



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>

2020.1

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の低分子（5~30 kDa）の（糖）蛋白／ペプチドで pmol/L の濃度で効果発現。広範な概念でインスリン等のホルモンも含み、自然免疫系の TLR（**toll-like receptor**）では細菌（**PAMPs**）も。古典的概念では内分泌（**endocrine**）と外分泌（**exocrine**）に分け①特定の器官で産生 ②血流で運搬 ③標的器官の細胞に働くものを内分泌（＝ホルモン）系と定義した。膵臓では膵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。血中で外分泌酵素が検出されれば、膵炎などの異常。肺炎が起きますと**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、標的細胞の顆粒球に化学走化性（**chemotaxis**）を起こし、血管から遊走した好中性顆粒球を肺細気管支の異物（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。気管分泌物と混合して痰。**サイトカイン**と**ホルモン**の違いは、①産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、の 2 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、細胞体の触手を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**（**Pathogen-Associated Molecular Patterns**, 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同時に**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、リンパ球が産生するのを**リンフォカイン**と呼んだが 1974 年以降**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）に分類。1954 年に最初のサイトカイン INF- α が発見されたとされるが、サイトカインの命名は 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。いろいろな分類があるが、**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^{*2}**（CD95）/ 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, 細菌。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**）。ここではホルモンと区別せず、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（膜 1 回貫通型）**はチロシンキナーゼ／セリン/ス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（膜 7 回貫通型）**は人では最多の受容体（ロドプシンやアドレナリン β 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。細胞間伝達のリガンド（**ligand**）は化学分子で、細胞から各種化学物質が分泌され、異なった細胞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 が命名 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^{*1}**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（**IP₃**）、**Ca²⁺**などが行い、真核細胞では 1 種類の**PKA**（**protein kinase A**）という重要な酵素を活性化する。



炭疽菌（橙）を捕食する顆粒球（黄）

^{*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。右はサイクリック GMP。^{*2} アポトーシス抗原 FAS の語源は #183「免疫におけるアポトーシス 1」参照。

