

生体酸化 ストレスマーカー

西川武志

熊本大学大学院 生命科学研究部 糖尿病分子病態解析学分野 准教授

糖尿病では酸化ストレスが認められる。酸化ストレスは糖尿病合併症の発症や進展の主要な因子と考えられており、また、糖尿病発症の主要な病態であるインスリン抵抗性やインスリン分泌不全とも密接に関連することが知られている。つまり、糖尿病で認められる酸化ストレスは、糖尿病合併症の発症のみならず、糖尿病の発症そのものにも関与する重要な因子と考えられている。基礎研究や臨床研究において、糖尿病のさまざまな病態への酸化ストレスの関与を詳細に検討するためには、有効な生体酸化ストレスマーカーが必要である。本稿では、現在、基礎研究や臨床研究で用いられている生体酸化ストレスマーカーについて概説する。

酸化ストレスとは

生体内には活性酸素と呼ばれる代謝産物がある。活性酸素とは、狭義にはスーパーオキシド/スーパーオキシドアニオン ($O_2^{\cdot-}$)、ヒドロキシルラジカル ($OH\cdot$)、過酸化水素 (H_2O_2)、一重項酸素 (1O_2) の4種類を、広義には狭義の活性酸素の他、一酸化窒素 ($NO\cdot$)、二酸化窒素 ($NO_2\cdot$)、オゾン (O_3)、過酸化脂質 (LOOH)などを指す。活性酸

素は非常に不安定で強力な酸化作用を持ち、細胞内の蛋白質、酵素、細胞膜、そしてDNAなど、細胞を構成する多くの分子を酸化変性し、細胞機能を障害する。一方、活性酸素による細胞機能障害を防ぐため、生体内にはスーパーオキシドジスムターゼ (superoxide dismutase; SOD) やカタラーゼなどの多くの抗酸化酵素や、ビタミンC、ビタミンEなどの多くの抗酸化物質が存在している。活性酸素の過剰産生、または好まざる組織での活性酸素の産

生が、抗酸化酵素や抗酸化物質の能力を上回って局所での産生と消去のバランスが崩れると、活性酸素による組織の障害が発生する。この状態を酸化ストレスと呼んでいる。酸化ストレスは癌、狭心症、肝炎、関節リウマチ、老化、動脈硬化症、そして糖尿病、糖尿病合併症など、多くの疾患の病態に関連していると考えられている (図1)。

生体酸化ストレスマーカー

酸化ストレスを評価する方法としては、①活性酸素の直接測定、②活性酸素によって生じた生体内産物の測定、③抗酸化物質およびその代謝物の測定の3つがある(図2)。いずれのマーカーを用いるにしろ、マーカーに求められることは、正確性、特異性と利便性である。しかし、活性酸素そのものが非常に不安定であること、また、生体内では酸化還元反応にかかわる物質が非常に多く存在し、それらが相互作用により複雑にかかわっていることから、その測定および解釈には十分な注意が必要である。以下に、現在用いられている生体酸化ストレスマーカーを示す。

活性酸素の直接測定：電子スピン共鳴装置

電子スピン共鳴装置 (electron spin resonance : ESR) は、生体内の活性酸素である窒素ラジカル化合物などのフリーラジカル (遊離基と訳され、1個またはそれ以上の不対電子を有する原子あるいは分子と定義される) を直接、またはスピントラップ剤の存在下で測定することができる唯一の磁気分光装置である。ESRの共鳴吸収は、概念的にはnuclear magnetic resonance (NMR) と同様であるが、NMRが原子核 (核スピン) を対象としているのに対し、ESRでは電子 (電子スピン) が測定の対象となり、不対電

子の磁気的な性質を通じて、活性酸素の量、構造、電子状態、および緩和時間に関する情報を得ることができる。この方法の応用により、1980年代後半からは小動物で直接活性酸素を測定する*in vivo* ESR法も開発されている。実際にESRによって、スピントラップ剤としてcarbamoyl-PROXYLを使用して、*in vivo*で生体内に発生した活性酸素を測定する試みがなされており、ストレプトゾトシン糖尿病ラットにおいて、糖尿病導入2週間後から、活性酸素が有意に増加していることが報告されている(図3)¹⁾。また、NMR法と同様に磁場勾配を与えることやCTと組み合わせることにより、生体内における活性酸素の空間情報を得る

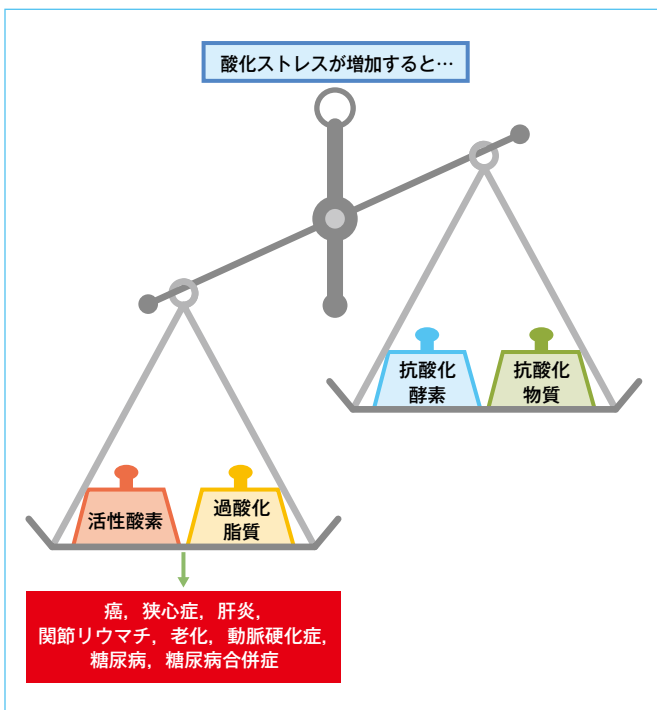


図1 酸化ストレスと疾患

スーパーオキシドなどの活性酸素過剰産生がビタミンEなどの抗酸化物質の活性酸素除去能力を上回ると、酸化ストレス増加の状態をもたらす。酸化ストレス増加は種々の疾患の発症と関連することが報告されている。

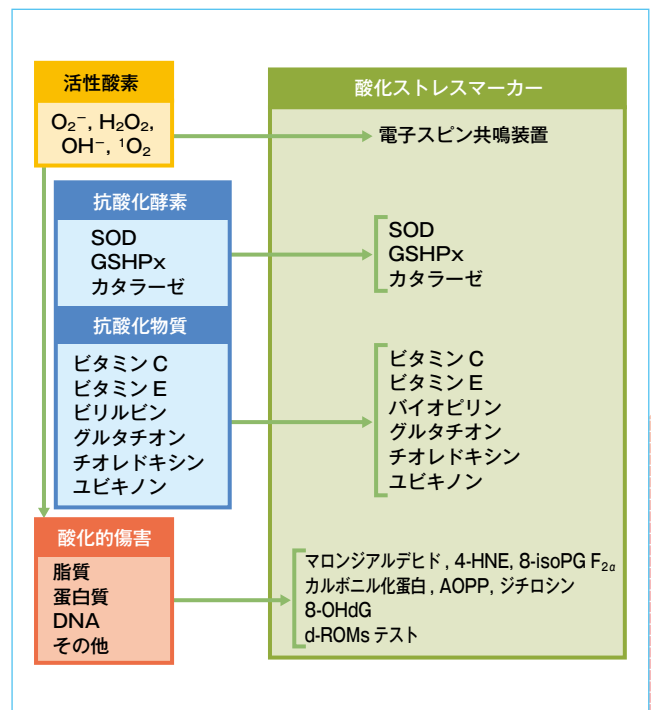


図2 酸化ストレスとそのマーカー

酸化ストレスを評価する方法としては、①活性酸素そのものの測定、②活性酸素によって生じた生体内産物の測定、③抗酸化物質の測定の3つがある。