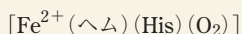
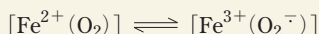


酸素を運搬するというその役割ゆえ、赤血球はとりわけ酸化ストレスにさらされやすい。各赤血球細胞内にある無数のヘモグロビン分子は潜在的な自動酸化促進物質である。つまり、ヘムは ROS の生産を促進する。ヘムの第六配位結合に酸素が結合しているということは前に述べた (p. 135 参照)。



そのとき電子が鉄原子と酸素の間に非局在化するような中間体構造が形成される。



ときとして、オキシヘモグロビンが分解して  $\text{O}_2^-$  を放出することがある。通常の状態では、1 回につき数パーセントのヘモグロビン分子が酸化状態になる。その結果、赤血球細胞は絶え間なく  $\text{O}_2^-$  にさらされることになり、ヘム- $\text{Fe}^{3+}$  基をもつメトヘモグロビンと呼ばれる酸化されたヘモグロビンは、もはや酸素と結合することができなくなる。赤血球は  $\text{H}_2\text{O}_2$  が細胞の細胞膜に損傷を与えるため不安定になる。そのような細胞がせまい血管を通過するときに破壊される。もし酸化ストレスが強い場合には溶血性貧血が起こる。しかし、幸運にも赤血球細胞は通常はうまい具合に酸化ストレスから保護されている。すなわち、赤血球細胞は高濃度の Cu-Zn SOD、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼなどをもっており、また非常に強い活性のペントースリン酸経路をもっている。ペントースリン酸経路の酸化的な状態で生成する NADPH は GSSG を GSH に還元するのに用いられる (図 10.21)。しかしながら、赤血球細胞は NADPH をペントースリン酸経路からのみ得ているので、酸化ストレスにはとりわけ傷つ

きやすい。



グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ欠乏症になると、赤血球細胞は酸化ストレスから自身の細胞を守る能力が低下してしまう。そのような人は酵素が欠損しているため少量の NADPH しかつくりだすことができない (100 以上の G6PD 遺伝子の変異型が知られている。それゆえ、G6PD が欠損したヒトのなかでも NADPH の生産能は個人によって大きく異なっている)。通常よりも NADPH 濃度が低い人は GSH の再生能力が劣っている。

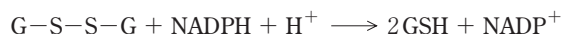
変異型遺伝子をもつ多くのキャリアの人でも、通常の状態ではその徴候がない。しかしながら、そういう人はどのような酸化ストレスを負荷されても重篤な結末を引き起こす。たとえば、抗マラリア剤であるプリマキン を G6PD 欠損の人に投与すると溶血性貧血を引き起こす。この薬剤は過酸化水素の生産を刺激することでマラリア原虫である *Plasmodium* を殺す。赤血球細胞中で NADPH や GSH のレベルの低下をまねくようなことは (もともと G6PD 欠損の人は通常の量よりも低いので) 赤血球細胞の細胞膜を溶解させてしまう。G6PD 欠損の人はマラリアに耐性を示す (なぜなら、*Plasmodium* はとくに酸化的な条件に弱いため、細胞の抗酸化能力を下げるようないかなる状況もその感染を阻害することになる)。したがって、G6PD 欠損がヒトにおける最も一般的なマラリア耐性を示すようになる遺伝的な変異であることは驚きには値しない。マラリアが風土病的な地域 (たとえば地中海や中東地域) では、欠陥のあるグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼをもつ人は、そうでない人よりもマラリアで死にくいようである (鎌状赤血球形質がマラリアに対して耐性を与えることは前に述べた)。

ーロンが破壊される致死的な変性状態であるルー・ゲーリック病は SOD のアイソザイムの細胞質型 Cu-Zn 酵素をコードする遺伝子の変異によって引き起こされることが知られている。

セレン含有酵素であるグルタチオンペルオキシダーゼは、細胞内のペルオキシドのレベルを制御する最も重要な酵素系の鍵となる構成成分である。この酵素は、還元剤である GSH (グルタチオン) を使って多くの物質の還元を触媒する酵素であることは前に述べた (5.2 節)。 $\text{H}_2\text{O}_2$  の水への還元のほか、グルタチオンペルオキシダーゼは有機ペルオキシドをアルコールに還元する。



いくつかの補助的な酵素がグルタチオンペルオキシダーゼの機能を支援する (図 10.21)。GSSG からグルタチオンレダクターゼによって GSH が再生する。



反応に必要な NADPH はおもにペントースリン酸経路のいくつかの反応によって供給される (8 章)。NADPH はイソクエン酸デヒドロゲナーゼやリンゴ酸酵素によって触媒される反応によっても生産されることは前に述べた。

カタラーゼはヘムを含んだ酵素で、他の基質を酸化するのに  $\text{H}_2\text{O}_2$  を使用する。

