

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

臨床と微生物 (2005.05) 32巻3号:261～267.

【感染と発症をコントロールする因子】
Innate Immunity
補体系異常と感染

大谷克城, 若宮伸隆

Innate Immunity

補体系異常と感染

OHTANI KATSUKI/WAKAMIYA NOBUTAKA

大谷克城/若宮伸隆

●旭川医科大学医学部微生物学

はじめに

免疫系は主に細胞性因子と液性因子からなる生体防御システムで、「自己」と「非自己」を認識し、「非自己」を体内から排除しようとするものである。このシステムは、自然免疫と獲得免疫の2つに大別される。生まれながらにして生体がもっている非特異的排除システムを自然免疫といい、リンパ球や抗体による特異的な免疫を獲得免疫という。古く補体は、抗体による抗菌活性を補足することから「補体」と名づけられたが、その後、細菌のオプソニン化や細菌の溶解、炎症性反応を誘導する因子として、自然免疫、獲得免疫のいずれにおいても重要な分子であることが明らかになった。これまでに補体系を担う蛋白の先天性欠損症が数多く見出され、その主たる病態である易感染症との関連が示され、原発性免疫不全症候群の疾患として位置づけられている。本稿ではこうした補体系にかかわる因子と感染について概説する。

■補体活性化経路

補体系には、約30種以上の膜蛋白と血清遊離蛋白があり、相互作用することにより、そのカスケードが展開される。補体蛋白は主に肝細胞において産生され、その多くは不活性型で血液中に存在し、血清蛋白の約10%を占める。なかでもC3は0.65~1.35mg/mLと高濃度で存在している。

補体を活性化する経路には古典経路、第2経路、レクチン経路の3つの経路があり、感染の初期においては、これらの経路の1つ以上が微生物上で活性化され、感染防御に働く。これら3つの補体活性化経路(図1)について次に解説する。

■古典経路

古典経路は、微生物に直接抗体が結合することによって進行する補体活性化経路である¹⁾。C1は、C1q1分子にC1rとC1sそれぞれ2分子が結合して1つの複合体を形成している。この経路の活性化は、C1qが、IgGまたはIgMのFc領域に結合することによって展開する。補体の活性化においてはIgMの方がIgGより効率的であり、IgGの補体活性化能はIgG3、IgG1、IgG2の順に高く、IgG4は補体と結合しない。抗体とC1qが結合すると、C1qの立体構造が変化し、その結果、C1rは自己触媒作用によりプロテアーゼ活性を獲得する。活性化されたC1rはC1s内の結合を切断し、C1sをプロテアーゼに変換する。このようにしてC1は活性化され、C1sはC4をC4aとC4bに切断し、C4bは微生物の表面に共有結合する。次にC4bにC2が結合しC1sによりC2が分解されC2bを遊離し、膜上にC4b2a複合体を形成する。C4b2aは古典経路のC3転換酵素であり、C3をC3aとC3bに切断する。C4bがC3を捕捉し、C2aはC3を切断するための酵素活性

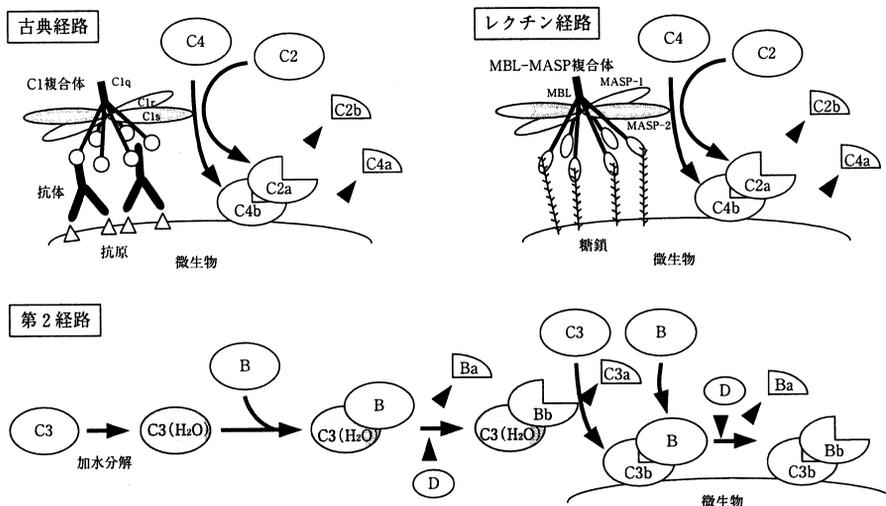


図1 補体活性化経路～C3転換酵素生成まで～

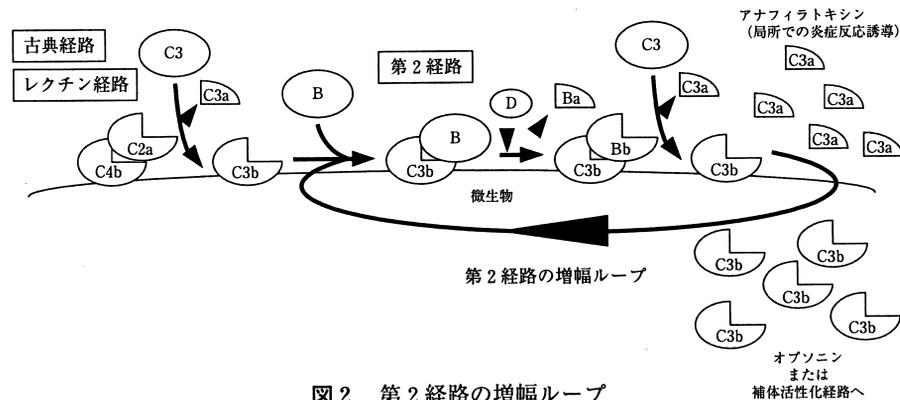


図2 第2経路の増幅ループ

部位をもつ。分解され、遊離した C3a は局所での炎症反応を誘導する。一方、宿主の補体抑制化システムとして、C1 インヒビターは C1r と C1s に結合し、これらの蛋白を不活性化する。また C4 結合蛋白は C4b2a を解体し、細胞を傷害から守る。

■第2経路

第2経路は、特異的抗体の非存在下で微生物の表面で起こる C3 から、C3 転換酵素である C3bBb を生成する経路である。C3 は血中に多量に存在し、常にそのわずかな量が活性化されてお

り、微生物の進入により増幅される。C3 は加水分解によって切断されて C3(H₂O) となり、そこに B 因子が結合する。次に D 因子が働くと B 因子は Ba が分離して C3(H₂O)Bb となる。C3(H₂O)Bb は古典経路の C4b2a と同様 C3 転換酵素である。このような活性化反応が体内で常時、微量起こっており C3 転換酵素は C3 を切断し C3b を生成する。通常、C3b は水と反応することによってその活性が消失するが、もしそこに微生物が存在するとその表面に結合し、B 因子が結合し D 因子によって分解され C3bBb を形成する。これが本経路における C3 転換酵素である。P(プロパ

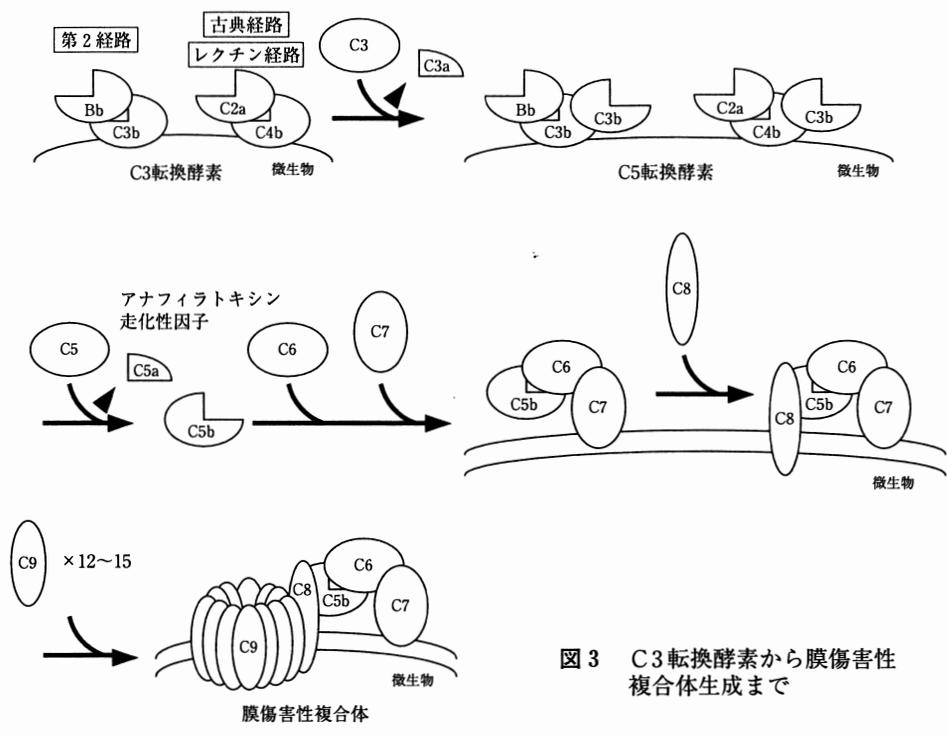


図3 C3転換酵素から膜傷害性複合体生成まで

表1 補体系欠損症

欠損症	特徴
古典経路	
C1q 欠損症	SLE 様症候群, リウマチ様疾患, 感染症
C1r/C1s 欠損症	SLE 様症候群, リウマチ様疾患, 感染症
C4 欠損症	SLE 様症候群, リウマチ様疾患, 感染症
C2 欠損症	SLE 様症候群, 血管炎, 多発筋炎, 感染症
レクチン経路	
MBL 欠損症	反復性感染症
第2経路	
B 因子欠損症	ナイセリア感染症
D 因子欠損症	反復性呼吸器感染症
P 因子(プロパージン)欠損症	ナイセリア感染症
共通経路	
C3 欠損症	反復性化膿菌感染症
C5~9 欠損症	ナイセリア感染症, SLE 様症候群
制御因子	
C1 インヒビター欠損症	遺伝性血管性浮腫
I 因子欠損症	反復性化膿性感染症
H 因子欠損症	反復性化膿性感染症

P 因子(プロパージン) : X染色体劣性遺伝, C1 インヒビター : 常染色体優性遺伝であり, それ以外は常染色体劣性遺伝である.

ージン)は、このC3bBbと結合して安定化し、その崩壊を遅らせる。C3bBbおよびC3bBbPは第2経路のC3転換酵素である。

■レクチン経路

レクチン経路は、C1qと類似の構造をもつMBL(マンナン結合レクチン)²⁾やフィコリンなどの生体防御レクチンが微生物の表面糖鎖と結合することによって展開する³⁻⁵⁾。MBLの糖認識領域やフィコリンのフィブリノーゲン様領域により糖鎖をパターン認識することによって結合する。これらが結合後、古典経路のC1r、C1sと類似したMASP-1、MASP-2が順次活性化され、C4とC2を切断してレクチン経路におけるC3転換酵素であるC4b2aを形成する。

■C3転換酵素によるC3切断

C3転換酵素はC3をC3aとC3bに分解し、C3bが微生物の膜に共有結合をする。C3bが膜に結合すると、オプソニンとして働いたり、C3bBb転換酵素の形成を行う。一度C3bBb転換酵素が形成されると、急速に多くのC3をC3bに分解し続ける。このことを増幅ループ^{6, 7)}といい、最初に古典経路やレクチン経路によって開始された補体活性化も第2経路が関与することになる(図2)。

■C5転換酵素の形成と膜傷害性複合体の生成

古典経路およびレクチン経路によって生成されたC3転換酵素C4b2aにC3bが結合してC4b2a3bを形成し、一方、第2経路のC3転換酵素C3bBbにC3bが結合してC3bBb3bを形成する。これら複合体は酵素の特性を変化しC5転換酵素になる。C5転換酵素はC5をC5aとC5bとに分解して、C5bは膜傷害性複合体(MAC: membrane attack complex)形成を開始する。C5aは周囲に拡散して貪食細胞に対する走化性を亢進したりアナフィラトキシンとして機能する。

C5bはC6、C7と結合してC5b-7を形成し、このC5b-7は脂質結合部分をもつため膜や脂質二重層に付着する。次にC8がC5b-7と結合して、C5b-8を形成し、ゆっくりとした効率の悪い細胞溶解を引き起こす。ここに、C9が複合体に結合してC5b-9(MAC)を作り、これが実質的に細胞溶解を開始する。C9が次々とC5b-9複合体を形成し、さらに溶解は進み、やがて細菌は死滅する(図3)。

■補体系における欠損症

補体欠損症は原発性免疫不全症候群に分類される。WHOにより原発性免疫不全症候群は、複合免疫不全症、抗体産生不全を主とする免疫不全症、ほかに大きな欠陥を付随した免疫不全症、補体欠損症、食細胞機能異常症に分類されている。厚生労働省特定疾患「原発性免疫不全症候群」調査研究班の2004年11月19日現在の報告では補体欠損症の登録症例は全体の2.4%である。表1に主な補体系欠損症とその特徴を示した。原発性免疫不全症候群は細菌やウイルスの排除に、生まれつき何らかの欠陥のある疾患で、出生者10万あたり2~3人の頻度で発生するが、適切な治療が行われないと、重症感染や生活に支障をきたす障害を残す危険もあり、早期診断が重要であるとされている。

補体欠損症は主に易感染症を呈し、SLE(全身性エリトマトーデス)などの膠原病を併発する。易感染症は化膿菌によることが多く、髄膜炎菌に加え、肺炎球菌、インフルエンザ菌などの感染を繰り返す。特に特異抗体を欠く乳幼児では重症になりやすい。また、ナイセリア感染はMACを形成する補体の欠損症でよくみられ、重症化する。C3はすべての補体活性化に関与する蛋白であるために、C3欠損症においては、反復性感染症を呈する。C5からC8の欠損症は髄膜炎菌と淋菌に易感染性を示し、まれにSLEが合併症としてみられる。C9欠損症は日本人において1,000人に1人と高頻度で、そのほとんどが健康であるが、

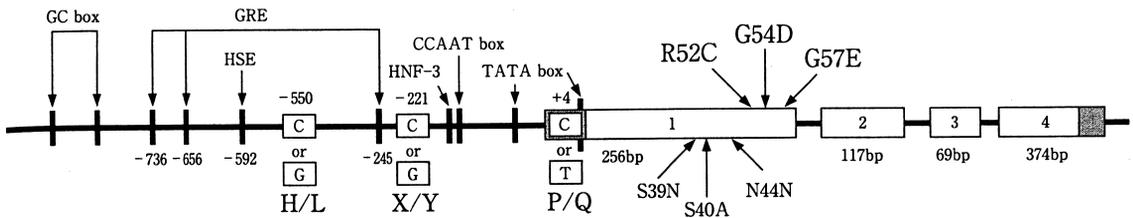


図4 MBLのゲノム構造とSNPs

髄膜炎による感染がみられる⁸⁾。

■MBL 欠損症

近年、補体系欠損症のなかでもレクチン経路にかかわる MBL の欠損症が注目されている。MBL はグラム陰性菌の場合、細菌表面のリポ多糖 (LPS) の糖鎖構造を認識するが、サルモネラ菌においては smooth 型の LPS をもつ菌株と結合せず、O 抗原を欠いた rough 型 LPS と結合する⁹⁾。また、淋菌の LPS にも結合するが、シアル酸が付加すると結合が著しく抑制されることも報告されている¹⁰⁾。一方、グラム陽性菌においては、リポマンナンやグルコース置換型のリポテイコ酸を認識する¹¹⁾。MBL は、このような認識で細菌と結合し、レクチン経路により補体活性化を行ったり、オプソニンとして機能する。しかしながら、結核菌やらい菌などの抗酸菌に対してはむしろ感染を助長し、MBL 欠損症では感染抑制に働いており、結核性髄膜炎やハンセン病に罹患しにくいと考えられている。このように MBL 欠損症は感染に対して感染抑制と助長の二面性があると考えられている。MBL は細菌のみならずウイルスにおいても同様に補体活性化やオプソニン化により感染防御に働いており、インフルエンザ A ウイルス、エイズウイルス、RS ウイルス、アデノウイルス、B 肝炎ウイルスや C 型肝炎ウイルスなどについて報告がある。また、一部のウイルスにおいては細菌同様、MBL 欠損が感染を抑制する報告もある。

実際 MBL には SNPs (single nucleotide

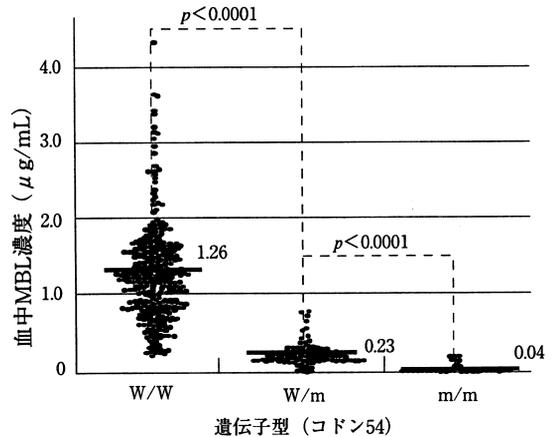


図5 日本人の健常人におけるMBLのコドン54の遺伝子型と血中濃度分布

polymorphisms) がいくつか見出されており、低 MBL 血症を示し易感染症との関連性について多くの報告がなされている。図4に MBL のゲノム構造と SNPs を示したが、なかでもプロモーター領域の H/L, X/Y, P/Q および翻訳領域のコドン 52, 54, 57 が血中濃度に重要な役割を果たしている。日本人においてはコドン 54 の SNP のみで、健常人における MBL のコドン 54 の遺伝子型と血中濃度分布は図5のようになり、ホモ変異型ではほぼ MBL が完全欠損となっている¹²⁾。MBL 欠損症は母親からの移行抗体がなくなる生後6カ月から獲得免疫形成までの2歳未満の幼児や高齢者に易感染性を示すことが報告されている¹³⁾。

■補体機能の評価

補体系にはさまざまな蛋白質が関与しているた

表2 補体系に関する主な臨床検査と臨床的意義

血清補体価 (CH50)
低値: SLE, 悪性関節リウマチ, 急性糸球体腎炎, 肝炎, 肝硬変, ネフローゼ症候群, 補体欠損症
高値: 炎症性疾患
規準範囲: 31~48U/mL
C1q 結合免疫複合体
低値: 古典経路活性化, SLE
高値: 炎症性疾患(慢性感染症, 慢性関節リウマチ), 悪性腫瘍
規準範囲: 3.0 μg/mL 以下
C3
低値: SLE, 悪性関節リウマチ, 急性糸球体腎炎, 肝炎, 肝硬変, 細菌性心内膜症, 低補体性血管炎, クリオグロブリン血症, 先天性補体欠損症
高値: 炎症性疾患(慢性感染症, 慢性関節リウマチ), 悪性腫瘍
規準範囲: 86~160mg/dL
C4
低値: SLE, 悪性関節リウマチ, 肝炎, 肝硬変, C4 欠損症, 遺伝性神経血管浮腫, クリオグロブリン血症
規準範囲: 17~45mg/dL
臨床的意義: 補体系異常のスクリーニング
C3 低下, C4 低下: 古典経路, レクチン経路, 第2経路活性化
C3 正常, C4 低下: 古典経路, レクチン経路活性化
C3 低下, C4 正常: 第2経路活性化

め、これらの機能評価は多岐にわたる。個々の補体成分を測定するよりも、抗体へのC1qの結合からMACまでの古典経路全過程を総合的に測定する方が適切である。臨床検査項目の血清補体価(CH50)の検査がそれにあたり、感作血球の50%を溶血させる補体の量で表現するものである。C1からC9のいずれかの補体成分が完全に欠損した場合にはCH50は0となる。この検査によって古典経路における欠損が確認されてから補体成分を個々に測定することが勧められている。補体成分の測定は免疫比濁法やEIA(enzyme immunoassay)法などにより測定される。最近まで補体系は古典経路と第2経路の2経路と考えられていたので、C3およびC4を測定することにより、いずれの系の補体成分か推測できたが、レクチン経路の発見により、この経路の欠損はこれらの検査では明らかにすることはできないと現在では考えられている。最近、研究用試薬として、レクチン経路のMBL測定システムや、3経路の活性測

定システムが発売され、検査試薬としての適用が待たれる。

補体系の検査としてはC3、C4、CH50などの測定があり、測定値の低下は種々の疾患と関連しているが、感染症との関連性は見出されていない。しかしながら、補体の高値は急性・慢性感染症との相関が示されている(表2)。

■補体系欠損症の治療

易感染症に際しては抗生物質、病原菌に対する高力価特異抗体の投与など対症的治療が行われている。補体の欠損症においては欠損補体の補充療法が期待できず、病原菌に対する肺炎球菌ワクチン、日本では行われていないがインフルエンザ菌ワクチンの接種が勧められている。しかしながら、レクチン経路のMBLに関してはデンマークのJenseniusらのグループがMBL欠損患者に補充療法を行い、良好な結果を報告している¹⁴⁾。血漿からMBLを精製し、静注することにより、補体

によるオプソニン作用は回復し、顕著な副作用もみられず、生後4カ月から易感染症で入院していた2歳の幼児は補充療法後3年間健康で過ごしていると報告している。また成人においても同様の効果が報告されている。

おわりに

補体系の異常はほとんどの場合、先天的な補体因子の異常にあることから完治することは難しいので、補体欠損によって起こる種々の疾患や感染症をいかにして緩和していくかが重要であると考えられている。補体系の全体像はほぼ明らかとなったが、多くの蛋白質によるカスケードを形成しているため、複雑で未知の関連分子や相互作用があると考えられる。最後に、易感染症は個々の微生物によって感染の形態が異なるため、それらに応じた対処法の確立が重要であり、補体系異常に対するさらなる医療の発展に期待したい。

文 献

- 1) Arlaud GJ, Gaboriaud C, Thielens NM *et al.*: Structural biology of C1. *Biochem Soc Trans* 30: 1001-1006, 2002.
- 2) Kawasaki N, Kawasaki T, Yamashina I: Isolation and characterization of a mannan-binding protein from human serum. *J Biochem (Tokyo)* 94: 937-947, 1983.
- 3) Matsushita M, Fujita T: Activation of the classical complement pathway by mannose-binding protein in association with a novel C1s-like serine protease. *J Exp Med* 176: 1497-1502, 1992.
- 4) Fujita T: Evolution of the lectin-complement pathway and its role in innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2: 346-353, 2002.
- 5) 若宮伸隆, 鈴木定彦: 生体防御レクチンとしてのコレクチンファミリー. 蛋白質・核酸・酵素 45: 655-663, 2000.
- 6) Walport MJ: Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 344: 1058-1066, 2001.
- 7) Walport MJ: Complement. Second of two parts. *N Engl J Med* 344: 1140-1144, 2001.
- 8) Hayama K, Sugai N, Tanaka S *et al.*: High-incidence of C9 deficiency throughout Japan: there are no significant differences in incidence among eight areas of Japan. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 90: 400-404, 1989.
- 9) Devyatyarova-Johnson M, Rees IH, Robertson BD *et al.*: The lipopolysaccharide structures of *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* and *Neisseria gonorrhoeae* determine the attachment of human mannose-binding lectin to intact organisms. *Infect Immun* 68: 3894-3899, 2000.
- 10) Jack DL, Dodds AW, Anwar N *et al.*: Activation of complement by mannose-binding lectin on isogenic mutants of *Neisseria meningitidis* serogroup B. *J Immunol* 160: 1346-1353, 1998.
- 11) Polotsky VY, Fischer W, Ezekowitz RA *et al.*: Interactions of human mannose-binding protein with lipoteichoic acids. *Infect Immun* 64: 380-383, 1996.
- 12) 芥子宏行, 大谷克城, 坂本隆志ほか: 日本人におけるMBL (mannan-binding lectin) 遺伝子変異と血中濃度の検討. 医学のあゆみ 194: 957-958, 2000.
- 13) Super M, Thiel S, Lu J *et al.*: Association of low levels of mannan-binding protein with a common defect of opsonisation. *Lancet* 2: 1236-1239, 1989.
- 14) Valdimarsson H, Stefansson M, Vikingsdottir T *et al.*: Reconstitution of opsonizing activity by infusion of mannan-binding lectin (MBL) to MBL-deficient humans. *Scand J Immunol* 48: 116-123, 1998.

* * *