

# サイトカインによる免疫制御と疾患

新たな産生細胞、新規サイトカイン、  
抗炎症因子と治療・創薬応用

## 序

吉村昭彦

概論

炎症とサイトカイン ..... 吉村昭彦、長谷川英一、武藤 剛 20 (1828)

1. 免疫応答 2. 免疫応答の特異性と自己免疫 3. 免疫応答における正と負のバランス 4. 炎症を促進するサイトカインとその作用 5. 広がる炎症の世界 6. 抗炎症性に作用するサイトカイン

第1章

## マクロファージ・樹状細胞からの サイトカインの産生制御

1. マクロファージ・樹状細胞からの  
サイトカイン産生制御

竹内 理 29 (1837)

1. パターン認識受容体シグナル伝達調節 2. サイトカイン遺伝子の転写調節 3. mRNA安定性制御 4. 炎症応答を抑制するRNase, Zc3h12a

2. 自然免疫系における核酸センサーと  
サイトカイン誘導経路

高岡晃教、浦山優輔、鈴木絵里加 34 (1842)

1. 自然免疫系の核酸認識機構 2. DNAセンサーと下流のシグナル伝達経路 3. 核酸センサーを介するサイトカイン発現の異常と疾患

3. スレオニン脱リン酸化酵素 Eya による  
自然免疫の制御

岡部泰賢、長田重一 48 (1856)

1. 自然免疫を制御するEyaの同定 2. Eyaによる自然免疫シグナル伝達 3. Eyaのスレオニン脱リン酸化酵素活性

# CONTENTS

- 4. 核内I $\kappa$ Bタンパク質I $\kappa$ B-ζを介した  
サイトカイン產生制御** ..... 牟田達史 55 (1863)  
1. 炎症刺激に伴い発現誘導される核内I $\kappa$ Bファミリータンパク質I $\kappa$ B-ζ 2. 炎症応答における多段階転写制御とI $\kappa$ B-ζ 3. I $\kappa$ B-ζの刺激特異的発現機構 4. I $\kappa$ B-ζの生理機能
- 5. インフラマソームによる炎症性  
サイトカインIL-1 $\beta$ の產生制御** ..... 齊藤達哉, 審良静男 61 (1869)  
1. IPAFインフラマソーム 2. NALP3インフラマソーム 3. AIM2インフラマソーム 4. インフラマソームとオートファジー
- 6. cAMPによるTLRシグナル・  
炎症性サイトカイン產生抑制機構** ..... 古賀敬子 66 (1874)  
1. cAMPは炎症性サイトカインの產生を抑制する 2. cAMPによる抑制は新規遺伝子の転写/発現を介する 3. c-FosはcAMPによる抑制に重要である 4. c-FosはIKK $\beta$ によってリン酸化され安定化される 5. cAMPによる炎症と抗炎症

## 第2章 ヘルパーT細胞の分化とサイトカイン

- 1. Th2分化と好塩基球** ..... 肥田重明, 瀧伸介 71 (1879)  
1. 好塩基球 2. Th2応答初期に重要なサイトカイン 3. 自然免疫から獲得免疫へ 4. 液性免疫と好塩基球
- 2. IL-6とT細胞分化  
—gp130変異マウスの解析を中心に** ..... 村上正晃, 平野俊夫 77 (1885)  
1. IL-6と関節リウマチ: クローニングからモデル動物発見 2. 4種類のヘルパーT細胞集団 3. Th17はどういうに自己免疫疾患を誘導するのか
- 3. 腸内細菌とTh17分化** ..... 本田賢也 84 (1892)  
1. Th17細胞分化 2. 腸内細菌によるTh17細胞誘導: Segmented filamentous bacteria 3. Th17細胞誘導の分子メカニズム: 細胞外ATP
- 4. Treg分化における可塑性と運命決定** ..... 堀昌平 90 (1898)  
1. Tregの安定性 2. Tregの可塑性: Thへの“分化転換” 3. 分化転換におけるサイトカインシグナルの役割 4. Foxp3 $^{+}$ T細胞の不均一性: 可塑性と不可逆性の両立
- 5. ヘルパーT細胞における  
IL-21產生制御機構** ..... 須藤明, 平松有希子, 中島裕史 96 (1904)  
1. ヘルパーT細胞におけるIL-21产生機構 2. IL-21产生の分子メカニズム
- 6. ダイオキシン受容体によるTh17細胞の機能制御** ..... 廣田圭司 102 (1910)  
1. Th17細胞分化と特異的転写因子 2. Th17細胞におけるAhRの役割 3. ダイオキシンとFICZによる制御性T細胞とTh17細胞の機能制御 4. AhRの機能と自己免疫疾患

## 第3章 サイトカインによる炎症と抗炎症制御

### 1. 抗炎症性サイトカイン

**IL-10とIL-35** ..... 森嶋紀子, 千葉祐規乃, 善本隆之 108 (1916)

- 1. IL-10の生物学的特徴 2. IL-10産生の生物学的意義 3. IL-10産生の制御 4. IL-10産生の作用機序 5. マウスIL-35の同定とその生物学的特徴 6. ヒトIL-35の産生とその生物学的特徴

### 2. TGF- $\beta$ シグナルと免疫系の恒常性

..... 中尾篤人 115 (1923)

- 1. TGF- $\beta$  シグナルが免疫系(特にT細胞)の恒常性維持に果たす役割

### 3. プロスタグラジンE<sub>2</sub>による

**ヘルパーT細胞の分化制御** ..... 坂田大治, 姚 成燦, 成宮周 120 (1928)

- 1. PGE<sub>2</sub>によるThサブセットの制御—過去の報告— 2. PGE<sub>2</sub>によるTh1分化促進 3. PGE<sub>2</sub>によるTh17分化・増幅促進 4. PGE<sub>2</sub>の生体での作用

### 4. 亜鉛による免疫制御

—アレルギー応答における亜鉛/亜鉛トランスポーターの役割

..... 西田圭吾, 平野俊夫 126 (1934)

- 1. 亜鉛供給とその細胞内調節機構 2. 亜鉛トランスポーターの生物学的役割 3. 亜鉛キレーターによるマスト細胞活性化の抑制 4. 亜鉛トランスポーター, ZnT5とアレルギー応答 5. 細胞内セカンドメッセンジャーとしての亜鉛

### 5. 制御性T細胞による免疫抑制

—制御性T細胞におけるサイトカイン

..... 山口智之, 坂口志文 134 (1942)

- 1. 末梢性免疫寛容と制御性T細胞 2. 制御性T細胞の分類 3. 制御性T細胞と炎症性サイトカイン 4. Tregと抑制性サイトカイン

## 第4章

## 注目されるサイトカインと関連疾患・ 新規細胞集団

### 1. 高いTh2サイトカイン産生能をもつ新しい

**リンパ球ナチュラルヘルパー細胞の機能** ..... 茂呂和世, 小安重夫 139 (1947)

- 1. 脂肪組織に存在するリンパ球NH細胞 2. NH細胞のサイトカイン産生と役割

### 2. IL-27による免疫制御と炎症抑制

..... 吉田裕樹 146 (1954)

- 1. IL-12サイトカインファミリー 2. IL-27によるTh1誘導と炎症抑制 3. IL-27の治療効果

### 3. インターフェロンによる造血幹細胞の

**運命決定制御** ..... 横木俊聰, 佐藤卓 152 (1960)

- 1. HSCにIFNが作用するメカニズム 2. 今後期待される疾患治療への応用

# CONTENTS

## 4. IL-22 の役割とその產生機序

### —Th17, Th22, NK22

前川洋一, Muhammad Shamsul Alam, 安友康二 157 (1965)

1. IL-22 と疾患
2. IL-22 産生細胞と產生制御
3. Notch シグナルと IL-22

## 5. 疾患における IL-33 と IL-33 受容体の役割

大保木啓介, 大野建州, 梶原直樹, 斎藤博久, 中江 進 162 (1970)

1. alarmin としての IL-33
2. 感染における IL-33—IL-33R
3. 各種疾患における IL-33

## 第5章

# サイトカインと免疫疾患・免疫異常に関する 最近の話題

## 1. アレルギーと IL-18/IL-33

善本知広, 中西憲司 167 (1975)

1. IL-18/IL-33 の構造と產生機構
2. IL-18/IL-33 受容体発現細胞
3. IL-18/IL-33 の生理作用
4. IL-18/IL-33 による自然型気管支喘息の誘導
5. IL-18 による Super Th1 細胞と気管支喘息
6. 成人喘息と IL-18/IL-33
7. IL-33 とアレルギー性鼻炎

## 2. サイトカインのシグナル伝達異常により

### 発症する遺伝性疾患

峯岸克行 174 (1982)

1.  $\gamma c$  サイトカインシグナルの異常により発症する重症複合免疫不全症
2. MSMD—細胞内寄生細菌に対して易感染性を呈する原発性免疫不全症
3. 高 IgE 症候群

## 3. メタボリックシンドロームにおける

### 脂肪組織炎症とサイトカイン

真鍋一郎 179 (1987)

1. 脂肪組織とアディポカイン
2. 内臓脂肪組織の肥満は炎症を惹起する
3. 獲得免疫が脂肪組織炎症を制御する

## 4. 動脈硬化の病態におけるサイトカインと

### T 細胞の役割

安川秀雄, Ziad Mallat, 大場豊治, 今泉 勉 184 (1992)

1. 動脈硬化と炎症性サイトカイン
2. 動脈硬化と抗炎症性サイトカイン

## 5. がんとサイトカイン

### —IL-12 ファミリー

徐 明利, 溝口 出, 善本隆之 189 (1997)

1. IL-12 の抗腫瘍効果
2. IL-27 の抗腫瘍効果
3. IL-23 の腫瘍発生促進作用

## 6. 骨代謝とサイトカイン

### —関節リウマチにおける免疫系による骨代謝制御

岡本一男, 高柳 広 196 (2004)

1. RA 骨破壊と破骨細胞
2. RANKL による破骨細胞分化
3. T 細胞による破骨細胞制御
4. Th17 細胞は破骨細胞誘導性 T 細胞として働く
5. Th17 細胞を標的とした治療法の分子基盤確立に向けて

## 7. 虚血性疾患とサイトカイン

七田 崇, 吉村昭彦 203 (2011)

1. 脳虚血と炎症性因子
2. 脳虚血における T 細胞の役割
3. T 細胞が產生するサイトカイン

の役割 4. TLR と虚血性組織傷害 5. その他の臓器と虚血

## 8. 術後腸管癒着とサイトカイン

善本知広 207 (2015)

1. 術後腸管癒着形成モデルの確立
2. NKT細胞依存的術後腸管癒着形成
3. IFN- $\gamma$ /STAT1 依存的術後腸管癒着形成
4. 術後腸管へのNKT細胞の迅速な浸潤
5. Th1, Th2, TLR/MyD88—非依存的術後腸管癒着形成
6. 神経ペプチド依存的術後腸管癒着形成
7. IFN- $\gamma$ /STAT1 依存的PAI-1 発現の誘導
8. HGFによる術後腸管癒着形成の抑制

## 第6章 治療への応用

### 1. 関節リウマチ治療における抗TNF療法の功罪と細胞周期制御療法の未来

上阪 等 213 (2021)

1. 関節リウマチの病態
2. 抗リウマチ性生物学的製剤の代表としてのTNF阻害薬
3. 次の標的分子としてのサイクリン依存性キナーゼ

### 2. 日本発の抗体医薬、抗IL-6受容体抗体

西本憲弘 218 (2026)

1. ベンチからベッドサイドへ
2. 治療のパラダイムシフト

### 3. IL-1阻害薬の現状

杉原毅彦 224 (2032)

1. IL-1とIL-1受容体アンタゴニスト(IL-Ra)
2. 自己免疫疾患モデルマウスとIL-1
3. 関節リウマチモデルマウスに対するIL-1阻害療法
4. 関節リウマチに対するIL-1阻害療法
5. 自己免疫性症候群に対するIL-1阻害療法
6. 他の炎症性疾患に対するIL-1阻害療法

### 4. Th17系を標的とする抗体療法Update

—抗IL-12/23p40抗体と抗IL-17抗体 藤本 学 228 (2036)

1. Th17系とそれにかかるサイトカイン
2. Th17と疾患
3. Th17系を標的とする抗体療法
4. 抗IL-12/IL-23 p40抗体
5. 抗IL-17A抗体

### 5. JAK阻害薬：

抗リウマチ作用とその作用機序 山岡邦宏, 前島圭佑, 田中良哉 233 (2041)

1. どのチロシンキナーゼをどの程度阻害すればよいのか?
2. RAに対する治療効果と作用機序

### 6. サイトカインシグナル阻害薬の現状

—Syk阻害剤 亀田秀人 236 (2044)

1. Syk発見の経緯とその属性
2. 関節リウマチにおけるSyk阻害薬の有用性
3. 他の疾患におけるSyk阻害薬の有用性

## ● 索引

240 (2048)