

The 9th OXIDATIVE STRESS · ANTIOXIDANT SEMINAR

第9回 酸化ストレス・抗酸化セミナー

プログラム抄録集

Program & Abstracts



～ 酸化ストレス・抗酸化力測定による予防医学と健康への貢献～

Contributions towards Preventive Medicine and Health by the assessment of Oxidative Stress and Antioxidant test

会期：2011年5月22日(日) 13:00 ～ 18:00

May 22, 2011 (Sunday) 13:00 ～ 18:00

会場：丸ビルホール (丸ビル 7F), 東京

Marunouchi Building Hall (Marunouchi Building 7F), Tokyo JAPAN

主催：ウイスマー研究所 / 株式会社ウイスマー

Organized by Wismerll Institute, Tokyo

セミナープログラム	6
第9回 酸化ストレス・抗酸化セミナー主催者挨拶	8

特別講演.....	11
特別講演1 ユージニオ・ルイジ・イオリオ 先生.....	13
特別講演2 井上 正康 先生	58

講演.....	63
講演1 フィリッポ・カラテッリ 先生.....	65
講演2 柴田 玲 先生.....	69
講演3 櫃本 孝志 先生.....	73
講演4 野島 順三 先生.....	79
講演5 松野 智宣 先生.....	83
講演6 永田 勝太郎 先生	97
講演7 小谷 和彦 先生.....	101
講演8 坂根 直樹 先生.....	104
講演9 山門 實 先生.....	107
講演10 倉恒 弘彦 先生.....	114

協賛企業一覧	118

Seminar Program.....	6
Opening Speech	8
* * * * *	
Keynote Lecture	11
Keynote Lecture1 Prof. Eugenio Luigi Iorio M.D., Ph.D.	13
Keynote Lecture2 Prof. Masayasu Inoue M.D., Ph.D.	58
* * * * *	
Lecture	63
Lecture1 Mr. Filippo Carratelli	65
Lecture2 Dr. Rei Shibata M.D., Ph.D.	69
Lecture3 Dr. Takashi Hitsumoto M.D.	73
Lecture4 Prof. Junzo Nojima Ph.D.	79
Lecture5 Dr. Tomonori Matsuno D.M.D., Ph.D.	83
Lecture6 Prof. Katsutaro Nagata M.D., Ph.D.	97
Lecture7 Dr. Kazuhiko Kotani M.D., Ph.D.	101
Lecture8 Dr. Naoki Sakane M.D., Ph.D.	104
Lecture9 Prof. Minoru Yamakado M.D., Ph.D.	107
Lecture10 Prof. Hirohiko Kuratsune M.D., Ph.D.	114
* * * * *	
Conponser.....	118

第9回 酸化ストレス・抗酸化セミナー

～酸化ストレス・抗酸化力測定による予防医学と健康への貢献～

会期：2011年5月22日（日）13:00～17:30（受付 12:20～）

会場：丸ビルホール（丸ビル7F）, 東京

主催：ウイスマー研究所 / 株式会社ウイスマー

◆ セミナープログラム ◆

12:20 受付開始

13:00 **開会** 主催者挨拶

ウイスマー研究所 代表 **関 泰一**

13:10 **講演 1** 『Carratelli 評価法の歴史と新規テストの紹介』

ディアクロンインターナショナル 専務取締役 製品開発部長 **Filippo Carratelli** 先生

13:25 **講演 2** 『心血管病における酸化ストレス / 抗酸化力測定の意義』

名古屋大学大学院 医学系研究科 循環器内科 特任講師 **柴田 玲** 先生

13:40 **講演 3** 『高齢者診療における d-ROMs test の測定意義』

ひつもと内科循環器科医院 院長 **櫃本 孝志** 先生

13:55 **講演 4** 『非ホジキンリンパ腫の悪性度を評価する新たなバイオマーカー「酸化ストレス度」』

山口大学大学院 医学研究科 生体情報検査学 保健学科 教授 **野島 順三** 先生

14:10 Break

14:20 **講演 5** 『酸化ストレスが唾液の分泌を抑制する』

日本歯科大学 生命歯学部 口腔外科学講座 准教授 **松野 智宣** 先生

14:35 **講演 6** 『日本人一般市民の酸化バランス防御系』

財団法人 国際全人医療研究所 理事長 / WHO（世界保健機関）心身医学・精神薬理学 教授 **永田 勝太郎** 先生

14:50 **特別講演 1** 『酸化ストレス評価の予防医学と健康への貢献 ―世界最新情報―』

国際酸化ストレス研究機構 会長 / ローマ大学医学部 教授 **Eugenio Luigi Iorio** 先生

15:25 Coffee Break

15:40 **講演 7** 『脂質診療における酸化ストレス測定の意義』

自治医科大学 医学部 臨床検査医学 講師 **小谷 和彦** 先生

15:55 **講演 8** 『糖尿病における酸化ストレス測定の意義』

国立病院機構 京都医療センター 臨床研究センター 予防医学研究室 室長 **坂根 直樹** 先生

16:10 **講演 9** 『高血圧性血管障害の新規サロゲートマーカーとしての d-ROMs、BAP テスト』

三井記念病院 総合健診センター 所長 **山門 實** 先生

16:25 **講演 10** 『疲労の客観的な評価法 ―酸化ストレスの変化―』

関西福祉科学大学 健康福祉学部 健康科学科 教授 **倉恒 弘彦** 先生

16:40 Break

16:50 **特別講演 2** 『活性酸素と脳免疫統合系の生存戦略』

宮城大学 理事・副学長 / 大阪市立大学 医学部 脳科学講座 教授 **井上 正康** 先生

17:30 閉会

18:00～19:30 懇親会（於：会場ホワイエ）

The 9th OXIDATIVE STRESS • ANTIOXIDANT SEMINAR

~Contributions towards Preventive Medicine and Health by the assessment of Oxidative Stress and Antioxidant test~

Date : May 22th, 2011 (Sun) 13:00 ~ 17:30

Venue : Marunouchi Building Hall (Marunouchi Building 7F), Tokyo, JAPAN

Organization : Wismerll Institute, Tokyo JAPAN

◆ Seminar Program ◆

- 13 : 00 **Opening Speech** President / Wismerll Institute **Mr. Yasuhiro Seki**
- 13 : 10 **Lecture1 『History of the Carratelli Panel and Introduction of new Carratelli tests』**
Vice President and Chief / product-development of Diacron International srl **Mr. Filippo Carratelli**
- 13 : 25 **Lecture2 『Clinical significance of the oxidative stress markers in cardiovascular disease』**
Assistant Professor / Department of Cardiology, Nagoya University Graduate School of Medicine
Dr. Rei Shibata M.D., Ph.D.
- 13 : 40 **Lecture3 『Significance of the d-ROMs test in elderly persons』**
Director / Hitsumoto Medical Hospital **Dr. Takashi Hitsumoto M.D.**
- 13 : 55 **Lecture4 『New biomarker "oxidation stress degree" to evaluate a malignancy of the non-Hodgkin's lymphoma』**
Professor / Department of Laboratory Science, Yamaguchi University Graduate School of Medicine
Prof. Junzo Nojima Ph.D.
- 14 : 10 **Break**
- 14 : 20 **Lecture5 『Hyposalivation is inhibited by oxidative stress』**
Associate Professor / Department of Maxillofacial Surgery, School of Life Dentistry at Tokyo, The Nippon Dental University
Dr. Tomonori Matsuno D.M.D., Ph.D.
- 14 : 35 **Lecture6 『The oxidative balance defense system of general Japanese population』**
Director / International Foundation of Comprehensive Medicine **Prof. Katsutaro Nagata M.D., Ph.D.**
- 14 : 50 **Keynote Lecture1 『Contributions to Preventive Medicine and Health by assessment of total Oxidative stress, and the latest finding in the world』**
President / International Observatory of Oxidative Stress (Salerno, Italy) **Prof. Eugenio Luigi Iorio M.D., Ph.D.**
- 15 : 25 **Coffee Break**
- 15 : 40 **Lecture7 『Significance of measuring oxidative stress in lipid clinic』**
Lecturer / Department of Clinical Laboratory Medicine, Jichi Medical University
Dr. Kazuhiko Kotani M.D., Ph.D.
- 15 : 55 **Lecture8 『Clinical significance of oxidative stress marker in diabetes care』**
Director / Preventive Medicine Laboratory, Clinical Research Center, National Kyoto Medical Center
Dr. Naoki Sakane M.D., Ph.D.
- 16 : 10 **Lecture9 『d-ROMs and BAP tests as a novel biomarkers for hypertensive vascular lesions』**
Director / Center for Multiphasic Health Testing and Services, Mitsui Memorial Hospital
Prof. Minoru Yamakado M.D., Ph.D.
- 16 : 25 **Lecture10 『Objective methods for evaluating the fatigue state —the association between oxidant stress and fatigue state—』**
Professor / Department of Health Science, Faculty of Health Science for Welfare, Kansai University of Welfare Sciences
Prof. Hirohiko Kuratsune M.D., Ph.D.
- 16 : 40 **Break**
- 16 : 50 **Keynote Lecture2 『Free Radical Theory of Evolution and Survival Instinct』**
Vice-president • Trustees / Miyagi University
Professor / Brain Science Institute ,Osaka City University Medical School
Prof. Masayasu Inoue M.D., Ph.D.
- 17 : 30 **Close**
- 18 : 00 ~ 19 : 30 **Gala Evening (Venue : Lobby in Hall of the seminar)**

ご挨拶

第9回 酸化ストレス・抗酸化セミナー開催にあたって



第9回 酸化ストレス・抗酸化セミナーにご参加くださいまして、誠に有難うございます。

近年、世界各地で活性酸素・フリーラジカルについての研究が進み、老化や疾患との関連性が明白になり、これらが関与しない病態は存在しないとまで言われています。この「酸化」と「還元」という2つの化学反応は、人々の健康や予防医学を考える上で益々重要なテーマとなって来ています。しかし、活性酸素・フリーラジカルは短い寿命と高い反応性のために、従来は生体内の状態を簡便に測定するのは極めて困難でした。こうしたなかで、イタリアの稀代の化学者、マウロ・カラテッリ先生が15年前に“d-ROMsテスト（酸化ストレス度測定）”を開発し、10年前に“BAPテスト（抗酸化力測定）”を開発しました。これらの測定法は生体内の“酸化ストレス度”と“抗酸化力”を簡便・短時間・高い再現性で計測できる測定法として、今や世界各国の研究・臨床の場で使われるようになっていきます。国内では様々な疾患状態の評価のみならず、食品、医薬品開発の重要な指標として、そして近年は疲労、痛み、QOLなどの客観的な評価法として研究がすすめられています。また、動脈硬化、糖尿病、ガンなどの生活習慣病の予兆マーカーとして人間ドックでも使われています。人々の健康やアンチエイジング、そして予防医学を考える上で注目度は年々高まっています。お陰様で国内では800を超える施設で活用されるようになっております。

2003年より開催してまいりました本セミナーは、ご周知のようにd-ROMsテスト（酸化ストレス度測定）とBAPテスト（抗酸化力測定）が日本国内の先生方のご研究によりお役にたつものとなることを意図しております。

第9回目となる本セミナーのテーマは『酸化ストレス・抗酸化測定による予防医学と健康への貢献』です。国内からは各分野のエキスパートの9名の先生方に、循環器、高齢者医療、腫瘍学、口腔外科、心身医療、生活習慣病、予防医学、総合健診、疲労などの研究結果を最新情報を含めてご講演いただきます。特別講演として、フリーラジカル研究では世界的に高名な大阪市立大学の井上正康先生には「活性酸素と脳免疫統合系の生存戦略」という演題で講演頂きます。イタリアから9度目の来日となる国際酸化ストレス研究機構（イタリア）会長のイオリオ先生に「酸化ストレス評価の予防医学と健康への貢献」という演題で特別講演頂きます。そして開発者のカラテッリ先生の代行としてフィリッポ・カラテッリ先生も来日し、「Carratelli 評価法の歴史と新規テストの紹介」について講演頂きます。

本セミナーがご参加くださいました皆様の明日からのご研究にお役に立つことを心より祈念いたしますとともに、ご協力下さいました多くの先生方、出展企業の皆様に心より深く感謝申し上げ、本セミナーに関わって下さった皆様の一層のご多幸を祈り、ご挨拶とさせていただきます。

株式会社ウイスマー
代表取締役 関 泰一

Greeting**For the opening of the 9th seminar regarding oxidative stress / antioxidant capacity**

Thank you very much for your participation in the 9th seminar regarding oxidative stress / antioxidant capacity.

With recent advances in worldwide research on active oxygen/free radicals, the association of these factors with aging and disorders has been clarified. There may be no disorder whose pathogenesis does not involve these factors. Two chemical reactions, “oxidation” and “reduction”, are important to promote human health and improve preventive medicine. However, previously, it was difficult to measure active oxygen / free radicals in vivo using a simple method due to their transient nature and high-level reactivity. Based on the background, Dr. Mauro Carratelli, a chemist in Italy, developed the “d-ROMs test (measurement of oxidative stress)” 15 years ago, as well as the “BAP test (measurement of antioxidant activity)” 10 years ago. These methods facilitate the simple, rapid measurement of oxidative stress/antioxidant activity in vivo with high-level reproducibility, and are internationally employed in the fields of research and clinical practice. In Japan, this system is applied to evaluate various diseases and obtain parameters important for food/drug development. Recently, research has been promoted for the objective assessment of fatigue, pain, and QOL. Furthermore, the two tests are also employed for “Ningen-dock”(health checkup) as predictive markers of lifestyle-related diseases such as arteriosclerosis, diabetes, and cancer. The importance of this system has been emphasized every year with respect to human health care, anti-aging, and preventive medicine. In Japan, they have also been introduced in more than 800 institutions, reflecting an increase in their necessity every year.

This seminar has been held since 2003 so that the d-ROMs and BAP tests may become available for Japanese researchers. The theme of the 9th seminar is “Contributions towards Preventive medicine and Health by the assesment of Oxidative stress and Antioxidant test”.

Nine experts in various fields in Japan will present the results of research on cardiology, geriatrics, oncology, oral surgery, psychosomatics, lifestyle-related diseases, preventive medicine, health checkup, and fatigue, including the latest information. Furthermore, Dr. Masayasu Inoue (Osaka Prefectural University), who is internationally famous for free radical research, he will give a special lecture entitled : “Free Radical Theory of Evolution and Survival Instinct”. Dr. Iorio (Chairman of the International Oxidative Stress Research Organization, Italy), who is participating in this seminar on his 9th visit to Japan, will give a special lecture entitled: “Contributions towards Preventive medicine and Health by the assesment of Oxidative stress and the latest findings in the world”. Mr. Filippo Carratelli is going to visit Japan instead of Mr. Mauro Carratelli (developer) and he will give a lecture entitled: “History of the Carratelli Panel and Introduction of New Carratelli tests”.

I hope that this seminar will be useful for your future studies. I thank the many reseachers andsponsorial companies for their cooperation. Thank you very much for your attention.

**Yasuhiro Seki, CEO
WISMERLL Co., Ltd.**

特別講演

Keynote Lecture



Eugenio Luigi Iorio

ユージニオ・ルイジ・イオリオ

国際酸化ストレス研究機構（イタリア）/ 会長
ローマ大学 医学部 / 教授

【略歴】

ユージニオ・ルイジ・イオリオ博士は、ナポリ大学（イタリア）の医学部生化学教室の教授を務めた経験を持つ。研究を始めた当初の数年間、炎症細胞の血小板活性化因子（PAF）代謝に関する実験的研究を行い、いくつかの研究は、生体液中のアルキルリン酸の独自の検出・計測法に関する特許に至った。その後、気分障害、内分泌学、免疫学、栄養学の関係に関する研究を行った。2005年には、酸化ストレス評価法の専門家として、フリーラジカル及び抗酸化物質に関する基礎研究の臨床診療への導入を主目的とする国際酸化ストレス研究機構（イタリアのサレルノ）の会長に任命された。国際酸化ストレス研究機構は、世界の35カ国以上に窓口を設けている。



E. L. Iorio. A recent photo (Qatar).

イオリオ博士は、臨床時の酸化ストレス評価に関する解析システム（イタリア人化学者マウロ・カラテリによって発明されたd-ROMsテスト等）の開発に積極的に携わっている。本分野において、博士はEUの各国（イタリア、スペイン、スイス、オーストリア、ドイツ、ノルウェー、ギリシア等）に加え、アメリカ合衆国（ハワイ）、メキシコ、日本や韓国等の東アジアで行われている多くの科学会議で招待講演を行っている。イオリオ博士は、2005年5月には、ダ



Dr. Iorio (left) with professor Cooper

ラス出身の著名なケネス・H・クーパー教授（「抗酸化健康法」の発明者）に特別賞を渡し、2008年4月には、1998年度のノーベル生理学・医学賞を受賞したルイス・イグナロ教授（心臓血管系における酸化窒素の生物的作用を発見した）と共に国際会議で招待講演を行った。これらの学術的な活動は、酸化ストレスに着目し、酸化ストレスと癌や変性疾患との密接な関係などを論じた100本近い学術論文に凝縮されている。博士は、雑誌「地中海地域における栄養と代謝」の評議会の一員、複数の学術雑誌の論文審査委員、イタリア国内の健康やウェルネスに関する雑誌の書評家を務め、その他にもイタリア・アンチエイジング医療学会（AMIA）の会員、複数の文化学会（イタリア・アンチエイジング薬剤師会、イタリア・クスミン食事療学会、薬膳協会[Pharmagourmet]、テッラヴェッキア[Terravecchia]、サン・マルツァーノ[San Marzano]）の名誉会員、科学学会（国際ゲノム医療学会、国際アンチエイジング医療学会、イタリア生化学分子生物学会、イタリア臨床検査医学会、イタリア臨床病理学会、



Dr. Iorio (left) with Nobel Prize Ignarro

イタリア・ラテンアメリカ民間療法研究会)の会員であり、エイズ(HIV)ウイルスを発見したノーベル賞受賞者リュック・モンタニエ教授の指導のもとで酸化ストレス評価法の規格化のために近年設立された欧州活性酸素研究会(ROC)のイタリア会員も務めている。

また、イオリオ博士は、イタリアの保健省の協力の下で、臨床診療におけるフリーラジカル、抗酸化力、及び酸化ストレスに重点を置いた医療に関する継続教育プログラムを年 2 回提供する活動において主任を務めており、このプロジェクトは最近スペインの薬剤師に向けても展開されている。博士は今年、酸化状態とゲノミクス、リポドミクスの関係に着目しており、これに関しては、2008 年 12 月にスペインで行われた第 1 回国際ゲノム医療学会において、博士はゲノミクス、トランスクリプトミクス、プロテオミクス、メタボロミクスの分野で得られた知見を臨床診療に導入するためのアプローチ法として「REDOXOMICS」という革新的な概念を発表した。



Dr. Iorio (1st, left, stand up) with Nobel Prize Montagnier (1st, left)

イオリオ博士は数社の製薬会社と共同で抗酸化サプリメントの効力に関する *in vivo* 及び *in vitro* 評価を行っており、また、酸化ストレス評価結果を臨床診療に応用するためのソフト (WIN OS MANAGER™) を開発した。

博士は、2009 年 6 月 5 日にはスペインで行われた国際オゾン療法会議 (会場: ガリシア地方のビゴ) で、6 月 6 日にはポルトガルのリスボンで行われた第 2 回イベリア半島アンチエイジング医療会議で招待講演を行った。日本では東京で、第 7 回フリーラジカル・セミナー (6 月 28 日) において招待講演を行い、また国際人間ドック会議 (9 月 3 日) では、日本の天皇陛下臨御のもとに招待講演を行った。2010 年の国際会議では、年に一度行われている第 9 回インド・フリーラジカル学術集会 (1 月 11 日~13 日) において、インドのハイデラバードにあるマリオットホテル・コンベンションセンターで「フリーラジカル研究の発展と健康を促進する天然物」について招待講演を行った。さらに近年では、PepCon-2010 (3 月 21 日~23 日に中国の北京で開催) で行われたプロテオミクス世界会議、第 8 回フリーラジカル・セミナー (4 月 25 日に東京で開催)、第 7 回ギリシア・フリーラジカル学会国際会議 (6 月 10 日~13 日にギリシアのスペツェスで開催) で招待講演を行った。

さらに、博士はオリーブオイル、トマト、水牛のモッツアレラチーズ等、地中海ダイエットに関するイタリアの代表的な産物に関する専門家であり、イタリアの伝統的な手作りピザを研究している国内で最も著名な学者である。これに関して人 Cosimo Mogavero と共にリア規格協会により世界で初「ナポリタン・ピザ」 (認定番 (2001 年 7 月、ローマ)、そ (2002 年 6 月、リミニ)、世しくは「老化防止ピザ」) (2005 ピザに関する研究結果は、第 2 (MEDIET) (2005 年 4 月、が発表した。博士は、さらにマルツァーノ・トマトのエキスの抗炎症特性を実証した (Free Radical Res Biol Med, 2004)。最後に、イオリオ博士は、有名な「フジッリ (fusillo)」 (2003 年、イタリアのフェリット) 等の伝統的な手作りピザを認定し、ギネスブックに申請された巨大な「スフォリアテッラ」 (イタリアの代表的な菓子) 及び巨大な「パヌオッツォ」 (ピザに似たイタリアの代表的な食品) 制作の審査員を務めた。



は、博士はイタリアのピザ職研究グループを率いて、イタリアで認定された「真の手作り号: UNI 10791:98) を開発し、の後も世界初の「健康ピザ」界初の「抗酸化ピザ」 (もし年 9 月、ローマ) を開発した。回地中海ダイエット国際会議アテネにて開催) にて、博士培養内皮細胞に対するサン・

[Eugenio Luigi Iorio, MD, PhD. *A short curriculum vitae.*]

Dr. Eugenio Luigi Iorio, MD, PhD, was professor of Clinical Biochemistry at University of Naples (Italy). In the first years of the scientific career he performed experimental studies on the platelet activating factor (PAF) metabolism in inflammatory cells. Some of these studies lead to the patent of an original method to detect and quantify alkyl-phospholids in biological fluids. Hence, he performed some studies on the relationships between mood disorders, endocrinology, immunology and nutrition. In 2005, as an expertise of oxidative stress assessment, he was appointed as the President of the International Observatory of Oxidative Stress (Salerno, Italy), which main aim is to translate into the clinical practice the basic research in the field of free radicals and antioxidants. International Observatory manages many contacts in at least 35 different countries worldwide.

In particular, Dr. Iorio actively participated to the development of some analytical systems (e. g. d-ROMs test, invented by the Italian Chemist Mauro Carratelli) for oxidative stress assessment in clinical routine. In this area, he was several times invited speaker in many scientific congresses not only in the European Union (Italy, Spain, Switzerland, Austria, Germany, Norway, Greece, etc.) but also in the United States (Hawaii), in Mexico, in East Asia, especially in Japan and in Southern Korea.

In the May 2005 Dr. Iorio gave a special prize to the famous professor Kenneth H. Cooper from Dallas (the inventor of the “antioxidant revolution”) and on 2008 April was invited speaker to an international congress together with professor Louis Ignarro, the Nobel Prize for Medicine 1998 who discovered the biological role of nitric oxide biological role in cardiovascular system. All this scientific activity has been condensed in almost one hundred academic papers, especially focused on oxidative stress, including its implications in cancer and degenerative disorders. Dr. Iorio is not only member of the scientific board of the Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism, referee for some scientific journals and reviewer of some Italian magazines on health and wellness but also member of Italian Association of Antiaging Medicine (AMIA), honorary member of several cultural associations (Italian Association of Antiaging Pharmacists, Italian Association for the Kousmine Method, Pharmagourmet, Terravecchia, San Marzano), member of several scientific associations (World Association of Genomic Medicine, World Association of Antiaging Medicine, Italian Society of Biochemistry and Molecular Biology, Italian Society of Laboratory Medicine, Italian Association of Clinical Pathology, Sociedad Italo-Latino-Americana de Etnomedicina) and Italian Member of the newly created of ROC (Reactive Oxygen European Consortium for the standardization of oxidative stress assessment methods) under the guidance of the professor Luc Montagnier, the Nobel prize who discovery the AIDS virus.

Actually, dr. Iorio is also chief of a biannual program of Continuous Education in Medicine, in cooperation with the Italian Ministry of Health, focused on free radicals, antioxidants and oxidative stress in clinical practice. This project has been recently expanded to Spanish Pharmacists. Current fields of interest in this year are the relationships among oxidant status, genomics and lipidomics. In fact on 2008 December, in Spain, he launched the innovative concept of “REDOXOMICS” at the First Congress of World Association of Genomic Medicine, as a new approach to translate in to the clinical practice the findings of genomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics.

Dr. Iorio cooperates with several pharmaceutical companies in order to evaluate the *in vivo* and *in vitro* efficacy of antioxidant supplements. He developed also the first software to manage oxidative stress results in to the clinical practice (WIN OS MANAGER™).

By focusing on the last years, in 2009, 5th June dr. Iorio was invited speaker at First International Congress of Ozone therapy in Spain (Vigo, Galixia, Spain) and on 6th June at II Iberian Congress of Antiaging Medicine, Lisboa, Portugal. Therefore he was invited speaker in Japan at VII Free Radical Seminar in Tokyo (28th June) and again in the same city at the World Conference of Ningen Dock Society (3rd September), at the presence of the Japanese Emperor. Among the international

conferences, in 2010 dr. Iorio was invited speaker at 9th annual meeting of SFRR-India on the “Advances in Free Radical Research and Natural Products in health” at Marriott Hotel Convention Centre, Hyderabad, India (January 11-13). More recently he was invited speaker at the world conference on proteomics PepCon-2010 (March 21-23, Beijing, China), at the VIII Free Radical Seminar (April, 25th, Tokyo, Japan) and in Greece (June 10-13, Spetses), at the VII International Congress of Greek Society for Free Radicals Research.

Moreover, Dr. Eugenio Luigi Iorio is an expertise on Italian typical products of the Mediterranean diet, like olive oil, tomatoes, and buffalo mozzarella cheese and the most known Italian scientist on traditional hand-made Italian pizza. Indeed, he headed, together the Italian pizzaiolo Cosimo Mogavero, the research's group who produced the first certified “genuine Neapolitan hand-made pizza”, according to the Italian Norm UNI 10791:98, in the world (Rome, July 2001), the first “fitness pizza” in the world (Rimini, June 2002) and, more recently, the first “integral antioxidant pizza” or “anti-wrinkle pizza” in the world (Rome, September 2005). Some results of the studies on pizza have been presented by Dr. Eugenio Luigi Iorio at the Second International Conference on Mediterranean Diet “MEDIET” (Athens, April 2005). Moreover, dr. Eugenio Luigi Iorio demonstrated the inflammatory properties of “San Marzano” tomato extracts on cultured endothelial cells (Free Radical Res Biol Med, 2004). Finally, he certified some kinds of traditional Italian hand-made pastas, including the very famous “fusillo” (Felitto, Italy, 2003) and was referee in the production of a giant “sfogliatella”, a typical Italian sweet, and a giant “panuozzo”, a typical Italian pizza-like food, both candidates to the Guinness Book.

Selected articles and published studies on oxidative stress

(Eugenio Luigi Iorio, 2000-2010)

1. Iorio EL. *Courses of food education in the schools: to eating well – to eating safely* [original title “*Corsi di educazione alimentare nelle scuole: mangiare bene – mangiare sicuro*”]. Scientific Nutrition Today. **2000**. 2: 17.
2. Iorio EL. *Mediterranean diet and oxidative stress* [original title “*Dieta mediterranea e stress ossidativo*”]. Proceedings Conference “The Mediterranean Diet”. April 7–9, 2000. Salerno, Italy. **2000**. Pp. 4–5.
3. Liotti F, Maselli R, De Prisco R, Iorio EL, De Seta C, Sannolo N. *Oxidant agents in work environment and professional bronchopneumopathies* [original title “*Agenti ossidanti in ambiente di lavoro e broncopneumopatie professionali*”]. Proceedings Meeting “Giornate Scientifiche della Facoltà 2000”. May 17–19, 2000. Second University of Naples. Naples, Italy. **2000**. Pp. 555–556.
4. Capunzo M, Iorio EL, Cavallo P. *Correlation between oxidative stress and plasma lipids levels: results of a preliminary study* [original title “*Correlazione fra stress ossidativo e livello di lipidi plasmatici: risultati di uno studio preliminare*”]. I Quaderni dell’Università di Salerno. **2001**. 91–102.
5. De Prisco R, Attianese P, Lione D, Balestrieri C, Iorio EL. *Oxidative stress and serum lipids*. Proceedings 10th Congreso Italo-latinoamericano de Etnomedicina. September 23–28, 2001. Isla de Margarita, Venezuela. **2001**.
6. Iorio EL, Carratelli M, Quagliuolo L, Caletti G. *Oxidative stress evaluation in athletes* Proceedings 2nd International Conference on Oxidative Stress and Aging. April 2–5, 2001. Maui, Hawaii (USA). **2001**. P. 60.
7. Iorio EL, Carratelli M, Alberti A. *A simple test to monitor the oxidative stress by evaluating total serum hydroperoxides*. Proceedings 2nd International Conference on Oxidative Stress and Aging. April 2–5, 2001. Maui, Hawaii (USA). **2001**. P. 25.
8. Iorio EL, Escalona M, De Prisco R, Attianese P, Carratelli M. *Impairment of redox balance in obesity*. Proceedings 10th Congreso Italo-latinoamericano de Etnomedicina. September 23–28, 2001. Isla de Margarita, Venezuela. **2001**.
9. Iorio EL, Quagliuolo L, Carratelli M. *The d-ROMs test: a method to monitor oxidative stress in vascular diseases* [original title “*d-ROMs test: metodo di monitoraggio dello stress ossidativo nelle patologie vascolari*”]. Minerva Cardioangiologica. **2002**. 50 (6, Suppl. 1): 143–144.
10. Iorio EL. *Oxidative stress as a health risk factor. The role of environment factors*. [original title “*Lo stress ossidativo quale fattore di rischio per la salute. Il ruolo dei fattori ambientali*”]. Proceedings Giornate Medico-Chirurgiche Romane “Ambiente: salute o malattia”. October 31, 2003. Rome, Italy. **2003**.
11. Iorio EL. *The global assessment of oxidative stress* [original title “*La valutazione globale dello stress ossidativo*”]. Il Patologo Clinico. **2003**. 5/6: 155–159.

12. Iorio EL, Boccellino M, Balestrieri P, De Prisco R, Quagliuolo L. *d-ROMs test and oxidative stress assessment*. Rendiconti e Atti della Accademia di Scienze Mediche e Chirurgiche. **2003**. 157: 49–61.
13. Balestrieri ML, De Prisco R, Nicolaus B, Pari P, Schiano Moriello V, Strazzullo G, Iorio EL, Servillo L, Balestrieri C. *Lycopene in association with α -tocopherol or tomato lipophilic extracts enhances acyl-platelet-activating factor biosynthesis in endothelial cells during oxidative stress*. Free Radical Biology & Medicine. **2004**. 36 (8): 1058–1067.
14. Carratelli M, Iorio EL. *Potential usefulness of oxidative stress in nutrition and food supplementation*. Proceedings IV Greek Congress on Free Radicals and Oxidative Stress. October, 7–10, 2004. Larissa, Greece. **2004**. P. 15.
15. Iorio EL. *d-ROMs test and global assessment of oxidative stress* [original title: “*Il d-ROMs test e la valutazione globale dello stress ossidativo*”]. Diacron International Eds. Grosseto, Italy. **2004**.
16. Iorio EL. *d-ROMs test in sport*. Cosmetic News. **2004**. 157: 272–275.
17. Iorio EL. *Oxidative stress and nutrition*. Proceedings VI Macedonian Nutrition Congress. November 19–21, 2004. Thessaloniki, Greece. **2004**. Pp. 143–144.
18. Iorio EL. *Oxidative stress and nutrition* [original title “*Stress ossidativo ed alimentazione*”]. In “Comunicazione ed educazione alimentare”. III Edizione a cura della Centrale del Latte Salerno (Salerno, Italy). **2005**. 13–16.
19. Iorio EL. *Oxidative stress, sport trauma and rehabilitation. New proposals for an integrated approach*. Proceedings XIV International Congress on Sports Rehabilitation and Traumatology “The accelerated rehabilitation of the injured athlete”. April 9–10th, **2005**. PP 127. Bologna, Italy.
20. Iorio EL. *The global evaluation of oxidative stress. The role of the laboratory* [original title “*La valutazione globale dello stress ossidativo. Il ruolo del laboratorio*”]. Proceedings Congress “Reactive oxygen species: biochemistry, pathology, prevention, laboratory”. Palermo, Mondello Palace Hotel. May 25th, 2005. Palermo, Italy. **2005**. P. 27.
21. Iorio EL. *Thermal medicine and oxidative stress*. Rev Latinoamer Quim. **2005**. 33 (suplemento especial): 63.
22. Iorio EL, Balestrieri ML. *d-ROMs test and POX ACT test. Comparison impossible*. Clinical Chemistry Laboratory Medicine. **2005**. 43(4): 457–458.
23. Iorio EL, Cinquanta L, Pisano R. *A diagnostic algorithm for the oxidative stress* [original title “*Un algoritmo diagnostico per lo stress ossidativo*”]. Italian Journal of Laboratory Medicine. **2005**. 1 (3): 137.
24. Rosolia A, Di Leo T, Iorio EL, Lipartiti T. *The d-ROMs test automation: analytical performances and clinical applications* [original title “*Automazione del d-ROMs test: performance analitiche ed applicazioni cliniche*”]. Italian Journal of Laboratory Medicine. **2005**. 1 (3): 172.

25. Banfi G, Malavazos A, Iorio EL, Dolci A, Doneda L, Verna R, Corsi MM. *The iron-o-dianisidine/xylene orange assay in comparative oxidative stress assessment. Some possible shortcomings*. Eur J Appl Physiol. **2006**. 96 (5): 506 – 508.
26. Carratelli M, Iorio EL, Bianchi L. *Methods to measure the oxidative stress* [original title “*Metodi di misurazione dello stress ossidativo*”]. ADI Magazine. **2006**. 4 (10): 405 – 414.
27. Corsi MM, Pagani D, Iorio EL, Dogliotti G, Verna R, Sambataro G, Pignataro L. *Blood reactive oxygen metabolites (ROMs) and total antioxidant status (TAS) in patients with laryngeal squamous cell carcinoma after surgical treatment*. Clin Chem Lab Med. **2006**. 44(8): 1047–1048.
28. Iorio EL. *Hypoxia, free radicals and antioxidants. The “Deutrosulfazyme®” paradox*. Hypoxia Medical J. **2006**. 1-2: 32.
29. Iorio EL. *Oxidative stress assessment in Animals. Actuality and perspectives* [original title “*La valutazione dello stress ossidativo negli animali. Attualità e prospettive*”]. Proceedings “67° Convegno Nazionale Unione Zoologica Italiana”. Napoli (Italy). **2006**, September 12nd-15th. Pp. 28.
30. Iorio EL, Cinquanta L, Pisano R. *A diagnostic algorithm to manage oxidative stress*. Australasian J Cosmet Surg. **2006**. 2 (1) : 26-30.
31. Iorio EL, D’Amicantonio T. *The oxidative stress in Odontology. From the basic research to the clinical practice* [original title “*Lo stress ossidativo in odontoiatria. Dalla ricerca di base alla pratica clinica*”]. Proceedings III Congresso ANMCO. **2006**. Rome, October, 13.
32. Iorio EL. *Oxidative stress and ageing: diagnosis, causes, effects, and treatments* [original title “*Stress ossidativo e invecchiamento: diagnosi, cause, effetti, terapie*”]. Proceedings “Giornate Siciliane di Medicina Estetica”. Palermo (Italy). **2006**, March 17th-19th. Pp. 10-11.
33. Iorio EL, Bianchi L, Storti A. *Deutrosulfazyme®: a powerful antioxidant* [original title “*Deutrosulfazyme®: un potente antiossidante*”]. La Medicina Estetica. **2006**. 30 (1): 115 – 116.
34. Iorio EL, Carratelli M, D’Amicantonio T. *Oxidative stress and diseases* [original title “*Stress ossidativo e malattia*”]. ADI Magazine. **2006**. 4 (10): 399 – 404.
35. Cavallini M, Iorio EL. *Effect of training and antioxidant supplementation on oxidative balance in martial arts*. Journal of Molecular and Clinical Pathology. **2007**. 2: 14-15.
36. Cornelli U, Iorio EL. *Antioxidants. Therapeutic and diagnostic aspects* [original title: *Antiossidanti. Aspetti terapeutici e diagnostici*]. **2007**. GUNA Eds. Milan.
37. De Bernardi Di Valserra M, Iorio EL, Tripodi S, Pedroni F, Dogliotti G, Galliera E, Corsi MM. *Peripheral arterial occlusive disease and CO₂ balneotherapy: effect on free radicals release (ROMs) and total antioxidant status (TAS)*. Journal of Molecular and Clinical Pathology. **2007**. 4: 27–31.
38. Iorio EL. *Oxidative stress and sport* [original title: “*Stress ossidativo e sport*”]. European Journal of Health, Sport and Nutrition. **2007**. 1: 102–103.

39. Iorio EL. *Oxidative balance and nutritional supplementation in chronic and degenerative disorders* [original title: “*Bilancio ossidativo ed integrazione nutrizionale nelle patologie cronico-degenerative*”]. Proceedings 3° Congresso Internazionale Nutrizione e malattie cronico-degenerative. 2007, June 2nd and 3rd, Ponzano Veneto (TV), Italy. **2007**. 34–39.
40. Iorio EL, D’Amicantonio T, Nardi GM. *Nutrition and oxidative stress. From biochemistry to the clinical practice* [original title: “*Alimentazione e stress ossidativo. Dalla biochimica alla pratica clinica*”]. ADI MAGAZINE. **2007**. 92–97.
41. Iorio EL, Ferreri C, Cozzolino R, Manara S, Ferreri R. *Plasma total oxidant status and erythrocyte plasmamembrane lipidomics. A preomising synergy in the molecular diagnostics of anti-aging*. Proceedings 9th International Congress of Aesthetic Medicine. 2007, October 11th –13th Milan, Italy. **2007**. Pp. 145.
42. Melillo G, Iorio EL, Giuliano F, Balzano, Melillo EM. *Oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease: validation of a new photometric test (exhalation test) for the measurement of hydrogen peroxide in exhaled breath condensate*. Rassegna di Patologia dell’Apparato Respiratorio. **2007**. 22: 98-104.
43. Pasquini A, Luchetti E, Marchetti V, Cardini G, Iorio EL. *Analytical performances of d-ROMs test and BAP test in canine plasma. Definition of the normal range in healthy Labrador dogs*. Vet Res Commun. **2008**. 32 (2): 137–143.
44. Regano N, Iorio EL, Guglielmi A, Mazzuoli S, Francavilla A, Fregnan S, Leogrande G, Guglielmi Fw. *The assessment of oxidative stress in clinical practice and its importance in nutrition*. Nutritional Therapy & Metabolism. **2008**. Vol. 26 no. 4, pp. 149-162
45. Mandas A, Congiu MG, Balestrieri C, Mereu A, Iorio EL. *Nutritional status and oxidative stress in an elderly Sardinian population*. Mediterr J Nutr Metab. **2008**. DOI 10.1007/s12349-008-0016-1.
46. Banfi G, Iorio EL, Corsi MM. *Minireview: oxidative stress, free radicals and bone remodeling*. Clin Chem Lab Med. **2008**. Oct 10. [Epub ahead of print]. PMID: 18847368.
47. Iorio EL. *The laboratory in oxidative stress study* [original title “*El laboratorio en el estudio del estrés oxidativo*”]. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Plan Nacional de Formation Continuada. Análisis Clínicos II. Modulo II. **2008**. 1–28.
48. D’Amicantonio T, Polizzi E, Iorio EL, Gherlone E. *Free radicals and antioxidants in the oral cavity* [original title “*Radicali liberi e antiossidanti nel cavo orale. Un delicato equilibrio*”]. Prevenzione odontostomatologica. **2009**. 1: 3–15.
49. Iorio EL, Balestrieri ML. *The oxidative stress* [original title “*Lo stress ossidativo*”]. Trattato Italiano di Medicina di Laboratorio, di Angelo Burlina, Ed. Balestrieri C, Piccin, Padua, Italy. **2009**. 533–549.
50. Mandas A, Iorio EL, Congiu MG, Balestrieri C, Mereu A, Cau D, Dessì S, Correlli N. *Oxidative imbalance in HIV-1 infected patients treated with antiretroviral therapy*. Journal of Biomedicine and Biotechnology. **2009**. Article ID 749575, 7 pages. doi:10.1155/2009/749575.

51. Landoni G, Mariani E, Oriani G, Donarini C, Guerrerio T, Iorio EL. *Improvement of antioxidant status in women conventionally treated for breast cancer after 12 months of a cow milk whey-based supplementation. A preliminary study.* Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism. **2009.** 2(2): 127-131.
52. Iorio EL. *New perspectives in oxidative stress research: the Redoxomics.* Proceedings International Conference on Advances in Free Radicals Research, Natural Products, Antioxidants and Radioprotectors in Health – Ninth Annual Meeting of the Society of Free Radical Research India. January 11th-13th, 2010. Hyderabad (India). **2010.** 26–27.
53. Iorio EL. *The novel field of Redoxomics.* Proceedings BIT Life Sciences' 3rd Annual PepCon-2010. March 21th-23th, 2010. Beijing (China). **2010.** 283.

Salerno, 30th March 2011.

Eugenio Luigi Iorio



28. LO STRESS OSSIDATIVO
E.L. Iorio, M.L. Balestrieri

PREMESSE FISIOPATOLOGICHE

In tutti gli organismi viventi esiste un delicato equilibrio fra la produzione e l'eliminazione delle cosiddette specie chimiche ossidanti (SCO) (1). Sotto questa denominazione si riunisce una folla categoria di atomi, singoli o raggruppati, ovvero di molecole in grado di sottrarre, in determinate condizioni, uno o più equivalenti riducenti (atomi di idrogeno e/o elettroni) ad altre specie chimiche, per converso, riducenti (Fig. 1) (1).

Le SCO vengono generalmente suddivise in due grandi categorie, varietà non radicaliche e varietà radicaliche, quest'ultime essendo caratterizzate dal possedere almeno un elettrone spaiato in uno degli orbitali più esterni (Tabella I) (1,2).

In rapporto all'elemento il cui atomo partecipa direttamente all'azione ossidante si distinguono specie chimiche ossidanti o reattive centrate sull'ossigeno (reactive oxygen species, ROS), sull'azoto (reactive nitrogen species, RNS), sul carbonio (reactive carbon species, RCS), sullo zolfo (reactive sulphur species, RSS) e sugli alogenuri, in particolare sul cloro (RAS/RCS) (1,3). Va rilevato che non tutte le suddette specie a) sono ugualmente reattive, per cui è più corretto usare il termine "ossidanti" che sicuramente le accomuna tutte e b) hanno una brevissima emivita, alcune di esse potendo addirittura essere isolate (es. trifenilmetile) (3).

Le SCO non rappresentano "scaglie impazzite" ma normali prodotti del metabolismo cellulare che giocano un ruolo rilevante nell'economia generale dell'intero organismo (1,3,4). Infatti, alcune di esse, quali l'anione superossido ($O_2^{\cdot-}$), il perossido di idrogeno (H_2O_2) e il radicale idrossile (HO^{\cdot}), sono comunemente utilizzate dai leucociti polimerfonucleati per distruggere i batteri (killing fagocitario) (1,5). Altre, come l'ossido di azoto (NO^{\cdot}), svolgono un ruolo determinante nella regolazione della pressione arteriosa e nella modulazione dei fenomeni reattivi (6). Altre ancora, come l'acido ipocloroso ($HClO$) costituiscono una valida risorsa per la distruzione di cellule tumorali (7,8).

Purtroppo, in determinate condizioni, aumentando di livello in determinati distretti (es. apparato cardiovascolare, sistema nervoso, articolazioni, intestino, bronchi, cavo orale etc.), le SCO possono, proprio per la loro capacità ossidante, attaccare e, quindi, danneggiare molecole endogene, come quelle di lipidi, glicidi, acidi nucleici e proteine, con conseguenti lesioni dapprima circoscritte e poi via via più diffuse, fino ad un coinvolgimento sistemico (9). Si parla in tali casi, di stress ossidativo o ossidante, un fattore emergente di rischio per la salute (9).

Per prevenire o, comunque, rallentare questi processi indesiderati di ossidazione, nel corso di millenni di evoluzione, gli organismi viventi si sono "adattati" a convivere con la presenza delle SCO, difendendosi dalla potenziale lesività di queste ultime grazie ad un complesso sistema di difesa, costituito dagli antiossidanti (10). Questi comprendono una serie di enzimi (superossidodismutasi, catalasi, perossidasi) e di agenti non enzimatici, di provenienza sia esogena (vitamine, polifenoli) che endogena (acido urico, bilirubina). È ovvio che quando il-

Fig. 1. Esempio di azione ossidante dei radicali liberi. L'attacco ad un doppio legame.

Dr. E. L. Iorio is one of the Authors of the 9th Vol. of the Italian Treatise of Laboratory Medicine

酸化ストレス評価の予防医学と健康への貢献 ～世界最新情報～

ユージニオ・ルイジ・イオリオ

国際酸化ストレス研究機構（イタリア）/ 会長

ローマ大学 医学部 / 教授

「健康決定因子」の中でも、栄養、運動、喫煙、アルコール、薬物等に関するライフスタイルは、予防医学において非常に重要な役割を担っている（1）。実際、減量等でライフスタイルを改善することにより、心臓血管系疾患、糖尿病、肥満、メタボリック症候群、神経変性疾患、癌など、先進国における何百万人もの人々の主な死因となっている多くの病気を予防することができる（1）。

一方では、上記した全ての病気が、酸素フリーラジカルなどの化学的酸化物質の生成と抗酸化物質による酸化物質の除去の均衡が崩れる酸化ストレスと密接に関連している（2、3）。

したがって、健康な生活を送り、生活習慣病を予防／制御するためには、酸化不均衡の識別と調整が重要となる（4）。

しかし、特定の臨床像を示さない酸化ストレスを識別するためには、d-ROMs テスト、BAP テストや新たに開発された anti-ROMs テストを含む Carratelli 測定法などの臨床検査が必要となる（5）。

この予防医学における新たな分野では、生活習慣病にかかりやすい被験者及び生活習慣病を持っている被験者に対して、臨床診療における Carratelli 測定法の有用性が実証されており、一般住民間における罹患率及び死亡率の減少に貢献することが期待される（6、7）。

実際に、一次予防においては、喫煙（4、8）、過度の飲酒（9）、ヘロイン中毒（10）、運動不足（11）などの生活習慣に關係する全ての健康リスク要因や強度の有酸素運動（12）などを d-ROMs テストによって識別することができた。興味深いことに、日本における最近の原発事故に関連して、放射線ヨウ素療法を受けている患者の酸化ストレスを d-ROMs テストで識別することができ（13）、放射線を浴びたマウスの酸化ストレスを削減する際のビタミン C サプリメントの有用性も d-ROMs テストによって確認できた（14）。放射線ヨウ素療法の主な作用は水分子などの共有結合の切断であるため、強力な水酸ラジカル（HO・）、つまり有機ヒドロペルオキシドが発生し、これを d-ROMs テストで検出することができる（15）。

臨床診療においても、生活習慣病に關する酸化ストレスを計測する際に d-ROMs テストの有用性が確認された。例えば、高血圧など（16）の生活習慣病に關して、薬物治療後でも計測でき（17、18）、脂質異常症患者のシンバスタチン摂取後の計測（19）、2 型糖尿病患者のグルタチオン前駆物質サプリメント摂取後の計測（20）、下肢血管疾患患者の抗酸化サプリメント摂取後の計測（21）、温熱療法後の計測（22）などにおいても d-ROMs テストの有用性が確認された。脳卒中のリスク因子である閉塞型睡眠時無呼吸のエピソード後には d-ROMs テストの値が著しく上昇し（23）、高い酸化度が確認された（24）が、経ロジピリダモールを使用している患者の頰動脈血管内膜切除術後には d-ROMs テストの値は減少し（25）、事前調査において虚血再灌流障害を評価する際の d-ROMs テストの有用性が確認された（26）。

しかし、予防医学の新たな見方によれば、血管性イベントの半数以上は生活習慣に關する健康リスク要因を持たない者に起こると言われている（27）。例えば、27,000 人以上の健康な米国女性に対して行われた大規模な調査では、イベントの 77%は、LDL コレステロール値が 4.14 mmol/L(160 mg/dL)以下の被験者に対して起こり、45%が LDL コレステロール値が 3.36 mmol/L(130 mg/dL)以下の被験者に対して起こった。したがって、喫煙、高血圧、糖尿病など、従来のリスク要因を付加的に評価するリスク分類体系がリスク予測を向上させる反面、複数の研究においてはイベントの 20%から 25%は、これらのリスク要因の一つにしか該当しない者に起きていることが示されている（27）。

したがって、予防医学において最も重要なバイオマーカーは、炎症および酸化ストレスであると思われる（4、27）。例えば、事前調査では、トリグリセリドやコレステロール値が標準値でも d-ROMs テストの値が高い場合やその逆の場合が示され、i) 酸化ストレスは自立した健康リスク要因である（28）こと、ii) 少なくとも 2 型糖尿病患者及び／または肥満患者に対しては、コレステロール全体ではなく、酸化コレステロ

ール (ox-LDL) の方が、心血管系疾患発症リスクのバイオマーカーとして適切である (29) ことが示唆された。

さらに、健常対照群と比較して d-ROMs テストの値が高い場合には、心臓血管系疾患患者の C 反応性タンパク質 (HS-CRP) に対する高い刺激感応性が認められ (30)、アテローム性動脈硬化症に関係する炎症の臨床モデルである歯周炎との関連性が認められた (31–34)。

さらに、d-ROMs テストによって計測された酸化ストレスは勃起障害の診断にも有効であり、内皮障害を明らかにすることにより、より重篤なアテローム性動脈硬化症の予想が行えるようになった (35)。

最後に、地中海ダイエットのような栄養療法による介入研究では、肥満被験者における d-ROMs テストの値が減少することが認められた (36)。

結論として、生活習慣に関連する健康リスク要因および生活習慣病は、酸化物質と抗酸化物質の不均衡による酸化ストレスと密接に関わっている。酸化ストレスを持ちやすい被験者及び酸化ストレスを持っている被験者に対して、臨床医は d-ROMs テストなどの特定のテストを行えば、全身及び局所的な酸化バランス状態 (活性物質の生成／除去比) を確認し、明確化できるだろう。医療従事者がこのように行動することにより、抗酸化治療の必要が示された場合の処方に加え、特定の、または全身的／局所的な抗酸化治療に対する正確なモニタリングを行うことができ、生活習慣病を削減できるであろう。

Contributions to preventive medicine and health by assessment of total oxidative stress, and the latest finding in the world

Prof. Eugenio Luigi Iorio, MD, PhD

International Observatory of Oxidative Stress (Salerno, Italy)

Among all known “health’s determinants” lifestyle – that, in turn, includes nutrition, exercise, cigarette smoke, alcohol, drugs and so on – plays a crucial role in preventive medicine (1). In fact very simply positive change in life style, e. g. weight loose, can prevent or improve many common diseases like cardiovascular diseases, diabetes, obesity, metabolic syndrome, neurodegenerative disorders and cancer, that are the leading causes of millions of deaths each years in industrialized countries (1).

On the other hand all the above diseases showed closely related to oxidative stress as defined as the breakdown of the equilibrium between the production and the elimination by antioxidants of chemical oxidant species, like oxygen free radicals (2, 3).

Therefore the identification of oxidative unbalance and its correction is an important step of any strategy aimed to build a healthy lifestyle and to prevent/control many lifestyle-related diseases (4). However because oxidative stress doesn’t exhibit a specific clinical picture it can be recognised only by means of specific laboratory tests, like those of the so-called Carratelli’s panel, that includes mainly d-ROMs test, BAP test and the newly developed anti-ROMs test (5).

In this emerging field of preventive medicine, Carratelli’s panel test proven suitable in clinical practice either in subjects predisposed or in those suffering from life style-related diseases thus positively contributing to the reduction of morbidity and mortality for all causes in general population (6, 7).

In fact in primary prevention d-ROMs test was able to identify all the major life style related health risk factors like cigarette smoke (4, 8), alcohol abuse (9), heroin addiction (10), low exercise (11) as well as strong aerobic activity (12) and so on. Interestingly, on the light of the recent nuclear accident in Japan, d-ROMs test was able to detect oxidative stress in patients undergoing radio iodine therapy (13) and to evaluate the effectiveness of vitamin C supplement on oxidative stress lowering in irradiated mice (14). In fact the main effect of ionising radiations is to break covalent bonds like that of water molecule thus generating the powerful hydroxyl radical (HO•) and therefore organic hydroperoxides that are detected by d-ROMs test (15).

Moreover d-ROMs test showed useful in clinical practice in order to monitor oxidative stress in classically life style related disorders like hypertension (16) even after specific pharmacological treatment (17, 18), in dyslipidemia after simvastatin intake (19), in type 2 diabetes mellitus after glutathione precursors supplementation (20), and in lower limb vascular disease after antioxidant supplementation (21) as well as after thermal treatments (22). Noticeably d-ROMs test values increased after episodes of obstructive sleep apnoea (23) a risk factor for stroke, where very high level of oxidant capacity were found (24), but decreased after carotid endarterectomy in patients taking oral dypiridamole (25), thus showing its singular ability to evaluate ischemia reperfusion damage, according to previous preliminary reports (26).

However in a new perspective of preventive medicine we should consider that more than half of all future vascular events will occur in individuals without classical health risk factors linked to life style like (27). For example, in a large-scale analysis of >27,000 healthy American women, 77% of all future events occurred in those with LDL-C levels <4.14 mmol/L (<160 mg/dL) and 45% of all events occurred in those with LDL-C values <3.36 mmol/L (<130 mg/dL) (27). Therefore although risk-scoring systems that additionally evaluate traditional risk factors such as smoking, hypertension, and diabetes

greatly improve risk prediction, multiple studies demonstrate that 20% to 25% of all future events occur in individuals with only 1 of these factors (27).

On this basis inflammation and oxidative stress biomarkers are considered fundamental in preventive medicine (4, 27). For instance a preliminary study showed that normal levels of triglycerides and/or cholesterol can be associated to high d-ROMs test values and vice versa thus suggesting that i) oxidative stress can be an independent health risk factor (28) and ii) the evaluation of oxidised cholesterol (ox-LDL), rather than total cholesterol, can be a suitable biomarker of cardiovascular risk, at least in type diabetes mellitus and/or obesity (29).

Moreover higher d-ROMs test values compared to healthy controls were found closely related to high sensitivity C Reactive Protein (HS-CRP) in cardiovascular diseases (30) and associated to periodontitis, a relevant clinical model of inflammation linked to atherosclerosis (31–34).

Furthermore, oxidative stress as measured by d-ROMs test showed useful in erectile dysfunction that revealing an endothelial dysfunction can predict more severe atherosclerosis (35).

Finally interventions studies like a Mediterranean diet-like nutrition regimen was shown to reduce d-ROMs test values in obese subjects (36).

In conclusion, lifestyle-related health risk factors and diseases are closely related to oxidative stress, an unbalance between pro- and anti-oxidant factors. Any clinician should examine any subject at risk or suffering from oxidative stress with specific tests, like d-ROMs test, able to identify and circumstantially define the true status of the systemic/local oxidative balance (production/elimination ratio of chemically reactive species). This new behavior of healthy professionals is the right premise not only for any antioxidant therapy prescription, when indicated, but also for a correct monitoring of either specific or antioxidant systemic/topical treatments, thus contributing to the reduction of the burden of lifestyle-related diseases.

References

1. Iorio EL. *Lifestyle-related diseases and oxidative stress*. Official Journal of Japan Society of Ningen Dock. 2009. 24 (2): 612.
2. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. 2nd ed. Oxford Clarendon Press, 1989.
3. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. *Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease*. Int J Biochem Cell Biol. 2007. 39: 44-84.
4. Cornelli U, Cornelli M, Terranova R, Luca S, Belcaro G. *The importance of oxidative stress as a risk factor for morbidity*. La Medicina Biologica. 2004. 1: 13–18.
5. Regano N, Iorio EL, Guglielmi A, Mazzuoli S, Francavilla A, Fregnan S, Leogrande G, Guglielmi FW. *The assessment of oxidative stress in clinical practice and its importance in nutrition*. Nutritional Therapy & Metabolism. 2008. 26: 149–162.
6. Iorio EL, Balestrieri ML. *The oxidative stress* [original title “*Lo stress ossidativo*”]. Trattato Italiano di Medicina di Laboratorio, di Angelo Burlina, Ed. Balestrieri C, Piccin, Padua, Italy. 2009. 533–549.
7. Vassalle C, Boni C, Di Cecco P, Landi P. *Elevated hydroperoxide levels as a prognostic predictor of mortality in a cohort of patients with cardiovascular disease*. Int J Cardiol. 2006. 110(3): 415–416.
8. Ippolito S, Lonati S, Novembrino C, Sores E, Bamonti F. *Oxidative status in smokers*. Biochimica Clinica. 2002. 3 (26): 287.
9. Trotti R, Carratelli M, Barbieri M, Micieli G, Bosone D, Rondanelli P, Bo P. *Oxidative stress and thrombophilic condition in alcoholics without severe liver disease*. Haematologica. 2001. 86: 85–91.
10. Pereska Z, Dejanova B, Bozinovska C, Petkovska L. *Prooxidative/antioxidative homeostasis in heroin addiction and detoxification*. Bratisl Lek Listy. 2007. 108 (9): 393–398.
11. Flore R, Gerardino L, Santoliquido A, Catananti C, Pola P, Tondi P. *Reduction of oxidative stress by*

- compression stockings in standing workers.* Occup Med (Lond). 2007. 57 (5): 337–341.
12. Iorio EL. *d-ROMs test in sport.* Cosmetic News. 2004. 157: 272–275.
13. Ballardini M, Barsacchi R, Bodei L, Caraccio N, Cristofani R, Di martino F, Ferdeghini M, Kusmic C, Madeddu G, Monzani F, Rossi AM, Sbrana I, Spanu A, Traino C, Barale R. *Oxidative and genotoxic damage after radio-iodine therapy of Graves' hyperthyroidism.* International Journal of Radiation Biology. 2004. 80 (3): 209–216.
14. Yamamoto T, Kinoshita M, Shinomiya N, Hiroi S, Sugawara H, Matsushita Y, Majima T, Saitoh D, Seki S. *Pretreatment with ascorbic acid prevents lethal gastrointestinal syndrome in mice receiving a massive amount of radiation.* J Radiat Res. 2009. 1-12.
15. Alberti A, Bolognini L, Macciantelli D, Carratelli M. *The radical cation of N,N-diethyl-para-phenyldiamine: a possible indicator of oxidative stress in biological samples.* Res Chem Intermed. 2000. 26 (3): 253–267.
16. Digiesi V, Oliviero C, Gianno V, Rossetti M, Fiorillo C, Oradei A, Lenuzza M, Nassi P. *Reactive metabolites of oxygen, lipid peroxidation, total antioxidant capacity and vitamin E in essential arterial hypertension.* Clin Ter. 1997. 148 (11): 515–519.
17. Digiesi V, Fiorillo C, Cosmi L, Rossetti M, Lenuzza M, Guidi D, Pace S, Rizzuti G, Nassi P. *Reactive oxygen species and antioxidant status in essential arterial hypertension during therapy with dihydropyridine calcium channel antagonists.* Clin Ter. 2000. 151 (1): 15–18.
18. Incandela L, Belcaro G, Cesarone MR, De Sanctis MT, Griffin M, Cacchio M, Nicolaides AN, Bucci M, Barsotti A, Martines G, Cornelli U, Di Renzo A. *Oxygen-free radical decrease in hypertensive patients treated with lercanidipine.* Int Angiol. 2001. 20 (2): 136–140.
19. Tzanakari A, Efthimiadis I, Tavridou A, Efthimiadis Ap, Psirropoulos D, Lefkos N. *The antioxidant action of statins and other antioxidants in dyslipidaemia.* Hippokratia. 2004. 8 (3): 128–132.
20. Sekhar RV, McKay SV, Patel SG, Guthikonda AP, Reddy VT, Balasubramanyam A, Jahoor F. *Glutathione synthesis is diminished in patients with uncontrolled diabetes and restored by dietary supplementation with cysteine and glycine.* Diabetes Care. 2011. 34 (1): 162–167.
21. Cesarone MR, Belcaro G, Carratelli M, Cornelli U, De Sanctis MT, Incandela I, Barsotti A, Terranova R, Nicolaides A. *A simple test to monitor oxidative stress.* International Angiology. 1999. 18 (2): 127–130.
22. Dogliotti G, Galliera E, Iorio EL, De Bernardi Di Valserra M, Solimene U, Corsi MM. *Effect of immersion in CO₂-enriched water on free radical release and total antioxidant status in peripheral arterial occlusive disease.* Int Angiol. 2011. 30 (1): 12–17.
23. Christou K, Kostikas K, Pastaka C, Tanou K, Antoniadou I, Gourgoulisanis KI. *Nasal continuous positive airway pressure treatment reduces systemic oxidative stress in patients with severe obstructive sleep apnoea syndrome.* Sleep Med. 2007. [December; Epub ahead of print; PMID: 18077211].
24. Altamura C, Squitti R, Pasqualetti P, Gaudino C, Palazzo P, Tibuzzi F, Lupoi D, Cortesi M, Rossini PM, Vernieri F. *Ceruloplasmin/Transferrin system is related to clinical status in acute stroke.* Stroke. 2009. 40(4): 1282–1288.
25. Kusmic C, Petersen C, Picano E, Busceti C, Parenti G, Laghi Pasini F, Barsacchi R. *Antioxidant effect of oral dipyrimidole during cerebral hypoperfusion with human carotid endarterectomy.* Journal of Cardiovascular Pharmacology. 2000. 36 (2): 141–145.
26. Dionisio C, Pozzi D, Lisi A, Santoro N, Grimaldi S. *The Diacron's kit for the monitoring of plasma free radicals: correlation with stress and pathological states* [original title “Il kit Diacron per il monitoraggio di radicali liberi plasmatici: correlazione a stati di stress e patologici”]. Report of the Experimental Medicine Institute. National Council of Research. Rome, Italy. 1999.
27. Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, et Al. *Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events.* Circulation. 2004. 109 (Suppl. IV): IV-6 –IV-19.
28. De Prisco R, Attianese P, Lione D, Balestrieri C, Iorio EL. *Oxidative stress and serum lipids.*

- Proceedings 10th Congreso Italo-latinoamericano de Etnomedicina. September 23–28, 2001. Isla de Margarita, Venezuela. 2001.
29. Bamonti F, Novembrino C, De Giuseppe R, de Liso F, Tirelli S, Vigna L, Riboldi L. *Oxidative status in obesity: role of diabetes*. *Obesitologia Hungarica*. 2009. 1: 55.
30. Kamezaki F, Yamashita K, Kubara T, Suzuki Y, Tanaka S, Kouzuma R, Okazaki M, Tasaki O, Otuji Y. *Derivatives of reactive oxygen metabolites correlates with high-sensitivity C-Reactive Protein*. *J Atheroscl Thromb*. 2008. 15(4): 206–212.
31. Tamaki N, Tomofuji T, Ekuni D, Yamanaka R, Morita M. *Periodontal treatment decreases plasma oxidized LDL level and oxidative stress*. *Clin Oral Investig*. 2010. Aug 18. [Epub ahead of print].
32. Tamaki N, Tomofuji T, Ekuni D, Yamanaka R, Yamamoto T, Morita M. *Short-term effects of non surgical periodontal treatment on plasma level of reactive oxygen metabolites in chronic periodontitis patients*. *Journal of Periodontology*. 2009. doi:10.1902/jop.2009.080640.
33. Tamaki N, Tomofuji T, Maruyama T, Ekuni D, Yamanaka R, Takeuchi N, Yamamoto T. *Relationship between periodontal condition and plasma reactive oxygen metabolites in patients in the maintenance phase of periodontal treatment*. *Journal of Periodontology*. 2008. DOI: 10.1902/iop.2008.080082.
34. Masi S, Salpea KD, Li K, Parkar M, Nibali L, Donos N, Patel K, Taddei S, Deanfield JE, D'Aiuto F, Humphries SE. *Oxidative stress, chronic inflammation, and telomere length in patients with periodontitis*. *Free Radic Biol Med*. 2011. 50 (6): 730–735.
35. Barassi A, Colpi GM, Piediferro G, Dogliotti G, Melzi D'Eril GV, Corsi MM. *Oxidative stress and antioxidant status in patients with erectile dysfunction*. *J Sex Med*. 2009. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01279.x
36. Porkert M, Sher S, Alexopoulos E, Pedersen MF, Terry JB, Narlow K, Reddy U, Ziegler TR, Dunbar SB, Jones DP, Harrison D, Taylor WR, Sutcliffe D, Hooper C, Wayne Alexander R, Quyyumi AA. *Effects of mediterranean diet or supplements on circulating endothelial progenitor cells in obesity*. *JACC*. 2006. 345A.

9th FREE RADICAL AND ANTIOXIDANT SEMINAR

KEY NOTE LECTURE

Contributions to Preventive Medicine and Health by assessment of Total Oxidative Stress, and the latest finding in the world.

Dr. Prof. Eugenio Luigi Iorio, MD, PhD
International Observatory of Oxidative Stress
(Salerno, Italy)

www.osservatoriostressossidativo.org

TOKYO, 2011, MAY 22th.

OXIDATIVE STRESS results by an unbalance between prooxidant and antioxidant systems

Radiations, drugs, heavy metals
Cigarette smoking, alcohol, pollution
Inadequate exercise, to be sedentary
Infectious and other diseases

Oxidant Species ↑

Reduced intake and/or reduced synthesis
and/or reduced bioavailability and/or
increased antioxidant consumption

Antioxidant defences ↓

Cell damage
Tissue damage
Organ damage
Systemic damage

Cardiovascular diseases

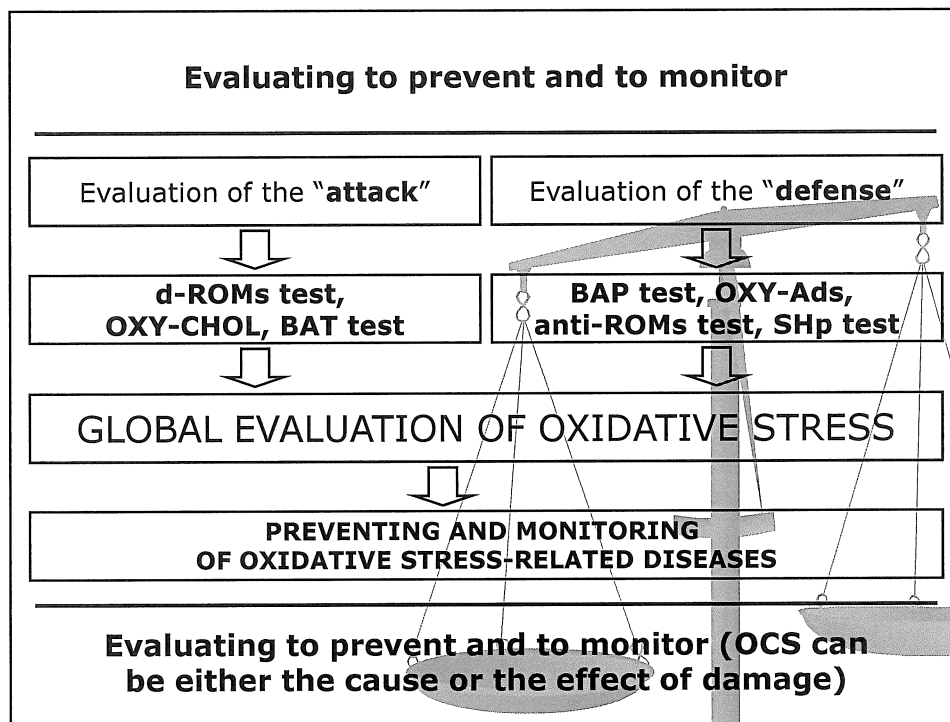
Alzheimer's d.
Parkinson's d.

Early aging

Inflammations,
neoplasm

Other diseases

Oxidant chemical species can be either the cause or the effect of OXIDATIVE STRESS



Lifestyle accounts alone for 70% of total mortality

- ☞ Lifestyle – that involves nutrition, physical activity, cigarette smoke, alcohol, medications and so on – is a highly relevant “health’s determinant”. Overweight and physical inactivity together with a low fruit and vegetable intake seem to be crucial in the early mortality or disability thus widely contributing to the “loss of years”.
- ☞ Non-genetic factors seem to account for 70-80% of all attributable risks of mortality and a bad lifestyle alone can trigger or aggravate many lifestyle-related diseases like cardiovascular diseases, diabetes, obesity, metabolic syndrome, neurodegenerative disorders and cancer, that are the leading causes of millions of deaths each years in industrialized countries.
- ☞ *The good news is that more than 70% of the major causes of mortality is estimated to be avoidable through changes in lifestyle. Therefore the recognition of the occurrence of risk factors and their identification is an important step of any strategy aimed to build a healthy lifestyle and to prevent/control lifestyle-related diseases.*
- ☞ Oxidative stress, an emerging health risk factor, may play a relevant role. Unfortunately it don’t show any clinical picture but it can be evidenced only by means of specific biochemical tests, including the so-called “Carratelli’s panel” that proven very useful in the management of lyfestile-related disorders.

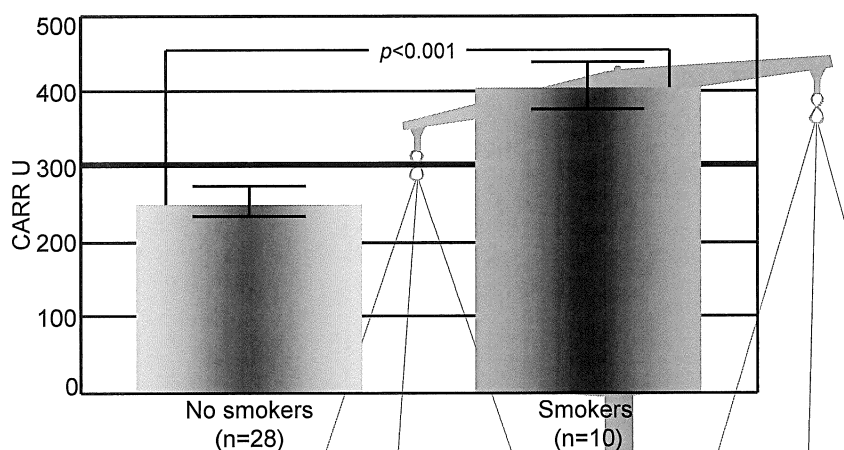
Usefulness of oxidative stress monitoring in preventive medicine

The evidence of Carratelli's panel

1. Primary prevention. The role of oxidative stress evaluation on lifestyle-related health risk factors: smoking, alcohol abuse, drugs and narcotics, work environment, caloric excess, inadequate exercise.
2. Secondary prevention. The role of oxidative stress evaluation on lifestyle-related diseases: cardiovascular diseases, diabetes, obesity, dyslipidemia, cancer.

Tokyo, 2011, MAY 22th.

Life style related health risk factors: cigarette smoke. 1.



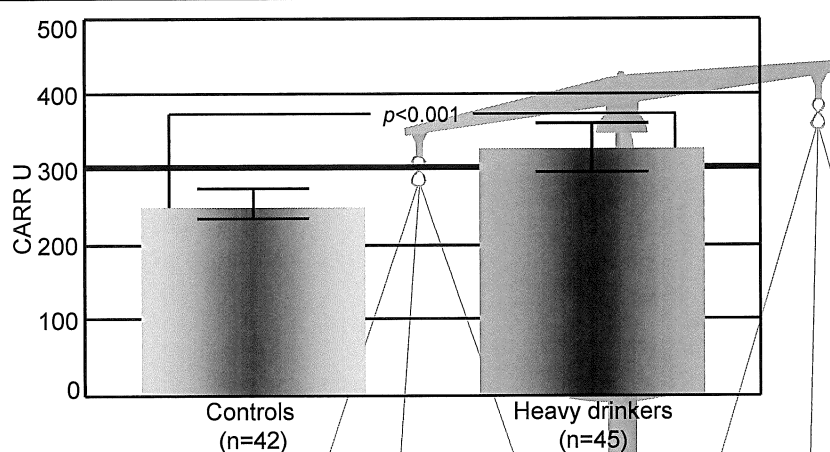
Significantly higher d-ROMs test values in smokers vs. non smokers (Cornelli, 2001)

Life style related health risk factors: cigarette smoke. 2.

Analyte	Normal range	Group A	Group B
d-ROMs test	250-300 CARR U	216 ± 73	310 ± 47
OXY-Adsorbent test	>350 mmol/L HClO	374 ± 21	303 ± 41
-SHp test	450-650 mmol/L	389 ± 79	334 ± 58
HCy	< 10 mmol/L	8.8 ± 2.3	12.6 ± 7.8
Vitamin B ₁₂	164-835 pmol/L	341 ± 116	206 ± 101
Serum folate	7-28 nmol/L	11.8 ± 4.4	12.5 ± 3.6

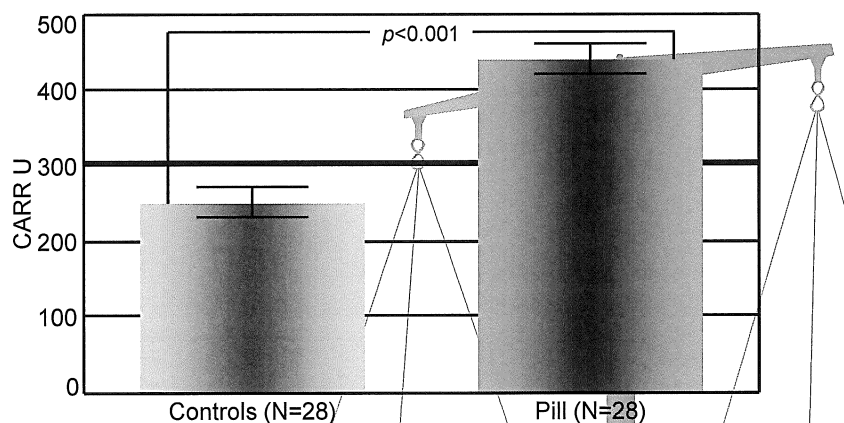
Group A: (<30 cigarettes/day). Group B: (>35 cig/day/35 yrs)

**More severe impairment of oxidative balance
in strong smokers vs. mild smokers (*Ippolito, 2002*)**

Life style related health risk factors: alcohol abuse.

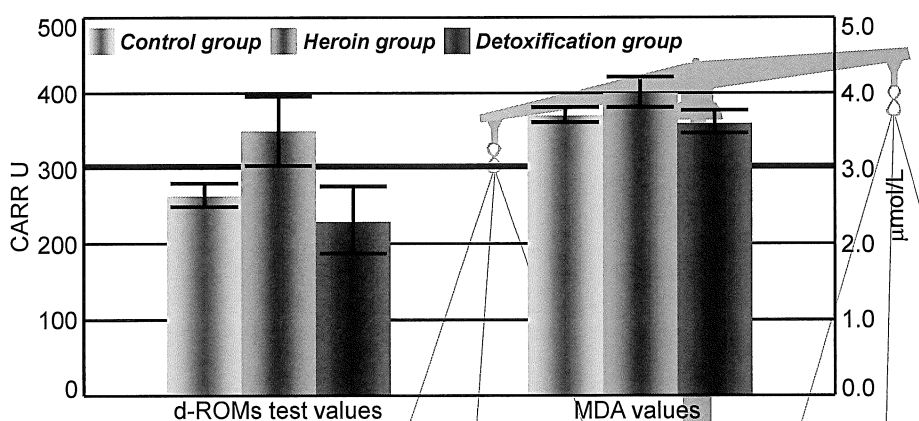
**Significantly higher d-ROMs test values
in heavy drinkers vs. controls (*Trotti, 2001*)**

Life style related health risk factors: drugs.



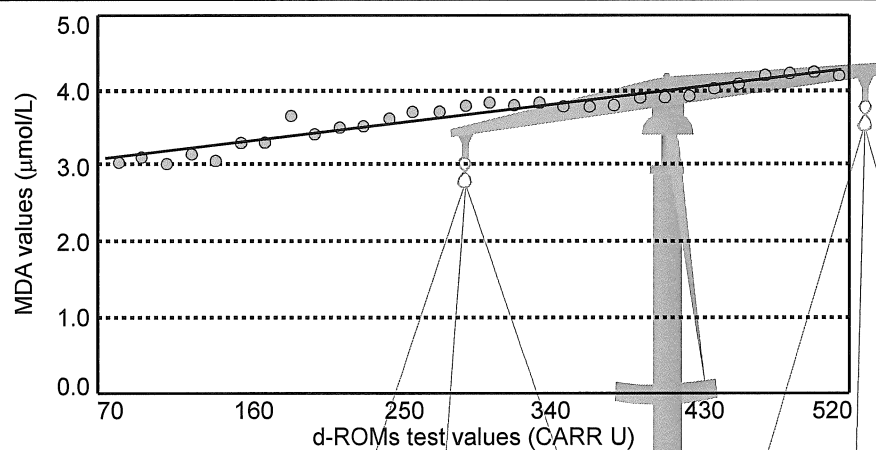
Significantly higher d-ROMs test values in women taking contraceptive pill vs. controls (Cornelli, 2001)

Life style related health risk factors: heroin addiction. 1.



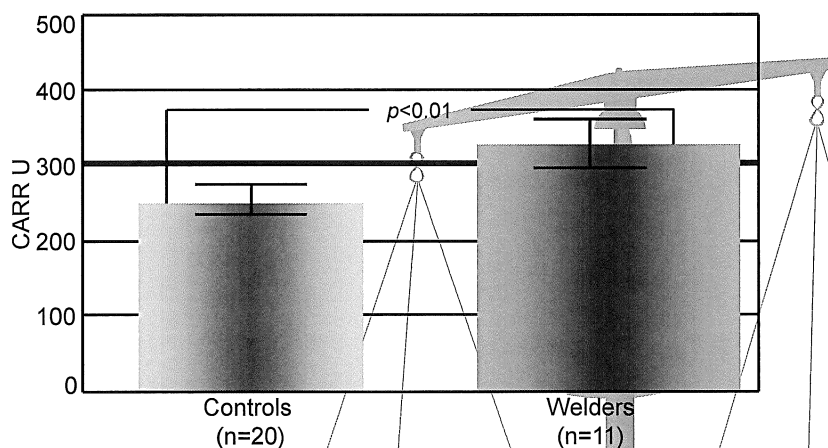
Significantly ($p < 0.05$) higher d-ROMs test and MDA values in heroin addiction vs. controls (Pereska, 2007)

Life style related health risk factors: heroin addiction. 2.



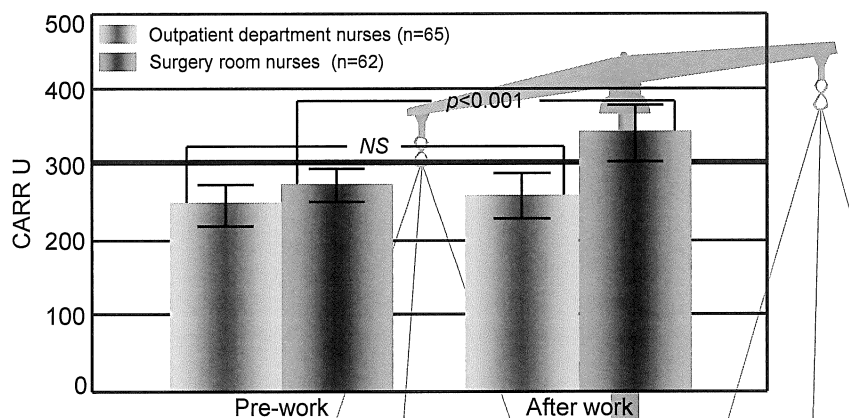
Linear correlation between d-ROMs test (plasma) and MDA values (serum) (*Pereska, 2007*)

Life style related health risk factors: heavy metals professional exposure.



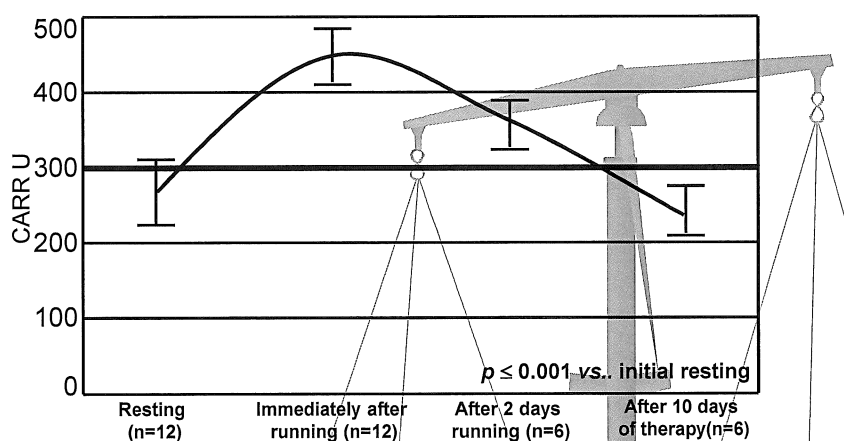
Significantly higher d-ROMs test values in welders vs. healthy controls (*Iorio, 2007*)

**Life style related health risk factors:
inadequate physical exercise. 1.**



Significantly higher d-ROMs test values in physically active vs. sedentary nurses (Flore, 2004)

**Life style related health risk factors:
inadequate physical exercise. 2.**



Significantly higher d-ROMs test values after endurance cycling race (150 km) vs. baseline (Iorio, 2003)

Emerging health risk factors: ionising radiations. 1.

INT. J. RADIAT. BIOL., MARCH, 2004, VOL. 80, NO. 3, 209-216

Taylor & Francis
healthsciences

Oxidative and genotoxic damage after radio-iodine therapy of Graves' hyperthyroidism

M. BALLARDIN†, R. BARSACCHI‡, L. BODEI§, N. CARACCIO¶, R. CRISTOFANI||,
F. DI MARTINO††, M. FERDEGHINI‡‡, C. KUSMIC§§, G. MAEDDU¶¶,
F. MONZANI¶, A. M. ROSSI†, I. SBRANA†, A. SPANU¶¶, C. TRAINO†† and
R. BARALE†*

(Received 7 March 2003; accepted 6 January 2004)

Abstract.

Purpose: To evaluate genetic damage and oxidative stress following a single therapeutic dose of ^{131}I in Graves' disease patients monitored up to 180 days after treatment.

Materials and methods: Genetic damage induction was estimated as the increase in micronuclei in peripheral lymphocytes of patients. As indicators of radiogenic oxidative stress, vitamin E and lipoperoxide levels were assessed in the plasma of patients, as well as the release of plasmic elastogenic factors measured by the induction of micronuclei *in vitro* in peripheral lymphocytes of a healthy donor.

Results: Vitamin E, 8-platelet based at least 3 days and the basal level was restored within 7 days. No statistically significant variations were observed in lipoperoxide plasma levels. A sharp increase of micronuclei in the peripheral lymphocytes of patients was correlated ($p < 0.001$) with the release of elastogenic factor in the plasma. The highest micronucleus value was negatively correlated ($p < 0.03$) with the lowest vitamin E level observed in each patient.

Conclusion: Micronuclei induction was the direct consequence not only of the energy deposition of ^{131}I on the genetic material, but also of oxidative stress, likely via the release of elastogenic factor.

Oxidative stress dependent unwanted side-effect of radio-iodine therapy

Emerging health risk factors: ionising radiations. 2.

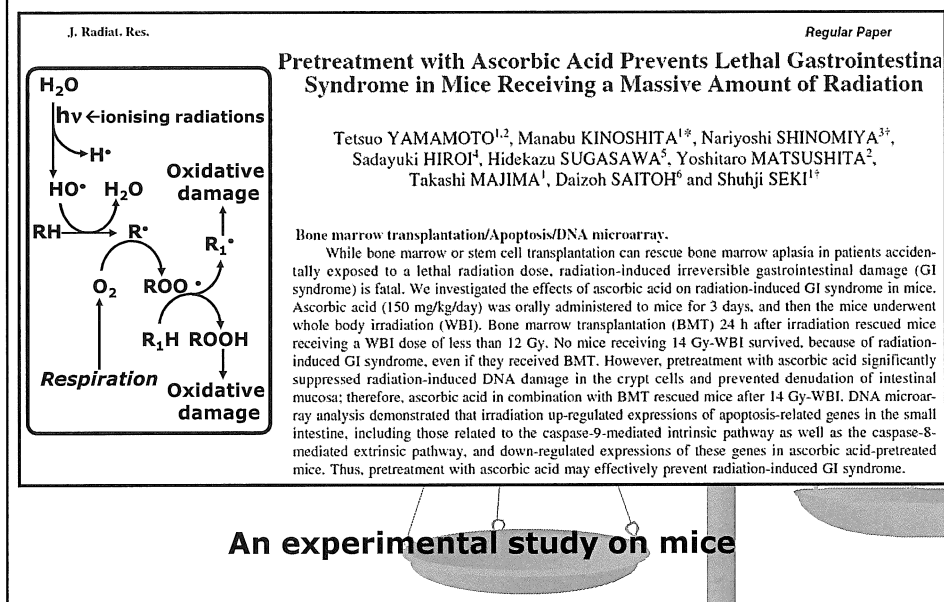
Table 1. Characteristics of patients and therapy, basal hormonal values and parameters of oxidative and genotoxic damage.

Patient number	Age (years)	Sex	Administered activity (MBq)	Bone marrow and blood dose (mGy)	A_{thy} (MBq)	Thyroid committed dose (Gy)	Maximum uptake in thyroid (%)	Basal thyroid volume (ml)	Final thyroid volume (ml)	Per cent reduction	Basal TSH	Basal thyroid hormone 3	Basal thyroid hormone 4	Basal cholesterol concentration	Basal plasma vitamin E concentration	Plasma vitamin E concentration/plasma cholesterol concentration	Basal plasma lipoperoxide concentration	Basal spontaneous micronuclei frequency	Basal FC
1	50	F	185	0.17	94	176	50.8	13	11	15.4	0.365	3.3	10.1	4.0	13.3	3.3	394	3	3
2	51	F	370	0.33	269	301	72.7	18	9	50.0	<0.002	24.5	43.0	3.2	9.2	2.9	390	5	7
3	73	M	555	0.26	247	345	44.5	16	13	18.7	0.003	4.5	15.4	4.4	13.0	2.9	242	7	4
4	75	F	296	0.27	137	366	46.3	9	8	11.1	0.009	4.6	14.0	7.3	20.5	2.8	321	6	4
5	30	F	555	0.26	547	762	98.6	21	16	23.8	0.192	3.0	9.2	4.2	14.8	3.5	243	11	3
6	33	F	740	1.18	535	407	72.3	24	15	37.5	0.025	19.5	31.6	3.7	11.7	3.2	402	1	2
7	27	F	555	0.24	531	479	95.7	23	20	13.0	0.430	3.7	14.9	4.7	16.5	3.5	271	2	2
8	26	M	666	0.18	659	513	98.9	26	20	23.1	<0.002	17.2	45.0	2.7	8.0	2.9	263	1	4
9	25	M	851	0.08	355	194	41.7	41	28	31.7	0.004	5.2	16.7	2.9	11.1	3.8	271	2	3
10	38	F	555	1.45	503	147	90.6	56	43	23.2	0.760	3.8	5.3	6.4	18.2	2.8	272	1	2
11	53	F	444	0.40	357	511	80.4	14	13	7.1	1.290	2.8	9.8	5.6	20.7	3.7	281	5	5
Mean	43.9		524	0.46	384	381	72.0	24	18	23.1	0.280	8.4	19.7	4.5	14.3	3.2	308	4.0	3.5
Standard deviation	18.0		193	0.45	184	181	22.8	14	10	12.6	0.420	7.9	14.2	1.4	4.3	0.3	64.2	3.2	1.5

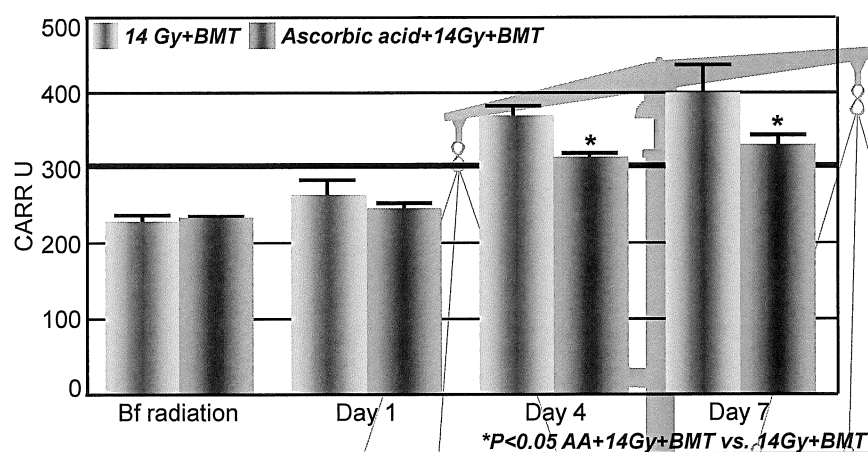
A_{thy} , activity in thyroid; F, female; FC, micronuclei induced in healthy donors from the patient's elastogenic factors; M, male; TSH, thyroid-stimulating hormone.

High d-ROMs test values in radio-iodine treated patients (Ballardin, 2004)

Emerging health risk factors: ionising radiations. 3.



Emerging health risk factors: ionising radiations. 4.



Significant lowering of d-ROMs test values in ascorbate pre-treated irradiated mice (Yamamoto, 2009)

The evidence of Carratelli's panel

1. Primary prevention. The role of oxidative stress evaluation on lifestyle-related health risk factors: smoking, alcohol abuse, drugs and narcotics, work environment, caloric excess, inadequate exercise.
2. Secondary prevention. The role of oxidative stress evaluation on lifestyle-related diseases: cardiovascular diseases, dyslipidemia, obesity, diabetes, cancer.

Tokyo, 2011, MAY 22th.

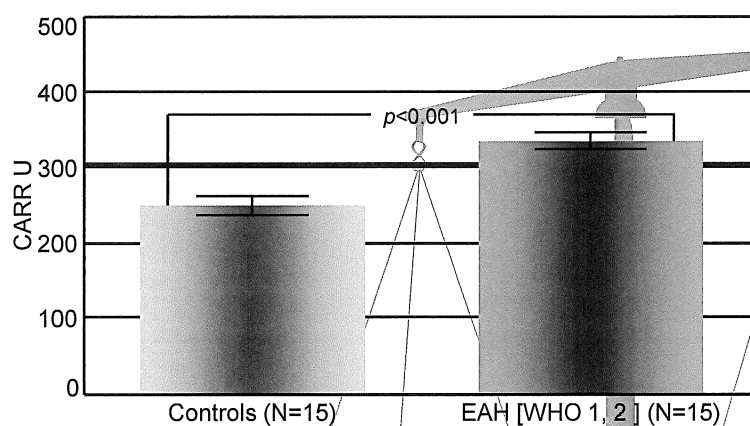
Lifestyle disease and oxidative stress-related diseases

Aceruloplasminemia
Acute/chronic alcoholic liver disease
Acute autoimmune myocarditis
Acute chest syndrome of sickle cell disease
Acute pancreatitis
Acute Respiratory Distress Syndrome
Alcoholic liver disease
Alzheimer's disease
Amyotrophic lateral sclerosis
Arterial/systemic hypertension
Asbestosis
Asthma
Ataxia telangiectasia
Atherosclerosis
Atopic dermatitis
Brain ischemia
Bronchopulmonary dysplasia
Burns
Cancer (several kinds)
Cardiopulmonary bypass
Cardiovascular diseases
Cataract
Cellulitis
Chemotherapy side-effect
Chronic fatigue syndrome
Chronic hepatitis C
Chronic kidney disease
Chronic Obstructive Pulmonary Disease
Chronic renal failure
Colitis
Coronary artery disease
Creutzfeldt-Jakob disease
Crohn disease
Cutaneous leishmaniasis
Cystic fibrosis
Diabetes mellitus type 1
Diabetes mellitus type 2
Dyslipidemia

Down's syndrome
Eclampsia
End-stage renal disease
Erectile dysfunction
Friedreich ataxia
Heart failure
Helicobacter pylori infection/inflammation
Hemodialysis
Hepatic cirrhosis
Human Immunodeficiency Virus Infection
Huntington disease
Hyperbaric diseases
Hypercholesterolemia
Hyperhomocysteinemia
Hyperlipidemia
Juvenile chronic arthritis
Kidney transplantation
Idiopathic pulmonary fibrosis
Interstitial lung disease
Ischemia/Reperfusion injury
Leukaemia
Lung cancer
Lung injury
Macular degeneration
Male infertility
Ménière's syndrome
Meningitis
Mild cognitive impairment
Multiple sclerosis
Myelodysplastic syndromes
Myocardial infarction
Myocarditis
Neonatal bronchopulmonary dysplasia
Obesity
Osteoarthritis
Osteoporosis
Pancreatitis
Parkinsonisms

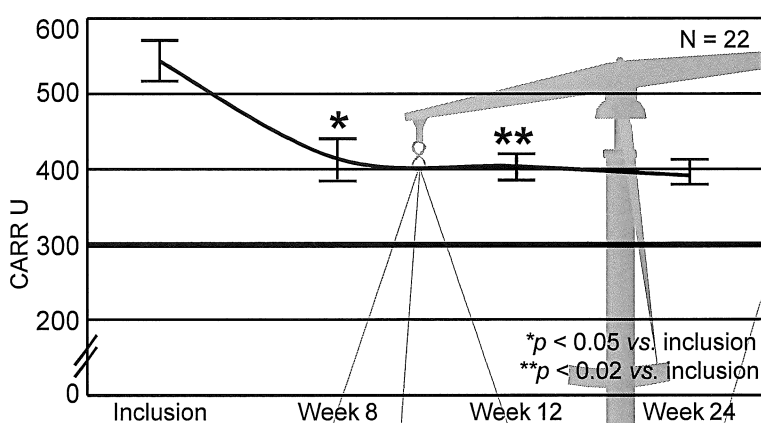
Parkinson's disease
Periodontal disease
Peritoneal dialysis
Photoaging
Preeclampsia
Primary biliary cirrhosis
Professional bronchopulmonary diseases
Progeria
Psoriasis
Psoriatic arthritis
Pulmonary hypertension
Radio-therapy side effects
Reactive arthritis
Renal cell carcinoma
Respiratory distress syndrome
Retinopathy of prematurity
Retrolenticular fibroplasia (neonatal cataract)
Rheumatic disease
Rheumatoid arthritis
Sarcoidosis
Sepsis
Sickle cell disease
Sleep apnoea
Spherocytosis
Spinal cord injury
Stroke
Synucleinopathies
Systemic amyloidosis
Systemic lupus erythematosus
Systemic sclerosis (scleroderma)
Thrombophilia
Tauopathies
Tuberculosis
Unstable angina
Uremia
Venous insufficiency
Werner syndrome
Zellweger syndrome

**Oxidative stress related diseases:
essential arterial hypertension. 1.**



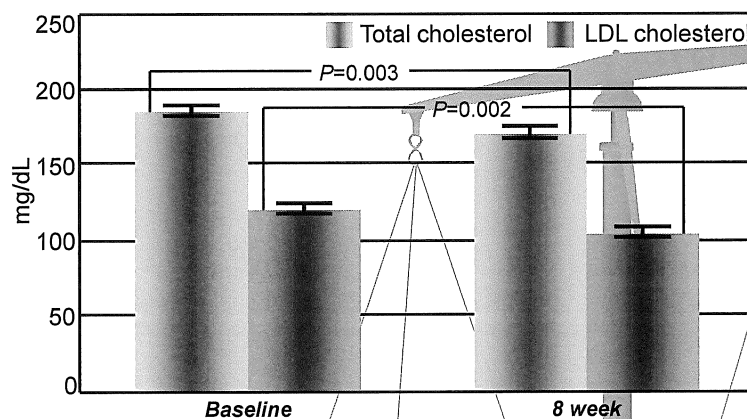
Significantly higher d-ROMs test values in untreated hypertensive vs. control subjects (*Digiesi, 1997*)

**Oxidative stress related diseases:
essential arterial hypertension. 2.**



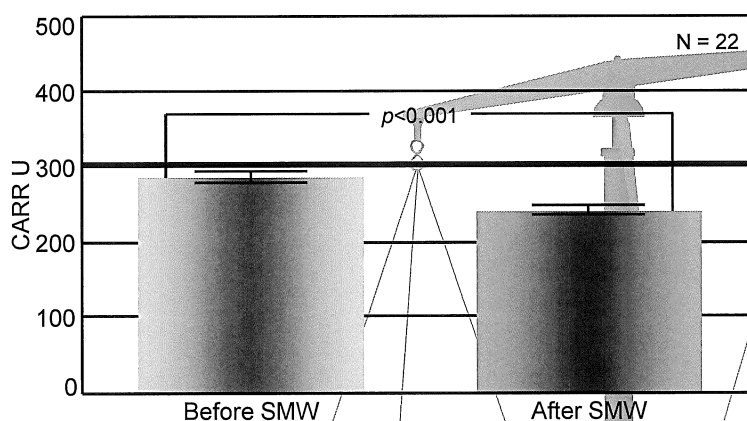
Significant lowering vs. baseline of d-ROMs test values after lercanidipine in hypertension (*Incandela, 2001*)

Oxidative stress related disases: dyslipidemia. 1.



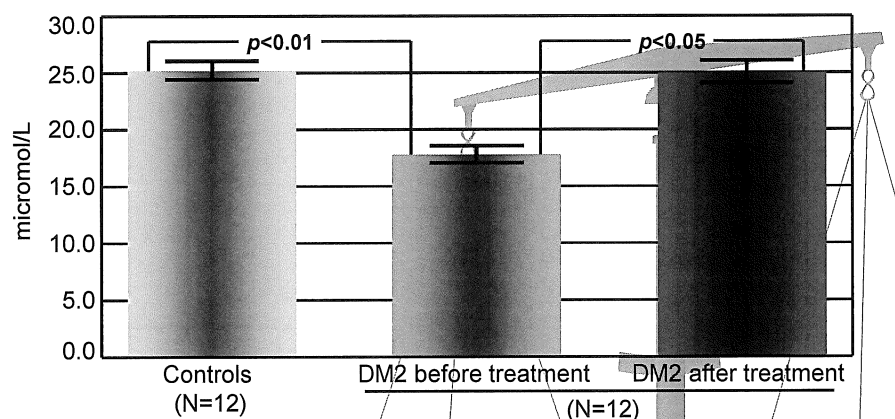
Significant decrease of cholesterol after Mediterranean diet in obeses at 8 week vs. baseline (*Porkert, 2006*)

Oxidative stress related disases: dyslipidemia. 2.



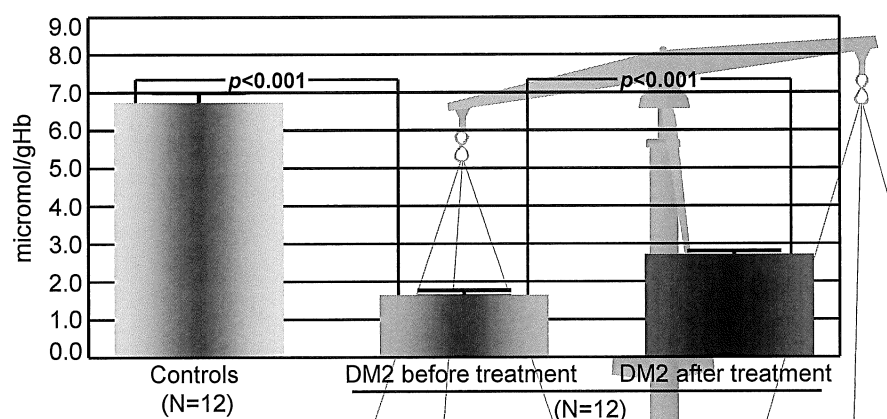
Significant lowering of d-ROMs test values vs. baseline after simvastatin (*Tzanakari, 2004*)

Oxidative stress related diseases: type 2 diabetes. 1.



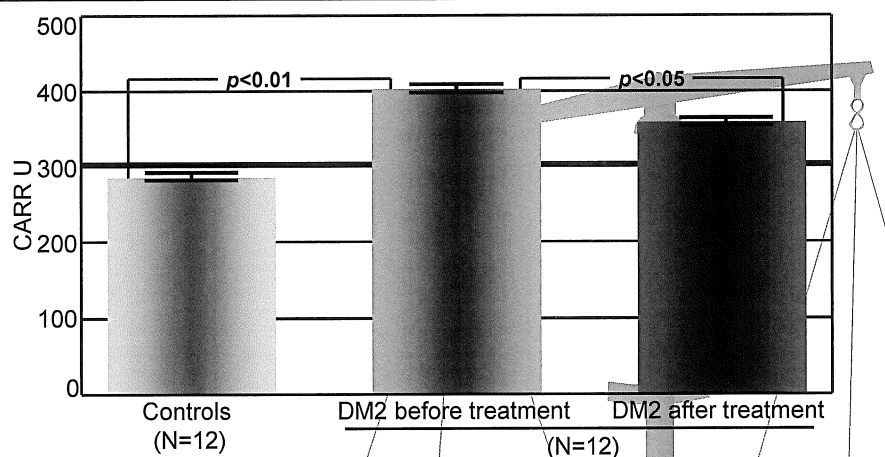
Significantly increasing of erythrocyte cysteine content after supplementation in type 2 diabetes (Sekhar, 2011)

Oxidative stress related diseases: type 2 diabetes. 2.



Significantly increasing of erythrocyte GSH content after supplementation in type 2 diabetes (Sekhar, 2011)

Oxidative stress related diseases: type 2 diabetes. 3.



Significantly lowering of d-ROMs test values after supplementation in DM2 patients (Sekhar, 2011)

Oxidative stress related diseases: obstructive sleep apnea syndrome.

Aim. To evaluate a possible relation between oxidative status (d-ROMs test) and obstructive sleep apnea (OSA) as a possible expression of ischemia-reperfusion damage. Subjects. 26 subjects with excessive daytime sleepiness and snoring and 5 healthy controls. Age 52.9 ± 1.8 years.

Results. No significant differences in d-ROMs test values between patients (mean value 370 CARR U) and controls (mean value 355 CARR U). Increases d-ROMs test values (>300 CARR U) in 19/21 patients and 4/5 healthy controls. In recruited patients, apnea/hypopnea index (total sleep time/number of respiratory events) was linearly correlated to d-ROMs test values ($R = 0.426$; $p = 0.042$).

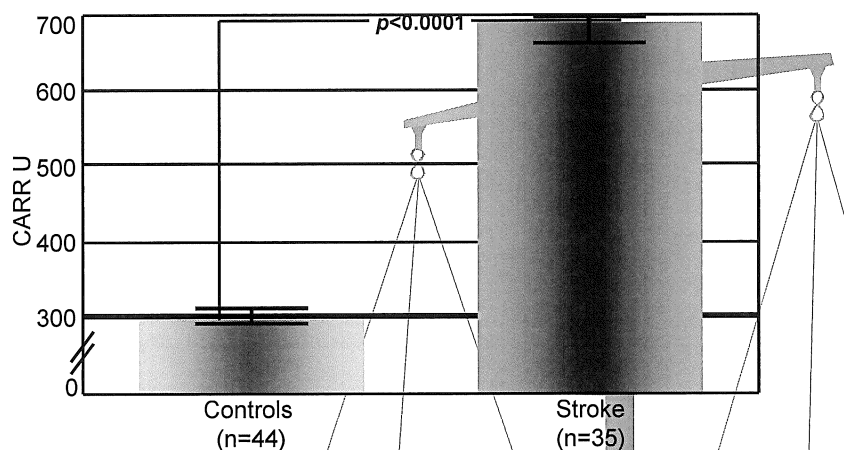
Conclusions. Increased values of oxidative stress by d-ROM in patients who report disturbed respiration during their sleep may indicate OSA syndrome. These patients must give an interview and undertake polysomnography by a sleep laboratory.

Diagnostic values calculated according to d-ROMs test values of patients with sleep apnea (OSA)

Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value
%	%	%	%
90.5	20.5	80.8	33.3

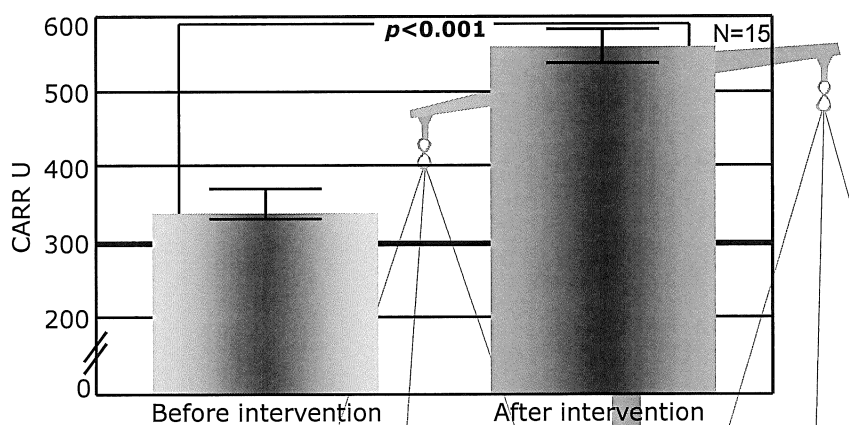
Significant increased d-ROMs test values after episodes of obstructive sleep apnea (Christou, 2003)

Oxidative stress related diseases: stroke.



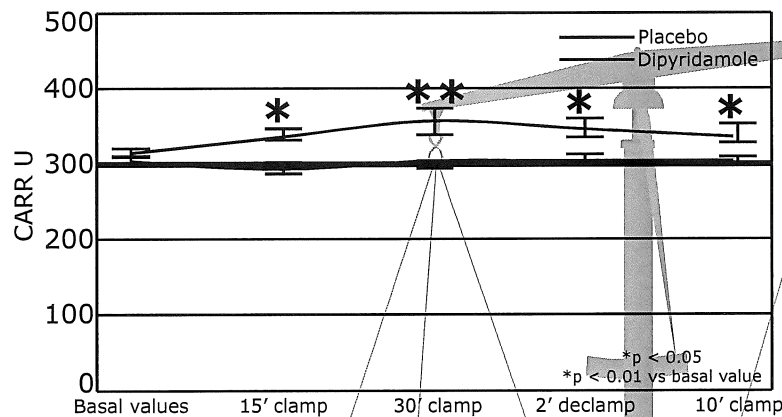
Significantly higher d-ROMs test values in stroke patients vs. controls (*Altamura, 2009*)

Oxidative stress related diseases: coronary angioplasty.



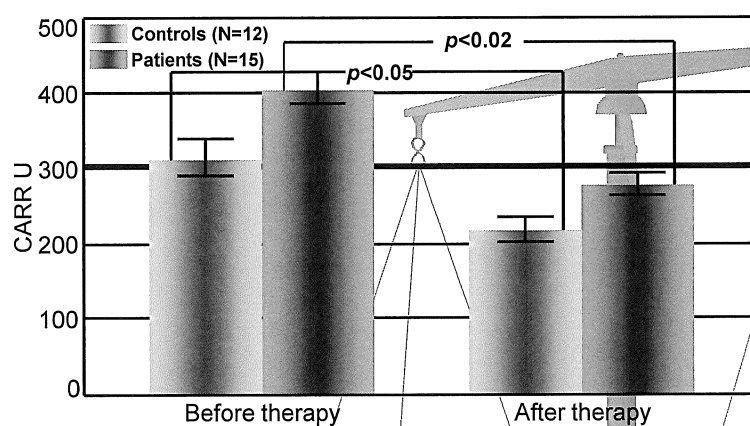
"Paradoxical" increased d-ROMs test values after vs. before coronary angioplasty (*Dionisio, 1997*)

**Oxidative stress related diseases:
carotid endarterectomy.**



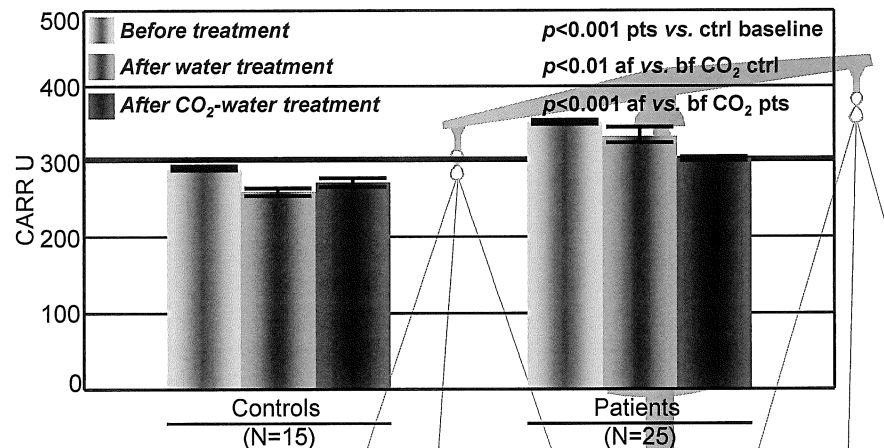
**Significant lowering of d-ROMs test values with
dipyridamole vs. placebo after therapy (Kusmic, 2000)**

**Oxidative stress related diseases: lower limb
vascular disease (*claudicatio intermittens*). 1.**



**Significant lowering vs. baseline of d-ROMs test values
after antioxidant therapy (Cesarone, 1998)**

Oxidative stress related diseases: lower limb vascular disease. 2.



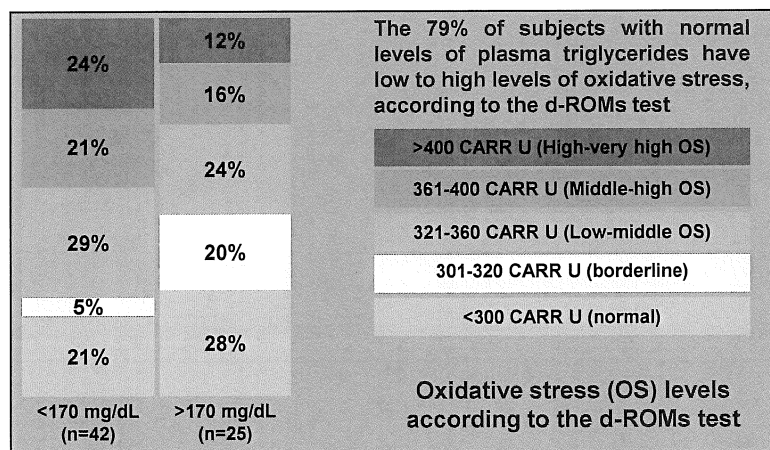
Significantly lowering of d-ROMs test values after immersion in CO₂-enriched water (Dogliotti, 2011)

Oxidative stress related diseases

- ☞ The plasma-based markers recommended for use in global risk assessment are low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides (Adult Treatment Panel guidelines for cardiovascular risk detection).
- ☞ It is widely recognized, however, that more than half of all future vascular events occur in individuals without overt hyperlipidemia. For example, in a large-scale analysis of >27,000 healthy American women, 77% of all future events occurred in those with LDL-C levels <4.14 mmol/L (<160 mg/dL) and 45% of all events occurred in those with LDL-C values <3.36 mmol/L (<130 mg/dL).
- ☞ Although risk-scoring systems that additionally evaluate traditional risk factors such as smoking, hypertension, and diabetes greatly improve risk prediction, multiple studies demonstrate that 20% to 25% of all future events occur in individuals with only 1 of these factors.
- ☞ The prevalence of traditional risk factors is almost as high in those without disease as in affected individuals.

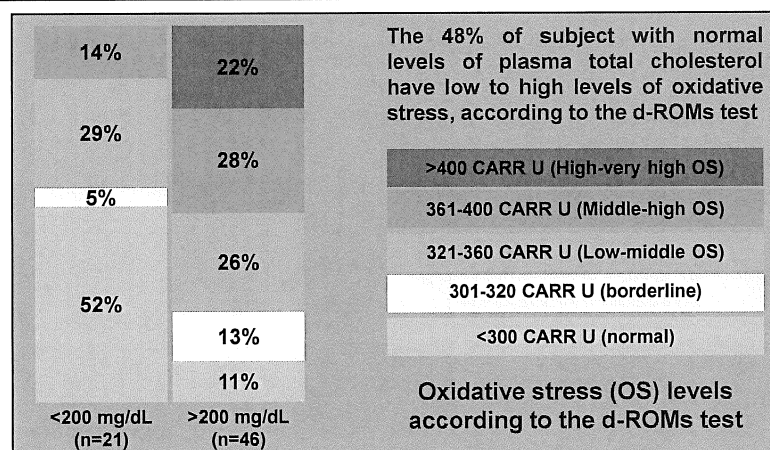
The dark side of cardiovascular diseases

Normal levels of plasma triglycerides can be associated to high plasma oxidant capacity



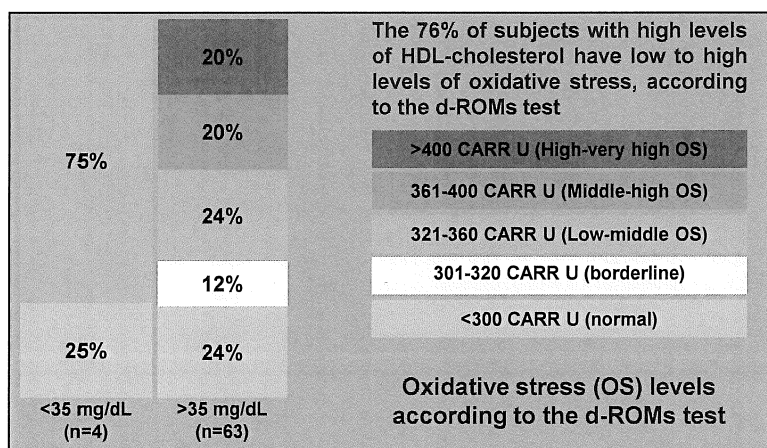
d-ROMs test integrates the analysis of plasma lipids in the diseases prevention (*De Prisco, 2001*)

Normal levels of plasma total cholesterol can be associated to high plasma oxidant capacity



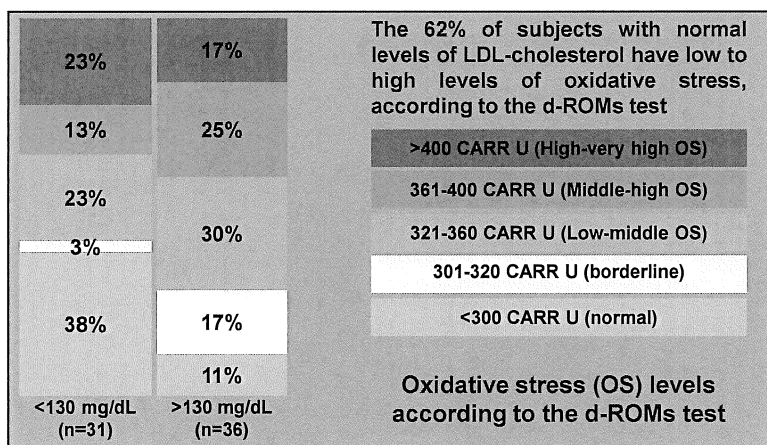
May be that OXIDATIVE STRESS is an independent health risk factor (*De Prisco, 2001*)

Increased levels of plasma HDL-cholesterol can be associated to high plasma oxidant capacity



d-ROMs test integrates the analysis of plasma lipids in the diseases prevention (De Prisco, 2001)

Normal levels of plasma LDL-cholesterol can be associated to high plasma oxidant capacity



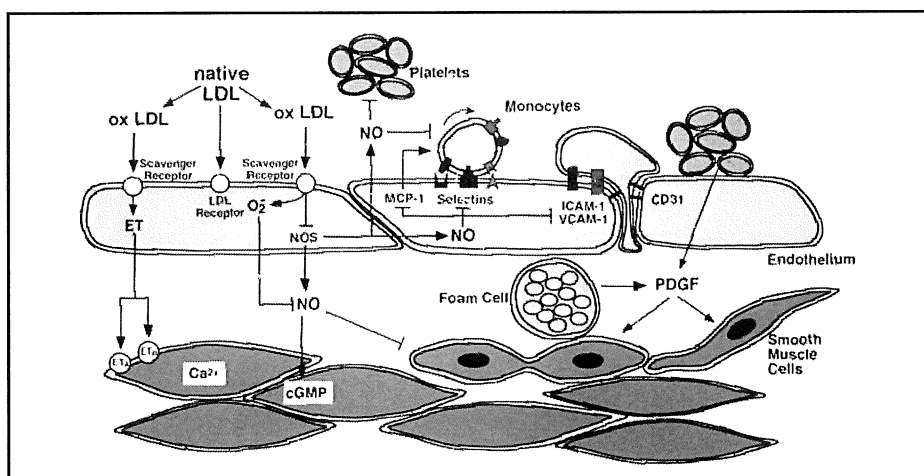
May be that OXIDATIVE STRESS is an independent health risk factor (De Prisco, 2001)

Emerging risk factors for cardiovascular diseases: the role of oxidised LDL.

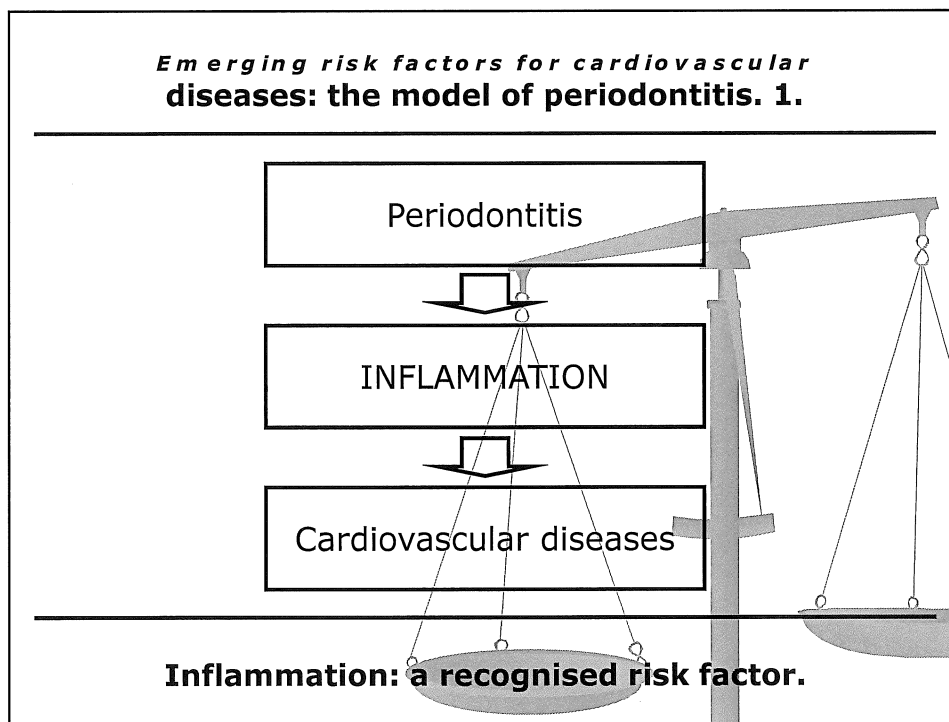
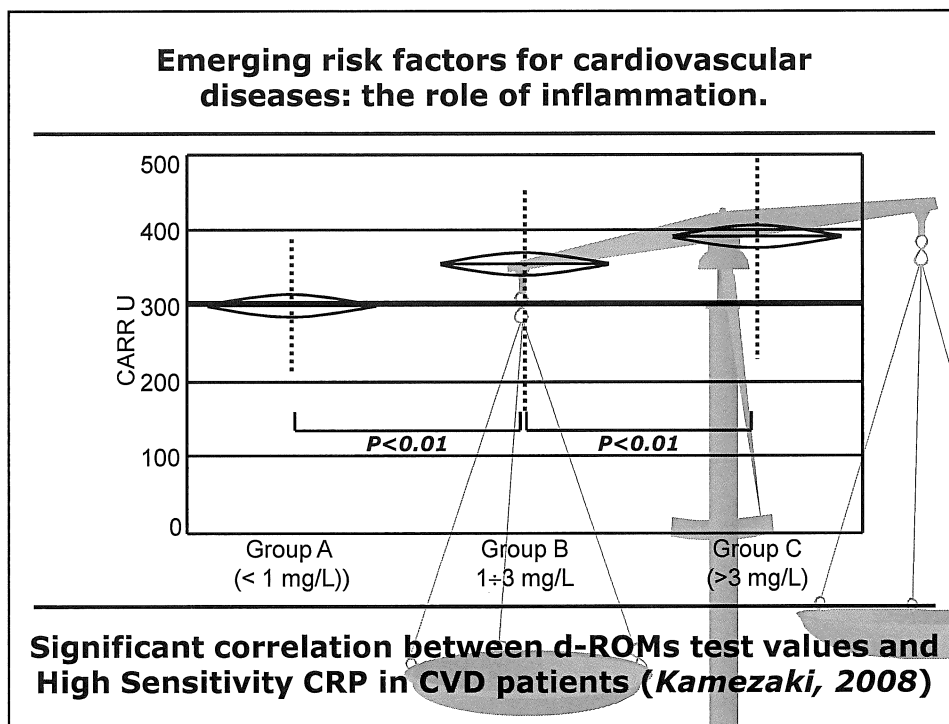
Group	Ox- LDL (<70 U/L)	d-ROMs test (250-300 UCarr)	OXY-Ads test (>350 μ mol HClO/mL)
A (n=23)	99.19 \pm 23.75	415.8 \pm 78.8	422.0 \pm 60.5
B (n=14)	102.32 \pm 20.09	410.4 \pm 117.0	435.3 \pm 38.0
C (n=9)	102.5 \pm 26.05	396.4 \pm 83.7	426.4 \pm 51.1
D (n=9)	98.28 \pm 15.9	409.2 \pm 147.7	428.4 \pm 92.7

Significant impairment of oxidative balance and higher values of plasma Ox-LDL in diabetes (Bamonti, 2008).

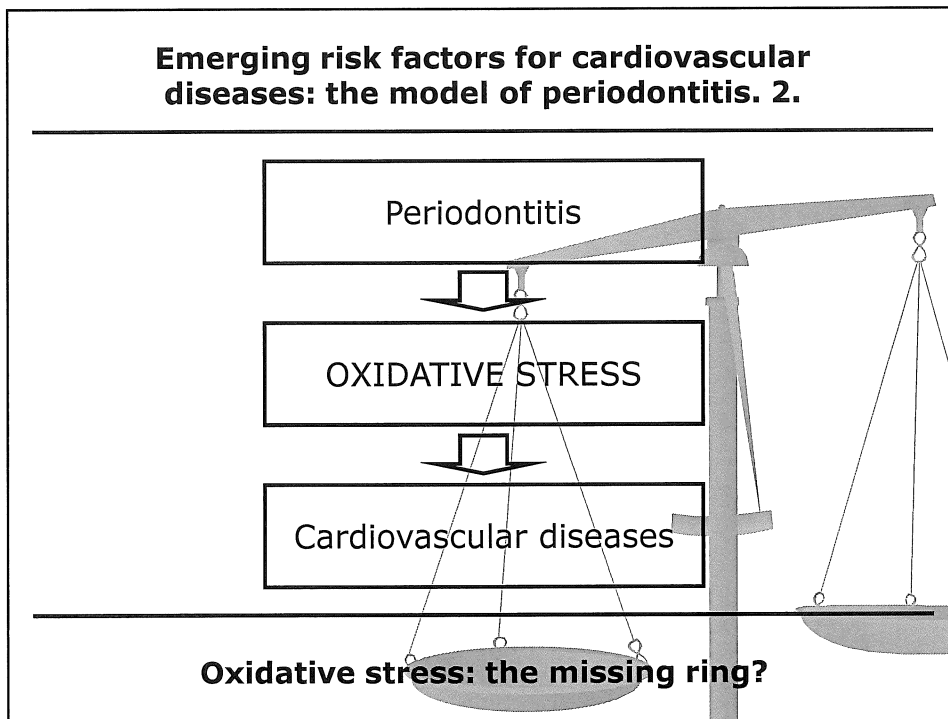
Biochemical basis of atheromatous lesion



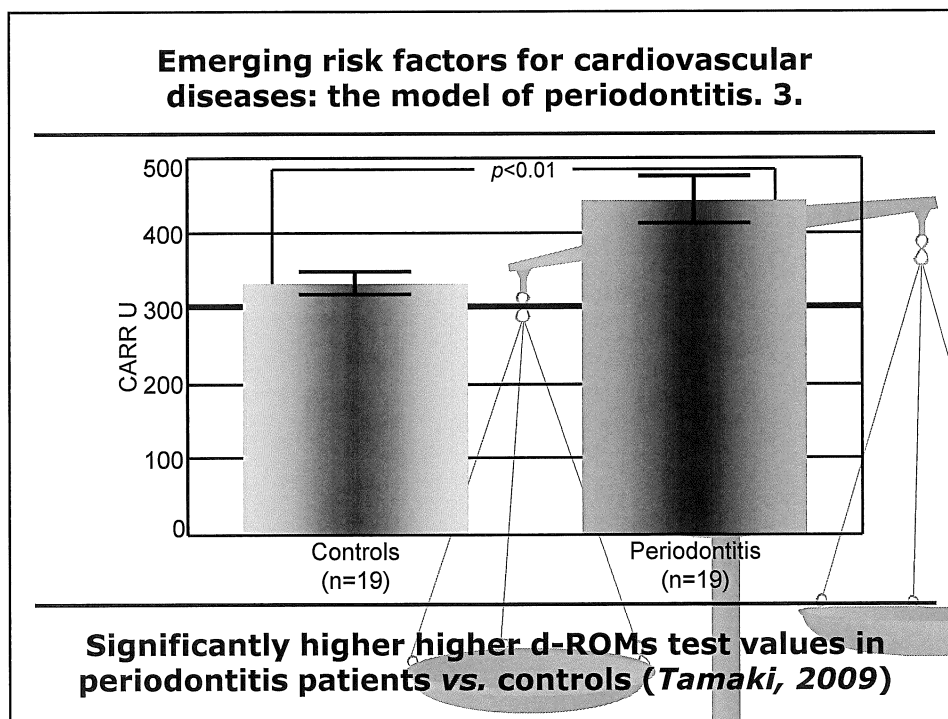
The relevant role of oxidative stress and oxidised LDL



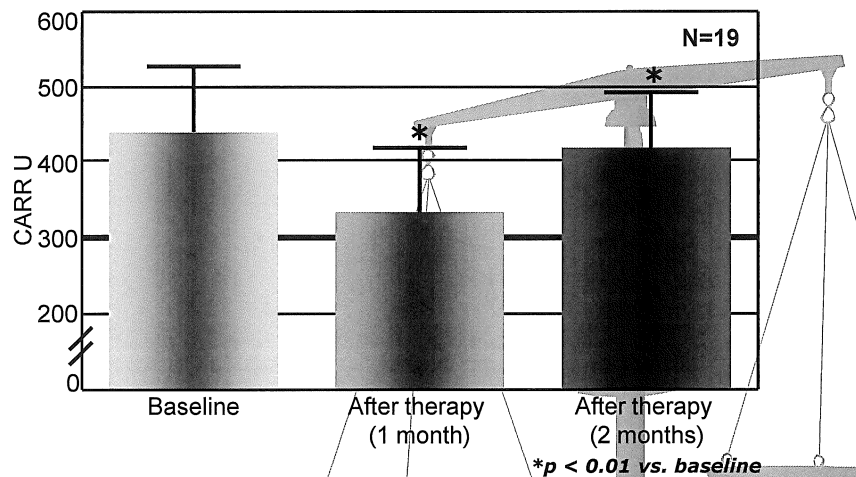
Emerging risk factors for cardiovascular diseases: the model of periodontitis. 2.



Emerging risk factors for cardiovascular diseases: the model of periodontitis. 3.

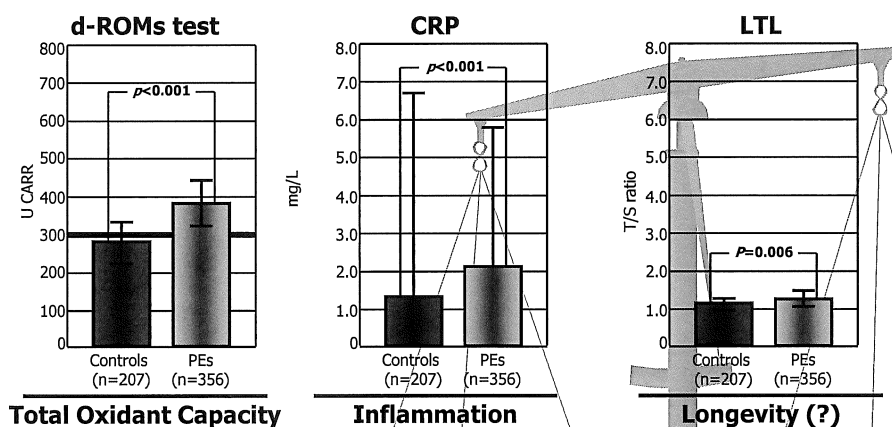


Emerging risk factors for cardiovascular diseases: the model of periodontitis. 4.

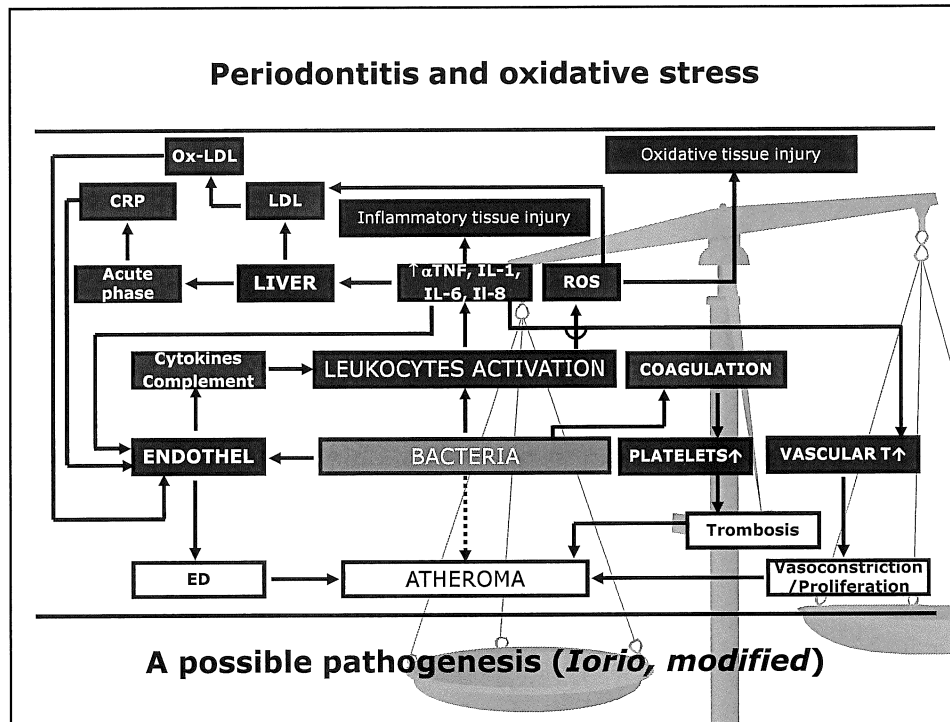


Significantly lowering of d-ROMs test values after specific therapy in periodontitis (Tamaki, 2009)

Emerging risk factors for cardiovascular diseases: the model of periodontitis. 5.



Significantly higher OS and inflammation, shorter telomere length in patients vs. controls (Masi, 2011)

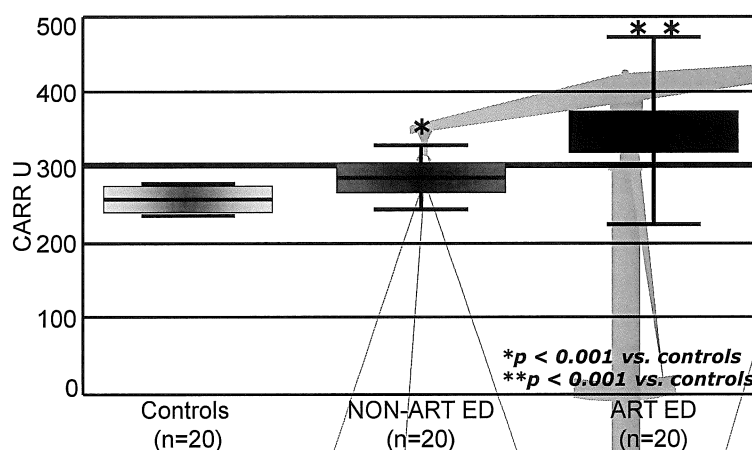


**Emerging risk factors for cardiovascular diseases:
the model of erectile dysfunction. 1.**

☞ The same vascular/endothelial injuries that occur in the coronary arteries are likely to occur in the cavernosal arteries, the primary arteries supplying penile erectile tissue.

**Erectile dysfunction = endothelial dysfunction
(Levine, 2000)**

Emerging risk factors for cardiovascular diseases: the model of erectile dysfunction. 2.



Significantly higher d-ROMs test values in erectile dysfunction vs. controls (Barassi, 2009)

Emerging risk factors for cardiovascular diseases: the model of obesity. 1.

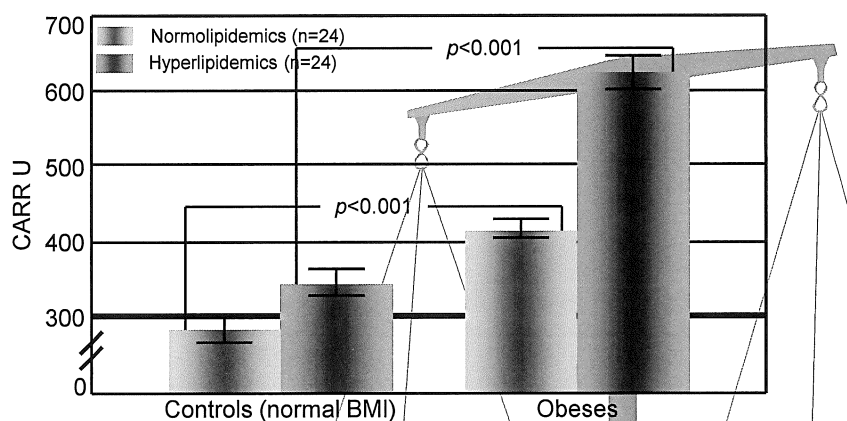
Parameters	Group A (mean ± SD)	Group B (mean ± SD)	t-test
d-ROMs test	239 ± 54	304 ± 65	P=0.0001
IMT	74 ± 15	79 ± 15	n. s.
KITT (% min)	855 ± 209	614 ± 229	P=0.0001
Resisting insulin serum concentration (µg/mL)	128 ± 68	263 ± 153	P=0.0001

97 volunteers were analysed (age between 18 and 35 years). The volunteers were subdivided into two groups according to their Body Mass Index (BMI): group A formed by 25 thin subjects with BMI = 22 ± 2 and mean age = 26 ± 4 years; group B formed by 72 fat subjects with BMI = 36 ± 8 and mean age = 27 ± 4 years. In all the volunteers were carried out the following measurements: (1) Echo-color Doppler measurement of intima-media thickness (IMT) of common carotid artery; (2) Plasma Reactive Oxygen Metabolites (d-ROMs test); (3) Insulin tolerance test (KITT); (4) Insulinemia.

The results show in fat subjects a higher oxidative stress and insulin-resistance compared to thin subjects despite a non-significant intima-media thickness difference. Therefore obese subjects have an oxidative stress and an insulin resistance that are more evident than in thin subjects. Moreover there is a non-significant difference of intima-media thickness between the two groups. The insulin resistance and the increased oxidative stress in young obese subjects may represent an early diagnostic element of endothelial dysfunction in spite of intima-media thickness.

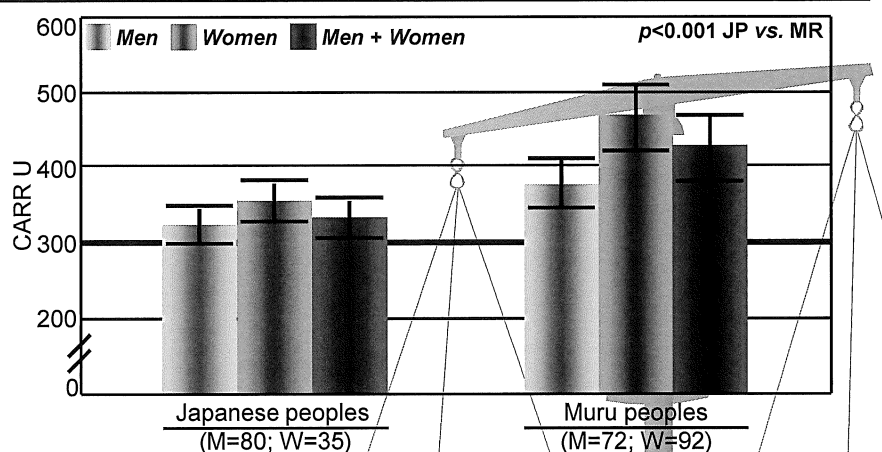
Significantly higher d-ROMs values and insulin resistance in obese vs. thin subjects (Ciccone, 1999)

Emerging risk factors for cardiovascular diseases: the model of obesity. 2.



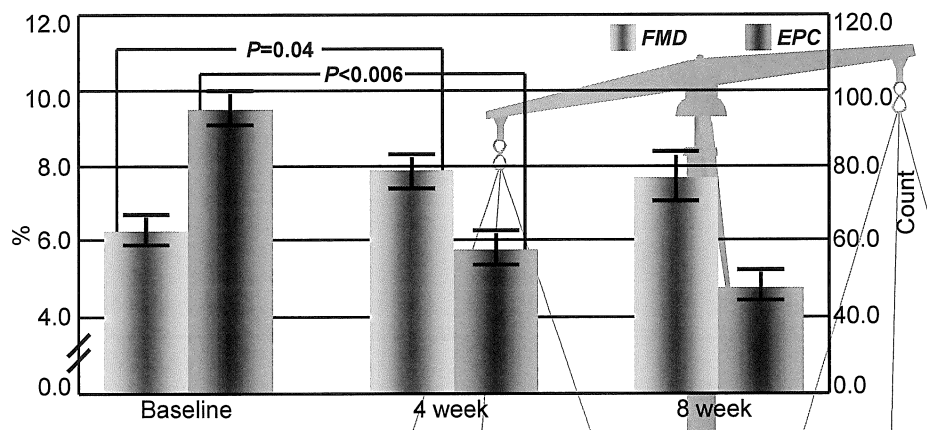
Significantly increased d-ROMs test values in obese (hyperlipidemic) children vs. controls (Atabek, 2004)

Emerging risk factors for cardiovascular diseases: the model of obesity. 3.



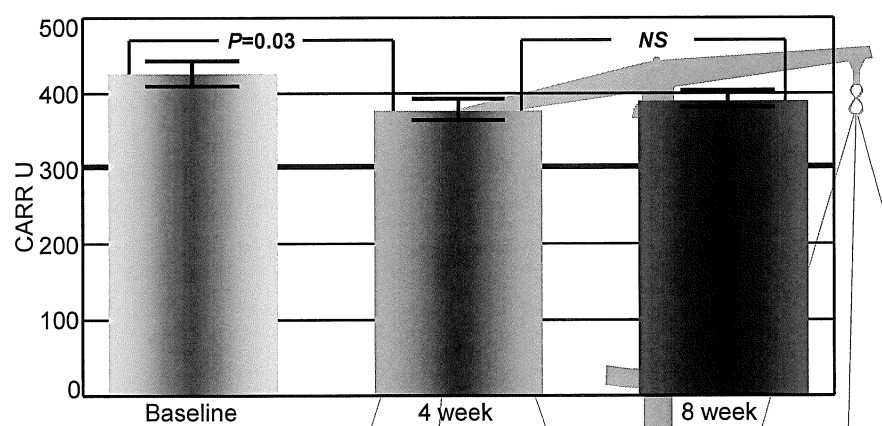
Significantly increased d-ROMs test values in Mongolian vs. Japanese peoples (Komatsu, 2006)

**Emerging risk factors for cardiovascular diseases:
the model of obesity. 4.**



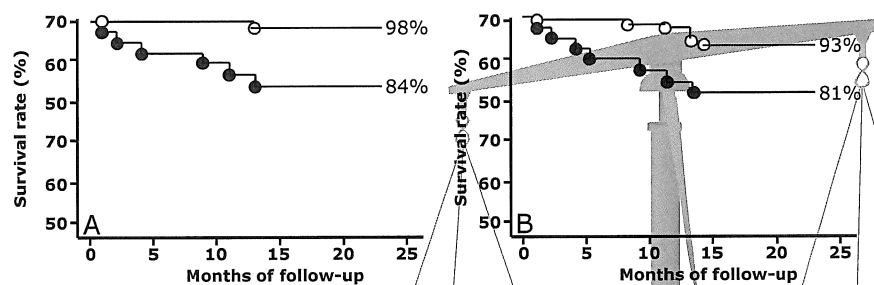
**Significant FMD increasing and EPC decreasing
after Mediterranean diet in obeses (Porkert, 2006)**

**Emerging risk factors for cardiovascular diseases:
the model of obesity. 5.**



**Significantly lowering of plasma total oxidant capacity
after Mediterranean diet in obeses (Porkert, 2006)**

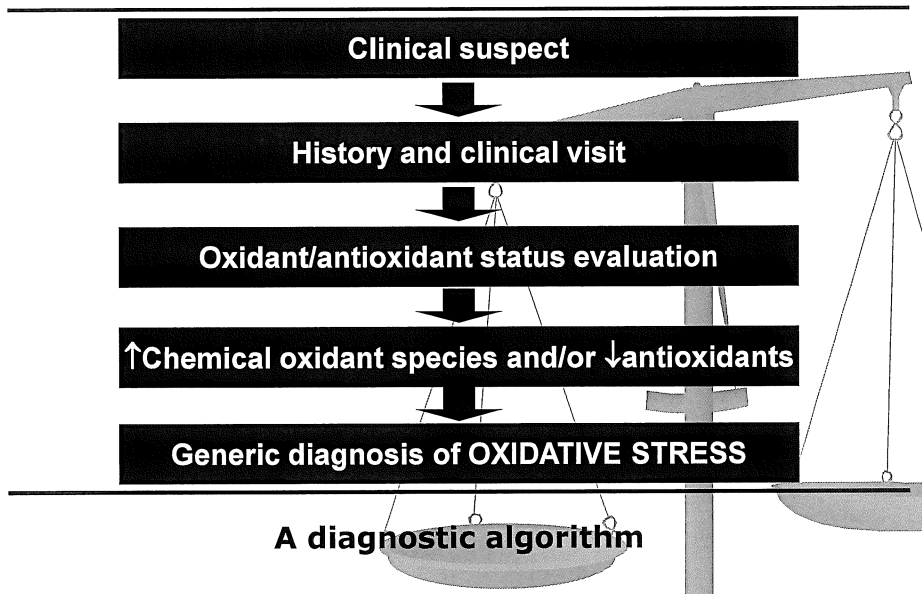
The predictive role of d-ROMs test

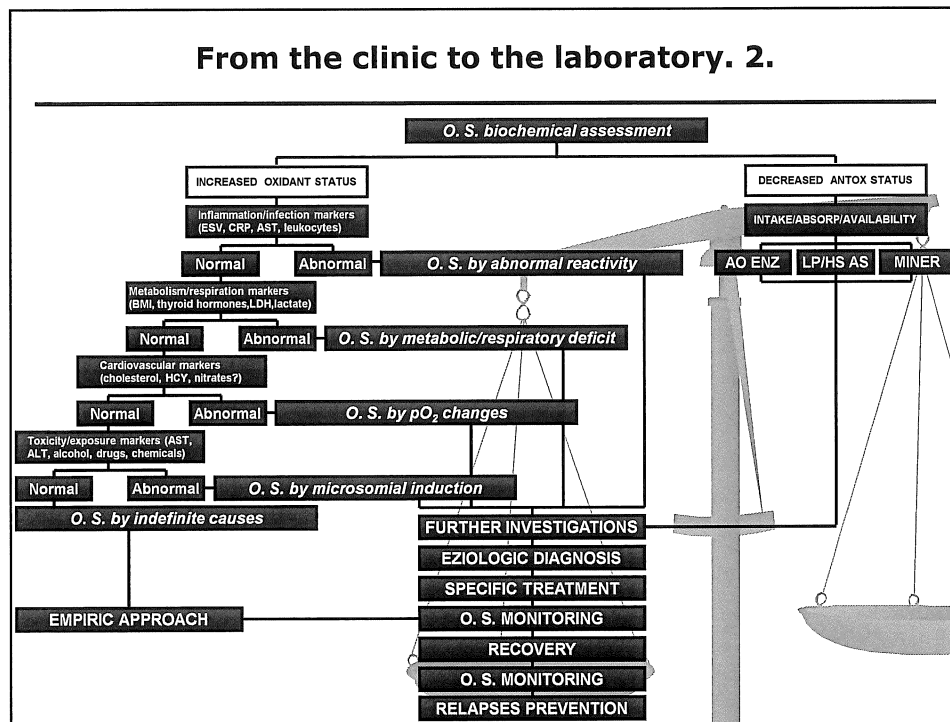


Kaplan-Meier survival curves according to 75th d-ROMs test percentiles, considering cardiac death (A) and total mortality (B) as end-points.
[• normal d-ROMs test values; • abnormally high d-ROMs test values].

More high d-ROMs test values, more high mortality at 24 months (*Vassalle, 2006*)

From the clinic to the laboratory. 1.





Oxidative stress in preventive medicine

- ☞ Reduce the exposition to pollutants in your home/job environment
- ☞ Make a regular exercise
- ☞ Improve your nutrition (*mediterranean diet model*)
- ☞ Ask to your doctor/pharmacist for oxidative stress
- ☞ Check for oxidative stress before to take supplements

Take to home message

Assessing to monitor and to prevent oxidative stress

☞ Lifestyle-related health risk factors and diseases are closely related to oxidative stress, an unbalance between pro- and anti-oxidant factors.

☞ Any clinician should examine any subject at risk or suffering from oxidative stress with specific tests, like d-ROMs test, able to identify and circumstantially define the true status of the systemic/local oxidative balance (production/elimination ratio of chemically reactive species).

☞ This new behavior of healthy professionals is the right premise not only for any antioxidant therapy prescription, when indicated, but also for a correct monitoring of either specific or antioxidant systemic/topical treatments, thus contributing to the reduction of the burden of lifestyle-related diseases.

1st Free Radical Seminar, 2003

9th Free Radical and Antioxidant Seminar, 2011

9th FREE RADICAL AND ANTIOXIDANT SEMINAR

THANK YOU!

A special thank to Mr Yasushiro Seki
from Wismerll Ltd, Tokyo (Japan)

www.osservatoriostressossidativo.org

TOKYO, 2011, MAY 22th.



井上 正康

Masayasu Inoue

宮城大学 / 理事・副学長

大阪市立大学大学院 医学部 医学研究科 脳科学講座 / 教授

【略歴】

戦後の生まれ

- 1970 年 岡山大学 医学部 医学科 卒業
- 1973 年 インド・ペルシャ湾航路 船医
- 1974 年 岡山大学大学院 医学研究科（病理学専攻）修了
- 1978 年 熊本大学 医学部 生化学講座 講師
- 1980 年 アルバートアインシュタイン医科大学 客員准教授
- 1983 年 熊本大学 医学部 生化学講座 助教授
- 1989 年 米国タフト大学 医学部 分子生理学 客員教授
- 1992 年 大阪市立大学大学院 医学部 医学研究科 生化学・分子病態学講座 教授
- 2011 年 宮城大学 理事・副学長
- 大阪市立大学大学院 医学部 医学研究科 脳科学寄附講座 特任教授

現在に至る

【学会および社会活動】

- 日本生化学会（評議員）
- 日本炎症再生学会（評議員）
- 日本肝臓学会（評議員）
- 日本酸化ストレス学会（理事）
- 国際フリーラジカル学会（会員）
- New York Academy of Science（会員）
- 阿倍野適塾（塾長）

【著書】

1. Renal Biochemistry (Elsevier)
2. Glutathione (John Wiley & Sons)
3. Antioxidants in Therapy and Preventive Medicine (Plenum)
4. Trends and Future Perspective in Peptide and Protein Drug Delivery The Liver, Biology and Pathobiology (Raven Press)
5. Methods in Enzymology Vol. 133 & 169 (Academic Press)
6. 活性酸素と疾患（学会出版）
7. 活性酸素と病態（学会出版）
8. 活性酸素とシグナル伝達（講談社サイエンティフィック）
9. 活性酸素と医食同源（共立出版）
10. 活性酸素と運動（共立出版）

11. 肝癌の治療戦略（医薬ジャーナル社）
12. NO とスーパーオキシド（日本アクセルシュプリングー社）
13. 生命誕生と生物の生存戦略（日本アクセルシュプリングー社）
14. アポトーシスの分子機構と病態（日本アクセルシュプリングー社）
15. レッドックス制御と抗酸化治療戦略（医薬ジャーナル社）
16. 活性酸素と老化制御（共立出版）
17. アンチオキシダントミラクル（講談社）
18. 疲労の科学（講談社）
19. 新ミトコンドリア学（共立出版）
20. 生体防御機構の源流を探る（癌と化学療法社）
21. 国際治療ハンドブック（日本アクセルシュプリングー社）
22. 血管ほぐし健康法（角川 SS コミュニケーションズ）

生物進化と脳免疫統合系の生存戦略

井上 正康

宮城大学 / 理事・副学長

大阪市立大学大学院 医学部 医学研究科 脳科学講座 / 教授

生物の進化原理は『一創造百盗作』であり、0 から生じた 1 を似て非なる目的に拡大転用する事により百花繚乱の生命世界を創成してきた。太古の超低酸素世界と現代の酸素世界の分水嶺に当たるカンブリア紀は遺伝子爆発の時代として興味深い。実は、当時の原始地球環境は、今も体内の随所に息づいており、無数の絶対嫌気性菌が生息する消化管には先カンブリア紀の無酸素世界が広がっており、ヒトの生老病死を支配し続けている。酸素代謝によりエネルギーを確保する動物は、酸化ストレスをその制御系に進化させ、何時、何処で、どれだけエネルギーが必要であるかを瞬時に検知して対応する自動制御機構を進化させてきた。本セミナーでは進化生物学的視点から「光世界における生命の多様な生存戦略と漆黒の世界における酸化ストレスの意義」を論ずる。宇宙歴では『説滅は日常茶飯事』であるが、生命のある限り精一杯の人生を駆け抜ける事が文化的生命体の使命である。本講演では、東日本大震災被災地の現状報告と復興支援プロジェクトも紹介し、皆様のご支援をお願い申し上げます。

Free Radical Theory of Evolution and Survival Instinct

Prof. Masayasu Inoue M.D., Ph.D.,

Vice-president • Trustees / Miyagi University

Professor / Department of Biochemistry & Molecular Pathology, Osaka City University Medical School

The principle of the evolution of life is “one creation and one hundred thefts”. This rich and diverse world of life has resulted from the application of one that happened to arise from zero into a multitude of objectives that were close to but not exactly the original objective. The Cambrian period, which divides the ancient ultra-hypoxic world and the present oxygen-rich world, is interesting as an era of gene explosion. Indeed, the primeval Cambrian environment of the Earth survives in various parts of the body, and the Precambrian anoxic world spreads in the digestive tract, which is inhabited by numerous absolute anaerobes, and continues to rule man’s birth, aging, diseases, and death. Animals that acquire energy through oxygen-mediated metabolism have evolved oxidative stress into a system to control it, and developed automatic mechanisms to instantly sense when, where, and how much energy is needed and supply it. In this seminar, “diverse survival strategies of life in the illuminated world and the significance of oxidative stress in the pitch-black world” are discussed from the viewpoint of evolutionary biology. In the Stardate system, “creations and extinctions are common events”, but it is the mission of a cultured living system to proceed through life processes as fast as possible until it perishes. In this lecture, also, the present state of areas stricken by the Great East Japan Earthquake and reconstruction assistance projects are described to invite support from the audience.

講演

Lecture



Filippo Carratelli

フィリップ・カラテッリ

DIACRON INTERNATIONAL / 専務取締役・製品開発部長

【略歴】

フィリップ・カラテッリは、1972年6月15日にイタリアのグロッセートで生まれた。P.Porciatti 工業高校（イタリアのグロッセート）で、1991年に電気技術者として修了証書を取得し、1991年から3年間、シエナ大学（イタリア）の電気通信工学部を受講した。10代から大工及びアンティーク家具修復師として働き、1991年から2000年にかけては、大工職及びアンティーク家具修復と並行して、パートタイムで電気工事、配管工事、家の修理、ブドウ園経営、コンピュータプログラミングにも携わった。1996年から2000年にかけてアマゾン森林を幾度も訪ね、ブラジルの NGO「Associação Amazonia」の一員としてアマゾン川流域の生物多様性の保護に努めた。

2001年の年頭に英語力を磨くためにタスマニア大学（オーストラリア）に留学した後、2001年11月から父親のマウロ・カラテッリと共に働き、d-ROMs テスト、OXY-Adsorbent テスト、BAP テスト、SHp テストによる酸化ストレス評価法を海外に普及させるための活動を行ってきた。2008年から妻と共にオリーブ農園を経営し、少量ながら最高品質のエキストラバージン・オリーブオイルを生産している。2011年現在は、父親の会社「ディアクロン・インターナショナル」において、取締役会の一員として、会社の技術面、製造面を担当している。

【Filippo Carratelli's Profile short curriculum vitae】

Filippo Carratelli was born in Grosseto on 15 June 1972. He attended high school at the Technical Industrial Institute “P.Porciatti” (Grosseto, Italy) and obtained the secondary-school diploma as electro-technician on 1991. From 1991 he attended the first 3 years of telecommunications engineering University in Siena (Italy). Since teenager he worked as carpenter and antique furniture restorer and, as part time job, between 1991 and 2000 beside continuing carpentry and antique restoring, had experience working as electrician, plumber, house restorer, vineyard farming and computer programming. Between 1996 to 2000 he travelled several times to Amazon forest where as a member of the Brazilian ONG “Associação Amazonia” he helped protecting the incredible biodiversity of Amazon basin.

Beginning of 2001 he went at Tasmania University (Australia) to improve his english language skills. November 2001 he started working with his father Mauro Carratelli in order to help him to further spreading in foreign countries the concept of oxidative stress assessed by means of d-ROMs, BAP, OXY-Adsorbent and Shp tests. From 2008 he and his wife acquired an olive tree farm where a small but top quality quantity of extra virgin olive oil is produced. Nowadays 2011 he is fully involved with his father family company “Diacron International srl ” where he has a position on the Board of Directors and he is responsible for the technical and manufacturing aspects of the company.

Carratelli 評価法の歴史と新規テストの紹介

フィリップ・カラテッリ

DIACRON INTERNATIONAL 社 / 専務取締役・製品開発部長

Carratelli 測定法は、20 年間の研究開発の成果である。

本測定法には、定評ある d-ROMs テスト、BAP テスト、OXY-Adsorbent テスト、SHp テストの他にも、新たに BAT テスト、OX-Chol テスト、Anti-ROMs テストが含まれている。Carratelli 測定法は、開発当初から現在まで酸化ストレス評価に適用されているが、マウロ・カラテッリは、新たに UrinOx（尿中酸化度）テスト、肌の酸性度テスト、肌の過酸化物テストを開発した。

UrinOx テストでは、尿中の過酸化物を簡単に評価できる。スキンケアで重要な役割を担うであろう肌の酸性度テスト及び肌の過酸化物テストでは、肌の一部を綿棒でこすって収集し、数分以内にテスト結果を出すことができる。

History of the Carratelli Panel and Introduction of new Carratelli tests

Mr. Filippo Carratelli

Vice President and Chief / product-development of Diacron International srl

The Carratelli panel is the result of more than 20 years of research and development. The complete panel is comprised of the well established d-ROMs, BAP, OXY-Adsorbent and Shp tests and the emerging BAT, OX-Chol and Anti-ROMs tests.

The history of the panel is illustrated from the beginning of development, through the panel applications in the assessment of oxidative stress up to recent times.

UrinOx, Skin Acidity and Skin Peroxides are the new developed tests by Mauro Carratelli.

UrinOx is an interesting and easy to perform test to assess per-oxidized substances in urine. Skin Acidity and Skin Peroxides Test system will play an important role for skin care. The two tests are performed in few minutes after collecting the sample rubbing by a cotton swab a small patch of skin.



柴田 玲
Rei Shibata

名古屋大学大学院 医学系研究科 循環器内科 / 特任講師

【略歴】

1996年	3月	久留米大学 医学部医学科 卒業
1996年	4月	久留米大学 医学部附属病院 第3内科 研修医
2001年	3月	久留米大学大学院 医学研究科内科系専攻 博士課程修了
2001年	4月	大牟田市立総合病院 循環器内科 専修医
2003年	7月	ボストン大学 ワイタッカー心血管研究所 研究員
2006年	9月	名古屋大学大学院 医学系研究科 循環器内科学 特任助手
2009年	9月	名古屋大学大学院 医学系研究科 循環器内科学 特任講師
現在に至る		

【専門分野】

循環器内科学

【資格】

医師免許、医学博士、日本医師会認定産業医、日本内科学会認定内科医、日本循環器学会認定循環器専門医

【学会および社会活動】

日本内科学会、日本循環器病学会、アメリカ心臓病協会、日本心臓病学会、国際心臓研究会、日本心血管内分沁代謝学会、日本心不全学会、日本血管生物医学学会

【表彰】

2005年	アメリカ心臓病協会(AHA)	Katz Young Investigator Award
2007年	日本循環器学会	CPIS賞
2008年	日本心臓病学会	Young Investigator Award 最優秀賞
2009年	日本心不全学会	Young Investigator Award 優秀賞

【著書】

1. 森永卓郎、柴田玲：痩せりゃいい、ってもんじゃない!-脂肪の科学,文春新書,2008年6月20日発刊.

【論文】

1. Ouchi N, Higuchi A, Ohashi K, Oshima Y, Shibata R, Akasaki Y, Shimano A, Walsh K. Secreted frizzled-related protein 5 functions in adipocyte-macrophage crosstalk as a modulator of obesity-induced metabolic dysfunction. *Science*. 329(5990):454-7, 2010.

2. Kondo K, Shibata R, Unno K, Shimano M, Ishii M, Kito T, Shintani S, Walsh K, Ouchi N, Murohara T. Impact of a single intracoronary administration of adiponectin on myocardial ischemia/reperfusion injury in pig model. *Circulation; Cardiovasc Interv*. 3(2):166-73, 2010.
3. Shimano M, Shibata R, Inden Y, Yoshida N, Uchikawa T, Tsuji Y, Murohara T. Reactive oxidative metabolites are associated with atrial conduction disturbance in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 6(7):935-940, 2009.
4. Kondo M, Shibata R, Miura R, Shimano M, Kondo K, Li P, Ohashi T, Kihara S, Maeda N, Walsh K, Ouchi N, Murohara T. Caloric restriction stimulates revascularization in response to ischemia via adiponectin-mediated activation of endothelial nitric-oxide synthase. *J Biol Chem*. 284(3):1718-1724, 2009.
5. Takemura Y, Ouchi N, Shibata R, Aprahamian T, Kirber MT, Summer RS, Kihara S, Walsh K. Adiponectin modulates inflammatory reactions via calreticulin receptor-dependent clearance of early apoptotic bodies. *J Clin Invest*. 117(2):375-386, 2007.
6. Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K, Funahashi T, Ouchi N, Walsh K. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nature Medicine*. 11(10):1096-1103, 2005.
7. Shibata R, Ouchi N, Ito M, Kihara S, Shiojima I, Pimentel DR, Kumada M, Sato K, Schiekofer S, Ohashi K, Funahashi T, Colucci WS, Walsh K. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nature Medicine*. 10(12):1384-1389, 2004

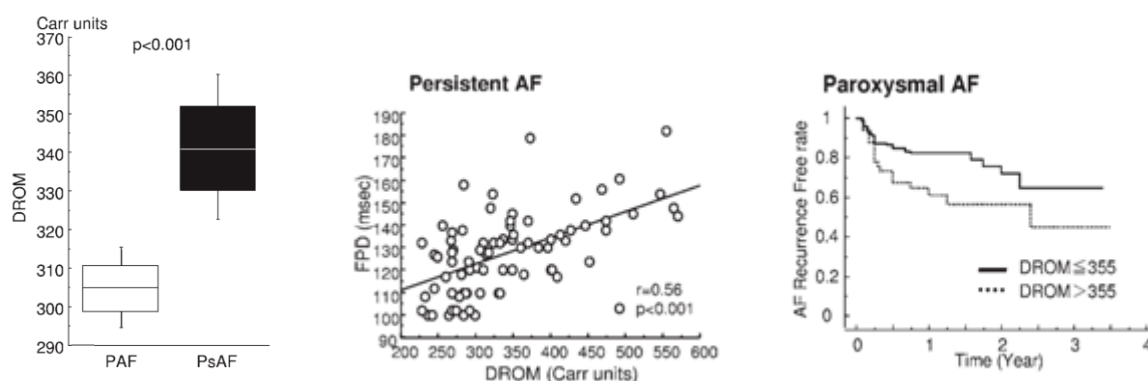
心血管病における酸化ストレス / 抗酸化力測定の意味

柴田 玲

名古屋大学大学院 医学系研究科 循環器内科 / 特任講師

酸化ストレスの増大は、心血管病の発症や進展に関与している。今回我々は、心房細動患者において、酸化ストレスの指標である血清 DROM 値の測定を行った。カテーテルアブレーション治療目的で入院中の 306 名の心房細動患者を対象とした。内訳としては、225 名の発作性心房細動患者（自然停止する心房細動：PAF）と 81 名の持続性心房細動患者（薬物や電気刺激で停止する心房細動：PsAF）で測定を行った。対象となるこれらの患者では、P 波加算平均心電図を用いて、フィルター P 波持続時間（FPD）も測定した。また、アブレーション治療後は、平均 1.2 ± 0.8 年の経過観察を行った。

持続性心房細動患者の血清 DROM 値は、発作性心房細動患者と比して、有為に高値だった (341.6 ± 85.5 Carr units, vs. 305.0 ± 77.7 Carr units: $P < 0.001$) (図左)。また、持続性心房細動患者の血清 DROM 値は、フィルター P 波持続時間と正の相関を認めた ($r = 0.56$, $p < 0.001$) (図中)。発作性心房細動患者で、カテーテルアブレーション治療前の血清 DROM 値が高値なケースでは、心房細動の再発率が、有為に高かった (図右)。心房細動患者での血清 DROM 値の測定は、発作性か持続性の鑑別や、カテーテルアブレーションの有効性の鑑別といった有用な情報を与える可能性がある。



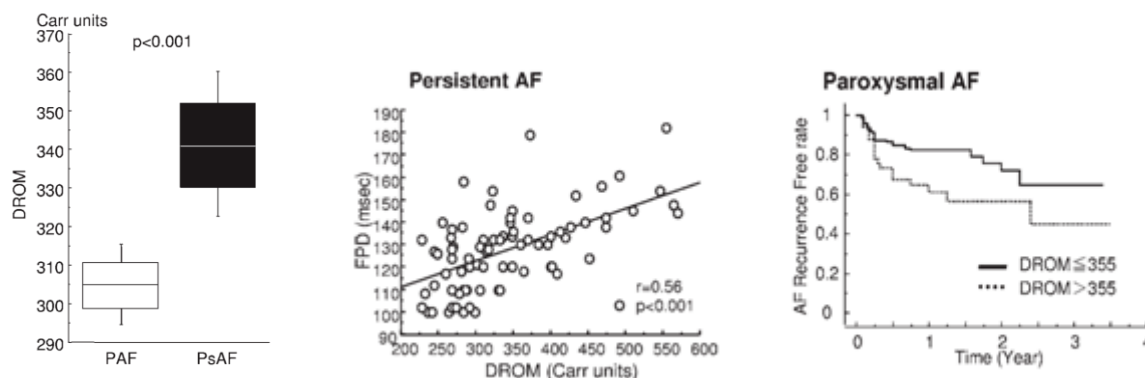
Clinical significance of the oxidative stress markers in cardiovascular disease

Dr. Rei Shibata M.D., Ph.D.

Assistant Professor / Department of Cardiology, Nagoya University Graduate School of Medicine

Oxidant stress is associated with atrial fibrillation (AF). However, little is known about the relationship between serum markers of oxidation and electrical activity in AF patients. Here, we investigated the potential association between serum markers of reactive oxidative metabolisms and atrial remodeling in paroxysmal or persistent AF. We measured derivatives of reactive oxidative metabolites (DROM), an index of oxidative stress in consecutive 306 AF patients receiving radiofrequency catheter ablation (RFCA); 225 paroxysmal AF patients (PAF) and 81 persistent AF patients (PsAF). We also measured filtered P wave duration (FPD) by P waves signal averaged electrocardiogram (P-SAECG). Patients were followed up for 1.2 ± 0.8 years.

DROM levels in patients with persistent AF (341.6 ± 85.5 Carr units, $P < 0.001$) were significantly higher compared with paroxysmal AF (305.0 ± 77.7 Carr units) (left). DROM levels in persistent AF patients, but not paroxysmal AF patients showed a positive correlation with FPD ($r = 0.56$, $p < 0.001$) (middle). Furthermore, Kaplan-Meier analysis revealed that the highest quartile of basal DROM levels exhibited a significantly higher AF recurrence rate after RFCA in patients with paroxysmal AF ($p < 0.01$) (right). Thus, measurement of DROM could provide useful information in the management of AF.





櫃本 孝志
Takashi Hitsumoto

ひつもと内科循環器科医院 / 院長

【略歴】

1992 年	3 月	東邦大学 医学部 卒業
1992 年	4 月	医師国家試験合格（医籍登録番号：第 349344 号）
1992 年	6 月	東邦大学 医学部附属大森病院 内科学講座 研修医
1994 年	6 月	東邦大学 医学部附属佐倉病院 内科学講座 研究生
1997 年	10 月	東邦大学 医学部附属佐倉病院 内科学 助手
1998 年	9 月	日本内科学会 認定医取得
1999 年	12 月	日本内科学会 専門医取得
2000 年	3 月	日本循環器学会 専門医取得
2001 年	10 月	学位 取得
2001 年	9 月	日本医師会 認定産業医取得
2005 年	4 月	下関厚生病院 循環器内科 医長
2005 年	4 月	東邦大学 佐倉病院 内科 客員講師
2006 年	6 月	下関厚生病院 循環器内科 部長
2006 年	9 月	ひつもと内科循環器科医院 副院長
2006 年	12 月	ひつもと内科循環器科医院 院長
2007 年	9 月	日本禁煙学会 認定指導医取得
2009 年	9 月	日本心臓病学会 特別正会員（FJCC）取得
2010 年	1 月	日本抗加齢医学会 専門医取得
現在に至る		

【専門分野】

循環器、動脈硬化

【学会および社会活動】

日本内科学会（総合内科専門医）
日本循環器学会（専門医）
日本抗加齢医学会（専門医）
日本心血管内視鏡学会（認定医）
日本禁煙学会（認定指導医）
日本医師会（認定産業医）
日本心臓病学会（特別正会員）
日本冠疾患学会
日本心血管インターベンション治療学会
日本動脈硬化学会

日本糖尿病学会
日本脈管学会
日本糖尿病学会
日本肥満学会
日本プライマリーケア学会

【表彰】

2003 年	11 月	第 44 回	日本脈管学会総会（福岡）Young Investigator Award 最優秀賞
2008 年	1 月	第 42 回	日本成人病学会（東京）会長賞
2008 年	12 月	第 22 回	日本冠疾患学会（東京）優秀論文賞
2009 年	1 月	第 43 回	日本成人病学会（東京）会長賞
2010 年	12 月	第 24 回	日本冠疾患学会（東京）最優秀論文賞
2011 年	1 月	第 45 回	日本成人病学会（東京）優秀賞

【論文】

1. Hitsumoto T, Ohsawa H, Noike H, Uchi T, Kanai M, Yoshinuma M, Miyashita Y, Watanabe H, Shirai K : Preheparin serum lipoprotein lipase mass is negatively related to coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 153 : 391-396, 2000
2. Hitsumoto T, Yoshinaga K, Noike H, Uchi T, Kanai M, Shirai K : Clinical significance of preheparin serum lipoprotein lipase In coronary vasospasm. *Japanese circulation journal* 65 : 539-544, 2001
3. Hitsumoto T, Yoshinaga K, Aoyagi K, Sakurai T, Kanai M, Uchi T, Noike H, Ohsawa H, Watanabe H, Shirai K : Association between preheparin serum lipoprotein lipase mass and acute myocardial Infarction In Japanese men. *J Atheroscler Thromb* 9 : 163-169, 2002
4. Hitsumoto T, Takahashi M, Iizuka T, Shirai K : Relationship between preheparin serum lipoprotein lipase mass and bare metal stent restenosis. *J. Cardiol*; 48: 65-73 2006
5. Hitsumoto T, Takahashi M, Iizuka T, Shirai K : Relationship between metabolic syndrome and early stage coronary atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 14 : 294-302, 2007
6. Hitsumoto T, Takahashi M, Iizuka T, Shirai K : Effect of the angiotensin II receptor antagonist telmisartan on lipoprotein lipase mass in preheparin serum. *J Atheroscler Thromb* 15 : 138-145, 2008
7. Hitsumoto T, Takahashi M, Iizuka T, Shirai K : Clinical significance of serum 7-ketocholesterol concentrations in the progression of coronary atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 16 : 363-370, 2009
8. Hitsumoto T, Takahashi M, Iizuka T, Shirai K : Relationship between Two AMI Risk Factors: Low Serum Lipoprotein Lipase Mass and Hypoadiponectinemia. *J Atheroscler Thromb*. In press

高齢者診療における d-ROMs test の測定意義

櫃本 孝志

ひつもと内科循環器科医院 / 院長

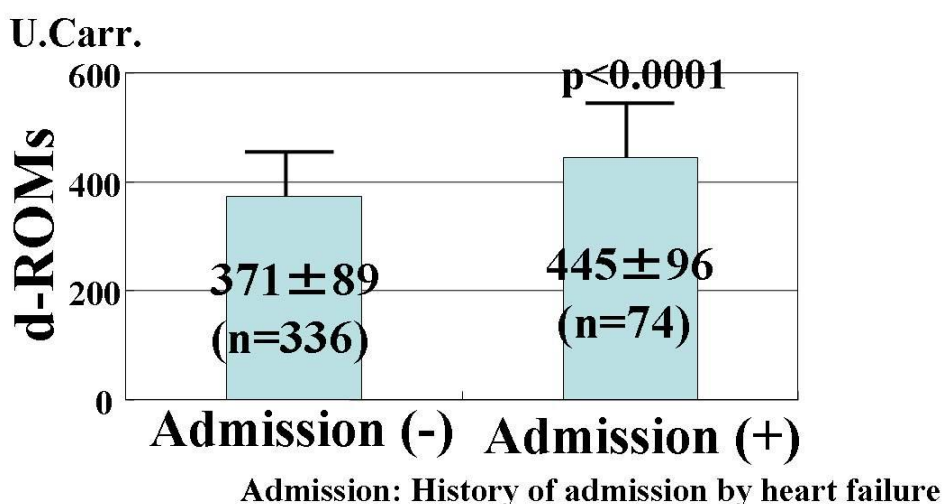
【背景と目的】近年、我が国は世界有数の長寿国となっており、その結果、臨床医は数多くの高齢者を診察する必要性に迫られている。特に、心不全や脳血管障害は高齢者の生命予後だけでなく日常生活自立度を障害する疾患であることから、これらの疾患を発症させない、もしくは発症したとしてもいかに再発させずコントロールしていくかが重要である。一方、酸化ストレスは心血管病発症および再発において重要な位置を占めており、d-ROMs test は実地診療においても十分活用可能な酸化ストレスマーカーとして注目されている。今回、d-ROMs test を測定することが、高齢者の慢性心不全管理や脳梗塞発症予防にどのような臨床的意義を示すのかを自施設の症例にて検討を行った。

研究 1. 高齢慢性心不全患者における d-ROMs test の測定意義

【対象と方法】410 名の高齢慢性心不全患者（平均年齢：78±7 歳、男性 / 女性: 130 名 / 280 名）を対象とした。d-ROMs test と心不全入院、心臓超音波検査所見、血液尿生化学マーカーとの関係を検討した。

【結果】心不全による入院既往を有する症例（n = 74）の d-ROMs test は有さない症例（n = 336）に比し有意に高値であった（ 371 ± 89 U.Carr. vs 445 ± 96 U.Carr., $p < 0.0001$ ）。低左心機能例および腎臓病合併例の d-ROM test は高値であり、d-ROMs test と BNP 濃度（ $r = 0.24$, $p < 0.0001$ ）、高感度 CRP 濃度（ $r = 0.39$, $p < 0.0001$ ）、高感度トロポニン T 濃度（ $r = 0.35$, $p < 0.0001$ ）の間には有意な相関関係を認めた。さらに多変量解析の結果、心不全による入院既往、腎臓病の存在、BNP 濃度、高感度 CRP 濃度、高感度トロポニン T 濃度は従属変数である d-ROMs test に対する独立した寄与因子として選択された（ $p < 0.01$, $p < 0.01$, $p < 0.0001$, $p < 0.0001$, $p < 0.0001$ ）。

d-ROMs levels increased in subjects with history of admission by heart failure

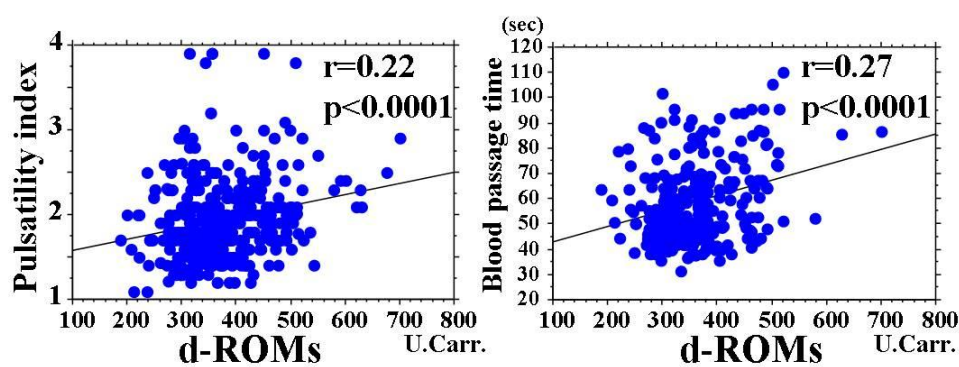


研究 2. 脳梗塞発症予測指標としての d-ROMs test の可能性

【対象と方法】心血管病の既往のない高齢者 352 名（平均年齢: 76 ± 7 歳, 男性 / 女性: 94 名 / 258 名）を対象とした。脳血管機能の指標として頸動脈超音波検査から求めた総頸動脈の Pulsatility index (PI) を、血液流動性の指標として血液流動性測定装置 (MC-FAN) で求めた血液流動時間を測定し、これらの指標と d-ROMs test との関係を検討した。

【結果】d-ROMs test は PI ($r = 0.22$, $p < 0.0001$)、血液流動時間 ($r = 0.27$, $p < 0.0001$) いずれとも有意な相関関係を認め、さらに重回帰分析の結果、PI 値 ($p < 0.001$) と血液流動時間 ($p < 0.0001$) は従属変数である d-ROMs test に対する独立した寄与因子として選択された。

Relation of d-ROMs and cerovascular function, blood rheology



【総括】従来の検査項目に加え d-ROMs test を測定することで、高齢者の慢性心不全管理や脳梗塞発症予防に対して有益な情報を与えるものと考えられた。

Significance of the d-ROMs test in elderly persons

Dr. Takashi Hitsumoto M.D.

Director / Hitsumoto Medical Hospital

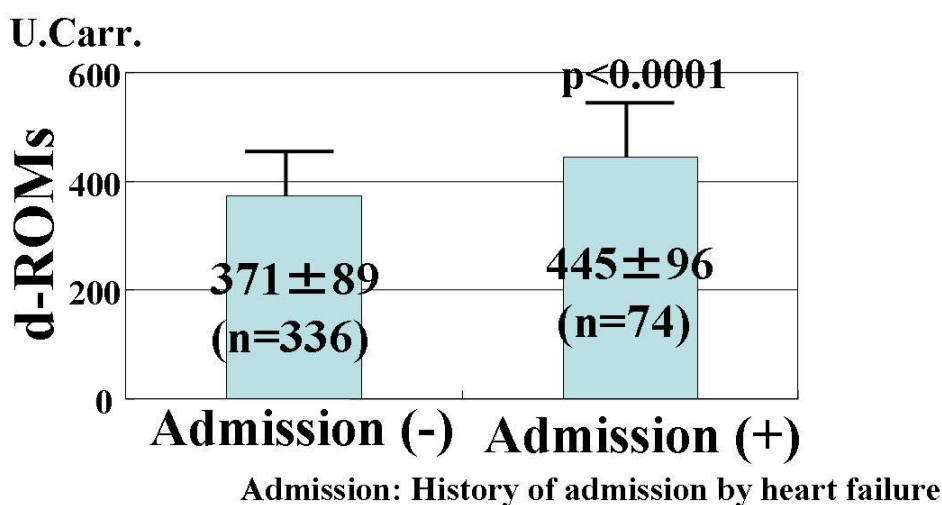
【Background and Purpose】 Recently, the average lifespan of Japanese has been the most markedly prolonged throughout the world. As a result, clinicians need to examine a large number of elderly persons. In particular, heart failure and cerebrovascular disorder affect not only elderly persons' prognosis but also activities of daily living; therefore, it is important to prevent these disorders. Even if they develop, the condition must be controlled for recurrence prevention. Oxidative stress plays an important role in the onset and recurrence of cardiovascular diseases. The d-ROMs test is emphasized as a clinically available marker of oxidative stress. In this study, we investigated the clinical significance of this test in the control of chronic heart failure and prevention of cerebral infarction in an elderly series.

Study 1. Significance of the d-ROMs test in elderly patients with chronic heart failure

【Subjects and Methods】 The subjects were 410 elderly patients with chronic heart failure (mean age: 78 ± 7 years, 130 males, 280 females). We examined the relationship of the d-ROMs test with heart failure-related admission, echocardiographic findings, and blood/urine biochemical markers.

【Results】 The d-ROMs test value in patients with a history of heart failure-related admission ($n=74$) was significantly higher than in those without such a history ($n=336$) (445 ± 96 vs. 371 ± 89 U.Carr., respectively, $p<0.0001$). The d-ROMs test values in patients with left heart hypofunction or kidney disease were high. These values were correlated with the BNP ($r=0.24$, $p<0.0001$), high-sensitivity CRP ($r=0.39$, $p<0.0001$), and high-sensitivity troponin T ($r=0.35$, $p<0.0001$) levels. On multivariate analysis, the history of heart failure-related admission, presence of kidney disease, BNP level, high-sensitivity CRP level, and high-sensitivity troponin T level were selected as independent factors for a dependent variable, the d-ROMs test ($p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.0001$, $p<0.0001$, and $p<0.0001$, respectively).

d-ROMs levels increased in subjects with history of admission by heart failure

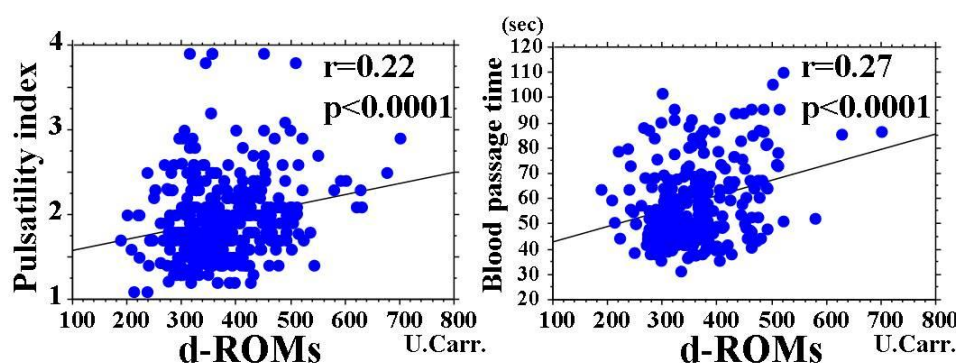


Study 2. Possibility of d-ROMs test use as an index to predict the onset of cerebral infarction

【Subjects and Methods】 The subjects were 352 elderly persons without a history of cardiovascular disease (mean age: 76 ± 7 years, 94 males, 258 females). As an index of the cerebrovascular function, we calculated the pulsatility index (PI) of the common carotid artery on carotid echography. As an index of blood fluidity, we measured the blood flow time using a blood fluidity-measuring device (MC-FAN). We examined the relationship between these indices and the d-ROMs test.

【Results】 The d-ROMs test was correlated with the PI ($r=0.22$, $p<0.0001$) and blood flow time ($r=0.27$, $p<0.0001$). Based on the results of double regression analysis, the PI ($p<0.001$) and blood flow time ($p<0.0001$) were selected as independent factors for a dependent variable, the d-ROMs test.

Relation of d-ROMs and cerovascular function, blood rheology



【Conclusion】 The application of the d-ROMs test in addition to conventional examination items may provide information useful for the management of chronic heart failure and prevention of cerebral infarction in elderly persons.

**野島 順三****Junzo Nojima**

山口大学大学院 医学系研究科 生体情報検査学 / 教授

【略歴】

保健学博士

1986 年 4 月 大阪大学 微生物病研究所附属病院 文部技官医療職
1993 年 9 月 大阪大学 医学部附属病院 臨床検査部 文部技官医療職
1997 年 3 月
～2000 年 12 月 大阪大学 医療技術短期大学 非常勤講師（兼務）
2001 年 1 月
～2008 年 3 月 大阪大学 医学部 非常勤講師（兼務）
2005 年 4 月 大阪大学 医学部附属病院 医療技術部 臨床検査部
2008 年 4 月 山口大学大学院 医学系研究科 生体情報検査学 教授
大阪大学大学院 医学系研究科 招聘教授（兼務）

現在に至る

【専門分野】

免疫学、血栓・止血学

【学会および社会活動】

日本検査血液学会（評議員）
日本臨床検査医学会
日本血栓止血学会
日本医学検査学会
日本血液学会
日本疲労学会
山口医学会（評議員）

【表彰】

2009 年 5 月 第 44 回 小島三郎記念技術賞

【論文】

1. Yanagihara M, Tsuneoka H, Sugasaki M, Nojima J, Ichihara K. Multispacer Typing of Bartonella henselae Isolates from Humans and Cats, Japan. Emerg Infect Dis. 16: 1983-1985, 2010.
2. Tsuneoka H, Yanagihara M, Otani S, Katayama Y, Fujinami H, Nagafuji H, Asari S, Nojima J, Ichihara K. A first Japanese case of Bartonella henselae-induced endocarditis diagnosed by prolonged culture of a specimen from the excised valve. Diagn Microbiol Infect Dis. 68: 174-176, 2010.

3. Yanagihara M, Tsuneoka H, Hoshide S, Ishido E, Umeda A, Tsukahara M, Nojima J, Ichihara K, Hino K, Hirai I, Yamamoto Y. Molecular typing of Bartonella henselae DNA extracted from human clinical specimens and cat isolates in Japan. FEMS Immunol Med Microbiol. 60: 44-48, 2010.
4. Tsuneoka H, Yanagihara M, Nojima J, Ichihara K. Antimicrobial susceptibility by Etest of Bartonella henselae isolated from cats and human in Japan. J Infect Chemother. 16: 446-448, 2010.
5. Nojima J, Iwatani Y, Ichihara K, Tsuneoka H, Ishikawa T, Yanagihara M, Takano T, Hidaka Y. Acquired activated protein C resistance is associated with IgG antibodies to protein S in patients with systemic lupus erythematosus. Thromb Res. 124: 127-131, 2009.
6. Nojima J, Masuda Y, Iwatani Y, Kuratsune H, Watanabe Y, Suehisa E, Takano T, Hidaka Y, Kanakura Y. Arteriosclerosis obliterans associated with anti- cardiolipin antibody/ β 2-glycoprotein I antibodies as a strong risk factor for ischaemic heart disease in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology 47: 684-689, 2008.
7. Nojima J, Masuda Y, Iwatani Y, Suehisa E, Futsukaichi Y, Kuratsune H, Watanabe Y, Takano T, Hidaka Y, Kanakura Y. Tissue factor expression on monocytes induced by anti-phospholipid antibodies as a strong risk factor for thromboembolic complications in SLE patients. Biochem Biophys Res Commun. 365: 195-200, 2008.
8. Nojima J, Sakudo A, Hakariya Y, Kuratsune H, Watanabe Y, Kanakura Y, Ikuta K. Spectroscopic diagnosis of anti-phospholipid antibodies by visible and near-infrared spectroscopy in SLE patients' plasma samples. Biochem Biophys Res Commun. 362: 522-524, 2007.
9. Nojima J, Iwatani Y, Suehisa E, Kuratsune H, Kanakura Y. The presence of anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies is the strongest risk factor for both arterial and venous thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. Haematol. 91: 699-702, 2006.
10. Nojima J, Kuratsune H, Suehisa E, Iwatani Y, Kanakura Y. Acquired activated protein C resistance associated with IgG antibodies against β 2-glycoprotein I and prothrombin as a strong risk factor for venous thromboembolism. Clin Chem. 51: 545-552, 2005.

非ホジキンリンパ腫の悪性度を評価する新たなバイオマーカー「酸化ストレス度」

野島順三¹, 本木由香里¹, 常岡英弘¹, 倉恒弘彦², 市原清志¹

¹ 山口大学大学院医学系研究科・生体情報検査学

² 関西福祉科学大学健康福祉学部

【はじめに】酸化ストレスとは、活性酸素の過剰発生あるいは抗酸化能力の低下により、生体が酸化に傾いた状態である。酸化ストレス度の亢進は、脂質やタンパク質を酸化変性させ、細胞や組織を障害することにより、各種生活習慣病をはじめ動脈硬化や悪性腫瘍など多くの疾患形成に関与している。今回、リンパ系造血器腫瘍を対象に、血清酸化ストレス度の変動が、腫瘍の悪性度および臨床病期とどのように関連しているのか検討した。

【対象と方法】症例は、悪性リンパ腫 62 症例：MALT リンパ腫 (MALT) 7 例、濾胞性リンパ腫 (FL) 9 例、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) 38 例、マントル細胞リンパ腫 (MCL) 8 例。対照は、一般臨床検査値に異常がみられなかった健常人 312 名。血清中の活性酸素代謝産物濃度を diacron-Reactive Oxygen Metabolites (d-ROMs) test にて定量し、生物学的抗酸化能力を Biological Antioxidant Potential (BAP) test にて計測した上で、d-ROMs 値÷BAP 値×補正計数 (8.85: 健常人 312 名の平均値が 1.0 になるように補正する係数) にて酸化ストレス度 (Oxidation Stress Index: OSI) を求めた。

【結果および考察】OSI は、健常人の 1.00 ± 0.17 (mean \pm SD) に対して悪性リンパ腫患者では 1.78 ± 0.87 と明らかに亢進していた。OSI の亢進は、MALT (1.17 ± 0.42) や FL (1.18 ± 0.47) など indolent lymphoma に比較して DLBCL (1.70 ± 0.57) や MCL (3.31 ± 0.99) など aggressive lymphoma で著しく、腫瘍の悪性度を客観的に評価できる可能性を見出した。また、臨床病期との関連においても、Stage II (1.24 ± 0.15 , n=18) の腫瘍が限局した症例に比較して Stage III (1.85 ± 0.9 , n=8) や Stage IV (2.30 ± 0.40 , n=12) の腫瘍が複数臓器に進展した症例で有意に亢進しており、臨床病期の進展度も客観的に評価できることが示唆された。

【結語】酸化ストレス度の評価は、d-ROMs/BAP test を自動分析装置に搭載することにより、簡便かつ迅速に大量検体の処理が可能であり、今後の臨床検査診断においてリンパ系造血器腫瘍のみならず他の悪性腫瘍の有力なバイオマーカーとなる可能性が期待される。

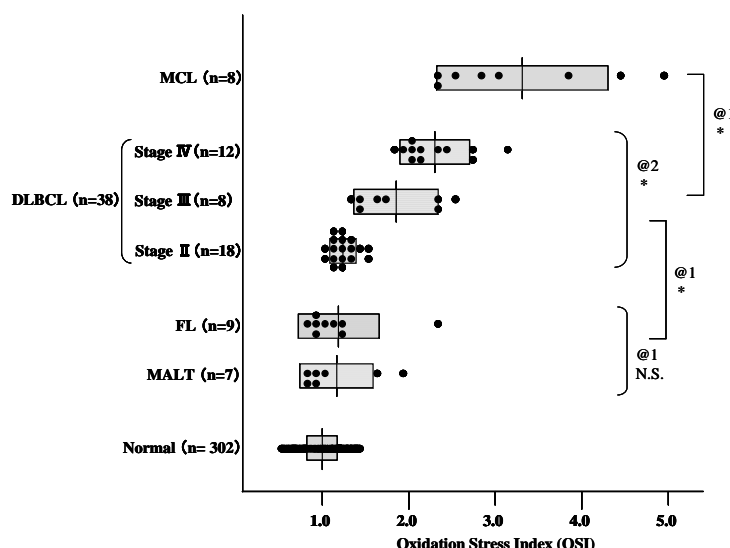


Figure. Comparison of the oxidation stress index (OSI) between the diagnostic categories of non-Hodgkin lymphoma.

*¹The OSI levels were significantly higher in patients with DLBCL and MCL, regarded as aggressive varieties of lymphoma, than in those with MALT and FL, indolent varieties (Mann-Whitney test). *²The OSI levels were significantly higher in DLBCL patients with stage III or IV disease than in those with stage II disease (Kruskal-Wallis test). *p < 0.001.

Application of "oxidation stress index" to diagnostic evaluation of non-Hodgkin lymphoma

Junzo Nojima¹, Yukari Motoki¹, Hidehiro Tsuneoka¹, Hirohiko Kuratsune², Kiyoshi Ichihara¹

¹ Department of Laboratory Science, Faculty of Health Science, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Yamaguchi, Japan

² Department of Health Science, Faculty of Health Science for Welfare, Kansai University of Welfare Science, Kashihara, Osaka, Japan

【Background】 Oxidative stress caused by the increased production of reactive oxygen species and/or decreased efficacy of the antioxidant system is implicated in the pathogenesis of various disease entities such as arteriosclerosis and malignant tumor.

【Materials and Methods】 To investigate the role of oxidative stress in the pathogenesis of non-Hodgkin lymphoma (NHL), we measured both oxidation and anti-oxidation activities simultaneously in sera from 62 NHL patients and 312 healthy volunteers, the former by d-ROMs test and the latter by BAP test using a JCA-BM1650 automated analyzer. The d-ROMs test primarily measures hydroperoxides as reactive oxygen metabolites using the Fenton reaction. The BAP test quantitates the antioxidant capacity of a serum sample to reduce ferric ions to ferrous ions. The oxidation stress index (OSI) was calculated by the following formula: $OSI = (d-ROMs / BMP) \times 8.85$ (a coefficient for standardization to set the mean of healthy individuals to 1.0).

【Results】 The OSI level (mean \pm SD) was significantly higher in sera of the NHL patients (1.78 ± 0.87 , $p < 0.0001$) than in those of the healthy volunteers (1.00 ± 0.17). When the 62 NHL patients were divided into 4 diagnostic categories, mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT, 7 cases), follicular lymphoma (FL, 9 cases), diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL, 38 cases), and mantle cell lymphoma (MCL, 8 cases), the OSI levels were significantly higher in the patients with DLBCL (1.70 ± 0.57 , $n=38$) and MCL (3.31 ± 0.99 , $n=8$), regarded as aggressive varieties of lymphoma, than in those with MALT (1.17 ± 0.42 , $n=7$) and FL (1.18 ± 0.47 , $n=9$), indolent varieties (figure). Furthermore, when the 38 DLBCL patients were subclassified into clinical stages II (involvement of two or more lymph node groups on one side of the diaphragm), III (involvement of lymph node groups on both sides of the diaphragm), and IV (involvement of non-lymph node organs such as the liver or bone marrow), the OSI levels were significantly higher in DLBCL patients with stage III (1.85 ± 0.9 , $n=8$) or IV (2.30 ± 0.40 , $n=12$) disease than in those with Stage II (1.24 ± 0.15 , $n=18$) disease (figure).

【Conclusions】 The evaluation of the oxidation stress index might make a useful marker for diagnostic evaluation of malignant grades and clinical stages of NHL.

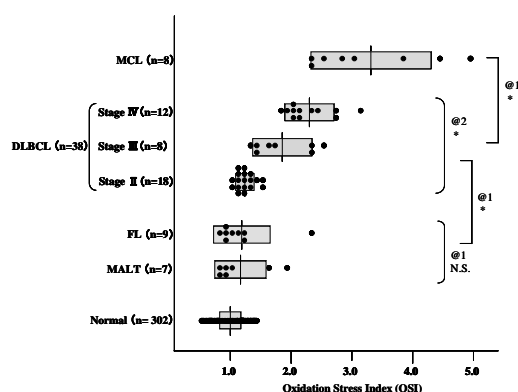


Figure. Comparison of the oxidation stress index (OSI) between the diagnostic categories of non-Hodgkin lymphoma.
^①The OSI levels were significantly higher in patients with DLBCL and MCL, regarded as aggressive varieties of lymphoma, than in those with MALT and FL, indolent varieties (Mann-Whitney test). ^②The OSI levels were significantly higher in DLBCL patients with stage III or IV disease than in those with Stage II disease (Kruskal-Wallis test). * $p < 0.001$.



松野 智宣
Tomonori Matsuno

日本歯科大学 生命歯学部 口腔外科学講座 / 准教授

【略歴】

1987 年 3 月 日本歯科大学 新潟歯学部 卒業
1992 年 3 月 日本歯科大学大学院 歯学研究科 博士課程 修了
1992 年 4 月 日本歯科大学 歯学部 口腔外科学教室 第2講座 助手
2001 年 1 月 日本歯科大学 歯学部 口腔外科学講座 講師
2002 年 9 月 京都大学 再生医科学研究所 臓器再建応用分野 研修員
2003 年 4 月 日本歯科大学 歯学部 口腔外科学講座 助教授
2007 年 4 月 日本歯科大学 生命歯学部 口腔外科学講座 准教授
現在に至る

【専門分野】

口腔外科学、再生医工学、抗加齢医学、インプラント学

【資格】

歯科医師
博士（歯学）
日本口腔外科学会（専門医・指導医）
ICD（Infection Control Doctor）
日本抗加齢医学会（専門医）

【学会および社会活動】

日本歯科薬物療法学会（評議員）
日本再生歯科医学会（理事・評議員）
日本再生医療学会（評議員）
国際バイオインテグレーション学会（理事）
日本歯科医学会
日本口腔外科学会（専門医・指導医）
日本歯科医学教育医学会
日本口腔科学会
日本顎変形症学会
日本化学療法学会
日本抗加齢医学会（専門医）
日本炎症・再生医学会
日本バイオマテリアル学会

【表彰】

- 2009 年 5 月 第 9 回 日本抗加齢医学会 研究奨励賞
「口腔乾燥症に対するペプチドを用いた標的治療 ～ラット唾液腺の組織再生促進効果～」
- 2010 年 6 月 第 10 回 日本抗加齢医学会 優秀演題賞
「加齢に伴う唾液分泌低下に全身および唾液腺局所の酸化－抗酸化バランスが及ぼす影響」

【著書】

1. Matsuno T: Design of injectable bone tissue engineering scaffold consists of β -tricalcium phosphate beads and alginate, In : Eberli D, ed. Tissue Engineering, Vienna: IN-TECH, 297-306, 2010.
2. 歯科における薬の使い方 2003－2006 (第 1 版), デンタルダイヤモンド社, 東京, 2002 年
3. 南山堂 医学大事典 (第 19 版), 南山堂, 東京, 2006 年
4. 口腔外科マニュアル, 南山堂, 東京, 2006 年
5. 臨床歯科エビデンス, 顎・口腔領域の外傷, 南山堂, 東京, 2007 年
6. 歯科治療の安全往来 慢性全身疾患 50 ガイダンス, デンタルダイヤモンド社, 東京, 2007 年
7. 納得! 歯科適応薬の相互作用－歯科医療の安全のために, ヒョーロン・パブリッシャーズ, 東京, 2008 年
8. 開業医のための安全・確実な抜歯術－その基礎と臨床－, 2010 年デンタルダイヤモンド秋季増刊号, デンタルダイヤモンド社, 東京, 2010 年
9. 歯科におけるくすりの使い方 2011-2014, デンタルダイヤモンド社, 東京, 2010 年

【論文】

1. Matsuno T, Nakamura T, Kuremoto K, Notazawa S, Nakahara T, Hashimoto, Satoh T, Shimizu Y : Development of β -tricalcium Phosphate / Collagen Sponge Composite for Bone Regeneration, Dent Mater J, 25 : 138-144, 2006.
2. Matsuno T, Miyai T, Tamazawa G, Kitahara K, Miyasaka T, Omata K, Arai C, Satoh T : Effect on platelet-released supernatant on mesenchymal stem cell proliferation. Dentistry in Japan 2007, 43 : 154-157.
3. Matsuno T, Hashimoto Y, Adachi S, Omata K, Yamauchi Y, Ozeki Y, Tabata Y, Nakamura M, Satoh T : Preparation of injectable 3D-formed β -tricalcium phosphate bead / alginate composite for bone tissue engineering. Dent Mater J, 27 : 827-834, 2008.
4. Matsuno T, Omata K , Hashimoto Y, Tabata Y, Satoh T : Alveolar bone tissue engineering using composite scaffold for drug delivery, JDSR, 46 : 188-192, 2010
5. 松野智宣, 北原和樹, 田中正司, 佐藤田鶴子, 荒井千明 : PRP (Platelet-rich Plasma) の分離法とゲル化に関する検討－遠心分離条件と塩化カルシウムによる血小板の活性化－, 歯薬療法, 21 : 53-58, 2002
6. 松野智宣, 宮井崇宏, 玉澤学, 北原和樹, 宮坂孝弘, 小俣和彦, 荒井千明, 佐藤田鶴子, PRS (血小板放出上清) が骨髄間葉系幹細胞の増殖におよぼす影響, 歯薬療法, 24 : 81-86, 2005
7. 松野智宣, 天笠光雄, 金子明寛, 北原和樹, 浅田洸一, 佐藤田鶴子 : 「抗血栓療法患者における抜歯のガイドライン」に関する報告, 歯薬療法, 29 : 34-53, 2010

酸化ストレスが唾液の分泌を抑制する

松野 智宣

日本歯科大学 生命歯学部 口腔外科学講座 / 准教授

【はじめに】

口腔乾燥のほとんどは高齢者に認められ、我が国では 65 歳以上の 56.1% が口腔乾燥感を自覚しているとの報告もある。唾液には洗浄、消化、抗菌・抗ウイルス、修復、粘膜保護などさまざまな作用があるため、唾液分泌量が低下すると、味覚異常、義歯不適合や口腔粘膜疾患、さらには摂食・嚥下障害を生じて誤嚥性肺炎などを招き、口腔局所以外に全身的にも影響を与え、高齢者の QOL を低下させている。

口腔乾燥の原因は、シェーグレン症候群などの自己免疫疾患をはじめ、薬剤の副作用、放射線障害、ストレス、慢性全身疾患、神経障害、加齢などによる唾液分泌量そのものが低下するものと、唾液の過蒸発や口腔粘膜疾患などの唾液分泌量の低下を認めないものがある。ただし、口腔乾燥で問題となるのは前者の唾液分泌量の低下である。また、最近では口腔乾燥の 92% が生活習慣に起因していたという報告もある。そのため、口腔乾燥は高血圧症や糖尿病などの生活習慣病を基盤とする病的老化の影響が大きく、生活習慣病のひとつになりつつある。

近年、さまざまな生活習慣病の発症に酸化ストレスが大きく関与していることが認知されている。特に、高齢者では加齢とともに抗酸化力が低下していくため、高い酸化ストレス状態にある。したがって、このような高齢者における口腔乾燥と酸化ストレスとの間に何らかの関連があることが推察される。

そこで、われわれはこれまで疾患モデルマウスを用いて唾液分泌低下と酸化ストレスの関係を基礎的に検討してきた。また、高齢者の口腔乾燥に及ぼす酸化ストレスの影響を臨床研究としても検討している。本セミナーではそれらの結果の一部を紹介し、酸化ストレスからみた口腔乾燥の新たな対応について考えてみたい。

【1】基礎研究：モデルマウスにおける唾液分泌低下と酸化ストレスの関連

【1. モデル動物】

1-1. 自然加齢マウス

24 週齢、体重約 40g の ICR 雄性マウスを用いて、30 週齢(30w)、48 週齢(1y)、72 週齢(1.5y)まで飼育して加齢モデルマウスとした。なお、Control は 7 週齢(7y)、体重約 35g の ICR 雄性マウスとした。

1-2. 閉経モデルマウス

9 週齢、体重約 32g の ICR 雌性マウスを用いて、2 週間予備飼育した後、全身麻酔下で、卵巣摘出手術(Ovariectomy : OVX)を施した。その後、24 週間飼育して閉経モデルマウス(OVX)とした。また、Control (OVX Sham)は同じ ICR 雌性マウスに OVX 偽手術を行い、同期間飼育した。

1-3. 糖尿病マウス

10 週齢、体重約 50g の TSOD(自然発症肥満型糖尿病)雄性マウスを用いて、14 週齢まで飼育して生活習慣病モデルの糖尿病マウスとした。また、Control は TSOD の対照である 10 週齢、体重約 35g の TSNO 雄性マウスを同期間飼育した。

【2. 実験方法】

2-1. 試料採取

塩酸ピロカルピンを腹腔内投与し、5 分後サージカルスポンジをマウスの舌下部に挿入し、5 分間全唾液をしみ込ませた。唾液サンプルとした。また、血清はマウス尾静脈から採血し、遠心分離して血清サンプルとした。さらに、マウスの正中頸部を皮膚切開し、顎下腺被膜に沿って腺体を周囲軟組織から剥離し、腺体を主導管の移行部分で切除して左右の顎下腺を摘出して、唾液腺サンプルとした。

2-2. 刺激全唾液流量の測定

採取した全唾液を含んだサージカルスポンジの重量を電子天秤で測定し、唾液採取前に測定したサージカルスポンジ単体の重量を減じた値を刺激全唾液流量とした。

2-3. 酸化ストレスの測定

酸化ストレス(過酸化物質濃度)はd-ROMs (diacron-Reactive Oxygen Metabolites) Test (Diacron, Italy)を用い、活性酸素分析器(Free Radical Elective Evaluator : F.R.E.E.、Diacron、Italy)で測定した。

2-4. 抗酸化度の測定

抗酸化度(鉄イオン還元量)はBAP (Biological Antioxidative Potential) Test (Diacron, Italy)を用い、d-ROMs Testと同様に F.R.E.E.で測定した。

【3. 結果】

3-1. 刺激全唾液流量の変化

自然加齢マウスは、7w に対し 30w は有意な唾液流量の増加を認めたが、1.5y では 30w と 1y に対し有意に減少した(図 1-a)。また、卵巣摘出した OVX マウスと糖尿病の TSOD マウスにおいても、それぞれの Control に対して有意な減少を認めた(図 1-b、c)。

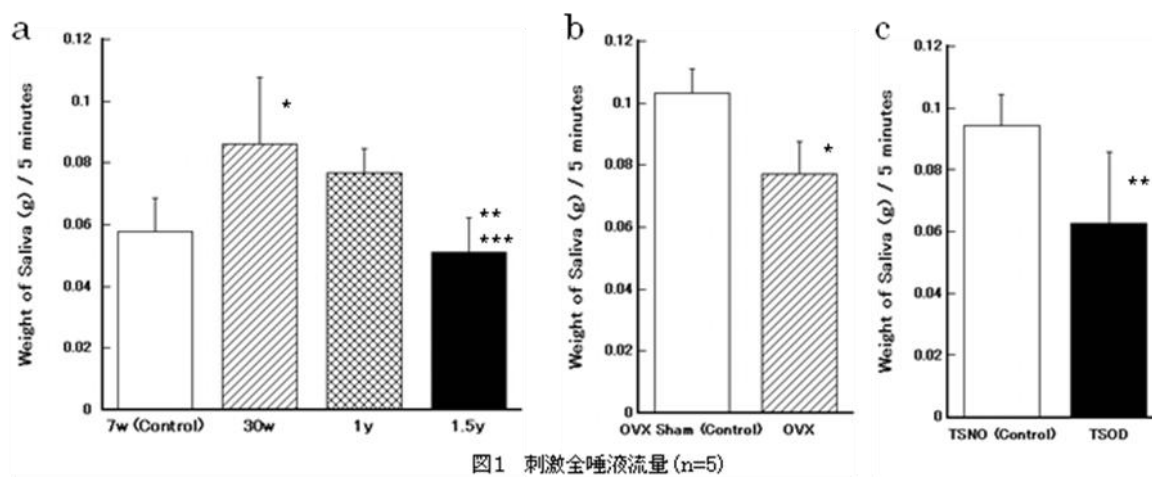


図1 刺激全唾液流量 (n=5)

a : 自然加齢マウス (7w、30w、1y、1.5y)

*: $p < 0.05$ (7w VS. 30w)、**: $p < 0.01$ (30w VS. 1.5y)、***: $p < 0.05$ (1y VS. 1.5y)

b : 閉経Controlマウス (OVX Sham)、閉経マウス (OVX)

*: $p < 0.01$ (OVX Sham VS. OVX)

c : 糖尿病マウスControlマウス (TSNO)、糖尿病マウス (TSOD)

** : $p < 0.05$ (TSNO VS. TSOD)

3-2. 酸化ストレスの変化

血清 d-ROMs Test では、自然加齢マウスの 1.5y は 7w と 30w に対して有意な増加を認めた(図 2-a)。また、OVX マウスと TSOD マウスにおいてもそれぞれの Control に対して、有意な増加を認めた(図 2-b、c)。

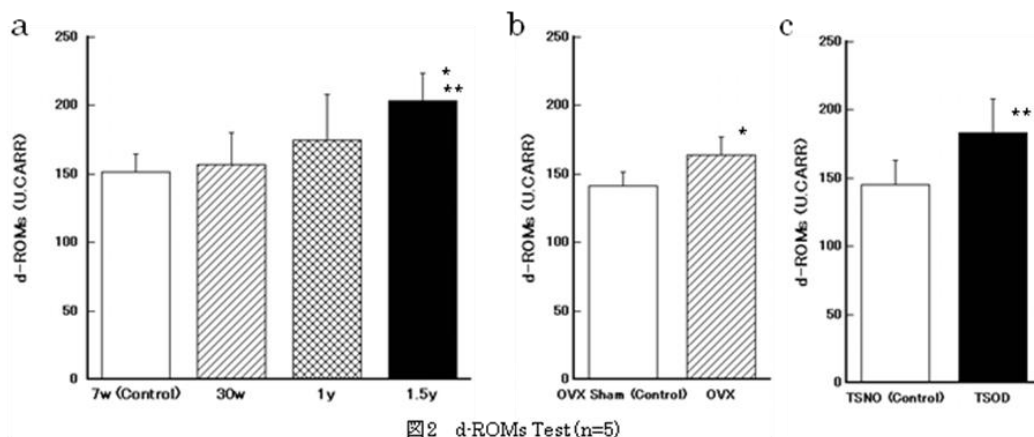


図2 d-ROMs Test (n=5)
 a: 自然加齢マウス (7w, 30w, 1y, 1.5y)
 * : $p < 0.05$ (7w VS. 1.5y), ** : $p < 0.05$ (30w VS. 1.5y)
 b: OVX Sham, OVXマウス
 * : $p < 0.05$ (OVX Sham VS. OVX)
 c: TSNO, TSODマウス
 ** : $p < 0.05$ (TSNO VS. TSOD)

3-3. 抗酸化度の変化

唾液 BAP Test は、自然加齢マウスの 1.5y は 30w、1y に対して、また、血清 BAP Test は 7w、30w に対して、有意な減少を認めた(図 3-a)。しかし、OVX マウスは唾液、血清ともに Control に対して増加傾向を示したが有意差はなかった。また、TSOD マウスは唾液、血清ともに Control に対して有意な増加を認めた(図 3-b、c)。なお、すべてのモデル動物の唾液と血清 BAP 値の間には正の相関($R=0.67165$) を認めた。

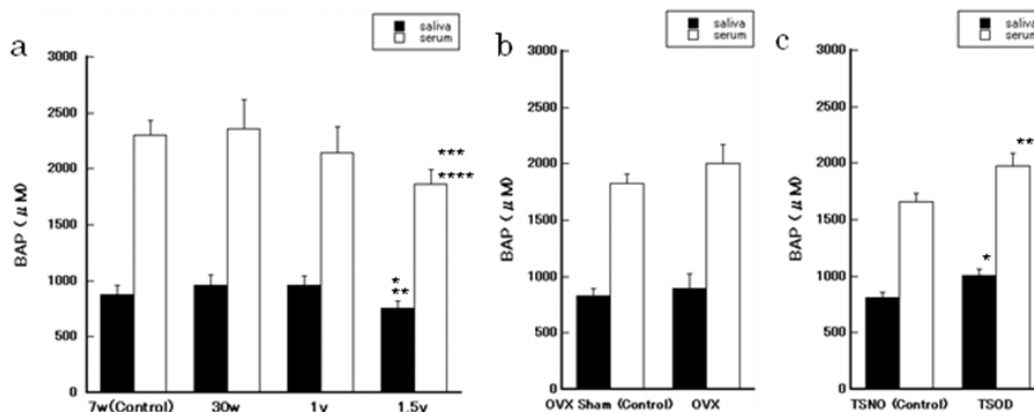


図3 唾液、血清BAP Test (n=5)

a: 自然加齢マウス (7w, 30w, 1y, 1.5y)
 唾液 : * : $p < 0.01$ (30w VS. 1.5y)
 ** : $p < 0.01$ (1y VS. 1.5y)
 血清 : *** : $p < 0.05$ (7w VS. 1.5y)
 **** : $p < 0.01$ (30w VS. 1.5y)
 b: OVX Sham, OVXマウス
 唾液 : n. s.
 血清 : n. s.
 c: TSNO, TSODマウス
 唾液 : * : $p < 0.01$ (TSNO VS. TSOD)
 血清 : ** : $p < 0.01$ (TSNO VS. TSOD)

[2] 臨床研究：高齢者の口腔乾燥と酸化ストレスの関連**【1. 研究対象】**

高齢者群：日本歯科大学附属病院口腔介護・リハビリテーションセンターにおいて、臨床研究参加の同意が得られた 65～80 歳の患者 27 名（男性 11 名、女性 16 名、平均年齢 72.0 歳）。なお、自己免疫疾患患者や頭頸部の放射線治療経験者は対象外とした。

対照群：20～40 歳の日本歯科大学教職員・大学院生 27 名（男性 18 名、女性 9 名、平均年齢 28.3 歳）。

調査期間：平成 22 年 10 月 1 日～23 年 2 月 28 日

実施場所：日本歯科大学附属病院総合診療科、日本歯科大学生命歯学部口腔外科学講座

実施時間：10～11 時と 14～15 時の食後 2 時間

【2. 研究方法】**2-1. 口腔乾燥の評価**

下記検査 5 項目で 3 項目以上に該当する者を口腔乾燥群とした。

1. VAS スケールによる口腔乾燥の自覚度の有無
2. 口腔乾燥の臨床的評価
3. 口腔粘膜の水分測定：口腔水分計による頬粘膜の湿潤度が 27%未満
4. 安静時唾液量の測定：唾液ワッテ法によりロールワッテを 30 秒間舌下部に静置し、重量が 0.1g/30 秒未満
5. α -唾液アミラーゼの測定：唾液アミラーゼモニターで 46KIU/L 未満

2-2. 酸化ストレスの測定

酸化ストレスは血清をサンプルに d-ROMs Test を F.R.E.E.で測定した。

2-3. 抗酸化度の測定

抗酸化度は血清をサンプルに BAP Test を F.R.E.E.で測定した。

2-4. 潜在的抗酸化能

BAP 値/d-ROM 値/7.510 で潜在的抗酸化能を算出した。

2-5. 口腔乾燥のリスクファクターの抽出

高齢者の口腔乾燥群と非口腔乾燥群とで、口腔乾燥に影響を及ぼすリスクファクターを変数減少ステップワイズ法によるロジスティック回帰分析で抽出した。なお、検討した因子は、年齢、性別、BMI、酸化ストレス、抗酸化力、潜在的抗酸化能の 6 因子である。

【3. 結果】

3-1. 口腔乾燥の評価

高齢者群で口腔乾燥を認めたのは9名（33.3%、男性4名、女性5名）、口腔乾燥が認められなかったのは18名（66.7%、男性7名、女性11名）であった。一方、対照者群で口腔乾燥が認められたのは女性1名（4%）のみであった。

3-2. 酸化ストレス、抗酸化度、潜在的抗酸化能の変化

高齢者群と対照者群では、高齢者群は有意に酸化ストレスが高く、抗酸化力および潜在的抗酸化能は有意に低値を示した（図4）。また、高齢者口腔乾燥群は対照者非口腔乾燥群に対し、酸化ストレスは上昇傾向にあり、抗酸化力は低下傾向を示したが、ともに有意差はなかった。しかし、潜在的抗酸化能は有意に低下していた（図5）。また、高齢者の口腔乾燥群と非口腔乾燥群とでは、すべて有意差が認められなかった。

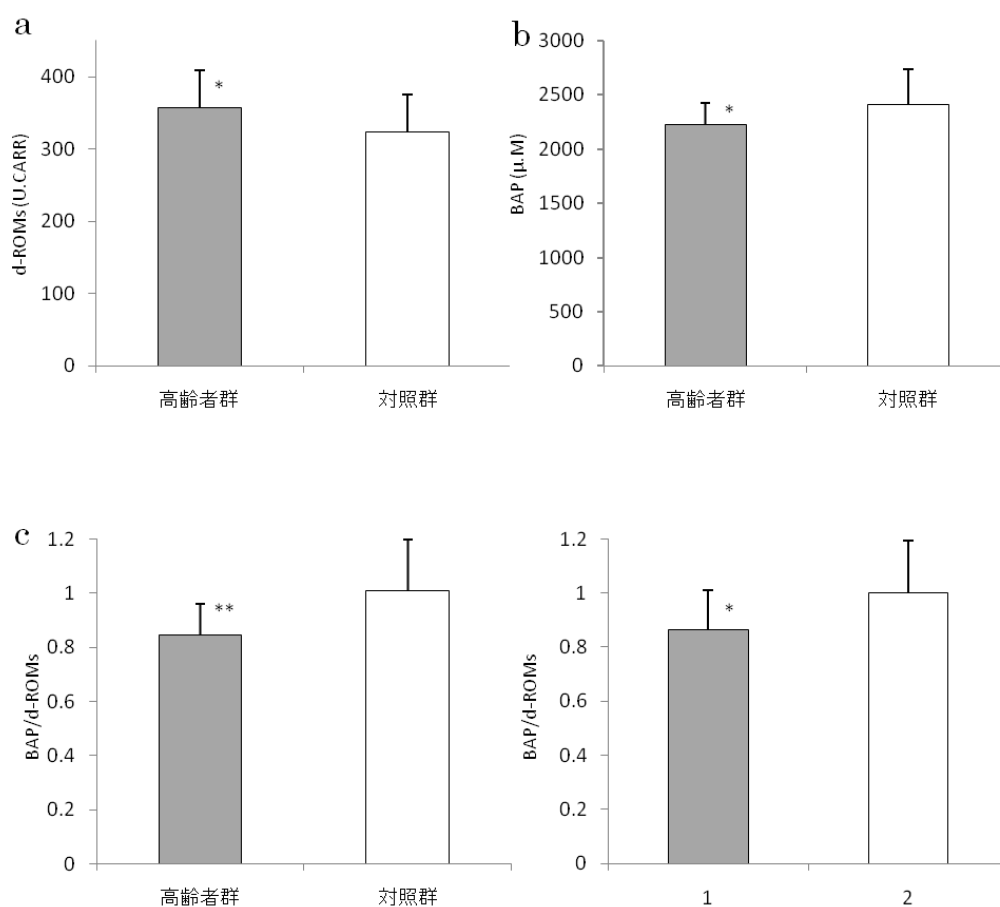


図4 高齢者群と対照群の酸化バランス
a: 酸化ストレス *: $p < 0.05$
b: 抗酸化力 *: $p < 0.05$
c: 潜在的抗酸化能 **: $p < 0.01$

図5 高齢者口腔乾燥群(1)と対照者非口腔乾燥群(2)の潜在的抗酸化能 *: $p < 0.05$

3-3. 口腔乾燥のリスクファクター

高齢者の口腔乾燥のリスクファクターとして、酸化度と潜在的抗酸化能が抽出された($p < 0.05$)。また、この2つの因子には負の相関が認められた($r = -0.794$)。

【考察】

動物実験から自然加齢、閉経、糖尿病のいずれのマウスにおいても唾液分泌の低下が認められた。さらに、これらすべてに酸化ストレスの上昇を認めた。しかしながら、抗酸化力は自然加齢マウスが加齢に伴って低下したのに対し、対照群と比較して閉経マウスでは変化はなく、逆に糖尿病マウスでは上昇していた。以上から、モデルマウスにおける唾液分泌の低下で共通していたのは酸化ストレスの上昇で、その背景には加齢、ホルモンバランスの変化、生活習慣のそれぞれが独立して関与していたことを示唆している。

臨床研究では高齢者は20～30代の対照群に比べ、有意に口腔乾燥を認める割合が高く、さらに酸化ストレスの有意な上昇、逆に抗酸化力、特に潜在的抗酸化能の有意な低下が認められた。一方、高齢者の口腔乾燥群は対照者の非口腔乾燥群に比べ、潜在的抗酸化能のみが有意に低下していた。また、高齢者の口腔乾燥群と非口腔乾燥群とでは酸化ストレス、抗酸化力、潜在的抗酸化能のいずれにおいても有意差を示さなかったが、多変量解析において酸化ストレスと潜在的抗酸化能が口腔乾燥発症のリスクファクターとして抽出された。このことから、高齢者に現れる口腔乾燥と酸化ストレスの関連は、潜在的抗酸化能の低下を中心とした酸化—抗酸化バランスの破綻が関与していることが示唆された。さらに、口腔乾燥を認めた高齢者は何らかの慢性的な全身疾患に罹患している割合が高かったことから、加齢のみならず、ホルモンバランス、生活習慣、全身的慢性疾患やその治療薬の服用などが複雑に関与して酸化ストレスを上昇させ、唾液分泌の低下に影響を及ぼしていると考えられた。

以上より、高齢者の酸化ストレスが唾液分泌低下のリスクファクターとして影響していることから、潜在的抗酸化能を低下させないことが重要である。そのためには、食生活や運動などによる正しい生活習慣とサプリメントなどの抗酸化療法を取り入れた抗加齢医学的アプローチの実践が必要であると考えられる。これにより今後、高齢期の口腔乾燥の予防あるいは改善が期待できる。このことをふまえ、我々は現在、モデルマウスを用いて抗加齢医学的介入による口腔乾燥の予防と改善についても検討している。

Hyposalivation is inhibited by oxidative stress

Dr. Tomonori Matsuno D.M.D., Ph.D.

Associate Professor / Department of Maxillofacial Surgery, School of Life Dentistry at Tokyo, The Nippon Dental University

【Introduction】

Oral dryness is frequent in elderly persons. In Japan, a study reported that 56.1% of persons aged over 65 years complained of oral dryness. The actions of salivary: washing, digestive, antimicrobial/antiviral reparative, and mucosa-protecting actions. Therefore, a decrease in salivary secretion results in taste disorder, denture incompatibility, oral mucosal disorders, and dysphagia, causing aspiration pneumonia, influencing the systemic condition in addition to a topical oral region, and reducing elderly persons' quality of life (QOL).

Etiological factors for oral dryness include autoimmune diseases such as Sjögren's syndrome, side effects of drugs, radiation disorder, stress, chronic systemic disorders, neuropathy, and aging, which reduce salivary secretion, as well as excessive saliva evaporation and oral mucosal disorders, which do not decrease salivary secretion. However, the limitation of oral dryness is the former, a decrease in salivary secretion. Furthermore, a recent study reported that patients with lifestyle-related oral dryness accounted for 92%. Therefore, morbid aging associated with lifestyle-related diseases such as hypertension and diabetes may contribute to oral dryness. This disorder is becoming a lifestyle-related disease.

Recently, it has been indicated that oxidative stress is closely involved in the onset of various lifestyle-related diseases. In particular, the antioxidant capacity reduces with aging in elderly persons; they are exposed to high-level oxidative stress. Therefore, there may be an association between oral dryness and oxidative stress in such elderly persons. We have basically investigated the relationship between a reduction in salivary secretion and oxidative stress using mouse disease models. We also conducted a clinical study to examine the influence of oxidative stress on oral dryness in elderly persons.

In this seminar, I will introduce a portion of the results, and review a new strategy to control oral dryness with respect to oxidative stress.

[1] Basic study: Association between a decrease in salivary secretion and oxidative stress in mouse models

【1. Animal models】

1-1. Spontaneously aging mice

A mouse aging model was prepared by acclimating 24-week-old male ICR mice, weighing approximately 40 g, until 30 (30 w), 48 (1 y), and 72 (1.5 y) weeks of age. As controls, we employed 7-week-old (7 w) male ICR mice weighing approximately 35 g.

1-2. Mouse menopause model

Using 9-week-old female ICR mice weighing approximately 32 g, ovariectomy (OVX) was performed under general anesthesia after 2-week acclimation. Subsequently, these mice were reared for 24 weeks to prepare a mouse menopause model (OVX). As controls (OVX sham), OVX sham surgery was performed in female ICR mice, and these mice were reared for the same period.

1-3. Mice with diabetes

To prepare a mouse diabetes (lifestyle-related disease) model, 10-week-old, male, spontaneous obesity-type diabetic (TSOD) mice weighing approximately 50 g were acclimated until 14 weeks of age. As controls, 10-week-old male TSNO mice weighing approximately 35 g, which were matched to the TSOD mice, were acclimated for the same period.

【2. Experimental methods】

2-1. Sample collection

Five minutes after the intraperitoneal administration of pilocarpine hydrochloride, a piece of surgical sponge was inserted into the sublingual region of mice so that it would absorb saliva over 5 minutes. This was employed as a saliva sample. Furthermore, blood was collected through the tail vein, and centrifuged to isolate serum. In addition, the skin of the median cervix was incised, and the glandular body was exfoliated from the peripheral soft tissue along the submandibular gland capsule, and resected at the transitional part of the principal duct. The bilateral submandibular glands were extirpated, and employed as salivary gland samples.

2-2. Measurement of the total stimulated saliva flow volume

The surgical sponge containing a total volume of saliva was weighed using an electronic balance. The total stimulated saliva flow volume was calculated by subtracting the surgical sponge weight measured before saliva collection from the post-collection value.

2-3. Measurement of oxidative stress

Oxidative stress (peroxide level) was measured employing the diacron-Reactive Oxygen Metabolites (d-ROMs) test (Diacron, Italy) with an active oxygen analyzer (Free Radical Elective Evaluator (F.R.E.E.), Diacron, Italy).

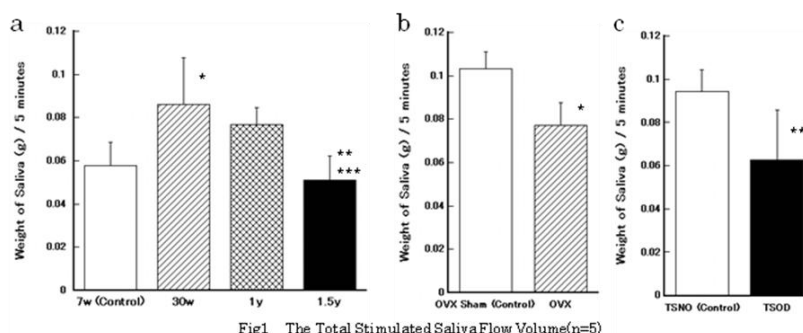
2-4. Measurement of the antioxidant capacity

The antioxidant capacity (iron ion reduction volume) was determined using the biological antioxidative potential (BAP) test (Diacron, Italy). An F.R.E.E. was employed, as described for the d-ROMs test.

【3. Results】

3-1. Changes in the total stimulated saliva flow volume

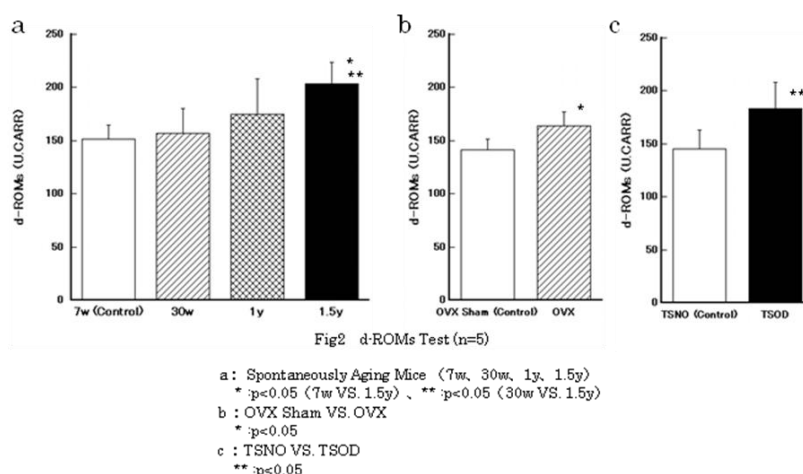
In spontaneously aging mice, the saliva flow volume at 30 w was significantly greater than at 7 w. However, at 1.5 y, it was significantly smaller than at 30 w and 1 y (Fig. 1-a). Furthermore, both OVX and TSOD mice showed a significant decrease in comparison with respective controls (Figs. 1-b and 1-c, respectively).



a : Spontaneously Aging Mice (7w, 30w, 1y, 1.5y)
 * : $p < 0.05$ (7w VS. 30w) , ** : $p < 0.01$ (30w VS. 1.5y) , *** : $p < 0.005$ (1y VS. 1.5y)
 b : OVX Sham VS. OVX
 * : $p < 0.01$
 c : TSNO VS. TSOD
 ** : $p < 0.05$

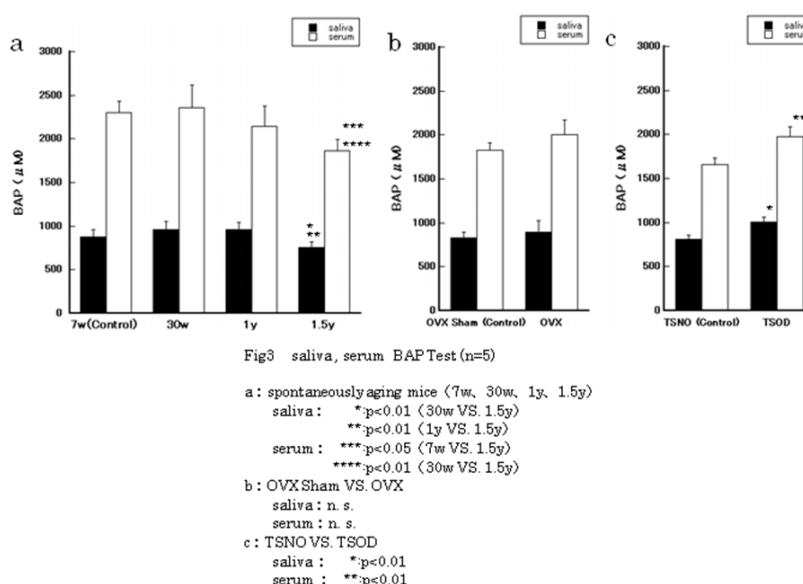
3-2. Changes in oxidative stress

On the serum d-ROMs test, the oxidative stress level at 1.5 y in spontaneously aging mice was significantly higher than at 7 and 30 w (Fig. 2-a). Furthermore, OVX and TSOD mice also showed a significant increase in comparison with respective controls (Figs. 2-b and 2-c, respectively).



3-3. Changes in the antioxidant capacity

On the saliva BAP test, the antioxidant capacity at 1.5 y in spontaneously aging mice was significantly weaker than at 30 w and 1 y. On the serum BAP test, it was significantly weaker than at 7 and 30 w (Fig. 3-a). However, in OVX mice, the antioxidant capacity determined in saliva and serum was slightly stronger than in controls, although there was no significant difference. In TSOD mice, the antioxidant capacity determined in saliva and serum was significantly stronger than in controls (Figs. 3-b and 3-c, respectively). There was a positive correlation between the saliva and serum BAP values in all animal models ($R=0.67165$).



[2] Clinical study: Association between oral dryness and oxidative stress in elderly persons

[1. Subjects]

Elderly group: The subjects were 27 patients aged 65 to 80 years from whom informed consent regarding participation in a clinical study was obtained at Rehabilitation Clinic for Speech and Swallowing Disorders, The Nippon Dental University Hospital (11 males, 16 females, mean age: 72.0 years). We excluded patients with autoimmune diseases and those who had undergone radiotherapy for the head and neck.

Control group: As controls, 27 teaching staff/graduate school students belonging to The Nippon Dental University, aged 20 to 40 years, were enrolled (18 males, 9 females, mean age: 28.3 years).

Survey period: October 1, 2010 to February 28, 2011

Place: General Dentistry, The Nippon Dental University Hospital, Department of Oral & Maxillo facial Surgery, School of Life Dentistry at Tokyo, TheNippon Dental University

Time: Two hours after meals (10:00-11:00 or 14:00-15:00)

[2. Methods]

2-1. Evaluation of oral dryness

Persons meeting 3 or more of the following 5 items were regarded as exhibiting oral dryness:

1. Presence or absence of subjective symptoms of oral dryness evaluated using the VAS scale
2. Clinical assessment of oral dryness
3. Oral mucosal moisture measurement: The humidity of the buccal mucosa measured using an oral moisture meter was less than 27%.
4. Measurement of the resting saliva volume: When roll cotton was placed in the sublingual region for 30 seconds (salivary cotton roll method), the weight was less than 0.1 g/30 seconds.
5. Measurement of the α -salivary amylase level: On measurement with a salivary amylase monitor, the level was less than 46 KIU/L.

2-2. Measurement of oxidative stress

In serum samples, oxidative stress was measured employing the d-ROMs test with an F.R.E.E.

2-3. Measurement of the antioxidant capacity

In serum samples, the antioxidant capacity was determined using the BAP test with an F.R.E.E.

2-4. Latent antioxidant capacity

The latent antioxidant capacity was calculated using the following formula: BAP value/d-ROMs value/7.510.

2-5. Selection of risk factors for oral dryness

In the oral dryness and non-oral-dryness groups consisting of elderly patients, risk factors for oral dryness were selected by logistic regression analysis with the variable-reduction stepwise method. We analyzed 6 factors: age, gender, body mass index (BMI), oxidative stress, antioxidant capacity, and latent antioxidant capacity.

【3. Results】

3-1. Evaluation of oral dryness

In the elderly group, oral dryness was observed in 9 patients (33.3%, 4 males, 5 females). It was absent in 18 (66.7%, 7 males, 11 females). In the control group, oral dryness was noted in 1 female (4%).

3-2. Changes in the oxidative stress level, antioxidant capacity, and latent antioxidant capacity

When comparing the elderly group with the control group, the oxidative stress level was significantly higher in the former, and the antioxidant and latent antioxidant capacities were significantly weaker (Fig. 4). In the oral dryness group consisting of elderly persons, the oxidative stress level was slightly higher than in the non-oral-dryness group consisting of controls, and the antioxidant capacity was weaker. However, there were no significant differences in either parameter. In this group, the latent antioxidant capacity was significantly reduced (Fig. 5). There were no significant differences in any parameter between the oral dryness and non-oral-dryness groups consisting of elderly patients.

3-3. Risk factors for oral dryness

As risk factors for oral dryness in the elderly group, the antioxidant and latent antioxidant capacities were extracted ($p < 0.05$). Furthermore, there was a negative correlation between the two factors ($r = -0.794$).

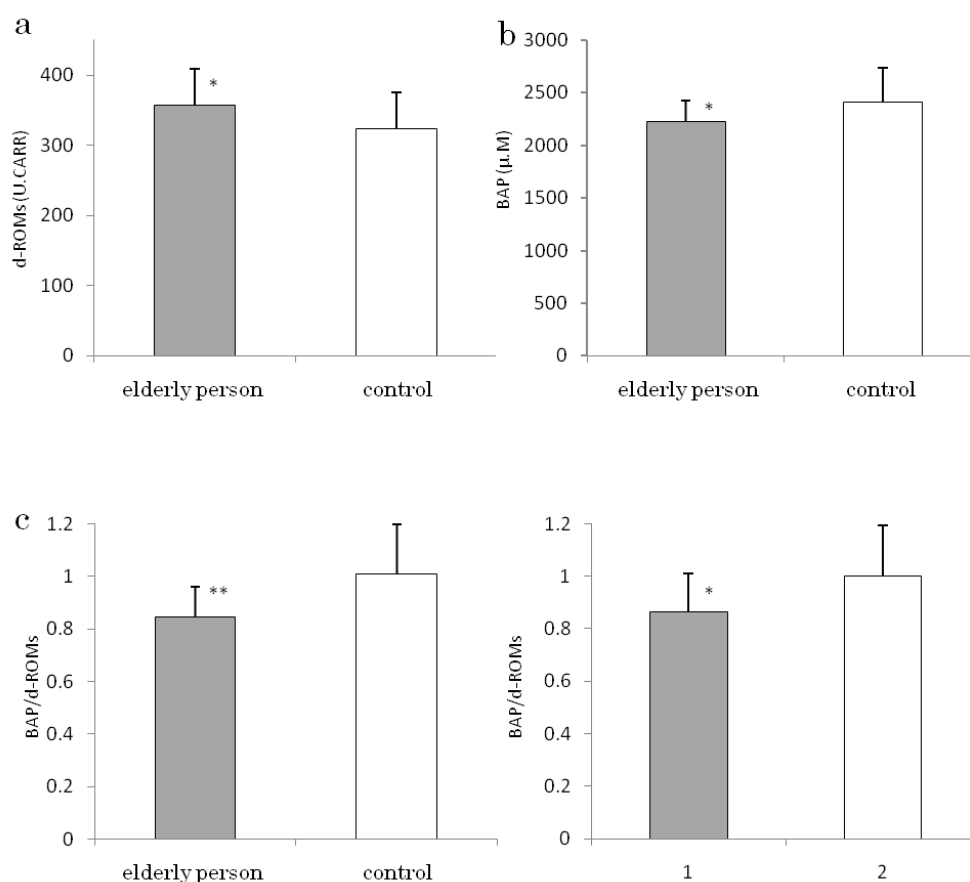


Fig4 Oxidative balance in the elderly and control
a : d-ROMs *: $p < 0.05$
b : BAP *: $p < 0.05$
c : latent antioxidant capacity (BAP/d-ROMs)
**: $p < 0.01$

Fig5 Potential antioxidant activity of oral dryness(1) and non oral dryness(2) in the elderly *: $p < 0.05$

【Discussion】

The animal experiment showed a decrease in salivary secretion in spontaneously aging, menopause, and diabetic mice. In addition, there was an increase in the oxidative stress level in these groups. The antioxidant capacity reduced with aging in the spontaneously aging mice, whereas there were no changes in the menopause mice in comparison with the control group. In contrast, there was an increase in the diabetic mice. Thus, an increase in the oxidative stress level was common among these mouse models with a decrease in salivary secretion, suggesting that aging, hormone balance changes, and lifestyle were independently involved in the background, respectively.

In our clinical study, the incidence of oral dryness in the elderly group was significantly higher than in the control group (age: 20 to 39 years). In addition, there was a significant increase in the oxidative stress level, whereas there was a significant reduction in the antioxidant capacity, especially latent antioxidant capacity.

On the other hand, in the oral dryness group consisting of elderly patients, the latent antioxidant capacity was significantly weaker than in the non-oral-dryness group consisting of controls. Furthermore, there were no significant differences in the oxidative stress level, antioxidant capacity, or latent antioxidant capacity between the oral dryness and non-oral-dryness groups consisting of elderly patients. However, on multivariate analysis, an increase in the oxidative stress level and reduction in the latent antioxidant capacity were extracted as risk factors for the onset of oral dryness. This suggests that an impaired balance between oxidation and antioxidant capacity, involving a reduction in the latent antioxidant capacity, is involved in the association between oral dryness and oxidative stress in elderly persons. In addition, the proportion of chronic systemic disease patients in elderly persons with oral dryness was high; not only aging but also hormone balance, lifestyle, chronic systemic disease, and drug therapy may be complexly involved in an increase in the oxidative stress level, leading to a reduction in salivary secretion.

Thus, oxidative stress in elderly persons was selected as a risk factor for a reduction in salivary secretion; therefore, it is important to maintain the latent antioxidant capacity. For this purpose, it may be necessary to perform anti-aging medical approaches in which regular diet/exercise and antioxidant therapy with supplements are introduced. This may prevent or reduce oral dryness in the elderly in the future. Considering this, we are examining the prophylactic and curative effects of anti-aging medical intervention on oral dryness using a mouse model.



永田 勝太郎

Katsutaro nagata

財団法人 国際全人医療研究所 / 理事長

WHO（世界保健機関）心身医学・精神薬理学 / 教授

【略歴】

- ・ 1948 年千葉県生まれ
- ・ 慶応義塾大学 経済学部 中退後、福島県立医科大学 卒業
- ・ 千葉大学 内科
- ・ 東邦大学 麻酔科
- ・ 浜松医科大学付属病院 心療内科医長・保健管理センター 講師
- ・ 日本薬科大学 統合医療教育センター 教授・センター長を経て現職

【専門分野】

全人の医療学、疼痛学、統合医療学、心身医学、東洋医学、実存分析

【学会および社会活動】

日本実存療法学会（理事長）
日本疼痛心身医学会（理事長）
日本心身医学会 研修指導医（評議員）
麻酔科（標榜医）
日本東洋医学会（指導医）
日本内科学会（認定内科医）
日本プライマリ・ケア学会（指導医）
日本温泉気候物理医学会（温泉療法医）
日本慢性疼痛学会（理事）

International Association of Logotherapy Based Biopsychosocial Medicine (国際全人の医療学会) (理事長) 等

【表彰】

「ヒポクラテス賞」
「アルバート・シュバイツァー・グランド・ゴールドメダル」
「ビクトール・フランクル大賞」など受賞

【著書】

1. 新しい医療とは何か (NHK ブックス日本放送出版協会)
2. <死にざま> の医学 (NHK ブックス)
3. 実存カウンセリング (駿河台出版)
4. 見えない病気低血圧 (佐久書房)
5. コエンザイム Q10 の魅力 (佐久書房)
6. 臨床のためのカウンセリング心理学 (佐久書房)

7. 漢方薬の手引き（小学館）
8. 心身症ガイドライン（診断と治療社）
9. 痛み治療の人間学（朝日新聞出版）
10. 「痛みの力」（海竜社）
11. Comprehensive medicine -biopsychosocial medicine, Oriental and Occidental overview, International Foundation of Biosocial Development and Human Health (New York), 等

日本人一般市民の酸化バランス防御系

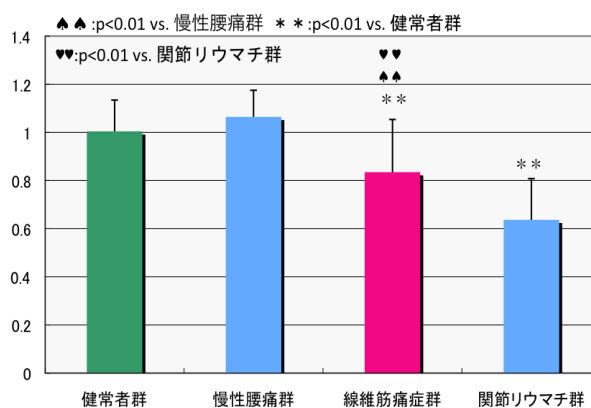
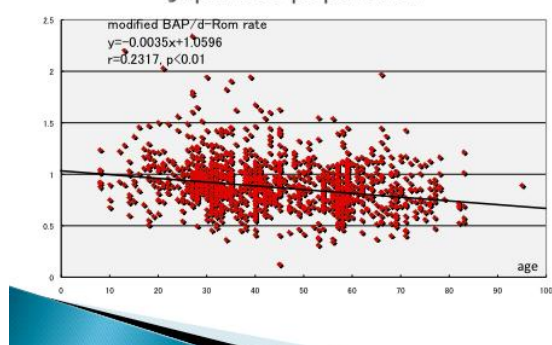
永田 勝太郎

財団法人 国際全人医療研究所 / 理事長

WHO（世界保健機関）心身医学・精神薬理学 / 教授

我々が FRAS 4 を用いて、d-ROM、BAP を測定するようになって、久しい。一般の population を対象にした日本人の酸化バランス防御系について検討してみた。対象は一般の日本人 2100 例の d-ROM、BAP を測定し、修正 BAP/d-ROM 比(修正比)を算出した。その結果、d-ROM test 値は年齢と正の相関を示し、BAP test 値は緩やかな負の相関を示した。また、修正比は、年齢と負の相関を示し、最もよく酸化バランス防御系の状態を示した。また、慢性疼痛を主訴とする患者群を 3 群に分け、機能的病態の慢性腰痛群、線維筋痛症群、器質的病態の関節リウマチ群で比較すると、重篤になるにつれ、修正比が悪化した。酸化バランス防御系は、病態の診断に貢献すると考えられた。

Modified d-ROM/ BAP rate in general Japanese population



The oxidative balance defense system of general Japanese population

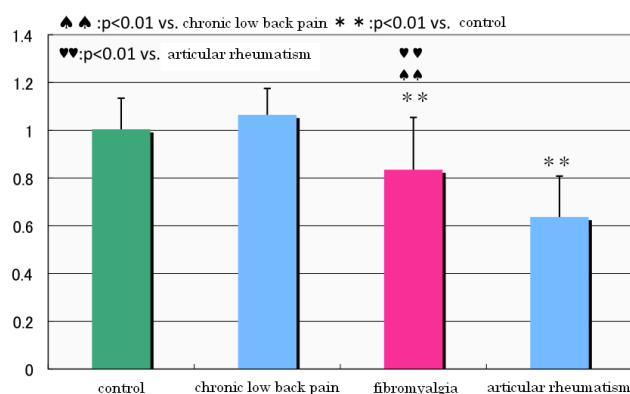
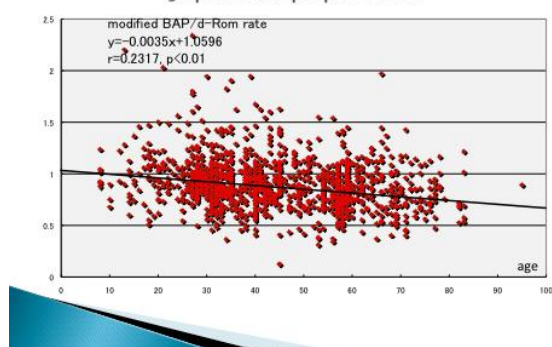
Prof. Katsutaro Nagata M.D., Ph.D.

Director / International Foundation of Comprehensive Medicine

Professor / Department of Psychosomatic Medicine and Psychopharmacology, WHO

We have continued to use FRAS 4 for a long time, which measures d-ROM and BAP values. The evaluation of oxidative balance defense system of Japanese general population was examined. The subjects were 2,100 general Japanese people. d-ROM test, BAP test and the calculated modified BAP/d-ROM ratio (modified ratio) were examined. As a result, the BAP test value showed a gradual negative correlation to the age. The d-ROM test value showed a positive correlation. Moreover, the modified ratio showed a negative correlation to the age, which showed the exact value of oxidative balance level. The pain patients were divided into three groups, the functional chronic lumbago group, the fibromyalgia syndrome group, and the rheumatism group (organized disease). The modified ratio has deteriorated while becoming serious in the chronic pain patients. It was thought that the oxidative balance defense system contributed to the diagnosis of the pathological condition.

Modified d-ROM/ BAP rate in general Japanese population





小谷 和彦
Kazuhiko Kotani

自治医科大学 臨床検査医学 / 講師
国立病院京都医療センター 予防医学研究室 / 客員室長
Touro 大学 酸化・糖化疾患研究部 / 客員教授

【略歴】

1992 年	自治医科大学医学部 卒業
1992 年～	鳥取県衛生環境部 技術吏員（医師）：地域医療に従事
2001 年～	鳥取大学医学部 助手，助教，講師
2005 年	国立病院京都医療センター臨床研究センター予防医学研究室 客員室長
2008 年	自治医科大学医学部臨床検査医学（兼）地域医療学センター公衆衛生学 講師
2010 年	Touro 大学 California 校酸化・糖化疾患研究部 客員教授

【専門分野】

脂質病態解析学・代謝検査学
分子予防動脈硬化学

【学会および社会活動】

日本臨床検査医学会（専門医）
日本臨床化学会（認定化学者）
日本内科学会（専門医）
日本プライマリ・ケア学会（認定医）
日本公衆衛生学会
日本動脈硬化学会（評議員）
日本疫学会
WJH（editorial board） など

【表彰】

2003 年	日本臨床化学会 学術研究奨励賞
2007 年	日本比較臨床医学会 学会賞
2010 年	日本臨床検査医学会 学会優秀賞 など

【著書】

1. 参加者の心と体を動かす健康教室の実践—メタボ健診時代のイラスト保健指導（羊土社：2009 年）
2. 治療薬・治療指針ポケットマニュアル 2011（羊土社：2011 年） など

脂質診療における酸化ストレス測定の意味

小谷 和彦

自治医科大学 臨床検査医学 / 講師

国立病院京都医療センター 予防医学研究室 / 客員室長

Touro 大学 酸化・糖化疾患研究部 / 客員教授

【背景と目的】脂質異常症に対する日常診療において、血清脂質の量のみならず、質的な評価を加味する意義が議論されている。同時に、酸化ストレスマーカーをはじめとする新たな代謝関連指標の加味も検討対象である。われわれの脂質代謝診療（於：京都医療センター高脂血症外来）では、質的評価の一つとして、low-density lipoprotein (LDL) である small dense LDL (sdLDL) の測定を行っている。今回は、脂質異常症で受診した集団において、d-ROMs と sdLDL の関連を報告する。

【対象と方法】脂質代謝異常症を保有する 278 人（女性 / 男性 = 157 人 / 121 人、平均年齢 = 60 歳）を対象として、一般検査値とともに d-ROMs ならびに sdLDL レベル（粒子サイズ：Lipoprint system による電気泳動法）を初診時に計測した。

【結果】対象集団の臨床的背景（平均値または中央値）は以下の通りであった：体格指数 24 kg / m²、平均血圧 101 mmHg、血糖 126 mg / dl、LDL コレステロール 155 mg / dl、HDL コレステロール 62 mg / dl、中性脂肪 200 mg / dl で、d-ROMs は 336 (SD 72) Carr U、LDL 粒子サイズ 26.3 (SD 0.7) nm であった。d-ROMs と LDL 粒子サイズは有意な負相関を示し ($r = -0.2$, $p < 0.01$)、これは喫煙をはじめとする多変量を調整しても依然として同様の有意な相関を示した。

【総括】脂質異常症保有集団において、LDL 粒子サイズの小型化と d-ROMs とは、必ずしも強くはないものの相関していた。sdLDL は酸化変性しやすい LDL とされており、このことが結果に反映されていると思われる。これらのマーカーに関する臨床的研究を進め、脂質診療における活用に関する諸案を提示していきたい。

Significance of measuring oxidative stress in lipid clinic

Dr. Kazuhiko Kotani M.D., Ph.D.

Lecturer / Department of Clinical Laboratory Medicine, Jichi Medical University

Visiting director / NHO Kyoto Medical Center

Professor Emeritus / Glycation, Oxidation and Disease Laboratory, Touro University-California, Vallejo, CA, USA

【Background and Objectives】 In our daily clinical practice for hyperlipidemia, the significance of the addition of qualitative assessment as well as serum lipid measurements to the practice has been under discussion. At the same time, the addition of new lipid metabolism-related markers, including oxidative stress markers, is also an objective. In our clinical practice for lipid metabolism (at the ambulatory clinic for hyperlipidemia, Kyoto Medical Center), small dense LDL (sdLDL), a type of low-density lipoprotein (LDL), is routinely measured as one of the qualitative assessments. This report describes the relationship between d-ROMs and sdLDL in our population of outpatients with hyperlipidemia.

【Patients and Methods】 Two hundred and seventy-eight patients with hyperlipidemia (female/male = 157/121, average age = 60 years) were enrolled to measure d-ROMs and sdLDL levels (particle size: by electrophoresis using the Lipoprint system) as well as general clinical test items at their initial visit.

【Results】 The clinical characteristics of the enrolled population were as follows (mean or median values): BMI: 24 kg/m², average BP: 101 mmHg, blood glucose: 126 mg/dl, LDL-cholesterol: 155 mg/dl, HDL-cholesterol: 62 mg/dl, neutral fat: 200 mg/dl, d-ROMs: 336 (SD: 72) Carr U, and LDL-particle size: 26.3 (SD: 0.7) nm. There was a significant negative correlation between d-ROMs and LDL-particle sizes ($r = -0.2$, $p < 0.01$), and a similar significant correlation was noted even after multivariate analysis adjusted for smoking.

【Conclusion】 In the population with hyperlipidemia, downsizing of LDL particles showed a weak but significant correlation with d-ROMs. SdLDL is regarded as an LDL susceptible to oxidative denaturation, which may reflect the results. We will continue our clinical study on these markers, and offer several proposals regarding their utilization in clinical practice for lipids.



坂根 直樹
Naoki Sakane

京都医療センター 臨床研究センター 予防医学研究室 / 室長

【略歴】

1989 年 自治医科大学 医学部 卒業
京都府立医科大学附属病院 第一内科 研修医
1991 年 大江町国保大江病院
1993 年 弥栄町国保病院
1994 年 京都府保健福祉部医療・国保課勤務技術吏員
1995 年 綾部市立病院 内分泌科
1998 年 大宮町国保直営大宮診療所
1999 年 京都府立医科大学附属病院 第一内科 修練医
2001 年 神戸大学大学院 医学系研究科 分子疫学分野（旧衛生学） 助手
2003 年～ 京都医療センター 臨床研究センター 予防医学研究室 室長
現在に至る

【専門分野】

糖尿病

【学会および社会活動】

日本糖尿病学会、日本肥満学会、日本内分泌学会

【表彰】

1998 年 第 5 回 日本肥満学会賞
1999 年 平成 12 年度 日本栄養・食糧学会 学会賞（奨励賞）
2000 年 日本内分泌学会研究奨励賞
2008 年 日本肥満症治療学会 地域医療賞
2010 年 日本糖尿病情報学会 論文賞

【著書】

1. Dr.坂根のやる気がわいてくる糖尿病ケア
2. エビデンスを活かす糖尿病療養指導
3. 楽しく教える糖尿病教育の裏技 50
4. もしも 100 人の糖尿病村があったら
5. 糖尿病ケアスキルアップドリル 200
6. カーボカウントナビ
7. 快眠でやせる体質 など

糖尿病における酸化ストレス測定の意義

坂根 直樹

京都医療センター 臨床研究センター 予防医学研究室 / 室長

日本も含め、世界的に糖尿病が増加しており、健康寿命延伸や合併症予防のために糖尿病予防が急務とされる。生活習慣修正(1)やいくつかの薬物が糖尿病予防のランダム化比較試験に用いられている。一方、2型糖尿病の発症には酸化ストレスが重要な役割を演じている。血糖コントロールの評価には HbA1c、空腹時血糖と食後血糖が用いられている。その他に血糖変動が酸化ストレスを引き起こす要因として注目されている。2型糖尿病の介入研究では HbA1c のみならず、平均血糖、さらには血糖変動にも目を向ける必要がある。

最近、d-ROM テストが臨床で用いられるようになってきた。正常耐糖能者に比べ、2型糖尿病では酸化ストレス度が高い (340 ± 63 Carr U vs. 285 ± 24 Carr U; $p = 0.001$) (2)。特に、運動不足が酸化ストレス度を上昇させる。酸化ストレスの観点からは、身体活動量を増加させることが糖尿病治療に重要であると考えられる。今後、大規模な介入研究が待たれる。

酸化ストレスと炎症は血管障害を起こすことが知られている。徳島県美馬市の一般住民 282 名（男性 126 名 / 女性 156 名、平均年齢 65 ± 13 歳、平均 BMI 25.4 ± 2.7 kg / m²）を対照とした横断研究では、酸化ストレスと高感度 CRP 値の間に有意な相関関係が認められた。グレリン、レプチン、アディポネクチンとの間には有意な関連は認めなかった。さらに、酸化ストレス度と高感度 CRP は年齢と独立して、眼底動脈の動脈硬化と有意な関連を認めた。以上の知見から、医師は心血管疾患を予防するために、HbA1c を改善するために、食後血糖の改善に注意を払うべきであろう。今後、これらの課題に答えるような介入研究を行う必要があると考えられる。

参考文献

1. Sakane N, Sato J, Tsushita K, et al: Prevention of type 2 diabetes in a primary healthcare setting: three-year results of lifestyle intervention in Japanese subjects with impaired glucose tolerance. BMC Public Health. 2011;11(1):40.
2. Kotani K, Sakane N, et al: Lifestyles and oxidative stress in type 2 diabetic patients. Scand J Clin Lab Invest. 2008;68(7):516-8.
3. Sakane N, Fujiwara S, Sano Y, et al: Oxidative stress, inflammation, and atherosclerotic changes in retinal arteries in the Japanese population; results from the Mima study. Endocr J. 2008;55(3):485-8. .

Clinical significance of oxidative stress marker in diabetes care

Dr. Naoki Sakane M.D., Ph.D.

Director / Preventive Medicine Laboratory, Clinical Research Center, National Kyoto Medical Center

With the rising epidemic of type 2 diabetes (T2DM) worldwide, including Japan, the death and disability due to the suboptimal control of cardiovascular disease associated with this epidemic has made prevention of T2DM emerge as a primary strategic intervention. Several modalities have been assessed in randomized controlled trials for diabetes prevention such as lifestyle interventions (1) and various pharmacologic agents. Rising levels of oxidative stress play an important role in the pathogenesis of T2DM. The overall assessment of glycaemic control in patients with T2DM should normally include the monitoring of three parameters that are usually depicted as the 'glucose triad': HbA1c, fasting plasma glucose and postprandial glucose excursions. However one additional marker, the so-called 'glucose variability' might be as important as the three others since it has been demonstrated that both upward and downward glucose fluctuations are potent activators of oxidative stress. Interventional trials in T2DM should target not only hemoglobin HbA1c and mean glucose concentrations but also acute glucose swings.

Recently, a simple and practical test, the d-ROMs test, to identify serum levels of total oxidant capacity (TOC) has been developed and assessed and there has been a few studies using this measurement on populations of T2DM. We reported that the T2DM patients a significantly higher level of TOC than the control group (340 ± 63 Carr U vs. 285 ± 24 Carr U; $p=0.001$) (2). Among several factors affecting oxidative stress, physical inactivity was found to be correlated to t TOC levels in T2DM patients. From the viewpoint of oxidative stress, increased physical activity may be important for treatment of T2DM. Further studies with a prospective design and a large sample are needed.

Oxidative stress and inflammation are known to play roles in the pathogenesis of vascular events. A population-based, cross-sectional study was made of 282 people (126 men and 156 women, mean age; 65 ± 13 years, mean BMI; 25.4 ± 2.7 kg/m²) recruited from the Mima study in Tokushima Prefecture (3). The degree of sclerotic change was determined from fundus photographs according to Scheie's classification. After adjustment for age and sex, ROM levels positively correlated with hs-CRP levels, but not with ghrelin, leptin and adiponectin levels. Furthermore, ROM and hs-CRP levels positively and individually correlated with the grade of sclerotic change in the fundus oculi independent of age in a multiple regression analysis. These findings suggest that oxidative stress and chronic inflammation promote atherosclerosis in the retinal arteries in the general population. In conclusion, physicians should increase efforts to control postprandial glycaemia in order to further improve HbA1c, and should also ensure close control of postprandial hyperglycaemic peaks so as to optimise patients' chances of avoiding cardiovascular complications. As for the prevention of cardiovascular disease, further prospective intervention trials, powered to answer this question, are still required.

References

1. Sakane N, Sato J, Tsushita K, et al: Prevention of type 2 diabetes in a primary healthcare setting: three-year results of lifestyle intervention in Japanese subjects with impaired glucose tolerance. BMC Public Health. 2011;11(1):40.
2. Kotani K, Sakane N, et al: Lifestyles and oxidative stress in type 2 diabetic patients. Scand J Clin Lab Invest. 2008;68(7):516-8.
3. Sakane N, Fujiwara S, Sano Y, et al: Oxidative stress, inflammation, and atherosclerotic changes in retinal arteries in the Japanese population; results from the Mima study. Endocr J. 2008;55(3):485-8. .



山門 實
Minoru Yamakado

三井記念病院 総合健診センター / 所長
昭和大学 医学部 衛生学 / 客員教授

【略歴】

1966 年	3 月	駒場東邦高等学校 卒業
1966 年	4 月	群馬大学 医学部 医学進学課程 入学
1972 年	3 月	群馬大学 医学部 医学科 卒業
1972 年	4 月	三井記念病院 内科 研修医
1974 年	4 月	三井記念病院 内科
1978 年	4 月	東京大学 医学部 第二内科
1981 年	4 月	米国オハイオ医科大学 内科 (PJ Mulrow 教授) 留学
1983 年	4 月	三井記念病院 腎センター 科長
1991 年	4 月	三井記念病院 健康管理科 部長
1994 年	6 月	三井記念病院 総合健診センター 所長兼任
2003 年	4 月	昭和大学 医学部 衛生学教室 客員教授兼任
現在に至る		

【専門分野】

内科学（高血圧、腎・内分泌・代謝）、予防医学（人間ドック）、医学博士（学位登録東京大学第 6671 号）、日本内科学会認定総合内科専門医(FJSIM)、日本人間ドック学会認定人間ドック専門医（FJSND）、日本高血圧学会認定高血圧専門医（FJSH）、日本医師会認定産業医

【学会および社会活動】

日本人間ドック学会（理事）
日本内科学会（評議員）
日本高血圧学会（評議員）
日本腎臓学会学術（評議員）
日本内分泌学会（代議員）
日本動脈硬化学会（評議員）
日本肥満学会（評議員）
日本抗加齢医学会（評議員）
米国高血圧学会（会員）
国際腎臓学会（会員）
国際人間ドック学会（会員）
日本医療機能評価機構評価委員会（委員）
日本専門医制評価・認定機構協議委員会（委員）
東京都総合組合保健施設振興協会精度管理推進委員会（副委員長）
千代田区健診等検討委員会（委員）

実地臨床高血圧研究会（世話人）
生活習慣病予知・予防研究会（代表世話人）

平成 22 年度 厚生労働科学特別研究
「国際医療交流（外国人患者の受入れ）への対応に関する研究」 分担研究協力者

平成 22 年度 癌研究開発費
「我が国における対策型がん検診・任意型がん検診の比較と現状把握に基づいた今後のがん検診に関する研究」 分担研究員

【著書】

1. 山門 實：降圧薬．星 恵子編、臨床医薬品集、235-272、薬事日報社、東京、2011.
2. 山門 實：ネフローゼ症候群．高久史麿、矢崎義雄監、治療薬マニュアル 2011 重要薬手帳、95-96、医学書院、東京、2011.

【論文】

1. Yamakado M, et al : Prospective study on risk factors for onset of hypertension in Japanese individuals. Yagil Y ed, International Conference on Early Disease Detection and Prevention, 37-41, Medimond, Italy, 2010.
2. Teruya A, Yamakado M, et al : Relationship between daily physical activity and metabolic syndrome – Evaluation with accelerometer -. Ningen Dock 2010 ; 24 : 25-29.
3. Ota I, Yamakado M, et al : Association between breast cancer risk and the wild-type allele of human ABC transporter ABCC11. Anticancer Res 2010 ; 30 : 5189-5194.
4. Maeda J, Yamakado M, et al : Possibility of multivariate function composed of plasma amino acid profiles as a novel screening index for non-small cell lung cancer : a case control study. BMC cancer 2010 ; 10 : 690.
5. Hiuge-Shimizu A, Yamakado M, et al : Absolute value of visceral fat area measured on computed tomography scans and obesity-related cardiovascular risk factors in large-scale Japanese general population(the VACATION-J study). Ann Med 2010 Oct 22.[Epub ahead of print].
6. Sakamoto A, Yamakado M, et al : Impact of changes in obesity parameters on glucose metabolism and insulin resistance over a one year period. J Atheroscler Thromb 2010 ; 56 : 17 : 1246-1255.
7. Ishizaka N, Yamakado M, et al : Association between gamma-glutamyltransferase levels and insulin resistance according to alcohol consumption and numbers of cigarettes smoked. J Atheroscler Thromb 2010 ; 17 : 476-485.
8. Fujimoto H, Yamakado M, et al : Association of the manganese superoxide dismutase polymorphism with vasospastic angina pectoris. J Cardiol 2010 ; 55 : 205-210.
9. Ishizaka N, Yamakado M, et al : Changes in waist circumference and body mass index in relation to changes in serum uric acid in Japanese individuals. J Rheumatol 2010 ; 37 : 410-416.

高血圧性血管障害の新規サロゲートマーカーとしての d-ROMs、BAP テスト

山門 實

三井記念病院 総合健診センター / 所長

昭和大学 医学部 衛生学教室 / 客員教授

高血圧性血管障害の成因には酸化ストレスが重要な役割を果たしているが、この酸化ストレスを臨床的に評価することは容易ではない。本研究では、高血圧性血管障害の新規マーカーとして、ことに酸化ストレスマーカーとしての diacron-Reactive Oxygen Metabolites (d-ROMs) テストおよび Biological Anti-Oxidant Potential (BAP) テストの有用性を、インフォームドコンセントの得られた人間ドック受診者 2355 名を対象に検討した。

d-ROMs、BAP テストは生化学自動分析装置用試薬（ウイスマー研究所、東京）を東芝 Accute 型自動分析装置（東芝、東京）に適応し測定した。高血圧性血管障害は超音波法による頸動脈内膜中膜複合体厚（IMT）で評価し、従来のマーカーである身体計測値、血圧、糖代謝、脂質代謝、尿酸代謝、炎症反応を通常法で測定し、d-ROMs、BAP テストの結果との関係を統計学的に検討した。その結果、両テストの精密度試験は良好であり、BMI、血圧、FPG、HbA1c、HOMA-IR、LDL/HDL 比、TG、CRP と有意の相関を認めた。また、IMT とも有意な関係を認め、ことに d-ROMs は IMT の増加に伴って有意の増加を示し、BAP は IMT の増加に伴い低下した。重回帰分析では、d-ROMs テストは TG、LDL/HDL 比、HbA1c、尿酸、CRP が、BAP テストでは血圧、TG、LDL/HDL 比、尿酸が説明因子であった。以上の結果は、高血圧性血管障害の成因には酸化ストレスが関与することを示唆するとともに、d-ROMs、BAP テストは高血圧性血管障害の新規のマーカーであること、さらにこれらは汎用自動分析装置での測定が可能であることから、その臨床的有用性も高いものと考えられる。

d-ROMs and BAP Tests as a Novel Biomarkers for Hypertensive Vascular Lesions

Prof. Minoru Yamakado M.D., Ph.D.,

Director / Center for Multiphasic Health Testing and Services, Mitsui Memorial Hospital

Professor Emeritus / Department of Hygiene and Preventive Medicine, Showa University School of Medicine

【Introduction】

Stroke is still a leading cause of death in Japan. Thus, early detection of risk factors for stroke and the prevention of its onset through lifestyle modification is a very important task in the field of preventive medicine.

As hypertensive vascular lesions may play an important role in the onset of stroke, we have to determine biomarkers for them. The proposed biomarkers for hypertensive vascular lesions, in terms of atherosclerosis at various stages were shown in Figure 1. In the early stage of atherosclerosis, which is the main focus for us, inflammatory cytokines such as interleukin 1 and 6, TNF- α , and MCP-1 may be such biomarkers. However, it is not so easy to determine the levels of these cytokines clinically.

As shown in Figure 2, it is also well known that oxidative stress connected with radical oxygen species, plays an important role in the pathogenesis of hypertensive vascular lesions. Hypertension itself or angiotensin II stimulates endothelial NADPH oxidase and generates oxidative stress. This oxidative stress may lead to hypertensive vascular lesions through its effects on the nitric oxide cascade, cytokine cascade, and insulin resistance cascade.

So, in this study, we determined the clinical usefulness of the d-ROMs and the BAP tests as a biomarker for oxidative stress.

【Methods】

Two thousand three hundred and fifty five people who underwent a general health check-up were enrolled in this study after giving informed consent. This type of check-up is known as ningen (human) dock in Japan. No subject was under treatment for hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia or other diseases. The d-ROMs test was conducted as a measure of oxidative stress and the BAP test as a measure of antioxidant potential by colorimetric determination using the DIACRON INTERNATIONAL panel made in, Grosseto, Italy together with the Accute automatic biochemical analyzer made by Toshiba of Japan. Carotid intima-media thickness (IMT) was measured by ultrasonography as a marker for hypertensive vascular lesions.

A relationship between the results of the d-ROMs and BAP tests and IMT, and a classical biomarkers of atherosclerosis were statistically analyzed.

In this study, statistical analyses were determined separately in men and in women according to the results of the former study which showed the sex differences of d-ROMs test and BAP tests between genders.

【Results】

Relationships between the results of the d-ROMs and the BAP tests and the quintile of systolic blood pressure were shown in Figure 3. The results of d-ROMs test significantly increased with the increment in systolic blood pressure in men, as shown on the left, and in women as shown on the right.

The relationship between the results of the BAP test and the quintile of systolic blood

pressure was shown at the bottom, BAP test results significantly increased with blood pressure levels.

The relationships between the tests results and diastolic blood pressure were similar to those of for systolic blood pressure in both genders (Figure 4) .

Figure 5 showed the relationship between the results of the d-ROMs and BAP tests and the quartile of carotid intima-media thickness, IMT. The results of the d-ROMs test significantly increased with IMT in both genders. However for BAP test results, there was a significant correlation for men, but not women.

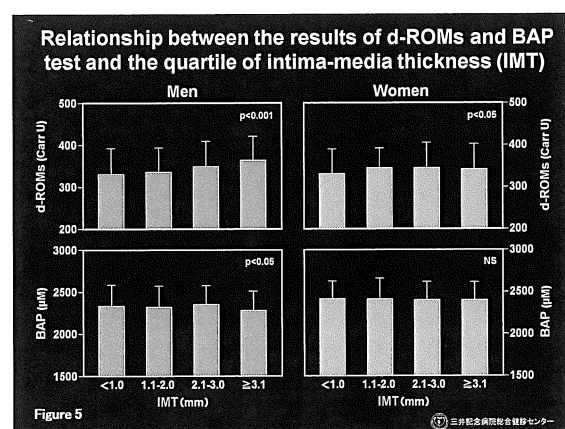
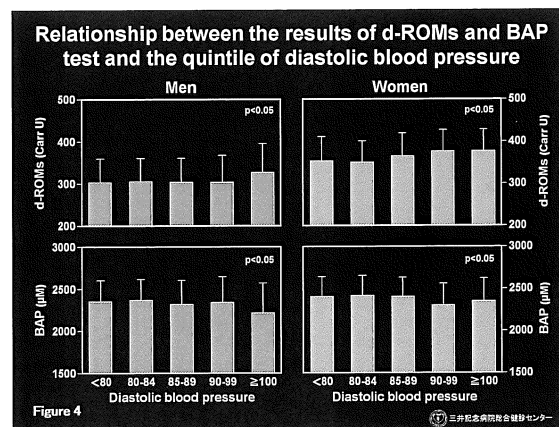
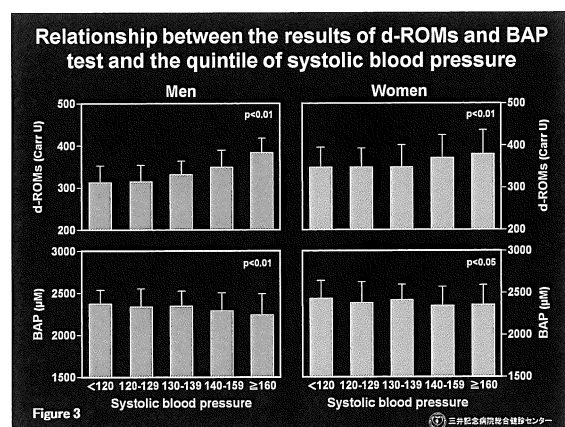
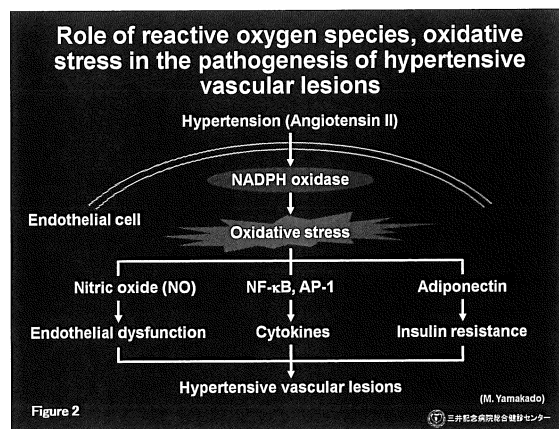
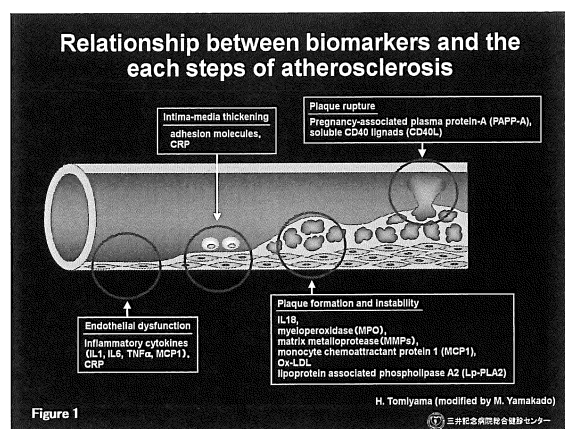
Many classical biomarkers of atherosclerosis were significantly correlated with the results of both the d-ROMs and BAP tests (Table 1).

According to the stepwise multiple linear regression analysis for the d-ROMs test with conventional biomarkers of atherosclerosis, significant variables were triglyceride, HbA1c, uric acid and c-reactive protein, CRP in men, and LDL-C/HDL-C ratio, HOMA-IR, uric acid and CRP in women. Uric acid and CRP were significant variables in both genders (Table 2)

Stepwise multiple linear regression analysis also showed that triglyceride, LDL-C/HDL-C ratio, HOMA-IR and uric acid were significant variables for the BAP test in men, and blood pressure, triglyceride, and uric acid in women. Triglyceride and uric acid were common variables in both genders (Table 3).

【Conclusions】

In conclusion, the d-ROMs and BAP tests can be used with all-purpose automatic analyzer, a device capable of measuring a large number of samples in a short time with good accuracy. Also, the results of the d-ROMs and BAP tests were significantly correlated with blood pressure, IMT and other classical biomarkers of atherosclerosis. Furthermore, the results of the two tests were significantly correlated with changes in IMT. These findings suggest that the d-ROMs and BAP tests may be a novel biomarker for early stage hypertensive vascular lesions.



Relationship between the results of d-ROMs and BAP, and clinical parameters

Parameter	Total	Men	Women	p
d-ROMs (Carr U)	352±66	336±59	380±69	<0.0001
BAP (μm)	2307±218	2284±226	2346±199	<0.0001
BMI (kg/m ²)	23.1±3.3	23.9±3.0	21.7±3.1	<0.0001
LDL/HDL	2.12±0.75	2.26±0.76	1.91±0.67	<0.0001
TG (mg/dL)	117±87	134±101	88±41	<0.0001
γ-GT (U/L)	44.9±56.3	56.0±66.8	26.1±21.4	<0.0001
SBP (mmHg)	126±19	129±19	121±19	<0.0001
DBP (mmHg)	79±12	81±11	75±11	<0.0001
IMTmax (mm)	1.69±0.90	1.82±0.90	1.48±0.66	<0.0001
FPG (mg/dL)	101±18	104±19	95±14	<0.0001
HbA _{1c} (%)	5.44±0.59	5.48±0.66	5.37±0.46	<0.0001
HOMA-R	1.62±1.61	1.75±1.41	1.39±1.88	<0.0001
hs-CRP (mg/dL)	0.106±0.358	0.113±0.359	0.092±0.355	<0.0001

SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure

mean±SD

Table 1

三井記念病院総合診療センター

Significant determinants assessed by the stepwise multiple linear regression analysis for d-ROMs test with conventional atherosclerotic markers

Men (n=1477)	Women (n=878)
Triglyceride	LDL-C/HDL-C ratio
HbA _{1c}	HOMA-IR
Uric acid	Uric acid
C-reactive protein	C-reactive protein

Adjusted for body mass index, blood pressure, IMT, LDL-C/HDL-C ratio, HbA_{1c}, fasting plasma glucose, HOMA-IR, triglyceride, uric acid, and c-reactive protein

Table 2

三井記念病院総合健康センター

Significant determinants assessed by the stepwise multiple linear regression analysis for BAP test with conventional atherosclerotic markers

Men (n=1477)	Women (n=878)
Triglyceride	Blood pressure
LDL-C/HDL-C ratio	Triglyceride
HOMA-IR	Uric acid
Uric acid	

Adjusted for body mass index, blood pressure, IMT, LDL-C/HDL-C ratio, HbA_{1c}, fasting plasma glucose, HOMA-IR, triglyceride, uric acid, and c-reactive protein

Table 3

三井記念病院総合健康センター

Correspondence to : Minoru Yamakado, MD, PhD
 1 Kanda Izumicho,
 Chiyoda-ku, Tokyo 101-8643 Japan
 Phone : +81-3-3862-9111
 FAX : +81-3-3862-9170
 E-mail : minoruyamakado@mitsuihosp.or.jp



倉恒 弘彦
Hirohiko Kuratsune

関西福祉科学大学 健康福祉学部 / 教授
大阪市立大学 医学部 / 客員教授
東京大学大学院 農学生命科学研究科 / 特任教授

【略歴】

1987 年 大阪大学大学院 医学系研究科 博士課程修了
大阪大学 微生物病研究所 臨床部門内科 助手
1993 年 大阪大学 医学部 血液・腫瘍内科学 助手
1994 年 大阪大学 医学部 血液・腫瘍内科学 講師
2003 年 大阪大学大学院 医学系研究科 分子病態内科学 助教授
2004 年 関西福祉科学大学 健康福祉学部 教授
大阪市立大学 医学部 客員教授
2005 年～ 大阪市立大学 医学部 疲労クリニカルセンター 疲労外来を統括
2009 年～ 東京大学大学院 農学生命科学研究科 特任教授

【専門分野】

疲労・疲労感の分子・神経メカニズムの解明
慢性疲労症候群の病因・病態の解明と治療法の確立
客観的な疲労評価法の確立と疲労診断基準の作成

【資格】

日本内科学会（認定医）
日本血液学会（血液専門医・指導医）
日本疲労学会（理事）
厚生労働省 疲労研究班（代表研究者）

【著書】

1. 危ない! 慢性疲労 倉恒弘彦、井上正康、渡辺恭良編. 2004（NHK 生活人新書）
2. 疲労の科学 井上正康、倉恒弘彦、渡辺恭良編. 2001（講談社）

【論文】

2010 年

1. Shishioh-Ikejima N, Ogawa T, Yamaguti K, Watanabe Y, Kuratsune H, Kiyama H. The increase of alpha-melanocyte-stimulating hormone in the plasma of chronic fatigue syndrome patients. BMC Neurol. 23:10:73, 2010
2. Fukuda S, Hashimoto R, Ohi K, Yamaguti K, Nakatomi Y, Yasuda Y, Kamino K, Takeda M, Tajima S, Kuratsune H, Nishizawa Y, Watanabe Y. A functional polymorphism in the disrupted-in schizophrenia 1 gene is associated with chronic fatigue syndrome. Life Sci. 8:86(19-20):722-725, 2010

3. Fukuda S, Kuratsune H, Tajima S, Takashima S, Yamaguchi K, Nishizawa Y, Watanabe Y. Premorbid personality in chronic fatigue syndrome as determined by the Temperament and Character Inventory. *Compr Psychiatry*. 51(1):78-85, 2010
4. Koyama H, Fukuda S, Shoji T, Inaba M, Tsujimoto Y, Tabata T, Okuno S, Yamakawa T, Okada S, Okamura M, Kuratsune H, Fujii H, Hirayama Y, Watanabe Y, Nishizawa Y. Fatigue is a predictor for cardiovascular outcomes in patients undergoing hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 5(4):659-666, 2010
5. Tajima S, Yamamoto S, Tanaka M, Kataoka Y, Iwase M, Yoshikawa E, Okada H, Onoe H, Tsukada H, Kuratsune H, Ouchi Y, Watanabe Y. Medial orbitofrontal cortex is associated with fatigue sensation. *Medial orbitofrontal cortex is associated with fatigue sensation. Neurol Res Int*.2010:671421, 2010
6. Kuratsune H, Umigai N, Takeno R, Kajimoto Y, Nakano T. Effect of crocetin from *Gardenia jasminoides* Ellis on sleep: a pilot study. *Phytomedicine*. 17(11):840-843, 2010

疲労の客観的な評価法-酸化ストレスの変化-

倉恒弘彦^{1,3}、野島順三⁴

¹ 関西福祉科学大学健康福祉学部

² 東京大学大学院農学生命科学研究科

³ 大阪市立大学医学部疲労クリニカルセンター

⁴ 山口大学大学院医学系研究科・生体情報検査学

疲労感は主観的な感覚であるためその評価が難しく、数百万人に及ぶ慢性疲労患者が客観的な診断法の確立を切望している。平成 21 年 4 月、厚生労働省に「自律神経異常を伴い慢性的な疲労を訴える患者に対する客観的疲労評価法の確立と診断指針の作成」研究班（班長：倉恒弘彦）が発足し、疲労の客観的な評価法の確立と新たな疲労診断指針の作成を目指した作業が進められている。

そこで、今回の報告では、①健常人 312 名（女性 164 名、男性 148 名、平均年齢 36.7±8.8 歳）、②慢性疲労症候群（CFS）患者 303 名、③産業疲労者 24 名、④精神作業疲労 24 名を対象に、d-ROMs test/BAP test を用いた酸化ストレス/抗酸化力の評価を行った結果を紹介する。

健常人 312 名の解析では、酸化ストレス（d-ROM）値は 286.9 ± 50.1 unit(mean ± SD)であり、女性は男性に比較して有意に高く、また加齢により酸化ストレス値は上昇することが判明した。一方、抗酸化力（BAP）値は 2541 ± 60.8 μmol/L で、性差および年齢差は認められなかった。

次に、CFS 患者 303 名の検討では d-ROM 値は 328.8 ± 81.3 unit と健常群に比較して明かに高値を示し、BAP 値は、 2508 ± 102.6 μmol/L と健常群より有意に低下していた。さらに、CFS 患者の重症度を示す Performance Status レベルと酸化ストレス度を示す Oxidative stress ratio（OSR）（酸化ストレス値÷抗酸化力値×8.85）との関係を検討した結果、疲労状態の重症度に相関して OSR は増加していた。

労働者（24 名）の激勤務時における検討では、d-ROM 値は 410.0 ± 67.0 unit と明らかな高値を示したが、BAP 値は、 2527 ± 115.5 μmol/L と明らかな変化は認めなかった。また、健常人（24 名）に精神作業負荷を 3 時間実施し、負荷前後における酸化ストレス度の評価を行ったところ、d-ROM 値は負荷： 301.3 ± 23.6 unit、負荷後： 321.2 ± 33.0 unit と作精神作業負荷により有意に増加したが、BAP 値も負荷前： 2389.6 ± 81.2 μmol/L、負荷後： 2438.8 ± 92.9 μmol/L と有意に増加しており、OSR は負荷前： 0.999 ± 0.07 、負荷後： 1.045 ± 0.11 と僅かな上昇にとどまった。

以上の結果より、d-ROMs test/BAP test を用いた酸化ストレス/抗酸化力の評価結果は、疲労病態の有無の判断とともに疲労の質的な違いをも反映しており、この評価が疲労の客観的な評価法の 1 つとなりうる可能性が示唆された。

本研究内容の詳細は、平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（神経・筋疾患分野））「自律神経機能異常を伴い慢性的な疲労を訴える患者に対する客観的な疲労診断法の確立と慢性疲労診断指針の作成」研究班報告書に掲載した。

Objective biomarkers for evaluating the fatigue state —the changes of oxidation stress—

Hirohiko Kuratsune^{1,3} and Junzo Nojima⁴

¹Faculty of Health Science for Welfare, Kansai University of Welfare Science, Kashihara, Osaka, Japan,

²Department of Comparative Pathophysiology, Veterinary Medical Sciences, Graduate School of Agricultural & Life Sciences, The University of Tokyo, Tokyo, Japan,

³Clinical Center for Fatigue Science, Osaka City University Medical School, Osaka, Japan,

⁴Department of Laboratory Science, Faculty of Health Science, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Yamaguchi, Japan

【Background】 It is well known that the accurate evaluation of fatigue states in each subject is quite difficult, because the levels of fatigue depend on the subjective feeling. Therefore, lots of people suffering the severe chronic fatigue are not able to have an adequate medical treatment. They eager to be established the objective methods for evaluating their fatigue states. Since 2009, the study group (head: Hirohiko Kuratsune) supported by Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare has been working for the establishment of objective biomarkers to diagnose the fatigue states in Japan. We present here the relationship between the fatigue states and the changes of oxidation stress.

【Materials and Methods】 To investigate the role of oxidative stress in the pathogenesis of fatigue states, we measured both oxidation and anti-oxidation activities simultaneously in sera from 303 patients with chronic fatigue syndrome (CFS), 24 people with severe industrial fatigue, 20 healthy students before and after 3 hour mental workload and 312 healthy volunteers by using the d-ROMs test and the BAP test. The oxidation stress index (OSI) was calculated by the following formula: $OSI = (d-ROMs / BMP) \times 8.85$ (a coefficient for standardization to set the mean of healthy individuals to 1.0).

【Results】 The oxidation activities (d-ROMs) in 312 healthy controls are 286.9 ± 50.1 unit (mean \pm SD), and the d-ROMs are related to their age. The d-ROMs are higher in female than in male. On the other hand, the anti-oxidation activities (BAP) in 312 healthy volunteers are 2541 ± 60.8 μ mol/L, and the BAP are not related to the age and sex. In the CFS group, the d-ROMs and the BAP are 328.8 ± 81.3 units and 2508 ± 102.6 μ mol/L, respectively. The d-ROMs are significantly higher in the CFS group than in the control group, and the BAP are significantly lower in the CFS group than in the control group. The OSI are related to the Performance Status in the CFS patients. In the severe industrial fatigue group, the d-ROMs are 410.0 ± 67.0 units, and they are significantly higher in the severe industrial fatigue group than in the control group. The BAP are 2527 ± 115.5 μ mol/L, and there is no significant difference in the BAP between the severe industrial fatigue group and the control group. When we studied the d-ROMs and the BAP before and after 3 hour mental workload in 20 healthy students, the d-ROMs and the BAP are 301.3 ± 23.6 unit and 2389.6 ± 81.2 μ mol/L before workload, and 321.2 ± 33.0 unit and 2438.8 ± 92.9 μ mol/L after workload, respectively. After mental workload, both the d-ROMs and the BAP are significantly increased as compared to those before mental workload, and there is no difference in the OSI between before and after workload.

【Conclusions】 The evaluation of oxidation and anti-oxidation activities by using the d-ROMs test and the BAP test reflects not only the clinical condition with or without fatigue state, but also the etiology of fatigue state. Therefore, these evaluations might make useful objective markers for diagnostic evaluation of fatigue states.

謝辞

本セミナーを運営するにあたり、下記の企業の皆様よりご協力賜りました。
ここに深く御礼申し上げます。

株式会社ウイスマー / ウイスマー研究所
代表取締役 関 泰一

協賛・出展企業様

Ada Bio 株式会社

<http://www.adabio.co.jp/>

有限会社 クレア・ラボ・ジャパン

<http://www.klaire.co.jp/>

株式会社 クロスウェル

<http://crosswell.jp/>

株式会社 産業疲労特定検診センター

<http://www.fmcc.co.jp/>

株式会社 ピーエス

<http://www.ps-corp.co.jp/>

富士化学工業 株式会社

<http://www.medical-astareal.com/>

ら・べるびい 株式会社

<http://www.lbv.jp/>

株式会社 YKC

<http://www.ykcgroup.com/>

(五十音順)