活性酸素はすべて悪玉か？

Do all reactive oxygen species play negative role?

島根大学生物資源科学部

柴田 均 Hitoshi SHIBATA

Key words: reactive oxygen species; SOD;
anti-oxidant; acquired tolerance

はじめに

数年前より活性酸素がマスコミに頻繁に取り上げられるようになり、市民権を得た用語となっている。ラジカル、過酸化水素、SOD、抗酸化剤、カロテン、トコフェロール、ポリフェノールなども同様である。TVに登場する活性酸素は、悪魔のイメージであり、決まったように黒装束で、角や牙があり、三本槍をもって、ひ弱な生体成分をやっつけてしまう。一方SODや抗酸化成分は凛々しく力強い役回りである。生存環境内での活性酸素生成要因や、呼吸に起因する生成、さらには呼吸以外にも生体機能に必須でありながら過剰に生成された活性酸素はなるほど悪魔的な作用をもつ。老化や発ガン、リュウマチ、心筋梗塞、動脈硬化、アルツハイマー病、パーキンソン病、糖尿病合併症、筋萎縮性側索硬化症、白内障、動脈硬化などの多くの疾患の原因とされている。最近では疲労とその回復は、活性酸素で障害を受けた生体成分を修復するための期間とも考えられている。

1. 活性酸素とその仲間

活性酸素は酸素の還元分子種と励起分子種に付けられた名称であったが、非特異的な強い酸化力をもつ窒素の酸化物やラジカル、次亜塩素酸、炭酸ラジカルも広義の活性酸素に含めて取り扱われる場合が多い。

図1に活性酸素の生成源、酵素や抗酸化剤による消去、遊離状態では活性酸素の生成を導く鉄を隔離する方法や無酸素状態も抗酸化メカニズムに含めてある。現時点で、炭酸ラジカルについては従来よりの無機化学反応での生成以外に生体内でもSODのペルオキシダーゼ反応時に重炭酸の存在下で生成することが明らかになり^{1),2)}、ヒドロキシルラジカルと同等の酸化力を持ち、長寿命であることから、生体構成成分への影響についての実証実験が今後活発に展開されるものと考えられる。筆者らは、生体内に存在

する化合物から炭酸ラジカルの化学的な生成を認め現在詳細な検証を行っている。

2. 活性酸素の活躍

活性酸素は悪玉であるが、活性酸素が活躍している場合も多くある。酸化チタン光触媒反応は近紫外線のエネルギーを吸収して起こる電荷分離を契機として、水または酸素を介して活性酸素を生成する。光触媒反応での共存物質に対する多様な反応性は図2のメカニズムによって説明できると考えている³⁾。しかしながら、電荷分離の逆反応、再結合過程が最も容易に起こるので、効率よく活性酸素を生成させるには、再結合過程を抑制する方法を開発する必要がある。さらに活性酸素は反応性が極めて高く発生したその場で瞬時に反応し、対象物質がその場に存在している必要がある。すなわち環境浄化などを目的とする場合、活性酸素は地雷型であり、ミサイル的な活躍は望めないことに留意すべきである。

生体内で、積極的に活性酸素を生成させて防御の手段としている事例が多くある。免疫系では白血球やマクロファージからスーパーオキシド、ヒドロキシルラジカル、次亜塩素酸イオンが種々の刺激により生成される。また生体内での活性酸素の生成により局部的に酸化状態になることを

活性酸素の生成と抗酸化機能

図1 活性酸素の生成、消去、酸化障害の概念図

図2 酸化チタン光触媒反応による活性酸素の生成メカニズム
文献(3)のFig. 3を改変して掲載。

表 活性酸素が活躍する分野

①環境浄化や殺菌	汚染物質の酸化分解・殺菌
②免疫系	病原菌の殺菌や不用成分の分解
③シグナル伝達	活性酸素による遺伝子発現系
④植物の病原菌感染時	病原菌に対する防御機構の発現
⑤交差耐性・獲得順化	酸化ストレス耐性の獲得

契機として多くの遺伝子が発現する^{4), 5)}。酸化ストレスに応答するための防御メカニズムの発動である。植物が病原菌に感染した場合、スーパーオキシド生成酵素の活性化によって過酸化水素の蓄積を導く。侵入菌と周辺の細胞を酸化的に死滅させて菌の繁殖を抑制する^{6), 7)}。植物が目的に活性酸素を生成させる一例である。あらかじめ低レベルの活性酸素に暴露されると、引き続く活性酸素による酸化ストレスに強くなることが生物共通の現象として認められつつある^{4), 5)}。交差耐性、または獲得順化と訳されている。この種の現象は、生物が活性酸素によりその処理能力を増強できることを強く示している。

3. 低レベル活性酸素と健康

放射線生物学の分野において、放射線ホルミシスなる用語が使われるようになってきた。地球上のいかなる場所でも微量の放射線が検出されるので、この極めて低いレベルの放射線がないと地球上生物は健全に生命維持ができないとの考え方である。しかしながら放射線がいかなる効果をもたらすのかについては明らかになっていない。最近になって、「放射線は少し浴びた方が健康によい」と題する論文が出された⁸⁾。1897年から現代に至る放射線科の医師の死亡原因と一般人や他の科の医師のものを比較したものであり、放射線科の医師が長命であったことが記載されてい

る。放射線が活性酸素の生成源であり、DNAに損傷をもたらす要因であることを考慮すれば、活性酸素処理能力やDNA損傷の回復能力が発動しやすい状況を維持することと寿命に関連することを強く示唆する長期にわたる疫学的研究成果として興味深い。

運動は活性酸素の発生や脂質過酸化を増大させる。過激な運動は酸化障害を引き起こし、筋肉の損傷をもたらす。しかしながら継続的な適度の運動はSOD活性を上昇させて抗酸化機能を増強させる⁹⁾。ビタミンCやEは運動による過酸化脂質の生成を抑制できる⁹⁾。

これらの研究成果は、マラソン選手がゴールして数分もすれば素知らぬ顔でインタビューに応じることができる根拠となるものであろう。

4. 活性酸素と上手につき合おう

ヒトは1日に15,000~20,000リットルの空気を摂取しており、21%を占める酸素を呼吸とともに酵素反応の基質としても利用しているが、約3%が活性酸素に変換されると試算されている。物理的、化学的、生物学的な要因により、われわれの体内では毎日100リットル以上の活性酸素が生成していることになる。活性酸素による傷害をできる限り生成させない巧妙精緻な戦略が備えられてはいるが、すべてが無毒化できるわけではないようである。活性酸素によって障害を受けた脂質やタンパク質は、新規なものを合成して補充できる余裕があれば致命的ではないが、DNAは再生の際に鋳型を忠実に複製せねばならず傷害が保存されたり、時には増幅されてしまう。したがって、活性酸素との付き合いは避けられないものである。食餌の違いに依存して、抗酸化の能力が異なってくるのは当然であるが、

遺伝子に支配されている分解のための酵素と抗酸化成分を合成する能力は個々人により違いがある。さらに生物にはDNAを修復したり、酸化・劣化した成分を修復・更新する機能が備わっており、これらの能力も遺伝的に支配されている。今後、長寿の家系と抗酸化能力や修復・更新能力との関連性が明らかにされるであろう。

5. ま と め

- 1) 活性酸素は常時生成している（1日100リットル以上）。
- 2) 合目的な活性酸素の生成もある。
- 3) 活性酸素消去酵素と抗酸化剤が働いているが、完全ではない。
- 4) 処理できなかった活性酸素により、生体成分が傷つけられる。
- 5) 劣化した生体成分が、修復系によって、修復または更新される。
- 6) 3), 5) の能力には個人差があり、先天的要因も関与す

る。

- 7) 適度な運動によって活性酸素の消去システムを常時鍛えておけばよい。脂溶性、水溶性の抗酸化成分を適度に摂取することも有効である。

- 1) R. J. Singh, H. Karoui, M. R. Gunther, J. S. Beckman, R. P. Mason, and B. Kalyanaraman, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **95**, 6675-6680 (1998).
- 2) H. Zhang, J. Joseph, H. Gurney, D. Backer, and B. Kalyanaraman: *J. Biol. Chem.*, **277**, 1013-1020 (2002).
- 3) H. Shibata, Y. Ogura, Y. Sawa, and Y. Kono: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **62**, 2306-2311 (1988).
- 4) V. Bauer and F. Bauer: *Gen. Physiol. Biophys.*, **18**, 7-14 (1999).
- 5) G. Cepinskas, T. Rui, and P. R. Kvietys: *Free Radic. Biol. Med.*, **33**, 4333-440 (2002).
- 6) M. C. Heath: *Plant Mol. Biol.*, **44**, 321-334 (2000).
- 7) C. Bowler and R. Fluhr: *Trends Plant Sci.*, **5**, 241-246 (2000).
- 8) 近藤宗平: *ISOTOPE NEWS*, No. 580, 2-7 (2002).
- 9) W. J. Evance: *Am. J. Clin. Nutr.*, **72**(Suppl.), 547S-652S (2000).