



# 活性酸素と酸素毒性

スーパーオキシドジスムターゼ、ペルオキシソーム

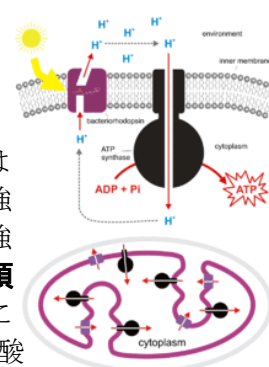
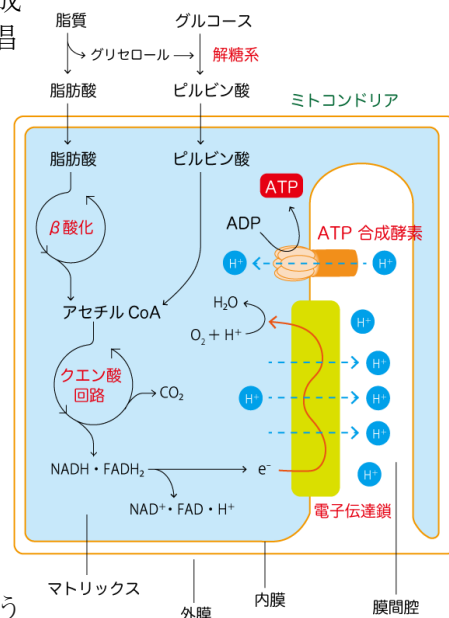
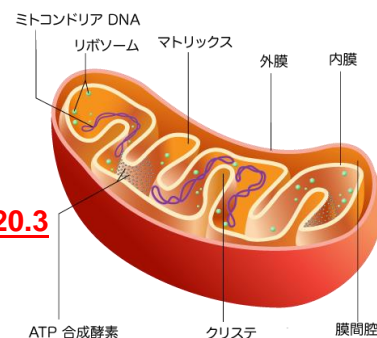
<https://l-hospitalier.github.io>

2020.3

## 感染対策の基礎知識

#235

【電子伝達系】1948年 Kennedy と Lehninger はグラム陰性菌によく似たミトコンドリアが真核生物の酸化リン酸化の場であることを発見した。1951年 A レーニンジャーにより電子伝達と ATP 合成が共役する**酸化リン酸化 (oxydative phosphorylation)** 説を唱えた。糖や脂肪を酸化して得られた高エネルギー電子は還元型補酵素の **NADH** や (少ないエネルギーで OK の) **FADH<sub>2</sub>** に蓄えられ、次いで電子伝達系 (鎖) によりプロトン (陽子) 駆動力に変換される。細胞質内の NADH はミトコンドリア内膜を通過できない。NADH の高エネルギー電子はリンゴ酸-アスパラギン酸シャトルのような**電子シャトル**でミトコンドリア内膜内に輸送され内膜の**電子電連鎖** (右中図の黄緑色部分) を通過してエネルギーを失いながら細胞質の **H<sup>+</sup>** を膜管腔に汲み出し、細胞内の pH を上げて水素イオンの濃度勾配を形成する。1961年ピーター・ミッチェル<sup>1</sup>は【**化学浸透圧 (chemiosmosis)**】説を唱えた。**H<sup>+</sup>** イオンが電気化学的勾配に従って膜間腔から細胞内に戻るとき半透膜を通過するがこの時 **ATP 合成酵素** を通過、これを回転<sup>2</sup>させて ADP と無機リン酸を結合させて ATP を形成する (右図中と下。下図の黄色は葉緑体で光エネルギーが **H<sup>+</sup>** の濃度勾配を作成) というもので、ATP 産生のためのエネルギーはミトコンドリア内膜を隔てた **H<sup>+</sup>** イオンの濃度差として蓄えられる。最終的に **10(NADH+H<sup>+</sup>)+2FADH<sub>2</sub>+6O<sub>2</sub> → 10NAD<sup>+</sup>+2FAD+12H<sub>2</sub>O+34ATP** となる。電子伝達系の最後の過程で電子とプロトンは **O<sub>2</sub>** 分子に取り込まれ、**H<sub>2</sub>O** が形成される。【**酸素毒性**】 **O<sub>2</sub>** は電子受容能力が大きい。通常好気性代謝では酸素の 90% 以上は **H<sub>2</sub>O** に還元されるが代謝回路の途中で **O<sub>2</sub>** が不對電子を捕獲すると毒性の強い**活性酸素**：①**スーパーオキシド (・O<sub>2</sub><sup>-</sup>)**、②**過酸化水素 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)**、最強の③**ヒドロキシラジカル (・OH)** の順に生成分解する。これらと④**一重項酸素 singlet oxygen (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>)** を活性酸素と総称し、酸素毒性を持つ。一般に気体の酸素分子 (**O<sub>2</sub>**) 自体に生物毒性はほとんどなく、多くの場合毒性は酸素から生じる活性酸素分子種 (**ROS, reactive oxygen species**) による。活発に呼吸しているミトコンドリアは呼吸に使われる **O<sub>2</sub>** の 0.1~4% から **・O<sub>2</sub><sup>-</sup>** が発生するが、これらの ROS は酵素、膜脂質、核酸を損傷し、直ちに処理されない限り極めて致命的となる。スーパーオキシドは通常酸素分子に電子が 1 個だけ取り込まれた 1 電子還元体で **O<sub>2</sub>** から最初に生成され、1 個の**不對電子 (unpaired electron)** を持つ。その後過酸化水素、ヒドロキシラジカルと変化する。**・O<sub>2</sub><sup>-</sup>** の 2 分子は【**スーパーオキシドジスムターゼ:SOD**】により **H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** と **O<sub>2</sub>** になり、**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** は**カタラーゼ**やペルオキシソームの**ペルオキシダーゼ**で分解される。SOD は全ての真核生物に広範に存在<sup>3</sup>、銅と亜鉛、マンガン、鉄などの金属を持ち特に赤血球由来の SOD はこの反応を急速に促進、解毒する。酸素消費量に対する SOD 活性と動物の寿命に相関があると言われる。体重に対し酸素消費の多い動物ほど寿命が短いはずだが、SOD が活性酸素を分解して寿命を延長すると考える。霊長類の**ヒト**は際立った**SOD 高活性**を持ちヒトの長寿の原因とされる。過酸化水素 **H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** が 1 電子還元された**ヒドロキシラジカル (・OH)** は非常に反応性が高く、多くの生体損傷は **・OH** によるとされ、α, β-カロチン、ビタミン E、尿酸、リノール酸、システイン、フラボノイド、グルタチオンなどがヒドロキシラジカル (**・OH**) を捕捉して抗酸化作用を持つとされる。



<sup>1</sup> ピーター・ミッチェルは 1978 年ノーベル賞 <sup>2</sup> 1997 年ボーヤー、ウオーカー、スコウが ATP 合成酵素の回転モデルでノーベル賞 <sup>3</sup> 生物が同区生の高い酸素を呼吸して有機物を酸化する能率の良い好気性代謝を手に入れることができた原因とされる。