



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。

