

特別講演

ヒトの老化と膜脂質過酸化：食による加齢性疾病の予防を目指して

東北大学未来科学技術共同研究センター

「戦略的食品バイオ未来技術構築」プロジェクトリーダー・教授

東北大学大学院農学研究科「食の健康科学」ユニット 教授

宮澤陽夫

特別講演の宿題をいただき、自己紹介を兼ね、今、思い出したこと、考えていること、研究したいことを素直に述べてみたい。私は、北海道小樽市で生まれ育った。生家前の小樽築港駅の岸壁や防波堤で海遊びし（今は石原裕次郎記念館のヨットハーバーになっている）、通学時には我が家の裏山でトマトやキュウリ、イチゴ、瓜など“季節のおやつ”をかばんに調達し、山上の学校で友人たちとよく食べた。また、母の手料理が美味しかったこともよく覚えている。今は小樽運河の観光客で賑やかだが、高校生の当時はまさに伊藤 整の「雪明りの路」の、あるいは太宰 治の「斜陽」の街そのものだった。丘の上の平磯公園で学級委員会を開き、小樽港を出入りする船がロシアから材木を運んでくるタグボートくらいしかなく、ニシン漁で栄えた戦前の小樽の街がどんなものか皆と一緒に語り合ったりもした。“食”に興味を持ちつつ、生命・健康への“食”の大切さを化学的に解き明かしてみたいと学生時代は漠然と考えていた。食糧化学専攻の大学院に進み、食品学教室の金田尚志教授の下で生体膜脂質の酸素化反応と細胞老化、それへの食品と栄養の働きを研究することにした。要は、からだや細胞の主構成成分である脂質（あぶら）が酸化劣化して細胞機能を低下させ、老化障害の一因になるのではと考えていた。ヒトの脳の重さの半分は脂質から成っていて、その半分（脳の四分の一）はリン脂質であってしかも酸化されやすいアラキドン酸やドコサヘキサエン酸など不飽和脂肪酸に富んでいる。ヒトの脳の脂質が何故酸化されにくいのか、その機構はまだわかっていない。空気中で飽和した水は $250\mu\text{M}$ の酸素を含む。肝細胞のミトコンドリア周辺の酸素濃度は $0.1\mu\text{M}$ くらいであり、血液はヘモグロビンによって 10mM もの酸素を含むので、からだの中は比較的嫌氣的と言えるが、血管や細胞の脂質膜は確実に酸素酸化に曝されている。当時、油脂の酸化劣化は食品シェルフライや食品衛生の関係でさかんに研究されていた。しかし、からだの膜脂質の過酸化については圧倒的な高感度化が求められていたにも拘わらず私の研究目的に合致する分析法はなかった。ヒトの体内で非酵素的な脂質過酸化反応があるのかも疑問視され、細胞内やオルガネラ膜での過酸化脂質の存在自体の証明もなされていなかった。検出には紫外外部吸収では全く無理で、少なくとも蛍光検出の千倍以上の感度が必要だった。ある時、ロシアの論文に、いくつかの化学反応の過程で極微弱な化学発光現象のあることが報告されていて、エビデンスもなしに過酸化脂質からも発光子反応があると予想した。そんなわけでキャンパスの違う東北大学の電気通信研究所にある量子光学の稲場文男教授の教室に通いながら世

界で最も高感度な単一光電子計数装置 (Single photoelectron counter) を当時の新技術開発事業団の生物フォトンプロジェクトで開発し、モデル動物であるショウジョウバエの寿命が長いとハエ個体から発するフォトン強度 (励起酸素分子、今でいう活性酸素) が少なく、寿命とフォトン強度が逆相関することを認めたり、摂餌成分を変えると生体組織からのフォトン強度が変わることも確認した。つまり抗酸化物質を食品から多く摂るとハエ幼虫から発せられるフォトン強度 (活性酸素の量) は低下し、逆に体内でラジカル産生する環境汚染物質や変異原物質を与えるとフォトン強度はスケールオーバーするくらい著増した。

この発光子の反応機構 (脂質ヒドロペルオキシドがシトクロームのヘムと反応し励起状態の活性酸素分子を生じる) を液体クロマトグラフィーの検出部に利用して、脂質ヒドロペルオキシド (PCOOH) の高感度定量のための GL (化学発光) -HPLC 法と装置を開発した。この米国特許は、カリフォルニア大学バークレイ校生化学部の Bruce Ames 教授グループとの熾烈な競争の末、1990 年に得た。この際、国際会議の招待講演で論争の時、オーストリアのグラーツ大学生化学研究所の Hermann Esterbauer 教授と米国イリノイ大学生物科学部の William Lands 教授が私のオリジナリティーを支持する発言をフロアーからしてくださって大変有難かった。あとで判ったことだが、Ames 教室で使用していた光検出装置は私が開発したもので、彼らはそれを知らずに使用していたらしい。競争にはあっけなく勝利した。海外留学経験はなかったが 30 歳代の若い頃に米国の生化学者と国際会議のフロアーで論争し勝ち得た経験は、独創的であろうとしたその後の我々の研究企画に勇気を与えてくれた。本法は、今でもヒト血中の脂質ヒドロペルオキシドを脂質クラスレベルで選択的に定量できる唯一の方法である。さらにその後、過酸化脂質の構造異性や分子種解析のための LC-MS/MS 法を確立した。

GL-HPLC 法を使用して 1988 年には健康なヒトの血漿にホスファチジルコリンヒドロペルオキシド (PCOOH) の存在を証明し、その後 LC-MS/MS による正確な定量に必要な脂質ヒドロペルオキシドの安定高純度標品の合成に成功して、広く内外研究者に提供してきた。実を言うと過酸化脂質の標品というものは我々が作成した以外に、これまで高純度品の作製はできないでいて、これも世界的に過酸化脂質研究が難しい理由のひとつでもあった。現在では、ヒト血中の 1 万分子の脂質中に数分子存在する脂質ヒドロペルオキシドの立体・位置異性の構造解析が可能で、この情報からからだの中の過酸化反応の種類 (ラジカル酸化、酵素酸化、光酸化) を突き止めることができ、これに対応した食品抗酸化成分の活用による脂質過酸化や組織老化の予防を企画することができるようになっている。この技術は輸出に必要な食品ヘルソフの伸延研究にも応用できる。

加齢や老化との関係を見てみる。まず、細胞では、ヒトの全胚由来の正常二倍体細胞は再現性よく 51 回まで継代培養できるが、その後は死滅する。この時、20 回継代培養の若い細胞に比べ 47 回継代細胞までは大きな増加はしないが、49 回培養した細胞では約 50 倍の、さらに細胞死直前の 51 回培養細胞では約 80 倍の急激な著しいリン脂質ヒドロペルオキシドの蓄積が細胞内に認められる。過酸化脂質の蓄積は、膜流動性・ラフトの変化、損傷、細胞質の漏出、タンパク質の酸化・変性と酵素失活、リセプター機能の改変、DNA 修飾と発

癌・突然変異など、多様な影響が発生すると想定される。ラットでは、加齢に伴い過酸化リン脂質の蓄積が顕著なのは肝臓と脳である。肝臓の過酸化脂質量は1ヶ月齢に比べ18ヶ月齢で9倍に、脳では約4倍に増える。肝臓は食餌成分の影響を受けやすいが、食餌の影響の出にくい脳脂質過酸化が加齢と共に増えることを確認できたことは脳細胞の脂質栄養と老化予防を考える時、極めて興味深い。

ヒトの血漿では、65歳以上の健常者では20-60歳の約1.5倍の過酸化脂質濃度になる。動脈硬化の危険因子である高脂血症の患者ではすべての年齢層において健常者の2-3倍の血中過酸化脂質濃度を示す。この過酸化脂質値は血漿中の酸化LDL（動脈硬化の誘発因子）濃度が高脂血症者で高いことを意味する。血中に phosphatidylcholine hydroperoxide (PCOOH)が増加すると、単球が血管内皮細胞のアクチン重合を介した接着因子 ICAM-1 への接着を亢進し、血管壁への脂質沈着を過酸化脂質 (PCOOH) は強く誘発、動脈硬化を引き起こす。この時、Rho-family GTPase が作用して Small G タンパクのひとつである Rac が活性化され、動脈硬化の増悪化に過酸化脂質(PCOOH)の関与を証明した。このような血中過酸化脂質は、例えば、緑茶の飲用で増加を抑えられる。緑茶中のカテキンはキレート作用などで抗酸化性を血中で発揮している。米国化学会の雑誌に発表したこの論文は、とくに心筋梗塞の多い米国で、マスコミに取り上げられテレビでも放送された。その後、緑茶が米国でも随分と飲用されるようになった。認知症やアルツハイマー病者の赤血球に過酸化脂質の異常蓄積（老化赤血球の蓄積）を発見して、これがキサントフィルであるルテインの摂取で有効に除去できることをヒト試験で証明した。ルテインは日本人の赤血球膜に分布するカロテノイドの約50%を占め、認知症者の赤血球膜のルテイン濃度は同じ食事をしている健常配偶者より30%も低い。さらに、ルテインに富むクロレラの摂取でも赤血球の老化が予防できることをヒト試験で証明した。認知症者では二酸化炭素と酸素のガス交換能力が低下していて、その回復に食品の抗酸化成分が大いに役立っている。

食品の有効活用が望まれるが、今の日本人の一人一日当たりの総供給熱量は約2400キロカロリーであり、実際に食べた摂取熱量は約1800キロカロリーで、この差が流通・外食・家庭の食品廃棄・食べ残しの食品ロスであり、日本型食生活の工夫が今後必要になる。食品の機能性で国際競争するのであれば、健康強調表示に疾病リスク低減表示も必要になるだろう。食品と栄養の研究において、専門家として、時流に流されず、着々として確実な基礎研究の一層の深化と進展に尽くしたい。