

第4回 細胞間情報伝達

- ・情報(シグナル)伝達(signal transduction)…細胞間情報伝達と細胞内情報伝達に大別される。細胞間情報伝達は、細胞表面の接着分子を介する直接的伝達と、サイトカインという可溶性物質を介する間接的伝達に大別される。

<接着分子>

- ・接着分子(adhesion molecule)…細胞膜表面に存在し、細胞どうし、または細胞と細胞外基質の接着に関与する分子群の総称で、情報伝達も仲介するものがある。免疫系の細胞は全身を移動し、ダイナミックに異なる細胞間で相互作用するが、これは免疫細胞に発現される接着分子群が、複数の結合相手(リガンド ligand)をもち、かつ結合力が比較的弱いことによる。免疫系の接着分子は、多くが以下の3つのファミリーに属する。
- ・免疫グロブリンスーパーファミリー(immunoglobulin superfamily)…細胞外に Ig ループとよばれる免疫グロブリンに似た構造をもつ。抗原識別系に重要な分子が多い。(例) CD4、CD8、TCR、MHC、ICAM-1、Fc レセプター
- ・インテグリンファミリー(integrin family)…細胞外領域にリガンドが結合すると、細胞内の細胞骨格成分が連結(integrate)する分子として命名された。白血球の炎症組織への遊走、抗原提示細胞(APC)とT細胞の相互作用などにおいて重要で、中心的分子である CD18 の欠損は白血球接着不全症という免疫不全症になる。
 - (例) LFA-1(lymphocyte function-associated antigen-1:CD11a/CD18)…抗原提示細胞、B細胞、血管内皮細胞などに発現する。ICAM-1(炎症刺激で発現亢進)、ICAM-2(恒常的に発現)に結合する。
 - Mac-1・CR3(CD11b/CD18)…白血球表面の補体 C3b のレセプターであるが、ICAM-1にも結合する。
- ・セレクトインファミリー(selectin family)…selective lectin の造語で、特定の糖鎖をリガンドとするレクチン様の接着分子で、ゆるやかに接着する。白血球が血管内から組織に遊走する際の初期過程において、血管内皮上を転がるように移動するローリング(rolling)に関与する。
 - (例) L-セレクトイン…Leukocyte(白血球)に発現(CD62L)。
 - E-セレクトイン…Endothelium(血管内皮)に発現(CD62E)。
 - P-セレクトイン…Platelet(血小板)と血管内皮に発現(CD62P)。血小板が損傷した血管を補修す際にはたらく。

<サイトカイン>

- ・サイトカイン(cytokine)…細胞の増殖、分化、機能を調節する細胞間情報伝達物質の総称。産生細胞自身に自己分泌(autocrine)、または産生細胞の近傍にある細胞に傍分泌(paracrine)され、細胞表面のサイトカインレセプターに結合して細胞内に情報伝達するが、極微量で強力に作用する。1つのサイトカインは複数の作用をもち(多能性 pleiotrophy)、また複数のサイトカインが同一の作用を共有し(重複性 redundancy)、複雑なサイトカインネットワークが形成されて免疫系全体が制御される。生物活性に基づき次のように分類される。
 - 炎症性サイトカイン(proinflammatory cytokines)…炎症反応を促進。(例) IL-1、TNF- α など
 - 抗炎症性サイトカイン(anti-inflammatory cytokines)…炎症性サイトカインの産生を抑制。(例) IL-4、IL-10
 - 免疫調節性サイトカイン(immunoregulatory cytokines)…免疫細胞の増殖、分化、活性化。(例) IL-2、IFN- γ
 - 造血性サイトカイン(hematopoietic cytokines)…幹細胞増殖因子、コロニー刺激因子、エリスロポエチン。
 - ケモカイン(chemokine)…白血球を組織に遊走(chemotaxis)させる走化性因子の活性をもつ。(例) IL-8
- ・インターロイキン(interleukin:IL)…白血球(leukocyte)の相互間(inter-)で作用する物質(-kin)。
 - (例) IL-1(リンパ球活性化因子)…発熱、炎症反応、免疫応答の促進、急性期蛋白の誘導など作用が多彩。
 - IL-2(T細胞増殖因子)…主にT細胞依存性免疫応答を中心とした細胞性免疫を活性化。
 - IL-4(B細胞増殖因子)…B細胞の増殖・活性化、Th2細胞への分化誘導、Igのクラススイッチ誘導。
 - IL-6(B細胞分化因子)…B細胞を抗体産生細胞に分化誘導、急性期蛋白の誘導をはじめ作用が多彩。
 - IL-8(好中球活性化ペプチド1)…好中球などを遊走・活性化させる。ケモカインの代表。
 - IL-10(サイトカイン合成阻止因子)…炎症性サイトカインの産生を抑制し、免疫抑制作用を発現。
 - IL-12(NK細胞刺激因子)…NK細胞、NKT細胞を活性化し、IFN- γ を産生させる。Th1細胞の分化誘導。
- ・腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor:TNF)…腫瘍細胞に対し傷害活性をもつサイトカイン。
 - (例) TNF- α …炎症局所の血管内皮の接着分子発現増強、好中球・単球の活性化、IL-1・IL-6・ケモカインなどの産生誘導、発熱、急性期蛋白の誘導など作用が多彩。
 - TNF- β …リンホトキシン(lymphotoxin:LT)ともよばれ、抗腫瘍作用、リンパ組織形成など。

- **インターフェロン(interferon: IFN)**…抗ウイルス作用を主な生物活性とするサイトカイン。
 (例) IFN- α ・ β …ウイルス増殖阻止、MHC クラス I の発現増強、NK 細胞活性化など。
 IFN- γ …好中球、NK 細胞、リンパ球、単球、マクロファージの活性化、MHC クラス II の発現増強など。
- **コロニー刺激因子(colony-stimulating factor: CSF)**…血球細胞を増殖・分化させるサイトカイン。
 (例) multi CSF(IL-3)…造血幹細胞の増殖・分化に必要なコロニー刺激因子。
 GM-CSF…Granulocyte (顆粒球) と Macrophage (マクロファージ) への分化の初期にはたらく。
 G-CSF…Granulocyte の分化誘導、血中への好中球動員作用。
 M-CSF…Macrophage、Monocyte (単球) の分化誘導。

<補体>

- **補体(complement)**…抗体のはたらきを「補う」液性因子で、9つの主要成分(C1~C9)があり、その活性化経路は抗体に依存する**古典経路**と、抗体に依存しない**第二経路**、**第三経路**に大別される。いずれもカスケード反応(将棋倒しのような連鎖的反応)の過程で生じる補体断片が種々の生物活性を発現する。特異免疫が誘導される以前に、非特異的に異物を処理する自然免疫の機構として重要で、主に食細胞の機能促進(C1~C5a)と細胞溶解作用(C5b~C9)に関係する。正常な自己の細胞に作用しないように、補体制御因子(活性化を抑制する物質)も生体内に存在する。
- **古典経路(classical pathway)**…**抗体**(IgG、IgM)の助けをかりて活性化する経路。形成された**抗原抗体複合体(=免疫複合体)**にまずC1qが吸着し、C1→C4→C2→C3→C5…C9(C4が2番目に来る以外は数字の順)で活性化され、抗体との協働で病原体の排除に役立つ。この経路の抑制物質としては、C1 inhibitor、C4結合蛋白(C4bp)。
- **第二経路(副経路 alternative pathway)**…抗体に依存せず、微生物や毒素との接触によって補体第3成分(C3)から反応が始まる経路。第二経路は、B因子とD因子で促進され、H因子とI因子で阻害されて調節される。
- **第三経路(レクチン経路)**…補体系蛋白のマンノース結合レクチン(mannose-binding lectin: MBL)が、微生物表面の糖鎖構造(マンノース)を認識し、C1qと同様の作用で補体系をC4、C2から活性化する経路。
- **補体分解産物の生物活性**…以上の3経路でC9まで反応が進む過程で生じる物質が種々の生物活性を発現する。
 - ① **アナフィラトキシン(anaphylatoxin)**…C3、C4、C5が分解されて生じるC3a、C4a、C5aは、白血球を炎症局所に遊走させ活性化する。肥満細胞や好塩基球からヒスタミンを放出させ、血管透過性亢進や平滑筋収縮などを起こし、異物の排除を促進するが、過剰放出でアナフィラキシー(anaphylaxis: 循環不全、呼吸困難、蕁麻疹など即時型過敏反応)を誘発するのでアナフィラトキシンとよばれる。
 - ② **オプソニン(opsonin)**…異物をC3bやC4bで味付けし食作用を促進する。IgGが共存すると相乗効果を示す。
 - ③ **アジュバント(adjuvant)**…C3dが結合した抗原は、抗体産生を増強する。
 - ④ **走化性因子(chemotactic factor)**…C5aは好中球や単球などの食細胞を血管内から炎症局所へ遊走させる。
 - ⑤ **膜傷害複合体(membrane attack complex: MAC)**…C5b~C9の5個の補体成分よりなる円筒状複合体で非自己細胞や一部のグラム陰性菌の膜を貫通し、溶血、細胞溶解、殺菌を引き起こす。
- **補体レセプター(complement receptor)**…細胞表面の補体分解産物の受容体で、種々の生物活性発現を仲介する。
 - CR1…主にC3bを結合。赤血球に発現されるCR1は、免疫複合体を血液中から肝臓に運び除去する。また食細胞に発現されるCR1はサイトカインやC5aなどの刺激が共存すると、食作用を促進する。
 - CR2…C3dを結合。B細胞に発現し、BCRとCR2の両刺激はB細胞の増殖と抗体産生を増強する。
 - CR3・CR4…C3bを結合。食細胞などに発現されており、食作用を促進する。

