

ピリジンカルボン酸/遷移金属複合体による活性酸素種の生成

村上恵子^{*1)} , 羽根田みや子¹⁾ , 細川好孝¹⁾ , 吉野昌孝²⁾

(¹⁾ 愛知医大・医・生化, (²⁾ 現・金城学院大・食環境栄養)

ピリジンカルボン酸のうち, モノカルボン酸のニコチン酸, ピコリン酸はトリプトファン代謝産物であり, ジカルボン酸であるジピコリン酸は強力な金属イオン結合能を示す Bacillus 属細菌の特異的産物であるが, その生理機能はニコチン酸以外は明らかでない。我々はピリジンカルボン酸/遷移金属複合体から活性酸素種の生成を認め, その機構を解析した。

活性酸素生成の指標としてパン酵母アコニターゼの失活と DNA 中の 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン (8-OhdG) の生成を用い, 次の結果を得た。

1. ピリジンカルボン酸は金属イオン存在下においてアコニターゼを失活させ, 活性酸素の生成を示唆した。

(1) 2 の位置にカルボキシル基をもつピコリン酸タイプのモノ, ジカルボン酸はいずれも 50 μM Fe^{2+} 存在下で, パン酵母アコニターゼを失活させた。この失活効果にはシアンが必須であった一方, カタラーゼを阻害するアジ化ナトリウムの影響をほとんど受けなかった。この効果は 2, 6-ジカルボン酸 (ジピコリン酸) がもっとも強く, 2, 5-ジカルボン酸 (イソシンコメロン酸) がもっとも弱かった。

(2) イソニコチン酸 (4-カルボン酸) と 3, 4-ジカルボン酸 (シンコメロン酸) も弱い失活効果を示した。ニコチン酸 (3-カルボン酸) と 3, 5-ジカルボン酸は全く効果がなかった。

(3) 銅/アスコルビン酸によるアコニターゼの失活に対して 2, 4-ジカルボン酸と 3, 5-ジカルボン酸が促進効果を示した。

2. アスコルビン酸/Cu による DNA 中の 8-OHdG 生成に対して, 低濃度のピリジンカルボン酸は 8-OHdG 生成を促進したが, 高濃度では抑制した。この効果は 2, 6-, 2, 4-ジカルボン酸で著明であった。

アコニターゼに対する効果からピコリン酸タイプ (2-COOH) とイソニコチン酸タイプ (4-COOH) のピリジンカルボン酸は鉄をキレートすることによって Fe^{2+} による酸素の一電子還元を促進し, スーパーオキシドを生じる結果, アコニターゼの失活を引き起こすと考えられる。さらに不均化反応によって生じた H_2O_2 が Fenton 反応によってヒドロキシルラジカルを生成し, アコニターゼ失活の増強に至ることを推測させる。また DNA 中の 8-OhdG 生成に対してもピリジン-2-カルボン酸はアスコルビン酸によって生成した還元型銅イオンを結合してヒドロキシルラジカル生成を促進するように働くと考えられる。