

補体学入門

一九八一年二月十二日

近藤元治 著



補体学入門

京都府立医科大学教授

近 藤 元 治 著



東京 南 江 堂 京都

著者略歴

近藤元治 (医学博士)

(昭和11年11月26日生)

昭和37年 京都府立医科大学卒業

昭和38年 京都府立医科大学 第3内科 (増田
正典教授) に入局

昭和38年 東京大学 伝染病研究所 (現医科学
研究所, 進藤宙二教授) に内地留学

昭和44年 アメリカ合衆国 Harvard 大学,
Robert B. Brigham Hospital

(Dr. K. Frank Austen) に WHO
Research Fellow として留学

昭和46年 京都府立医科大学 第3内科助手

昭和48年 京都府立医科大学 第3内科講師

昭和53年 京都府立医科大学 第1内科教授

検印
廃止

補体学入門

定価 4,300 円

昭和55年4月1日 第1刷発行

著者 近藤元治◎

発行者 小立武彦

印刷所 研究社印刷株式会社

発行所 株式会社 南江堂

本店 113 東京都文京区本郷3丁目42番6号
電話 03-811-7234 (代)・振替口座 東京 2-149

支店 604 京都市中京区寺町通御池南
電話 075-221-7841 (代)・振替口座 京都 5050

落丁や乱丁などの場合にはおとりかえいたします

——誠光社製本——



Printed in Japan

© Motoharu Kondo, M.D., 1980

3047-216721-5626



まえがき

補体 (complement) という、すでに 19 世紀には血中に存在することが知られていて、抗体と共に細菌感染における防御機構の担い手として注目された物質が、再度クローズアップされて 20 年以上になる。この間、一方では補体研究が臨床面で疾患の成立機序の解析に貢献し、他方では驚くべき早さで基礎的な分析が進められてきた。

こうした情勢にあつて、今では症例報告にも補体の検索が要求されるなど、補体に対するニーズが免疫学の範囲を越えて高まっているにもかかわらず、いざ補体の知識「ゼロ」から出発して勉強しようと思つても、適切な入門書あるいは解説書がきわめて少ないのが現状である。よしんば参考書をひも解いてみても、C1, C4, C2, C3……C9 という 9 つの成分や複雑な活性化経路、またそれを促進したり抑制したりする多数の因子、反応の過程で生じる血管透過性因子や白血球遊走因子などの生物学的活性、更には生体内で補体が活性化されると血中レベルが高くならず逆に低下するなど、おそらく読みかけただけで頭が混乱し、逃げだしたくなってしまうものである。このため、免疫の専門家の中にも「補体はむづかしい」として避けて通る人が多い。

こうした複雑な反応系である補体というものを、簡明に説明するのは容易なことではない。出来るだけ平易な解説を試みた本書にあつても、ともすればその表現がむづかしくなる傾向にあるのは止むを得ないので御承知いただきたい。

話の順序として先ず基礎的な面が前半に来るが、場合によっては第 1 部の「補体が活性化されると血中補体はどうなるか」まで目を通された上で、次の興味ある章に進まれるのも、一つの方法かも知れない。

本書は、あくまでも補体の入門書として書かれたものであるから、必ずしも補体というものの全てを解説し得たとは思えない。また刻々と進歩をとげてい

まえがき

る補体学には、本書の脱稿後にも新しい研究が報告されてきている。いずれ別の機会に、これらの足りない点を補足する積りである。

本書を参考にされることで、一人でも多くの方が補体に関心を向けていただければ、これに勝る喜びはない。

1980年1月

著 者

目 次

第1部 補体の基礎

第1章 補体とは	3
1. 補体の歴史	3
2. 免疫学における補体の位置づけ	5
第2章 補体の活性化	9
1. 補体の活性化とは	9
2. Classical pathway による活性化	12
3. Alternative pathway による活性化	23
4. 補体が活性化されると血中補体はどうなるか	30
5. 補体系のコントロール機構	35
A. 活性化された補体成分の崩壊	36
B. インヒビター	37
6. 補体系の反応に伴う生物学的活性	43
A. 補体の関与した生体防御機構	43
B. 補体の活性化と炎症惹起因子	51
7. 補体のレセプター	59
A. レセプターの種類	59
B. 補体に対するレセプターを持つ細胞	60
C. 補体レセプターの意義	61
第3章 補体の代謝	63

目 次

1. 補体の産生部位	63
2. 補体成分の代謝	67
3. 補体成分および補体関連物質の欠損	69
A. 補体成分の欠損	70
B. Inhibitor の欠損	74
C. Alternative pathway の機能不全	79

第2部 生体反応と補体

第1章 感染症と補体	83
1. 食食作用に働く補体	85
2. 溶菌作用に働く補体	89
3. 感染症にみられる血中補体の変化	90
4. IgA の感染防御機構と補体	93
第2章 アレルギーと補体	95
1. I 型アレルギー	96
2. II 型アレルギー	97
3. III 型アレルギー	99
4. IV 型アレルギー	101
第3章 補体系と凝固, 線溶, キニン形成系の相互作用	103
1. 血液凝固	105
2. 線溶系	105
3. キニン形成系	107
4. 補体と凝固系	108
A. 補体による血小板の変化	111
B. DIC と補体	113
C. 免疫反応と血液凝固	117

5. 補体と線溶系	119
6. 補体とキニン形成系	121
7. 共通のインヒビターとしての C ₁ INH	121
8. 線溶系合成阻害剤の補体への作用	123

第3部 臨床と補体

第1章 自己免疫疾患と補体	127
1. 全身性エリテマトーデス	128
2. 慢性関節リウマチ	131
3. Behçet 病	133
4. その他の自己免疫疾患	133
第2章 腎疾患と補体	135
1. 動物におけるモデル	135
2. 糸球体腎炎	136
A. 急性糸球体腎炎	140
B. 慢性糸球体腎炎	140
C. 膜性増殖性糸球体腎炎	141
D. 膜性腎症	142
第3章 血液疾患と補体	143
1. 自己免疫性溶血性貧血	143
2. 発作性夜間血色素尿症	147
3. 免疫機序による血小板の破壊	148
A. 血小板に対する抗体と補体による血小板破壊	148
B. 血小板に無関係の抗原抗体系と補体による血小板破壊	149
C. 血小板凝集と補体	150
4. 免疫機序による白血球の破壊	150

目 次

第4章 肝疾患と補体	153
1. 肝疾患の病型別にみた補体	154
2. HB 抗原との関連	158
3. 激症肝炎	159
4. ルポイド肝炎	160
5. 肝臓移植と補体	162
6. 肝疾患患者にみられる補体の温度による変化	163
7. 肝 癌	165
第5章 消化器疾患と補体	167
1. 慢性胃炎	168
2. アレルギー性胃腸症	169
3. 胃十二指腸潰瘍	169
4. 潰瘍性大腸炎	170
5. クローン病	172
6. Celiac disease	173
7. その他	174
第6章 肺疾患と補体	177
1. 気管支喘息	177
2. 肺結核	179
3. 肺線維症	180
第7章 皮膚疾患と補体	183
1. 蕁麻疹	183
2. 血管神経性浮腫	184
3. 結節性紅斑	185
4. 多型性紅斑	185
5. 壊死性血管炎	185
6. 天疱瘡および類天疱瘡	186

第8章 癌と補体	189
1. Classical pathway による腫瘍細胞障害	190
2. Alternative pathway による腫瘍細胞障害	193
3. 細胞性免疫と補体	195
4. 補体活性化による腫瘍細胞ライソソーム酵素の遊離	196
5. 担癌生体における血清補体価	197
6. 癌組織と補体	201
7. 補体による腫瘍の治療	202
第9章 臓器移植と補体	207
1. 拒絶反応の分類	207
2. 移植腎にみられる glomerulonephritis	209

第4部 補体の実験法

第1章 補体の測定手技	213
1. 補体の機能的検査法	213
A. 溶血補体価	214
B. 補体成分の溶血活性	216
C. 溶血によらない補体の機能検査	217
D. 補体のインヒビター	219
2. 補体成分のタンパクとしての測定および検索	220
A. 一元免疫拡散法	220
B. 免疫電気泳動	221
C. Radioimmunoassay	224
D. 蛍光抗体法	224
第2章 補体を用いた検査法	229
1. 抗原, 抗体, immune complex の検出法	229

目 次

A. 補体結合反応	229
B. 抗補体作用	230
C. 免疫粘着現象	231
D. Clq binding test	232
E. Conglutinin binding test	232
F. Raji 細胞法	233
2. 補体を用いた抗体産生細胞の検討	233
3. ロゼット形成によるリンパ球の同定	234
4. LE 現象	234
第3章 血清補体測定上の問題点	237
1. 血清分離法と温度	237
2. 補体の cold activation	238
参考文献	243
索 引	247

第 1 部

補体の基礎

油 1 冊

藥基の材料

第 1 章

補 体 と は

1. 補体の歴史

18 世紀に、JENNER によって発見された種痘が、免疫学の序幕であるとする
と、その後約 100 年を経た 19 世紀末の KOCH, PASTEUR らの先駆者に始まる
病原微生物の分離、培養、そして疾病予防のためのワクチンの考案、更に
BEHRING-北里によるジフテリアおよび破傷風抗毒素の発見は、まさに免疫学
のあけぼのであった。

免疫学は、読んで字の如く、抗生物質の発見される以前には致命的な疫病で
あった細菌感染から、いかにして生体が免がれることができるか、というこ
とに始まった学問体系である。こうした必要性から、細菌に対する生体の防御機
構が次第に明らかにされたのであるが、この中ですでに 19 世紀後半には、正
常動物血清に細菌を破壊する作用のあることが、多くの研究者により示される
ようになった。すなわち、血清中には比較的安定な物質で、“bacteriolysin”
あるいは“bactericidin”と呼ばれる物質（今でいう抗体：antibody）が細菌感
染に際して生じることが発見され、BORDET はその際血液中に存在する熱に弱
い“alexin”と呼ばれる物質の助けにより、細菌溶解あるいは細菌破壊が生じ
ることを発見した。この alexin が補体（complement）である（図 1.1）。

かくして、補体は細菌感染で血中に生じた抗体と共に、殺菌作用の担い手と

細菌

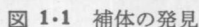


図 1.1 補体の発見

その後、ヒツジ赤血球を用いたモデルで、抗原となる赤血球に抗体(溶血素: hemolysin)と補体(正常動物あるいはヒト新鮮血清を補体源として用いる)を作用させると、赤血球の溶解(溶血: hemolysis)が生じることから、補体の研究は徐々に進歩をとげることになる。このヒツジ赤血球の溶血を用いた実験の利点は、赤血球破壊の程度がヘモグロビンの遊出で測定できるので、補体の活性を数値で表現し得ることである。これにより、補体系の反応形式が決定されたのであるが、それにも増してこの溶血のモデルは、生体内での細胞破壊の機序を理解する上に大いに役立ったと思われる。

4

(1979 年) で 16 回を迎えている。このように、補体の研究は米国と日本を中心に、著しい進展をみせてきたのである。

2. 免疫学における補体の位置づけ

免疫反応とは、生体にとって有害な異物（免疫学では「非自己」not-self と認識されたものと表現する）に対する防御機構を意味している。すなわち、異物（抗原物質）の侵入に対し、マクロファージ等の食細胞が先ずこれを捕捉し、その情報をコンピューターに相当する免疫学的記憶装置に伝達する。そこで抗原情報が解析され、もし“not-self”の判断が下ると免疫遂行細胞としての T リンパ球および B リンパ球が活性化され増殖し、その抗原に対する攻撃が始まることになる（図 1.2）。この現象をたどてみると、未確認飛行物体（UFO）の侵入で図 1.3 のように説明することができる。UFO の接近に際し、地上からは先ず緊急発進（スクランブル）した偵察機が UFO の情報を地上のコンピューターに連絡する。データの解析で「敵」（not-self）と断定されると、攻撃機が発進し、あるいは地上の基地からミサイルが発射される。すなわち、最初の情報収集にあたった偵察機がマクロファージ（ $M\phi$ ）であり、地上のコン

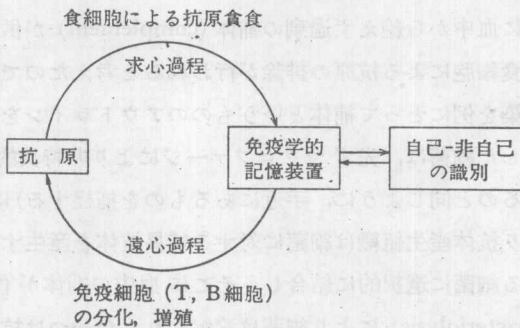


図 1.2 抗原の認識と生体の反応

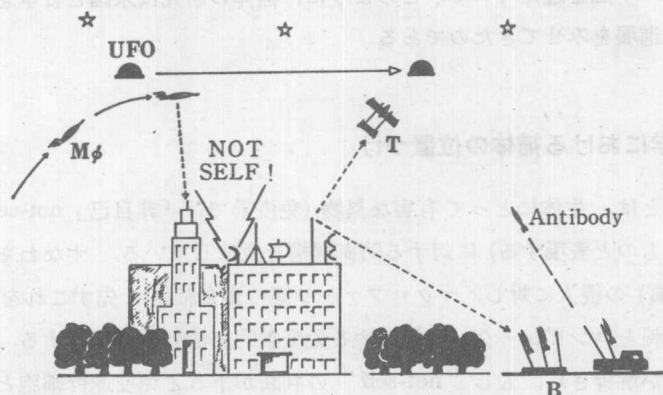


図 1.3 UFO (未確認飛行物体) に対する反応

コンピューターが免疫学的記憶装置，UFO に対して発進した攻撃機は T 細胞が活性化されたキラー T 細胞（あるいは activated T cell）であり，地上のミサイル基地は B 細胞で，指令により形質細胞に分化してミサイル（抗体）を発射することになる。

T 細胞は抗原に結合してリンホトキシンを放出し，抗原が細胞の場合にはこれを破壊する。一方，形質細胞から産生された抗体（antibody）は，当然血流によって運ばれ，特異的に抗原と結合するのであるが，古典的な解釈では，この抗原抗体結合物に血中から絶えず過剰の補体（complement）が供給され，抗原細胞の破壊や食食細胞による抗原の排除が行われると考えたのである。

今一度，細菌感染を例にとって補体というもののアウトラインをつかんでみたい。生体に侵入した細菌は，先ずマクロファージにより非特異的（例えば墨汁の粒子を食食するのと同じように，手近にあるものを捕捉する）に食食され，その抗原情報により抗体産生組織は細菌に対する特異抗体を産生する。この特異抗体は抗原となる細菌に選択的に結合し，そこに血中の補体が作用すると，一つは殺菌作用（bacteriolysis）により細菌は溶解され，今一つは抗原-抗体-補体複合物の形でマクロファージや多核白血球により食食（phagocytosis）をうけ