

抗酸化物質の役割とコエンザイムQへの期待

東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻 山本 順寛
copyright (C), The Japanese Society of Anti-Aging Medicine, Allrights reserved.

はじめに

我々は酸素がないと生きてゆけないが、それは有機物を生体内で燃焼（酸化）させ、エネルギーを得るためには酸素が必要であるからである。このミトコンドリアで行われる生化学反応で酸素は水や二酸化炭素となる。酸素から水への変化は、化学的には酸素を4電子還元して水になると表現される。ミトコンドリアで消費される酸素の一部（2-5%といわれている）は一気に4電子還元されず、酸素が1電子還元されたスーパーオキシド（ $\cdot\text{O}_2^-$ ）が生成する。スーパーオキシドは、酸素を2電子還元した過酸化水素（ H_2O_2 ）や3電子還元したヒドロキシルラジカル（ $\text{HO}\cdot$ ）の前駆体となる。この3つの分子種に酸素にエネルギーが移動して生成する一重項酸素（ $^1\text{O}_2$ ）を加えて活性酸素・フリーラジカルと呼ぶ（図1）。

Life is radiation !



図1 活性酸素・フリーラジカル

活性酸素・フリーラジカルはその名の通り反応性に富んでいるので、生体組織の傷害を引き起こす。こうした傷害の蓄積が老化や様々な疾患の原因であるとの説が有力である。

水に放射線を照射すると、スーパーオキシド・過酸化水素・ヒドロキシルラジカルが生成し、放射線障害の主たる原因となっている。しかし放射線を浴びなくとも、酸素を消費する度に同様の活性酸素・フリーラジカルを発生させている。まさしく、生きていることは放射線を浴びていることと同じというわけである。

2. 脂質のフリーラジカル酸化とビタミンE

活性酸素・フリーラジカルの主たる攻撃目標は核酸や蛋白質や糖ではなく脂質である。脂質は生体膜やリポタンパク質にひろく分布しているが、生体膜構造を柔軟にするために高度不飽和脂肪酸を原料としている。高度不飽和脂肪酸を含有するサラダ油がサラサラとしているのに対し、飽和脂肪酸の多いバターは常温で固体である。飽和脂肪酸に2重結合を導入するとき、生命は図2に示したように、必ずシス型の2重結合を導入し、さらに2つ以上の2重結合を導入するときには必ず間にメチレン（ $-\text{CH}_2-$ ）を挟むことを選択した。したがって、生体高度不

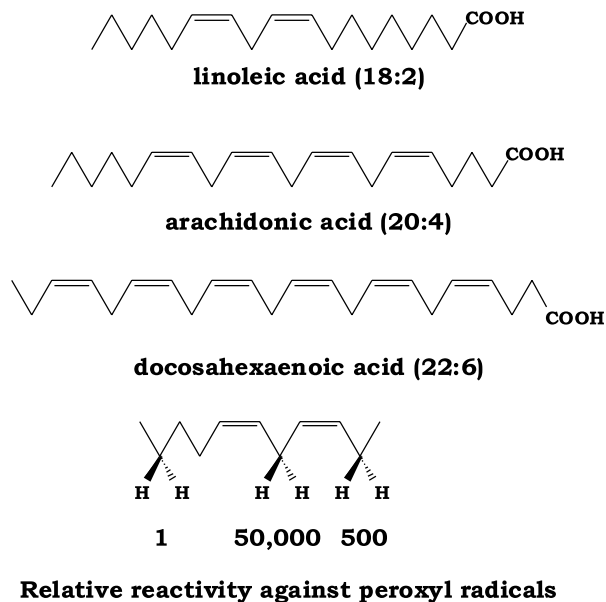


図2 高度不飽和脂肪酸とペルオキシラジカルに対する反応性

に高度不飽和脂肪酸が選択的に酸化されることになる。なぜ、生命はこのように酸化されやすい高度不飽和脂肪酸を生体膜材料にしたか謎であるが、活性酸素・フリーラジカルから核酸や蛋白質や糖を護るためであったかも知れない、

図3は同一条件によるスクワレンとリノール酸メチルの酸化速度の比較を示している。2重結合は多いがビスアリル水素をもたないスクワレンに比べ、ビスアリル水素をもつリノール酸メチルが圧倒的に酸化されやすいことが一目瞭然である。

何らかの原因で生成した脂質ラジカル (L·) は速やかに酸素と結合し、脂質ペルオキシラジカル (LOO·) となる。脂質ペルオキシラジカルは脂質 (LH) から水素を引き抜き自身は脂質ヒドロペルオキシド (LOOH) となり、脂質ラジカル (L·) が新たに生成する (図4)。この連鎖反応が100回まわれば100分子の脂質ヒドロペルオキシドが生成することになるるので事は重大である。この連鎖反応を断ち切るためには脂質ペルオキシラジカルを捕捉すればよい。このために生命が創製した分子がビタミンE (VE) である (図5)。ビタミンEはまず脂質ペルオキシラジカルに水素を与え安定化させ、自身はビタミンEラジカル (VE·) となる。ビタミンEラジカルはもう一分子の脂質ペルオキシラジカルと反応して安定な生成物を与える。したがって、ビタミンEは1分子あたり2分子の脂質ペルオキシラジカルを捕捉できることになる。

飽和脂肪酸は必ず屋根を連ねたような構造になる。

有機化学者は2重結合のとなりのメチレン水素をアリル水素と呼んでいる。反応性に富むからである。両側を2重結合に挟まれたメチレン水素はビスアリル水素と呼ばれさらに反応性に富むことになる。図2に示したとおり、生体高度不飽和脂肪酸は多くのビスアリル水素を持つことになる。後述するが脂質の酸化反応でもっとも重要な反応中間体は脂質ペルオキシラジカルであるが、これに対する反応性は普通のメチレン水素を1とした場合、アリル水素は500倍、ビスアリル水素にいたっては50,000倍の反応性があり、結果的に

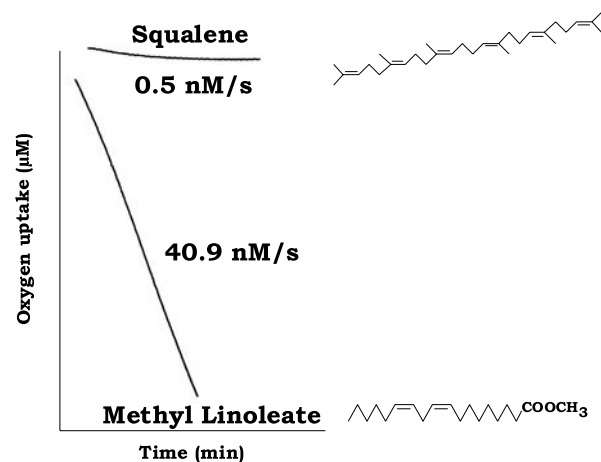


図3 スクワレンとリノール酸メチルの酸化

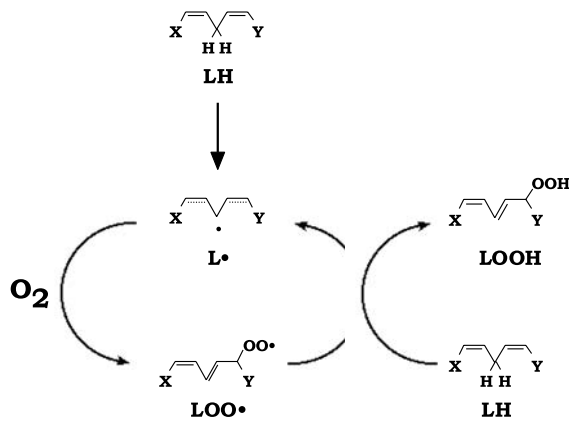


図4 脂質のフリーラジカル連鎖酸化反応

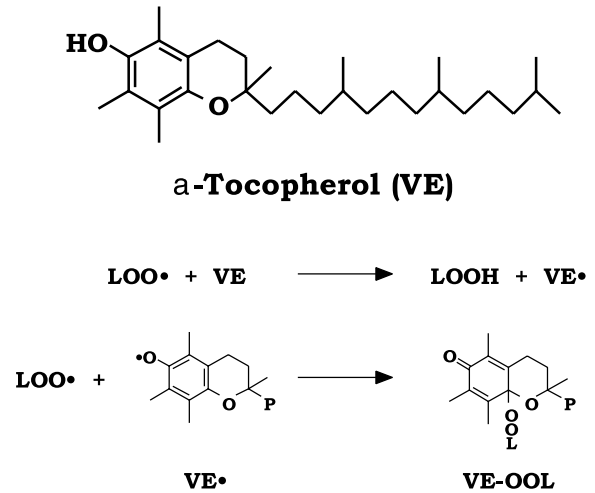


図5 ビタミンEの抗酸化作用

活性酸素・フリーラジカルのなかでもヒドロキシルラジカルの毒性が喧伝されている。確かに、ほとんど全ての有機物から水素を引き抜き、2重結合に付加し、芳香族を水酸化する(図6)。これらの反応速度は非常に速く、発生したとなりの分子と反応してしまうので、特定の抗酸化物質でヒドロキシルラジカルを捕捉して無害化することは不可能である。すなわち、ヒドロキシルラジカルの捕捉を目的とする薬剤などは存在し得ない。それではどうすればよいのか？ヒドロキシルラジカルの3つの反応生成物はいずれもペルオキシラジカル(ROO•で表現され、Rは何であってもよい)であることに注目していただきたい。ペルオキシラジカルはヒドロキシルラジカルよりも数段反応性が落ちるために、選択的に捕捉することが可能である。繰り返すが、そのために誕生した抗酸化物質がビタミンEなのである。

図7は試験管レベルの脂質(ここではリノール酸メチル)の酸化反応結果を示している。ラジカル開始剤を添加すると、時間の経過とともにリノール酸メチルヒドロペルオキシド(18:2Me-OOH)が生成することがわかる。少量のビタミンEの添加すると、ビタミンEは1分子あたり2分子の脂質ペルオキシラジカルを捕捉するので徐々に減少する。そしてこの間リノール酸メチルヒドロペルオキシドの生成速度が大幅に抑えられている。ビタミンEがなくなると、再びヒドロペルオキシドが速やかに生成することになる。

このようなすばらしいビタミンEの抗酸化作用が生体内でもみられるのであろうか？この疑問を解くために、ヒト血漿を2日間にわ

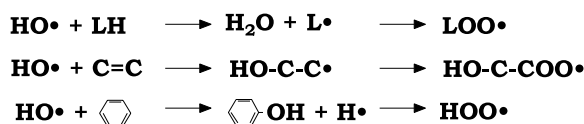


図6 ヒドロキシルラジカルの反応

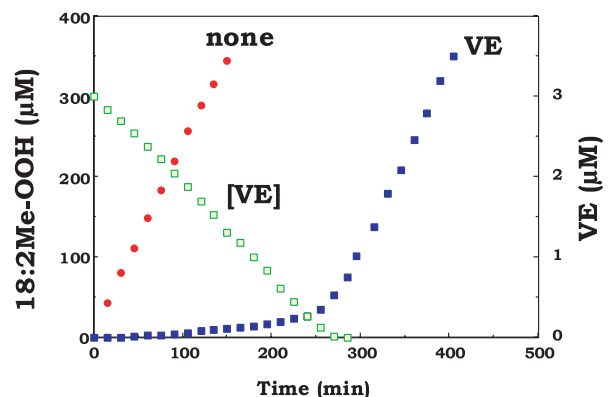


図7 ビタミンEによるリノール酸メチルの酸化の抑制

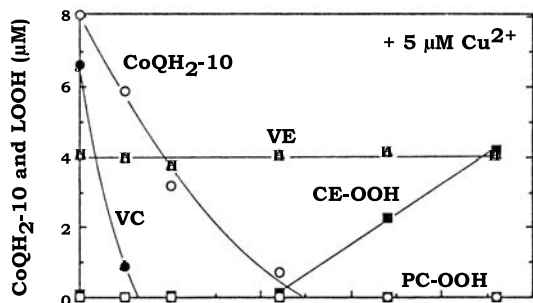


図8 ヒト血漿の空気下37°Cにおける酸化

たりゆっくりと酸化してみた結果が図8である。図7と違って、ビタミンEはほとんど減少しないことが注目される。減少するのはビタミンC (VC) とユビキノール-10 (コエンザイムQ-10の還元型, CoQH₂-10) である。両者がなくなるとビタミンEが大量に残っているにも関わらず、脂質ヒドロペルオキシドとしてのコレステロールエステルヒドロペルオキシド (CE-OOH) の増加を防ぐことができない。

以上の結果は以下のように説明することができる (図9)。図8の実験では2日間かけてヒト血漿をゆっくり酸化したので、生成する脂質ペルオキシラジカル (LOO[•]) 濃度は低く、ビタミンE濃度に比べ非常に低くなる。この場合、ビタミンEは速やかに脂質ペルオキシラジカルを消去し、ビタミンEラジカル (VE[•]) と脂質ヒドロペルオキシド (LOOH) が生成する。ビタミンEラジカルはもう一分子の脂質ペルオキシラジカルと反応したいのであるが、脂質ペルオキシラジカル濃度が低い場合にはすべてビタミンEによって消去されるために残っていない。ビタミンEラジカルは遅い反応であるが、こともあろうに脂質 (LH) のビスアリル水素を引き抜いて、脂質ラジカル (L[•]) を生成させる。ビタミンEラジカル自身はビタミンEにもどる。この連鎖が続くとビタミンEは見かけ上減少せずに、脂質ヒドロペルオキシドのみ蓄積して行くことになり、まさに図8の後半で見られたとおりとなる。畏友Roland Stockerはこの減少を詳細に検討し、tocopherol-mediated peroxidation (TMP) と名付けている。

TMPを防ぐには、ビタミンEラジカルをビタミンCやユビキノール-10で還元してやればよく、両者が残存している図8の前半ではコレステロールエ

When [LOO[•]] <<< [VE]

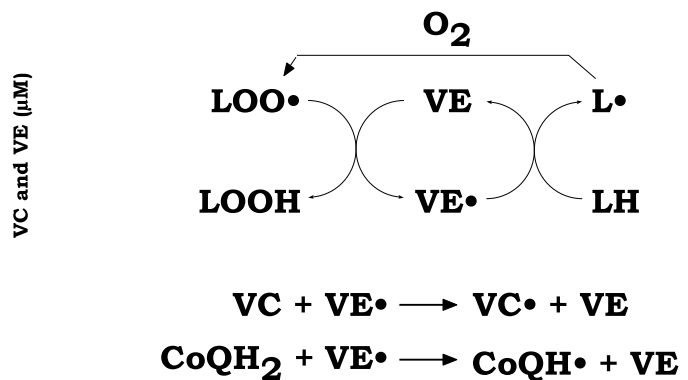
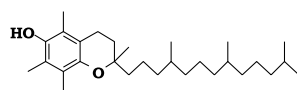
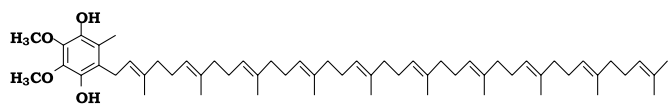


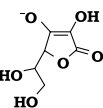
図9 TMPとその抑制



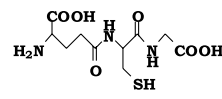
α -Tocopherol (VE)



Ubiquinol-10 (CoQH₂-10)



Ascorbic acid (VC)



Glutathione (GSH)

図10 最も大切な抗酸化物質

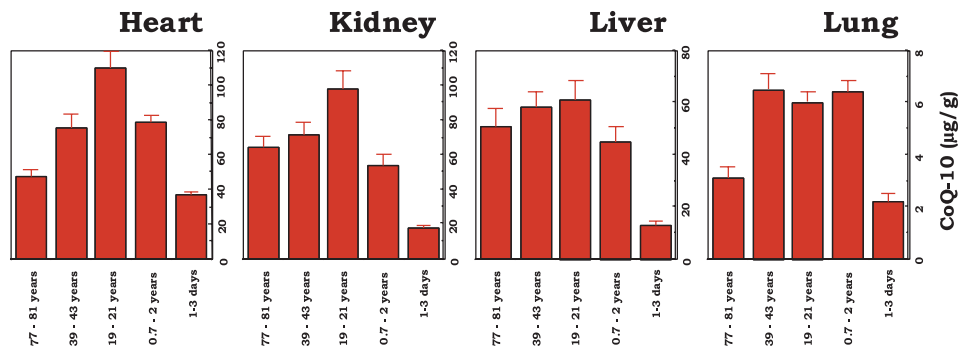


図11 加齢に伴うコエンザイムQ-10濃度の変化

ステルヒドロペルオキシドの蓄積は認められなかった。結局、ビタミンEの能力を最大限に発揮するためにはビタミンCやユビキノール-10との共存が不可欠である。これらがチームを組んでも、発生した脂質ラジカルあたり一分子の脂質ヒドロペルオキシドが必ず生成する。これを還元して無害化するためにはグルタチオンペルオキシダーゼの働きが必要であり、補酵素としてグルタチオンが不可欠である。

以上の考察から、ビタミンE、ビタミンC、ユビキノール-10、グルタチオンがもっとも大切な低分子抗酸化物質と考えることができる (図10)。尿酸、ビリルビン、カロテノイド等も特徴的な抗酸化作用を示すが、紙幅の関係で触れることができなかった。

4. コエンザイムQ-10の重要性

ビタミンE、ビタミンC、グルタチオンの影にかくれてユビキノール-10 (コエンザイムQ-10の還元型) の重要性はあまり注目されていなかった。しかし、図8で示したように脂質の抗酸化の最前線に位置している抗酸化物質である。図8は酸化ストレスが亢進すると、ビタミンEは減らないがビタミンCやユビキノール-10の減少が見られること予想させるが、慢性肝炎その他の病態で確認している。

コエンザイムQ-10はミトコンドリア内ではATP産生に関わる必須成分でもある。しかし、その細胞内濃度が加齢とともに減少することはあまり知られていない (図11)。特に心臓では20代に比べ80代では半減する。欧米ではコエンザイムQ-10をサプリメントで補うことが盛んに行われてきた。2001年3月27日厚生労働省医薬局は、コエンザイムQ-10を食品とする食薬区分リストの改正を通達したが、これを期にサプリメントとしての期待が高まっている。

5. おわりに

生体の主要構成成分のなかで最も酸化されやすいのは高度不飽和脂質であり、その酸化はフリーラジカル連鎖反応機構で進行する。この連鎖反応を切断するために設計された分子がビタミンEである。しかし、ビタミンCやユビキノール-10 (コエンザイムQ-10の還元型) の助けがないとその能力を100%発揮できない。抗加齢に対するサプリメントという点ではコエンザイムQ-10の魅力は計り知れない。拙稿がその理解の一助となれば幸いである。

参考文献

1. 吉川敏一編「抗酸化物質のすべて」先端医学社, 1998.
2. 二木鋭雄, 島崎弘幸, 美濃真編「抗酸化物質」学会出版センター, 1994.
3. Yamamoto Y, Kawamura M, Tatsuno K, et al. Formation of lipid hydroperoxides in the cupric ion-induced oxidation of plasma and low density lipoprotein. In Davies KJA editor. Oxidative Damage and Repair. New York: Pergamon Press, 1991; pp. 287-291.
4. Bowry VW, Stocker R. Tocopherol-mediated peroxidation. The prooxidant effect of vitamin E on the radical-initiated oxidation of human low-density lipoprotein. J. Am. Chem. Soc. 1993; 115; 6029-6044.
5. Kalen A, Appelkvist EL, Dallner G. Age-related changes in the lipid compositions of rat and human tissues. Lipids 1989; 24, 579-584.