

## 抗酸化物質の二面性にご用心！

～プロオキシダント能を持つ化合物は、使い方次第で毒にも薬にもなる？

黒川 洋一

「抗酸化物質」とくれば、「アンチエイジング」「生活習慣病への効果？」など、ひょっとしたら一般の方の方が、私ども研究に携わる者よりもお馴染みかもしれない。抗酸化物質は、活性酸素種（ROS）発生を抑制したり、消去したりする能力「抗酸化能（Aox）」を持ち、生体分子の過剰な酸化を抑制する「救世主」的な見方をされているようだ。しかし、期待したような抗酸化物質の効能が得られない経験は多くの研究者がお持ちであろう。抗酸化物質は使い方によっては、ROS発生を促す側に回ってしまう、つまり「酸化剤」として作用する厄介な性質を持つことが一因と考えられる。これは、「プロオキシダント能（Pox）」<sup>1)</sup>と呼ばれ、多くの抗酸化物質に見られる。では、Poxが高い抗酸化物質には有用性はないのだろうか？また、Poxが検出されない抗酸化物質は存在するのだろうか？本稿では、フラボノイドなどのポリフェノールを中心とした抗酸化物質の、留意すべき二面性をご紹介しますとともに、古くて新しい抗酸化物質研究の可能性を論じてみたい。

ROSはシグナル伝達、細菌やウイルスなどに対する生体防御、抗がん性やアポトーシス誘導活性などで重要な役割を果たし、通常の代謝反応においても発生することが知られる<sup>2)</sup>。最近、ビタミン様物質ピロロキノリンキノンが持つROS発生促進能が、線虫の寿命延伸に効果があると報告された<sup>3)</sup>。このように、ROSは健康面で重要な役割を持つが、過剰なROSは脂質、核酸、タンパク質などの高分子に対する酸化的傷害や毒性などの問題を引き起こすことがある。この一因が、Pox、すなわち遷移金属イオン存在下などの条件下で抗酸化物質がROSを発生する能力であり、鉄イオンよりも銅イオンの方がその効果が高いとされる<sup>4)</sup>。そのため化合物のPoxは生体内の状況、特に銅イオンなどの遷移金属イオン濃度などに左右されることを踏まえたPoxの評価が重要となる。また、ROSの中でもヒドロキシルラジカルの発生は特に問題視される<sup>1)</sup>ため、銅イオン還元に伴う本ラジカル発生能が低い抗酸化物質を選抜できれば、上述の高分子の酸化的傷害などの問題を回避できると期待される。

アスコルビン酸などのビタミン、ポリフェノール性抗酸化物質（ケルセチン、クルクミン、レズベラトロール、カテキンなど）はPoxを持つことが知られていた<sup>4)</sup>。Zhengらは、プラスミドDNAの高次構造変化を指標として銅イオン存在下でのフェニルプロパノイド類のPoxを解析したところ、カテコール構造を持つカフェ酸やクロロゲン酸などには強いPoxが、カフェ酸の水酸基がメ

チル化された誘導体であるフェルラ酸ではその半分程度のPoxが確認された<sup>5)</sup>。カテコール構造がオルトキノン構造に変換されることが高いPoxの理由であるとされた<sup>5)</sup>。Fanらはこの知見に基づき、ヒト骨髄性白血病細胞HL-60に対するフェニルプロパノイド類を添加した影響を解析したところ、カフェ酸やクロロゲン酸は高い細胞毒性（IC<sub>50</sub> = 約15 μM）を示し、銅イオンとの共存下で細胞生存率を10%程度にまで有意に低下させた<sup>6)</sup>。これは、種々のがん細胞や白血病患者の血液中では銅イオン濃度が高いため、高いPoxを持つ化合物が共存するとROSが発生しやすいことを反映すると考えられた<sup>6)</sup>。したがって、高いPoxを持つ化合物は抗がん性の上では望ましい性質を持ち、プラスミドDNAの高次構造変化を指標として簡便に評価できると考えられる<sup>5)</sup>。

前述のように、ヒドロキシルラジカル発生能が低い抗酸化物質もまた医薬・ヘルスケア領域への応用が期待される。最後に抗酸化物質のPoxと銅イオン還元能の関係を解明する必要性を指摘しておきたい。アスコルビン酸はAoxおよびPoxの双方とも高い化合物例である。アスタキサンチンはPoxが検出されない抗酸化物質として知られており<sup>7)</sup>、オイゲノールはPoxが低く、Aoxを示すと報告されている<sup>8)</sup>。これらの報告は「低プロオキシダント性抗酸化物質」の存在を示唆しているが、銅イオン還元能との関連の報告は見当たらない（2017年現在）。銅イオン還元能は、総抗酸化能の指標としても提唱されており<sup>9)</sup>、Pox評価の指標にもなると考えられる。その測定方法としては、銅（I）特異的指示薬neocuproineを用いたCUPARC<sup>9)</sup>や、bathocuproine disulfonate（BCS）<sup>10)</sup>を用いた方法などが知られている。銅イオン還元能の解析に基づく化合物のPox評価が進むことが望まれる。

今後、「低プロオキシダント性抗酸化物質」のタンパク質や酵素などに対する安定化効果の解明、細胞毒性などの評価が進むことで、将来的に抗酸化物質の研究が、医薬やヘルスケア面などに貢献すると期待される。

- 1) Sakihama, Y. *et al.*: *Toxicology*, **177**, 67 (2002).
- 2) D'Autréaux, B. and Toledano, M. B.: *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **8**, 813 (2007).
- 3) Sasakura, H. *et al.*: *J. Cell Sci.*, **130**, 2631 (2017).
- 4) Aruoma, O. *et al.*: *Biochem. J.*, **273**, 601 (1991).
- 5) Zheng, L. F. *et al.*: *Food. Chem. Toxicol.*, **46**, 149 (2008).
- 6) Fan, G. J. *et al.*: *Chemistry*, **15**, 1288 (2009).
- 7) Martin, H. D. *et al.*: *Pure Appl. Chem.*, **71**, 2253 (1999).
- 8) Atsumi, T. *et al.*: *Toxicol In Vitro*, **19**, 1025 (2005).
- 9) Apak, R. *et al.*: *J. Agric. Food Chem.*, **52**, 7970 (2004).
- 10) 菊地洋一ら：分析化学, **39**, 301 (1990).