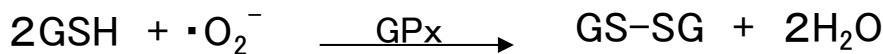


グルタチオンの作用

1. 抗酸化作用(細胞を守る)

① 食品添加物、薬品(アセトアミノフェン等)、化学物質、アセトン(除光液など)、農薬、重金属(水銀、鉛、カドミウム、など)、人口甘味料、洗剤、消臭スプレー、カビ取りクリーナー、紫外線、放射線、電磁場、大気汚染物質、ショック、虚血、虚血再灌流、精神的ストレス、肉体的ストレス、偏った食事、アルコール、タバコ、酸化された食べ物、人口着色料、人口甘味料、炎症、過酸化物質、過度な運動などによって過剰に発生した活性酸素から細胞を守る。

② グルタチオンは細胞内で電子を失って不安定な状態になったフリーラジカルに電子を与えて安定分子に戻し、細胞膜や核酸などを傷つけないようにする。GPx(グルタチオンペルオキシダーゼ)は細胞内(ミトコンドリア内)でSODによってスーパーオキシド($\cdot O_2^-$)が除去された後に残った過酸化水素(H_2O_2)を除去するのに触媒として働く

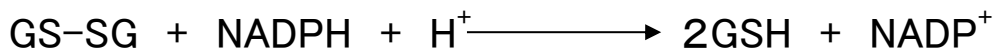


また過酸化脂質も同様に還元・無毒化される。



(Lは脂質(Lipid))

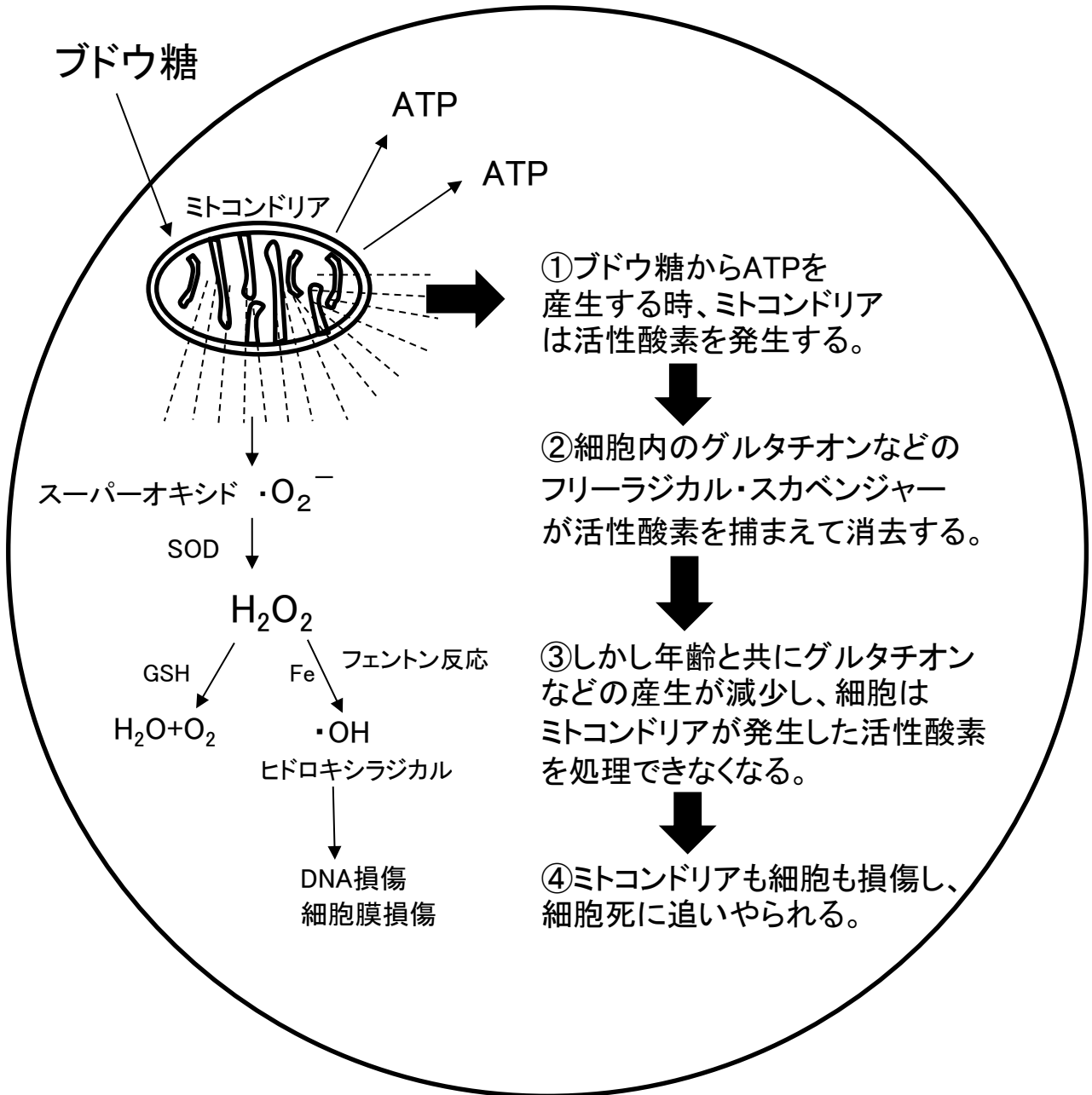
③ グルタチオンは細胞内で98%以上が還元型として存在するが、酸化ストレスにさらされると酸化型を還元型に変換する酵素(グルタチオンレダクターゼ)が活性化され、酸化型グルタチオンは還元型グルタチオンにリサイクルされる。



このリサイクルが素早く行われないと酸化型グルタチオンは細胞の外へ排出されてしまうため、フリーラジカルが大量に発生する状況では、リサイクルが間に合わなくなりグルタチオンは枯渇してしまう。

還元型グルタチオンの濃度は一定に保たれているが、何らかの理由により、還元型と酸化型の比率が大きく崩れた場合は、酸化型グルタチオンが細胞外に積極的に排出される。

ミトコンドリアとグルタチオン



2. 解毒作用

① グルタチオンは主に肝細胞においてアルコール、薬物(抗生物質など)毒物、重金属、伝達物質(ロイコトリエン、プロスタグランジンなど)など異物を細胞外に排出する。

② まず、有害物質をグルタチオンが包み込み、水に溶ける状態に変化させる。

グルタチオンはグルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GSTs)によってシステイン残基のチオール基に有害物質を結合する。これをグルタチオン抱合という。

③ グルタチオン抱合した有害物質は、グルタチオンと共に細胞の外へ押し出される。

④ その後腎臓まで運ばれた抱合体からグルタミン酸とグリシンが切り離され、残ったシステインと有害物質がメルカプツール酸となって胆汁中や尿中に排出される。

⑤ 肝臓のグルタチオンが毒物や異物に結合して消費されると、 γ -グルタミルシステイン合成酵素が活性化され、グルタチオンが合成される。

⑥ 有害物質の量が肝臓内に存在するグルタチオン以上に多い場合は、有害物質が処理できずに残り、肝細胞を傷つけることになる。

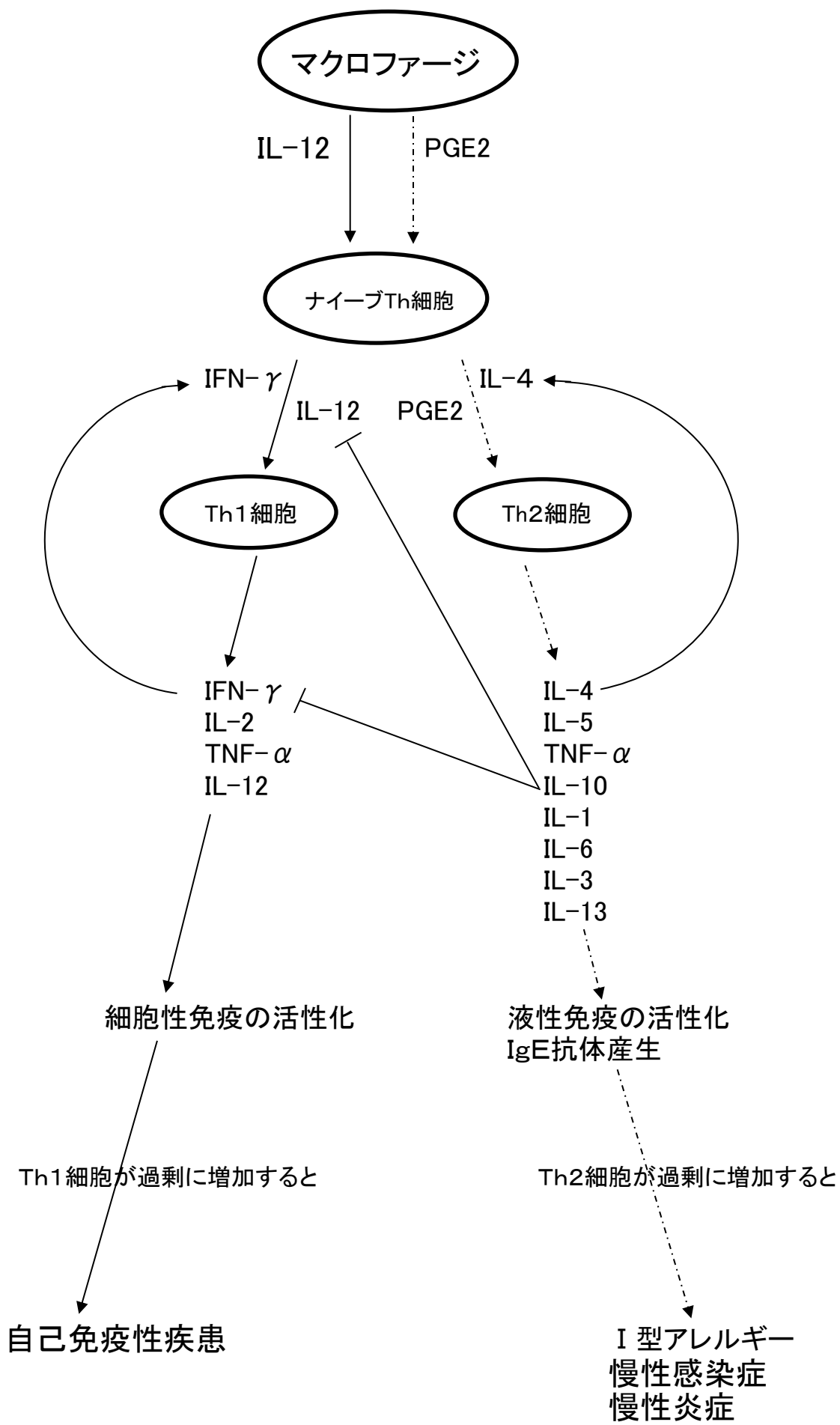
⑦ γ -GTPは膜タンパク酵素であり、膜に結合して存在し細胞外のグルタチオンを分解する。

グルタチオンはそのままでは、細胞内に入れないので、分解されたアミノ酸が細胞内に入って再合成されることになる。

酸化ストレスが高く活性酸素が多量に出ている状態では、細胞内のグルタチオンが多量に必要となり、 γ -GTPもたくさん生成され、血液にまで漏れ出て血液中の γ -GTPが増加する。

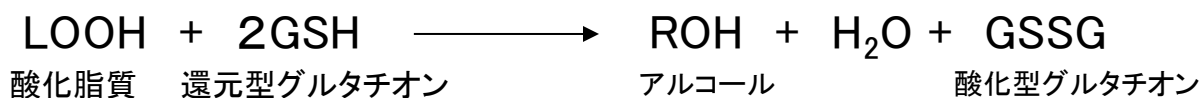
3. 免疫力強化

1.
 - ①グルタチオンはT細胞の活性化とマクロファージのファゴサイトーシス(貪食作用)を維持するのに必要である。
 - ②マクロファージやNK細胞などの免疫細胞にグルタチオン量が十分に存在すると、自然免疫力が活発に働き、風邪やインフルエンザにかかりにくくなり、発熱や鼻水、咽頭痛などの症状が軽減する。しかし加齢とともに免疫細胞の中のグルタチオン量は減少して、自然免疫力は低下する。
 - ③ウイルスはグルタチオン濃度が高くなると増殖できなくなる。慢性的なウイルス感染症(たとえばAIDS)にはグルタチオン点滴が有効な治療法の一つである。
2.
 - ①抗原提示細胞であるマクロファージが、抗原をT細胞に提示する際に分泌するIL-12は、ナイーブヘルパーT細胞を、Th1細胞(T helper 1 cell)に分化させる。Th1細胞は、IL-2、IFN- γ (IgE抗体の産生を抑制する)、TNF- α などを産生し、T細胞や単球など貪食細胞の活性を高め、細胞性免疫に関与する。
 - ②Th1細胞による免疫応答では、細胞性免疫が働いて、リンパ球やマクロファージなど単核細胞中心の炎症反応が起こる。
 - ③マクロファージが抗原をT細胞に提示する際に分泌するPGE2は、ナイーブヘルパーT細胞を、Th2細胞(T helper 2 cell)細胞に分化させる。Th2細胞は、IL-3、IL-4 (IgE抗体の産生を増加させる。肥満細胞からも産生される。)、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13を産生し、液性免疫に関与する。IL-10は、Th1細胞からのIFN- γ の産生、IL-12の産生を抑制する。
 - ④Th1細胞とTh2細胞は異なるサイトカインを放出することでお互いに抑制し合っているがグルタチオンはTh1細胞とTh2細胞間のサイトカイン反応の正常なバランスを維持する。
 - ⑤全体のグルタチオンが減少すると、Th1細胞よりTh2細胞が優位に働き、生体はアレルギー体質に陥りやすくなる。つまり、グルタチオンが欠乏すると、Th1細胞(細胞性免疫の活性化・生体防御)が減少し、Th2細胞(液性免疫の活性化・I型アレルギー)が増加するため、感染防御力低下を来たして慢性感染症、慢性炎症が引き起こされ、I型のアレルギー(気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピーなど)が増加する。従って、アトピー性皮膚炎の症状の改善には、グルタチオンを補給することも必要となる。グルタチオン投与は、Th2細胞優位の状態を改善する。
 - ⑥逆にTh1細胞が過度に増加すると、細胞性免疫が活性化されて慢性関節リウマチなど自己免疫疾患の発症につながる。



4. 抗酸化脂質、抗動脈硬化

①グルタチオンペルオキシターゼは過酸化脂質を水、アルコール、酸化型グルタチオンへと分解する。



活性酸素やフリーラジカルにより、コレステロールや中性脂肪などの脂質の過酸化反応が起こると過酸化脂質が生じるが、過酸化脂質は蓄積すると、細胞膜・細胞機能を障害し、動脈硬化、脳梗塞、心筋梗塞、糖尿病、がん、老化、認知症、アトピー性皮膚炎、シミ、食中毒などを来す。体内での過酸化脂質を減らすには、活性酸素を抑える役割を持つ抗酸化物質（SOD、GSH、カタラーゼ、ビタミンC、ビタミンEなど）が有効である。

②動脈硬化は活性酸素による脂質の過酸化と酸化コレステロールを取り込んだマクロファージが引き起こす炎症が本態である。



($\cdot\text{OH}$)ヒドロキシラジカルは脂質LHから電子(e^-)とプロトン(H^+)を奪って脂質ラジカル($\text{L}\cdot$)が生じ、さらに $\text{L}\cdot$ が酸素と結合すると、脂質ペルオキシラジカル($\text{LOO}\cdot$)となる。

この $\text{LOO}\cdot$ は近くの脂質(LH)から電子(e^-)とプロトン(H^+)を奪って過酸化脂質(LOOH)になるが、一方電子とプロトンを奪われた脂質はまた脂質ラジカルを生じることになり、この反応が連鎖的に繰り返されて、細胞膜のリン脂質が酸化されつくされると、細胞膜にあるタンパク質が障害を受け細胞膜に穴が開き、血管壁の炎症を誘発すると考えられている。

細胞膜のスフィンゴ脂質とコレステロールに富む脂質ラフトにはビタミンEが入り込んでおり、脂質ペルオキシラジカル $\text{LOO}\cdot$ をとらえて過酸化脂質に変え、自らはビタミンEラジカルとなる。

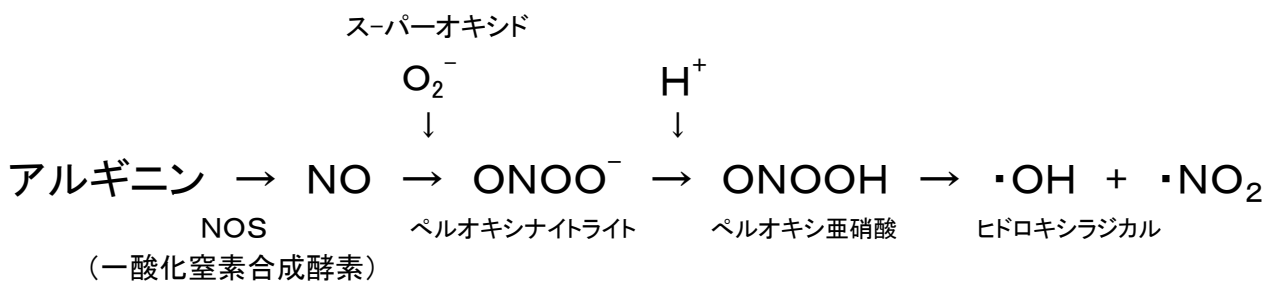
ビタミンEラジカルは細胞膜に接して存在するビタミンCによってリサイクルされてもとのビタミンEに戻される。

消費されて酸化ビタミンC(デヒドロビタミンC)となったビタミンCは細胞質でグルタチオンペルオキシダーゼによってもとのビタミンCに戻る。

グルタチオンペルオキシターゼGPxやカタラーゼはH₂O₂を安全な水H₂Oに変換することによって、脂質の過酸化の引き金であるヒドロキシラジカル・OHを発生しにくくしている。

ヒドロキシラジカルの産生について

ミトコンドリアで生じた過酸化水素H₂O₂からフェントン反応によって・OHヒドロキシラジカルが発生するとヒドロキシラジカルはNADPHオキシダーゼ(NOX)という酵素により、体内で積極的に産生されている。むしろこちらが、メインルートであるとされる。



5. エネルギーレベルの復元、活性化

細胞は24時間、エネルギーであるATPをミトコンドリアで電気エネルギーを利用して生産しているが、常にこぼれ出た電子を酸素が結びついて副産物である活性酸素を生成している。

ミトコンドリアはエネルギーの製造工場であるが、そこでできた廃棄物を処理する抗酸化物の1つがグルタチオンである。

このグルタチオンは主に肝臓で作られているが、年齢と共に産生が低下していきミトコンドリアが発生した活性酸素を処理できなくなる。

そのままではミトコンドリアも細胞も損傷して細胞死に追いやられるが、グルタチオンを投与することにより、より多くの活力とパワーを提供することで、低下したエネルギーレベルを上昇させて、老化や激しい運動にも耐えられる体力をつける。

6. 放射線損傷の保護と修復

① 直接作用と間接作用

放射線によるDNAの損傷には、放射線が直接DNAを障害する直接作用と、放射線が細胞内の水と反応をおこして発生した活性酸素がDNAを障害する間接作用の2つのタイプがある。

② 直接作用

乾燥状態の物質に放射線を照射すると、放射線エネルギーは標的分子に直接吸収されて、標的分子は励起あるいは電離し、余分なエネルギーを持つため不安定になる。この余分なエネルギーを放出する過程で標的分子の共有結合が切れて2つのラジカルになり、DNAの二本鎖切断、一本鎖切断をまねく。

③ 間接作用

放射線のエネルギーは細胞内の水分子に吸収されて、水分子をイオン化したり、励起したりする。この水の放射線分解によって $\cdot\text{H}$ 、 $\cdot\text{OH}$ の2種類のラジカルと、 H_2 、 H_2O_2 の2種類の分子状生成物及び e_{aq}^- を生じる。

これらから次のような活性酸素種が生じる

- $\cdot\text{O}_2$ (超酸化物陰イオン)
- $\cdot\text{OH}$ (ヒドロキシラジカル)
- $\cdot\text{RO}$ (アルコキシルラジカル)
- $\cdot\text{ROO}$ (ペルオキシラジカル)
- H_2O_2 (過酸化水素)
- HOCl (次亜塩素酸)
- $^1\text{O}_2$ (一重項酸素)

放射線による間接作用で水分子の電離により産生する活性酸素のうち非常に反応性が高く、最も強力な酸化作用を持つものは、ヒドロキシラジカルである。生体内における放射線障害の80%はヒドロキシラジカルによると考えられており、発生するヒドロキシラジカルをどれだけ消し去ることができるかが放射線損傷によるダメージを少なくする決め手であると思われる。

そして次のような抗酸化システムによってDNA損傷の保護と修復が行われる。

SOD

CAT (カタラーゼ)

GPx (グルタチオンペルオキシダーゼ)

チオレドキシシン還元酵素

グルコース-6-リン酸

脱水素酵素

現在のところヒドロキシラジカルを選択的に解毒する消去系は発見されておらず、水素分子がヒドロキシラジカル以外の活性酸素種(スーパーオキシド、過酸化水素、一酸化窒素)とは反応することなく、ヒドロキシラジカルとのみ反応することを利用して、水素点滴や水素カプセル(経口)などが試されている。水素分子は安全で、細胞内の膜でも拡散してすべてのオルガネラ(細胞小器官)に到達しうるため効率が良い。

放射線の間接作用によりDNAは二本鎖切断、一本鎖切断を引き起こすが、ラジカル捕獲剤(例えばR-SHあるいはヒスチジン)により抑制される。

また放射線の間接作用は、塩基の変化を生じさせる。それには酸素の存在が必要であり、SH基を含む物質(R-SH)により抑制される。

④ 放射線によるDNA切断の修復

二重らせんのうち一本鎖切断の場合は、DNAの損傷はほとんど修復されるが、二本鎖切断の場合は、DNAに転座、欠失、重複などの修復ミス(突然変異)がおこることが多い。

活性酸素による塩基の酸化障害に対しては塩基除去修復がうまく行って元の状態に復帰できる場合と、DNAの複製がうまく行かず塩基置換変異をおこして、がん化や細胞の機能変化を来す可能性がある。

7. ミトコンドリア合成の促進

- ① グルタチオンは、PGC-1 α を活性化させてミトコンドリアのDNA合成を促進して、ミトコンドリアの量と数の増加を来たす。
- ② グルタチオンは(PGC-1 α を介して)筋肉中のミトコンドリアを増加させることによって、運動機能性の向上を来たす。
- ③ 筋肉内でのミトコンドリア新生は、運動時だけでなく、安静時においても筋肉組織中の代謝を活性化させ体内の脂肪の取り込みや脂肪の燃焼を効率的に進めて、脂肪代謝を促進する。
- ④ PGC-1 α は、血液中のブドウ糖を骨格筋に取り込む糖輸送体であるGLUT4を増加させて、筋肉組織中の糖代謝も促進する。
- ⑤ 以上のことより、グルタチオンはPGC-1 α を活性化し、ミトコンドリアDNAの産生量を増やすことによって、運動機能の維持だけでなく、体内の脂肪代謝を促進して、糖尿病などの生活習慣病を予防する効果を有すると言える。

8. 虚血・再灌流障害

虚血に伴う生体組織の虚血障害および虚血後の再灌流に伴う再灌流障害を虚血・再灌流障害という。

脳梗塞においては、血流の停止によって組織への酸素供給が絶たれて低酸素状態となり、血流再開によって急激に酸素が供給されることで酸化ストレスが発生して、血管内皮細胞障害、微小循環障害をきたし、臓器障害に進展する。

虚血細胞においては、酸素が足りなくなり電流が流れにくくなるため電圧が高くなり、と電子が漏れやすくなる。

そこへ急に血流が回復して酸素が増えると、ミトコンドリア膜上に電子が急激にあふれて電子はさらに漏れ出しやすくなり、増加した酸素と結合して、最初の活性酸素スーパーオキシドを発生することになる。

脳虚血再灌流の症状としては、脳内出血、大脳半球局所症状、けいれん、顔面神経痛、眼球痛、片頭痛様の頭痛、認知機能障害などを来す。

両総頸動脈を20分間閉塞後再開通させた一過性脳虚血モデル(BCCAO)マウスにおいては、慢性経口GSH投与は脳内GSH濃度を上昇させ、BCCAO虚血によるGSH濃度低下及びGSSG濃度の増加を改善させ、その結果BOCCAOマウスの記憶・学習機能障害も改善された。

脳梗塞発症後、急性期・亜急性期におけるGSH経口投与は、脳における酸化ストレスを軽減し、脳機能障害を改善すると考えられる。