



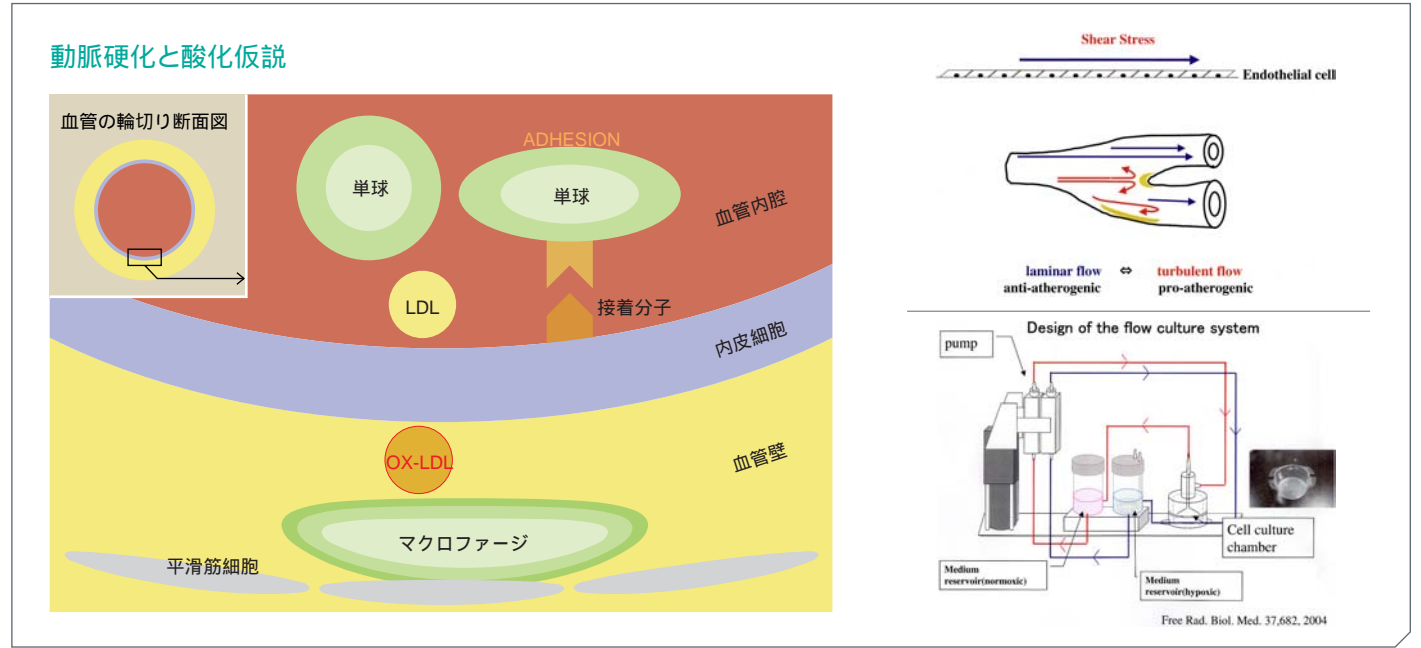
生活習慣病の 予防に貢献

～活性酸素が生体に及ぼすメカニズムを解明～

野口 範子 (のぐち のりこ)

Noriko Noguchi

同志社大学工学部環境システム学科 教授 医学博士



ビタミンEの効果に注目して、酸化ストレスを撃退

近年、動脈硬化やガンなどさまざまな生活習慣病を引き起こすといわれる“酸化ストレス”の研究に注目が集まっている。生体は酸化還元状態をバランスよく保っているが、活性酸素やフリーラジカルと呼ばれるものが過剰に存在すると酸化ストレスを生じる。普通、化合物を構成する原子や分子は対をなした電子をもっているが、フリーラジカルは対をなさない電子（不対電子）をもつため不安定で、脂質やたんぱく質、DNAなど身体にとって重要な物質を攻撃し、その電子を引き抜いて安定化しようとする。活性酸素とは、私たちが呼吸で使う酸素よりも活性度の高い酸素分子やそれを含む化合物の総称で、その中にはフリーラジカルであるものとそうでないもの両方が含まれる。活性酸素やフリーラジカルは細胞内でも生成されるが、タバコの煙や排気ガスの中にも大量に存在し、また、紫外線などが体内に吸収されたときにも活性酸素が発生することが分かっている。まさに、私たちは常に酸化ストレスの脅威にさらされていると言っていこう。

同志社大学工学部環境システム学科の野口範子教授は、動脈硬化の成因の1つとして活性酸素に着目。製薬会社などの産学連携によって、そのメカニズムを解明しようと取り組んでいる。活性酸素によって酸化された“LDL（低比重リポタンパク）”が血管の内皮細胞（血液に接している細胞）を刺激すると、酸化LDLを排除しようとする細胞（単球）が誘導されマクロファージとなって酸化LDLを取り込み細胞内に脂質をためこむ。それが血管の内膜に蓄積、動脈硬化を引き起こす原因になるといわれる（酸化仮説）。「LDLを攻撃する前に活性酸素を捕捉し、酸化の連鎖反応を止めようと考えました」。野口教授が白羽の矢を立てたのが、抗酸化物質。天然に存在するものとしては“ビタミンE”である。ビタミンEは、自分の電子を活性酸素やフ

リーラジカルに与えて安定化させるとともに、もう一つのラジカルと結合することができる。その一方で、ある特定の条件下（活性酸素に比べて、ビタミンEが極端に多い場合など）では、ビタミンEそのものが酸化の引き金になってしまう可能性も指摘されているという。野口教授はビタミンEの構造をもとにして、「より素早く活性酸素と反応し、しかも自分が毒性を持たないような安定的な抗酸化物の研究に力を注ぎました。またラジカルの（捕捉）安定化以外の作用メカニズムをもつ抗酸化物質の酸化抑制作用をも研究するなかで、動脈硬化の発症メカニズムに近づくことができると思います」と話す。今後、動脈硬化を予防する新薬開発に向けて期待が寄せられている。

動脈硬化がなぜ発生するのか、遺伝子レベルで科学的に検証

もう一つ、野口教授が力を注いでいるのが、“シェアー・ストレス（内皮細胞にかかる血流のずり応力）”と動脈硬化の関連を解明することである。動脈硬化は血管のどこにでも発生するのではなく、川の流れと同じように、血管が分岐している部分や曲がった部分など、血流が乱れている（乱流）箇所に比較的しやすい。その反面、血液がまっすぐに流れている（層流）箇所にはできにくいという。

野口教授はある医療機器メーカーと共同で、人工的に血液の流れを作り出す「フロー式混合培養装置」を開発。小型チャンバーに培養液を循環させるポンプを取付けたもので、装置内で血管の内皮細胞を培養し、動脈硬化が発症しにくいとされる層流状態を再現、このとき内皮細胞がどのような遺伝子を発現しているかを解析した。遺伝子解析には「DNAマイクロアレイ（GeneChip）」と呼ばれる解析機器が用いられるが、これはわずか1.3cm四方の基板上で数万個の遺伝子発現応答を一度に解析できるスグレモノ。さまざまな条件下におかれた細胞の遺伝子発現応答を網羅的にみることができ

という。

層流にさらした内皮細胞の遺伝子を解析した結果、「酸化ストレスに対して、細胞を防御するような抗酸化たんぱく質が誘導されていることが分かりました。また、これらのたんぱく質は1つの転写因子に制御されていることが知られています。」と野口教授。内皮細胞が層流にさらされている血管部位にはなぜ動脈硬化が発症しないのか、科学的見地から検証に成功したもので、内外から高い評価を得た。「転写因子の活性を高めるような化合物を設計して、乱流部分の内皮細胞に与えてやれば、動脈硬化の予防に役立つのでは…」と将来の研究に自信をのぞかせる。

環境への適応をキーワードに、酸化ストレスとの共存を研究

現在、野口教授が抗酸化物質として最も注目しているのが、「生姜に含まれるある抗酸化成分」である。産学連携による共同研究で解明を進めたもので、生姜成分中のいくつかの化合物とそれらの修飾化合物について検証した結果、ラジカル捕捉能を示す構造と、細胞の防御機能を高めるような転写因子を活性化する働きをもつ構造をそれぞれ特定できた。「昔から、生姜は解毒や消炎、美肌に効果があると言われていました。天然化合物なので、安全・安心。いくつか面白い研究成果も生まれています」と笑顔を見せる。

野口教授は今年4月、同志社大学の工学部環境システム学科に赴任した。これまで、動脈硬化などさまざまな病気を予防する新薬開発のリソース研究に力を注いできたが、今後は「心機一転」と“環境への適応”を1つのキーワードにしながらか検証を進めていくことにしている。「薬を飲まなくても健康を維持できるような、酸化ストレスと共存できる生体防御システムを解明したい

すね」と意欲を語る。今後、社会システムやライフスタイルが多様化し、酸化ストレスに起因するさまざまな障害が増大すると予測されている。“医学”と“環境”2つの視点を持った野口教授の工学的研究が、まだまだ未解明部分の多い生体メカニズムにメスを入れ、私たちの豊かな暮らしに活かされることが期待されている。

野口 範子 (のぐち のりこ)
同志社大学工学部環境システム学科 教授

専門分野は、生体物質の生化学一般。活性酸素、フリーラジカルによる生体の傷害とその防御機構、抗酸化物質による遺伝子発現制御など多角的な研究を行う。東京で留守番をしている愛犬“花ちゃん（黒豆柴メス3歳）のシャンプー＆フローが趣味。「可愛くて可愛くて…」と尻尾を下げる。4年前に始めたフラメンコは友人はだしの腕(足?)前だとか!?

