

## 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)

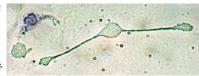
https://l-hospitalier.github.io

2020.1

【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

分解、病原性分子配列の抗原: PAMPs(Pathogen-Associated Molecular Patterns、C

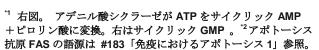
血流以外でも運搬される、の2点。 右の図はマクロファージ(血管内では白血球の1種の単球で48時間後組織中に遊走してマクロファージになる)が病原体の疑いのある左右の粒子を捕食するため、細胞体の触手を伸ばしているところ。 取り込んだ粒子はリソソームで



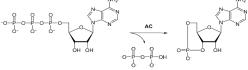
#225

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。<mark>【サイトカインの分類】1.</mark>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-b, 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-**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 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(膜1回貫通型)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 (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  $AMP^{*1}$  リセロール( $AMP^{*1}$  リセロール( $AMP^{*1}$  リストール  $AMP^{*1}$  リアシルグリセロール( $AMP^{*1}$  リストール  $AMP^{*1}$  リアシルグリセロール( $AMP^{*1}$  、 $AMP^{*1}$  、 $AMP^{*1}$  ・  $AMP^{*1}$ 



種類の PKA(protein kinase A)という重要な酵素を活性化する。



HAN N

を捕食する

cyclic AMP cy

cvclic GMP