

5. オキシリポクオリティによる細胞死制御

北里大学薬学部衛生化学 教授
今井 浩孝

[Summary]

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 (GPx4) は生体膜に酸化により生じた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する酵素である。GPx4の欠損や、GPx4活性の低下は、リポキトーススやフォロトーススなどのカスパーゼ非依存性の脂質酸化依存的な新規細胞死を引き起こすことが明らかとなった。生体膜のリポクオリティの変化は、がん細胞における上皮間葉転換による抗がん剤のフェロトーススの感受性の変化に関与していること、オキシリポクオリティの違いにより、細胞死のシグナル経路が異なることも明らかになりつつある。喫煙が原因で起きる慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の発症にフェロトーススが関与することも明らかとなった。

Key Words :

フェロトースス □ リポキトースス □ GPx4 □
上皮間葉転換 □ COPD

はじめに

リポクオリティとは生体膜脂質を構成する脂肪酸の質を示す。リン脂質の分子種の組成だけでなく、脂肪酸の長さや不飽和度の変化、 ω -3系や ω -6系など、細胞内脂質の質の変化が細胞機能へ及ぼす影響の解析が進んできた。脂肪酸内に2個以上の二重結合をもつと、構造上、二重結合に挟まれたメチレン水素(二重アリル水素)にフリーラジカルによる水素の引き抜きが起こり、酸素が付加し、脂質ヒドロペルオキシドが生成する。一方、紫外線などによる一重項酸素($^1\text{O}_2$)は二重結合に親電子付加し、アリル水素の転移と二重結合を形成する炭素に $^1\text{O}_2$ が直接結合する。そのため、フリーラジカルの連鎖反応とは異なり二重アリル水素を必要としないので、二重結合が1つだけのオレイン酸も基質となる。また15-リポキシゲナーゼ (15-LOX) による酵素的な酸化の場合には、位置および立体選択的な酸化が起こり、脂質ヒドロペルオキシドが生成する。またチトクロームCやチトクローム p450 (CYP) によるヒドロペルオキシドやエポキシドの生成、さらに開裂反応による短鎖アルデヒドやリン脂質アルデヒド体の形成など、リン脂質の酸化分子種の数、未知のものも含めると想像を絶する種類が存在することになる。これらは当然、リン脂質の生体膜の質を変化させ、細胞機能に影響を与えることが考えられるが、その詳細がきちんと明らかにされた例は少ない。