第16回　講 演〈1〉

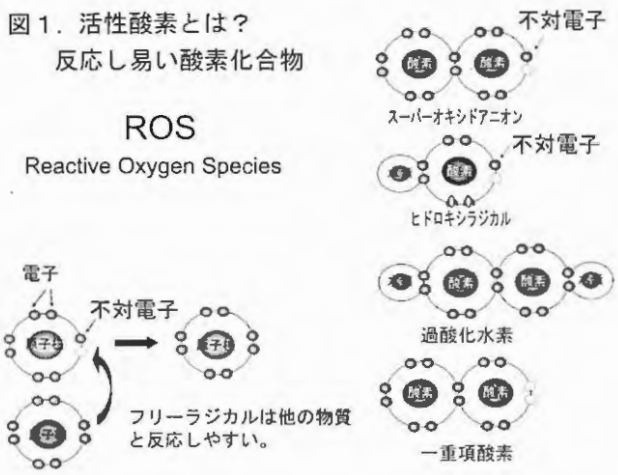
メタボリックシンドロームから活性酸素へ

女子栄養大学栄養科学研究所 所長　香　川　靖　雄

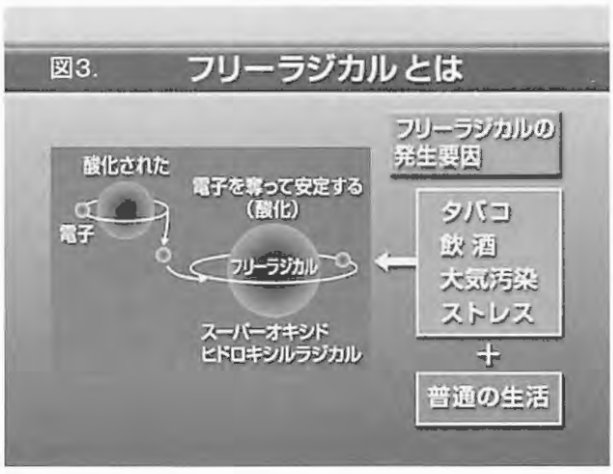
それでは始めたいと思います。最初に，活性酸素にはいままで比較的馴染みのなかった方も大勢おられると思いますが，栄養学との結びつきについてお話をします。最初の絵にありますように，活性酸素が非常によく知られていますのは，悪玉コレステロール（LDL）を酸化して超悪玉コレステロール（酸化 LDL）ができて，これがマクロファージに取り込まれて泡沫細胞という有害な細胞ができます。それから動脈の構造が破壊されて，血管の内面に血栓を作り脳梗塞や心筋梗塞の原因となります。この辺りの話が栄養士の皆さんには大変馴染みの深い話ですので，ここから最初のスライドをお目に掛けましょう。

活性酸素とはどういうものかというと図 1 に示す反応しやすい酸素の化合物です。これを略して ROS と呼んでいますが，Reactive Oxygen Species の略字です[1, 2]。ここに代表的なものを掲げてありますが，その中には不対電子を持っている活性酸素，つまり対になっていない電子です。普通は，電子は対になって安定しているのですが，このスーパーオキシドアニオンやヒドロキシラジカルなど，化学式で書くときに黒い丸点を付けて不対電子を持つ化合物であることを示します。この 2 つは，不安定な不対電子が相手の電子を奪い易いので（酸化）大変反応しやすいものです。しかし，活性酸素の中にはラジカルでないものもあります（図 2）。皆さんが消毒に使っている過酸化水素や，これは馴染みがないかもしれませんが一重項酸素などがこれです。これらを含めて活性酸素と呼んでいます。しかし，実際は活性酸素と言われるものに，これと似た反応を持ちやすい化合物はいろいろあります。NO（一酸化窒素）などの化合物もありますが，話があまり複雑になるとわかりにくいので最初はこれだけに止めておきます。

フリーラジカルというのは大変反応しやすいわけです。いま言ったように，対になっていない電子がありますから（図 3）。そして，活性酸素と呼ばれるもののなかには，そうしたラジカルではないけれども反応しやすい過酸化水素，一重項酸素というものがあります。それから，フリーラジカルのなかに，これは活性酸素と反応して出







てくる物質が多いのです。フリーラジカルは，あとで増水先生からお話があるようなESRでよく計られるものです。だいたいこういうものが仲間です。

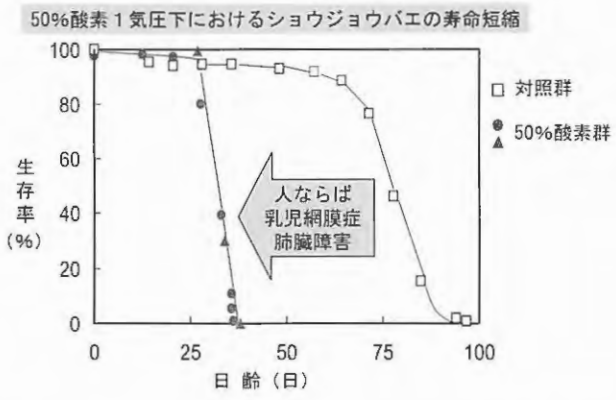
このなかで一番反応しにくいのが過酸化水素だと思いますが，過酸化水素は，傷につけるとバッと泡が出て酸素ができて，その途中で非常に反応しやすい酸素ができてきて細菌を殺します。これは体の中で白血球が殺菌するときに作られています。それから，私どもは大学を出てから有機合成を少しやっていたことがあります。玄人が使う濃い過酸化水素というのは非常に怖いですね。普通のオキシールぐらいで，もう少し濃いのが肌につくと皮膚の中に細かい泡ができて大変痛いのですが，それだけではありません。ある程度濃くなると，過酸化水素の中に新聞紙を入れるとバッと火がつきます。非常に酸化しやすいものです。ですから，反応しやすいということをまず覚えてください。

それから，これは増水先生からお話があるので詳しくは触れませんが，とにかくこうしてフリーラジカルは電子を奪って，そして安定になっていくという化合物です。それから，それだけではわかりにくいのですが，タバコや飲酒，大気汚染，ストレス，これはなぜいけないかというと，やはりフリーラジカル（活性酸素）ができやすいということが根本にあるわけです（図2）。ですから，皆さんに大変馴染みが深いのですが，もう少し根本のところまで皆さんに覚えていただこうというときには，ぜひこれからの増水先生のお話を聞いていただきたいと思います。

そこで，皆さんは「炎症」という言葉を聞いておられると思います。炎症というのは，まず腫れてきます。腫れるだけなら腫瘍もありますが，それだけではなくて赤くなって（血管拡張）熱が出て（代謝促進），痛み（炎症物質による刺激）がある。この腫脹，発赤，発熱，疼痛の4つを四主徴といって誰でも炎症を判断できます。一番簡単な炎症は，お料理をしていて包丁でちょっと肌を傷つけた場合，傷の中ですぐに細菌が繁殖を始めます。それに対して，血管の中から一斉に白血球が，その中にはマクロファージもあるし，好中球と言われる白血球もありますが，出てきて増え始めた細菌を殺していきます。

細胞の中に取り込んだときにどうやって細菌を殺すかというと，活性酸素を使います。白血球というのはNADPHオキシダーゼという酵素を持っています。この酵素が弱いとか，ない人というのは，感染症に大変弱い病気になります。慢性肉芽腫症（chronic granulomatous disease, CGD）という非常に有名な病気です。ですから，活性酸素は，食品学関係の人から見ると悪者になっていますが，活性酸素がないこの患者さんは，だいたい小学校に入る前に亡くなってしまいます。どんなに抗生物質を使ったり，感染を防ぐことをしても，どこからかウイルスかバクテリアが体内に入って，あちこち感染し，化膿して，亡くなってしまいます。ですから，活性酸素

図4．酸素は人体のエネルギーに不可欠だが、過剰は活性酸素を作って有害



というものは体で大事なものです。しかし，それが多過ぎたり，バランスが取れないと病気になるということをまず覚えておいてください。

活性酸素は害があるということが最初に報道で取り上げられてきたのが，いわゆる乳児網膜症です。生まれたばかりの赤ちゃんは呼吸能が低い。だから，特に新生児は保育器に入れて酸素を補給してあげる。酸素は体にいいもので，呼吸が弱いのだから酸素を入れれば健康な子供が育つ，お医者さんもみんなそう考えていました。しかし，例えばショウジョウバエを飼ってみます（図4）[1]。普通の大気中の酸素は20%ですが，これを50%にしただけで寿命は3分の1に短縮してしまうのです。もう少し酸素濃度を上げていくと，鉄でもアルミでも，マッチで火をつけると燃えてしまいます。酸素というのは大変怖いものですが，それが昔はよくわかりませんでしたから入れてあげる。そうすると，寿命がこんなに短くなってしまいます。酸素も，どんな栄養素でもそうですが，なければ困るけれども多過ぎると害があります。活性酸素をつくって有害になります。これがわかりましたから，いまでは保育器に酸素を使うときには，赤ちゃんの肌に酸素検出器をつけます。もしも酸素が高くなってきた場合は警報が鳴るようにできています。高齢者で肺の障害の方もそうです。昔は100%酸素を入れていましたが，そんなことをしたら一遍に肺が破壊されてしまいますから，いまは50%以上の酸素は人間に与えてはならないということになっています。これは外科病棟などでも規則になっています。ですから，酸素というものは必要だけれども活性酸素は大変恐ろしいものだ。場合によっては失明してしまうということをまずお話ししておきます。

それでは，活性酸素が出てきていったい何が壊れてしまうのだろうかという点をお話ししましょう（図5）。活性酸素はいろいろな有機化合物と反応しますからいろいろなものが壊れますが，第一に挙げられるのが人体の設計図である核酸です。活性酸素によってがんができてくるとか，いろいろな障害が起きてきます。寿命も短くなります。それは，核酸の中にデオキシグアノシン，要

図５．活性酸素で破壊される主な生体分子

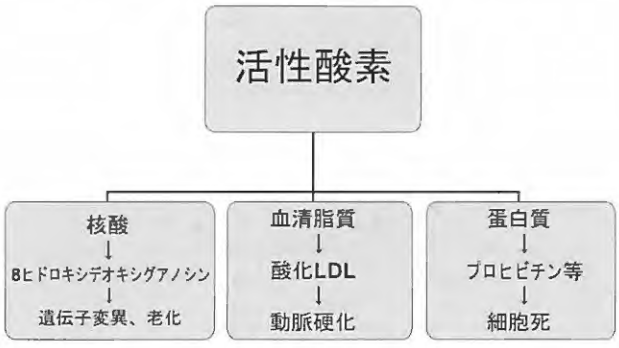


図6．SODの諸性質：銅=Cu,亜鉛=Zn,マンガン=Mnが必要

性 質	Cu,Zn-SOD	Mn-SOD	EC-SOD
分 布	サイトゾル	ミトコンドリア	分泌性
分子量	32,000	88,000	135,000
サブユニット	2量体	4量体	4量体
（分子量）	(16,000)	(22,000)	(35,000)
金属/モノマー	1 Cu, 1 Zn	1 Mn	1 Cu, 1 Zn
阻 害			
CN^-	+	−	++
H_2O_2	+	−	+
ジエチルジチオカルバメート	+	−	++
2% SDS	−	+	++
クロロホルム/メタノール	−	+	−
O_2^{-}・に対する反応速度定数	0.62×10^9	1.2×10^9	$0.72\sim1.0\times1.0^9$
不均一性	糖化、SH 基	SH 基	ヘパリン結合性
相互の抗原性	非交差	非交差	非交差

するにＧと言っていますが，それが酸化されて８－ヒドロキシデオキシグアノシンができる。もちろん，これは体の中に溜まっていては困りますから，これを切り出して尿中に出てくるのです。運動のし過ぎのときなど，尿中に８－ヒドロキシデオキシグアノシンが出てくると，この人は運動が多過ぎて核酸が壊れているなどというのは，このごろは，ちょっとお金がかかりますが検討できるようになっています。

２番目は，栄養学者には大変馴染のある，酸化 LDL ができて動脈硬化になっていく。これは不飽和脂肪酸が酸化されます。それから最後に蛋白質そのものも破壊されます（図５）。恐らくプロヒビチンという名前をご存知の方はこのなかに１人か２人しかいないと思います。最近わかってきたミトコンドリアの蛋白質ではありますが，なぜこういうタンパクがわかってきたかというと，細胞を培養しているときに活性酸素のもとである過酸化水素を少し入れてやる。そうすると，酸化されやすい蛋白質はあとで NEM という物質を使ってカラムで分けることができます。そして取り出してみて，どんなタンパクが酸化をされることによって細胞が死んでしまう。このプロヒビチンという蛋白質はミトコンドリアアミンですが，これは細胞死を防ぐような作用を持っているわけです。ですから，それが壊れてしまうと細胞が死んでしまうということで有名になってきている蛋白質です。だいたい核酸と血清脂質と幾つかの蛋白質が活性酸素によって壊されるから体によくないのだということをまず覚えていただきます。

もう少し具体的にいいますと，活性酸素によって核酸の中に含まれているデオキシグアノシンの８番目の水素Ｈが水酸基ＯＨに変わり８オキシ－デオキシグアノシンになります。ここに酸素Ｏが入るというのが，一番はっきりした活性酸素の作用点です[1]。ＯＨになってしまうと，核酸の増殖のときにＧが変わってしまうので同じコピーがつくれなくなって，がんができたり，いろいろな生活習慣病が起きます。遺伝子情報の伝達を妨害していくわけです。それからテロメアという寿命の回数券には，このＧが多いものですから活性酸素に侵されて，テロメアが短くなると寿命が短くなってしまいます。そういうことで，先ほど言いましたが，８オキシ－デオキシグアノシンができれば尿中に出てきますからわかります。

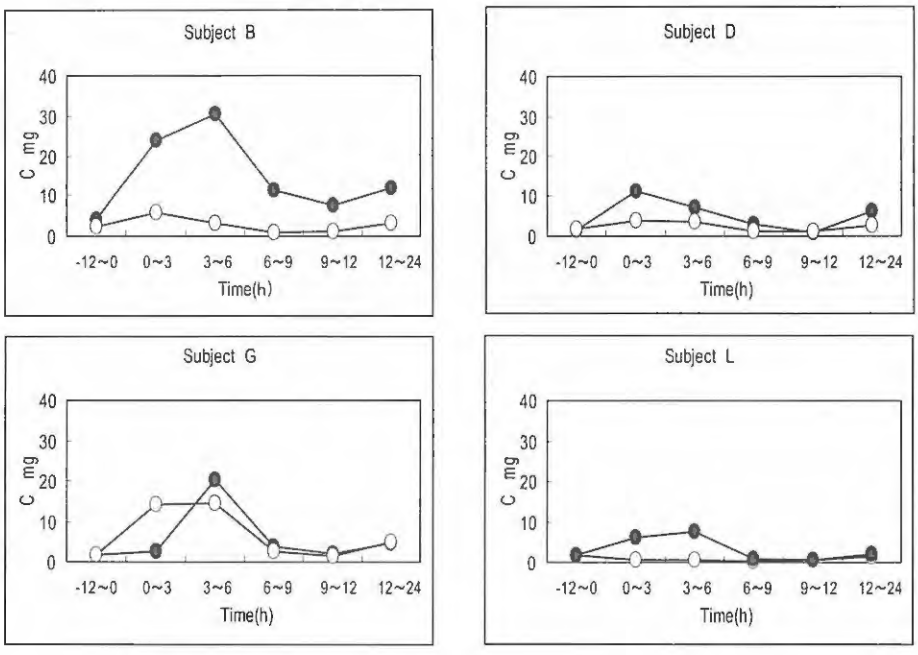
栄養士にとって非常に大事なことは活性酸素を除去する非常に大事な酵素があります。昔の栄養士さんは無機質についてはカルシウムと鉄だけ知っていればよかったのですが，いまはそうではなくてマンガン，亜鉛，銅，こういうものが，栄養士が覚えていなければいけない摂取量になってくるわけです。マンガンはそれほど不足しませんが，亜鉛などというものは，例えば，亜鉛を抜いた中心静脈栄養では大変な障害が起こってきます。それはなぜか。マンガンや亜鉛，銅というのは，スーパーオキシドディスムターゼ（SOD と略）という活性酸素を壊す非常に大事な酵素の成分です（図６）。ですから，栄養士はこれを全部摂るように，特に亜鉛や銅は，いまは穀物の摂取が減っていますから欠乏しやすいので，栄養士さんは大変苦労して献立を立てるわけです。SOD は２種類あります。こちらも入れると３種類ですが，それは銅と亜鉛が入っている SOD と，先ほど言いましたミトコンドリアのマンガン SOD です。これだけ種類があります。銅や亜鉛の結合では，たちどころにこの活性が減ってくるわけです。ですから，組織の障害が起こってくる，褥瘡が起こった患者さんに亜鉛をあげます。あれの大きな原因が，亜鉛の入っている SOD を増やすためです。

しかし，酸素そのものはミトコンドリアでこの ATP を供給していくという大切な働きがあって，このときにどうしてもミトコンドリアで活性酸素が全部の酸素のだいたい２～３％出てきてしまいます。これが変異を起こして，いま言ったテロメアを短くしていったり，遺伝子を壊したり，そのほかいろいろと害があるわけです。

もう１つ，これはあとで寺尾先生のほうから，どうやって活性酸素を食事で防いでいったらいいかということですが，言うまでもなく活性酸素を壊していくのは還元性の物質です。ビタミンＣ，ビタミンＥ，両方とも昔に比べて，ここには栄養士さんが大勢おられると思いますが，昔はビタミンＣというものは１日 50mg と，皆さん覚えていたと思います。なぜそれが倍になったか。いまは

図７．ビタミンCを１mM負荷した時の代謝個別差

●, AsA loading
○, DAsA loading



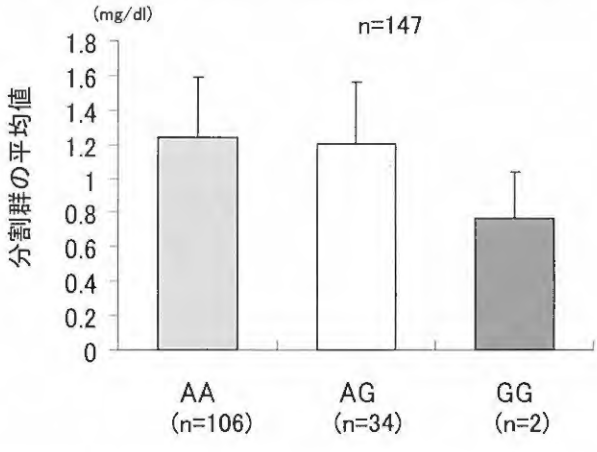
100mg です。そして私共はビタミンCの代謝を調べていて，大変大きな個人差があることを見つけたのです（図７）。今日ではビタミンCは活性酸素を分解し，酸化ストレスを除き，あるいは，毒物代謝に必要ですが，それらの酵素の遺伝子に多型があって個人差が出来ることを証明したのです[3, 4]。また，活性酸素を壊すSODにも遺伝子多型があって，GG型は血液のビタミンCが失われ易いことも判りました[3]。

それから大事なのはビタミンEです。ビタミンEもいまは昔の倍ぐらい，2005年の食事摂取基準では増えています。これは，脂の中にある，あるいは生体膜の中にある活性酸素を壊していきます。これは寺尾先生の話に続くことですから略しますが，活性酸素を除く成分というのはたくさんあります。ビタミンC，ビタミンE，βカロチンの他に抗酸化のポリフェノール類など，これについてはまたゆっくり時間をかけて聞いてください。

最初の話に戻りますと，活性酸素というものは人体に必要なものだけれども度を過ごしてはいけない。だから，私たちの体内には活性酸素の量が多過ぎないように，障害を防ぐようなバランスを取るようになっているわけです。このバランスがしっかりしているうちは，いろいろ病気が起こってきません。これが悪くなってくると，抗酸化力を増やすような食べ物を摂っていけばいいわけです。そういうことで，老化や発がん，動脈硬化，糖尿病，いろいろあります。しかし，これは活性酸素の害が表れてきた場合です。ですから，好気的代謝や殺菌作用で，どうしても活性酸素というのはなくすることはできないし，なくしたら人間は死んでしまいますが，バランスを保つことが大事なわけです。

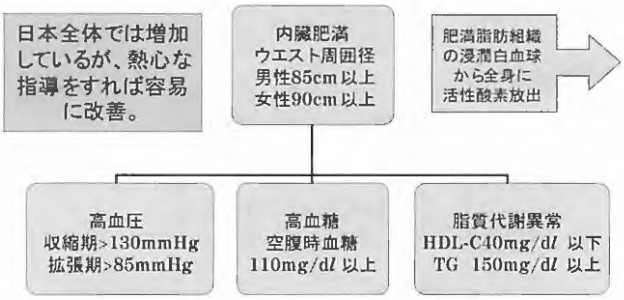
そこで，いま「メタボリックシンドローム」という言

図8．SOD2の遺伝子多型と血清ビタミンC濃度



葉が盛んに言われています。皆さんご存知のように，いままで栄養士さんは皮下脂肪を量っていました。しかし，いまでは国民健康・栄養調査でも，もう皮下脂肪の厚さは量らなくなりました。それから，検診で，栄養士さんの栄養指導で，「コレステロールは250だから，気をつけないといけない」と良く言います。総コレステロールは，2020年からは測定をやめます。ただ「コレステロール」と言うと，その中には善玉コレステロールも悪玉コレステロールもあって混同するからです。しかし，肥満，特に内臓肥満については検査をして防いでいかなければならない。それはなぜかといいますと，肥満が起こればインスリンの効きが悪くなりますから，高血糖になる。高血糖自身が化学反応をブドウ糖が起こして活性酸素をつくっていくわけですが，そのほかに脂肪酸が出てきて高脂血症になる。それから，それ以外の脂肪組織からも血

図９．メタボリックシンドロームの判定基準



圧を上げていくようなアンギオテンシノーゲンという蛋白質が出てきます。こうして内臓肥満，脂質代謝異常，高血糖，高血圧は，実は一体になって，これがメタボリックシンドロームということになるわけですが，これが生活習慣病の一番基本になっています（図９）。

これは申し上げるまでもないことですが，男性はウエストの周囲径が85cm，女子は90cm以上。それに対して，高血圧というのは，普通は上（収縮期血圧）が140mmHg，下（拡張期血圧）が90mmHgで，いづれがこれよりも高いと高血圧と言います。しかしメタボリックシンドロームの場合は上130mmHg，下85mmHg，どちらを超しても正常高値といい，これを高血圧に数えます。それから，高血糖もそうです。血糖値が126mg/dlを超えたら糖尿病です。しかし，もっと軽い110mg/dlのところからメタボリックシンドロームでは高血糖として扱います。それから，脂質代謝異常。ここにはコレステロールは入っていません。善玉コレステロール（HDL）は高いほうがいいわけです。そこでHDLが40mg/dl以下であるとよくない。それから，中性脂肪は150mg/dlを超えたらいけない。この４者が揃うと，スモール・デンス・LDLといって，先ほどの酸化されやすいLDLをつくる超悪玉コレステロールができてくるわけです。こういうことで，この高血圧，高血糖，脂質代謝異常のうちの２つのどれかが揃って，必須条件の内臓肥満と併せてメタボリックシンドロームと定義するのです。

いま日本ではメタボリックシンドロームの人の数は大変増えています。メタボリックシンドロームの人は予備群まで入れて中高年男性の約半数です。正常な人は半分以下です。40歳以上の人を調べて，メタボリックシンドロームの危険がない人は半分しかいません。驚くべき数です。女性は，若い人は痩せ過ぎが問題ですが，やはり中高年の２割がそうです。日本で大変人気のあるルノワールの裸体はムクムク太っていて綺麗でかわいいですね。いまの痩せた人のファッションショーなどは，本当は健康によくないのです。ルノワールの描いた健康な美女というのは皮下脂肪が多いです。しかし，ここのウエストをご覧ください。日本人よりも，向こうの女性は腰がギュッと締まっていますから，アメリカのメタボリックシンドロームのときには，85cmを超えたら女性はメタボリックシンドロームです。この人たちの皮膚をつまんでみると，確かに非常に皮下脂肪が多いわけです。しかし，これは生活習慣病とは無縁でこの人たちは本当に健康です。ですから，国民栄養調査は，栄養士が非常に誤解をしていました。肥満を皮下脂肪で判定することは中止になりました。皮下脂肪を量るのは高齢者の栄養アセスメントで，本当に栄養が足りなくて皮下脂肪が足りないときです。

内蔵脂肪というのは，昔は生物が短い期間のエネルギー貯蔵というものがどうしても要るわけであって，それは内臓に入れていたわけです。それから，女性の出産など長い期間のエネルギーの供給源も，お産をして，育児をして，あまり外に食べ物も取りに行けないときのために皮下脂肪があったわけで，そちらのほうはあまり害がありません。これに対して内臓肥満は，ありとあらゆる生活習慣病が起きてくるわけです。ですから，ここに気をつける。しかし，太るだけでどうして血管がダメになってくるか。それがきょうのお話です。

どうしてメタボリックシンドロームが身体にいけないかというと，これからお話ししますように，活性酸素の関与がわかってきたのです。それは，つまり，肥満脂肪組織から活性酸素が出てくるということです。その仕組みが大変詳しくわかってきたわけです。このスライドはかなり複雑ですが，初めての方も多いと思うのでレジュメに詳しく書いてあります。MCP-1（単球走化性蛋白質１）というものが肥満した脂肪組織から出てきます。MCP-1に引かれて，血液の中にある白血球の一種，単球が脂肪組織の中に入ってきます。そして，単球はマクロファージに変わります。ここで活性酸素をどんどん出します。それだけではなく，悪玉のアディポサイトカインという，TNF-α（腫瘍壊死因子α）は脂肪細胞から直接出るのではなく大部分はマクロファージが作るのです。このマクロファージが組織の中に入ってくることを浸潤といいますが，この活性化が起こって，活性酸素ができて，先ほど言ったような機構が動脈を侵していくのです。肥満した細胞を調べてみますと，脂肪細胞のあいだにマクロファージが浸潤しています。普通，白血球というものは血管の中にあって組織の中にはありません。これが入ってくることを浸潤といいます。ここから活性酸素が出てきて，いろいろと悪いことをするわけです。活性酸素形成は内臓肥満に大変特異的で，皮下脂肪でこういうことはあまり起こりません。

先月の末に行われた日本肥満学会をお聞きになった方はもっと詳しいお話を聞かれたはずですが，学会長の春日先生が，肥満はどうしていけないかを，このMCP-1が肥満した脂肪細胞から出てきて炎症性の反応を起こしていくのだからと証明されたのです。１つは，このMCP-1をトランスジェニックマウス（遺伝子導入マウス）といいまして，この遺伝子をマウスの中に入れて，たくさんMCP-1をつくるようにしました（図10）。そうすると，ますます激しい炎症が起こってインスリンが効かなくなっていきますから耐糖能の減少，そして，い

図10.単球走化性因子 MCP-1の役割
monocyte chemoatractant protein 1

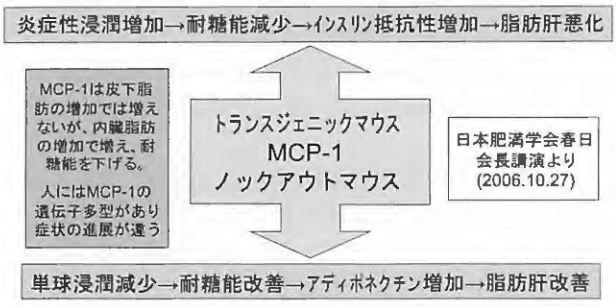
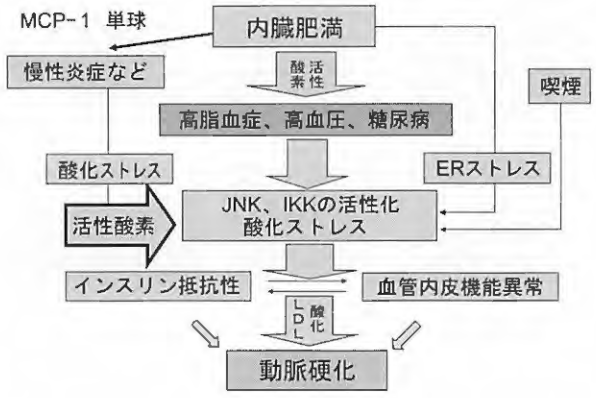


図11. メタボリックシンドロームから酸化ストレスへの経路



ま脂肪肝が起こりました。メタボリックシンドロームに伴う脂肪肝というのが非常に大きな問題です。これはアルコールを飲んで起こる脂肪肝ではなく，内臓肥満で起きてくる脂肪肝というのが，いま日本人の健康にとって大変重大な問題になっています。国民健康保険の検診でGPT（グルタミック・パイルビック・トランスアミナーゼ，最近ではALTと略）が高くなってくる人の大部分は，この脂肪肝が悪化したためです。

逆に，このMCP-1を取り除いてしまったマウスはどうなるでしょうか。ノックアウトマウス（遺伝子除去マウス）といいます。ノックアウトマウスでは，もちろん単球は入ってこない。そして，アディポネクチンという善玉の，非常にいい成分の蛋白質が脂肪組織から出てきて脂肪肝が治ってしまう（図10）。これは大変なことですね。これは大変治しにくい病気でも，活性酸素が作られなければ治るのです。

繰り返しますと，MCP-1は皮下脂肪の増加では増えないけれども，内臓脂肪の増加で増えて耐糖能を下げてしまうわけです。これは我が国だけではなく，レジュメの最後に1つだけ文献を引用してありますが，きょうの話のポイントです。この話は国際的に大変盛んな研究の対象になっていて，これによって，いままで脂肪肝というものは生活習慣病から少し離れていましたが，実際は臨床検査の項目として一番頻度高く関わってくるのは脂肪肝です。

そこで，自治医大の岩本先生と柳沢さんが調べてくれましたが，活性酸素のもとになるMCP-1の量が人によって違うのです。というのは，これは-200, 2518という遺伝子の上流部分ですが，このアデノシンであるべき塩基がグアノシンに変わるような遺伝子多型があります。この人たちを調べてみると，糖尿病を起こしやすい人に有意に危険なMCP-1の新しい多型の発見があったわけです。

これは先ほど説明したところの復習ですが，活性酸素が出てきて酸化LDLをつくってマクロファージをつくっていきます。マクロファージが泡沫細胞になっていく。もう少し詳しく言いますと，活性酸素が働いて泡沫細胞ができて，これが血管の内膜の下に溜まっていきます。そして，いろいろな活性酸素の悪い反応があるわけですが，根本的にはこうして血管にいろいろな損害を与えていく。それで，動脈硬化が起きるということであります。この辺が一番大事なところです。

ですから，活性酸素を防いでいくということは，1つは動脈を守っていくということになるわけです。興味をお持ちの方は，もう少し詳しいお話があります。このなかには，企業の研究所その他でご専門の方も来ておられますので多少詳しく申し上げますと，悪玉コレステロール（LDL）が酸化LDLになる。酸化LDLになると，マクロファージには酸化LDLを取り込んでいく酸化LDL受容体というのがあって怖いわけです。ここに入っていって，たくさん泡ができています。脂質を取り込んで，ここで泡沫細胞ができて，これで動脈硬化が起こって行きます。実際には図11のように肥満，炎症反応から複雑な情報伝達系があるのです。そしてそこでは様々な炎症に関する蛋白質キナーゼなども作用します。細胞の中の情報伝達系で，JNKやIKKと言われるような一種の蛋白質をリン酸化するキナーゼと呼ばれる酵素があって，それがこういうところに障害をしたり，インシュリン抵抗性を上げていったりするわけです。では，喫煙や慢性炎症なども関係してきて，それで初めてメタボリックシンドロームがただの肥満ではなくて，血管系その他の組織が侵されていくのです。

これはもう少し専門的になりますが，メタボリックシンドロームのときに，このごろは慢性炎症の指標であるC-reactive protein: CRP（C反応性タンパク）を測定するようになってきています。そのように慢性の炎症症状を詳しく自治医大で研究してなぜ高血圧が内臓肥満から進むかが判りました。CIASI (cold-induced auto inflammatory) という蛋白質によって慢性炎症，高血圧症が進んでいきます。ですから，実際は内臓肥満から起こってくる活性酸素の症状というものは大変複雑な経路を通って，スーパーオキシドディスムターゼを止めてしまうとか，炎症を抑制するものを抑えていく。それから，活性酸素が出ていって高血圧を起こす。

もう1つ，高血糖自身が，ブドウ糖というものは蛋白質と反応していろいろな化合物を生じていきますが，そ

れによって酸化ストレスができてくる。そして，血管内細胞の機能が侵されて，先ほどから繰り返しているように動脈硬化から心筋梗塞，脳梗塞を起こしていく。ブドウ糖が高いということだけで，糖尿病というのは，原因は何であれ血糖を下げるだけでよくなってきます。それは，血糖が活性酸素を生んでいるからです。

それから，これは私どもの専門のミトコンドリアの話ですが，ミトコンドリアは活性酸素ができてくる中心の場所です。ここで大部分の一般細胞の活性酸素というのはできています。もちろん，白血球や血管内皮には先ほど言ったNADPHオキシダーゼで活性酸素をつくっていくわけですが，普通のどの細胞にも活性酸素をつくるのはミトコンドリアです。しかし，これが活動してあまり増えては困るから，ここにマンガンを含んでいるスーパーオキシドディスムターゼがあって活性酸素を予防しています。活性酸素ができてしまうとミトコンドリアのDNAのグアノシンが壊れて，そして電子で助けが障害される。ますます悪循環が起こってきます。

ミトコンドリアのDNAが活性酸素で壊れて本当に老化が起こることが証明されました。実は，スウェーデンで大変素晴らしい仕事が行われまして，ミトコンドリアのDNAが活性酸素で壊れていきます。壊れていくのは，もちろんそのままでは困るので修復酵素があります。その修復酵素を除いてしまった。そうすると，活性酸素が出てミトコンドリアのDNAが古くなっていきますから，ここにあるように，これはマウスのおじいさんです。早く年を取ってしまったわけです。マウスというのは，1週間が人間の1年に相当しますから，2年生きたマウスというのがだいたい100歳老人に相当するわけですが，これは，数ヵ月でおじいさんになってしまうわけです。

活性酸素というのは運動でも出てくるわけです。ミトコンドリアの活動が盛んになるから。もちろん，運動のし過ぎは活性酸素が増えて大変危険ですが，トレーニングをしているとマンガンSODの量が増えていくわけです。ですから，あまり運動をしたことがない人がときどきトレーニングをすると活性酸素が増えて大変ですが，だんだんトレーニングをしていくことでマンガンSODが増えて活性酸素はそんなに増えないということです。

昔の人は激しい運動をしたので活性酸素が多く出ました。そのためにSLの時代の操車係や燃料係の人たちの寿命は短かったのです（図12）。運動は健康にいいと言われていますが，運動のし過ぎは有害です。体育学部の卒業生というのは理学部や文学部の卒業生に比べて7年寿命が短い。有名な選手は早く亡くなりますね，まあ長生きする方もいますが。これをよく覚えてください。ですから，運動はしなければいけませんが，やり過ぎも困るということで，どれぐらい運動をすればいいかは厚生労働省が決めています。60代の方ですと，運動の強さを脈拍でだいたい110ぐらいがよい。つまり，このような運動というのは，話をしながら早足で歩く。話ができないような激しい呼吸は，むしろよくない。そのぐらいの強さの運動を毎日20分やってください。1週間で140分と決めてあります。このぐらいが一番健康にいいということになっていて，決してトライアスロンなどの激しい運動をしないと健康を保てないということではありません。トライアスロンでは，かえって寿命が短くなります。

それから，専門の栄養士さんが大勢おられるので言っておきます。今度，図13のような「健康づくりのための運動基準2006年」ができました。数値だけ覚えておいてください。これはMETSという単位で運動を表しています。1METSは，いま皆さんがいるようにジッと座っているときの酸素消費量です。安静時の代謝量が1METSです。そして，ジョギングなどをすると酸素の消費量が3倍ぐらいに上がります。このMETSは非常に便利な単位で，METSの値に自分の体重を掛けて，1時間なら1時間運動をします。METS×体重×時間で消費したカロリーが出てきます。ですから，1日200kcalの運動が必要だと言われたら，4METSの運動をするのだったら，例えば私の体重は60kgだからということですぐに計算ができるわけです。一番わかりやすいのは，体重60kgの人が10分間ジョギングをすると，これは10METSですから100kcal消費できるわけです。バスケットボールぐらいになると20METSです。このぐらいになると続けていられません。そのぐらいの運動量です。

図12 職種群と脳卒中発生率

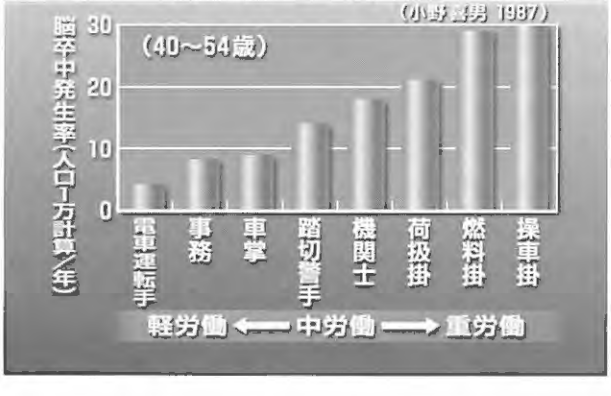


図13. 健康づくりのための運動基準2006

運動によるカロリー消費量(kcal)＝METs × 時間数 × 体重
METs例：速歩は4、ジョギングは10、バスケットは20
60kgの人が10分間ジョギングをすれば100kcal消費できる。

身体活動量： 23メッツ・時/週
強度が3以上の活動で1日当たり60分。歩行中心の活動であれば8,000-10,000歩に相当。

運動量：4メッツ・時/週
たとえば速歩で60分、ジョギングやテニスで約35分

最大酸素摂取量の基準値(酸素 ml/体重kg/分)

20歳代	男性 40	女性 35
60歳代	男性 33	女性 28

METS＝metabolic equivalents=代謝当量
METS：運動強度の単位：1METS＝3.5ml 酸素/分/体重
運動時の酸素消費量を安静坐位の酸素消費量の倍数で示す。

認知症を防ぐにも活性酸素に大変関係がありますが，「健康ニッポン21」は失敗しましたね。みんなの運動量を，1日1,000歩ずつついままでより余計に歩くというのも減ってしまったし，野菜や豆類，魚介類を食べる人も減ってしまったということで，いま，どうしたら健康になれるかが大問題になっているわけです。つまり，いまの世の中は健康ブームで，みんな健康になっただろうと思うけれども，大変不健康な時代に突入したわけです。日本人の野菜摂取量は年々減っていきました。これによって活性酸素が減ったからですね。それに対して，アメリカではこれではいけないということで，「1日5皿の野菜を摂ろう」という運動に成功したのです。「ヘルシーピープル2000」で驚くべきことは，がんの死亡者が日本ではそんなに減っていませんが，向こうでは大幅に減りました。実に目標の250％を達成した。素晴らしいことですね。あるいは，白人に多い肺がんや乳がんの死亡も175％達成した。これは活性酸素の栄養学にとって大変大事なことです。

そこで，野菜をあまり食べていない国がモンゴルです。司会の小松先生が最初にウランバートル，それから，もっと極端に野菜を食べないムルンというところで何回か調査をしています。これはモンゴル語を話せないと調査できませんから，ソドビレグさんが手伝ってくれました。そこで，栄養学の皆さんにもぜひ言っておきたいことは，モンゴルのように動物性食品ばかり食べているときっとコレステロールが高くて中性脂肪が高くて，それで動脈硬化を起こして寿命が短いのだろうと思うでしょう。

しかし，現地に行って調査をしている人間はそれと全く逆のことがわかります。血清コレステロールなどはアジア諸国で一番低いのです。それから，血清中性脂肪もアジア諸国で一番低い。では，どうして寿命が短いのかというと活性酸素が多いのです。モンゴル人で計ってみると，活性酸素のストレスを活性酸素の代謝産物で測ると，モンゴル人はこんなに多いということがわかってきました（図14）。それは，先ほどのMCP1のせいかというと，そうではありません。日本人とこういうところを比べてみると，活性酸素の危険があるのはむしろ糖尿病を起こしやすいパラオやタイ，トンガもそうですが，南

図14. 日本人とモンゴル人のROMの比較

(ROM: Reactive Oxygen Metabolite, 活性酸素代謝物)

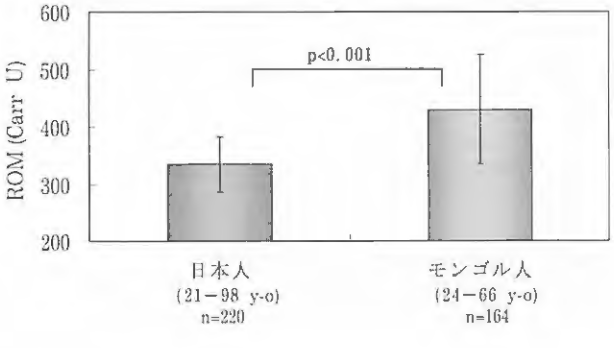


図15. モンゴル人の短寿命、疾病と活性酸素

基盤研究B: モンゴルでは酸化ストレス度が高く・抗酸化能が低い

Komatsu, F., Kagawa, Y. et al. Investigation of Oxidative Stress and Food Styles in Mongolian People, Comparing to Japanese People

	D-ROMテストの結果	平均余命
モンゴル人（人数164名）	429.7 ± 95.2 Carr U	♂62 ♀69
日本人　（人数220名）	335.3 ± 59.8 Carr U	♂79 ♀85

有意差　P ＜ 0.001

酸化ストレスの重要指標である 尿中の8-ヒドロキシデオキシグアノシン
血清マロンジアルデヒド修飾LDLコレステロール
のいずれもモンゴル人で高かった。（ムルン地区のデータ）

のほうの旧モンゴロイドという人たちです。そういうところに確かに多くて活性酸素によって糖尿病が起こるのですが，モンゴルは日本人とそんなに違わない，中国人とも同じぐらいです。

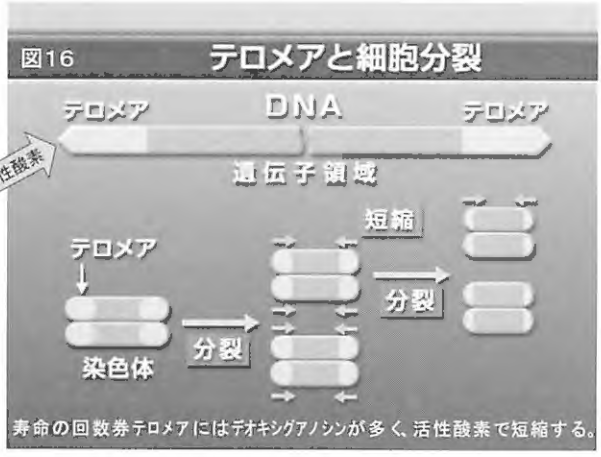
そして，食べているものにほとんど野菜がない肉饅頭を作っています。日本と比べて魚をほとんど食べないし，野菜は日本の4分の1しか食べません。それに対して肉や乳類，脂肪はたくさん摂っています。ですから，活性酸素が多いのは当たり前で，寿命も男性・女性とも，日本に比べてだいたい17年短い。それから，先ほどからお話ししている尿中の8−ヒドロキシデオキシグアノシンが，活性酸素によってたくさん尿中に出てきていることがわかりました。これは文部科学省の科学研究費をいただいて現在続けているわけですが，野菜を食べていないのでビタミンCやEが少ない。それから，マロンダイアルデハイド，これは活性酸素の産物ですから多いわけです（図15）。活性酸素の指標の一つのマロンジアルデヒドが日本人で40だとすると，モンゴル人は109とか117とか非常に多い。活性酸素の害が多いということがわかってきました。

最後に，活性酸素で何が酸化されていくか。遺伝子とリピード以外に，このごろはプロテオミクスと言いますが，いろいろな作用を細胞に与えて，その結果変わってきた蛋白を網羅的に調べていくのです。このプロテオミクスをご覧になると，2～3年ぐらい前から，これで酸化されるタンパクのなかにはプロヒビチンと呼ばれるタンパクが一番よく見られて，あとは熱ショックタンパクなどいろいろ活性酸素で壊れてしまいますが，このプロヒビチンは大変面白い性質を持っています。これはどの細胞にもありますが，脂肪と一緒に脂肪細胞から毛細血管の中に出てきます。全身の細胞で，こんな細胞はほかに存在しません。ですから，プロヒビチンに対して結合していくような，こういうアミノ酸配列のものをペプチンと合成しまして，こういうのは創薬と言います。これをグリシルグリシンで繋いで，あと細胞に自滅反応（アポトーシス）を起こすKLAKKLAKK（クラッククラッククラック）というペプチドを結合するのは非常によく使う手段です。そのアミノ酸のKがリジンで，Lはロイシン，Aはアラニンです。こういうものの繰り返し構造

をつけ，それを注射すると，脂肪細胞の一番表面の血管が死んでしまいます。そして，脂肪組織が減って肥満が一挙に治ったわけです。これは大変なヒットで，ネイチャーメディシンの2004年に載っています。

笠嶋君たちと今度，プロヒビチンというタンパクそれ自体についての研究を，ミトコンドリアの研究を私どもはしていますから，今月号のJBCに載っていますのでご覧ください。大変複雑な話なのでここまでに止めておきますが，とにかくこれによって，あれだけ治療が困難な肥満というものが治るようになるかもしれないということで，いまはまだ動物実験の段階ですが，食事の摂取も減ってきます。それから，なぜ寿命が縮むのか。これはグアノシンが多いからです。デオキシグアノシンが多くて，活性酸素で8－ヒドロキシデオキシグアノシンになるから細胞の寿命などが減ってしまうのです。

これは，どうして活性酸素によって寿命が縮んでいくかという話ですが，やはりテロメアの長さが活性酸素によって短くなるためです。テロメアというのは図16に示すように，染色体の両側を保護しているDNAなのですが，これは細胞分裂の度に短くなっていきます。生まれたときにはテロメアの塩基の数が1万個あるのですが，100歳老人では必ず5千個にまで短くなり，もはや細胞は分裂出来ないのです。過栄養で分裂が促進されたり，活性酸素を生じる過激な運動や肥満では人間の寿命が短くなっていくわけです。しかし，適切な運動をしてメタボリックシンドロームを防げばテロメアの短縮は遅くすることができます。この講演をしている建物の中に女子栄養大学栄養クリニックがあって皆さんに指導をしています。これは去年のデータです。腹囲が平均92.5cmぐらいの方がここまで減りました。それによって，血圧や血清脂質，一番大事なインスリン抵抗性も改善されました。ですから，活性酸素の害を防いでいこうというのは，一番基本にある内蔵肥満を治療していけばいいということが言えます（図17）。



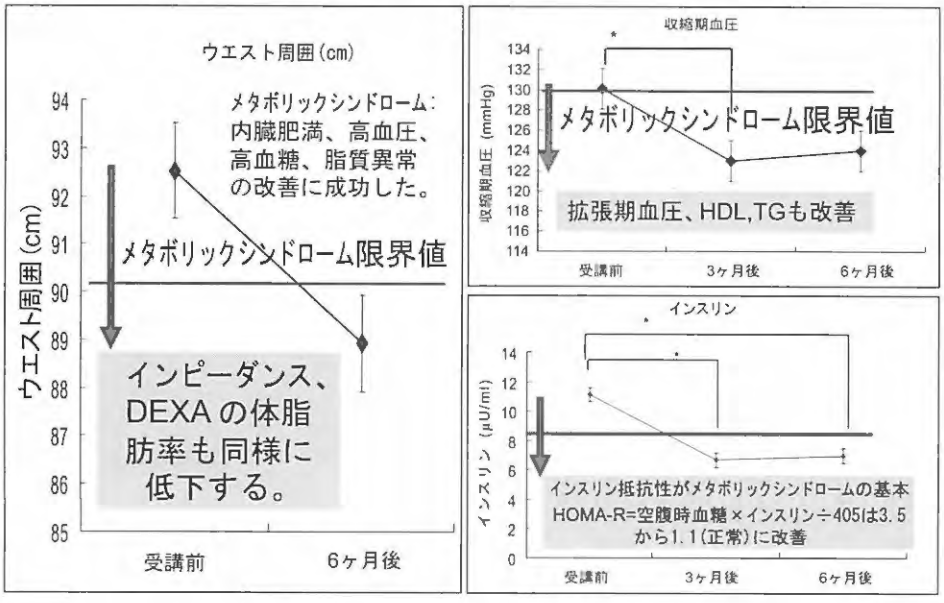
私はいろいろなデータをお目にかけましたが，これは非常に大勢の方の協力によって行われた仕事です。ですから，最後にお名前を挙げますと自治医大の山本教授，柳沢研究員も見えていますが，あと，プロヒビチンの仕事は遠藤教授と笠嶋先生，そういう方々の協力で行われたものです。

きょうは最先端の話から，ごくごく日常的な活性酸素と内臓肥満の話をさせていただきましたが，これからの先生方のお話で，では具体的に活性酸素というのはどういうものでどう計ったらいいか。それから，いまは健康食品がいろいろありますが，どんなものがあって，どのようにしていったらいいのか。それから最後に，具体的に活性酸素と我々人間のことについてお話をいただきました。

長時間，ご清聴をありがとうございました。（拍手）

【小松】香川先生，どうもありがとうございました。

図17．女子栄養大学栄養クリニック実績値2005



参考文献

1) 香川靖雄：老化のバイオサイエンス．羊土社（1996）
2) 香川靖雄：運動，活性酸素，老化，肥満．最新医学 51(3)：299-306（1996）
3) 香川靖雄，四童子好廣 共編：日本ビタミン学会監修「ゲノムビタミン学」．建帛社（2008）
4) Higasa, S., Tsujimura, M., Hiraoka, M., Nakayama, K., Yanagisawa, Y., Iwamoto, S., Kagawa, Y.: Polymorphism of glutathione S-transferase P1 gene affects human vitamin C metabolism. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 364(3): 708-713, 2007.
5) Komatsu, F., Kagawa, Y., Kawabata, T., Kaneko, Y., Purvee, B., Otgon, J., Chimedregzen, U.: Dietary habits of Mongolian people, and their influence on lifestyle-relatated diseases and early aging. *Curr. Aging Sci.* 1(2): 84-100, 2008.