

●第VII章 補体 95

●VII-1) 補体の活性化経路 96

●VII-2) 補体の活性化経路 98

●VII-3) 遺伝性血管性浮腫 100

- 血清には抗体の働きを補助する易熱性の物質があるとして、補体は発見されたが、C3は耐熱性である。
- 補体は9成分がドミノ式に活性化されていって、その間生成される活性化補体成分が作用を示す。前成分の酵素作用で分割されて活性を示すものがあるが、分割されてできた大きいほうにb、小さいほうにaを付して示す(C2はC2aとC2b)。
- また活性化された成分には、上バーをつける。たとえば3abar,5abarはヒスタミンなど放出させるから、アナフィラトキシンとよぶ。3bbarは食菌を助けるからオプソニンでもある。つまり、C3bやその代謝物C3d, iC3bが細菌などに結合すると、食細胞はそれらに対する補体レセプターを有していて細菌をとらえやすくなるからである。
- C5b6789barは細菌(グラム陰性菌)の細菌膜や細胞の細胞膜上にドーナツ構造をつくり孔を開けて細菌・細胞を破壊することから、膜侵襲複合体(MAC)という。この現象は細菌の場合には免疫溶菌現象といい、赤血球の場合は溶血という。
- 後述されるが赤血球は補体の溶血作用を受け発作性夜間ヘモグロビン尿症が発症する。
- C1の活性化を抑えるC1阻止因子を先天性に欠く人では、何かのきっかけで補体系が活性化されると反応が止まらず、C3a, C5a, C2キニンなどの作用で血管透過性が高まり局所的な浮腫が生じる。遺伝性血管性浮腫である。
- そのほかの補体制御因子としてはI因子, H因子, アナフィラトキシン不活化因子などがある。
- 補体経路には主に3種類あり、C1qから始まるものが補体活性化の古典経路、C3bの不活化阻止の工程が入る2次経路、そして血清中のマンノース結合レクチン(mannose-binding lectin; MBL)にセリンプロテアーゼMASPが結合したものが、C4に作用C4がC4a, C4bに分割されることから始まるレクチン経路の3つである。
- 古典回路では、C4b・C2aとC4b・C2a・C3bのコンプレックスが、C3/C5変換酵素として、また2次経路ではC3b・Bbコンプレックスが同様に変換酵素としてC5b6789barとして次々に結合させ、環状の複合体を形成、このものは細菌(グラム陰性菌)の細菌膜や細胞の細胞膜上にドーナツ構造をつくり孔を開けて細菌・細胞を破壊することから、膜侵襲複合体(MAC)という。この現象は細菌の場合には免疫溶菌現象といい、赤血球の場合は溶血という。
- 後述されるが赤血球は補体の溶血作用を受け発作性夜間ヘモグロビン尿症が発症する。
- C1の活性化を抑えるC1阻止因子を先天性に欠く人では、何かのきっかけで補体系が活性化されると反応が止まらず、C3a, C5a, C2キニンなどの作用で血管透過性が高まり局所的な浮腫が生じる。遺伝性血管性浮腫である。
- そのほかの補体制御因子としてはI因子, H因子, アナフィラトキシン不活化因子などがある。
- 補体経路には主に3種類あり、C1qから始まるものが補体活性化の古典経路、C3bの不活化阻止の工程が入る2次経路、そして血清中のマンノース結合レクチン(mannose-binding lectin; MBL)にセリンプロテアーゼMASPが結合したものが、C4に作用C4がC4a, C4bに分割されることから始まるレクチン経路の3つである。
- 正常血球などの細胞の表面には、補体の活性化が進行するのを阻止して、自らがMACの作用を受けないよう保護している分子がいくつか存在する。DAFやHRF,HRF20などで、これらはいずれもGPI(glycosylphosphatidylinositol)を錨として細胞膜に結合しているGPIアンカー型蛋白であるが、これらが遺伝子異常で作られないと、DAFなどが表出されず、結果夜間に血液が酸性に傾く、すなわち、補体活性が生じる状態になると赤血球は補体により破壊され、血管内溶血を起こし、尿にヘモグロビンが混入する発作を起こす。これが発作性夜間ヘモグロビン尿症(paroxysmal nocturnal

hemoglobinuria ; PNH) である。遺伝子変異を生じている赤血球前駆細胞は、優位であり、次第に多数の赤血球に広がり溶血が広範になっていく。

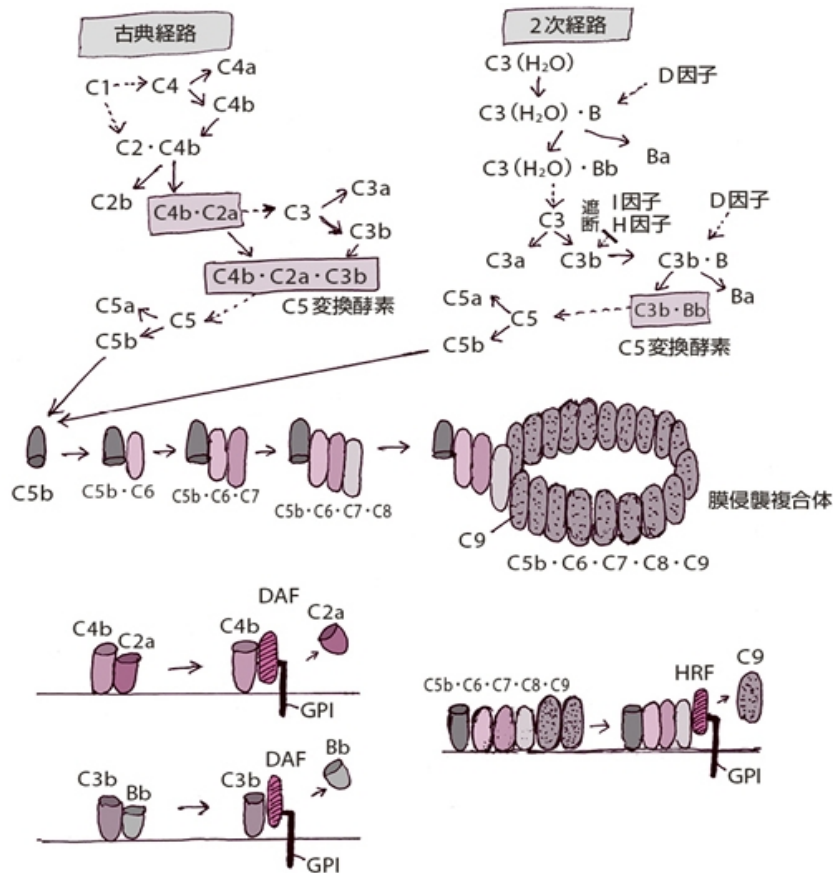


図1 DAF・HRFによる血球の補体からの保護

補体活性化の古典経路ではC1に始まる活性化で、C4b・C2a・C3bが生成され、2次経路ではC3(H₂O)の出現により生じたC3bが保護されてC3b・Bbが生成され、ともにC5を活性化する。細胞膜に結合したC5bにはC6、C7、C8、C9が逐次結合し、膜侵襲複合体をつくり血球を破壊する(上)。DAFはC4b・C2aからC2aを、C3b・BbからBbを遊離させる(左下)。HRFはC8にC9が結合するのを阻止する(右下)

- また多数の赤血球に広がる原因としては別に、普通の赤血球は、NK細胞のレセプターNKG2Dの対応分子ULBPを、GPIを錨として表出しているため、NK細胞の傷害作用を受けやすく増殖が制限される。これに対し、変異細胞はGPIを欠くためULBPを表出せず、それを逃れる。さらに、細胞増殖を誘導するHMGA2分子が過剰発現していて、盛んに増殖することによっても説明される。
- C1の活性化を契機として生成されたC3a、C5aはアナフィラトキシンと呼ばれ、好塩基球やマスト細胞からヒスタミンやカリクレインを放出させる。カリクレインはブラジキニンを生成するし、これらは、血管透過性をあげるので、抑制する因子もある。C1阻止因子(C1 inhibitor)はC1r、C1sに結合してそれらを不活化する作用があり、補体系が過剰に活性化されないよう制御している。
- この抑制が効かないため、アナフィラキシー状態に陥るものを遺伝性血管(神経)性浮腫(HANE, HAE)と呼んでいる。
- C1阻止因子には、C1のみならずプラスミンを不活化してC2キニンの生成を抑える作用、カリクレインを不活化してブラジキニンの生成を抑える作用もある。
- これらからHANEでは、発作時、補体が消費されることから、血清中のC4、C2値が低下し、診断の一助となる。