

活性酸素 (ROS) は悪者か？

山村 裕美

我々人間は、呼吸により大気中に含まれる酸素を体内に取り込み、化学的反応性 (酸化還元:レドックス活性)を利用してミトコンドリア内でエネルギー代謝を効果的に行うことにより高度な生命活動を営んでいる。しかし、この代謝過程に発生する活性酸素 (reactive oxygen species; ROS) は「酸化ストレス」と呼ばれる生体損傷をもたらし、迷惑な物質として認識されている (活性酸素毒性説¹⁾)。もちろん、活性酸素が動脈硬化や糖尿病といった生活習慣病あるいは老化の病因となりうることは多くの研究で示されている。

一方、ROSはある種の食細胞で産生され、細菌や異物処理などの宿主防御に必要とされている。近年、ROSの一種である一酸化窒素 (nitric oxide; NO) が生体内において他のROSとともにシグナル伝達物質としての機能することが報告され²⁾、ROSがシグナル分子としての役割を有することが明らかになってきた。そこで、ROSの「悪者」ではない機能の一部について、特にROSおよび活性窒素 (reactive nitrogen species; RNS)により制御される分子メカニズムやシグナル伝達系と「生理機能調節因子」としての可能性について紹介する。

ROSおよびRNSの多くは上述したようにミトコンドリアの呼吸鎖の反応で生じる。これら活性種は酸化/ニトロソ化反応で生じ、シグナル伝達系のセカンドメッセンジャーとしても機能している。その反応原理の一例を以下に示す。まず、ROSがNOと反応することによって活性窒素酸素種 (reactive nitrogen and oxygen species; RNOS) が形成される。ついで、NOを介したシグナル伝達におけるセカンドメッセンジャーであるcGMPがRNOSによるニトロソ化を受け、8-ニトロcGMPという安定な2次シグナル分子となる。さらに8-ニトロcGMPはタンパク質のチオール基 (-SH) と反応し、タンパク質に8-ニトロcGMPを付加する (タンパク質S-グアニル化)。この化学修飾は細胞内で酸化還元状態の恒常性を維持するセンサーとして機能しており、具体的には酸化ストレスに対する生体防御反応などを行う²⁾。このように、「悪者」として長年認識されてきた活性種が、実は生体防御シグナルとして体内のタンパク質の酸化還元状態の維持に関与していたことは、ROSのシグナル伝達因子としての機能という観点からも重要な所見である。

ROSを介したシグナル伝達により制御されるメカニズムとして、NF-E2-related factor 2 (Nrf2) の調節などが報告されている³⁾。Nrf2は抗酸化機能を持つさまざまなタンパク質の遺伝子の転写調節因子であり、抗酸化剤応答配列 (antioxidant response element; ARE) に結

合することで抗酸化タンパク質の発現調節を行っている。Nrf2はKeap1タンパク質により安定化されているが、活性種によりKeap1のシステイン残基が酸化されると、Keap1の構造変化とNrf2の核移行が生じる。核移行後Nrf2は他の転写制御因子とともにARE領域に結合し、グルタチオン-S-トランスフェラーゼなどの抗酸化タンパク質の発現に関与する。特に、細胞傷害を生じない低レベルの活性種は酸化ストレスに対する細胞の防御機能において重要なシグナル伝達分子となり、Nrf2活性化とその下流のシグナル伝達が細胞の酸化ストレスに対し保護的に作用することが示唆されている⁴⁾。

活性種は生活習慣病や老化の原因であるので、「抗酸化物質」を摂取して「健康を維持する」という共通認識から、「抗酸化療法」が考案されている。しかし、抗酸化物質の過剰摂取による弊害などが指摘されており⁵⁾、ROSあるいはその他の活性種が必ずしも「悪者」ではないことを裏づけている。

近年、ラジオリミノグラフィ上に記録された放射性探索子の二次元画像を用い、生きている生物組織の代謝などを動的に解析する「バイオリオグラフィ法」と、化学発光計測を融合させて複合型二次元画像としてリアルタイムに解析する「リアルタイムバイオリオグラフィ法」が開発され、ROSの動的解析が可能となった⁶⁾。この方法により、酸素の供給低下による低酸素に続く再酸素時 (低酸素状態を解除し、通常の酸素に戻した状態) だけでなく、活動による酸素消費亢進に伴う低酸素状態から休止に移行する過程においてもROSの生成亢進が認められた。すなわち、ROSは身体活動の亢進と休止に伴う組織酸素の需要と供給のバランスに対応して生成を変化させることが示され、エネルギー調節因子としての機能も示唆された⁶⁾。

このように、ROSあるいはその他の活性種はヒトの体が作り出す代謝産物として有益な働きをしており、それら自身が「生理機能調節因子」として「健康の維持」に寄与していることが明らかになりつつある。

- 1) Harman, D. J.: *Gerontol.*, **11**, 298 (1956).
- 2) D'Autreaux, B. and Toledano, M. B.: *Nature Rev. Mol. Cell Biol.*, **8**, 813 (2007).
- 3) Subhashini, B. and Edgar, A.: *J. Int. J. Mol. Sci.*, **14**, 6306 (2013).
- 4) Hara, H.: *Yakugaku zasshi*, **127**, 1199 (2007).
- 5) Versari, D. et al.: *Hypertension*, **47**, 475 (2006).
- 6) 佐々木徹: 基礎老化研究, **35**, 17 (2011).