

第 30 回日本酸化ストレス学会
関東支部会要旨集

東海大学代々木キャンパス
4 号館 講堂
2015 年 12 月 19 日 (土)

プログラム

10:00～10:05 開会挨拶 (会長 竹腰 進)

10:05～11:10 研究発表 1～4 座長 (石井恭正)

01 アルツハイマー病酸化ストレス仮説に基づいた2-インダノン誘導体の活性評価

○平井 翔子¹, 藤田 亮輔¹, 高橋 恭子¹, 中村 成夫², 大江 知之¹, 増野 匡彦¹

¹慶應大・薬, ²日本医大

02 ラジカル発生剤の刺激による HeLa 細胞の細胞遊走亢進機序の解析

○安井雄三¹, 北谷佳那恵¹, 竹腰進¹

¹東海大学 医学部 基礎医学系生体防御学

03 敗血症患者における酸化ストレス亢進とコレステロール代謝異常

○永瀬 翠¹, 山口順子², 櫻井 淳², 木下浩作², 山本順寛¹

¹東京工科大学 応用生物学部, ²日本大学医学部救命医学系救急集中治療学分野

04 パーキンソン病患者における酸化ストレスの亢進と還元型コエンザイム Q10 の投与効果

○橋本和彦¹, 頼高朝子^{2,3}, 服部信孝², 永瀬 翠¹, 山本順寛¹

¹東京工科大学応用生物学部, ²順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科,

³順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院

11:10～11:20 休憩

11:20～12:10 研究発表 5～7 座長 (福井浩二)

05 尿酸の一重項酸素酸化における中間生成物

○飯田沙也加, 山本順寛, 藤沢章雄

東京工科大学応用生物学部

06 環境ホルモンが雄ラットに与える影響と抗酸化物質の投与効果

○増井友紀¹, 南山幸子², 市川 寛³, 山本順寛¹

¹東京工科大学応用生物学部, ²京都府立大学生命環境科学,

³同志社大学生命医科学部

07 酸化白金ナノコロイドと過酸化水素から生成する一重項酸素の生成効率

○青木紗智子, 本宮紗月, 唐戸祐輔, 山本順寛

東京工科大学応用生物学部

13:30～14:20 研究発表 8, 9 座長 (藤沢章雄)

08 Ca²⁺流入によるミトコンドリアの酸化障害を介した神経突起変性誘因の可能性について

○福井浩二, 中村沙希, 仲西亜由美, 沖廣俊介, 高澤南美
芝浦工業大学システム理工学部生命科学科生理化学研究室

09 ミトコンドリア複合体II電子伝達異常に伴う酸化ストレス発生の生体への副次的作用

○石井恭正¹, 杉田晃一^{1, 2}, 浅利真司¹, 安田佳代³, 山本順寛², 石井直明¹
¹東海大・医・分子生命科学, ²東京工科大・バイオニクス専攻,
³東海大・生命科学支援センター

14:20～14:30 休憩

14:30～15:10 研究発表 10, 11 座長 (李 昌一)

10 肝星細胞の酸化型 DAG による活性化作用の解析

○北谷佳那恵¹, 山本 順寛², 竹腰進¹
¹東海大学医学部基礎医学系生体防御学 ²東京工科大学応用生物学部応用生物学科

11 平面型カテキン誘導体の放射線防護効果

○関根 (鈴木) 絵美子¹, 中西郁夫¹, 上野恵美¹, 今井耕平², 小川幸大^{1, 3}
田草川光子¹, 和氣司^{1, 3}, 鎌田正^{1, 3}, 松本謙一郎¹, 福原潔², 村上健¹
¹放射線医学総合研究所重粒子医科学センター, ²昭和大学薬学部
³千葉大学大学院医学薬学府

15:30～16:30 教育講演 1 座長 (小澤俊彦)

「PHGPx により制御される脂質ヒドロペルオキシド依存的新規細胞死」
今井浩孝 (北里大学薬学部 教授)

16:40～17:40 教育講演 2 座長 (竹腰 進)

「抗酸化物質の臨床応用に関する最近の話題」
山本順寛 (東京工科大学応用生物学部 教授)

17:40～17:45 閉会挨拶

17:50～19:00 懇親会 (4号館2階 代々木食堂 Y-Cafe)

参加費 2,000 円 (学生 無料) 懇親会費 3,000 円 (学生 1,000 円)

1 アルツハイマー病酸化ストレス仮説に基づいた2-インダノン誘導体の活性評価

○平井 翔子¹, 藤田 亮輔¹, 高橋 恭子¹, 中村 成夫², 大江 知之¹, 増野 匡彦¹
¹慶應大・薬, ²日本医大

【目的】認知機能の低下を主訴とする神経変性疾患であるアルツハイマー病(AD)は、根本的治療薬の創製が急務である。一般にアミロイドβ(Aβ)の凝集や蓄積とそれに伴う神経細胞死がADの病因の一つと考えられている。また、凝集Aβは活性酸素種(ROS)の産生を誘発することで神経細胞死に関与しているとの報告もある。そのため、Aβ脱凝集活性とAβ誘発細胞死からの保護効果を有する抗酸化化合物はAD治療薬となり得ると考えた。そこで、当研究室でデザイン・合成した抗酸化化合物である2-インダノン誘導体、環状ジペプチド化合物、尿酸アナログについてAβ脱凝集活性とAβ誘発細胞死保護効果を検討した。【方法】Aβ脱凝集活性の測定には凝集Aβ存在下で蛍光を発するチオフラビンT(ThT)を用いた。Tris-HClバッファーにThT、Aβを添加し、37°Cで一定時間インキュベートすることでAβを凝集させた後、化合物添加直前と添加一定時間後の蛍光強度を測定した。また化合物存在下のヒト神経芽細胞腫由来細胞(SH-SY5Y)に対して凝集Aβを添加し、その細胞生存率をMTT法により比較することで、化合物のAβ誘発細胞死保護効果を評価した。【結果】検討した化合物の中では2-インダノン誘導体のAβ脱凝集活性が高い傾向であった。良好なAβ脱凝集活性を示した3-(6-methylpyridin-2-yl)-1*H*inden-2-olなどは、Aβ誘発細胞死にも保護効果を示した。今後、今回検討を行った2-インダノン誘導体についてAβ誘発細胞内ROSに対する抑制効果を検討する。

2 ラジカル発生剤の刺激による HeLa 細胞の細胞遊走亢進機序の解析

○安井雄三¹, 北谷佳那恵¹, 竹腰進¹

¹東海大学 医学部 基礎医学系生体防御学

【目的】細胞遊走は発生過程における胚形成、成体での創傷治癒や再生など生体にとって不可欠な現象であるばかりでなく、癌転移における癌細胞の浸潤など病的な現象にも深く関与している。最近、過酸化水素などの酸化ストレス刺激により細胞遊走が亢進することが報告されているが、その詳細な分子機序については不明な点が残されている。今回、薬剤により酸化ストレス刺激を HeLa 細胞に与えた際の細胞遊走の変動について解析を行ったので報告する。【方法】酸化ストレス誘発物質である AMVN (脂溶性ラジカル発生剤) 及び AAPH (水溶性ラジカル発生剤) により刺激を加えた。細胞遊走は Wound healing アッセイ及び Transwell migration (TM) アッセイで解析を行い、シグナル伝達の解析については細胞遊走に関連する細胞外シグナル調節キナーゼ (ERK)、接着斑キナーゼ (FAK) 及びパキシリンのリン酸化を Western blotting により解析を行った。また、接着斑蛋白であるピンキュリン及びリン酸化パキシリンの分布を共焦点顕微鏡で観察した。【結果】Wound healing アッセイ及び TM アッセイにより AMVN 及び AAPH の刺激によって細胞遊走が亢進していることが判明した。また、両薬剤の刺激により ERK、FAK (セリン 910) 及びパキシリン (チロシン 113) のリン酸化が亢進された。共焦点顕微鏡による観察では、AAPH の刺激によりピンキュリン及びリン酸化パキシリンの数の増加傾向が認められた。【結語】ラジカル発生剤の刺激によって MAP kinase シグナル伝達系の活性化とともに HeLa 細胞の細胞遊走が亢進することが明らかとなった。

3 敗血症患者における酸化ストレス亢進とコレステロール代謝異常

○永瀬 翠¹, 山口順子², 櫻井 淳², 木下浩作², 山本順寛¹

¹東京工科大学 応用生物学部, ²日本大学医学部救命医学系救急集中治療学分野
感染によって発症した全身性炎症症候群である敗血症は転帰が不良で, 病院内での主な死因の一つである. 日本大学板橋病院救命救急センターで敗血症と診断された患者を入室時, 6 時間, 24 時間, 48 時間, 168 時間に採血した. 年齢の合致した健常人と比較すると, 入室時の血漿中の酸化ストレスの指標である全コエンザイム Q₁₀ 中の酸化型の割合 (%CoQ₁₀) は有意に高く, 組織酸化傷害の指標である遊離脂肪酸 (FFA) 中のポリ不飽和脂肪酸の割合 (%PUFA) も有意に低く, 患者における酸化ストレス亢進と組織酸化傷害の増加が示唆された. またフリーコレステロール (FC) とコレステロールエステル (CE) の比 (FC/CE) が有意に高く, FC を CE にする酵素, レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) の活性低下と LCAT を分泌する肝機能の低下が示唆された. 時間の経過と共に, 組織酸化傷害の指標である FFA や FFA 中のパルミトレン酸やオレイン酸の割合 (%16:1, %18:1) は減少していく患者が多いのに対し, %CoQ₁₀ や FC/CE はあまり変化がなかった. そのため, %CoQ₁₀ や FC/CE の改善が敗血症患者の転帰改善に繋がるとは考えられないかと考えられる.

4 パーキンソン病患者における酸化ストレスの亢進と還元型コエンザイム Q10 の投与効果

○橋本和彦¹, 頼高朝子^{2,3}, 服部信孝², 永瀬 翠¹, 山本順寛¹

¹東京工科大学応用生物学部, ²順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科,

³順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院

先に我々はパーキンソン病患者に対する還元型コエンザイム Q10 の無作為化二重盲検併行群間試験を行い, 発症早期群 (n=33) に対しては Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) の悪化抑制効果が認められなかったが, 病状進行期群 (n=31) に対してはスコア悪化抑制効果を認めた (Yoritaka A et al., Parkinsonism Relat Disord (2015) 21: 911-916). 今回, 上記試験を酸化ストレスの観点から再評価したので報告する. 酸化ストレスは血漿中の全コエンザイム Q10 中の酸化型の割合 (%CoQ10) と生体内ペルオキシナイトライドの捕捉剤である尿酸で評価した. %CoQ10 は進行期群と早期群の投与前値とも同一年齢の健常人値よりも有意に高かった (それぞれ, 12.4 ± 5.9, 10.0 ± 7.0, 3.9 ± 1.3). 300 mg/日の還元型コエンザイム Q10 の投与により血漿中コエンザイム Q10 濃度は有意に上昇したにもかかわらず, %CoQ10 値は低下しなかった. この結果は興味深い, 理由は不明である. 尿酸レベルは早期群ではコントロールとほぼ同一であったが, 進行期の患者群でコントロールよりも有意に低下していた (272 ± 81 と 317 ± 86 μM). したがって, パーキンソン病の進行にペルオキシナイトライドの関与が示唆され, その消去剤 (エダラボン) とコエンザイム Q10 の併用が有効であると推定される.

5 尿酸の一重項酸素酸化における中間生成物

○飯田沙也加, 山本順寛, 藤沢章雄

東京工科大学応用生物学部

一重項酸素は体内でもミエロパーオキシダーゼなどの系で生成すると考えられる。我々は、一重項酸素と尿酸の反応で特異的にパラバン酸が生成することを見出しており、今回はその生成メカニズムを検討した。尿酸の一重項酸素酸化中間生成物を見だし、尿酸-4,5-ジオキセタンおよび5-ヒドロキシアラントインと同定した。これらをHPLCにより単離し中性条件下で静置したところ、これらの化合物の分解に伴い、パラバン酸とその加水分解生成物であるオキサル尿酸が生成した。また中間生成物の分解量とパラバン酸+オキサル尿酸の和が同じであったことから、尿酸-4,5-ジオキセタンおよび5-ヒドロキシアラントインがパラバン酸の前駆体であることが推察された。特に尿酸-4,5-ジオキセタンからは、O-O結合の開裂によりアルコキシルラジカルが生成し、その β -開裂によりパラバン酸が生成すると予想される。

6 環境ホルモンが雄ラットに与える影響と抗酸化物質の投与効果

○増井友紀¹, 南山幸子², 市川 寛³, 山本順寛¹

¹東京工科大学応用生物学部, ²京都府立大学生命環境科学,

³同志社大学生命医科学部

内分泌かく乱物質の生体に与える影響が憂慮されている。合成エストロゲンであるジエチルスチルベストロール(DES)は、雄ラットの精子数の減少をもたらし、活性酸素(ROS)の産生を亢進することが明らかになっている(Minamiyama Y et al. Free Radical Res (2010) 44: 1398-1406)。優れた抗酸化物質でありミトコンドリア機能も改善できるコエンザイムQ10(CoQ10)を特発性不妊症の男性患者に投与した結果、精子の濃度、運動性などが回復したことが報告されている(Safarinejad MR et al. J Urol (2012) 188: 526-531)。実験には8週齢のWister系雄性ラットを対照群とCoQ10投与群に分けた後、投与群には還元型CoQ10を前投与2週間行った。2週間後、DES群には飲水にDESを0.1mg/L添加した。さらに、4週間後にラットを解剖し、肝臓、血漿、睾丸を採取した。肝臓と血漿、睾丸のCoQ10レベルをHPLCで分析した。還元型CoQ10の投与により、肝臓と血漿ではCoQ10レベルの大幅な上昇がみられ、内在性のCoQ9レベルをはるかに上回った。しかし睾丸では内在性のCoQ9レベルを上回ることはできなかった。また、精子の濃度や運動性も改善しなかった。この原因としてラットが本来はCoQ9動物であるためと考えられる。講演ではトコトリエノールの効果についても言及する予定である。

7 酸化白金ナノコロイドと過酸化水素から生成する一重項酸素の生成効率

○青木紗智子, 本宮紗月, 唐戸祐輔, 山本順寛

東京工科大学応用生物学部

白金ナノコロイドはスーパーオキシドを還元し, 過酸化水素を分解するカタラーゼ様活性を持つ新規抗酸化物質として注目を集めている. 先に我々はカタラーゼ様活性を持つのは白金ナノコロイドが酸化されると飛躍的に増大する (Okamoto H et al., *Exp Dermatol* (2012) 21 (Suppl. 1), 5-7) こと, また同時に一重項酸素を生成することを明らかにしてきた. さらに一重項酸素は真核細胞には無害であるが, 原核細胞には致死作用がある (M. Nakano et al., *FEBS Lett.* (1998) 423: 9-12) ので, 酸化白金ナノコロイドと過酸化水素由来の一重項酸素を原核細胞の大腸菌と真核細胞のカンジダ菌に暴露したところ, カンジダ菌の生菌数は変わらず, 大腸菌のみが死滅した. 今回一重項酸素の生成効率を求めたので報告する. 方法はまずナフタレンエンドパーオキシドの熱分解により生成する一重項酸素のモルあたりの MCLA 発光量を求め, 過酸化水素と白金ナノコロイドから生成する一重項酸素量を推定した. これを使用した過酸化水素量で除して一重項酸素の生成効率を求めた結果, 約 1.1%であった.

8 Ca^{2+} 流入によるミトコンドリアの酸化障害を介した神経突起変性誘因の可能性について

○福井浩二, 中村沙希, 仲西亜由美, 沖廣俊介, 高澤南美

芝浦工業大学システム理工学部生命科学科生理化学研究室

老化やビタミン E 欠乏マウスはモーリス水迷路実験などの行動実験で, 認識機能の有意な低下を示す. 我々は, この原因に酸化障害が関与しているとの仮定のもと, これまで様々な検討を重ねてきた. その結果, 脳内での脂質過酸化物の増加, 抗酸化酵素活性の低下, アポトーシスの誘因を明らかとした. しかし, これらはいずれも行動実験終了後の実験動物を解剖したサンプルから得られた結果である. そこで我々は, 酸化ストレスによる神経細胞死が起きる前の変化について注目し, その中で, *in vivo*, *in vitro* で共に神経突起変性が起きることを明らかとした. また, 培養細胞に低濃度の過酸化水素やラジカル開始剤である AAPH を投与すると神経突起変性が誘引し, その発生メカニズムに, 脂質過酸化物の増加とともに, 微小管関連タンパク質の過剰なリン酸化を介したチューブリンの安定性の崩壊とそれに起因するオートファジーの異常が関連していることを明らかとした. 今回, 我々は神経突起変性に細胞外からの Ca^{2+} イオンの流入の可能性について検討した. 実験には, Ca^{2+} イオノファであるイオノマイシンは神経芽細胞腫である N1E-115 細胞において投与量依存的に細胞死を誘引し, 低濃度では神経突起障害を誘引した. また, 短時間のうちに細胞外からの Ca^{2+} 流入が起きていることをイメージングで確認した. 更にミトコンドリア内でのスーパーオキシドや過酸化脂質の産生も蛍光試薬により, イオノマイシン投与群で有意に発光輝度が非添加群と比較して上昇していることを確認した. 以上の結果より, 神経突起変性の誘因メカニズムの一つとして, 細胞外からの Ca^{2+} の流入を引き金としたミトコンドリアでの酸化障害が深く関与している可能性が考えられた.

9 ミトコンドリア複合体 II 電子伝達異常に伴う酸化ストレス発生の生体への副次的作用

○石井恭正¹, 杉田晃一^{1,2}, 浅利真司¹, 安田佳代³, 山本順寛², 石井直明¹

¹東海大・医・分子生命科学,²東京工科大・バイオニクス専攻,

³東海大・生命科学支援センター

我々の研究グループは、酸化ストレス高感受性で短寿命の線虫 *C. elegans* 突然変異体 (*mev-1*) が、ミトコンドリア電子伝達系複合体 II サブユニット SDHC にアミノ酸点変異 (G71E) を有し、部分的な電子伝達阻害を生じることで過剰な活性酸素種を産生し、老化の原因となる酸化ストレスを蓄積していることを報告してきた。(N. Ishii et al., Nature 1998, N. Senoo-Matsuda et al., J. Biol. Chem. 2001)。その後、当該 *mev-1* 変異体を模した培養細胞モデル (SDHC^{V69E} 細胞株) において、SDHC のアミノ酸点変異 (V69E) が過剰な活性酸素種産生を伴いアポトーシスを誘導する一方、高頻度に DNA 変異を生じ良性腫瘍の形質を保持した細胞へと形質転換し得ることを報告し、家族性傍神経節腫や褐色細胞腫の発症機序の一端を明らかにしてきた (T. Ishii et al., Cancer Res. 2005)。さらに、SDHC^{V69E} 細胞株同様に *mev-1* 変異体を模したマウス個体 (*Tet-mev-1*) は、細胞増殖が盛んな胎生期から成熟期にかけて過剰なアポトーシスを誘導することで胎性致死、あるいは性成熟に至るまで成長遅延を起こす低出生体重仔として出生すること、さらに生体成熟後にはドライアイなどの加齢性角膜障害や産仔数の減少・習慣流産の表現型を呈することを報告してきた (T. Ishii et al., Mitochondrion 2011, H Onouchi et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012, Y. Uchino et al., PLoS One 2012, T. Ishii et al., Redox Biology 2014)。近年、当該モデルマウスの組織間質で生じるリンパ球浸潤が加齢依存的に亢進することを確認し、これらのリンパ球サブタイプの特定および生体への影響について解析を行ってきた。本発表では、組織間質で生じるリンパ球浸潤をミトコンドリア複合体 II 電子伝達異常に伴う生体の加齢現象の一つとして捉え、生体恒常性の変化・変容について考察したい。

10 肝星細胞の酸化型 DAG による活性化作用の解析

○北谷佳那恵¹, 山本 順寛², 竹腰進¹

¹東海大学医学部基礎医学系生体防御学, ²東京工科大学応用生物学部応用生物学科
肝組織に局在する肝星細胞はコラーゲンをはじめとする細胞外基質を産生することで肝組織の線維化に関わっている。我々は四塩化炭素の長期投与により線維化を誘導したマウス肝臓中で DAG の酸化型が著明に増加し、その酸化型 DAG によって PKC 情報伝達系が過剰に活性化され肝組織傷害が惹起されることを報告した。本研究ではマウスの初代培養肝星細胞に酸化型 DAG を作用させ、肝星細胞活性化の機序を解析した。肝星細胞は C57BL/6J マウスの腹部大静脈から EGTA、プロナーゼおよびコラゲナーゼ溶液を灌流した後、肝臓を細断し密度勾配遠心法により肝星細胞を単離した。肝星細胞の培地中に酸化型 DAG を添加し 24 時間後に細胞を回収した。肝星細胞の活性化のマーカーである α Smooth muscle actin (α SMA) の発現解析を行い、また、肝星細胞の活性化に重要な役割を果たしている MAP キナーゼ (MAPK) シグナル伝達系の動態を観察した。その結果、酸化型 DAG を作用させることで MAPK 系が活性化されること、また α SMA の発現が顕著に増加することが明らかとなった。以上のことから、酸化型 DAG は肝細胞傷害に関わるだけではなく、肝星細胞の活性化を介して肝線維化の病態に重要な役割を担っていることが強く示唆された。

11 平面型カテキン誘導体の放射線防護効果

○関根（鈴木） 絵美子¹，中西郁夫¹，上野恵美¹，今井耕平²，小川幸大^{1, 3}，
田草川光子¹，和氣司^{1, 3}，鎌田正^{1, 3}，松本謙一郎¹，福原潔²，村上健¹

¹放射線医学総合研究所重粒子医科学センター，²昭和大学薬学部

³千葉大学大学院医学薬学府

現在、放射線がん治療において、がん組織周囲の正常組織を防護することが重大な課題となっている。正常組織を防護することで、治療線量を増加させることができ、治療効果を高めることができる。我々は以前、天然抗酸化物質の活性を増強する目的で、緑茶などに含まれているカテキンを化学修飾し、フリーラジカル消去活性が5倍高い平面型カテキンを得た。そこで本研究では、正常ヒト線維芽細胞やラット胸腺細胞や実験動物を用い、平面型カテキンの放射線障害に対する生物影響について検討を行った。平面型カテキン併用群で、照射後の正常細胞の増殖率や生存率から放射線防護効果を確認した。さらに、動物実験においても照射前に平面型カテキンを経口投与することで放射線防護効果が得られた。これらの放射線防護効果と活性酸素種・フリーラジカル消去能との相関についても検討したので報告する。

教育講演 1

PHGPxにより制御される脂質ヒドロペルオキシド 依存的新規細胞死

北里大学薬学部 今井 浩孝

リン脂質ヒドロペルオキシドグルタチオンペルオキシダーゼ (PHGPx, GPx4) は生体膜リン脂質の酸化の一次生成物であるリン脂質ヒドロペルオキシドをグルタチオン依存的に直接還元できる抗酸化酵素である。PHGPx 欠損マウスは発生過程の7.5日で致死となり、肝臓、心臓、精巣、網膜特異的 PHGPx 欠損マウスでは、それぞれの組織でカスパーゼ非依存的に脂質酸化依存的な新規細胞死が誘導される。しかし、興味深いことに肝臓や心臓 PHGPx 欠損マウスの胎生致死は、母親へのビタミンEの投与により正常に生育できるようになる。また、ビタミンE添加食で正常に生育できた心臓及び肝臓 PHGPx 欠損マウスを通常食に戻すと突然死を引き起こす。この致死の抑制効果にはビタミンEの濃度依存性があることから、ビタミンEとPHGPxにより内在性のリン脂質ヒドロペルオキシド生成を抑制することが生命の維持に必須であることが明らかとなった。細胞内の内在性の脂質ヒドロペルオキシド生成は、脂質酸化消去系と産生系のバランスにより制御されていると考えられる。しかし、産生系の情報は少ない。我々は、最低の餌のビタミンE量で生存できる心臓特異的 PHGPx 欠損マウス (ギリギリマウス) を作成し、脂質産生系がどのような時に亢進し、心疾患を引き起こすのかについて解析をすすめている。たとえば抗がん剤のドキソルビシンの副作用である心毒性や過度の運動疲労は、これらのバランスを崩すことにより脂質酸化依存的な突然死を誘導することも明らかになりつつある。

また PHGPx 欠損による脂質酸化依存的な細胞死はカスパーゼ非依存性の新規細胞死を誘導する。最近、Stockwellらは、変異 Ras がん細胞を特異的に殺す化合物のスクリーニングから、抗がん剤であるエラスチンががん細胞に高発現しているシスチントランスポーターを阻害し、細胞内のグルタチオンを減少させ、鉄を介した脂質酸化依存的な新規細胞死 (フェロトーシス) を誘導すること、PHGPx がその制御因子であることを報告したが、その詳細な細胞死メカニズムは明らかとはなっていない。抗がん剤によるフェロトーシスと我々の PHGPx 欠損による脂質酸化依存的な新規細胞死のメカニズムの解析では鉄の依存性、致死時間など異なる点が多い。本講演ではフェロトーシスを含む脂質酸化依存的な新規細胞死解析の現状について我々の研究も含めて紹介したい。

教育講演 2

抗酸化物質の臨床応用に関する最近の話題

東京工科大学応用生物学部 山本順寛

酸化ストレスが各種病態や老化の進行に深く関わると考えられているので、抗酸化物質による治療や予防が期待されている。本講演では使える抗酸化物質としてエダラボンとコエンザイム Q10 について解りやすく解説したい。エダラボンは脂質酸化を抑制するフリーラジカル捕捉剤で 2001 年 4 月脳梗塞急性期の諸症状改善薬として承認され、広く使われている。さらに、2015 年 6 月筋萎縮性側索硬化症 (ALS) への適応追加が認可されたが、その作用機序はペルオキシナイトライトの消去と考えている。コエンザイム Q10 (CoQ10) はミトコンドリアにおける ATP 産生に不可欠である。生体内のあらゆる場所に存在するのは、ビタミン E やビタミン C と並ぶ優れた抗酸化物質として作用するためと考えられる。ヒトは CoQ10 を生合成しているが、加齢とともに細胞から失われるので、サプリメントによる補給が盛んとなっている。CoQ10 の臨床応用の可能性について言及する。さらに時間があれば白金/パラジウムナノコロイドの白斑への応用についてもふれたい。