

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年3月31日現在

機関番号：16301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23659381

研究課題名（和文） 高齢者の慢性炎症と貧血に関する疫学研究－鉄代謝障害を中心として－

研究課題名（英文） The epidemiologic study about the chronic inflammation and the anemia of the aged people

研究代表者

満田 憲昭（ Mitsuda Noriaki ）

愛媛大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：10314329

研究成果の概要（和文）：

愛媛大学医学部附属病院抗加齢センターで実施している抗加齢ドックの受診者の赤血球膜に蓄えられている酸化ストレス履歴と高齢者の貧血との関連性を解析した。その結果、赤血球膜酸化脂質含有量と赤血球数とは負の相関があり、赤血球膜酸化脂質含有量は貧血の指標となり得ると考えられた。一方、赤血球膜SH基量は貧血との間に相関は認めなかったが、男性における動脈硬化度と強い相関が認められた。女性においては有意性を認めなかったことより、女性特有の因子（例えば女性ホルモン）の関与が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

I analyzed the association of the anemia of the elderly people with oxidation stress history saved on the red blood cell membrane of the testees of the anti-aging dock which is carried out in the Center for Anti-aging and Preventive Medicine attached to the Ehime University hospital. As a result, there was a negative correlation between the oxidated fat content in erythrocyte membrane and the red blood cell count, suggesting that the oxidated fat content in erythrocyte membrane could become the index of anemia. On the other hand, there was significant correlation between the SH-group content in erythrocyte membrane and the degree of arteriosclerosis, in the male. The participation of a factor (e.g., female sex hormone) peculiar to a woman was suggested, because no significance was detected, in women.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般（含心身医学）

キーワード：赤血球、酸化ストレス、貧血、高齢者

## 1. 研究開始当初の背景

高齢者の貧血のタイプとして最も頻度が高いのが、鉄欠乏性貧血(IDA)と慢性炎症に

伴う貧血(ACD)である。ACDは慢性関節リウマチの様な膠原病、感染症、悪性腫瘍などに伴うことが多い。

これらの貧血の治療のためには正確な診

断と原因解明が必要であるが、どちらも小球性～辛うじて正球性の貧血を示すことが多く、通常の検査では鑑別が難しい。実際には、ACDの診断は炎症性疾患の合併の証明によって行われている。また、IDAと診断された場合でも、鉄剤や経管栄養により十分量の鉄を供給しても貧血が改善しない例が多く、若年者の鉄欠乏性貧血とは若干病態が異なると考えられる

現状の医療のように、正確に原因解明をせずに貧血に対してやみくもに鉄剤を投与することは不適切な治療である。

## 2. 研究の目的

申請者は、平成20年度～21年度挑戦的萌芽研究「赤血球膜酸化度測定の加齢指標への利用の試みー抗加齢ドック受診者を対象としてー」において、赤血球膜中の酸化脂質量が『血液の加齢や炎症の指標』として利用可能であることを報告した。今回、申請者は、この酸化脂質量を含めた、赤血球中に蓄えられている酸化ストレス履歴および各種炎症性マーカーと高齢者の貧血との関連性について調査し、それらが貧血タイプの診断に利用可能か否かについて判断したい。

本研究において、「高齢者の貧血タイプの診断における赤血球中の酸化ストレス履歴の有用性」が判明すれば、高齢者の貧血に対する治療法選択の最適化が可能となる。高齢者医療の改善につながる可能性が高く、与える貢献度は非常に大きい。

## 3. 研究の方法

愛媛大学医学部附属病院抗加齢センターにおける「生活習慣病、動脈硬化症、ならびに抗加齢医学に関する遺伝疫学研究」の一環として、愛媛大学医学部附属病院抗加齢センターで実施している抗加齢ドックの受診者のうち、研究の全容の詳細な説明を受けて十分に理解し、無償でこの研究に参加することに同意し、同意書にご署名いただいた方々に被験者となっていた。363名の被験者より提供いただいた血液の一部を血漿分画・白血球分画・赤血球分画に分離し、このうち赤血球分画を総タンパク質量、タンパク質量中の還元型SH基の含有量、酸化脂質含有量、メトヘモグロビン比率の測定に利用した。血漿分画は通常の生化学検査の測定に用いた。

得られた赤血球中の各種酸化ストレス履歴と高齢者の貧血との関連性を重回帰分析を用いて解析した。

## 4. 研究成果

### 【結果】

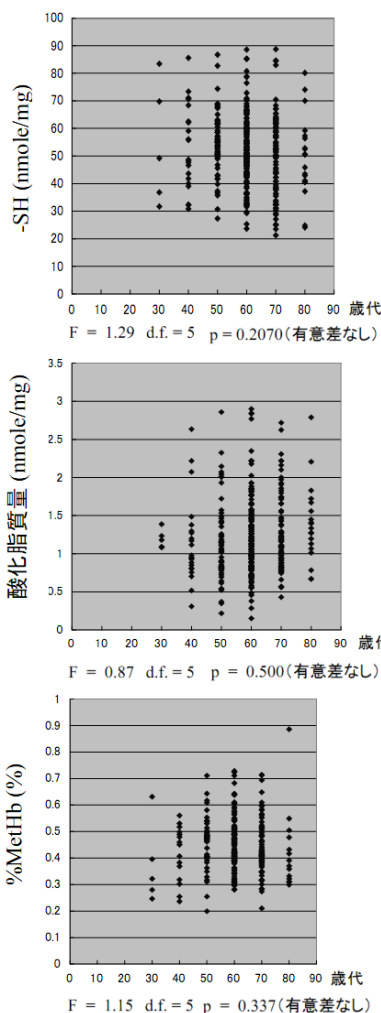
(1)赤血球に蓄えられている酸化ストレス履

歴(赤血球中のメトヘモグロビン比率、赤血球膜タンパク質中の還元型SH基の含有量、酸化脂質含有量)に、男女別の有意差は認めなかった(表1)。また、暦年齢との間に関連性は認めなかった(図1)。

(表1) 男女別の赤血球酸化ストレス履歴の比較

	平均±SD		P値
	男性	女性	
-SH基量	51.3±13.6	52.3±13.1	0.4917
酸化脂質量	1.22±0.54	1.21±0.48	0.8403
%MetHb	0.444±0.109	0.450±0.104	0.6397

(図1) 年代別の赤血球酸化ストレス履歴の比較



(2)酸化ストレス履歴相互間では、還元型SH基の含有量とメトヘモグロビン比率との間に強い相関があったが、酸化脂質含有量と他との相関は見られなかった(表2)。

(表2) 酸化ストレス履歴相互間の相関

-SH基量	酸化脂質量	%MetHb		p<0.001
1	-0.065	0.210	SH基量	
	1	-0.143	酸化脂質量	
		1	%MetHb	

(3) 炎症性マーカーである高感度 CRP と貧血との間には、関連性を認めなかった。

(4) 赤血球膜酸化脂質量と、赤血球数、拡張期血圧、eGFR との間に負の相関があった(表3)。

(表3) 酸化ストレス履歴と、貧血、血圧、腎機能との相関

	RBC	Hb	Ht	p<0.01
-SH基量	0.005	0.045	0.03	
酸化脂質量	-0.153	-0.051	-0.058	
%MetHb	-0.093	-0.037	-0.057	

	SBP	DBP	p<0.05
-SH基量	-0.112	-0.038	
酸化脂質量	-0.053	-0.121	
%MetHb	-0.107	-0.094	

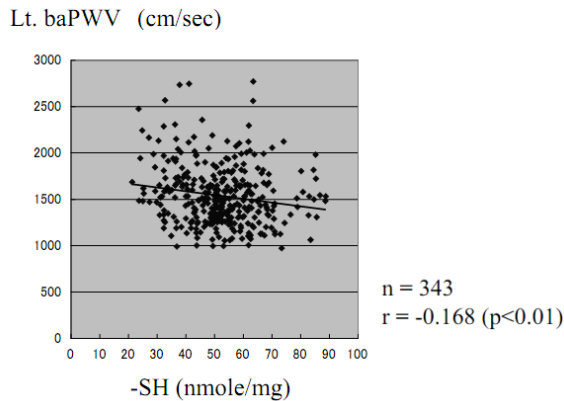
	Cre	eGFR
-SH基量	-0.02	0.017
酸化脂質量	0.087	-0.116
%MetHb	-0.105	0.08

(5) 赤血球膜 SH 基量と貧血との間に相関は認めなかった。一方、収縮期血圧、動脈硬化度(上腕・足首脈波伝達速度)、空腹時血糖、HbA1c との間に負の相関、中性脂肪との間に正の相関があった。

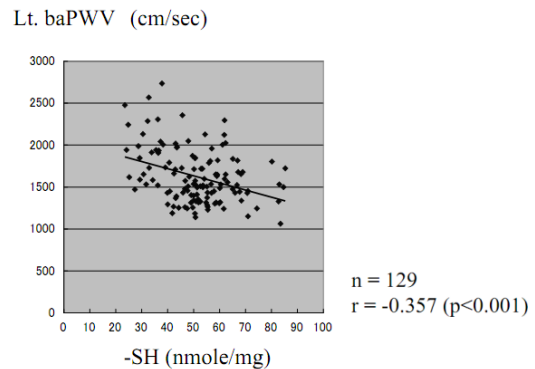
(6) 赤血球膜 SH 基量と動脈硬化度(上腕・足首脈波伝達速度)との相関は男性において強いが、女性においては有意性を認めなかった。

(図2) 男女別、赤血球膜 SH 基量と動脈硬化度との相関

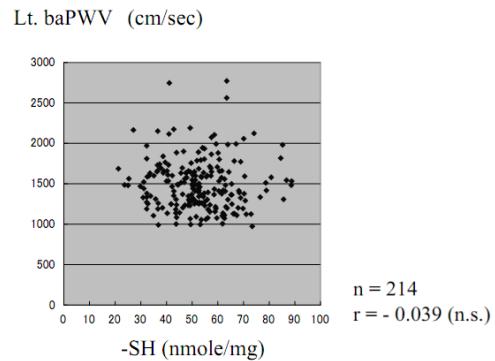
### 男女



### 男



### 女



### 【考察】

(1) 赤血球膜酸化脂質含有量と赤血球数とは負の相関があり、赤血球膜酸化脂質含有量は貧血の指標となり得ると考える。

(2) 男性における赤血球膜 SH 基量は動脈硬化度と高い負の相関があり、男性における動脈硬化度の指標となり得ると考える。女性においては有意性を認めなかったことより、女性特有の因子(例えば女性ホルモン)の関与が示唆される。

### 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)

[学会発表] (計 10 件)

① 鈴木洋司, 大久保信孝, 満田憲昭, 赤血球の保存による酸化傷害に対する紅蓼由来サポニン分画の保護効果, 日本紅蓼研究会, 2013年3月30~31日, ソウル(韓国)

② Yusuke Kono, Ryo Izumi, Hiroki Kono, Yoji Suzuki, Nobutaka Ohkubo, Keiichi Samukawa, Mamoru Aoto, Noriaki Mitsuda, Study of a

mechanism of protective effect with saponins from Panax Ginseng against oxidative stress in blood preservation., 第90回日本生理学会大会, 2013年3月27~29日, 東京

③河野佑典, 河野広貴, 和泉遼, 鈴木洋司, 大久保信孝, 青戸守, 寒川慶一, 満田憲昭, 低温保存時における赤血球の酸化傷害と紅参由来サポニン分画の抗酸化効果, 第64回日本生理学会中国四国地方会, 2012年10月27日(土)~28日(日), 高知市

④鈴木洋司, 大久保信孝, 寒川慶一, 青戸守, 満田憲昭, 血液保存による赤血球レオロジー機能障害に対する紅参由来サポニン分画の保護のメカニズム, 第35回日本バイオレオロジー学会, 2012年5月31日~6月2日, 新潟市

⑤鈴木洋司, 大久保信孝, 満田憲昭, 赤血球の保存による酸化傷害に対する紅参由来サポニン分画の保護効果, 日本紅参研究会, 2012年3月29~30日, 済州(韓国)

⑥多田聡, 大久保信孝, 鈴木洋司, 青戸守, 満田憲昭, STAT3 コンディショナルノックアウトマウスでは脾臓マクロファージの赤血球貪食亢進による貧血が見られる., 第89回日本生理学会大会, 2012年3月29-31日, 松本市

⑦河野佑典, 河野広貴, 鈴木洋司, 大久保信孝, 寒川慶一, 青戸守, 満田憲昭, 紅参由来サポニン分画の保存血液におけるレオロジー機能障害に及ぼす影響, 第89回日本生理学会大会, 2012年3月29-31日, 松本市

⑧大久保信孝, 鈴木洋司, 青戸守, 山之内純, 平川聡, 安川正貴, 満田憲昭, STAT3 コンディショナルノックアウトマウスで見られる貧血の解析, 日本生理学会中国四国地方会, 2011年10月22日(土)~23日(日), 広島市

⑨満田憲昭, 青野賢治, 青戸守, 鈴木洋司, 大久保信孝, 赤血球の酸化ストレス度と加齢との関係(抗加齢ドックのデータを用いて), 日本生理学会中国四国地方会, 2011年10月22日(土)~23日(日), 広島市

⑩鈴木洋司, 大久保信孝, 寒川慶一, 青戸守, 満田憲昭, 紅参由来サポニン分画の血液保存における赤血球レオロジー機能障害に対す

る保護効果, 第34回日本バイオレオロジー学会年会, 2011年6月3日~4日, 吹田市

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

満田 憲昭 (Mitsuda Noriaki)

愛媛大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 10314329