

Let's talk about complement Vol. 1

重症筋無力症と補体

抗アセチルコリン受容体抗体陽性の重症筋無力症（MG）の病態には、生体防御において役割を果たす補体が深くかかわっています。

そこで本冊子では、鵜沢顕之先生（千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学）と、補体研究やMG診療、感染症のリスクマネジメントの分野に精通されている先生方との対談を通して、MGの病態における補体の関与と補体制御の意義、補体抑制によるリスクとそのマネジメントをシリーズで紹介致します。

1回目は木下タロウ先生（大阪大学感染症総合教育研究拠点）をお招きし、生体内およびMG病態での補体の役割についてお話しいただきます。



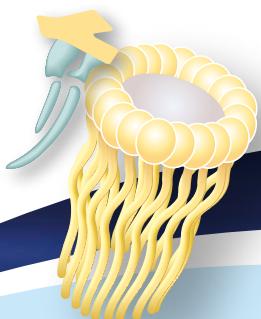
鵜沢 顕之 先生

千葉大学大学院医学研究院
脳神経内科学 診療講師



木下 タロウ 先生

大阪大学感染症総合教育研究拠点
特任教授



POINTS

- 1 補体は体内に病原体が侵入したときに働く自然免疫反応を担っており、活性化の過程で病原体のオプソニン化や炎症を引き起こし、最終的には膜侵襲複合体（MAC）を形成して病原体を融解する。
- 2 自己細胞には補体制御因子が備わっており、補体の作用が自己に向かないようにコントロールされている。
- 3 抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性重症筋無力症（MG）では、自己抗体である抗AChR抗体により補体の活性化が起こり、神経筋接合部のシナプス後膜が破壊される。
- 4 MG患者では、評価を行った神経筋接合部のすべてでMACが検出されたことが報告されており、MGの病態に補体が関与していることが示されている。

生体防御機構において補体が果たす役割

補体の活性化と作用

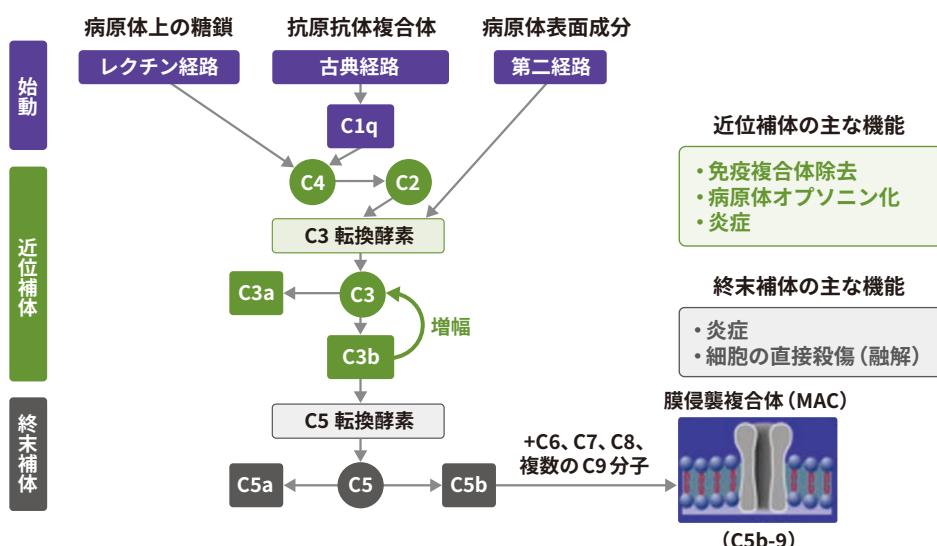
鶴沢：本日は、木下タロウ先生をお招きし、「重症筋無力症と補体」をテーマにお話を伺います。まず、補体は生体防御において役割を果たすことが知られていますが、どのように機能しているのでしょうか。

木下：補体は、体内に病原体が侵入したとき、もっとも初期に働く自然免疫反応を担っています。補体の活性化は、さまざまな病原体に対応する非特異的なものであるため、

自己細胞にも影響を与えるリスクがあります。一方で、自己細胞にはさまざまな補体制御因子が備わっており、補体の活性化を適切なレベルに制御しています。そのため、通常ならば自己細胞はダメージを受けずに、病原体のみが破壊・排除されるシステムになっています。

鶴沢：補体はどのように活性化し、病原体に対しどのように作用するのでしょうか。

図1 補体の活性化メカニズムと近位補体・終末補体の機能



1. Walport MJ. : N Engl J Med. 2001; 344: 1058-1066.
2. Rother RP, et al. : Nat Biotechnol. 2007; 25: 1256-1264
(本論文の著者にAlexion社の社員、Alexion社のコンサルタントをしている者およびAlexion社より講演料を受領している者が含まれる)
3. Conti-Fine BM, et al. : J Clin Invest. 2006; 116: 2843-2854. を参考に作成

木下：補体は古典経路、レクチン経路、第二経路という3つの異なる経路によって活性化されます(図1)。これらの経路は始動するメカニズムがそれぞれ異なりますが、いずれも活性化の結果、C3転換酵素が形成されます。C3転換酵素は、近位補体成分C3をC3aとC3bに分解します。C3bは病原体の表面に結合し、オプソニン化します。それにより、好中球やマクロファージなどの免疫細胞が病原体を認識できる

ようになり、病原体の貪食・除去が引き起こされます。

さらに、C3bから反応が進むと、終末補体のC5bが生成され、そこにC6~9が順に結合し、膜攻撃複合体(MAC)が形成されます。MACには脂質二重膜に孔を開ける働きがあり、膜に覆われたタイプの病原体、つまりグラム陰性菌やエンベロープウイルスを直接融解することができます。

3つの活性化経路の始動メカニズム

鵜沢：古典経路、レクチン経路、第二経路は、それぞれどのようなメカニズムで始動するのでしょうか。

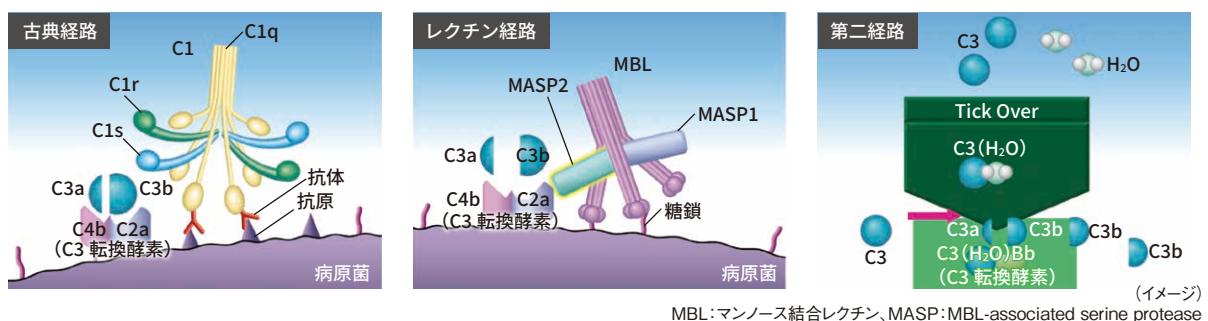
木下：古典経路は、抗体と一緒に働く経路です。侵入してきた病原体に対する抗体をあらかじめもっていると、その抗体が病原体に結合し、抗原抗体複合体が形成されます。すると、その抗原抗体複合体に補体の第1成分であるC1が結合し、活性化が開始されます(図2)。

レクチン経路は抗体に依存しない経路ですが、メカニズムは古典経路と類似しています。レクチンとは糖鎖に結合活性を示すタンパク質の総称で、レクチン経路では、C1qに似た構造をもつマンノース結合レクチン(MBL)が、病原体

の表面に発現している特有の糖鎖に結合することで、活性化が開始されます(図2)。なお、レクチン経路は抗体産生前から働くため、自然免疫において重要な役割を担っていると考えられています。

第二経路は、古典経路・レクチン経路とは異なり、体液や血液中で常に活性化されていて、この活性化反応はTick Overと呼ばれています。第二経路では、少しずつC3転換酵素が生成されており、それにより少量のC3bが持続的に供給されることになります。C3bは、病原体が存在しない場合はすぐに失活しますが、病原体が侵入してくるとその表面に結合します。病原体に結合したC3bがFactor Bと

図2 3つの活性化経路における近位補体の活性化メカニズム



古典経路 C1が抗原と反応した抗体に結合することによりC1sが活性化され、C4をC4aとC4bに分解し、さらに細胞膜上のC4bと結合したC2をC2aとC2bに分解する。形成されたC4b2a複合体はC3転換酵素として働き、C3をC3aとC3bに分解する。

レクチン経路 MBLが細菌膜上の糖鎖と結合することによりMASP2が活性化され、C4をC4aとC4bに、C2をC2aとC2bに分解する。その結果、古典経路と同様にC4b2a複合体が形成され、C3をC3aとC3bに分解する。

第二経路 第二経路では、C3が生体内の水分子と結合し、さらにFactor Bと結合してC3(H₂O)B複合体が形成される。C3(H₂O)B複合体はFactor Dの作用を受け、C3(H₂O)Bb複合体とBaに分解する。C3(H₂O)Bb複合体はC3転換酵素として働き、C3をC3aとC3bに分解する。

木下タロウ先生監修

結合し、Factor Dの作用を受けると、C3転換酵素が形成されます(図2)。

すなわち、C3bは病原体をオプソニン化するだけでなく、結合した病原体の表面で新たなC3転換酵素を形成し、C3bの生成を増幅させます。一方、古典経路やレクチン経路でもC3転換酵素が形成され、C3bが病原体の表面に結合するため、これらの経路の下流でも第二経路の増幅

が起こります(図1)。つまり、3つの経路はいずれも第二経路の増幅に帰着し、この増幅反応が生体防御機構の主軸の1つになると考えられます。



MACの形成と作用

鶴沢：補体は生体内で常に活性化の準備がされており、病原体の侵入により始動し、増幅されて生体防御の役目を果たすということですね。それでは、終末補体によるMACはどのように形成されて、どのように病原体を攻撃するのでしょうか。

木下：上記の3つの経路で生成されたC3bは、さらにC3転換酵素に結合し、C5を認識するC5転換酵素へと変換させます。C5転換酵素はC5をC5aとC5bに分解しますが、C5bはC6、

C7と結合し、C5b-7複合体を形成します。この複合体には脂質結合部位があり、病原体の外膜に結合することができます。C5b-7複合体にC8が結合してC5b-8複合体になると、脂質二重膜の中に陷入する反応が起こります。そこにC9が最大16分子まで重合し、膜を貫通するチャネルを形成します。このC5b-9複合体がMACであり、このチャネルを通して水が細胞内に流れ込むことで、病原体が融解します。

自己細胞における補体制御

鶴沢：補体の作用が自己細胞に向くことはないのでしょうか。木下：C3bやC4bは病原体の表面の水酸基やアミノ基に結合しますが、これらは自己細胞にもみられる官能基です。また、C5b-7複合体は脂質に結合する性質があるため、自己細胞の細胞膜にも結合することができます。したがって、病原体上で補体の活性化が起こった場合、近傍の自己細胞にもC4bやC3bが結合してオプソニン化してしまう、もしくは自己細胞の膜上にMACが形成される可能性もあります。

古典経路でトリガーとなる抗体が自己抗体であった場合は、自己細胞上で古典経路が活性化してしまいます。また、MACは一部のがん細胞にも作用して破壊することができますが、病的な状態では赤血球などの正常細胞も破壊してしまうことがあります。

加えて、C3aやC5aには、それぞれの受容体をもつ細胞に働いて、さまざまなメディエーターを分泌させ、炎症を起こす作用があり、こうした炎症も自己細胞に影響を与えます。

鶴沢：補体による自己細胞への攻撃は、どのように回避されているのでしょうか。

木下：自己細胞には、補体の作用から免れるための補体制御因子が備わっています。代表的なものに、CD55とCD59があります。これらはいずれもグリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)アンカー型タンパク質で、糖脂質であるGPIによって膜にアンカーされているため、脂質二重膜上で流動的に動くことができます。

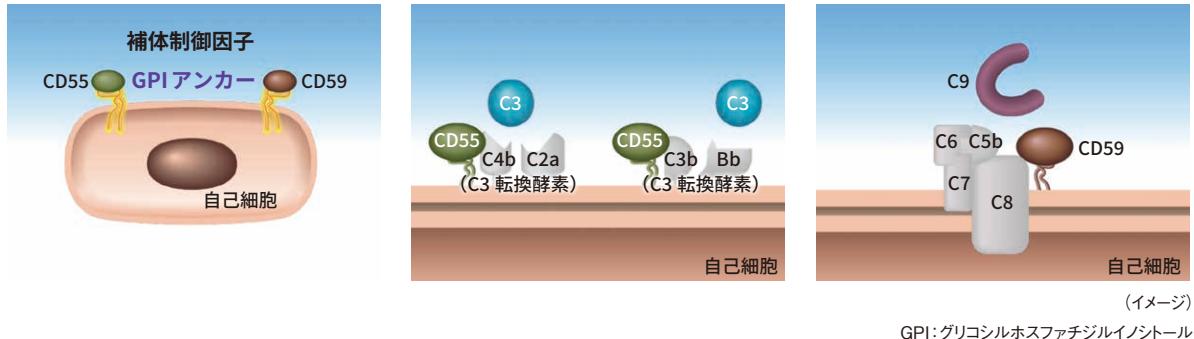
自己細胞上にC4b2aやC3bBbが結合すると、CD55がC4bやC3bに結合し、C3転換酵素を失活させます。また、自己細胞上でC5b-8複合体の形成まで反応が進んでしまった場合は、CD59がC5b-8複合体に結合し、C9の重合を阻害することにより、MACの形成を阻止します(図3)。

鶴沢：ほかのタイプの補体制御因子もありますか。

木下：ほかにも膜貫通型のCD46やCD35などはC3転換酵素を阻害する働きをしますし、また、可溶性の補体制御因子として、第二経路のTick Overで持続的に供給されるC3bの分解に関与するFactor Hなども知られています。

このように、生体内には多数の補体制御因子が存在しますが、補体の活性化が制御因子の作用を上回るほど亢進さ

図3 補体制御因子による自己防御



自己細胞膜上に存在するGPIアンカー型の補体制御因子であるCD55は、C3転換酵素に結合して酵素を解離し、失活させる。一方、CD59はC5b-8に結合し、C9の重合を阻害することによりMAC形成を阻止する。

木下タロウ先生監修

れる、もしくは制御因子の作用が何らかの原因で低下した場合は、補体によって自己細胞が攻撃されてしまいます。そのため、生体の自己防御においては、補体系のホメオスタシスが非常に重要な要素の1つになると考えられます。

鵜沢：つまり、補体系のホメオスタシスが破綻し、補体の過剰な活性化や異常が生じると自己細胞が攻撃され、ひいては自己免疫疾患の発症や悪化の原因になりうるということがよくわかりました。

重症筋無力症(MG)における補体の関与

抗アセチルコリン受容体(AChR)抗体陽性MGの発症機序

鵜沢：それでは、MGの病態では補体がどのようにかかわっているか、見ていきたいと思います。

木下：MGは、神経筋接合部のシナプス後膜上のAChRや筋特異的受容体型チロシンキナーゼ(MuSK)などの分子に対する自己抗体により引き起こされる自己免疫疾患ですが、抗AChR抗体陽性MGでは、どのように神経筋伝達障害が起こるのでしょうか。

鵜沢：抗AChR抗体陽性MGにおける神経筋伝達障害には、大きく3つの機序が想定されています(図4)。1つ目として、AChRに抗AChR抗体が結合すると、本来結合すべきアセチルコリン(ACh)が受容体に結合できなくなり、受容体のイオンチャネル活性が障害されることが考えられています。

2つ目としては、AChRと抗AChR抗体の間に架橋が形成され、受容体が細胞内に取り込まれて分解されることが知られていますが、これにより受容体の数が減少し、神経筋伝達障害が生じることが考えられています。

最後に、抗AChR抗体にC1qが結合することで補体の古典経路が活性化し、最終産物のMACが形成されて神経筋接合部のシナプス後膜が破壊される



ことが考えられています。

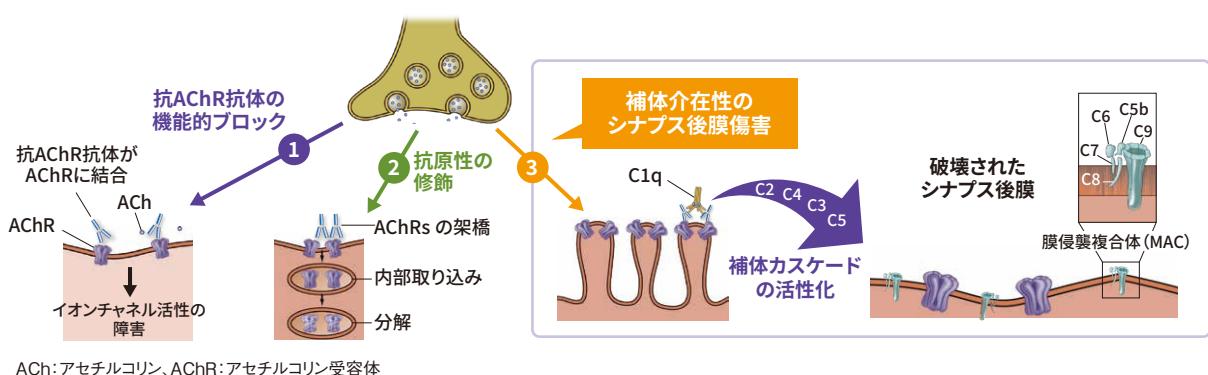
木下：3つ目の機序に補体が関与していますが、抗AChR抗体陽性MG患者さんでは実際に補体が検出されるのでしょうか。

鶴沢：抗AChR抗体陽性例を含むMG患者さん30例から採取した筋組織を用いた研究では、アセチルコリンエステラーゼが検出される神経筋接合部に、MACが沈着している様子が

観察されました(図5)。また、評価を行った神経筋接合部(n=563)のすべてでMACが検出され¹⁾、MGの病態に補体が関与していることが示されています。

MG患者さん89例を対象に血中のC3濃度を測定した研究では、ステロイド^{*}や免疫グロブリン^{*}による治療を受けた抗AChR抗体陽性例において、治療前のC3濃度の低下および

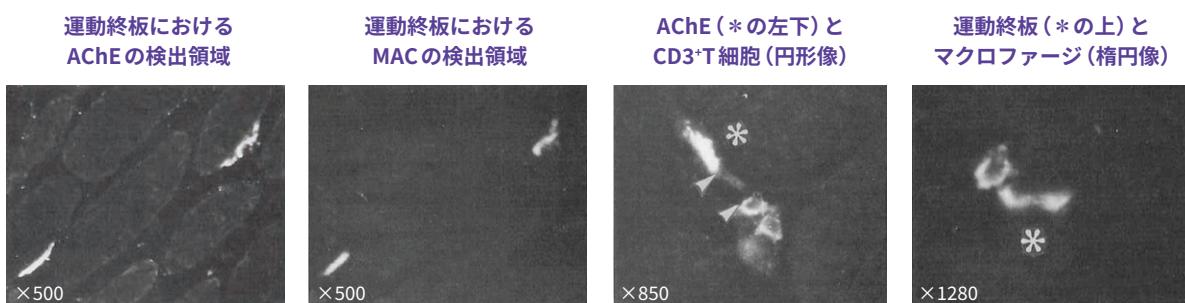
図4 抗AChR抗体陽性MGにおける神経筋伝達障害



1. Conti-Fine BM, et al. : J Clin Invest. 2006; 116: 2843-2854.

2. 鶴沢顕之, 桑原聰: Brain and Nerve. 2019; 71: 565-570. を参考に作成

図5 MG患者の神経筋接合部におけるMACの検出(海外データ)



MG患者から採取した凍結筋組織標本において、それぞれ抗ポリクローナルC9-MA抗体、ビオチン標識AE1、抗CD3抗体、およびBer-MAC3抗体を用い、運動終板のMAC、AChE、CD3⁺T細胞、マクロファージを検出した。

*:筋線維、2つの矢頭:T細胞と運動終板の間の最短距離(12.5μm)

AChE:アセチルコリンエステラーゼ、MAC:膜侵襲複合体

【試験概要】MG患者30例から採取した筋組織を用い、免疫細胞化学染色法により炎症細胞の集積部位を特定し、運動終板に局在する炎症細胞を測定するとともにこれらの細胞免疫表現型を評価した。また、運動終板におけるMACの発現についても検討した。

Nakano S and Engel AG. : Neurology. 1993; 43: 1167-1172.

治療後のC3濃度の回復が認められました²⁾。このことから、病勢不良時には補体が大量に消費されて、血液中の補体濃度が低下することが考えられます。

またラットを用いた研究ではありますが、抗AChR抗体を注入し、実験的にMGを誘発した系で、抗AChR抗体注入前に抗C5抗体を投与すると、コントロールであるIgG投与

時よりも臨床スコアが有意に改善することが示されました³⁾。加えて、これらのMG誘発ラットでは、筋組織中の神経筋接合部においてC9の沈着および単球やマクロファージの炎症性の浸潤が認められましたが、抗C5抗体を投与された個体ではC9の沈着が低減し、炎症が抑制されることが示されました³⁾。

※本邦では一部のステロイドおよび免疫グロブリン療法にはMGの適応はありません。

MG患者における補体および補体制御因子の動態

木下：では、MG患者さんでは補体をコントロールする制御因子はどのように変化しているのでしょうか。

鵜沢：炎症性の神経障害を伴わない多系統萎縮症患者さんおよび筋萎縮性側索硬化症患者さんを対照として、MG患者さんの血清中の補体や制御因子の濃度を比較した結果では、C3濃度、C4濃度に群間差はみられませんでした。可溶性のC5b-9複合体濃度はMG群で上昇傾向にあり、治療1年後の重症度と正の相関を示す傾向がありました。また、補体制御因子の中では、第二経路に関与するプロパジン濃度がMG群で減少していました⁴⁾。

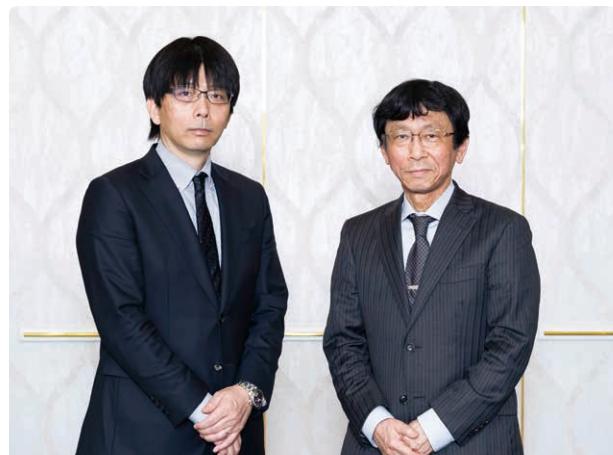
木下：C3濃度とC4濃度に群間差がみられなかったのは、これらの成分はもともと高濃度に存在するため、きわめて高いレベルの活性化による大量消費が起こらなければ、濃度の低下が数値としてあらわれにくい可能性があると考えられます。一方、プロパジンは血中濃度が低いため、活性化レベルの変化が濃度変動としてあらわれやすいかもしれません。また、可溶性C5b-9複合体濃度と臨床症状とのタイムラグは、終末補体の活性化の亢進は即時に組織に影響を与えるのではなく、臨床症状としては遅れて出現することを反映している可能性があります。

鵜沢：はい、MGでは、補体の消費の場が神経筋接合部という非常に小さい領域に限られているため、補体の増減は血中濃度に反映されにくい可能性があります。また、MGでは眼瞼下垂や複視といった眼の症状が起こりやすいのです

が、そのような器官ではもともと補体制御因子の発現が低く、活性化と制御のバランスが崩れやすい可能性も考えられます。

木下：そうですね。活性化と制御のバランスは、病態を理解するうえで大事なポイントになると 생각ています。MG患者さんにおける補体や補体制御因子の動態については、不明な点も多く残されていますが、補体に関連するバイオマーカーが確立されれば、治療選択や治療反応性の検討に役立つことが期待されます。

鵜沢：今回は、生体内での補体の役割やMG病態における補体の関与などについて、木下先生と大変興味深いお話をさせていただきました。ありがとうございました。



引用文献

- 1) Nakano S and Engel AG. : Neurology. 1993; 43: 1167-1172.
- 2) Liu A, et al. : Muscle Nerve. 2009; 40: 801-808.
- 3) Zhou Y, et al. : J Immunol. 2007; 179: 8562-8567(本論文の著者にAlexion社の社員が含まれる).
- 4) Ozawa Y, et al. : Eur J Neurol. 2021; 28: 314- 322.

