

今月の主題 注目されるサイトカイン

総論

サイトカインと受容体，シグナル伝達機構

久保 允人

臨 床 検 査

第54巻 第6号 別刷

2010年6月15日 発行

医学書院

サイトカインと受容体，シグナル伝達機構

久保允人¹⁾

(SUMMARY) サイトカインは細胞間の情報をつなぐ一群の蛋白質として、生命現象の様々な局面において重要な働きを有する。それぞれのサイトカインは、特異的な受容体に結合することにより、細胞内に備えられたシグナル伝達経路を活性化する。サイトカインはその受容体の構造によって7つに分類され、Ⅰ型とⅡ型受容体は、サイトカインシグナル経路で特徴的なJAK-STAT経路を使っている。このほかTNFなどのⅢ型、インスリンなどのチロシンキナーゼ型受容体、TGF受容体タイプ、ケモカイン型受容体、IL-1受容体型などがあり、それぞれ異なるシグナル経路によって制御され、細胞の運命決定を左右する機能を保有している。〔臨床検査 54：585-592, 2010〕

(KEYWORDS) サイトカイン，受容体，シグナル伝達系

はじめに

サイトカインは細胞間の情報をつなぐ一群の蛋白質であり、造血系、免疫系、神経系、発生、形態形成、生殖系など生命現象の様々な局面において重要な働きを有する。数限りないサイトカインが同定されており、現在では受容体の構造によって分類がなされている。それぞれのサイトカインは、特異的な受容体に結合することにより、細胞内に備えられたシグナル伝達経路を活性化することで、遺伝子の発現を制御し運命決定を司る。T細胞などの場合もヘルパーT細胞がもつ機能はこれらが産生するサイトカインによって規定され

ている。また、これらの細胞がつくられてくる過程でもサイトカインと受容体からのシグナルは重要な働きをもつ。本稿では、サイトカインの受容体、そしてそこから生み出されるシグナル伝達系を構成する分子について紹介する。

サイトカイン受容体

サイトカイン受容体は構造上の特徴からⅠ型(エリスロポエチン受容体タイプ)、Ⅱ型[インターフェロン(interferon；IFN)受容体タイプ]、Ⅲ型(TNF/Fasタイプ)、チロシンキナーゼ型受容体[(epidermal growth factor；EGF)、インスリン受容体など]、セリン・スレオニンキナーゼ型受容体[(transforming growth factor；TGF)受容体タイプ]、ケモカイン型受容体、免疫グロブリンスーパーファミリー型受容体(IL-1受容体)の7つに分類されている。

1. Ⅰ型サイトカイン受容体

Ⅰ型サイトカイン受容体はN末端を細胞外に保有し、4つのシステイン残基が一定の間隔で存在する共通のユニットをもち、細胞外領域のC末端側にはTrp-Ser-X-Trp-Serからなる共通のユニット(WSボックス)を保存する(図1)。このタイプの受容体の多くは、2～3種類のサブユニットから構成され、シグナル伝達に参与するサブユニットは複数の受容体で共有されている。

β cサブユニットを共有するIL-3受容体ファミリーには、IL-3、IL-5および(granulocyte macrophage colony-stimulating factor；GM-CSF)の

1) 東京理科大学生命科学研究科生命工学技術部門・教授/理化学研究所免疫アレルギー総合研究センター

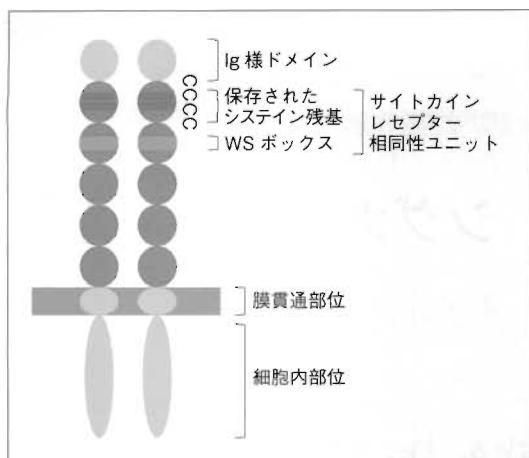


図1 I型サイトカイン受容体の構造

WSボックス (Trp-Ser-X-Trp-Ser) はリガンドであるサイトカインとの結合に重要。Ig様ドメインは免疫グロブリンスーパーファミリーがもつ特徴的構造。

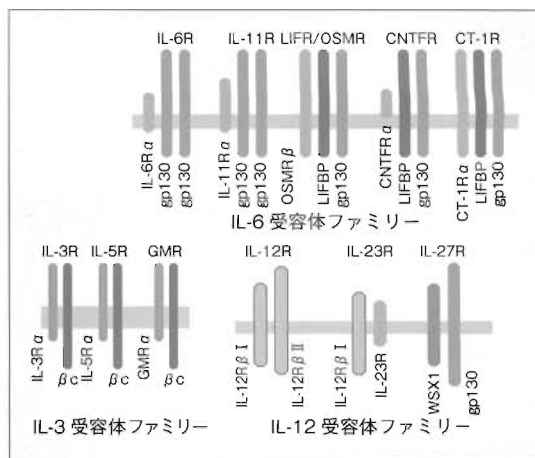


図2 I型サイトカイン受容体

IL-3受容体ファミリーはβcを、IL-6受容体ファミリーはgp130を共有する。IL-12受容体の構造はgp130に近似しており、IL-27では共有する。

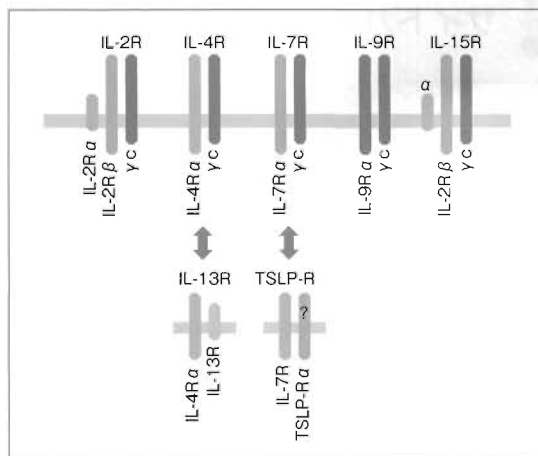


図3 I型サイトカイン受容体

IL-2受容体ファミリーはγCを共有する。IL-4受容体とIL-13受容体はgp130はIL-4Rαを共有する。IL-7受容体とTSLP受容体はIL-7Rαを共有する。

受容体が含まれる (図2)¹⁾。IL-6受容体ファミリーに属するIL-6、IL-11およびLIF受容体はgp130を共有する²⁾。G-CSF、レプチン、IL-12受容体は構造上gp130に類似していることからIL-6受容体ファミリーに属する (図2)。IL-12受容体にもファミリーが存在するが、このファミリーに属するIL-27受容体は、IL-6受容体とgp130を共有しており、IL-23受容体はIL-12受容体サブユニットを共有することから、IL-12受

容体ファミリーはIL-6受容体ファミリーの一部といえる (図2)³⁾。

IL-2受容体の3番目のサブユニットとして同定されたγサブユニットはγCと呼ばれ、IL-2をはじめIL-4、IL-7、IL-9受容体で共通に使われていることから、これら受容体はIL-2受容体ファミリーと呼ばれている (図3)^{4,5)}。通常、これら共通サブユニットの存在が、ファミリー内にみられる機能の重複性の分子基盤と考えられている。しかしながら、IL-2とIL-4はγCを共有するものの、その機能は大きく異なっている。これはそれぞれの機能が、IL-2の場合βサブユニット、IL-4の場合αサブユニット、というように、γCとは異なるサブユニットによって規定されているためである。一方、IL-2とIL-15はβサブユニットとγCを共有するため、その機能はほとんど同一である。また、IL-4と共通のαサブユニットを共有するIL-13は、それぞれ異なるサブユニットとヘテロ2量体を形成するものの、機能は類似している。

2. II型サイトカイン受容体 (IFN受容体ファミリー、IL-10受容体ファミリー)

IFNα/β、IFNγおよびIL-10受容体はII型サイトカイン受容体に分類される^{6,7)}。II型サイトカイン受容体は、I型の特徴となるWSボックスをもたないが、システインの繰り返しの配列をも

つことから、I 型サイトカイン受容体と構造上の共通点をもつ(図 4)。IL-10 受容体は異なるサブユニットとヘテロ 2 量体を形成し、その一方のサブユニットは IL-22 と IL-26 でも使われていることから、IL-10 ファミリーを形成している(図 4)^{8,9)}。

3. III 型サイトカイン受容体

III 型サイトカイン受容体は TNF/Fas 受容体ファミリーをその代表例とし、3 種類の TNF 受容体と Fas をはじめとする多くのサブユニットがこのファミリーに含まれる¹⁰⁾。いずれも細胞外ドメインはシステイン残基の豊富な約 40 アミノ酸からなるユニットより構成されている。このユニットの各受容体間での相同性は 25~30% であるが、一方で細胞内部位の相同性は低い。TNFR1 および Fas の細胞内ドメインは death ドメインと呼ばれる特徴的な配列をもつことにより、細胞死の誘導を制御する¹¹⁾。低親和性(nerve growth factor ; NGF)受容体 LNGFR は構造的にはほかのファミリー受容体とは異なっており、これに結合する NGF, BDNF (brain-derived neurotrophic factor), NT-3, NT-4 は、NGF リガンドスーパーファミリーを形成する。TRAIL, RANKL, APRIL などこの TNF/Fas 受容体ファミリーに属している。

4. チロシンキナーゼ型受容体

EGF 受容体、インスリン受容体、PDGF (platelet-derived growth factor) 受容体など、細胞内にチロシンキナーゼ部位を有する受容体はチロシンキナーゼ型受容体に属する。このグループに属する受容体はさらにシグナルを抑制的に制御する領域をもつ PDGF 受容体などと、もたない EGF 受容体などの 2 つに分類することができる。制御領域をもつ受容体の細胞外領域は Ig 様ドメインが存在する一方、もたない受容体の細胞外ドメインにはシステインに富む繰り返し配列が存在する。

5. セリン・スレオニンキナーゼ型受容体

TGF ファミリー受容体、BMP ファミリー受容体、インヒビン/アクチビン受容体がこのグループに属する。これら受容体は、細胞質内膜直下に Gly, Ser, Thr に富んだ領域(GS 領域)を有するタイプ I 受容体ともたないタイプ II 受容体に分類

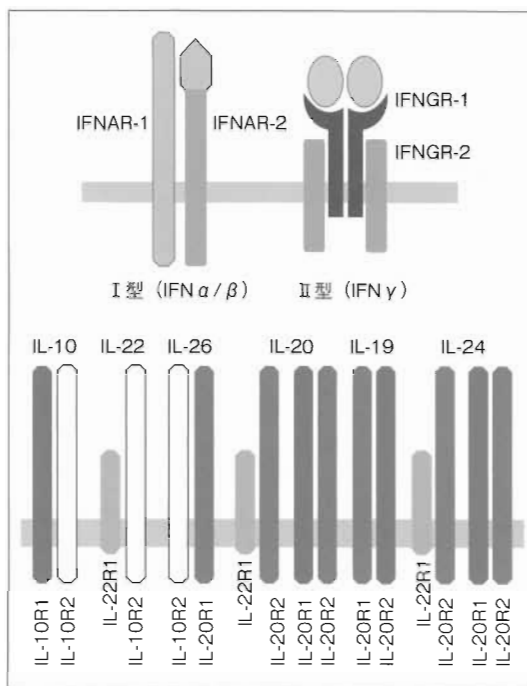


図 4 I 型および II 型インターフェロン受容体と IL-10 受容体ファミリー

され、両者は全体的に類似した構造を保有している。タイプ I とタイプ II いずれもセリン・スレオニンキナーゼ領域をその下流にもつ。

6. ケモカイン受容体

ケモカインは最初の 2 つのシステイン残基の存在形式で CXC ケモカインと CC ケモカインに分類され、これ以外に C サブファミリー、CX3C サブファミリーがあり、受容体はすべて 7 回膜貫通型の G 蛋白質結合型受容体である。

7. 免疫グロブリンスーパーファミリー型受容体

免疫グロブリンスーパーファミリー型受容体には IL-1 受容体、IL-18 受容体(IL-1 受容体ファミリー)が属し、これは分子量 80 kD のタイプ I と分子量 68 kD のタイプ II からなる¹²⁾。細胞外ドメインには 30% 程度の相同性があるが、細胞内ドメインには構造的類似性はない。最近同定された IL-1 ファミリーに属する IL-33 も IL-1 受容体を共有している¹³⁾。セリン・スレオニンキナーゼ、プロテインキナーゼ C、プロテインキナーゼ A が下流シグナルとして働く。

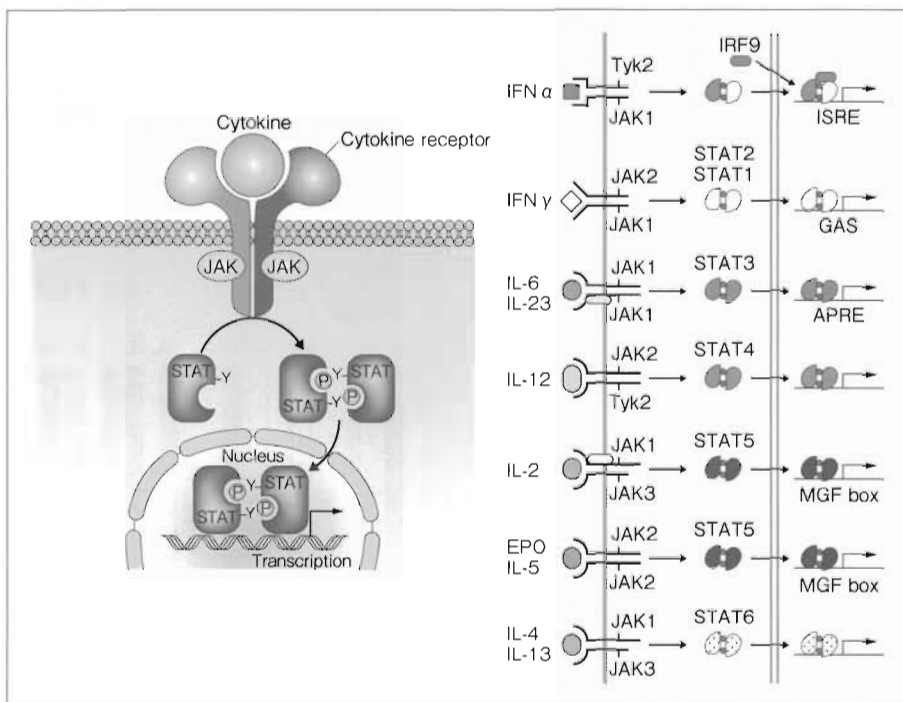


図5 サイトカイン受容体と JAK-STAT 経路

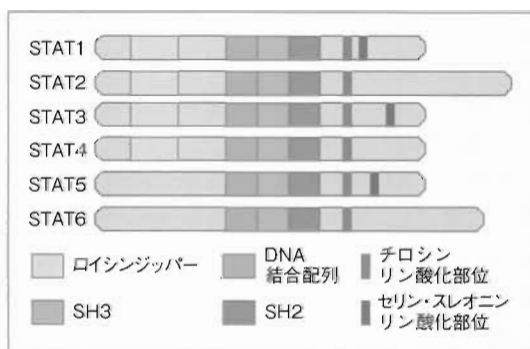


図6 STAT ファミリーの構造

シグナル伝達系を構成する分子

1. JAK 型チロシンキナーゼ

サイトカイン受容体のシグナル伝達に参与する細胞内領域の膜付近には、BOX1、BOX2 と呼ばれるよく保存された配列が存在し、ここに JAK 型チロシンキナーゼが結合している(図5)。このキナーゼには JAK1、2、3 と Tyk2 の4種類が見つかっており、受容体により結合する JAK 型チ

ロシンキナーゼが異なっている。JAK 型チロシンキナーゼは分子量約 130 kD の非受容体型チロシンキナーゼで、C 末端側にチロシンキナーゼ領域(JH1)、それに近接するキナーゼ領域 N 末端側にはファミリー内で特に相同性が高い領域(JH3~JH7)が共通のユニットとして存在する。JH2~JH7 までの領域にはキナーゼ活性が認められておらず、それぞれの領域がもつ機能については明らかではないが、受容体の BOX 領域に対する結合に関与すると考えられている¹⁴⁾。

JAK1、JAK2 および Tyk2 は広範囲な組織・細胞での発現が認められるが、JAK3 の発現は T 細胞や B 細胞などのリンパ球に局限している。AK3 は IL-2 受容体ファミリーで共有される γ C に結合するキナーゼ分子であり、その欠損は γ C と共通の表現系を示し重篤な免疫不全を起こす。免疫不全(SCID)患者の中には、JAK3 の翻訳部に点変異をもつ実例が存在している。JAK3 を欠損するマウスでは、免疫系のリンパ球の増殖が強く抑制され、ヒト免疫不全患者と同等の表現系がみられることから、免疫系におけるその重要性をうかがい知ることができる¹⁵⁾。

2. Signal transduction for activated T cell (STAT)

JAK 型チロシンキナーゼの下流には STAT と呼ばれる転写因子があり¹⁶⁾、現在までのところ、ファミリー分子として STAT1~STAT6 が同定されている(図 6)。これらの分子は 80~120 kD からなる分子で、分子内に SH2, SH3 様ドメインとロイシンジッパー、ヘリックス・ループ・ヘリックス構造をもつ。サイトカイン刺激が存在しない状況では、STAT 分子は細胞質内に存在するが、シグナルが導入されると受容体の細胞質内領域のチロシン残基がリン酸化され、STAT はその分子中央に存在する SH2 領域を使ってチロシンリン酸化した受容体と結合することができるようになり、自身もチロシン残基をもつことによりリン酸化する。その結果、ファミリー内分子とヘテロあるいはホモ 2 量体を形成して核へと移行し、転写因子として機能する(図 5)。SH2, SH3 様ドメインの上流には DNA と結合する領域が存在しており、この領域は 2~4 個のナンセンス塩基を挟んだ GAA-XXX-TTC からなる配列を認識して結合する(図 6)。STAT は、細胞膜から導入されたサイトカインのシグナルを直接核内へとつなぐ重要な分子である。STAT ファミリー分子はそれぞれ異なる受容体と結合することから、受容体への結合能が核内へ転写情報を伝えるうえでの特異性を決めているといえる(図 5)¹⁷⁾。

3. Ras/Raf/MEK/ERK 経路と AKT 経路

サイトカイン受容体からシグナル伝達は JAK-STAT 経路を介するだけでなく、Ras/Raf/MEK (Mitogen-activated protein kinase/ERK kinase)/ERK (extracellular-signal-regulated kinase) 経路を介して遺伝子発現を調節する。刺激や細胞のタイプに応じて、この経路は、アポトーシスや細胞周期の進行を誘導することができる。造血細胞の分化増殖を制御するサイトカイン IL-3 や GM-CSF は、この経路とほかの経路(例えば、PI3K, PTEN, Akt)の相互作用により分化増殖のオン・オフを厳密に制御することで、造血系の分化増殖を正常に維持することで細胞が癌化することを防いでいる。

Ras/Raf/MEK/ERK 経路は、セリン/スレオニン残基とチロシン残基がリン酸化されることによ

り制御される。活性化されたサイトカイン受容体のチロシン残基には、Src 型チロシンキナーゼや Shc が結合し、チロシンキナーゼは Raf の分子内のセリン/スレオニン残基とチロシン残基をリン酸化することにより MEK をリン酸化し、最終的に ERK を活性化することにより核内へと移行させ、Myc や Ets などの転写因子をリン酸化して活性型に変える。Shc は Grb2-SOS を経由して Gas-GTP を活性化し、Raf をリン酸化し、MEK-ERK 経路を起動する。一方、p85 と p110 の 2 つのサブユニットからなる PI3 キナーゼもこの経路に関与している。PI3 キナーゼのサブユニット p85 はサイトカイン受容体に結合し、AKT を介して PTP2a をリン酸化することにより、Raf を活性化する(図 7)。

4. サイトカイン抑制シグナル分子 (Suppressor of Cytokine Signaling ; SOCS)

サイトカインシグナル伝達についてはポジティブな制御について多くの研究がなされていた。これに対して、生体には反応を沈静化するさらに複雑なシグナル制御機構が存在しており、SOCS/CIS (cytokine inducible SH2 protein)/SSI (STAT-induced STAT inhibitor) が JAK-STAT シグナル伝達系を抑制的に調節する分子として知られている。この分子はエリスロポエチン受容体 (EpoR) からのシグナルを抑制的に制御する SH2 ドメインをもつ新規遺伝子 (CIS) として最初に報告され、さらに 3 つのグループが JAK に結合しその活性を抑制する分子 JAB/SSI/SOCS1 (以下 SOCS1 とする) を続いて同定した。構造的相同性から現在では 8 種のファミリー分子が同定されている(図 8)。特に SOCS1 と SOCS3 は構造上非常によく似た分子である(図 8)。いずれの SOCS 分子も中央に SH2 を有しており、ファミリー間で 25~60% 程度のアミノ酸の同一性をもつ。また、C 末端側に SOCS ボックスと呼ばれる 40 アミノ酸からなる特徴的な配列を保存しており、ユビキチンリガーゼとして蛋白の分解に関係している。これに対し SOCS5~7 は比較的長い N 末端領域をもっており、この N 末端領域はファミリー分子間で相同性が低く、特異的な標的分子との会合に関与していると考えられている。この SOCS 分子の発現は JAK/STAT 経路によって制御さ

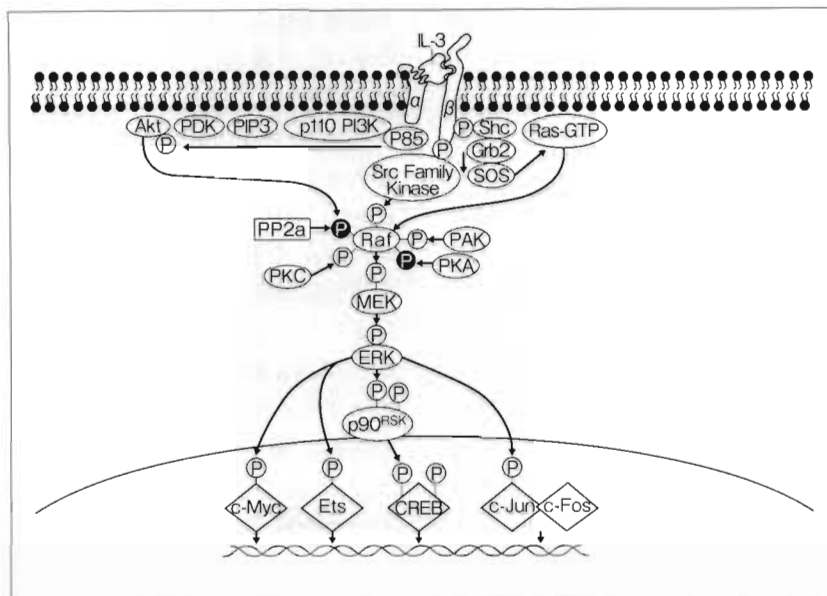


図7 IL-3 受容体と Ras/Raf/MEK/ERK 経路の概要

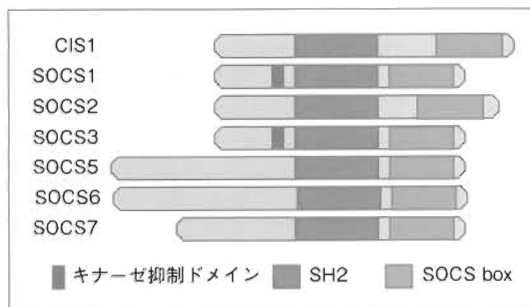


図8 SOCS ファミリーの構造

れ、SH2によってリン酸化したJAKやサイトカイン受容体に結合することにより、キナーゼへの基質の侵入を抑制したり、リン酸化STATと受容体との会合をブロックしたり、キナーゼや受容体に結合することでこれら分子を分解することでシグナルを抑制する¹⁸⁾。

SOCS1とSOCS3はN末端側にJakの活性中心と相互作用するkinase inhibitory region (KIR)を持ち、KIRとSH2によりJakの活性中心への基質の進入を阻害することで抑制活性をもつ(図8)。SOCS3はリン酸化したJak、EpoR、IL-2レセプターに会合することが知られており、*in vitro*の系において様々なサイトカインに対してネガティブフィードバックレギュレーターとして働く

ことが報告されている¹⁹⁾。マクロファージ特異的にSOCS-3を欠失するコンディショナルノックアウトマウスの解析から、SOCS3はgp130に結合し、IL-6のシグナルを特異的に抑制することが報告された²⁰⁾。マクロファージにおいてSOCS3はIL-10によって強く誘導される、誘導されたSOCS3は、発現誘導とは異なるIL-6シグナルを抑制的に制御する。T細胞においてSOCS3は、IL-2受容体に会合してSTAT5の活性化を抑制する一方、生体内ではIL-12のシグナルを抑制してTh2分化を促進する²¹⁾。

SOCS1はすべてのJAKに会合することができる非常に強いサイトカイン抑制因子であり、全身性のノックアウトマウスは生後1週間程度で広範囲にわたる肝炎を引き起こす。これは肝臓に局在するNKT細胞が恒常的に産生するIFN γ に対して感受性が亢進したためである、このことから生体におけるSOCS1の主な働き先はIFN γ のシグナル制御と考えられている。また、SOCS1は樹状細胞においてTLRシグナルをも標的とすることが示されている。T細胞ではSOCS1も、IL-2受容体ファミリーのシグナル経路に対して強い抑制効果をもつ。IL-2受容体ファミリーのシグナルは、ナイーブT細胞の維持や制御性T細胞の分化維持に必要であることから、SOCS1はプー

ルサイズの維持に働いていると考えられる²²⁾。また、T細胞特異的 SOCS1 ノックアウトマウスの胸腺では、作られる成熟型 T 細胞のほとんどが CD8 になる。これはノックアウトの T 細胞では IL-7 のシグナルが恒常的に強く入るため、CD4 サイレンサーとして働く転写因子 Runx1 の発現が恒常的に高くなるためと考えられる²³⁾。

● そのほかのサイトカイン ● 抑制シグナル分子

1. SHIP と SHP-1

そのほかのサイトカインシグナル抑制分子として最もよく知られるのが SHIP と SHP-1 である。SHIP は Grb2 の SH3 ドメインとリン酸化することで結合し、また Shc の PTB ドメインと結合する。SH2 を N 末端付近にもち、分子中央にはホスファチジルイノシトール 5 リン酸ホスファターゼ酵素活性をもつドメイン、C 末端には Grb2 や Shc と結合するために必要とされるプロリンに富む領域をもつ。SHIP は PI3 キナーゼでつくられたホスファチジルイノシトール 3,4,5 三リン酸を分解することで、下流の反応を抑制的に制御する。SHP-1 は N 末端側に 2 つの SH2 ドメインがあり、分子中央にはチロシンホスファターゼの構造をもつことから、SH2 を使ってチロシン残基に結合してホスファターゼ活性を使って反応を抑制的に制御する。

2. PDLIM2

PDZ and LIM domain protein-2 (PDLIM2) は STAT に会合する分子として同定された分子であり、N 末端に PDZ ドメインを、C 末端には LIM ドメインを有する核内ユビキチンキナーゼであった。PDLIM2 は活性化された STAT4 に結合し、LIM ドメインを介して STAT4 をユビキチン化することにより、反応を不活性化する^{24,25)}。PDLIM2 による抑制効果は、IL-12-STAT4 だけではなく、オステオポンチン刺激により STAT1 が分解する経路にも働いている。

文 献

1) Geijsen N, Koenderman L, Coffier PJ : Specificity in cytokine signal transduction : lessons learned from

the IL-3/IL-5/GM-CSF receptor family. *Cytokine Growth Factor Rev* 12 : 19-25, 2001

- 2) Taga T, Kishimoto T : Gp130 and the interleukin-6 family of cytokines. *Annu Rev Immunol* 15 : 797-819, 1997
- 3) Goriely S, Neurath MF, Goldman M : How microorganisms tip the balance between interleukin-12 family members. *Nat Rev Immunol* 8 : 81-86, 2008
- 4) Lin JX, Leonard WJ : Signaling from the IL-2 receptor to the nucleus. *Cytokine Growth Factor Rev* 8 : 313-332, 1997
- 5) Kovanen PE, Leonard WJ : Cytokines and immunodeficiency diseases : critical roles of the gamma (c)-dependent cytokines interleukins 2, 4, 7, 9, 15, and 21, and their signaling pathways. *Immunol Rev* 202 : 67-83, 2004
- 6) Pestka S, Krause CD, Sarkar D, et al : Interleukin-10 and related cytokines and receptors. *Annu Rev Immunol* 22 : 929-979, 2004
- 7) Pestka S, Krause CD, Walter MR : Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol Rev* 202 : 8-32, 2004
- 8) Donnelly RP, Sheikh F, Kotenko SV, et al : The expanded family of class II cytokines that share the IL-10 receptor-2 (IL-10R2) chain. *J Leukoc Biol* 76 : 314-321, 2004
- 9) Sheikh F, Baurin VV, Lewis-Antes A, et al : Cutting edge : IL-26 signals through a novel receptor complex composed of IL-20 receptor 1 and IL-10 receptor 2. *J Immunol* 172 : 2006-2010, 2004
- 10) Cosman D : A family of ligands for the TNF receptor superfamily. *Stem Cells* 12 : 440-455, 1994
- 11) Wilson NS, Dixit V, Ashkenazi A : Death receptor signal transducers : nodes of coordination in immune signaling networks. *Nat Immunol* 10 : 348-355, 2009
- 12) Dinarello CA : Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol* 27 : 519-550, 2009
- 13) Liew FY, Pitman NI, McInnes IB : Disease-associated functions of IL-33 : the new kid in the IL-1 family. *Nat Rev Immunol* 10 : 103-110, 2010
- 14) Ihle JN, Kerr IM : Jaks and Stats in signaling by the cytokine receptor superfamily. *Trends Genet* 11 : 69-74, 1995
- 15) Ihle JN, Witthuhn BA, Quelle FW, et al : Signaling by the cytokine receptor superfamily : JAKs and STATs. *Trends Biochem Sci* 19 : 222-227, 1994
- 16) Imada K, Leonard WJ : The Jak-STAT pathway. *Mol Immunol* 37 : 1-11, 2000
- 17) Leonard WJ, O'Shea JJ : Jaks and STATs : biological implications. *Annu Rev Immunol* 16 : 293-322, 1998
- 18) Yoshimura A, Naka T, Kubo M : SOCS proteins, cytokine signalling and immune regulation. *Nat Rev Immunol* 7 : 454-465, 2007
- 19) Sporri B, Kovanen PE, Sasaki A, et al : JAB/SOCS1/SSI-1 is an interleukin-2-induced inhibitor

- of IL-2 signaling. *Blood* 97 : 221-226, 2001
- 20) Yasukawa H, Ohishi M, Mori H, et al : IL-6 induces an anti-inflammatory response in the absence of SOCS3 in macrophages. *Nat Immunol* 4 : 551-556, 2003
 - 21) Scki Y, Inoue H, Nagata N, et al : SOCS-3 regulates onset and maintenance of T(H)2-mediated allergic responses. *Nat Med* 9 : 1047-1054, 2003
 - 22) Scki Y, Yang J, Okamoto M, et al : IL-7/STAT5 cytokine signaling pathway is essential but insufficient for maintenance of naive CD4 T cell survival in peripheral lymphoid organs. *J Immunol* 178 : 262-270, 2007
 - 23) Park JH, Adoro S, Guinter T, et al : Signaling by intrathymic cytokines, not T cell antigen receptors, specifies CD8 lineage choice and promotes the differentiation of cytotoxic-lineage T cells. *Nat Immunol* 11 : 257-264, 2010
 - 24) Tanaka T, Soriano MA, Grusby MJ : SLIM is a nuclear ubiquitin E3 ligase that negatively regulates STAT signaling. *Immunity* 22 : 729-736, 2005
 - 25) Tanaka T, Grusby MJ, Kaisho T : PDLIM2-mediated termination of transcription factor NF-kappaB activation by intranuclear sequestration and degradation of the p65 subunit. *Nat Immunol* 8 : 584-591, 2007

Summary

Cytokines, their receptors, and related signaling pathways

Masato Kubo¹⁾

Cytokines has an important communication tool to transfer the information in cell to cell, and this process associates with many aspects of biological phenomenon. There are numerous number of cytokines have been identified in over last two decades and these cytokines are classified 7 group based on the structural conformations of their receptor. The bindings of cytokines to its cognate receptors initiate activation of downstream signaling cascade, and in many case, these signaling was regulated by phosphorylation of tyrosine residue on the receptor and related signaling molecules. Most popular and commune one is JAK-STAT pathway, which is utilized by type I and II receptor families. These signaling pathways, including other pathway, play a critical role to determine the cell fate.

[*Rinsho Kensa* 54 : 585-592, 2010]

1) Department Biotechnology, Research Institute for Biological Sciences, Tokyo University of Science, 2669 Yamazaki, Noda city, Chiba 278-0022, Japan

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

続 アメリカ医療の光と影

バースコントロール・終末期医療の倫理と患者の権利

李 啓亮

●四六判 頁280 2009年
定価2,310円(本体2,200円+税5%)
[ISBN978-4-260-00768-9]

患者の権利の中核をなす「自己決定権」が確立された歴史的経緯を、鋭敏の著者が古典的事例を交えて詳述。延命治療の「中止・差し控え」に適用すべき原則を考える。さらに、セイフティ・ネットが切れた米国の医療保険制度を明日の日本への警告としてとらえるとともに、笑いながら真剣な問題を考える「医療よもやまばなし」、患者の権利運動の先駆者である池永満弁護士との対談も収載。