



代表である加齢黄斑変性症には酸化ストレスの関与が推測されている。ここからルテイン、ゼアキサンチンをはじめとするカルテノイド類の抗酸化作用に加齢黄斑変性症の予防効果が期待され、多くの観察研究と一部の介入研究が行われたが、いまだ結論的な結果が得られていない。

この理由の一つとして、抗酸化物質の測定はあくまで酸化防御および酸化ストレスの代替指標としての測定に過ぎないことが挙げられる。抗酸化物質による防御を含めた酸化物質への曝露影響を統合的、機能的に定量化する生体マーカーの開発が必要であり、現在いくつか疫学研究に応用可能となっている。

このうち血中、尿中 8-Hydroxydeoxy-guanosine(8-OHdG)は、比較的広く受け入れられた DNA 酸化障害マーカーであり、本課題に関連する先行研究として、マウスへの2時間の屋外光の照射(8000Lx)で8-OHdGの免疫組織染色陽性細胞の上昇、網膜電図での振幅低下が報告されている。

## 2. 研究の目的

Population-basedのサンプルにおいて、酸化ストレスマーカーと加齢黄斑変性症との関連を検討することを最終目標とする。

具体的には、

- (1) 地域代表性の高い集団における酸化ストレスマーカーの分布
- (2) 紫外線曝露、喫煙、高血圧等酸化ストレス曝露要因と酸化ストレス生体マーカーの関連
- (3) 防御機構としての血清抗酸化物質レベルと酸化ストレス生体マーカーの関連

## (4) 酸化ストレスマーカーと加齢黄斑変性症の関連

などについて解析を行うことを目的とする。

## 3. 研究の方法

対象者：群馬県高崎市倉淵町の65歳以上の住民

酸化ストレスマーカーの測定：血清サンプルより、カラムスイッチング法を用いた HPLC-ECD 法により、8-Hydroxydeoxy-guanosine (8-OHdG)を測定した。

抗酸化物質の測定：血清中の retinol, -tocopherol, -tocopherol, -carotene, -carotene, lycopene, lutein, zeaxanthine レベルについて測定した。

加齢黄斑変性の評価：無散瞳眼底写真撮影による。

環境要因の評価：Beauty Imaging System による累積紫外線曝露指標としての Wrinkling、Pigment Spot 等の定量評価、質問票による紫外線曝露評価(職業、屋外での活動性、サンプロテクト使用状況を含む)

ライフスタイル要因の評価：喫煙、飲酒、運動等質問票調査

## 4. 研究成果

### (1) 酸化ストレスマーカーの分布

65歳以上の地域在住高齢者187名(男性73名、女性114名、年齢の中央値76才)について、酸化ストレスマーカーである

8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG)を測定した。

男女合計

平均 (pg/mL): 80.92  
標準偏差 (同): 56.93  
中央値 (同): 68.33  
範囲 (同): 8.37 ~ 418.41

男性のみ

平均 (pg/mL): 82.39  
標準偏差 (同): 56.16  
中央値 (同): 66.96  
範囲 (同): 8.37 ~ 311.18

女性のみ

平均 (pg/mL): 78.62  
標準偏差 (同): 58.42  
中央値 (同): 69.65  
範囲 (同): 12.26 ~ 418.41

(2) 酸化ストレス曝露要因と酸化ストレス生体マーカーの関連

酸化ストレス曝露要因の代表としての喫煙と8-OHdG測定値の関連を検討した。なお女性はほとんど喫煙者がいなかったため解析は男性のみで行った。8-OHdGの中央値(pg/mL)は、非喫煙者69.83、過去喫煙者66.16、喫煙者71.66で、群間に差を認めなかった。

(3) 防御機構としての血清抗酸化物質レベルと酸化ストレス生体マーカーの関連

測定した抗酸化物質のうちもっとも抗酸化能が強いとされるlycopeneの血清中濃度( $\mu\text{g/L}$ )と8-OHdG(pg/mL)との関連を検討したが一定の関連を認めなかった。図1

に男女別の散布図を示す。

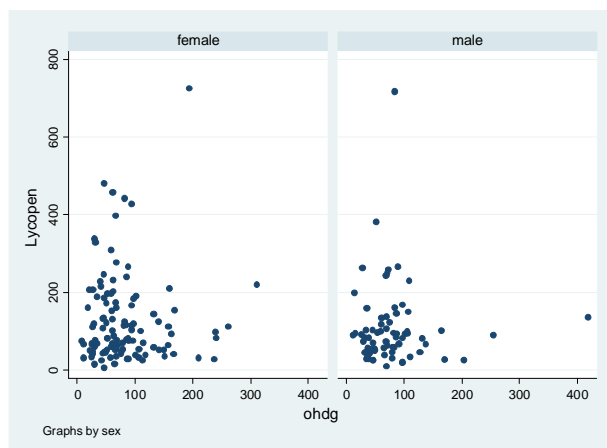


図1 血清中のlycopene濃度( $\mu\text{g/L}$ )と8-OHdG濃度(pg/mL)との関連

(4) 酸化ストレスマーカーと加齢黄斑変性症の関連

眼底所見上の加齢黄斑変性(6名、early stage含む)とそれ以外のもので8-OHdG値を比較したが、以下の通り差を認めなかった。(中央値および範囲(pg/mL))を示す  
加齢黄斑変性あり: 64.64、36.79 ~ 101.16  
加齢黄斑変性なし: 69.07、8.37 ~ 418.41  
これは、年齢や性別を調整しても同様であった。

涉猟しうる限り、Population-basedのサンプルにおいて、酸化ストレスマーカーと加齢黄斑変性症との関連を検討した研究は内外になく、新規性の高い研究である。その結果、両者の間に一定の傾向は認められなかった。今回測定した血清酸化ストレスマーカー値は必ずしも局所(網膜、黄斑部)の酸化ストレスの程度を正確に反映しない可能性もあり、さらなる検討が必要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計1件)

Keiko Asakura, Yuji Nishiwaki, Ai Milojevic, Takehiro Michikawa, Yuriko Kikuchi, Makiko Nakano, Satoko Iwasawa, Greg Hillebrand, Kukizo Miyamoto, Masaji Ono, Yoshihide Kinjo, Suminori Akiba, and Toru Takebayashi. The association of lifestyle factors with visible skin aging in older Japanese men and women. Journal of Epidemiology, accepted on May 7, 2009.  
査読有

[学会発表](計2件)

朝倉敬子、西脇祐司、Milojevic 愛、道川武紘、菊池有利子、石田晋、Greg Hillebrand、小野雅司、秋葉澄伯、武林亨、加齢黄斑変性症と紫外線曝露代替指標としての定量的皮膚エイジング指標との関連、第79回日本衛生学会学術総会、2009年3月31日、東京

朝倉敬子、西脇祐司、石上愛、道川武紘、菊池有利子、中野真規子、岩澤聡子、Greg Hillebrand、宮本久喜三、小野雅司、金城芳秀、秋葉澄伯、武林亨、日本人高齢者の皮膚エイジング指標の定量評価と関連するライフスタイル・環境要因の検討、第18回日本疫学会学術総会、2008年1月26日、東京

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

朝倉 敬子 (ASAKURA KEIKO)  
慶應義塾大学・医学部・助教  
研究者番号：40306709

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし