

酸化ストレスと生活習慣病、予防・治療戦略

京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学

教授 吉川 敏一

酸化ストレスの定義としては、Sies 教授の提唱した「A disturbance in the pro-oxidant/ anti-oxidant system in favor of the former」、すなわち酸化力が抗酸化力を上まわった状況が一般的である。生体内の活性酸素生成系の亢進や、または消去系（抗酸化システム）の低下により引き起こされると考えられている。このような過剰に発生した活性酸素・フリーラジカルは、生体内の標的分子を攻撃し、脂質、タンパク質、アミノ酸、核酸などに酸化障害を生じる結果、脂質の過酸化反応、タンパク質の変性、酸化的 DNA 損傷などを引き起こす。その結果、不飽和脂肪酸に富む細胞膜の機能障害、変性タンパク質の蓄積、DNA 変異などが原因となり、種々の疾患の原因や増悪因子となることが解明されてきている。

一方、Selye が定義したストレスでは、ストレスを外からの刺激（ストレッサー）シグナルとしてとらえており、傷害を及ぼさないレベルのストレスにも生体は生理的に重要な応答をする。酸化ストレス刺激においても、この考え方は支持されるようになってきており、低レベルの酸化ストレス（活性酸素）により生体が防御力を亢進させる応答をし、生体にとってむしろ「好ましいストレス」となる。種々の酸化ストレス応答が明らかとなってきた。

さらに、酸化ストレスを引き起こす活性酸素種、活性窒素種、フリーラジカルなどは、生体内センサー分子（タンパク質、脂質、核酸、ヘム）などと結合し、配位結合、分子構造変換、化学修飾の結果、細胞内情報伝達などの二次シグナルとして作用することも明らかになってきている。興味深いことは、従来酸化ストレスの最も重要な細胞膜傷害機構と考えられていた脂質過酸化反応物あるいはその代謝物さえもそのような二次シグナルとして作用を発揮することが明らかになりつつあることである。

本講演では、フリーラジカル研究の最新の話題にふれ、今後の研究の方向性を探りたい。