



免疫学講座

補体活性化メカニズムの解明と抗補体薬の開発に向けた研究



主任教授 関根 英治

はじめに

免疫学講座では、開講時からの研究テーマである補体活性化のメカニズムの解明や、補体関連疾患に対する抗補体薬の開発、SLEなどの自己免疫疾患における自己抗体産生機序に関する研究を行っています。この場を借りて講座の研究内容をご紹介します。

免疫系における補体の役割

ヒトを含む脊椎動物では、自然免疫と獲得免疫の2つの免疫機構を備えています。獲得免疫では、抗体やT細胞が中心となって身体に侵入した病原微生物を排除しますが、その能力が発揮できるようになるまでに数日ないし1週間の時間を要します。それまで対応するのが、食細胞や補体などで構成される自然免疫です。

補体は抗体とともに免疫系を支える重要なタンパク成分です。補体は約30種類の成分があり、補体系という複雑な補体分子の反応系を構成していますが、その役割は3つに集約されます(図1)。

- ①病原微生物に結合し、食細胞による貪食を助ける(オプソニン化)。
- ②食細胞などの白血球を感染局所に呼び寄せる(白血球の招集と炎症の惹起)。
- ③病原微生物に穴を開けて死滅させる(膜侵襲複合体の形成)。

このように、補体系は病原微生物を効率よく排除するために必要な免疫機構の1つで、その原型はウニなどの棘皮動物にも存在します。

補体活性化におけるMASP-1とMASP-3の役割と、抗補体薬の開発

補体系で中心的に作用するのはC3という補体成分です。これを活性化する過程を補体活性化経路といい、「古典経路」「レクチン経路」「第二経路」の3つがあります(図2)。当講座では、レクチン経路と第二経路の活性化に関与する2つの酵素「MASP-1」と「MASP-3」に着目し、それぞれの遺伝子を欠損したマウスを作成しました。解析の結果、MASP-3は補体の活性化を増幅する作用がある第二経路の活性化に大きく関与することが分かってきました。

補体は免疫機構の重要な一員ですが、過剰な活性化によりさまざまな炎症性疾患に関与することが知られております。近年、加齢黄斑変性や虚血・再灌流障害などでは、レクチン経路と第二経路の活性化により臓器障害に至るメカニズムが解明されつつあります。当講座では学内の臨床講座や製薬会社とも連携し、レクチン経路と第二経路の活性化を抑制する抗補体薬(sMAP-fH)(図3)などの開発に取り組んでいます。

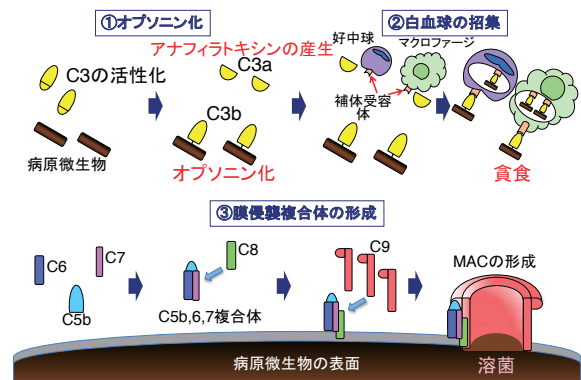


図1. 免疫系における補体の役割

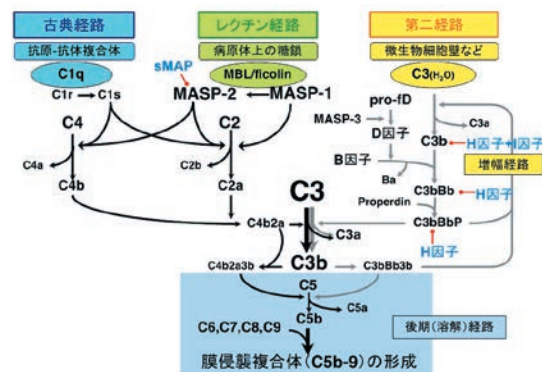


図2. 補体の活性化経路

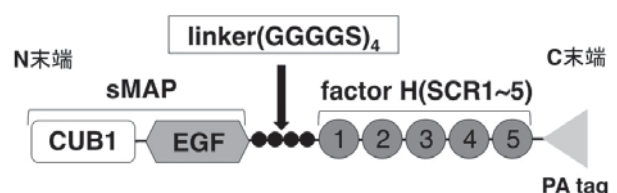


図3. 抗補体薬sMAP-fHの基本構造