

医学生・研修医指導資料

# 生体防御免疫におけるサイトカインの役割

— 生理的ホメオスタシスから先進的治療戦略まで —

**Satoshi Yoshida, MD, PhD, FAAAAI**

Clinical Professor, Department of Allergy and Immunology  
University of California San Francisco (UCSF) School of Medicine

## 本資料について

### 【本資料の学習目標】

- ① サイトカインの概念・分類・シグナル伝達経路を理解し、神経・内分泌・免疫ネットワークの文脈で捉える
- ② 各インターロイキンおよびインターフェロンの機能と疾患関連性を説明できる
- ③ インフラマソーム・PANoptosis を含む自然免疫の最新知見を理解する
- ④ サイトカインストームおよび ARDS の病態生理と臨床像を把握する
- ⑤ 生物学的製剤・JAK 阻害薬・抗体療法の作用機序と最新エビデンスを習得する
- ⑥ 免疫チェックポイントとサイトカインの相互作用を理解し、irAE を考察する

# 1. サイトカインの概念と生体防御ネットワーク

## 定義: サイトカイン(Cytokine)とは何か

サイトカイン (Cytokine) とは、「細胞 (cyto-) 」と「運動・活性化 (-kine, kinesis) 」を組み合わせた造語であり、細胞間相互作用を媒介する低分子タンパク質群の総称である。一般に分子量 8~80 kDa の水溶性タンパク質で、免疫応答・炎症・造血・組織修復・神経内分泌機能を精密に制御する。

通常はナノモル (nM) 以下の極めて低濃度 ( $10^{-10} \sim 10^{-12}$  M) で生物活性を発揮し、細胞表面の特異的受容体との高親和性結合を通じて細胞内シグナルを惹起する。ホルモンと異なり、主として自己分泌 (autocrine) ・傍分泌 (paracrine) 様式で作用し、その産生・作用は局所性・一過性であることが特徴である。

【サイトカインのカテゴリー】インターロイキン(IL)/ インターフェロン(IFN)/ 腫瘍壊死因子(TNF)/ ケモカイン / コロニー刺激因子(CSF)/ 増殖因子(TGF- $\beta$  等)

## 1.1 サイトカインの基本特性

特性	説明	臨床的意義
多機能性(Pleiotropy)	1種類のサイトカインが複数の細胞・組織に異なる作用を示す (例: IL-6 は肝臓で CRP 産生誘導、B 細胞では分化促進)	単一サイトカイン遮断では予測外の副作用が生じうる
冗長性(Redundancy)	異なるサイトカインが類似機能を持ち互いに補完する (例: IL-4 と IL-13 はどちらも IgE クラススイッチを誘導)	単一経路の遮断では効果が不完全な場合がある
相乗性(Synergy)	複数のサイトカインが協調的に作用し応答を増幅する	IL-4+IL-13 によるアレルギー反応の協調的惹起
拮抗性(Antagonism)	一方のサイトカインが他方の作用を阻害する	IL-10 による TNF- $\alpha$ 産生の抑制
自己/傍分泌性	同一細胞または近傍細胞への作用が主体 (ホルモン=内分泌との相違)	局所炎症の精密制御を可能にする
カスケード増幅	一種のサイトカインが別のサイトカイン産生を誘導し連鎖反応を形成	サイトカインストーム形成の基盤

## 1.2 神経・内分泌・免疫(NEI)ネットワークとサイトカイン

現代免疫学の重要なパラダイムとして、免疫系は神経系および内分泌系と相互に作用する「神経・内分泌・免疫 (NEI: Neuro-Endocrine-Immune) ネットワーク」を形成している [2]。サイトカインはこのネットワークにおける主要な分子メディエーターとして機能し、生体のホメオスタシス (恒常性) 維持に中心的役割を担う。

### 神経・内分泌・免疫(NEI)ネットワーク

#### ■ HPA 軸(視床下部-下垂体-副腎軸)とサイトカインの相互作用

- IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  → 視床下部 CRH (副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン) 産生亢進 → 下垂体 ACTH 分泌 ↑ → 副腎皮質からコルチゾール分泌促進 (抗炎症フィードバック)
- コルチゾール → NF- $\kappa$ B の直接抑制 → 炎症性サイトカイン産生抑制 (ネガティブフィードバック)
- 慢性炎症下では HPA 軸フィードバックの破綻 (グルコルチコイド抵抗性) が生じ、炎症の遷延化を招く

#### ■ 神経系とサイトカインの双方向性

- サイトカインは BBB (Blood-Brain Barrier: 血液脳関門) を通過、または迷走神経求心路を介して中枢へ情報伝達 → 「Sickness behavior (病態行動)」: 発熱・倦怠感・食欲低下・睡眠増加
- 交感神経:  $\beta$ 2 アドレナリン受容体を通じて Th1/Th2 バランスを調節 ( $\beta$  シグナル → cAMP 上昇 → IL-12 産生抑制 → Th2 偏向)
- 副交感神経 (迷走神経): コリン作動性抗炎症経路 (Cholinergic Anti-inflammatory Pathway) →  $\alpha$ 7 ニコチン受容体 → NF- $\kappa$ B 抑制

## 2. サイトカインのシグナル伝達経路

### 2.1 JAK-STAT 経路

#### 定義: JAK-STAT 経路とは何か

JAK (Janus kinase: ヤヌスキナーゼ) は、サイトカイン受容体の細胞内ドメインに会合する非受容体型チロシンキナーゼである。名称はローマ神話の双頭神「Janus」に由来し、触媒ドメイン (JH1) と擬似キナーゼドメイン (JH2) の 2 つのキナーゼ様ドメインを持つことを反映している。哺乳類には 4 種の JAK (JAK1・JAK2・JAK3・TYK2) が存在し、各サイトカイン受容体に異なる組み合わせで会合する。

STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription: シグナル伝達・転写活性化因子) は、JAK によりチロシン残基がリン酸化されることで活性化し、SH2 ドメインを介して二量体を形成し核内に移行する転写因子ファミリーである。哺乳類では STAT1~STAT6 の 7 種が知られている。IFN- $\gamma$  では STAT1 ホモ二量体 (GAF) が、IFN- $\alpha/\beta$  では STAT1/STAT2 ヘテロ二量体 + IRF9 (ISGF3) が主要な転写複合体となる。

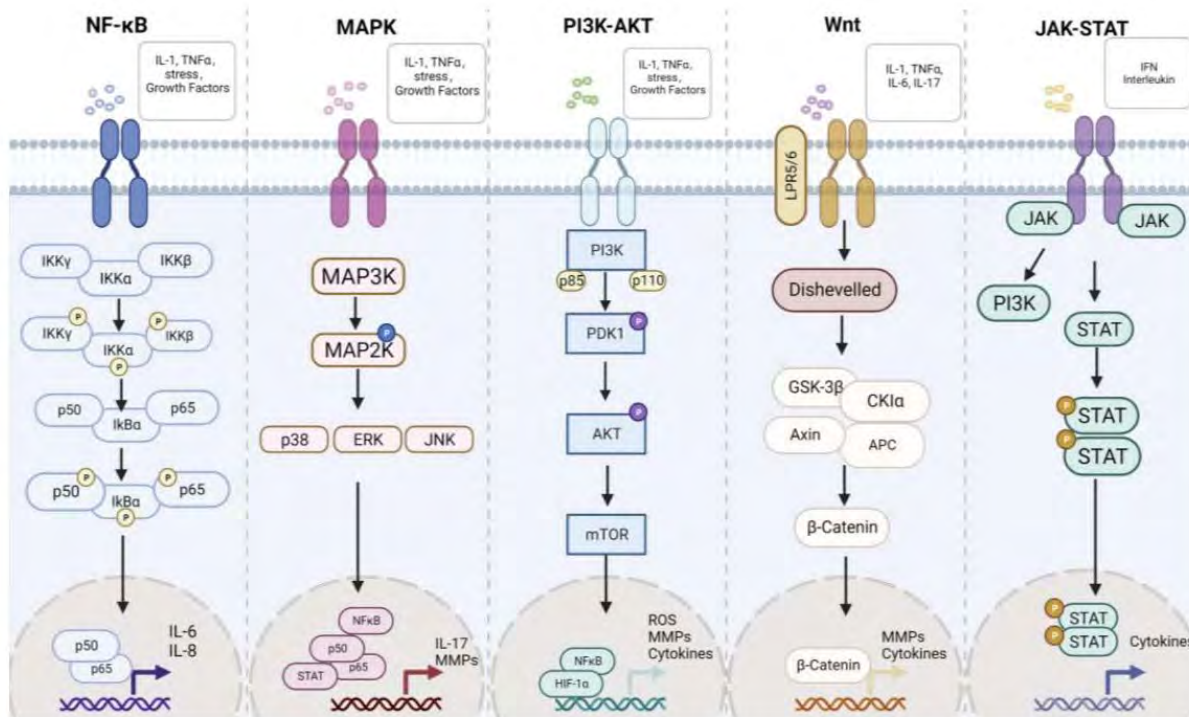
サイトカイン結合により JAK が活性化され、下流の STAT タンパク質がリン酸化・二量体化し、核内の標的遺伝子を転写活性化する [3]。JAK 阻害薬 (バリシチニブ・ウパダシチニブ等) はこの経路を標的とする現代の重要な治療薬であり、関節リウマチ・アトピー性皮膚炎・COVID-19 重症化に適応がある。

図 1: JAK-STAT / NF-κB シグナル伝達経路 (模式図)

細胞外	サイトカイン (IL-6, IL-2, IFN-γ, TSLP 等)	
膜	↓ 受容体結合・二量体化 (受容体の構造変化)	
	サイトカイン受容体 (gp130, γ 鎖共通鎖, IL-4Rα 等)	
細胞内	↓ JAK 活性化・自己リン酸化 (Tyr 残基)	
	JAK-STAT 経路 (STAT 二量体化→核移行)	NF-κB 経路 / MAPK 経路 (p38, ERK, JNK)
核	↓ ISRE / GAS への結合	↓ IκB リン酸化→分解→NF-κB 核移行
	標的遺伝子の転写活性化 (ISGs・炎症遺伝子群)	200 以上の炎症関連遺伝子発現誘導

JAK: Janus kinase; STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription; NF-κB: Nuclear Factor kappa B; ISRE: Interferon-Stimulated Response Element; GAS: Gamma-Activated Sequence; ISG: Interferon-Stimulated Gene

JAK アイソフォーム	主な会合受容体	活性化される STAT	関連疾患・治療標的
JAK1	IL-2R, IL-4R, IL-6R, IFN-α / β R	STAT1, STAT3, STAT5	自己免疫疾患、アトピー性皮膚炎 / ウパダシチニブ (JAK1 選択的)
JAK2	エリスロポエチン R, IL-12R, IFN-γ R	STAT1, STAT3, STAT5	骨髄増殖性腫瘍 (JAK2 V617F 変異 / ルキシソリチニブ)
JAK3	γ 鎖共通受容体 (IL-2, 4, 7, 9, 15, 21R)	STAT5	SCID (JAK3 欠損症)、移植拒絶 / トファシチニブ
TYK2	IL-12R, IL-23R, IFN-α / β R, IL-10R	STAT1, STAT3, STAT4	乾癬・SLE / デュークラバシチニブ (TYK2 選択的 - 2022 承認)



The main signaling pathway in rheumatoid arthritis. NF-κB, MAPK, PI3K-AKT, Wnt, and JAK-STAT are the classic pathways in RA.

## 2.2 NF- $\kappa$ B 経路

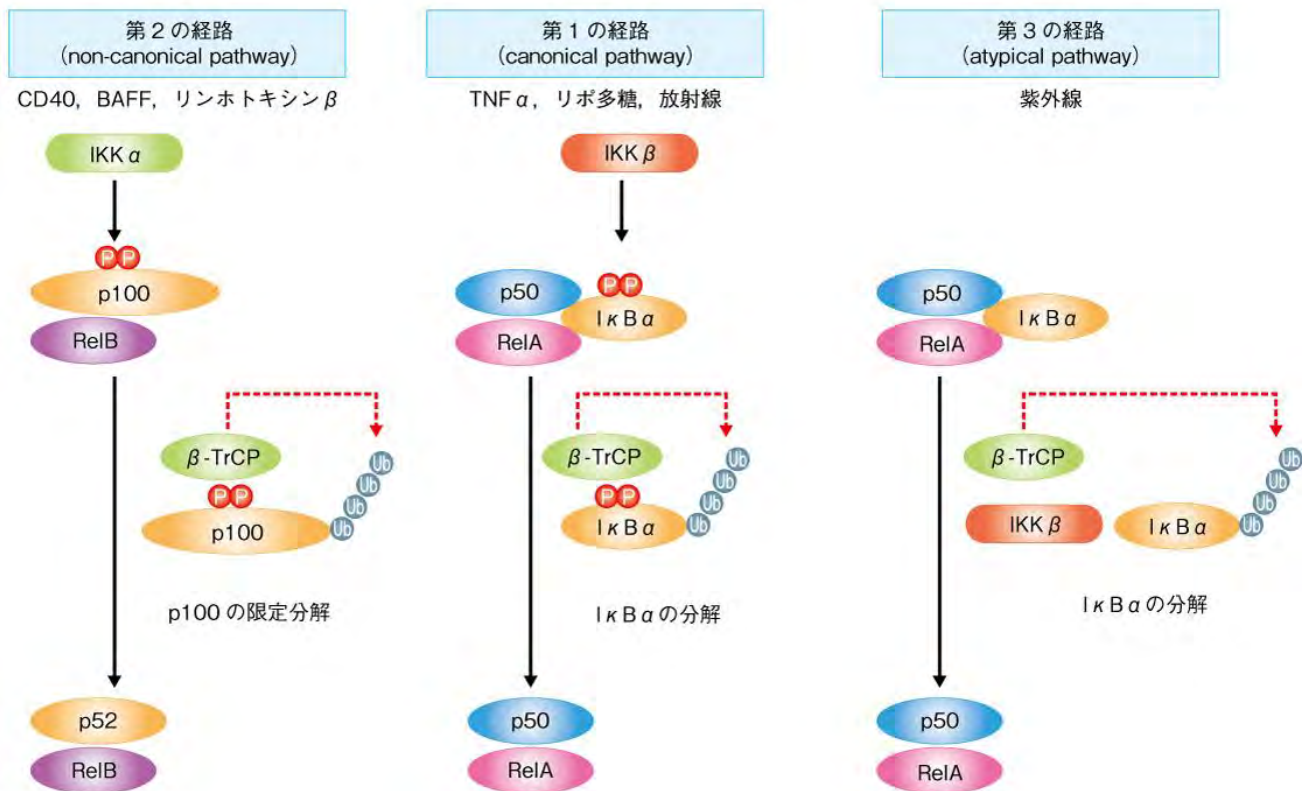
### 定義:NF- $\kappa$ B(Nuclear Factor kappa B)とは何か

NF- $\kappa$ B(核内因子  $\kappa$ B)は1986年にDavid Baltimoreらによって発見された転写因子ファミリーであり、免疫・炎症応答の「マスタースイッチ(主要制御スイッチ)」として機能する。名称は「B細胞の核内で $\kappa$ 軽鎖遺伝子の発現を制御する因子」に由来する。

【通常状態】NF- $\kappa$ Bタンパク(RelA/p65・p50等のホモ/ヘテロ二量体)はI $\kappa$ B(Inhibitor of  $\kappa$ B:  $\kappa$ Bの阻害因子)と結合して細胞質に留まり、不活性状態を保つ。

【活性化機序】LPS・TNF- $\alpha$ ・IL-1 $\beta$ ・ウイルス核酸・DAMPs等の刺激 → IKK複合体(I $\kappa$ Bキナーゼ)活性化 → I $\kappa$ BのSer32/36リン酸化・ユビキチン化・プロテアソーム分解 → NF- $\kappa$ Bが核内へ移行 → 200以上の炎症関連遺伝子(TNF- $\alpha$ ・IL-1 $\beta$ ・IL-6・COX-2・iNOS等)の転写活性化

【治療的意義】副腎皮質ステロイドの主要抗炎症機序の一つはNF- $\kappa$ Bの直接抑制である。また、アスピリン・サリチル酸のIKK阻害もNF- $\kappa$ B経路を介した抗炎症作用に寄与する。



### NF- $\kappa$ Bの3つの経路

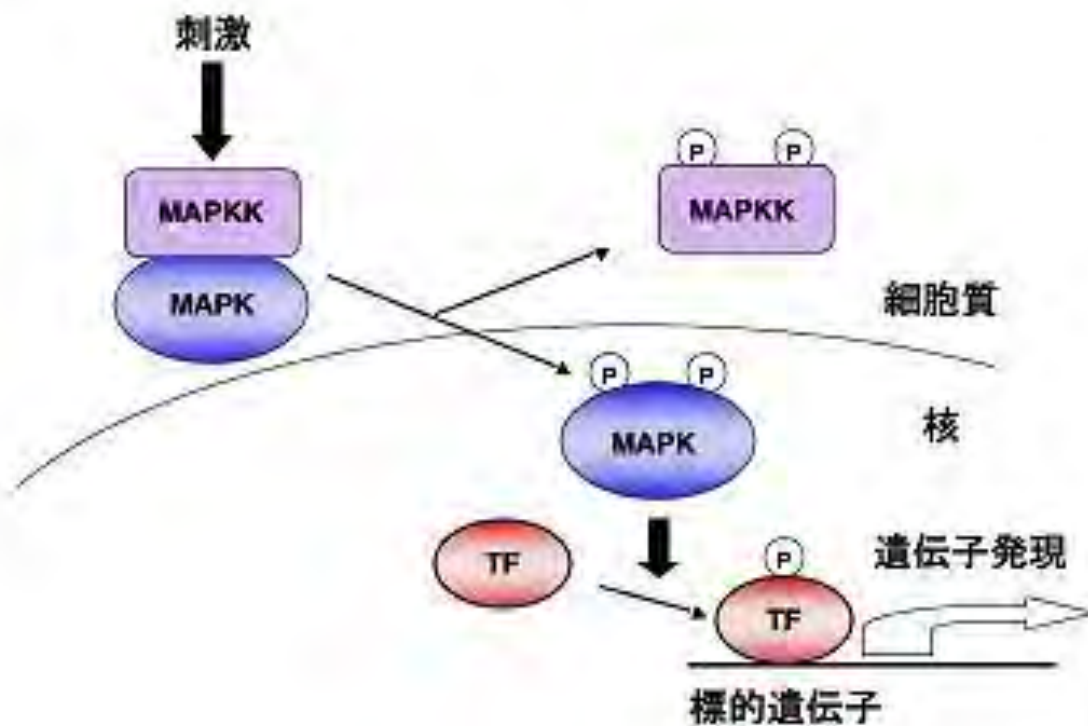
## 2.3 MAPK 経路

### 定義:MAPK(Mitogen-Activated Protein Kinase)とは何か

MAPK(分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ)は、外部刺激を細胞内シグナルに変換するセリン/スレオニンキナーゼカスケードである。三段階のキナーゼ(MAP3K → MAP2K → MAPK)から構成されるシグナル伝達モジュールを形成し、炎症・増殖・分化・アポトーシスを制御する。

主要な MAPK には以下の 3 系統がある:

- ・ p38 MAPK:炎症性サイトカイン(TNF- $\alpha$ ・IL-1 $\beta$ )の産生制御(mRNA 安定化)/ 細胞ストレス応答(熱・浸透圧・UV)
- ・ ERK(Extracellular signal-Regulated Kinase):細胞増殖・生存・分化 / 正常細胞増殖に必須(過活性化はがん化に関与)
- ・ JNK(c-Jun N-terminal Kinase):アポトーシス誘導・炎症 / c-Jun のリン酸化を介して AP-1 転写因子複合体を活性化



### 3. インターロイキン(IL)の分類と機能

#### 定義:インターロイキン(Interleukin: IL)とは何か

インターロイキン (Interleukin) は「白血球 (leukocyte) 間 (inter) の情報伝達物質」を意味し、1979年の第二回国際リンフォカイン研究会議 (Ermatingen) で採択された統一名称である。当初は白血球間のみで機能すると考えられたが、現在は上皮細胞・内皮細胞・線維芽細胞・神経細胞・脂肪細胞など多様な細胞が産生・受容することが明らかになっている。

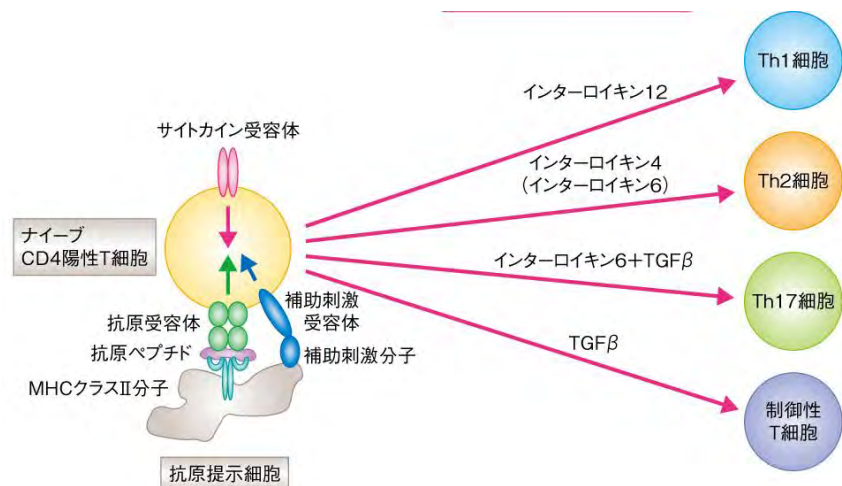
現在 IL-1 から IL-40 以上の分子が同定されており、その機能はプロ炎症性・抗炎症性・増殖促進・組織修復と多岐にわたる。構造的特徴によりファミリー分類 (IL-1 ファミリー・IL-2 ファミリー・IL-6 ファミリー・IL-10 ファミリー・IL-12 ファミリー等) されることもある。

表 2:主要インターロイキンの分類・機能・臨床的関連性(包括的一覧)

サイトカイン	主な産生細胞	主要作用	関連疾患・治療応用
IL-1 $\beta$ / IL-18	マクロファージ (インフラマソーム依存性)	発熱・急性期反応・インフラマソーム活性化・Th17 促進 ※ IL-18 は IFN- $\gamma$ 産生誘導にも重要	FMF (家族性地中海熱), 痛風, CAPS / アナキンラ, カナキヌマブ
IL-2	活性化 CD4+ナイーブ T 細胞	T 細胞・NK 細胞の増殖・生存・分化 (T 細胞増殖の必須因子) 低用量: Treg 増殖 (免疫寛容) / 高用量: 抗腫瘍免疫	SCID 様病態 / IL-2 改変体 (belzutifan 等) が開発中
IL-4	Th2 細胞・好塩基球・マスト細胞・ILC2	B 細胞 IgE クラススイッチ・Th2 分化促進・IL-5 産生誘導 IgG クラススイッチ (IgG1/IgE) も制御	アレルギー・喘息・AD / デュピルマブ (IL-4/13 共同標的)
IL-5	Th2 細胞・ILC2	好酸球の骨髄産生・末梢への放出・活性化・生存延長 好塩基球分化への関与	好酸球性喘息・EoE・EGPA / メポリズマブ, ベンラリズマブ
IL-6	マクロファージ・内皮・線維芽細胞・Th17	急性期タンパク産生誘導 (CRP $\uparrow$ ・フィブリノゲン $\uparrow$ ) Th17 分化促進・B 細胞 $\rightarrow$ 形質細胞分化・造血刺激 gp130 を介した JAK-STAT3 活性化	RA・CRS・CAR-T / トシリズマブ (IL-6R), サリルマブ
IL-8 (CXCL8)	マクロファージ・内皮細胞・上皮細胞	好中球走化性の最強ケモカイン / 血管新生促進 CXCR1/2 を介して好中球を病巣へ誘引	ARDS・敗血症・COVID-19 重症 / 研究段階の抗 CXCL8 抗体
IL-10	Treg・マクロファージ・Th2・B 調節細胞	プロ炎症性サイトカイン産生抑制・腸管免疫寛容 MHC-II 発現 $\downarrow$ ・APC 機能抑制	IBD (IL-10 欠損モデル) / 外因性投与で副作用大 (研究段階)
IL-12	樹状細胞・マクロファージ	Th1 分化誘導 (STAT4 活性化)・NK 細胞活性化 IFN- $\gamma$ 産生促進・CTL 機能増強 / IL-18 との相乗効果	慢性肉芽腫症・感染防御 / ウステキヌマブ (IL-12/23 共通 p40)

サイトカイン	主な産生細胞	主要作用	関連疾患・治療応用
IL-13	Th2・ILC2・マスト細胞	IgE クラススイッチ・粘液産生 亢進・気道リモデリング 線維芽細胞活性化 → 組織線維化	喘息・AD / デュピルマブ, トラロキヌマブ, レプリキズマブ
IL-17A/F	Th17 細胞・ILC3・ $\gamma$ $\delta$ T 細胞・マスト細胞	好中球動員 (CXCL1/2/5/8 誘導)・AMP による細菌・真菌防御 組織炎症惹起 (ケラチノサイトへの直接作用)	乾癬・強直性脊椎炎・PsA / セクキヌマブ, イキセキズマブ
IL-23	樹状細胞・マクロファージ	Th17 細胞の維持・増幅 (IL-12 との共有 p40 サブユニット + 固有 p19 サブユニット) ILC3 活性化 / IL-17 産生の上流調節因子	乾癬・クローン病 / グセルクマブ, リサンキズマブ, チルドラキズマブ
IL-25 (IL-17E)	上皮細胞・好酸球・マスト細胞	ILC2 活性化・Th2 応答の開始シグナル (アラミン的機能) IL-4/5/13 産生誘導	アレルギー・気道炎症の初期制御
IL-31	Th2 細胞・マスト細胞・好塩基球	神経 (pruritogen: 掻痒原) → 感覚神経 IL-31RA/0smR $\beta$ への直接作用 掻痒シグナル伝達・Th2 炎症促進	AD・慢性痒疹 / ネモリズマブ (IL-31RA 標的: 2024 年承認)
IL-33	上皮・内皮・線維芽細胞 (alarmin)	細胞傷害・壊死で細胞核から放出 (核内 alarmin) ILC2・マスト細胞・好塩基球・Treg 活性化 / IL-1 ファミリー	喘息・AD / イテペキマブ (抗 IL-33), アストラジヌマブ
TSLP	上皮細胞 (皮膚・気道) (alarmin)	ILC2・樹状細胞活性化・Th2 偏向のマスタースイッチ (上流) プロテアーゼ・界面活性剤・汚染物質により誘導	喘息 (Type 2・非 Type 2 共に有効) / テゼベルマブ
TGF- $\beta$	Treg・上皮・筋線維芽細胞・腫瘍	Treg 分化誘導 (FoxP3 発現)・組織線維化・免疫寛容維持 腫瘍微小環境での免疫抑制 (TME)	線維症・がん免疫抑制 / TGF- $\beta$ 阻害薬の臨床開発中

AD: アトピー性皮膚炎; RA: 関節リウマチ; CAPS: クリオピリン関連周期熱症候群; CRS: サイトカイン放出症候群; ILC: 自然リンパ球 (Innate Lymphoid Cell); FMF: 家族性地中海熱; PsA: 乾癬性関節炎; EoE: 好酸球性食道炎; EGPA: 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症; APC: 抗原提示細胞; CTL: 細胞傷害性 T 細胞; ALarmin: 細胞障害時に放出される内因性危険シグナル分子



## 3.2 Th 細胞サブセットとサイトカインプロファイル

### 略語・用語解説

#### 【Th1/Th2 パラダイムとは何か】

1986年に Timothy Mosmann と Robert Coffman がマウスのヘルパーT細胞クローンを解析し、IFN- $\gamma$  を主に産生する「Th1細胞」とIL-4を主に産生する「Th2細胞」という2つのサブセットを発見した。この発見は免疫学の根本的パラダイムシフトとなり、アレルギー（Th2優位）と自己免疫疾患（Th1優位）の相互排他性という概念（Th1/Th2仮説）を生んだ。その後、Th17・Treg・Tfh等の発見によりこの二元論は大きく拡張・修正されている。

#### 【Treg(制御性T細胞)とは何か】

Treg(Regulatory T cell:制御性T細胞)は、免疫応答を能動的に抑制するCD4陽性T細胞の特殊なサブセットである。

- ① 胸腺由来の自然 Treg(nTreg)と
- ② 末梢での誘導性 Treg(iTreg / TGF- $\beta$  + IL-2 で誘導)

の2種が存在する。

マスター転写因子：FoxP3 (Forkhead box P3 / Scurfin) を発現し、CD4+ CD25+ (IL-2受容体 $\alpha$ 鎖高発現) を表面マーカーとする。FoxP3遺伝子の変異・欠損により発症する IPEX 症候群 (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked) は、Tregが免疫自己寛容に不可欠であることを示す一次免疫不全症である。

#### 【T-bet(TBX21)とは何か】

T-bet(T-box transcription factor 21 / TBX21)は、未熟なCD4陽性ナイーブT細胞をTh1細胞へと分化させる主幹転写因子である。

IL-12やIFN- $\gamma$ シグナル → STAT1/STAT4活性化 → T-bet発現誘導 → Th1特有のサイトカインIFN- $\gamma$ 産生を指令する「免疫応答の司令塔タンパク質」である。

またT-box転写因子は、特異的なDNA結合領域(T-domain)を持つタンパク質ファミリーであり、主に動物の胚発生初期における細胞運命決定、組織・器官形成(心臓、肢、脳など)を制御する極めて重要な転写因子群である。

Brachyury (T)、Tbx、T-brainサブファミリーに分類され、この遺伝子の変異は心臓や四肢の先天性奇形(例：Holt-Oram症候群)を引き起こす。

・ **役割**：ナイーブCD4T細胞のTh1分化制御 / マクロファージの古典的活性化誘導(M1型) / 細胞性免疫(ウイルス・細菌排除)の中枢因子

・ **分化トリガー**：IL-12(→STAT4) + IFN- $\gamma$ (→STAT1) → T-bet発現誘導 → IFN- $\gamma$ 産生  
ポジティブフィードバック

・ **B細胞への影響**：感染時のメモリーB細胞維持・形質細胞への分化制御にも関与(age-associated B cellにも発現)

・ **NK細胞**：T-betはNK細胞の機能成熟・末梢生存維持にも必須の因子

・ **関連疾患**：T-bet過剰発現 → Th1応答過剰 → 慢性炎症・自己免疫疾患；T-bet欠損 → Th2偏向 → アレルギー疾患感受性↑

**【Tfh(濾胞性ヘルパーT)細胞とは何か】**

Tfh (濾胞性ヘルパーT) 細胞は、二次リンパ組織 (扁桃や脾臓など) で B 細胞にシグナルを送り、病原体に対する抗体産生や免疫記憶の形成を強力に助けるヘルパーT 細胞のサブセットです。Bcl-6 や CXCR5 を発現し、IL-21 を産生することで親和性の高い抗体を作り出す、体液性免疫の司令塔。

- ・ **場所と役割:** 濾胞 (リンパ組織の B 細胞領域) 内に局在し、B 細胞と直接接触・相互作用する。
- ・ **B 細胞の活性化:** B 細胞が抗原特異的な抗体 (IgG, IgA など) を産生するように分化・成熟 (クラススイッチ) を促す。
- ・ **免疫記憶:** ワクチン効果など、長期的な防御免疫に必要なメモリーB 細胞の生成に必須である。
- ・ **特徴的なマーカー:** CXCR5、PD-1、ICOS を発現し、転写因子 Bcl-6 を特徴としている。
- ・ **異常時の影響:** Tfh 細胞が過剰になると自己免疫疾患を引き起こし、逆に不足すると感染症リスクが高まる。

CD4+ヘルパーT 細胞は、活性化時の局所サイトカイン環境に応じて機能的サブセットに分化する(可塑性あり)。

[5]

Th サブセット	分化誘導因子 / 転写因子	特徴的サイトカイン産生	主要機能・関連疾患
Th1	IL-12, IFN- $\gamma$ 転写因子: T-bet (TBX21)	IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$ (LT $\alpha$ ), IL-2	細胞内病原体 (ウイルス・細菌) 防御 / 自己免疫疾患 (MS・T1DM)
Th2	IL-4 転写因子: GATA-3	IL-4, IL-5, IL-13	寄生虫防御・IgE 産生 / アレルギー・喘息・AD
Th17	IL-6+TGF- $\beta$ (誘導) / IL-23 (維持) 転写因子: ROR $\gamma$ t (RAR-related Orphan Receptor gamma t)	IL-17A, IL-17F, IL-22, GM-CSF	細菌・真菌防御 (好中球動員) / 乾癬・SpA・IBD
Treg	TGF- $\beta$ , IL-2 転写因子: FoxP3 (Forkhead box P3)	IL-10, TGF- $\beta$ , IL-35	免疫寛容維持・自己免疫抑制 / FoxP3 変異→IPEX 症候群
Tfh	IL-6, IL-21, ICOS 転写因子: Bcl-6	IL-21, CXCL13	胚中心 (Germinal Center) 形成・B 細胞補助・高親和性抗体産生
Th9	IL-4, TGF- $\beta$ 転写因子: PU.1, IRF4	IL-9, IL-10	寄生虫・腫瘍免疫 / アレルギーへの関与
Th22	IL-6, TNF- $\alpha$ 転写因子: AhR (Aryl hydrocarbon Receptor)	IL-22, TNF- $\alpha$	皮膚・腸管バリア維持 / 乾癬・AD・腸炎

▶ 教育的ポイント: Th17 / Treg バランスの臨床的重要性

Th17 と Treg は共通の前駆体（ナイーブ CD4 T 細胞）から分化するが、方向性は TGF-β 濃度と炎症性サイトカインの存在に依存する。

- ・ 低濃度 TGF-β + IL-6（炎症性環境）→ RORγt 発現 → Th17 分化（炎症促進）
- ・ 高濃度 TGF-β（IL-6 非存在下）→ FoxP3 発現 → Treg 分化（抗炎症・免疫寛容）

このバランスの破綻が自己免疫疾患（Th17↑Treg↓）・アレルギー・腸炎の病態形成に密接に関わる。抗 IL-17 抗体（セクキヌマブ等）や Treg 誘導療法（低用量 IL-2）はこの軸を治療標的とする。

## 4. インターフェロン(IFN)の型別分類と機能

### 定義: インターフェロン(Interferon: IFN)とは何か

インターフェロン (IFN) は 1957 年に Alick Isaacs と Jean Lindenmann が鶏卵を用いた実験でウイルスの「干渉 (interfere)」現象を媒介する因子として発見した抗ウイルスサイトカインファミリーである。細胞がウイルスに感染すると、隣接する未感染細胞に IFN を分泌し「抗ウイルス状態」を誘導する生体防衛機構である。

IFN は受容体の構造・産生細胞・生物活性の違いにより 3 つの型 (Type I・Type II・Type III) に分類される

[6]

。

分類	主要分子	産生細胞	受容体複合体	主要作用	臨床応用
Type I	IFN-α (13 種) IFN-β	形質細胞様樹状細胞 (pDC) 感染細胞 (ほぼ全ての有核細胞)	IFNAR1/IFNAR2 (広く発現)	抗ウイルス状態誘導 MHC-I 発現増強 NK 細胞活性化 pDC 自己活性化ループ	B 型・C 型肝炎 多発性硬化症 悪性黒色腫 (IFN-β)
	IFN-γ	活性化 T 細胞 (Th1) NK 細胞	IFNGR1/IFNGR2 (免疫細胞・血管内皮)	マクロファージ古典的活性化 (M1 型) MHC-II 発現増強 (非専門 APC も) Th1 分化促進・腫瘍監視	慢性肉芽腫症 (予防的投与)
Type III	IFN-λ 1-4 (IL-28A/B IL-29)	上皮細胞 腸管・気道粘膜	IFNLR1 (IL-28RA) /IL-10RB (上皮細胞限定)	粘膜局所の抗ウイルス防御 全身性炎症を起こしにくい 腸管バリア強化	慢性 C 型肝炎 呼吸器ウイルス (研究段階)

## 略語・用語解説

## 【MHC と HLA の違い】

MHC(Major Histocompatibility Complex:主要組織適合性複合体)は、免疫応答において T 細胞へ抗原ペプチドを提示する細胞表面分子をコードする遺伝子群の総称である。ヒトにおける MHC の遺伝子産物(タンパク質)を特に「HLA(Human Leukocyte Antigen:ヒト白血球抗原)」と呼ぶ。

【覚え方】MHC=遺伝子座の名称(全生物共通の概念) / HLA=ヒトにおける MHC 産物(タンパク質)の名称。マウスでは H-2、ラットでは RT と呼ばれる。

HLA 遺伝子は 6 番染色体短腕(6p21.3)に位置する。多型性が極めて高く、臓器移植の適合性判定・疾患感受性・薬剤過敏症(カルバマゼピン-HLA-B\*15:01、アバカビル-HLA-B\*57:01)と密接に関連する。

## ■ MHC Class I(HLA-A, HLA-B, HLA-C)

- ・ 発現細胞:ほぼ全ての有核細胞(赤血球・精子を除く)
- ・ 構造:  $\alpha$  鎖 (HLA 遺伝子産物) +  $\beta 2$  ミクログロブリン ( $\beta 2m$ ) の非共有結合ヘテロ二量体
- ・ 提示する抗原:細胞内で産生されたペプチド(主にウイルス・腫瘍由来、プロテアソームで分解後 TAP 経路で ER へ)
- ・ 認識する T 細胞: CD8+細胞傷害性 T 細胞 (CTL) → ウイルス感染細胞・腫瘍細胞の排除
- ・ IFN による調節: Type I IFN ( $IFN-\alpha/\beta$ ) 刺激 → MHC-I 発現増強 → ウイルス感染細胞の認識効率 ↑

## ■ MHC Class II(HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP)

- ・ 発現細胞:主に専門的抗原提示細胞(APC)  
= 樹状細胞・マクロファージ・B 細胞(+  $IFN-\gamma$  刺激で非専門的 APC にも誘導)
- ・ 構造:  $\alpha$  鎖 +  $\beta$  鎖のヘテロ二量体(どちらも HLA 遺伝子産物)
- ・ 提示する抗原:細胞外から取り込んだ抗原のペプチド(エンドソーム・リソソームで分解後 CLIP 経路で HLA-DM が制御)
- ・ 認識する T 細胞: CD4+ヘルパー T 細胞 (Th1/Th2/Th17 等に分化) → 獲得免疫応答全体の指揮
- ・ IFN による調節:  $IFN-\gamma$  刺激 → JAK1/2-STAT1 → CIITA (Class II Transactivator) 誘導 → MHC-II 発現増強

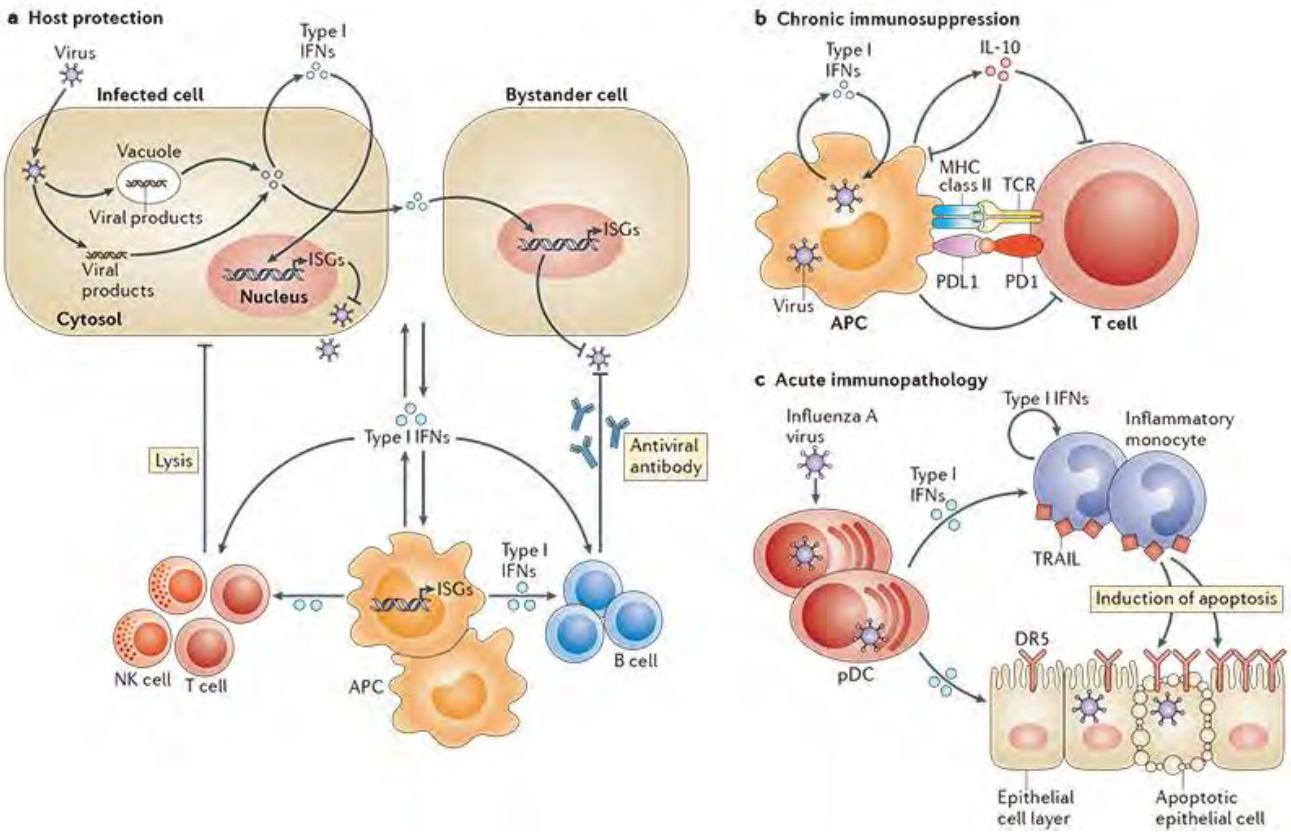
## 【参考:MHC Class III】

補体成分 (C2・C4・Bf) ・ TNF ・ HSP70 等をコードする遺伝子群。免疫応答の補助因子。

## 4.1 Type I IFN 経路の詳細

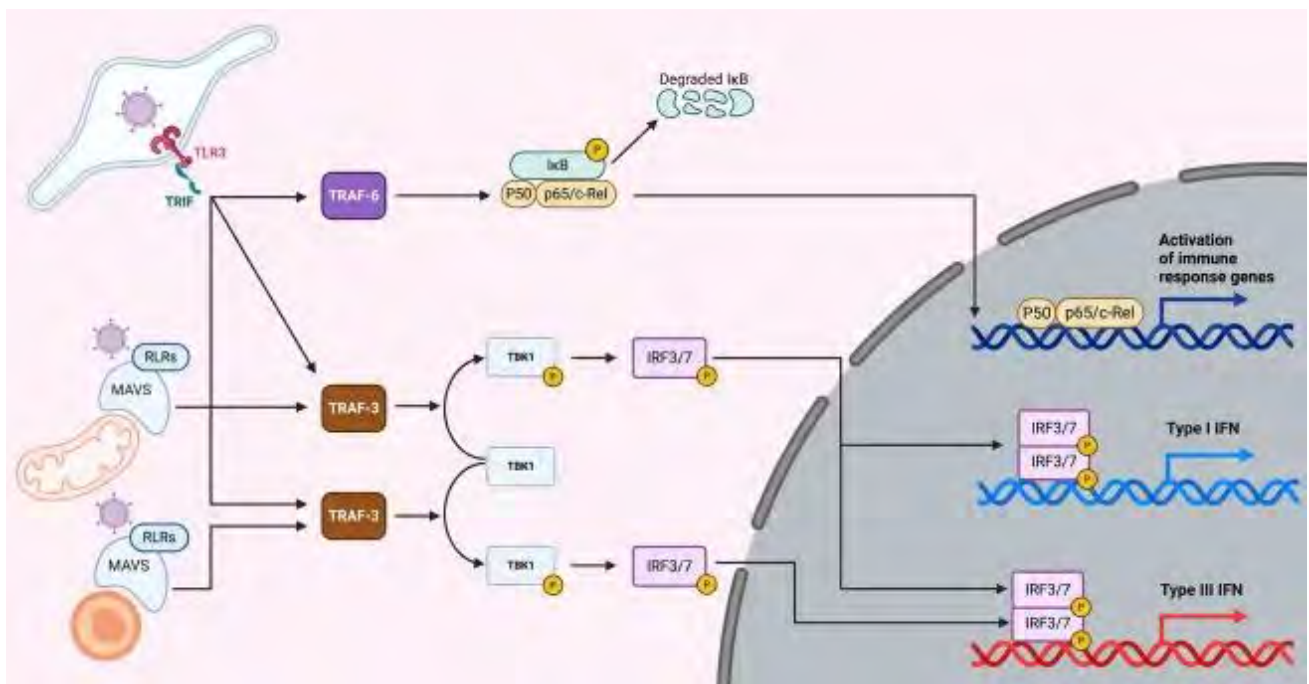
ウイルス RNA は PRR (パターン認識受容体: TLR3/7/8・RIG-I・MDA5) により認識され、アダプター分子 MAVS/TRIF を介して IRF3/7 が活性化し、Type I IFN 遺伝子が転写される。分泌された  $IFN-\alpha/\beta$  は IFNAR1/2 に結合し、JAK1-TYK2 を介して STAT1/2-IRF9 複合体 (ISGF3: Interferon-Stimulated Gene Factor 3) を形成し、ISRE (Interferon-Stimulated Response Element) に結合して ISG (Interferon-Stimulated Genes: OAS・PKR・Mx1・IFIT 等) 群を発現させ、抗ウイルス状態が確立される [6]。

重症 COVID-19 では Type I IFN 応答の遅延・欠損が重症化に関与することが示されている [7]。IRF7 のまれな機能喪失型変異や Type I IFN への中和自己抗体 (抗  $IFN-\alpha/\beta$  抗体) が重症化と相関することが報告されている。



### 4.2 Type III IFN(IFN-λ)の臨床的重要性

IFN-λ は Type I IFN と同様の ISG 誘導作用を示しながら、受容体 (IL-28RA) が上皮細胞・腸管・気道粘膜に限定されるため、造血細胞での発現が低く全身性毒性 (白血球減少・血小板減少等) が少ない [8]。慢性 C 型肝炎治療への応用が進み、呼吸器ウイルス感染への応用が研究されている。遺伝子多型 (IFNL3/4: rs12979860 CC 型) は HCV 自然排除率・ペグ IFN 治療奏効率と強く相関する (東アジア人に多い CC 型は治療反応良好)。



## 5. 自然免疫とインフラマソーム

### 5.1 PAMPs・DAMPs・PRR — 自然免疫の分子センサー

#### 定義:PAMPs / DAMPs / PRR とは何か

自然免疫 (Innate Immunity) は、進化的に保存された非特異的感染防御の第一線であり、病原体侵入から数分～数時間以内に応答する。その中核をなすのが以下の3つの概念である。

#### ① PAMPs(Pathogen-Associated Molecular Patterns:病原体関連分子パターン)

細菌の LPS (リポ多糖) ・ペプチドグリカン・フラゲリン・CpG-DNA、ウイルスの ssRNA ・ dsRNA ・ ウイルスキャプシドタンパク等、病原体特有の構造的に保存された分子パターン。自己細胞には存在しない「非自己シグナル」として機能する。

#### ② DAMPs(Damage-Associated Molecular Patterns:危険信号分子 / 「危険シグナル」)

壊死・傷害を受けた自己細胞から放出される内因性分子: 細胞外 ATP ・尿酸 (MSU) ・HMGB1 (High Mobility Group Box 1) ・核酸・熱ショックタンパク (HSP) 等。「感染なき炎症」(sterile inflammation) ・痛風・心筋梗塞・NASH 等の病態基盤となる。

#### ③ PRR(Pattern Recognition Receptor:パターン認識受容体)

PAMPs/DAMPs を認識する生殖細胞系列エンコードの受容体群。主要ファミリー: TLR (Toll-like Receptor: 膜型/エンドソーム型) / NLR (NOD-like Receptor: 細胞質型) / RLR (RIG-I-like Receptor: 細胞質型、ウイルス RNA 認識) / CLR (C-type Lectin Receptor: 真菌認識) / cGAS-STING (細胞質 DNA 認識)

### 5.2 インフラマソームの活性化機序

#### 定義:インフラマソーム(Inflammasome)とは何か

インフラマソームは「炎症(inflammation)」と「プロテアソーム(proteasome:タンパク分解複合体)」を組み合わせた造語であり、2002年に Jürg Tschopp らが NALP1(現 NLRP1)複合体として初めて報告した概念である。

細胞質内で形成される高分子量タンパク質複合体 (約 700 kDa 以上) であり、以下の3成分から構成される:

- ・ センサータンパク: NLRP3 ・ NLRP1 ・ NLRC4 ・ AIM2 ・ Pyrin 等 (PAMPs/DAMPs を直接認識)
- ・ アダプタータンパク: ASC (Apoptosis-associated Speck-like protein containing a CARD) / CARD (Caspase Activation and Recruitment Domain: カスパーゼ活性化動員ドメイン)
- ・ エフェクター: Pro-Caspase-1 (前駆体酵素)

インフラマソームの核心的機能は2つ: ① プロサイトカイン (pro-IL-1 $\beta$ , pro-IL-18) を成熟型 IL-1 $\beta$  ・ IL-18 に変換 (分泌促進) ② Gasdermin D (GSDMD) を切断して細胞膜に細孔 (直径 10-15 nm) を形成し、「パイロトーシス (Pyroptosis: 炎症性細胞死)」を誘導すること。

**【臨床的意義】**NLRP3 インフラマソームは痛風・偽痛風(尿酸/ CPPD 結晶による DAMPs)・CAPS(クリオピリン関連周期熱症候群)・NASH・アテローム・COVID-19 重症化・敗血症の病態中核であり、アナキナラ (IL-1Ra) ・カナキマブ(抗 IL-1 $\beta$ )による治療標的となる。

図 2: NLRP3 インフラマソーム活性化の 2 シグナルモデル(詳細)

Signal 1 (Priming)	PAMPs/DAMPs → TLR 認識 → MyD88/TRIF → NF-κB 活性化 → NLRP3・pro-IL-1β・pro-IL-18 の転写誘導 (準備段階)
Signal 2 (Activation)	ATP・尿酸結晶 (MSU)・コレステロール・シリカ・カリウム流出 → NLRP3 オリゴマー化 → ASC スペック形成 (活性化段階)
インフラマソーム複合体	NLRP3 (センサー) + ASC (アダプター) + Pro-Caspase-1 (エフェクター) → Caspase-1 活性化 → IL-1β/IL-18 の成熟・分泌
パイロトーシス (Pyroptosis)	活性化型 Caspase-1 → Gasdermin D (GSDMD) N 端フラグメント切断 → 細胞膜への細孔形成 (10-15 nm) → 炎症性細胞死・IL-1β 大量放出・PA Noptosis 誘導

GSDMD: Gasdermin D; ASC: Apoptosis-associated Speck-like protein containing CARD; MSU: Monosodium Urate(尿酸-ナトリウム塩); CPPD: Calcium Pyrophosphate Deposition(ピロリン酸カルシウム結晶)

### 5.3 PANoptosis — 統合的細胞死の新概念

#### 定義: PANoptosis(パノプトーシス)とは何か

PANoptosis (PAN = ギリシャ語「すべて」 + apoptosis) は、2019 年に Thalappalayam D. Kanneganti 博士らが提唱した統合的炎症性細胞死プログラムの概念である。

従来、アポトーシス (Apoptosis) ・ネクロトーシス (Necroptosis) ・パイロトーシス (Pyroptosis) は独立した細胞死経路と理解されていたが、これら 3 経路が単一の複合体「PANoptosome」により同時・統合的に制御されることが明らかになった

[11]

【PANoptosome の構成要素】ZBP1(Z-DNA binding protein 1 / DAI)/ RIPK1 / RIPK3 / NLRP3 / ASC / Caspase-1 / Caspase-8 / FADD

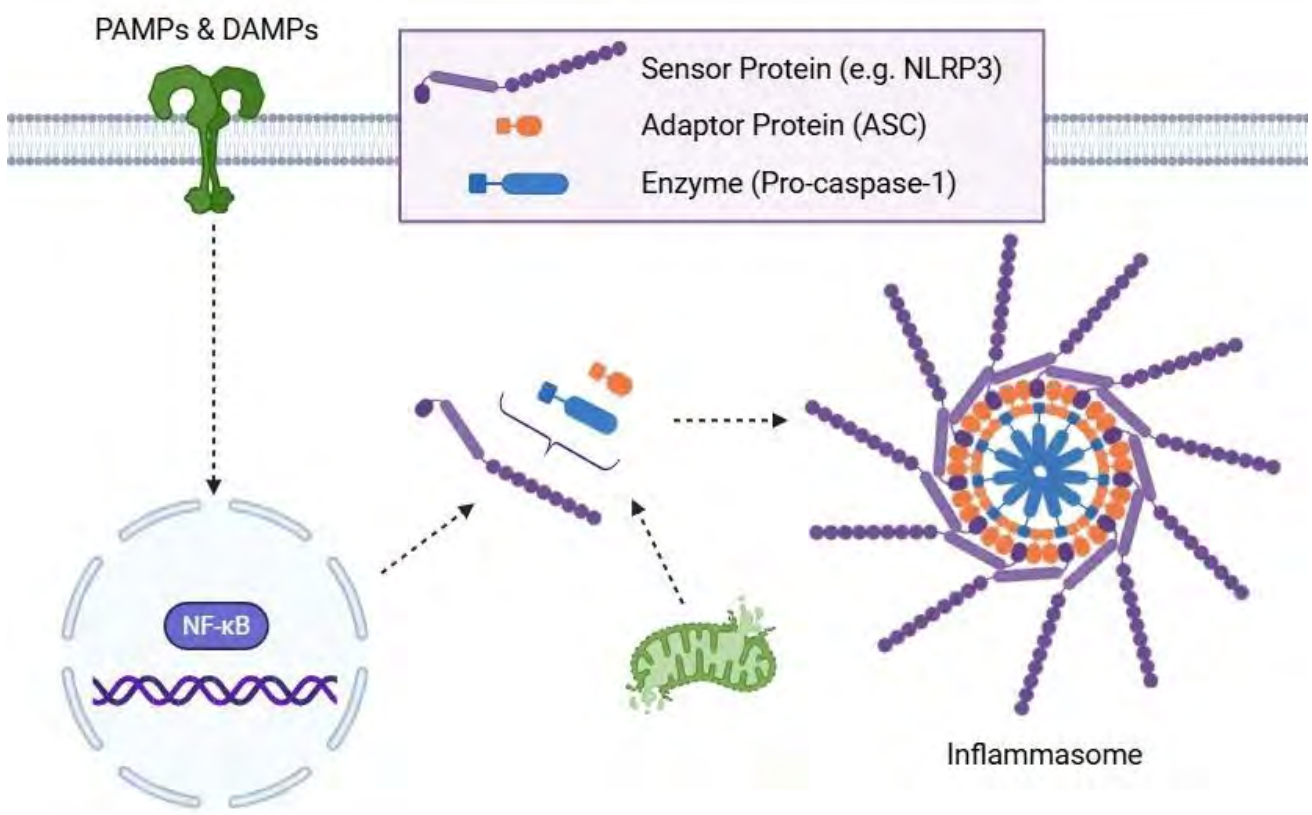
PANoptosis の誘導因子: インフルエンザウイルス・SARS-CoV-2・細菌感染・TNF+IFN-γ の組み合わせ・腫瘍等。重症感染症・COVID-19 のサイトカインストーム・がん免疫療法抵抗性の機序として注目されている。

図 3: PANoptosis — 3 つの細胞死経路の統合と PANoptosome(模式図)

Pyroptosis (パイロトーシス)	Gasdermin D (GSDMD) 切断 → 細胞膜孔形成 → 炎症性細胞死 産生物: IL-1β・IL-18・DAMPs 大量放出
Apoptosis (アポトーシス)	Caspase-3/7 活性化 → DNA 断片化 → 静粛な細胞死 (炎症なし) ミトコンドリア経路 / 死受容体経路
Necroptosis (ネクロトーシス)	RIPK3 → MLKL 活性化 → 細胞膜破裂 → 壊死様細胞死 DAMPs 大量放出 → 周囲炎症増幅
PANoptosome (統合複合体)	ZBP1 / RIPK1 / RIPK3 / NLRP3 / ASC / Caspase-1/8 が一体化 → 3 経路を同時制御 → 「PANoptosis」誘導 (ウイルス・COVID-19・腫瘍)

RIPK: Receptor-Interacting Protein Kinase; MLKL: Mixed Lineage Kinase domain-Like protein; ZBP1: Z-DNA Binding Protein 1; FADD: Fas-Associated protein with Death Domain

インフラマソーム	センサータンパク	活性化刺激	産生物・機能	関連疾患
NLRP3	NLRP3 (最も研究が進む)	ATP・尿酸結晶(MSU)・ コレステロール・シリ カ・低カリウム・ウイ ルス(カリウム流出が 共通機序)	IL-1 $\beta$ , IL-18, GSDMD (パイロトーチス 誘導)	痛風・CAPS・NASH・ア テローム・COVID-19・ 敗血症
NLRP1	NLRP1 (ケラチノサイト主 体)	ジフテリア毒素・炭疽 致死因子 (DPP9 阻害でも活性 化)	IL-1 $\beta$ , IL-18	皮膚炎症性疾患・ケラ チノサイト媒介炎症
NLRC4	NLRC4 (フラゲリン認識)	細菌フラゲリン・T3SS (Type 3 secretion system) 針状成分	IL-1 $\beta$ , IL-18	サルモネラ感染・炎症 性腸疾患(NLRC4 GOF 変異)
AIM2	AIM2 (dsDNA 認識)	細胞質内 dsDNA (細 菌・ウイルス・自己 DNA)	IL-1 $\beta$ , IL-18	SLE・感染症・腫瘍・ フランシセラ感染
Pyrin	MEFV (地中海熱遺伝子産 物)	Rho GTPase 不活性化毒 素 (パイロトーチス依 存的)	IL-1 $\beta$	家族性地中海熱 (FMF) / コルヒチン が標準治療



## 6. TNF- $\alpha$ ・ケモカインの役割

### 6.1 腫瘍壊死因子(TNF- $\alpha$ )

#### 定義:TNF- $\alpha$ (Tumor Necrosis Factor-alpha)とは何か

TNF- $\alpha$  (腫瘍壊死因子  $\alpha$ ) は 1975 年に Lloyd Old と Elizabeth Carswell が腫瘍壊死を誘導するマウス血清因子として発見し、1984 年に Bruce Bheutler らがマウス・ヒトの cDNA 配列をそれぞれクローニングした多機能性プロ炎症性サイトカインである。

主にマクロファージで産生されるほか、T 細胞・NK 細胞・マスト細胞・線維芽細胞・内皮細胞からも分泌される。膜結合型 (26 kDa) と TACE/ADAM17 による切断後の可溶型 (17 kDa 三量体) の 2 形態で機能する。

受容体 : TNFR1 (CD120a, p55) - ほぼ全ての細胞に発現、アポトーシス・炎症の主要メディエーター / TNFR2 (CD120b, p75) - 免疫細胞・内皮に局限、細胞生存・増殖促進。

NF- $\kappa$ B 経路を強力に活性化し、自己の産生をも誘導する (ポジティブフィードバック)。生物学的製剤の標的として最も実績が豊富 (インフリキシマブ・アダリムマブ・エタネルセプト・ゴリムマブ・セルトリズマブ) であり、RA・IBD・乾癬・SpA で広く使用される。

### 6.2 ケモカインと細胞動員

#### 定義:ケモカイン(Chemokine)とは何か

ケモカイン (Chemokine) は「走化性 (chemotaxis)」と「サイトカイン (cytokine)」を合わせた造語であり、白血球の方向性を持った移動 (走化性) を誘導する小型の分泌性タンパク質ファミリー (分子量 8~10 kDa) である。現在 50 種以上が同定されている。

システイン (Cys) 残基の配置パターンにより 4 つのサブファミリーに分類される :

- ・ CXC ケモカイン ( $\alpha$  ケモカイン) : 主に好中球・リンパ球を誘引 / ELR モチーフ (Glu-Leu-Arg) の有無で血管新生促進/阻害を区別
- ・ CC ケモカイン ( $\beta$  ケモカイン) : 単球・好酸球・樹状細胞・T 細胞等を誘引 (最大のファミリー)
- ・ CX3C ケモカイン : フラクタルカイン (CX3CL1) のみ / 接着性・走化性の両機能を持つ膜結合型
- ・ C ケモカイン : リンパタクチン (XCL1) のみ / CD8+ T 細胞・NK 細胞への作用

ケモカインは組織内に濃度勾配を形成し、白血球表面の G タンパク質共役型受容体 (GPCR : CXCR, CCR 等) に結合して細胞骨格の再編成・方向性移動 (走化性) を誘導する。

ケモカイン	分類	受容体	誘引する細胞	臨床的意義
<b>CXCL8 (IL-8)</b>	CXC ケモカイン (ELR+)	CXCR1/2	好中球 (最強の誘引)	ARDS・敗血症・COVID-19 重症化 / 研究段階の抗 CXCL8 抗体
<b>CXCL10 (IP-10: IFN-<math>\gamma</math> 誘導タンパク)</b>	CXC ケモカイン (ELR-)	CXCR3	Th1 細胞・NK 細胞・CTL	ウイルス感染・COVID-19 重症度バイオマーカー / CXCR3 拮抗薬開発中
<b>CCL2 (MCP-1: 単球走化性タンパク)</b>	CC ケモカイン	CCR2	単球・マクロファージ	アテローム・NASH・線維症・腫瘍への単球動員 / Bindarit 等研究中

ケモカイン	分類	受容体	誘引する細胞	臨床的意義
<b>CCL5 (RANTES)</b>	CC ケモカイン	CCR5	T 細胞・単球・NK 細胞	HIV R5 型のコレセプター (CCR5 Δ32 変異ホモ: HIV 抵抗性) / マラビロク (CCR5 阻害薬)
<b>CCL11 (エオタキシン-1)</b>	CC ケモカイン	CCR3	好酸球・好塩基球 (選択的)	喘息・AD・好酸球性疾患の好酸球動員 / CCR3 拮抗薬開発中
<b>CXCL12 (SDF-1)</b>	CXC ケモカイン (ELR-)	CXCR4	造血幹細胞・B 細胞前駆体	造血幹細胞の骨髄ニッチ維持 / プレリキサフォル (CXCR4 阻害薬: 幹細胞動員)
<b>CX3CL1(フラクタルカイン)</b>	CX3C ケモカイン (膜結合型)	CX3CR1	単球・NK・CD8+ T 細胞	アテローム・神経炎症 (ミクログリア動員) における接着性ケモカイン

## 7. サイトカインストームと ARDS の病態生理

### 7.1 サイトカインストームの定義と機序

#### 定義: サイトカインストーム(Cytokine Storm Syndrome: CSS)とは何か

サイトカインストーム (CSS) とは、制御不能な免疫活性化により複数の臓器に障害を来す生命を脅かす症候群であり、「高サイトカイン血症」・「免疫細胞の著明な活性化」・「組織浸潤」を特徴とする

**[13]**

。単なる炎症反応とは異なり、免疫系が病原体ではなく「自己組織」を攻撃する自己増幅的なポジティブフィードバックループが形成された状態である。

【主な誘因】重症感染症 (細菌性敗血症・COVID-19・インフルエンザ・EBV) / CAR-T 細胞療法 (最初の 72 時間以内に高頻度発症) / 免疫チェックポイント阻害薬 / 自己免疫疾患 (Still 病・SLE) / HLH (血球貪食性リンパ組織球症) / MAS (マクロファージ活性化症候群)

【診断の目安】HLH-2004 基準 / HScore(MAS 確率計算) / フェリチン高値(>500 ng/mL) + CRP 高値 + IL-6 >100 pg/mL 等の組み合わせで判断

図 4: サイトカインストームの病態カスケードと治療介入点

誘因	重症感染症 (敗血症・COVID-19・インフルエンザ) / CAR-T 療法 / HLH / MAS / 自己免疫疾患
↓ 初期活性化	マクロファージ・樹状細胞の過剰活性化 → NLRP3 インフラマソーム起動 → IL-1β・IL-18 大量産生
↓ サイトカイン放出	TNF-α・IL-1β・IL-6・IL-12・IL-18・IFN-γ の急激上昇 → ポジティブ・フィードバックループ形成 (自己増幅)
↓ 血管内皮障害	血管透過性亢進 (VE-カドヘリン分解) / 凝固系異常 (DIC) / 血管拡張 / 内皮細胞アポトーシス
↓ 臓器障害	ARDS (肺) / AKI (腎) / 心筋障害 / 肝障害 / 神経障害 → MOF (多臓器不全)
治療介入点	① デキサメタゾン (NF-κB 抑制)    ② トシリズマブ (IL-6R 遮断)    ③ パリシチニブ (JAK1/2 阻害)    ④ アナキンラ (IL-1 遮断)

MOF: 多臓器不全; DIC: 播種性血管内凝固症候群; AKI: 急性腎障害; HLH: 血球貪食性リンパ組織球症; MAS: マクロファージ活性化症候群

## 7.2 ARDS(急性呼吸促迫症候群)への進展機序

### 定義:ARDS(Acute Respiratory Distress Syndrome)とは何か

ARDS とは、直接的（肺炎・誤嚥）または間接的（敗血症・瘧疾）肺傷害を誘因として発症する重篤な呼吸不全症候群であり、急性の低酸素血症と両側性肺浸潤影を特徴とする。

Berlin 定義（2012）の診断基準：① 急性発症（1 週間以内）② 両側性浸潤影（X 線/CT）③  $PaO_2/FiO_2 \leq 300$  mmHg（PEEP/CPAP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O 下）④ 心原性肺水腫の否定（PCWP  $< 18$  mmHg または心エコー所見）

**[14]**

2023 年「Global Definition of ARDS」では  $SpO_2/FiO_2 \leq 315$ （HFNC/NIV 適用例）が軽症基準に追加され、中低所得国でも診断可能な基準が追加された。

病態ステップ	関与するメディエーター	病理所見・臨床像
① 好中球の肺集積	CXCL8(IL-8)・LTB4（ロイコトリエン B4）・C5a・fMLP	肺毛細血管への好中球過集積・トラッピング（通常の好中球数の 10 倍以上）
② 活性化好中球による障害	ROS（活性酸素）・好中球エラスターゼ・MMP（マトリクスメタロプロテアーゼ）・NETs（好中球細胞外トラップ）	肺胞・毛細血管バリア（VE-カドヘリン・タイトジャンクション）破壊・タンパク質滲出
③ 非心原性肺水腫	血管透過性亢進（VEGF-A・アンジオポエチン-2・PAF）	タンパク質に富む滲出液が肺胞内に充満 → ガス交換障害 → 重度低酸素血症
④ サーファクタント機能不全	ホスホリパーゼ A2（滲出液中）による分解・希釈	肺胞虚脱（無気肺）→ シヤント増加 → 低酸素血症の増悪（P/F 比急落）
⑤ 凝固異常	TF（組織因子）発現・フィブリン沈着・PAI-1（プラスミノゲン活性化阻害因子-1）↑	肺内 microthrombosis・ヒアリン膜形成 → 線維化傾向（線維増殖期移行）
⑥ 線維増殖期(修復または線維化)	TGF-β・PDGF・IL-13 → 筋線維芽細胞活性化	肺線維化・コンプライアンス低下・肺機能障害遷延（6 ヶ月後も約 30%に後遺症）

#### ▶ ARDS の Berlin 分類(2012)と重症度別 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 基準

- ・ 軽症 (Mild) :  $200 < PaO_2/FiO_2 \leq 300$  mmHg (PEEP/CPAP  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O)
- ・ 中等症 (Moderate) :  $100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200$  mmHg
- ・ 重症 (Severe) :  $PaO_2/FiO_2 \leq 100$  mmHg

※ 2023 年「Global Definition of ARDS」では  $SpO_2/FiO_2 \leq 315$ （HFNC/NIV 適用）が軽症基準に追加 [14]。人工呼吸器管理の基本：低容量換気（6 mL/kg 予測体重）・高 PEEP 戦略・腹臥位療法（重症例）。

## 8. 治療戦略: サイトカイン制御の最新エビデンス

### 8.1 生物学的製剤の分類と標的(2024年版)

現代のサイトカイン制御治療は、過剰な免疫応答の「適切な抑制」を標的とし、モノクローナル抗体・融合タンパク・JAK 阻害薬等の分子標的薬が実臨床に普及している。

薬剤名	標的	作用機序	主な適応症	エビデンス Grade
インフリキシマブ	TNF- $\alpha$	TNF- $\alpha$ へのキメラ型 IgG1 モノクローナル抗体 (ヒト/マウスキメラ約 25%)	RA・IBD・乾癬・強直性脊椎炎	Grade A (Level 1a)
アダリムマブ	TNF- $\alpha$	完全ヒト型抗 TNF- $\alpha$ 抗体 (世界初の完全ヒト型)	RA・乾癬・CD・UC・JIA	Grade A (Level 1a)
エタネルセプト	TNF- $\alpha$ / LT $\alpha$	TNFR2 Fc 融合タンパク (可溶性受容体: 可溶性 TNF のみ中和)	RA・乾癬性関節炎	Grade A
トシリズマブ	IL-6 受容体 (IL-6R)	ヒト化抗 IL-6R 抗体 (膜型・可溶性共に遮断) / IV・SC 製剤	RA・巨細胞性動脈炎・CRS・COVID-19 重症	Grade A (Level 1a)
サリルマブ	IL-6 受容体 (IL-6R)	完全ヒト型抗 IL-6R 抗体	RA (MTX 不応例)	Grade A
デュピルマブ	IL-4R $\alpha$ (IL-4/IL-13 共通受容体)	IL-4・IL-13 シグナルを同時遮断 (Type 2 炎症の主要標的)	AD・喘息・CRSwNP・EoE・結節性痒疹	Grade A (Level 1a)
トラロキヌマブ	IL-13	ヒト型抗 IL-13 モノクローナル抗体 (IL-4 非遮断)	中～重症 AD	Grade A
メポリズマブ	IL-5	ヒト化抗 IL-5 モノクローナル抗体	重症好酸球性喘息・EGPA・HIBS	Grade A (Level 1a)
ベンラリズマブ	IL-5 受容体 $\alpha$ (IL-5R $\alpha$ )	好酸球・好塩基球を直接 ADCC 排除	重症好酸球性喘息	Grade A
テゼベルマブ	TSLP	上流アラーム遮断 (Type 2・非 Type 2 炎症共に有効)	重症喘息 (表現型を問わない)	Grade A (Level 1b)
イテペキマブ	IL-33	ヒト型抗 IL-33 モノクローナル抗体	重症喘息 (好酸球非優位型にも有効)	Grade B
セクキヌマブ	IL-17A	完全ヒト型抗 IL-17A 抗体	乾癬・PsA・強直性脊椎炎	Grade A (Level 1a)
グセルクマブ	IL-23 p19	完全ヒト型抗 IL-23 p19 サブユニット抗体	乾癬・PsA	Grade A
ネモリズマブ	IL-31 受容体 $\alpha$ (IL-31RA)	掻痒シグナルの神経-皮膚軸遮断	中～重症 AD・慢性結節性痒疹	Grade A (2024年承認)
バリシチニブ	JAK1/JAK2	経口 JAK 阻害薬 (コロナ・RA 双方で有効)	RA・COVID-19 重症・AD	Grade A (Level 1a)
トファシチニブ	JAK1/JAK3 (JAK2)	経口汎 JAK 阻害薬 (承認)	RA・UC・PsA	Grade A

薬剤名	標的	作用機序	主な適応症	エビデンス Grade
	も)	第1号)		
ウパダシチニブ	JAK1 選択的	JAK1 選択性による副作用軽減 (血小板・赤血球への影響小)	RA・AD・UC・CD・PsA	Grade A
アナキンラ	IL-1 受容体拮抗薬 (IL-1Ra)	内因性 IL-1Ra の組み換え体 (IL-1 $\alpha$ ・IL-1 $\beta$ 双方を遮断)	RA・CAPS・MAS・FMF	Grade A
カナキヌマブ	IL-1 $\beta$	ヒト型抗 IL-1 $\beta$ 抗体 (半減期約 26 日)	CAPS・痛風・FMF・心血管リスク低減 (CANTOS 試験)	Grade A (Level 1b)

AD: アトピー性皮膚炎; CRS: サイトカイン放出症候群; CRSwNP: 慢性副鼻腔炎(鼻茸あり); EoE: 好酸球性食道炎; EGPA: 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症; HIBS: 好酸球増多症候群; MAS: マクロファージ活性化症候群; ADCC: 抗体依存性細胞傷害

## 8.2 COVID-19 重症化におけるサイトカイン制御治療

治療	試験名	主要結果	推奨度
デキサメタゾン 6mg/日 ×10 日	RECOVERY 試験 (2020, N=2104)	人工呼吸器装着例の 28 日死亡率: 29.3% vs 41.4% (RR 0.64, p<0.001)	Grade A / 強く推奨
トシリズマブ(IV)	RECOVERY / REMAP-CAP (2021)	28 日死亡率の有意な低下・臓器サポート期間短縮 / デキサメタゾン併用で相乗効果	Grade A (デキサメタゾン併用)
バリシチニブ(経口)	COV-BARRIER 試験 (2021, N=1525)	28 日死亡率: 8% vs 13% (プラセボ比, HR 0.57)	Grade A (EUA 取得後正式承認)
アナキンラ(IL-1Ra)	SAVE-MORE / CORIMUNO-ANA-1	HScore 高値 (MAS 合併例) での死亡率低下	Grade B (HLH/MAS 合併例に推奨)

## 9. 免疫チェックポイントとサイトカインの関係

### 定義:免疫チェックポイント(Immune Checkpoint)とは何か

免疫チェックポイントとは、免疫応答の過剰活性化(自己免疫疾患)を防ぐために働く「ブレーキ機構」の総称である。T細胞表面の抑制性受容体(PD-1・CTLA-4・LAG-3等)とそのリガンドの結合により、T細胞の活性化・増殖・エフェクター機能が抑制される生理的機構である。

がん細胞はこのブレーキ機構を「免疫逃避(immune evasion)」に利用し、T細胞を「疲弊(exhaustion)」状態に陥らせる。免疫チェックポイント阻害薬(ICI)はこの抑制機構を解除し、抗腫瘍免疫を再活性化する。

【ノーベル賞 2018年】本庶佑博士(PD-1発見・1992年)と James P. Allison 博士(CTLA-4の免疫チェックポイントとしての機能発見・1995年)が「負の免疫調節の抑制を通じたがん療法の発見」でノーベル医学・生理学賞を受賞した。

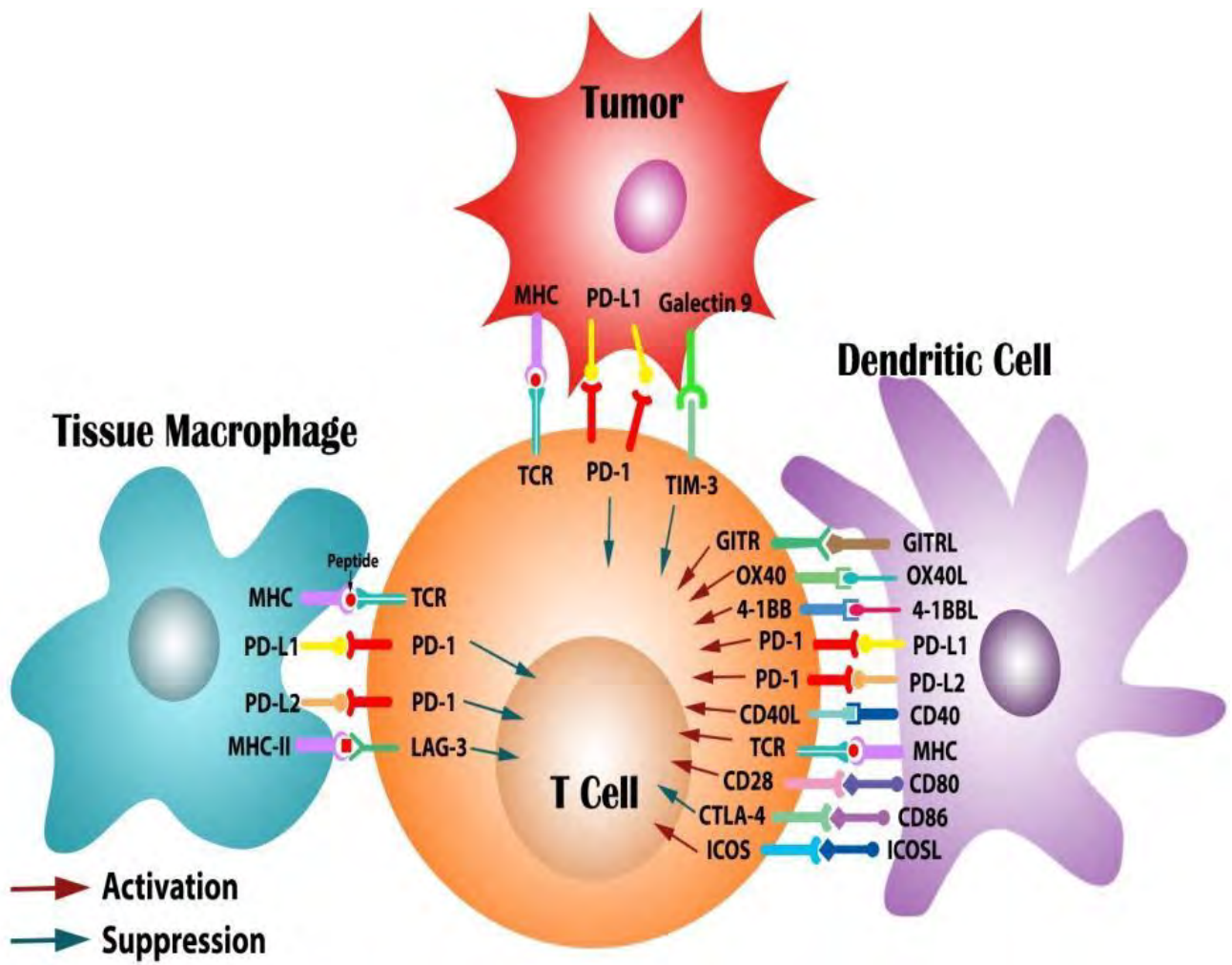
チェックポイント分子	リガンド	機能	阻害薬(ICI)	主要 irAE
<b>PD-1(CD279)</b> Programmed Death-1	PD-L1 (CD274) PD-L2 (CD273)	T細胞疲弊誘導 腫瘍免疫逃避の主要機序 (腫瘍細胞がPD-L1を高発現)	ニボルマブ(抗PD-1) ペムブロリズマブ(抗PD-1) アテゾリズマブ(抗PD-L1)	間質性肺炎・腸炎・内分泌障害(甲状腺炎・下垂体炎・副腎不全)・肝炎
<b>CTLA-4(CD152)</b> Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4	B7-1 (CD80) B7-2 (CD86)	T細胞活性化の早期抑制 (CD28との競合) Treg機能増強	イピリムマブ(抗CTLA-4) (ヤーボイ®)	腸炎(最多)・皮膚炎・下垂体炎・肝炎(irAEがPD-1より重症化しやすい)
<b>LAG-3(CD223)</b> Lymphocyte-Activation Gene-3	MHC-II FGL1(フィブリノゲン様タンパク)	Th1・Treg調節 T細胞疲弊への関与 (PD-1との相乗的疲弊)	レラトリマブ(抗LAG-3) (ニボルマブ併用:2022年承認)	疲労・皮疹(全体として軽度)
<b>TIM-3</b> T-cell Immunoglobulin-3	Galectin-9 HMGB1	Th1の疲弊誘導・免疫耐性 NK細胞抑制	コベンタリマブ等 (第III相試験中)	研究段階
<b>TIGIT</b> T-cell Ig ITIM domain	CD155(PVR) CD112	NK/T細胞活性抑制 (CD226との競合)	ビボストリマブ等 (第III相試験中)	研究段階

#### ▶ irAEとサイトカインの関係(臨床上の緊急対応フロー)

ICI投与後のirAEは、免疫ブレーキの解除によるTh17活性化・TNF- $\alpha$ ・IFN- $\gamma$ ・IL-6の過剰産生を主体とする臓器特異的自己免疫反応として理解できる。

- Grade 1-2(軽~中等症) : 対症療法 / ICI一時中止(皮膚・軽度関節炎等は継続可)
- Grade 3-4(重症) : 高用量ステロイド(プレドニゾン 1-2 mg/kg/日) → 2週間以上で漸減 / 無効例: インフリキシマブ(腸炎・皮膚炎) / ミコフェノール酸モフェチル(肺炎・肝炎)
- 内分泌障害(甲状腺炎・下垂体炎・副腎不全) : ステロイドでは改善しないことが多く、ホルモン補充療法(ヒドロコルチゾン等)を生体継続

- CAR-T 細胞療法後 CRS (サイトカイン放出症候群) : トシリズマブ (抗 IL-6R) ± デキサメタゾンが標準治療 (Grade 2 以上で開始)



## 10. 上皮バリア・アラミンと Type 2 炎症の制御

近年、アレルギー疾患の病態理解において「上皮バリア仮説 (Epithelial Barrier Hypothesis)」が重要視されている [16]。皮膚・気道・腸管の上皮バリア機能障害が起点となり、アラミン (TSLP・IL-33・IL-25) が放出され ILC2 (Innate Lymphoid Cell type 2 : 2 型自然リンパ球) を活性化する。これにより Type 2 サイトカイン (IL-4・IL-5・IL-13) の産生が促進される。

### 略語・用語解説

#### 【ILC2(2 型自然リンパ球)とは何か】

ILC2 (Innate Lymphoid Cell type 2) は、T 細胞受容体 (TCR) を持たない自然リンパ球サブセットであり、アレルギー・ぜんそく・寄生虫感染防御における上皮バリア応答の主要エフェクター細胞である。

- ・ 発現転写因子 : GATA-3 (Th2 と共通) / ROR $\alpha$
- ・ 活性化シグナル : TSLP・IL-33・IL-25 (アラミン) / PGD2 (プロスタグランジン D2)
- ・ 産生サイトカイン : IL-4・IL-5・IL-9・IL-13・アンフィレギュリン (組織修復)
- ・ 臨床的意義 : テゼペルマブ (抗 TSLP) は ILC2 を介する非 Type 2 炎症にも有効 (PBF/BMEF 適応を超える)

アラミン	産生源	主要な標的細胞	下流の免疫応答(臨床的意義)
<b>TSLP</b> (胸腺間質リンパ球新生因子)	上皮細胞 (皮膚・気道) 環境刺激 (プロテアーゼ・界面活性剤・大気汚染) により誘導	ILC2・樹状細胞・マスト細胞・CD4 T 細胞	Type 2 偏向 (Th2・ILC2 軸) の上流スイッチ テゼペルマブ (抗 TSLP) : Type 2・非 Type 2 喘息双方に有効
<b>IL-33</b> (核内 alarmin)	上皮・内皮・線維芽細胞 細胞傷害・壊死時に核から放出 (IL-1 ファミリーメンバー)	ILC2・マスト細胞・好塩基球・Treg・好酸球	GATA-3 誘導・ILC2 活性化・マスト細胞脱顆粒増強 イテベキマブ (抗 IL-33)
<b>IL-25 (IL-17E)</b>	好酸球・肥満細胞・杯細胞 (腸管・気道上皮)	ILC2・Th2 細胞	IL-4/5/13 産生促進・アレルギーカスケードの初期化 (ILC2 の「起動シグナル」として機能)

## 11. サイトカインと造血・腫瘍免疫

### 11.1 造血を制御するサイトカイン

造血因子 / サイトカイン	主な作用	臨床応用
<b>エリスロポエチン(EPO)</b> 主産生:腎傍系球体細胞	赤芽球系前駆体 (BFU-E / CFU-E) の増殖・分化促進 ヘモグロビン合成誘導	腎性貧血・化学療法後貧血 (ダルベポエチン $\alpha$ 等) / 過剰投与: 血栓症・高血圧リスク↑
<b>G-CSF(顆粒球コロニー刺激因子)</b> フィルグラスチム	好中球前駆体 (CFU-G) の増殖・成熟・骨髄からの放出促進 CXCR4/CXCL12 軸の遮断による幹細胞動員	化学療法後発熱性好中球減少症・造血幹細胞動員 (移植前) / CXCR4 拮抗薬との併用で効率化
<b>GM-CSF(顆粒球マクロファージ CSF)</b> サルグラモスチム	好中球・単球・マクロファージ・樹状細胞系の促進 骨髄から末梢への細胞放出促進	骨髄移植後の骨髄回復促進 / ワクチンアジュバント / 過剰産生: COVID-19 重症化との関連
<b>トロンボポエチン(TPO)</b> c-Mpl リガンド	巨核球 (Megakaryocyte) 分化・成熟・血小板産生促進 造血幹細胞の生存維持にも関与	ITP・慢性肝疾患による血小板減少 / エルトロンボパグ・ルストロンボパグ (TPO 受容体作動薬)
<b>SCF(幹細胞因子)/ c-Kit リガンド</b>	造血幹細胞 (HSC) の生存・増殖 (c-Kit/CD117 のリガンド) マスト細胞の発生・維持	造血幹細胞移植における幹細胞動員 (G-CSF 併用) / c-Kit 変異 (GOF) : 肥満細胞症・GIST
<b>IL-7</b>	T 細胞前駆体・B 細胞前駆体の発生 末梢 T 細胞の恒常的増殖維持 (naïve/memory T 細胞のホメオスタシス)	免疫再構成 (HSCT 後・HIV 感染後) の研究用途 / IL-7 欠損: 重症複合免疫不全 (SCID 様)

### 11.2 腫瘍免疫微小環境(TME)とサイトカイン

腫瘍微小環境 (TME: Tumor Microenvironment) においては、IFN- $\gamma$ ・TNF- $\alpha$  等の抗腫瘍サイトカインが効果的 T 細胞・NK 細胞応答を支持する一方で、TGF- $\beta$ ・IL-10・IL-35・VEGF・IDO 等が TME の免疫抑制に寄与する [17]。これに対し CAR-T 細胞療法・ICI・サイトカイン改変療法 (IL-2 改変体「bempegaldesleukin」等・IL-12 の in situ 投与) が治療的介入として研究されている。

## 12. 研修医へのメッセージと臨床的考察

### 研修医・医学生へのメッセージ

#### 病態を「分子の嵐」として想像する習慣

サイトカインの動態を理解することは、重症病態における「火消し」のタイミングを見極めることに他なりません。単なる炎症マーカーの数値としてではなく、生体内で起きている分子レベルの「嵐」を想像し、精緻な介入戦略を立てる姿勢を身につけてください。

#### 神経・内分泌・免疫ネットワークの統合的理解

免疫系は孤立したシステムではなく、神経系・内分泌系と密接に連携する統合的生体防御システムです。慢性ストレスがコルチゾール抵抗性を通じて慢性炎症を惹起し、うつ病・代謝疾患と相互に関連することは、心身医学的アプローチの重要性を示します。

#### 精密医療への橋渡し

現代の生物学的製剤は特定のサイトカイン経路を標的としており、バイオマーカー（FeNO・血中好酸球数・IgE・IL-6・IL-31・CXCL10等）に基づいて治療を選択する Precision Medicine（精密医療）の時代です。患者ごとの免疫プロファイルを理解し、最適な治療を選択する能力を培ってください。

### 臨床推論のポイント(サイトカイン・免疫学の観点から)

臨床場面	注目すべきサイトカイン/経路	考慮すべき治療
重症感染症・ARDS	IL-6 ↑・IL-8 ↑・TNF-α ↑・IFN-γ ↑ (HLH 様) / NLRP3→IL-1β ↑ ↑ (敗血症)	デキサメタゾン±トシリズマブ (COVID-19) / 低容量換気・腹臥位
難治性喘息	Type 2: IL-4/5/13 ↑・TSLP ↑・IL-33 ↑・FeNO ↑・好酸球数 ↑ 非 Type 2: 好中球性・少顆粒球性	テゼベルマブ (上流) / メポリズマブ (好酸球) / ベンラリズマブ / デュピルマブ
重症アトピー性皮膚炎	IL-4/13 ↑・IL-31 ↑ (掻痒)・TSLP ↑・IgE ↑・Th2/Th22 活性化	デュピルマブ / トラロキヌマブ / ウパダシチニブ (JAK1) / ネモリズマブ (IL-31RA)
RA 難治例	TNF-α ↑・IL-6 ↑・JAK-STAT 活性化 / RF 陽性・抗 CCP 抗体高値	抗 TNF 抗体→無効で IL-6 阻害薬または JAK 阻害薬 (abatacept・rituximab も選択肢)
CAR-T 後 CRS	IL-6 急激上昇・フェリチン ↑・CRP ↑・フィブリノゲン ↓	トシリズマブ±デキサメタゾン (ASTCT Consensus Grade 2 以上)
ICI 後 irAE	Th17 ↑・IFN-γ ↑・TNF-α ↑ (臓器特異的 / 内分泌障害は自己抗体も)	高用量ステロイド→無効でインフリキシマブ (Grade 3-4 腸炎) / MMF (肺炎・肝炎)
痛風発作・CAPS・FMF	NLRP3 インフラマソーム → IL-1β ↑ ↑ / 尿酸・CPPD 結晶 (DAMPs)	アナキンラ (即効・半減期 4~6 時間) / カナキヌマブ (長期管理 / コルヒチン不応 CAPS)

## 付録:主要略語一覧(Abbreviations Glossary)

本資料に登場する主要な略語を五十音順・アルファベット順で整理する。医学生・研修医は参照資料として活用すること。

略語	正式名称(英語)	日本語訳・説明
ADCC	Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害：抗体のFc部分がNK細胞等に結合し標的細胞を傷害する機序
AIM2	Absent In Melanoma 2	黒色腫欠損タンパク2 / dsDNA認識インフラマソームセンサー
APC	Antigen Presenting Cell	抗原提示細胞（樹状細胞・マクロファージ・B細胞が代表的）
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome	急性呼吸促迫症候群 / PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 300 mmHgを特徴とする重篤な呼吸不全
ASC	Apoptosis-associated Speck-like protein containing CARD	インフラマソームのアダプタータンパク（センサーとCaspase-1を橋渡し）
BBB	Blood-Brain Barrier	血液脳関門 / 中枢神経系と血液の間の選択的透過障壁
CAPS	Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome	クリオピリン関連周期熱症候群 / NLRP3 遺伝子機能獲得型変異によるAID
CARD	Caspase Activation and Recruitment Domain	カスパーゼ活性化動員ドメイン / タンパク間相互作用モチーフ
cGAS-STING	cyclic GMP-AMP Synthase - Stimulator of Interferon Genes	細胞質 dsDNA 認識経路 / 自己免疫・抗ウイルス応答 / ループスへの関与
CRS	Cytokine Release Syndrome	サイトカイン放出症候群（旧称：サイトカインストーム）
CTL	Cytotoxic T Lymphocyte	細胞傷害性T細胞（CD8+ T細胞） / ウイルス感染細胞・腫瘍細胞を直接殺傷
DAMP	Damage-Associated Molecular Pattern	危険シグナル / 壊死細胞からの内因性危険信号分子
EGPA	Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（旧チャージ・ストラウス症候群）
FMF	Familial Mediterranean Fever	家族性地中海熱 / MEFV 遺伝子（Pyrin）変異 / IL-1β 過剰産生
FoxP3	Forkhead box P3	Tregのマスター転写因子 / FoxP3 変異→IPEX 症候群
GSDMD	Gasdermin D	パイロトーシスの実行因子 / Caspase-1 で切断され細胞膜に孔を形成
HLA	Human Leukocyte Antigen	ヒト白血球抗原 / ヒトにおけるMHC遺伝子産物の総称
HLH	Hemophagocytic Lymphohistiocytosis	血球貪食性リンパ組織球症 / マクロファージ過活性化・フェリチン著増
HPA 軸	Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis	視床下部-下垂体-副腎軸 / ストレス応答と免疫調節の中枢
ICI	Immune Checkpoint Inhibitor	免疫チェックポイント阻害薬（抗PD-1・抗CTLA-4等）

略語	正式名称(英語)	日本語訳・説明
IFN	Interferon	インターフェロン / 抗ウイルス・抗腫瘍・免疫調節サイトカイン
IKK	I $\kappa$ B Kinase	I $\kappa$ B キナーゼ複合体 / NF- $\kappa$ B 活性化の起点
IL	Interleukin	インターロイキン / 白血球間情報伝達サイトカイン
ILC2	Innate Lymphoid Cell type 2	2型自然リンパ球 / TCR なし / GATA-3 発現 / アレルギー応答の主要エフェクター
IPEX	Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked	免疫調節不全・多内分泌腺症・腸症・X連鎖症候群 / FoxP3 変異による Treg 欠損
irAE	immune-related Adverse Event	免疫関連有害事象 / ICI による自己免疫炎症の臓器特異的発現
ISG	Interferon-Stimulated Gene	インターフェロン刺激遺伝子群 / OAS・PKR・Mx1・IFIT 等
JAK	Janus Kinase	ヤヌスキナーゼ / サイトカイン受容体会合型チロシンキナーゼ (JAK1/2/3・TYK2)
MAS	Macrophage Activation Syndrome	マクロファージ活性化症候群 / 二次性 HLH / 自己免疫疾患に合併
MHC	Major Histocompatibility Complex	主要組織適合性複合体 / ヒトでは HLA / 抗原ペプチドを T 細胞に提示
MLKL	Mixed Lineage Kinase domain-Like protein	ネクロプトーシスの実行因子 / RIPK3 でリン酸化され細胞膜に細孔を形成
MOF	Multiple Organ Failure	多臓器不全 / サイトカインストームの最終臓器障害
NF- $\kappa$ B	Nuclear Factor kappa B	核内因子 $\kappa$ B / 炎症遺伝子のマスタースイッチ転写因子
NLRP3	NLR Family Pyrin Domain-containing 3 (Cryopyrin)	最重要インフラマソームセンサー / 多様な DAMPs で活性化
PAMPs	Pathogen-Associated Molecular Patterns	病原体関連分子パターン / 微生物特有の構造 / PRR が認識
PANoptosis	Pyroptosis + Apoptosis + Necroptosis	統合的炎症性細胞死 / PANoptosome 複合体による 3 経路の同時制御
pDC	plasmacytoid Dendritic Cell	形質細胞様樹状細胞 / Type I IFN の主要産生細胞
PRR	Pattern Recognition Receptor	パターン認識受容体 (TLR・NLR・RLR・CLR・cGAS-STING)
SCID	Severe Combined Immunodeficiency	重症複合免疫不全症 / JAK3・IL-7R $\alpha$ 等の変異により発症
SpA	Spondyloarthritis	脊椎関節炎 (強直性脊椎炎・乾癬性関節炎等) / IL-17・IL-23 軸が重要
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription	シグナル伝達・転写活性化因子 / JAK によりリン酸化活性化 (STAT1~6)
T-bet(TBX21)	T-box transcription factor 21	Th1 分化のマスター転写因子 / IFN- $\gamma$ 産生誘導 / NK 細胞成熟にも必須
TME	Tumor Microenvironment	腫瘍微小環境 / 免疫抑制的環境 (TGF- $\beta$ ・IL-10・

略語	正式名称(英語)	日本語訳・説明
		IDO・VEGF 等)
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tumor Necrosis Factor-alpha	腫瘍壊死因子 $\alpha$ / 炎症のマスターサイトカイン / 生物学的製剤の主要標的
<b>Treg</b>	Regulatory T cell	制御性 T 細胞 / FoxP3 発現 / CD4+ CD25+ / 免疫寛容の維持
<b>TSLP</b>	Thymic Stromal Lymphopoietin	胸腺間質リンパ球新生因子 / 上皮由来アラミン / Th2・ILC2 活性化の上流スイッチ
<b>TYK2</b>	Tyrosine Kinase 2	JAK ファミリーの第 4 の分子 / IFN・IL-12・IL-23 シグナルに関与 / 乾癬治療標的

## 参考文献(References)

Evidence Grade はオックスフォード証拠レベル基準 (OCEBM: Oxford Centre for Evidence-based Medicine) に準拠。

- [1] Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 8th ed. New York: Garland Science; 2012. (Grade: A / Textbook)
- [2] Besedovsky HO, del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev.* 1996;17(1):64-102. doi:10.1210/edrv-17-1-64. (Grade: A)
- [3] O'Shea JJ, Plenge R. JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease. *Immunity.* 2012;36(4):542-550. doi:10.1016/j.immuni.2012.03.014. (Grade: A)
- [4] Hayden MS, Ghosh S. NF-kappaB in immunobiology. *Cell Res.* 2011;21(2):223-244. doi:10.1038/cr.2011.13. (Grade: A)
- [5] Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood.* 2008;112(5):1557-1569. doi:10.1182/blood-2008-05-078154. (Grade: A)
- [6] Lazear HM, Schoggins JW, Diamond MS. Shared and Distinct Functions of Type I and Type III Interferons. *Immunity.* 2019;50(4):907-923. doi:10.1016/j.immuni.2019.03.025. (Grade: A)
- [7] Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020;369(6504):718-724. doi:10.1126/science.abc6027. (Grade: A)
- [8] Wack A, Terczynska-Dyla E, Hartmann R. Guarding the frontiers: the biology of type III interferons. *Nat Immunol.* 2015;16(8):802-809. doi:10.1038/ni.3212. (Grade: A)
- [9] Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol.* 2010;11(5):373-384. doi:10.1038/ni.1863. (Grade: A)
- [10] Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(8):477-489. doi:10.1038/s41577-019-0165-0. (Grade: A)
- [11] Pandian N, Kanneganti TD. PANoptosis: A Unique Innate Immune Inflammatory Cell Death Modality. *J Immunol.* 2022;209(9):1625-1633. doi:10.4049/jimmunol.2200508. (Grade: B)
- [12] Rot A, von Andrian UH. Chemokines in innate and adaptive host defense: basic chemokines grammar for immune cells. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:891-928. doi:10.1146/annurev.immunol.22.012703.104543. (Grade: A)
- [13] Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2255-2273. doi:10.1056/NEJMra2026131. (Grade: A)
- [14] Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):18. doi:10.1038/s41572-019-0069-0. (Grade: A)
- [15] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2018;378(2):158-168. doi:10.1056/NEJMra1703481. (Grade: A)
- [16] Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The epithelial skin barrier: the basis for allergy prevention - 2019 update. *World Allergy Organ J.* 2019;12(12):100089. doi:10.1016/j.waojou.2019.100089. (Grade: A)
- [17] Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 2017;541(7637):321-330. doi:10.1038/nature21349. (Grade: A)
- [18] Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol.* 1989;7:145-173. doi:10.1146/annurev.iy.07.040189.001045. (Grade: A / Original Th1/Th2 パラダイム論文)
- [19] Tschoep J, Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: the convergence of multiple signalling pathways on ROS production? *Nat Rev Immunol.* 2010;10(3):210-215. doi:10.1038/nri2725. (Grade: A / インフラマソーム概念原著)