

補体シンポジウム創設の回想と補体研究の考察と提案

元東京大学教授 ウイルス肝炎研究財団理事

西岡 久壽彌

-
- 目次： I 第1回補体シンポジウム
II 補体研究についての考察と提案
 (1) 補体系の自然史
 (2) 補体系の活性化
 (3) 生体反応のダイナミクス
 (4) 両面分断作戦
 (5) 今後への提案
-

第42回補体シンポジウムは、2005年8月19～20日、名古屋大学内科松尾清一教授が集会長として名大医学部で開催された。筆者は当日体調の都合で今回は残念ながら出席できなかったが、そのトピックスのいくつかが9月25日号のメディカルトリビューン紙(P.20)に記載されている。補体研究会の事務局長、野中勝教授(東大・院理・生物科学)から原稿の依頼を受けたので、補体シンポジウム発足時の思い出と免疫学の一研究者としての補体研究についての考察と期待を述べる。

42年間のシンポジウムの記録は、毎年第1回から第10回までは日本アレルギー学会機関誌「アレルギー」に筆者が編集して逐年掲載された。第11回以降は、夫々の集会長が編集し、夫々の回数の補体シンポジウム(たとえば今回は The 42nd Complement Symposium)として補体研究会から毎年発行されている。各集会長、補体研究会の会長、運営委員、監事、そして事務局長の献身的な努力の集積の成果であり、会員各位の積極的な参加あるいは夜を徹しての率直な討論を経て、それぞれの時点における新知見の研究の萌芽が展開していった。

この間、1968年には日米補体セミナーが東京・経団連会館で、1983年には International Symposium on Frontiers of Complement Research が三重・志摩観光ホテルで、国際的にトップレベルの研究者が各国から参加して開催された。2002年には「補体学への招待」とする単行本が大井洋之氏の編集で補体研究会から発刊されている。

I 第1回補体シンポジウム

第1回補体シンポジウムは、進藤宙二教授が集会長となって1964年8月30～31日、箱根

で行われた（写真1）。先生は滔々と流れる細胞性免疫の潮流にとらわれることなく、結核菌の血清反応をもとに体液性免疫の研究に没頭、補体系を重視し、筆者らの補体研究を終始支援下さった。東大伝研（現在の東京大学医科学研究所）の第3研究部部长、国際アレルギー学会の会頭で、1976年 Buenos Aires で開催された第9回 International Congress of Allergology の会長をつとめられた、包容力の大きい視野の広い方であった。特に、基礎研究にとじ込められることなく医療に直結した臨床研究を重視されていた。

従って、シンポジウムには、基礎部門では東大伝研血清学教室、群馬大学微生物、大阪成人病センター、大阪大学細菌学教室、京大ウイルス研、臨床部門では東大物療内科、第3内科、産婦人科、整形外科、慶応大学内科、都立大久保病院、京都府立医大、大阪市立大学内科、岡山大学内科、九州大学内科から第一線の研究者が加わった。発足に際しては、この間筆者の同級生であった小西藤治、エーザイ研究所薬理・学術部長、エーザイ本社の山岸敦、伊藤孝志、浅井義征各位の献身的な御尽力、御支援を得たことには心から感謝し、いつまでも忘れることができない。

かくして、1964年8月、箱根の小涌園に泊り込みで真摯な討論が深夜まで行われた。43名が参加したシンポジウムであったが、米国 La Jolla で1966年1月に開かれた第1回 Complement Workshop に先立って行われ、日本における補体研究の高まりは第2回以降の補体シンポジウムに引き継がれ、1968年11月の日米補体セミナーが東京経団連で行われ、両国の第一線の研究者が新知見を交換、討論した。



写真1 第一回補体シンポジウム 於：箱根ホテル小涌園 1964.8.31

II 補体研究についての考察と提案

免疫とは文字通り疫を免れる我々の身体を防衛する医学の根幹となっている。免疫学はその高い特異性と高度の疫病予防効果から感染症を克服する医学の重要な分野となり、最近の分子生物学、遺伝子生物学の進歩と相まって現代免疫学の進歩が加速されている。人類にとって重要な種族の保全と個体の生命を保持する生体防衛の学問である。大きく分けて種族の保全には先天性免疫が、個体の生命の保持には後天性免疫が主要な役割を演じているが、当然両面相まって生体防衛に当たっている。

(1) 補体系の自然史

生体防衛にとって重要なのは、今の免疫学の主流(?)となっていたリンパ細胞の反応だけではない。上皮細胞、白血球、赤血球、液性因子などの諸因子が一系乱れぬ統御のもとに張り巡らされている人類誕生以前、何億年も以前の祖先から受け継いできた先天性機構の存在が基幹となっているのである。これこそ人類の進化の過程で夥しい外敵の侵入と闘ってきた勝利の跡を着実に遺伝子に伝え現在に至り、未来の繁栄を目指す機構となっている。

その源流は遺伝子に刻み込まれている DNA、その関連する mRNA を比較することで可能となってきた。系統発生的に長年にわたって追究してこられた野中教授グループの研究により、筆者が1963年に発見報告した補体たんぱく C3が脊椎動物の遠い遠い祖先、新口動物である原索動物マボヤや棘皮動物ウニに存在し、調べられた限りの新口動物に連綿と続いていることが明らかにされた。旧口動物については検討中とのことであるが、少なくとも両者の分岐する7億年前から C3を中心とする補体系が連綿として人類の進化の過程を通じて生体を外敵から防御してきた。リンパ細胞を中心とする免疫反応が軟骨魚類に進化して漸く出現するのに先立つこと3億年。その間、リンパ細胞の反応の関与なく生体防衛に当たってきた。C3を中心とする補体系の活性化が防衛反応に当たっている間に、リンパ細胞による抗体産生や細胞性免疫が枝葉となって繁り、基幹の防衛反応を補充し高度に発達した総合機能を発揮しながら、哺乳類からヒトの防衛機構に進化していることが示されてきている。

(2) 補体系の活性化

補体系の活性化は、抗原・抗体結合体による古典的経路と、C3(H₂O)Bb による第二経路に加えて、第三のレクチン経路が藤田、松下グループにより明らかにされてきた。第二経路については Properdin 系の存在を予知した Pillemer と古典的経路を主張した Nelson との壮絶な論争を忘れることはできないが、Pillemer の遺された弟子 Lepow らが丹念に追跡、抗原抗体反応によらないで補体 C3に作用し補体系を活性化する第二経路の存在を確立した。レクチン経路については、Mannose の重合体 Mannan と結合するたんぱくとして川寄らによってウサギ肝臓の細胞質画分から精製され、その後多くの動物の血清中に存在する Mannan 結合たんぱく (MBP) が糖鎖と結合、セリンプロテアーゼ MASP₁, 2の作用を受

けて C4b2a あるいは直接に C3の活性化につながる。藤田、松下らの精細な研究により MBP 以外に血清レクチンである ficolin L、ficolin H (博多抗原)、分泌レクチンである ficolin M について、全身免疫あるいは局所免疫の重要な因子であることが示されレクチン経路と提唱された。補体活性化の初期反応として新しい分野が構築されたことになる。MBP については Mannan とは反応するが単糖の Mannose とは反応しない。にもかかわらず、Turner らが mannose binding protein とすりかえている。またこの系を MBL-MASP pathway と表現しているが、藤田、松下の Lectin Pathway とする提言をしたことは誠に当を得ている。嘗て長野らの発見された Virus Inhibiting Factor を英国の研究者により Interferon と変更され、MBP についても日本の研究者が文句を言わないと第三者から批判されるようなことがないことを望むものである。

いずれにしても補体系の活性を始動する機構が3系統、そのうち2つが抗原抗体反応を介した C1qrsC4C2 Complex によらず、C3と反応することが確立されてきた。もともと新鮮血清中の殺菌因子として Nuttal により発見され Buchner により Alexin と命名された生体防衛因子である補体について、抗原抗体結合物を認識分子とする古典的経路で活性化されるので、抗体を補うという意味で補体と名付けられてきた。然し生体防衛や組織の疾病、壊死にあずかる生体反応の本体は、以上の3つの経路がいずれも補体系の中核となっている C3に直接作用して活性化する機構によることが明らかになってきた。

(3) 生体反応のダイナミクス

免疫学が病原体をよく見極めて数多くの感染症の予防、治療に貢献してきたことから医学の重要な分野になってきたが、我々の眼前にはなお難治性の感染症、がん、自己免疫、老化など解決に不可欠な課題が山積している。免疫学の研究分野を広く占めてきた細胞性免疫学の技術は、リンパ細胞、白血球、喰細胞などの主要細胞性因子の相互作用の解析に成果をあげてきた。然し、それぞれの細胞性因子を分離してその作用を追究する方法では、生理的食塩水やせいぜい人工培地のメディウム中で分離細胞の球コロガシを観察しているにすぎないとの反省もある。山積している難問の課題の究明には細胞性因子、体液性因子の存在するメディウムの中での感染、免疫の現場における動態についての解析が必要である。

生体内の感染の現場では、反応のメディウムは生理的食塩水と細胞性因子だけではない。体液性因子である補体系やサイトカイン、細胞膜上や体液性のレセプターや制御因子、白血球も含めてその存在下に生体反応が進められている。

補体各成分、制御因子の生体内における分子数を今迄報告されている分子量(Da)及び血中濃度をもとに Avogadro 数から計算した(岩淵健一、東工大)。C3は分子量180,000Da、平均血中濃度 1200mg/L とされている。分子数は $4.01 \times 10^{18}/L$ となる。赤血球数の平均値 $5 \times 10^6/\mu l$ 、白血球 $5 \times 10^3/\mu l$ と比較するために μl にすると $4 \times 10^{12}/\mu l = 4兆個/\mu l$ となる。補体系たんぱくの中核となっている C3の分子数は、赤血球数の80万倍、白血球の8億倍に相当する。生体の反応はこのようなメディウムの中で行われていることを再認識しなければならない。

感染の現場で外因性あるいは内因性のパターン認識分子を最初に捕らえ爾後の生体反応が経時的に起こることも、この C3と赤血球、白血球の量的関係も関与しているのではなからうか？

写真 2 は、小林米作氏と共同で撮影した顕微鏡映画の1シーン。C3が結合している E. coli がヒト赤血球の CR1(C3b)レセプターと免疫粘着反応で捕らえられ、写真 3 には反応が進行して赤血球に結合した菌は Kupffer 細胞に橋渡しされ食菌現象につながるシーンである。この経時的反応は、系統発生的には補体系がリンパ細胞を中心とする免疫反応に3億年先立って出現、また生物学の原則に従い系統発生を繰り返すといわれる個体発生においても補体系は他の免疫系に先んじてヒト胎児3-4週齢から形成されている。感染の現場における経時的な Dynamics もその順序に従っている。

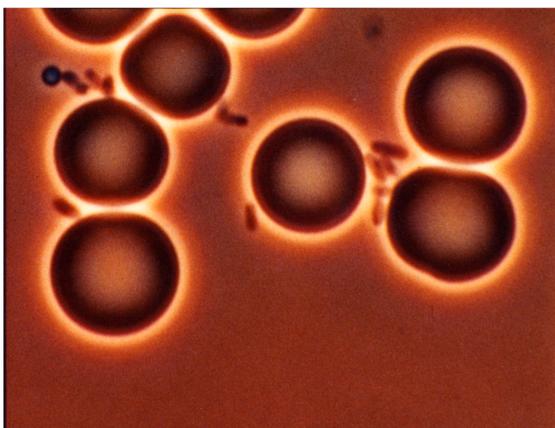


写真 2

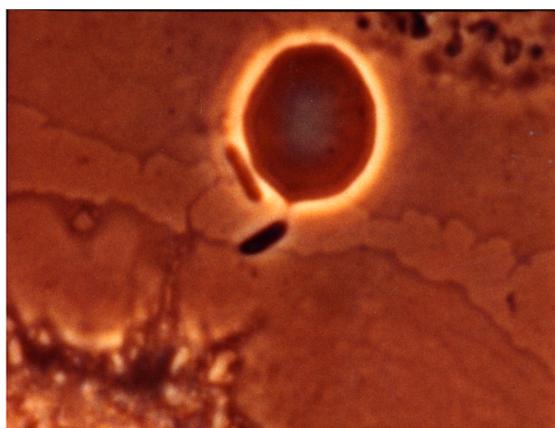


写真 3

C3分子と赤血球、白血球との粒子サイズの差、侵入異物のパターン認識分子との親和性も考慮しなければならないが、粒子数が莫大に多いため衝突のチャンスが確率の上で多いのに加えて、系統発生、個体発生、感染現場の経時的推移のいずれからみても、補体系の中心 C3分子が 4兆/ μl で存在して異物認識の網を張り巡らせている。そして赤血球粒子が 500万/ μl で次の網となつて、酸素の運搬役だけでなく生体防衛にもあずかり、続いて 5000/ μl の白血球、リンパ球、喰細胞に橋渡しを行う。生物学の原則に従っている。

なお、同様に計算した補体成分、制御因子の分子数は $10^{12}/\mu\text{l}$ で示すと、

C1 : 0.2	C4 : 1.2	C2 : 0.11	C3 : 4.01	C5 : 0.27	C6 : 0.28
C7 : 0.27	C8 : 0.29	C9 : 0.52	B : 1.31	D : 0.25	MBP : 0.025
P : 0.05	H : 2.01	I : 0.34	C4bp : 0.29	C1inh : 0.99	

となつた。

(4) 両面分断作戦

免疫反応は生体にとり有利な防御反応と同時に生体に障害を起こす両刃の剣である。両面を分断する機構を解明し、さらにそれに基づく drug hunting を求める作戦、Dichotomous strategy とでも云えようか。

補体系の生物活性は Metschnikoff の Immune Phagocytosis で示される生体防衛反応、Bordet の Immune Cytolysis で示される生体障害作用の両面をもっている。

Immune Phagocytosis の前駆として、Nelson の免疫粘着反応(IA)があり、Immune Cytolysis のモデルとして感作赤血球 Immune Hemolysis (IL)がある。この反応をマーカーにし、両反応の分岐点の Key Protein として発見されたのが C3である。

補体系の両面の活性分断の目標となる。C3それ自身、血清あるいは分泌レクチン、抗原抗体結合物の3つの経路で C3が活性化されると、赤血球上の補体レセプターCR1と反応して免疫粘着を起こし、さらに補体レセプターCR3と反応して喰菌、CR2と反応して抗体産生調節などの生体防御につながる。一方 C5と反応すると最も強烈な作用を示すアナフィラトキシン C5a が産生され、C5a レセプターとの反応で全身性アナフィラキシーあるいは局所アナフィラキシーの有害な症状を呈する。さらに C6、C7、C8、C9の成分と連鎖反応を引き起こし、細胞膜攻撃複合体(MAC)を形成して免疫細胞溶解となる。MAC の対象が細菌であれば溶菌または殺菌となり生体防衛の一翼をになうが、MAC の矛先が宿主細胞に向けられる時は宿主にとって有害な免疫反応となる。生体にとっての有害な後者の免疫反応の一面を制御し、生体防衛の免疫反応の一面を維持、増強する、両面の分断を図る文字通り疫を免れる作戦は、あまりにも合目的との批判もあるうが大局的にからだを護る免疫とからだを壊す免疫を見分ける、医学研究の使命であり宿命である。

クロロフィリン誘導体、特に Cu-chlorophyllin は補体系の免疫溶血反応の強力な阻止作用を示しているが、同時に Passive Cutaneous Anaphylaxis や Schultz Dale 反応を制御していることを進藤教授らが明らかにしているが、この作戦の一端につながるものと考えている。慢性肝炎の治療に、直接抗ウイルス作用は認められていないが、抗炎症剤として効果をあげ、特に炎症を介しての肝がんへの進展を制御しているグリチル・リチン製剤は、C3レベルの免疫粘着反応は intact のまま C5以下の炎症反応、肝細胞障害を制御、溶血反応を阻止している。

補体系の制御物質、C5 site generation inhibitor (H)や HRF20などの補体反応制御因子を発見した岡田教授らは、各種病変の炎症の増悪あるいは重篤な敗血症などの病態の要因の一つとされている C5a と C5a レセプターの反応で、直接 C5a の反応の制御物質の実用化につとめている。筆者なりに Dichotomous Strategy の鼓動を感じている。

(5) 今後への提案

以上、補体系についての筆者の私見を述べてきた。

単に抗体の作用を補うという意味での補体という名前は、その自然史、活性化の機序、生体でのダイナミクスについての実態が示された結果、その活性の一部を示すにすぎないこととなった。これまで明らかに示されている全体像にふさわしい命名を考えるべき時ではなかろうか。筆者は異物や mimic な交叉反応にあずかるパターン認識分子を捕らえるのが生体反応における全体像に共通しているという意味をこめて、“**捕体**” とする一つの提案を申し上げたい。

補体系の各成分、たんぱくの分離発見、全体像の作用機序の解明に、日本の研究者の貢

献は大きい。42回にわたる本シンポジウムで発表、討論されたトピックスの多くが、オリジナルな論文として補体研究に貢献してきた。本シンポジウムが媚外崇洋（外国に媚びて欧米を崇める）に陥ることなく、オリジナルな研究進展の温床となり続けることを願うものである。さらに、当シンポジウム創設の時の理念で臨床研究と強い連繋のもと、からだを護る免疫反応とからだを壊す免疫反応を識別して両面を分断、生体防衛に進むことを期待してこの稿を終わる。

（2005年11月）