

脂質酸化マーカー、ヒドロキシリノール酸、ヒドロキシコレステロールを用いた疾病診断  
吉田康一、斎藤芳郎、二木鋭雄

独立行政法人産業技術総合研究所・ヒューマンストレスシグナル研究センター

我々は、酸化ストレスマーカーとして、網羅的ヒドロキシリノール酸 (tHODE) および 7-ヒドロキシコレステロール(7-OHCh)を提案している。本手法は、生体サンプルを還元および加水分解処理し、固相抽出法による精製後 GC-MS によって分析する手法である。本手法の利点として、同時にイソプロスタン (8-iso-PGF<sub>2α</sub>) の定量および生体中での抗酸化能評価に有用な HODE の幾何異性体比 (Z,E/E,E) の測定も可能であることが挙げられる。

まず、肝障害の実験動物モデルとして四塩化炭素の投与、コリン欠乏食摂餌実験を行い、肝臓の障害に伴って血漿中の tHODE が上昇すること、幾何異性体比 (Z,E/E,E) が低下することを見出した。また、 $\alpha$ -トコフェロール ( $\alpha$ -T)などの抗酸化物質を投与することによってこれらマーカーの値は対照群程度に回復されることが判明した。以上のことから、血漿の tHODE 測定によって酸化ストレスによる肝障害を定量的に評価できる可能性が高いと思われる。

ついで、健常者、C 型肝炎ウイルス疾患患者、アルツハイマー病患者の血液から tHODE、7-OHCh、8-iso-PGF<sub>2α</sub>の分析を行い、以下の結果が得られた。

健常者の血漿では、ラジカル酸化メカニズムによって生じると考えられる (E,E)-HODE が年齢によって有意に上昇した。

慢性肝炎患者、肝硬変患者に関して、通常の臨床検査に加え血漿、赤血球の tHODE および 7-OHCh、血漿抗酸化物質濃度、血漿セレノプロテイン P などの分析を行ったところ、疾病の進行に伴って、血漿の tHODE、t7-OHCh が有意に上昇すること、赤血球において幾何異性体比 (Z,E/E,E) と  $\alpha$ -T が有意に低下することが判明した。特に、疾病患者における血漿コラーゲンと tHODE の相関は有意であり、今後、臨床診断への応用が期待される。

アルツハイマー患者、血管性痴呆患者の血漿、赤血球の分析を行い、両疾患群とも健常者群に比べて血漿中で tHODE の有意な上昇が認められた。しかしながら、赤血球中での tHODE はアルツハイマー患者群でのみ健常者に比べて高くなり、疾病診断に tHODE が有用である可能性が示唆された。

以上のことから、tHODE および t7-OHCh は酸化ストレスの関与する疾病の診断に有用であることが示唆された。唯一の疾病特異的マーカーを探索する観点よりは、いくつかのマーカーを組み合わせることで疾病特異的診断が可能ではないかと考えている。