

サイトカインと補体

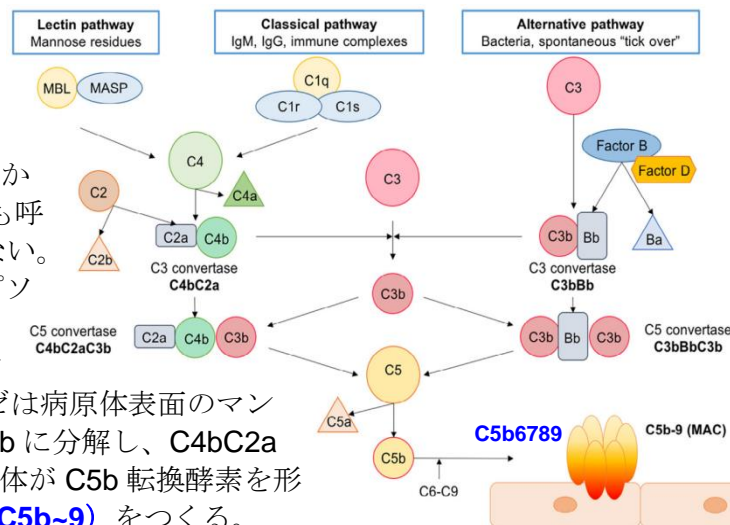
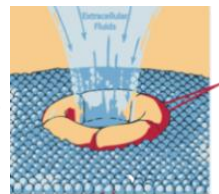
<https://l-hospitalier.github.io>

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開発され効果が期待される。サイトカインは細胞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）などとも呼ばれたが、いずれも分子量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）②**インターフェロン**（IFN）③**腫瘍壊死因子**（TNF）④各種**コロニー刺激因子**（GSF）⑤増殖因子（GF）⑥**ケモカイン**（chemotactic cytokine、走化性サイトカイン、白血球の遊走を起こし炎症形成に関与**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）【**急性期蛋白**】には**CRP**（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有しロングペントラキシン（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、崩壊した自己細胞を食食するためのオプソニン効果のみで**CRP**などの上昇は軽度。**CRP**と並ぶ急性期蛋白は**MBL** or **MBP**（マンナン¹結合レクチン²mannan 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**を欠損（**MBL**欠損者は獲得免疫が未成熟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。日本でも**CRP**検査不要論は常にある。【**補体系**】はPAMPs検出の**TLR**（Toll様受容体）で活性化されるCD8⁺NK細胞などと同様の**自然免疫系**血清蛋白で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**の細菌壁の表面の**タイコ酸**（wall teichoic acid、**WTA**）に結合してオプソニン化（食食細胞が食べやすい標識）②**膜侵襲複合体**（membrane attack complex **MAC**）による細菌破壊（右図）③食食細胞を抗原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以降が次々に活性化される。プロテアーゼで分解された断片の小さい方にサフィックスa、大きい方にbを付ける。C1はC4→C2→C3b→C5bまでを活性化、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溶菌させる。C5bは白血球を呼び寄せるケモカイン【**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**）により活性化され、C3から始まり「副経路（alternative pathway）」とも呼び古典経路のようにIg抗体の関与を必要としない。第3の【**レクチン経路**】はC1qの代わりに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³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に分解し、C4bC2a複合体を作りC3bを活性化、C4bC2aC3b結合体が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。



¹MBL: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。²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。³フィコリン（Ficolin）もレクチンで単量体は35 kDa。コラーゲン様とフィブリノーゲン様ドメインからなり、ヒトでは3種、マウスで2種知られている。