

## 何故 IgG4 が高値の時にあらゆる herpes 感染症状が出現するのか？ IgG4 関連疾患の原因

は herpes である。

というのは IgG4 関連疾患はこの世の絶対にあり得ない自己免疫疾患ではなく自己免疫疾患は herpes によるものですから IgG4 が高値と herpes 増殖と補体の三つの関係を明確にする論文書くことによって IgG4 関連疾患は herpes が原因であることを明らかにします。IgG4 が補体の活性化の古典経路を活性化できないためにヘルペスが増殖してしまう IgG4 関連疾患が起こることを理論的に証明します。

実は特定の病原体であるヘルペスを認識できヘルペスだけに集中できる武器を持っている獲得免疫でもってしても戦っても殺しきれない herpes ウイルスを 7 億年前に生れた補体系という自然免疫が獲得免疫よりも優れた herpes 殺しの機能を三つの補体経路を活性化して発揮します。にもかかわらず IgG4 が三つの補体経路の中で herpes 退治の最も優れた古典経路である補体の C1q を活性化できないことが原因なのです。この私の理論を下に詳しく書いていきましょう。

何故、IgG4 が三つの補体経路の中で herpes 退治の最も優れた古典経路である補体の C1q を活性化できないのでしょうか？

補体とは何でしょうか？ 19 世紀後半に血清中に細菌などの微生物を殺すことができる成分があり、そこには「熱安定性」と「易熱性」を持った 2 つで構成されることが示され、「易熱性」を持った成分は正常血清中に保持され非特異的な抗微生物活性を持つことがわかり、「補体」と呼ばれるようになりました。人では 7 億年前に生れたウニも持っている補体は血液のみならず組織にも多くあります。易熱性は「イネツセイ」と読み、耐熱性の反対語で、補体は熱に弱いという意味です。補体は血清中にあり、免疫系の細胞を補助する意味で命名された。補体の重要性は三か月の胎児にすでに作られており、更に主要な 30 種類の補体成分の一つでも欠陥があれば感染症のために長生きが出来ないのです。

人ではタンパク質である補体の成分は C1~C9 で、C1 にはさらに C1q、C1r、C1s の 3 つの、その他は C5a、C5b といったように 2 つのそれぞれサブタイプを持ち全部で 30 種類余りあります。補体の C1q の分子構造は A-chain、B-chain、c-chain 各 6 個の合計 18 個のポリペプチドから構成されています。各鎖は、N 末にコラーゲン様領域を有し、C 末は球状構造を持っている。それぞれのタンパク質をコードする遺伝子は、染色体 1 番上で A-C-B の順に配置されている。蛋白の N 末端と C 末端とは何でしょうか？ タンパク質の先頭は、アミノ基のもつ N(窒素原子)に由来して N 末端とか N 末と呼ばれます。一方、タンパク質の最後尾は、カルボキシル基のもつ C(炭素原子)に由来して C 末端とか C 末と呼ばれます。蛋白である補体の機能は主に IgM 抗体と C1q と herpes ウイルスなどの病原体の三つが結合すると補体の古典経路を活性化して herpes ウイルスを殺傷する免疫反応を仲介できるの

です。補体成分は C1 から C9 まであり、これらのタンパク質群が連鎖的に活性化して免疫反応を起こす。C1 は、体液性免疫の herpes ウイルスが抗原となった抗体抗原複合体が最初に結合する補体であり、補体が活性化して連鎖反応を起こし最後は herpes を殺すことが出来るのです。

自然免疫系の補体活性化経路の三つの経路があり、「古典経路」「レクチン経路」「第二経路」です。その中で古典経路と呼ばれる反応は、C1 複合体 (C1q, C1r, C1s) の活性化がトリガーとなり、herpes 抗原と複合体を形成した抗体の IgM や IgG に C1q が結合したときに古典経路の活性化が起こります。また C1q が病原体表面に直接結合した場合にも活性化できます。この二つの結合のいずれかにより C1 複合体が活性化し、古典経路と呼ばれる補体の活性化が始まるのです。抗原抗体複合体を形成した 5 量体の IgG4 と IgG 1、IgG 2、IgG 3 だけが C1q に結合できるのですが IgG4 だけが C1q に結合できないのです。何故ならば IgG4 の Fc 部分だけでは C1q に結合できないので古典経路の活性化が IgG4 は不可能であるのです。

現代に残された全ての人に感染してかつあらゆる細胞に感染してあらゆる細胞に癌を起こすウイルスは何でしょうか？ herpes ウイルスなのです。免疫が落ちた中高年の人に感染して細胞に侵入して潜伏感染している間に免疫が落ちていることを察知したヘルペスは増殖しまくって組織や血液やリンパに大量に出ていくときに herpes を最初に見つけるのは補体です。その補体の中で古典経路と呼ばれる反応は、herpes 抗原と複合体を形成した抗体の IgM や IgG に C1q が結合したときに C1 複合体 (C1q, C1r, C1s) の活性化がきっかけとなり、大掛かりな古典経路の活性化が起こります。また C1q がヘルペスウイルスのような病原体表面に直接結合することはできません。しかしこの場合には C1 複合体は活性化できません。

C1 複合体が活性化して初めて、古典経路と呼ばれる補体の活性化が始まると IgM、IgG 1、IgG 2、IgG 3 の抗体はどんどん消費されて減っていきませんが IgG4 だけは C1 複合体 (C1q, C1r, C1s) と結びつかないので減っていくことがないので IgG4 だけが増えているように見えるのです。更に IgG4 だけは IgE 抗体と同じくアレルギーに関与していますが IgG 1、IgG 2、IgG 3 の抗体はアレルギーには一切関わりがありません。IgG4 関連疾患の患者さんは私が良くした IgG4 関連疾患の方も多かれ少なかれアレルギー疾患を持っておりアレルギー物質にさらされたアレルギーの人はドンドン IgG4 抗体を作らなければならないので IgG4 抗体は高くなるのです。例えば花粉症に時期に IgG4 関連疾患と診断された IgG4 関連疾患の患者さんの IgG4 は急激に上昇することになるのです。IgG4 関連疾患の年齢分布は中高年の男性に比較的多く認められ、唾液腺や涙腺が冒される中高年の患者さんには男女差は無いのは何故でしょうか？ IgG4 関連疾患は中高年のストレスが一番多い年齢層に見られるのは、一番ストレスのかかる中高年齢層であり免疫低下のために herpes が増えるからです。中高年齢層とは中高年および高齢者の総称でおおむね 40 代以上から 60 代の年齢を指す

ことが多い。**IgG4 関連疾患は男女差がありますか？**疫学 IgG4 関連疾患の発症年齢は 60 歳代にピークがあり、男女比はミクリツ病を除くと明らかに男性に多い。ミクリツ病ではやや女性に多いとされる。**ミクリツ病とは**、IgG4 関連疾患と呼ばれる疾患のなかで、特に涙腺や唾液腺に病変がみられるものを指します。ミクリツ病では、涙や唾液の分泌が低下するといった症状が現れます。同じように涙腺や唾液腺に分泌が低下する病変を認める疾患として、「シェーグレン症候群」と呼ばれるものが知られていますがどちらも herpes が原因ですから同じ病気です。病名が異なるだけです。

**「金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科の水島伊知郎先生が書かれた IgG4 関連疾患とは」と言うタイトルの現代医療の水準を代弁する文章の中身のすべての誤りを訂正しながら IgG4 関連疾患の原因は herpes である事を証明します。**

IgG4 関連疾患(IgG4 related disease: IgG4RD)とは、主に脾臓、唾液腺、涙腺、腎臓、血管、後腹膜などを含む全身のいろいろな臓器が腫れたり、硬くなったりする原因不明の病気とされているのですがストレスが多くて免疫を下げ過ぎて herpes が全身に細胞に感染して生ずるヘルペス性感染症です。何らかの免疫異常が関わっていると考えられていると言われていますがそのとおりで免疫を落とし過ぎたために herpes が増えたから免疫低下異常によって生じたのです。多くの患者さんで見られる特徴的な免疫異常の一つとして、IgG4 という免疫グロブリンの一種が血液中で高値であること、おかされた臓器に IgG4 を産生する細胞が数多く浸潤していることが挙げられますが臨床的には正しいのですが何故かに対する考察がありません。IgG4 が高値であるのは真上で説明したように IgG4 だけが Fc 領域に補体の古典経路の C1q が結合できないからです。

症状や検査については自覚する症状がないか、あっても軽度であることが多い病気なのは herpes ウイルスとは闘っても死ぬことがないから軽症なのです。また、herpes と闘っている戦場である臓器により現れてくる症状も異なり、脾臓や胆管の病変では腹痛や皮膚の黄染(黄疸)が、唾液腺、涙腺の病変では同部の腫れに加えてドライアイや口腔乾燥が、肺の病変では咳や喘鳴が、血管周囲や骨盤内の病変ではむくみや腹痛、腰痛などがみられることがあるのは herpes はあらゆる臓器に感染するからです。この病気自体は悪性腫瘍ではありませんが、病気の診断の前後や治療の経過中に、悪性腫瘍(悪性リンパ腫、いろいろな臓器のがん)を認めることが一般人口における頻度よりも多いとされるのは最後の病気となる癌の原因は herpes が遺伝子を癌化させるからです。

検査結果では血液中の免疫グロブリン、特に IgG4 値の増加がしばしばみられますが、IgG4 が高いから IgG4 関連疾患が起こるのではなく上に述べた理由で herpes が増えたからです。癌についてはロイアル-レイモンド-ライフ博士の「癌光療法」の[ここ](#)をよんでください。またおかされる臓器により腎機能障害(腎臓、血管周囲・骨盤内病変)、血中ビリルビン値や肝胆道系酵素の上昇(脾臓、胆管病変)などを認めることがあるのもヘルペスあらゆる臓器に感染してヘルペスがネクロシスと言う細胞死が起こり細胞や臓器に機能不全となっ

てしまうからです。CT 検査などの画像検査で、herpes によって感染した臓器は全体的もしくは部分的に腫れることが特徴ですが、早期の段階では腫れが目立たないこともあるのは herpes の感染が少ないからです。

確定診断のためには、おかされている臓器の一部を採取(生検)することが望ましく、得られた組織では IgG4 の産生細胞を含んだ炎症像や線維化を認めることが特徴ですが生検は痛い上に傷が残り金もかかり生検したからと言って今の医者が治せない病気と断言しているから 100%無駄です。しかも治療はステロイドですから最低の医学が現代医学であるのはステロイドは治療薬ではなく免疫を抑えてこの病気の原因であるヘルペスを増やしているだけです。人殺し医療そのものです。医者が減って難病は激減するでしょう。病気を治すのは自分の免疫しかないのです。従って最高の医者は 36 億年臨床を続けてきた免疫の遺伝子であり最高に薬は免疫の遺伝子が作らせてきた蛋白なのです。にも関わらず遺伝子を抑制する高価な薬を作りかつ免疫の遺伝子が作る最高の免疫を高める蛋白の働きを抑え込む薬を作ってお金を儲けて患者が苦しんでいる姿を見ても平然としているのが世界中の医者なのです。哀しいですね。現代の病気の原因は herpes と化学物質だけですが、誰も気が付いていません。いや地位の高い偉い大学の先生たちは知っているのですが金儲けのために病気を治して廃業せざるを得なくなるので口が裂けても自分たちが病気を作っていることを認めません。これも金がすべての快樂をもたらす資本主義が作ったどうにもならない真実なのです。

診断の仕方はこれまでに述べてきた、症状、血液検査、画像検査の特徴や、生検が行われた場合はその組織の特徴を総合的に考慮して診断されますが IgG4 関連疾患が何故起こるのかの根本については誰も語らないので診察遊び、検査遊び、診断遊び、病気づくり遊びをやっているだけで最後は患者さんを苦しめることになるだけです。指定難病のため重症度に照らした上で医療助成の対象となることもあるのも金が一番大切である資本主義体制の社会であるからです。金で病気を治せないにもかかわらずです。医療助成の金も最後は医療界の懐に入っていくのですから医者は丸儲けですから頭のいい生徒は医者になりたがるのは資本主義体制では当たり前のことです。医者になるのは病気を治すどころか、病気を作ってお金を永遠に儲けるためなのです。

治療についてはステロイド治療が有効なのは当たり前のことなのです。症状が一時的に取れる上に病気を治せないから医者にとっては最高の治療がステロイドなのです。稀に腫れが自然に改善することもありますので、おかされた臓器の機能障害が明らかでない場合は治療を急がないこともあります。機能障害が明らかでない場合には速やかな大量のステロイドを投与する治療開始が必要なのは免疫を抑えるとヘルペスは増えるばかりですから病気がこっそりと気づかれずに拡大して臓器の機能障害も増えているのです。何故ならば herpes が感染しているのは臓器ではなく臓器の組織の細胞なのです。この細胞の中で herpes が羽を伸ばして増えまくっているのです。多くの細胞はネクロシス（壊死）を起こしやすくなっているのです。細胞が破壊されて細胞の機能障害が更に臓器の機能障害を起こし

ているのを医者たちは患者に説明しないのです。つまり免疫が強い時には免疫とヘルペスとの戦いは症状として出るので炎症のために細胞崩壊が生じていることを患者も気づくのですがステロイドを使うと炎症が起こらないので症状がないことはよくなっていると思わせることが出来るのです。この病気におけるステロイド治療では大量投与を必要とすることは稀で、中等量以下でよいとされています。ステロイド治療においてはいろいろな副作用が起こることもあり得ますので、それによりステロイドを使用できない時や、ステロイドの効果が十分でない場合には免疫抑制薬を使用することがありますが免疫を抑える薬が免疫抑制薬なので免疫を抑える限りにおいては病気は絶対に治らないことはステロイドと同じことなのです。

生活上の注意点は一般的なこととして、アルコールの多飲、喫煙、ストレス、不眠などを避け、規則正しい生活をするを心がけストレスを避けることは言うまでもないことです。ましょう。また、ステロイド、免疫抑制薬での治療中には、手洗い、うがい、マスク着用、人込みを避けるなどの感染予防をしっかりと行うのは免疫を抑える薬を飲んでいいる時はかぜにかかっても肺炎を起こすことがあるからです。以上、金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科・水島伊知郎先生の説の誤りを指摘しながら批判して IgG4 関連疾患の原因は herpes である事を理論的に明確にしました。

次に二つ目の間違った理論である「原因不明の難病「IgG4 関連疾患」における臓器障害のメカニズムを解明～IgG4 抗体と細胞傷害性 T 細胞の相乗効果で炎症が増悪～研究の要旨とポイント」と言うタイトルの東京理科大学生命医科学研究所分子病態学研究部門の久保允人教授らの研究グループの研究を詳細に批判的に間違いを指摘しながら私の正しい理論である「IgG4 関連疾患の原因は herpes である」を披瀝し正しい論文に訂正しましょう。私が何故私の理論が絶対に正しいと主張するのは「IgG4 関連疾患」を治した経験を持っているからです。論より証拠です。

1. 全身の様々な臓器に炎症による障害が起きる原因不明の難病「IgG4 関連疾患」で、臓器に強い炎症反応が生じるメカニズムを明らかにしました。これは的外れのメカニズムです。
2. IgG4 関連疾患は、日本では 8,000～20,000 人の患者がいるとされていますが、発症や増悪に関するメカニズムには未だ不明な点が多く、厚生労働省により難病に指定されていますがメカニズムは herpes が炎症を起こしている臓器の細胞に感染したためです。IgG4 関連疾患は難病に指定される必要もないのです。原因がわかりしかも治せるからです。原因は herpes ウイルスであるにすぎないからです。抗ヘルペス剤と漢方煎じ薬で治ります。更に付け加えると患者さんに対してストレスをかけて免疫を下げても herpes を増やすことはできる限り避けるように指導してあげることです。他人の幸せを喜んであげる心を持つことです。
3. 今回の研究により、臓器の細胞に炎症を引き起こしているのは、病原体を攻撃して排除する免疫細胞の一つである「細胞傷害性 T 細胞」であること、IgG4 抗体が血液中に存在する

とき、細胞傷害性 T 細胞の働きが活性化され、炎症が増悪することがわかりましたのも嘘です。「細胞傷害性 T 細胞 (CTL)」が殺しにかかっている病原体は herpes 感染細胞であり IgG4 抗体は炎症には全くかかわりがないからです。

4. 炎症が発生、増悪するメカニズムが明らかになったことにより、IgG4 関連疾患に対する新たな治療戦略を提示することができました。IgG4 関連疾患に対する新たな治療戦略を提示する必要は何もないのです。原因は herpes ウイルスであるので、抗ヘルペス剤と免疫を上げる漢方煎じ薬を服用してストレスを減らすことです。

東京理科大学生命医科学研究所分子病態学研究部門の久保允人教授らの研究グループは、肝臓、すい臓、腎臓などの臓器や、血管、涙腺、唾液腺など、全身の様々な組織に腫れや炎症を生じる原因不明の難病「IgG4 関連疾患」について、臓器に強い炎症が生じるメカニズムを明らかにしましたとなっていますが間違いのメカニズムです。メカニズムという言葉も原因と書くべきです。

IgG4 は、細菌やウイルスなどの病原体に対して身体が抵抗するためのシステム「免疫」に関わる B 細胞が作る抗体タンパク質です。身体に侵入した病原体や、病原体に既に侵された細胞などと結合し、病原体を中和反応によって無力化したり、白血球などの免疫細胞が病原体を攻撃する際の目印としてのオプソニン (味付け) として働いたりする物質をまとめて抗体と呼びますが、IgG4 もこの抗体の一つです。

IgG4 関連疾患の患者では、①herpes が感染した臓器に炎症性の腫れがみられるほか、②血中の IgG4 の濃度が病気がない人の正常値と比べて高くなっており、③IgG4 を産生する「IgG4 を産生する形質細胞」が異常に増えて臓器に浸潤しています。逆に言えば、この三つを除いて患者同士で共通する特徴はあまりありません。炎症が起こる臓器は感染 herpes の多少によって患者によってまちまちで、起きた臓器や炎症の程度によって自覚症状も異なります。ステロイド剤など免疫を抑える薬で症状が改善する機会が多いことから、herpes が病気の原因であり自己免疫疾患であるのは間違いで元来、自己の免疫が自己を攻撃することは絶対にはないからです。自己免疫疾患の原因は herpes です。何故ないのかと言うと液性免疫も細胞性免疫も自己の成分もすべて自分であると言う診断書である MHC がすべて同じであるからです。免疫は敵と認識して攻撃するのは自分と同じ MHC を持っていないかまたは異なった MHC を持っている他人の臓器だけです。疾患の発生、進行などのメカニズムには不明な点が多く、治療法の開発のためにもメカニズムの解明が待たれていましたと言う文も誤りです。メカニズムには不明な点は何一つなく治療法の開発も必要なしです。原因は herpes であり治療法は抗ヘルペス剤の投与だけです。

久保教授らのグループでは、マウスを使った実験で、血中に IgG4 抗体が存在すると、免疫系の細胞の一つで異物を破壊する能力を持つ「細胞傷害性 T 細胞」による、組織傷害の程度が大きくなり、組織の炎症が増悪することを発見しました。「細胞傷害性 T 細胞」による、組織傷害が起こるのは傷害組織の細胞に herpes が感染していたからその感染細胞を「細胞

傷害性 T 細胞」が殺しにかかったからです。血中に IgG4 抗体が存在すると、T 細胞と同じく免疫系の細胞の一つであり、体内に侵入した異物の特徴を他の細胞に提示する「樹状細胞」の働きが促進され、そのことによって細胞傷害性 T 細胞 (CTL) が活性化しやすくなりました。これらのことから、IgG4 関連疾患に特徴的な強い炎症は IgG4 抗体と細胞傷害性 T 細胞の相乗効果によるものである可能性が示唆されました。私は「研究者の可能性が示唆されました」と言う言葉を目にするのが大嫌いです。何故ならば真実は厳然とした事実ですから可能性が示唆されたという言葉は想像の産物であるからです。又「樹状細胞」の働きが促進されたのは組織にいる herpes を食べるために促進したのも当たり前のことです。今回の成果について、正しくは今回も不成果であったのは久保教授は「IgG4 関連疾患の標的治療として、IgG4 抗体を減らすこと、細胞傷害性 T 細胞の機能を落とすことの 2 つの可能性が考えられるようになりました。と言うことですがそんな無駄なことをして IgG4 関連疾患は治ると思われるのは免疫学を本当に理解していらっしゃるのでしょうかと言いたいくらいです。アッハッハ!!!

IgG4 関連疾患の特徴は、herpes 感染が全身の様々な臓器の細胞に起こりそこで herpes と免疫との戦いによる炎症が起き、それによって痛みや機能の低下などの症状が出ることです。障害が起きる臓器は患者によって異なりますが、脳で起きればホルモンの異常が生じて頭痛や尿崩症などに繋がります。涙腺や唾液腺で起きれば、目の周りや顎に腫れが出ます (ミクリツツ病)。肺や腎臓、すい臓などの臓器に発生すると、臓器の機能が低下するのはヘルペスは全身のあらゆる細胞に感染して免疫が落ちている時に何百個以上も好き放題にヘルペスは分裂増殖することを証明しているのです。ヘルペスの増殖性を軽んじてはいけません。ヘルペスは恐ろしい人類の敵である証拠は最後には増えすぎた herpes は感染細胞のゲノム遺伝子を突然変異させて癌細胞に変えてしまうのです。怖いですね。恐ろしいですね。

2001 年、すい臓にできる腫瘍や黄疸などを主症状とする自己免疫性膵炎の患者で、血液中の IgG4 の濃度が著しく高くなっていることが報告され、それをきっかけに複数の疾患が、IgG4 に着目して捉え直されるようになりました。すい臓にできる腫瘍も良性であれ悪性であれ herpes のなせる悪業なのです。現在では、臓器の炎症に加え、血中の IgG4 濃度の上昇、IgG4 陽性形質細胞の臓器への浸潤が見られる疾患をひとまとめにして、IgG4 関連疾患と呼ぶようになっています。

治療には免疫反応を抑えるステロイド剤が主に使われますが、効果が十分でないケースや、薬をやめると再発するケースも少なくないのは herpes は免疫では絶対に殺しきれないからです。潜伏感染中に遺伝子をこっそり変えてしまうのです。

IgG4 関連疾患のメカニズムの解明が進まなかった原因の一つは、適切な動物モデルが得られなかったことにあります。動物実験で多く使われるマウスは通常、IgG4 を持たないためです。適切な動物モデルなんか必要ではありません。研究者はすぐに動物モデルで実験することが王道と考えているようですが動物ではないのです。しかもその実験たるやモデ

ルとして用いている動物も生き続けるために人間よりもはるかに長い時間の中で病原体と闘うために進化して完成した免疫系を実験用の薬で動物にも人間と同じ症状が見られる病気を作りその症状を抑える薬を創薬して動物に投与して症状が押さえられると人間にも「効果がある」優れた新たな薬として売り出していわゆる創薬でお金を儲けるだけで何故そのような病気が起こるかについては一切研究しないのです。原因がわからずして医者が病気を治せるわけは無いのです。人間を含めた動物の症状が病気であるから発現するのではなく見えない病原体と闘って殺すために見られる病気を治すために絶対に必要な症状があるので症状が無くなれば「最悪の薬」になることを誰も認めないのです。病気の原因をなくして初めて病気が治り戦いが終わり症状も自然に消えてしまうのです。

人間の病気を深く観察すれば必ず正しい病気の原因と治療法は分かるものです。現代のすべての病気の原因は herpes と化学物質なのです。以下につまらない実験モデルで間違った結論出している文章がありますが東京理科大学生命医科学研究所分子病態学研究部門の久保允人教授らの研究グループの研究の批判はここで終わります。

免疫グロブリンの IgG には四つのアイソタイプ (サブタイプ) があります。IgG 1、IgG 2、IgG 3、IgG 4 の四つです。現代社会ではあらゆる感染性の病原体に対しては効果的なワクチンと抗生物質が作られてしまったので感染症で亡くなる人がほとんどいません。しかし一つだけ例外があります。Herpes ウイルスです。

**何故、Herpes ウイルスに対してワクチンが作れないのでしょうか？ワクチンとは一体何でしょうか？**ワクチンの目的は、未来に本当の細菌やウイルスに感染した時に守ってくれる T 細胞と B 細胞に前もってワクチンと言う偽の弱い病原体を投与することによって騙して敵を覚えてくれる記憶 T 細胞と記憶 B 細胞に変えてしまうことです。ところが記憶 T 細胞と記憶 B 細胞を作る必要な条件はキラー T 細胞(CTL)を作る条件とは異なっているのです。本当のワクチンは本当の病原体を投与すればいいのですが殺されることがあるので偽の弱い病原体に変えた病原体がワクチンとなるのです。

**繰り返しになりますが IgG4 関連疾患のメカニズムのまとめを書きます。**

現代に残されたすでに述べたように体内に侵入してきたヘルペスウイルスにヘルペス特異抗体が結合すると、抗原抗体複合体が形成されその抗体の Fc 領域 (Fc 部分) に補体の C1 複合体 (C1q, C1r, C1s) の C1q が結合すると補体の C1 複合体が活性化し始めます。Fc 領域は Fc 部分や Fc region や Fc fragment や Fc portion と英語で言います。

**補体とは何でしょうか？**補体とは、生体がヘルペスウイルスなどの病原体を排除する際に抗体および貪食細胞を補助するという意味で補体と命名された自然免疫系を構成するタンパク質であり、補体系の役割は大きく下記の 3 つです。①抗原のオプソニン化 ②膜侵襲複合体による細菌の破壊 ③マクロファージ等への走化性刺激 の 3 つです。



補体の C1 複合体の C1q, C1r, C1s とは何でしょうか？補体の C3 や C5a や C5b6789 とは何でしょうか？

①C1q とは標的の蛋白や表面に結合し、補体反応の出発点となる。抗体と病原体と免疫複合体を形成。第 1 染色体短腕 (1p34) にコードされる蛋白です。

②C1r と C1s とはセリンプロテアーゼ (蛋白分解酵素) であり、別の補体である C4、C2 を分解して活性化します。12 番染色体短腕 (12p13 付近) にコードされる蛋白です。

C3 とは C3b4b2a 複合体を構築し、C3 や C5 の転換酵素となる。C5b 以降の補体の活性化作用を持つ。

C5a とは 好中球を炎症部位に呼び寄せるケモカイン (遊走因子) です。

C5b6789 とは 細菌の細胞膜を破壊、免疫溶菌反応を起こす。

1.自然免疫の蛋白である補体が働くには初めに活性化される必要があります。補体の三つの活性化反応経路には①古典経路、②第二経路、③レクチン経路、があります。古典経路と呼ばれる補体の活性化反応経路は、C1 複合体 (C1q, C1r, C1s) の活性化がトリガー (引き金) となり、**herpes や他の多種類の病原体との抗原抗体複合体を形成した IgM 抗体や IgG 抗体の Fc 領域に C1q が結合したときに C1 複合体の活性化が起こるのです。**また C1q がヘルペスウイルスの表面に直接結合した場合にも C1 複合体は活性化しますがこの時の結合には IgG 1、IgG 2、IgG 3、IgG 4 の四つの抗体の Fc 領域に結合するのではないので IgG とは関わりがないので IgG 抗体の増減を一切考える必要はありません。この C1 複合体の C1q と IgG 4 以外の IgG 1、IgG 2、IgG 3 の結合により C1 複合体の C1q が活性化が始まり、古典経路と呼ばれる補体の活性化の連鎖反応が始まるのです。

免疫グロブリンの IgG には四つのアイソタイプ (サブタイプ) である IgG 1、IgG 2、IgG 3、IgG 4 がありますが herpes ウイルスをはじめとする多種類の病原体は病原体に合致する特異的な IgG 1、IgG 2、IgG 3、IgG 4 の 4 つの抗体の Fab 受容体に結合して抗原抗体複合体を形成するのですがどんな病原体に関わらず補体の C1q に結合するのは全ての特異的な IgG 1、IgG 2、IgG 3 だけなのでこれら三つの抗体はどんどん使われて減ってしまうのですが如何なる病原体と Fab 受容体と結合しても補体の C1q の Fc レセプター と IgG 4 抗体の Fc 領域とは絶対に結びつかないので IgG 4 抗体だけが消費されることがないのでその結果他の IgG 1、IgG 2、IgG 3 抗体と比べて、病原体感染があるたびごとに IgG 4 は消費されなかった分増えているように見えるだけなのです。確かに補体を活性化するのに極めて巧みなのは IgM ですが IgM 抗体の半減期はたったの 1 日です。IgM に比べて IgG は IgM ほど補体を活性化するのは得意ではないのですが IgG の半減期は 3 週間ではるかに長い上に特にヘルペスウイルスは一度人に感染すると死ぬまで感染を続けるのでいつでもすぐにメモリ B 細胞は IgG 抗体を作ることが出来ますがメモリ B 細胞は IgM 抗体を絶対に作れないので一生感染し続ける人類に最後に残された病原体ウイルスであるヘルペスウイルスに対しては IgM 抗体は長い一生の間、補体の活性化経路である古典経路は IgG ほど役に全く

立たないのです。因みに補体が活性化される順番は、一番早いのは古典経路、次にレクチン経路、最後が第二経路です。

補体の主な働きは補体は約 30 種類の成分があり、補体系 という複雑な補体分子の反応系を構成しています が、その役割は 3 つに集約されます(図 1)。① 病原微生物に結合し、食細胞による貪食を助ける (オプソニン化)。② 食細胞などの白血球を感染局所に呼び寄せて炎症の惹起 (ケモカインの役割) ③病原微生物に穴を開けて死滅させる (膜侵襲複合体の形成) の 3 つです。

ヒトを含む脊椎動物では、自然免疫と獲得免疫の 2 つの免疫機構を備えています。獲得免疫では、B 細胞が作る抗体や T 細胞が中心となって身体に侵入した病原微生物を排除しますが、その能力が発揮できるようになるまでに数日ないし 1 週間の時間を要します。それまで対応するのが、食細胞や補体などで構成される自然免疫です。最初に活性化される古典経路は体内に侵入してきた herpes ウイルスや細菌や細胞の膜抗原に抗体 (IgG や IgM) が結合して免疫複合体を形成すると、補体第 1 成分 (C1) がこの抗体と結合して、C1 が活性化されます。活性化した C1 は補体 C4 を活性化し、その後、補体 (C2~C8) を次々に活性化します。その結果、最終的に膜上に補体第 9 成分 (C9) の複合体を細胞壁 (膜) に埋め込み、ヘルペスウイルスや細菌や細胞に穴をあけてしまい殺してしまいます。

このヘルペスウイルスだけが持っている恐ろしい特性がいくつかあります。①まずすべての人に感染しすべての細胞に感染し②しかも自然免疫や獲得免疫では絶対に殺しきれないうえに③従ってほかの病原体と全く違ってワクチンも作れないし、④人が死ぬまで感染し続け⑤宿主の免疫が落ちればそのすきに乘じて増殖し続け⑥その間に自己免疫疾患や原因不明の病気や難病や⑦先天的な遺伝子病や⑧後天的な遺伝子病や⑨最後には宿主の遺伝子を癌化させてしまうのです。

IgG4 関連疾患は真上で説明したようなメカニズムで生まれる herpes による病気であるのでヘルペス関連疾患と言うべきなのに医学の真実に無知な世界中の医者たちは IgG4 が高くなる病気なので原因も考えずに IgG4 関連疾患と言う病名をつけてしまったのです。

免疫グロブリン (抗体) の IgG には四つのアイソタイプ (サブタイプ) である IgG 1、IgG 2、IgG 3、IgG 4 があります。すでに述べたように体内に侵入してきたヘルペスウイルスにヘルペス特異抗体が結合すると、抗原抗体複合体が形成されその抗体の尻尾にある Fc 領域に補体の C1 複合体 (C1q, C1r, C1s) の C1q が結合すると補体の C1 複合体が活性化します。補体の三つの活性化経路には活性化される順番から書くと古典経路、第二経路、クチン経路の順になります。補体の三つの活性化経路については[ここ](#)を読んでください。

最初に活性化される古典経路と呼ばれる活性化反応は、C1 複合体 (C1q, C1r, C1s) の活性化がトリガー (引き金) となり、herpes との抗原抗体複合体を形成できる IgM や IgG の抗体の尻尾にある Fc 領域に C1q が結合したときに C1 複合体の活性化が起こります。Fc 領域は Fc 部分とも言います。また C1q がヘルペスウイルスの表面に直接結合した場合にも

C1 複合体は活性化しますがこの時には IgG 1、IgG 2、IgG 3、IgG 4 の四つの抗体には直接関わりがないのでこれらの抗体の増減を考える必要はありません。この抗体の尻尾にある Fc 領域に C1q が結合したときに C1 複合体が活性化し、古典経路と呼ばれる補体の活性化が始まるのです。補体の活性化が始まらない限り補体は何の役割も果たせないのです。免疫グロブリンの IgG には四つのアイソタイプ（サブタイプ）の IgG 1、IgG 2、IgG 3、IgG 4 がありますがストレスのかかりやすい人が中高年になるまでの長い時間をかけて殺しきれない潜伏感染し続ける herpes ウイルスが大量に増殖して IgG 1、IgG 2、IgG 3、IgG 4 の四つ抗体の受容体に結合して抗原抗体複合体を形成する時に補体の C1q に結合するのは C1q に結合できないので IgG 1、IgG 2、IgG 3 だけなのでこれら三つの抗体は減ってしまうのですが IgG 4 抗体だけは C1q に結合できないので IgG 4 抗体だけはいつも使われないのです。その結果他の IgG 1、IgG 2、IgG 3 抗体と比べて、IgG 4 は増えているように見えるのでヘルペスはすべての細胞に感染してその細胞の機構を 100% 利用して増殖し過ぎてその細胞を壊死（ネクロシス）させてしまうか、増えた多くの herpes が細胞から組織や血液に出ていくときに免疫に見つかりヘルペスと免疫との戦いで炎症症状がでます。採決すると常に IgG 4 が増えているので IgG4 関連疾患と間違った病名がつけられてしまったのに世界中の医者はだれも herpes が原因であることに気が付いていないのです。残念です。

更に IgG 4 はアレルギーで高くなることが知られています。現代社会はアレルギーを起こす化学物質が世界的レベルで生産され世界中で販売されています。アレルギー体質で毎日アレルゲンにさらされているアレルギー患者にアレルギーのために IgG 4 の血中の割合が高くなる場合があります。自分自身の臨床でも経験したことがあるのですが IgG4 関連疾患のヒトでは IgG 4 はアレルギーのある人に高くなりやすいのです。それは IgG 4 は様々なアレルゲンに対して誘導されやすく長期間アレルゲンを摂取している人は反復される化学物質であるアレルゲンを飲食したり接触したりして IgG 4 の血中の割合は更に徐々に高くなっていくのです。

つまり現代の標準医学は現象だけを取り上げてその病気が起こる根拠についてはなにも語らないのです。現代の医学を批判できる真実を語る勇気を持った人は医学会で飯を食えなくなるから言わないだけです。勇気や真実では生活が出来ませんからね！！アッハッハ！！資本主義で一番偉いのはお金ですからね。哀しいですね。

もう少し詳しく Fc 受容体（Fc レセプター）と①IgG 抗体のサブクラスと②IgG の Fc 領域と③補体と④herpes との関わりについて説明しましょう。例のごとく難解ですが。

Fc 受容体（Fc receptor 略して FcR）とは何でしょうか？ Fc 受容体（Fc receptor 略して FcR）は、抗体の尻尾である Fc 部分に他の免疫細胞などが結合することができる受容体があります。ここに様々な免疫細胞が結合すると生体内に細菌やウイルスなどの異物が侵入した際には、これらを排除するように抗体を介した免疫機能が働きます。

抗体は Y の形の頂上の V をした Fab 部分で異物を捕まえ、抗体の下部の一本の尻尾であ

る Fc 部分で免疫細胞にある Fc 受容体と結合します。Fc 受容体はその名の通り、抗体の Fc 部分で結合するので Fc 受容体と言われ、免疫系の主に herpes ウイルスなどの病原体に対する防衛機能に寄与する免疫細胞が持っているタンパク質で出来た受容体です。

Fc レセプターを持つ免疫細胞には①B リンパ球、②濾胞樹状細胞、③ナチュラルキラー細胞、④マクロファージ、⑤好中球、⑥好酸球、⑦好塩基球、⑧ヒト血小板、⑨およびマスト細胞といった特定細胞の表面に存在します。血小板の重要な役割は、出血の際の止血が主ですが、血管内皮細胞を維持するための物質を供給したり、炎症、免疫、感染防御、動脈硬化、がんの転移や発育など、様々な生体反応にも深くかかわっています。

抗体の Y 字構造の基本はすべての IgG 抗体の 4 つのアイソタイプにおいて共通しています。Y 字の下半分に当たる Fc 領域と呼ばれる部分は、今述べたように白血球やマクロファージなどさまざまな免疫細胞の中にある Fc 受容体に結合し、抗体が認識する外部の脅威に対する攻撃を引き起こします。免疫系が活発になると、多量の抗体が作られます。ヒトの免疫 B 細胞が形質細胞に分化すると毎秒約 2,000 分子の抗体を分泌することができます。しかしこのような抗体を産生する形質細胞は頑張りが過ぎて数日して死んでしまいます。

IgG1 は、タンパク質の抗原に対して誘導され、IgG1 のサブクラスの血中の割合は 60% 程度で、最も多く存在しており、Fab で病原体と結合して大食細胞や好中球などの professional の貪食細胞に食べさせ易いようにオプソニン作用（味付け作用）を持っています。IgG2 は、細菌の人間が持っていない多糖抗原に対して誘導され、血中の割合は 32% 程度です。IgG3 は血中の割合は、4% 程度です。少ない IgG3 は herpes ウイルス感染細胞を Fab 領域と結合させ、かつ Fc 領域に NK 細胞に結合させて herpes ウイルス感染細胞を殺す細胞傷害活性を高めます。この過程を ADCC と言い抗体が敵に目印をつけ NK 細胞が目印をつけられたヘルペス感染細胞を殺す仕事をしているのが IgG3 なのです。ADCC とは antibody dependent cellular cytotoxicity の略で抗体依存性細胞障害と訳します。また、herpes ウイルス感染時には、IgG1 と IgG3 が発現しますが、herpes ウイルス感染の初期に IgG3 が多く発現しています。そのため半減期が、3 週間と短く制御されています。何故ならば herpes ウイルス感染細胞を殺しすぎるとその組織の細胞の機能不全が起こるからヘルペスとは共存の平和条約が免疫と結ばれているからです。ヘルペスは腸管の常在菌と同じく免疫はヘルペスを殺しきれないのにもかかわらずヘルペスを殺し続けることは全く意味がないので免疫は腸管の常在菌と同じくヘルペスとの共存の道を選んだのです。

一方、IgG4 の血中の割合は、残りの 4% に過ぎないのですが、IgG4 関連疾患の基準値は 135mg/dL 以上で「高 IgG4 血症」と判断されます。1000 mg/dL を超えている患者さんは殆どがステロイドを服用している患者です。また、侵される臓器によって、腎臓機能・血中ビリルビン値・肝胆道系酵素の上昇などもみられるのはヘルペスがそれらの臓器に感染して炎症を起こしたからです。なお、ヘルペスと闘って炎症反応を示す「CRP」が高くなったり、IgG4 関連疾患でかつ自己免疫疾患であると診断される患者さんはどちらも病原体である herpes が原因ですから炎症を起こすので「CRP」が高くなるのは当然です。「抗核抗

体」「リウマトイド因子」「自己抗体」は、これらの病名がつけられた多くの症例で陰性であったり逆にこれらの抗体が高値であるのに自己免疫疾患の病名がつけられていない健康な人がいくらでもいるので抗体の自己免疫疾患の診断で用いられるインチキ抗体なのです。勿論自分が敵だと認識する免疫の働きは絶対にあり得ないのでインチキ抗体もくそも何もないのですから語る価値はないのです。これらの病気は herpes が原因であって免疫は自分が自分であることを証明する自分だけが持っている MHC があるので自分を攻撃することはあり得ないのです。

**C 反応性タンパク(CRP)とは何でしょうか？**ヒトや動物において急性炎症時、急速に上昇する血清蛋白の一種であることは誰でも知っています。また Ca の存在下で CRP が肺炎球菌細胞壁にある C 多糖体(CPS)と特異的な沈降反応を起こすことから、炎症や組織壊死の存在や、その程度を押しはかる診断的指標として臨床的に広く応用されている。CRP は Phospho-choline やポリカチオン分子との特異的な反応を介して様々な基質と結合するほか、病原細菌とも結合する。このほか炎症部位において CRP が障害組織あるいは細胞に沈着します。これらの基質への CRP の結合は結果的に補体の古典経路 (classical pathway) の活性化を引き起こす。CRP はこの補体活性化を介してマクロファージによる食作用を増強させます。つまり CRP は細菌や障害組織などの異物に対し抗体と同じくオプソニン(味付け)として機能しています。CRP は発熱もたらすのみならず(1)CRP は抗体と同様に有効なオプソニンとして作用し、かつ(2)補体活性化作用があるのは IgM 抗体と似ています。これは CRP が IgM 抗体と同じく感染の炎症初期において生体防御大きな役割を果しているのです。CR が肺炎球菌を脾臓からの処理を高めているのは補体のみならず CRP の働きも手助けしているのです。

又 IgG4 は既に述べたように元々アレルギーがある人はアレルゲンに対して IgG4 は誘導され、長期間でアレルゲンにより反復の抗原感作により IgG4 の血中の割合は徐々に高くなっていきます。

IgG の Fc 部分 (Fc 部分) に結合する Fc $\gamma$  受容体と言い英語で Fc $\gamma$  Receptor で略して Fc $\gamma$  R です。ヒトの Fc $\gamma$  受容体 (Fc $\gamma$  R) には6つのサブタイプがあります。①Fc $\gamma$  RI、②Fc $\gamma$  RIIa、③Fc $\gamma$  RIIb、④Fc $\gamma$  RIIc、⑤Fc $\gamma$  RIIIa、⑥Fc $\gamma$  RIIIbの6つがあります。**何故 Fc $\gamma$  受容体が六つにも分けられるのでしょうか？4つの理由があります。**一つ目が Fc $\gamma$  受容体を抗体の Fc 部分に結合する免疫細胞の種類、二つ目が Fc $\gamma$  受容体が Fc 部分に結合する強さを示す親和性、三つ目が Fc 部分に結合する免疫細胞の生物学的活性の違いであり四つ目が Fc 部分と Fc $\gamma$  受容体との結合によってさまざまな効果を生み出すエフェクター機能といわれる役割の違いによって Fc $\gamma$  受容体を6つに分けるのです。Fc 受容体 (Fc receptor 略して FcR) とは免疫グロブリン (抗体) 分子の Fc 部位 (Fc 部分) に対する受容体タンパク質であり、様々な免疫細胞表面に存在する。免疫グロブリン分子である IgG、IgA、IgE、IgM に対する受容体をそれぞれ Fc $\gamma$  R、Fc $\alpha$  R、Fc $\epsilon$  R、Fc $\mu$  R と呼ぶのは。英語のアルファベットの太文字をギリシア語のアルファベットの太文字に変えただけです。

つまり G を  $\gamma$  に、A を  $\alpha$  に E を  $\epsilon$  に M を  $\mu$  に変えただけです。

**Fc $\gamma$  受容体の機能は何でしょうか？Fc ガンマ受容体は FCGR とか Fc $\gamma$ R と書きます。**  
全ての Fc ガンマ受容体 (Fc $\gamma$ R) は免疫グロブリンスーパーファミリーに属する。Fc ガンマ受容体は、オプソニン化された食作用、炎症性メディエーターの放出および抗体依存性細胞傷害作用のような多くの免疫系エフェクター機能では不可欠である。

その多い役割のために抗体の Fc 部分は非常に広がっているのです。又 IgG は Fc $\gamma$  受容体との結合によってさまざまな効果を生み出すエフェクター機能といわれる役割を生み出すのです。エフェクター機能といわれる役割を分担するために IgG は四つのアイソタイプである IgG 1、IgG 2、IgG 3、IgG 4 を新たに抗体の機能を高めるために Fc 領域の範囲を拡大しながら Fc 領域の機能をも充実させていったのです。その拡大した最も重要な機能がエフェクター機能であるのです。エフェクター機能は抗体の Fab 機能と Fc 機能とを結合させて更に新しい免疫機能を聞いて機能を創造したのです。エフェクターという言葉は混乱を招きますから一つずつ説明していきましょう。

**エフェクター細胞とは何でしょうか？**抗原刺激により、ナイーブ B 細胞、ナイーブキラー T 細胞、ナイーブヘルパー T 細胞が抗原特異的に活性化され、増殖する。増殖した細胞はそれぞれの役割を果たすべく一生懸命に働く。この時期の細胞を各細胞の「エフェクター細胞」とよぶ。働く細胞、という意味です。一方、増殖した細胞の一部は記憶細胞になる。抗原が排除されると、エフェクター細胞はやがてアポトーシスによって死んでしまう。一方、記憶細胞はそのまま生き続けて、次の抗原侵入に備える。同じ抗原が次に侵入した時、これらの記憶細胞が抗原特異的に活性化される。記憶細胞はすぐにエフェクター細胞に分化できる位置にあることと、ものによってはすぐにエフェクター機能を発揮できること、ナイーブ細胞に比べて数が多いことなどから、2 回目の反応は迅速かつパワフルに起こるとされている。エフェクター細胞には活性化した B 細胞、活性化したナイーブキラー T 細胞、活性化したヘルパー T 細胞以外に活性化したマクロファージ、活性化したナチュラルキラー細胞などのエフェクター細胞は、比較的強力な殺腫瘍能力を有している。エフェクター細胞の活性は、膜表面上に抗原を提示する細胞である抗原提示細胞 (APC) により誘導され、サイトカイン (例、インターロイキン、インターフェロン) により支援を受ける。エフェクター細胞の活性化にもかかわらず、宿主免疫応答では、腫瘍の発生および増殖を制御できないことがある。エフェクター細胞は活性化される前のマクロファージやナチュラルキラー細胞にも使うことがあるのです。マクロファージやナチュラルキラー細胞は自然免疫の一部ですから敵を見つけたらすぐに仕事をしだすので活性化の有無にかかわらず自然の状態でも仕事がすぐに始まるので元々エフェクター細胞なのですね。

**エフェクター機能とはどんな役割があるのでしょうか？**エフェクター機能とは抗体の Fc 領域が担う機能で、抗体クラスの種類に大きく依存しています。抗体の Fc 領域の一定の領

域に結合する補体を活性化する機能は IgM と IgG クラスの抗体の二つに限られ、他の三つの抗体の IgD, IgA, IgE は補体とは関係ありません。

又 IgM と IgG 抗体の可変領域 (Fab) が結合した細胞を溶解させる機能を特に CDC と呼び英語で Complement-Dependent Cytotoxicity 略して CDC となり補体依存性細胞障害です。補体依存性細胞障害作用とは補体依存性細胞障害作用 (complement-dependent cellular cytotoxicity : CDC) で、細胞や病原体に IgM と IgG 抗体が結合すると補体系が活性化され、細胞が破壊される活性のことです。

また、IgG, IgE, IgA クラスの抗体の Fc 領域 (Fc 部分) はそれぞれ抗体によって決まる特異的な Fc 受容体に結合し、Fc 受容体をもつ細胞を活性化したり、抗体の細胞間トランスポート (細胞間輸送) に働きます。特に、IgG クラス抗体が T 細胞, NK 細胞, 好中球, マクロファージ上の Fc 受容体を介して、これらの免疫細胞をエフェクター細胞に活性化し、抗体の可変領域が結合した標的細胞を殺すことを ADCC は英語で Antibody-dependent cellular cytotoxicity で抗体依存性細胞傷害です。ADCC は、モノクローナル抗体 (monoclonal antibody 略して mAbs) で腫瘍抗原を認識して結合し、これにより免疫細胞、特にナチュラルキラー (NK) 細胞による腫瘍細胞の殺傷が増強される免疫反応で、抗体依存性細胞障害と呼ばれます。時に、NK 細胞を活性化する機能を ADCC, マクロファージを活性化する機能を ADCMC 英語で antibody-dependent macrophage-mediated-cytotoxicity で略して ADCMC で抗体依存性マクロファージ仲介細胞障害です。

そのエフェクター細胞の機能は IgG のサブクラスとエフェクター細胞に発現する Fc $\gamma$ R の種類の 2 つによって決まります。その IgG の Fc 領域と Fc $\gamma$  受容体の結合によって生み出されます。IgG の Fc 部分 (Fc 部分) と Fc $\gamma$  受容体に結合して生まれる二種類の正反対の機能があります。一つは活性化受容体としての機能と抑制性の機能の 2 つの機能があります。言い換えると IgG の Fab に抗原が結合しても常に IgG の活性化だけが生じるのではなく IgG の働きを抑制性されることがあるのです。それを決めるのは IgG 抗体の尻尾の Fc 部分につく六種類の Fc $\gamma$  受容体によって決められているのです。

エフェクター機能は抗体の Fc 領域が担う機能で、抗体クラスに大きく依存しています。補体を活性化する機能は IgM と IgG クラスの抗体の Fc 領域に限られ、抗体の可変領域が結合した細胞を溶解させる機能を特に CDC (補体依存性細胞障害) と呼ぶ。また、IgG, IgE, IgA クラスの抗体の Fc 領域はそれぞれに特異的な Fc 受容体に結合し、Fc 受容体をもつ細胞を活性化したり、抗体が細胞を通り抜けてる細胞外に出ていくトランスポート (輸送) に働きます。特に、IgG クラス抗体が T 細胞, NK 細胞, 好中球, マクロファージ上にある Fc 受容体を介して、これらの免疫細胞である T 細胞, NK 細胞, 好中球, マクロファージなどのエフェクター細胞 (実働細胞) を活性化し、抗体の可変領域が結合した標的細胞を殺すことを ADCC (抗体依存性細胞障害) とよびます。特に NK 細胞を活性化する機能を ADCC, マクロファージを活性化する機能を ADCMC と区別して使用されることがあります。

## 抗体依存性細胞貪食活性 (ADCP) とはなんですか？

抗体医薬品は、さまざまな手段で病気と闘います。抗体医薬品のメカニズムは本来の人体が産生する抗体の役割を活用して作られます。私たちの体に本来備わっている免疫機能である中和作用、補体依存性細胞傷害活性 (CDC)、抗体依存性細胞傷害活性 (ADCC)、抗体依存性細胞貪食活性 (ADCP)、アゴニスト活性を応用したものに加え、バイオテクノロジーの進歩によって生みだされた抗体薬物複合体 (ADC)、バイスペシフィック抗体 (Bispecific antibody 略して BsAb) などを応用した医薬品が作られています。**バイスペシフィック抗体 (BsAb) とは**、2種類のユニークな個別抗原 (または同じ抗原の異なるエпитープ) に同時に結合することが可能な抗体です。従来の抗体医薬品は1種類の抗原としか結合できませんが、バイスペシフィック抗体は、2種類の抗原と結合できる画期的な技術です。これにより、ターゲットとなる組織や細胞の抗原を的確に狙って強力な効果を発揮することが可能となりました。**アゴニスト活性とは何ですか？**アゴニストとは作動剤と訳し薬物受容体と相互作用して全活性の細胞内シグナル伝達を引き起こす物質の事をアゴニスト (作動剤) と呼び、アゴニストと拮抗的に作用してその作用を減弱させる物質をアンタゴニスト (拮抗剤) とよびます。アンタゴニストのうち、受容体に作用して、弱いながら部分活性を発現させる物質をパーシャルアゴニスト (部分的作動剤) とよびます。近年、内因性リガンドや薬物の影響を受けずに構成的 (構造の一部になっている) な部分活性 (autologous activity) を発現している受容体が次々と見い出されています。autologous activity とは「自己のとか自家の活性」であり他からの影響を受けずに自分の構造の一部になっている活性であり、このような構成的受容体活性を減弱させる物質をインバースアゴニスト (逆作動剤) とよびます。Gタンパク質共役型受容体の突然変異により作動物質の刺激がなくとも常に受容体シグナルが活性化された状態になり生体機能異常になることがあるが、変異受容体の活性を抑えるインバースアゴニストは、これらの病気に有益な効果が期待できます。**内因性のリガンドとはどういうものですか？**様々な標的細胞が持っている受容体に結合する肝臓で作られる補体の活性化で活躍する蛋白のレクチンや抗原や抗体やホルモンなどを**内因性のリガンド**と呼びます。例えば内因性のリガンドの一つであるホルモンの定義は、標的細胞から離れた場所でごく微量分泌されて血流によって運ばれ、標的細胞に存在する受容体に高い親和性を持って特異的に結合するリガンド物質なのです。

抗体医薬品には抗体薬物複合体 (ADC) や補体依存性細胞障害活性 (CDC) や抗体依存性細胞傷害活性 (ADCC) や抗体依存性細胞貪食活性 (ADCP) やアゴニスト活性を持った抗体医薬品があります。

抗体薬物複合体は英語で Antibody Drug Conjugate で略して ADC です。ADC はモノクローナル抗体と細胞傷害活性を発揮する低分子薬を、適切なリンカーを介して結合したハイブリット医薬品です。リンカーとは、VH鎖 (抗体の重鎖) と VL鎖 (抗体の軽鎖) とをつなぐリンカーペプチドを指す。長さも5残基程度から20残基です。

ADCが標的細胞に結合し、細胞内に入ります。その後、細胞の中に入った低分子薬が作



用を発揮し、標的細胞を撃退します。

抗体医薬品とは免疫システムのキープレイヤー・抗体を利用した医薬品とされていますが、小手先だけの治療薬に過ぎません。抗体医薬品で癌は治せません。癌は抗体と言う弾薬で殺すことが出来る相手ではないのです。

抗体医薬品とは、私たちに本来備わっている免疫システムの主役の1つである抗体を利用した医薬品です。1つの抗体が1つの抗原だけを認識する特異性を利用することで、特定の抗原をピンポイントで攻撃します。そのため、治療効果が高く副作用の少ない治療薬として注目されています。癌は特定の抗原をピンポイントで攻撃できる敵ではないのです。何百億個もの、いや何千億個の癌の原因であるヘルペスを抗体と言う銃弾で殺すことは不可能です。

**特定の抗原を認識するモノクローナル抗体とは何ですか？** 私たちの体内に細菌やウイルスなどの病原体が侵入すると、その異物（抗原）を攻撃するために、免疫細胞の B 細胞から抗体がつくられます。これらの抗体は、ある特定の抗原だけを認識して攻撃する性質を持ち、それを利用して作られたのがモノクローナル抗体です。「モノ」は「単一の」、「クローナル」はある親株と全く同じ遺伝子を持つものをクローンとすることから名づけられました。

**ハイブリドーマ（融合細胞）とは何ですか？** マウスなどにがん細胞などの抗原を投与すると、体内ではその抗原に結合するための抗体を産生する B 細胞がつくられます。そこに、無限に増え続ける性質を持った特殊な癌細胞（ミエローマ細胞）と癌抗原に結合するための抗体を産生する B 細胞を融合することで、抗体を産生し、しかもかつ無限に増殖する能力を持つ細胞である融合細胞（ハイブリドーマ）を作製することでそこからモノクローナル抗体を大量につくることができます。**ミエローマ細胞とは**骨髄腫のことで多発性骨髄腫とも言われる血液細胞の1種である抗体を作る“形質細胞”からできる血液のがんです。多発性骨髄の原因は、herpes 感染によって遺伝子や染色体が異常になった血液の癌の一つです。癌ですから無限に増殖する能力を持つ不死化細胞でこの細胞と正常な細胞とのハイブリドーマからつくる方法以外にも、B 細胞から抗体遺伝子ライブラリを作製し、ファージディスプレイによって抗体を得るなどの方法もあります。**抗体遺伝子ライブラリとは**抗原抗体反応に関与する免疫グロブリンをコードする遺伝子群を集めた図書館のようなものです。リンパ球 B 細胞は骨髄で発生分化後に多様な抗体を作るために遺伝子の再編成を起こし、異なるアミノ酸配列の可変領域を持つ何億種類の Fab を持つ B 細胞が現れ、抗原特異性に対する多様性が生じたリンパ球 B 細胞の図書館です。

**抗体医薬品の特徴は何でしょうか？** 高い治療効果と副作用の軽減が期待できるバイオ医薬品です。これまで一般的に使われてきた医薬品は、化学合成によって製造された低分子医薬品で、狙った標的以外にも作用して副作用を引き起こすことがしばしばありました。これ

に対して抗体医薬品は、遺伝子工学により微生物や動物細胞を培養することで得られる高分子のバイオ医薬品です。特異性が高いため薬剤の標的が明確になり、少ない副作用でより高い治療効果を期待することができます。

抗体医薬品のメリットは何でしょうか？標的が明確なため、がんや難病などへの高い治療効果と少ない副作用が期待できるのです。標的に対して高い特異性があるため、特異な癌細胞などにピンポイントで作用し、高い効果をあげながらも副作用の軽減が期待できます。投与回数が少なくすみ、血液中に置ける半減期が長いため、1回の投与で長時間効果を発揮します。

#### 抗体医薬品と低分子医薬品の違いは何でしょうか？

	抗体医薬品	低分子医薬品
分子量	非常に大きい	小さい
剤形	主に注射剤	主に錠剤
製造方法	主に細胞から生産	主に化学合成
一回の投与で期待できる持続効果	長い	短い

抗体医薬品と低分子医薬品の分子量の違いの詳細は抗体医薬品の分子量は、極めて大きく低分子医薬品の約 200 倍。重さで例えると、クジラとマグロほどの違いがあります。分子量の大きさは、効果の持続性などが長期に及ぶのです。

抗体がもたらす エフェクター機能とは何でしょうか？「抗体の持つエフェクター機能」とも言いますが、抗体の Fc 領域が担う機能で、抗体クラスの種類に大きく依存しています。というよりも抗体クラスの 5 種類の分類は抗体の Fc 領域が担う機能の違いによって分類されているので「抗体の持つエフェクター機能を持っているのは Fc 領域が担う機能の違い」ですからエフェクター機能は抗体クラスの種類に大きく依存しているのです。補体を活性化する機能は IgM と IgG クラスの抗体に限られ、抗体の可変領域 (Fab) が結合した細胞を溶解させる機能は多くは補体によって行われているので特に CDC(補体依存性細胞障害) と呼びます。

抗体を用いた治療が B 細胞性非ホジキンリンパ腫などの治療で実用化され、すでに 20 年以上が経ちますが、現在も抗体は生物学的製剤の中心を占めています。抗体医薬品は治療戦略にあわせてさまざまな標的をもち、例えば、造血器腫瘍の治療では CD20、CD30、CD33、CD38、CD52、CD79b、SLAMF-7 (CD319)、CCR4 などが治療標的とされています。とりわけ CD20 は B リンパ球の細胞表面のタンパク質で、ヒトの B 細胞の表面にある抗原の

一種です。B 細胞の発生の早期ステージから抗体を作る形質細胞（B 細胞が分化した細胞）に最終分化する前までの B 細胞発生過程で、広く発現します。CD20 は非ホジキンリンパ腫という日本人の悪性リンパ腫の 90%以上を占める B 細胞の血液癌の細胞の表面に発現しています。この非ホジキンリンパ腫は、腫瘍 B 細胞の形態や、“癌”化しているリンパ球の種類や進行のスピード、染色体異常や遺伝子異常があるかどうかにより、**非ホジキンリンパ腫は 100 種類以上のタイプに分類されます。**この非ホジキンリンパ腫の原因もすべて herpes ウイルスなのです。遺伝子を癌化させる病原体は現代では herpes ウイルスしかいないのです。残りの少しばかりの子宮頸部癌を起こす人パピローマウイルスワクチンで治せます。しかもヘルペスは vaccine は作れないのみならず全身の細胞に感染して遺伝子を癌化させることができるのです。**100 種類以上のタイプの非ホジキンリンパ腫も他の癌のすべても herpes ウイルスが原因なの癌の原因は herpes なので怖い治らない病気ではないのです。**癌についてはロイアル・レイモンド・ライフ博士の[ここ](#)を読んでください。血液がんは、大きく白血病、悪性リンパ腫、形質細胞腫瘍の 3 つの種類に分類されます。

**白血病とは**白血病には、さまざまな種類があります。大きくは急性（がん化した細胞が急速に増殖する）と慢性（がん化した細胞がゆっくりと増殖する）に大きく分けられます。**急性白血病には**急性骨髄性白血病-急性リンパ性白血病／リンパ芽球性リンパ腫があります。

**慢性白血病には**慢性骨髄性白血病-慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫があります。

**そのほかには**骨髄異形成症候群-白血病（小児）もあります。

**悪性リンパ腫とは**、白血球のうちリンパ球ががん化する病気です。悪性リンパ腫は、100 種類以上の病型（病気のタイプ）があり、がん細胞の形態や性質によって、大きく B 細胞リンパ腫、T 細胞リンパ腫・NK 細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫に分かれます。なお、B 細胞リンパ腫と T 細胞リンパ腫・NK 細胞リンパ腫を合わせて非ホジキンリンパ腫と呼ぶこともあります。

非ホジキンリンパ腫では、“がん”化しているリンパ球の種類によって B 細胞リンパ腫、T 細胞リンパ腫、NK 細胞腫瘍に病型分類することもできます。又 進行のスピードや症状の激しさにより 3 つのタイプに分けられます。

**形質細胞腫瘍とは**異常な形質細胞あるいは骨髄腫細胞（多発性骨髄腫）が身体の骨や軟部組織中に腫瘍を形成する病気です。また形質細胞は感染症と闘う上で役立たない M 蛋白と呼ばれる無駄な抗体蛋白をつくります。M 蛋白とは何でしょうか？これらの無駄な抗体蛋白は骨髄内で増加して血液を粘稠化し腎臓を損傷することが時にあります。形質細胞性腫瘍は体内で過度に多くの形質細胞がつけられる病気です。形質細胞性腫瘍（多発性骨髄腫）は良性（がんではない）と悪性（がん）があります。形質細胞性腫瘍には下記に示すようにいくつかの種類があります。実は全ての腫瘍には癌ではない良性腫瘍と癌である悪性腫瘍の二種類があるのです。時には良性腫瘍が悪性腫瘍になることも有るのです。癌については[ここ](#)を読んでください。

下記に形質細胞性腫瘍の病気の種類を示します。形質細胞性腫瘍は良性（がんではない）と悪性（がん）があります。

①意義不明の「単クローン性ガンマグロブリン血症(MGUS)」という病気があります。MGUS は Monoclonal gammopathy of undetermined significance という病気の名称で略して MGUS です。

②形質細胞腫

③多発性骨髄腫

多発性骨髄腫と他の形質細胞腫瘍はアミロイドーシスと呼ばれる状態の原因となる可能性があります。**アミロイドーシスとは何でしょうか？**アミロイドーシスはアミロイドと呼ばれる異常な蛋白質がさまざまな臓器に沈着し障害を引き起こす疾患です。アミロイドの沈着は、神経・心臓・腎臓・消化管・呼吸器・骨・関節などさまざまなあらゆる臓器にみられ、そのうち心臓に沈着し心機能の異常や不整脈などを来すものを心アミロイドーシスと呼びます。アミロイドーシスの原因もあらゆる臓器の細胞に感染して herpes の増殖のために細胞は利用され過ぎて生きられないほどダメージを受けて壊死して崩壊してしまった細胞やヘルペス感染細胞周辺の組織の線維成分の多い細胞外マトリックスなどのガラクタに過ぎないのです。特に細胞のリソソームにある 50 種類のプロテアーゼ(蛋白加水分解酵素)で溶解できなかつたり、あるいはファゴリソソームにより herpes 感染細胞が溶解できなかった不溶性のコラーゲンを主とする線維成分の塊がアミロイドでありアミロイドーシスなのです。アミロイドーシスについては[ここ](#)を読んでください。

**何故癌になるのに 10 年はかかると言われるのに骨髄で産生される血球の癌は若すぎる乳幼児や小児でもなるのでしょうか？**骨髄で成熟した B リンパ球や T リンパ球や NK 細胞になるまでの長い数段階にも及ぶ分化の過程で感染した herpes が遺伝子の突然変異をさせてしまったのが原因です。ヘルペスが感染したがる細胞の代表が血球の一つである白血球なのです。何故でしょうか？白血球は分化を繰り返すたび分裂を繰り返し天文学的な子孫を増やさなければ人体の需要を生涯にわたって満たすことができないからです。一旦ヘルペスが骨髄の種々の幹細胞レベルで感染すると末梢血に出ていくまでに血球全体で何回の分化と何十回ものそのたびごとにヘルペスも分裂をするのかデータはありませんが少なくとも骨髄で産生されるあらゆる極めて少数の造血幹細胞から分化と分裂を繰り返して無限大に増えたあらゆる種類の成熟した血球は最後は末梢血にでていきます。このような未熟で幼若な血球は骨髄で成熟する間に数多くのヘルペス感染してしまいます。新たに感染するたびに数多くのヘルペスのゲノムを感染細胞の造血幹細胞から分化し成熟しつつある準血球幹細胞のゲノムに組み込ませ同時に遺伝子の組み換えやってしまい人の 23500 個の様々な遺伝子を突然変異をさせてしまうのです。その突然変異を起こした遺伝子には二つの癌関連遺伝子が含まれていれば更にその二つも変異を起こしてしまう未熟な 5 種類の白血球も含まれていればそのような癌白血球が末梢に出ていってしまうと血球の癌になってしまう

のです。言うまでもなく血小板と赤血球は核を末梢血に出ていくときには失っていますから核がない限り遺伝子が癌化することはないのです。

骨髄で癌化した B 細胞リンパ腫、T 細胞リンパ腫、NK 細胞腫瘍細胞は CD20 をリツキシマブという生物学的人工モノクローナル抗体でブロックすると非ホジキンリンパ腫の B 細胞の増殖ならびに分化が抑制されると言われています。さらに、最近では二重特異性モノクローナル抗体(bi-specific monoclonal antibody 略して BsMAb)、抗体薬物複合体(ADC)、CAR T 細胞療法などのあらたな技術も開発されつつあります。**二重特異性モノクローナル抗体 (Bispecific monoclonal antibody、BsMab) とは、2 種類の異なる抗原に同時に結合する人工的な抗体タンパク質である。天然の抗体は、通常、1 つの抗原のみを標的とするのを二つの人工の抗体を天然の抗体にくっつけて同時に 1 つの抗原を二つの武器を使って攻撃するのです。BsMab は、いくつかの構造形式で製造することができ、現在、がん免疫療法やドラッグデリバリーへの応用が検討されています。**

抗体薬物複合体は英語で Antibody Drug Conjugate で略して ADC となり文字通り抗体と薬物を複合した薬です。

**CAR T 細胞療法とは何でしょうか？** CAR -T とは、Chimeric Antigen Receptor-T cell の略で、日本語で「キメラ抗原受容体-T 細胞」を意味します。がん細胞などの表面に発現する特定の抗原を認識し、攻撃するように設計されており、T 細胞の原受容体の遺伝子を入れ替えて作り出した CAR (キメラ抗原受容体) を持っている人工的な T 細胞を CAR-T 細胞と呼びます。この CAR-T 細胞を患者さんに投与することにより、難治性のがんを治療するのが CAR-T 療法です。一億円もかかる高価な薬ですが急性リンパ芽球性白血病 (acute lymphoblastic leukemia 略して ALL やリンパ芽球性リンパ腫 (lymphoblastic lymphoma 略して LBL) や非ホジキンリンパ腫に効果があるようです。**ALL と LBL の違いは何ですか？** 骨髄芽球が骨髄に浸潤がある場合、LBL と急性リンパ性白血病 (ALL) の明確な区別は難しいが、従来、骨髄芽球が 25%以上である場合を ALL とし、25%未満を LBL としている。WHO 分類は LBL と ALL を同じ病型に分類している。**骨髄芽球と赤芽球の違いは何ですか？** 幹細胞から白血球に分化していく細胞を骨髄芽球やリンパ芽球といい赤血球に分化していく細胞を赤芽球と言います。

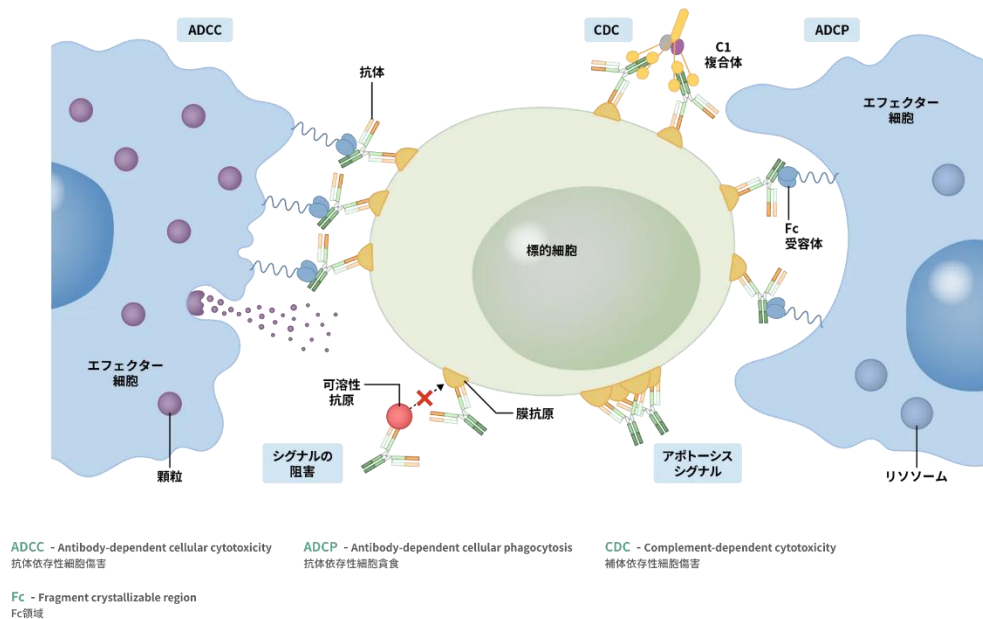
**モノクローナル抗体によるがん細胞傷害のメカニズムには複数のメカニズムが存在します。** まず、モノクローナル抗体による直接的ながん細胞の傷害については、モノクローナル抗体は、がん細胞表面に存在する抗原を標的とします。標的抗原に結合することで、がん細胞のアポトーシスを誘導したり、下流シグナルを活性化あるいは不活性化して、がん細胞の生存・増殖に影響を及ぼします。また、酵素や薬物を結合した抗体は、がん細胞にそれらの化合物を運搬することでがん細胞を傷害します (図 1)。

一方、免疫機能を介したがん細胞の傷害があります。抗体は、さまざまな免疫細胞の表面に発現する Fc 受容体を介したエフェクター機能によりがん細胞を傷害します。造血器腫瘍

の治療つまり血液癌では、これらの作用が重要と考えられており、抗体依存性細胞傷害（ADCC）、抗体依存性細胞貪食（ADCP）、補体依存性細胞傷害（CDC）などがあります（図1）。しかし全ての癌は herpes が遺伝子を癌化させて癌が生まれるわけですから癌の根本原因であり herpes をどうするのかという考えは全く無視されているので図1で示されている標的細胞が癌細胞ですからその癌細胞を免疫療法である抗体依存性細胞傷害（ADCC）や、抗体依存性細胞貪食（ADCP）や、補体依存性細胞傷害（CDC）などを抗体の Fc 受容体を介したエフェクター機能により免疫の抗体の力でがん何十億も存在している癌細胞を傷害を与えるだけで完全に癌を殺して癌を完治させることは無理です。しかも不死化した癌細胞は永遠に無限大に増殖し続けるのでこのような免疫療法で癌細胞の増殖を府や定期続けるので抑えきれないでしょう。やはりロイアル・レイモンド・ライフ博士の「光周波数癌治療」で癌ウイルスであるヘルペスウイルスを免疫で殺すのではなく金もかからず痛みもなく転移癌も見つけてすべての癌細胞の原因である癌ウイルスであるヘルペスウイルスを光の周波数を浴びせるだけで簡単に物理的に自然に共振させて激震作用で殺す以外は完治の方法は無いのです。

エフェクター機能とは抗体の Fc 領域が担う機能で、抗体クラスに大きく依存している。エフェクター機能には多種類あります。まず補体を活性化するエフェクター機能は IgM と IgG クラスの抗体に限られ、抗体の可変領域が結合した細胞を溶解させる機能を特に CDC（補体依存性細胞障害）と呼ぶ。また、IgG, IgE, IgA クラスの抗体の Fc 領域はそれぞれに特異的な Fc 受容体に結合し、Fc 受容体をもつ細胞を活性化したり、抗体の細胞間トランスポートに働くので免疫をあげることもできます。特に、IgG クラス抗体が T 細胞, NK 細胞, 好中球, マクロファージ上の Fc 受容体を介して、これらのエフェクター細胞を活性化し、抗体の可変領域が結合した標的細胞を殺すことを ADCC（抗体依存性細胞障害）とよぶのですが、時に、NK 細胞を活性化する機能を ADCC, マクロファージを活性化する機能を ADCMC と区別して使用する場合があります。

#### 図1.抗体によるがん細胞傷害のメカニズム



Almagro JC, et al.: Front Immunol. 2018; 8: 1751.  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

### 抗体依存性細胞傷害 (ADCC)

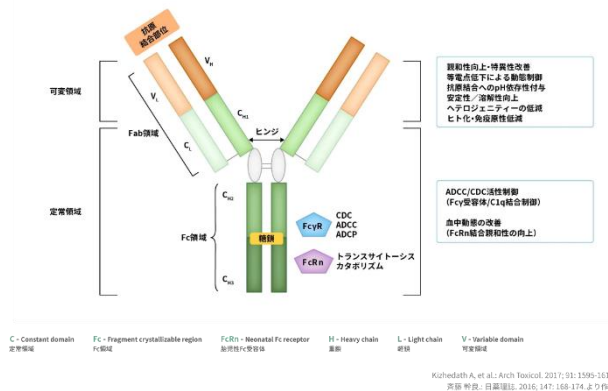
NK細胞をはじめとする免疫細胞であるエフェクター細胞の表面に存在するFc受容体に、がん細胞に結合している抗体のFc領域が結合することによってシグナル伝達経路が活性化されます。溶解酵素、パーフォリン、グランザイム、腫瘍壊死因子 (TNF) などのさまざまな物質が、エフェクター細胞から分泌され、がん細胞を破壊します。

### 抗体依存性細胞貪食 (ADCP)

マクロファージをはじめとするエフェクター細胞は、がん細胞に結合した抗体のFc領域によって貪食作用が活性化され、ファゴリソソームによりがん細胞が溶解します。

### 補体依存性細胞傷害 (CDC)

補体のC1qががん細胞に結合した抗体のFc領域が作用することで、補体の古典経路のC1の働きの抑制が無くなり古典的経路の補体カスケードの活性化が開始します。最後は補体の古典経路はがん細胞に膜貫通チャネルである膜攻撃複合体を形成してがん細胞を傷害し殺します。



## 抗体の構造と特性

免疫グロブリン (Ig) には、IgG や IgM といった種類がありますが、主に医薬品に用いられているのは IgG です。IgG は、抗原結合部位である Fab 領域とエフェクター機能に関わる Fc 領域、ヒンジから構成されます (図 2)。

Fab 領域は敵である標的抗原の癌細胞への親和性や特異性など、Fc 領域は ADCC、ADCP、CDC の活性制御や血中動態、免疫原性に関与しており、これらの 2 つの領域によってさまざまなエフェクター機能が得られます。免疫原性とは？ 一般的に、抗原が液性免疫である抗体の産生や細胞性免疫を誘導する性質を免疫原性と呼びます。バイオ医薬品は抗原として作用し、治療した患者さんで抗体の産生が誘導される場合があります。

## 抗体によるエフェクター機能：

### IgG と Fcγ 受容体

IgG には 4 つのサブクラス (IgG1、IgG2、IgG3、IgG4) があり、それぞれヒンジ領域の長さ、鎖間ジスルフィド結合の数、Fc エフェクター機能が異なります。

一方、ヒト IgG 抗体の持つ Fcγ 受容体 (FcγR) には 6 つのサブタイプ (FcγRI、FcγRIIa、FcγRIIb、FcγRIIc、FcγRIIIa、FcγRIIIb) があり、発現している免疫細胞の種類、Fc への結合親和性、生物学的活性が異なります。念のために Fc 受容体はどこにあるかを確認しておきましょう。Fc 受容体は、B リンパ球、ナチュラルキラー細胞、マクロファージ、好中球およびマスト細胞を含む特定の細胞の表面上に見出される。

IgG は Fc 部分に結びつく免疫細胞が持っている Fcγ 受容体との結合によってさまざまなエフェクター機能を誘導します。その機能は IgG のサブクラスの IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 と免疫細胞であるエフェクター細胞に発現する FcγR (Fcγ Receptor) の種類によって決まります (図 3)。

6 種類の免疫細胞が持つ Fcγ 受容体の中で、Fcγ 受容体 IIIa を取り上げて具体的にどんな働きがあるかを見ていきましょう。発癌性ウイルスであるヘルペスウイルス感染に対する感受性、全身性エリテマトーデスに対する感受性に関わる Fc ガンマ受容体 IIIa (Fcγ 受容体 IIIa) を取り上げます。免疫細胞が持つ Fc ガンマ受容体 IIIa (Fcγ 受容体 IIIa) の通称の呼び方は多種類のあり、12 種類もあります。①CD16; ②CD16-II; ③CD16A; ④FCG3; ⑤ FCGR3; ⑥ FCGRIII; ⑦ FCR-10; ⑧ FCRIII; ⑨ FCIIIA; ⑩ FcGRIIIA; ⑪ IGFR3; ⑫ IMD20 の 12 種類あります。



免疫細胞が持つ Fc $\gamma$  受容体 IIIa の FCGR3A 遺伝子の概要を説明しましょう。FCGR3A (Fc ガンマ受容体 IIIa の遺伝子) は、タンパク質をコードする遺伝子です。FCGR3A に関連する疾患には、免疫不全症や帯状疱疹などがあります。関連する経路には、貪食カップ形成のためのアクチン動態の制御や ADORA2B を介した抗炎症性サイトカイン産生などがあります。この遺伝子に関連する遺伝子オントロジー ( Gene Ontology 略して GO) アノテーション (注釈、説明) には、この遺伝子には IgG のバインディング (結合) に関するコードも含まれています。遺伝子オントロジーとは、生物学的概念を記述するための、共通の語彙を策定しようとするプロジェクトである。この遺伝子の重要なパラログ (遺伝子重複) は FCGR3B です。つまり FCGR3A の遺伝子は FCGR3B の遺伝子と似ているということです。

1990 年代後半から、生物学や医学における実験手法の革新や、バイオインフォマティクスの手法の発達により、様々な種の遺伝子関連情報がデータベース化されている。パラログ (paralog) とは同一種内で遺伝子重複によって生じた遺伝子のことです。バイオインフォマティクスとはバイオインフォマティクスは、ゲノムをはじめとする生体分子の構造・変化・挙動をコンピュータにより数値化し、生理的な情報と共に解析し、関連する生活や医療の改善方法を導き出します。貪食カップ形成とは何でしょうか？正しくは貪食細胞における「ファゴサイトーシスカップ形成」と言うべきなのです。生体にとって異物と認識される細菌やウイルスといった病原体などが、マクロファージなどの免疫細胞に取り込まれ細胞内で分解される過程は「ファゴサイトーシス」と呼ばれ、重要な防御機構です。その際、細胞膜が突出し病原体や異物をカップのように包み込み、その後細胞内に取り込む。この構造は、「ファゴサイトーシスカップ」と呼ばれる。細胞外からの物質取り込みは、多くの場合、直径 100nm 程度の比較的小さな細胞膜の構造形成を通じて行われる。因みにヘルペスウイルスの直径は 150nm 程度です。ところが、virus や細菌などの病原体などは通常輸送される狭い領域よりも格段に大きく、どのように病原体や異物を取り込むための生体膜構造が形成されるか不明だったが、ファゴサイトーシスは、免疫などにおける防御反応として実際の反応を実行する過程であり、また、大きな細胞の形態変化を伴うことから、ファゴサイトーシスカップを作ってファゴサイトーシスされた後はファゴソームとなり、その後には、ファゴソームがリソソームと融合して形成されるファゴリソソーム(Phagolysosome)は細胞質中の構造である。融合後、ファゴソームに含まれる食物の粒子や病原体は、リソソームに含まれる加水分解酵素によって消化される。ファゴリソソームの形成は、食作用に続いて起きる精密な分子集合が機能して生ずるのです。

Fc $\gamma$  受容体 IIIa の FCGR3A 遺伝子に関するかなり詳しい説明をしましょう。

免疫グロブリンガンマ (IgG) の抗体と違って一定不変な Fc フラグメント (Fc 部分) の受容体の一つである Fc $\gamma$  受容体 IIIa の遺伝子が FCGR3A です。例えば癌細胞やヘルペス

感染細胞の細胞表面に表示されたクラスター化抗原 IgG 複合体の結合時に最適に活性化され、抗体でコーティングされた細胞の溶解、つまり抗体依存性細胞傷害 (ADCC) として知られるプロセスを引き起こすのです。

クラスター化抗原 IgG 複合体とは何でしょうか？又抗体依存性細胞傷害 (ADCC) の具体的な分かり易い例は何でしょうか？例えば免疫細胞である NK 細胞の表面にあるたくさんの Fc レセプターとヘルペス抗原と IgG 抗体の複合体 (抗原抗体複合体) のたくさんの IgG 抗体の Fc 部分とが結合をしている図を思い浮かべてください。更に herpes が感染して作った癌細胞の表面には herpes の抗原が数多く提示されているのでこれらの多くの herpes 抗原を認識した IgG 抗体が多くの herpes 抗原が鈴なりにになっているように (クラスターというのですが) 結合しているのです。つまりヘルペス抗原 IgG 抗体結合複合体が取り持って (仲介をして) NK 細胞とヘルペス感染細胞を結びつけているのです。

Fc $\gamma$  受容体 IIIa は感染時に生成される抗原-IgG 複合体に結合し、更に Fc $\gamma$  受容体 IIIa に 結びついた NK 細胞依存性のサイトカイン産生と脱顆粒を引き起こしてウイルス量と増殖をも制限できるのです。NK 細胞は大量のインターフェロン $\gamma$  を産生し、ADCC を介してウイルス感染細胞を効率的に除去できる記憶様適応 によって NK 細胞の生成を促進できます。特に NK 細胞前駆細胞のアポトーシスを防止することにより、NK 細胞の生存と増殖を制御します。医学専門用語が多すぎて複雑過ぎますが我慢してついてきてください。

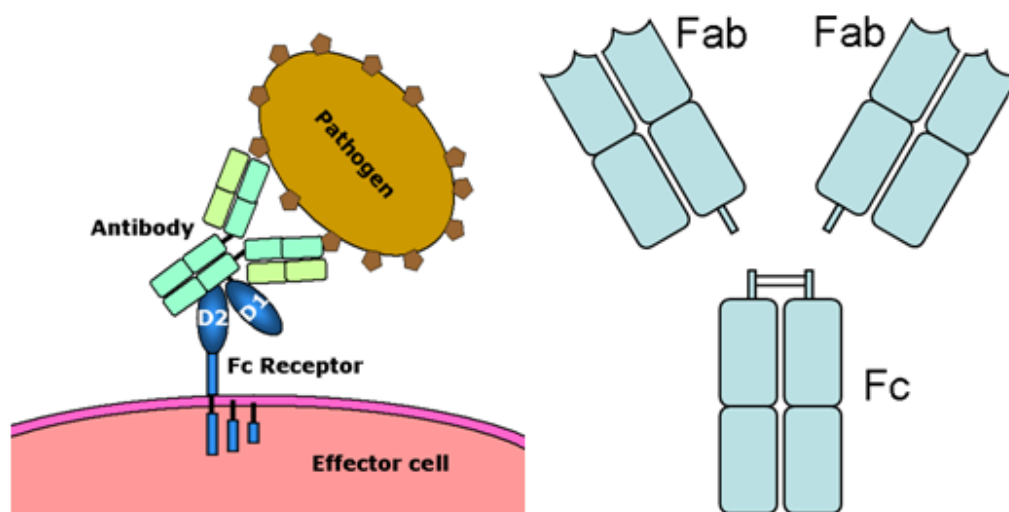
抗原-IgG 抗体複合体が出来上がった後、このヘルペス抗原 IgG 抗体結合複合体が仲介をして NK 細胞とヘルペス感染細胞を結びつけると、NK 細胞の免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ (ITAM) を含むアダプターのリン酸化を引き起こし、続いてホスファチジルイノシトール 3-キナーゼシグナル伝達を活性化し、最終的に NK 細胞の活性化を促進する細胞内カルシウムの持続的な上昇を引き起こします。リン酸化酵素である PKC による受容体リン酸化と共役した ITAM 依存性シグナル伝達は、炎症誘発性サイトカインの産生につながる強力な細胞内カルシウム流動を媒介するが、受容体リン酸化が存在しない場合、主にホスファチジルイノシトール 3-キナーゼシグナル伝達を活性化し、細胞脱顆粒を引き起こす。IgG 結合とは独立して NK 細胞を共刺激し、標的細胞である癌細胞の溶解を引き起こします。治療用抗体の抗腫瘍活性を仲介します。単球上 (マクロファージ上) のライゲーション (連結) により、IgG でコーティングされた腫瘍細胞の TNF $\alpha$  依存性の ADCC が引き起こされます。アフコシル化 (非フコシル化) IgG に応答して ADCC の増強を仲介します。フコシル化とは何でしょうか？フコシル化はタンパク質や脂質のような生体高分子に L-フコースを酵素的に付加する反応のことである。フコースとはモズクやコンブなど褐藻類のねばねば成分であるフコイダンを構成する 6 単糖で、人の母乳や血液中にも含まれ、また、胃や腸に存在するムチンと呼ばれる多糖の構成糖として存在する。L-フコースは 6-デオキシ-L-ガラクトースに相当するものであり、哺乳類で見られるその他の六単糖とは 2 点の構造的相違点をもつ。1 つ目は 6 位の炭素に水酸基がみられない点、2 つ目は異性体として D 体ではなく、L 体を使用する点である。フコシル化は、がんや炎症と密接な関

係をもつ。一般的に、がんではフコシル化が増加すると考えられています。アフコシル化抗体は、Fc $\gamma$ RIIIa との結合を増強するので ADCC 活性が大幅に向上します。PKC とは何でしょうか？プロテインキナーゼ (Protein kinase 略して PKC) は、タンパク質分子にリン酸基を付加する (リン酸化する) 酵素です。タンパク質キナーゼあるいは英語風にプロテインカイネースとも呼ぶ。PKC は 1977 年に西塚泰美らが牛の小脳から発見した酵素で、その後、タンパク質の分泌や細胞の増殖、炎症反応など、全身のさまざまな生理機能に関与するのです。ITAM とは何でしょうか？シグナル伝達に重要なモチーフの 1 つ。YxxL/Ix6-8YxxL/I の共通配列をもつ (Y: チロシン, L: ロイシン, I: イソロイシン, x は非特定のアミノ酸)。ITAM 含有膜貫通型アダプター分子には FcR $\gamma$  のほかに Ig $\alpha$ , Ig $\beta$ , CD3 $\zeta$ , DAP12 などが知られている。アダプター分子とは何でしょうか？細胞内に存在しているタンパク質で、情報伝達経路においてタンパク質間あるいはタンパク質 - 脂質間の相互作用を仲介する柔軟な分子足場としておもに機能する。受容体タンパク質の細胞内領域で結合する酵素活性を持たない分子で、受容体が受けた刺激情報を細胞内のさらに他の分子に伝えます。

以上、免疫グロブリン Ig G の Fc 部分の受容体の一つである Fc $\gamma$  受容体 IIIa について詳しく解説してきました。この Fc $\gamma$  受容体 IIIa の遺伝子である FCGR3A についてまとめておきます。この遺伝子(FCGR3A)は免疫グロブリン G の Fc 部分の受容体をコードしており、血液循環からの抗原抗体複合体の除去や、抗体依存性の細胞媒介細胞毒性やウイルス感染の抗体依存性の増強などの他の応答に関与しています。この遺伝子 (FCGR3A) は、染色体 1 上に位置する別の近くの遺伝子 (FCGR3B) と非常に類似しています。この遺伝子によってコードされる受容体は、膜貫通ペプチドを介して固定された内在性膜糖タンパク質としてナチュラルキラー (NK) 細胞上に発現しますが、FCGR3B は受容体がホスファチジルイノシトール (PI) 結合を介して固定されている多形核好中球 (PMN) 上で発現されます。この遺伝子の変異は免疫不全に関連しており、再発性 herpes ウイルス感染に対する感受性、全身性エリテマトーデスに対する感受性つまり herpes ウイルスに対する強い感受性、および同種免疫性新生児好中球減少症に関連しているとされています。同種免疫性新生児好中球減少症は自己免疫疾患と言われますがつまり herpes が原因でこの遺伝子については、異なるアイソフォームをコードするオルタナティブスプライシングされた転写産物変異体が発見されています。この遺伝子異常も妊娠中に感染したことがない herpes に感染したために抗体がないので好中球の分化の幹細胞に感染したためにこの幹細胞の遺伝子に突然変異が起こったためにその結果、転写産物変異体が生まれたのです。

Fc 受容体は、免疫系の防御保護機能に寄与する免疫グロブリンスーパーファミリーに属するタンパク質である。Fc 受容体は、B リンパ球、ナチュラルキラー細胞、マクロファージ、好中球およびマスト細胞を含む特定の細胞の表面上に見出される。Fc 受容体の名称は、

Fc 部分として知られている抗体の一部である尻尾の Fc 部分に対する結合特異性に由来する。Fc 受容体は、抗体の Fc フラグメント (Fc 部分) を認識することから Fc 受容体の名前が付けられています。感染細胞または侵入病原体に付着した抗体の Fc フラグメントに結合する。認識する抗体の種類に基づいて多くの種類の Fc 受容体が存在する。Fc 受容体の活性は、免疫細胞である貪食細胞または細胞傷害性細胞を刺激し、抗体媒介食作用または抗体依存性細胞媒介性細胞毒性によって微生物または感染細胞を破壊するのです。



免疫細胞などが持っている Fc 受容体は、免疫系の防衛保護機能に寄与する免疫グロブリン (抗体) スーパーファミリーに属するタンパク質である。免疫グロブリンスーパーファミリーとは、Immunoglobulin-superfamily 略して Ig-SF は原始的な生物にも存在する膜蛋白である。生命の進化に合わせ機能が継ぎ足しされ、現在は数千種類の多様性を持つ一大ファミリーとなったのが免疫グロブリン (抗体) スーパーファミリーなのです。免疫グロブリン様ドメイン (Ig ドメイン) を分子内に有する多種多様なタンパク質群を総称して、免疫グロブリンスーパーファミリー (Immunoglobulin superfamily: IgSF) と呼ぶ。Ig ドメインとはタンパク質の構造で、免疫グロブリンスーパーファミリーに共通に含まれる 70-100 アミノ酸の構造。免疫反応において抗体分子 (免疫グロブリン) の Ig ドメインが抗原の認識と結合を司るように、多くの IgSF 分子群はそれらの Ig ドメインを介して他の分子との接着や認識を行っている。IgSF 分子群は神経系のみならず、免疫系や他の生体システムにおいても、細胞間の接着や認識などの重要な役割を担っている。多くの IgSF 分子群は膜貫通領域あるいは GPI アンカー構造によって細胞形質膜に局在している。GPI アンカー構造とは何でしょうか? GPI アンカー型タンパク質の構造の特徴は、タンパク質本体が膜に挿入しているのではなく、C 末端に結合した GPI (グリコシルホスファチジルイノシトールの英名を略して GPI と記す) と呼ばれる糖脂質の脂質部分で細胞膜に係留されていることで

ある。GPI アンカー型タンパク質の役割は何でしょうか？ヒトの細胞膜上には、受容体や細胞接着因子、補体制御因子、酵素などおよそ150種類の様々なタンパク質がGPIアンカー型として存在しており、胚発生、免疫反応、神経形成に必須の役割を果たしています。アンカーとは「固定する」という意味です。

神経系においてIgSF分子群は、細胞外マトリックスタンパク質群や他の細胞接着分子群などと結合して、軸索の伸長・標的領域へのガイダンス（誘導）、樹状突起の形成、さらにはシナプス構造の形成・成熟・可塑的变化など、様々な神経発達過程に関与している。IgSF分子群の細胞内領域には多様な機能ドメイン（酵素活性ドメイン、特異的分子結合ドメインなど）が存在し、細胞外でのリガンド分子との結合情報を細胞内シグナルに変換する働きや、アクチンなどの細胞骨格系と相互作用して神経突起の形成を促進するはたらきを持っている。IgSF分子群はプラナリアからヒトに至るほとんどすべての動物種において存在し、最も多様な分子ファミリーの1つを形成している。その一部は、血栓止血の中心的な役割を担う血小板でも、IgSF分子群は膜蛋白として利用されている。傷からの出血を早く止めることが生存競争の重要課題であった哺乳類では、血小板膜上にIg-SFを持つことが迅速な血栓止血に決定的なアドバンテージをもたらし、現在の繁栄の一因になったのです。

Fc受容体からのシグナル伝達はどのように細胞に伝えられるのでしょうか？Fc受容体を持っている免疫細胞の細胞表面で抗体および多価抗原によって凝集するとシグナルを免疫細胞の核に伝達します。免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ（ITAM）を備えたFc受容体の凝集により、srcファミリーチロシンキナーゼとsykファミリーチロシンキナーゼが順番に活性化されます。Srcとは増殖因子やインテグリンからの細胞外シグナルを様々な下流の細胞内シグナル経路に伝達する中継点であり、正常細胞において、増殖・生存・細胞骨格構築、細胞外マトリックスとの相互作用、遊走など幅広い生理機能に関与しています。Sykとは造血細胞で広範に発現する非受容体型タンパク質チロシンキナーゼで、増殖、分化、および貪食性をはじめとした多様な細胞応答を介する下流のシグナル伝達に対し、共役型の活性化免疫受容体に関与します。これらのキナーゼは、変換されたシグナルを共通の活性化経路と結び付けます。ITAMは、7つのアミノ酸の可変残基に隣接する2回繰り返されるアミノ酸のYxxL配列で構成されます。ITAMを持つFc受容体は、細胞の活性化、エンドサイトーシス、および食作用を引き起こします。

Fc受容体の機能と寄与は、Fc受容体は、マクロファージや単球などの食細胞、好中球や好酸球などの顆粒球、自然免疫系（ナチュラルキラー細胞）または適応免疫系（B細胞など）のリンパ球などの免疫系の多くの細胞上に見られます。念のために書き添えますと血液にある単球は組織に出るとマクロファージになりますので食細胞に分類されます。それらは、これらの細胞が微生物または微生物に感染した細胞の表面に付着した抗体に結合できるようにFc受容体が存在しており、これらの細胞が微生物病原体を特定して排除するのを助け

ます。食細胞の活性化は、Fc 受容体に起因すると考えられる最も一般的な機能です。

**Fc $\alpha$ 受容体の機能**は Fc  $\alpha$  受容体は、2 つの細胞外 Ig 様ドメイン、 $\alpha$  鎖と  $\gamma$  鎖で構成されています。Fc  $\alpha$  受容体 I  $\gamma$  鎖には、いわゆる ITAM(免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ) シグナル伝達モチーフが含まれています。ITAM を伴う Fc $\alpha$ 受容体 I は、src ファミリーチロシンキナーゼおよび syk ファミリーチロシンキナーゼを連続的に活性化し、エンドサイトーシス、ADCC を媒介します。シグナル伝達は、Fc $\alpha$ RI と別の Fc $\alpha$ RI  $\gamma$  鎖サブユニットとの会合に依存しています。

**Fc ガンマ受容体の機能については** Fc ガンマ受容体 (Fc $\gamma$ R) は、IgG に結合する Fc 受容体の一種です。Fc $\gamma$ 受容体は受容体の親和性に応じて、高親和性受容体 Fc $\gamma$ RI、低親和性受容体 Fc $\gamma$ RII、Fc $\gamma$ RIII に分類されます。Fc $\gamma$ RII は、免疫複合体の食作用とエンドサイトーシス、および B 細胞の活性化を可能にします。Fc $\gamma$ RIII は、NK 細胞および活性化単球で発現される膜貫通分子であり、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) を媒介します。

**Fc イプシロン受容体の機能については** Fc イプシロン受容体は、好酸球などの顆粒球で発現され、IgE に結合する Fc 受容体です。Fc  $\gamma$  受容体と同様に、Fc  $\epsilon$  受容体は高親和性受容体 Fc $\epsilon$ RI と低親和性受容体 Fc $\epsilon$ RII に分類できます。そのうち、Fc $\epsilon$ RI はアレルギー反応と寄生虫感染に対する防御に関与しています。アレルギー抗原または寄生虫が存在する場合、好酸球の顆粒球はマクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)、インターロイキン 3 (IL-3)、およびインターロイキン 5 (IL-5) を分泌します。肥満細胞などの顆粒球においては肥満細胞の表面で少なくとも 2 つの IgE 分子とその Fc 受容体の架橋が引き起こされ、顆粒球細胞である肥満細胞はその顆粒からあらかじめ形成されたメディエーターであるヒスタミン、ロイコトリエン(血管収縮および気管支収縮を引き起こすことがある)、リゾリン脂質、およびヘパリンといったメディエーターを迅速に放出します。好塩基球の顆粒の中には、ヒスタミン、セロトニンなどの血管作動性アミン、ヘパリンの血液凝固阻害、ヒアルロン酸の細胞接着分子である糖タンパク質が含まれている。アレルギー反応の際には、このヒスタミンが放出され、アナフィラキシーショック・蕁麻疹・気管支喘息などを引き起こします。ほとんどの低親和性受容体の Fc $\epsilon$ RII は B リンパ球に存在します。Fc $\epsilon$ RII は、B リンパ球による IgE-抗原複合体のエンドサイトーシスおよび IgE でコーティングされた粒子の食作用を媒介します。食細胞の活性化は、Fc レセプターに起因する最も一般的な機能である。

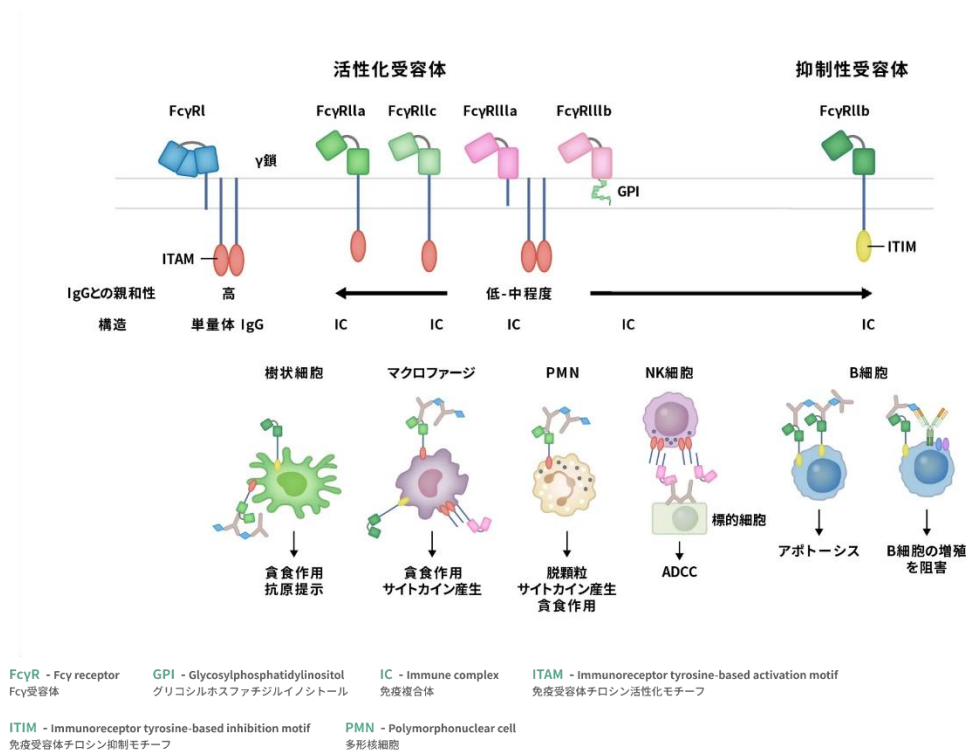
**Fc 受容体の種類**は Fc 受容体は単離されており、認識する抗体のタイプに基づいて異なるタイプに分類される。①Fc アルファ受容体 (FCAR / Fc $\alpha$ R)。Fc アルファ受容体 (Fc $\alpha$ R) は、低親和性で IgA に結合し、IgA に対して特異的な受容体である。Fc $\alpha$ RI (CD89 / FCAR / Fc $\alpha$ R) と呼ばれる Fc アルファ受容体サブグループに属するタイプは 1 つだけである。Fc

アルファ受容体 I は、好中球、好酸球、単球/マクロファージ、樹状細胞およびクッパー細胞で発現される。②Fc ガンマ受容体 (FCGR/Fc $\gamma$ R)。Fc ガンマ受容体 (Fc $\gamma$ R) は、IgG の Fc 部分の受容体である。Fc ガンマ受容体には例えば、CD64 (FCGRI/Fc $\gamma$ RI)、CD32 (FCGRII/Fc $\gamma$ RII)、CD16 (FCGRIII/Fc $\gamma$ RIII) という 3 つの主要なクラスがある。全ての Fc ガンマ受容体 (Fc $\gamma$ R) は免疫グロブリンスーパーファミリーに属する。Fc ガンマ受容体は、オプソニン化された食作用、炎症性メディエーターの放出および抗体依存性細胞傷害作用のような多くの免疫系エフェクター機能では不可欠である。③Fc イプシロン受容体 (FCER/Fc $\epsilon$ R)。Fc イプシロン受容体 (Fc $\epsilon$ R) は、IgE に結合する Fc 受容体である。免疫系の細胞には 2 種類の Fc $\epsilon$ R がある。高親和性受容体の Fc イプシロン受容体 I (Fc $\epsilon$ RI/FCERI) は、単量体 IgE に結合することができる。低親和性受容体の Fc イプシロン受容体 II (Fc $\epsilon$ RII/CD23/FCERII) は複合体 IgE と優先的に相互作用する。④新生児 Fc 受容体 (FCGRT)。新生児 Fc 受容体は、MHC クラス I 受容体の一種である。新生児 Fc 受容体 (FCGRT) は、げっ歯類に最初に発見された。さらなる研究により、ヒトにも同様の受容体があることが明らかになった。げっ歯類では、新生児の腸上皮および胎児の卵黄嚢における新生児 Fc 受容体は母 IgG を新生児へ輸送し、また、母から胎児へ胎盤を越える IgG の輸送を媒介する。⑤Fc 受容体様タンパク質(FCRL/FCRH)。FCRL は、Fc 受容体様タンパク質であり、5 つの Ig スーパーファミリーメンバーのサブファミリーである。FCRL は Fc 受容体ホモログ (FCRH) とも呼ばれる。FCRL 遺伝子は、ヒト第 1 染色体およびマウス第 3 染色体上に位置する。FCRL 遺伝子は、免疫グロブリンスーパーファミリー受容体転座関連 (IRTA) 遺伝子、SH-2 ドメインを持つホスファターゼアンカータンパク質 (SPAP) 遺伝子としても同定されている。FCRL は、IgG、FCGRI、FCGRII および FCGRIII の古典的 Fc 受容体と配列ホモログを有する。FcRH1-5 サブファミリーのメンバーは、免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ (ITAM)、阻害モチーフ (ITIM) またはその両方を有するレセプターのネットワークに属する。FCRL の機能に関しては、B 細胞における活性化コレセプターであり、B 細胞の活性化および分化を促進することである。

#### Fc $\alpha$ / $\mu$ R (FCAMR)

Fc $\alpha$ / $\mu$ レセプター (Fc $\alpha$ / $\mu$ R) は、IgM 媒介性免疫防御に関与する可能性がある IgM および IgA (FCAMR) の新規 Fc レセプターである。Fc $\alpha$ / $\mu$ R は、遺伝子が第 1 染色体上の Fc 受容体遺伝子クラスター中の高分子免疫グロブリン受容体 (poly-IgR) に密接に位置する Fc 受容体の新規メンバーである。Fc $\alpha$ / $\mu$ R は、脾臓にある大部分の B-リンパ球およびマクロファージ、二次リンパ球の中心に構成的に発現される。Fc $\alpha$ / $\mu$ R は、黄色ブドウ球菌/抗 S のエンドサイトーシス免疫複合体を媒介する。B リンパ球による黄色ブドウ球菌 IgM 抗体。これらの結果によって、微生物に対する免疫防御の第 1 段階における新たなメカニズムが明らかになった。

下の図は「IgG による Fc $\gamma$ R を介したエフェクター機能」の図であり説明します。



Fitzpatrick EA, et al.: Front Immunol. 2020; 11: 496.  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

IgG のサブクラスのうち、IgG1 は CDC 活性を誘導するだけでなく、すべての Fcγ R に対して高い親和性を示します。CDC 活性とは Complement-Dependent Cytotoxicity の略で ADCC 活性と同じく抗体薬がターゲットの役割を行う作用です。がん細胞に抗体薬が結合するところまでは ADCC 活性と同じですが、CDC 活性は抗体薬に補体というたんぱく質が結合します。IgG1 は、NK 細胞上の Fcγ RIIIa を介した ADCC 活性や、マクロファージや単球、樹状細胞上の Fcγ RI や Fcγ RIIa などを通して ADCP 活性を誘導します。ADCP 活性とは、抗体依存性細胞貪食活性と訳し異物として認識された標的細胞の表面にある抗原に抗体が結合することで、貪食活性（異物を取り込んで消化する働き）を持つ細胞が呼び寄せられ、標的細胞を除去する働きのこと。がん細胞の抗原特異的な抗体が結合することで、マクロファージや好中球等の貪食活性が活性化され、がん細胞を攻撃すると考えられています。

一方、IgG4 は Fcγ RI のみ、IgG2 は Fcγ RIIa の H131 型のみ高い親和性を示し、エフェクター機能の誘導能は低いと考えられます (図 4)。IgG3 はエフェクター機能や Fcγ R に対する親和性は高いですが、他の IgG よりもヒンジが長く遺伝子多型も認められることから、安定性が低く免疫原性のリスクがあると考えられ、治療薬には不向きであるとされています。

IgG の四つのサブクラス IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、と六つの Fcγ R のサブタイプ  
 の親和性の関係



	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
分子量(kD)	146	146	170	146
ヒンジ領域のアミノ酸数	15	12	62	12
重鎖間ジスルフィド結合	2	4	11	2
補体の活性化(C1qとの結合)	++	+	+++	—
FcγRI*	650	—	610	340
FcγRIIIa-H131*	52	4.5	8.9	1.7
FcγRIIIa-R131*	35	1	9.1	2.1
FcγRIIb*	1.2	0.2	1.7	2
FcγRIIIa-V158*	20	0.7	98	2.5
FcγRIIIa-F158*	11.7	0.3	77	2

\*結合親和定数( $\times 10^6 \text{ M}^{-1}$ )

Yu J, et al.: J Hematol Oncol. 2020; 13: 45.  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

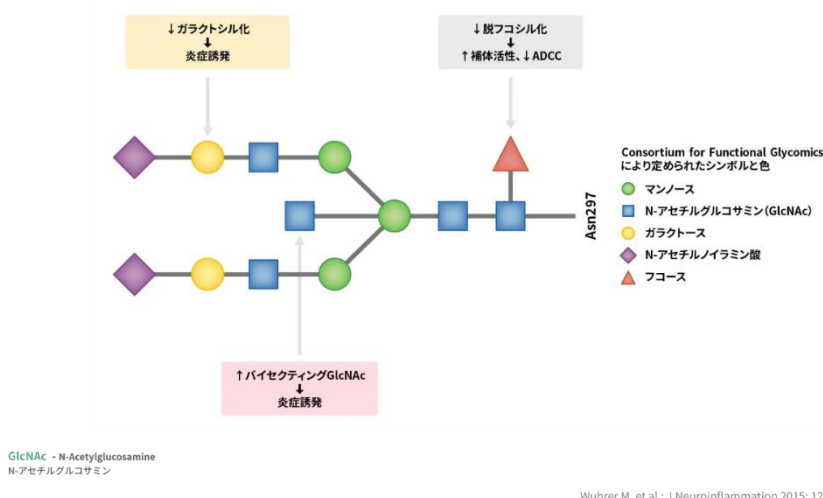
造血器腫瘍では、がん細胞上の抗原を標的として ADCC や ADCP 活性の誘導を期待した抗体製剤が多いため、多くの抗体製剤で IgG1 が選択されます。ADCC 活性の誘導を増強させるために、Fc 領域の糖鎖のうちフコースを除去した IgG1 も実用化されています。

**糖鎖修飾による IgG 抗体のエフェクター機能制御とは何でしょうか?** 抗体がもたらすエフェクター機能とは抗体の Fc 領域が担う機能で、抗体クラスに大きく依存している。補体を活性化する機能は IgM と IgG クラスの抗体に限られ、抗体の可変領域が結合した細胞を溶解させる機能を特に CDC (補体依存性細胞障害) と呼ぶ。ADCC 活性の誘導を増強させるために、Fc 領域の糖鎖のうちフコースを除去した IgG1 も実用化されています。

**抗体の糖鎖とは**糖鎖は抗体 (IgG) の重鎖の Fc 部分の Asn 残基 (297 残基目) に N-結合型糖鎖を有しており、この糖鎖は抗体分子としての活性や動態、安全性等に寄与しています。Asn はアミノ酸の一つでありスパラギンであり略号は N あるいは Asn。病原体や感染細胞に結合し、抗体の働きにとっては必須成分でもあります。抗体は病原体や感染細胞に結合し、それらを中和したり、白血球が病原体を除去するための目印の役割も果たします。抗体に付加している糖鎖構造の違いにより、抗体の標的、結合能力、活性が変化するのです。

**糖鎖とは一体何でしょうか?** グルコース、ガラクトース、マンノース、N-アセチルグルコサミン、N-アセチルガラクトサミン、フコース、キシロース、シアル酸などの糖が複雑に連なって糖鎖を形成する。細胞表面の糖鎖は、他の細胞 (白血球、癌細胞など)、細菌、ウイルス、毒素などが、細胞に接着する際の結合する部位 (リガンド) となる。細菌は、宿主の糖鎖と結合するためのレクチンを持つ。糖鎖は、蛋白や脂質と結合して、糖蛋白質や糖脂質となり、蛋白や脂質を安定化させ、水分含ませ組織を保護したり、細胞表面に発現して細胞間の情報伝達に重要な役割を果たす。そのほとんどの機能は解明されておらず、糖鎖は無限の可能性を秘めている。蛋白質や脂質に糖鎖が結合したものは、複合糖質と呼ばれる。複

合糖質には、糖蛋白質、糖脂質、プロテオグリカンに分類される。



左の図は IgG 抗体の Fc 部分の糖鎖を示しています。①マンノース②N-アセチルグルコサミン (GlcNAc) ③ガラクトース④N-アセチルノイラミン酸⑤フコースはすべて糖です。この5つの糖が連なっ

て糖の鎖である糖鎖を形成しているのです。

また、さまざまながんに対して使用されている免疫チェックポイント阻害薬では、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 上の免疫チェックポイント分子 (PD-1 など) を標的とする場合には、ADCC や ADCP 活性などが誘導されないように IgG4 が主に選択されますが、がん細胞上の免疫チェックポイントリガンド (PD-L1 など) を標的とする場合には主に IgG1 が選択されます。**ADCC とは何でしょうか?**抗体依存性細胞傷害、又は、抗体依存性細胞介在性細胞傷害とは標的細胞の表面抗原に結合した抗体の Fc 部位がナチュラルキラー細胞、マクロファージ、好中球、好酸球などのエフェクター細胞の Fc 受容体と結合する事で、抗体依存的に誘導される細胞傷害活性である。**ADCP とは何でしょうか?**ADCP 活性とは、異物として認識された標的細胞の表面にある抗原に抗体が結合することで、貪食活性 (異物を取り込んで消化する働き) を持つ細胞が呼び寄せられ、標的細胞を除去する働きのこと。がん細胞の抗原特異的な抗体が結合することで、マクロファージや好中球等の貪食活性が活性化され、がん細胞を攻撃すると考えられています。

このように、抗体製剤では、標的に応じてエフェクター機能を誘導すべきか否かを考慮し、IgG のサブタイプが選択されています。

補体の C1q 結合性がないのは IgG4 抗体の Fc 領域だけです。第二経路だけはターゲットが特定されない自然発生的であり第一経路の古典経路と第三経路のマンノース結合レクチン (MBL) はターゲットが初めから特定されています。補体については[ここ](#)を読んでください。免疫学を完全に理解するためには毎日の勉強が欠かせません。もちろん免疫学が臨床に応用されるときには間違いだらけですが。アッハッハ!!!

免疫グロブリン (抗体) Fc 受容体を介した免疫抑制機構の開始は細胞膜表面受容体を介して伝達される抑制性シグナルによって行われ、正常値状態が定められ、これが安定値状態と

して推移するのです。仮にストレスで異常値状態になったとしても、原因のストレスさえ取り除かれれば再び正常値状態に戻るのです。これは、明らかに恒常性の概念を表現したもののように見えるが、元来は免疫現象を表現した文章を少し変えたものである。すなわち、免疫現象にも恒常性の一面があると言ってよい。恒常性の支柱となるのは、負のフィードバック制御システムである。Fc受容体の一つFc $\gamma$ RIIbの機能は免疫抑制機能に特徴があり、抗体産生系に対して負のフィードバック制御を行なう過剰感知受容体として機能し、免疫系の恒常性の一面を支えている。

Fc受容体とは抗体の構造は大きく定常領域抗原の性質によって変化する可変領域に分けられる。定常領域には抗原結合性をもたない抗体のFc部分があり、また抗体の可変領域には抗原と結合するFab部分が存在する。このうち、定常領域のFc部分を結合する細胞表面受容体分子群、それがFc受容体である。抗体は可変領域で抗原を認識する一方で、その定常領域でFc受容体により免疫・炎症細胞などの細胞表面に捕捉される。すなわち、免疫応答系において、異物(抗原)が存在するという情報は、抗体を介してFc受容体発現細胞へと伝達され、細胞に免疫実効機能を発揮させる方向に導く。こうしたFc受容体を經由する異物認識の流れは、補体系、T細胞系と並んで獲得性免疫システム(acquired-immunity)の根幹を成しています。

Fc受容体の主な機能抗原の存在は、抗体とFc受容体を介して細胞系に伝達される。ヒトではIgE,IgG,IgA抗体クラスに対応する13種以上のFc受容体遺伝子が同定されており、それらは主として免疫・炎症細胞に発現している。構造的には、免疫グロブリン様構造をとるもの、レクチン分子に属するもの、またサブユニット会合の有無など、多様化した分子群である。**レクチンとは何ですか？**レクチンは、ウイルス、細菌、植物からヒトにまで広く存在する「糖鎖結合性タンパク質」の総称です。これまでに世界中で発見されてきた1万種以上のレクチンは、約100パターンの似たアミノ酸配列と、30種類のタンパク質の細胞骨格に分類されます。細胞骨格もその一つ。主にアクチンフィラメント、中間径フィラメント、微小管という、タンパク質でできた3種類の繊維からなる。テントが1つの細胞だとすると、天幕が細胞膜、それを支えて潰れないようにする骨組みが細胞骨格とするとわかりやすい。

糖鎖は、ヒトの血液型物質やウイルスの感染標的などに働く分子の鎖です。また機能的にも、抗体クラスに対応した認識特異性の分化や結合親和性の強弱の他、Fc受容体(レセプター)からのシグナルで惹起される細胞応答様式の点で、細胞活性化、細胞の抑制、エンドサイトーシスなどの多様化がみられます。こうした**Fc受容体機能の多様化は、サブユニットを含めたFc受容体を持っている細胞内領域の特性によります**。たとえば、免疫活性化物質の分泌などを惹起する細胞のFc受容体は、ITAM(immunoreceptor-tyrosine-based-activation-motif)と称される活性化アミノ酸配列を細胞内領域にもつ。**ITAM**は、CD3分子群や抗原と結合したB細胞抗原抗体受容体複合体など、免疫系細胞に発現する活性型受容体分子に広く認められるアミノ酸モチーフで、src型チロシンキナーゼやsykなどのチロシンキナーゼと結合して細胞内シグナルを起動する。**CD3分子群とは**T細胞表面上でTCRと抗原と複合体を形成して、T細胞の核に敵を捕まえましたという刺激シグナルを伝達します。

**src** とは Src は sarcoma の略で増殖因子やインテグリンからの細胞外シグナルを様々な下流の細胞内シグナル経路に伝達する中継点であり、正常細胞において、増殖・生存・細胞骨格構築、細胞外マトリックスとの相互作用、遊走など幅広い生理機能に関与しています。

**Syk** とは spleen tyrosine kinase の略で、非受容体型チロシンキナーゼの1つ。自然免疫の活性化においては、Dectin-1 のような細胞質ドメインに**免疫受容体チロシン活性化モチーフ (ITAM)** をもつ受容体などによって活性化され、下流にシグナルを伝える役割をもつ。この ITAM が Fc 受容体にもある。**Dectin-1** とは細胞膜上に存在するタンパク質で、細胞外に糖鎖を認識する領域を持ち、細胞内には ITAM と呼ばれる活性化シグナルを伝えるモチーフを持つ。**Dectin-1 分子**とはマクロファージや樹状細胞、好中球などの自然免疫を担う細胞に発現している。この分子が  $\beta$  グルカンの受容体であることから、 $\beta$  グルカンを持っている真菌感染防御における役割がある。 **$\beta$ -グルカンは真菌全般の細胞質の骨格を構成する成分です。**

一方、**ITIM (immune-receptor-tyrosine-based-inhibitory-motif)** と称される抑制性アミノ酸配列をもつ Fc 受容体もある。これは近年、ITAM からの活性化シグナルのブレーキ役を果たしていることが明らかにされました。したがって、**Fc 受容体群は活性化と抑制という相反する作用を免疫・炎症系に及ぼしながら、この免疫系の合理性(異物の排除と恒常性)に寄与することになるのです。**活性と抑制のバランス機構に、Fc 受容体の生理学と免疫学の焦点の一つになっているのです。Fc 受容体と Fab 受容体は別物ですよ。

Fc 受容体群の中では、唯一抑制機能を果たす **Fc $\gamma$ RIIb** に関して、その抑制性シグナルの実体をさらに詳しく見ましょう。ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activating motif) と ITIM (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif) との違いは何でしょうか? ITAM と ITIM は免疫細胞 (B 細胞・T 細胞・樹状細胞・マスト細胞など) の Fab 受容体に存在するアミノ酸配列モチーフである。Fc 受容体にも ITIM は存在しています。ITAM はチロシン残基を二つ含むアミノ酸配列モチーフ (YxxL/Ix (6-8) YxxL/I) であり、活性化型レセプターまたはそれと会合するアダプター分子の細胞内領域に存在する。活性化型レセプターの刺激により ITAM のチロシン残基がリン酸化されると、Syk ファミリーキナーゼなどがリン酸化された ITAM に結合して活性化シグナルを伝達する。一方、**唯一抑制機能を果たす Fc $\gamma$ RIIb に関しては、その抑制性シグナルを発することが出来るのは ITIM だけです。**

Fc $\gamma$  受容体 (Fc $\gamma$ R) と IgG の相互作用についてはヒト IgG-Fc に結合する Fc $\gamma$ R は活性化型 Fc $\gamma$ R の 5 種類 (Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RIIa, Fc $\gamma$ RIIc, Fc $\gamma$ RIIIa, Fc $\gamma$ RIIIb) および抑制性 Fc $\gamma$ R の 1 種類 (Fc $\gamma$ RIIb) に分類され、免疫細胞はおのおの特徴的な Fc $\gamma$ R を発現している。Fc $\gamma$ R は IgG-Fc に対する親和性により高親和性 Fc $\gamma$ R (Fc $\gamma$ RI) と低親和性 Fc $\gamma$ R (Fc $\gamma$ RII, Fc $\gamma$ RIII) に分類される。

抗体や抗体の抗原レセプターや Fab や Fc に関する医学術語の略語表もついでに付記しておきます。

CD; cluster of differentiation。	ADCP; antibody-dependent cellular phagocytosis。
Ig; Immunoglobulin。	NK; natural killer。
CDR; complementary determining region。	Fc $\gamma$ R; Fc gamma receptor。
V; variable。	ITAM; immunoreceptor tyrosine-based activation motif。
D; diversity。	ITIM; immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif。
J; joining。	FcRn; neonatal Fc receptor。
RAG; recombination-activating gene。	PD-1; programmed cell death 1。
RSS; recombination signal sequences。	PD-L1; programmed cell death -lignd1。
TdT; terminal deoxynucleotidyl-transferase。	VLA4; very late antigen-4。
AID; activation induced cytidine deaminase。	DNP; dinitrophenol。
BCR; B cell receptor。	ELISA; Enzyme-linked immunosorbent assay。
TCR; T cell receptor。	KD; dissociation constant。
Fab; fragment, antigen binding。	SEC; size-exclusion chromatography。
Fc; Fragment Crystallizable。	DSF; differential scanning fluorimetry。
VH; variable heavy。	DSC; differential scanning calorimetry。
CH; constant heavy。	Tm; melting transition。
VL; variable light。	RU; resonance unit。
CL; constant light。	
CDC; complement-dependent cytotoxicity。	
ADCC; antibody-dependent cellular cytotoxicity。	

免疫グロブリンの種類および機能について復習しましょう。抗体である免疫グロブリン (Immunoglobulin 略して Ig) はヒトを含む哺乳細胞に存在する B 細胞から産生される糖タンパク質であり、抗体は外来抗原を認識して結合する機能を有する。Ig (抗体) は主に血液中および組織体液中やリンパ液に存在し、細菌やウイルスなどの外来抗原に結合することにより、好中球又はマクロファージによる食作用、ならびに T 細胞やキラー細胞や樹状細胞などの免疫細胞の結合による免疫作用により生体防御に貢献している。ヒトの免疫グロブリンは、IgG, IgA, IgM, IgD および IgE の 5 つのクラスが存在し、重鎖 (H 鎖) と軽鎖 (L 鎖) から構成される。重鎖の定常領域の配列によりさらにクラスが分類され、IgG は、重鎖の定常領域 (Fc 領域) の配列から IgG1, IgG2, IgG3 および IgG4 の 4 つのサブクラスに分類される。また、IgA は、IgA1 および IgA2 の 2 つのサブクラスに分類される。IgG は、血液中に最も多く存在し、抗体の 70-75%を占めており、細菌やウイルスなどの

様々な抗原に結合し、食作用、中和作用などに関わる。IgA は、抗原や細菌に暴露されやすい消化管および呼吸器で分泌され、粘膜の免疫防御に関与している。IgM は、ジスルフィド結合により多量体（5 量体）を形成しており、その殆どは 5 量体で単量体は極めて少ないのです。5 量体の IgM は、細菌などの初期感染により発現し、古典経路の補体活性が高く、初期の生体防御に関与している。IgD は、IgM 発現の直後に発現し、抗原の自己または非自己の選択に関与している。また、分泌型の IgD は、粘膜免疫に関与していることが報告されている。IgE は、アレルギー反応に関与しており、マスト細胞や好塩基球の脱顆粒反応を起こすのです。

5 量体免疫グロブリン IgM クラスについて詳しく説明しましょう。

血清 IgM は、哺乳類において五量体として存在し、正常ヒト血清 Ig 含量の約 10% を占めます。IgG は、血液中に最も多く存在し、抗体の 70-75%を占めているので血清 IgM は約 7%が血液中に存在しています。ほとんどの抗原に対して補体の古典経路により優れた一次免疫応答を示し、最も効率的な補体活性を持つ免疫グロブリンです。また、IgM は単量体として B リンパ球の細胞膜上にも発現します。この膜抗体の形態では、B 細胞抗原受容体が H 鎖とともに細胞膜上に発現しており、それぞれには膜を貫通して固定するための付加的な疎水性ドメインが含まれます。生体膜に挿入される膜貫通ドメインは約 20 個の疎水性アミノ酸配列からなり、さまざまなタンパク質ドメインの中でも最も高疎水性なのです。

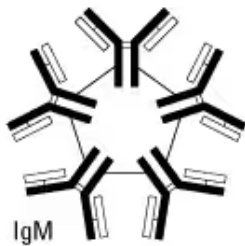
血清 IgM の各単量体は、ジスルフィド結合および結合 J 鎖によって互いに結合していません。

五量体構造内の 5 つの各単量体は、2 つの軽鎖 ( $\kappa$  または  $\lambda$ ) および 2 つの重鎖から構成されます。IgG 抗体などの一般構造とは異なり、IgM 単量体の重鎖は、1 つの可変領域と 4 つの定常領域からなり、ヒンジ領域は付加的な定常ドメインにより置換されます。IgM は侵入した微生物上のエピトープを認識し、細胞凝集を生じさせます。その後、この抗体-抗原免疫複合体は、補体固定またはマクロファージによる受容体媒介エンドサイトーシスによって破壊されます。IgM は、最初に新生児で合成される免疫グロブリンクラスであり、自己免疫疾患の病態形成において役割を果たします。

IgM クラスは他の抗体とは大きな違いがあるので免疫グロブリン IgM 抗体について詳しく説明しましょう。

血清 IgM は、人を含む哺乳類において五量体として存在し、正常ヒト血清 Ig 含量の約 10% を占めますから。ほとんどの抗原に対して優れた一次免疫応答を示し、最も効率的な補体固定能を持つ免疫グロブリンです。また、IgM は単量体として B リンパ球の細胞膜上にも発現します。この形態では、B 細胞抗原受容体が H 鎖とともに細胞膜上に発現しており、それぞれには膜に固定するための付加的な疎水性ドメインが含まれます。血清 IgM の各単量体は、ジスルフィド結合および結合 (J) 鎖によって互いに結合します。

五量体構造内の 5 つの各単量体は、2 つの軽鎖 ( $\kappa$  または  $\lambda$ ) および 2 つの重鎖から構成されます。IgG (および上記の一般構造) とは異なり、IgM 単量体の重鎖は、1 つの可変領域と 4 つの定常領域からなり、ヒンジ領域は付加的な定常ドメインにより置換されます。IgM は侵入した微生物上のエピトープを認識し、細胞凝集を生じさせます。その後、この抗体-抗原免疫複合体は、補体固定またはマクロファージによる受容体媒介エンドサイトーシスによって破壊されます。IgM は、最初に新生児で合成される免疫グロブリンクラスであり、自己免疫疾患の病態形成において役割を果たしますと言われますが、自己免疫疾患は存在しないので IgM はヘルペス感染の時に細胞内に潜伏する前に五量体で補体の古典経路の活性化によって herpes を殺すためには極めて大切です。



### IgM の特性のいろいろ。

分子量: 900,000

H 鎖のタイプ (MW):  $\mu$  鎖 (65,000)。MW は Molecular Weight の略語です。分子量と訳し、原子量と同じように、質量数 12 の炭素を基準として求めた分子の相対質量を『分子量』といいます。分

子量は、分子式を構成する元素の原子量を、すべて足したものです。

血清濃度: 0.5~2 mg/mL

総免疫グロブリンの割合: 10%~7%

グリコシル化 (重量 %): 12%。グリコシル化とは何でしょうか? グリコシル化は、タンパク質もしくは脂質へ糖類が付加する反応である。糖鎖付加とも言う。この反応は、細胞膜の合成やタンパク質分泌における遺伝子の翻訳後の修飾の重要な過程の 1 つであり、こういった合成の大部分は粗面小胞体で行われる。グリコシル化は、非酵素的糖化反応であるメイラード反応とは対照的に酵素によって管理されている。グリコシル化は酵素を用いる品質管理機構で利用され、適切に折り畳まれたタンパク質のみをゴルジ体へ輸送するための制御に関わっています。可溶性タンパク質上の糖鎖部分にトランスゴルジ網内の特定受容体が結合することによって、適正な送達先へ運搬が行われます。抗体も糖鎖を付加されて糖タンパクになるためにグリコシル化が必要なのです。グリコシル化には N-結合型グリコシル化と O-結合型グリコシル化の 2 つのタイプが存在する。アスパラギン側鎖のアミドの N 原子への付加は N-結合型グリコシル化、セリンとトレオニン側鎖のヒドロキシ基の O 原子への付加は O-結合型グリコシル化である。グリコシル化には N-結合型グリコシル化と O-結合型グリコシル化の 2 つのタイプが存在する。アスパラギン側鎖のアミドの N 原子への付加は N-結合型グリコシル化、セリンとトレオニン側鎖のヒドロキシ基の O 原子への付加は O-結合型グリコシル化であるのです。

人体における分布: 主に血管内に存在している免疫グロブリン M (IgM 抗体) は、IgG, IgA について血液中には 3 番目に一般的な血清 IgM です。免疫グロブリン M は次の 2 つの

うち 1 つの形態を取ります。一つ目は全ての重鎖が同一であり、全ての軽鎖が同一である五量体と言う形態であり、二つ目は単量体と言われる、例えば、B 細胞受容体として B リンパ球上に膜抗体として見られる形態の二つです。

大きな五量体構造では、連結可能な距離にある、より小さい IgG 抗体の抗原分子上のエピトープ間（抗原決定基間）で架橋が構築されています。架橋というのは IgM 抗体と IgG 抗体とが一つの抗原分子上のエピトープ間（抗原決定基間）に結合することです。**エピトープとは何でしょうか？**エピトープは、抗原決定基とも呼ばれ、免疫系、特に抗体、B 細胞、T 細胞によって認識される抗原の一部である。抗体は、病原微生物や高分子化学物質などの抗原と結合する際、その全体を認識するわけではなく、抗原の比較的小さな特定の部分のみを認識して結合する。この抗体結合部位を抗原のエピトープと呼ぶ。

IgM は、免疫応答の間に形成される最初の五量体抗体です。理論上、その五量体構造には 10 ヶ所の遊離抗原結合部位である Fab 部分があり、高い結合活性を持つことから、IgM は抗原の凝集や病原体の細胞溶解に関わっています。**10 個の Fab 部分の間には立体配座の制約があるため、IgM の抗体価は 10 価ではなく 5 価しかありません。また、IgM は IgG ほど汎用性はありません。しかしながら、IgM は補体活性化および凝集に極めて重要です。**

IgM は主にリンパ液と血液中に見られ、疾患の初期段階における非常に効果的な中和剤です。中和剤というのは病原体が細胞に感染させなくさせる働きです。**IgM レベルの上昇は、最近の感染または抗原への曝露の兆候である可能性を示唆しているのです。**免疫応答における IgM の役割は感染の初期の一次応答です。

IgM は、免疫応答のために形成される最初の抗体です。理論上、うへの図に書いたようにその五量体構造には 10 ヶ所の遊離抗原結合部位があり、高い結合活性を持つことから、IgM は凝集や細胞溶解反応に関係しています。**10 個の Fab 部分の間には立体配座の制約があるため、IgM の抗体価は 10 価あるはずですが実際は 5 価しかありません。また、IgM は IgG ほど汎用性はありません。しかしながら、5 量体の IgM は補体活性化および補体の凝集に極めて重要です。特に補体の古典経路の活性化には極めて重要です。**

IgM は主にリンパ液と血液中に見られ、疾患の初期段階における非常に効果的な中和作用剤です。IgM レベルの上昇は、最近の感染または抗原への曝露の兆候である可能性があります。IgM は主にリンパ液と血液中に見られ、疾患の初期段階における非常に効果的な中和剤です。IgM レベルの上昇は、最近の感染または抗原への曝露の兆候である可能性を示唆しているのです。因みに補体は安っぽい IgM 抗体と言ってもよいのです。

**再び抗体医薬とは何でしょうか？**抗体医薬は生体防御システムのひとつである液性免疫反応を司る抗体を、遺伝子組換え技術と細胞培養技術を用いて製造し、製剤化した医薬の総称



である。抗体医薬とは治療用モノクローナル抗体のことです。1970～80年代に齧歯類（げっしるい）からハイブリドーマ法を用いてモノクローナル抗体を作製する技術が確立され、抗体を人工的に作製することが可能となり、抗体医薬はその特異性の高さから夢のミサイル療法として注目を浴びた。齧歯類（げっしるい）は「のみ」の形をした一対の門歯は絶えず伸びつづけるので、常に物をかじってすり減らす。犬歯はない。哺乳類では最も種類が多く、リス・ネズミ・ヤマアラシの3亜目に大別され、約1600種が知られる。

ハイブリドーマ法は何でありモノクローナル抗体ってどうやって作るのでしょうか？一般的にモノクローナル抗体は、抗体を作り出すB細胞と、無限に増え続ける能力を持った特殊な細胞である癌細胞である骨髄腫細胞（ミエローマ細胞）の二つの細胞を融合して作った融合細胞をハイブリドーマ細胞と言います。このハイブリドーマ細胞からモノクローナル抗体は作られます。モノクローナル抗体とは、単一の抗体産生細胞をクローニングして作られた抗体である。このようにして得られた後続の抗体は、すべて単一の同一の抗体です。通常の抗体は抗原で免疫した動物の血清から調製するため、いろいろな抗体分子種の混合物となるが、モノクローナル抗体はすべて同一なのです。

がん細胞である骨髄腫細胞（ミエローマ細胞）を例にあげると、もし、「がん細胞である骨髄腫細胞（ミエローマ細胞）が持つ特定の目印に結合するモノクローナル抗体だけを大量に作ることができれば、がん細胞だけをやっつけることができる抗体医薬品を作ることができる」と考えられました。しかし、B細胞には寿命があるため、1種類のモノクローナル抗体を大量に作り出すのは困難でした。そこで、「無限に増え続ける能力を持つ細胞の性質を、B細胞に持たせることはできないか」と考え、B細胞と無限に増え続ける能力を持つ細胞を融合させた細胞を作ることに成功し、モノクローナル抗体を大量に作ることができるようになりました。しかし当初は、マウスなど異種生物由来の抗体であったため、ヒトに投与すると異物として認識されて、投与抗体に対するヒト抗体が体内に誘導され、投与抗体が十分な治療効果を発揮する前に体内から速やかに排除されてしまうという結果に終わりました。その後、抗体工学の進歩によって、げっ歯類由来抗体の可変領域とヒト由来抗体の定常領域を組み合わせたヒト型キメラ抗体、抗原特異性を決定する相補性決定領域のみをげっ歯類由来抗体からヒト抗体に移植したヒト化抗体など、ヒトに対する抗原性が低く、医薬品として臨床応用可能な抗体が作製可能となった。さらに、ヒト染色体を有しヒト抗体を産生するマウスの開発、あるいはファージディスプレイ技術の開発により、完全ヒト抗体の作製が可能となった。ファージ・ディスプレイは、ファージ（細菌に感染するウイルス）の表面に、他の分子と相互作用できるような形で、ペプチドや蛋白質を提示する技術のこと。特定の標的分子（抗原）と相互作用する蛋白質や抗体のスクリーニングに利用される。これら抗原性の克服に加え、遺伝子工学と細胞培養技術を用いた遺伝子組換え抗体の工業的大量生産技術の確立が進み、今日では、医療の現場にヒトモノクローナル抗体を安定的に供給し続けることができるようになった。現在、世界で認可された抗体医薬品は既に30種類に達し、抗体医薬は1つの大きな医薬品群として認知されている。しかし、抗体医薬が多くの患者

に恩恵をもたらしてきたことは事実であるが、その一方、**新たな課題も見出されてきている**。それは、**治療効果の発揮には大量投与が必要なこと、抗体に対する耐性が出現すること、また、治療効果においてもなお改善する余地があること**などが挙げられる。このような背景から、より治療効果の高い次世代抗体医薬の開発が求められ生まれたのがポテリジェント技術です。ポテリジェント技術は、**抗体の糖鎖を制御することにより、抗体医薬の治療効果を著しく向上させることが可能になった技術のことです**。このタンパク質の糖鎖中の**フコース含量を低下させる糖鎖工学技術はポテリジェント技術 (POTELLIGENT® Technology) と命名された**。抗体医薬品（治療用モノクローナル抗体）は、様々ながんや慢性疾患の治療に使用されています。その効果や安全性の高さから、世界における医薬品販売額の上位を多くの抗体医薬品が占めるほど市場規模の大きな医薬品カテゴリーとなっています。また、現時点で 450 種類以上の抗体医薬品が第 1 相試験、300 種類以上が第 2 相試験中であるなど、新しい抗体医薬品の研究開発も加速しています。これらの抗体医薬品のほとんどはガンマイムノグロブリン (IgG) タンパク質で、重鎖の Fc 領域のアスパラギン残基 (297 残基目) に 2 つの N 型糖鎖が結合しています。

**N 型糖鎖とは何でしょうか?**すでに説明したように**糖鎖とは**、ブドウ糖などの単糖が鎖のように数個から数十個連なったものです。糖鎖修飾は、タンパク質の修飾構造のひとつであり、タンパク質の機能や安定性に大きな影響を与えます。この糖鎖のうち、タンパク質中のアスパラギン残基 (Asn、または N と表記) に付加されるタイプの糖鎖を N 型糖鎖と呼びます。タンパク質は機能を発揮するためにリン酸化などさまざまな修飾を受けますが、糖鎖もそのうちのひとつです。たとえば、抗体依存性細胞傷害活性 (ADCC 活性) を持つ抗体医薬品においては、ある特定の糖鎖構造を持つと効果が大幅に増強されることが知られており、この性質を利用した製品がすでに上市されています。**抗体の糖鎖とは抗体の Fc 部分にある糖鎖のことであり抗体の必須成分でもあります**。抗体は病原体や感染細胞に結合し、それらを中和したり、白血球が病原体を除去するための目印の役割も果たします。抗体に付加している糖鎖構造の違いにより、抗体の標的、結合能力、活性が変化するのです。

**ポテリジェント技術とはなんのでしょうか?**抗体の基本構造と作用機序はまず抗体は軽鎖 2 本と重鎖 2 本から構成される四量体蛋白質であり、抗原との結合を担う可変領域 (Fab 領域) と、抗体のエフェクター機能を担う定常領域 (Fc 領域) に分けることができる。可変領域の配列は抗体ごとに異なるが、定常領域の配列は抗体のアイソタイプあるいはサブクラスで共通である。ヒト抗体は定常領域配列の違いから IgM、IgG、IgE、IgA、IgD の 5 種類のアイソタイプに分類される。**疾患治療の目的においては、血中半減期が比較的長く、エフェクター機能を有する IgG の抗体が主として利用されている**。IgG クラスの抗体はさらに IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 の 4 種類のサブクラスに分類される。エフェクター機能を薬効発現に必要とする場合は、エフェクター機能抗体医薬の生物活性増強の高い IgG1 が主に利用され、逆にエフェクター機能を不要とする場合は IgG2 や IgG4 が利用される。**抗体のエフェクター機能とは何でしょうか?**抗体の Fc 領域が担う機能で、抗体クラスに大

大きく依存している。補体を活性化する機能は IgM と IgG クラスの抗体に限られ、抗体の可変領域が結合した病原体感染細胞を補体のよって溶解させる機能を特に CDC (補体依存性細胞障害) と呼ぶ。また、IgG, IgE, IgA クラスの抗体の Fc 領域はそれぞれに免疫細胞が持っている特異的なそれぞれの Fc 受容体に結合し、Fc 受容体をもつ免疫細胞を活性化したり、抗体の細胞間トランスポートに働く。特に、IgG クラス抗体が免疫細胞の T 細胞, NK 細胞, 好中球, マクロファージ上の Fc 受容体を介して、これらのエフェクター細胞になる前のナイーブな免疫細胞を活性化し、抗体の可変領域が結合した敵である標的細胞を殺すことを ADCC (抗体依存性細胞障害) とよぶ。抗原刺激により、ナイーブ B 細胞、ナイーブキラー T 細胞、ナイーブヘルパー T 細胞が抗原特異的に活性化されると、分裂を繰り返して増殖する。増殖した細胞はそれぞれの役割を果たすべく一生懸命に働く。この時期の免疫細胞を各細胞の「エフェクター細胞」とよぶ。時に、NK 細胞を活性化する機能を ADCC, マクロファージを活性化する機能を ADCM と区別して使用する場合がある。ヒト IgG の定常領域は軽鎖の constant light chain (CL)、重鎖の constant heavy chain (CH 1、CH 2、CH 3) およびヒンジ領域から構成される。軽鎖の可変領域 (variable light chain; VL) と重鎖の可変領域 (variable heavy chain; VH)、および CL と CH 1 からなる部分は fragment-antigen binding (Fab) 領域とよばれ、ヒンジ領域および CH 2、CH 3 からなる部分は fragment crystallizable (Fc) 領域とよばれる。

一般に、抗体医薬が薬効を発揮するメカニズムは、①敵の標的分子に結合することにより標的分子の有する生物活性を制御・中和する作用、②血中に存在する免疫メカニズムを利用し標的分子を発現する細胞を排除するエフェクター作用の 2 つに大別される。①の中和作用は抗体の Fab 領域を介して行われ、②のエフェクター作用は抗体の Fab 領域と Fc 領域の両方を介して行われる。中和作用を主な作用機序とする代表的な抗体医薬としては、腫瘍壊死因子 (TNF- $\alpha$ ) に対する中和活性を有し、慢性関節リウマチの治療に用いられているレミケード® (インフリキシマブ)、ヒュミラ® (アダリムマブ) といった抗 TNF- $\alpha$  抗体が挙げられる。これらの抗体医薬はすべて免疫を抑える薬ですから毒薬そのものです。また、世界に先駆けて日本で最初に認可された抗インターロイキン-6 (IL-6) 受容体抗体アクテムラ® (トシリズマブ) は、IL-6 と IL-6 受容体の結合を阻害する作用によって病気を治せない薬効を発揮しているので使うべきではないのです。また、癌領域においてもアバスチン® (ベバシズマブ) は腫瘍組織において腫瘍血管新生を促す血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) の作用を中和することで抗癌作用を発揮している。癌の原因は herpes による突然変異で遺伝子を癌化させることで生じるものですからアバスチン® (ベバシズマブ) も対症療法に過ぎません。

これまでの低分子を中心とした創薬技術では、高分子である蛋白質間の相互作用を制御する低分子を見出すことは難しく、このような標的分子の中和作用を主たる薬効メカニズムとする薬剤には抗体分子が適していたといえる。一方、抗体医薬には血中の免疫メカニズムを利用した抗体依存性細胞傷害活性 (antibody-dependent cellular cytotoxicity ;

ADCC) や補体依存性細胞傷害活性 (complement-dependent cytotoxicity ; CDC) といった抗体特有のエフェクター機能が備わっている。ADCC は、Fab 領域を介して標的細胞に結合した抗体の Fc 領域が、ナチュラルキラー (NK) 細胞や活性化マクロファージなどのエフェクター細胞に発現する Fc $\gamma$  受容体に結合することで発揮される。近年、多くの抗体医薬の臨床成績が明らかになるにつれ、特に癌に対する抗体医薬の主要な薬効メカニズムの 1 つが ADCC であることが明らかにされた。具体的には、非ホジキンリンパ腫や乳癌患者の Fc $\gamma$  受容体の多型解析から、抗 CD20 抗体リツキサン<sup>®</sup> (リツキシマブ) や抗 Her2 抗体ハーセプチン<sup>®</sup> (トラスツズマブ) のいずれにおいても、抗体の Fc 領域と親和性の高い Fc $\gamma$  受容体 IIIa アロタイプを持つ患者は、親和性が低い Fc $\gamma$  受容体 IIIa アロタイプを持つ患者より明らかに予後が良いという臨床結果が得られているしかし根本治療でないので癌は治りません。これは、Fc 領域と親和性の高い受容体アロタイプの患者は、低い受容体アロタイプの患者よりも高い ADCC を惹起できるためと考えられ、これら癌治療抗体の薬効として ADCC の寄与が大きいことを強く示唆している。**アロタイプとは**アロは「その他または標準とは異なる」を意味します。アロタイプは抗体クラス間で見られる免疫グロブリン (抗体) のバリエーションであり、単一の脊椎動物種に存在する免疫グロブリンの不均一性を示します。

また、抗体の CDC は、抗原と結合した抗体に補体因子 C1q が会合することにより古典的経路と呼ばれる補体経路が活性化されることによって発揮される。実際、いくつかの癌治療用抗体は CDC を有しており、リツキサン<sup>®</sup> よりも強い CDC を有する抗 CD20 抗体アルゼラ<sup>®</sup> (オフアツムマブ) は、難治性慢性リンパ性白血病に対してリツキサン<sup>®</sup> よりも高い奏功率を示すといった結果が得られている。近年では、中和作用と抗体のエフェクター作用の他にも、抗体に低分子の抗癌剤や核酸医薬、放射性核種を結合させ、敵である標的細胞にこれらの薬剤を送達するといった試みも盛んに行われている。ポテリジェント技術の開発経緯については、上述したとおり、抗体の主要なエフェクター機能である ADCC は治療用抗体の薬効発現に重要な役割を果たしているのですが、昔からその薬効発現には in vitro と in vivo において乖離があることが知られていた。実際、in vitro では 10ng/mL 以下で十分な細胞傷害活性を示すことができる抗体が、in vivo では 10 $\mu$ g/mL と 1000 倍もの濃度が必要となる場合がある。最近になって、この原因の 1 つが血液中に存在する免疫グロブリン (以下 IgG) の存在だということが示された。In vitro で、抗体の ADCC を測定する際にヒト血清を添加すると、その活性が大幅に抑制される。これは、血清中に存在する IgG が抗体と競合し、エフェクター細胞上の Fc $\gamma$  受容体への抗体の結合を阻害するためだと考えられる。ヒト血液中には 10mg/mL もの莫大な量の IgG が存在しているため、抗体が血中 IgG に打ち勝つために、数~数十 mg/kg もの高用量の投与が必要となっていたことが推測できる。すなわち、エフェクター活性 ADCC を主薬効とする抗体医薬においては、ヒト血中 IgG に負けない Fc $\gamma$  受容体への親和性の増強が鍵となっているといえるだろう。このような中、抗体の Fc $\gamma$  受容体への親和性を向上させる試みが盛んに研究され、

既にいくつかの確立された技術が報告されている。その1つであるポテリジェント技術は、抗体 Fc 領域に存在するフコース修飾を除去することによって、Fc $\gamma$  受容体 IIIa への親和性を顕著に増強させる技術である。フコース修飾とはフコースは糖鎖を構成する単糖の一つであります。フコシル化糖鎖には様々な生理活性がありますが、がん・炎症と最も関係が深い糖鎖修飾の1つです。シアリルルイス型糖鎖を介したがんの血行性転移に関与したり、肝がんに対しても様々な腫瘍マーカーとして臨床応用されています。

抗体の糖鎖構造は、mannosyl-chitobiose core 構造を基本構造とする N-グリコシド結合複合型糖鎖であり、ガラクトース、バイセクティング N-アセチルグルコサミン、シアル酸の有無、根元のフコースの有無のバリエーションが報告されている。mannosyl-chitobiose core 構造抗体の糖鎖はエフェクター機能の発現に必須であり、糖鎖を持たない抗体は ADCC を消失してしまう。長い間、抗体の糖鎖と ADCC の関係は不明であったが、2000年代になり、N-グリコシド結合複合型糖鎖の根元のフコースこそが抗体の ADCC に最も影響を与えることが明らかとなった。

同じ抗体遺伝子の発現ベクターを導入しても、取得された抗体の ADCC は、その抗体を生産した宿主細胞によって大きく異なる現象が見られた。抗体のアミノ酸配列には相違が観察されないことから、糖鎖構造の違いにその原因があると考え抗体糖鎖のフコース含量と ADCC に負の相関関係が認められた。そこで、抗体糖鎖のフコースを除去した抗体は、抗原結合活性や CDC に影響することなく、ADCC のみが従来の抗体の 100 倍以上と顕著に増強されていることが見出された。**このタンパク質の糖鎖中のフコース含量を低下させる糖鎖工学技術はポテリジェント技術 (POTELLIGENT® Technology) と命名された。ポテリジェント技術を応用し、抗体 Fc 領域の糖鎖からフコースを除去した抗体をポテリジェント抗体と称されることになりました。**

ポテリジェント抗体のメカニズムについてはポテリジェント抗体の詳細な解析により、抗体糖鎖の低フコース化により NK 細胞上の Fc $\gamma$  受容体 IIIa への親が上昇していることが明らかとなった。このため、抗体を介して NK 細胞が効率よく活性化され、標的細胞に対して高い ADCC が惹起される。興味深いことに、ヒト血中内在性の IgG よりも Fc $\gamma$  受容体 IIIa への高い親和性を持つポテリジェント抗体は、血中 IgG が存在してもその ADCC はほとんど阻害を受けないことが明らかとなった。これは、ポテリジェント抗体が臨床においても低濃度で高い効果を示すことの裏づけとなっている。また、最近の構造生物学的な解析により、ポテリジェント抗体が Fc $\gamma$  受容体 IIIa に高い親和性を有する理由が明らかとなった。ポテリジェント抗体と、細胞外領域のみからなる可溶性 Fc $\gamma$  受容体 IIIa の複合体の X 線結晶構造解析の結果、両分子間の結合は、蛋白質同士の相互作用のみならず、糖鎖と蛋白質の相互作用、さらに糖鎖同士の相互作用により媒介されていた。しかし、抗体糖鎖にフコースが付加されると立体障害が生じ、複合体が不安定化してしまう。さらに、Fc 領域のチロシン残基 (Tyr296) が複合体形成の安定化に寄与しているが、抗体糖鎖のフコースは Tyr296 と抗体分子内で相互作用することによりその動きを制限し、抗体分子と受容

体の複合体安定化を阻害していた。抗体糖鎖におけるフコース修飾の有無という微細な構造の差異が、抗体分子と Fc $\gamma$  受容体 IIIa との相互作用にこれほど大きな影響を与えることは非常に興味深い。

ポテリジェント抗体の臨床開発については **ポテリジェント抗体は、天然型糖鎖構造を有する抗体分子の中で最強の ADCC を発揮することが判明している。**すなわち、低い用量で高い ADCC を発揮することができるため、従来の抗体医薬を用いた治療では効果が不十分であった癌細胞の効率的な除去や、発現量の低さから抗体医薬の標的とはなりえなかった分子への適応拡大といったことが期待できる。また、ポテリジェント抗体は、既存の抗体医薬に対して低い親和性しか示さない Fc $\gamma$  受容体 IIIa アロタイプの患者のエフェクター細胞においても高い ADCC を惹起することができる。よって、従来の抗体医薬を用いても治療効果が得られにくかった患者への適応が期待される。また、フコース修飾のない N-グリコシド結合複合型糖鎖が付加された IgG はヒト血液中にも存在する天然構造であるため、抗原性を心配する必要はない。このように、高薬効かつ安全な技術として期待されるポテリジェント技術は、現在、複数の臨床開発段階の抗体医薬に用いられている。さらに、2012年3月、日本においてポテリジェント技術を用いた世界初の抗体医薬として、ヒト化抗 C-C ケモカイン受容体 4 (CCR4) 抗体ポテリジオ® (モガムリズマブ) が承認された。**CCR4 とは何でしょうか?** CC ケモカイン受容体 4 です。白血球、主に T 細胞の表面に発現しているタンパク質で、免疫細胞の浸潤に関わる。成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATLL)などの造血器腫瘍の一部に高発現しているため、分子標的治療の標的となっている。ポテリジオ® は厚生労働省より CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL) の希少疾病用医薬品として指定されており、臨床試験において、ポテリジオ®1 回量 1.0mg/kg を 1 週間間隔で 8 回投与により、ATL 細胞の長期にわたる消失が確認された。また、CCR4 は ATL の他にも末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL) や皮膚 T 細胞リンパ腫 (CTCL) 等でも発現が認められることから、これらの疾患においてもポテリジオ® の効果が期待されており、実際に日本をはじめ米国および欧州において臨床試験が進められている。また、現在、癌領域のみならず、免疫/アレルギー領域においても、テリジェント技術を応用した複数の抗体医薬品が臨床開発段階にある。おわりに 日本で開発に成功したポテリジェント技術は、内外の製薬企業に導出され、次世代抗体医薬として医療の現場に新たな価値を提供し始めようとしている。また、本稿で紹介したポテリジェント技術の他にも、Fc 領域のアミノ酸改変技術をはじめとするさまざまな改良型抗体が開発され、臨床応用のための研究が進められている。これらの技術は、標的分子や対象疾患に応じて最適な技術を組み合わせることで、抗体医薬の分子標的薬としての効果を最大限に高めることが期待される。その一方、抗体医薬は標的分子が明確であるため、標的分子と疾患のバイオロジーの解明が不可欠であり、**これからの抗体医薬の研究開発においては、より高度なサイエンスが求められる時代になってきているといえるだろう。**ポテリジェント技術がより良い医療の実現に貢献できることを願いつつ、さらなる抗体医薬の発展に尽力していきたいと考えている。しかしポテリジェ

ント技術も癌の原因はヘルペスであることを全く認めていないので対症療法的な癌医療で終わるのは言うまでもないことです。癌については[ここ](#)を読んでください。

濾胞樹状細胞(follicular dendritic cell 略して FDC )はどんな細胞で樹状細胞と何が違いどんな役割がありどこに住んでいるかを見ていきましょう。濾胞樹状細胞(follicular dendritic cell 略して FDC)が突然出てきたのは濾胞性樹状細胞 (follicular dendritic cell 略して FDC) は FDC 受容体である CR1、CR2、以外に抗体の Fc 部分に対する受容体である  $Fc\gamma RIIb$  の 3 つの受容体を補体も持っていることが分かったからです。勿論、補体も抗体もオプソニン化された抗原を捕捉してしまいます。それでは抗体の Fc 部分に対して濾胞性樹状細胞が持っている抗体の Fc 部分に対する受容体の  $Fc\gamma RIIb$   $Fc\gamma RIIb$  受容体はどんな役割があるや更に補体についても詳しく復習のつもりで勉強しましょう。例のごとく一言で説明しきれませんのでややこしいですが繰り返し見方を変えて説明しますからついてきてください。

濾胞樹状細胞 (follicular dendritic cell 略して FDC) とはリンパ濾胞 (別名はリンパ小節) の胚中心に存在する間質細胞と言えます。抗原を捕捉するが、細胞内には取り込まず細胞表面に保持する。T 細胞に抗原を提示する樹状細胞と異なり、保持した抗原により B 細胞と相互作用して B 細胞を活性化します。一般の樹状細胞とは違って骨髄の造血幹細胞には由来しておらず、MHC II も発現していない。リンパ濾胞はリンパ小節 (lymph nodule) とも呼び、B リンパ球と濾胞樹状細胞 (follicular dendritic cell、樹状細胞とは無関係) から成る。胚中心を持たないリンパ小節を一次小節、胚中心を持つリンパ小節を二次小節と呼ぶ。胚中心については後で説明します。リンパ小節 (リンパ濾胞) を持つ散在性リンパ組織は消化器 (腸管関連リンパ組織)、呼吸器、尿生殖器などの壁内に高い頻度で出現する。リンパ小節 (リンパ濾胞) が単独で存在しているものを孤立リンパ小節、複数のリンパ小節が集合しているものを集合リンパ小節と呼びます。

濾胞樹状細胞(follicular dendritic cell 略して FDC)は、丸い核、中心に位置する核小体、当たり障りのない分散したクロマチン、および隣接する核膜の平坦化を備えているのは一般の組織にいる T 細胞に抗原提示する普通の樹状細胞(dendritic cell 略して DC)と同じことですが、一方、濾胞樹状細胞はリンパ濾胞にいる B 細胞に抗原提示して B 細胞を活性化する点が大きな違いです。

濾胞樹状細胞(follicular dendritic cell 略して FDC) は、すべての二次リンパ器官に存在しているリンパ濾胞の B 細胞領域に生まれつき住み着いている免疫系の細胞です。リンパ濾胞には B リンパ球が集まっている B 細胞領域と T 細胞が集まっている T 細胞領域の二つの領域があります。それぞれ役割が異なります。二次リンパ器官には大きく分類すると①リ

リンパ節②脾臓③粘膜関連リンパ組織の三種類があります。

すべての二次リンパ器官が必ず共通に持っている解剖学的な特色はリンパ濾胞を持っていることです。骨髄で生まれた普通の樹状細胞(dendritic cell 略して DC) は T 細胞に抗原提示を行う樹状細胞なのです。ところが、濾胞樹状細胞(follicular dendritic cell 略して FDC) は B 細胞に抗原を提示する樹状細胞で全く違った細胞が FDC なのです。濾胞樹状細胞(follicular dendritic cell 略して FDC) は普通の骨髄造血幹細胞に由来せず、間葉起源で胎児であるときにすでに生まれつつあるのが FDC です。リンパ濾胞の濾胞とは何でしょうか？濾胞とは、球状の構造のことリンパ節や甲状腺などになどにある球状の形になっていくつか散らばった構造をとっています。リンパ節の濾胞はリンパ濾胞といいます。herpes ウイルスや細菌などの病原体が侵入していない通常の正常なリンパ節の、球状のリンパ濾胞のイメージとしては球状構造の全体に B 細胞が散在して広がっておりその球状の中心部に濾胞樹状細胞がいくつか集まっています。ウイルスや細菌などの異物が補体や抗体に補足されて侵入してきて初めては大きく変化していきます。リンパ濾胞まで補体や抗体で運ばれてきた病原体を濾胞樹状細胞(follicular dendritic cell 略して FDC)は補体や抗体から奪い取りこれらの抗原をナイーブ B 細胞に提示すると B 細胞の抗原レセプターは自分が認識できる抗原と順番に結びつくと B 細胞が活性化されて増殖し始めてはどんどん数を増やしていきます。すると B 細胞の中心部が大きくなっていきます。この B 細胞が増えて大きくなった中心部を胚中心(germinal center)とか二次リンパ濾胞と呼びます。元の中心部を primary lymphoid follicle (一次リンパ濾胞)と呼びます。例えば、風邪などで病原体の感染があるとリンパ節が腫れることがあるのは以上述べたメカニズムのためなのです。

FDC の機能には、ナイーブ B 細胞を活性化するために補体や抗体が組織から補足してきた抗原を FDC が奪い取りナイーブな B 細胞に提示して活性化すること、胚中心からの破片の除去の促進などもあります。

濾胞性 DC は、三つの二次リンパ器官である①リンパ節、②脾臓、③粘膜関連リンパ組織(MALT)のリンパ濾胞の中心部にある B 細胞領域の一次および二次濾胞に見られる二次リンパ器官の住民となってしまう非遊走性集団で二次リンパ器官から外へ出ることにはない住民となっているのです。③粘膜関連リンパ組織(MALT)の代表がパイエルパッチなのです。濾胞性 DC と B 細胞は、FDC 内での胞活性化と B 細胞の増殖のプロセスの間の二つの細胞間の密接な相互作用の安定したネットワークを形成します。濾胞性 DC ネットワークは通常、濾胞の中心を形成し、別の濾胞領域には及びませんが B 細胞が成熟したかをテストされるすぐ隣にある T 細胞ゾーンには行き来があります。

濾胞性 DC は、補体受容体 CR1 および CR2(それぞれ CD35 および CD21)および Fc 受容体 Fc $\gamma$ RIIb(CD32)の発現が高い。さらに、FDC に特異的な分子マーカーは、FDC-M1、FDC-M2 および C4 である。他の DC やマクロファージとは異なり、FDC は MHC クラス II 抗原分子を欠き、パターン認識受容体をほとんど発現しないため、オプソニン化されていない抗原を捕捉する能力がほとんどありません。



濾胞性 DC (follicular dendritic cell) は、間葉前駆体から発生します。TNF- $\alpha$  およびリンホトキシン(LT)によって媒介される FDC 前駆体とリンパ系細胞との相互作用は、正常な FDC の発生と維持にとって重要です。TNF- $\alpha$  は TNFRI 受容体に結合しますが、リン補トキシン (LT) は FDC 前駆体上に発現する LT $\beta$  受容体と相互作用します。

濾胞性樹状細胞 (follicular dendritic cell 略して FDC) は FDC 受容体である CR1、CR2、および Fc $\gamma$ RIIb の 3 つの受容体を持っており、補体または抗体によってオプソニン化された抗原を捕捉 (結合) します。Fc $\gamma$ RIIb 受容体はどんな役割があるのでしょうか？つまりヘルペスウイルスのような病原体と免疫複合体を作った抗体はどんな仕事をするのでしょうか？濾胞性樹状細胞 (FDC) 受容体である CR1、CR2 とは何でしょうか？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。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。

補体の主な機能と特性は、補体の主な機能としては、①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、②MAC を形成して溶菌作用を促進すること、③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。このような補体の機能は、補体がそれぞれ特異的免疫細胞や白血球などが持っているレセプターに結合することにより発揮される。例えば補体のフラグメントである補体の C3b と C4b は免疫細胞が持っているレセプターである CR1 (CD35) と結合し、C3d と C3dg は CR2 (CD21) と結合し、iC3b は CR3 と結合し、C1q は C1qR と結合し、C3a は C3aR と結合し、C5a は C5aR などと結合するとその機能は様々であります。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、炎症反応である他の細胞の走化性、活性化をもたらす、血管透過性亢進などを誘発するのです。

補体機能の特性としては、①古典経路による補体 C1 活性化には抗原に結合し構造変化を起こした二個以上の抗体の Fc 部分が 2 個以上必要であること、②MAC (膜侵襲複合体) 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、この sublytic MAC は炎症性サイトカイン様作用を持つこと、sublytic MAC の訳は亜分解性膜攻撃複合体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。

補体の欠損は、様々な疾患の原因となる。補体活性化経路の初期の活性化による前期成分が欠損した場合には、感染症、herpes が原因である自己免疫性疾患 (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)の病名がつけられることになる。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治療の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、人工モノクローナル抗体であるエクリズマブは補体活性化経路においてヒト補体 C5 が C5a と C5b に開裂するの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。

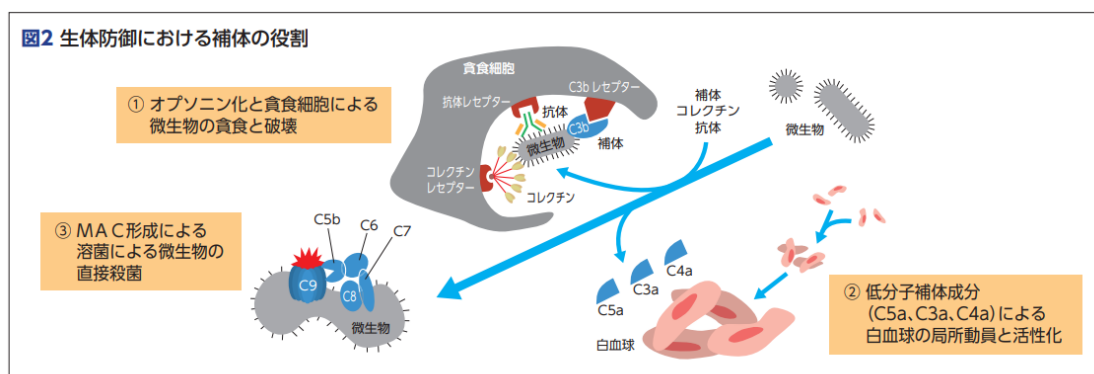
いくつかの免疫性神経疾患の発症や進行にはこの世にない嘘の自己抗体実は herpes ウイルスや補体が深く関与しており、代表的な疾患として重症筋無力症 (MG)、視神経脊髄炎 (NMO)、ギラン・バレー症候群 (GBS) があるが自己抗体という抗体は存在しないので重症筋無力症 (MG) も、視神経脊髄炎 (NMO) も、ギラン・バレー症候群 (GBS) もヘルペスによって起こる疾患であるのです。

重症筋無力症 (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のも原因は herpes ウイルスなのですが、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アセチルコリン受容体に対する自己抗体である抗ア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といわれるのですが自己抗体が原因ではないのです。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と言われますがヘルペスと免疫との炎症によって起こったのです。自己免疫疾患も自己抗体もこの世には絶対に存在しません。存在しない理由は多すぎるほどあるのですがあらゆる抗体が作られるには自然免疫が

まず最初に自己の成分を抗原提示細胞が持っている TLR で「危険である敵」であることを認識してその自己の成分を危険であるというシグナルを免疫システムに伝えなければ獲得免疫が抗体を作ることは絶対に不可能であるからです。自己の成分ほど安全な蛋白がどこにありますか????????近いうちに自己免疫論者の何 10 か所も存在するもある間違いの論理を徹底的に暴くつもりです。極めて長い論文になります。乞うご期待を!!!!!!

1 全身型重症筋無力症における抗補体薬ソリリスの可能性 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。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。補体の主な機能と特性については補体の主な機能としては、①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、②MAC（膜侵襲複合体）を形成して溶菌作用を促進すること、③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。下の図2と表1を見ながら読んでください。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 の補体は CR1(CD35) というレセプターと結合します。C3d と C3dg の補体は CR2(CD21) というレセプターと結合します。iC3b は CR3、C1q は C1qR、C3a は C3aR、C5a は C5aR などに結合することにより補体の機能が発揮されるのです。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）を誘発するのです。



**表1 補体レセプターの特徴**

レセプター	CD分類	分布	リガンド	機能	
C3R	CR1	CD35	赤血球、好中球、マクロファージ	C3b > C4b	貪食、免疫複合体の輸送
	CR2	CD21	B細胞、濾胞樹状細胞	C3d, C3dg	B細胞活性化
	CR3	CD11b/CD18	好中球、マクロファージ、NK細胞	iC3b	貪食、細胞接着
	CR4	CD11c/CD18	好中球、マクロファージ、NK細胞、樹状細胞	iC3b	貪食、細胞接着
C3aR		好中球、マクロファージ、マスト細胞	C3a	血管透過性亢進、白血球遊走、化学伝達物質の放出	
C5aR	CD88	好中球、マクロファージ、マスト細胞	C5a		

表1の「補体レセプターの特徴」を見て理解できますか？レセプター（受容体）を持っているのは分布の項目にある赤血球以外の免疫細胞である B 細胞、好中球、マクロファージなどが持っているレセプター（受容体）なのです。リガンドの項目を見てください。リガンドは免疫細胞が持っているレセプター（受容体）に結合する補体が持っているリガンドなのです。補体は 30 種類以上あります。例えば補体のリガンドには C3b, C4b, C3a, C5a, C3d, C3dg など 30 種類以上あります。リガンドは受容体と結合するものです。

リガンドとは機能蛋白質であるレセプターに特異的に結合する物質と定義されます。細胞表面にあるレセプター（受容体）とリガンドはいわば鍵穴と鍵の関係にあります。鍵穴の受容体に鍵であるリガンドが結合すると、受容体はそれを何らかの信号に変換して、細胞内へその信号を送り機能が発揮されるのです。

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 IgM 抗体や IgG 抗体が抗原に結合し構造変化を起こした抗体の 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 (sub-lytic MAC) が存在し、sub-lytic MAC の sub-lytic は「分解・破壊に至らない」という意味です。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、感染症は起こりやすくなりますが、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) の原因となると言われるのは嘘です。自己免疫性疾患はすべてヘルペスと免疫が戦って生じた病気ですから。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のは免疫が下がるので当然です。

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 応用されているのは間違った療法です。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のは間違った病気つくりの薬です。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のはこれらの病気は herpes 感染であることを証明しているのです。**重症筋無力症 (myasthenia gravis, 略して MG) とは何でしょうか?**重症筋無力症 (myasthenia gravis, MG) は神経・筋接合部のアセチルコリン受容体 (AChR) あるいは筋特異的チロシンキナーゼ (muscle-specific receptor tyrosine kinase 略して MuSK) に対する自己抗体が原因となる自己免疫疾患ですと言われますが間違いです。自己免疫疾患は絶対に存在しないから自己抗体のできるわけは無いのです。昔はこの自己抗体も IgM ででしたが現在は IgG となっています。何故なのかわかりません。いずれ解明します。というのは IgM は生まれたばかりのすべての B 細胞は抗原との出会いの有無にかかわらずこの世のすべての何億種類の有機物に対して自己の成分を含めて病気が有っても無くてもあらゆる種類の IgM 抗体を作れるのです。しかし IgG 抗体はリンパ節で様々な免疫細胞の力を借りて体細胞超突然変異や抗体のクラススイッチを時間をかけて実行しなければ B 細胞は IgG 抗体は作れないのです。存在しない自己免疫疾患に対して IgG 抗体が作れるのか謎だらけです。必ず解明します。さらに同じ自己免疫疾患でもその自己免疫疾患に特有な自己抗体を持っていない人がいくらでもいるのは何故かの謎をもいずれ解き明かして見せます。全ての謎には herpes 感染によって遺伝子の組換えが行なわれたからであることは分かっています。このあとも間違った標準医療の理論を批判しながら述べていきます。

神経から筋肉への指令を伝える“アセチルコリン”のはたらきを邪魔する抗体が作り出されてしまいのも間違いです。神経と筋肉との接合部の細胞に herpes が感染したから神経から

筋肉に信号が伝わらなくなることが原因です。つまり重症筋無力症（myasthenia gravis, MG）は herpes 性神経変性疾患なのです。いくつかの免疫性神経変性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）があるのは herpes によるものです。重症筋無力症（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アセチルコリン受容体に対する自己抗体である抗ア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のは間違いです。

視神経脊髄炎（Neuro-myelitis Optica 略して 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変性疾患である。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ンネルタンパク aquaporin-4（AQP4）を認識する抗 AQP 抗体であるのは嘘です。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。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のは herpes による炎症のためです。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ヘルペスと免疫が戦う時には補体も大活躍するからです。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できるのは正に herpes と補体がたたかっているからです。

ギラン・バレー症候群（Guillain-Barre Syndrome,略して 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のは髄鞘や軸索の細胞に herpes 感染があるからです。急性期には糖脂質に対する自己抗体（抗グングリオシド抗体）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 が存在するのもすべて嘘です。**カンピロバクター・ジェジュニとは何でしょうか？** Campylobacter jejuni は病原性細菌の一種で、ヨーロッパやアメリカで最も一般的な食中毒の原因の 1 つです。大多数の症例は、孤立したイベントとして発生します。Campylobacter；カンピロバクターとは「彎曲した菌」、jejuni；ジェジュニとは「空腸」を意味します。加熱不十分な肉、食肉製品、生乳や牛乳などから感染します。カンピロバクター細菌を含んだ水、氷なども感染源となります。カンピロバクター感染症は、人獣共通感染症です。

**molecular mimicry（分子相同性）とは**、本来無関係である感染微生物抗原と宿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のですが実はギラン・バレー症候群（Guillain-Barre Syndrome, 略して GBS）の場合は、本来、関係があるどころか GBS の原因である感染微生物であるヘルペスが免疫と闘って作られた抗体そのものを **molecular mimicry（分子相同性）** と間違っ**て想像しているだけです**。抗原 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のは髄鞘や軸索の細胞に herpes が感染しているからです。さらに免疫の補体もヘルペスを攻撃しているからです。

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す。**ヒト化モノクローナル抗体製剤とは何でしょうか？**ヒト補体成分の C5 にのみ結合するモノクローナル抗体であるのでヒト化 C5 が付きました。補体 C5 に高い親和性をもって特異的に結合し、C5 の C5a 及び C5b への開裂を阻害しますと免疫が下がり全身型重症筋無力症の病気原因である herpes が増えることとなります。薬の語尾に「～マブ」がつけられる遺伝子工学で作られた薬はきわめて高価なモノクローナル抗体で病気を治すために必要な免疫を抑制するだけです。このような免疫だけしか病気を治せないのにその一番肝心の免疫を抑制する薬は絶対に病気は治せないどころか補体はすべての病原体と闘って殺せる自然免疫の代表である役割をエクリズマブで奪い取るのは言語道断です。自分の免疫の遺伝子が作る蛋白が最高の薬です。

モノクローナル抗体も症状を一時的に消す対処療法に過ぎないので原因治療ではないのでモノクローナル抗体を用いた治療で難病と言われる病気を治すことは絶対に不可能です。何故ならば現代のすべての病気の原因は先天性や後天性の遺伝子病やあらゆる原因不明の難病や自己免疫疾患や癌もすべてヘルペスが原因なのですが世界中の無責任な医者は herpes については誰も言いません。それどころか免疫を抑える薬ばかりを作って herpes を増やすばかりの病気づくりに専念して患者からお金をもらっている責任を果たしていないのです。哀しいですね。病気が無くなれば医者が不必要になりますからね。

今後、視神経脊髄炎 (Neuro-myelitis Optica 略して 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ヘルペスが神経細胞に感染したためと分かるはずですが医者たちは口が裂けても言わないでしょう。より有効な治療薬の開発が期待されると研究者は口をそろえて言いますがこれも「嘘の期待ですから」どうにもなりませんね。絶望だけが肥大するばかりです。Neuro-myelitis Optica の「Neuro」は「神経の」、 「myelitis」は「脊髄炎」、「Optica」は「視力の、目の」という意味です。

免疫性神経疾患のすべては herpes が感染した神経細胞で増殖するときの傷や酷い時には壊死や崩壊のために神経の正常な機能が失われてしまうからです。しかもすべての抗体医薬品は癌を治すことも勿論無理です。癌が発見されたときには癌の原因であるヘルペスは何百億個も人体にたむろしており転移性の癌であれば何千億個の herpes が増えてしまっているのです。このように herpes が増えすぎた転移性の癌は何をやっても治すことは不可能です。癌については [ここ](#) を読んでください。

**最後に補体系について、最終的に詳しくまとめてみましょう。**

一体、補体とは、どのようなものなのでしょうか。**補体系には多くの分子が関与しており、その作用機序や活性化機序はとても複雑です。**近年、補体に関連するさまざまな疾患の病態が解明されるにつれ、補体と補体系に関する理解は急速に進展していますがこの理解を金儲けのために利用する医薬業界の人たちが免疫の働きを抑えるいろんなことを企んでいます

小手先で病気を治すことはできません。病気を治すのは36億年かけて完成した免疫でしか治せません。かつ病気の原因が何であるかを突き止めない限りは医薬業界は病気を治す免疫を助けることはできません。そこで今回も補体の免疫の役割を完全に理解するため正常状態での補体の本来の役割、すなわち、生体防御において補体が果たす役割や、補体の活性化機序、さらには補体系を抑制する制御因子の機能と役割について勉強しましょう。

補体は、抗体の殺菌作用を補完する血清中の成分として発見され、従って「抗体を補助できる」補体 (complement) と名づけられました。補体には大きく9つの成分があり、C1~C9と表されます。これらの補体成分を含む補体系は、40種以上の血清、または細胞膜タンパク質から構成される複雑なシステムなのです。この補体系の細胞膜蛋白は人体を構成している細胞膜の蛋白は強力な補体から身を守るために出来上がった蛋白なのです。原始的な自然免疫のレベルでも自己免疫疾患が起こらないように人体の細胞を守るシステムを備えているのに高等免疫の抗体レベルで自己免疫疾患がこの世にあると思いますか？自然免疫の補体でも知っていることをはるかに進化したリンパ球が知らないほど馬鹿だと思いませんか？補体は安っぽいIgM抗体と言われることもあるのですよ!!!

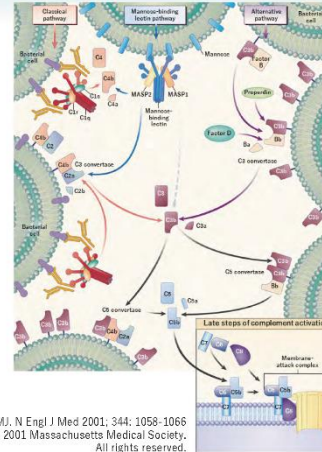
## 補体・補体系の概要

- 補体と生体防御
- 補体の活性化機序
- 補体の抑制系制御因子

補体は自然免疫系の重要な要素の1つであり、活性化のカスケード反応を起こすことにより、生体防御において多くの役割を果たしているのです。しかし補体は自然免疫の手榴弾に似たところがあるのでこの小型の爆弾の補体から人体の細胞を守るために血清中や細胞膜上

## 補体とは

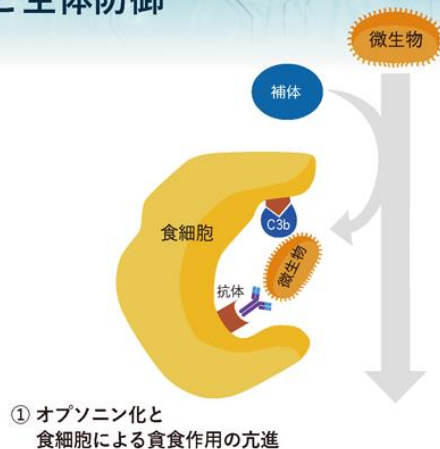
- 補体 (complement) は、抗体の殺菌作用を「補完する (complemented)」血清中の成分として発見された<sup>1</sup>
- 補体系は、40 種以上の血清または細胞膜タンパク質から構成される複雑なシステムである<sup>2</sup>
- 補体は、自然免疫系の重要な要素の1つであり、生体防御において多くの役割を果たす<sup>1,3</sup>



補体系を抑制する様々な制御因子が存在しています。

それでは、補体の生体防御における役割について確認のためにもう一度見ていきましょう。

## 補体と生体防御

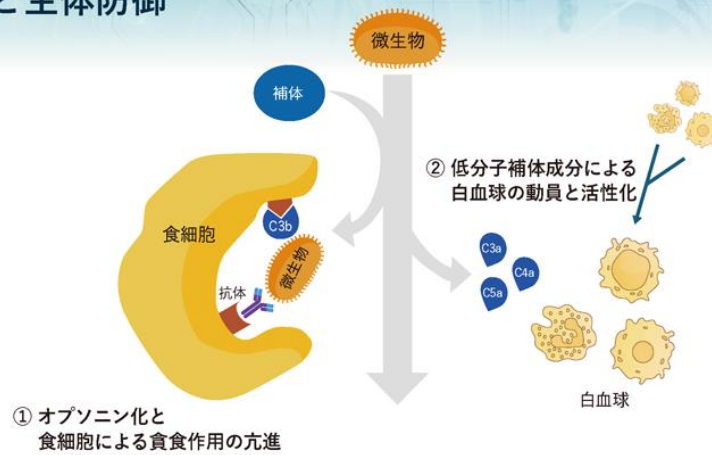


1. Murphy K. Janeway's Immunobiology. 9th ed. New York, NY: Garland Science, Taylor & Francis LLC; 2017. p50-53.  
2. 日本補体学会. FOCUS 補体シリーズ第1回. p2-5. 2018.

補体には大きく3つの役割があり、1つ目として、侵入してきた生きた herpes のような微生物や無生物である化学物質のような異物などに抗体がやっているように補体も真似をして結合して免疫複合体 (抗原抗体複合体) となって敵を捕まえたよと言わんばかりに標識することで、すなわちオプソニン化することにより、食細胞に知らせて食細胞の貪食作用を高めます。また、異物排除とともに免疫複合体の除去も行うのです。



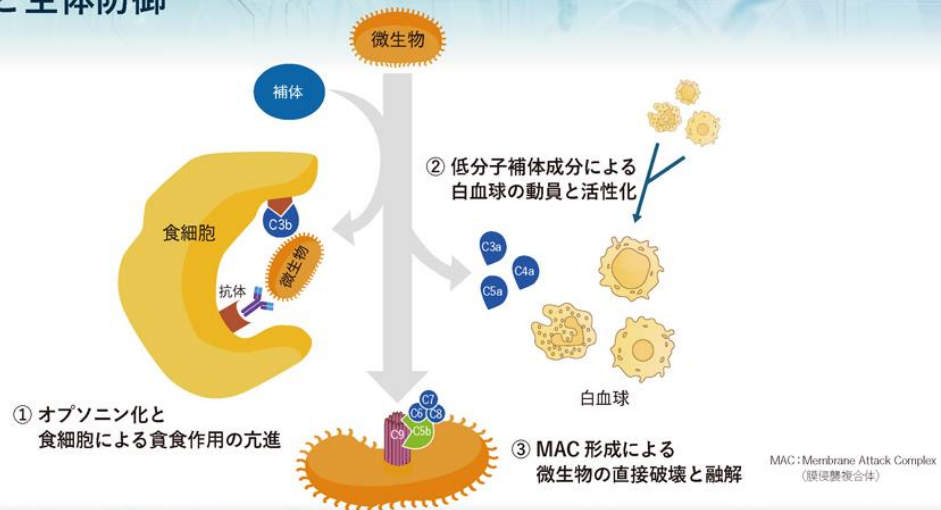
## 補体と生体防御



1. Murphy K. *Janeway's Immunobiology*. 9th ed. New York, NY: Garland Science, Taylor & Francis LLC; 2017, p50-53.  
2. 日本補体学会. FOCUS 補体シリーズ第1回. p2-5, 2018.

2つ目として、補体が活性化する過程で生成される C5a、C3a、C4a などが、血管から異物がある局所への白血球の動員を促進し、同時に白血球を活性化させます。

## 補体と生体防御

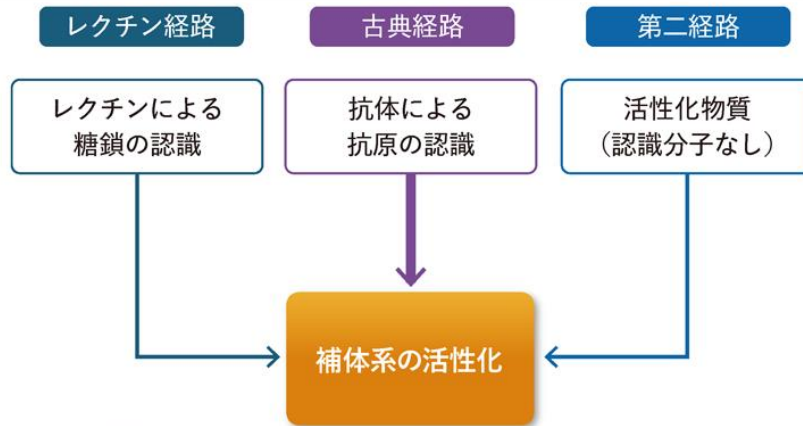


1. Murphy K. *Janeway's Immunobiology*. 9th ed. New York, NY: Garland Science, Taylor & Francis LLC; 2017, p50-53.  
2. 日本補体学会. FOCUS 補体シリーズ第1回. p2-5, 2018.

3つ目として、補体の活性化により最終的に生成される C5b が C6～C9 とともに膜表面に膜侵襲複合体 (membrane attack complex 略して MAC) を形成し、微生物などを直接破壊し融解します。

補体は活性化されないと上の三つの仕事ができないので、どのような機序で活性化されるのでしょうか？

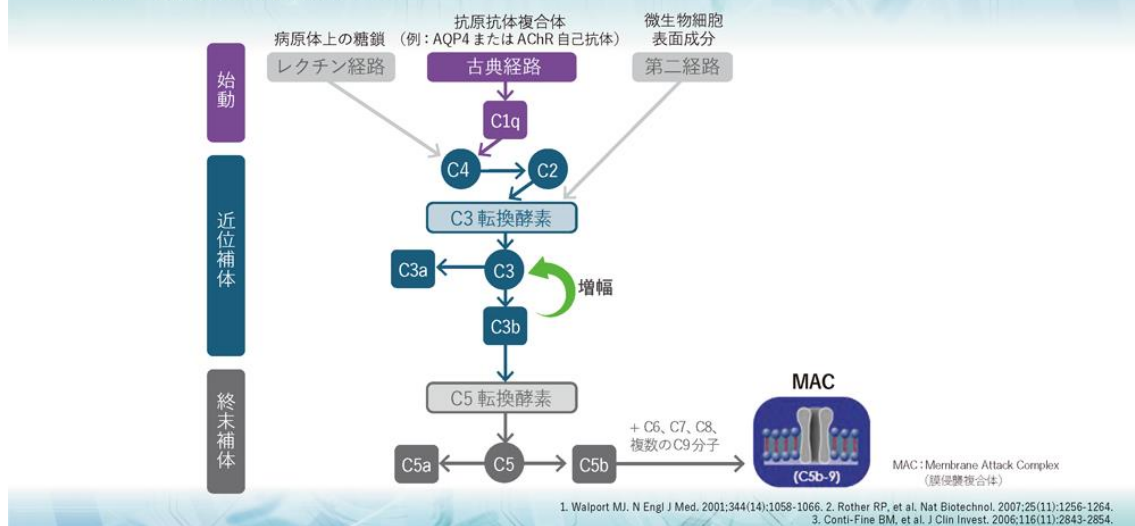
## 補体の活性化機序①



大井洋之ら, 補体への招待, メジカルビュー社, 東京, 2011

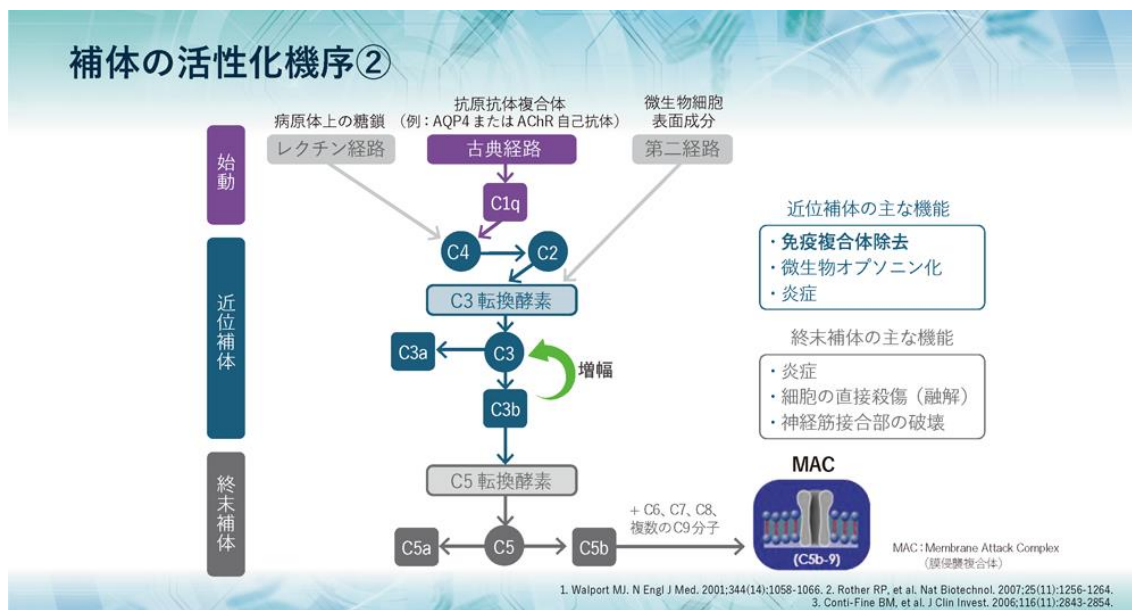
補体は、古典経路、レクチン経路、第二経路（副経路）の3つの経路により活性化されます。古典経路は、抗体が抗原を認識し、抗原抗体反応することによって古典経路の何段階の活性化が開始されます。レクチン経路は、病原体の糖鎖と結合できるタンパク質のレクチンが、病原体の表面の糖鎖を認識することによって始動します。そして、第二経路は、C3が自然に活性化することによって始動します。

## 補体の活性化機序②



古典経路では、まず、補体の C1q が抗原抗体複合体に結合することによって C2、C4 が活性化されます。その後は、レクチン経路、第二経路とも共通です。その共通の経路は、まず C3 転換酵素によって C3a と C3b が生成され、さらには C5 転換酵素によって C5 が開裂

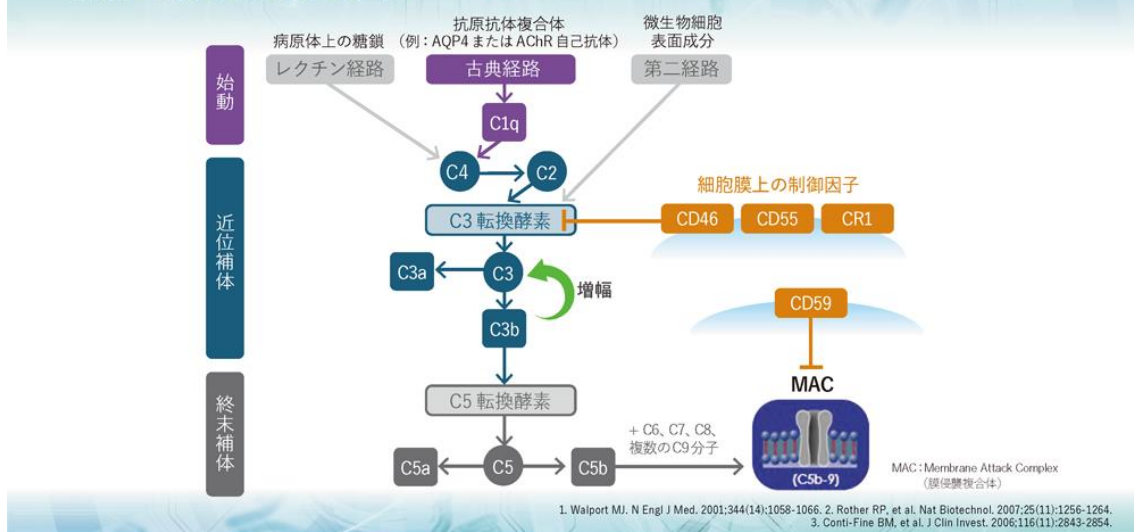
し、C5a と C5b が生成されます。そして、C5b は C6～C9 とともに膜侵襲複合体、MAC を形成するのは三つの経路は同じなのです。



補体の活性化の過程で生成された補体成分の機能と役割についてみると、初期の活性化で生まれる近位補体の C3a は弱いアナフィラトキシンとして炎症を促進し、C3b はオプソニン化および免疫複合体除去に関与します。また、終末補体の C5a は強力なアナフィラトキシンとして作用し、C5b は C6～C9 とともに膜侵襲複合体、MAC を形成し、病原体の細胞膜を破壊し、直接的な細胞融解作用を引き起こします。アナフィラトキシンとは肥満細胞や好塩基球に作用してヒスタミンを放出させ、血管透過性亢進や平滑筋の収縮を引き起こす IgE を介さないアナフィラキシーの機序の一つであります。

### 補体系の抑制系制御因子

## 補体の抑制系制御因子



一方、血清中、または細胞膜上には、補体系を抑制する種々の制御因子が存在します。細胞膜上で機能する CD46 や CD55 は C3 転換酵素を解離・失活させ、CD59 は C5b～C8 と結合し、C9 の重合を阻害することにより MAC の形成を阻害します。これらの膜タンパク質は、体内のほとんどすべての細胞に存在し、補体による侵襲が自己細胞に向かないようにコントロールしています。

補体系は、感染に対する防御に役立つ酵素カスケードである。多くの補体タンパク質が不活性の酵素前駆体（酵素原）として血清中に存在する；この不活性の酵素前駆体（酵素原）がカスケードのように順番に活性化していくのです。細胞表面に存在する補体タンパク質もある。補体（complement）とは、生体に侵入した病原微生物などの抗原を排除するための免疫反応を媒介するタンパク質の総称である。「抗体の働きを補完する」という意味で、「補体」と名付けられた。補体系ともいう。

補体系は以下によって 自然免疫と獲得免疫の療法の橋渡しをする：

- ①抗体応答および免疫記憶の増強
- ②異種細胞の溶解
- ③免疫複合体およびアポトーシス細胞の除去も補体はできます。
- ④補体成分には多くの生物学的機能がある（例、走化性の亢進、アレルギー抗体である免疫グロブリン E (IgE) に依存しない肥満細胞の脱顆粒の誘発)。
- ⑤オプソニン作用があります。

オプソニン作用とは何でしょうか？補体や抗体が抗原に結合することによって、抗原が貪食細胞によって捕らえやすくなる現象を「オプソニン化（オプソニン効果）」と言います。

補体の活性化のために三つの補体活性化経路があります。

①古典経路では、抗原が抗体と結合することによって補体が活性化されます。この、抗原が抗体と結合したものを免疫複合体といいます。二個以上の免疫複合体に接触することで活性化した補体 C1 は補体 C4 を活性化し、その後補体 C2 から補体 C8 までが次々と連鎖的に活性化します。すると、抗原の細胞膜に C9 の複合体が埋め込まれ、穴をあけて水や電解質を侵入させることで抗原を死滅させます。

②副経路では補体は免疫複合体を介さなくても活性化することができます。この経路を別経路または副経路といいます。この別経路では、C3 が自発的に抗原に反応することで、C5 を活性化させます。この後の連鎖は古典経路と同じく、C5、C6、C7、C8、C9 と補体が順番に活性化され、最終的に病原体を死滅させます。

③レクチン経路では、血液中に存在するレクチン（タンパク質の複合体）の一つであるマンノース結合レクチン（MBL）が病原体と結合することによって C4 が活性化されます。この後の連鎖は古典的経路と同様で、最終的には病原体を死滅させます。

補体活性化経路の三つの①古典経路、②副経路（別経路）③レクチン経路、C3 転換酵素（C3 convertase）が C3 を C3a と C3b に切断し始めると、最終の共通経路に収束する。略語の説明。Ab は 抗体。Ag は 抗原。C1-INH は C1 インヒビター。MAC は 膜侵襲複合体。MASP は MBL 関連セリンプロテアーゼ。MBL は マンノース結合レクチン。**C1 インヒビター（C1-INH）**とは補体の C1 の働きを抑えます。C1 インヒビターは、主に肝臓で作られているたんぱく質です。C1 インヒビターは多くの機能を持つたんぱく質なので、補体系に働くだけではなく、凝固・線溶系、キニン系などにも働くことで、それらの活性化に対してブレーキ（抑制）をかける重要な役目を担っています。例えば遺伝性血管性浮腫（C1 インヒビター欠損症）があります。

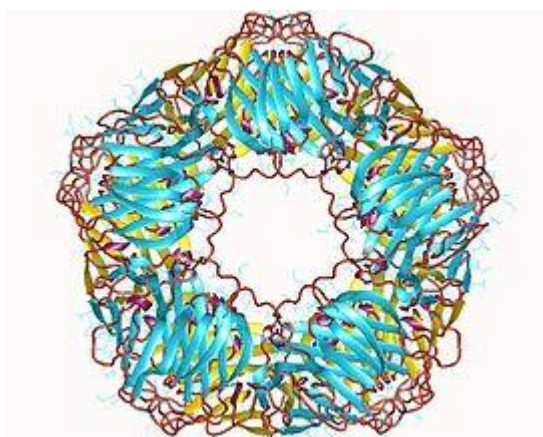
**遺伝性血管性浮腫（C1 インヒビター欠損症）**とはどんな病気なのでしょう。局所性で突発性の血管性浮腫であり、遺伝性におこる。C1 inhibitor の欠損あるいは機能異常によっておこり、その結果、補体系、凝固線溶系、キニン系が活性化し、生成されたブラジキニンが、血管透過性亢進、血管拡張などをおこすことで突発性に血管浮腫を呈する。

**①古典経路②副経路③レクチン経路の三つの補体活性化経路の説明を詳しくしましょう。**

①古典経路の成分は、C（補体）に加え、発見され同定された順番に基づく数字で表示されている（例、C1、C3）。②副経路の成分は、アルファベット（例、B 因子、D 因子）または名称（例、プロパージン）で表されることが多い。プロパージンとは P 因子（プロパージン）とも呼ばれ、補体の第二経路の C3 および C5 の転換酵素が崩壊解離しないよう安定化させます。

古典経路の活性化には、以下の2種類がある：

- ① 抗体依存性は C1 が、抗原-IgM 複合体または凝集した抗原-IgG 複合体と相互作用した場合に生じる。
- ② 抗体非依存性でポリアニオン（例としては、ヘパリン、プロタミン、アポトーシス細胞由来の DNA および RNA）や、グラム陰性細菌、または結合 C 反応性タンパク（CRP）が C1 と直接反応した場合に生じます。プロタミンはヘパリン拮抗剤です。**C 反応性タンパク（C-reactive protein: CRP）**とは、急性反応性タンパクの一つで、炎症のマーカーとして日常臨床で広く利用されている。肺炎球菌の C 多糖体と沈降反応するタンパクとして発見された。分子量は 105 kDa、5 個のサブユニットが輪状に結合するペンタマー構造をとる。IgM5 量体と似ていますね。**結合 C 反応性タンパク（CRP）とは何でしょうか？**



左図の絵でお分かりのように **C 反応性蛋白**（C-reactive protein、略して **CRP**）5つ結合している **CRP が結合 C 反応性タンパク（CRP）**なのです。環状の 5 量体タンパク質であり、体内で炎症反応や組織の破壊が起きているときに血中に現れる。代表的な急性期反応タンパクの一つです。肺炎球菌の C 多糖体と結合するためこの名がある。CRP はマクロファージと T 細胞からの IL-6 の分泌により、肝臓と脂肪細胞から分泌される。CRP は、死細胞や

細菌表面のリゾフォスファチジルコリンに結合し、C1q を介して補体の古典的経路を活性化し、細菌の溶菌・凝集に関与する。リゾフォスファチジルコリンとは(LPC)は、酸化 LDL 中に含まれる主要な脂質成分であり、動脈硬化巣や炎症組織において増加する。

CRP の産生量は生きた herpes ウイルスなどの病原体と免疫の戦いで見られる炎症反応の強さに相関するため、血清中の CRP を定量して炎症反応の指標になる。すなわち炎症が強いほど血清 CRP 値は高くなる。日本においては血液検査においてごく一般的に計測される。細菌感染では上昇しやすく、ウイルス感染ではアデノウイルスや herpes ウイルスや herpes ウイルスでは上昇は軽微から高値までである。通常の感冒では上昇しないことが多い。アデノウイルスとはアデノウイルスで最も典型的な症状は、扁桃腺炎です。扁桃腺に白苔（白い膿のようなもの）がついて、高い熱がでます。のどの奥の壁にはイクラのようなリンパ節の腫れがみられます。アデノウイルスは、かぜ（上気道炎）、胃腸炎、結膜炎、膀胱炎、股関節炎など、様々な症状をおこすウイルスです。アデノウイルスは、3つの主要なカプシド抗原（ヘキソン、ペントン、およびファイバー）によって分類される DNA ウイルスである。ヒトアデノウイルスには、7つの種（A～G）と 57 の血清型があるため、免疫がつきにくく、何回もかかることがあります。血清型によって異なる病態がみられる。結膜炎を合併した咽

頭結膜熱（プール熱）になることもあります。

CRPの上昇の程度には同様の疾患で同程度の重症度の場合でも、大きな個人差があります。一人の患者の経過を観察するために有用な指標といえる。ヘルペスウイルスは潜伏感染するのでヘルペスウイルスのCRPの経過を正しく判断するのは実は極めて困難です。

また、細菌性感染の炎症開始から6時間程度は上昇せず、反応が遅いので、炎症早期の指標としては**白血球の左方移動**、白血球数増加の方が有用である。日本以外では炎症の指標として一般的に用いられることはなく、英語論文における炎症や感染症の指標はもっぱら白血球に依存しているが、最近では心疾患で測定されることがあるのは herpes が心筋細胞や心臓を支配する自律神経にも感染することが分かったからです。

補体の古典経路は、C1インヒビター（C1-INH）によって制御されています。**C1インヒビター**とはIgM5量体がC1のC1qに結合するとC1-INH（C1インヒビター）の抑制が取れて古典経路の活性化が開始されるのです。

**遺伝性血管性浮腫（HAE）とは何でしょうか？** 遺伝性血管性浮腫はC1-INH（C1インヒビター）の遺伝的欠損が原因です。血液中に存在しているC1インヒビター（C1-INH）は古典経路の活性化以外にさまざまな機能を担っています。そのうちのひとつが、「ブラジキニン」の量が増えすぎないようにすることです。「ブラジキニン」は血圧の調節や炎症にかかわっていて、ブラジキニン受容体にくっつくと、むくみや強い痛みを引き起こします。健康なヒトでは「ブラジキニン」が増えすぎないように、C1インヒビターがブレーキをかけています。しかし、**遺伝性血管性浮腫（HAE）**の患者さんではC1インヒビターが少なかったり、うまく働かなかったりするので「ブラジキニン」が増えやすい状態になっています。具体的には、「抜歯」「手術」「ストレス」「疲れがたまる」などの刺激により「ブラジキニン」が増え、ブラジキニン受容体にどんどんブラジキニンがくっつき、激しい腫れやむくみ、腹痛が起こるのです。

③ レクチン経路の活性化は抗体非依存性です。血清タンパク質のマンノース結合レクチン（MBL）がマンノース、フコース、または細菌の細胞壁、酵母細胞壁、もしくは**ウイルスのN-アセチルグルコサミン基に結合した場合に生じる**。このレクチン経路は、他の点では構造的および機能的に補体活性化経路の古典経路と似ている。

④ 副経路の活性化は、微生物細胞表面の成分（例、酵母細胞壁、内毒素である細菌細胞壁リポ多糖体）または免疫グロブリンなどが少量のC3を切断した場合に生じる。この経路は、プロパージン、H因子、および崩壊促進因子（CD55）によって制御されています。**プロパージン**とは補体P因子（プロパージン）とも呼ばれ、補体第二経路のC3およびC5転換酵素が崩壊解離しないよう安定化させます。例えばプロパージンは副経路

C3 転換酵素の半減期を 6~10 倍延長できるのです。

**H 因子とは何でしょうか？** 補体制御因子の一つです。補体は自然免疫ですから自己非自己の見境なく攻撃しようとするので、補体制御因子は、補体活性化から自己組織を守ってくれている因子です。H 因子, I 因子, CD46 などがあります。補体制御因子の I 因子は, CD46 (membrane cofactor protein 略して MCP 訳して膜補因子タンパク質) を含む補因子とともに, C3b および C4b を不活化して補体の, C3b および C4b の働きを抑制するのです。**membrane cofactor protein (膜補因子タンパク質) とは CD 46** とも呼び、膜補因子タンパク質 (MCP) は補体系の膜調節糖タンパク質であり、自己細胞膜に結合した C3b および C4b を不活化する第 I 因子の補因子として作用します。MCP は、赤血球、線維芽細胞、上皮細胞および内皮細胞を除くヒトの末梢血細胞に存在し、最近では消化管を含む他の臓器にも存在しています。

この 3 つの活性化経路は、C3 転換酵素が C3 を C3a と C3b に切断すると、最終の共通経路に収束する。C3 の切断により、補体系の細胞傷害性成分である膜侵襲複合体 (MAC) の形成に至ることがある。MAC は、異種細胞の溶解を引き起こす。

I 因子は、CD46 (membrane cofactor protein) を含む補因子とともに、C3b および C4b を不活化する。

補体の欠損または異常

特定の補体成分の欠損または異常は、固有の疾患と関連している；以下はその例である：

C1, C2, C3, MBL, MBL 関連セリンプロテアーゼ 2 (MASP-2), H 因子, I 因子, または補体受容体 2 (CR2) の欠損：細菌感染症に繰り返し罹患しやすい

C5, C9, B 因子, D 因子, またはプロパージン欠損：ナイセリア感染症に罹患しやすい

C1, C4, および C5 の異常：全身性エリテマトーデスは herpes と免疫とが全身に細胞で戦っている病気であって決して自己免疫疾患ではないのです。

CR2 の異常：分類不能型免疫不全症

CR3 の異常：白血球接着不全症 1 型

B 因子, H 因子, I 因子, CD46 (membrane cofactor protein), または C3 の遺伝子変異は非典型の溶血性尿毒症症候群を発生させる。membrane cofactor protein は膜補因子タンパク質と訳し膜補因子タンパク質(MCP)は、自己細胞を補体攻撃から保護する制御膜タンパク質であると同時に、麻疹ウイルスのレセプターでもある。

**補体の生物活性については補体成分には、様々な他の細胞上にある補体受容体 (CR) によ**



って媒介される他の免疫機能がある。

CR1 (CD35) は、食作用を促進して免疫複合体の除去を助ける。

CR2 (CD21) は、B 細胞による抗体産生を調節するとともに、エプスタイン-バーウイルス受容体でもある。

CR3 (CD11b/CD18), CR4 (CD11c/CD18), および C1q 受容体は、食作用に関与する。C3a, C5a, C4a (弱い) は、アナフィラトキシン活性を有する；肥満細胞の脱顆粒を引き起こして、血管透過性の亢進および平滑筋の収縮をもたらす。

C3b は、病原性微生物を覆うことによってオプソニンとして働き、それによって食作用を増強する。

C3d は、B 細胞による抗体産生を増強する。

C5a は好中球遊走因子である；好中球および単球の活性を調節し、細胞接着の増強、脱顆粒および顆粒球からの細胞内酵素の放出、毒性酸素代謝物の産生、ならびに他の細胞代謝性事象の開始を引き起こすことがある。

濾胞樹状細胞は、丸い核、中心に位置する核小体、当たり障りのない分散したクロマチン、および隣接する核膜の平坦化を備えています。

濾胞樹状細胞 ( FDC ) は、リンパ組織の B 細胞領域の一次および二次リンパ濾胞(リンパ節)に見られる免疫系の細胞です。樹状細胞(DC)とは異なり、FDC は骨髓造血幹細胞に由来せず、間葉起源です。FDC の考えられる機能には、リンパ組織の細胞と微細構造の組織化、B 細胞をサポートする抗原の捕捉、胚中心からの破片の除去の促進、および自己免疫からの保護が含まれます。FDC が関与する可能性のある疾患プロセスには、原発性 FDC 腫瘍、慢性炎症状態、HIV-1 感染症の発症、および神経侵襲性スクレイピーが含まれます。

**神経侵襲性スクレイピー**とはスクレイピーは羊と山羊に起こるプリオン病です。18世紀にはヨーロッパで大流行を起こし、畜産に大きな被害を及ぼしました。世界中でスクレイピーの存在しない国はオーストラリアとニュージーランドだけです。日本もフリーでしたが1974年にカナダから北海道に輸入した羊により持ち込まれ、東北、関東、九州にも拡がりました。

増殖している B 細胞に T 細胞の補助刺激が必要です。T 細胞からの補助刺激がない B 細胞はアトポーシスしてしまいます。

抗原特異的ではない B 細胞は、FDC への抗原の輸送において重要な役割を果たします。それらは、補体の CR1 あるいは CR2 依存性の方法でリンパまたはマクロファージから直接抗原と結合した免疫複合体を捕捉し、リンパ組織に移動し、そこで補体によってオプソニン化された抗原を FDC (濾胞樹状細胞) に奪い取られると cognate antigen と結合したナイーブ B リンパ球を活性化すると二次リンパ濾胞で増殖していくのですがこの時ふえた B リンパ球は極めてもろいので隣にある T 細胞領域にいる T 細胞から補助刺激をされな

いとアポトーシスしてしまうのです。アポトーシスしなかった B リンパ球は 6 時間で 2 倍も増殖するのです。

次に、FDC は化学誘引物質 CXCL13 で B 細胞を誘引します。濾胞構造を生成するには、B 細胞によって産生されるメディエーターであるリンホトキシン (LT) によって FDC が刺激される必要があります。FDC も B 細胞上の CXCR5 の刺激により LT 産生が上方制御され、これにより FDC の活性化が引き起こされ、さらに CXCL13 分泌が刺激され、正のフィードフォワード ループが生成されます。つまり FDC も B 細胞の助けがいます。これにより胚中心 (germinal center 略して GC) が形成され、そこで抗原活性化 B 細胞が持ってきた抗原も捕捉され B 細胞もどんどん増えていくのですがこの時に形質細胞になって胚中心 (germinal center 略して GC) を離れて、抗原特異的な抗体を産生するのですがこの抗体は IgM だけなのです。なぜならばこのときの B 細胞は cognate antigen に対する体細胞突然変異による高親和性形質細胞にはなっていないからです。胚中心 (germinal center 略して GC) に残った他の B 細胞はそこでもっと増えている間に、cognate antigen に対する親和性を高めるための体細胞突然変異が胚中心 (germinal center 略して GC) のダークゾーンと言われる増えたリンパ球が集積している領域で起こるのです。胚中心 (germinal center 略して GC) のダークゾーンで増えた体細胞突然変異をも終わった B 細胞は増えた B 細胞の親和性を FDC に捉えられた cognate antigen との結合の強さをテストしてもらうために cognate antigen を捕まえている FDC が多いライトゾーンに移動します。増えた数多くの B 細胞が FDC に提示されている cognate antigen と結びつく数が多くかつ強ければかつライトゾーンにいる活性化 T 細胞から補助刺激をさせてもらった B 細胞アポトーシスから逃れることが出来るのです。

以上を要約するとリンパ濾胞は未熟な B リンパ球を cognate antigen にたいして完璧な抗体を産生させるために 700 個以上も存在する特別な二次リンパ器官なのです。そのためにリンパ節に最高の道具を集める場所がリンパ濾胞なのです。まず組織に侵入してきた病原体をリンパ濾胞まで捕まえて運んでくる補体と抗原提示細胞である樹状細胞の二種類の運び屋、二つ目はリンパ濾胞の住民になった FDC (濾胞樹状細胞) です。FDC (濾胞樹状細胞) の仕事は補体と樹状細胞が運んできた herpes などの病原体をすべて奪い取ることです。三つめはリンパ濾胞は未熟な数多い B リンパ球から成り立った海に数少ない濾胞樹状細胞と言う島が浮かんでいるのです。つまり未熟な B リンパ球と濾胞樹状細胞のカップルが三つ目の登場人物です。四つ目は増えていったひ弱で未成熟な B リンパ球が絶望してアポトーシスしないようにヘルパー T リンパ球の補助刺激が必要です。これらの登場人物が相互協力していくと完璧な B 細胞になるための体細胞超突然変異細胞と b 細胞が作る抗体のクラススイッチが最後の起こるのです。その経過については上に説明しました。

最後には次々と抗体のスイッチング、および高親和性形質細胞およびメモリー B 細胞への

分化の三つが起こります。因みに FDC（濾胞樹状細胞）と B 細胞間の接着は、ICAM-1 (CD54)と LFA-1 (CD11a) および VCAM と VLA-4 分子によって媒介されます。**LFA-1 とは何でしょうか？**Lymphocyte function-associated antigen 1 で略して LFA-1 です。リンパ球が細胞に速やかに接着するためには、LFA-1 という接着因子がその接着性を変化させる能力が必要です。接着因子とは接着因子は細胞表面に発現するたんぱく質で、細胞同士、あるいは、細胞と細胞外マトリクスとの接着を司る。VLA-4 分子とは VLA-4 (インテグリン  $\alpha 4 \beta 1$ ) で細胞表面リガンドである血管細胞接着分子-1 (VCAM-1) に結合し細胞間接着に関与します。

FDC（濾胞樹状細胞）が起こす病気についてはまれな原発性 FDC 腫瘍が報告されています。原発性と言う病気はすべて病気の原因は不明なので不明な腫瘍の原因は言うまでもなく herpes です。これらの原発性 FDC 腫瘍は上皮性の癌ではないので肉腫ですがリンパ組織が関与することが多いです。多くの場合、原発性 FDC 腫瘍は肝臓、胆管、膵臓、甲状腺、鼻咽頭、口蓋、胃または十二指腸の粘膜下組織で発見されています。多くの慢性炎症状態において、CXCL13 ケモカインを産生し、VCAM-1 や CD21 などの FDC（濾胞樹状細胞）マーカーを保有する細胞が、関節リウマチ(RA) 患者の滑膜組織、シェーグレン症候群患者の唾液腺など、まったく予想外の部位で観察されています。慢性炎症状態を起こすのは絶対に殺しきれない herpes が起こすのです。つまりヘルペスは免疫があがると潜伏感染して細胞のゲノムに隠れ免疫が下がると細胞で増えて次の細胞に感染するときに免疫細胞に捕まると炎症が起こるという繰り返しのイタチごっこをして慢性炎症状態を繰り返すのがヘルペス感染の特徴なのです。濾胞樹状細胞は、RNA ウイルスである HIV-1 は濾胞樹状細胞に感染してゲノムに隠れてしまうので避難場所を提供することになるのは herpes ウイルスと似ています

以上、FDC（濾胞樹状細胞）についてまとめておきましょう。

濾胞樹状細胞 (FDC). リンパ濾胞内にあり樹枝状の形態を示し、抗原を細胞表面に提示して胚中心 B 細胞を活性化する。しかし、T 細胞への抗原提示能を示さないことから通常の樹状細胞とは異なった細胞系列に属する。

**FDC(濾胞樹状細胞)とはどういう細胞ですか？**濾胞樹状細胞 (follicular dendritic cell、FDC) とはリンパ小節の胚中心に存在する間質細胞とも言えます。抗原を捕捉するが、細胞内には取り込まず細胞表面に保持する。T 細胞に抗原を提示するいわゆる樹状細胞と異なり、保持した抗原により B 細胞と相互作用する。造血幹細胞には由来しておらず、MHC II も発現していない。