

# サイトカインシグナル伝達系の 解明と疾患治療への応用



北海道大学大学院薬学研究院教授  
松田 正

免疫系、造血系、神経系等の高次生体システムの恒常性を維持するためには液性の調節因子であるサイトカインの存在が不可欠であり、サイトカインが細胞膜上に存在するサイトカイン

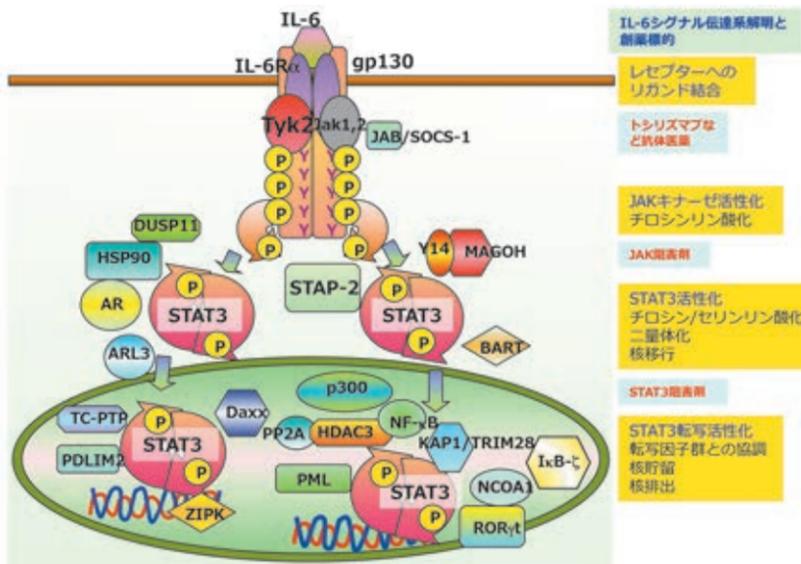


図1 IL-6レセプター下流シグナル伝達分子群と創薬標的

受容体に結合すると、受容体に恒常的に結合するチロシンキナーゼファミリー分子JAKが活性化され、その主要基質であるSTAT蛋白をリン酸化する。リン酸化STAT蛋白は二量体を形成し、核内に移行し、個々のサイトカイン特異的遺伝子群のプロモーター領域に結合し、転写因子として作用する。

このサイトカインのシグナル伝達系はJAK・STAT系と呼ばれ、種々の高次生体システムの維持、制御に重要な役割を果たすことが報告されており、その破綻はがんや自己免疫疾患などの疾患発症の引き金と

なる。中でも免疫系細胞の増殖分化に与えるサイトカインであるインターロイキン6 (IL-6) は、細胞膜上のIL-6受容体であるgp130分子に結合するJAKやSTAT3を介して細胞内にシグナルを伝え、その多彩な生物活性を発現する。

私は、1986年のIL-6の遺伝子クローニングに始まり、IL-6依存性細胞や測定系の樹立から多彩なIL-6生物活性の同定や種々の免疫疾患との関連を明らかにし、さらにIL-6遺伝子改変マウス作成により、生体におけるIL-6の生物活性や免疫疾患との関連を証明した。

また、STAT3を活性化させるJAKの一つ、TYK2を欠損するマウスは、ヘルパーT細胞群Th17の分化に重要であり、遅延型アレルギーモデル、乾癬モデル、炎症性腸炎モデル、関節リウマチなど種々の炎症性疾患の発症が軽減されることを明らかにした(図2)。

これらの知見は現在始まっている乾癬、SLEや潰瘍性大腸炎に対するTYK2阻害剤「デュクラバチニブ」の治験への展開からも非常に先駆的な研究であり、TYK2阻害剤「デュクラバチニブ」の可能性も秘めている。さらに、STAT3の活性を調節するアダプター蛋白STAP-2は様々な細胞内シグナル伝達を制御する重要な分子であることも示した(図3)。

特にSTAP-2欠損マウスでは敗血症モデルでの肝急性期蛋白誘導の低下は、STAP-2がIL-6刺激による転写因子STAT3のリン酸化・活性化を増強すること起因することを明らかにした。

また、STAP-2発現はアレルギー応答を担うマスト細胞のIgE/FcεRIシグナル伝達経路や炎症性サイトカインIL-33シグナル活性化を抑制し、アレルギー反応を抑制する機能を有すること、マクロファージにおけるLPS/TLR4シグナル伝達を亢進させること、EBウイルス感染B細胞でのLMP1によるNF-κBの活性を抑制することなどを明らかにした。

STAP-2は免疫応答の中枢を担うT細胞の接着やケモカインによる細胞遊走、活性化細胞死を制御することやB細胞造血ストレスを制御する分子でもある。STAP-2は乳がん細胞や前立腺がん、メラノーマ、慢性骨髄性白血病(CML)細胞の増殖調節に与える。

以上、サイトカインシグナル伝達を制御するSTAP-2やTYK2、STAT3の発現量や機能を制御することにより、炎症・免疫反応を人為的に操作することは可能であり、新規創薬につながることを期待している。

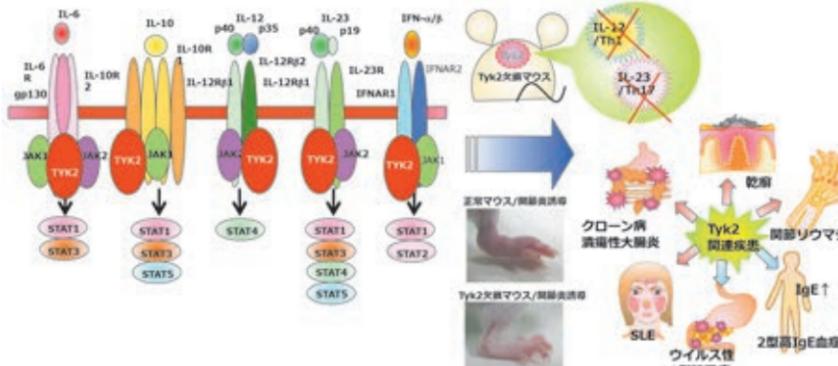


図2 TYK2の新たな機能と炎症性疾患との関連解明

また、STAT3を活性化させるJAKの一つ、TYK2を欠損するマウスは、ヘルパーT細胞群Th17の分化に重要であり、遅延型アレルギーモデル、乾癬モデル、炎症性腸炎モデル、関節リウマチなど種々の炎症性疾患の発症が軽減されることを明らかにした(図2)。

これらの知見は現在始まっている乾癬、SLEや潰瘍性大腸炎に対するTYK2阻害剤「デュクラバチニブ」の治験への展開からも非常に先駆的な研究であり、TYK2阻害剤「デュクラバチニブ」の可能性も秘めている。さらに、STAT3の活性を調節するアダプター蛋白STAP-2は様々な細胞内シグナル伝達を制御する重要な分子であることも示した(図3)。

特にSTAP-2欠損マウスでは敗血症モデルでの肝急性期蛋白誘導の低下は、STAP-2がIL-6刺激による転写因子STAT3のリン酸化・活性化を増強すること起因することを明らかにした。

また、STAP-2発現はアレルギー応答を担うマスト細胞のIgE/FcεRIシグナル伝達経路や炎症性サイトカインIL-33シグナル活性化を抑制し、アレルギー反応を抑制する機能を有すること、マクロファージにおけるLPS/TLR4シグナル伝達を亢進させること、EBウイルス感染B細胞でのLMP1によるNF-κBの活性を抑制することなどを明らかにした。

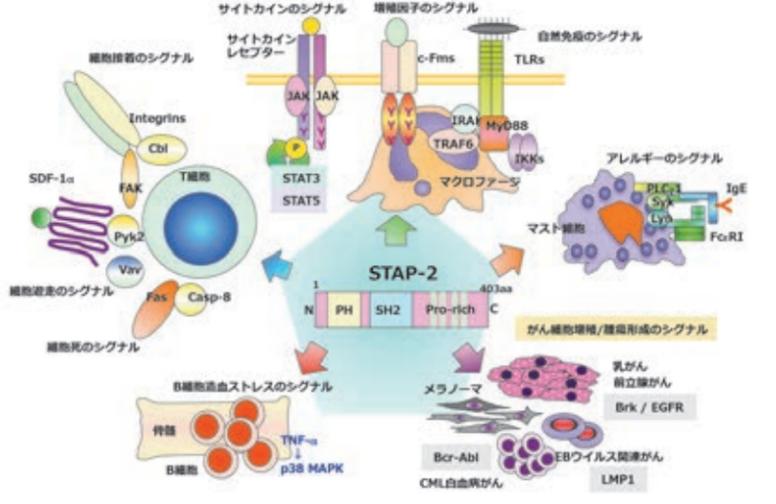


図3 アダプター分子STAP-2による種々のシグナル伝達系の調節

泡の速乾性手指消毒剤

# ウエルフォーム®

クロルヘキシジン製剤 第2類医薬品

効能・効果、用法・用量、警告・禁忌を含む使用上の注意等については容器等を参照してください。

製造販売元 丸石製薬株式会社

資料請求先: 丸石製薬株式会社 学術情報グループ  
〒538-0042 大阪市鶴見区今津中2-4-2 / TEL. 0120-014-561  
ホームページ <http://www.maruishi-pharm.co.jp/>