

1. サイトカインとは？

微量で生理活性をもつタンパク質だが、ホルモンのように特別の臓器を持たずに、細胞から直接分泌され、その周囲の細胞に影響する。免疫・造血系のみならず、内分泌・神経・発生など種々の作用をもつ物質が同定されている。

(分類)

- i. インターロイキン (IL)
- ii. 造血因子 (CSF, EPO, TPO)
- iii. インターフェロン (IFN)
- iv. 腫瘍壊死因子 (TNF)
- v. 増殖因子 (EGF, FGF, PDGF)
- vi. ケモカイン (IL-8)

(特徴)

- a 多機能性 (pleiotropy)
- b 機能重複 (redundancy)

2. サイトカイン受容体 (レセプター)

サイトカインレセプターは、構造上類似しているものがあり、ファミリーを形成している。

- a クラス I (ヘモポイエチンレセプター): IL-2~7, 9, 11~13, 15. GM-CSF, G-CSF, EPO, TPO, LIF, OSM, CNTF, GH, leptin.
- b クラス II: インターフェロン、IL-10.
- c Fas/TNFR: TNF, FasL, CD40L
- d セリン/スレオニンキナーゼ: TGF- β , activin, inhibin.
- e チロシンキナーゼ: EGF, PDGF, FGF, M-CSF, SCF.
- f ケモカイン: IL-8, IL-16, Eotaxin, RANTES.
- g TLR/IL-1R: IL-1, bacteria

*サイトカイン受容体は複数のサブユニットの複合体である。

- i. c 共有型：IL-3, IL-5, GM-CSF.
- ii. c 共有型：IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15.
- iii. gp130 共有型：IL-6, IL-11, LIF/OSM, CNTF
- iv. ホモダイマー型：EPO, TPO, G-CSF, GH, PRL.

*クラス I・II 受容体のシグナル伝達は主に JAK-STAT 系によってなされる。
JAK (Janus Kinase) レセプターに恒常的に結合しているチロシンキナーゼ。
STAT(signal transducer and activator of transcription)JAK によって活性化され、
核へ移行し、DNA と結合してタンパク質を転写する。

3 . 造血とサイトカイン

種類の血液細胞は多能性幹細胞 (hematopoietic stem cell) より分化する。
その分化・増殖にサイトカインが重要。

- A) シグナル伝達系の恒常的活性化 ~ 造血器腫瘍
 - a レセプターの異常による活性化
 - b シグナル伝達分子の異常による活性化
- B) サイトカインシグナルの欠如と造血不全
先天性重症好中球減少症 (Kostmann syndrome)

4 . アレルギーとサイトカイン

アレルギーとは？ 通常は問題ない物質によって引き起こされる異常な免疫反応。

型	発現時間	関与物質	疾患例
I 型：アナフラキシー反応	即時型	IgE・マスト細胞・好酸球・好塩基球	喘息・蕁麻疹・花粉症・ショック
II 型：細胞融解反応	即時型	IgM・IgG・補体	Rh 不適合輸血・薬剤アレルギー
III 型：抗原抗体複合体反応	即時型	IgG・IgM・補体	SLE・糸球体腎炎・血清病
IV 型：細胞性免疫反応	遅延型	感作 T 細胞	ツベルクリン反応・移植片拒絶

* T細胞は CD4+のヘルパー T細胞及び CD8+の細胞障害性 T細胞に分けられ、ヘルパー T細胞はさらに分泌するサイトカインで Th1(IFN- γ , IL-2)Th2(IL-4, IL-5, IL-13)に分かれる。

* Th2 サイトカインはアレルギー促進的に、Th1 サイトカインは抑制的に働く。

5 . 自己免疫病とサイトカイン

免疫系が自己を攻撃しないようにするシステムを自己寛容という。このシステムがくずれると、免疫系によって病気が引き起こされる。

自己抗体の産成：からだの構成タンパク質に対して抗体が作られる。ex. ITP, AIHA, 橋本病、SLE など

炎症性サイトカインの増加：ex. 慢性関節リウマチでは関節液中に TNF の増加が認められる。

6 . ウイルス感染とサイトカイン

* インターフェロン：インフルエンザに感染したニワトリ胎芽細胞が産成するウイルス増殖抑制物質として発見された。型 (α / β) II 型 (γ) に分けられる。

(IFN の抗ウイルス作用)

免疫賦活化作用：MHC の誘導、iNOS の誘導。

ウイルス増殖の抑制作用：2-5A 合成酵素、RNaseL、PKR の誘導。

* ウイルスの知恵

- i. PKR の阻害
- ii. シグナル伝達経路の阻害
- iii. Th2 様サイトカインの産成

7 . サイトカインの臨床応用

a. 免疫賦活剤：インターフェロン (α が主)

- 抗腫瘍活性：hairly cell leukemia, CML, Myeloma.
- 抗ウイルス活性：B 型・C 型肝炎

ほかに IL-2 も一部臨床応用されている。

b. 造血因子：G-CSF、EPO、M-CSF

