

総説

活性酸素と心筋代謝障害

小倉良平*

組織障害や炎症などの発生機序として、近年極めて関心の高いものにフリーラジカルの概念がある。心筋代謝障害においてフリーラジカルが mediator として主たる役割をもつものに、虚血・再灌流・炎症などがあり、特に虚血による心筋障害の病因として酸素ラジカルが重要なものとなっている。本紙では、主として虚血-再灌流時の心筋代謝障害を活性酸素を中心に述べてみたい。

1. フリーラジカル, 活性酸素

不対電子を有する原子・分子をフリーラジカル

と呼ぶが、対でなければならぬ電子が不対であるために、更に一電子を取り込むとか、逆に与えることで安定を計る性質がある。そのために反応性に富み、ラジカル相互が結合して対となったり、電子を他に授受したりする。

RH なる物質から電子を残して、プロトン H⁺ が離脱すると :R 基を生じ、水素原子が離脱すると ·R ラジカルとなる。

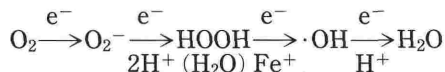
処で、この際に電子を受けとる対象が酸素であれば、活性酸素を生じることになる。通常の酸素分子は、最外殻の分子軌道にスピン方向が同一の

表1 活性酸素の分子種

活 性 酸 素	発 生 源	消 去 酵 素 ・ 化 合 物
O ₂ ⁻	スーパーオキシドラジカル 一電子還元 キサンチン酸化酵素 NADPH 酸化酵素 酸化還元サイクルの自動酸化	SOD チトクロームC
H ₂ O ₂	過酸化水素 二電子還元 アミノ酸酸化酵素 グルコース酸化酵素 SOD による不均化反応	カタラーゼ ペルオキシダーゼ
·OH	ヒドロキシラジカル 三電子還元, 反応性に富む フェントン反応 金属による Haber-Weiss 反応	メタノール, エタノール プロパノール I ⁻
RO·	アルコキシラジカル 含酸素有機 (脂肪など) ラジカル	トコフェロール フラボノイド, グルタチオン アスコルビン酸
ROO·	パーオキシラジカル 過酸化脂質から水素離脱	ユビキノン, 尿酸 カロチノイド
¹ O ₂	R O O H ヒドロパーオキシド 最外層軌道の電子2コが逆向き のスピ状態	過酸化脂質 ペルオキシダーゼ βカロチン, トコフェロール
metal, 金属	金 属 複 合 体	

*久留米大学医学部医化学教室

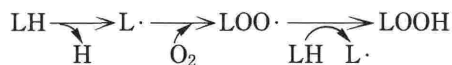
電子がそれぞれ1個ずつ入った2ケの不对電子を有するビラジカルである (3O_2). しかし, 三重項という構造の特徴から, 空気中では触媒なしに急激な酸化反応を起こすことはない. 酸素が4電子還元を受けると水 H_2O となるが, その間の還元産物が活性酸素 active oxygen である. 広義の活性酸素には, これらの中間還元産物のみならず, 一重項酸素 singlet oxygen 1O_2 や, 過酸化ラジカルをも含まれる (表1).



活性酸素やその代謝産物は細胞の障害因子であり, 膜の不飽和脂肪酸に作用して過酸化物を作り細胞膜や細胞内膜系の微細構造を破壊して, 流動性や透過性を変化させて細胞障害を起こす. 特に $\cdot OH$ は反応性が高く, 蛋白・核酸・脂質・糖質を酸化したり, 水酸化したりする. そのために, DNA 損傷や膜障害を起こし細胞に重篤な障害を及ぼす.

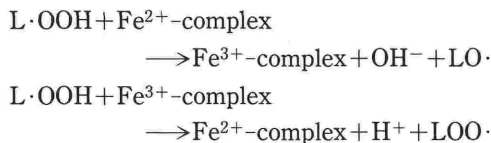
酸素に電子を投与する系としては, ミトコンドリア・マイクロゾームの電子伝達系やキサンチン酸化酵素・NADPH チトクローム P450 還元酵素系・好中球 NADPH 酸化系等の酵素系がある. この他に酸化還元サイクルに由来する有機ラジカルからの電子の授与もある.

有機ラジカルとは単一の元素ではなくて, グループ構造 (化合物) のものから, 水素原子が1ケ離脱したラジカルである. 生体が関係する有機ラジカルを挙げると, CoQ を始め, キノン系構造物としてのビタミンK, 制癌剤としてのアドリアマイシンやマイトマイシンC, 更にビタミンC, 芳香族アミノ酸, フェノサイアジン系薬剤などからの酸化還元サイクルに由来するものがある. 特殊な, また極めて重要な意義を有する有機ラジカルとして, 細胞膜や細胞内膜の膜リン脂質の不飽和脂肪酸 (LH) から生ずる脂肪酸ラジカル ($L\cdot$) がある. このラジカルは電子を他に移行させないで逆に酸素を付加して過酸化ラジカル ($LOO\cdot$) となり, 過酸化脂質 ($LOOH$) を生成する. 生じた過酸化脂質は膜の微細構造を変化させて膜機能を障害するものとして, 近年特に注目を浴びている.



処で, 不飽和脂肪酸から水素原子が除去される機

構は, 活性酸素の $\cdot OH$ による説とキレート鉄- O_2^- 複合体とするものがある. また, 脂質過酸化の促進にも鉄イオンの関与が挙げられている. Fe^{2+} -complex は過酸化脂質と反応して下記の如く alkoxy ラジカル ($LO\cdot$) を生じる. また, 3価鉄複合体は peroxy radical ($LOO\cdot$) をも形成する.



生じた alkoxy radical や peroxy radical は, 共に水素原子を不飽和脂肪酸から引き抜くことで過酸化の連鎖反応を促進する. この如く, 生成した過酸化脂質 $LOOH$ からラジカルである $L\cdot$, $LO\cdot$, $OH\cdot$ を生成するので, $LOOH$ や $LOOL$ が活性酸素の中に分類される所以である.

2. 虚血心筋における代謝障害

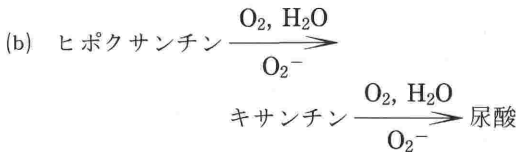
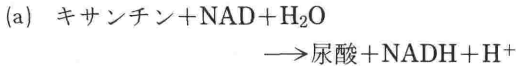
虚血で酸素の供給が低下すると, ミトコンドリアでの ATP 生成が止まり, 細胞内 ATP 量の顕著な低下が見られる. Tagawa らは^{1,2)} これを細胞障害の根本的な成因に挙げている. この細胞内 ATP レベルの低下に伴って, 細胞膜のイオン能動輸送の阻害, 透過性の亢進が起こり, Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} が細胞内に流入する. 特に細胞内 Ca^{2+} の動態異常は2次的な障害を起こしてくる. 虚血の結果, 糖代謝は解糖系が亢進して乳酸が生成し, 細胞内は乳酸や ATP 分解による無機リン酸の増加により, pH が低下する. 虚血からの血流の再開は, 恢復過程ではあるが, 新に再灌流による活性酸素の生成を助長してくる.

虚血状態での活性酸素の生成には, 次の如き機構がある.

i) キサンチン酸化酵素 xanthine oxidase

本酵素はプリン代謝の最終段階の酵素で, ヒポクサンチン→キサンチン→尿酸の酸化反応を触媒するが, この際に O_2^- の生成を伴っている. 虚血時には ATP の分解が亢進するが¹⁾, 細胞内に無機リン酸と共にプリン塩基の蓄積が顕著にあらわれてくる³⁾. 一方, 虚血時の細胞 Ca^{2+} の貯積は, Ca^{2+} 依存性プロテアーゼを活性化し^{3,4)}, キサンチン脱水素酵素が限定分解を受けてキサンチン酸化酵素に転換する. 脱水素型はキサンチンを下記の(a)の如く脱水素的に酸化するが, 分子状の

酸素を還元することはない。しかし、酸化型は(b)の如く尿酸への酸化に当たり酸素の一電子還元産物の O_2^- を生成する。虚血時の ATP 分解の亢進による基質濃度の増加と共に、一層の O_2^- 生成を伴う事になる。正常の組織では本酵素の90%が脱水素型であるという³⁾。

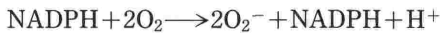


ii) アラキドン酸の代謝促進

phospholipase A₂ の昂進によるアラキドン酸の遊離は、PG 合成を促進して・OH 様活性酸素の生成を伴う。また、リポキシゲナーゼによるロイコトリエン系においても・OH 様ラジカルを生ずる。

iii) 白血球の活性化

虚血変化には白血球の浸潤ならびに炎症反応が伴って虚血部の壊死が一層促進する。白血球の NADPH-oxidase による O_2^- の産生が引き金となり、血管透過性、プロスタグランジン合成促進、細胞誘因性などを介して炎症が助長される^{3,4)}。



iv) ミトコンドリア電子伝達系

ミトコンドリアでは、呼吸鎖の伝達系を介して酸化的リン酸化により ATP 生成をしており、酸素はチトクローム酸化酵素で4電子還元をうけて H₂O となる。処で、この間に O_2^- などのラジカルは生じないとされていたが、1電子移動によって O_2^- を生ずることが判明した。

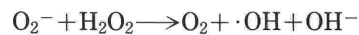
ミトコンドリアで消費する酸素の約2%が、呼吸鎖の数個所からリークする電子によって還元される⁴⁾。リークする部位は、チトクローム b、ユビキノン及び NADPH 脱水素酵素の箇所であるが、主たるところは、ユビキノンと NADPH 脱水素酵素の2ヶ所とされている。前者の部位が、リークにより生ずる O_2^- の75%を占めている。

教室の申⁵⁾ は、犬の心筋からミトコンドリアを分離して、マトリックスの SOD の混在を除去するためにサブミトコンドリア(亜ミトコンドリア粒子)として、コハク酸による電子伝達系の作動下に、 O_2^- の生成をエピネフリン法により検出し

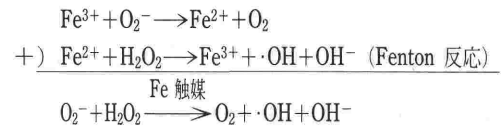
ている。高橋、中野ら⁶⁾ も牛心筋からサブミトコンドリア粒子を作成し、 O_2^- と特異的に反応発光する 2-methyl-6 (P-methoxyphenol) 3,7-dihydroimidazol (1,2-a) pyrazin-3-one (MCLA) を用いてリークする量を測定し、その部位をロテノソーアンチマイシン阻害部位(ユビキノン還元・酸化サイクル)の間と推定している。

v) 金属触媒系によるラジカル生成

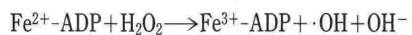
細胞質では、金属特に鉄を触媒する Haber-Weiss 反応系での・OH 生成がある⁷⁾。superoxide と H₂O₂ は Harber-Weiss 反応で反応性に富む・OH を生成するが、この反応速度は極めて遅く、生体における・OH 関与の現象を説明するには十分ではない。



しかし、 O_2^- で還元される鉄があれば H₂O₂ と反応して Fenton 反応により・OH を生成する。



Thomas, Aust⁸⁾ らは、これらの活性酸素の他に、perferryl ion (Fe²⁺-O₂ または Fe³⁺-O₂⁻)、ferryl ion (Fe²⁺-O) や Fe²⁺-酸素-Fe³⁺ 複合体などを挙げている。ADP の存在は特に・OH 産生を促進する。



健全な血漿や組織では遊離鉄は殆ど存在しないが、病的な条件下では鉄による Harber-Weiss による多量の・OH 生成の可能性が挙げられる。後述の如く、虚血組織においても O_2^- によるフェリチンからの鉄の遊離が示唆されており、・OH 生成による障害の可能性が高い。組織中には不必要な Fe を貯蔵する蛋白である24ヶのサブユニットよりなる分子量444,000のフェリチン ferritin がある。Fe²⁺ の型で取り込まれた Fe イオンは ceruloplasmin (Cu-蛋白) で酸化されて Fe³⁺ となり貯蔵される。フェリチンには鉄イオン通過のための6個所の通路があり、遊離するためには Fe²⁺ に還元される必要がある。

3. 活性酸素の消去⁹⁾

反応性の高い酸素分子種を消去することは、細

胞にとって不可欠の機構であり、生体には酸素代謝のあらゆる段階で防御する機構が存在している。酵素反応によるものと、非酵素反応の抗酸化剤 (scavenger) によるものがある。

SOD は O_2^- を H_2O_2 と 3O_2 (通常酸素) とに不均化する反応を触媒するもので、酸素の最初の活性化段階を阻止する防御機構として重要である。



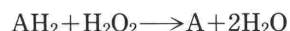
生じた H_2O_2 はカタラーゼで消去される。



SOD は酵素に含まれる金属によって Cu·Zn-SOD, Mn-SOD, Fe-SOD の3種に分類される。

Catalase はヘム酵素で、過酸化水素を分解する。 $2H_2O_2 \longrightarrow O_2 + 2H_2O$

peroxidase も H_2O_2 を分解するが、 H_2O_2 を水素受容体としており、カタラーゼの水素受容体・供給体が共に H_2O_2 であるのとは異なる。



glutathione peroxidase は過酸化脂質または H_2O_2 に対する消去酵素系で、セレン依存性と非依存性の2種類がある。還元型 glutathione (GSH) の存在下でアルコールに転換して無害化する。



従って、この酵素反応系には還元当量を供給する必要があり、酸化型 glutathione (GSSG) は GSH 還元酵素により GSH として供給される。この GSH 還元酵素は $NADPH + H^+$ と共役して GSSG を還元する。しかも、GSH 還元酵素は過酸化脂質消去酵素の律速酵素となっている。



GSH peroxidase 還元系を抗酸化的防御機構とし

て存在させるには、GSH 還元酵素と共に $NADPH$ 生成系が重要となってくる。また GSH の生合成の低下や GSH の細胞外流出も利用限界を限定し、過酸化脂質消去に障害が波及する。更に、GSH 還元酵素は FAD を補酵素とするフラビン酵素で、ビタミン B_2 の供給が支配的な酵素である。

非酵素性抗酸化剤としての α -トコフェロール (ビタミン E) は、不飽和脂質酸ラジカルや O_2^- とともに反応して消去する。アスコルビン酸や GSH の再生形と共役した再生機構で効率の良い抗酸化作用を発現する。アスコルビン酸は水溶性で前者と異なり細胞液中で抗酸化作用を示す。ビタミン B_2 は GSH 還元酵素の補酵素 (FAD) であると共に、直接に過酸化ラジカルを消去する報告もある。GSH 還元酵素と共に GSH の抗酸化能も重要である。ユビキノン (CoQ) はミトコンドリアの電子伝達系の一成分で酸化還元反応に関与しているが、adriamycin による心筋障害や虚血障害に効果のあることより、抗酸化能が論ぜられている¹⁵⁾。 β カロチン、尿酸、エタノールやアニトールにもそれぞれ抗酸化能が報告されている。

4. 虚血心筋における酸素ラジカルによるミトコンドリア代謝障害

心筋は絶え間ない収縮弛緩のエネルギーを、豊富に存在するミトコンドリアの好氣的代謝に負っている。従って、ミトコンドリアは心筋細胞におけるエネルギー代謝の中心であり、細胞内 Ca^{2+} 動態とも深く関係を有し、心筋代謝における役割は大きい。心筋には、1977年 Palmer¹⁰⁾ らにより紹介された如く、生化学的にも形態学的にも性質

表2 虚血の心筋ミトコンドリアに及ぼす影響

	筋細胞膜下ミトコンドリア Subsarcolemmal mitochondria	筋原繊維間ミトコンドリア Intermyofibrillar mitochondria
State 3 呼吸 natoms O/mg protein·min	117±61* (246±50)	331±73 (350±41)
呼吸調節率 (RCR)	4.5±1.1* (8.1±1.7)	5.2±2.1* (9.8±2.3)
GSH peroxidase	6.4±3.4 (7.4±1.4)	10.9±3.3 (10.1±2.9)
GSH 還元酵素	2.3±0.6* (5.4±0.6)	6.3±0.5 (7.4±1.3)
5 DSA 膜流動性 過酸化脂質	0.605±0.004* (0.599±0.005)	0.603±0.005 (0.600±0.004)
nmol·mg prot ⁻¹	0.43±0.16* (0.91±0.30)	0.51±0.17 (0.98±0.41)

括弧内の数値は対照, *印は対照との間に有意差 $p < 0.05$

4mMコハク酸基質 添加,



コハク酸基質と10ulアンチマイシンAエタノール溶液(0.03ug)を添加,



上記の条件下でsuperoxide dismutaseを添加,



図1 心筋の筋細胞膜下ミトコンドリアにおける DMPO スピントラッピング

[亜ミトコンドリア粒子]

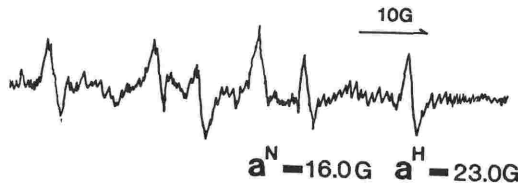
日本電子(株) JES-FX-3X 型 ESR 装置. 測定条件: マイクロ [RF] 4 mW, 磁気掃引幅 3250±50 G, 変調周波数 100 kHz, 磁場変調 2.0 G, 増幅率 5×1000, 応答時間 0.1, 測定温度 25°C

の異なる2種のミトコンドリアが存在し、両ミトコンドリアでは動態の異なることが報告されている。

我々の教室では、犬の左冠動脈回旋枝60分の虚血と、60分後の結紮解除による10分間の自己血液再灌流による申⁵⁾、鍵山¹¹⁾らの両ミトコンドリアに関する実験がある。ミトコンドリアは左冠動脈回旋枝の支配領域の虚血心筋より分離し、polytron による homogenate から直接に遠心分離で得られる筋細胞膜下ミトコンドリアと、これを分離した後にアルカリプロテアーゼ処理で遊離してくる筋原繊維間ミトコンドリアに分けて観察している。

60分虚血による障害度は state 3 の呼吸並びに呼吸調節率ともに筋細胞膜下ミトコンドリアで著しく、虚血後の10分間再灌流でも回復する事はなかった(表2)。また、60分虚血によりミトコンドリア膜の親水部の流動性の低下が、5 doxylstearic acid を用いる ESR スピントラベル法でも認められた。過酸化脂質量は TBA 法ではむしろ低下しており、phospholipase の活性化による膜

対 照



虚 血

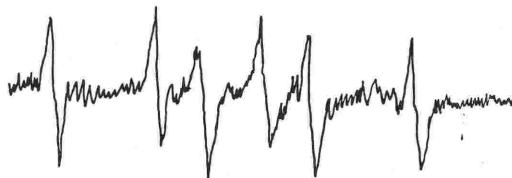


図2 虚血60分後の心筋局所における筋細胞膜下ミトコンドリアの DMPO スピントラッピング

[亜ミトコンドリア粒子]

日本電子(株) JES-FX-3X 型 ESR 装置. 測定条件: マイクロ [RF] 4 mW, 磁気掃引幅 3250±50 G, 変調周波数 100 kHz, 磁場変調 2.0 G, 増幅率 5×1000, 応答時間 0.1, 測定温度 25°C

障害が示唆された。電顕的観察においても筋細胞膜下ミトコンドリアに顕著な形態的变化が認められている⁵⁾。

そこで、生化学的ならびに形態学的に障害が顕著であった筋細胞膜下ミトコンドリアについて亜ミトコンドリア粒子を作成して、リークするラジカルを ESR トラッピング法により同定した。スピントラップ剤としては、DMPO (5,5-dimethyl-1-pyrroline-N-oxide) を用い、亜ミトコンドリア粒子にコハク酸を添加した条件下で ESR スペクトル分析を行った。図1に示す如く、基質添加のみでは特有の波形は認められないが、antimycin A (エタール溶液) を添加して電子の流れを site II で阻止すると、顕著なスペクトルを検出し得た。しかも、このスペクトルは O_2^- の消去酵素である SOD を添加することで完全に消失しており、先に検出されたスペクトルは O_2^- に由来することが証明された⁵⁾。

シグナル波形の超微細構造を解析すると $a^N = 16.0 \text{ G}$, $a^H = 23.0 \text{ G}$ で等強度の6本鎖であり、エタノールラジカルであった。しかし、このシグナルは図1に示した如く SOD 添加により完全に消失し、 O_2^- に由来することは事実である。反応系に加えたアンチマイシンが、エタノール溶液 (10 μl) として添加してあるため、リークにより生じた $O_2^- \cdot (\text{OH})$ がエタノールによりスカベンジされてエタノールラジカルとなり、DMPO-CH(CH₃)OH として検出されたものと判明した。 O_2^- 産生のモデル系であるキサンチン-キサンチン酸化酵素反応系について類似の実験をエタノール存在下で実施したが、この場合にもアルコールの DMPO-CH(CH₃)OH 添加物のシグナルを得、SOD 存在下では同様に消失した。この事より O_2^- ラジカルの生成を確認し得た⁵⁾。

更に、虚血心より得られた亜ミトコンドリア粒子においては、図2に示す如くシグナル強度が増強しており、虚血におかれたミトコンドリアでは、電子のリークが亢進し、 O_2^- の生成量が増加している事が示されている⁵⁾。

この O_2^- 生成の ESR 証明に重ねて、化学的 O_2^- の定量法であるエピネフリン法により再検討を行った。60分間虚血部から得られた subsar-

colemmal mitochondria ではアドレノクローム (A 480 nm) の生成量が増加しており、 O_2^- の生成の高い事が証明された⁵⁾。

対照 2.2 \pm 0.2 OD/min/mg タンパク

虚血 3.0 \pm 0.6 OD/min/mg タンパク

Arroyo ら¹²⁾ も虚血時の心筋におけるラジカル障害をスピントラッピングで観察している。犬の冠動脈左前下降枝を結紮して虚血を起し、スピントラッピング剤である PBN, MNP を含む液で灌流した後に、虚血部・非虚血部から組織を取り ESR によるスペクトル分析を行っている。その結果、炭素中心性ラジカル ($R\cdot$) と酸素中心性ラジカル ($RO\cdot$) が検出された。Folch 抽出のクロロホルム相にも存在する事より膜脂質ラジカルに由来するものとしている。更に、虚血部からの静脈流出液中の共役ジェン (233 nm) の値が、虚血時間の延長と共に増加していた事から、ラジカル種は細胞膜脂質が酸素ラジカルの侵襲を受けた結果であり、虚血心筋障害の病因に過酸化が重要な役割を持つものとしている。

対照	50分	10分	30分	90分	
0.06	0.48	0.85	1.08	1.27	A 233 nm

また、Burton¹³⁾ は心筋組織が活性酸素で直接に障害を受けるか否かを明らかにするために、家兎から interventricular septa を取り出して、これにキサンチン酸化酵素系を作用させて、発生する活性酸素による障害を電顕像により観察している。血管内皮細胞の空胞形成やミトコンドリアの膨化、基底膜からの分離などを認めている。しかし、SOD, カタラーゼ, GSH peroxidase, α -tocopherol などの存在下では、いずれも組織障害が軽度であり、ラジカルの生成が組織障害の主たる原因としている。

5. 虚血時の心筋代謝障害の括め

虚血組織では ATP の分解昂進と共に、キサンチン脱水素酵素が酸化型に転換して O_2^- の産生を伴う。生成した O_2^- による直接の細胞障害の他に、フェリチンからの遊離する Fe^{2+} による Harber-Weiss 反応で反応性の高い $\cdot\text{OH}$ を産生して組織障害が一層助長する。これらの活性酸素により細胞の膜系に障害が及び、過酸化の昂進、流動性^{5,11)} や透過性の異常¹¹⁾ などを生ずる。そのために膜ポンプの機能低下を招き、 Ca^{2+} , Na^+

細胞内濃度上昇をきたし、細胞の機能障害に至る。脂質過酸化や流動性変化は、多くの膜結合酵素や受容体が障害を受ける。その上に、恢復過程としての再灌流は一層の活性酸素の生成を昂進させて障害を助長することになる。他方、 O_2^- は SOD, カタラーゼや GSH-peroxidase の活性を低下させると共にグルタチオン濃度をも低下させており、活性酸素の消去能が一層低下して酸素障害が促進される。これらの過程を図3に括めてみた。

これに対して Aust⁸⁾ らは、脂質過酸化の initiation 反応を直接に誘発する活性酸素種は $\cdot OH$ で

はなく、 O_2^- と $ADP-Fe^{2+}$ との鉄酵素複合体であるとしている。

6. 薬剤による心筋障害

Adriamycin (ADR) は、anthracycline 系の抗腫瘍性抗生物質で広域スペクトルをもち癌化学治療上に有用性の高いものである。しかし、副作用として投与量が体表面積 m^2 あたり 550 mg を超えると重篤な心筋毒性を出現する。ADR による細胞毒性は、心筋ミトコンドリアや筋小胞体において酸化還元サイクルの間に生ずる活性酸素分子

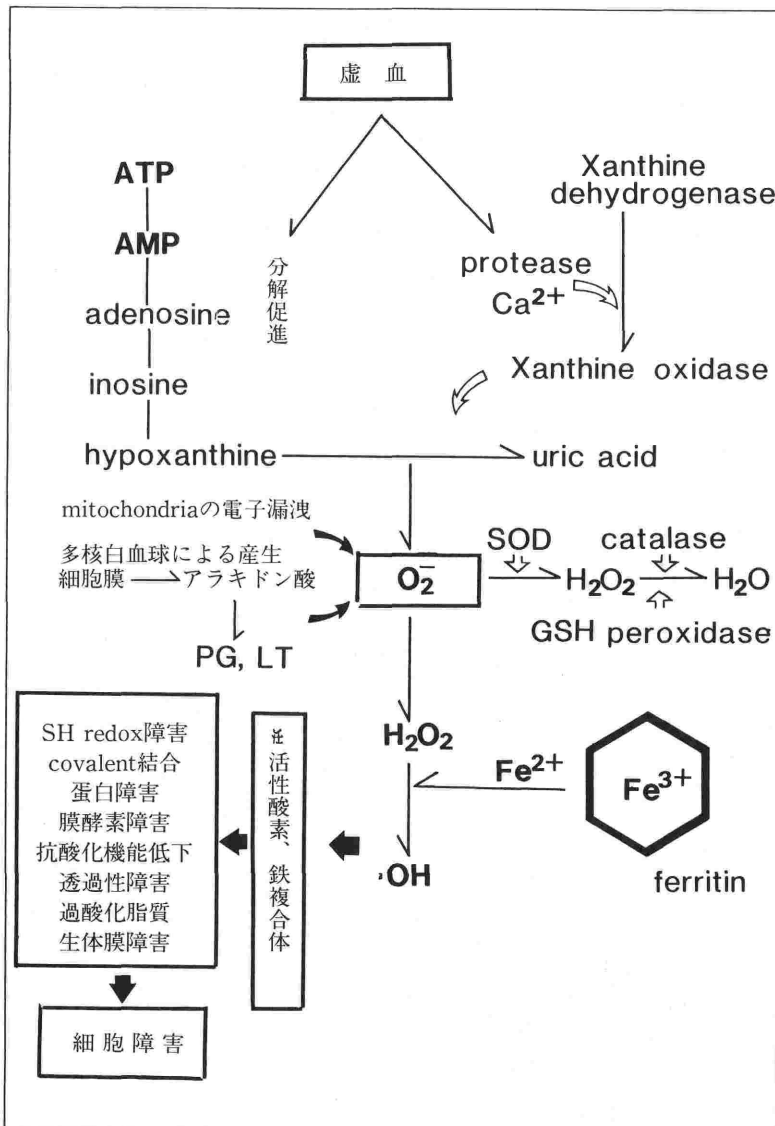
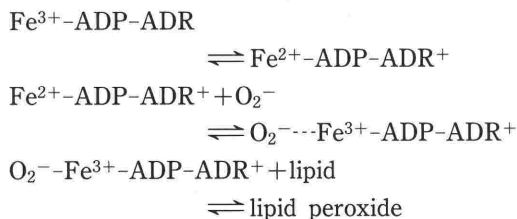


図3 虚血時の心筋代謝障害の概略

種に基づくものである^{13,14,15,16)}。その上に、心筋組織はカタラーゼおよび SOD 含有量が低く、そのために完成酸素種の生成増加に対して感受性が高いと考えられる。

Dorowshow らは¹⁷⁾ GSH-peroxidase が ADR で阻害されることを指摘している。我々の教室の実験では¹⁵⁾、電子伝達系の因子であり且つ抗酸化能の高い CoQ₁₀ 量に低下をきたすこと、さらにミトコンドリアの FAD 量の低下と共に GSH 還元酵素活性の低下が顕著となり¹⁸⁾、そのために GSH-peroxidase-GSH 還元酵素系による過酸化脂質消去能が低下して、ADR による膜の過酸化脂質の蓄積を助長するとしている。ADR による心筋ミトコンドリアの過酸化脂質・呼吸鎖機能などの障害がビタミン B₂ の投与で抑制されることも実証している¹⁵⁾。さらにこれらの抗酸化剤の投与は、ADR による抗腫瘍活性に影響しない事実をも明らかにしており¹⁵⁾、ADR の癌の化学療法における抗酸化剤の有用性を示唆している。

ADR の心筋ミトコンドリアの脂質過酸化の機序は、ADR がミトコンドリアで一電子還元をうけて生ずるセミキノラジカルに基づく。しかし、セミキノラジカルから O₂ に直接に電子が渡されて脂質過酸化がおきるのではなくて、Sugioka-Nakao ら¹⁶⁾ が述べる如く、鉄イオンと結びついて Fe³⁺-ADP-ADR complex を形成して脂質過酸化に及ぶ。Gutteridge¹⁹⁾ もリン脂質リポソームの実験で3価鉄の存在の必要性を認め、カタラーゼやマニトールで過酸化が抑制されぬ事より・OH で過酸化が誘導されぬのではないとしている。この如き結果から、ADR における脂質過酸化は、H₂O₂、O₂⁻ の活性酸素や、ADR セミキノラジカルから直接に誘導されるのではなくて、下記の如く複合体を形成した後の perferryl radical によるという考えが強い^{16,17)}。



終わりに

虚血などによる心筋代謝障害を活性酸素による

障害として把握してみた。生体細胞は常に酸素にさらされているが、酸化反応と抗酸化機構のバランスの上であり、これが虚血などにより乱れると、oxidative stress として細胞への代謝障害を発現してくる。従って、これらの障害への予防・治療として、O₂⁻ の消去はこれに端を発する酸素障害を初期段階で阻止するだけに重要であり、SOD の臨床的応用に期待が大きい²⁰⁾。特に、リポソーム化することで血中半減期の延長や組織への取り込みの改善を計る試みは、関心が高い。また、ラジカルの直接消去や過酸化脂質の消去も重要で、scavenger としてのビタミン E, B, C, CoQ^{15,19)} などの効用にも評価の高いものがある。

文 献

- 1) Kamiike, W., Watanabe, F., Hashimoto, T., Tagawa, K., Ikeda, Y., Nakao, K., Kawashima, Y.: Changes in cellular levels of ATP and its catabolites in ischemic rat liver. *J. Biochem.* **91**: 1349-1356, 1982.
- 2) Tagawa, K., Nishida, T., Watanabe, F., Koseki, M.: Mechanism of anoxic damage of mitochondria: depletion of intramitochondrial ATP and concomitant release of free Ca²⁺. *Molecular Physiol.* **8**:515-524, 1985.
- 3) McCord, J. M.: Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *New England J. Med.* **312**:159-163, 1984.
- 4) McCord, J. M.: Free radical and myocardial ischemia; overview and outlook. *Free Radical Biol. & Med.* **4**:9-14, 1988.
- 5) 申 眩浩: 虚血による心筋障害の発生機序について—ミトコンドリア膜流動性およびフリーラジカル生成の面からの検討—. *久留米医学会雑誌*, **50**: 1162-1177, 1987.
- 6) 高橋 篤, 平沢敏昭, 中野 稔: ミトコンドリアから発生する O₂⁻ 測定に関する新しい化学発光法. *過酸化脂質研究*, **11**: 27, 1987.
- 7) Haliwell, B., Gutteridge, J. M. C.: Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem. J.* **219**:1-14, 1984.
- 8) Thomas, C. E., Morehouse, L. A., Aust, S. D.: Ferritin and superoxide-dependent lipid peroxidation. *J. Biol. Chem.* **260**:3275-3280, 1985.
- 9) 八木國夫編: 活性酸素とスカベンジャー (特集), 治療学, Life Scie. Publ. Co. Ltd. 東京, 19巻, 10-86, 1987.
- 10) Palmer, J. W., Tandler, B., Hoppel, C. L.: Biochemical differences between subsarcolemmal and interfibrillar mitochondria from rat cardiac muscle. *Arch. Biochem. Biophys.* **236**:691-702, 1985.
- 11) 鍵山明弘: 心筋および再灌時の心筋ミトコンドリアにおける脂質過酸化と膜流動性. 心筋代謝研究会編: 心筋の構造と代謝, 六法出版社, 東京, 8巻, 46

- 70, 1985.
- 12) Arroyo, C. M., Kramer, J. H., Leiboff, R. H., Mergner, G. W., Dickens, B. F., Weglicki, W. B.: Spin trapping of oxygen and carbon-centered free radicals in ischemic canine myocardium. *Free Radical Biol. & Med.* 3:313-316, 1987.
 - 13) Burton, K. P.: Evidence of direct toxic effects of free radicals on the myocardium. *Free Radical Biol. & Med.* 4:15-24, 1988.
 - 14) Goormaghtigh, E., Ruysschaert, J. M.: Anthracycline glycoside-membrane interactions. *Biochim. Biophys. Acta.* 779:271-288, 1984.
 - 15) 小倉良平: 抗癌剤アドリアマイシンによる心筋毒性の成因と抗酸化剤の併用効果. *久留米医学会雑誌*, 45:137-156, 1982.
 - 16) Sugioka, K., Nakao, M.: Mechanism of phospholipid peroxidation induced by ferric ion-ADP-adriamycin-co-ordination complex. *Biochem. Biophys. Acta.* 713:333-343, 1984.
 - 17) Doroshow, J. H., Locker, G. Y., Myers, C. E.: Enzymatic defenses of the mouse heart against reactive oxygen metabolites. *J. Clin. Invest.* 65:128-135, 1980.
 - 18) 日野雄二: アドリアマイシン投与時のラット心筋ミトコンドリア GSH-peroxidase-GSH-reductase の動態とビタミン B₂ 酪酸エステルの保護効果. *久留米医学会雑誌*, 47:1319-1333, 1984.
 - 19) Gutteridge, J. M. C.: Lipid peroxidation and possible hydroxyl radical formation stimulated by the self-reduction of a doxorubicin-iron (III) complex. *Biochem. Pharma.* 33:1725-1728, 1984.
 - 20) 吉川敏一: 活性酸素と SOD. *製薬工場, 医薬ジャーナル*, 東京, 7 巻, 329-334, 1987.