血液循環制御：活性酸素の生理機能と分子病態

井上正康

大阪市立大学医学部・生化学

Role of Reactive Oxygen Species in the Regulation of Circulatory Status and in the Pathogenesis of Vasogenic Diseases

MASAYASU INOUE

Department of Biochemistry, Osaka City University Medical School

1. はじめに

多細胞生物は、授精、増殖、成長、そして個体の死にいたる華麗なメタモルフォーシスを機能高分子の正確無比なネットワークにより演出し、その歴史的遺産を次世代につなぐ生命潮流の一員である。このダイナミックな生命機構を支えるエネルギーは主に酸化の酸化に依存し、その維持には莫大な量の酸素を必要とする。事実、酸素の動員量が少ない無血管生物では、エネルギー代謝が律速因子となり、細胞集塊の直径が1 mm以上にはなりにくい。大きな組織集塊である諸臓器も、基本的には毛細血管を主軸とする monolayer の細胞社会を形成している。ちなみに、2100 kCal の食事をとる健康な成人では、1 日に約 75 kg の ATP を回転消費するが、この ATP を合成するには 530 l の純酸素 (2700 l の空気) が必要である。我々が如何に多くの酸素を燃焼しているかがうかがわれる。したがって、臓器相関により統合される多細胞生物にとっては、酸素運搬を最重要機能とする血管が生命線であり、その機能も組織の酸素代謝によりフィードバック制御されている。一方、生命を支えるこの酸素が体内で活性化されると、生体機能分子の構造や機能が破壊されう。したがって、生命機構を維持するには、生体内代謝の様々な過程で発生する活性酸素・フリーラジカルを確実に消去無毒化することが不可欠である。他方、白血球の殺菌作用に見られるごとく、生物は活性酸素種をも生体防御因子として積極的に利用するしたたかな存在である。生物進化の歴史が酸化防御機構獲得の歴史であったと言われる所以である。健康時には、酸化と抗酸化のバランスが保たれ、その動的平衡が生命機構を支える。しかし、各種疾患時には、抗酸化防御能を上回る活性酸素が生じ、組織細胞を非特異的に破壊し、しばしば重篤な病態

を誘起する。本シンポジウムでは、活性酸素代謝の動的様相、血液循環制御における役割、及び酵素分子設計による病態代謝制御について述べ、多細胞生物の内景を織りなす活性酸素代謝の実態とその意義を論ずる。

2. 活性酸素と抗酸化防御系の代謝区画制御と臓器相関

上記のごとく、生物毒性を有する活性酸素は、必要な時期に必要な場所で産生され、これらが存在してはならない時と場所では有効に消去されることが必要である。生体内で酸素を還元的に活性化する成分や酵素系は酸素を代謝利用するミトコンドリア、ミクロゾーム、細胞膜、及び細胞質などに存在している。したがって、これらの区画には活性酸素を消去する酵素や抗酸化物質が高濃度に存在する。細胞質及びミトコンドリアの SOD、カタラーゼ、GSH-peroxidase あるいはグルタチオンやアスコルビン酸などはその代表的物質である。これらの抗酸化防御系により、細胞内に発生したスーパーオキシドラジカルや過酸化水素などは瞬時に処理されるようになっている。

一方、血漿をはじめとする細胞外液にはこれらの酵素系は極めて少なく、GSH 濃度も細胞内の 1/500 程度しかない。このように、抗酸化防御系の静的分布は、夜と昼のごとく、細胞膜を隔てて極端に異なる様式にデザインされている。しかし、GSH やアスコルビン酸などの低分子抗酸化物質の代謝を動的に解析してみると、血漿空間における代謝回転はすさまじく、そこに動員される積分量は細胞内代謝量に匹敵する。この速い代謝回転は肝臓をはじめとする諸臓器の代謝輸送相関により支えられている。このデザインの生物学的必然性は不明であるが、血液が原始の海を体内に内封した生命外区画であることと

関係しているように思われる。この血液に常時接している血管組織、特にその内皮細胞は細胞内外の酸化防御系のギャップに最も強く影響される場と考えられる。

上記のごとく、血管の最重要機能は酸素運搬であり、その収縮弛緩動態も酸素代謝によりフィードバック制御されている。含酸素ラジカルである内皮依存性血管弛緩因子(EDRF, NO ラジカルあるいはその誘導体)やこれと反応するスーパーオキシドラジカルはその代表的成分である。これらの血管作動物質により組織血流量が変化することにより、その支配領域組織における代謝の量と質が制御される。すなわち、酸素代謝により規定される血管の収縮弛緩動態を組織代謝制御機構と見なすことができる。このような観点から酸素代謝、血管機能及び組織代謝動態を総合的に把握することが、多細胞生物の生命機構や各種疾患における分子病態を理解するうえで大切と思われる。

3. 酵素分子設計による SOD のターゲッティングと代謝制御

多くの活性酸素種は寿命が短く、それらが生じた局所で生物作用を発現する。したがって、その真の

生物機能を知るには、それらが生じた局所に代謝酵素系を動員して特異的に解析することが不可欠である。このような観点から、演者らは化学修飾及び遺伝子組み換えにより SOD の特性を改変し、個体レベルでのターゲッティングを試みてきた。例えば、化学修飾により合成したアシル化 SOD (AC-SOD)、カチオン性 SOD (CA-SOD)、及び長時間作動型の pH-感応性 SOD (脂肪酸結合性 SOD [FA-SOD] 及び疎水性アニオン結合性 SOD [SM-SOD]) などは、細胞膜親和性、アルブミン親和性、病巣組織親和性など、生体内で固有の挙動を示す。また、遺伝子組み換えにより開発したヘパリン結合性 Fusion SOD (HB-SOD) は血管内皮細胞指向性を示す (Fig. 1)。これらの部位指向性 SOD を用いることにより、特定の組織、細胞及び微小区画におけるスーパーオキシドラジカルの生物作用を特異的に解析することが可能である。本シンポジウムでは、これらの SOD 標品を用い、各種病態の背景に動くスーパーオキシド及びその関連代謝産物の区画代謝制御や血管機能制御、及びこれに関連する病態の発現機構を解析し、生命機構における活性酸素の意義を論じた。

Fig. 1 化学修飾及び遺伝子組み換えによる SOD の分子設計

参 考 文 献

[グルタチオン代謝輸送系]

- 1) M. Inoue, *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **78**, 46 (1981).
- 2) H. Spater, *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **79**, 3547 (1982).
- 3) M. Inoue, *et al. J. Biol. Chem.*, **258**, 5183 (1982).
- 4) M. Inoue, *et al. Eur. J. Biochem.*, **134**, 467 (1983).
- 5) M. Inoue, *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **80**, 7654 (1983).
- 6) M. Inoue, *et al. J. Biol. Chem.*, **259**, 4998 (1984).
- 7) M. Inoue, *et al. Eur. J. Biochem.*, **138**, 491 (1984).
- 8) M. Inoue, *J. Biol. Chem.*, **260**, 326 (1984).
- 9) M. Inoue, *et al. Eur. J. Biochem.*, **157**, 605 (1986).

[SOD の分子設計]

- 1) T. Ogino, *et al. Int. J. Protein Peptide Res.*, **32**, 153 (1988).
- 2) M. Inoue, *et al. Biochemistry*, **28**, 6619 (1989).
- 3) Y. Ando, *et al. Brain Res*, **477**, 286 (1989).
- 4) N. Watanabe, *et al. Biochem. Pharmacol.*, **38**, 3477 (1989).
- 5) S. Kawamoto, *et al. Arch. Biochem. Biophys.*, **277**, 160 (1989).
- 6) H. Hasuoka, *et al. Transplantation Proc.*, **50**, 164 (1989).
- 7) M. Inoue, *et al. FEBS Lett.*, **269**, 89 (1990).
- 8) M. Inoue, *et al. J. Biol. Chem.*, **266**, 16409 (1991).
- 9) K. Nakazono, *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **88**, 10045 (1991).
- 10) R. Kunitomo, *et al. J. Biol. Chem.*, **267**, 8732 (1992).