

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

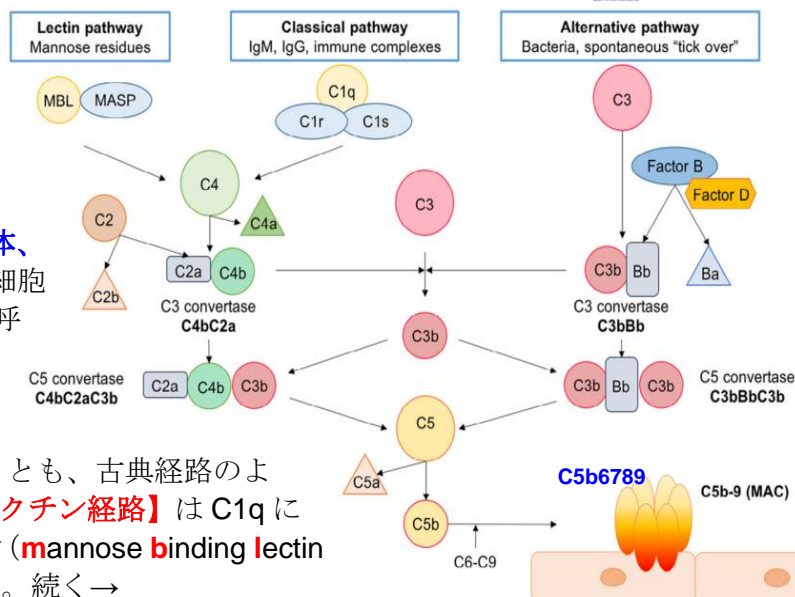
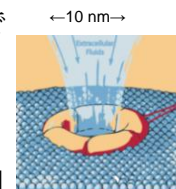
感染対策の基礎知識

#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, TPO¹）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。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成熟の幼児期に黄色ブ菌に易感染性）。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。今後は PTX3

か。【補体系】は PAMPs に反応する TLR（Toll 様受容体）や CD8⁺ NK 細胞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として作用【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、レクチンのフィコリン⁵を使う。続く→



¹EP:エリスロポエチン、TPO:トロンボポエチン or チモポエチン thymopoietin :T 細胞増殖因子 ² CRP 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・ペントラキシシン。IL-6 を介する CRP より TNF や LPS で直接誘導されるロング・ペントラキシシン PTX3 がより鋭敏な炎症指標と考えられる。 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 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。