



# 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>

2020.4

## 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。1951年 A レーニンジャーは電子伝達と 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** (呼吸<sup>1</sup>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>** を膜間腔に汲み出し、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>2</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>3</sup>させて ADP と無機リン酸を結合させて ATP を形成する (右中、下図。下図の黄色は葉緑体では光エネルギーが **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>** 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のでエネルギー産生効率が高い。通常の好気性代謝で **O<sub>2</sub>** の 90% 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 unpaired electron (・)** を捕獲するとラジカル<sup>4</sup> となり副産物として毒性の強い**活性酸素** を ①**スーパーオキシド (・O<sub>2</sub>)** ②**過酸化水素 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)** ③**ヒドロキシラジカル (・OH)** の順に生成と分解をする。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強い酸素毒性を持つ。一般に気体の酸素分子自体に生物毒性はほとんどなく、毒性は酸素から生じる**活性酸素分子種 (ROS, reactive oxygen species)** による。活発に呼吸中の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>** 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。スーパーオキシドは通常の **O<sub>2</sub>** 分子に電子が 1 個取り込まれた 1 電子還元体で、**O<sub>2</sub>** から最初に生成され**不對電子 1 個** 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>** の 2 分子は【**スーパーオキシドジスムターゼ: SOD**】により急速に **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、**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 活性と動物の寿命は相関すると言われ、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られる。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。**α,β カロチン、Vitamin 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・OH** を捕捉、抗酸化作用を持つ。白血球やマクロファージは意図的に ROS を利用して殺菌する。

<sup>1</sup>「呼吸」は息を吸ったり吐いたりすることではなく生物学では基質を酸化してエネルギーを取り出すこと。 <sup>2</sup>ピーター・ミッチェルは 1978 年ノーベル賞 <sup>3</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>4</sup>**ラジカル** は最外殻に 1 個以上の不對電子を持つ物質。 **H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** は非ラジカル ROS。

