

〈序文〉

酸化ストレス

片山 善章

Oxidative stress

Yoshiaki Katayama

ストレスとは物理学用語で物体が刺激を受けた時に内部に歪みが生じるという意味である。この概念をカナダの内分秘学者Selyeが生体反応に適応し、刺激によって生体の恒常性の乱れを引き起こす反応をストレスと呼んだ。そしてストレスを引き起こす要因がストレスラーであり、活性酸素がストレスラーとなって酸化ストレス状態になることを「酸化ストレス」と呼んでいる。

酸化は分子が電子を放出する反応、還元とは電子を受け取る反応と化学用語では定義されているが、一般的には、ある分子に酸素 ($^3\text{O}_2$) が結合することにより酸化反応がおこる。

動物は体内でエネルギーを作るためには酸素を必要とし、酸素の一部はその代謝過程で活性酸素とよばれる分子に変わる。この活性酸素は正常な状態では抗酸化機序によってすみやかに除去されるが、抗酸化機序が十分機能しなくなったりしたときには活性酸素が体内に蓄積し、活性酸素がストレスラーなって「酸化ストレス」状態になる。言い換えれば「酸化ストレス」は、体内の酸化・還元状態の維持機構が破綻した状態といえる。

この活性酸素は一種類だけではなく、活性酸素種としてスーパーオキシド (O_2^-)、ヒドロ

キシラジカル ($\text{HO}\cdot$)、過酸化水素 (H_2O_2)、一重項酸素 ($^1\text{O}_2$) の4種類が知られている。いずれも非常に反応しやすく、タンパク質、DNA、脂質、酵素といった生体を構成する分子と反応して、その構造を変化させ細胞機能に障害を与える。特に O_2^- 、 $\text{HO}\cdot$ はフリーラジカルであり反応性に富む。また、酸素のラジカル以外にも活性窒素種である一酸化窒素 (NO)、窒素ラジカルやイオウラジカルも酸化ストレスに関与しているといわれているが、今回は取り上げていない。

酸素 $^3\text{O}_2$ の一電子還元によって生じる O_2^- 、一電子還元とプロトン付加により産生される過酸化水素 H_2O_2 、 H_2O_2 の一電子還元によって生じる $\text{HO}\cdot$ 、 $^3\text{O}_2$ の励起状態である $^1\text{O}_2$ の4種類の酸素代謝物を狭義に活性酸素という。これらの活性酸素は異物の融解作用や細胞外の組織に傷害を与える。その反応の強さは $^1\text{O}_2 \approx \text{HO}\cdot > \text{H}_2\text{O}_2 > \text{O}_2^-$ であると言われており、多くの場合 O_2^- から他の活性酸素が発生し、最も反応性は高く、細胞膜を攻撃する主因となっている。 O_2^- はラジカルとして反応性は強くなくてもFenton型Harber-Weiss反応 ($\text{O}_2^- + \text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{O}^{\cdot} + \text{Fe}^{2+}$, $2\text{O}_2 + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$, $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{HO}\cdot + \text{OH}^- + \text{Fe}^{3+}$) によって $\text{HO}\cdot$ と H_2O_2 が供給されるので、 O_2^- を消去するのが生

神戸常盤大学保健科学部 医療検査学科
〒653-0838兵庫県神戸市長田区大谷町2-6-2

Department of Medical Technology,
Division of Faculty of Health Science,
Kobe Tokiwa University,
2-6-2 Ohtani-cho, Nagata-ku, Koube, Hyogo 653-0838,
Japan

体にとって必要なものである。したがって、生体にとって不安であるこれらの活性酸素を除去するスカベンジャー（捕捉）機構が存在する。SODは O_2^- を捕捉する酵素であり、細胞質にはCu・Zn-SOD、ミトコンドリアにはMn-SOD、血漿中には細胞外(EC)-SODが存在する。 H_2O_2 のスカベンジャー酵素としてはカタラーゼ、グルチオンペルオキシダーゼ、ミエロペルオキシダーゼがある。HO・の特異的な消去機構はなく、HO・が反応する対象物が生体にとって重要でなければ、それが消去剤となり、重要であればその対象物は損傷を受けることになる、この他、酸化ストレスと酸化還元を状態の制御は、チオレドキシシン等のタンパク質が中心的役割を担っており、タンパク質（システイン残基）中のチオール基の酸化還元状態を制御する。

したがって、これらのスカベンジャー機構が破壊されたり、活性酸素の生成量が処理能力以上に増加した時に、活性酸素が細胞成分・組織構成成分・蛋白・脂質・酵素などを変性させて、結果的には生体に障害を与えることになる。傷害を受ける臓器・組織は肝、腎、肺、心、血管、関節、骨、皮膚、筋肉などである。

臨床医学における活性酸素の関係を老化、炎症、発癌、動脈硬化などについて論じられてきたが、循環器疾患の領域では心虚血、脳虚血における活性酸素が話題になった。急性心筋梗塞の治療である再灌流療法後の多臓器不全と活性酸素との研究もされている。また、活性酸素により変性を受けたLDLは血管内の細胞を損傷する。リウマチ患者の関節液の細胞は O_2^- を産生

し、糸球体腎炎やループス腎炎ではイムノコンプレックスがメサンギウム細胞膜に結合して O_2^- が産生される。酸素中毒による肺障害は活性酸素に起因すると報告されており、その中でもHO・が主因であると言われている。活性酸素が癌にどのように関与しているかは、まだ明らかではないが、例えば化学発癌剤であるベンツピレンが酸素と反応して O_2^- とベンツピレンラジカルが生成する。このラジカル生成とともにできる O_2^- の作用が共役して細胞の癌化が起こると考えられている。肝臓は好氣的代謝が行われている臓器なので、ミクロゾームやミトコンドリアにおいては O_2^- によるフリーラジカルが生成されやすい。したがって、フリーラジカルによる肝障害は薬物のフリーラジカルが細胞膜構造の脂質に作用して脂質過酸化が起こって過酸化脂質が増加し、ミクロゾーム、ミトコンドリア、核の変性をきたし肝細胞が損傷を受けるためといわれている。アロキサンは実験動物に糖尿病を起こすことはよく知られているが、そのメカニズムはアロキサンによって生成された O_2^- からのHO・が睥島DNAを損傷することによって、インスリンの分泌が低下するためと言われている。自己免疫疾患は抗原・抗体複合物が好中球や単球に作用して O_2^- を生成するのが原因となっている。

以上、酸化ストレスが活性酸素と深い関係にあることを簡単に述べたが、詳細なことおよび最新の情報については、本特集を熟読していただきたい。