

序

—サイトカイン研究の現状—

現在サイトカイン研究がきわめて高い注目を集めている。サイトカインとはいうまでもなく免疫系、造血系の細胞間情報伝達分子である。これが免疫や造血を超えて代謝、神経、がんなどさまざまな領域、疾患と密接に関係していることが明らかにされつつある。さらにこれらの研究成果が確実に治療に応用されている。エリスロポエチンのようなサイトカイン投与による治療から最近抗体などによる抗サイトカイン療法、さらには分子標的療法まで開発が進んでいる。基本的な生命科学の分野でこれほど着実に進歩し、実際の医療にまで成果を取めている分野は少ないのではないだろうか？

歴史的にはサイトカインハンティングの時代が続いて、受容体遺伝子のクローニング、シグナル伝達研究と発展し、さらに遺伝子改変マウスの活用によってサイトカインの生理的な意義が解明されてきた。しかし主要なサイトカインは出そろい、機能も大枠ではほぼ解明されてきたせいも、なんとなくサイトカイン研究が落ち着いた時期があった。特にサイトカインそのものを疾患治療に使おうという試みが、エリスロポエチンやG-CSFなどの造血因子を除いてなかなか成功しなかったという現実もあった。しかし抗TNF α 抗体が関節リウマチに奏功することが発見されて、逆にサイトカインの活性を抑えることで免疫疾患へアプローチできることがわかり、にわかに活況をとりもどしてきた。そんな時期にゲノム解読が終了し、まだまだ機能不明のサイトカインが存在することも明らかとなった。その流れで、サイトカインを産生する細胞の主役の一つであるヘルパーT細胞に新たな仲間が加わった。1980年代に提唱されて以来ドグマのように考えられてきたTh1/Th2サブセットに加えて、近年Th17が発見され、さらに制御性T細胞 (Treg) も多彩な機能が解明されつつある。一方炎症を抑制するサイトカインとしてはTGF- β とIL-10が古くから知られているが、その作用機構についても解明が進んでいる。これら以外にもIL-27やIL-10のファミリー分子、あるいはIL-35といった新規抗炎症性サイトカインの発見も相次いでいる。

さらに特定のサイトカインを専門的に産生する細胞も新たに見つかっている。例えばインターフェロン α を大量に産生する形質細胞様樹状細胞 (pDC) やIL-13を大量に産生するナチュラルヘルパー (NH) 細胞などである。これらの細胞と免疫応答や疾患との関係も今後明らかにされていくであろう。

自然免疫系においてはもちろん Toll-like receptor の発見が契機となって病原体によるサイトカイン産生のしくみの理解が進んだ。ついでウイルスなどの核酸を認識する細胞内受容体 RIG-I が発見され、多様な異物センサーの実態とそのシグナル伝達機構が明らかにされている。さらに自然免疫系を制御するシグナルについても解明が進められている。このあたりの現状は第 1 章および第 3 章でとりあげる。サイトカインとの関係では Treg も数多くの報告がなされている。坂口志文（京都大学）らの精力的な研究によって Treg の抑制機構の大枠は理解されたといつてよいだろう。今後は Foxp3⁺細胞以外の抑制性細胞も研究が進むものと思われる。

ヘルパー T 細胞の分化制御についても新しい話題が相次いでいる。ATP、PGE2 や AHR が Th17 分化に深く関与することもわかってきた。また Treg から他の分化系への転換も話題となっている。さらに IL-27、IL-33、IL-35 といった比較的新しいサイトカインの作用の研究も進んでいる。これらは第 2、3、4 章でとりあげた。

このようなサイトカインの理解は炎症性疾患の制御のみならず、アレルギー性疾患の治療やがんの免疫療法の改良などにもつながるものと期待される。また炎症とサイトカインが老化やメタボリックシンドロームなどにも密接に関係することもわかってきた。サイトカインと疾患について第 5 章でとりあげることにした。いずれも最近注目される話題である。

先にも触れたとおりサイトカインは免疫疾患治療に密接に結びついている。第 6 章で抗体療法の現状について、また抗体療法の次の世代を担う分子標的療法についてとりあげた。

本特集では最新のトピックスを交えながら、サイトカインやそのシグナルを中心に炎症と抗炎症の分子レベルでの理解と応用の現状を読者に伝えることを目標にしている。サイトカインの基礎と応用の現状をお伝えできれば幸いである。

2010年6月

編者を代表して
吉村昭彦