

特 別 講 演

チオールレドックス偏倚による炎症疾患の制御

○山田 潤

明治国際医療大学眼科学教室

要 旨

重症の炎症疾患・免疫疾患にはステロイド剤や免疫抑制剤が頻用されているが、副作用が問題視されている。また、治療部位特異性の観点から、そして予防的戦略の観点から、安全かつ副作用のすくない免疫学的手法の開発が求められている。

現在までに、末梢血中のヘルパー T 細胞亜集団タイプ (Th1/Th2/Th17) の片寄りが疾患と対応づけられ、生体の免疫機能の重要な指標として病態診断を行うとともに疾患治療が試みられてきた。しかし、生体内での動態はマクロファージ (Mφ)・単球・樹状細胞 (DC) などのアクセソリー細胞群の機能と複雑に関わっているため、T 細胞亜集団の情報だけで数々の *in vivo* の結果を説明できず、疾患の病態診断や治療は困難である。近年、Mφの機能の多様性をチオールレドックスの視点から解析し、抗原提示細胞 (APC) である Mφや DC の細胞内チオールレドックス状態が産生サイトカインのプロファイルを規定し、結果、Th1/Th2 バランスが制御されるという独創的パラダイムが提唱された。すなわち、細胞内の還元型グルタチオン (GSH) 含量の高いものを還元型 APC、低いものを酸化型 APC と呼称し、Th1 応答を誘導する IL-12 は還元型 APC からのみ産生され、酸化型 APC からは産生されず、還元型 / 酸化型 APC のバランスで Th1/Th2 バランスを一義的に規定できる。また、細胞浸潤によって生じた低酸素状態は IFN- γ 産生性酸化型 APC を誘導し、慢性炎症・血管リンパ管新生・線維化誘導を促す。結論として、酸化型 / 還元型の偏倚によって炎症応答を制御可能であり、喘息、肝炎・肝硬変、糖尿病、IBD、リウマチ様関節炎、角膜移植拒絶、花粉症・AD、癌悪液質、間質性肺炎・ARDS・COPD において有意な治療効果が証明されている。

今回、チオールレドックス制御による臨床応用に向けた疾患治療／予防手法の開発について、角膜移植拒絶と花粉症における免疫応答制御を中心に、難治性の重症眼疾患制御へのアプローチに至るまでを紹介したい。