炎症のモデル/その本質と応用

*animal models for inflammation**—substantial value and practical application*

序にかえて

炎症モデルについてのわたくしの考え

京 極 方 久*

万病といわれるほど多い疾病のなかで、炎症は有史以来、はじめから注目を浴びてきた疾病である。ヒポクラテスがすでに記載した急性炎症、聖書に記された癰をはじめとする慢性炎症など枚挙にいとまない。ローマ時代に Celsus の記載した急性炎症の 4 徴, rubor, calor, dolor, tumor の記述はいまからみても、まことに科学的、客観的な記載であり、今日でもつけ加えるものはないほどである。しかし、この炎症の近代科学的な解析がはじまったのは 19 世紀も終りごろからで、この間に実にながい暗黒時代があった。形態学的な炎症の記載は Cohnheim にはじまり、Florey, Zweifach, Palade としだいに微に入り細にうがっていった。

一方、生化学の目覚ましい発展によって、炎症の化学は Menkin の leucotaxin の発見にはじまり、以後、histamine, serotonin らのアミン類, kinin, 補体分解物 vasoexin leuwegresin らのペプチドとそれをつくる protease 群、さらには最近、特に注目を浴びているアラキドン酸を素材とするプロスタグランジン群と、現在では炎症の化学こそが、炎症学の主役を占めている感がある。そのはなやかさとともに、炎症の化学がわれわれの興味と関心を引くのは、それらの物質とその生産の過程が、すべて酵素と、それによる分解物とその間の feedback を軸にした cascade reaction であり、生体反応の巧みな体制に感心するとともに、Florey の喝破した “inflammation is a process” という名言の重みをまざまざと感じるのである。しかし上記の histamine kinin, vasoexin leucoegresin, prostaglandin, 補体の五つの系統の産物は現在のところまったく異なった物質系であって、それらの相互の接点は必ずしも明らかでない。ただ prostaglandin については kinin や histamine の作用を促進することがわかっている。生体内の炎症は実際には非常に複雑で、おそらくこれらなん組かの system が複雑にからみあって進行しているのであろう。すなわち、炎症を止めるには、これらの chemical mediator 系列の一つや二つを止めたのではほとんど影響はないのが現実

である。

さて、では炎症は果たして止めるべきものであろうか？炎症の進行が chemical mediator の cascade reaction によって進行して治癒に向かうことから明らかなように、そして形態学的にも血漿の滲出、好中球、マクロファージの遊走と食食、酵素分解リンパ・形質球の動員と抗体の産生にみるように、すべての動きは、injury に対する防衛反応なのである。injury によって傷害された自らの破壊産物を使って防衛軍を組織し、動員する。実に驚歎に値するみごとな生体反応である。このような“生命”にとってあくまでも合目的な反応である炎症を止めるべきか、否！わたくしは炎症反応そのものは絶対に止めるべきものではないと信ずる。

現行の抗炎症薬のなかには、むりにこの防衛反応を止めようとする発想のものがいくつかある。しかし幸か不幸か、すべての炎症（＝防衛反応）をとめうるようなすぐれた消炎剤はまだ発見されていない。唯一のものは糖質コルチコイド製剤であって、これがまた生体のみずからつくる物質であることはまったく皮肉なものである。

しからば、炎症はすべて放置すべきものなのか、と聞かれると、やはりときと場合によってはやめなければならぬまい。それは急性の場合には、高熱、強い痛みなどのために全身の防衛機序がうまく働かないような影響がでたときであろう。そして、原因の除去は抗生剤、抗菌剤に頼り、その後は自然の防衛力に待つべきであろう。また、自己の細胞組織が抗原となり、自己の細胞同志が戦って無限に進行する自己免疫病の炎症などは、なんらかの手段によって止めなければならぬまい。自己免疫病でなくとも、慢性難治性の炎症は、生体の生命維持に直接間接の悪影響を及ぼす。炎症の中で本当に止めなければならないのは慢性炎症なのである。

ところが、この炎症の慢性化の機序がまったくわかっていないといってよい。急性炎症はむしろ「非特異的な防衛反応で下等動物でも行われているものと本質的にはかわらない酵素分解作用が中心であるが、慢性炎症は特異性の高い抗原抗体反応を主体とする“特異防衛反応”である。この非特異的から特異的への転換の機序にはマ

* Masahisa Kyogoku: Department of Pathology, Tohoku University, School of Medicine 東北大学医学部病理学教室

クロファージや好中球がなんらかの関与をしていると思われるが、そのほかにも局所循環の問題、肉芽器質化の問題、構築学上の問題など数多くの因子が包含されている。これについては本年7月の第2回炎症学会で forum が組まれている。

さて、再び消炎の話しにもどるが、最近の抗炎症薬開発の話題を聞いていると、その薬物の効果を定める炎症モデルの選択にたいへんな疑問を感じている。上記のごとく非常に簡単にみえる急性炎症でも、実際のメカニズム、プロセスは非常に複雑であるのに、その薬効の検定を行ういわゆるスタンダードモデルは果たしてあれでよいのであろうか。ましてや、よりよい薬物の出現が渴望されている、より複雑な慢性炎症や自己免疫病のモデルは一体なにがよいのか、本当によいものがあるのかとなるときわめて心細い現状である。

疾患モデル、動物実験などの研究は、人間の病気との類似性を重要視する反面、たとえ病像が似ていても病因が違っていた場合（現実にはこのほうが多い）でも、そ

の生物の病気のメカニズムが完全に明らかにされれば、それはそれなりに生命現象の乱れの、より基本的な解釈につながって、けっして落胆することはなく、逆にむしろそのほうが収獲の大きいことさえある。しかし治療薬の検定などに使われる場合には、人間の病気とまったく異なった機序によるものであれば、その検定の効果はときには無に等しい。それゆえに、常に人間の病気により近いモデルを探すとともに、現在使用しているモデルの本質を完全に把握してから使用しなければならない。

このような観点から、筆者はこのフォーラムを企画したわけで、現在使われているいくつかのモデルを、その本態観から解説していただく。

一方、よりよいモデルが待ち望まれている慢性炎症の新しいモデルのいくつかを紹介するのを目的とした。前者の目的には鹿取教授と藤井教授に、後者の目的には鶴藤教授と宇高博士、そして京極が担当者となった。本号では藤井、鹿取、鶴藤の3教授の論文を載せ、次号に宇高、京極の2論文を紹介する予定である。