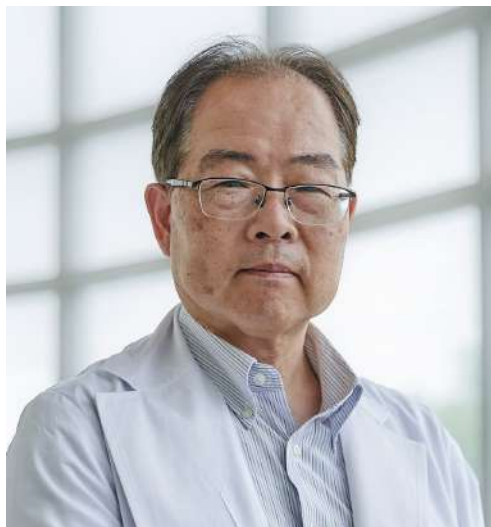




日本人人間ドック受診者データが示す d-ROMs・BAP による酸化ストレス評価の有用性

酸化と抗酸化力の両面評価から、生活習慣病・動脈硬化対策を考える

血管壁における活性酸素産生機構の存在を遺伝子レベルで解明された福井敏樹先生は、日本人集団を対象とした研究から、d-ROMs および BAP の規定因子を明らかにするとともに、尿酸代謝への介入研究にも取り組んでこられました。今回は、これまでの研究成果を振り返りながら、健診・予防医療において酸化ストレスと抗酸化力を併せて評価する意義についてお話を伺いました。

オリーブ高松メディカルクリニック 院長 理事長

福井 敏樹 先生

酸化ストレス研究のきっかけ

——福井先生に自己紹介をいただくと共に、ご研究に取り組まれたきっかけについてお伺いしたいと思います。

1989年に大阪市立大学医学部を卒業後、1993年から約2年半、米国ジョージア州アトランタのエモリー大学循環器部門に研究医として留学しました。帰国後の2001年より、NTT西日本高松診療所予防医療センタ所長および四国健康管理センタ部長を兼務し、2015年からはNTT西日本から事業継承させて頂き、医療法人社団如水会オリーブ高松メディカルクリニックの理事長兼院長として現在に至ります。

学会活動では、日本人間ドック・予防医療学会理事をはじめ、健診情報管理指導士制度委員会委員長、健診の有用性に関する研究・論文活性化委員会学術大会運営副委員長、その他、日本高血圧学会評議員、日本抗加齢医学会評議員などの役員・委員を務めております。

エモリー大学では、酸化ストレスに関する研究を始めました。酸化ストレスは、生体内における活性酸素の産生系と消去系のバランスによって規定されますが、私が最初に取り組んだのは、活性酸素の産生に関わる酵素NADPHオキシダーゼの研究でした（図1）。

血管壁における白血球と同様の活性酸素産生システムの存在を遺伝子レベルで解明

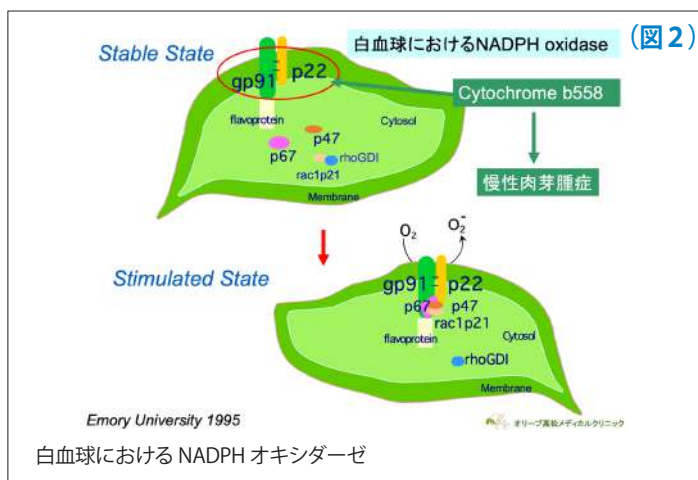
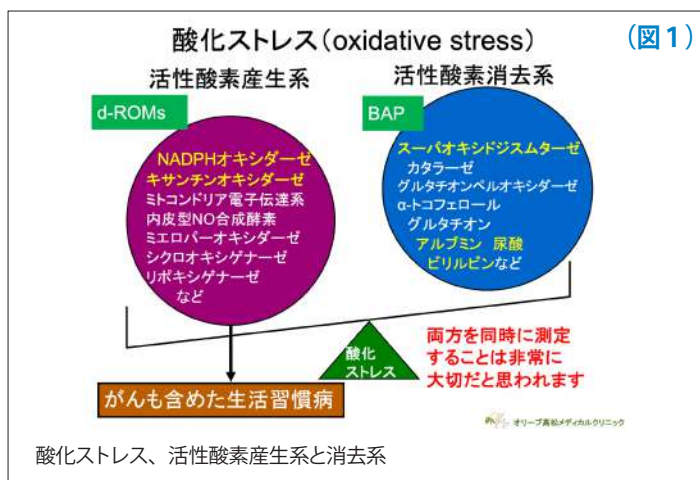
——是非NADPHオキシダーゼの研究についてお聞かせ下さい。

NADPHオキシダーゼは、白血球において侵入した細菌や異物を活性酸素によって撃退する生体防御システムとして知られていました。複数の構成因子が刺激に応じて集合し、活性化複合体を形成することで、活性酸素を産生します（図2）。

配属された研究室では「このような活性酸素産生系が血管壁にも存在し、局所で活性酸素を作っているのではないか」という仮説のもとで研究が進められていました。私は遺伝子解析を中心としたアプローチへのシフトを提案し研究を進めることになりました。

その結果、白血球系NADPHオキシダーゼの構成要素であるp22-phoxと96%同一の遺伝子配列を持つサブユニットが、血管壁にも存在することを見出しました。これは、血管壁にも白血球と同様の活性酸素産生システムが存在することを、遺伝子レベルで初めて解明した先駆的な成果となりました（図3、参考文献1）。

さらに、ラットの培養血管平滑筋細胞を用いた実験にお



いて、血管収縮物質であるアンジオテンシンIIの投与によりp22-phoxの発現が増加することを実証しました(図4)。この研究成果は、循環器領域の主要学術誌である『Circulation Research』誌に掲載されました(参考文献2)。

酸化ストレスと動脈硬化症の関連性が議論される足がかりに

白血球のNADPHオキシダーゼに遺伝子異常が生じると、小児期から重篤な感染症を繰り返す原発性免疫不全症「慢性肉芽腫症」を発症することが知られています。

当時は、白血球のように大量の活性酸素を生み出すシステムが、仮に血管壁にも存在するならば、過剰な組織傷害を引き起こすのではないかと考えていました。

一方で、血管壁にも類似した活性酸素産生システムが存在することから、それが血管障害や動脈硬化の引き金になる可能性が考えられました。

p22-phoxを同定できたことから、白血球のgp91-phoxに相当する分子も存在するはずだと予測し、研究を続けましたが、当時は発見に至らないまま帰国しました。

その後、この研究を探索し続けられた研究室は、2000年頃にこの分子はgp91-phoxそのものではなく、かなり異なった構造を持つNox-1という新たなサブユニットとして発見されました。とうとう血管壁においても独自の形で活性酸素を産生していることが明らかとなりました

(図5、参考文献3)。

こうした研究は、日本において「酸化ストレスと動脈硬化症の関連性」が本格的に議論される大きな足がかりとなったのではないかと自負しています。

酸化ストレス・抗酸化力測定(d-ROMs・BAP)導入のきっかけ

——そのようなご研究の流れの中で、d-ROMs・BAP測定を導入されるに至った経緯をお伺いします。

帰国後、日本人間ドック学会の活動を通じて、酸化ストレスを評価できるd-ROMs・BAPテストを知りました。多種多様な酸化ストレスマーカーが存在しますが、その多くは研究室レベルでしか測定できません。しかし、d-ROMs・BAPは専用試薬を用いれば一般的な健診施設にある通常の自動生化学分析装置でも測定可能であると聞き、導入の大きなきっかけとなりました。

もう一つの理由は、酸化ストレスの本質に対する着眼点です。従来の研究は産生系(酸化)のみに着目しがちでしたが、生体においては消去系(抗酸化力)とのバランスが重要です。活性酸素を測るd-ROMsと、抗酸化力を測るBAPを併用することで、産生系と消去系の両面を同時に評価できる点は非常に大きな臨床的メリットだと考えました。

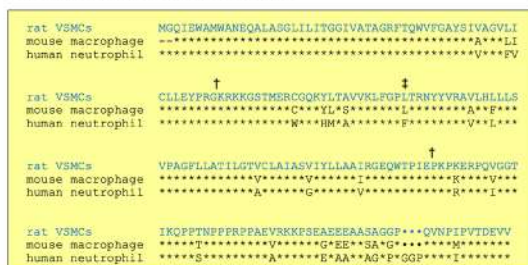
活性酸素と抗酸化力の「両面評価」が不可欠な理由

抗酸化力も併せて測定することが極めて重要だと考える最大の根拠の一つに、「SOD活性(抗酸化力)と最大寿命の関係」に関する報告があります(参考文献4)。

この知見では、類人猿の中でヒトが最も高い抗酸化能力を有していることが示されています。つまり、生体がどれだけ活性酸素に曝露されているだけでなく、それをいかに効率よく消去できるかというバランスを見極めることこそが重要だということを示しています。

(図3)

Alignment of the Deduced Amino Acid Sequence of the Cytochrome b558 α -subunit (p22-phox) of RASM, Mouse Macrophage, and Human Neutrophil

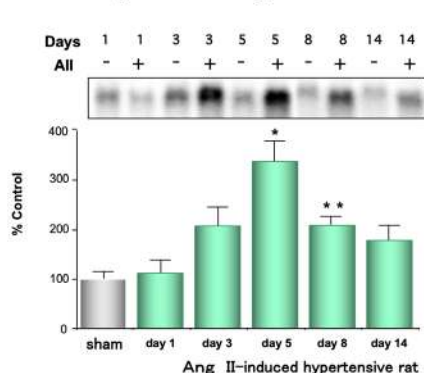


Homology: 96% with mouse, 89% with human
Fukui T. et al. Biochim Biophys Acta. 1995;1231:215-9. Emory University 1995

RASM、マウスのマクロファージ、およびヒト好中球のチトクローム b558 α サブユニット (p22-phox) の推定アミノ酸配列のアライメント

(図4)

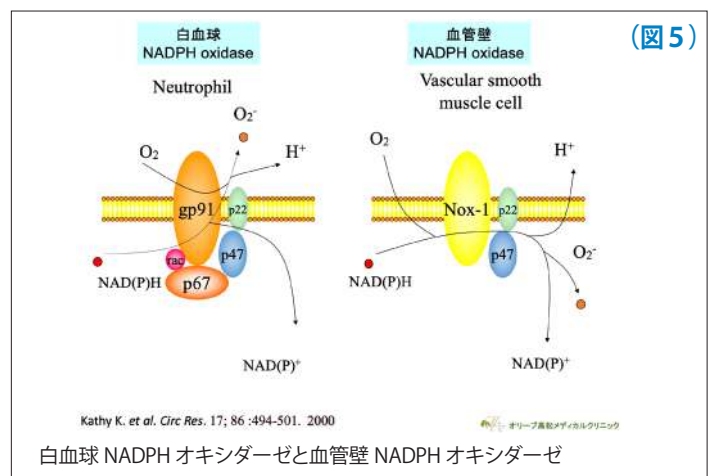
Expression of NADPH oxidase p22-phox mRNA in Aortas from Ang II-induced Hypertensive Rats



アンジオテンシン II 誘発高血圧ラットの大動脈におけるNADPH オキシダーゼ p22-phox mRNA の発現

Fukui T. et al. Circ. Res. 1997

(図5)



d-ROMsと規定因子である高感度CRPおよび内臓脂肪との関係

——人間ドックの受診者の方を対象にされたご研究において、d-ROMsの規定因子を解析されたと伺っていますが、ご説明いただけますか。

442名の人間ドックの受診者を対象にd-ROMs・BAPを測定し、どのような因子が関連しているかを検証しました。その結果、酸化ストレス度を示すd-ROMsの変動を規定する因子として、「性別」「高感度CRP」「内臓脂肪面積（VFA）」の3つが抽出されました（図6）。

女性受診者でd-ROMsが高値となる理由は今後の解明を待つところですが、他の2因子については非常に示唆に富む結果が得られました。

まず、炎症マーカーである高感度CRPの上昇に伴ってd-ROMsが上昇することは、感染症や炎症病態で活性酸素が増加するという生理学的機序とも一致します（図7）。

さらに、CTで測定した脂肪組織との関係では、d-ROMsは皮下脂肪面積とは有意な相関を示さず、内臓脂肪面積とのみ正の相関を示しました（図8）。内臓脂肪組織からは多様な炎症性サイトカインが産生されることが

ら、局所で発生する活性酸素をd-ROMsが捉えている可能性が考えられます。

「内臓脂肪型肥満がメタボリックシンドロームを引き起こし、やがて動脈硬化へと進展する」というように、内臓脂肪の蓄積が酸化ストレスを上昇させ、動脈硬化の進展に關与する可能性を示せたことは、臨床的に意義深い知見であると考えています。

BAPの規定因子とされるアルブミンと尿酸

——BAPについてはどのような規定因子があるのでしょうか。

研究の過程で、BAPを規定する因子として同定されたのがアルブミンと尿酸でした。これらは古くから生体内の代表的な抗酸化物質として知られています。アルブミンや尿酸の血中濃度が高いほどBAPも高値を示すという結果は、BAPが生体内の主要な抗酸化物質を的確に反映していることの裏付けであり、BAP測定の妥当性を示しています（図9）。

さらに、d-ROMsとBAPの関連を検討したところ、d-ROMsの上昇に伴いBAPも上昇するという正の相関傾

ステップワイズ重回帰分析によるd-ROMsを規定する因子 (図6)

Variables	Standardized Regression Coefficient	F value
Gender	0.288	20.871
hsCRP	0.208	10.847
VFA	0.165	6.241

Adjusted $R^2=0.119$, $p<0.0001$.

Abbreviations: d-ROMs, derivatives of reactive oxygen metabolites

hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein

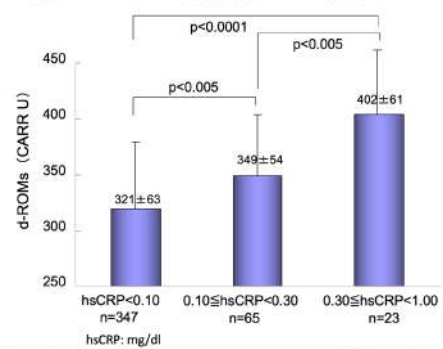
VFA, visceral fat area

Fukui T et al. Hypertens Res. 34, 1041-1045, 2011

オリーブ高松メディカルクリニック

ステップワイズ重回帰分析による d-ROMs を規定する因子

酸化ストレスと高感度CRPの関係 (図7)

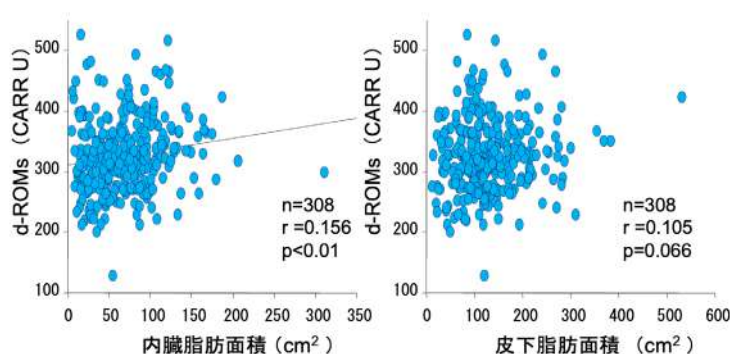


Fukui T et al. Hypertens Res. 34, 1041-1045, 2011

オリーブ高松メディカルクリニック

酸化ストレスと高感度 CRP の関係

酸化ストレスと内臓脂肪面積および皮下脂肪面積の関係 (図8)



Fukui T et al. Hypertens Res. 34, 1041-1045, 2011

オリーブ高松メディカルクリニック

酸化ストレスと内臓
脂肪面積および皮
下脂肪面積の関係

向が確認されました。これは、酸化ストレス負荷の増大に対して抗酸化力を高めようとする生理的な応答として合理的です (図10)。

活性酸素産生に対する生体の代償反応としてのBAP

生体内の活性酸素消去系には、アルブミンや尿酸に加えてビリルビンなども含まれます。一般的な人間ドックの基本検査項目ではビリルビンが含まれないことも多いので、解析因子に入れることはできませんでした。今回の解析においてアルブミンと尿酸がBAPの主要な規定因子として抽出されたことから、BAP測定によって生体内の主要な消去系が反映されていると考えられました。

このように、産生系（酸化ストレス度）はCRPや内臓脂肪蓄積などに規定されるd-ROMs、消去系（抗酸化力）はアルブミンや尿酸などに規定されるBAPとして捉えることで、酸化と抗酸化力の両面の評価ができていくという確証が得られました。

健康人における連動メカニズムについては『Hypertension Research』に「日本人におけるd-ROMsとBAPの相関関係の観点から見た、生活習慣病における酸化ストレス測定の意味」というタイトルで掲載されてい

ます (参考文献5)。

尿酸のもつ活性酸素産生・消去の二面性、および高尿酸血症治療薬の酸化ストレス・抗酸化への影響

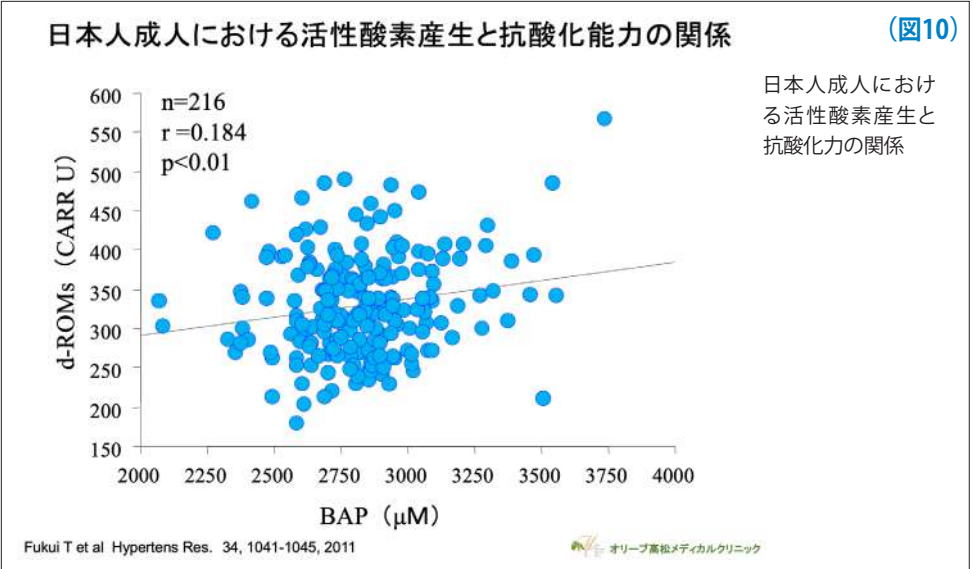
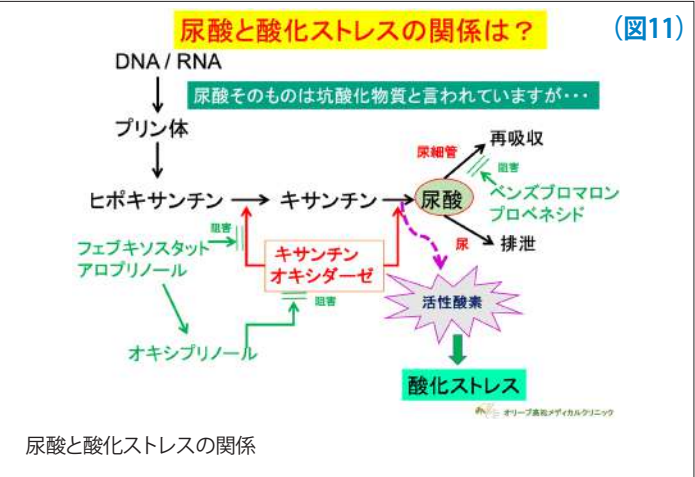
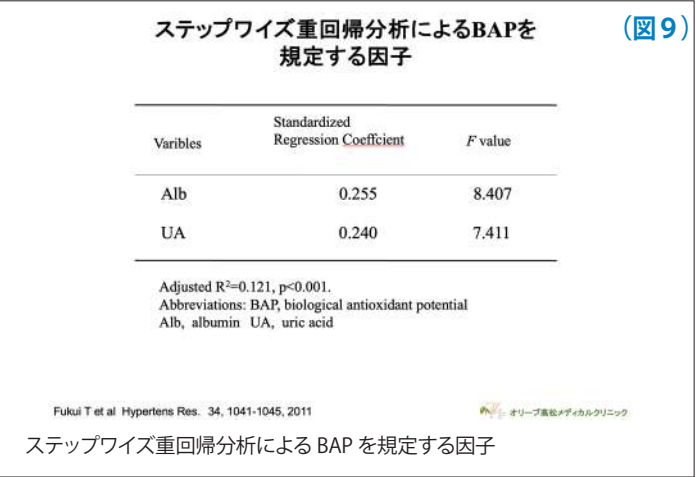
——高尿酸血症治療薬の効果に関してもd-ROMs・BAP測定でのご研究をされていると伺いました。

尿酸は非常に興味深い物質です。血中においては抗酸化物質として機能する一方で、過剰になれば痛風や心血管リスクの要因となります。

またプリン体から尿酸が合成される際に、キサンチンオキシダーゼが働き、酵素反応の過程で活性酸素が産生されます。つまり、生成過程では活性酸素を産生し、完成した尿酸自体は活性酸素を消去するという二面的な性質を有しているのです (図11)。

この尿酸の特性を踏まえ、キサンチンオキシダーゼ阻害薬であるフェブキソスタット（商品名：フェブリク）を用いた介入試験を実施しました。

当施設外来を受診した高尿酸血症患者43名を対象とし、フェブキソスタット治療前後において、血清尿酸値、血清クレアチニン値、eGFR、d-ROMs、BAPを評価しました。フェブキソスタット投与により、活性酸素産生が抑制さ



れ、d-ROMsは軽度の低下傾向を示しました。また、血中尿酸値の低下に伴って、尿酸が規定因子となるBAPは有意に低下しました。これはBAPが尿酸動態を鋭敏に反映していることの証左でもあります(図12)。

抗酸化力(BAP)を低下させると生体に不利に働くと考えられますが、酸化ストレス(d-ROMs)も同時に低減したため、両者のバランス指標であるBAP/d-ROMs比は治療前後で保たれていました(図13)。

本研究の成果は、『Clinical Therapeutics』に「フェブキソスタットの酸化ストレスへの影響」というタイトルで掲載されています(参考文献6)。

健診・予防医学の現場において、このような薬物介入に伴う酸化ストレス動態の追跡研究を行っている例は多くありません。日常診療や健診においてd-ROMsとBAPを併せて測定・解析することで、病態の解明や治療効果の多面的な評価につながる新たな知見が今後も得られるものと期待されます。

私は長年、「人間ドック・健診において動脈硬化対策として実施すべき検査」として、このd-ROMs・BAPの酸化ストレス検査を対策項目として位置づけてきました。私自身が注力している研究テーマであると同時に、臨床的にも極めて有用な指標だと考えています(図14)。

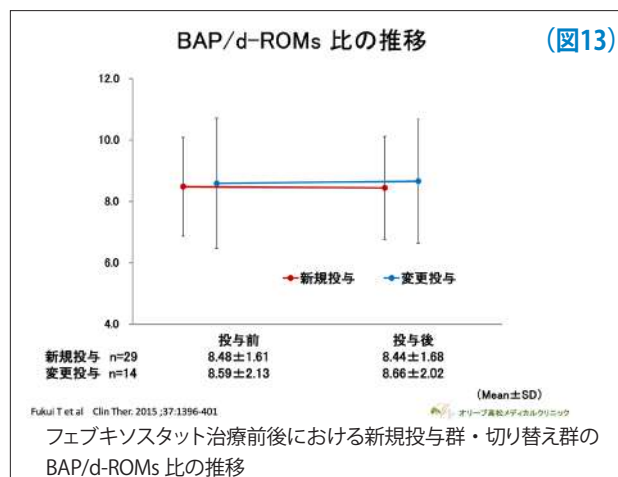
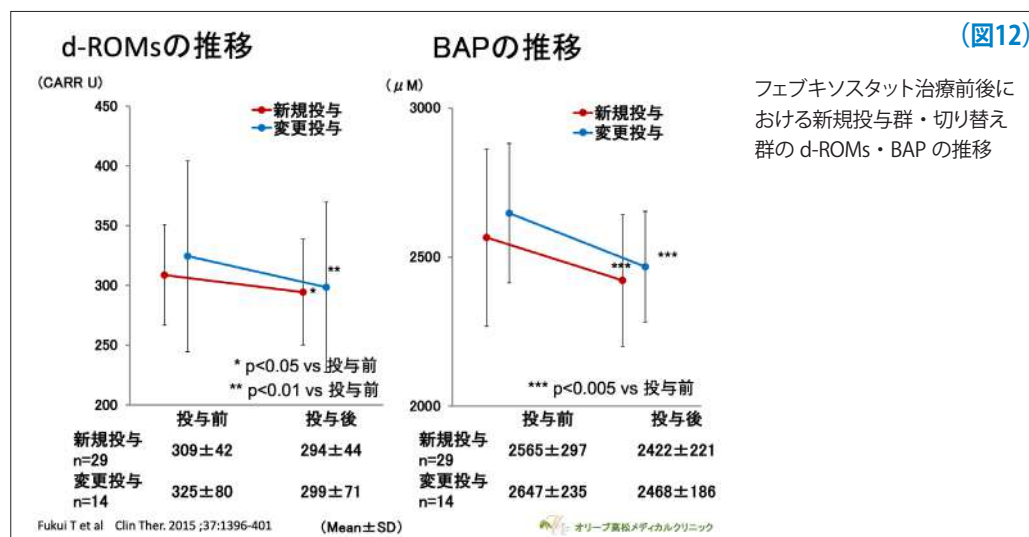
NTT西日本で人間ドックや健診に携わるようになり、

動脈硬化対策の仕事を続けてきました。動脈硬化対策の著書や論文も執筆させて頂きましたが、このような研究の経緯から酸化ストレス検査を動脈硬化対策に加えるべきであるとずっと書かせていただいています。

——大変興味深いお話をありがとうございます。受診者様へのフィードバックコメントも、先生ご自身が自筆で書かれているとお聞きました。実際にはどのように対応されていますか？

オプション検査ではありますが、多くの受診者様にd-ROMs及びBAP測定を選択していただいています。酸化ストレス・抗酸化力の検査値だけでは背景因子の特定が難しいケースもあるため、血液生化学データや問診票などすべての結果を確認した上で、個別に自筆でコメントを記載しています。

例えば、検査や生活習慣に明らかな異常がないにもかかわらず、d-ROMsがかなりの高値を示す方が稀にいらっしゃいます。その際も単に数値を指摘するのではなく、「数値の上昇傾向が見られるため、まずは生活リズムや食習慣を少し見直してみてもいいでしょうか」といった前向きな助言を心がけています。過度な飲酒や喫煙歴がある方に対しては、数値の改善にかかわらず、生活改善を促す



人間ドック・健診において動脈硬化対策として実施すべき検査 (図14)

血管機能および形態の変化を調べる非侵襲的検査

1. 血圧脈波検査
脈波伝播速度 baPWV, CAVI (壁硬化: arterial stiffness)
足関節上腕血圧比 ABI
2. 頸動脈エコー検査 (粥状硬化: アテローム硬化)
3. 血管拡張機能検査 (血管内皮機能)
FMD (Flow mediated dilatation)
RH-PAT (Reactive hyperemia peripheral arterial tonometry)

動脈硬化リスク評価のためのバイオマーカー検査

4. 内臓脂肪(面積)測定(CTおよび(Dual)BIA法)
5. 空腹時インスリン値(インスリン抵抗性)
6. 尿中微量アルブミン
7. 高感度CRP(hs-CRP)
8. 酸化ストレス(活性酸素産生能 抗酸化能)

メッセージを添えるようにしています。

——臨床現場において、d-ROMsが極端に低いケース（200U.CARR未満）の解釈に迷うという声を耳にします。このような結果をどのように評価しコメントされていますか？

d-ROMsが極めて低いこと自体に臨床的な問題はないと考えています。重篤な免疫不全などを疑う所見がなければ、「酸化ストレス負荷が非常に少なく、良好な状態である」と前向きに捉えていただいて構わないのではないのでしょうか。不必要な懸念を抱かせないためにも、「低値であることはむしろ好ましい結果ですのでご安心ください」と説明しています。これまで低値自体を異常として懸念すべきだった症例はありません。

——その際、BAPとのバランスはどのように捉えるべきでしょうか？

BAPは酸化ストレスが亢進した時に、活性化されれば十分だと思います。d-ROMsが低値で酸化ストレスが少ない状態であれば、BAPが高値を示す生理的必然性はありません。平常時に抗酸化力が過剰に亢進していなくても、感染症や急性負荷などの有事の際に抗酸化力が高まり、適切に応答できれば問題ないと言えます。

——数値そのものを評価するのではなく、その背景にある生体の状態や応答を考えることも重要なのですね。

d-ROMsのわずかな変動に対してBAPが過敏に連動していなくても、一定レベルの抗酸化力が維持されていれば生体は十分に適応できていると思います。微細な数値の揺らぎにとらわれすぎるのではなく、「酸化ストレス（d-ROMs）が有意に上昇した局面において、抗酸化力（BAP）がしっかりと反応して動員されているか」という生体防御の応答性こそを重視して評価するべきだと考えています。

——d-ROMsやBAPの数値を単に「高い・低い」と評価するのではなく、その背景にある生体の状態やストレスに対する応答を含めて数値を読み取ることの重要性を感じました。本日は臨床と研究に根ざした貴重なお話をありがとうございました。



参考文献

- 1) Cytochrome b558 α -subunit cloning and expression in rat aortic smooth muscle cells.
Fukui T, Lassègue B, Kai H, et al.
Biochim Biophys Acta. 1231:215-219, 1995.
- 2) p22phox mRNA expression and NADPH oxidase activity are increased in aortas from hypertensive rats.
Fukui T, Ishizaka N, Rajagopalan S, et al.
Circ Res. 80:45-51, 1997.
- 3) NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease.
Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M.
Circ Res. 86:494-501, 2000.
- 4) 吉川敏一, 谷 徹. 活性酸素・フリーラジカルと疾患. 化学と生物. 1999;37:475-479.
- 5) Significance of measuring oxidative stress in lifestyle-related diseases from the viewpoint of correlation between d-ROMs and BAP in Japanese subjects.
Fukui T, Yamauchi K, Maruyama M, et al.
Hypertens Res. 34:1041-1045, 2011.
- 6) Effects of febuxostat on oxidative stress.
Fukui T, Maruyama M, Yamauchi K, et al.
Clin Ther. 37:1396-1401, 2015.

福井 敏樹 先生 ご略歴

福井 敏樹

医療法人社団如水会 オリーブ高松メディカルクリニック 院長（理事長）

略歴

1989年 大阪市立大学医学部卒業
1989年 大阪市立大学医学部附属病院第一内科研修医
1993年 アメリカ合衆国エモリー大学循環器部門研究医
1997年 香川医科大学薬理学講座文部科学教官助手
2001年 NTT 西日本高松診療所 予防医療センタ所長
同 四国健康管理センタ 部長（兼務）
2015年 医療法人社団 如水会 オリーブ高松メディカルクリニック院長（理事長）

学会活動

日本人間ドック・予防医療学会 理事（2014～）
健診情報管理指導士制度委員会（2007～、2012年から副委員長 2026年から委員長）
健診の有用性に関する研究・論文活性化委員会 委員長（2020～2025）
編集委員（2006～、2020年から副委員長）、学術大会運営委員（2020～、2026年から副委員長）

日本高血圧学会評議員（2012～）

日本抗加齢医学会評議員（2007～）など

医療法人社団 如水会

オリーブ高松メディカルクリニック

香川県高松市観光町649-8

<https://www.olive.clinic/>