

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

#182

続き→【MAC（膜侵襲複合体）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は病原体表面マンノースで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 C5b67f 複合体を形成し細菌細胞膜に接着、順次 C8,C9 が加わりリング状の膜侵襲複合体：MAC

(C5b6789/C5b~9)

をつくる(図上段)。図下段左は細胞膜に MAC が開けた穴の、下段中は細菌細胞膜に嵌入した MAC 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

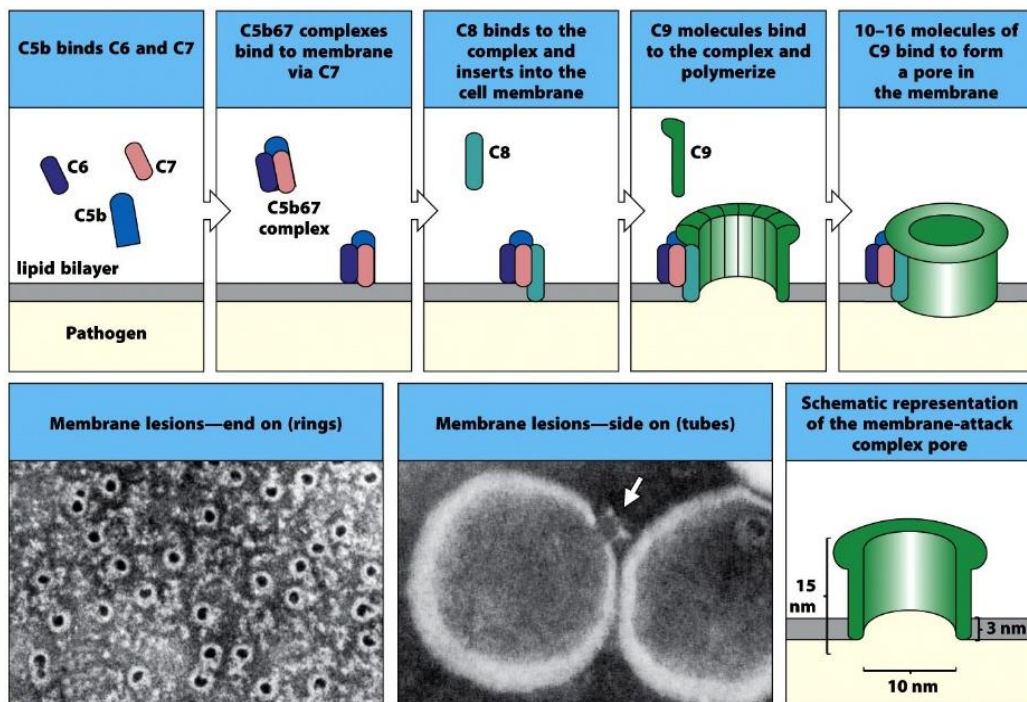


Figure 2-41 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

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も。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。【補体系のアナフィラキシーショックの制御因子】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制御されている。まずセルピンは 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で、気道浮腫で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には 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(protectin、CD59)は C9 が C5b678 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)を起こすのが知られている。

^{*1}アレクシオンのソリリス(エクリズマブ)はヒト化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(99%に副作用)。aHUS(非定型溶血性尿毒症症候群)にも有効。重症筋無力症にも適応追加。TMA(血栓性微血管症)や O157 の HUS にも有効? CDC は髄膜炎死亡例を警告。^{*2}CRP はある。^{*3}MBL: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。^{*4}CRP あり。^{*5}フィ