

酸化ストレスを克服する生体の戦略 Strategy of Living Body against Oxidative Stress

菊川清見

東京薬科大学薬学部

Kiyomi KIKUGAWA, Tokyo University of Pharmacy and Life Science School of Pharmacy

本研究は、生体が酸化ストレスを受けとめ、それを克服するメカニズムについて追求したものである。

1. 酸化ストレスを軽減する脂質過酸化 大気下では酸化を受けやすい高度不飽和脂肪酸 (PUFA) が生体内ではどのような挙動をするのかを追求した。これに先だって、二価 malonaldehyde (MA) 誘導体を測定するとされていた、脂質過酸化度の測定法 TBA 法は、一価不飽和 aldehyde 誘導体をも測定することを明らかにし、TBA 法の有用性と解釈を確立した。酸化ストレスは直接的にタンパク質に傷害を与える他、脂質過酸化を経由する青色蛍光と架橋生成の傷害を引き起こすが、数多くの種の一価不飽和 aldehyde 類の寄与が大きいことを指摘した。通常の酸化ストレス条件下では、ラット体内組織の PUFA が n-3 rich であっても、n-6 rich に比べて脂質過酸化度が亢進することはなかった。強制的に酸化ストレスを惹起した場合は、n-3 rich PUFA の細胞の方が脂質過酸化が亢進したが、DNA 傷害は逆に抑制された。より酸化されやすい n-3 PUFA は酸化ストレスによる DNA 傷害に対して保護的にはたらくことを示し、生体内脂質過酸化の防御的側面を明らかにした。

2. 酸化ストレスによる細胞の老化と排除 生体内の細胞は酸化ストレスによって老化し、また老化細胞の排除にも酸化ストレスが関与していることを明らかにした。ヒト赤血球は120日間の循環ののちにマクロファージの貪食によって排除されるとされている。赤血球の体内老化過程において、酸化ストレスによる鉄イオンの遊離、続いて膜脂質過酸化の亢進、膜 band 3 糖タンパク質の凝集、band 3 の polylactosamine (PL) 糖鎖に anti-band 3 抗体の結合、抗体を介するマクロファージの結合が起こるというメカニズムを明らかにした。In vitro で酸化した赤血球、好中球、リンパ球は、抗体非依存的にもマクロファージへ結合し、同様の糖鎖集合体が関与していた。マクロファージ表面には PL レセプターが存在することを見だし、レセプター活性はマクロファージ内の酸化ストレスにより亢進するとともに、レセプターにリガンドが結合することによって細胞内の酸化ストレスが亢進し NF- κ B が活性化される現象も明らかにした。

3. 酸化ストレスを軽減する酸化タンパク質分解酵素 酸化ストレスにより生成する傷害タンパク質を排除する二次的防御システムとしてのタンパク質分解酵素の存在を明らかにした。ヒト赤血球膜に酸化タンパク質を選択的に分解する 80 kDa の serine protease が存在することを見だし oxidized protein hydrolase (OPH) と命名した。OPH は生体内の機能が不明であった acylpeptide hydrolase と相同性の高いタンパク質であり、酸化タンパク質の切断部位は Leu218-219Ser, Tyr410-411Thr, Phe596-597Thr であった。OPH は多くの組織、細胞に普遍的に存在する酵素であり、OPH を高発現した COS-7 細胞では酸化ストレスによる酸化タンパク質の蓄積は低く、酸化ストレスに対して抵抗性を示した。OPH はプロテアソーム系とは独立した酸化ストレスに対する二次的防御システムであることを明らかにした。

謝辞 本研究は、東京薬科大学 薬学部 第一衛生化学教室の先生がた、大学院生、学部学生。ならびに本学 生命科学部 の先生がたの協力によって行われたものであり、ここに厚く感謝申し上げます。