

## 第20回 サイトカイン

2013年11月13日

1. サイトカインとは
2. T細胞分化とサイトカイン
3. 抗体の種類とサイトカイン
4. サイトカイン受容体
5. サイトカインを標的とした治療法

附属生命医学研究所 生体情報部門 (1015号室)  
松田達志 (内線2431)  
<http://www3.kmu.ac.jp/bioinfo/>  
参考文献: 免疫生物学 (南江堂)

1

- ・ クラスI  
IL-2~7, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, Epo, GM-CSF etc.
- ・ クラスII  
IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-10 etc.
- ・ TNFファミリー  
TNF- $\alpha$ , FasL, CD40L etc.
- ・ TGF- $\beta$ ファミリー  
TGF- $\beta$ , activin, inhibin, BMP etc.
- ・ ケモカイン  
IL-8, RANTES, MIP etc.
- ・ その他  
IL-1, IL-18, c-Kit etc.

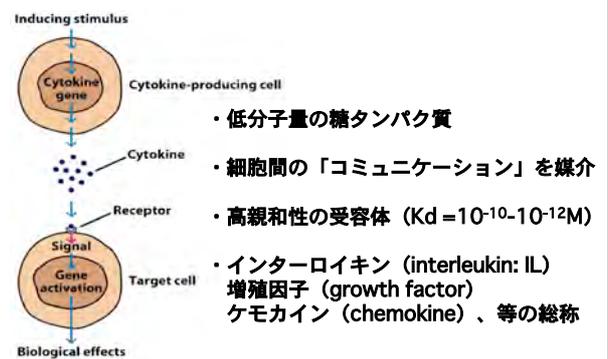
2

## サイトカイン (cytokine)

1. サイトカインとは
2. T細胞分化とサイトカイン
3. 抗体の種類とサイトカイン
4. サイトカイン受容体
5. サイトカインを標的とした治療法

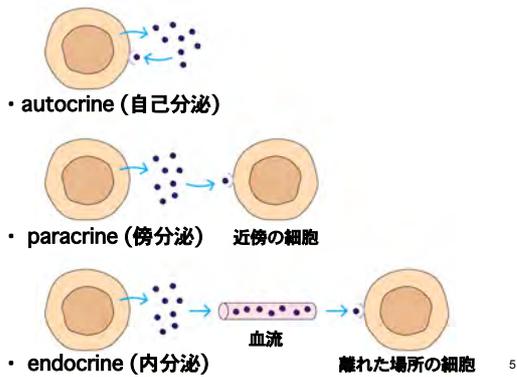
3

## Cytokine = cyto (細胞) + kinein (動き)

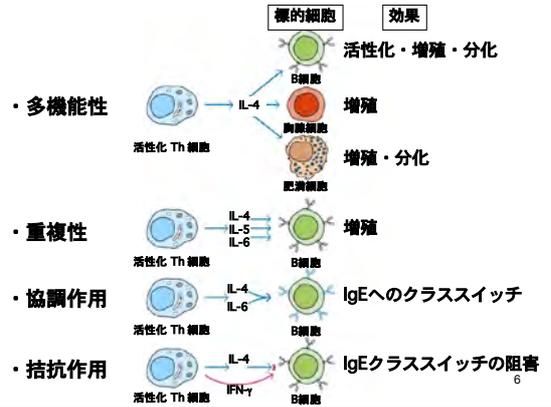


4

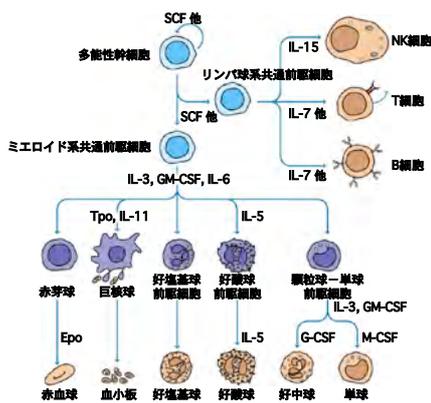
## Autocrine と Paracrine



## サイトカインの作用の多様性



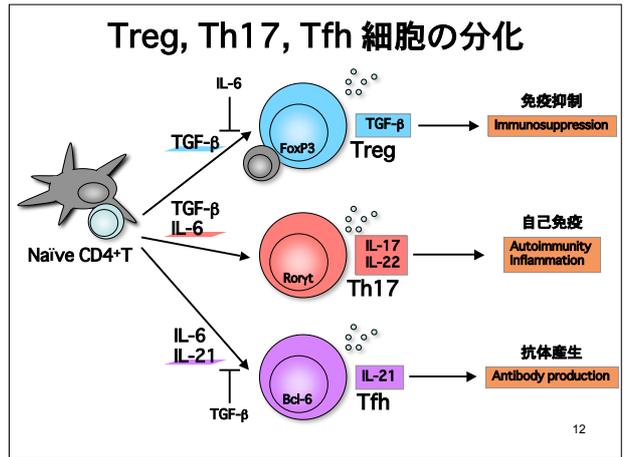
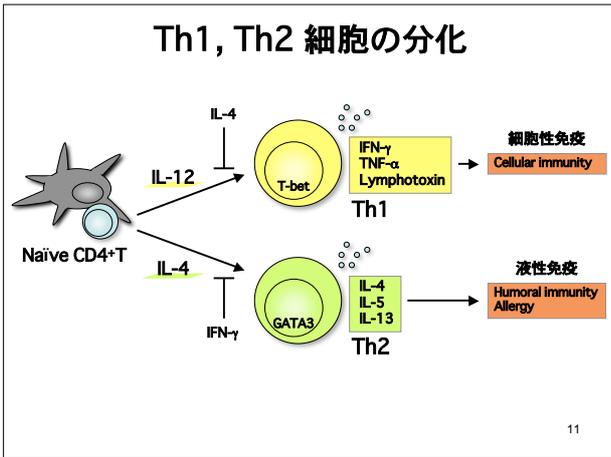
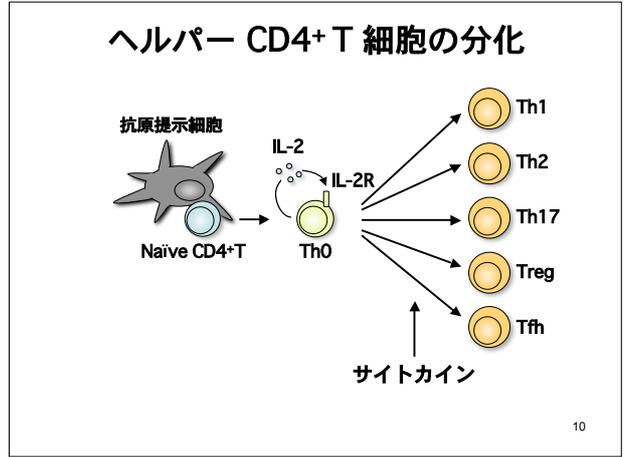
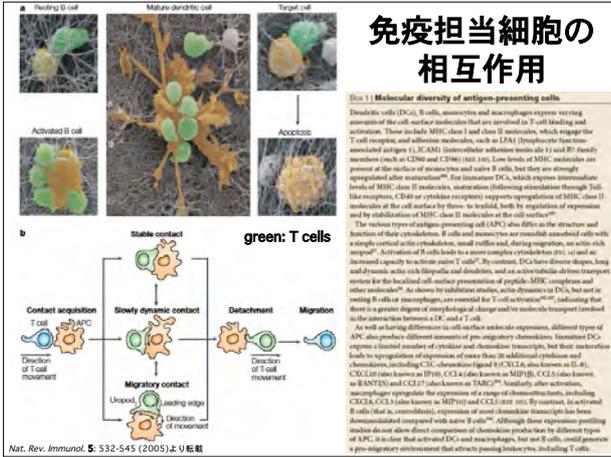
## 血球分化とサイトカイン



## サイトカイン (cytokine)

1. サイトカインとは
2. T細胞分化とサイトカイン
3. 抗体の種類とサイトカイン
4. サイトカイン受容体
5. サイトカインを標的とした治療法

8



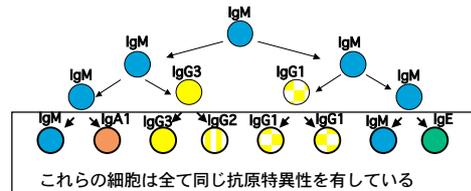
## サイトカイン (cytokine)

1. サイトカインとは
2. T細胞分化とサイトカイン
3. 抗体の種類とサイトカイン
4. サイトカイン受容体
5. サイトカインを標的とした治療法

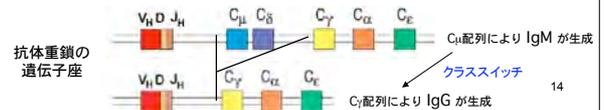
13

## クラススイッチ

\* B細胞は抗原特異性を変えずにアイソタイプをスイッチできる



クラススイッチ：可変領域（抗原結合部位）の配列はそのままに、定常領域において遺伝子再構成が生じる



14

## クラススイッチとサイトカイン

個々のサイトカインによって特定のアイソタイプの産生が誘導あるいは抑制される

免疫グロブリンアイソタイプの発現制御におけるサイトカインの役割							
サイトカイン類	IgM	IgG3	IgG1	IgG2b	IgG2a	IgE	IgA
IL-4	抑制	抑制	誘導		抑制	誘導	
IL-5							産生増強
IFN-γ	抑制	誘導	抑制		誘導	抑制	
TGF-β	抑制	抑制		誘導			誘導

- ・ サイトカイン刺激によってゲノム上の構造が変化  
→ クラススイッチ組み換えが生じる
- ・ IL-6 は形質細胞（プラズマ細胞）への分化に重要

15

## サイトカイン (cytokine)

1. サイトカインとは
2. T細胞分化とサイトカイン
3. 抗体の種類とサイトカイン
4. サイトカイン受容体
5. サイトカインを標的とした治療法

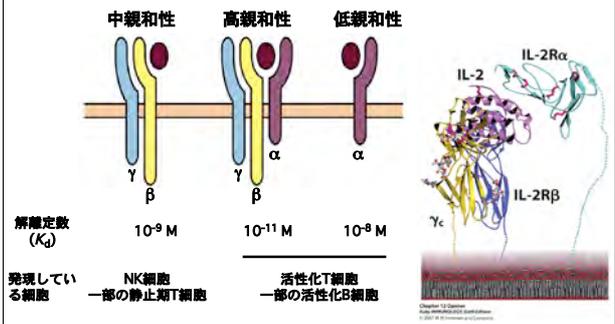
16

## サイトカイン受容体ファミリー

RECEPTOR FAMILY	LIGANDS	RECEPTOR FAMILY	LIGANDS
Immunoglobulin superfamily receptors	IL-1 M-CSF C-Kit IL-18	Class I cytokine receptors (hematopoietin)	IL-2 IL-3 IL-4 IL-5 IL-6 IL-7 IL-9 IL-11 IL-12 IL-13 IL-15
Class II cytokine receptors (interferon)	IFN- $\alpha$ IFN- $\beta$ IFN- $\gamma$ IL-10 IL-19 IL-20 IL-22 IL-24 IL-26 IL-28 IL-29	TNF receptors	TNF- $\alpha$ TNF- $\beta$ CD27L CD30L CD40L Nerve growth factor (NGF) FAS

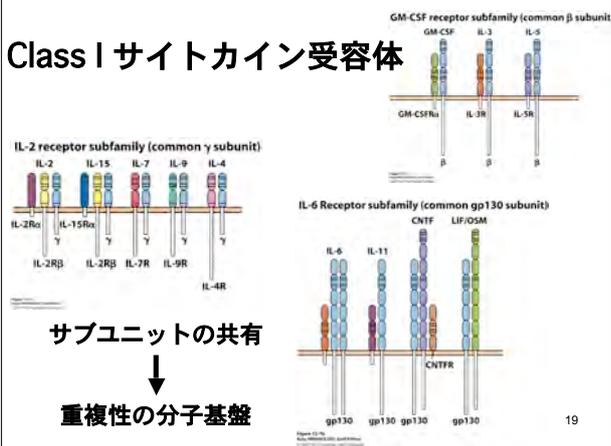
17

## IL-2 受容体



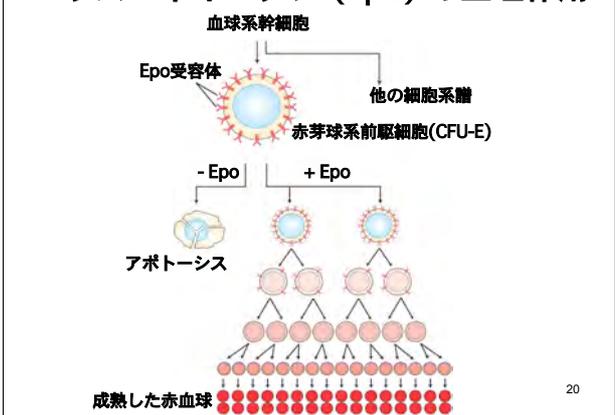
18

## Class I サイトカイン受容体

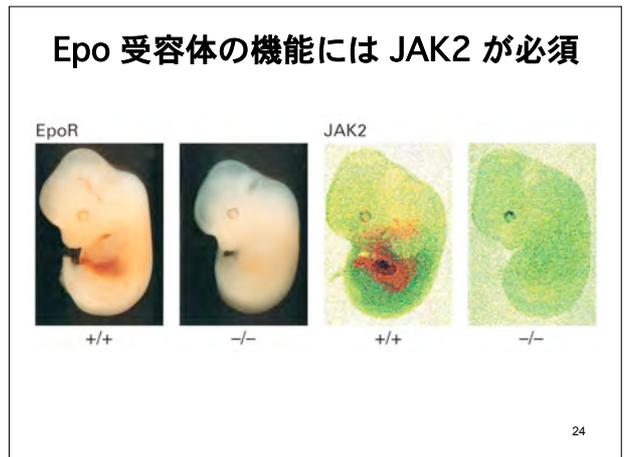
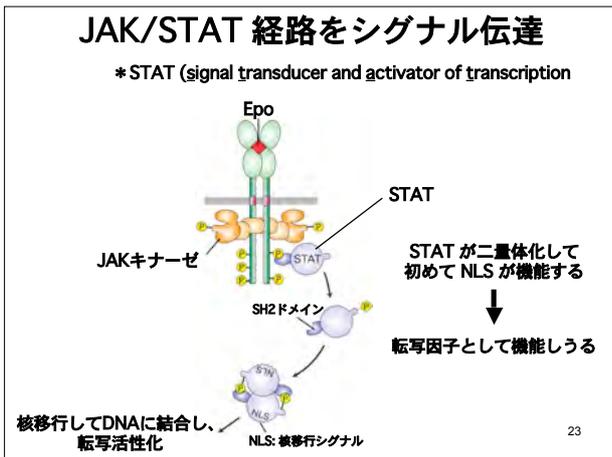
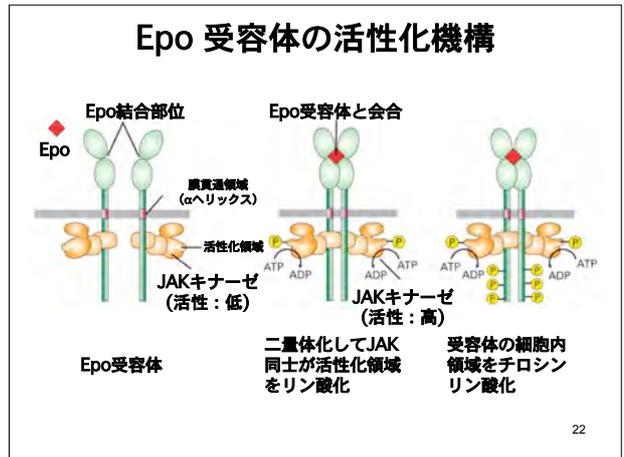
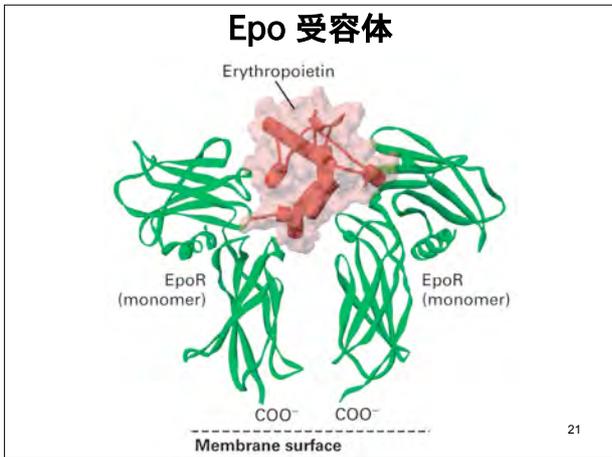


19

## エリスロポイエチン (Epo) の生理作用



20



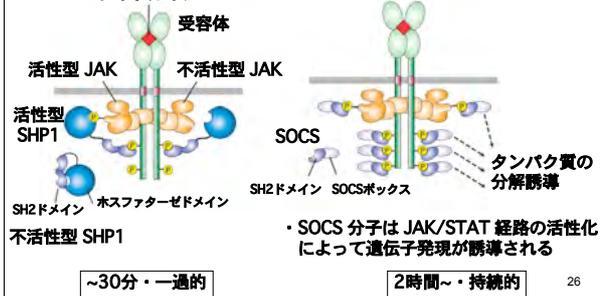
## 個々のサイトカインは特定の JAK/STAT を用いてシグナルを伝える

サイトカイン	JAK	STAT
IFN- $\alpha/\beta$	Jak1, Tyk2	Stat1, Stat2
IFN- $\gamma$	Jak1, Jak2	Stat1
成長ホルモン	Jak2	Stat5a, Stat5b
プロラクチン	Jak2	Stat5a, Stat5b
エリスロポエチン	Jak2	Stat5a, Stat5b
トロンボポエチン	Jak2	Stat5a, Stat5b
IL-10	Jak1, Tyk2	Stat3
IL-12	Jak2, Tyk2	Stat4, Stat3
G-CSF	Jak1, Jak2	Stat3
$\gamma$ cファミリー IL-2, IL-7, IL-9, IL-15	Jak1, Jak3	Stat5a, Stat5b, Stat3
IL-4	Jak1, Jak3	Stat6
$\beta$ cファミリー IL-3, IL-6, GM-CSF	Jak2, Jak1	Stat5a, Stat5b
gp130ファミリー IL-6, IL-11, CNTF, LIF, OSM, CT-1	Jak1, Jak2, Tyk2	Stat3

25

## JAK/STAT 経路の沈静化

- 1) SHP1 を介した JAK の不活性化
- 2) SOCS 分子を介したシグナル阻害とタンパク質分解



26

## サイトカイン (cytokine)

1. サイトカインとは
2. T細胞分化とサイトカイン
3. 抗体の種類とサイトカイン
4. サイトカイン受容体
5. サイトカインを標的とした治療法

27

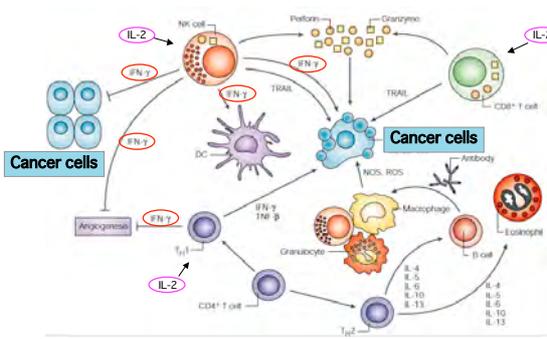
## サイトカインを標的とした治療法

- ・サイトカイン療法  
サイトカインを投与して、そのサイトカインの働きを誘導・増強する。
- ・抗サイトカイン療法  
抗サイトカイン抗体や可溶性サイトカイン受容体などを投与して、サイトカインの働きを阻害する。

メリット：特定の炎症反応・免疫反応を制御できる。

28

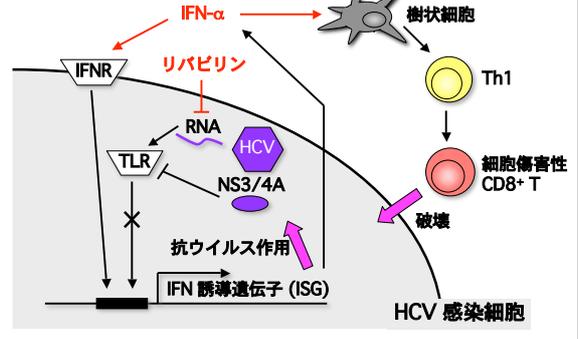
### IFN- $\gamma$ と IL-2 投与による腫瘍免疫の増強



29

Nat. Rev. Cancer 4: 11-22 (2004) より転載・改変

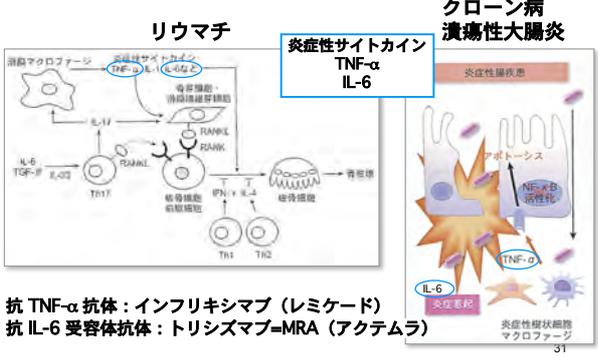
### IFN- $\alpha$ + リバピリンによる HCV 除去



ベグ IFN- $\alpha$  (ベガシス、イントロンA)

30

### 抗 TNF- $\alpha$ 、抗 IL-6 受容体抗体の投与による炎症性疾患の治療



31

Clinical Calcium 17: 48-56 (2007), 細胞工学 17: 770-774 (2008) より転載・改変

### サイトカインを標的とした治療法の問題点

- ・ 高価
- ・ 副作用がある
  - IFN- $\alpha$  : 発熱 (インフルエンザ様症状)
  - 抗 TNF- $\alpha$  抗体 : アレルギ-反応誘発、感染防御の低下
- ・ 主に対症療法としての利用

32

## 確認問題

T細胞や（ ）細胞の分化にはIL-7、赤血球の分化には（ ）、といったサイトカインが必要である。

ヘルパーCD4<sup>+</sup>T細胞の分化には様々なサイトカインが関係しており、細胞性免疫を司るTh 1細胞の分化には（ ）、液性免疫を司るTh 2細胞には（ ）抑制性のTreg細胞には（ ）が必要である。

IL-4やIL-13はIgE、IFN- $\gamma$ はIgG2aといったように、サイトカインは抗体の特定のアイソタイプへの（ ）を誘導する。

サイトカインの細胞表面の受容体への結合は、レセプターの二量体形成を誘導し、その受容体に結合しているチロシンキナーゼである（ ）が活性化する。引き続き（ ）は受容体をリン酸化し、そこにSH2ドメインを持った（ ）が結合する。（ ）は（ ）によってリン酸化されると二量体を形成して核内へ移行し、転写因子として機能する。

33