルによる一過性の過激な運動では、負荷前後の尿中8-OHdG濃度に有意差は無く、負荷後に低下傾向を認めた(表2)。これは補正に用いた尿中cr濃度が、尿中8-OHdG濃度よりも急激に上昇したためであり、尿中cr補正での注意が必要である。また一部の被験者では運動負荷前も尿中8-OHdG濃度が高値を認め、酸化ストレス消去能には個人差の大きいことが推察されている。

2. マラソンと酸化ストレス²³⁾

長時間運動であるマラソン競技参加者を被験者

として介入実験を実施した。負荷時間にあたる完走タイムは、4.15±0.42時間、最高到達心拍数は163.5±7.43回/minであった。表2に示すように尿中8-OHdG濃度は負荷後に急激な上昇を認め、過度な有酸素運動が急速な酸化的DNA損傷を誘導したことを確認した。運動による酸化ストレス産生は負荷条件によって左右され、特に長時間の運動では運動強度によって影響を受けやすいが、一過性の運動であれば運動強度に関係なく、酸化ストレス産生の少ないことが推察される。つまり、現状において激しい運動であっても一過性の負荷であれば、酸化ストレスの影響は少ないという結論に至っている。

IV. ポルフィリン症と酸化ストレス

1. 酸化ストレスとポルフィリン症の発症機序

ポルフィリン症の多くは遺伝性疾患であるにも関わらず、酸化ストレスが発症を誘発する特異な疾病である。ヘム代謝異常によって過剰産生するポルフィリノゲンが酸化によってROSを生じ、発作や症状の増悪を起こす。ヘム合成に参与する7つの酵素に対する遺伝的もしくは環境要因による障害から生じる疾患群の総称であり²⁴⁾、輸液やシメチジン、ヘマチン等が治療に用いられているが、対症療法以外の治療法はない²⁵⁾。症状から皮膚障害を主訴とした皮膚ポルフィリン症と重篤な肝障害や神経障害を発症する急性ポルフィリン症に大別される。皮膚ポルフィリン症における皮膚の水疱やびらんの発症は、日光に含まれる400nm前後の紫外線によって励起された酸化ストレスが関与する²⁶⁾。また最新の知見では、急性ポルフィリン症モデルラットにおいても様々な抗酸化関連酵素の上昇が報告されている²⁷⁾。また、急性ボル

フィリン症によって肝臓に蓄積したプロトポルフィリンⅨがフェリチン代謝障害を誘導し、鉄代謝異常を起こすことが明らかとなり、肝臓でのROS産生が死に至る重篤な肝機能障害を発症させることも明らかとなった²⁸⁾。これら既報の研究は動物実験や*in vitro*実験であり、世界的に見て病態別の臨床研究は報告例が無い。これは、ポルフィリン症が稀少疾患であることや治療する医師の理解が不十分であることによる。

2. 酸化ストレスと病態別ポルフィリン症に関する臨床研究

5病型のポルフィリン症患者と2病型の未発症者の尿中8-OHdG濃度を測定し、発症と酸化ストレスとの関連性を検討した^{29,30)}。

皮膚ポルフィリン症では尿中8-OHdG濃度が上昇し、生体中の酸化的DNA損傷の亢進を認めた。また、皮膚ポルフィリン症の未発症血縁者も健康者に比較して有意な高値が認められた(表3)。

皮膚ポルフィリン症患者の皮膚症状の発症機序に酸化ストレスが寄与しているのは確実である。また、未発症血縁者であっても有意な高値であったことから、患者のみならず未発症血縁者も酸化

的DNA損傷の生じていることが示唆された。

以上の研究成果からポルフィリン症患者や発症リスクを背負っている未発症血縁者の酸化ストレスを把握することは、病状管理を行う上で有効であり、その指標に尿中8-OHdG濃度の測定は有用である。また、その病状緩和や治療には、酸化ストレス軽減の必要性が示唆される。

V. シックハウス症候群 (sick house syndrome ; SHS) と酸化ストレス

1. SHSの発症因子と生体影響

SHSとは、室内環境中の様々な要因の継続的な曝露により、発熱や関節痛、倦怠感、嘔気、眼への影響などの健康障害を発症する疾病の総称である^{31,32)}。その原因物質には、家具や建材等からの揮発性有機化合物 (Volatile Organic Compounds: VOCs) による場合や防黴、防虫剤など化学物質による場合、温度や湿度、気流等の環境中の物理的な要因による場合、カビやダニ、花粉等の生物学的な要因による場合、その他の黄砂やハウスダスト等による場合が相乗的もしくは相加的に作用して発症し^{33,34)}、室内環境の改善^{35,36)}や曝露環境から離れることで症状の緩和が見られる³⁷⁾。また、SHSの診断にはVOCs負荷試験³⁸⁾、化学物質に対する感受性調査 (Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory: QEESI) 試験³⁹⁾や新たな指標としてケミレス必要度テスト⁴⁰⁾の開発などが試みられている。一方、SHSにおける酸化ストレスの臨床研究は報告が少なく、尿中8-OHdG濃度とくしゃみ、鼻症状との関連性が報告⁴¹⁾されているがVOCsとの関連性は見出されていない。SHSと酸化ストレスに関する臨床研究がほとんど報告されていない理由として、SHS患者を診療できる専門医が限られていること、SHSの発症因子と酸化ストレスの関連性が得にくいのではないかと推察される。以下にこれまでの酸化ストレスとSHS患者との関連性を明らかにした研究成果を紹介する。

2. 酸化ストレスとSHSに関する臨床研究

SHS患者の酸化ストレスを明らかにする目的で尿中8-OHdG濃度や尿中biopyrrin (BP) 濃度、唾

表3 症例別ポルフィリン症での尿中8-OHdG濃度の違い (文献29:表1 改変)

	症例数 (人)	8-OHdG (ng/g cr)
PCT	10	26.2±7.3***
VP	5	20.7±9.3
HCP	8	23.5±17.8
CEP	7	53.0±29.5
EPP (患者)	5	27.9±27.4***
EPP (未発症血縁者)	7	21.1±18.7
AIP (患者)	5	16.5±9.0
AIP (未発症血縁者)	7	10.9±5.7
Controls	20	15.7±5.48

(平均値 ± 標準偏差)

Porphyria Cutanea Tarda: PCT

Variegate Porphyria: VP

Hereditary Coproporphyrin: HCP

Erythropoietic Protoporphyrin: EPP

Acute Intermittent Porphyria: AIP

Control との比較 Mann-Whitney U test ***, $p < 0.001$

液中 α -amylase 活性値の測定を実施した⁴²⁾。この介入研究で用いた BP は、生体内で産生されるビリルビンの酸化物であり、酸化ストレス指標として検討される一方⁴³⁾、8-OHdG とは異なる変化をする場合がある (論文未発表)。酸化ストレスの変化が鋭敏であることから心拍数や呼吸との関連性が推察され、心理的ストレス指標としての評価が検討されている⁴⁴⁾。この臨床研究では BP の変化を補足する目的で唾液中 α -amylase 活性値を同時に測定した。健常者の尿中8-OHdG 濃度と尿中 BP 濃度には相関を認めたが、SHS 患者には認められず、2つの指標の差異が明らかになった。また SHS 患者は健常者と比較して尿中8-OHdG 濃度、尿中 BP 濃度で有意な高値を認めた。またこの臨床研究では心理ストレス尺度もあわせて検討しており、SHS 患者では心理的ストレスよりも物理的な酸化ストレスの影響を受けていることが確認された (表4)。以上の研究成果より、尿中8-OHdG 濃度や尿中 BP 濃度の変化を調べることで疑似患者と SHS 患者のスクリーニングへの活用が期待された。

VI. 機能性食品による酸化ストレスの改善

1. 機能性食品と酸化ストレス

機能性食品は生体防御や疾病の予防、疾病の回復、体調リズムの調節、老化抑制の機能を有する食品とされ、転写因子である NF-E2-related factor (Nrf2) 活性の誘導による抗酸化及び解毒効果が

表4 健常者群と sick house syndrome (SHS) 患者群における心理的影響指標および酸化ストレス指標の比較 (文献42:表1 改変)

	Controls	Patients
尿中 biopyrrin (mg/g cr)	2.16±1.20	5.96±2.57**
唾液中 α -amirase (kIU/l)	27.1±12.38	185.4±137.23*
尿中8-OHdG (ng/g cr)	5.56±3.34	14.4±9.99*

(平均値 ± 標準偏差)

健常者群と SHS 患者群の比較 Student's t-test

*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$

あるスルフォラファン⁴⁵⁾を含む食材や抗酸化効果があるフラボノイド⁴⁶⁾を食材に含む抗酸化食品、肝機能改善や血管拡張、血管新生の効果が期待されるオルニチン⁴⁷⁾、記憶や老化抑制が期待されるポリアミン等の機能性アミノ酸を含む食品^{48, 49)}、免疫力の向上やアレルギー抑制効果が期待される乳酸菌等を含む発酵食品^{50, 51)}などがあげられる。このうち抗酸化食品は食材が有する抗酸化効果により ROS の抑制を目的として用いられている。ポリフェノール類の抗酸化効果に関する報告は多く、最新の知見では、高齢健常者において赤ワインや野菜、発酵飲料から摂取した総ポリフェノールによって8-OHdG、GSH の抑制効果が報告されている⁵²⁾。一方、高齢者を対象としたフラボノイドを含む食品の抗酸化効果はポリフェノールに比較して報告例が少ない。フラボノイドであるルテオリンを多く含むピーマンは摂取量を把握しやすい食材である。

2. 食事による酸化ストレス抑制効果の介入研究

食事による酸化ストレスの改善効果を明らかにする目的で高齢健常者を対象にピーマンを用いた配食サービスの介入研究を2週間実施した⁵³⁾。介入実験前後の尿中8-OHdG 濃度や赤血球及び血清中の GSHPx 濃度、thiobarbituric acid reactive substance (TBARS) 濃度、CAT 活性、SOD 濃度を測定した。実験後の尿中8-OHdG 濃度、赤血球及び血清中 GSHPx 活性は有意に低下、赤血球中 SOD 活性も低下傾向を示し (表5)、生体内での ROS 軽減が示唆された。また、本研究に並行して介入研究前後の CD4サブセットを比較した結果、Th1: interferon (IFN) γ +/interleukin (IL) 4-, Th2: IFN- γ +/IL4+ 及びリンパ球幼若化能 (Con-A) で有意な上昇、Th0: IFN- γ +/IL4- が有意に低下し、免疫能の改善も確認された⁵⁴⁾。また、ピーマンに加えてリンゴ摂取の介入研究が実施されている (論文未発表)。リンゴはエピカテキン、プロシアニジン、アントシアニンなどのポリフェノール類を多く含む食材である。この介入研究では、尿中8-OHdG 濃度および血清中 GSHPx 活性においてピーマン摂取の介入後に比較してさらに約6%の低下を認め、ポリフェノールの相加効果による抗

表5 抗酸化食材の摂取開始前後における生体内の抗酸化関連物質の変化 (文献53: 表2 引用)

項目	摂取前	摂取後
血清		
TBARS (nmol/ml)	0.30±0.01	0.34±0.01
GSHPx (U/mg-TP)	3.88±0.96	3.13±0.01*
赤血球		
TBARS (nmol/ml)	0.15±0.01	0.14±0.02*
GSHPx (U/mg-TP)	68.2±15.1	52.3±20.6**
SOD (IU/MDA ml)	5.50±1.03	5.16±0.94
CAT (U/ml)	348±55.4	363±38.6
尿		
8-OHdG (ng/g cr)	14.2±5.61	12.2±6.08*

(平均値 ± 標準偏差)

thiobarbituric acid reactive substances; TBARS

glutathione peroxidase; GSHPx, superoxide dismutase; SOD

catalase; CAT, 8-hydroxydeoxyguanosine; 8-OHdG

抗酸化食材摂取前後の比較 Paired t-test *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$

酸化も確認されている。以上の研究成果から抗酸化能を持つ食材は種々あるが、抗酸化食品を継続的に摂取する食習慣は、生体内での酸化ストレス抑制効果に有用であり、免疫力の向上につながる。今後の高齢化を顧慮し、高齢者の疾病予防やADL向上のための食事指導(食育)が期待される。

Ⅶ. まとめ

酸化ストレスを健康影響の指標として活用する場合、性差や加齢によって大きく変動する物質は好ましくない。尿中8-OHdG濃度を尿中crで補正した場合、一定の条件下であれば他の酸化ストレス関連物質と比較して影響を受けにくく、現状において健康影響の指標として有用であると推察する。これらをふまえ、運動や抗酸化食品摂取と尿中8-OHdG濃度の関連性を紹介した。運動による尿中8-OHdG濃度の変化では、運動負荷の条件によって左右されるが、激しい運動であっても一過性の負荷であれば、酸化ストレスの影響は少ない。また、個々においては回復しない被験者も見出された。これらの被験者が恒常的な運動負荷を続ける行為は、他の被験者よりも明らかに生体負担が大きい。尿中8-OHdG濃度の変動を把握する

ことは、個々の体質に適した運動プログラム作成の目安になり得ると推察される。一方、酸化ストレスが発症を誘発するポルフィリン症では、患者の病状管理や発作が危惧される未発症血縁者への発症予防の指標に尿中8-OHdG濃度の変化が活用できると思われる。さらにSHS患者の診断指標としての有用性も期待された。

健康影響への関与が危惧される酸化ストレスの消去を目的とした抗酸化食品の摂取では、酸化ストレスの抑制に効果があり、さらに免疫能の改善も認められている。これは過度の運動や疾病の予防として抗酸化食品の有効性が示唆されるものといえる。現状において酸化ストレスによる健康影響の評価として、また予防のための指標として尿中8-OHdG濃度は最も適した測定物質の1つであるとの結論に至った。さらなる積極的な評価および活用法の検討が必要であると考えられる。

謝辞

本研究は、平成11年度に実施された環境化学物質による健康調査(代表者 山内 博)(委託 新日本気象海洋株式会社、環境庁)、平成18、19年度文部科学省科学研究費補助金 基盤研究C(課題番号18500517、代表者 網

中雅仁)、平成20年度総合健康推進財団第25回一般研究助成(代表者 網中雅仁)、平成21年度厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業(代表者 近藤雅雄)、による研究成果のうち酸化ストレス研究に関する引用およびその他の酸化ストレス研究の成果を中心にまとめた。これらの研究に参加させて頂き、ならびに参加させて頂きました諸先生方に深く感謝致します。また、このような研究成果の発表機会を与えて頂いた日本臨床環境医学会のご厚意に感謝申し上げます。

文献

- 1) Kalyanaraman B. Teaching the basics of redox biology to medical and graduate students: Oxidants, antioxidants and disease mechanisms. *Redox Biol* 8: 244-257, 2013
- 2) Moreli JB, Santos JH, et al. DNA damage and its cellular response in mother and fetus exposed to hyperglycemic environment. *Biomed Res Int* 2014: 676758E, 2014 [Epub ahead of print]
- 3) Baradaran A, Nasri H, et al. Oxidative stress and hypertension: Possibility of hypertension therapy with antioxidants. *J Res Med Sci* 19: 358-367, 2014
- 4) Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia - Revisited - The bad ugly and good: Implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev*. 2014 doi: 10.1016/j.smrv.2014.07.003
- 5) Vassalle C, Vigna L, et al. A biomarker of oxidative stress as a nontraditional risk factor in obese subjects. *Biomark Med* 7: 633-639, 2013
- 6) Kasai H, Hayami H, et al. Detection and identification of mutagens and carcinogens as their adducts with guanosine derivatives. *Nucleic Acids Res* 12: 2127-2136, 1984
- 7) White PA, Oliveira RC, et al. Antioxidant Activity and Mechanisms of Action of Natural Compounds Isolated from Lichens: A Systematic Review. *Molecules* 19: 14496-14527, 2014
- 8) Baradaran A, Nasri H, et al. Oxidative stress and hypertension: Possibility of hypertension therapy with antioxidants. *J Res Med Sci* 19: 358-367, 2014
- 9) Amoroso A, Crespan E, et al. DNA polymerases and oxidative damage: friends or foes? *Curr Mol Pharmacol* 1: 162-170, 2008
- 10) de Zwart LL, Meerman JH, et al. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. *Free Radic Biol Med* 26: 202-226, 1999
- 11) Rajendran P, Nandakumar N, et al. Antioxidants and human diseases. *Clin Chim Acta* 25: 332-347, 2014
- 12) Takigawa T, Hibino Y, Association between serum gamma-glutamyltransferase and oxidative stress related factors. *Hepatogastroenterology* 55: 50-53, 2008
- 13) Víctor Manuel MN, Mirna RR, et al. Aging-Related Oxidative Stress in Healthy Humans. *Tohoku J Med* 213: 261-268, 2007
- 14) Kimura S, Yamauchi H, et al. Evaluation of urinary 8-hydroxydeoxyguanine in healthy Japanese people. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 98: 496-502, 2006
- 15) Fukuda M, Yamauchi H, et al. The evaluation of oxidative DNA damage in children with brain damage using 8-hydroxydeoxyguanosine levels. *Brain Dev* 30: 131-6, 2008
- 16) Lovlin R, Cottle W, et al. Are indexes of free-radical damage related to exercise intensity. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 56: 313-316, 1987
- 17) Orhan H, van Holland B, et al. Evaluation of a multi-parameter biomarker set for oxidative damage in man: increased urinary excretion of lipid, protein and DNA oxidation products after one hour of exercise. *Free Radic Res* 38: 1269-1279, 2004
- 18) 中島早苗、韓 一栄、他. 一過性の運動負荷による尿中8-OHdG 排泄量の変動 慈恵医大誌 120 : 153-159、2005
- 19) Radák Z, Pucsuk J, et al. Changes in urine 8-hydroxydeoxyguanosine levels of super-marathon runners during a four-day race period. *Life Sci* 66: 1763-1767, 2000
- 20) Kizaki T, Takemasa T, et al. Adaptation of macrophages to exercise training improves innate immunity. *Biochem Biophys Res Commun* 372: 152-156, 2008
- 21) Muñoz ME, Galan AI, et al. Effect of an antioxidant functional food beverage on exercise-induced oxidative stress: a long-term and large-scale clinical intervention study. *Toxicology* 278: 101-111, 2010
- 22) Leonardo-Mendonça RC, Concepción-Huertas M, et al. Redox status and antioxidant response in professional cyclists during training. *Eur J Sport Sci* 1-9, 2014 [Epub ahead of print]
- 23) 網中雅仁、渡辺尚彦、他. 短時間および長時間の過激な運動負荷による酸化ストレスの影響. 厚生 の 指 標 55 : 6-10、2008
- 24) 近藤雅雄、堀江 裕. 血液症候群 先天性ポルフィリン症. 日本臨牀別冊 21 : 456-460、2013
- 25) Tracy JA, Dyck PJ. Porphyria and its neurologic manifestations. *Handb Clin Neurol* 120: 839-849, 2014
- 26) 佐藤英嗣. 血液症候群 晩発性皮膚ポルフィリン症 (I型、II型、III型). 日本臨牀別冊 21 : 486-489、2013
- 27) Faut M, Paiz A, et al. Alterations of the redox state, pentose pathway and glutathione metabolism in an acute porphyria model. Their impact on heme pathway. *Exp*

- Biol Med 238: 133-143, 2013
- 28) Morlière P, Mazière JC, et al. On the repair of oxidative damage to apoferritin: a model study with the flavonoids quercetin and rutin in aerated and deaerated solutions. *Free Radic Res* 47: 463-473, 2013
- 29) 網中雅仁、山内 博、他. ポルフィリン症患者における酸化ストレスに関する研究. *日衛誌* 63: 628-635, 2008
- 20) 網中雅仁、吉田勝美、他. ポルフィリン症の発症と予防における酸化ストレスの役割と尿中ポルフィリンの動態. *薬理と治療* 35: 235-240, 2007
- 31) Sahlberg B, Norbäck D, et al. Onset of mucosal, dermal, and general symptoms in relation to biomarkers and exposures in the dwelling: a cohort study from 1992 to 2002. *Indoor Air* 22: 331-338, 2012
- 32) 加藤 明、畑中朋美、他. シックハウス症候群スクリーニングを視野に入れたマウス・ラット眼球運動研究の応用. *臨床環境* 21: 73-81, 2012
- 33) Chang C, Gershwin ME. Indoor air quality and human health: truth vs mass hysteria. *Clin Rev Allergy Immunol* 27: 219-239, 2004
- 34) Saijo Y, Kanazawa A, et al. Relationships between mite allergen levels, mold concentrations, and sick building syndrome symptoms in newly built dwellings in Japan. *Indoor Air* 21: 253-263, 2011
- 35) Colton MD, MacNaughton P, et al. Indoor air quality in green vs conventional multifamily low-income housing. *Environ Sci Technol* 48: 7833-7841, 2014
- 36) 森 美穂子、原 邦夫、他. 新築大学校舎の室内空気質と利用者の体調との関連. *日衛誌* 66: 122-128, 2011
- 37) 戸高恵美子、森 千里. シックハウス症候群はなぜ減らないのか—解決の道筋をつけるために. *科学* 79: 989-991, 2009
- 38) 後藤浩之、吉田辰夫、他. 化学物質負荷試験に用いるクリーンルームにおける化学物質濃度とその負荷濃度の安定性に関する検討. *日職災医誌* 55: 80-84, 2007
- 39) Fujimori S, Hiura M, et al. Factors in genetic susceptibility in a chemical sensitive population using QEESI. *Environ Health Prev Med* 17: 357-363, 2012
- 40) Shoemaker RC, House DE. Sick building syndrome (SBS) and exposure to water-damaged buildings: time series study, clinical trial and mechanisms. *Neurotoxicol Teratol* 28: 573-88, 2006
- 41) Lu CY, Ma YC, et al. Oxidative stress associated with indoor air pollution and sick building syndrome-related symptoms among office workers in Taiwan. *Inhal Toxicol* 19: 57-65, 2007
- 42) 網中雅仁、高田礼子、他. シックハウス症候群による心理ストレス尺度と心理ストレスマーカー、酸化ストレスマーカーの変化と関連性. *日本未病システム学会雑誌* 16: 355-357, 2010
- 43) Kunii H, Ishikawa K, et al. Bilirubin and its oxidative metabolite biopyrrins in patients with acute myocardial infarction. *Fukushima J Med Sci* 55: 39-51, 2009
- 44) Novio S, Núñez MJ, et al. Urinary biopyrrins: potential biomarker for monitoring of the response to treatment with anxiolytics. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 111: 206-210, 2012
- 45) Santana-Martínez RA, Galván-Arzáte S, et al. Sulforaphane reduces the alterations induced by quinolinic acid: modulation of glutathione levels. *Neuroscience* 272: 188-198, 2014
- 46) Bhullar KS, Rupasinghe HP. Antioxidant and cytoprotective properties of partridgeberry polyphenols. *Food Chem* 168: 595-605, 2015 [Epub ahead of print]
- 47) Wu G, Bazer FW, et al. Impacts of arginine nutrition on embryonic and fetal development in mammals. *Amino Acids* 45: 241-256, 2013
- 48) El Tahan MR. Effects of aminophylline on cognitive recovery after sevoflurane anesthesia. *J Anesth* 25: 648-656, 2011
- 49) Soda K, Dobashi Y, et al. Polyamine-rich food decreases age-associated pathology and mortality in aged mice. *Exp Gerontol* 44: 727-32, 2009
- 50) Berlec A, Ravnikar M, et al. Lactic acid bacteria as oral delivery systems for biomolecules. *Pharmazie* 67: 891-898, 2012
- 51) de Azevedo MS, Inno centin S, et al. Immunotherapy of allergic diseases using probiotics or recombinant probiotics. *J Appl Microbiol* 115: 319-333, 2013
- 52) Pedret A, Valls RM, et al. Polyphenol-rich foods exhibit DNA antioxidative properties and protect the glutathione system in healthy subjects. *Mol Nutr Food Res* 56: 1025-1033, 2012
- 53) 網中雅仁、近藤雅雄、他. 健常高齢者における抗酸化食品 (ピーマン) による酸化ストレスの改善の効果. *臨床環境* 15: 124-130, 2006
- 54) 本部比呂絵、酒元誠治、他. 在宅高齢者の栄養状態と免疫能に及ぼす配食サービスの効果. *栄養学雑誌* 62: 19-23, 2004