

- 第VIII章 サイトカイン 103
- VIII-1) インフラマソームと IL-1 β , IL-18 の分泌 104
- VIII-2) IL-17 と炎症 106
- VIII-3) I 型インターフェロンの抗ウイルス作用 108
- VIII-4) インターフェロン γ と免疫応答 110
- VIII-5) 腫瘍壊死因子 (TNF- α) 112
- VIII-6) ケモカイン 114
- VIII-7) BAFF・APRIL と B 細胞活性化 116
- VIII-8) TGF- β と免疫応答 118
- VIII-9) IL-10 と免疫応答 120

- サイトカインは細胞が産生し、細胞上のレセプターに作用して、その細胞の増殖、分化、機能などを誘導する蛋白である。
- IL-1 β , IL-18 は生成されてもそのままでは分泌されず、カスパーゼ1により切断されて分泌される。カスパーゼ1の活性化を導く分子群(プロカスパーゼ1とそれらの分子の複合体)をインフラマソームという。
- BAFF, APRIL は T 細胞の補助作用を代行して B 細胞の増殖, クラススイッチ, 抗体産生を支持する。
- IL-1 β (樹状細胞・マクロファージ・線維芽細胞・表皮細胞などが産生), IL-18 (樹状細胞・上皮細胞などが産生) は生成された前駆体 (pro-IL-1 β , pro-IL-18) そのままでは分泌されず, カスパーゼ1によって切断されて初めて分泌される。
- IL-17 は細菌やカンジダの防御に重要なばかりでなく, クローン病, 多発性硬化症, 乾癬, 関節リウマチの成因に強く関わっていると考えられ注目されている。IL-17 は 2 量体 (ダイマー) として働く。
- IL-17 は線維芽細胞, 血管内皮細胞, 表皮細胞, 粘膜上皮細胞などから, G-CSF, GM-CSF といった造血サイトカイン, IL-1, IL-6, TNF- α などの炎症性サイトカイン, IL-8, CXCL1 (NAP-3), CXCL2 (MIP-2 α), CXCL10 (IP-10) などのケモカインを産生させる。血管内皮細胞の接着分子 ICAM-1, VCAM-1 の表出を高める。好中球はケモカインによって遊走し, 血管内皮細胞の接着分子に接着して血管外に遊出し, 炎症性サイトカインによって活性化される。さらに IL-17 は IL-17 にはマクロファージを活性化して炎症性サイトカイン IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α などを産生させる。上皮細胞に作用して β - defensin などの抗菌ペプチドを産生させる。
- AP-1, NF- κ B などの転写因子を誘導, サイトカインなどの遺伝子発現をもたらす (図 1: (後述した BAFF3 量体からのシグナル伝達と相似)。

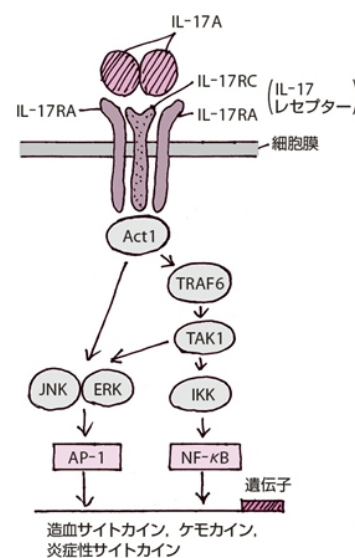


図 1 IL-17レセプターからのシグナル伝達

- ウイルス核酸は宿主細胞の代謝を利用して複製され、またその核酸から転写・翻訳されウイルス蛋白が生成される。この細胞に取り込まれる直前から排出までの仮定で、阻止する遺伝子を I 型インターフェロン (IFN) が発現させる。

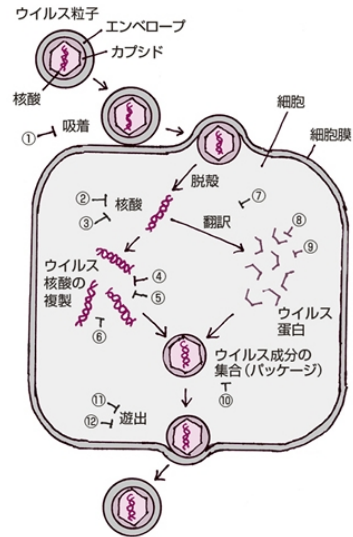


図 1 ウイルスの増殖過程と IFN 誘導分子の作用点
 ① IFITM, ② OAS, ③ APOBEC3G・ADAR-1, ④ MxA, ⑤ TRIM79α, ⑥ IFIT, ⑦ PKR・GCN2, ⑧ NO synthase, ⑨ TRIM5α, ⑩ viperin, ⑪ ISG15, ⑫ tetherin

- インターフェロン (IFN) は、I 型 (α , β), II 型 (γ), III 型 (λ) に分けられる。インターフェロン γ (IFN- γ , II 型) は抗ウイルス作用は強くないものの、免疫系に対する作用が多く免疫インターフェロンとも呼ばれる。

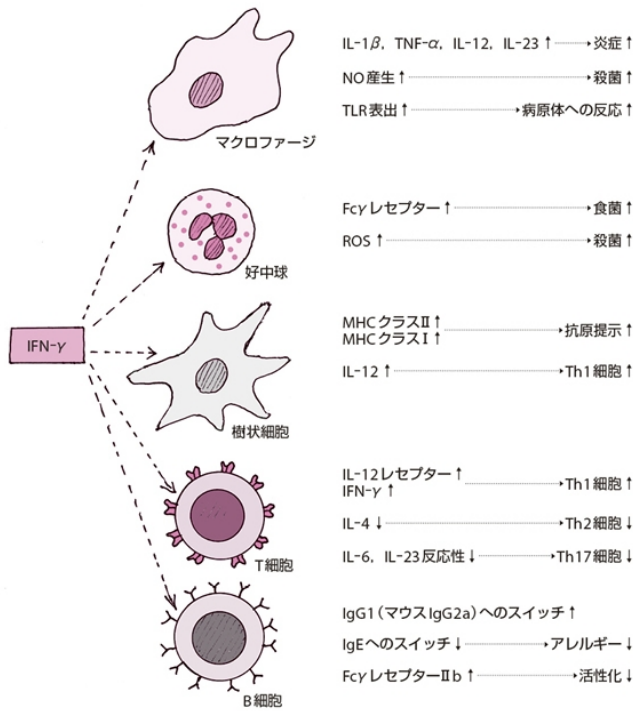


図 1 インターフェロン γ の免疫系への作用

- また TNF- α の作用を受けた場合、マクロファージや樹状細胞はカスパーゼ 8 を抑制する FLIP を恒常的に発現しているため、アポトーシスを逃れ活性化されやすく、腫瘍細胞は FLIP が働かないことからアポトーシスを起こしやすい。
- グラム陰性菌の内毒素 (リポ多糖類) に TLR4 で反応したマクロファージは、大量の TNF- α を分泌しエンドトキシンショックをもたらす。ブドウ球菌のスーパー抗原 TSST に反応した T 細胞が IFN- γ を産生し、マクロファージから大量の TNF- α を分泌させるとトキシックショック症候群が発症する。

- 悪性腫瘍患者での悪液質の原因とされた cachectin は、TNF- α である。その代謝異化亢進作用、赤血球生成抑制作用などにより悪液質が起これと考えられる。
- 関節リウマチ、クローン病、ベーチェット病、乾癬の病態に TNF- α の関与が考えられており、TNF- α を中和する抗 TNF- α 抗体、可溶性 TNF レセプター (レセプターの細胞外部に IgG の Fc 部を結合させたもの: イムノアドヘシン) の投与が治療効果を上げている。
- 走化作用を示すサイトカインのうち、システインを含む類似した構造を持つものをケモカイン (chemokine) と呼ぶ。

- ペプチド鎖のN末端から最初の2つのシステインの間に他のアミノ酸が1個介在するCXCサブファミリー（CXCL：Lはリガンドの意味，16種），CCサブファミリー（CCL：28種），XCサブファミリー（XCL：2種），CX₃Cサブファミリー（CX₃CL：1種）の4種に分けられている。
- ケモカインには走化作用のほか，白血球を活性化したり（ケモカイン以外にも好中球を遊走させる細菌由来のFMLPなどがある。血小板活性化因子、PGD2などいろいろあるが），血管内皮へのパラン硫酸ペプチドグリカンに結合して存在し，白血球の血管内皮への接着を助けたり，接着分子の結合性を高めたりする作用もある。
- BAFF，APRILはFas，CD40リガンドなどと同じファミリーの分子であるが，3量体として細胞膜に表出され，分泌される。いずれもB細胞を活性化する。

- さらに重合化した60量体までのものがレセプターに作用。レセプターにはBAFFレセプター（CD268），BCMA（CD269），TACI（CD267）がある。

- BAFFレセプターは未熟B細胞から表出され，transitional B細胞後半の分化段階から増加し，成熟B細胞まで表出されている。働きは，B細胞活性化でプラス作用だが，自己反応性のB細胞は，正常よりBAFF依存性が高くできているため，競合に負けてapoptosisを起こすという制御もしている。さらに，サイトカインの作用を代行することから，BAFF，APRILが十分産生されればT細胞非依存性にクラススイッチ，抗体産生が起きる。

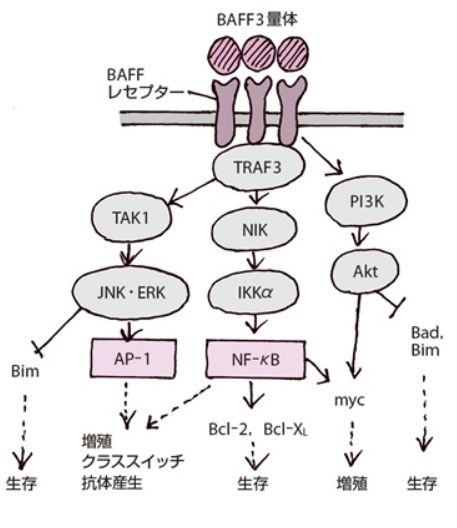


図1 BAFFレセプターからのシグナル伝達

- BAFFレセプター欠損症で低γグロブリン血症が，TACI欠損症でIgA欠損症が発生する。

- TGF-βは様々な細胞から産生されるが，免疫応答に関しては樹状細胞，T細胞，上皮細胞からのものが注目される（図1）。

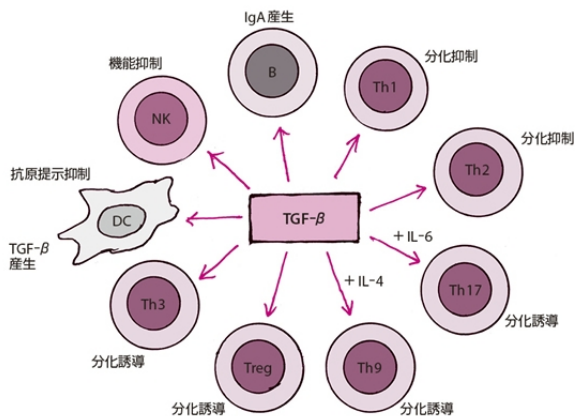


図1 TGF-βの免疫細胞への効果

DC：樹状細胞，Treg：レギュラトリーT細胞

- IL-10は，炎症反応，細胞性免疫を抑制するサイトカインとして知られている。マクロファージに対し，Bcl-3，IκBNSを誘導してNF-κBの活性化を抑制する。殺菌に関わる活性酸素，酸化窒素の産生もIL-10によって抑えられる。

- 左図のように，TGF-βは免疫抑制作用を有する。免疫グロブリンクラススイッチを誘導する。それぞれの遺伝子の前のS領域で切断して切り繋ぐのであるが，その切断を可能にするためS領域の前のI領域からの転写物を発現させる必要がある。（免疫キーワード1のクラススイッチの遺伝子機構の図周辺参照）