

Fenton 反応とヒドロキシルラジカル

Fenton Reaction and Hydroxyl Radical

金沢医科大学総合医学研究所 客員教授 西田 雄三

Yuzo Nishida (Visiting Professor)

Kanazawa Medical University Medical Research Institute

1. はじめに

酸化ストレスという言葉が一般的になり、その主役と目されている活性酸素種の過剰な産生が、なぜ起きるのか、そしてそれらをいかにして減らすかという研究が盛んになり、老化対策・生活習慣病対策として多くの抗酸化剤の候補が登場した。しかし、活性酸素種とは何かと問われて、正確に答えられる研究者は何人いるだろうか。酸化ストレスと関連する活性酸素種が議論された時、最初にその候補に挙げたのが、ヒドロキシルラジカル(OH[•])で、この考えは現在でも支持され、多くの論文で引用されている^{1), 2)}。

ヒドロキシルラジカルは、フェントン反応(下式)により生成するとされ、強い酸化力を発揮することが知られている^{1) - 3)}。



このヒドロキシルラジカルは反応性が非常に高く、寿命が非常に短いため直接これを検出することはできない。検出するためには間接的手法がよく用いられる。間接的手法でよく用いられるのがスピン-トラップ剤で、一般的に

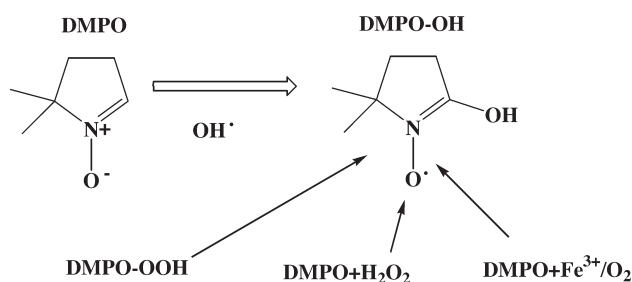


図1 DMPO-OHの生成反応例³⁾

5,5-ジメチル-1-ピロリン-N-オキシド(DMPO)が用いられる。これは、図1に示されるように、ヒドロキシルラジカルと反応してDMPO-OHを形成しそれが特異的な4本線を示すESRシグナルを与えることでヒドロキシルラジカルの存在を確認できるとされている³⁾。

この手法に異議を唱える研究者は全くいない様であるが、多くの問題点がある。まず、DMPOと反応してDMPO-OHを与える化合物は、ヒドロキシルラジカルだけではないが(図1)、従来の論文ではこのことは全く考慮されていない^{4) - 10)}。1992年私は、DMPOはいくつかの鉄(III)錯体と酸素分子共存下で反応してDMPO-OHを与えること、そしてこの反応機構を酸素分子の反応に対するに新しい視点から解明することによって、DMPOをヒドロキシルラジカル検出用に使用するのは非常に危険であることを指摘した¹¹⁾。

次に、フェントン反応で示されるFe²⁺とは、[Fe(H₂O)₆]²⁺を意味するが、この[Fe(H₂O)₆]²⁺イオンは生体内では全く存在しないことも明らかになっている¹²⁾。

それに加えて実際の生体内反応の結果からも次のように指摘できる。岡山大学の岡田教授らによって、鉄-(nta)キレート Mausに長期間投与すると、確実に腎臓がん・腎毒性が引き起こされることが明らかにされて以来、この過剰鉄イオンによる障害はガンをはじめ、糖尿病・心筋梗塞などの生活習慣病や、アルツハイマー病・パーキンソン氏病などの神経疾患の最大の因子として認識されつつある^{4) - 10)}。これらの反応において、人工鉄キレートによる腎毒性・腎臓がん発生がキレートの構造に大きく依存すること、ガン発生に位置特異性があること¹³⁾などの多くの事実に基づいて、私はこれらの場

合の活性酸素種とは、ヒドロキシルラジカルではなく、二核構造をもつ鉄(Ⅲ)錯体と結合した酸素分子、過酸化水素が一重項酸素分子($^1\Delta_g$)に似た電子親和性を示すことによると結論し、その機構について詳しく論じてきた^{14)–19)}。以上の議論と事実から、私は、人体における鉄毒性の発現にはヒドロキシルラジカルの関与、およびフェントン反応の関与はないと指摘した^{16)–19)}。ごく最近になって、京都大学の江波らによって、フェントン反応においてヒドロキシルラジカルは生成していないという実験結果が報告された。²⁰⁾

この小文では、われわれや江波らの結果に基づいてフェントン反応を化学の立場に立って再検討した。それは、老化・酸化ストレスを引き起こす化学的機構に対して正しい見解をもつことが、これからの老化対策には非常に重要だと考えているからである。

2. 酸素分子と鉄イオン

2-1 酸素分子の電子状態と反応性

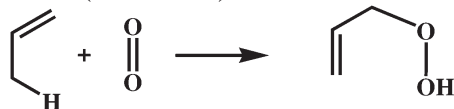
まず、最初に各種酸素分子と有機物との反応性について知っておく必要がある。酸素分子には3種類(表1)あり、空気中の酸素のほとんどは三重項酸素 $^3\Sigma_g^-$ である。

空気中の酸素分子 $^3\Sigma_g^-$ は2個の対電子をもつことに特徴があり、これが原因で通常の対電子をもたない有機物とは反応しない。一方、一重項酸素分子には2種類あるが、一重項酸素分子($^1\Delta_g$)は対電子をもたないため、いろいろな有機物と反応する(図2)。

表1 3種類の酸素分子の電子状態と性質

State	$\pi^*(2p_x)$	$\pi^*(2p_y)$	Energy
$^1\Sigma_g^+$			155 kJ(~13,000 cm ⁻¹)
$^1\Delta_g$			92 kJ(~8,000 cm ⁻¹)
$^3\Sigma_g^-$			0 (ground state)

1,3-Addition(ene-reaction)



1,4-Addition(Endoperoxide formation)

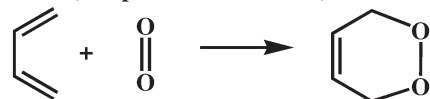


図2 一重項酸素分子($^1\Delta_g$)の反応例

なぜ一重項酸素分子($^1\Delta_g$)が有機物と反応するかは、日本で初めてノーベル化学賞を受賞された福井先生の理論に従って初めて理解される²¹⁾。重要な点は、この一重項酸素分子($^1\Delta_g$)はエネルギーの低い所に空の軌道をもっている点である。図3に示したように、この空の軌道と充填されている軌道との相互作用で反応系の電子エネルギーの安定化が起きるので、これが反応の場所と反応生成物を決定することになる²¹⁾。

空の軌道は、電子が充填されている軌道と相互作用できるために、一重項酸素分子($^1\Delta_g$)は有機物に対して高い電子親和性を示すことになる。この電子親和性はこれからの議論において非常に重要である^{15)–19)}。

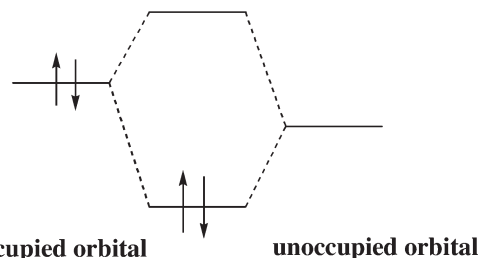


図3 空の軌道と電子が充填されている軌道との相互作用

酸素分子は電子を受容してスーパーオキシド(1電子還元)、パーオキシドイオン(2電子還元)が生成する。ここで重要なのは、後者の2電子還元反応が下り坂反応であるのに対して、スーパーオキシドイオンの生成(1電子還元)は登り坂反応であるということである¹⁹⁾。これは、あとで述べる二核鉄錯体のユニークな反応性(Nishida 反応、2-5項)を理解するために非常に重要である。

2-2 鉄イオンの性質と電子状態

鉄イオンを議論するには、配位子場理論を習得する必要がある。これはd軌道の化学²¹⁾という観点から興味深い分野である。私のこれまでの経験から見て、ほとんどの有機化学者・生化学者・医学者は配位子場理論に詳しくないが、これから生物科学を議論するには、ぜひ理解しなければいけない分野である。配位子場理論の理解なくして生物科学は語れないことを、是非、理解してもらいたいと思う。

金属イオンの化学で一番重要なのは、d軌道と有機物、酸素分子などとの反応を理論的に扱うことである。本質的には「軌道相互作用」の本質²¹⁾を理解しておれ

ば十分なのであるが、d軌道にはそれなりの特徴があるのでかなり複雑にはなる。

まず、最初にd軌道から理解する。d軌道には5個あり、それらは図4に示したように描かれる(3個のみを描いている)。

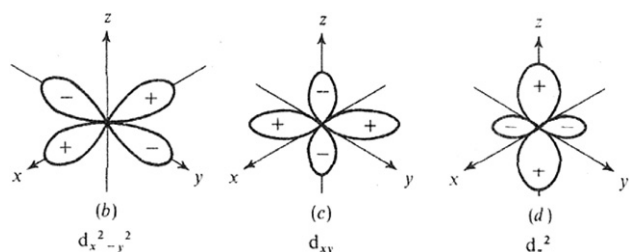


図4 3つのd軌道(d_{xz} 、 d_{yz} は、 d_{xy} の軸を変えることで得られる)

特徴は、 $d_{x^2-y^2}$ 、 d_{z^2} 軌道は軌道のローブが軸(x、y、z-軸)上に広がっているのに対して、 d_{xz} 、 d_{yz} 、 d_{xy} の3つの軌道の場合は、ローブが3つの軸の中間に広がっている点にある。

さて、硫酸第一鉄(II)を水に溶かしたとき、水溶液中の鉄錯体の構造は図5のようにになっている。重要な点は、6個の水分子は3つの軸(x、y、z)上にあるということである。これより水分子の酸素原子上のローンペア軌道は、軸上に広がっている2つの軌道、 $d_{x^2-y^2}$ 、 d_{z^2} 軌道としか相互作用しないことが解る。後の3つの軌道、 d_{xz} 、 d_{yz} 、 d_{xy} とは、相互作用しない。その結果、d軌道のエネルギー変化が生じ、d軌道の分裂が起きるのである(配位子場分裂)。このようにd軌道と配位子との軌道相互作用を考慮して、金属錯体の反応性を分子軌道法に基づいて議論するのが現在の主流の考えである²¹⁾。

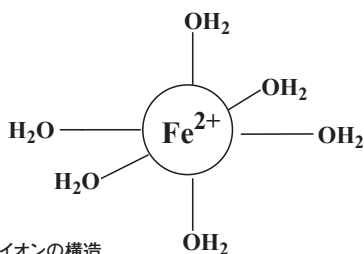


図5 $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ イオンの構造

2-3 酸素分子は鉄イオンと結合するとその性質が変わる

酸素分子や過酸化水素は金属イオンと結合するとその反応性が大きく変わる。これは非常に重要な事実である。これに関してヘモグロビンの酸素化反応を例にとって述べる。ヘモグロビンの酸素化反応に際して、鉄

(II)イオンと結合している水分子が酸素分子と置き換わるが(図6)、これにはそれなりの機構が関与しており、簡単には酸素分子が鉄(II)イオンと結合できないことを十分に理解されたい。

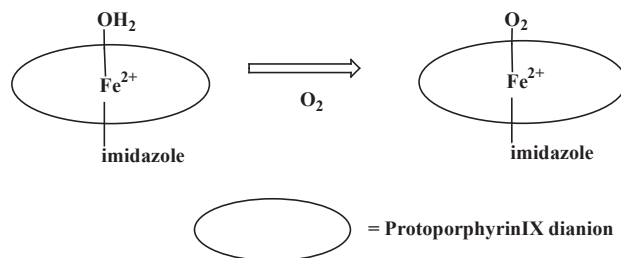


図6 ヘモグロビンと酸素分子との結合
図のimidazoleは、ヒスチジン残基を示す

この酸素化反応で、もっとも注目すべきことは三重項酸素分子が結合したオキシヘモグロ빈は反磁性を示すということである。結合する前の鉄(II)イオンは4個の不对電子、三重項酸素分子は2個の不对電子をもっているが、それらが結合すると、不对電子が消えるのである。不对電子が消えたことは、軌道相互作用によってすべての不对電子がペアを形成したためである。これは、d軌道と酸素分子の軌道が相互作用していることを示す(図7)。

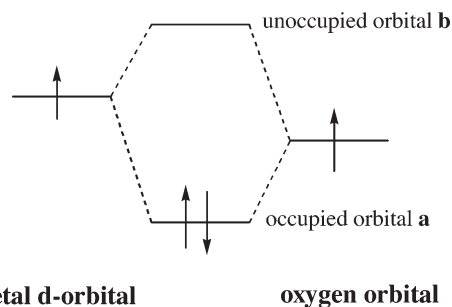


図7 d軌道と酸素分子の不对電子が消滅する機構

これが起きると、図7に示したように、電子の含まれていない軌道bが形成されることを意味する。この軌道bが重要な意味を持つ。軌道bには電子が含まれていないが、この軌道はd軌道と酸素分子の軌道から成り立っていることを意味する。このことは、オキシヘモグロ빈の酸素分子が、部分的に一重項酸素分子($^1\Delta_g$)の性質を含んでいることを示している。これが非常に重要なことで、金属イオンと結合した酸素分子は一般的に一重項酸素分子($^1\Delta_g$)に似た電子親和性を示すようになるのである¹⁶⁾⁻¹⁹⁾。これは多くの実験事実で証明されてきている(2-5項)。この点をぜひ、ご理解願いたいと思う。なお、これまでは酸素

分子と結合するのは鉄(II)イオンだけだと思われているが、2-5項で述べるようにある条件下では酸素分子は鉄(III)イオン(または銅(II)イオン)とも結合する。

2-4 過酸化水素が一重項酸素分子性($^1\Delta_g$)を帯びるケース

2-3項で述べたのと同じ理由で、金属イオンに結合した過酸化水素も一重項酸素分子($^1\Delta_g$)に似た電子親和性を示すことが多くの実例で確認されている¹⁹⁾。鉄(III)イオンはしばしば、オキソ架橋二核錯体を形成することはよく知られている。一例の構造を図8に示す。

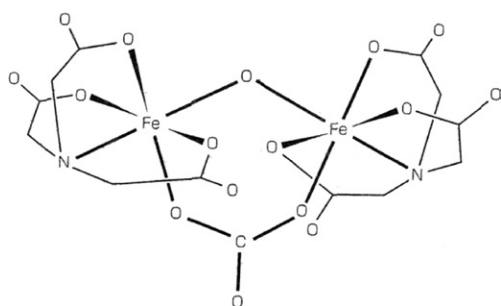


図8 Fe-(nta)錯体の二核構造
2個の鉄(III)原子はオキソイオン、カルボナトイオンで架橋されている

二核錯体では、2個の金属イオン間で不対電子間の磁氣的相互作用が働く。この場合、鉄(III)イオン自体には5個の不対電子があるが、このようなオキソ架橋二核構造では、不対電子間の相互作用が働いて、不対電子が大幅に消滅する(Fe-(nta)錯体の場合、室温で反磁性にはならない)このFe-(nta)錯体の水溶液に過酸化水素を加えると、カルボナトイオンの代わりに過酸化水素が結合したパーオキサイド付加体(図9)が生成する²²⁾。

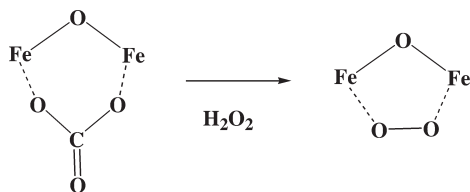


図9 二核鉄(III)パーオキサイド付加体の生成スキーム

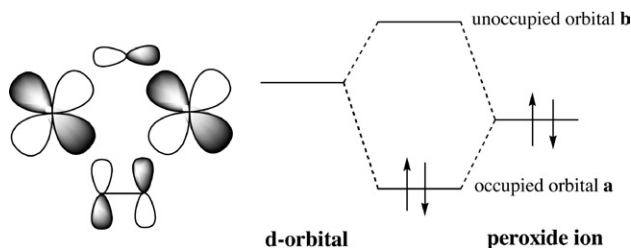


図10 オキソ架橋二核鉄(III)パーオキサイド付加体における過酸化水素分子の軌道の挙動

このオキソ架橋二核錯体での磁氣的相互作用の結果、2個の鉄原子のd軌道の相互作用によって電子が含まれていないd軌道が出現し、その空のd軌道と、2個の電子が含まれている過酸化水素の軌道が相互作用した結果、空の軌道bが形成される(図10)。この空の軌道bは過酸化水素の軌道も含んでいるので、図9で示した過酸化水素は一重項酸素分子($^1\Delta_g$)に似た電子親和性を示すようになる^{19), 22)}。

上の場合は、二核鉄(III)イオンに結合した場合であるが、1個の鉄(III)イオンに結合する過酸化水素の場合も考察する必要がある。その場合、鉄(III)イオンが低スピン型イオンか、高スピン型イオンかで状況が違ってくる。低スピン型錯体では、結合する過酸化水素は電子を含んでいないd軌道と結合するので状況は図10に似ており、結合した過酸化水素は一重項酸素分子($^1\Delta_g$)に似た電子親和性を示すようになる¹⁹⁾。これに加えて、この場合、結合した過酸化水素の2個の酸素原子の電子状態の違いが現れることが重要であり、このために過酸化水素の不均化反応(下式)が促進されることが示唆されている¹⁹⁾。

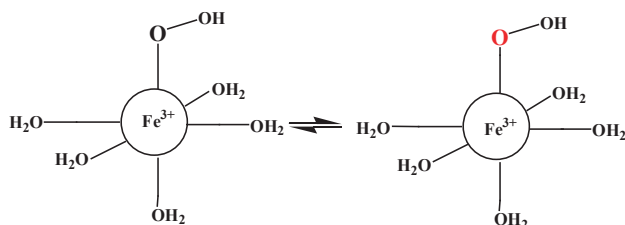


図11 鉄(III)イオンに結合した過酸化水素の不均化挙動
鉄原子に結合している酸素原子(赤色)は、より原子状の酸素原子(電気的により中性)に近づいた性格になる。

実際、鉄イオンと結合している酸素原子(図11の赤色で示された酸素原子)への電子供与体(基質)の接近・相互作用とともにO-O切断(heterolytic cleavage:不均化切断)を伴って基質への一原子酸素添加反応が協奏的に進行する例が多く報告されている¹⁹⁾。

一方、高スピン型鉄(III)錯体のときの事情は異なる。この場合は、過酸化水素が鉄(III)イオンのd軌道と結合する力は低スピン型錯体の場合より弱くなるので¹⁹⁾、基質存在下でのみ協奏的に過酸化水素と鉄イオンとの結合が起きると推定されている。詳細は4-1項の銅(II)錯体と過酸化水素との反応に関する項を参照されたい。

そして、この場合でも過酸化水素の不均化反応が電子供与体との相互作用で促進されると考えられている。

2-5 基質および二核鉄(III)錯体存在下における酸素分子の反応性

ここでは二核鉄(III)錯体と電子供与体存在下での酸素分子との反応について、鉄(III)イオンと結合した酸素分子が一重項酸素分子($^1\Delta_g$)に似た電子親和性を示すようになることを示す事実について述べる。ここで取り扱う二核鉄(III)錯体の代表例は、HPTBなどを配位子(図12)とする錯体群である。

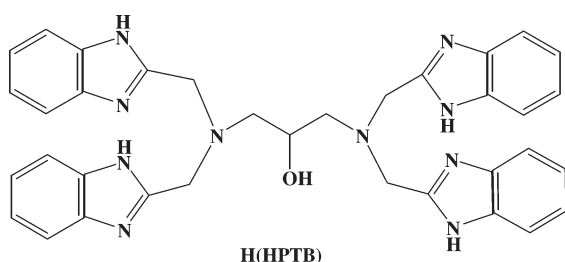


図12 H(HPTB)の構造

これらの配位子は鉄(III)イオンと反応して、アルコキソ架橋二核鉄(III)錯体を形成する(図13)。

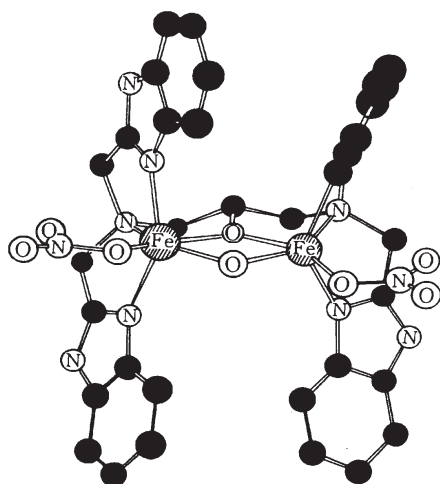
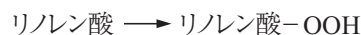


図13 $\text{Fe}_2(\text{HPTB})(\text{NO}_3)_2$ 錯体の構造

この錯体は二核錯体であるので、過酸化水素と容易に反応し、二核鉄(III)-パーオキサイド付加体を形成する。このパーオキサイド付加体も一重項酸素分子($^1\Delta_g$)に似た電子親和性を示すことが実証されており^{23), 24)}、この錯体と過酸化水素との混合溶液にDMPOを加えるとDMPO-OHの生成が観測される¹¹⁾。

この二核鉄(III)錯体をリノレン酸のような不飽和脂肪

酸と混合して空气中に放置させると、不飽和脂肪酸の過酸化反応が強く進行することが見出された(下式)²⁵⁾。



実は、この二核鉄(III)錯体とDMPOを空气中に放置しておくと、DMPO-OHに相当するESRシグナルを与えるのである¹¹⁾。これは図1の右端の場合($\text{DMPO} + \text{Fe}^{3+}/\text{O}_2$)に相当する。

さて、このような二核鉄(III)錯体、電子供与体(リノレン酸やDMPOなど)と酸素分子が共存した時になにが起きているかである。これはNishida反応と呼ばれており、「還元剤(基質)の存在下、2個の鉄(III)イオンと酸素分子との結合が起こり(図14)、酸素分子の活性化(電子親和性の出現)を伴って、過酸化水素の生成、還元剤(基質)の酸素化反応が起きる」ことが明らかにされている。

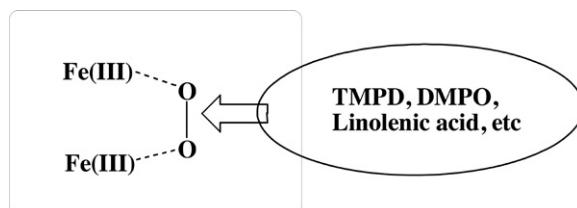


図14 還元剤存在下での二核鉄錯体と酸素分子との結合(推定図)

この還元剤は、還元力が強い場合は酸素分子への電子移動が生じ、過酸化水素が生成する(テトラメチルフェニレンジアミンTMPDの場合¹⁹⁾)。還元力が弱い時は、酸素分子と還元剤とが反応して酸素化反応が進行する。リノレン酸の場合は、還元力はそれほどでもないで、過酸化反応が進行し、リノレン酸-OOHが形成したのである。DMPOの場合も、酸素化が起きて、初めDMPO-OOH(図1左側)が形成し、それからDMPO-OHが形成して、ESRシグナルの検出¹¹⁾になっていると推定される。いずれの場合も、鉄(III)イオンと結合した酸素分子が一重項酸素分子($^1\Delta_g$)に似た電子親和性を示すことが重要な意味を持っていることを理解されたい。

3. DMPOからDMPO-OHの生成反応

ヒドロキシルラジカルは、電子欠損化合物であるので、強い電子親和性を示す。当然、反応対象となる有

機物で注目されるのは電子が充填されているエネルギーが最高の軌道である。いわゆる HOMO であるが、これはいろいろな手法で計算できる。

DMPO 分子の HOMO は炭素-窒素原子上、とくに炭素原子上に大きく広がっているため、炭素原子上で反応が進行することが示唆される。よって、ヒドロキシルラジカルは炭素原子上で反応して、DMPO-OH (図 1) を与えると推定されるが、これは事実と一致する。当然のことながら、電子親和性を示す過酸化水素および酸素分子誘導体や一重項酸素 ($^1\Delta_g$) も、この炭素上で DMPO と反応することになる (2-5 項)。

4. フェントン反応と協奏反応

フェントン反応とは、水溶液中での鉄 (II) イオンと過酸化水素の反応を意味する。ここで鉄 (II) イオンとは、鉄イオンの周りに 6 個の水分子が配位している化合物 (図 5) を示す。しかし、このような化合物は生体中には全く存在しない。生体中の鉄 (II) イオンと言えば、鉄 (II) イオンに種々のキレート化合物 (たとえばクエン酸など²⁸⁾) が結合しているものを意味する。(図 15 左)

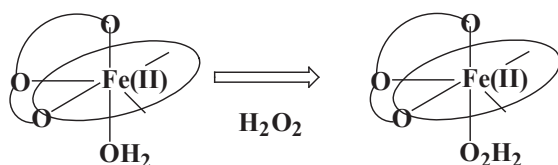


図 15 鉄 (II) キレートと過酸化水素との反応

図 15 に描かれているような鉄 (II) イオンと過酸化水素との結合が起きるためには鉄 (II) イオンと結合している水分子と過酸化水素が置き換わる必要があるが、まずこの過酸化水素と金属イオンとの結合生成について最初に議論し、最後にフェントン反応系に戻ることにする。

4-1 銅 (II) 錯体と過酸化水素との反応例

2 価の金属キレートと過酸化水素との反応例として、銅 (II) 錯体の例を参考にして議論する。銅 (II) 錯体として図 16 に示した配位子などの多くの錯体を合成した。これらの銅 (II) 錯体は 5 配位錯体を形成するが、その 1 箇所だけ過酸化水素が結合できる部位がある点に特徴がある。一例として図 17 の $[\text{Cu}(\text{bdpg})\text{Cl}]$ 錯体で示すと、過酸化水素が銅 (II) イオンと結合できる部位は塩

化物イオンの箇所のみで、これは今回使用したすべての銅錯体に共通している。

最初に銅 (II) 錯体と過酸化水素存在下におけるシクロヘキサンの酸素化反応に対する触媒作用から議論する。この結果を表 2 に示した。明らかなように、触媒活性は、使用した錯体に大きく依存している^{25), 26)}。これを錯体の構造と過酸化水素との反応から考察すると、以下になる。触媒活性の一番高い $[\text{Cu}(\text{bdpg})\text{Cl}]$ 錯体の構造を図 17 に示した。この錯体の特徴は水素結合を介して過酸化水素付加体が容易に形成できる点にある (図 18)^{25), 26)}。この過酸化水素付加体形成は図 17 における $\text{Cu}(1)-\text{N}(9)-\text{O}(4)$ のキレート員数に大きく依存する (6 員環キレートが 5 員環キレートよりずっと有利)。 $[\text{Cu}(\text{tpa})\text{Cl}]$ 錯体ではすべてのキレート員数は 5 であり、かつ水素結合形成部位を持たないので、過酸化水素付加体が形成されず、シクロヘキサンの酸素化反応が全く進行しないと結論できる。

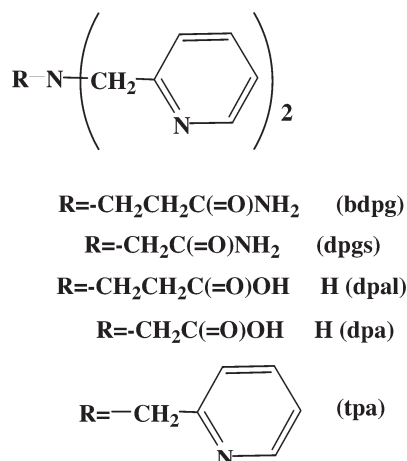


図 16 銅 (II) 錯体合成に使用された配位子の構造

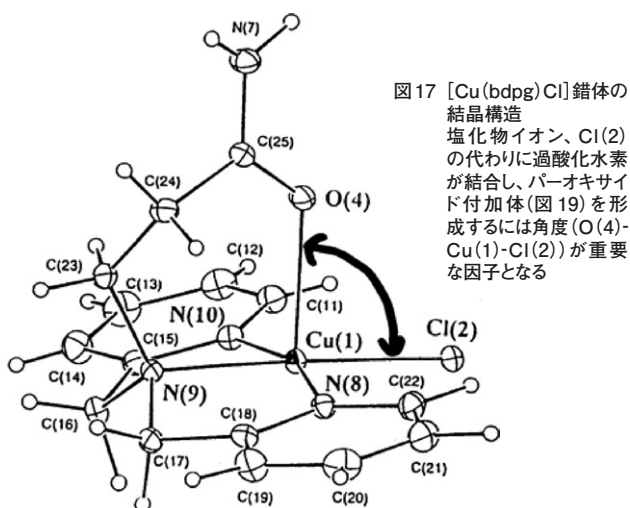


表2 銅(II)錯体触媒下でのシクロヘキサンと過酸化水素の反応による生成物と収率

	cyclohexanol	cyclohexanon
Cu(bdpg)Cl ₂	2.4	4.7
Cu(dpgs)ClClO ₄	0.2	0.4
Cu(dpa)Cl	0.0	0.0
Cu(dpal)PF ₆	0.4	1.4
Cu(tpa)ClClO ₄	0.0	0.0

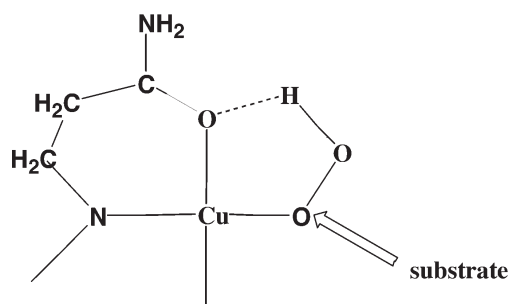
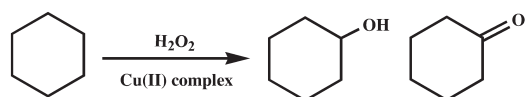


図18 [Cu(bdpg)Cl]錯体と過酸化水素との付加体形成(推定図)

以上のことと図18に示した銅(II)-過酸化水素付加体は、シクロヘキサンと反応している事実から、この種のパーオキサイド付加体が電子親和性を示す事が実験的に実証されたことになるが、その電子親和性の発現に結合したパーオキサイドイオンの不均化反応が密接に関連している(後述)。

さて、[Cu(tpa)Cl]錯体の銅(II)イオンと過酸化水素は安易には結合しないのであるが、ときにはそれと結合する場合が観察された。それは、[Cu(tpa)Cl]錯体とTMPN(図19)の混合溶液に過酸化水素を加えた時に観測される^{15), 19), 27)}。

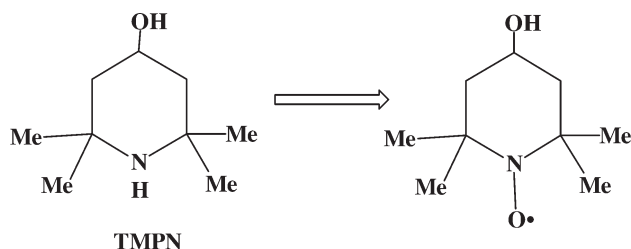


図19 TMPNの構造と一重項酸素分子(¹Δ_g)との反応生成物

銅(II)イオンと過酸化水素が結合したことは、溶液のESR測定でナイトロンラジカルの生成が時間とともに増大していくことから明らかである(図20)

Cu(tpa)Cl⁺(1/500 M)/H₂O₂/TMPN

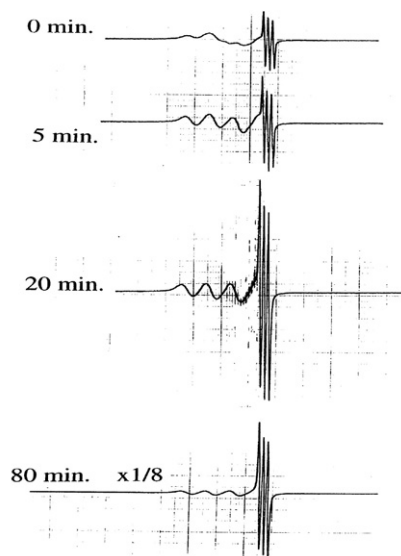


図20 [Cu(tpa)Cl]錯体とTMPN, 過酸化水素系のESRスペクトルの時間変化

これらの事実から、通常の状態では銅(II)イオンとは結合しない過酸化水素がTMPNの存在下で銅(II)イオンに結合し、その結合した過酸化水素は高い電子親和性を示すということが解る。なぜなら、TMPNは一重項酸素分子(¹Δ_g)と特異的に反応する試薬として知られているからである。

この事実は、これらの系では**TMPN存在下**で銅(II)イオンと過酸化水素が結合し(図21)、かつ過酸化水素が強く電子親和性を示すように変形していることを意味する(2-4項)。これを、別の言葉でいえば、過酸化水素の結合と活性化(一重項酸素分子(¹Δ_g)に似た**反応性を示すようになること**)がTMPNの存在下で協奏的に進行することを意味し、私は、このような金属イオンと過酸化水素との反応における協奏反応の重要性を指摘した^{16)-19), 27)}。同様な事態は高スピン型鉄(II)、鉄(III)錯体と過酸化水素との混合系でも起きていると推定できる(2-4および4-3項)。このTMPNが存在した場合でも、すべての銅錯体で過酸化水素の結合・活性化が起きないという事実は、図21の正当性を支持している。この議論は変異SODによる筋萎縮性側索硬化症(ALS)発症に関する結論ともきれいに対応している^{16), 27)}。

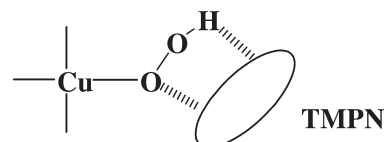


図21 TMPN存在下で起きる銅(II)錯体と過酸化水素との結合(推定)

4-2 フェントン反応における協奏反応

フェントン反応とは、水溶液中での $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]$ イオンと過酸化水素との反応であるが、4-1項で示したように、過酸化水素はすでに鉄(II)イオンと結合している水分子を押しつけてまでして、鉄(II)イオンと結合することはしない(大過剰の過酸化水素が存在していれば別だが)。なお、江波らの系では気液界面での実験のため、鉄(II)イオンは6個の水で囲まれていないので、鉄(II)イオンと過酸化水素との結合は通常(水中)のフェントン系と比較すれば圧倒的に起こりやすくなっている)。それゆえ、フェントン反応系にDMPOを加えた時にDMPO-OHが観測された事実は、4-1項で述べたような協奏反応が起きたために進行したと考えるのがもっとも妥当と思われる。その時、鉄(II)イオンと過酸化水素が結合するには、それを助ける電子供与体が必要である。フェントン溶液/DMPO系における電子供与体としては、1) 過酸化水素、2) 鉄(II)イオン、および3) DMPO(一般的に基質と考えてよい)が考えられる。

1) 過酸化水素の場合

過酸化水素の存在下、鉄(II)イオンと過酸化水素との結合と、結合している過酸化水素分子の不均化反応が起こり、1分子の水が生成する。鉄イオンに結合していた酸素原子(図22、赤色)は電気的に中性で残るため、この結合は $\text{Fe}(\text{II})\text{-O}$ (電気的に中性)とかけが、これは電子論的には $\text{Fe}(\text{IV})=\text{O}$ (フェリル基と呼ばれている)と同等である。実際にフェリル基は江波らの実験で観測されている。この $\text{Fe}(\text{IV})=\text{O}$ 基は高い電子親和性を示し、さらに接近した過酸化水素から2電子を奪って酸素分子と $\text{Fe}(\text{II})\text{-OH}_2$ となるか、近傍の $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ イオ

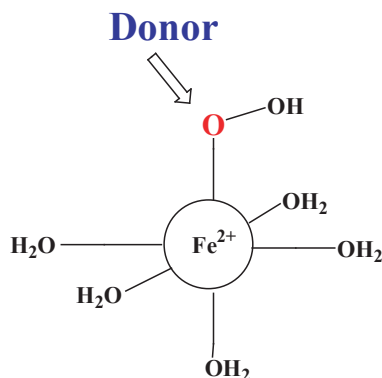


図22 鉄(II)イオンに結合した過酸化水素の反応
過酸化水素との相互作用で、不均化反応がより促進されO-O結合の切断とともに、フェリル基が生成する¹⁹⁾。

ンと反応して、 $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ イオンを与え、自分も鉄(III)イオンに還元される。最終的に2価鉄イオンが過酸化水素で3価鉄へ酸化されたことになるが、途中でヒドロキシルラジカルが生成することはない。

2) 鉄(II)イオンの場合

1)で述べたのと同様な反応が進行するとすれば、鉄(II)と結合している過酸化水素分子との相互作用でO-O結合の不均化切断が起き、 $\text{Fe}(\text{II})\text{-O}$ (中性)- $\text{Fe}(\text{II})$ が形成する。これより、オキソ架橋 $\text{Fe}(\text{III})$ 種が生成する。ただし、実際のフェントン系ではこの2)の反応が起きる確率は1)の反応よりずっと低いと思われる。

3) DMPOの場合

DMPOとの相互作用で、過酸化水素が鉄イオンと結合し、その結合した過酸化水素分子のO-O結合の不均化切断を経てDMPO-OHと水分子が形成する。この場合は、時として1)で生成したフェリル基がDMPOと反応してDMPO-OHを与える可能性もある。これは反応条件にもよるとは思われるが、大切なことはフェリル基やヒドロキシルラジカル生成を考えなくてもDMPO-OHの形成は説明できることである。

4-3 鉄(II)キレートと過酸化水素との反応

生体中の鉄(II)イオンは図15に描いたようにキレート構造をしている²⁸⁾。クエン酸などと結合している鉄(II)キレート中の鉄(II)イオンは、 $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ イオンのそれよりずっと酸化されやすいという特徴があるが、本質的に4-1項で記載したように進行すると思われる。すなわち、過酸化水素と鉄イオンとの結合は電子供与体(基質)の存在下で協奏的に進行し、結合した過酸化水素分子と基質との反応が優先する。

5. 老化対策に必要なこと

「老化」とは、からだの成熟が終了した後におこる生理機能の衰退を意味する。私たちは生まれた直後から酸素を利用する多くの生理作用を行っており、その結果様々な老廃物や活性酸素を排出し、それらが蛋白質や脂質、あるいは遺伝子を損傷して細胞の機能に影響を与え、老化のスピードを早めると考えられている。私は、

老化を早めるもっとも重要な化合物が生体不安定鉄と考えている¹⁷⁾⁻¹⁹⁾。この小文で述べたように、鉄(Ⅲ)イオンは酸素分子・過酸化水素と結合し、それらの反応性を変えて、蛋白質や脂質・遺伝子を損傷して細胞の機能に影響を与えることが明らかにされている。過酸化水素は2-5項で述べたようにNishida反応が原因で生体不安定鉄から大量に生成する可能性が高いことから、老化対策には生体不安定鉄の除去が最大の手法であると指摘し^{19), 30), 31)}、その考えに立って、生体不安定鉄を副作用なく除去できる化合物群を合成した^{18), 19), 32)}。今後、これらの化合物が、老化・各種生活習慣病・神経性疾患・認知症などへの予防医学に大きく貢献すると信じている。

6. さいごに

フェントン反応系に協奏反応を考慮することで、DMPO・OHなどの形成をヒドロキシルラジカルやフェリル基の形成を考える必要がなく説明できることを示した。このように酸素分子や過酸化水素の反応については、協奏反応を取り入れた新しい視点にたつて、生体系における酸素分子や過酸化水素が関与する反応系をこれまでになかった新概念で説明すべきであると提案しており¹⁹⁾、**活性酸素という概念を捨て去るべき時期に来ていると考えている**。なお、最近の水素分子医学では、水素分子がヒドロキシルラジカルを分解すると指摘されているが^{29), 33)}、ヒドロキシルラジカルの生体中での生成は否定されるので、今後、水素分子が生体中でどのような反応に関与しているかを明らかにする必要がある。

参考文献

- Halliwell, B.; Gutteridge, J.M.C. "Free Radicals in Biology and Medicine". Oxford University Press. 1985, 888p.
- Sies, H. ed. "活性酸素と疾患—分子論的背景と生物の防衛戦略". 井上正康監訳. 学会出版センター, 1987, 510p.
- 二木鋭雄, 島崎弘幸編. "活性酸素: 化学・生物学・医学". 医歯薬出版. 1987, 385p.
- 岡田茂. "鉄と人体の科学". 悠飛社. 2005, 180p.
- Gaeta, A.; Hider, R.C. Br. J. Pharmacol. 2005, 146(8), 1041-1059.
- Stankiewicz, J.; Panter, S.S.; Neema, M.; Arora, A.; Batt, C.E.; Bakshi, R. Neurotherapeutics. 2007, 4(3), 371-386.
- Hardy, J.A.; Aust, A.E. Chem. Rev. 1995, 95(1), 97-118.
- Ames, B.N.; Shigenaga, M.K.; Hagen, T.M. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1993, 90(17), 7915-7922.
- Okada, S.; Hamazaki, S.; Akiyama, T.; Liu, M. "Iron-induced carcinogenesis in experimental animals: A free radical mechanism of DNA damage and carcinogenesis". Oxidative Stress and Aging. Cutler, R.G.; Packer, L.; Bertram, J.; Mori, A. Birkhauser Verlag, 1995, p89-99, (Molecular and Cell Biology Updates).
- Liu, M.; Okada, S. Carcinogenesis. 1994, 15(12), 2817-2821.
- Nishida, Y.; Nasu, M.; Akamatsu, T. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1992, 93-94.
- Harrison, P.M.; Arosio, P. Biochim. Biophys. Acta. 1996, 1275(3), 161-203.
- Mizuno, R.; Kawabata, T.; Sutoh, Y.; Nishida, Y.; Okada, S. Biometals. 2006, 19(6), 675-683.
- Nishida, Y. Z. Naturforsch. 2003, 58C, 752-758.
- Nishida, Y. Med. Hypotheses Res. 2004, 1, 227-245.
- Nishida, Y. Monatsh. Chem. 2011, 142(4), 375-384.
- Nishida, Y. TCIMail. 2009, 141, 2-15.
- Nishida, Y. Adv. Biosci. Biotechnol. 2012, 3, 1076-1086.
- Nishida, Y. "Oxygen Activation, Oxidative Stress and Human Health". Lambert Academic Publishing. 2012.
- Enami, S.; Sakamoto, Y.; Colussi, A.J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2014, 111(2), 623-628.
- Albright, T.A.; Burdett, J.K.; Whangbo, M.-H. "Orbital Interactions in Chemistry". Wiley-Interscience. 1985, 464p.
- Nishida, Y.; Ito, S. Polyhedron. 1995, 14, 2301-2308.
- Nishida, Y.; Takeuchi, M. Z. Naturforsch. 1987, 42b, 52-54.
- Nishino, S.; Hosomi, H.; Ohba, S.; Matsushima, H.; Tokii, T.; Nishida, Y. J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1999, 1509-1514.
- Nishida, Y.; Yamada, K. J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1990, 3639-3641.
- Okuno, T.; Ohba, S.; Nishida, Y. Polyhedron. 1997, 16(21), 3765-3774.
- Nishida, Y. TCIMail. 2007, 135, 2-8.
- Evans, R.W.; Rafique, R.; Zarea, A.; Rapisarda, C.; Cammack, R.; Evans, P.J.; Porter, J.B.; Hider, R.C. J. Biol. Inorg. Chem. 2008, 13(1), 57-74.
- 大澤郁朗. 基礎老化研究. 2011, 35(1), 1-7.
- 西田雄三. "鉄学のすすめ—うつ病・自殺願望・生活習慣の予防と安全な農作物の確保のために—". 青山ライフ出版. 2011, 92p.
- Nishida, Y. Int. J. Chem. 2015, 7(1), 104-110.
- 株式会社ダステック, 国立大学法人旭川医科大学(以上、米国を除く全ての指定国について), 西田雄三, 高後裕, 生田克哉, 佐々木勝則(以上、米国についてののみ). 高分子鉄キレート剤. WO2012096183 A1. 2012-07-19.
- Shirahata, S.; Hamasaki, T.; Teruya, K. Trends Food Sci. Technol. 2012, 23, 124-131.