



# 細胞間のシグナル伝達（１）

## ホルモンとサイトカイン（リンフォカイン／ケモカイン）

<https://l-hospitalier.github.io>

2020.2

### 感染対策の基礎知識

#225

【**サイトカイン Cytokine**】は細胞間の信号伝達に使われる低分子（5~30 kDa）の（糖）蛋白~ペプチドで pmol/L の極めて低い濃度で効果発現。 広範な概念で、インスリンのようなホルモンも含むと考えられる。 古典的概念では内分泌（endocrine）と外分泌（exocrine）に分け、①特定の器官（内臓）で合成され ②血流で運搬され ③標的器官の細胞に働き目的を達するものを内分泌（＝ホルモン）系と定義した。 代表は膵臓で導管に分泌される外分泌は消化酵素（トリプシン、リパーゼ、アミラーゼ）。 内分泌は血流にインスリン、グルカゴン。 血中に外分泌酵素が検出されれば、膵炎などの異常を考える。 肺炎が起きると**サイトカイン**の１種である**ケモカイン**のインターロイキン 8（IL-8, 1987 年に同定）が**マクロファージ**、上皮細胞、気管平滑筋細胞、血管内皮細胞から分泌され、標的細胞（顆粒球）に化学走化性（chemotaxis）を起こさせて血管から遊走した好中性顆粒球を細気管支の異物（マクロファージがいる場所の食物残渣や細菌）に誘導して捕食させ、顆粒球のリソソームで分解、消化する。 白血球の死骸が膿。 これと気管分泌物の混合物が痰。 **サイトカイン**と**ホルモン**の違いは、①產生する細胞が特定の臓器に分布していない ②血流以外でも運搬される、という点。 右の図はマクロファージ（血管内では白血球の１種の単球で 48 時間後組織中に遊走してマクロファージになる）が病原体の疑いのある左右の粒子を捕食するため、細胞体を触手のように伸ばしているところ。 取り込んだ粒子は**リソソーム**で分解、病原性分子配列の抗原 **PAMPs**



炭疽菌（橙）を捕食する顆粒球（黄）

（**Pathogen-Associated Molecular Patterns**, by C Janeway）として樹状細胞に抗原提示、獲得免疫系を活性化するとともにサイトカインを分泌して白血球を引き寄せる。 サイトカインの中で細胞化学走化性（chemotaxis）を引き起こすものをケモカインと呼び、リンパ球が產生するのをリンフォカインと呼んだが 1974 年以降はサイトカインに統一されつつある。【**サイトカインの分類**】1.インターロイキン（IL） 2.造血因子（CSF, EPO, TPO） 3.インターフェロン（IFN） 4.腫瘍壊死因子（TNF） 5.増殖因子（EGF, FGF, PDGF） 6.ケモカイン（IL-8）に分ける。 1954 年に最初のサイトカイン INF- $\alpha$  が発見されたとされるが、サイトカインと命名したのは S コーエンで R モンタルチーニと 1986 年ノーベル賞。【**サイトカイン受容体**】は内科治療学、薬理学、薬学（創薬）で重要な領域。 いろいろな分類がある。 **A. class I（ヘモポエチンレセプター）**：IL-2~7, 9, 11~13, 15, GM-CSF, G-CSF, EPO, TPO, LIF, OSM, CNTF, GH, leptin。 **B. class 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- $\beta$ , 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, 細菌。 インスリンはホルモンとされ、インスリン受容体は**受容体型チロシンキナーゼ（RTK Receptor Tyrosin Kinase）**。 ここでは区別せず細胞間の信号伝達手段として説明。【**シグナルと受容体**】細胞の受容体は **(A)膜結合型イオン開口チャンネル**（心臓伝導、筋収縮、Ach, GABA）は細胞外に受容体、細胞内に酵素を持つ。 **(B)酵素連結型受容体**はチロシンキナーゼ／セリントレオニンキナーゼ受容体で 2 番目に多い、インスリン受容体もこれ。 **(C)G 蛋白共役型受容体（7 回膜貫通型）**は人では最多の受容体（ロドプシンやアドレナリン  $\beta$  受容体）。 **(D)核内受容体**は脂溶性リガンドの副腎皮質ホルモン受容体など。 細胞間シグナル伝達システムのリガンド（ligand）はほとんどが化学分子で、一つの細胞から各種化学物質が分泌され、異なった細胞表面の受容体に結合して細胞応答を誘起する。 信号の細胞内での伝達は**セカンドメッセンジャー**（E Sutherland の命名 1971 年ノーベル賞）のアデニル酸シクラーゼが合成する**サイクリック AMP<sup>\*1</sup>**と NO が活性化するグアニル酸シクラーゼが合成する**サイクリック GMP**、ジアシルグリセロール（**DG**）、イノシトール 3 リン酸（**IP<sub>3</sub>**）、**Ca<sup>2+</sup>**などが行う。

\*1 右図。 アデニル酸シクラーゼが ATP をサイクリック AMP+ピロリン酸に変換する。 右側はサイクリック GMP

