

サイトカイン、補体 (Complement) 、CRP

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

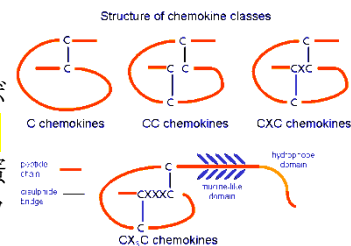
2019.2

感染対策の基礎知識

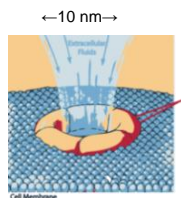
#180

【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、IL-6 は肝細胞に作用して急性期蛋白 CRP 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-CSF¹) ⑤増殖因子 (EPO, TPO²) ⑥ケモカイン (chemotactic cytokine 走化性サイトカイン、白血球遊走により炎症形成に関与、IL-8 が最初に発見された) がある。ケモカインは構造から C、CC、CXC、CX3C 型に分類される (右図) 【急性期蛋白】には CRP³ (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。

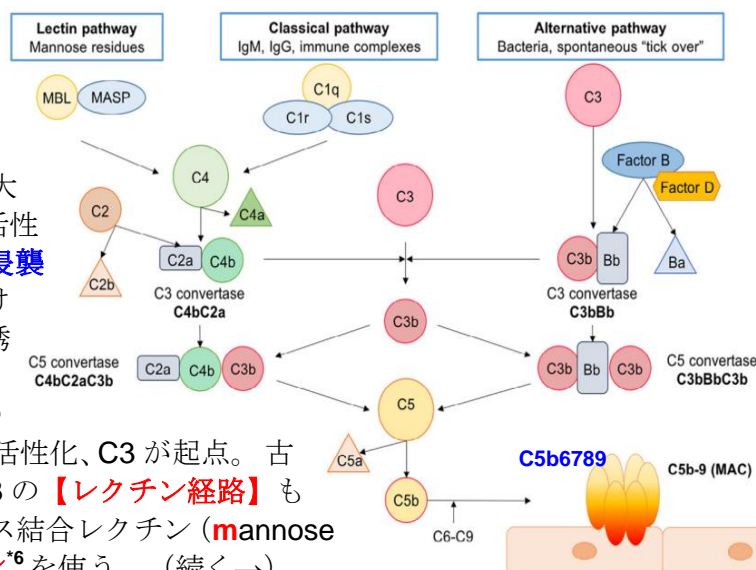
ケモカイン：橙色はペプチド鎖。C: シスチン X: それ以外のアミノ酸、黒の縦線: ジスルフィド結合 (硫黄-硫黄結合)。



PTX3 は長いアミノ基末端領域を持ち long pentraxin に分類。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去。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で CRP 上昇は軽度。CRP と並ぶ急性期蛋白は MBL/P (マンナン⁴結合レクチン/蛋白 mannan binding lectin/protein) だが、アジア人種の 3 割 (含日本人) は 1 塩基多型による MBL 欠損 (MBL 欠損は獲得免疫が未完成の幼児期に黄色ブ菌に易感染性)。日本では臨床検査で CRP を検査するが、世界的には CRP は重要でない⁵。日本でも CRP 検査不要論は常にある。肝以外で産生される PTX3 は血管系依存? 【補体】は血清蛋白の 10% を占める。TLR (Toll 様受容体) や CD8⁺ NK 細胞同様自然 (innate) 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、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。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】は抗原表面に結合した IgM、IgG により C1q が活性化され C4 以降が順次活性化 (遊離 IgM は活性化せず)。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、大きいのが 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 で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 は白血球誘引のケモカイン作用あり 【第 2 経路/副経路 alternative pathway】はグラム陰性菌表面の内毒素リポ多糖 (lipopolysaccharide LPS) で活性化、C3 が起点。古典経路と違い獲得免疫抗体の関与不要。第 3 の【レクチン経路】も抗体不要、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) やレクチンのフィコリン⁶を使う。 (続く→)



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。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】は抗原表面に結合した IgM、IgG により C1q が活性化され C4 以降が順次活性化 (遊離 IgM は活性化せず)。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、大きいのが 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 で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 は白血球誘引のケモカイン作用あり 【第 2 経路/副経路 alternative pathway】はグラム陰性菌表面の内毒素リポ多糖 (lipopolysaccharide LPS) で活性化、C3 が起点。古典経路と違い獲得免疫抗体の関与不要。第 3 の【レクチン経路】も抗体不要、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) やレクチンのフィコリン⁶を使う。 (続く→)



¹Granulocyte/Macrophage colony stimulation factor ²EP: 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 ³CRP は肺炎球菌莢膜 (capsule) と沈降反応を示す蛋白として発見。ショート・ペントラキシン: IL-6 を増やす CRP より TNF や LPS で直接誘導されるロング・ペントラキシン PTX3 が鋭敏な炎症指標? ⁴MBL: 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酵素や抗体以外の蛋白の総称 ⁵CRP はハリソン 5 p786 にプロカルシトニン、SAP とともに記載。 ⁶フィコリン (ficollin) 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。