

ES1-1

補体系からみた自己免疫性神経疾患の病態

東北大学医学部神経内科 黒田 宙 先生

本講演では視神経脊髄炎(NMO)、ギラン・バレー症候群(GBS)を取り上げているが、エクリズマブの両疾患に対する適応はない。

補体活性化経路と補体の機能

補体系は30種類以上の蛋白質からなり、自然免疫及び獲得免疫の活性化などに重要な役割を持つ。

補体活性化経路

補体は多くのステップを経て活性化されるが、その経路には、古典経路、第二経路、レクチン経路の3つがある(図1)。また、これらの経路における最終ステップであるC5から膜侵襲複合体(MAC)に至る最終ステップは後期経路と呼ばれる。古典経路は抗体による抗原認識、レクチン経路はレクチンによる糖鎖認識、第二経路は病原体表面の活性化物質によってそれぞれ活性化される。また、異物排除に特に重要とされるのはC3bの結合以降のステップである<sup>12)</sup>。

補体の主な機能と特性

補体の主な機能としては、病原体をオプソニン化してマクロファージによる貪食を促進すること、MACを形成して溶菌作用を促進すること、また補体フラグメント(C3a、C5a)による炎症反応の誘発などがある<sup>3)</sup>。

このような補体の機能は、補体がそれぞれ特異的レセプター[C3bとC4bはCR1(CD35)、C3dとC3dgはCR2(CD21)、iC3bはCR3、C1qはC1qR、C3aはC3aR、C5aはC5aRなど]に結合することにより発揮される。その機能は様々であり、例えば、C3aと

C5aは好中球、マクロファージ、血管内皮細胞などに発現するC3aRとC5aRにそれぞれ結合して、炎症反応(走化性、活性化、血管透過性亢進など)を誘発する<sup>3)</sup>。

補体機能の特性としては、①古典経路によるC1活性化には抗原に結合し構造変化を起こしたFc部分が2個以上必要であること、②MAC形成の程度により細胞破壊まで至るMACとそこまで至らないMAC(sublytic MAC)が存在し、sublytic MACは炎症性サイトカイン様作用を持つこと、③別の経路(alternative pathway)による抗体産生の促進がみられることなどがある。

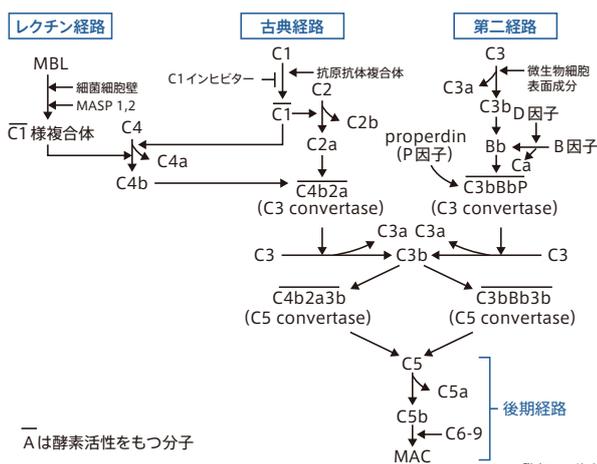
補体欠損症と抗補体療法の臨床応用

補体の欠損は、様々な疾患の原因となる。補体活性化経路の前期成分が欠損した場合には、感染症、自己免疫性疾患(全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、糸球体炎、橋本病など)の原因となる。一方、後期成分であるC5~9が欠損した場合には、髄膜炎菌感染症のリスクが高まる。

補体は多くの機能や疾患に関与しているため、補体は様々な疾患治療における重要なターゲットとされ、すでに抗補体療法が臨床応用されている。例えば、エクリズマブは補体活性化経路においてヒト補体C5の開裂を阻害することにより、終末補体複合体C5b~9の生成を阻害するヒト化C5モノクローナル抗体である。エクリズマブは最初、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)を適応として承認され、その後、非典型型溶血性尿毒症症候群(aHUS)への適応を広げ、2017年12月には重症筋無力症(MG)にも適応を広げている\*。

\* 適応は「発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制」、「非典型型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制」、「全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)」である。

図1 補体活性化経路



免疫性神経疾患の病態と補体

いくつかの免疫性神経疾患の発症や進行には自己抗体や補体が深く関与しており、代表的な疾患としてMG、視神経脊髄炎(NMO)、ギラン・バレー症候群(GBS)がある。

重症筋無力症(MG)

MGは、日内変動を伴う筋の易疲労性・脱力を主徴とする神経疾患である。MGは、神経筋接合部の後シナプス膜に存在するニコチン性Aセチルコリン受容体に対する自己抗体[抗Aセチルコリン受容体抗体(抗AChR抗体)]が神経伝達をブロックすることで発症する(図2)<sup>4)</sup>。それ以外にも、MGの病態には、抗AChR抗体による抗原性の修飾や、補体介在性の後シナプス膜傷害などが

深く関与している。補体の関与に関しては、MGでは神経筋接合部においてAChRの脱落やIgGの沈着がみられるだけでなくC3、C5b~9の沈着がみられることや、運動神経終板においてC9やMACの沈着がみられるなどが実験モデルやヒトにおいて報告されている<sup>5-9)</sup>。また、抗AChR抗体以外にも抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体(抗MuSK抗体)、抗リアノジン抗体などの自己抗体の関与も考えられている。

### 視神経脊髄炎 (NMO)

NMOは、重度の視神経炎と横断性脊髄炎を中核症状とする炎症性中枢神経疾患である。NMOの原因となる自己抗体はアストロサイト足突起に多く存在する水チャネルタンパクaquaporin-4 (AQP4)を認識する抗AQP抗体である。NMOの病態には、抗AQP抗体及び補体介在性のアストロサイト傷害が深く関与している(図3a)<sup>10)</sup>。例えば、急性期NMO病変においては、AQP4の脱落、血管周囲への免疫グロブリンと活性化補体の沈着、炎症性浸潤などがみられることが報告されている<sup>11)</sup>。また、AQP4-IgGが細胞傷害性を発揮するには補体を必要とすることも報告されている<sup>12)</sup>。さらに、我々もNMO患者の髄液中にはC5aの上昇がみられ、再発重症度と髄液中C5a濃度は相関することを確認している<sup>13)</sup>。

### ギラン・バレー症候群 (GBS)

GBSは、急性~亜急性経過の自己免疫性末梢神経障害で脱髄型と軸索型に分けられる。急性期には糖脂質に対する自己抗

体(抗ガングリオシド抗体)が高率に検出され、病原体由来抗原(*Campylobacter jejuni*など)に対するmolecular mimicry\*が存在する。GBSにおける髄鞘や軸索の傷害には補体が深く関与している(図3b)<sup>14)</sup>。

\* molecular mimicry: 本来無関係である感染微生物抗原と主抗原の間に一次構造、あるいは高次構造の類似性が存在することをいう。これにより両者間に免疫学的に交差反応が生じ自己抗原に対して抗体が産生されたり、T細胞を介した免疫応答による自己組織の障害が生じ、自己免疫反応が生じると考えられている。

これらの免疫性神経疾患のなかで、全身型重症筋無力症に対してはすでに抗補体療法としてヒト化C5モノクローナル抗体であるエクリズマブが使用可能である。今後、NMOとGBSなどの免疫性神経疾患に関しても発症のメカニズムの解明がさらに進むとともに、より有効な治療薬の開発が期待される。

#### <参考文献>

- 1) Walport MJ. N Engl J Med. 2001, 344: 1140-1144.
- 2) Walport MJ. N Engl J Med. 2001, 344: 1058-1066.
- 3) Fujita T. Nat Rev Immunol. 2002, 2: 346-353.
- 4) Conti-Fine BM, et al. J Clin Invest. 2006, 116: 2843-2854.
- 5) Sahashi K, et al. J Neuropathol Exp Neurol. 1978, 37: 212-223.
- 6) Graus YM, et al. J Immunol. 1993, 150: 4093-4103.
- 7) Engel AG, et al. Mayo Clin Proc. 1977, 52: 267-280.
- 8) Sahashi K, et al. J Neuropathol Exp Neurol. 1980, 39: 160-172.
- 9) Nakano S, et al. Neurology. 1993, 43: 1167-1172.
- 10) Pittock SJ, et al. Ann N Y Acad Sci. 2016, 1366: 20-39.
- 11) Misu T, et al. Brain. 2007, 130: 1224-1234.
- 12) Hinson SR, et al. Neurology. 2007, 69: 2221-2231.
- 13) Kuroda H, et al. J Neuroimmunol. 2013, 254: 178-182.
- 14) van den Berg B, et al. Nat Rev Neurol. 2014, 10: 469-482.

図2 抗AChR抗体陽性MGの神経伝達を障害する主要な3経路

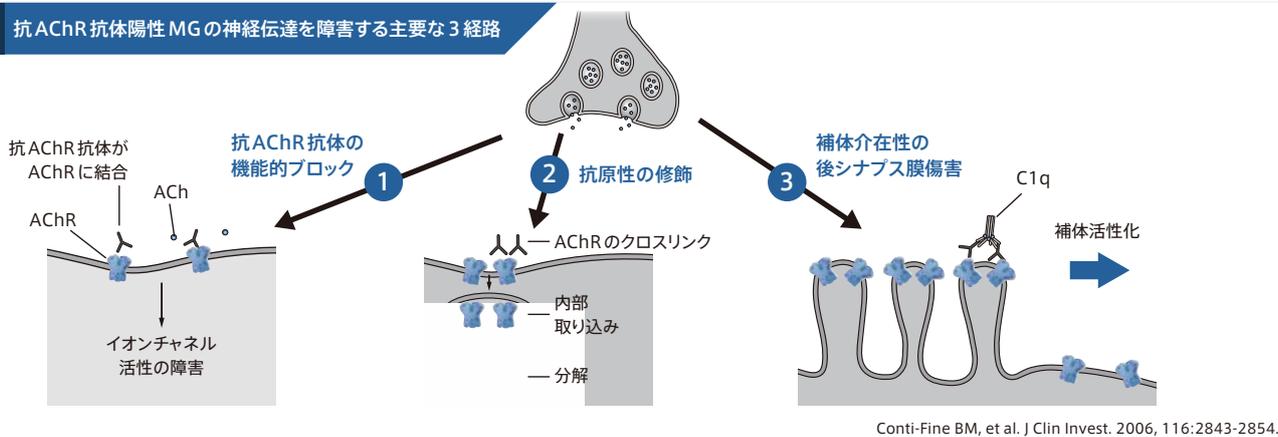
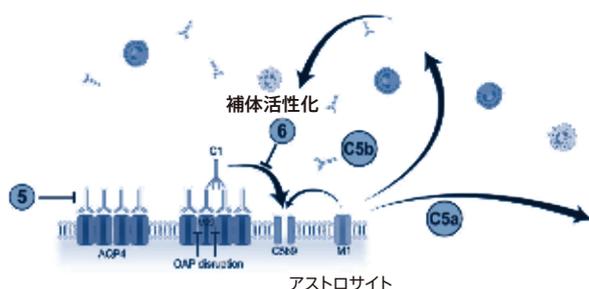


図3 NMOとGBSの病態における補体の関与

#### a. NMOにおける補体介在性のアストロサイト傷害



#### b. GBSにおける補体介在性の軸索、髄鞘傷害

