

酸化ストレス・抗酸化物質

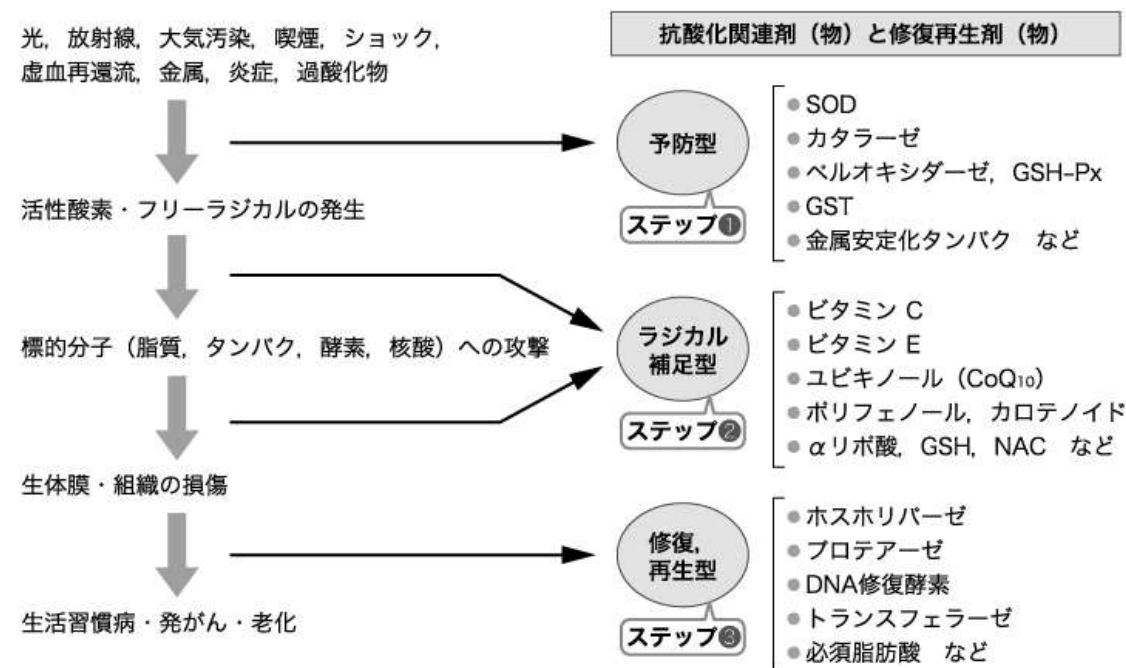
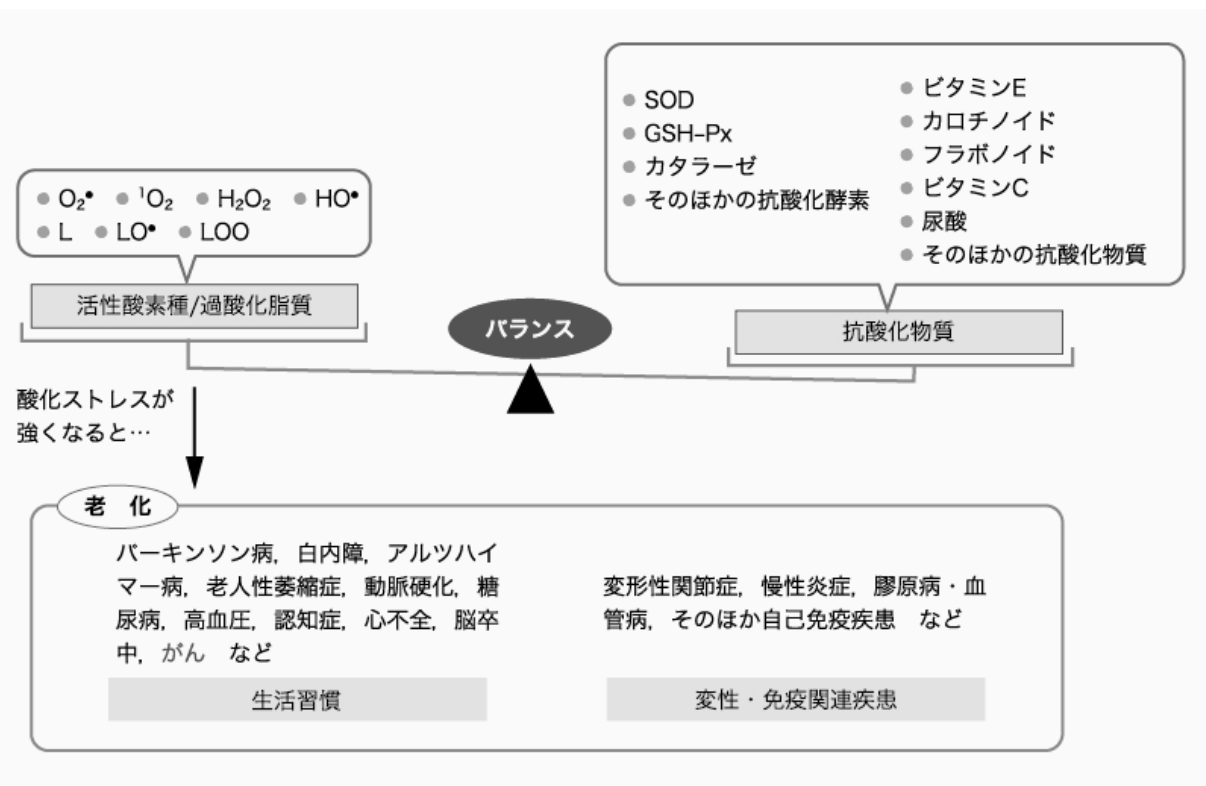
2019.2.12 review Fujimoto

- ・酸化ストレス

生体内で発生する活性酸素種・フリーラジカルの酸化損傷力と体内の抗酸化力との差⇒酸化ストレス

- ・がん、生活習慣病、老化の予防のために酸化ストレスをコントロールし、できるだけ抑制することは重要。

- ・個々人における酸化ストレス関連のデータに基づいた予防・治療介入が大切となる。

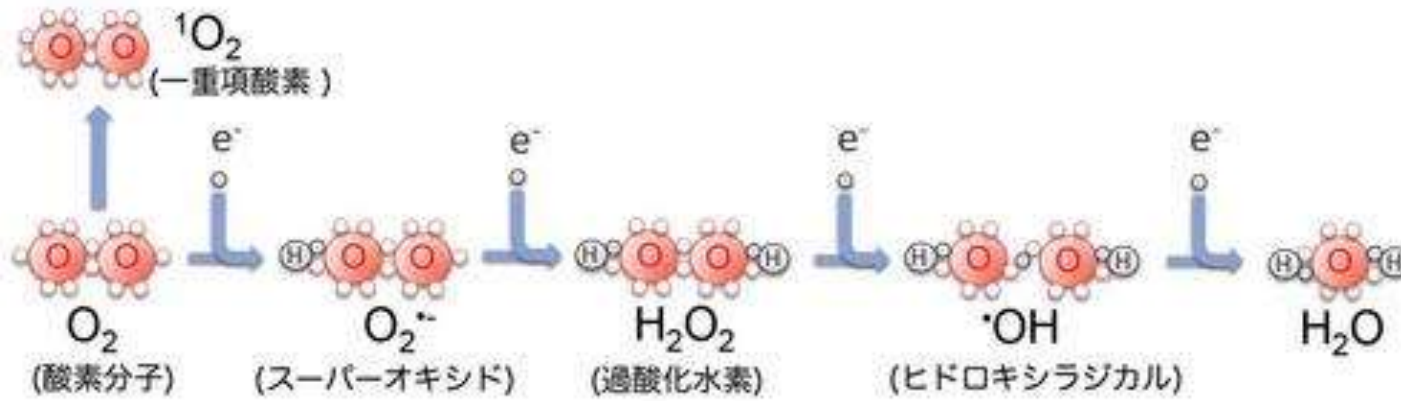


ニュートリー株式会社
 生体の酸化ストレスに対する防御機構 [self-protective mechanisms against in vivo oxidative stresses]

- 活性酸素種 (ROS: reactive oxygen species)

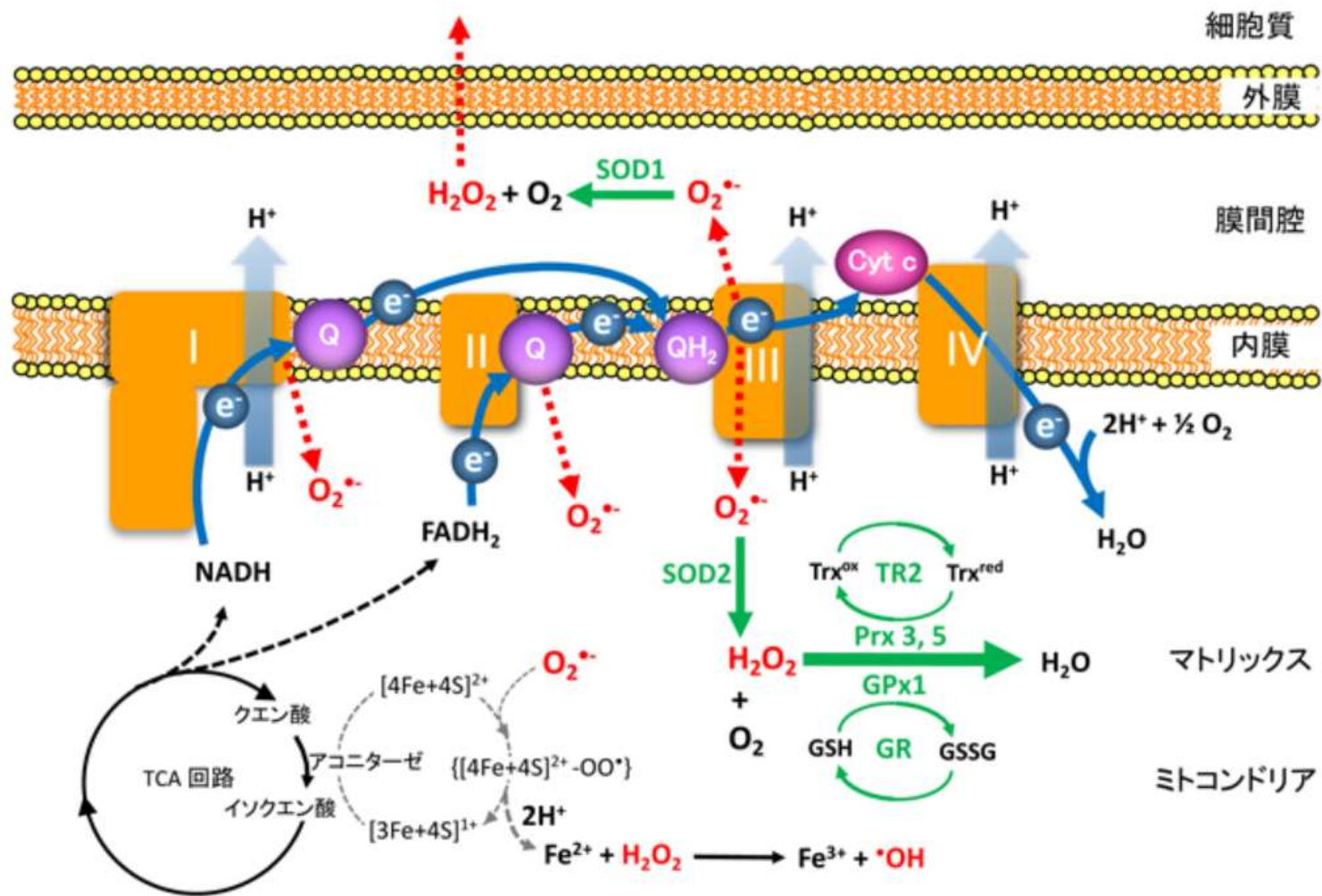
ROSとは、酸素分子 (O_2) に由来する反応性に富む一群の分子群。

- ROSはミトコンドリアの電子伝達系における副産物として、またNOXなどの酵素によって産生される。
- ROSには O_2 の逐次1電子還元産物である O_2^- 、 H_2O_2 、 $\cdot OH$ などが含まれ、生体内に存在する抗酸化酵素がその代謝に関与する。
- またROSは、細胞内のさまざまなシグナル伝達経路を活性化することが知られている。



生体内のレドックス(酸化還元)反応と活性酸素種
<https://www.toho-u.ac.jp/sci/bio/column/031624.html>

- 生体内の主な活性酸素種発生源は**ミトコンドリア**。
ミトコンドリアは生体内の約95%の酸素を消費し、そのうち1~3%が活性酸素種に変換されると推測されている。
- ヒドロキシラジカルは活性酸素種の中でも非常に反応性が高く、タンパク質や脂質、糖質、核酸などの生体成分を酸化する。
従って、ヒドロキシラジカルの前駆体である過酸化水素を消去することは重要。

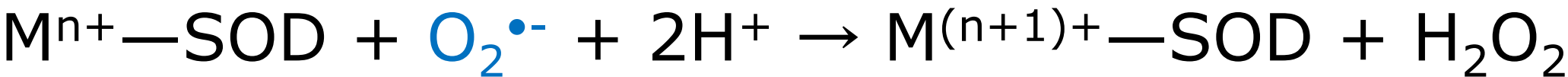


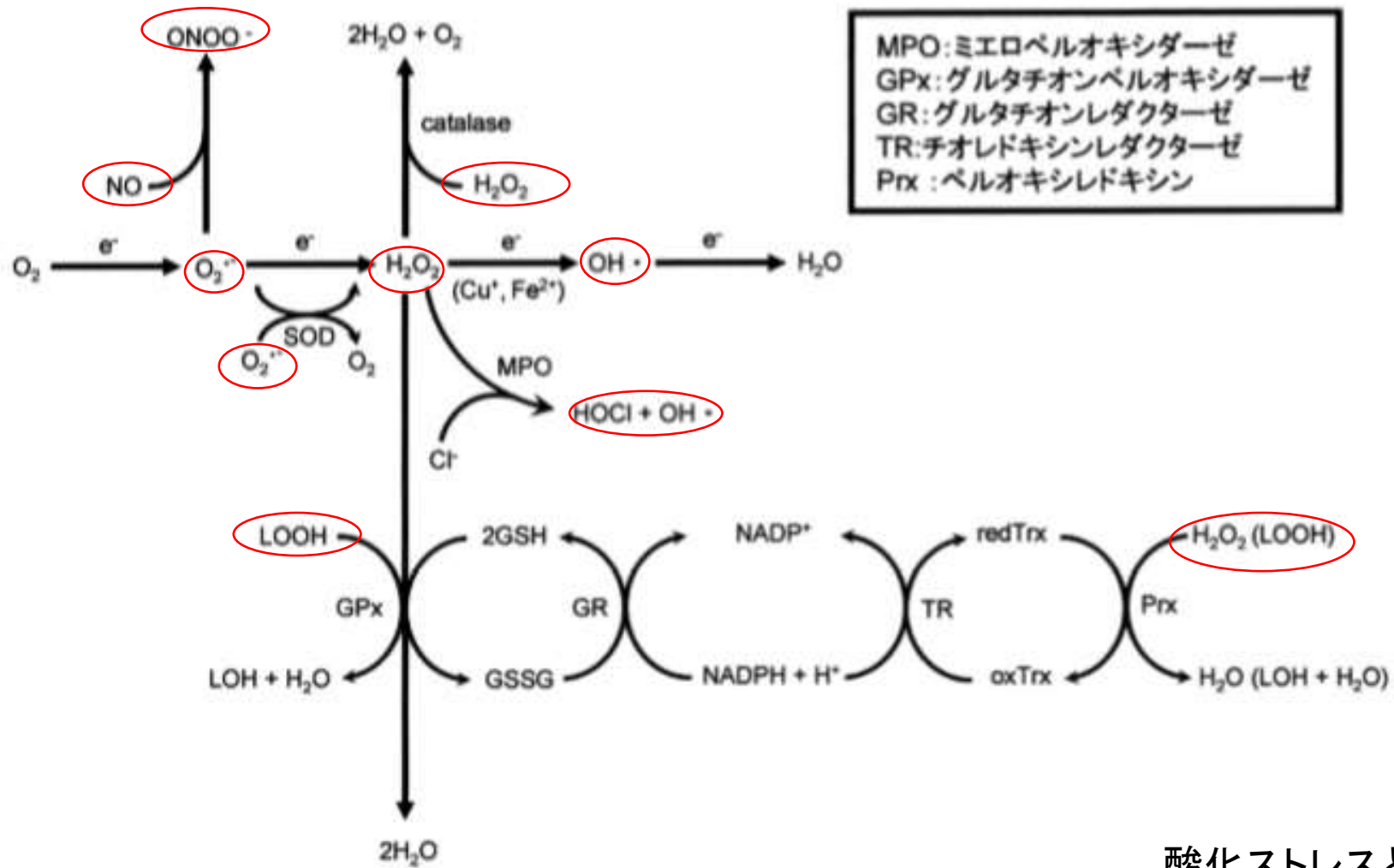
主な活性酸素種の発生経路



	名称	分子式
ラジカル(十)	スーパーオキシド	$\text{O}_2^{\bullet-}$
	ヒドロキシラジカル	$\text{HO}^\bullet$
	ヒドロペルオキシラジカル	$\text{HOO}^\bullet$
	ペルオキシラジカル	$\text{LOO}^\bullet$
	アルコキシラジカル	$\text{LO}^\bullet$
	二酸化窒素	NO_2
	一酸化窒素	NO
	チール/ペルチールラジカル	$\text{RS}^\bullet/\text{RSS}^\bullet$
	一重項酸素	$^1\text{O}_2 \Sigma g^+$
ラジカル(一)	過酸化水素	H_2O_2
	一重項酸素	$^1\text{O}_2 \Delta g$
	脂質ヒドロペルオキシド	LOOH
	次亜塩素酸	HOCl
	オゾン	O_3
	ペルオキシ亜硝酸	ONOO^-

抗酸化に働くSODの機序

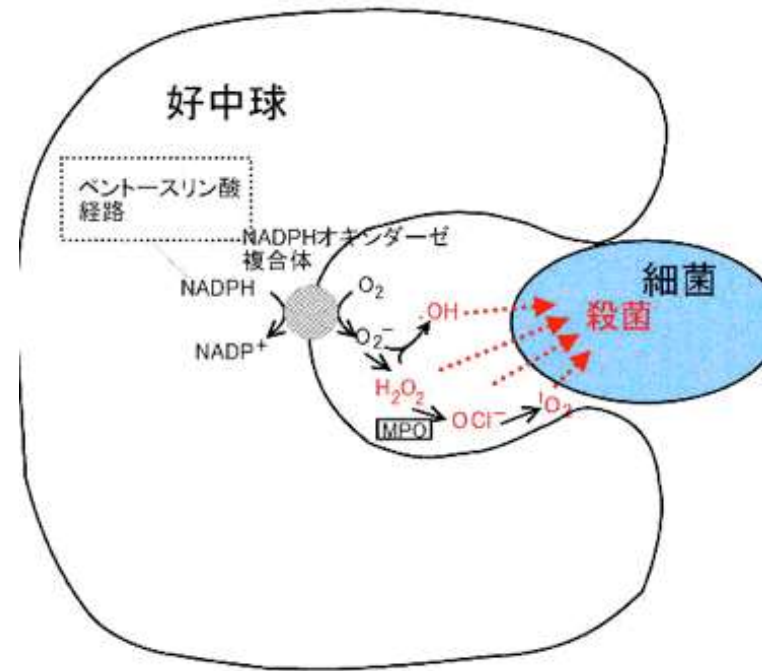




生体内での活性酸素

①炎症

炎症巣に浸潤してくる好中球、マクロファージや細胞内のミトコンドリア、血管内皮のアラキドン酸カスケードから産生
⇒主に殺菌作用を司る



生体内での活性酸素

②免疫

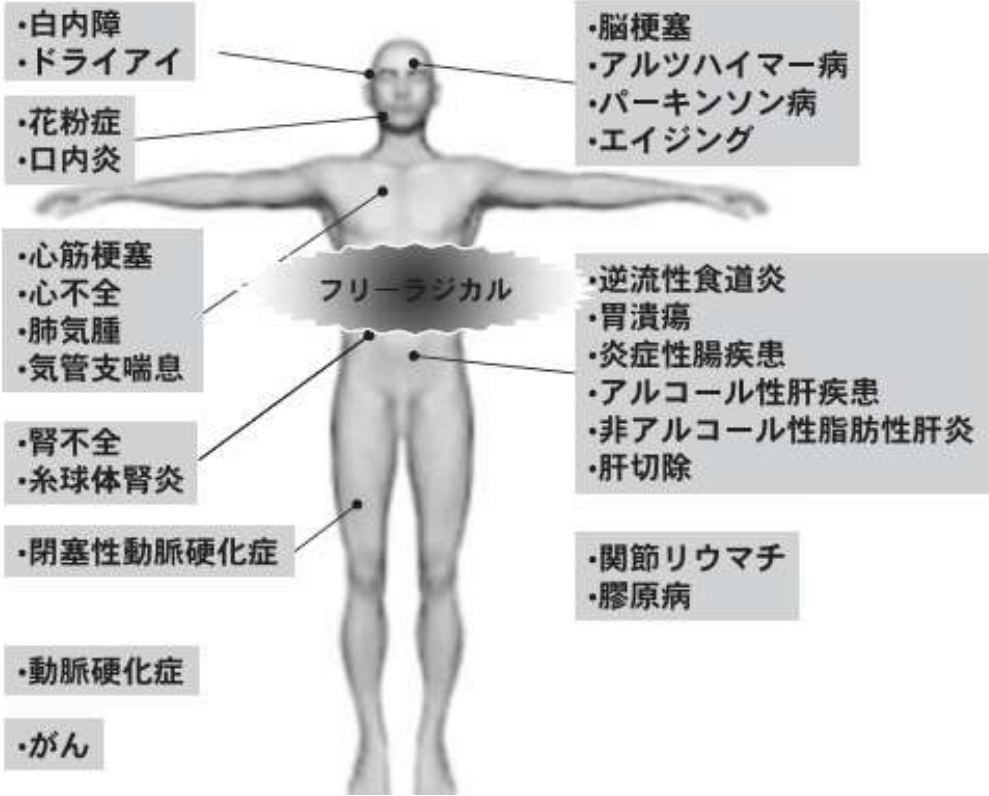
マクロファージは細菌のエンドトキシンおよびサイトカインで活性化
⇒ILやTNF- α などのサイトカインとともにNO・活性酸素を産生し炎症
反応に関わる。

③シグナル伝達と転写制御因子

活性酸素は酸化反応により細胞内シグナル伝達に関わる。
特にNF- κ Bの経路に関わっているとされる。

臨床における活性酸素

臨床において活性酸素は様々な疾患と関わっている



フリーラジカルの医学 京府医大誌 2011

原因として

- ①脂質②核酸③アミノ酸
- ④炭水化物 などへの影響がある。

Target	Consequence
Lipid	peroxidation, membrane change
Nucleic acids	cell cycle change, mutation, base modification
Amino acids	proteindenatuation, degradation, enzyme inhibition, cross linking
Carbohydrate	cell surface receptor change
Cofactors	Metabolic change
Hyaluronic acid	depolymerization
Biological factors	Inactivation of α 1-antitriprin, chemotactic factors, mediators, NO

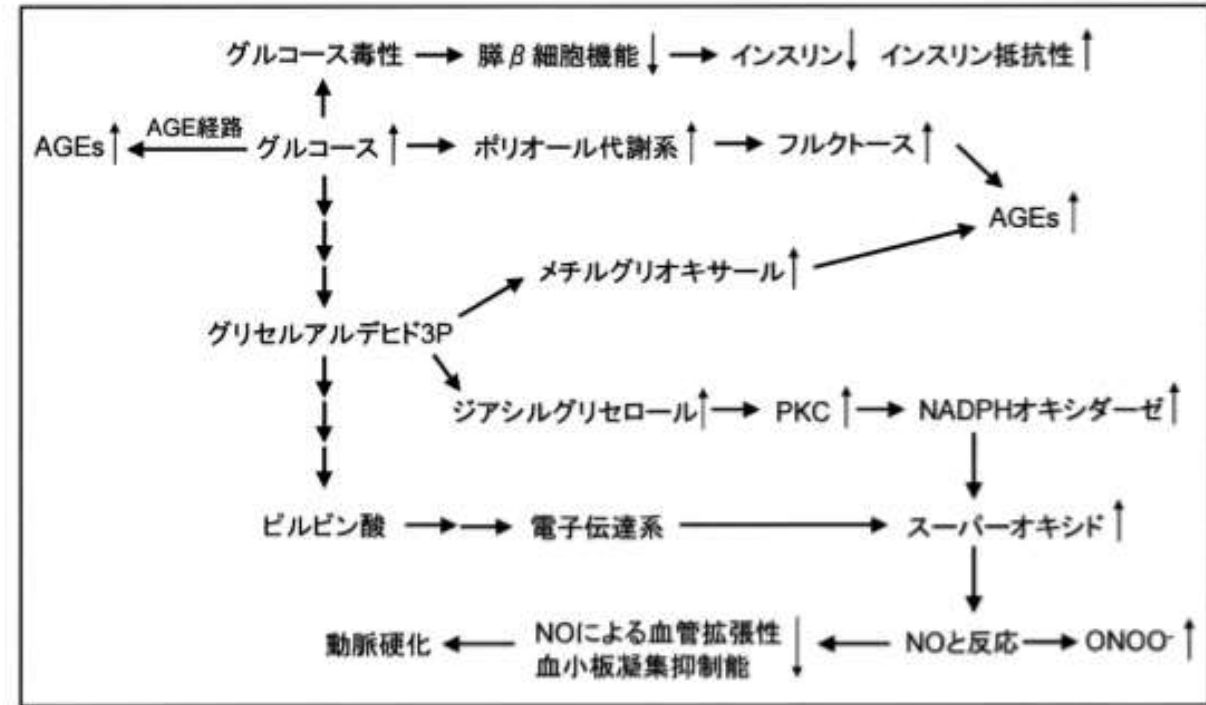
活性酸素と糖尿病

高血糖と酸化ストレスは深く関わっていると報告されている。

長時間の高血糖⇒AGEsが産生されるがこの過程ではヒドロキシラジカルが発生しタンパク質を障害する。

また血管壁の解糖系によりPKCが生成⇒スーパーオキシドなどが増加する

またNOの減少による動脈硬化にも関係する



活性酸素と運動

運動時→酸素消費量は約10～15倍

激しい運動では骨格筋に損傷が起き活性酸素が産生される

活性酸素が産生⇒脂質の酸化などが起きる

筋組織の血管抵抗の減少・体温上昇⇒消化器・腎臓の血流低下
運動後に再灌流が起き活性酸素が発生

エネルギー源であるATPの中間代謝物であるキサンチンなどにも活性酸素の増加機能あり

活性酸素と運動

運動は毒？

- ①運動によりSODやカタラーゼなどの抗酸化酵素は活性化
- ②運動により蓄えられたビタミンCやビタミンEが壊れた組織から血清中へ放出
- ③グルタチオンの増加および骨格筋での取り込み量増加
- ④免疫系活性化(マクロファージ)によるNOの増加

最大酸素摂取量の70～80%程度の運動ではバランスは破綻せず運動を適宜行うことはむしろ生体のホメオスターシスの維持や向上に有利に働く

活性酸素測定

酸化ストレス測定には様々な種類がある

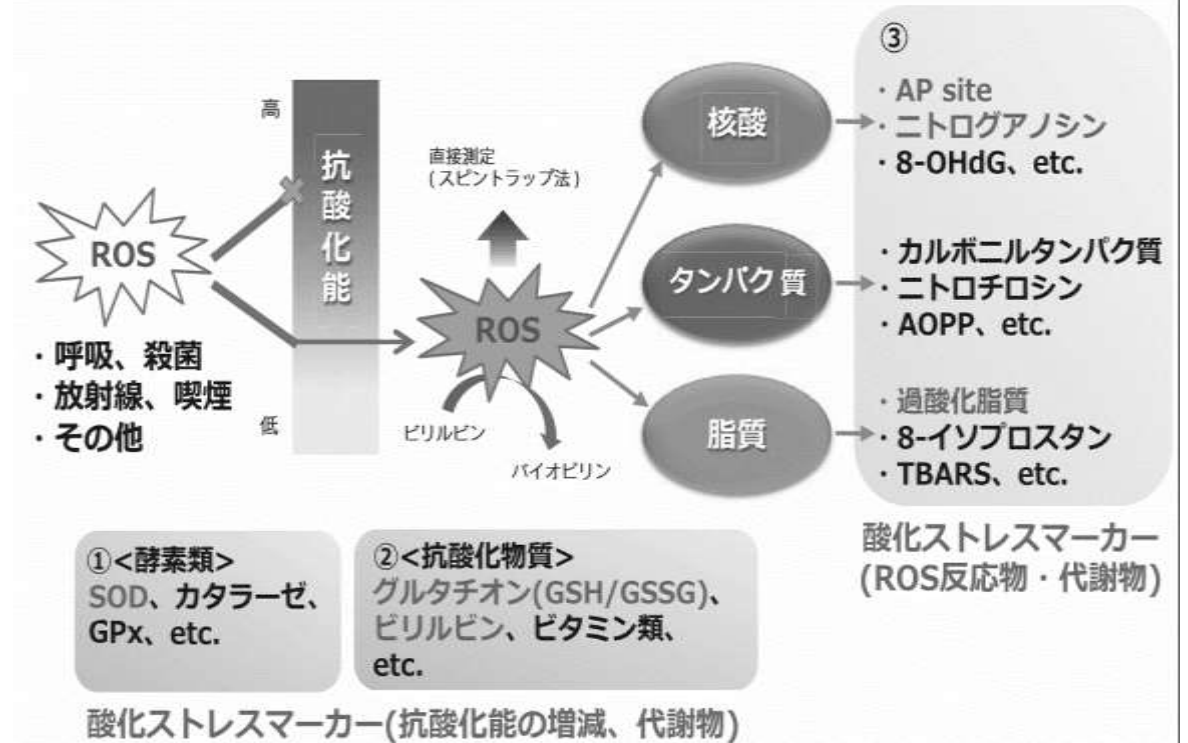
- ①ROS測定
- ②DNA酸化マーカー(8-OHdG:尿中の損傷DNAの検知)
- ③脂質酸化マーカー(LPOや酸化LDLなど)
- ④糖酸化マーカー
- ⑤タンパク質酸化マーカー(カルボニル化タンパク質)
- ⑥NOストレス
- ⑦水溶性抗酸化マーカー(グルタチオン、VitC)
- ⑧脂溶性抗酸化マーカー(脂溶性ビタミンなど)
- ⑨抗酸化・炎症関連酵素(SOD、カタラーゼ、MPOなど)

活性酸素測定

酸化ストレス測定

活性酸素種(ROS)を直接測定する方法
もしくは、DNA, RNA, タンパク質または脂質などの生体分子の損傷を測定する方法のいずれかで解析

後者が一般的に行われるのは、ほとんどの酸化損傷マーカーが安定で、多くのROSが比較的不安定。



Doujindou はじめての酸化ストレスマーカープロトコールより

活性酸素測定

酸化ストレス測定

近年総合的な酸化ストレス、抗酸化力を測定する機器もある。

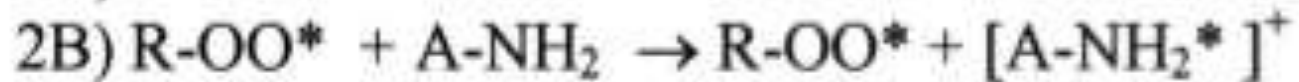
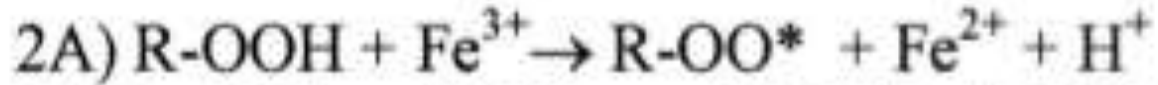
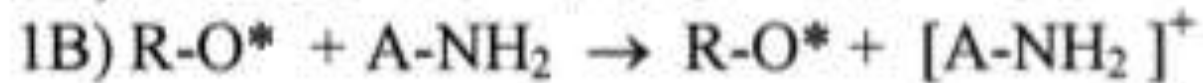
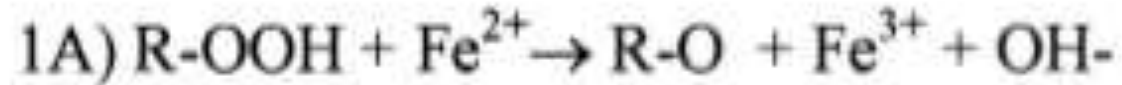
d-ROMsテスト

活性酸素・フリーラジカルを直接測定するのではなく、代謝産物のROOHを捉えて酸化ストレス測定として定量化

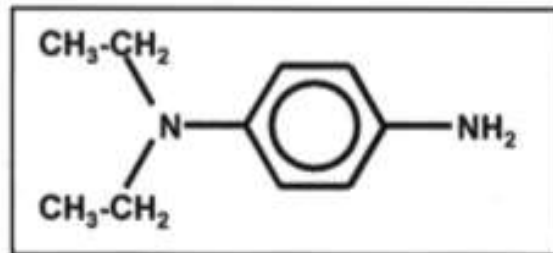
活性酸素・フリーラジカルが、体を構成する脂質・タンパク質・アミノ酸・核酸などを酸化させた際に生じる代謝産物であるヒドロペルオキシド(ROOH)をはじめとしたトータルの過酸化物を捉える。

活性酸素測定

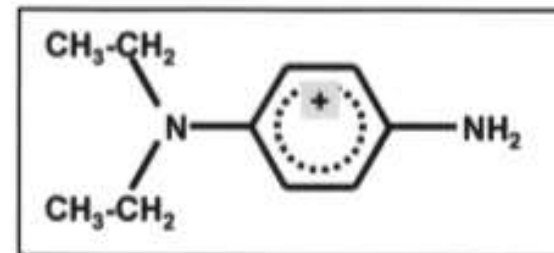
d-ROMsテスト



The N,N-diethyl-paraphenyldiamine



**Amine base
NOT COLORED**

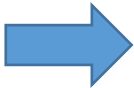


**Radical cation
COLORED (PINK)**

活性酸素測定

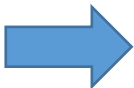
d-ROMsテスト当科における測定(n=6)

d ROM	BAP
393	2311
264	2569
321	2492
268	2563
298	2186
359	2331



インフルエンザ後

ROM level		Oxidative stress
(CARR U)	(mg H ₂ O ₂ /dL)	(Severity)
300-320	24.08-25.60	ボーダーライン
321-340	25.68-27.20	軽度の酸化ストレス
341-400	27.28-32.00	中程度の酸化ストレス
401-500	32.08-40.00	強度の酸化ストレス
>500	>40.00	かなり強度な酸化ストレス
正常範囲: 200-300 CARR U		
1 CARR U is equivalent to 0.08 mg H ₂ O ₂ /dL		



?

活性酸素測定

測定手順が正しい限り、疾病に罹患していない場合や、その他、重篤な酸化ストレスを誘発させる生理的イベントがない場合には、d-ROMsテストの結果は、1日や1週間、数ヶ月で大きく変動しない

d-ROMsテスト値が高値であった患者では、心血管系有病率と死亡率が、同じ期間のd-ROMsテスト値が正常範囲にあった被験者と比較して、優位に高いことが分かっている

d-ROMs値の低い人が必ずしも抗酸化力が高いと限らない。なぜなら生体で酸化ストレスと抗酸化力はバランスで成り立っているため