

トピックス

活性酸素とNoxファミリー

奥羽大学歯学部生体構造学講座口腔組織学分野 安部 仁晴

『活性酸素』という単語を聞いた時、どのようなイメージが頭に浮かんでくるでしょうか。キラキラと眩いばかりに輝くイメージとは逆のダークな曇天模様の感覚が、頭をよぎる人が多いのではないのでしょうか。私もつい5年前までは、活性酸素とは『美容と健康を脅かし、老化を進める過剰な分子』と漠然と考えていました。しかし、近年この生体に悪影響しか及ぼさないと考えられてきた分子は、そのイメージとは異なり生体に必要な因子で、数々の有益な機能をもつことが報告されています。

先ず、活性酸素とはどのような分子なのか。生物は酸素の化学的反応性を利用してエネルギーを得ていますが、この代謝過程において電子の励起や遷移金属との結合により、反応性が高まった状態の酸素種を活性酸素といいます。具体的には、スーパーオキシド ($O_2^{\cdot-}$)、過酸化水素 (H_2O_2)、ヒドロキシルラジカル (HO^{\cdot})、一重項酸素 (1O_2) の4種を活性酸素といいます。ちなみに、スーパーオキシドとヒドロキシルラジカルは、構造式で右上に不対電子が付与されているのでフリーラジカルの一種でもあります。

この活性酸素の過剰な生成は酸化ストレスと呼ばれ、生体を構成する分子の非特異的な損傷を起し、生体の恒常性を著しく破壊してしまう。その結果、感染・炎症、がん・動脈硬化・糖尿病などの生活習慣病や代謝性疾患、アルツハイマー病など神経難病等の多くの疾患を引き起こすことが示唆されてきました。これら(あくまで過剰な)活性酸素と各種疾患について、その原因・治療法など現在も多くの分野で解析が進められており、大きな潮流となっています。

さて近年、多くの細胞内にNADPHオキシダーゼという活性酸素を合成する酵素が存在することが報告されています。このNADPHオキシダーゼ(Nox)は、ヒトではNox1~5、Duox1, 2の7種のメンバーから構成され、Noxファミリーを形

成しています。このNoxファミリーの酵素は、酸素分子に電子を与えることによりスーパーオキシド ($O_2^{\cdot-}$) を生成します。このNoxファミリーの発見により、生体における活性酸素の見方が変わりました。つまり、『活性酸素は不要なもので、様々な要因で次々と生成されてしまうので、食生活や薬で活性酸素の発生を抑えよう』という考えから、『活性酸素は生体の各種細胞が機能を営む上で必要な因子の1つであるから、活性酸素を生成する酵素が存在し、積極的に活性酸素を産生している』という考えに変化しました。実際には、Nox 2という酵素は好中球やマクロファージなどの食細胞に発現し、生体に侵入した細菌や異物を殺菌するために活性酸素を生成することが判明しています。Nox 2により生成された活性酸素は、過酸化水素や次亜塩素酸に変換され、強力な殺菌作用をもち病原体を無毒化するのです。また、Nox 3が平衡感覚に必須である耳石の形成に必須であること、Nox 5が精子の運動性を亢進すること、Duox 2が甲状腺ホルモンの合成過程に必須であることなどが報告されています。さらに、サイトカイン刺激などにより産生された活性酸素が、セカンドメッセンジャーとして機能することが明らかにされています。このように生体の様々な組織・細胞でNoxファミリーの発現が確認され、現在その機能に関して解析が行われています。本講座でも骨組織を初めとして口腔周囲器官におけるNoxファミリーの発現を検索し、活性酸素がどのような機能に関与しているのかを解析し、検討しています。

従来、活性酸素は酸化ストレスを引き起こす原因分子であり、様々な疾患に関連する分子であるという忌み嫌われる存在から、生体の様々な機能に必要とされる分子であり、シグナル伝達の新たな担い手という立場に移行してきております。(あくまで過剰な活性酸素の蓄積は、あらゆる疾患の元凶であることをお忘れなく。)