

補体受容体と自己免疫病

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

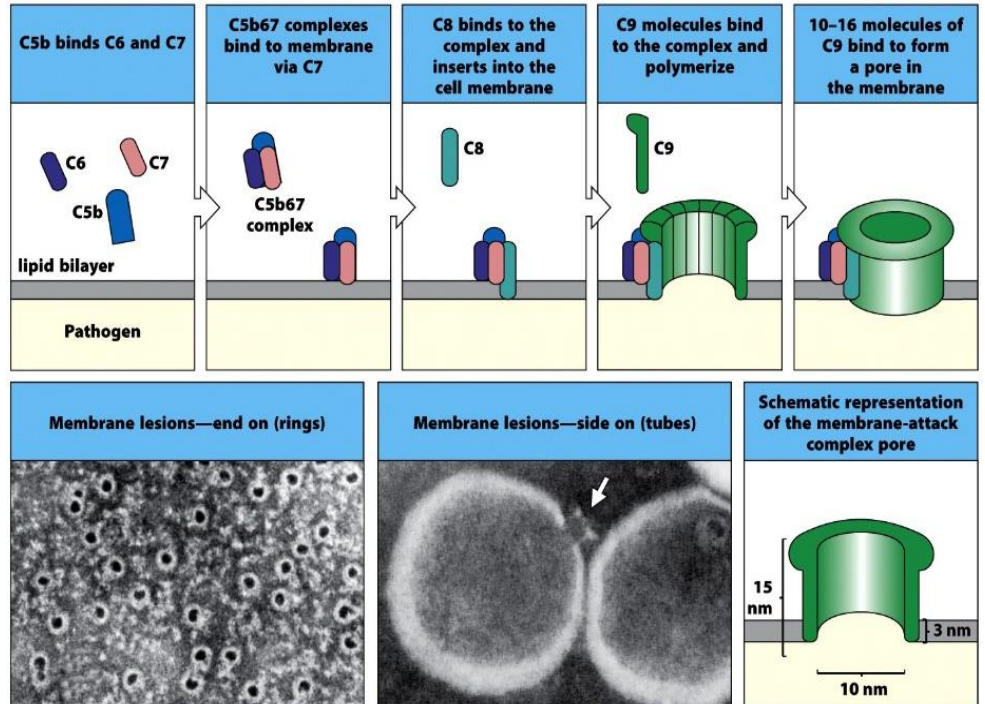
2019.3

感染対策の基礎知識

#181

(続き→) 【MAC: membrane attack complex と免疫溶菌反応】 C1q→C4 で始まる古典経路で活性化、あるいは MBL で始まる レクチン経路で病原体表面マンノースにより活性化された補体系の蛋白分解酵素は C4 を C4a,b に C2 を C2a,b に分解、C4bC2a 複合体を作り C3b を活性化する。C4bC2aC3b 複合体が C5b 転換酵素を形成し、C5b は C5b67 複合体を形成し細菌細胞膜に接着、C8,C9 が加わりリング状の膜侵襲複合体:

MAC (C5b6789 or C5b~9) をつくる (図上段)。図下段左は上から見た MAC が細胞膜に開けた穴、下段中は細菌細胞膜に嵌入した MAC の横からの電顕写真 (白矢印)。古典経路でもレクチン経路でも C3 を C3a と C3b に分解する。C3b は共有結合で病原体表面を覆い、貪食細胞が病原体を貪食、破壊するための標識となる (オプソニン化)。貪食細胞の表面には補体レセプターがある。現在 6 種類の補体受容体が知られており、最も良く知られているのが CR1 (CD35) でマクロファージと好中球表面に存在。C3b が CR1 に結合するだけでは貪食は始まらないが、例えば小さいほうの C5a が C5a 受容体に結合すると貪食機能が活性化される。他の補体レセプター CR2 (CD21)、CR3 (CD11b/CD18)、CR4 (CD11c/CD18) も病原体に結合した不活性の C3b を活性化する。C3a、C4a、C5a などの低分子の補体フラグメント (断片) は局所炎症反応を引き起こし、大量に生産されると IgE 抗体を含む全身性アレルギー反応を惹起、ショック状態 (アナフィラキシーショック) を起こすので、これらの小分子補体断片はアナフィラトキシンと呼ばれる。特に C5a^{*1} は安定で活性が高く (次は C3a) 宿主細胞を攻撃すると致命的。【補体系が起こすアナフィラキシーショックに対する制御】宿主の細胞は補体系制御蛋白により膜侵襲複合体 MAC から攻撃されないように保護されている。セルピン (セリンプロテアーゼインヒビター) は C1 インヒビター (C1INH) で C1r/C1s (プロテアーゼ) に結合して C1s が C4 と C2 を分解するのを防ぐ。C1INH の欠損は遺伝性血管神経性浮腫の原因となり気道浮腫を起こすと窒息の危険があるが C1INH の補充で完全に防げる。I 因子は宿主細胞に結合する C3b や C4b を不活性化する。I 因子の補助をするものは C4-binding protein (C4BP)、DAF (decay accelerating factor: 崩壊促進因子)、MCP (membrane cofactor protein) などある。さらにプロテクチン^{*2} (protectin, CD59 蛋白) は C9 が C5b6789 複合体へ結合するのを阻止する。CD59 と DAF はホスファチジルイノシトールリン脂質 (glycero-phosphatidyl inositol: GPI) 結合で細胞膜に結合するため、GPI 合成経路異常は CD59、DAF とともに機能しない。この場合、血管内で補体系が赤血球を破壊する発作性夜間血色素尿症 (PNH) を起こす。



のが CR1 (CD35) でマクロファージと好中球表面に存在。C3b が CR1 に結合するだけでは貪食は始まらないが、例えば小さいほうの C5a が C5a 受容体に結合すると貪食機能が活性化される。他の補体レセプター CR2 (CD21)、CR3 (CD11b/CD18)、CR4 (CD11c/CD18) も病原体に結合した不活性の C3b を活性化する。C3a、C4a、C5a などの低分子の補体フラグメント (断片) は局所炎症反応を引き起こし、大量に生産されると IgE 抗体を含む全身性アレルギー反応を惹起、ショック状態 (アナフィラキシーショック) を起こすので、これらの小分子補体断片はアナフィラトキシンと呼ばれる。特に C5a^{*1} は安定で活性が高く (次は C3a) 宿主細胞を攻撃すると致命的。【補体系が起こすアナフィラキシーショックに対する制御】宿主の細胞は補体系制御蛋白により膜侵襲複合体 MAC から攻撃されないように保護されている。セルピン (セリンプロテアーゼインヒビター) は C1 インヒビター (C1INH) で C1r/C1s (プロテアーゼ) に結合して C1s が C4 と C2 を分解するのを防ぐ。C1INH の欠損は遺伝性血管神経性浮腫の原因となり気道浮腫を起こすと窒息の危険があるが C1INH の補充で完全に防げる。I 因子は宿主細胞に結合する C3b や C4b を不活性化する。I 因子の補助をするものは C4-binding protein (C4BP)、DAF (decay accelerating factor: 崩壊促進因子)、MCP (membrane cofactor protein) などある。さらにプロテクチン^{*2} (protectin, CD59 蛋白) は C9 が C5b6789 複合体へ結合するのを阻止する。CD59 と DAF はホスファチジルイノシトールリン脂質 (glycero-phosphatidyl inositol: GPI) 結合で細胞膜に結合するため、GPI 合成経路異常は CD59、DAF とともに機能しない。この場合、血管内で補体系が赤血球を破壊する発作性夜間血色素尿症 (PNH) を起こす。

^{*1}アレクシオン製薬のソリリス (エクリズマブ) はモノクローナル抗体の C5 開裂阻害剤。発作性夜間血色素尿症の QOL を向上するが延命効果は不明。重症筋無力症も適応追加。O157 (ペロ毒素) の HUS は下痢を伴うので D+ HUS。aHUS (非定型溶血性尿毒症症候群) は D- HUS でそれ以外は D+ HUS と同じ。ソリリスは 2013 年適応に aHUS を追加。CDC はソリリスの髄膜炎死亡例を警告。^{*2}プロテクチン D1 (PD1) は ω3 (DHA) 由来の脂質でインフルに有効な抗炎症物質 (RNA ウイルスの核外輸送阻害)。