

総説

酸化ストレスと抗酸化療法

久留米大学医学部外科学講座小児外科部門 附属病院医療安全管理部 栄養治療部 田中芳明

要約

慢性の胆汁鬱滞を呈する障害肝では、肝組織内の炎症の持続に伴って接着因子の発現が増大し免疫担当細胞が肝へ集積する。同時に、疎水性胆汁酸の蓄積によって Kupffer 細胞が活性化され、これら細胞により肝組織内で活性酸素種が過剰に産生され、脂質過酸化反応の連鎖などから、転写因子が活性化して線維形成誘導性の TGF- β 1 の産生が促進される。これにより、肝星細胞の活性化に伴い細胞外マトリックスの産生と分解のバランスが崩れて肝線維化が進行する。

そこで、多彩な生体調節機能を有する水溶性抗酸化物質であるカテキン(緑茶ポリフェノール)の生体膜保護作用、抗酸化作用に注目し、胆道閉鎖症術後の慢性肝機能障害例に対してカテキンを用いた抗酸化療法を術後 6 ヶ月間実施した。その結果、術後早期からのカテキン投与により酸化ストレス傷害が軽減され、病態の改善に有用であると考えられた。抗酸化療法は投与する抗酸化物質の種類や投与量、投与期間、他の抗酸化物質の併用投与など、現時点では未知な点が多く今後もさらなる検討を要する。しかしながら本研究結果を踏まえて、本症では可及的早期より抗酸化療法を開始し、かつ継続することが肝要で、今後の本症の長期治療成績の改善に期待できるものと考えられた。

KEY WORDS 酸化ストレス, 活性酸素種, 抗酸化物質, カテキン, 胆道閉鎖症

はじめに

「抗酸化物質」とは、活性酸素種の発生を抑制し、多くの疾患の発症、増悪の要因の 1 つとなる酸化ストレスを制御するものである。活性酸素種の種類により、それぞれ特異的な抗酸化物質があり、生体内で作られる抗酸化酵素類と体外から摂取すべき水溶性や脂溶性の抗酸化物質がある。

1. 生体内抗酸化酵素

代表的な生体内抗酸化酵素としては、superoxide dismutase (SOD), glutathione

peroxidase (GSH-Px), catalase の 3 つがある。

SOD は、細胞質中に存在する Copper/Zinc-SOD (Cu/Zn-SOD) とミトコンドリアに存在する Manganese-SOD (Mn-SOD)、細胞外に存在する extracellular-SOD (EC-SOD) の 3 種類が存在し、酸素分子の一方の原子にある電子が一つ欠けた $O_2^{\cdot-}$ (スーパーオキシドアニオンラジカル; 活性酸素種) を中和(不均化)する。その結果、 H_2O_2 (活性酸素種) が発生する。 H_2O_2 は GSH-Px, catalase によって水と酸素まで完全に消去されるが、これら抗酸化酵素には蛋白質(加齢による蛋白合成能の低下によっても抗酸化酵素産生量は低下)以外に、その活性や安定性のため以下の金属が必須と

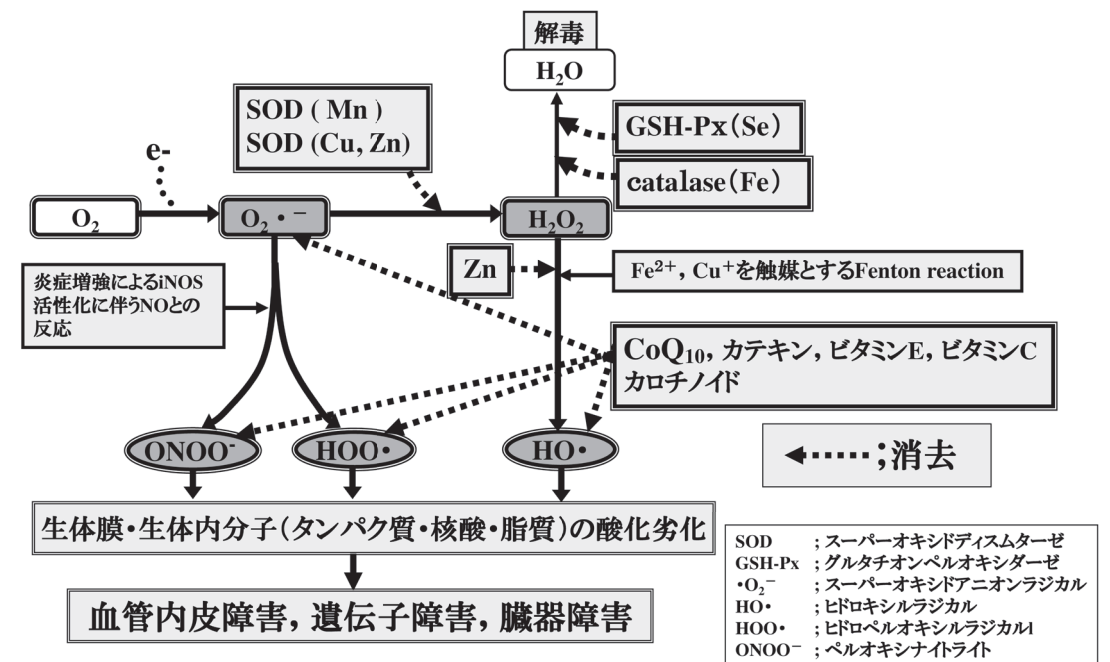


図1 酸化ストレスによる臓器障害の発生とその消去メカニズム³⁵⁾

なる。すなわち、SOD では銅 (Cu), 亜鉛 (Zn), マンガン (Mn), GSH-Px はセレン (Se), catalase は鉄 (Fe) である (図 1)。

また、 H_2O_2 は体内の Cu^{+} や Fe^{2+} などの遷移金属イオンを触媒として、 $OH\cdot$ (ヒドロキシルラジカル) などの別のラジカルに容易に変化し、臓器障害発生の要因となる (Fenton 型 Harber-Weiss 反応) (図 1)。細胞障害の主因と考えられるこれら活性酸素種に対する特異的な消去酵素は存在せず、後述するビタミン、ミネラルや抗酸化物質の摂取が、細胞障害の予防に必須となる。これら抗酸化物質の摂取が十分でないと、活性酸素種による連鎖的な脂質過酸化反応などによって老化、動脈硬化、肝障害、虚血再還流障害、糖尿病、白血病、肺気腫、アレルギー疾患、発癌など、多くの疾患の発症やその増悪が惹起されと考えられてきた。また、侵襲下にある手術後や外傷、熱傷患者も、直接的な創部の損傷に加えて炎症細胞や創部から産生される活性酸素種が、細胞膜中に存在する脂質並びに構造蛋白質、さらには酵素や DNA の過酸化をもたらし、組織損傷のさらなる

悪化を引き起こすと考えられている。

分子生物学的には、過剰産生された活性酸素種が転写因子である NF- κ B を活性化し、活性化された NF- κ B は炎症、免疫などに関与する多くの遺伝子発現を転写レベルで正に制御して多くの疾患の発生、増悪に関与する¹²⁾。ラジカルの捕捉、安定化に寄与する抗酸化物質や n-3 系多価不飽和脂肪酸などは、この NF- κ B の活性化を抑制し、炎症反応をはじめとする一連のカスケードを抑制的に制御する可能性が期待されている (図 2)³⁵⁾。

2. 水溶性抗酸化物質

水溶性抗酸化物質は細胞質基質と血漿中の活性酸素種の消去に関与している⁶⁾。

リボフラビン (ビタミン B₂) やナイアシン、ビタミン C、葉酸は抗酸化物質として $OH\cdot$, 1O_2 (一重項酸素), LOOH (過酸化脂質) などの活性酸素種の消去に関与している。これら抗酸化ビタミンは体内合成ができないため、毎日食事などから補給し続けることが重要と考えられる。リボフラビ

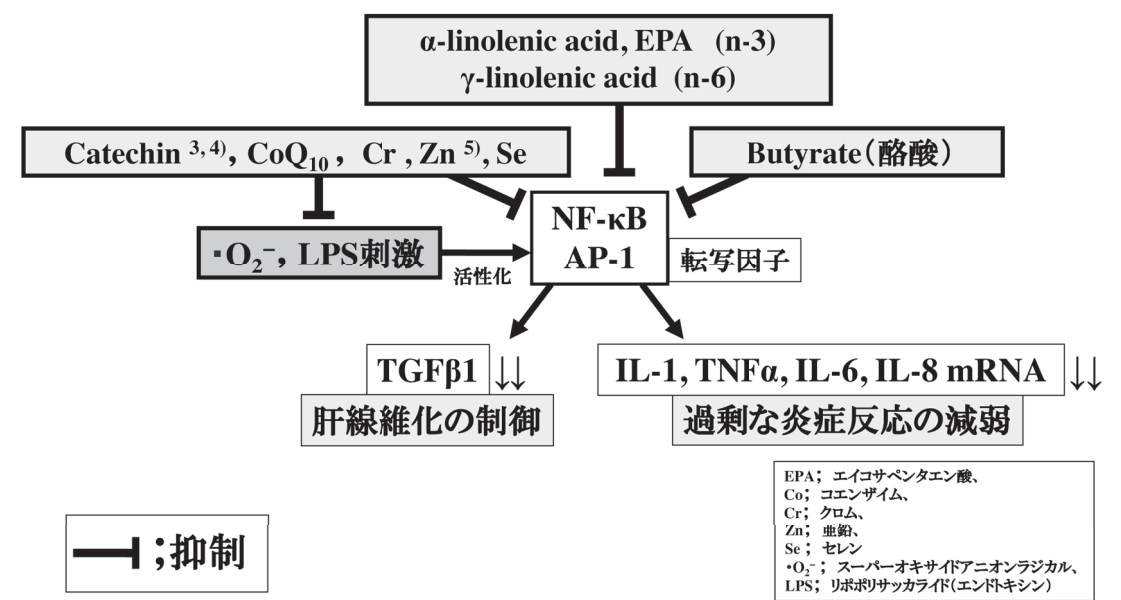


図2 カテキン, CoQ₁₀, Cr, Zn, Se, EPA, γ-リノレン酸, 酪酸などによる炎症性メディエーターの調節³⁶⁾

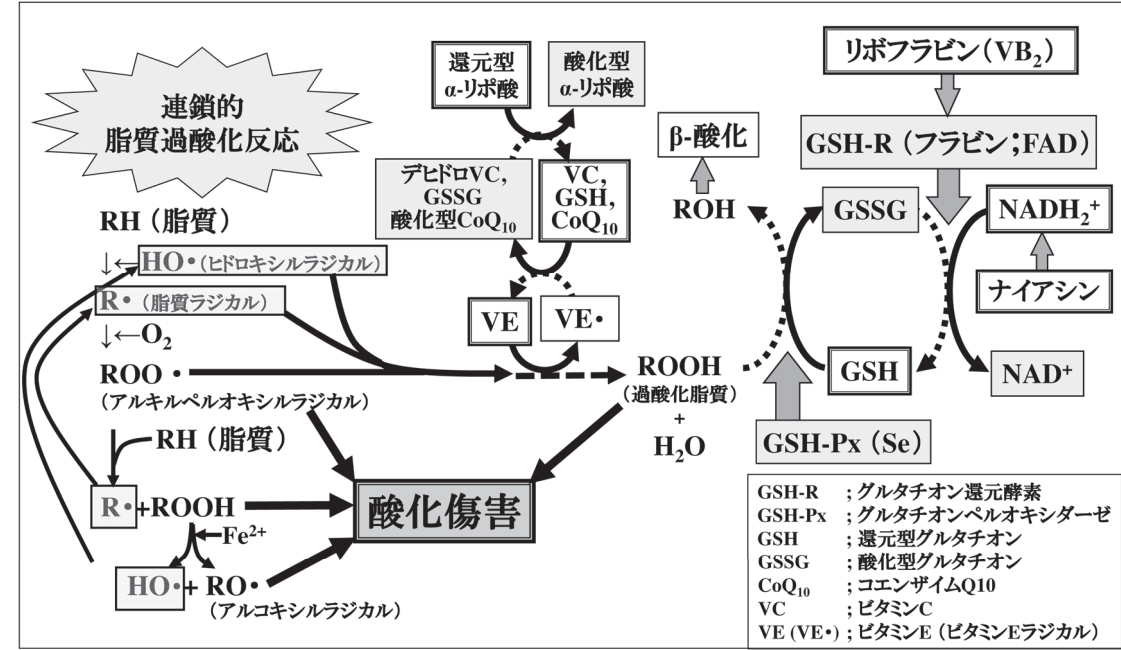


図3 ビタミンEやグルタチオンペルオキシダーゼなどによる活性酸素種、消去反応およびグルタチオン再生におけるリボフラビン、ナイアシンの役割

ン(ビタミンB₂)及びナイアシンは、抗酸化酵素であるGSH-Pxの存在下に還元型グルタチオンにより脂質過酸化物質やOH・が消去された後、酸化型となったグルタチオンを再生する(還元型グル

タチオンへ戻す)働きに関与する。ビタミンCは細胞内外の抗酸化に働く(図3)。葉酸は、脂質の酸化作用を有するホモシステインの血中濃度を減少させ、抗酸化作用を発揮する。

植物の花や葉、樹皮、茎などに含まれるポリフェノール類(フラボノイド、カテキン、タンニン、アントシアニン、イソフラボン、ケルセチン)のように植物由来の抗酸化物質は一般にSOD様物質といわれ、OH・、¹O₂などの活性酸素種に電子を与え無毒化させる働きがある。フェノール水酸基を持つポリフェノールは活性酸素種に水素原子あるいは電子を供与することにより、自身はキノンとなってこれらの物質を消去して抗酸化力を発揮する。ポリフェノールの抗酸化力はビタミンEやCの数十倍あるといわれているが、単回摂取や消化管での分解など、その効果の持続性の問題もあり、定期的に摂取する必要があるといえる。

抗酸化効果を発揮するカテキン類は化学構造的にフラボノイドに属する。緑茶ポリフェノールの中には8種類のカテキンが含まれており、そのうち抗酸化活性の最も高いとされるエピガロカテキンガレート(EGCg)が40～50%をしめている。カテキンの生体調節機能のうち、生体膜保護作用、抗酸化作用が注目され臨床応用されているが⁷⁾、抗腫瘍効果や、血中コレステロール濃度低下作用、血小板凝集抑制効果、肝障害抑制効果、抗アレルギー作用、抗菌活性など、多くの効果について報告されている^{8,9)}。またカテキンも転写因子の活性化を制御することが報告されている(図2)^{3,4)}。

この他の水溶性抗酸化物質には、海岸松樹皮(ピクノジェノール)、ブドウ種子(プロシアニジン)がある。

3. 脂溶性抗酸化物質

脂溶性抗酸化物質は細胞膜の脂質過酸化反応を防止している⁶⁾。

βカロテン、ビタミンEは抗酸化物質としてOH・、¹O₂(一重項酸素)、LOOH(過酸化脂質)などの活性酸素種の消去に関与している。

βカロテンはプロビタミンA活性があり、¹O₂の消去を担う。ビタミンEは広く生体膜に分布し、膜の安定化と共に生体膜リン脂質の不飽和脂肪酸に及ぶ過酸化反応及びその拡大を防止し、生体膜の酸化的傷害の予防を担う。ビタミンEの抗酸

化作用は単独ではなく、ビタミンCやアミノ酸のSH基、並びにGSH-PxがビタミンEの抗酸化作用に共役してビタミンEの再生に関与する(図3)。すなわち、ビタミンEは過酸化脂質の消去の際にそれ自体がラジカル化(VE・)されるが、ビタミンCなどは酸化したVE・を還元して抗酸化活性を有するビタミンEに回復させること、さらにこの相互作用は溶液中のみならず、脂質リポソーム膜中にあるビタミンEと膜外にあるビタミンCとでも起こることが確かめられている¹⁰⁾。このように、水溶性のビタミンCと脂溶性のビタミンEはそれぞれ単独でも抗酸化作用を示すが、両ビタミンが共存した場合は相補的に作用して、お互いの抗酸化作用を高めるため、併用して摂取することで有効な抗酸化作用が期待できる。

アスタキサンチンはカロテノイド類のキサントフィルに属し、ヘマトコッカスという藻類の一種に含まれる赤橙色の天然色素で、鮭、いくら、マス、オキアミ、エビ、カニなどに赤色色素として多く含まれている。最近、アスタキサンチンの生活習慣病に対する予防効果、合併症抑制効果などが見出され注目されている¹¹⁾。アスタキサンチンは細胞膜などの脂質中の一重項酸素消去に有効であり、β-カロテンやリコピンに比較して酸化生成物が少なく、自らの構造を変化させることなくエネルギー準位の変動で活性酸素を基底状態に戻す物理的消去活性が最も強いことが報告されている¹²⁾。また、生体膜の構成脂肪酸の脂質過酸化抑制に関してはビタミンEの約1,000倍、そして一重項酸素消去についてはビタミンEの約550倍、β-カロテンの約40倍、さらにはビタミンCの約6,000倍、CoQ₁₀の約800倍、カテキンの約560倍、α-リボ酸の約75倍といった報告もある。脂質過酸化を抑制することで膜の変形能を保持し、受容体や輸送体、イオンチャネル、さらにはシグナル伝達といった重要な生命活動の維持に役立っている。またアスタキサンチンは、細胞膜を貫通するように縦に存在するため、細胞膜内部でのフリーラジカルや活性酸素のみならず、細胞膜表面に発生するラジカルや活性酸素をも捕捉する

ことができ、さらにプロオキシダント(酸化促進剤)になり難いことも大きな特徴である¹³⁾。

CoQ₁₀ は ATP を効率良く合成するのに重要な役割を果たし、このエネルギー産生促進作用がうっ血性心不全の治療薬としてわが国では 1974 年より医薬品として使用され、またその副作用の頻度、症状が非常に軽微なため 2001 年 4 月より食品としての使用が認められた。

CoQ₁₀ の抗酸化作用としては、脂溶性の抗酸化物質として細胞膜やミトコンドリア膜の脂質ラジカルを消去し、酸化傷害の予防を担うことが注目されている。また、活性酸素種の消去後に酸化型となったビタミン E ラジカルを還元型に戻すことが明らかにされている¹⁴⁾。さらに、転写因子の活性化を制御することも報告されている(図 2)。

CoQ₁₀ は生体内で合成が可能なため必須物質ではないが、その組織中濃度は加齢と共に減少することが明らかにされている。生体は、光老化の予防のため表皮中に真皮の約 10 倍の CoQ₁₀ 含有量を有するが、その含有量も加齢と共に急速に低下することが報告されている¹⁵⁾。また食事からの摂取量も成人で平均 1 日 3 ～ 5mg(標準食)と少ないため¹⁶⁾、基礎研究(肝障害や虚血再灌流傷害の抑制など)だけでなく、慢性閉塞性肺疾患や高コレステロール血症、慢性肝機能障害などの慢性炎症性疾患における病態の改善、進行の予防として、その抗酸化作用を期待した臨床的補充効果が多く報告されている(投与量：概ね 100mg 前後)^{17,18)}。

その他の脂溶性抗酸化物質には植物の脂溶性色素であるカロチノイド類(α カロテン、 β カロテン、 γ カロテン、リコピン、キサントフィル)がある。

4. 両溶性抗酸化物質

水溶性と脂溶性の両性質を兼ね備えた抗酸化物質にはイチョウの葉や α -リポ酸がある。

5. ミネラル

セレンや亜鉛、銅、マンガンなどの微量元素は、生体内の抗酸化酵素の活性保持や安定のための構成

成分として必須である。さらに、亜鉛は自身が膜結合部位に存在する Cu⁺ や Fe²⁺ と置換されることによりこれら遷移金属イオン依存性のラジカル反応を阻害することが明らかにされている(図 1)¹⁹⁾。またクロムが、酸化ストレス下における炎症性サイトカインの TNF α 分泌を抑制して過酸化脂質の産生を抑制させること、またインスリンレセプターキナーゼ活性を高めてインスリン感受性を増高させること²⁰⁾、インスリン抵抗性を改善させることなど、種々の糖尿病の病態改善に有用であることが報告されている^{1,2,21)}。セレンも TGF β 1(炎症性サイトカイン)を減少させ、GSH-Px, catalase の mRNA 発現を増加させることなど、ミネラルと抗酸化に関する多くの報告がなされている²²⁾。

6. 抗酸化物質の臨床応用

胆道閉鎖症などの胆汁鬱滞の持続する障害肝では、疎水性胆汁酸の蓄積によりミトコンドリアのリン脂質、蛋白が変性し、酸化的リン酸化障害により ATP が枯渇して細胞傷害が進行し、同時に Kupffer 細胞が活性化されて炎症性サイトカインや活性酸素種が過剰産生される。活性酸素種は脂質親和性が高く、細胞膜、ミトコンドリア膜を酸化傷害し、脂質過酸化反応の連鎖により肝細胞壊死、肝線維化を惹起して病態の増悪に関与することが明らかにされた²³⁻²⁵⁾。

肝線維化進行のメカニズムとしては、活性酸素種の過剰産生による酸化ストレスの進行が、転写因子である NF- κ B や AP-1 を酸化的に活性化することに始まる²⁶⁾。活性化された転写因子は、線維形成誘導性の TGF β 1 や炎症性サイトカインの mRNA 発現を増大させ、TGF β -Smad シグナル伝達により肝星細胞が活性化されて線維化が開始される。活性化した星細胞は細胞外マトリックスの産生をさらに増大させ、マトリックス分解酵素である matrix metalloproteinase の内因性インヒビターである TIMP-1mRNA の発現増大も相まって collagen type I などの産生が促進され、肝の線維化が加速する²⁷⁾。

近年、フリーラジカルの捕捉、安定化に寄与す

る CoQ₁₀ やカテキンなどの抗酸化物質、さらには n-3 系多価不飽和脂肪酸やクロムなどの微量元素が NF- κ B の活性化を抑制して、炎症反応を制御することが明らかにされた²⁸⁻³⁰⁾。

以上のことより、強い酸化ストレス状態にある胆道閉鎖症の術後の補助療法としては、酸化ストレスの制御による抗炎症、肝線維化抑制が期待される抗酸化療法の積極的な導入が必須であると考え、安全性が高く、小児における経口摂取でのコンプライアンスが高いカテキン投与による臨床研究を行った。

7. カテキン投与に関する臨床研究

a. 対象と方法

胆道閉鎖症術直後症例 13 例(男児 6 例、女児 7 例)(以下、カテキン術直後例)を対象とした。カテキン投与量は、成人において抗酸化効果が報告されている 400mg/day³¹⁾ を Ivady & Dirner formula を用いて換算し、術後経口摂取開始と共に連日、6 ヶ月間投与した。カテキンの投与前、投与 1.3 ヶ月後、投与終了後 3 ヶ月目に採血採尿を行い、術中及び術後 3 ヶ月目に肝生検を施行した。また、カテキン投与前の酸化ストレスを評価するため、投与例との比較検討目的で、カテキン非投与例(以下、非投与例)11 例を対象とした。非投与例での術後酸化ストレスマーカーは 5 例のみ測定した。なお、カテキンは太陽化学株式会社のサンフェノン BG3TM を使用した。

b. 測定項目

測定項目は、活性酸素の産生量の指標となる血中 SOD 活性、生体内抗酸化酵素の血中 Mn-SOD 濃度、血中 Cu/Zn-SOD 濃度(CoQ₁₀ 投与群のみ測定)、酸化ストレスマーカーである尿中 8-Isoprostane や尿中 8-OhdG 濃度、血液生化学一般(肝機能)である。

また、抗 8-OHdG 抗体、抗 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE)抗体を用いた免疫染色を行い、DNA の酸化損傷物(8-OHdG)並びに過酸化脂質アルデヒ

ドの最終産物(4-HNE)の産生、蓄積の程度を検討した。

なお、すべての研究については久留米大学倫理委員会に申請し、許可のもと、対象症例のご家族に本研究に関する内容、危険性など、必要十分なインフォームド・コンセントを行い、同意を得た上で実施した。

c. 結 果

酸化ストレスマーカーの推移は、血中 SOD 活性(正常値：1.76 ～ 3.20 U/ml)、尿中 8-Isoprostane (正常値：200 pg/mg Crea >)、8-OHdG 濃度(正常値：15ng/mg Crea >)、いずれのパラメーターも、投与例、非投与例で術前は著明な高値を呈しており、非投与例の症例数が少ないため研究期間を通じて両群間に有意差は認めなかったが、術後 6 ヶ月目ではいずれのパラメーターも非投与例で高い傾向を呈した(表 1)。

投与例では術前と比較して、SOD 活性が術後 3 ヶ月目以降、尿中 8-Isoprostane は術後 1 ヶ月目以降、また尿中 8-OHdG は術後 6 ヶ月目に有意な低下を示し、すべての酸化ストレスマーカーが術後 6 ヶ月の時点で術前に比べて有意に低下した。これに対して非投与例は 6 ヶ月の調査期間中、酸化ストレスマーカーの有意な改善は認めなかった(表 1)。

投与例、非投与例における術後の肝機能の推移を比較すると、術後 1 ヶ月目の総ビリルビン値(以下 T.Bil)が、投与例で 2.53 ± 1.7mg/dL、非投与例が 6.87 ± 2.8mg/dL、直接ビリルビン値(以下 D.Bil) がそれぞれ 1.4 ± 1.3mg/dL、4.87 ± 2.4mg/dL で投与例において有意に低値を呈したが、それ以外の肝機能の指標で有意差は認めなかった。

黄疸消失日数についても投与例において、T. Bil が 1 mg/dL 未満に要する日数(69.7 ± 67.0 日)が非投与例(138.0 ± 81.5 日)に比し有意に短縮された (p<0.05)。

術中肝生検では多くの細胞の核が 8-OHdG 染色で濃染されていたが(矢印)、カテキン投与 3 ヶ月後の肝生検では、8-OHdG 染色で濃染される核はほとんど同定されなくなり、酸化ストレスの軽減

表 1 緑茶カテキン投与前後の酸化ストレスマーカーの推移

項 目	投与例 (n=13)	非投与例 (n=5)	P value
SOD 活性			
Pre Ope	5.63 ± 1.53	5.62 ± 1.11	ns
1Mo	4.99 ± 0.95	6.16 ± 0.86	ns
3Mo	4.57 ± 1.04*	5.3 ± 0.77	ns
6Mo	5.05 ± 2.3*	5.54 ± 0.88	ns
8-Isoprostane			
Pre Ope	1970 ± 662	1774 ± 650	ns
1Mo	1457 ± 69*	1712 ± 176	ns
3Mo	1011 ± 21*	1671 ± 344	ns
6Mo	775 ± 449*	1541 ± 246	ns
8-OHdG			
Pre Ope	49.8 ± 17.0	52.2 ± 20.1	ns
1Mo	54.0 ± 53.1	49.2 ± 10.6	ns
3Mo	62.8 ± 32.8	62.5 ± 11.1	ns
6Mo	42.6 ± 20.8*	66.2 ± 10.5	ns

ns : not significant ※ : p<0.05 vs Pre Ope mean ± SD

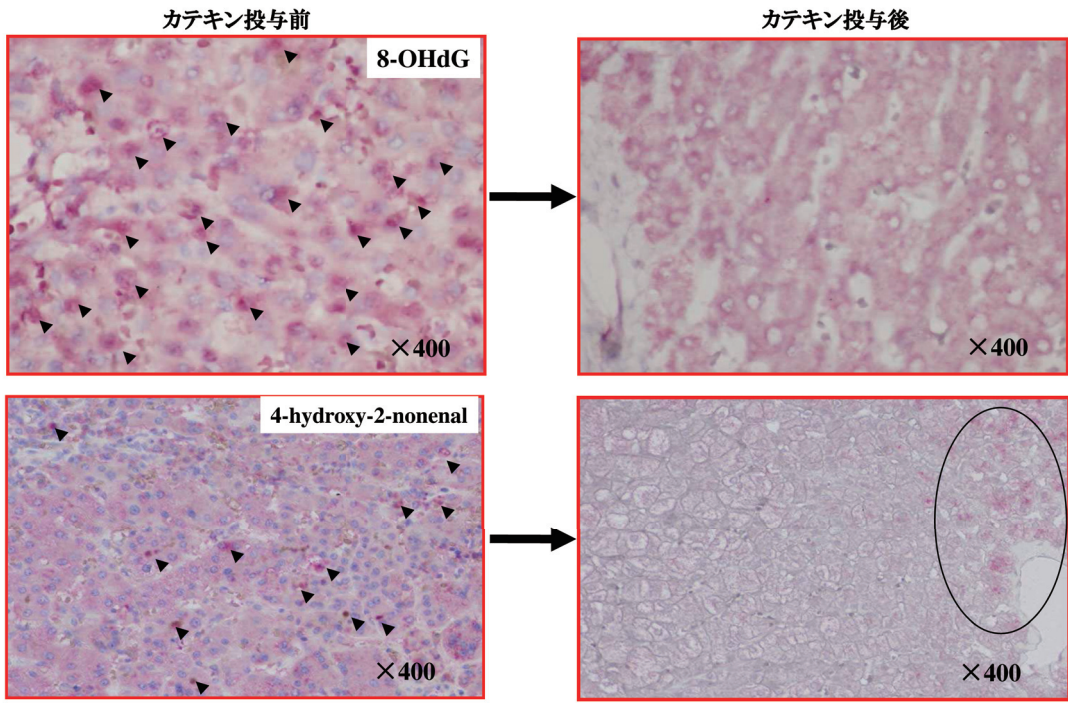


図 4 緑茶カテキン投与前後の肝組織免疫染色の変化

が認められた。過酸化脂質アルデヒドの最終産物である 4-HNE 免疫染色では、カテキン投与前は全体的に淡く染色されて、一部の細胞は濃染され(矢印)、強度の酸化ストレスに暴露されていることが判明した。カテキン投与後は、全体に染色性が不明瞭化し、中心静脈周囲に部分的に細顆粒状

に染色されるのみ(囲み部分)となって、酸化ストレスの改善が認められた(図 4)。

d. 考 察

胆道閉鎖症の治療は、可及的早期の葛西手術による減黄に加えて、術後の胆道感染対策、利胆や

炎症の抑制目的でのステロイドやウルソデオキシコール酸の投与が行われている。しかしながら、手術遅延症例や肝門部微小胆管低形成例、術後胆管炎反復例など、慢性の胆汁鬱滞が持続する肝病変進行例に対しては、ステロイドの長期投与などの問題も含め、前述の集学的治療が十分な効果を発揮しているとは言い難い。胆汁うっ滞の持続は肝内に慢性的な炎症反応を惹起し、これが病態の進行、増悪の要因と考えられるが、その増悪因子として活性酸素種の過剰産生による酸化ストレス傷害の関与が強く示唆されている^{32,33)}。

以前の臨床研究によって、術後長期間経過した外来症例の多くが極めて高度の酸化ストレス状態にあることが判明した³²⁾。特に血中 SOD 活性の上昇は、肝内で持続的かつ過剰に産生される活性酸素が抗酸化酵素などの消去システムの能力を凌駕し、肝細胞にダメージを与え、かつ血中へ逸脱したものと考えられる^{24,33,34)}。抗酸化物質の投与によって酸化ストレス傷害が軽減したこと、また投与中止により酸化ストレス傷害が再燃傾向にあることから、抗酸化物質の投与によって活性酸素の産生を制御することで細胞膜脂質の酸化が改善しうること、その結果として、肝線維化の抑制効果が期待されることが示唆された。

術直後からの抗酸化物質の投与効果の検討では、酸化ストレスマーカーの有意な改善が認められ、酸化ストレスの軽減が示唆された。肝機能への影響では、抗酸化物質投与群で黄疸消失が有意に速やかであったことより、抗酸化療法は有用であると考えられる。しかしながら、黄疸消失時点

においてもいずれの酸化ストレスマーカーも基準値以上で、未だ強い酸化ストレスは存在しており、引き続き長期にわたる酸化ストレスの制御がこれから症例の予後にも影響を与える可能性があると考えられた。

おわりに

抗酸化療法は、投与する抗酸化物質の種類や投与量、投与期間、抗酸化物質の併用投与などの点で今後もさらなる検討を要する。しかしながら、細胞内での活性酸素種の過剰産生の抑制及び肝機能の改善に対して、従来の肝庇護療法に加え、可及的早期から何らかの抗酸化療法を開始することが肝要で、今後の胆道閉鎖症の長期治療成績の改善に寄与するものと考えられる。

体内抗酸化酵素は、活性酸素発生の初期段階で O₂・⁻や H₂O₂ を大量かつ長時間にわたり消去してくれ、この作用が十分であればその後の連鎖的な活性酸素種の発生を抑えることができ、生体膜、生体内分子の酸化傷害を最小限に抑制できる。しかしながら、持続的な炎症により高度の酸化ストレスが生体に及ぶと、これら消去効果は十分に発揮されず、臓器障害発生のリスクが増大する。従って、十分な蛋白摂取に加え微量元素やビタミン、ポリフェノールなどの抗酸化物質を日々積極的に摂取することが、酸化ストレスの制御に基づく疾病予防の観点で重要と考えられる。

◆文 献

- 1) 田中芳明：説苑 栄養管理の問題点とその対処法. 日本小児栄養消化器肝臓学会誌 19 : 34, 2005
- 2) 田中芳明：微量栄養素と栄養療法－殊に抗酸化栄養療法としての微量栄養素の役割－. 日本健康・栄養システム学会誌 5 : 188, 2005
- 3) Zhi Zhong, Froh M, Lehnert M, et al : Polyphenols from Camellia sinensis attenuate experimental cholestasis-induced liver fibrosis in rats. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 285 : G1004, 2003
- 4) Youn HS, Lee JY, Saitoh SI, et al : Suppression of MyD88- and TRIF-dependent signaling pathways of Toll-like receptor by (-)-epigallocatechin-3-gallate, a polyphenol component of green tea. Biochem Pharmacol 72 : 850, 2006
- 5) Von Bülow V, Dubben S, Engelhardt G, et al : Zinc-dependent suppression of TNF- α production is mediated by protein kinase A-induced inhibition of Raf-1, I κ B kinase β , and NF- κ B. J Immunol 179 : 4180, 2007
- 6) Sies, H : Oxidative stress, Oxidants and antioxidants. Experimental Physiology 82 : 291, 1997
- 7) 田中芳明, 朝川貴博, 八木 実：侵襲下における酸化ストレス傷害に対するポリフェノール含有抗酸化栄養剤の効果. 機能性食品と薬理栄養 4 : 93, 2007
- 8) 福與真弓, 原 従彦, 村松敬一郎：茶葉カテキンの構成成分である(-)エピガロカテキンガレートの血中コレステロール低下作用. 日本栄養・食料学会誌 39 : 495, 1986
- 9) Okubo T, Ishihara N, Oura A, et al : In Vivo Effects of Tea Polyphenol Intake on Human Intestinal Microflora and Metabolism. Biosci, Biotech, Biochem 56 : 588, 1992
- 10) 阿部康二：フリーラジカルと脳卒中治療. 医学のあゆみ 212 : 533, 2005
- 11) 内藤裕二：疾病予防に向けたアスタキサンチン研究の最前線. Vitamins(Japan) : 85, 87, 2011
- 12) Nielsen BR, Jorgensen K, Skibsted LH : Triplet-triplet extinction coefficients, rare constants of triplet decay and rare constant of anthracene triplet sensitization by laser flash photolysis of astaxanthin, β -carotene, canthaxanthin and zeaxanthin in deaerated toluene at 298 K. J Photochem Photobiol A : Chemistry 112, 127, 1998
- 13) Martin HD, Ruck C, Schmidt M, et al : Chemistry of carotenoid oxidation and free radical reactions. Pure Appl Chem 71 : 2253, 1999
- 14) Stocker R, Bowry VW, Frei B : Ubiquinol-10 protects human low density lipoprotein more efficiently against liquid peroxidation than does α -tocopherol. Proc Natl Acad Sci USA 88 : 1646, 1991
- 15) Hoppe U, Bergemann J, Diembeck W, et al : Coenzyme Q10, a cutaneous antioxidant and energizer. Biofactors 9 : 371, 1999
- 16) Weber C, Bysted A, Holmer G : The Coenzyme Q10 Content of the Average Danish Diet. Internat J Vit Nutr Res 67 : 123, 1997
- 17) 田中芳明, 溝手博義, 田中宏明ほか：慢性肝機能障害, 2型糖尿病の酸化ストレスに対する微量元素及びCoenzyme(Co)Q10による抗酸化療法. 栄養－評価と治療 20 : 569, 2003
- 18) 田中芳明, 小森登志江, 石井信二ほか：CoQ10の臨床的研究 慢性肝機能障害における酸化ストレス傷害に対するCoenzyme Q10の効果. 機能性食品と薬理栄養 3 : 231, 2006
- 19) Bray TM, Better WJ : The physiological role of zinc as antioxidant. Free Rad Biol Med 8 : 281, 1990
- 20) Wang H, Kruszewski A, Brautigan DL : Cellular chromium enhances activation of insulin receptor kinase. Biochemistry 44 : 8167, 2005
- 21) Faure P : Protective effects of antioxidant micronutrients (vitamin E, zinc and selenium) in type 2 diabetes mellitus. Clin Chem Lab Med 41 : 995, 2003
- 22) Reddi AS, Bollineni JS : Selenium-deficient diet induces renal oxidative stress and injury via TGF- β 1 in normal and diabetic rats. Kidney Int 59 : 1342, 2001
- 23) Lee KS, Buck M, Houghlum K, et al : Activation of hepatic satellite cells by TGF α and collagen type I is mediated by oxidative stress through c-myc expression. J Clin Invest 96 : 2461, 1995
- 24) Rosser BG, Gores GJ : Liver cell necrosis, cellular mechanisms and clinical implications. Special reports and reviews. Gastroenterology 108 : 250, 1995
- 25) Friedman SL : Cytokines and fibrogenesis. Semin Liver Dis 19 : 129, 1999
- 26) Bowie A, O' Neill LA : Oxidative stress and nuclear factor- κ B activation, A reassessment of the evidence in the light of recent discoveries. Biochem Pharmacol 59 : 13, 2000
- 27) Wells RG : Fibrogenesis. V. TGF- β signaling pathways. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 279 : G845, 2000
- 28) Zhi Zhong, Froh M, Lehnert M, et al : Polyphenols from Camellia sinensis attenuate experimental cholestasis-induced liver fibrosis in rats. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 285 : G1004, 2003
- 29) Zhao Y, Joshi-Barve S, Barve S, et al : Eicosapentaenoic acid prevents LPS-induced TNF- α expression by preventing NF- κ B activation. J Am Coll Nutr 23 : 71, 2004
- 30) Sakata R, Ueno T, Nakamura T, et al : Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate inhibits platelet-derived growth factor-induced proliferation of human hepatic stellate cell line LI90. J Hepatol 40 : 52, 2004
- 31) Yokozawa T, Oura H, Shibata T, et al : Effects of Green Tea Tannin in Dialysis Patients. Journal of Traditional Medicines 13 : 124, 1996
- 32) Asakawa T, Tanaka Y, Asagiri K, et al : Oxidative stress profile in the post-operative patients with biliary atresia. Pediatric Surg Int 25 : 93, 2009
- 33) Lemonnier F, Cresteil D, Feneant M, et al : Plasma lipid peroxides in cholestatic children. Acta Paediatr Scand 76 : 928, 1987
- 34) Broide E, Klinowski E, Koukoulis G, et al : Superoxide dismutase activity in children with chronic liver diseases. J Hepatol 32 : 188, 2000
- 35) 田中芳明, 他：外科治療 94 : 687-694, 2006
- 36) 田中芳明：NST栄養管理パーフェクトガイド 下巻, 医歯薬出版, 東京, p47, 2007