平成25年度　皮膚・膠原（ユニット7）
医学科3年次
平成26年2月6日（木）　担当：吉田裕樹

サイトカインとその異常症

サイトカイン (cytokine) とは

・きわめて微量で機能を発揮する細胞外情報伝達分子
・細胞表面のサイトカイン受容体に作用して情報を伝達

生理活性物質としての比較
・ホルモン　　　　生体の恒常性維持、緊急事態対応
・サイトカイン　　緊急事態対応、生体の恒常性維持

名称の整理

・サイトカイン (cytokine) ・・・細胞間に作用する因子の総称

サイト (cyto-) :細胞　　　　カイン (kine) :作動物質

・インターロイキン (interleukin , IL)

おもに免疫系細胞の間で作動する因子

IL-1, IL-2, ・・・のように発見・確定された順に番号をつける。

・ケモカイン (chemokine)

化学走化性 (chemotaxis) を有する因子

・モノカイン (monokine)

単球 (monocyte) から産生される分子

・リンフォカイン (lymphokine)

リンパ球 (lymphocyte) から産生される分子

・モノカイン、リンフォカインという名称は最近では使われない。
・ケモカインには細菌由来の物質や活性化補体成分などもあるがサイトカインとは呼ばない。
・TNF、IFN、GM-CSFなどは昔の名称のまま使用されている。

サイトカイン

受容体・ファミリー	サブ・ファミリー	サイトカイン（同類語）	シグナル伝達経路	受容体 CD（分子量，kDa）	産生細胞	作　用
Ⅰ型	γc	IL-2（TCGF）	JAK1, JAK3 STAT3, STAT5	α鎖：CD25（p55） β鎖：CD122（p75） γ鎖（γc）：CD132（p64）	活性化T細胞	T細胞増殖，B細胞の増殖・分化，NKの増殖・活性化
		IL-4（BCGF-1, BSF-1）	JAK1, JAK3 STAT6	α鎖：CD124（p140） γ鎖（γc）：CD132（p64）	活性化T（Th2）細胞，NKT細胞，肥満細胞，好塩基球	B細胞活性化と増殖，IgE，IgG4産生誘導，Th2細胞への分化誘導，肥満細胞の増殖誘導
		IL-7	JAK1, JAK3 STAT3, STAT5	α鎖：CDw127（p75） γ鎖（γc）：CD132（p64）	骨髄ストローマ細胞，胸腺ストローマ細胞，脾臓	プレB細胞とプレT細胞の増殖誘導
		IL-9（p40, TCGF Ⅲ）	JAK1, JAK3 STAT3, STAT5	α鎖：CD129（p64） γ鎖（γc）：CD132（p64）	活性化T（Th2）細胞	肥満細胞増殖，T細胞増殖
		IL-13（p600）	JAK1, JAK2, TYK2 STAT6	IL-13Rα鎖：CD213 IL-4Rα鎖：CD124（p140）	活性化T（Th2）細胞	B細胞活性化と増殖，IgE産生誘導，マクロファージの抑制
		IL-15（T細胞増殖因子）	JAK1, JAK3 STAT3, STAT5	α鎖： β鎖：CD122（p95），IL-2Rβ鎖 γ鎖（γc）：CD132（p64）	活性化T細胞，NK細胞	IL-2様作用，T，B，NK細胞の増殖・分化
		IL-21	JAK1, JAK3 STAT3, STAT5	α鎖 γ鎖（γc）：CD132（p64）	活性化T細胞	T細胞の増殖，B細胞の増殖，IgE産生抑制，B細胞のアポトーシス
	βc	IL-3（多能性コロニー刺激因子）	JAK1, JAK2 STAT5	α鎖：CD123（p70） β鎖（βc）：CDw131（p120）	活性化T細胞，NK細胞，血管内皮細胞	血液幹細胞分化・増殖（IL-6との相乗作用）
		IL-5（BCGF-2）	JAK2 STAT5	α鎖：CD125（p55～60） β鎖（βc）：CDw131（p120）	活性化T（Th2）細胞，マスト細胞	好酸球増殖・分化，IgA産生誘導，$CD5^+$B細胞の分化
		GM-CSF（顆粒球マクロファージコロニー刺激因子）	JAK2 STAT5	α鎖：CD116（p75～85） β鎖（βc）：CDw131（p120）	骨髄ストローマ細胞，活性化T細胞，線維芽細胞，マクロファージ	骨髄単球系の増殖分化
	gp130	IL-6（IFN-β2，BSF-2，BCDF）	JAK1 STAT3	α鎖：CD126（p80） gp130：CD130（p130）×2	活性化T細胞，マクロファージ，内皮細胞	T細胞とB細胞の増殖・分化，肝細胞での急性期蛋白産生誘導，血液幹細胞分化・増殖誘導，血小板増加
		IL-11（AGIF）	JAK1 STAT3	α鎖：409アミノ酸 gp130：CD130（p130）×2	骨髄ストローマ細胞	血液幹細胞の増殖・分化の増強，IL-6様作用
		OSM（OM，オンコスタチンM）	JAK1 STAT3	α鎖：OSMR gp130：CD130（p130）	活性化T細胞，マクロファージ	肝性幹細胞の分化抑制，メラノーマ細胞増殖阻害
		LIF（白血病増殖阻止因子，D因子）	JAK1 STAT3	α鎖：LIFR gp130：CD130（p130）	活性化T細胞，マクロファージ	肝性幹細胞の分化抑制，IL-6，IL-11，OSMと類似した作用
		IL-12（NK細胞刺激因子）	JAK2, TYK2 STAT4	β1鎖：（p100） β2鎖：（p130） CD212	B細胞，マクロファージ，樹状細胞	NK，T細胞のIFN-γ産生，NK細胞の活性化，Th1細胞の誘導

受容体・ファミリー	サブ・ファミリー	サイトカイン（同類語）	シグナル伝達経路	受容体 CD（分子量，kDa）	産生細胞	作　用
		IL-23	JAK2, TYK2 STAT3 STAT4	IL-23R IL-12Rβ_1（p100）	B細胞，マクロファージ，樹状細胞	Th1細胞（記憶T細胞）の増殖，IFN-γ産生，NK細胞の増殖とIFN-γ産生誘導，Th17細胞の誘導
		IL-27	JAK1 STAT1 STAT3	WSX-1 gp130：CD130	マクロファージ，樹状細胞	Th1細胞の初期分化 Th17細胞の誘導の抑制
		G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子）	JAK2 STAT3	CD114（p95/139）	血管内皮細胞，マクロファージ，骨髄ストローマ細胞	顆粒球の増殖分化
Ⅱ型		IFN-α （Ⅰ型IFN）	JAK1, TYK2 STAT1, STAT2	CD118（p90）	白血球	抗ウイルス作用，MHCクラスⅠ発現増強，NK細胞活性化
		IFN-β （Ⅰ型IFN）	JAK1, TYK2 STAT1, STAT2	CD118（p90）	線維芽細胞	抗ウイルス作用，MHCクラスⅠ発現増強，NK細胞活性化
		IFN-γ	JAK1, JAK2 STAT1	CD119（p90）	T細胞（Th1，$CD8^+$T），NK細胞	マクロファージ活性化，内皮細胞活性化，Th1細胞誘導・活性化，MHC Ⅰ，Ⅱ発現増強
		IL-10（サイトカイン合成阻害因子）	JAK1, TYK2 STAT3	α鎖：IL-10R1 β鎖：CRF2-4	Th2，マクロファージ，EBウイルス（BCGF-1と高い相同性）	マクロファージのIL-1β，IL-12など産生抑制，共刺激分子の発現抑制，Th1細胞のIFN-γなど産生抑制，Th2細胞への分化促進
TNF		TNFα（腫瘍壊死因子）	TRADD TRAF	TNFR Ⅰ型：CD120a（p55） TNFR Ⅱ型：CD120b（p75）	マクロファージ，樹状細胞	局所炎症，内皮細胞活性化，アポトーシス誘導，NF-κB活性化，発熱，血液凝固
		LT（TNFβ）	TRADD TRAF		活性化T細胞，NK細胞	アポトーシス誘導，NF-κB活性化，リンパ節構築
IL-1/TLR		IL-1α	IRAK/ MyD88	IL-IR Ⅰ型：CD121a（p80） IL-IR Ⅱ型：CD121b（p68）	単球，マクロファージ，樹状細胞	T細胞活性化，マクロファージ活性化，IL-6産生誘導，内皮細胞E-セレクチン発現誘導，肝細胞刺激，発熱
		IL-1β	IRAK/ MyD88	IL-IR Ⅰ型：CD121a（p80） IL-IR Ⅱ型：CD121b（p68）	単球，マクロファージ，樹状細胞	IL-1αと同じ活性
		IL-1RA		IL-IR Ⅰ型：CD121a（p80）		IL-1拮抗物質
		IL-18（IGIF）	IRAK/ MyD88	IL-1Rrp AcpL	単球，マクロファージ 樹状細胞	Th1，NK細胞からのIFN-γ産生誘導，T，NK細胞のIL-13産生，T細胞，好塩基球のIL-4産生誘導
		IL-33 （TIST2L）	IRAK/ MyD88	TIST2	平滑筋，気道上皮	Th2，肥満細胞からのIL-5，IL-13の産生誘導
TGFβ		TGFβ1，β2，β3	SMAD	Ⅰ型R（p55） Ⅱ型R（p80） Ⅲ型R（p250～350）	軟骨細胞，マクロファージ，T細胞	細胞増殖抑制，抗炎症作用（Th1細胞の抑制・マクロファージの抑制），細胞外マトリックス産生，IgA産生誘導

受容体・ファミリー	サブ・ファミリー	サイトカイン（同類語）	シグナル伝達経路	受容体 CD（分子量，kDa）	産生細胞	作　用
チロシンキナーゼ		M-CSF（CSF-1）（マクロファージコロニー刺激因子）	チロシンキナーゼ	CD115（p150）（c-*fms*産物）	マクロファージ，血管内皮細胞	単球，マクロファージの増殖分化
		SCF	チロシンキナーゼ	c-kit	骨髄ストローマ細胞	血液幹細胞

コア講義 p282~286

新命名	ケモカイン（通称名）	産生細胞	受容体	発現細胞
CXC ファミリー（α）				
CXCL1	Groα/MGSA-α	単球	CXCR2, CXCR1	好中球
CXCL2	Groβ/MIP2a	単球	CXCR2	好中球
CXCL3	Groγ/MIP2b	単球	CXCR2	好中球
CXCL4	PF-4	血小板	CXCR3B	血小板凝集
CXCL5	ENA-78	血小板	CXCR2	好中球
CXCL6	GCP-2	骨肉腫細胞	CXCR1, CXCR2	好中球
CXCL7	NAP-2	血小板	CXCR2	好中球
CXCL8	IL-8	単球，マクロファージ，線維芽細胞，血管内皮細胞，肥満細胞，表皮細胞	CXCR1, CXCR2	好中球
CXCL9	Mig	IFN-γ 活性化単球	CXCR3	Th1 細胞
CXCL10	IP-10	単球，線維芽細胞，血管内皮細胞	CXCR3	Th1 細胞
CXCL11	I-TAC		CXCR3	Th1 細胞
CXCL12	SDF-1α，β/PBSF	骨髄ストローマ細胞	CXCR4	ナイーブ T 細胞，プレ B 細胞，血管内皮細胞，樹状細胞，Th1 細胞
CXCL13	BLC/BCA-1		CXCR5	B 細胞
CC ファミリー（β）				
CCL1	I-309	T 細胞，肥満細胞	CCR8	単球，Th2 細胞，B 細胞
CCL2	MCAF/MCP-1	単球，血管内皮細胞，線維芽細胞	CCR1, CCR2	単球，Th2 細胞，好塩基球
CCL3	MIP-1α/LD78α	マクロファージ，単球，T 細胞，B 細胞，好中球，肥満細胞	CCR1, CCR5	単球，未熟樹状細胞，Th1
CCL4	MIP-1β	単球，T 細胞，B 細胞，好中球	CCR1, CCR5	単球，Th1 細胞，NK 細胞
CCL5	RANTES	T 細胞，単球，マクロファージ，線維芽細胞，血管内皮細胞，血小板，好酸球，気道上皮	CCR1, CCR3 CCR5	単球，活性化 T 細胞，好酸球
CCL7	MCP-3	線維芽細胞，血小板，単球	CCR1, CCR2, CCR3	単球，Th1，好酸球，好塩基球 Th1/Th2 細胞
CCL8	MCP-2	単球，線維芽細胞	CCR1, CCR2, CCR3	好酸球，好塩基球，単球，Th1/Th2 細胞
CCL11	eotaxin	気道上皮，血管内皮細胞，線維芽細胞	CCR3	好酸球，好塩基球，Th2 細胞
CCL13	MCP-4	気道上皮・臍帯より分離した内皮細胞	CCR1, CCR2, CCR3	単球，好酸球，好塩基球，Th1/Th2 細胞
CCL14	HCC-1	脾臓，血清（産生細胞不明）	CCR1	ランゲルハンス細胞，好酸球，好塩基球，Th1/Th2 細胞
CCL15	Lkn-1/HCC-2	肝臓（産生細胞不明），脳，脾臓	CCR1, CCR3	好中球，好酸球，好塩基球，単球
CCL16	HCC-4/LEC		CCR1	
CCL17	TARC/STOP-1	樹状細胞	CCR4	Th2 細胞，未熟樹状細胞，NK 細胞
CCL18	DC-CK1/PARC	濾胞樹状細胞（FDC），単球 肺胞マクロファージ		ナイーブ T 細胞，樹状細胞
CCL19	ELC/MIP-3β/exodus-3	活性化マクロファージ	CCR7	記憶 T 細胞，樹状細胞
CCL20	LARC/MIP-3α	活性化マクロファージ	CCR6	未熟樹状細胞
CCL21	SLC/6Ckine/exodus-2	リンパ節樹状細胞（IDC），HEV	CCR7	記憶 T 細胞，樹状細胞 ナイーブ T 細胞
CCL22	MDC/STCP-1	樹状細胞，マクロファージ	CCR4	未熟樹状細胞，Th2 細胞
CCL23	MPIF-1	血管内皮細胞	CCR1	単球，好酸球，好塩基球，Th1/Th2 細胞
CCL24	MPIF-2/eotaxin-2	活性化単球	CCR3	好酸球，好塩基球，Th2 細胞
CCL25	TECK	胸腺樹状細胞	CCR9	胸腺細胞（T 細胞）
CC ファミリー（β）つづき				
CCL27	CTACK/ILC		CCR10	真皮細胞
C ファミリー（γ）				
XCL1	lymphotactin	活性化 T 細胞，胸腺細胞，NK 細胞	XCR1	T 細胞，NK 細胞
C ファミリー（δ）				
CX$_3$CR1	fractalkine（FKN）	活性化血管内皮細胞	CX$_3$CR1	単球，T 細胞，NK 細胞，ニューロン

ケモカイン

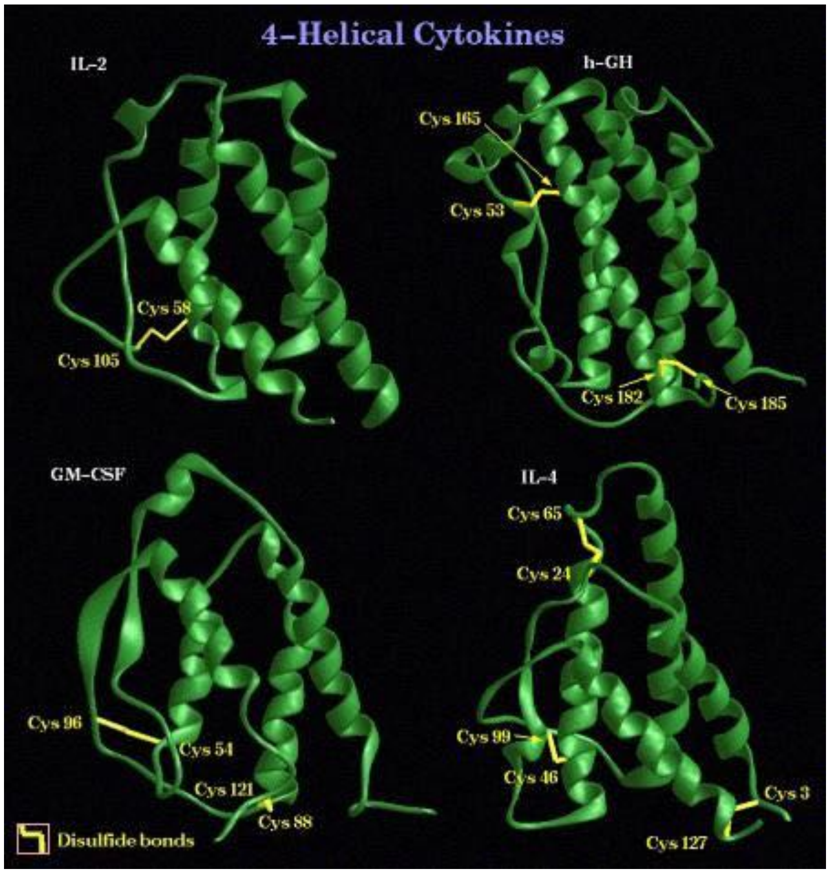
サイトカインの特徴

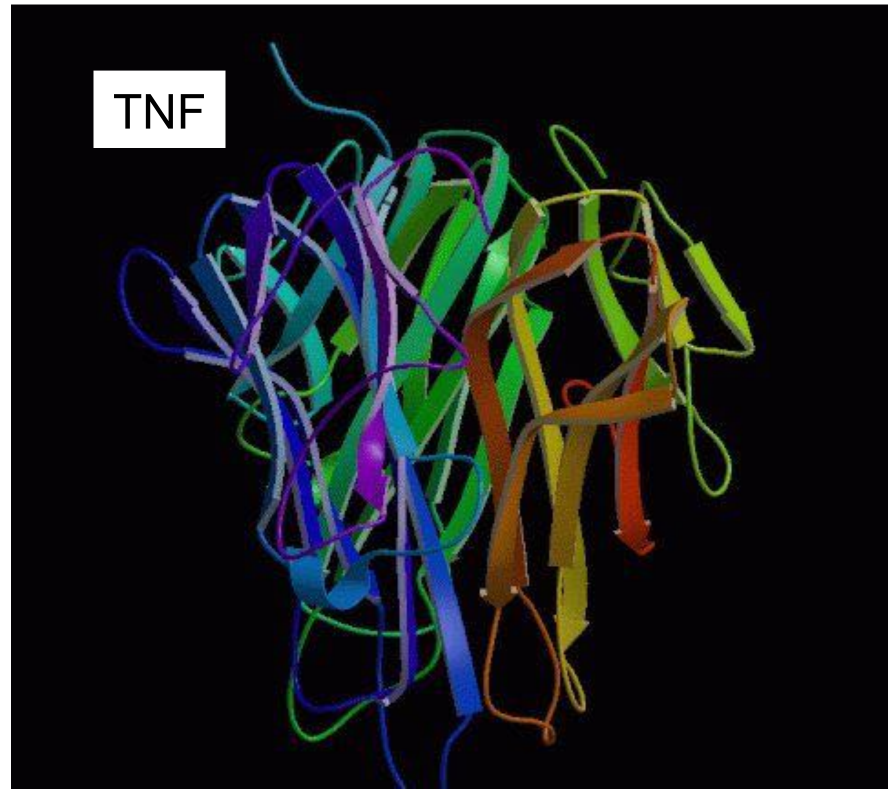
1. 極微量で生理活性を発揮する。
2. 刺激（抗原などによる）後、短時間で新たに生成・分泌される。
   （迅速にサイトカイン遺伝子の転写翻訳がおこなわれる。）
3. 産生は一過性で、微量。生体内でのサイトカインは短命。
   （サイトカインによる不必要な持続活動は起こらない。）
4. 刺激を受けた細胞は複数のサイトカインを同時に産生する。
5. 受容体結合親和性が非常に強い。
6. オートクライン (autocrine)、パラクライン (paracrine)、
   まれにエンドクライン (endocrine) の作用様式をとる。
7. 多様な (pleiotropic) 生物活性を発揮する。
   （さまざまな標的細胞に作用するため。）
8. 異なるサイトカインが同じ機能を発揮する (redundancy)。
   （シグナル伝達経路が共有されるため。）

サイトカインの構造

αヘリックス型
(IL-2, IL-4, IL-7 etc)

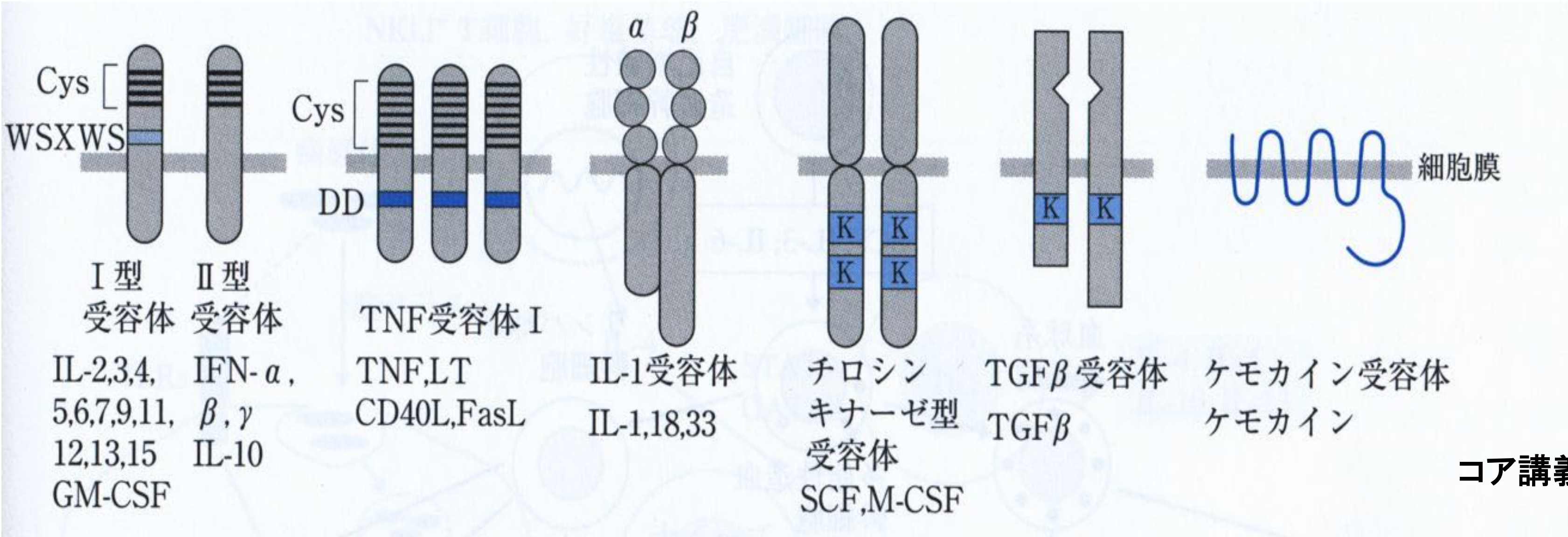
βシート型
(IL-1, IL-18, GM-CSF etc)





混合型 (IL-8, chemokine)

サイトカイン受容体の構造

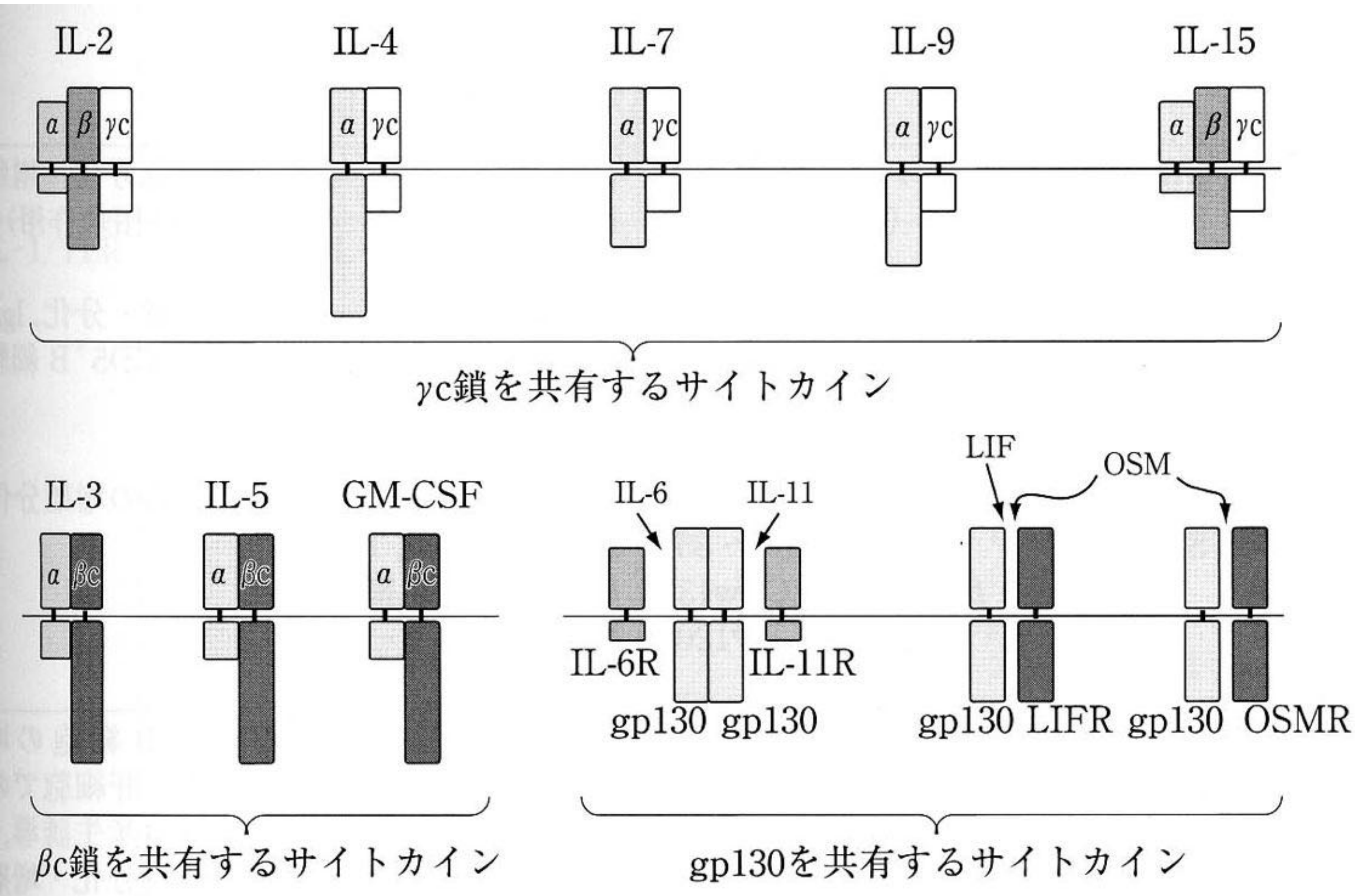


Cys : システインが豊富な細胞外ドメイン, DD : death domain, K : kinase domain

コア講義 p103

受容体の型	特徴
I型	細胞外Cys残基　膜近傍にWSXWSモチーフ
II型	細胞外Cys残基
TNF型	細胞外Cys残基、細胞内death domain (DD)
IL-1型	Ig様構造
チロシンキナーゼ型	細胞内領域にTyr kinase domain
TGFβ型	細胞内領域にSer/Thr kinase domain
Chemokine型	7回膜貫通domain　G蛋白共役型

サイトカイン受容体（Ｉ型）



共有鎖の違いから，Ⅰ型サイトカイン受容体は3つのグループに分けられる．

図13-6. Ⅰ型サイトカイン受容体の構造と共有鎖の相違

γc; common gamma chain
βc; common beta chain
gp 130; glycoprotein 130

サイトカインの分類（受容体ファミリーによる）

受容体・ファミリー	サブ・ファミリー	サイトカイン（同類語）	シグナル伝達経路	受容体 CD（分子量，kDa）	産生細胞	作用
Ⅰ型	γc	IL-2（TCGF）	JAK1, JAK3 STAT3, STAT5	α鎖：CD25（p55） β鎖：CD122（p75） γ鎖（γc）：CD132（p64）	活性化T細胞	T細胞増殖，B細胞の増殖・分化，NKの増殖・活性化
		IL-4（BCGF-1, BSF-1）	JAK1, JAK3 STAT6	α鎖：CD124（p140） γ鎖（γc）：CD132（p64）	活性化T（Th2）細胞，NKT細胞，肥満細胞，好塩基球	B細胞活性化と増殖，IgE, IgG4産生誘導，Th2細胞への分化誘導，肥満細胞の増殖誘導
		IL-7	JAK1, JAK3 STAT3, STAT5	α鎖：CDw127（p75） γ鎖（γc）：CD132（p64）	骨髄ストローマ細胞，胸腺ストローマ細胞，脾臓	プレB細胞とプレT細胞の増殖誘導
		IL-9（p40, TCGF Ⅲ）	JAK1, JAK3 STAT3, STAT5	α鎖：CD129（p64） γ鎖（γc）：CD132（p64）	活性化T（Th2）細胞	肥満細胞増殖，T細胞増殖
		IL-13（p600）	JAK1, JAK2, TYK2 STAT6	IL-13Rα鎖：CD213 IL-4Rα鎖：CD124（p140）	活性化T（Th2）細胞	B細胞活性化と増殖，IgE産生誘導，マクロファージの抑制
		IL-15（T細胞	JAK1, JAK3	α鎖：	活性化T細胞，	IL-2様作用，T，B，NK
			STAT5	（p64）		のアポトーシス
	βc	IL-3（多能性コロニー刺激因子）	JAK1, JAK2 STAT5	α鎖：CD123（p70） β鎖（βc）：CDw131（p120）	活性化T細胞，NK細胞，血管内皮細胞	血液幹細胞分化・増殖（IL-6との相乗作用）
		IL-5（BCGF-2）	JAK2 STAT5	α鎖：CD125（p55〜60） β鎖（βc）：CDw131（p120）	活性化T（Th2）細胞，マスト細胞	好酸球増殖・分化，IgA産生誘導，CD5⁺B細胞の分化
		GM-CSF（顆粒球マクロファージコロニー刺激因子）	JAK2 STAT5	α鎖：CD116（p75〜85） β鎖（βc）：CDw131（p120）	骨髄ストローマ細胞，活性化T細胞，線維芽細胞，マクロファージ	骨髄単球系の増殖分化
	gp130	IL-6（IFN-β2, BSF-2, BCDF）	JAK1 STAT3	α鎖：CD126（p80） gp130：CD130（p130）×2	活性化T細胞，マクロファージ，内皮細胞	T細胞とB細胞の増殖・分化，肝細胞での急性期蛋白産生誘導，血液幹細胞分化・増殖誘導，血小板増加
		IL-11（AGIF）	JAK1 STAT3	α鎖：409アミノ酸 gp130：CD130（p130）×2	骨髄ストローマ細胞	血液幹細胞の増殖・分化の増強，IL-6様作用
		OSM（OM，オンコスタチンM）	JAK1 STAT3	α鎖：OSMR gp130：CD130（p130）	活性化T細胞，マクロファージ	胚性幹細胞の分化抑制，メラノーマ細胞増殖阻害
		LIF（白血病増殖阻止因子，D因子）	JAK1 STAT3	α鎖：LIFR gp130：CD130（p130）	活性化T細胞，マクロファージ	胚性幹細胞の分化抑制，IL-6, IL-11, OSMと類似した作用
		IL-12（NK細胞刺激因子）	JAK2, TYK2 STAT4	β1鎖：（p100） β2鎖：（p130） CD212	B細胞，マクロファージ，樹状細胞	NK, T細胞のIFN-γ産生，NK細胞の活性化，Th1細胞の誘導

受容体・ファミリー	サブ・ファミリー	サイトカイン（同類語）	シグナル伝達経路	受容体 CD（分子量，kDa）	産生細胞	作用
		IL-23	JAK2, TYK2 STAT3 STAT4	IL-23R IL-12Rβ₁（p100）	B細胞，マクロファージ，樹状細胞	Th1細胞（記憶T細胞）の増殖，IFN-γ産生，NK細胞の増殖とIFN-γ産生誘導，Th17細胞の誘導
		IL-27	JAK1 STAT1 STAT3	WSX-1 gp130：CD130	マクロファージ，樹状細胞	Th1細胞の初期分化 Th17細胞の誘導の抑制
		G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子）	JAK2 STAT3	CD114（p95/139）	血管内皮細胞，マクロファージ，骨髄ストローマ細胞	顆粒球の増殖分化
Ⅱ型		IFN-α（Ⅰ型IFN）	JAK1, TYK2 STAT1, STAT2	CD118（p90）	白血球	抗ウイルス作用，MHCクラスⅠ発現増強，NK細胞活性化
		IFN-β（Ⅰ型IFN）	JAK1, TYK2 STAT1, STAT2	CD118（p90）	線維芽細胞	抗ウイルス作用，MHCクラスⅠ発現増強，NK細胞活性化
						マクロファージ活性化，内 化，Th1細胞誘 MHC Ⅰ，Ⅱ発
		害因子）			（BCGF-1と高い相同性）	ージのIL-1β， 産生抑制，共刺激分子の発現抑制，Th1細胞のIFN-γなど産生抑制，Th2細胞への分化促進
TNF		TNFα（腫瘍壊死因子）	TRADD TRAF	TNFR Ⅰ型：CD120a（p55） TNFR Ⅱ型：CD120b（p75）	マクロファージ，樹状細胞	局所炎症，内皮細胞活性化，アポトーシス誘導，NF-κB活性化，発熱，血液凝固
		LT（TNFβ）	TRADD TRAF		活性化T細胞，NK細胞	アポトーシス誘導，NF-κB活性化，リンパ節構築
IL-1/TLR		IL-1α	IRAK/ MyD88	IL-IR Ⅰ型：CD121a（p80） IL-IR Ⅱ型：CD121b（p68）	単球，マクロファージ，樹状細胞	T細胞活性化，マクロファージ活性化，IL-6産生誘導，内皮細胞E-セレクチン発現誘導，肝細胞刺激，発熱
		IL-1β	IRAK/ MyD88	IL-IR Ⅰ型：CD121a（p80） IL-IR Ⅱ型：CD121b（p68）	単球，マクロファージ，樹状細胞	IL-1αと同じ活性
		IL-1RA		IL-IR Ⅰ型：CD121a（p80）		IL-1拮抗物質
		IL-18（IGIF）	IRAK/ MyD88	IL-1Rrp AcpL	単球，マクロファージ 樹状細胞	Th1, NK細胞からのIFN-γ産生誘導，T, NK細胞のIL-13産生，T細胞，好塩基球のIL-4産生誘導
		IL-33（TIST2L）	IRAK/ MyD88	TIST2	平滑筋，気道上皮	Th2，肥満細胞からのIL-5, IL-13の産生誘導
TGFβ		TGFβ1，β2，β3	SMAD	Ⅰ型R（p55） Ⅱ型R（p80） Ⅲ型R（p250〜350）	軟骨細胞，マクロファージ，T細胞	細胞増殖抑制，抗炎症作用（Th1細胞の抑制・マクロファージの抑制），細胞外マトリックス産生，IgA産生誘導

受容体・ファミリー	サブ・ファミリー	サイトカイン（同類語）	シグナル伝達経路	受容体 CD（分子量，kDa）	産生細胞	作用
チロシンキナーゼ		M-CSF（CSF-1）（マクロファージコロニー刺激因子）	チロシンキナーゼ	CD115（p150）（c-*fms* 産物）	マクロファージ，血管内皮細胞	単球，マクロファージの増殖分化
		SCF	チロシンキナーゼ	c-kit	骨髄ストローマ細胞	血液幹細胞

コア講義 p282~286

サイトカインの機能

1．造血
・SCF (stem cell factor)　IL-3やIL-6と協同して造血幹細胞増殖
・IL-7　リンパ系幹細胞をB細胞やT細胞へ分化
・IL-15　リンパ系幹細胞をNK細胞へ分化
・SCF, IL-3, GM-CSF
顆粒球系幹細胞を巨核球、肥満細胞、好塩基球
好酸球、好中球、単球へ分化

2．免疫応答
・IL-12, IL-18　病原体による刺激で樹状細胞が産生
・IL-12　ナイーブT細胞をTh1細胞へ分化
・IL-23(IL-6/TGF-b/IL-1)　Th17細胞へ分化
・IL-4　Th2細胞へ分化
・IL-4, IL-5, IL-6　B細胞を抗体産生細胞へ分化・クラススイッチ

3．細胞死
・TNF, FasL　免疫応答の終息、自己反応性リンパ球の排除

サイトカインの機能

1．造血

・SCF (stem cell factor)　IL-3やIL-6と協同して造血幹細胞増殖

・IL-7　リンパ系幹細胞をB細胞やT細胞へ分化

・IL-15　リンパ系幹細胞をNK細胞へ分化

・SCF, IL-3, GM-CSF
顆粒球系幹細胞を巨核球、肥満細胞、好塩基球、好酸球、好中球、単球へ分化

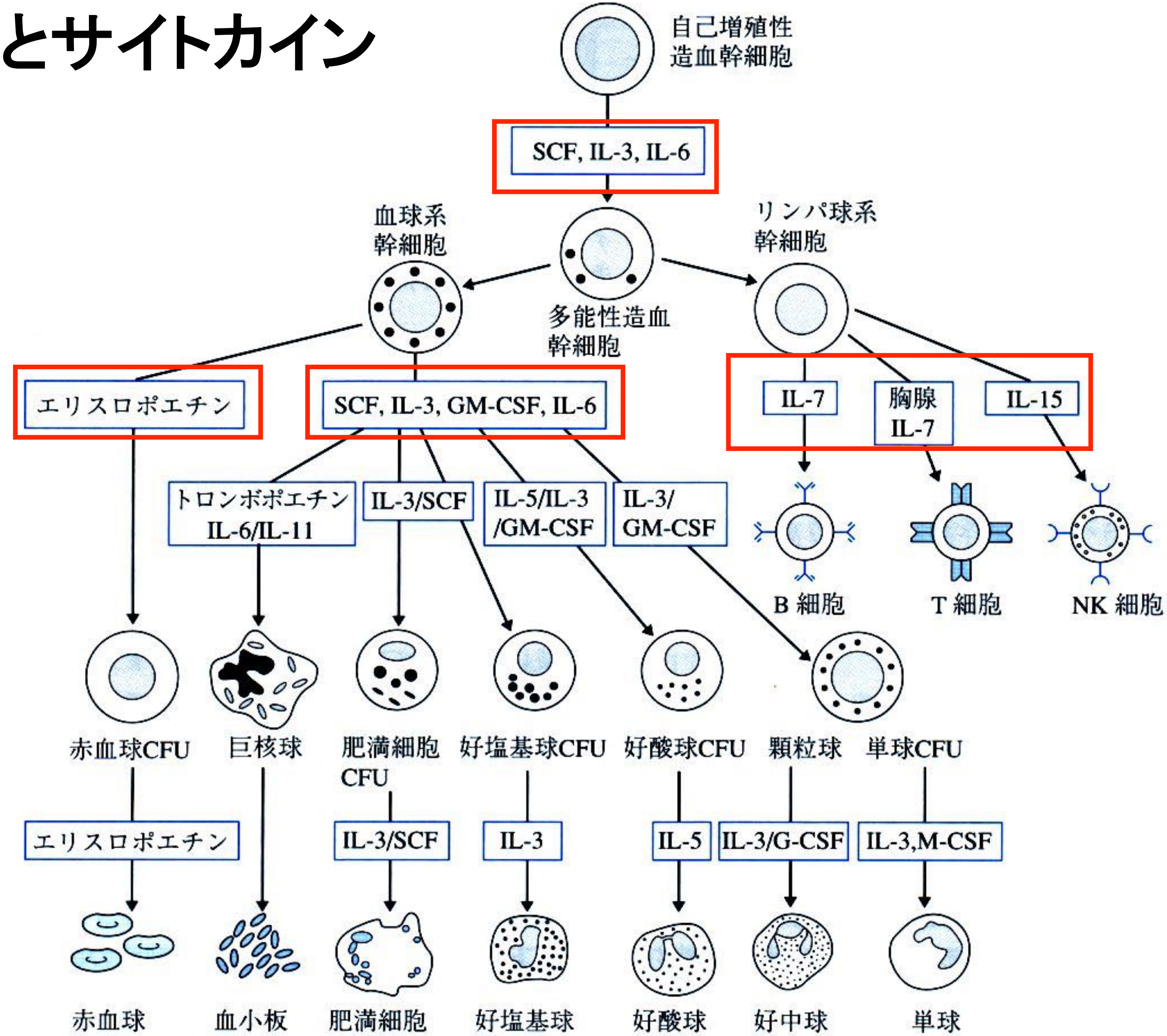
2．免疫応答

・IL-12, IL-18　病原体による刺激で樹状細胞が産生
・IL-12　ナイーブT細胞をTh1細胞へ分化
・IL-23(IL-6/TGF-b/IL-1)　Th17細胞へ分化
・IL-4　Th2細胞へ分化
・IL-4, IL-5, IL-6　B細胞を抗体産生細胞へ分化・クラススイッチ

3．細胞死とサイトカイン

・TNF, FasL　免疫応答の終息、自己反応性リンパ球の排除

造血とサイトカイン



自己増殖性
造血幹細胞
SCF, IL-3, IL-6
血球系
幹細胞
多能性造血
幹細胞
リンパ球系
幹細胞
エリスロポエチン
SCF, IL-3, GM-CSF, IL-6
IL-7
胸腺
IL-7
IL-15
トロンボポエチン
IL-6/IL-11
IL-3/SCF
IL-5/IL-3
/GM-CSF
IL-3/
GM-CSF
B 細胞
T 細胞
NK 細胞
赤血球CFU
巨核球
肥満細胞
CFU
好塩基球CFU
好酸球CFU
顆粒球
単球CFU
エリスロポエチン
IL-3/SCF
IL-3
IL-5
IL-3/G-CSF
IL-3,M-CSF
赤血球
血小板
肥満細胞
好塩基球
好酸球
好中球
単球

主なサイトカインの機能

1．造血

・SCF (stem cell factor)　IL-3やIL-6と協同して造血幹細胞増殖
・IL-7　　　リンパ系幹細胞をB細胞やT細胞へ分化
・IL-15　　　リンパ系幹細胞をNK細胞へ分化
・SCF, IL-3, GM-CSF
　　　　　顆粒球系幹細胞を巨核球、肥満細胞、好塩基球、好酸球、好中球、単球へ分化

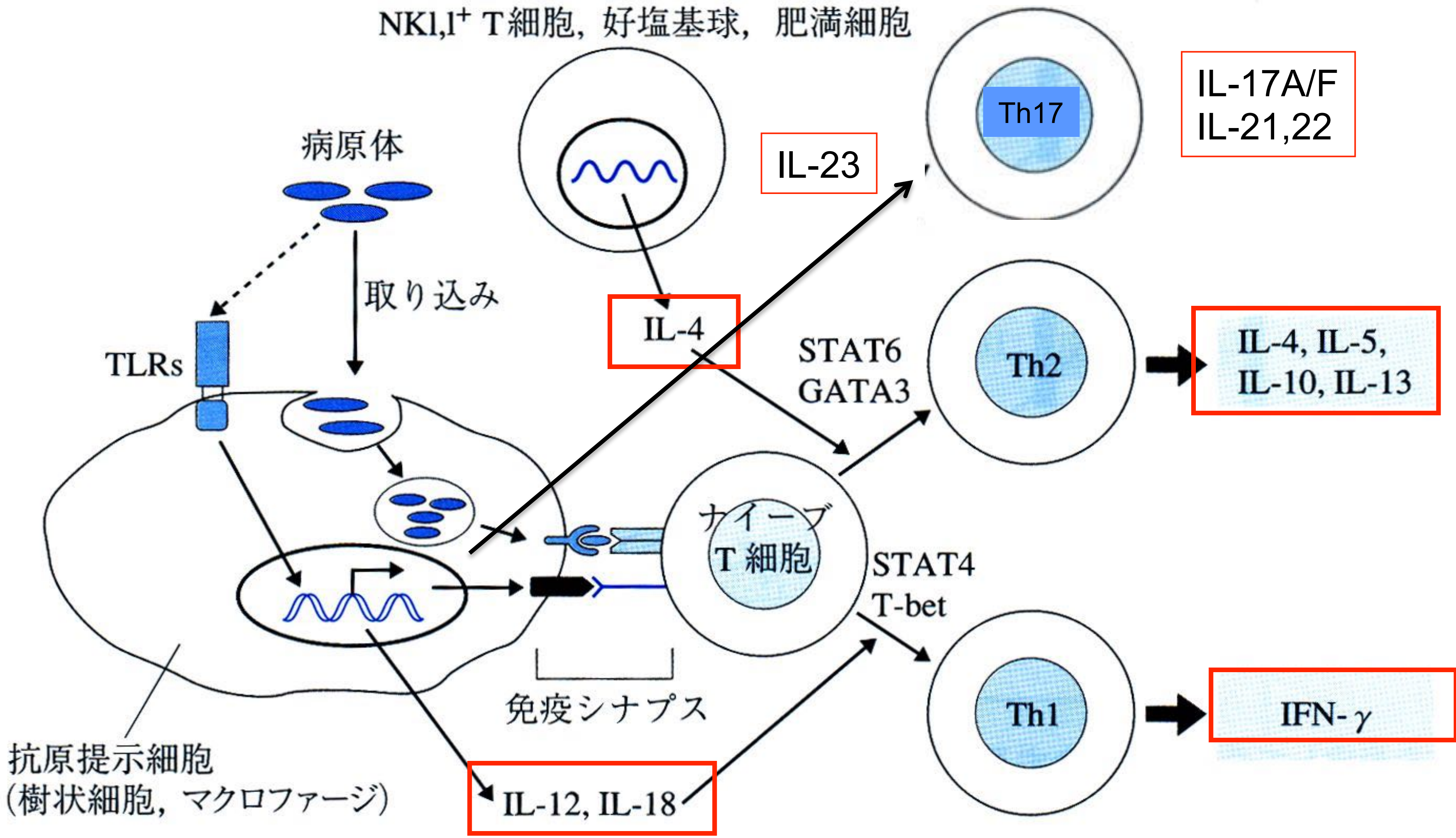
2．免疫応答

・IL-12, IL-18　　　病原体による刺激で樹状細胞が産生
・IL-12　　　ナイーブT細胞をTh1細胞へ分化
・IL-4　　　ナイーブT細胞をTh2細胞へ分化
・IL-4, IL-5, IL-6　　B細胞を抗体産生細胞へ分化・クラススイッチ

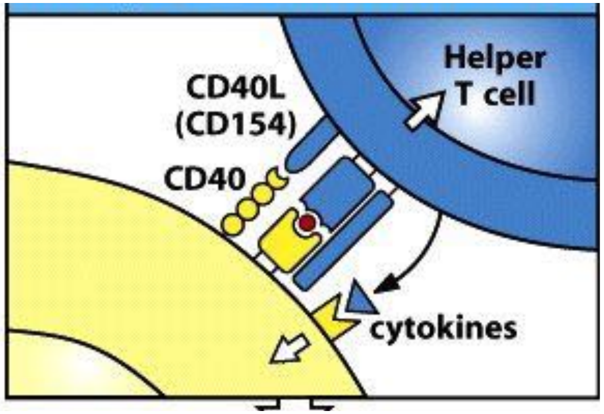
3．細胞死とサイトカイン

・TNF, FasL　免疫応答の終息、自己反応性リンパ球の排除

免疫応答とサイトカイン



ヘルパーT細胞のB細胞活性化とサイトカイン



・抗体産生のクラススイッチ制御

Role of cytokines in regulating expression of antibody classes

Cytokines	IgM	IgG3	IgG1	IgG2b	IgG2a	IgE	IgA
IL-4	Inhibits	Inhibits	Induces		Inhibits	Induces	
IL-5							Augments production
IFN-γ	Inhibits	Induces	Inhibits		Induces	Inhibits	
TGF-β	Inhibits	Inhibits		Induces			Induces

Figure 9-13 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

サイトカインの機能

1．造血とサイトカイン

・SCF (stem cell factor)　IL-3やIL-6と協同して造血幹細胞増殖

・IL-7　リンパ系幹細胞をB細胞やT細胞へ分化

・IL-15　リンパ系幹細胞をNK細胞へ分化

・SCF, IL-3, GM-CSF
　顆粒球系幹細胞を
　巨核球、肥満細胞、好塩基球、好酸球、好中球、単球へ分化

2．免疫応答とサイトカイン

・IL-12, IL-18　病原体による刺激で樹状細胞が産生

・IL-12　ナイーブT細胞をTh1細胞へ分化

・IL-23(IL-6/TGF-b/IL-1)　Th17細胞へ分化

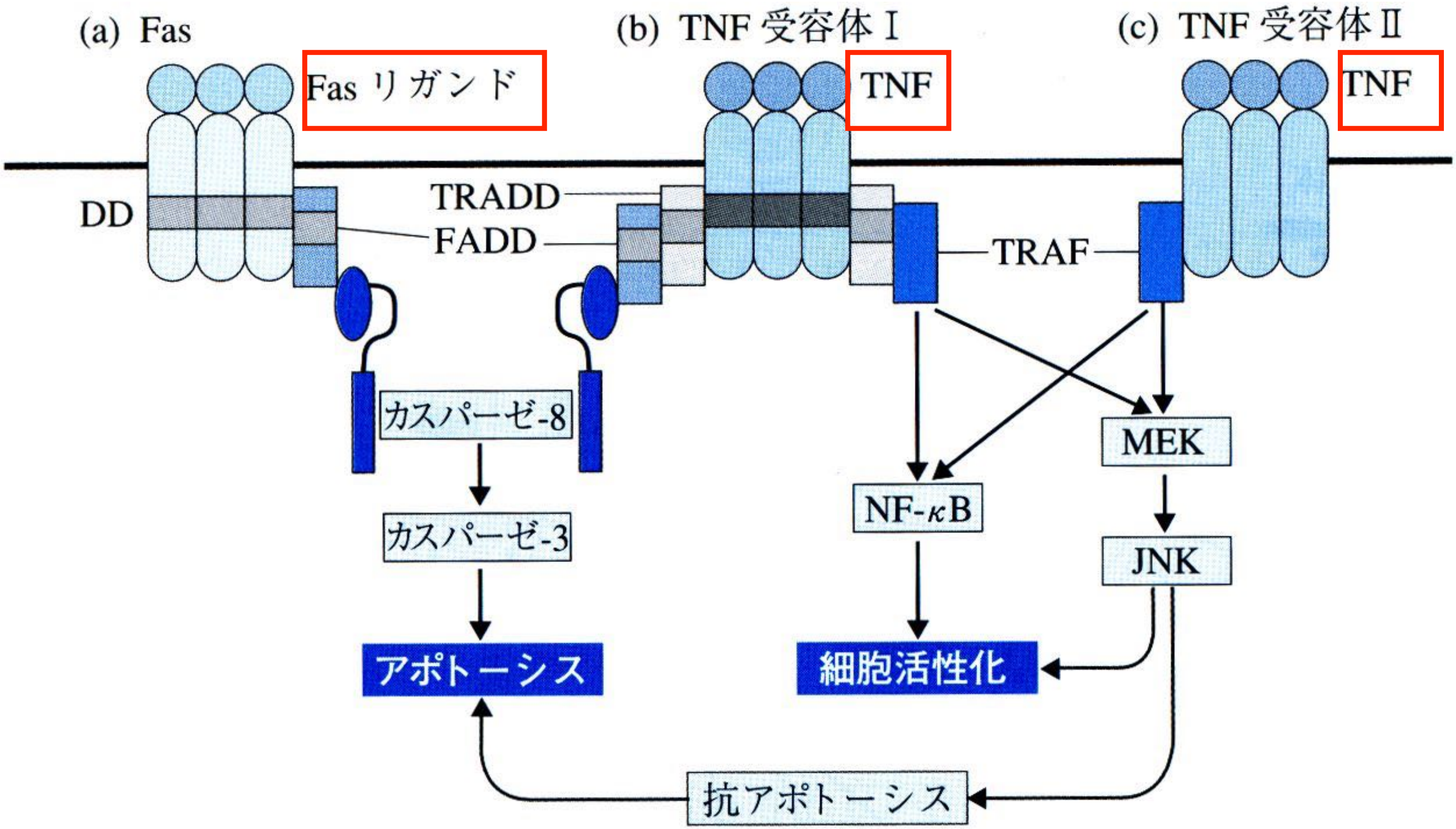
・IL-4　Th2細胞へ分化

・IL-4, IL-5, IL-6　B細胞を抗体産生細胞へ分化・クラススイッチ

3．細胞死

・TNF, FasL　免疫応答の終息、自己反応性リンパ球の排除

細胞死とサイトカイン



(a) Fas
Fas リガンド
DD
TRADD
FADD
(b) TNF 受容体 I
TNF
TRAF
(c) TNF 受容体 II
TNF
カスパーゼ-8
カスパーゼ-3
アポトーシス
NF-κB
細胞活性化
MEK
JNK
抗アポトーシス

その他のサイトカインの機能

・血管内皮細胞への作用と炎症反応の誘導

活性化マクロファージ由来サイトカインによる小血管の拡張	血管内皮細胞の接着分子発現による白血球の内皮接着	白血球の血管外への移動･･･組織での炎症反応	血液凝固による血管の閉塞･･･組織傷害

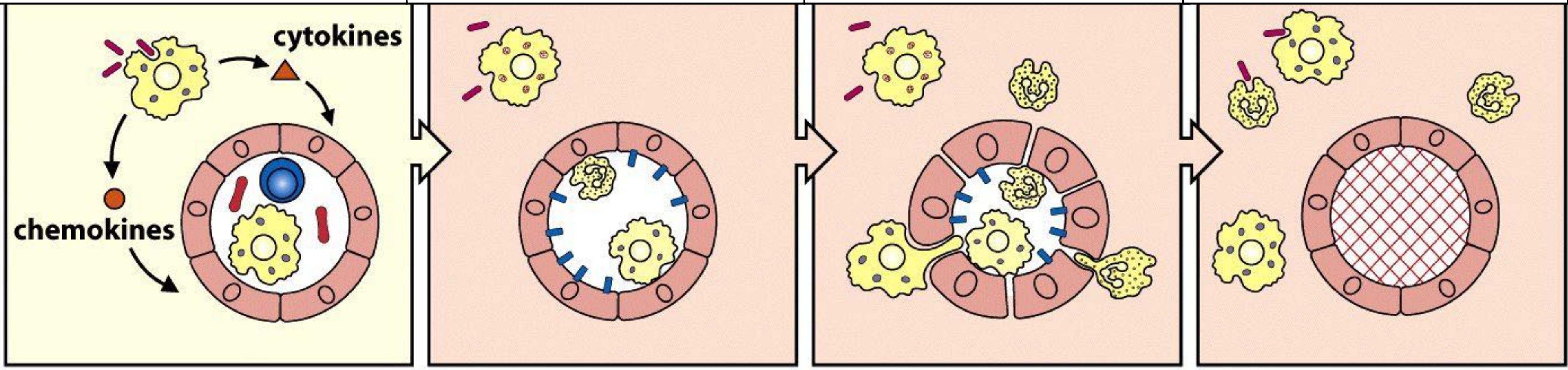
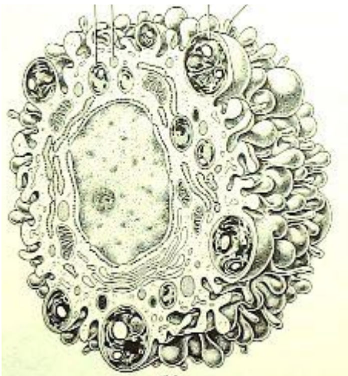


Figure 2-11 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

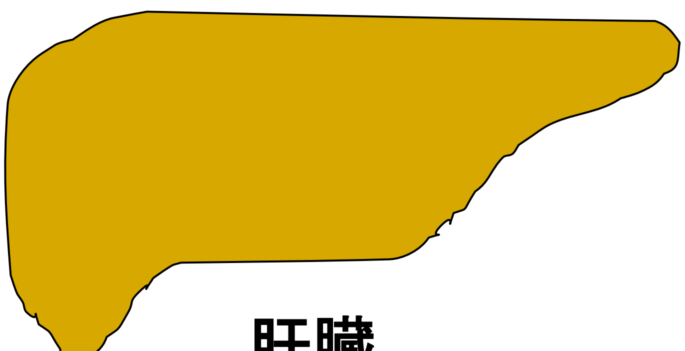
・肝臓細胞への作用と急性期蛋白(Acute Phase Protein)産生誘導



マクロファージ

TNFα

インターロイキン6



肝臓

マンノース結合レクチン

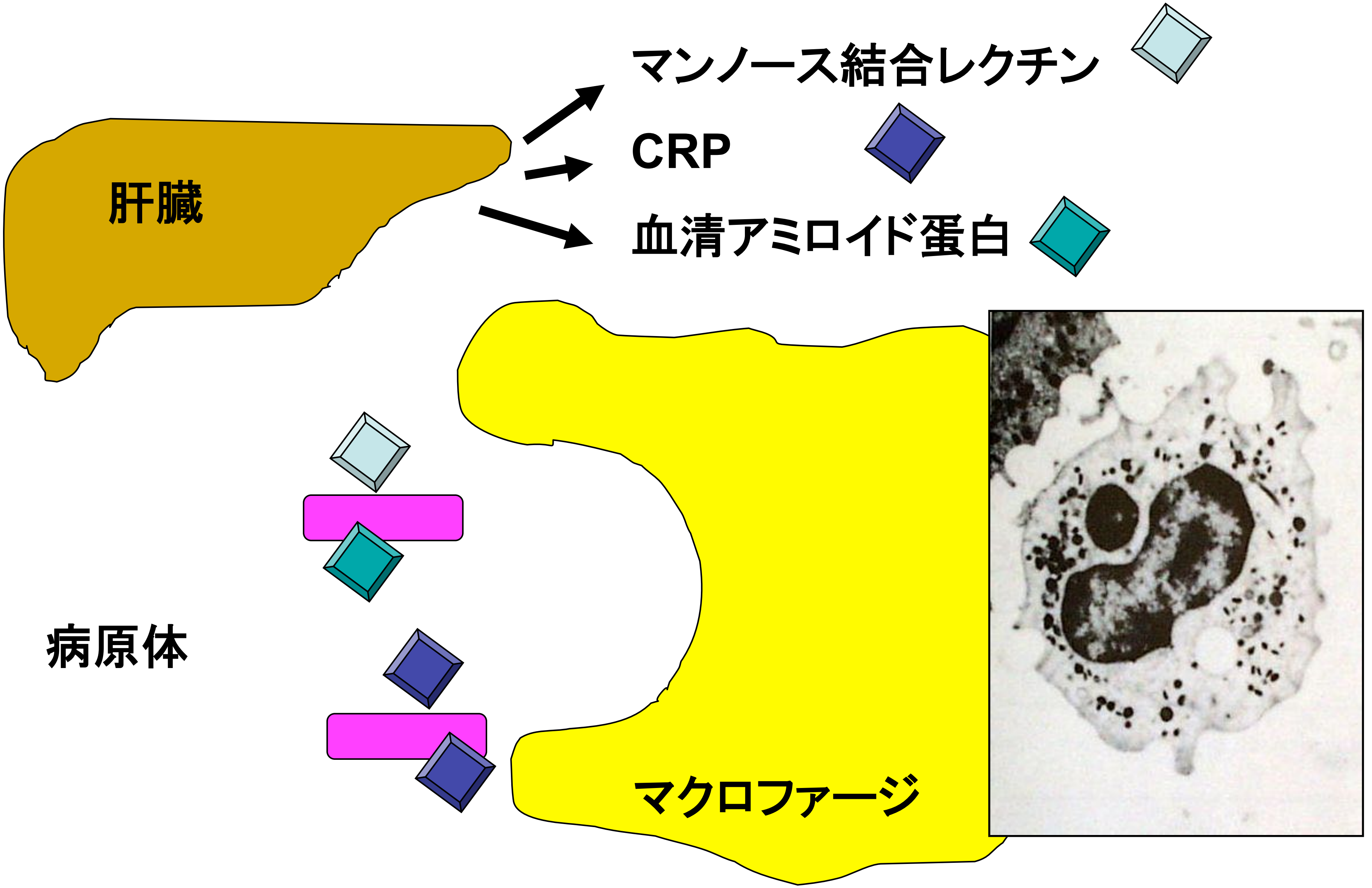
血清アミロイド蛋白

CRP

フィブリノーゲン

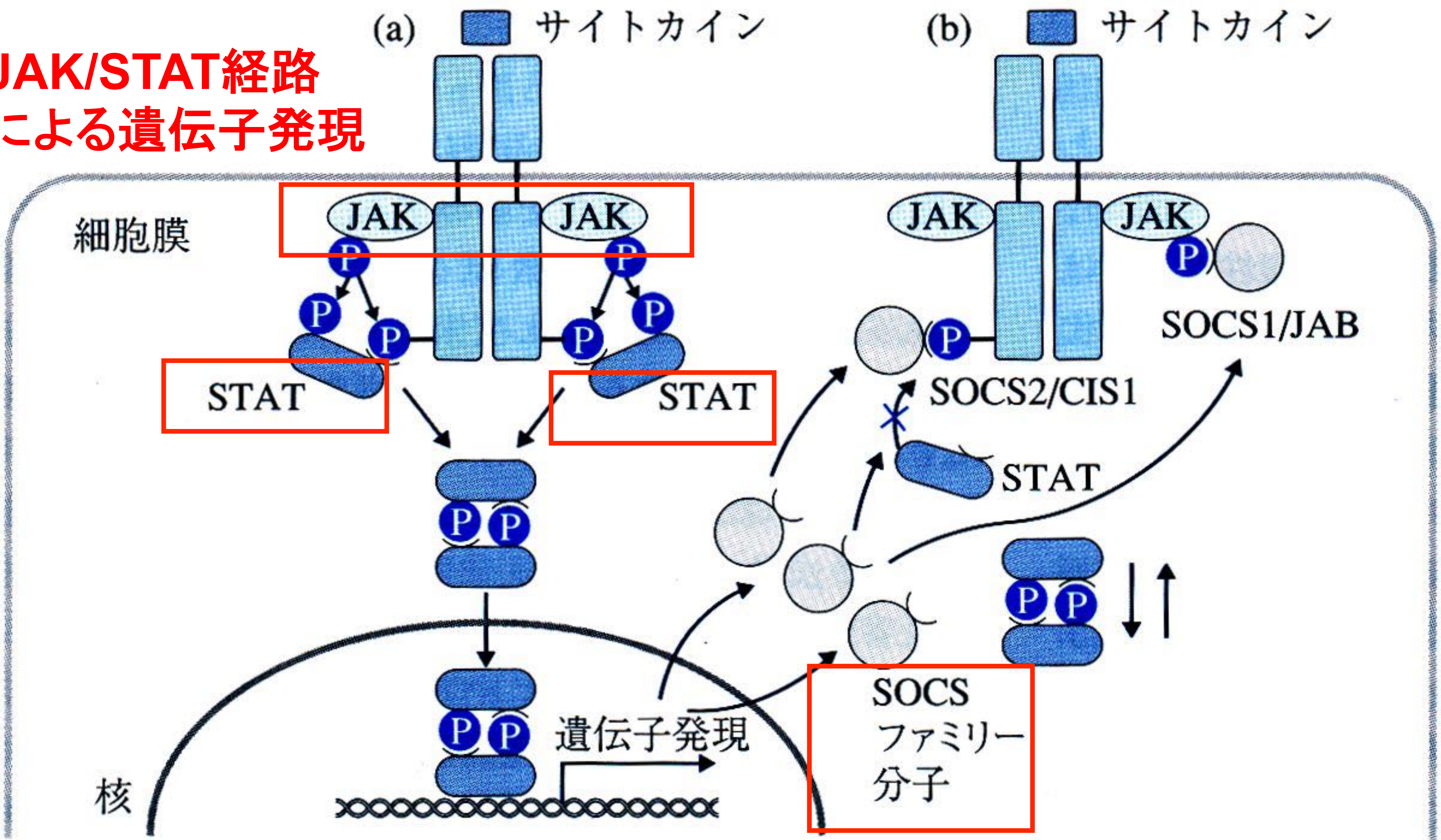
急性期蛋白

急性期蛋白のオプソニン作用



サイトカイン信号伝達と負の制御

JAK/STAT経路による遺伝子発現



SOCSによる負の制御

サイトカイン・ネットワーク

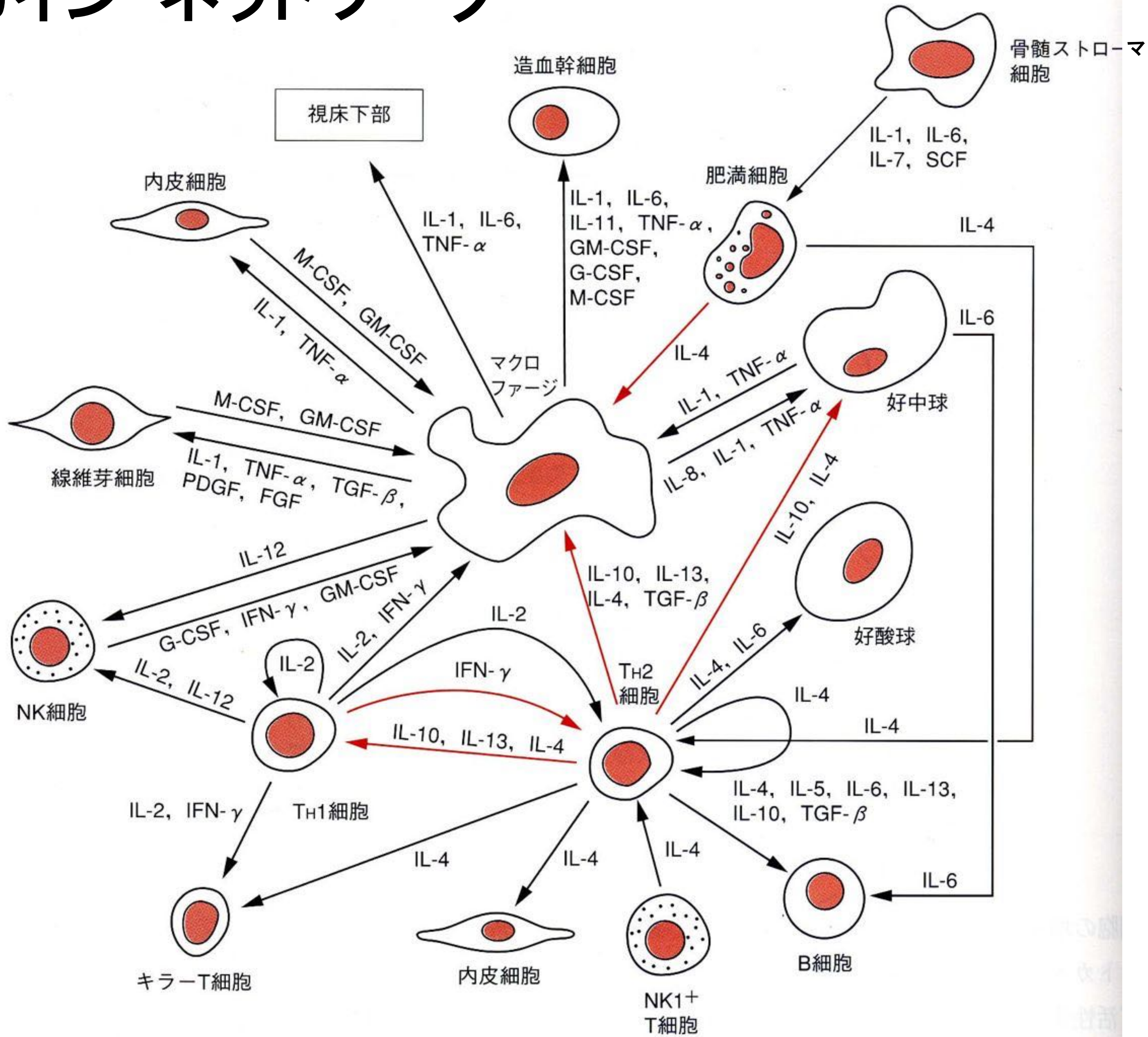
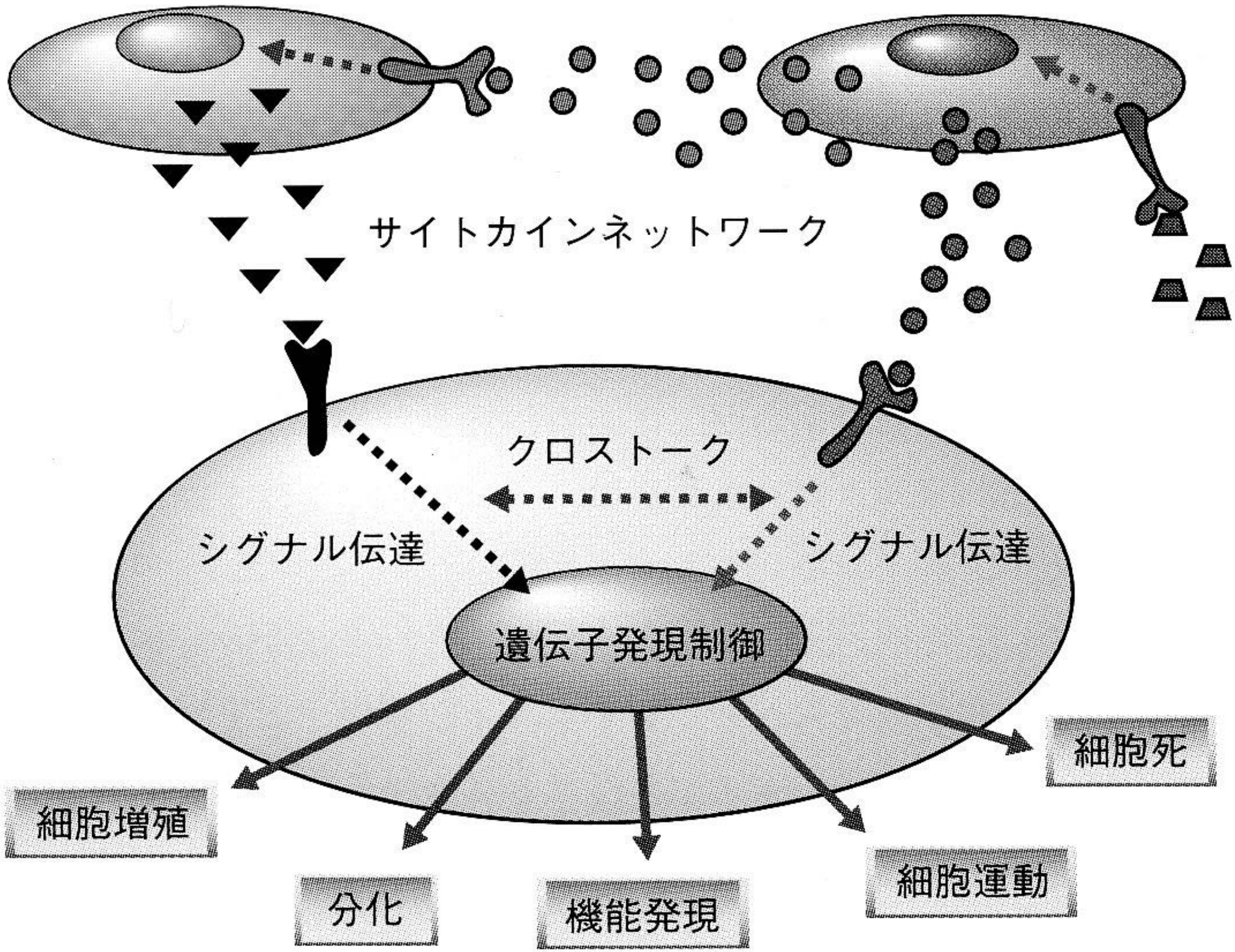


図 3-20 サイトカイン・ネットワーク



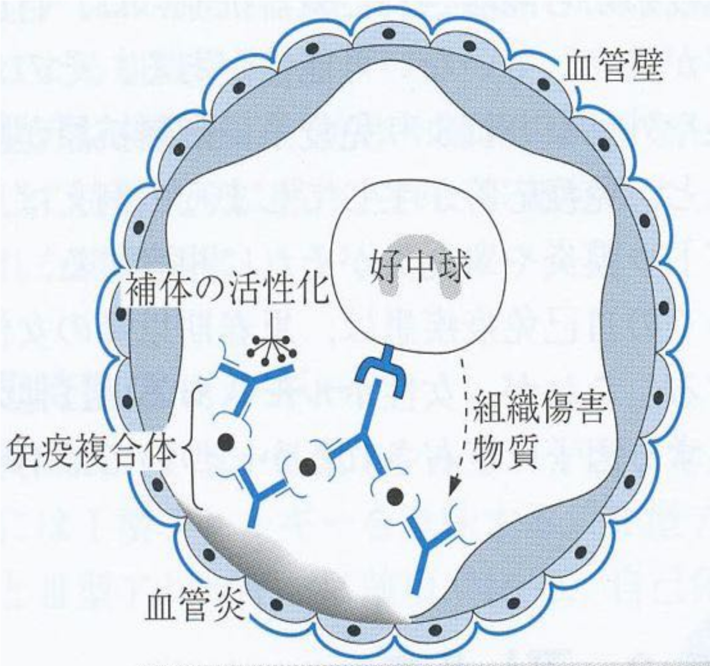
■概略図■　サイトカインネットワークとサイトカインシグナル

自己免疫疾患とサイトカイン

SLE

免疫複合体が血管壁に沈着、補体の活性化、白血球遊走

蝶形紅斑



血管炎

コア講義　p 129

SLE（全身性エリテマトーデス）の症状とサイトカイン（１）

症状・検査	産生細胞	サイトカイン
関節炎	活性化T細胞 樹状細胞	IL-6, IFN-γ, IFN-α
発熱、全身倦怠	活性化マクロファージ	TNF-α
蝶形紅斑		IL-20,
胸膜炎、心膜炎、心筋炎	活性化T細胞	IL-2, TNF-α
光線過敏症	活性化T細胞	IFN-γ
免疫グロブリン増加		IL-6によるB細胞分化誘導
抗核抗体・抗DNA	活性化マクロファージ	IL-6によるB細胞分化誘導
溶血性貧血、血小板減少	活性化T細胞	IL-6によるB細胞分化誘導 （抗赤血球抗体、抗血小板抗体産生）
免疫複合体産生、沈着	活性化T細胞	IL-6によるB細胞抗体産生、樹状細胞とIFN-αの相互作用による臓器沈着

SLE（全身性エリテマトーデス）の症状とサイトカイン（2）

症状・検査	産生細胞	サイトカイン
ループス腎炎、蛋白尿	活性化T細胞	IL-6 の直接障害 免疫グロブリン沈着による Th1/Th2バランスの乱れ
中枢神経病変（CNSループス）	活性化T細胞	IL-6, TNF-αによる中枢神経病変
ルポイド肝炎	活性化T細胞	IL-28による肝障害

関節リウマチ (RA, rheumatoid arthritis)

写真2　手指の関節変形

写真1　左ひじのリウマチ結節

RA（関節リウマチ）の症状とサイトカイン（1）

症状・検査	産生細胞	サイトカイン
多発性関節炎	滑膜線維芽細胞、活性化T細胞、活性化マクロファージ、多核白血球	IL-1β, IL-6, IL-8, IL-18, IFN-γ, TNF-αなどの炎症性サイトカイン
骨粗鬆症、骨破壊	活性化マクロファージ	IL-1β, IL-17, TNF-α
全身倦怠、易疲労感	活性化T細胞、活性化マクロファージ	IL-1β, TNF-α
体重減少、食欲低下	活性化マクロファージ	TNF-α （レプチン）
発熱（微熱）		IL-1βの間脳への作用
CRP（急性期蛋白）高値	活性化マクロファージ	IL-6の肝細胞への作用
赤血球沈降速度亢進	活性化マクロファージ	IL-6によるフィブリノーゲン、グロブリン産生増加
白血球（好中球）増加	活性化T細胞	IL-1βによるG-CSF産生
貧血		IL-6の肝細胞のhepcidin過剰産生（鉄利用障害）

RAの症状とサイトカイン（2）

症状・検査	産生細胞	サイトカイン
アルブミン低下	肝臓	IL-6の肝細胞への作用
免疫グロブリン増加	B細胞	IL-6によるB細胞分化誘導
リウマトイド因子産生	B細胞	IL-6, IL-10によるB細胞活性化
アミロイドーシス	肝臓	IL-6, IL-22 (IL-10ファミリー）による肝細胞のアミロイド産生増加

サイトカインと関節リウマチ（骨破壊）の病態

滑膜炎症による白血球（T細胞）の組織内移行	自己反応性 T細胞によるマクロファージ活性化（炎症性サイトカイン産生）	TNF-α, IL-6 などによる線維芽細胞からのMMPとRANKL産生　Th17分化誘導	Th17による破骨細胞分化促進、MMPなどによる破骨細胞活性化、関節破壊

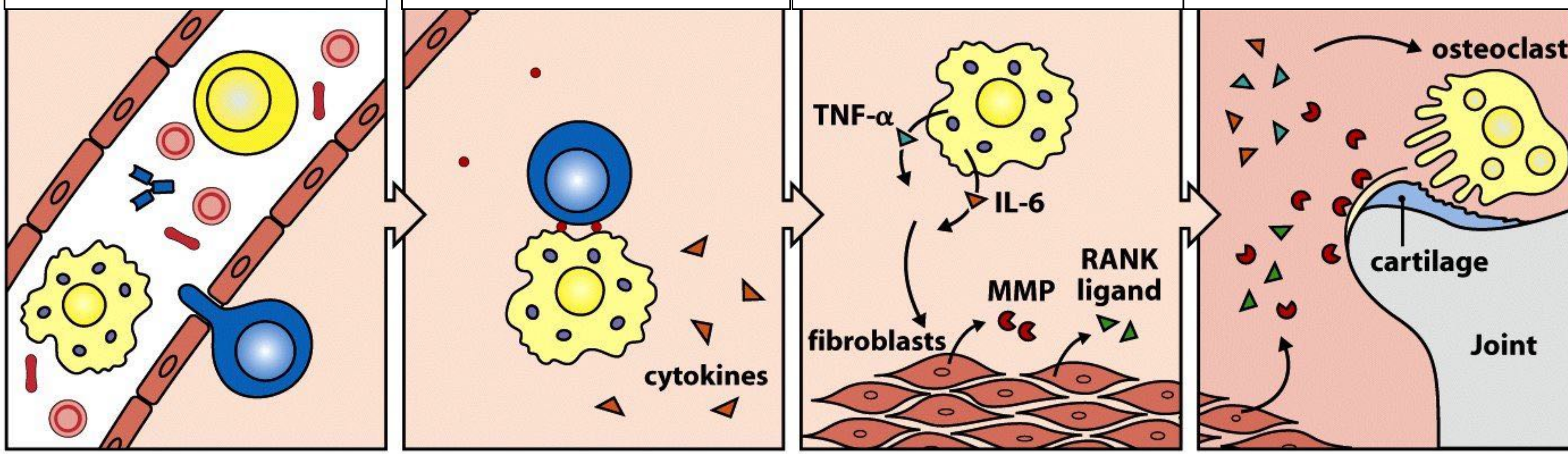


Figure 14-28 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

MMP	matrix metalloproteinase
RANKL	receptor activator of nuclear factor kappa-b ligand

サイトカイン・シグナル伝達と自己免疫疾患

	サイトカイン	疾患
過剰	TNF-α	炎症性腸疾患、関節炎、血管炎
	IL-2, IL-7, IL-10, IL-2R, IL-10R	炎症性腸疾患
	IL-3	神経脱髄疾患
	IFN-γ	SLE
	STAT4	炎症性腸疾患
低下	TNF-α	SLE
	IL-1 receptor agonist	関節炎
	STAT3	炎症性腸疾患
	TGF-β	炎症性腸疾患 SLE

Immunobiology, p629（主に動物実験の研究による）

免疫不全症とサイトカイン

免疫不全症
Immunodeficiency Syndrome

免疫系の遺伝的あるいは2次的欠陥により発症する疾患群

分類

原発性免疫不全症

primary (congenital) immunodeficiency syndrome)

続発性免疫不全症

secondary (aquired) immunodeficiency syndrome)

症状

・反復・重症化・遷延する感染

・日和見感染など、病原性の低い病原体による感染

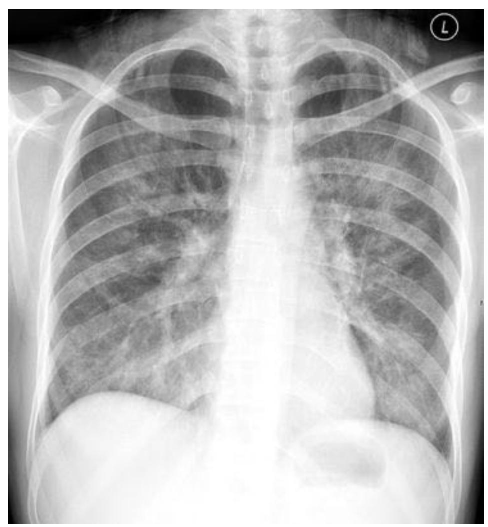
・感染による予期しないあるいは重症の合併症発生

・日和見感染 (Opportunistic Infection)

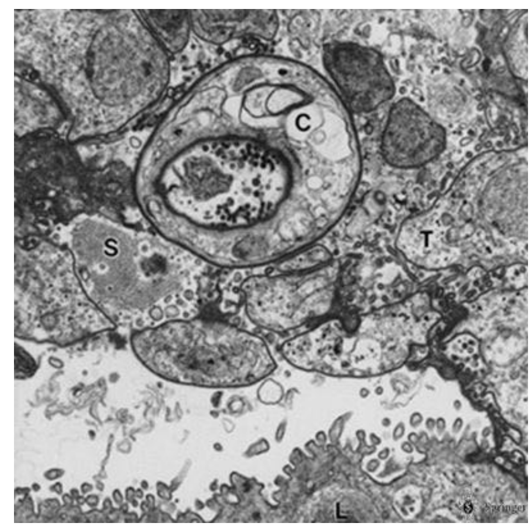
健常人には病原性を示さない，あるいは病原性が非常に弱い微生物が，感染防御能の低下した患者などに感染すること。このような患者においては，正常細菌叢を構成する微生物が感染症を起こす場合も多い。細胞性免疫が低下した患者には，口腔内・食道カンジダ症，ニューモシスチス・カリニ肺炎などがみられる。好中球減少時には腸内細菌，緑膿菌などによる敗血症，アスペルギルス肺炎などがみられる。

口腔内・食道カンジダ症

ニューモシスチス
・カリニ肺炎



ニューモシスチス
・カリニ原虫
（感染肺の電子顕微鏡写真）



C, cystic form
T, trophic form

主な原発性免疫不全症

1．重症複合免疫不全症　（T細胞、B細胞の双方に欠陥）

severe combined immunodeficiency (SCID)

・X連鎖型SCID・・・γ_c変異

・常染色体劣性型SCID ・・・Jak3変異、IL-7受容体変異　RAG1、

・RAG2変異型・・・遺伝子再構成障害

・ADA遺伝子変異型

2．抗体欠乏を主徴とする免疫不全症

・X連鎖無γグロブリン血症 (X-linked agammaglobulinemia, XLA)

・IgA欠損症

3．その他の免疫不全症

・ヴィスコット・オールドリッチ症候群 (Wiskott-Aldrich Syndrome)

・毛細血管拡張性運動失調症(Ataxia-teleangiectasia, AT)

・ディジョージ症候群 (DiGeorge Syndrome)

・チェディアック・東症候群 (Chediak-Higashi Syndrome)

・補体欠損症

・食細胞機能不全

主な原発性免疫不全症

1．重症複合免疫不全症　（T細胞、B細胞の双方に欠陥）

severe combined immunodeficiency (SCID)

・X連鎖型SCID・・・γ_c変異

・常染色体劣性型SCID ・・・Jak3変異、IL-7受容体変異　RAG1、

・RAG2変異型・・・遺伝子再構成障害

・ADA遺伝子変異型

2．抗体欠乏を主徴とする免疫不全症

・X連鎖無γグロブリン血症 (X-linked agammaglobulinemia, XLA)

・IgA欠損症

3．その他の免疫不全症

・ヴィスコット・オールドリッチ症候群 (Wiskott-Aldrich Syndrome)

・毛細血管拡張性運動失調症(Ataxia-teleangiectasia, AT)

・ディジョージ症候群 (DiGeorge Syndrome)

・チェディアック・東症候群 (Chediak-Higashi Syndrome)

・補体欠損症

・食細胞機能不全

X連鎖型SCID･･･γ_c変異

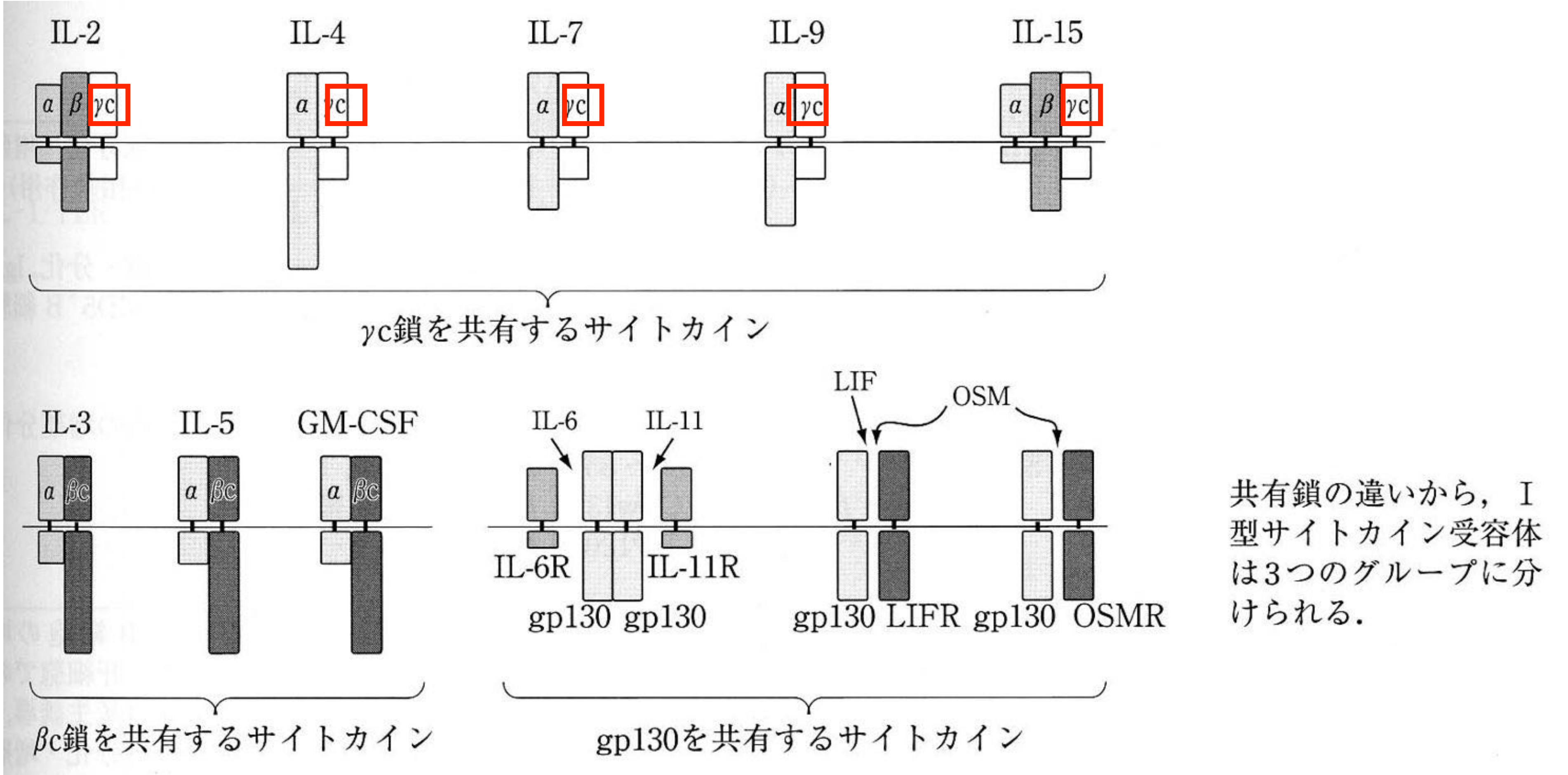
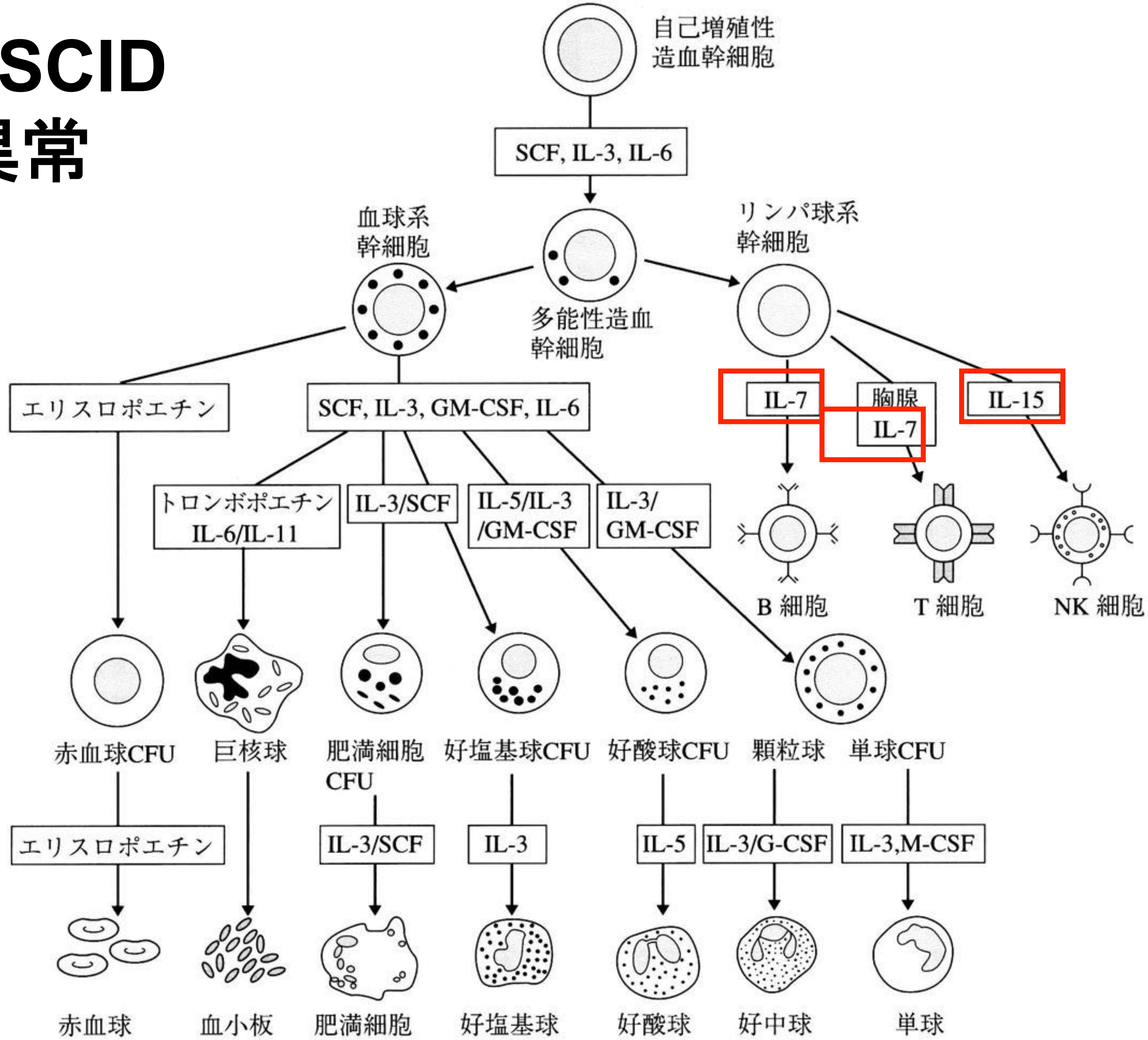


図13-6. I型サイトカイン受容体の構造と共有鎖の相違

コア講義 p108

X連鎖型SCID
造血の異常



造血幹細胞は多能性造血幹細胞，単能性幹細胞を経て，成熟血球となる．この過程はさまざまなサイトカインの作用を受けて進んでいく．

図 12-2. 造血幹細胞の分化

主な原発性免疫不全症

1. 重症複合免疫不全症　（T細胞、B細胞の双方に欠陥）

severe combined immunodeficiency (SCID)

・X連鎖型SCID・・・γ_c変異

・常染色体劣性型SCID ・・・Jak3変異、IL-7受容体変異　RAG1、

・RAG2変異型・・・遺伝子再構成障害

・ADA遺伝子変異型

2. 抗体欠乏を主徴とする免疫不全症

・X連鎖無γグロブリン血症 (X-linked agammaglobulinemia, XLA)

・IgA欠損症

3. その他の免疫不全症

・ヴィスコット・オールドリッチ症候群 (Wiskott-Aldrich Syndrome)

・毛細血管拡張性運動失調症(Ataxia-teleangiectasia, AT)

・ディジョージ症候群 (DiGeorge Syndrome)

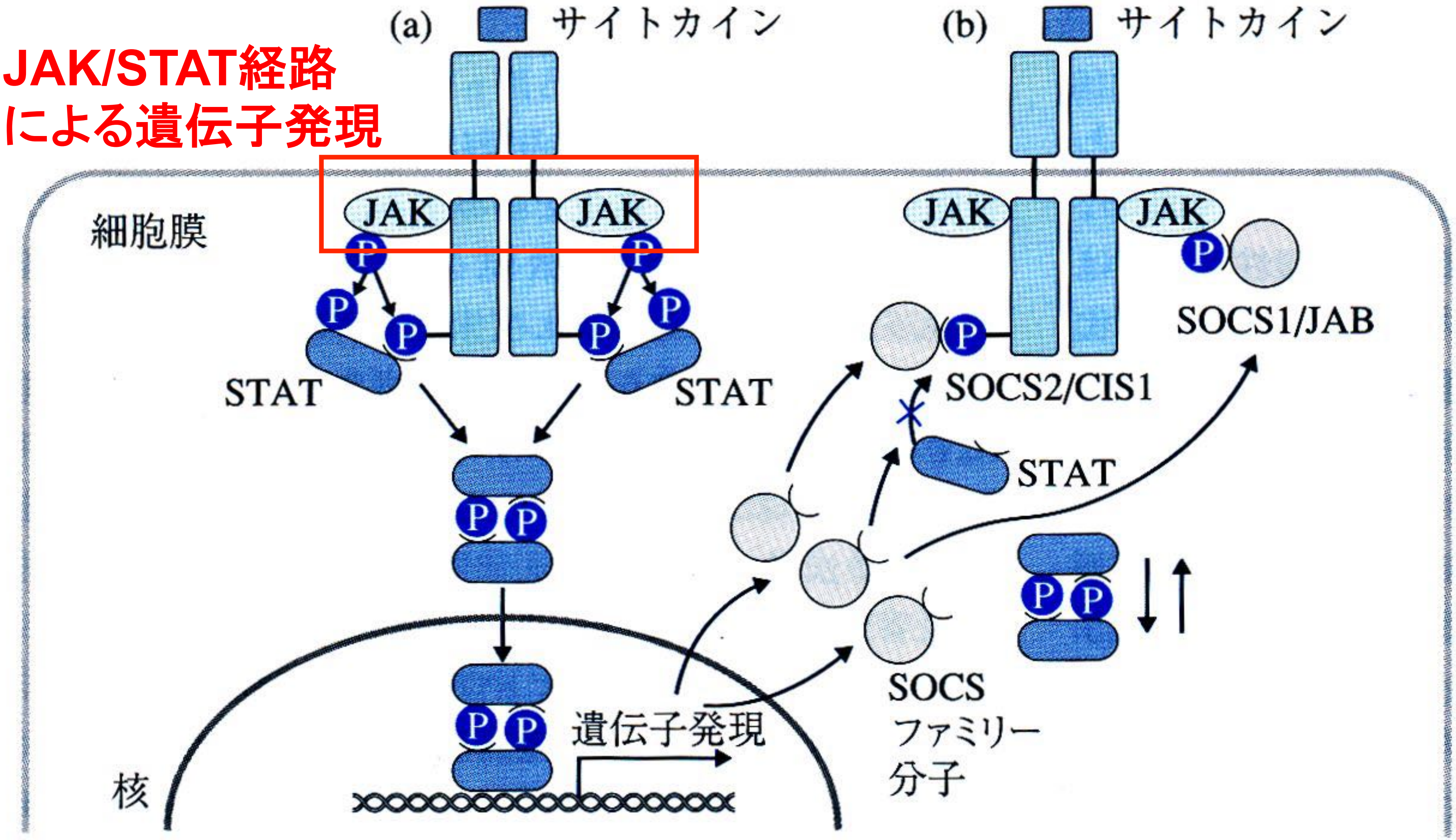
・チェディアック・東症候群 (Chediak-Higashi Syndrome)

・補体欠損症

・食細胞機能不全

サイトカイン信号伝達と負の制御

JAK/STAT経路
による遺伝子発現



SOCSによる負の制御

主な原発性免疫不全症

1．重症複合免疫不全症　（T細胞、B細胞の双方に欠陥）

severe combined immunodeficiency (SCID)

・X連鎖型SCID・・・γ_c変異

・常染色体劣性型SCID ・・・Jak3変異、IL-7受容体変異

・RAG1、RAG2変異型・・・遺伝子再構成障害

・ADA遺伝子変異型

2．抗体欠乏を主徴とする免疫不全症

・X連鎖無γグロブリン血症 (X-linked agammaglobulinemia, XLA)

・IgA欠損症

3．その他の免疫不全症

・ヴィスコット・オールドリッチ症候群 (Wiskott-Aldrich Syndrome)

・毛細血管拡張性運動失調症(Ataxia-teleangiectasia, AT)

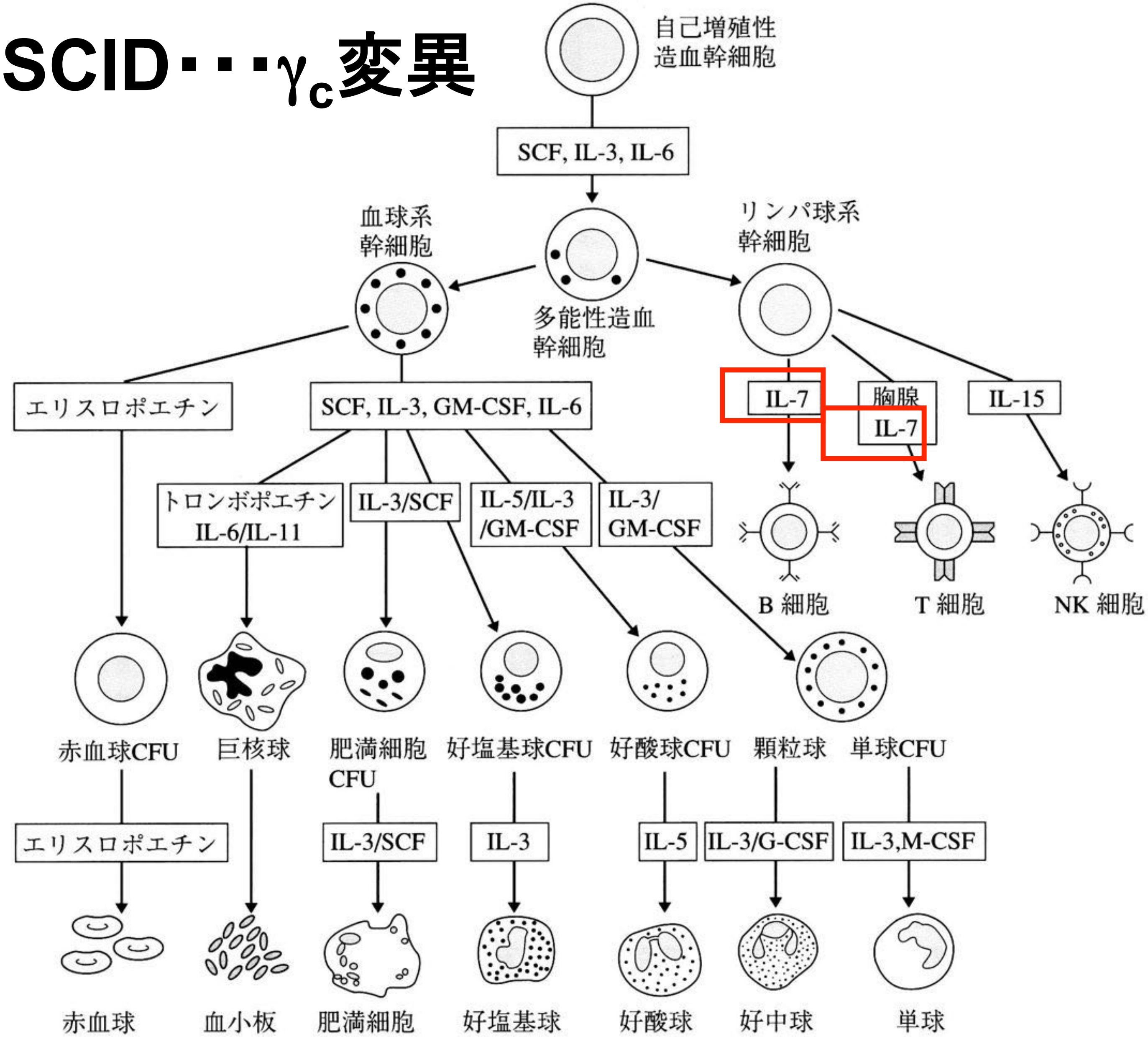
・ディジョージ症候群 (DiGeorge Syndrome)

・チェディアック・東症候群 (Chediak-Higashi Syndrome)

・補体欠損症

・食細胞機能不全

X連鎖型SCID･･･γ_c変異



造血幹細胞は多能性造血幹細胞，単能性幹細胞を経て，成熟血球となる．この過程はさまざまなサイトカインの作用を受けて進んでいく．

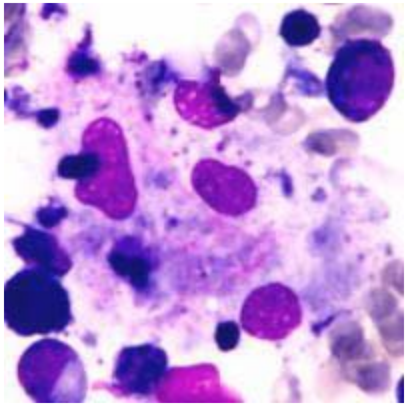
図 12–2. 造血幹細胞の分化

サイトカインストーム
(cytokine storm)

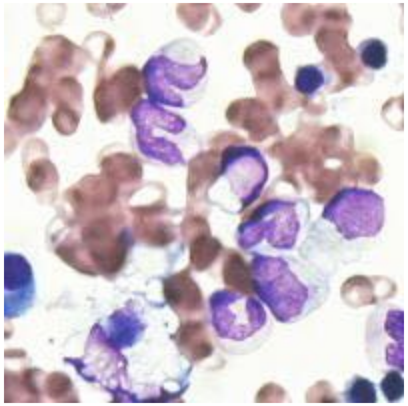
血球貪食症候群 Hemophagocytic syndrome（HPS）

【概念】 マクロファージが血球を貪食する病態を呈する。

「病因」
悪性リンパ腫（悪性腫瘍関連血球貪食症候群）
ウイルス感染（感染関連血球貪食症候群）
膠原病（膠原病関連血球貪食症候群）



「病理」
免疫応答異常による高サイトカイン血症
（マクロファージからのIL-1β, IL-6, IL-18, IL-12, TNF-α）
マクロファージの血球貪食能が亢進



「症状」
発熱、全身倦怠感、リンパ節腫脹、肝脾腫
汎血球減少（貧血症状＋易感染性＋出血傾向）

「検査」
フェリチン＞1000ng/ml（マクロファージ由来）
低Na血症、低蛋白血症、低フィブリン血症、LDH↑
高トリグリセリド血症、高可溶性 IL-2 受容体血症

「合併症」
肝障害、播種性血管内凝固症候群

「治療」 ステロイド、γグロブリン、免疫抑制薬

「予後」 しばしば、予後不良