

## 学位請求論文の内容の要旨

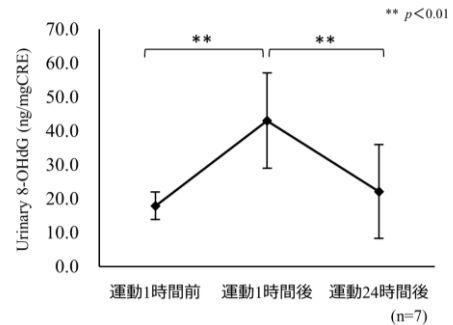
領域	健康支援科学領域	分野	障害保健学分野
氏名	福士 泰世		
(論文題目)	酸化ストレスマーカー8-hydroxy-2'-deoxyguanosineによるストレス評価及び酸化ストレス状態に対するトマトジュース投与の有用性に関する検討		
主査	中村 敏也		
副査	三浦 富智		
副査	小山内 隆生		
副査	井瀧 千恵子		
<p>【はじめに】 エネルギー産生の過程で数%の酸素は、反応性の高い活性酸素種(Reactive Oxygen Species: ROS)に変化する。ROSに代表される酸化ストレスは細菌などからの生体防御、放射線治療の効果発現などで大きな役割を担っている。しかし、酸化ストレスが生体内の抗酸化ネットワークによる消去作用を上回った場合、DNAや脂質、蛋白質、酵素などの生体高分子と反応し、生体に障害を与える。酸化ストレスによる生体内の影響を反映するマーカーに8-hydroxy-2'-deoxyguanosine(8-OHdG)やdiacron-Reactive Oxygen Metabolites(d-ROMs)がある。8-OHdGは生活習慣やうつ病等と関連することが報告されていることから、心身のストレスレベルを反映すると考えられる。本研究の目的は、8-OHdGなどの酸化ストレスマーカーを用いて、日常的にストレス状態に晒されている集団の酸化ストレス状態の経時的変化を評価すること、及び酸化ストレス状態に対する外因性抗酸化物質含有食品(トマトジュース)投与の有用性を検討することである。</p> <p>【研究1 運動負荷に伴う8-OHdGの経時的変動~血清・唾液・尿検体の有用性の検討~】</p> <p>〈背景/目的〉 8-OHdGは、細胞内ヌクレオチド損傷修復に伴い産生されたのち細胞外へ放出され、血中へ移行する。そのため、血清だけでなく血漿成分を元に生成される尿や唾液においても生体内の酸化ストレスレベルを評価することが可能である。そこで、運動負荷による血清、唾液、尿検体の経時的変動を解析し、生体内の酸化ストレスを鋭敏に反映する検体について検討した。</p> <p>〈方法〉 対象者は健常な男子学生7人である。運動負荷は1kmあたり6分の設定で6km走を実施し、運動強度は10メッツ(metabolic equivalents)とした。血清、唾液、尿検体は運動1時間前、運動1時間後、運動24時間後に採取した。血清及び唾液はELISA法で測定し、尿検体は尿中酸化ストレスマーカー測定システムリーダーICR-001で測定した。8-OHdGにはイムノクロマト法が用いられており、クレアチニン(CRE)値で8-OHdGの値を補正し、補正した値を尿中8-OHdG値とした。各サンプルの経時的変化について分析した。</p> <p>〈結果〉 血清及び唾液中8-OHdGでは、3時点における有意な変動はなかった。尿中8-OHdG</p>			

(注) 論文題目が外国語の場合は、和訳を付すこと。

【細則様式第 1 - 2 号続き】

値は、運動1時間前(17.9±4.1ng/mgCRE)に比べ運動1時間後(43.0±14.1ng/mgCRE)に有意に上昇し、運動24時間後には、運動1時間前と同等の値(22.1±13.8ng/mgCRE)まで有意に減少した(いずれも $p<0.01$ )。

〈考察〉細胞内ヌクレオチド損傷修復に伴い産生された8-OHdGは、代謝されずに血液を経て尿中に高濃度で排泄される。そのことが尿中8-OHdGの安定性に繋がったと考える。運動が惹起する生体内の酸化ストレスを鋭敏に反映する検体の一つとして尿が推奨されることを示した。



【研究2 仮設住宅に居住する被災者のストレス評価：福島第一原子力発電所事故】

〈背景/目的〉2011年に起きた福島第一原子力発電所事故後、多くの被災者が仮設住宅での生活を余儀なくされた。被災者の心身のストレスの増加や健康問題の報告がなされているが、定量的指標を用いて経時的にストレスを評価した研究は見当たらない。よって、被災者の心身のストレスレベルの変化を尿中8-OHdGを用いて評価した。

〈方法〉対象は福島県A町に所属する住民773人であり、調査期間は2013年から2015年である。住民に年1回、尿検体を提出することを依頼した。2013年に尿検体を提出した住民は486人(62.8±18.2歳)、2014年が346人(66.5±14.6歳)、2015年が195人(68.3±14.8歳)であり、年々高齢者の割合が増加していた。尿検体を3年間継続して提出した住民は127人(男性52人、女性75人)であり、初年度の平均年齢は69.5±13.5歳であった。また、127人における慢性疾患なしの割合は23人(18.1%)であった。尿中8-OHdGは研究1と同様に測定し、CRE値で補正した。全住民及び127人の酸化ストレスレベルの変化を分析した。

〈結果〉住民全体の結果を図1に示す。2014年及び2015年の平均年齢は2013年よりも有意に高かった(いずれも $p<0.01$ )。尿中8-OHdG値は経年的に有意に増加した。127人の結果を図2に示す。2014年及び2015年の尿中8-OHdG値は2013年に比べ有意に高かった。男性及び女性、慢性疾患なしの住民においても同様の結果であった。

〈考察〉住民全体の尿中8-OHdG値の経年的増加は、年齢構成の変化による影響が大きいと推測された。しかし、継続測定127人での解析では、年齢、性別、慢性疾患の有無の尿中8-OHdG値への影響はなく、住民の酸化ストレスレベルとこれらの因子は関連がなかった。被ばくリスクや食の安全の確保、帰宅困難な状況など、自然災害と異なるストレスが心身のストレスを悪化させた可能性がある。

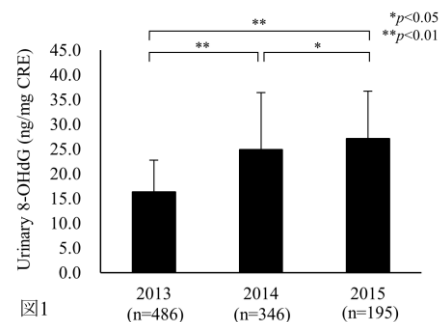


図1

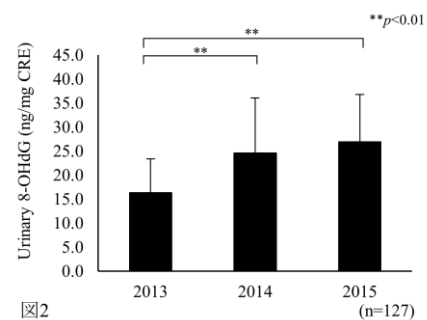


図2

**【研究3 ストレス軽減に対するアプローチ:**

**放射線治療を受けた乳がん患者の長期間のトマトジュース飲用】**

〈背景/目的〉 がん患者は心理的ストレスが大きく、放射線治療などのがん治療によって、身体的ストレスが負荷される。放射線治療による有害事象の一つに放射線皮膚炎があり、金子ら(2011)は放射線皮膚障害の出現と酸化ストレスの関連を報告している。また、Nakamuraら(2017)はトマトジュース(TJ)の連日飲用が放射線によるヒトリンパ球のDNA損傷を軽減し得ることを報告している。よって、放射線治療を受けた乳がん患者の長期間のTJ飲用が酸化ストレス状態及び皮膚状態に与える影響を検討した。

〈方法〉 対象者は乳房温存術又は乳房全摘出術後に放射線治療を行った乳がん患者35人。治療終了後から6か月間、1日にTJ(リコピン16mg含有/160g)を飲用することを依頼した。皮膚状態の評価は皮膚表面温、皮膚水分量で行い、照射側から非照射側を引いた差の値を用いた。尿中8-OHdGは研究1と同様に測定し、CRE値で補正した。血中カロテノイド濃度の評価はリコピン、ルテイン、β-カロテンに着目し、高速液体クロマトグラフィーで測定した。各指標の測定は、照射前/治療開始日(Baseline)、治療3週目(3w)、終了時(End)、治療1、3、6か月後(1M, 3M, 6M)に行った。分析対象はTJの飲用が十分と判断された25人、非飲用者2人の合計27人(60.4±10.4歳)。TJ飲用者において、終了後から1か月後にTJを飲用した患者は25/25人、3か月後では23/25人、6か月後は22/25人であった。また、終了時から1か月後までに保湿軟膏を使用しなかった患者は16人であった。

〈結果〉 TJ飲用者の分析結果を示す。血中リコピン+ルテイン+β-カロテン(Lyc+Lut+β-carot)濃度は飲用開始1か月後(2.21±0.9μM)に有意に上昇し( $p<0.01$ )、その後、有意な変化はなかった。尿中8-OHdGにおいて有意な経時的変化は示されなかったが、d-ROMsではEndに比べ3Mのd-ROMs値が有意に高かった( $p<0.05$ )。皮膚表面温の差は6Mで最も大きく(1.36±1.1°C)、Baseline (0.51±0.6°C)に比べ有意に大きかった( $p<0.05$ )。TJ群(保湿軟膏なし)の皮膚水分量の差は1M(-19.2±12.8)で最も大きく、Baseline (-0.3±8.7)に比べ有意に大きかった( $p<0.01$ )。1Mにおける血中Lyc+Lut+β-carot濃度と尿中8-OHdG値で有意の負の相関があった( $r=-0.45, p=0.024$ )。保湿軟膏使用なしの患者における、1MからEndを引いた皮膚水分量の差の変化量と血中Lyc+Lut+β-carot濃度の変化量にも有意の相関があった( $r=0.66, p=0.014$ )。6MからEndを引いた皮膚表面温の差の変化量と血中Lyc+Lut+β-carot濃度の変化量では有意の相関はなかった( $r=-0.47, p=0.052$ )。

〈考察〉 放射線治療によって生じる熱感及び皮膚水分量の低下は長期間継続することが示された。血中カロテノイド濃度と尿中8-OHdG値の関連より、放射線治療終了直後から血中カロテノイド濃度を高めることが、早期有害事象による生体内のストレス軽減に繋がる可能性が示唆された。また、TJを長期的に飲用することは皮膚乾燥など皮膚状態の改善にも繋がる可能性があると考えられた。

**【まとめ】**

被災者の尿中8-OHdGが経年的に上昇したことは、仮設住宅での生活期間の長さが心身のストレスレベルに影響していると考えられた。また、長期的なトマトジュースの飲用は、放射線治療を受けた乳がん患者の酸化ストレスレベルの軽減、さらには皮膚状態改善など心身への好影響を与える可能性が示唆された。

【細則様式第1-2号続き】

学位論文のもととなる研究成果としての筆頭著者原著

論文題目	運動負荷に伴う酸化ストレスマーカー8-oxo-dG及び 炎症関連マーカー血清 MMPs の経時的変動 ～血清・唾液・尿検体の有用性の検討～
著者名	福士泰世, 中村歩美, 白戸佑貴, 田中健登, 伊藤拓也, 野沢祐貴, 井瀧千恵子, 真里谷靖
掲載学術誌名	保健科学研究
巻, 号, 項	第7巻, 13-20項
掲載年月日	2017年3月

論文題目	Mental and physical stress of the Fukushima disaster evacuees: estimation from serial measurement of urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine
著者名	Yasuyo Fukushi, Ayumi Nakamura, Chieko Itaki, Shinji Tokonami, Masatoshi Yamada and Yasushi Mariya
掲載学術誌名	Experimental and Therapeutic Medicine
巻, 号, 項	
掲載年月日	