

チオレドキシニンによるヘルスケアとレドックス制御薬

京都大学 名誉教授

日本バイオストレス研究振興アライアンス理事長

レドックス・バイオサイエンス株式会社取締役

淀井 淳司

はじめに

特異性を最重要な要件とする生化学的認識論は、免疫学やバイオシグナル研究における《セントラルドグマ》であったと言える。他方、酸化還元など原始的な分子構造変化を用いた制御機構～レドックス制御系～の学問領域は、今日、活性酸素と炎症の概念で始まったラディカル生物学を包含して免疫系、神経系、脳循環器系や生体の膜構造全てに妥当する境界領域を扱う領域になっている。

私達は京都大学ウイルス研究所での成人 T 細胞白血病 (ATL) とアレルギー基礎研究の過程で発見した、生体の酸化・還元 (レドックス) 制御タンパクであるチオレドキシニン及び関連技術をコアとした医薬品、機能性食品、計測事業への研究開発を応用展開として行っている。

レドックス制御研究のバックグラウンド

アレルギーの原因物質・免疫グロブリンE (IgE)が発見された1960年代、大腸菌チオレドキシニン (TRX)がRNA還元補酵素としてカロリンスカ研究所で報告された。1970年代前半、成人T細胞白血病 (ATL)の疾患概念の成立により、ヒトレトロウイルス (HTLV-1/ATLV)発見の基礎が形成された。1980年前半、ATL・白血病細胞株が発現するインターロイキン2 (IL2)レセプターの α 鎖 (IL2R α)の遺伝子クローニングに成功し、ヒトの病気と結びついたサイトカインとレセプターシグナル研究の時代となった。IL2R α 鎖誘導活性を指標に、ATLの細胞株が産生放出するATL由来因子 (ADF/ATL-derived factor)の精製、cDNAクローニングによりADFがヒトチオレドキシニン (TRX/TRX1)である事が証明された。TRXがサイトカインIL1、IL2と協同的に細胞外で働くコファクターADFとして見いだされたことから、TRXの酸化還元酵素活性を担うジチオール (dithiol)基の役割と生物活性の対応や、ヒトの細胞内・細胞外でのTRXの役割が、基礎・臨床医学、分子細胞生物学領域での興味の対象となり、今日では酸化ストレス応答や活性酸素消去機構と、TRXファミリー分子群の抗炎症作用の関係が酸化還元 (レドックス Reduction and Oxidation)の学問領域で広範に展開されている。

ヘルスケア・メディケア・エイジングケア

ヒトチオレドキシニン [TRX] は、成人 T 細胞白血病 [ATL] の細胞株が産生し、サイトカイン

と協同的に細胞外で働くコファクターATL 由来因子 (ADF/ATL-derived factor)として見いだされた。このため、TRX の酸化還元酵素活性を担うジチオール (dithiol)基と細胞内・細胞外でのTRX の役割や、酸化ストレス応答と抗炎症作用の関係が、レドックスシグナル領域として基礎・臨床医学、分子細胞生物学の興味の対象となっている。

TRX は種々の酸化ストレスにより誘導され、レドックス制御作用により細胞内のシグナル伝達分子や転写因子の活性化を調節し、酸化ストレスや炎症性組織障害に対して防御作用を示す。抗がん剤やエンドトキシン LPS、更に炎症性サイトカインにより誘発される急性間質性肺炎に対する防御効果が証明され、バイオマーカーとしての有用性も注目されている。

京都大学探索医療センター・TRX プロジェクト以来、組換えチオレドキシシン (rTRX) の急性・慢性呼吸器系炎症の治療薬への臨床試験を目指しているが、皮膚科領域の前臨床試験で、TRX が皮膚炎症を抑制する効果を有することが明らかとなり、皮膚外用製剤及びスキンケアとしての有用性が特に注目されている。

本年11月竣工する ACT Kyoto 京都市成長産業創造センター [京都市・京都大学・経産省・アステム京都高度技術研究所] においては、外用薬 (皮膚科・呼吸器科領域) の展開と共に、酵母チオレドキシシンおよび体内の TRX を誘導する物質を含む植物由来の機能性食品や化粧品の開発研究を、創薬事業と平行して展開する予定である。

共同研究先～研究協力者；

JBPA_RBS・関西医大・神戸大学・京都大学・奈良先端大

増谷弘ウイルス研究所准教授・松尾禎之 JBPA 研究員・田海 RBS 主任研究員 他

《参考文献》

1. Tian H. et al. Thioredoxin ameliorates cutaneous inflammation by regulating the epithelial production and release of pro-inflammatory cytokines. *Frontiers in Immunology* (2013) 4:269
2. Matsuo Y. and Yodoi J. Extracellular thioredoxin: A therapeutic tool to combat inflammation. *Cytokine & Growth Factor Reviews* (2013) 24:345-353
3. Yashiro M. et al. Redox-active protein thioredoxin-1 administration ameliorates influenza A virus (H1N1)-induced acute lung injury in mice. *Critical Care Medicine* (2013) 41:171-181
4. Yodoi J. and Maeda M. Discovery of ATL: an odyssey in retrospect. *International Journal of Hematology* (2011) 94:423-428
5. Yoshihara E. et al. Disruption of TBP-2 ameliorates insulin sensitivity and secretion

without affecting obesity. *Nature Communications* (2010) 1:127

6. Oka S. et al. Thioredoxin binding protein-2 mediates metabolic adaptation in response to lipopolysaccharide in vivo. *Critical Care Medicine* (2010) 38:2345-2351

《略歴》

淀井淳司 昭和21年8月20日生

昭和46年12月～昭和48年11月

京都大学医学部附属病院医員 (研修医)

昭和50年12月～平成元年8月

京都大学医学部 免疫研究施設 助手

昭和52年12月～昭和55年12月

米国ジョンスホプキンス大学医学部留学 [石坂公成研究室]

平成元年8月～平成2年4月

京都大学ウイルス研究所 予防治療部門 教授

平成2年4月～平成22年3月

同研究所生体応答学研究部門・感染防御 教授 [改組]

平成13年11月～平成17年3月

産業技術総合研究所ヒューマンストレスシグナル研究センター副センター長

平成14年1月15日→同センター併設石坂・淀井特別研究室 ユニット長

平成15年6月～平成20年5月

京都大学医学研究科探索医療センター・チオレドキシンプロジェクト
グループリーダー [兼任]

平成22年4月～

NPO 法人 JBPA (日本バイオストレス研究振興アライアンス) 理事長

平成23年4月～25年2月

韓国梨花女子大学校特別招聘教授

平成13年11月～

レドックス・バイオサイエンス(株)取締役 [CTO]

《賞歴》

平成10年7月28日

President's Honor Award; International Society for Pathophysiology

June 28-July3 1998 Lahti, Finland

平成17年11月24日

第2回ベルツ賞一等賞

「COPDの病態解析と治療法開発・治療評価への挑戦」

平成18年10月12日

1st Daniel L, Gilbert Memorial Lecturer Awarded for the discoveries and contributions to the field of redoxsignaling as a scientist, mentor and teacher, The Oxygen Club Of Greater Washington, D.C. (19th Annual Conference)

平成 20年 8月1日

The Oxygen Club of California, Vice President for Scientific Planning
平成 22年 3月20日

The Oxygen Club of California, OCC 2010 The Science and Humanity Award

《連絡先》

+81 90 4297 9608 Mobile/JY

+81-75-754-0221 Tel/JBPA Medical Office

yodoi@skyblue.ocn.ne.jp / yodoi@virus.kyoto-u.ac.jp