



2019年10月3日

(医学部・免疫学講座)

福島県政記者クラブ御中

### 自然免疫の補体系を活性化するメカニズムの解明

補体系は、身体に侵入した病原微生物に対して、それを異物として見つけ出し排除するシステムで、活性化することで補体成分を病原微生物に結合し、生体内からの病原微生物の排除にはたらきます。このシステムは、海綿からヒトに至るまで、多くの多細胞生物に備わる重要な自然免疫機構です。このたび、公立大学法人福島県立医科大学免疫学講座の林学大学院生(現消化器内科学講座助手)、町田豪講師、関根英治教授らのグループは、補体系の活性化における2つの酵素、MASP(MASP)-1およびMASP-3の役割を明らかにしました。この成果は、免疫学領域における特に重要な最新の研究成果(Cutting Edge論文)として、米国科学誌「The Journal of Immunology」(9月15日号)の巻頭に掲載されました。

約30種類のタンパク質で構成される補体系は、活性化することでC3とよばれる補体成分を病原微生物に結合し、これを「異物」として標識(オプソニン化)します。すると、好中球やマクロファージといった食細胞は、病原微生物を異物として認識し、貪食による処理ができるようになります。さらにC3の結合をきっかけに、補体系は病原微生物を直接破壊することもできます。

補体系において、C3を活性化し異物に結合するまでの過程を補体活性化経路といい、古典経路・レクチン経路・第二経路という3つの異なる経路で構成されます。これまでに当講座では、*Masp1* 遺伝子からつくられる2つの酵素、MASP-1およびMASP-3が、レクチン経路と第二経路の活性化に重要な役割を担う補体因子であることを突き止めていました。しかし、この2つの補体因子の相互作用や、補体経路の活性化におけるそれぞれの役割分担が不明のままでした。

そこで我々の研究グループは、*Masp1* 遺伝子をゲノム編集し、MASP-1単独欠損マウスとMASP-3単独欠損マウスを新たに作製し、解析を進めました。その結果、MASP-1とMASP-3は生体内で相互作用せず、MASP-1はレクチン経路の活性化に、MASP-3は第二経路の活性化に必須の補体因子としてそれぞれ独立して作用することが世界で初めて明らかになりました。同一遺伝子からつくられるMASP-1とMASP-3は、これまで生体内では相互作用しながらレクチン経路と第二経路の活性化に共に関与すると考えられてきましたが、その概念は本研究により大きく修正されました。

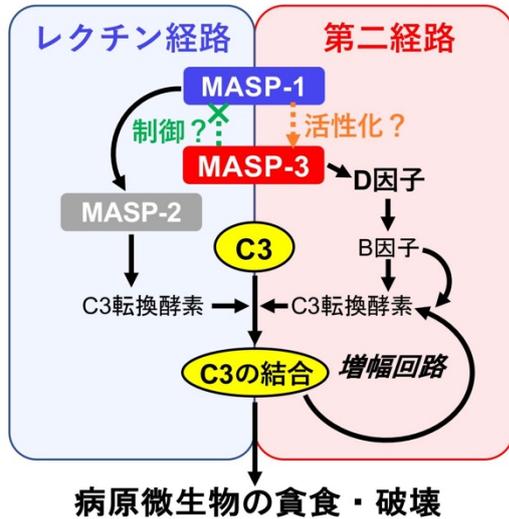
さらに、MASP-3は生体内で活性化型として存在し、第二経路の補体「D因子」の恒常的な活性化に関わることも明らかになりました。本研究により、第二経路の活性化に必須の補体因子としてのMASP-3の位置付けが明確に示されました。

第二経路は「増幅回路」を通じて補体の活性化を増幅するはたらきがあり、自己免疫疾患や加齢黄斑変性、脳梗塞や心筋梗塞後の虚血再灌流障害、糸球体腎炎など、多くの炎症性疾患で増悪因子として作用しますが、その活性化を抑える治療法は確立されていません。MASP-3が鍵をにぎる第二経路の活性化のメカニズムを明らかにした本研究の成果は、それらの炎症性疾患に対する新たな治療法の開発に繋がることが期待されます。



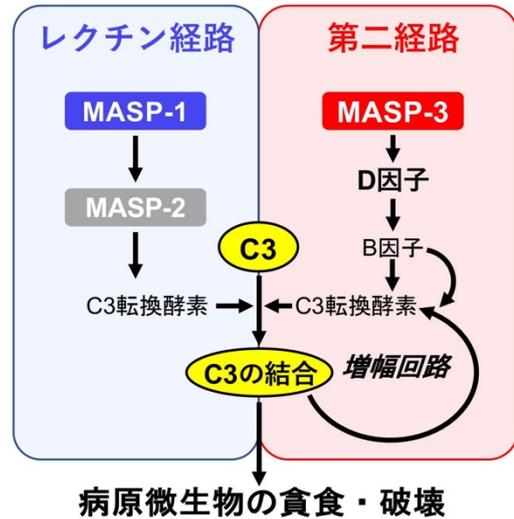
### これまで想定されていた補体活性化機構

MASP-1とMASP-3は相互作用し、レクチン経路と第二経路の間にクロストークが存在する。



### 本研究で解明された補体活性化機構

MASP-1とMASP-3は相互作用せず、それぞれ独立してレクチン経路と第二経路の活性化にはたらく。



#### ● 図 1 本研究で明らかにされた補体活性化機構

レクチン経路と第二経路の活性化において、これまでは MASP-1 は MASP-3 の活性化に関与し、MASP-3 は MASP-1 の活性化を制御することで相互作用があると考えられていた。本研究の結果、生体内において、MASP-1 は MASP-3 の活性化に不要であり、MASP-3 は MASP-1 の活性化を制御しないことが判明した。すなわち、MASP-1 はレクチン経路の活性化に、MASP-3 は第二経路の活性化にそれぞれ独立して作用する補体因子であることが明らかになった。さらに、MASP-3 は生体内で活性化型として存在し、第二経路の補体「D 因子」の活性化に必須の補体因子として作用することが明らかになり、第二経路の活性化における MASP-3 の重要性が明確になった。

#### ● お問い合わせ先

<研究に関すること>

公立大学法人福島県立医科大学 免疫学講座 教授 関根英治

電話 024-547-1148

FAX 024-548-6760

E-mail immunol@fmu.ac.jp

<広報に関すること>

公立大学法人福島県立医科大学 医療研究推進課 課長 大野 竜一

電話 024-547-1794