

生体内過酸化反応の追跡と防御

生物は活性酸素やフリーラジカルによる酸化ストレスに常時さらされていると言える。活性酸素は、我々が呼吸する大気中の酸素よりも活性化された酸素およびその関連分子を総称するものである。したがって、活性酸素と総称するものの中にラジカルとそうでないものが含まれる。活性酸素は我々の生活環境のいたるところに存在している。大気中の汚染物質、タバコの煙、食物、紫外線による一重項酸素など外因性のものだけでなく、生体中で生理的に発生するものもある。一般に外因性活性酸素が生体に傷害を与えるのに対して内因性活性酸素は一概に悪玉とは言えない。細胞が食作用を行うときには、異物処理のためにラジカルを産生し、一方、一酸化窒素によって血管が拡張される。また、生理活性物質としての作用、細胞内、細胞間情報伝達物質としての働きなど、活性酸素は生体維持の必須分子としても働く。最近、酸化ストレスによる細胞、組織などへの傷害がしだいに明らかになり、種々の疾病や発癌、老化の原因となることも示唆されている。我々の第1の目標は、酸化ストレス傷害を分子レベルで解明するとともに指標化することである。ラジカルと反応する蛍光プローブを用い、生体サンプルの酸化傷害指標化に成功した(図1)。また、モデル反応系によって酸化も行った(関連情

報参照)。現在、酸化傷害のより高感度測定法の開発さらに特異的マーカーの検出同定に注力している。

生体はこの酸化傷害に対して優れた防御システムを構築することによって自らを守っている。その役割を担うものを総称して抗酸化物(antioxidant)と言う。我々は天然に存在する抗酸化物の作用機序を解明することによって、より高機能な抗酸化物の設計・合成にも注力している。現在までに知られている代表的な合成抗酸化物を図2に示す。

我々が取り組んでいる最近の具体的研究テーマは、

- (1) 生体中の過酸化反応メカニズム解明
- (2) 生体における過酸化反応のマーカー同定および高感度測定法開発
- (3) 新規抗酸化物質の設計と合成

である。酸化ストレスは、近年ストレスだけにとどまらず、生命現象の基本にあるレドックス制御、情報伝達に係わることが明らかになりつつある。活性酸素やフリーラジカルは両刃の剣として作用し、抗酸化物は抗酸化作用を超えた働きをする。これらの作用機序を生体内で分子、素反応のレベルから解明することが重要と考える。

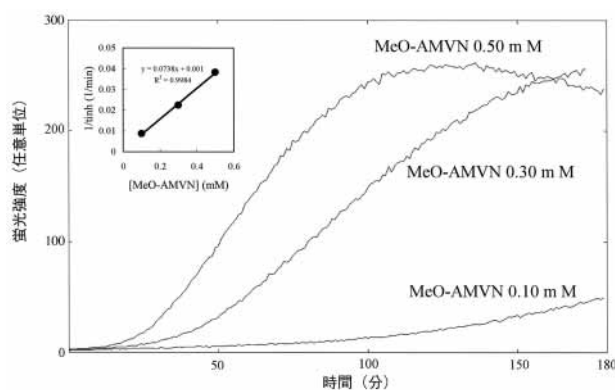


図1 人血液中から得られた低比重リポ蛋白質のラジカル酸化を蛍光プローブBODIPYによって追跡した実験結果

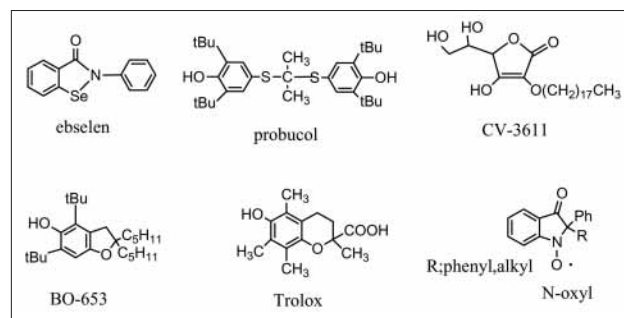


図2 ラジカル捕捉型合成抗酸化物

関連情報

- Y. Yoshida, S. Shimakawa, N. Itoh, E. Niki: Free Rad. Res., Vol. 37, 861-872 (2003).
- Y. Yoshida, N. Itoh, S. Shimakawa, E. Niki: Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 305, 747-753 (2003).
- Y. Yoshida, E. Niki, N. Noguchi: Chem. Phys. Lipids, Vol. 123, 63-75 (2003).
- 特願 2002-205048 「新規な酸化防止剤および酸化防止方法」(吉田, 島川, 二木) .
- 特願 2003-124605 「網膜及び/又はブドウ膜疾患の予防乃至治療用点眼薬」(吉田, 伊藤, 二木, 谷戸, 大平) .



よしだやすかず
吉田康一
yoshida-ya@aist.go.jp
ヒューマンストレスシグナル研究センター