

序

レドックス代謝は、生命進化に深く関与するだけでなく、生命現象の根源であるエネルギー代謝にはじまり、幹細胞の維持、細胞分化・増殖、個体発生・発達などにおいて必須の生理機能を発揮している。このユニークな代謝シグナル経路は、ゲノム・エピゲノム・転写・翻訳制御、シグナル伝達、酸化ストレス・環境ストレス応答、免疫応答、細胞死や老化制御において中心的な役割を担っており、さらに、感染症、がん・生活習慣病・認知症・神経変性疾患などの難治性疾患の病態と予後に深くかかわっている。一方近年、レドックス代謝を操る活性分子種として、酸素ラジカル・活性酸素のみならず、一酸化窒素 (NO) ・一酸化炭素 (CO) などのガス状メディエーター、ニトロソチオールやパーオキシナイトライドなどの活性酸化窒素種に加えて、パースルフィド・ポリスルフィドなどの活性硫黄 (イオウ) 分子種が、世界の新たな研究シーンに急速に登場し大きな注目を浴びている。

酸化ストレスは、レドックスバイオロジーのかかわる主たる疾患概念として、これまで多くの研究者に受け入れられてきたが、レドックス病態の基本的な視点である「レドックス恒常性の破綻」は、酸化・還元バランスが酸化方向に過度に偏った状態・病態を意味する概念である。一方で、酸化ストレスだけを論じて、どうして、還元ストレスの議論がないのかという素朴な疑問をもつ研究者は少なくはないであろう。それでは、好気的な環境で進化を果たしてきたわれわれの生体内環境に過度の還元状態というのはあるのだろうか？ 例えば、ミトコンドリアの電子伝達系では、NADHとQサイクルから供給される電子によって常に酸素が還元されている。また、近年では、その電子の脱共役によってミトコンドリアでは常に活性酸素が生成しているといわれている。このような病態を単純に酸化ストレスとよんでいいのであろうか？ 実際、酸化ストレスのメディエーターとして代表的な活性酸素であるスーパーオキシド (O_2^-) は生理的なpH条件では弱い還元剤としてふるまう。また、いまや酸化ストレスの合い言葉となった「フェントン反応」を触媒するのは強力な還元力をもつ二価鉄イオンである。すなわち、酸化・還元両方向に過度な反応によりもたらされるストレス病態こそがレドックス病 (疾患) であるといえる。

そこで、本増刊号では、このようなレドックス代謝とその異常に関与する生体分子である、酸素、窒素、硫黄活性分子種の化学的・生物学的特性を議論することで、古くて新しい疾患概念である「レドックス疾患学」の基本理論の検証と確立をめざす。すなわち、酸素、窒素、硫黄を主たる活性エレメントとして生理活性を発揮する多様で多彩なレドックス活性分子種を取り上げ、それらの代謝・シグナル制御メカニズムや検出・イメージングについての最先端研究を解説する。さらに、レドックス代謝・シグナル制御異常と恒常性破綻により発症するさまざまな疾患の病態、診断と予防・治療に関する最新のトピックスを紹介することで、レドックスバイオロジーの生理学・病態学を基盤にした「レドックス疾患学」の学術領域の創生と、そのトランスレーショナル医学への応用、さらには未来型医療への展開を俯瞰したい。

2018年2月

赤池孝章