

サイトカインと補体、CRP

—サイトカインは自己免疫疾患、各種炎症性疾患、変性疾患の原因物質と疑われている—

<https://l-hospitalier.github.io>

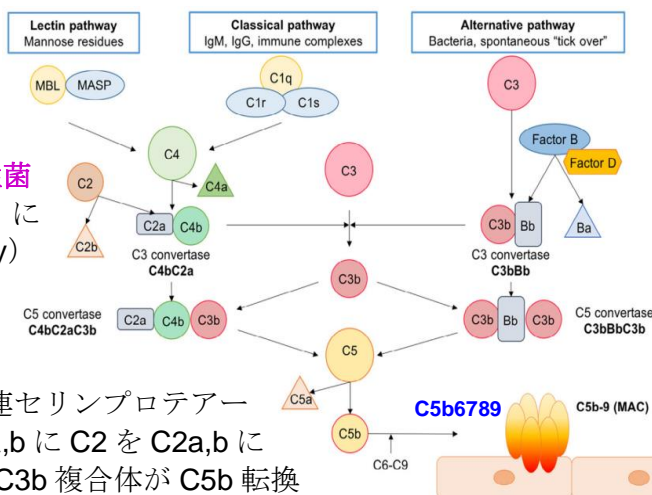
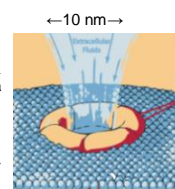
2019.3

感染対策の基礎知識

#180

【サイトカイン】は主に白血球が産生する抗体以外の蛋白質。細胞はウイルスや細菌感染による刺激や他の細胞の遊離するサイトカインに反応して生理活性蛋白を分泌する。感染に対する細胞間ネットワークの情報交換の性格が強く微量で特異的な作用を持つので、医薬品としての用途が期待される。サイトカインは細胞種によりリンフォカイン（リンパ球）、モノカイン（単球）、インターロイキン（白血球間）などと呼ばれたが、分子量2万前後で自分自身（オートクリン）や他の細胞（パラクリン）を制御する。細菌感染時にTh2細胞（CD4⁺のヘルパーT細胞）がインターロイキン6（IL-6）を分泌し、IL-6は肝細胞に作用して急性期蛋白を産生。サイトカインには①インターロイキン（IL-1~24）②インターフェロン（IFN- α , β , γ ）③腫瘍壊死因子（TNF- α , β ）④各種コロニー刺激因子（G-, GM-CSF）⑤増殖因子（EPO, TPO^{*}）⑥ケモカイン（chemotactic cytokine、走化性サイトカイン、白血球遊走で炎症形成に関与、IL-8が最初に発見された。ケモカインは構造からCC、CXC、C、CX3C型に分類される）がある。【急性期蛋白】にはCRP²（C-reactive protein）やSAP（Serum amyloid P component）がありCRP、SAP、PTX3はカルボキシル基末端側にペントラキシンドメインを有するペントラキシンファミリー。PTX3は長いアミノ基末端領域を持ちlong pentraxinに分類される。急性期蛋白は真菌、細菌などを認識、補体系およびオプソニン化でこれらを除く。ウイルスではこの作用は殆どなく、崩壊した自己細胞貪食のためのオプソニン効果のみでCRP上昇は軽度。CRPと並ぶ急性期蛋白はMBL or MBP（マンナン³結合レクチンmannan binding lectin or protein）だが、日本人を含むアジア人種の3割は1塩基多型による遺伝子変異でMBL欠損（MBL欠損者は獲得免疫が未完成の幼児期に黄色ブドウ球菌に易感染性）。日本では臨床検査にCRPがルーチンに行われるが、世界的にはCRP検査は重要でない⁴。日本でもCRP検査不要論は常に存在。

【補体系】はPAMPs検出のTLR（Toll様受容体）で活性化されるCD8⁺NK細胞と同様自然免疫系の蛋白でC1~C9があり抗原抗体複合体で活性化されるが、熱（56℃、30分）で失活。①グラム陽性菌細胞壁表面のタイコ酸（wall teichoic acid、WTA）に結合してオプソニン化（貪食細胞が食べやすい標識化）②膜侵襲複合体（membrane attack complex MAC）で細菌破壊（右図）③貪食細胞を抗原の細菌へ接近させる走化性刺激、を行う。発見順に1~9あるが、C1はC1qとC1r、C1sのプロテアーゼに分かれC1qが起点。【古典経路】は抗原に獲得免疫系のIg抗体が結合した免疫複合体によりC1qが活性化されC4以降が順次活性化。プロテアーゼで分解された断片の小さい方がサフィックスa、大きい方がb。C1はC4→C2→C3b→C5bを活性化、C5bにC6~C9が結合してリング状の膜侵襲複合体、MACになり菌細胞膜に嵌入して穴を開け細胞外液を流入させて溶菌。C5bは白血球を呼ぶケモカイン【第2経路】はグラム陰性菌表面の内毒素、リポ多糖（lipo poly-saccharide LPS）により活性化、C3が始まり。副経路（alternative pathway）とも、古典経路のようにIg抗体の関与は不必要。第3の【レクチン経路】はC1qに替えオプソニンのマンノース結合レクチン（mannose binding lectin MBL）や、やはりレクチンのフィコリン⁵を使う。MBL関連セリンプロテアーゼは病原体表面のマンノースで活性化されC4をC4a,bにC2をC2a,bに分解、C4bC2a複合体を作りC3bを活性化、C4bC2aC3b複合体がC5b転換酵素を形成、これが膜侵襲複合体（MAC、C5b6789 or C5b~9）をつくる。



^{*}EPO エリスロポエチン、TPO トロンボポエチン、チモポエチン thymopoietin T細胞増殖因子 ²CRPは肺炎球菌の莢膜（capsule）と沈降反応を起こす蛋白として発見されたショートペントラキシン。IL-6を介するCRPよりもTNFやLPSで直接誘導されるロングペントラキシンPTX3がより鋭敏な炎症の指標と考えられる。 ³MBL:マンナン結合レクチン。マンナンはマンノース（糖）のポリマー。レクチンは糖鎖と結合する能力を有する酵素や抗体以外のタンパク質の総称 ⁴CRPはハリソン5 p786にプロカルシトニン、SAPとともに記載あり。 ⁵フィコリン（ficolin）もレクチン、単量体は35 kDa。コラーゲン様とフィブリノーゲン様ドメインを持ちヒトで3種、マウスで2種知られている。