

## 原 著 血中における酸化ストレスと脂質の相関性

昭和大学医学部薬理学講座 (医科薬理学部門)

川上 知子 由良 明彦 小川 勝利

稲垣 昌博 小口 勝司

昭和大学薬学部社会健康薬学講座 (医薬品評価薬学部門)

東風平秀博 岩井 信市\*

昭和大学医学部薬理学講座 (臨床薬理学部門)

龍 家 圭 三邊 武彦

抄録：酸化ストレスは、生活習慣病により生じる動脈硬化の一因とされる。近年、血漿酸化ストレス度を簡便に測定できる Diacron-Reactive Oxygen Metabolites (d-ROMs) テストおよび血漿抗酸化力を反映する Biological Antioxidant Potential (BAP) テストは、血中酸化ストレス総合評価に用いられている。血中の酸化ストレスにより、低密度リポタンパク質 (LDL) は酸化 LDL に変化するとされる。また、生体内において酸化ストレスに対する抗酸化反応も重要とされる。しかし、酸化ストレス度ならびに抗酸化力と血中脂質との関係についてはよくわかっていない。そこで、今回われわれは動脈硬化因子の1つである脂質と血液中の酸化ストレスとの関係を明らかにする目的で、本研究を行った。職域の集団検診受診者 149 名 (男性 98 名, 女性 51 名) を対象とした。d-ROMs 値, BAP 値, 酸化 LDL を測定した。BAP/d-ROMs 値を酸化ストレス修正比 (修正比) とした。修正比が 12.5 を超えるものは「非酸化ストレス状態」とし、修正比が 12.5 以下のものは「酸化ストレス状態」と仮定して比較した。酸化 LDL, 中性脂肪 (TG), アポリポタンパク質 B (ApoB) は、「非酸化ストレス状態」に比べ「酸化ストレス状態」で上昇を認めた。高密度リポタンパク質 (HDL) は、「非酸化ストレス状態」に比べ「酸化ストレス状態」で低下を認めた。酸化ストレス度は酸化 LDL と正の相関 ( $R = 0.376$ ) を認め、抗酸化力は TG と負の相関 ( $R = -0.503$ ) を認めた。これに対して酸化ストレスと TG とでは相関を認めなかった。抗酸化力と酸化 LDL では負の相関を認められたが ( $R = -0.167$ )、酸化ストレス度と酸化 LDL の相関に比べ相関性は低かった。抗酸化力と TG の相関について抗酸化力が「低い状態」( $BAP \leq 3500 \mu\text{mol/l}$ ) と抗酸化力が「正常状態」( $BAP > 3500 \mu\text{mol/l}$ ) で分け相関性を比較したところ、抗酸化力が「低い状態」では強い負の相関を認められたが ( $R = -0.585$ )、抗酸化力が「正常状態」では相関関係は認められなかった。本研究により、酸化ストレスは酸化 LDL を反映し、抗酸化力は TG と負の相関をすることが明らかとなった。このことから簡便に測定できる酸化ストレス度および抗酸化力を指標に用いることにより、動脈硬化の予防に寄与し、心血管リスクの指標に役立つ可能性が期待された。

キーワード：酸化ストレス, Diacron-Reactive Oxygen Metabolites (d-ROMs) テスト, Biological Antioxidant Potential (BAP) テスト, 酸化低密度リポタンパク質 (酸化 LDL), 中性脂肪 (TG)

酸化ストレスは、高血圧症<sup>1)</sup>、糖尿病<sup>2)</sup>、脂質異常症<sup>3,4)</sup>といった動脈硬化に関わる病態に関与しているとされる。高血圧症では還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NADH)/還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリノ酸 (NADPH)

の活性が増強し、酸化ストレスの1つであるスーパーオキシドアニオン ( $\text{O}_2^-$ ) を増加させ、血管内皮細胞から産生される一酸化窒素 (NO) を不活化し、血管内皮細胞における血管弛緩機能を直接低下させることが知られている<sup>1)</sup>。糖尿病では、高血

\*責任著者

糖においてタンパクがグルコースによって修飾され、終末糖化産物となる過程でヒドロキシラジカルが生成される<sup>2)</sup>。脂質異常症においては、低密度リポタンパク質 (LDL) と中性脂肪 (TG) の上昇が動脈硬化に関与するとされる<sup>3,4)</sup>。LDL は、主なタンパク質成分であるアポリポタンパク質 B (ApoB) と、脂質成分からなる球状の粒子である。LDL は酸化ストレスを受けると、特に酸化を受けやすい脂質成分から生成される脂質過酸化物が、ApoB タンパク質のリジン残基に結合し修飾する<sup>3)</sup>。したがって、酸化脂質と部分的に酸化を受けたタンパク質から成る集合体である酸化 LDL は、LDL 受容体に認識されなくなる。一方、酸化 LDL は粒子の陰性荷電の増大によりスカベンジャー受容体への親和性が著しく増大しマクロファージに取り込まれる<sup>4)</sup>。スカベンジャー受容体の発現には LDL 受容体のような制御機構は存在しないため、酸化 LDL はマクロファージに際限なく取り込まれることになり、粥状動脈硬化の初期病変であるマクロファージの泡沫化を招くと考えられている<sup>5)</sup>。この粥状硬化部に存在する過酸化物はマクロファージや血管壁細胞から放出されるサイトカインや炎症反応物質の産生を誘発し、内膜における炎症反応を起し、血管壁細胞の障害、増殖および脂質を中心とする壊死物質の蓄積により、粥状動脈硬化が形成される<sup>6)</sup>。また TG 含有量が多い超低密度リポタンパク質 (VLDL) は通常の VLDL よりも代謝が遅く、その異化の遅延と併せて TG リッチリポタンパク質が蓄積される。蓄積された TG リッチリポタンパク質は HDL との間で脂質が転送され、TG リッチ LDL が増加し TG が分解されて small dense LDL が形成される。これらの機構が動脈硬化に関与している<sup>7)</sup>。

近年、簡便に測定できる Diacron-Reactive Oxygen Metabolites (d-ROMs) テストおよび Biological Antioxidant Potential (BAP) テストが本邦において導入されて、d-ROMs テストと BAP テストを組み合わせて血中酸化ストレス総合評価に用いられている<sup>8,9)</sup>。d-ROMs テストは、生体内の活性酸素やフリーラジカルにより生じた血中の主にヒドロペルオキシド濃度を呈色反応で計測し、生体内の酸化ストレスの状態を総合的に評価している<sup>10)</sup>。BAP テストは、抗酸化物質が活性酸素やフリーラジカルに電子を与え酸化反応を止める還元能力を計測し、抗酸

化力を評価している<sup>11)</sup>。

現在、生活習慣病に関わる因子として酸化ストレスだけでなく、酸化ストレスに対する抗酸化反応も重要とされる。しかしながら、酸化ストレス度および抗酸化力と血中脂質との関係についてはよくわかっていないのが現状である。そこで今回われわれは、血液中の酸化ストレスと動脈硬化因子の1つである脂質との関係を明らかにする目的で、本研究を行った。

## 研究方法

### 1. 対象

職域の男女集団検診受診者 149 名 (男性 98 名, 女性 51 名)。

### 2. 測定項目

年齢および血中ヘモグロビン A1c (HbA1c)、酸化 LDL、LDL、TG、総コレステロール (TC)、HDL を測定した。ApoB は、ApoB-48 と ApoB-100 の N 末端の同一部分のアミノ酸配列を免疫比濁 (TIA) 法により一括して測定した<sup>12)</sup>。酸化 LDL は、ELISA 法により 4HNE (hydroxy-nonenal)-LDL (三菱油化, 東京) を用いた。なお、採血後の血液は、遠心分離し血清を使用するまで -80 度で保存した。

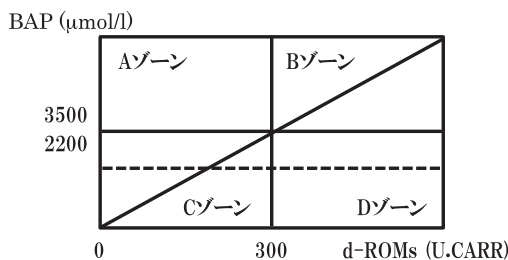
d-ROMs テストは N,N-diethyl-paraphenyldiamine (ANH<sub>2</sub>) を用いて酸化ストレス度を、BAP テストは FeCl<sub>3</sub> を用いて抗酸化力を、それぞれ FRAS4 (WISMERLL, 東京) を用いて測定した。

酸化ストレス度では、d-ROMs 値が 300 U.CARR 未満のものを「正常状態」とし、d-ROMs 値が 300 U.CARR 以上のものを「酸化ストレスにさらされている状態」とした。抗酸化力において、職域の検診集団のため全体的に抗酸化力が高く、BAP 値が 3500 μmol/l を超えるものを抗酸化力の強い「正常状態」とし、BAP 値が 3500 μmol/l 以下のものを抗酸化力が「低い状態」として分類した (図 1A)。また、BAP/d-ROMs 値を、酸化ストレス修正比 (修正比) とした。なお、修正比が 12.5 を超えるものは「非酸化ストレス状態」、修正比が 12.5 以下のものは「酸化ストレス状態」とそれぞれ仮定した (図 1B)。

### 3. 統計処理

回帰分析を行い、相関性の検討を行った。群間の比較は Mann-Whitney U test を行い、平均 ± 標準偏差で示した。群間差は危険率 5% 未満をもって有意とした。

(A) d-ROMsテスト±BAPテスト



|      |        |                  |
|------|--------|------------------|
| Aゾーン | 酸化ストレス | 正常状態             |
|      | 抗酸化力   | 正常状態             |
| Bゾーン | 酸化ストレス | 酸化ストレスにさらされている状態 |
|      | 抗酸化力   | 正常状態             |
| Cゾーン | 酸化ストレス | 正常状態             |
|      | 抗酸化力   | 低い状態             |
| Dゾーン | 酸化ストレス | 酸化ストレスにさらされている状態 |
|      | 抗酸化力   | 低い状態             |

(B) d-ROMsテストおよびBAPテストの修正比

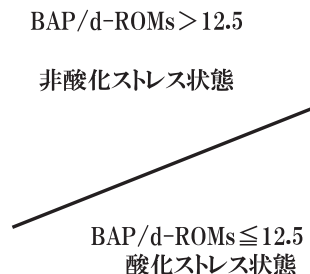


図 1

A: d-ROMs テスト ± BAP テストの関連性を示す。  
 B: 修正比が 12.5 を超えるものを非酸化ストレス状態とし、12.5 以下のものは酸化ストレス状態と仮定した。

表 1 総合的酸化ストレス（修正比）による群間比較を示す。

| n             | 82                            | 67                            | p value   |
|---------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------|
|               | 12.5 < BAP/d-ROM<br>mean ± SD | BAP/d-ROM ≤ 12.5<br>mean ± SD |           |
| Age (yrs)     | 42.1 ± 12.8                   | 49.1 ± 12.0                   | p < 0.01  |
| 酸化 LDL (U/ml) | 1.60 ± 0.36                   | 1.86 ± 0.51                   | p < 0.01  |
| LDL (mg/dl)   | 112.3 ± 26.0                  | 120.4 ± 27.7                  | p < 0.05  |
| TG (mg/dl)    | 100.2 ± 49.6                  | 139.9 ± 98.5                  | p < 0.01  |
| ApoB (mg/dl)  | 90.9 ± 16.4                   | 107.4 ± 24.9                  | p < 0.01  |
| HbA1c (%)     | 5.2 ± 0.61                    | 5.4 ± 0.50                    | p = 0.143 |
| HDL (mg/dl)   | 62.8 ± 12.3                   | 58.3 ± 14.4                   | p < 0.05  |

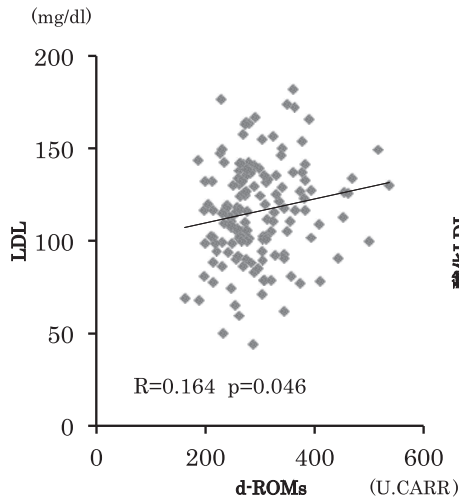
表の値は、平均 ± 標準偏差で示した。n = 149 群間の比較は Mann-Whitney U test を行い、群間差は危険率 5% 未満をもって有意とした。

## 結 果

「非酸化ストレス状態」と「酸化ストレス状態」を比較したところ、平均年齢は「酸化ストレス状態」が 49.1 ± 12.0 歳であり、「非酸化ストレス状態」の 42.1 ± 12.8 歳に比べ 7 歳高かった (p < 0.01)。酸化 LDL は「酸化ストレス状態」1.86 ± 0.51 U/ml であり、「非酸化ストレス状態」1.60 ± 0.36 U/ml に比べ、16.2% の上昇を認めた (p < 0.01)。TG は「酸化ストレス状態」139.9 ± 98.5 mg/dl で、「非

酸化ストレス状態」100.2 ± 49.6 mg/dl に比べ、39.6% の上昇を認めた (p < 0.01)。ApoB は「酸化ストレス状態」107.4 ± 24.9 mg/dl で、「非酸化ストレス状態」90.9 ± 16.4 mg/dl に比べ、18.1% の上昇を認めた (p < 0.01)。HDL は「酸化ストレス状態」58.3 ± 14.4 mg/dl で、「非酸化ストレス状態」62.8 ± 12.3 mg/dl に比べ、7.2% の低下を認めた (p < 0.05)。HbA1c は「酸化ストレス状態」5.4 ± 0.50%、「非酸化ストレス状態」5.2 ± 0.61% であり、有意差を認めなかった (p = 0.143) (表 1)。

(A) 酸化ストレスとLDL



(B) 酸化ストレスと酸化LDL

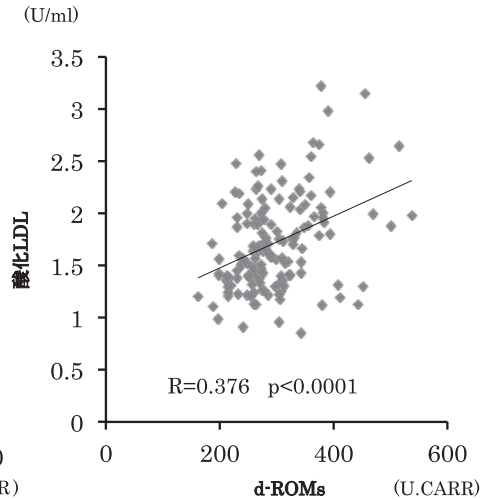
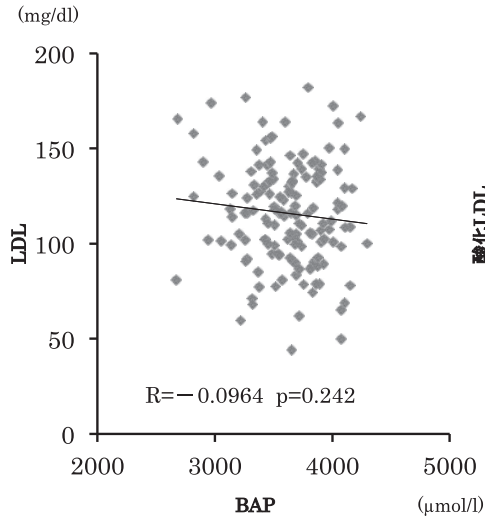


図 2

A: グラフは、酸化ストレスと LDL の散布図を示す.  $R = 0.164$ ,  $p = 0.046$

B: グラフは、酸化ストレスと酸化 LDL の散布図を示す.  $R = 0.376$ ,  $p < 0.0001$

(A) 抗酸化力とLDL



(B) 抗酸化力と酸化LDL

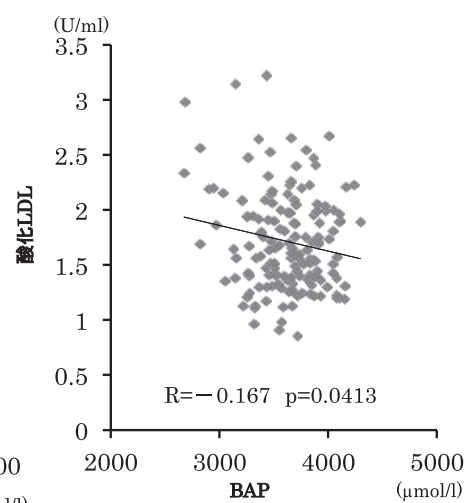


図 3

A: グラフは、抗酸化力と LDL の散布図を示す.  $R = -0.0964$ ,  $p = 0.242$

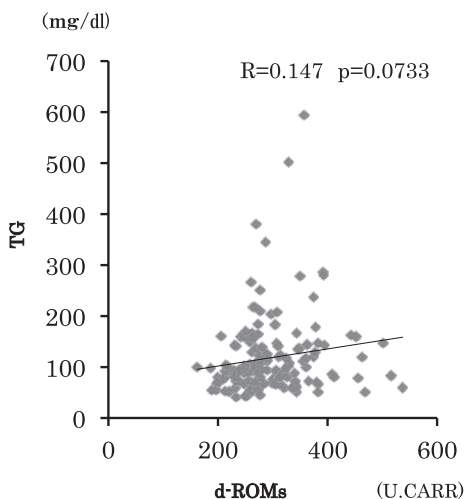
B: グラフは、抗酸化力と酸化 LDL の散布図を示す.  $R = -0.167$ ,  $p = 0.0413$

酸化ストレス度と LDL は正の相関を認めたが ( $R = 0.164$ ) (図 2A), 酸化ストレス度と酸化 LDL では更に強い正の相関 ( $R = 0.376$ ) を認めた (図 2B). 抗酸化力と LDL では相関関係は認めなかった ( $R = -0.0964$ ) (図 3A), 抗酸化力と酸化 LDL は負の相関を認めた

( $R = -0.167$ ) が, 酸化ストレスと酸化 LDL の相関に比べ相関性が低かった (図 3B).

酸化ストレスと TG は相関が認められなかった ( $R = 0.147$ ) (図 4A) が, 抗酸化力と TG は明らかな負の相関 ( $R = -0.503$ ) を認めた (図 4B).

(A)酸化ストレスとTG



(B)抗酸化力とTG

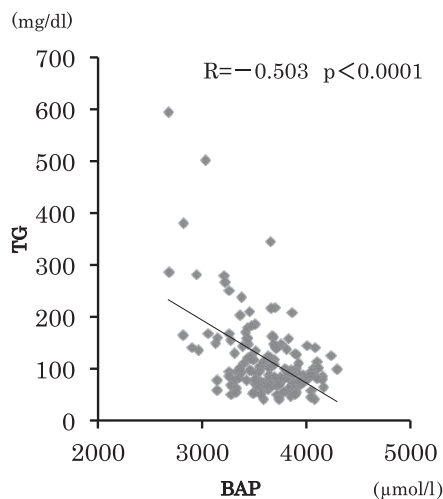
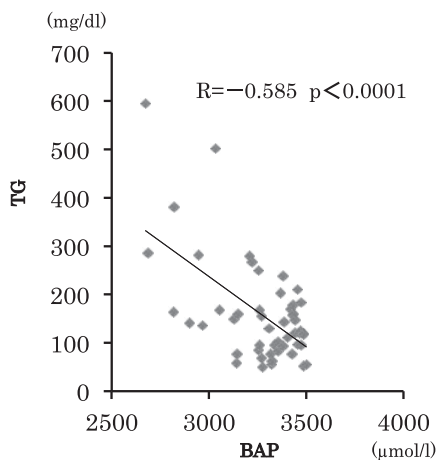


図 4

A: グラフは、酸化ストレスと TG の散布図を示す.  $R = 0.147$ ,  $p = 0.0733$

B: グラフは、抗酸化力と TG の散布図を示す.  $R = -0.503$ ,  $p < 0.0001$

(A)BAP $\leq$ 3500 (n=51)



(B)3500<BAP (n=98)

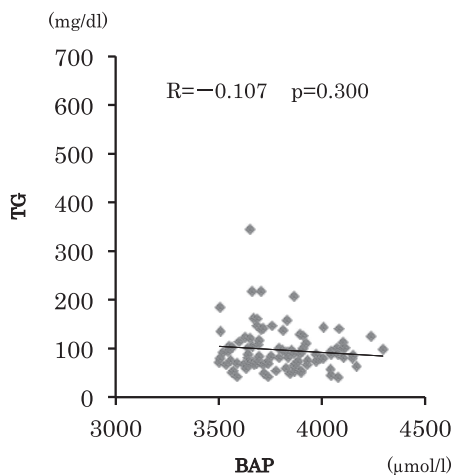


図 5

A: グラフは、BAP  $\leq 3500$  における抗酸化力と TG の散布図を示す.  $R = -0.585$ ,  $p < 0.0001$

B: グラフは、 $3500 < \text{BAP}$  における抗酸化力と TG の散布図を示す.  $R = -0.107$ ,  $p = 0.300$

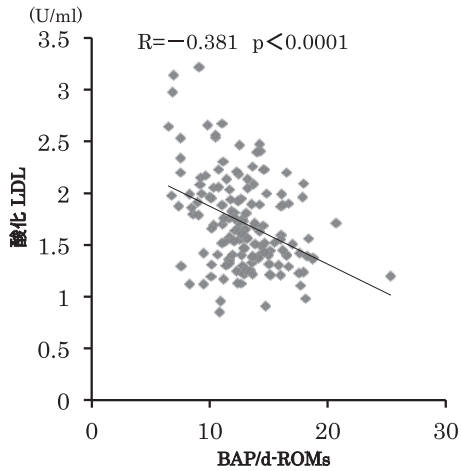
抗酸化力と TG の負の相関について、抗酸化力が「低い状態」(BAP  $\leq 3500 \mu\text{mol/l}$ ) と抗酸化力が「正常状態」(BAP  $> 3500 \mu\text{mol/l}$ ) との相関関係を比較したところ、抗酸化力が「低い状態」では、明らかな負の相関を認めたが ( $R = -0.585$ )(図 5A)、抗

酸化力が「正常状態」では、相関関係は認めなかった ( $R = -0.107$ )(図 5B)。このことから  $3500 \mu\text{mol/l}$  を超える抗酸化力では、十分に酸化ストレスを抑えているため、相関が認められないことが示唆された。

修正比と酸化 LDL ( $R = -0.381$ )(図 6A) ならび



(A)修正比と酸化LDL



(B)修正比とTG

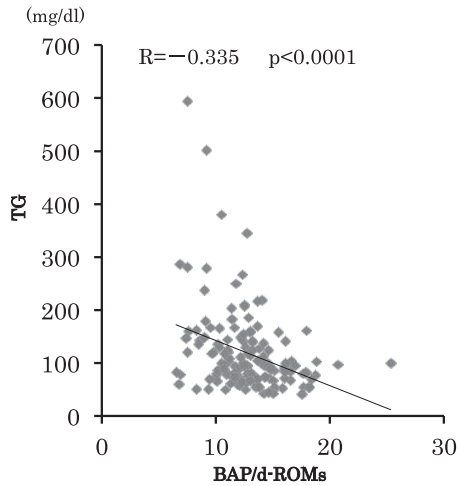
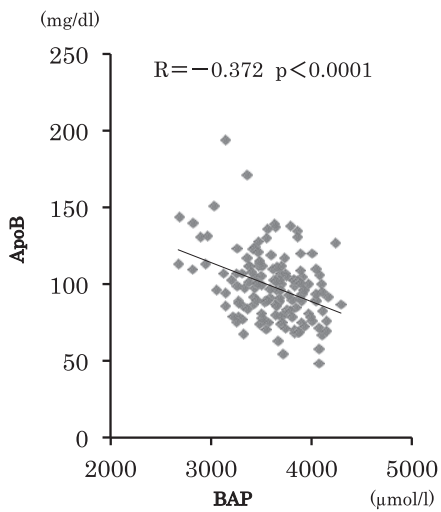


図 6

A: グラフは、修正比と酸化LDLの散布図を示す。R = -0.381, p < 0.0001  
 B: グラフは、修正比とTGの散布図を示す。R = -0.335, p < 0.0001

(A)抗酸化力とApoB



(B)修正比とApoB

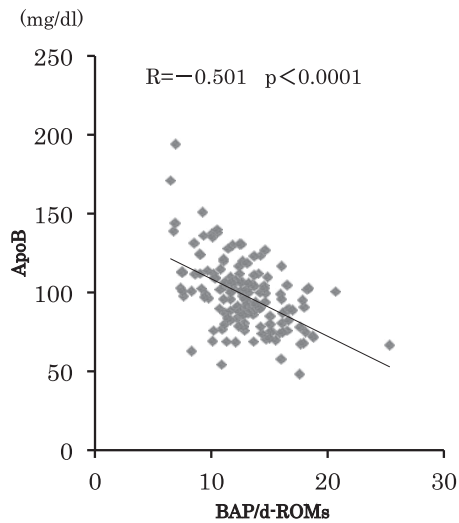


図 7

A: グラフは、抗酸化力とApoBの散布図を示す。R = -0.372, p < 0.0001  
 B: グラフは、修正比とApoBの散布図を示す。R = -0.501, p < 0.0001

に修正比とTG (R = -0.335)(図6B)では、ともに負の相関を認めた。抗酸化力とApoB (R = -0.372)(図7A)ならびに修正比とApoB (R = -0.501)(図7B)では、ともに負の相関を認めた。

さらに、酸化ストレスとHDLでは、負の相関を

認め (R = -0.198)(図8A)、抗酸化力とHDLは正の相関を認めた (R = 0.175)(図8B)。

### 考 察

予防医学の現場では、受診者個人の検査データか

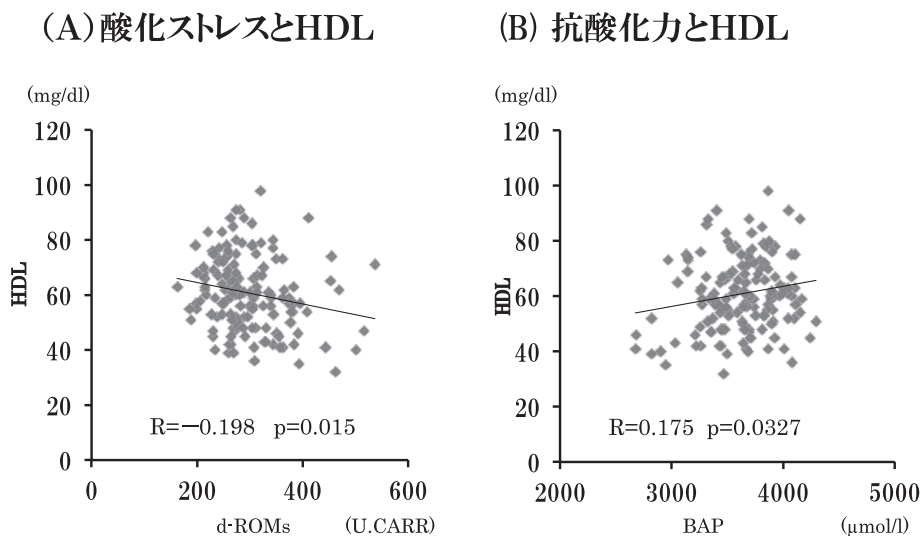


図 8

A: グラフは、酸化ストレスと HDL の散布図を示す.  $R = -0.198, p = 0.015$

B: グラフは、抗酸化力と HDL の散布図を示す.  $R = 0.175, p = 0.0327$

ら生活指導をはじめとする様々なアプローチの必要性ならびに有効性が認められている<sup>13)</sup>. 特に動脈硬化因子の1つである酸化LDLは、心血管病の予防において、重要な指標の1つとなる<sup>14, 15)</sup>. しかしながら、酸化LDLの測定は時間を要するのが実情である<sup>16, 17)</sup>.

今回、酸化ストレス度は酸化LDLを反映することが示唆された. d-ROMsテストは数分で測定可能な簡便な検査方法であり、即座に生活習慣改善の指導に役立てることが期待される.

TGはコレステロールと比べ、食事の影響を受けやすいとされる<sup>18)</sup>. 食事に含まれるTGは小腸より吸収されリポタンパク質リパーゼの働きで遊離脂肪酸(FFA)となって血漿中に生じる. 脂肪細胞は血中よりFFAとグルコースを取り込み、TGとして蓄積する. 高脂肪食を摂取すると血中FFA濃度は上昇するが、FFAはアセチルCoAまで変換されミトコンドリアTCAサイクルへ供給され、NADHが生成される. NADHが過量となると酸化的リン酸化によって消費しきれない電子からスーパーオキシドが産生され、抗酸化能を低下させる<sup>19)</sup>. 今回、抗酸化力とTGは負の相関を有することが示唆されたが、FFAの上昇によりNADHが過量となって防御因子である抗酸化力が低下するものと考えられ

る. また、抗酸化力の「低い状態」でTGと負の相関関係を認めたが、3500  $\mu\text{mol/l}$ を超える抗酸化力では、十分に酸化ストレスを抑えているため、相関が認められなかった可能性が考えられる. 糖代謝異常、内臓脂肪蓄積といったメタボリックシンドロームの抗酸化力の「低い状態」でTGの上昇は進行するが、そのような状態では抗酸化力測定がTG改善に向けた食事療法の必要性の意識付けの一助に役立つ可能性が期待された.

ApoBはLDLの粒子数の値を反映するとされており、LDLよりも冠動脈疾患の鋭敏なマーカーであるとする報告もある<sup>20)</sup>. 酸化ストレス度総合評価とApoBとの相関が明確なことから、LDL粒子数の増加による冠動脈疾患の予防においても有効であることが示唆された.

低HDL血症は冠動脈疾患の重要な危険因子であり<sup>21)</sup>、HDLは酸化ストレス度と負の相関を示し、抗酸化力と正の相関を示したが推測されるほどの相関性はなく、HDLの分画を含め、今後の検討課題と考える.

生活習慣病の予防には、禁煙、食事、運動、標準体重維持といった総合的な生活環境からの指導が必要である. 喫煙するとたばこ煙抽出液に存在するONOO<sup>-</sup>類似反応物質が肺胞壁を透過し血液中に到

達して、LDLを酸化させ動脈硬化の進展を促進させると考えられている<sup>22,23</sup>。したがって、酸化ストレス総合評価測定を禁煙指導の指標に役立てることも期待される。運動においては、激しい運動後はNADPHオキシダーゼやミエロペルオキシダーゼにより活性酸素が産生され、酸化ストレスが増強するとされる<sup>24</sup>。しかし、中等度の運動負荷では酸化ストレスは増加しないとされ<sup>25</sup>、適度な運動の指導にも酸化ストレス評価は有効となる。肥満の脂肪組織では活性酸素産生が促進し、酸化ストレスが亢進して、体重コントロールも酸化ストレス予防に有効とされる<sup>26</sup>。

脂質異常症<sup>27</sup>だけでなく糖尿病<sup>28,29</sup>、高血圧症<sup>30</sup>においても、疾患の治療による酸化ストレス改善は報告されている。糖尿病治療薬ではチアゾリジン(TZD)であるピオグリタゾン、peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ を活性化させ、酸化ストレスを減少させる<sup>28,29</sup>。降圧薬のアンジオテンシンII変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬およびアルドステロン拮抗薬による酸化ストレスの抑制効果も報告されている<sup>30</sup>。このことは、投薬治療効果の1つとして酸化ストレスが変動する可能性がある。

以上のことから、簡便に測定できる酸化ストレス度および抗酸化力を指標とすることで、酸化LDLおよびTGによる動脈硬化の予防に寄与し、心血管リスクの指標に役立てる可能性が期待される。その結果、修正比を利用することにより、酸化ストレス度および抗酸化力のバランスで判断することも可能となる。さらに、総合的な健康づくりの意識付けの一助になることが望まれる。

なお、本研究は、足利通信診療所倫理審査委員会の承認を得て行われた。

#### 利益相反

本研究に関し開示すべき利益相反はない。

#### 文 献

- 1) 土肥靖明. 高血圧症と酸化ストレス. *Nagoya Med J.* 2010;51:153-158.
- 2) 江口裕伸, 藤原範子, 大河原知水, ほか. 酸化ストレスと健康. 生物試料分析. 2009;32:247-256.
- 3) 佐藤優子, 沢村達也. 虚血性心疾患のマーカー酸化LDLとその受容体LOX-1. 生物試料分析. 2009;32:127-134.
- 4) 坂田則行. 酸化ストレスと動脈障害. 脈管学. 2003;43:685-689.
- 5) Steinberg D, Lewis A, Conner Memorial Lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation.* 1997;95:1062-1071.
- 6) McMurray HF, Parthasarathy S, Steinberg D. Oxidatively modified low density lipoprotein is a chemoattractant for human T lymphocytes. *J Clin Invest.* 1993;92:1004-1008.
- 7) 中神朋子. 食後高血糖, 食後高脂血症が動脈硬化に及ぼす影響を考察する 疫学研究をもとに. *Vascular Med.* 2010;6:213-218.
- 8) Cesarone MR, Belcaro G, Carratelli M, et al. A simple test to monitor oxidative stress. *Int Angiol.* 1999;18:127-130.
- 9) Trotti R, Carratelli M, Barbieri M. Performance and clinical application of a new fast method for the detection of hydroperoxides in serum. *Panminerva Med.* 2002;44:37-40.
- 10) 関 泰一. d-ROMSテストによる酸化ストレス総合評価. 生物試料分析. 2009;32:301-306.
- 11) Fukui T, Yamauchi K, Maruyama M, et al. Significance of measuring oxidative stress in life-style-related diseases from the viewpoint of correlation between d-ROMs and BAP in Japanese subjects. *Hypertens Res.* 2011;34:1041-1045.
- 12) 中井継彦, 笈田耕治. アポ蛋白の測定法と臨床的意義. 臨病理. 1990;38:125-134.
- 13) NIPPON DATA80 Research Group. Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population. *Circ J.* 2006;70:1249-1255.
- 14) Holvoet P, Van Cleemput J, Collen D, et al. Oxidized low density lipoprotein is a prognostic marker of transplant-associated coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:698-702.
- 15) Nishi K, Itabe H, Uno M, et al. Oxidized LDL in carotid plaques and plasma associates with plaque instability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1649-1654.
- 16) Kotani K, Maekawa M, Kanno T, et al. Distribution of immunoreactive malondialdehyde-modified low-density lipoprotein in human serum. *Biochim Biophys Acta.* 1994;1215:121-125.
- 17) Itabe H, Ueda M. Measurement of plasma oxidized low-density lipoprotein and its clinical implications. *J Atheroscler Thromb.* 2007;14:1-11.
- 18) 山田信博. 脂質異常症の治療戦略 高トリグリセライド血症における治療指標としての non-



- HDL コレステロール. 最新医. 2008;63:278-282.
- 19) 井出友美. CHAPTER6 メタボリックシンドロームと酸化ストレス. 内藤裕二, 豊國伸哉編. 酸化ストレスの医学. 東京: 診断と治療社; 2008. pp248-256.
  - 20) Sniderman A, Shapiro S, Marpole D, *et al.* Association of coronary atherosclerosis with hyperapobetalipoproteinemia [increased protein but normal cholesterol levels in human plasma low density (beta) lipoproteins]. *Proc Natl Acad Sci U S A*.1980;77:604-608.
  - 21) Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, *et al.* Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA*.1986;256:2835-2838.
  - 22) 國友 勝. 酸化ストレスと動脈硬化. 薬誌. 2007;127:1997-2014.
  - 23) Isik B, Ceylan A, Isik R. Oxidative stress in smokers and non-smokers. *Inhal Toxicol*. 2007;19:767-769.
  - 24) Sutton JR, Toews CJ, Ward GR, *et al.* Purine metabolism during strenuous muscular exercise in man. *Metabolism*. 1980;29:254-260.
  - 25) Lovlin R, Cottle W, Pyke I, *et al.* Are indices of free radical damage related to exercise intensity. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1987;56:313-316.
  - 26) Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obes Res Clin Pract*. 2013;7:e330-e341.
  - 27) Kostapanos MS, Spyrou AT, Tellis CC, *et al.* Ezetimibe treatment lowers indicators of oxidative stress in hypercholesterolemic subjects with high oxidative stress. *Lipids*. 2011;46:341-348.
  - 28) 田口昭彦, 林 俊輔. 動脈硬化の予防・治療 抗動脈硬化・抗炎症の観点から 薬物療法 チアゾリジン系薬 2 型糖尿病患者における酸化 LDL の検討. 日臨. 2011;69:100-104.
  - 29) Yang HC, Deleuze S, Zuo Y, *et al.* The PPAR-gamma agonist pioglitazone ameliorates aging-related progressive renal injury. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:2380-2388.
  - 30) Onozato ML, Tojo A, Kobayashi N, *et al.* Dual blockade of aldosterone and angiotensin II additively suppresses TGF-beta and NADPH oxidase in the hypertensive kidney. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:1314-1322.

## THE CORRELATION BETWEEN OXIDATIVE STRESS AND LIPIDS IN BLOOD

Tomoko KAWAKAMI, Akihiko YURA, Kakei RYU,  
Takehiko SAMBE, Katsutoshi OGAWA, Masahiro INAGAKI  
and Katsuzi OGUCHI

Department of Pharmacology, Showa University School of Medicine

Hidehiro KOCHIDAIRA and Shinichi IWAI

Department of Healthcare and Regulatory Sciences, Showa University School of Pharmacy

**Abstract** — Oxidative stress is one of causes of atherosclerosis due to lifestyle-related diseases. Recently easy methods have been developed to measure oxidative stress using Diacron-Reactive Oxygen Metabolites (d-ROMs) test and antioxidant potential using Biological Antioxidant Potential (BAP) test were developed. Low-density lipoprotein (LDL) is changed to oxidized (Ox) LDL by oxidative stress in blood. It is important that the antioxidant potential is effective for oxidative stress in vivo. However, the association between oxidative stress and lipid in blood has not been clarified. In this study, we investigated the association between oxidative stress and lipid in blood as a factor of atherosclerosis. There were 149 subjects (98 males and 51 females) who underwent a health checkup examination in a company. We measured d-ROMs, BAP and OxLDL. We defined that the BAP/d-ROMs ratio is the corrected ratio. We supposed the corrected ratio of  $> 12.5$  to be “no oxidative stress state” and the corrected ratio of  $\leq 12.5$  to be “oxidative stress state”. Ox LDL, triglyceride (TG) and apolipoproteinB (ApoB) in “oxidative stress state” were higher than those in the “no oxidative stress state”. High density lipoprotein (HDL) in “oxidative stress state” was lower than that in “no oxidative stress state”. There was a positive correlation between d-ROMs test and OxLDL ( $R = 0.376, p < 0.0001$ ), and a negative correlation between BAP test and TG ( $R = -0.503, p < 0.0001$ ). There was no correlation between d-ROMs and TG. There was a negative correlation between BAP and OxLDL ( $R = -0.167, p = 0.0413$ ) and it was insignificant compared with the correlation between d-ROMs and OxLDL. We derived low levels of BAP ( $BAP \leq 3500$ ) and normal levels of BAP ( $BAP > 3500$ ). There was a strongly negative correlation between BAP and TG in low levels of BAP ( $R = -0.585, p < 0.0001$ ). However, there was no correlation between BAP and TG in normal levels of BAP. In this study, it was clarified that the oxidative stress was related to OxLDL and there was a negative correlation between antioxidant potential and TG. Easy methods for measuring oxidative stress such as d-ROMs and BAP will be useful for the evaluation of atherosclerosis risk and the subsequent prevention of cardiovascular diseases.

**Key words:** oxidative stress, Diacron-Reactive Oxygen Metabolites (d-ROMs) test, Biological Antioxidant Potential (BAP) test, oxidized Low-density lipoprotein (OxLDL), triglyceride (TG)

[受付：5月1日，受理：6月2日，2014]