

8OHdG (8-ヒドロキシデオキシグアノシン) とは

8OHdG とは遺伝子の異常の指標である。8OHdG の数値が高いことは、遺伝子が傷つけられていることを表す。8OHdG は、塩基の一種であるグアニンが酸化された状態であり、つまり、遺伝子が酸化により障害を受けたという結果である。8OHdG が生じる原因としては、酸化物質の取りすぎ、紫外線や放射線の暴露、精神的ストレス、糖尿病、高脂血症、肌荒れ、肥満などである。特に、肥満では、遺伝子に影響を及ぼす DNAase が 8OHdG を増加させる。この 8OHdG の増加は、いろいろな疾病の原因になり、最悪の場合には、癌を発症すると考えられている。

つまり、癌の発症の最初の段階である遺伝子の変異は、8OHdG の増加と同じことである。遺伝子の変異してしまうと元に戻りにくいため、8OHdG を増加させない生活環境や生活習慣が望まれる。

環境化学物質・紫外線・電離放射線その他による外因性活性酸素やライフスタイルの乱れなどにより生じる内因性活性酸素は、DNA に損傷を生じ、癌や生活習慣病を引き起こすと考えられている。中でも DNA の酸化損傷の一つである 8-ヒドロキシデオキシグアノシン(8-OH-dG, 8-OHdG, 8OHdG, 8-oxo-dG, 8-oxodG, 8oxodG と表記)(1)は、細胞に突然変異を起こすことから広く研究されている。これまでに発表された 8-OH-dG に関する論文数は、2000 報(尿中 8-OH-dG は 280 報)を超えており、年々研究者の数が増えていることがうかがえる。増加の理由として、DNA 修復酵素 OGG1、ヌクレオチド浄化酵素 MTH1 がヒトや動物細胞に普遍的に存在することが確認され、生物学的意義が高まったこと、HPLC による生体試料中の 8-OH-dG 分析法が改善されたことなどが挙げられる。

動物実験では、例えばディーゼル排気微粒子 1 (DEP)(1)、カドミウム(+グルタチオン枯渇)、アゾ色素系発癌物質 3'-MeDAB、エタノール(+栄養欠乏食)、アスベスト、6 価クロム投与により、それぞれの発癌標的臓器において DNA 中の 8-OH-dG の上昇が見られた。

ヒトでは現在、尿(2)や白血球 DNA 中の 8-OH-dG の分析、OGG1 遺伝子多型の解析から、疫学との接点で盛んに研究が行われている。ヒト白血球 DNA の分析から、適度な運動は 8-OH-dG を下げ、ストレスは 8-OH-dG を増加させることが分かった(3)。また、癌患者は高い尿中 8-OH-dG 値を示す(4)。さらに、大腸癌(男性、リンパ球)(5)、小児癌(未熟児、尿)(6)、慢性肝炎(尿)(7)、糖尿病(尿、白血球)(8,9)、冠動脈疾患(白血球)(5)、アルツハイマー病(尿)(10)、アトピー性皮膚炎(尿)に関して、8-OH-dG の増加が報告されている。喫煙(12)、飲酒(7)も 8-OH-dG 値を上昇(尿)させる。特に OGG1 活性の低いタイプ(Cys-Cys 型)の人は、飲酒、喫煙によりは癌率が高まる(13)。これに対して、ビタミン E、C、β-カロチン、クルクミン(14)、緑茶(15)、赤ワイン、トマトソース(16)、芽キャベツ摂取による、白血球 DNA 中、あるいは尿中 8-OH-dG の低下が報告されている。

このように 8-OH-dG は酸化ストレスマーカーとして高く評価されつつあるが、一方で、その分析はかなり難しい面もある。今後、ヒト試料の 8-OH-dG 測定による環境汚染物質のリスク評価、あるいは生活習慣病の診断がなされる場合、分析の精度管理はきわめて重要になってくるであろう。

参考

【酸化ストレス】

生物にはフリーラジカルから自身を守るメカニズムが具わっています。食品中のポリフェノールのような抗

酸化物質、SOD のような抗酸化酵素などがその例です。通常、生体中の活性酸素のレベルと生体の抗酸化能はバランスが保たれています。このバランスが崩れ、活性酸素のレベルに抗酸化能が追いつかない状態を「酸化ストレス」と呼びます。

【8-OH-dG (8-OH-dG, 8-OHdG, 8OHdG, 8-oxo-dG, 8-oxodG, 8oxodG とも表記)】

フリーラジカルは DNA、タンパク質、脂質、糖質などさまざまな生体分子に障害を起こします。生体分子のうち最も障害を受けやすい分子の反応物は「酸化ストレスマーカー」と呼ばれます。フリーラジカルによる細胞のダメージを評価する場合、このようなバイオマーカーを測定します。DNA の場合グアニン塩基がフリーラジカルの攻撃を受け易く、活性酸素により 8-ヒドロキシデオキシグアノシン(8-OH-dG)が生成します。

参考文献

- (1). Kasai, H. et al. : Carcinogenesis, 7, 1849 (1986).
- (2). Tsurudome, Y. et al. : Carcinogenesis, 20, 1573 (1999).
- (3). Sato Y. et al. : Biochem Biophys Res Commun. 305, 333 (2003).
- (4). Loft, S. & Poulsen, H. E. : J. Mol. Med., 74, 297 (1996).
- (5). Collins, A. R. et al. : FASEB J., 12, 1397 (1998).
- (6). Matsubasa T. et al. : Free Radic. Res., 36, 189 (2002).
- (7). Wong, R. H. et al. : Mutat. Res., 535, 181 (2003).
- (8). Hinokio, Y. : Diabetologia, 45, 877 (2002).
- (9). Nishikawa, T. : Diabetes. Care, 26, 1507 (2003).
- (10). Lovell, M. A. & Markesbery, W. R. : Arch. Neurol., 58, 392 (2001).
- (11). Tsukahara, H. et al. : Life Sci., 72, 2509 (2003).
- (12). Kasai, H. et al. : Jpn. J. Cancer Res., 92, 9 (2001).
- (13). Elahi, A. et al. : Carcinogenesis, 23, 1229 (2002).
- (14). Inano, H. & Onoda, M. : Int. J. Radiat, Oncol. Biol. Phys., 53, 735 (2002).
- (15). Hakim, I. A. et al. : J. Nutr., 133, 3303S (2003).
- (16). Chen, L. et al. : J. Natl. Cancer Inst., 93, 1872 (2001).
- (17). Kasai, H. et al. : J. Radiat. Res., 44, 185 (2003).

科学文献

Talanta. 2004 Jun 17;63(3):617-23.

Determination of urinary oxidative DNA damage marker 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and the association with cigarette smoking. Yao QH, Mei SR, Weng QF, Zhang PD, Yang Q, Wu CY, Xu GW.

National Chromatographic R&A Center, Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, ZhongShan Road 161, Dalian 116011, PR China.

8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8OHdG) has been widely used as a biomarker of oxidative DNA damage in both animal models and human studies. To evaluate the effect of cigarette smoking on oxidative stress, we studied the levels of urinary 8OHdG from smokers and non-smokers and investigated the association with cigarette smoking. The urinary 8OHdG concentrations were determined by capillary electrophoresis with end-column amperometric detection (CE-AD) after a single-step solid phase

extraction (SPE), and then quantitatively expressed as a function of creatinine excretion. To increase the concentration sensitivity, a dynamic pH junction was used and the focusing effect was obvious when using 30mM phosphate (pH 6.50) as sample matrix. The limit of detection is 4.3nM (signal-to-noise ratio S/N=3). The relative standard deviation (R.S.D.) was 1.1% for peak current, and 2.3% for migration time. Based on the selected CE-AD method, it was found that the mean value of urinary 8OHdG levels in the smokers significantly higher than that in non-smokers (31.4 \pm 18.9 nM versus 14.4 \pm 7.6 nM , P=0.0004; 23.5 \pm 21.3 mug g⁻¹(1) creatinine versus 12.6 \pm 13.2 mug g⁻¹(1) creatinine, P=0.028).