

平成30年6月8日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462687

研究課題名(和文)新規脂質酸化マーカーを用いた光照射由来一重項酸素の生体内動態とルテイン効果の検証

研究課題名(英文) Inspection of a change and the lutein effect in the living body of singlet oxygen derived from the light exposure using the new lipid oxidation marker

研究代表者

大平 明弘 (Ohira, Akihiro)

島根大学・医学部・教授

研究者番号：00169054

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：加齢黄斑変性の発症に酸化ストレスが関与しているかどうか調べるため、血清中の酸化ストレスマーカーを他の眼疾患患者と比較した。

対象は、加齢黄斑変性7名、白内障30名、糖尿病網膜症6名、緑内障11名、網膜血管閉塞症5名、その他の黄斑疾患9名であった。d-ROM、BAP、チオール基の値はいずれも群間で有意差は認めなかった。一方、酸化ストレスに対する抵抗力はBAP/d-ROMで表現されるが、この値は加齢黄斑変性と白内障は網膜血管閉塞症と比較して有意に低かった。特に加齢黄斑変性は他の疾患よりも値が低く、酸化ストレスに対する抵抗力が低い事が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We compared serum oxidation stress marker with other ophthalmopathy patients to check whether oxidation stress participated in the onset of the aging macular degeneration.

The object was 7 aging macular degeneration (AMD), cataract 30 (CAT), diabetes retinopathy 6 (DMR), glaucoma 11 (GLA), retinal blood vessels occlusion 5 (BVO), other macula diseases 9 (MD). As for the quantity of the thiol group which was a value of BAP which was a value of d-ROM which was the index of the blood oxidation stress degree and an index of the antioxidant power, an antioxidant material, there is not the significant difference between all groups. On the other hand, the resistance for the oxidation stress was expressed in BAP/d-ROM, but the aging macular degeneration and the cataract significantly had lower this value than retinal blood vessels obstruction. The aging macular degeneration had lower value than other diseases, and it was suggested in particular that resistance for the oxidation stress was low.

研究分野：眼科学

キーワード：加齢黄斑変性 酸化ストレス 抗酸化力

## 1. 研究開始当初の背景

加齢黄斑変性 (AMD) は、先進国において成人の失明や視力障害の主要原因となっている。しかし、現段階では効果的な治療方法は無く、光線力学療法 (PDT) や抗血管新生薬の硝子体内注射など、進行を抑制するための対処療法が行われているのみである。従って、AMD については発症を予防することが非常に重要である。

AMD の発症原因は幾つかの因子が関係しているが、主なものは、遺伝 (人種・遺伝子多型)、生活習慣、酸化ストレスであり、これらの要因が積み重なって発症すると考えられている。

発症原因となる遺伝子が幾つか発見されているが、近年、酸化された DNA 塩基を除去・修復する酵素である OGG1 と MUTYH の遺伝子多型を持つ比率が加齢黄斑変性の患者で多い事が報告された。これは我々が現在行っている OGG1 と MUTYH ノックアウトマウスを用いた研究結果 (文部科学省科学研究費基盤研究 (C) による) と一致しており、遺伝的観点からも酸化ストレスが発症原因として大きなウェイトを占めている事を示唆するものである。

## 2. 研究の目的

酸化ストレスと各種眼疾患の発症に関連があるか、血中の酸化ストレスマーカーを指標として調べる。

## 3. 研究の方法

酸化ストレスが発症に関与していることが示唆されている加齢黄斑変性 (AMD)、および対照となる白内障、緑内障、糖尿病網膜症、網膜血管閉塞症、加齢黄斑変性以外の網膜疾患の患者よりインフォームドコンセントを行ったのち、血液を採取した。採取した血液は直ちに遠心分離し、血清のみを測定に用いた。

酸化ストレスマーカーの指標として、d-ROM (酸化ストレス度) BAP (抗酸化力) SH (チオール基) の測定を行った。

## 4. 研究成果

対象は、加齢黄斑変性 7 名 (男性 5 名、女性 2 名、平均年齢  $81.9 \pm 3.3$  歳)、白内障 30 名 (男性 13 名、女性 17 名、平均年齢  $77.4$

$\pm 7.7$  歳)、糖尿病網膜症 6 名 (男性 4 名、女性 2 名、平均年齢  $71.3 \pm 11.7$  歳)、緑内障 11 名 (男性 5 名、女性 6 名、平均年齢  $78.0 \pm 47.4$  歳)、網膜血管閉塞症 5 名 (男性 5 名、女性 5 名、平均年齢  $75.0 \pm 12.0$  歳)、その他の黄斑疾患 9 名 (男性 4 名、女性 5 名、平均年齢  $72.0 \pm 80.2$  歳) であった。

血中の酸化ストレス度の指標である d-ROM の値は加齢黄斑変性が  $379.6 \pm 65.7$ 、白内障が  $361.4 \pm 54.8$ 、糖尿病網膜症が  $312.5 \pm 61.9$ 、緑内障が  $342.8 \pm 95.3$ 、網膜血管閉塞症が  $278.4 \pm 86.8$ 、網膜疾患が  $329.0 \pm 62.9$  で有意差は認めなかった (図 1)。

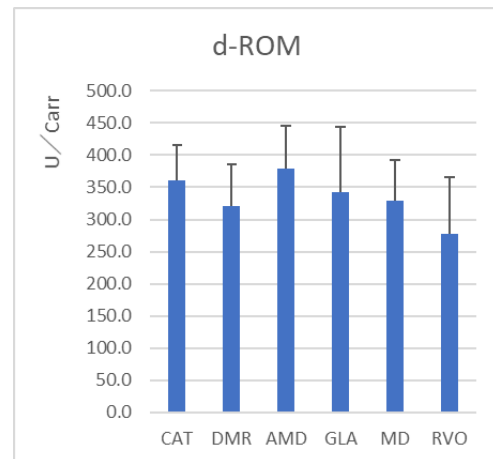


図 1 d-ROM の比較

CAT: 白内障 (n=30), DMR: 糖尿病網膜症 (n=6), AMD: 加齢黄斑変性 (n=7), GLA: 緑内障 (n=11), MD: 網膜疾患 (n=9), RVO: 網膜血管閉塞症 (n=5)

また、抗酸化力の指標である BAP の値は加齢黄斑変性が  $3073.6 \pm 207.6$ 、白内障が  $3069.0 \pm 320.9$ 、糖尿病網膜症が  $2916.7 \pm 205.9$ 、緑内障が  $3018.1 \pm 220.9$ 、網膜血管閉塞症が  $3075.4 \pm 249.5$ 、網膜疾患が  $2976.3 \pm 205.6$  で有意差は認めなかった (図 2)。

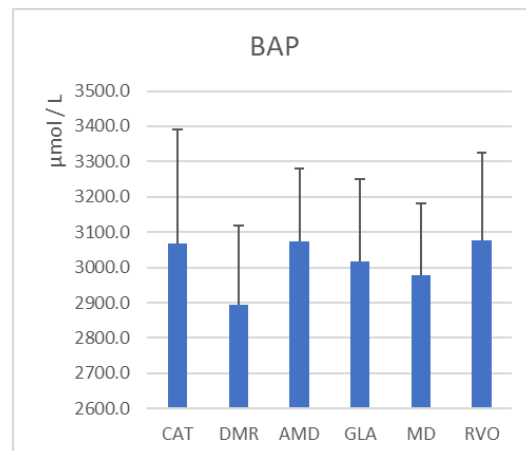


図2 BAPの比較

CAT: 白内障(n=30), DMR: 糖尿病網膜症(n=6), AMD: 加齢黄斑変性(n=7), GLA: 緑内障(n=11), MD: 網膜疾患(n=9), RVO: 網膜血管閉塞症(n=5)

血中に含まれるチオール基の値は加齢黄斑変性が  $369.3.6 \pm 87.1$ 、白内障が  $606.6 \pm 104.9$ 、糖尿病網膜症が  $570.6 \pm 34.9$ 、緑内障が  $628.9 \pm 80.5$ 、網膜血管閉塞症が  $670.6 \pm 66.6$ 、網膜疾患が  $605.6 \pm 53.4$  でやはり有意差は認めなかった(図3)。

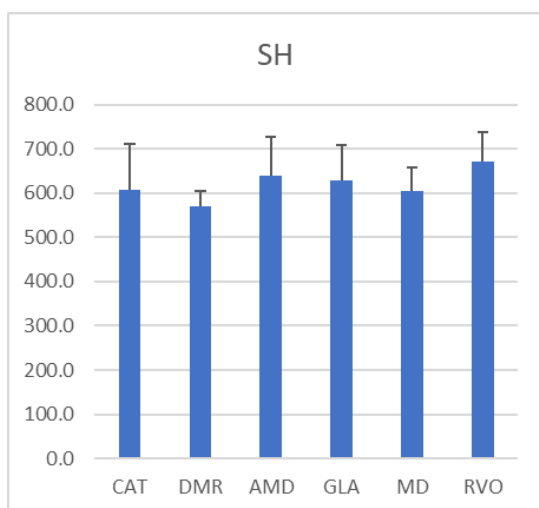


図3 SHの比較

CAT: 白内障(n=30), DMR: 糖尿病網膜症(n=6), AMD: 加齢黄斑変性(n=7), GLA: 緑内障(n=11), MD: 網膜疾患(n=9), RVO: 網膜血管閉塞症(n=5)

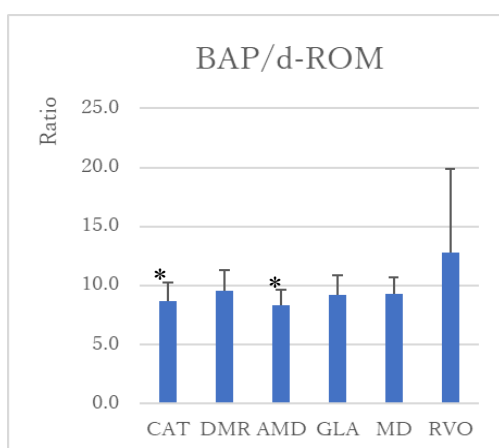


図4 BAP/d-ROMの比較

CAT: 白内障(n=30), DMR: 糖尿病網膜症(n=6), AMD: 加齢黄斑変性(n=7), GLA: 緑内障(n=11), MD: 網膜疾患(n=9), RVO: 網膜血管閉塞症(n=5)

\* < 0.05 vs DMR, GLA, MD, RVO groups by Tukey test.

一方、酸化ストレスに対する抵抗力はBAP/d-ROMで表現されるが、この値は加齢黄斑変性が  $8.3 \pm 1.3$ 、白内障が  $8.7 \pm 1.6$ 、糖尿病網膜症が  $9.6 \pm 1.7$ 、緑内障が  $9.2 \pm 1.7$ 、網膜血管閉塞症が  $12.8 \pm 7.1$ 、網膜疾患が  $9.3 \pm 1.4$  で、加齢黄斑変性と白内障は網膜血管閉塞症と比較して有意に低かった(図4)。特に加齢黄斑変性は他の疾患よりも値が低く、酸化ストレスに対する抵抗力が低い事が示唆された。

#### 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0件)

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等: なし

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

大平 明弘 (OHIRA, Akihiro)

島根大学・医学部・教授

研究者番号: 00169054

(2)研究分担者

海津 幸子 (KAIDZU, Sachiko)  
島根大学・医学部・助教  
研究者番号: 00325052

谷戸 正樹 (TANITO, Masaki)  
島根大学・医学部・研究員  
研究者番号: 30284037

(3)連携研究者

吉田 康一 (YASUKAZU, Yoshida)  
独立行政法人産業技術総合研究所・健康工  
学研究部門 四国センター・部門長  
研究者番号: 90358333