

酸化ストレスとアレルギー疾患

神林 康弘

金沢大学大学院医学系研究科環境生態医学 講師



Oxidative stress including nitrative stress has been attracted much attention on its implication in various diseases. Active nitrogen species (ANS) induce various reactions, such as formation of nitrotyrosine and nitrosothiol, which might induce damage to tissue. On the other hand, there are many reports which showed implication of ANS in inflammatory diseases and allergic diseases, however, that in atopic dermatitis remained to be elucidated. It is important to understand pathophysiology of disease for its prevention. To elucidate the pathophysiology of some allergic diseases, we used murine atopic dermatitis model and asthma model using NC/Nga mouse. In this symposium, our study on relationship of oxidative stress including nitrative stress to allergic disease is introduced and its prevention is discussed.

種々の疾患に酸化ストレスが関与していると考えられているが、近年、活性窒素種 (RNS) によるストレスにも注目が集まってきた。炎症などで誘導される誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) による一酸化窒素 (NO) の産生が様々な病態に関与することが示唆されている。産生された NO は速やかに代謝され、安定な亜硝酸イオン (NO_2^-) と硝酸イオン (NO_3^-) に変換される。また、NO は活性酸素種の一つであるスーパーオキシドと反応し、反応性の高いペルオキシナイトライトに変換され、チロシンのニトロ化を行ったりする。この RNS が関わる疾患のバイオマーカーと考えられているニトロチロシンは、炎症性疾患やアレルギー性疾患に関わりのある好中球や好酸球が持つペルオキシダーゼの反応によっても生成される。さらに、NO や N_2O_3 などの RNS は、蛋白質中のシステインのニトロソ化を行う。これらの蛋白質修飾の一部は、蛋白質の機能障害につながると考えられる。

一方、炎症性疾患への RNS の関与が示唆されているが、アレルギー性疾患のひとつであるアトピー性皮膚炎に関しての報告は無いに等しい。そこで、我々はコンベンショナル環境下で飼育するとヒトアトピー性皮膚炎様症状を自然発症する NC/Nga マウスを用いて、本疾患における ANS の関わりについて検討した。疾患発症機構を解明することは、疾患予防を考えるときに重要である。本シンポジウムでは、アトピー性皮膚炎における RNS の関与に注目して行った我々の研究（アトピー性皮膚炎未発症の NC/Nga マウスと比較して、発症したマウスでは、血清中 NO_2^- と NO_3^- 濃度が高かったが、それらの皮膚中濃度は低かったなど）について紹介する。また、このデータをもとに疾患予防について考察する。さらに、NC/Nga マウスを用いて我々が作成した喘息モデルにおける RNS の関わりについての検討も紹介する。