

補体経路過剰活性化： SARS-CoV-2 感染における特徴

Chandra Mohan, Ph.D., MilliporeSigma, Temecula, CA

補体系は微生物感染に対する先天的防御を行い、抗体媒介性免疫を「補って」います。補体系は、約 35 個の相互作用する血漿結合タンパク質および膜結合タンパク質から成り、特異的な抗体やリンパ球を利用できない免疫前の状態であっても、宿主防御に寄与し、炎症を開始させ増幅させます。補体系には、溶液中での

自発的な補体活性化を防ぐ複数の可溶性因子、ならびに偶発的な補体の攻撃から宿主細胞を保護する複数の制御性膜結合タンパク質が含まれています。補体活性化は厳密に制御されており、宿主組織を破壊しうる「巻き添え被害」を最小限に抑えながら、侵入してきた微生物を殺傷するようデザインされています。

SARS-CoV-2 感染における補体系の過剰活性化

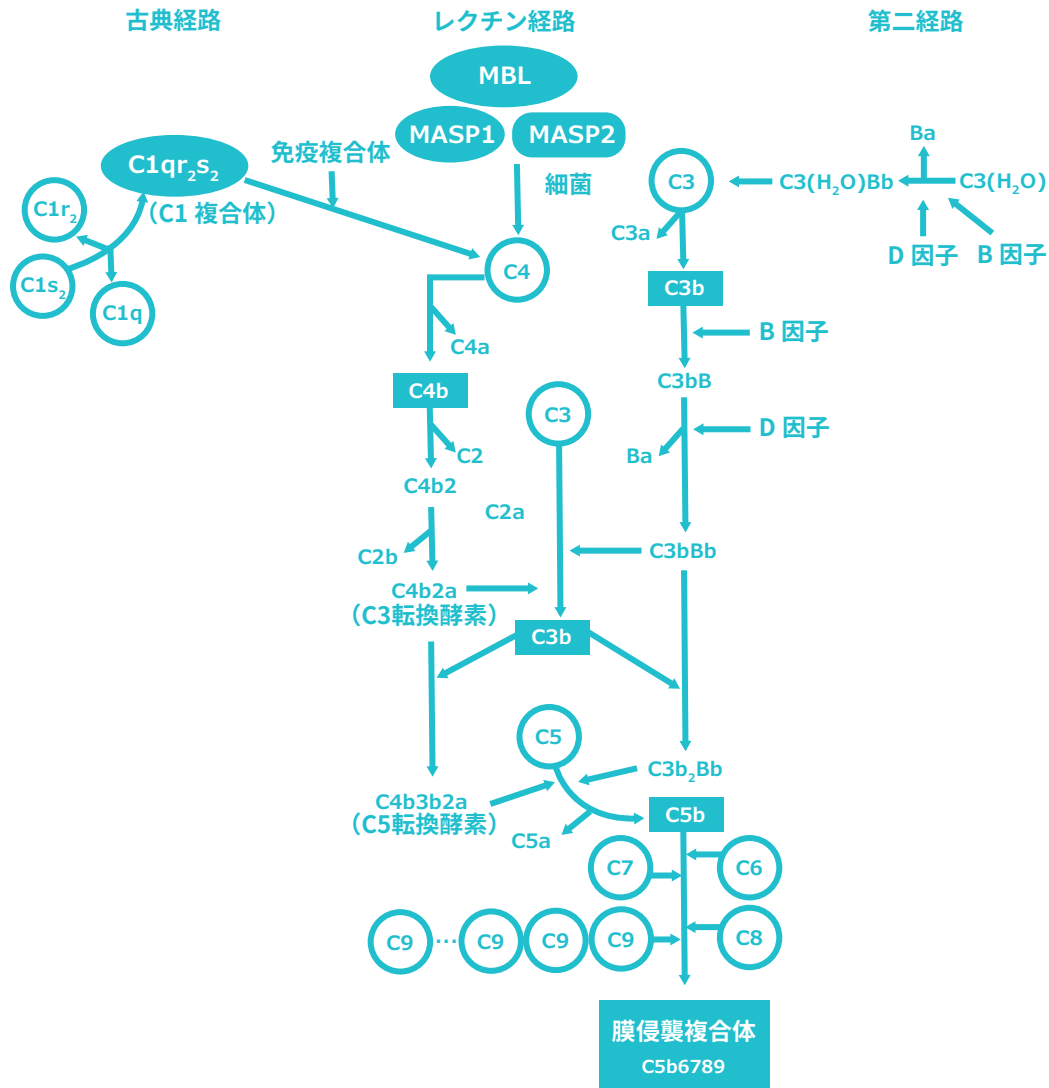
COVID-19 による罹患と死亡の発現に関する多くのエビデンスから、過剰免疫反応が生じていることが指摘されています。危篤状態の SARS-CoV-2 感染患者で認められている補体系の過剰活性化は、末期臓器不全の一因です。COVID-19 患者の複数の臓器で補体断片の沈着が報告されており、SARS-CoV-2 感染後わずか 1 日で肺に複数の C3 活性化産物が認められています。SARS-CoV-2 感染患者では、インフルエンザや COVID-19 以外の呼吸不全と比較して、循環血中の補体活性化マーカーの濃度が有意に上昇しています。しかし、3 つの補体活性化経路のうち、どれが末期臓器不全の主な原因であるかはまだ確認されていません。予備的研究では、

第二経路の過剰活性化が指摘されており、これは SARS-CoV-2 感染の重症例に一般的に認められる内皮細胞傷害、凝固性亢進、微小血栓症とも関連しています。これらの患者では、抗凝固療法を行っても凝固性亢進が進行します。C3 欠損マウスを用いた研究では、ウイルス量に変化しなくても肺損傷と体重減少が有意に軽減されることが示されています。これらのマウスでは好中球、炎症性単球、サイトカインの濃度も有意に低下しています。研究から、第二経路の SARS-CoV-2 スパイクタンパク質で誘発される活性化の阻害は、C5 遮断抗体または D 因子の阻害剤の使用によりブロックできることが明らかになりました。

補体活性化経路

補体系の活性化は、独立しているが重複している、以下の 3 つの主要な経路により行われます。古典経路は、抗原に結合した特定の抗体アイソタイプ (免疫複合体) により活性化されます。第二経路は、抗体が存在しないときに病原体表面で活性化されます。そして、レクチン経路は、病原体上のマンノース残基に結合する血漿

レクチン (マンノース結合レクチン: MBL) により活性化されます。補体経路が活性化されると、循環白血球数を増加させ、血管内皮への白血球の接着を促進し、感染部位に食細胞を誘引する複数のペプチドが生成されます。



古典経路

古典経路は主に特定の抗体分子 (IgM、IgG1、IgG2、IgG3) が異物に結合したときに活性化されます。補体成分 C1 が抗体分子の Fc 領域に結合すると、この経路が開始されます。C1 は、C1q サブユニット 1 個、C1r サブユニット 2 個、C1s サブユニット 2 個から成る活性のないタンパク質複合体として血漿中を循環しています。この複合体は、C1q と C1r2C1s2 とのカルシウム依存性相互作用により形成されます。まず、C1r の立体構造変化が起き、次いでタンパク質分解活性化が行われ、その結果、C1r2C1s2 の 4 つのポリペプチド鎖が全て切断されます。その後、活性化された 2 つの C1s サブユニットは、C3 転換酵素 (C4b2a) の会合を触媒できるようになります。これは C2 および C4 から形成されます (図

参照)。C4b2a 複合体は C3 成分を切断します。この酵素部位は C2a 断片に位置しており、C3 に対して基質特異性を示します。C3 転換酵素は、時間および温度依存的に崩壊する不安定な酵素です。C4b2a の C2a 断片が放出され、C4b 部位が残されて、変化していない新しい C2 を取り込み、新しい C4b2a 酵素が形成されます。

C3 成分の切断により C3a と C3b が放出されます。C3a は多くの炎症反応に重要であると考えられています。C3b 断片は細胞または病原体表面に共有結合し、オプソニン化に役割を果たします。C3 転換酵素の C4b 成分に C3b が結合すると、C5 転換酵素 (C4b3b2a) が形成されます。

第二経路

第二経路は、病原体感染に対する宿主先天的防御機構において重要です。古典経路とは異なり、第二経路は、特定の抗体が存在しなくても、侵入してきた微生物により活性化されます。リポ多糖類、植物多糖類 (イヌリンなど) などのさまざまな多糖類、ならびに真菌、細菌、ウイルスが、この経路の活性化因子です。この経路では、C3 および B、D、H、I、P 因子が開始、認識、増幅プロセスに役割を果たし、最終的に活性化因子が結合した C3/C5 転換酵素を形成します。

第二経路の開始は、C3 のチオエステルの自発的な低速加水分解、そしてその結果としての C3(H₂O) と呼ばれる立体構造的に変化した C3 の持続的な供給により生じます。D 因子存在下で B 因子が C3(H₂O) に結合すると、第二経路開始 C3 転換酵素 (C3(H₂O)Bb) が形成されます (図参照)。開始 C3 転換酵素の活性は H、I、P 因子により調節されます。この開始液相 C3 転換酵素は C3 を切断して C3a および C3b を放出させます。これらは古典経路の C3 転換酵素が産生する C3 断片と同じです。C3b 断片は細胞および微生物表面と共有結合します。細胞または病原体の表面が活性化因

子である場合のみ、第二経路の活性化が進行します。B 因子が D 因子存在下で、活性化因子と共有結合した C3b 断片と結合すると、活性化因子の表面で第二経路 C3 転換酵素 (C3bBb) が形成されます。C3 切断を媒介する酵素部位は Bb 分子に位置しています。

レクチン経路

レクチン経路は、マンノース結合レクチン (MBL) が病原体上の膜炭水化物に結合したときに開始されます。レクチン経路の活性化は、MBL コレクチン 11 およびフィコリン 1、2、3 を含むパターン認識タンパク質により媒介されます。古典経路の C1r および C1s に相当する 2 つの MBL 関連セリンプロテアーゼ (MASP1 および

C3 転換酵素にさらに C3b が結合すると、C5 転換酵素 (C3b2Bb) が形成されます。P 因子 (プロパージン) は、C3 および C5 第二経路転換酵素が崩壊解離しないよう安定化させます。

MASP2) が MBL と結合し、古典経路の C1 と同様な複合酵素を形成します。いったん活性化されると、MBL- MASP1-MASP2 複合体は、C1 のように C4 および C2 を切断して C4bC2a を形成します。C4bC2a は数百の C3 分子を C3a および C3b に酵素的に切断できる C3 転換酵素です。

膜侵襲複合体の集合と形成

3 種類の活性化経路では全て、C5 の切断により、C5b-9 膜侵襲複合体 (MAC) が会合します。膜侵襲複合体は補体活性化に伴う膜溶解イベントの原因となります。C5 転換酵素は C5 成分を切断して C5a および C5b 断片を産生します。C5a は G- タンパク質共役受容体を介してさまざまな細胞を活性化できる炎症メディエーターとして働きます。MAC は C5b、C6、C7、C8 各 1 分子と 10 ~ 12 分子の C9 から構成されます。C5 が C5 転換酵素により切断されると、新生 C5b が C6 と結合して安定した二分子複合体を形成し、これが C7 に結合します。膜に結合した C5b67 が膜部位での MAC 会合を確実にします。1 つの C8 分子が各 C5b67 複合

体と結合すると、標的膜を不安定にさせる小型の膜貫通チャネルが形成されます。それぞれの膜結合 C5b678 複合体は複数の C9 分子の受容体となります。1 分子の C9 が結合すると、膜侵襲部位で C9 多量体化のプロセスが開始されます。MAC が細胞膜上で会合すると、膜貫通チャネルを形成し、細胞を浸透圧溶解させます。形成される膜貫通チャネルはチャネル構造に組み込まれる C9 分子の数によって大きさが異なります。MAC の形成は血清中の S タンパク質に制御されています。S タンパク質は C9 の重合を防ぎ、細胞表面への C5b67 の結合をブロックします。これにより、補体活性化部位に隣接した細胞を偶発的な攻撃から保護します。

引用文献 (一部)

Abou-Ismaïl, MY., et al. (2021). Thrombosis Res. 194; 101-115.
Ma, L., et al. (2021). Sci. Immunol. 6(59); eabh2259.
Java, A., et al. (2020). JCI Insight. 5(15); e140711.
Yu, J., et al. (2020). Blood.136(18); 2080-2089.
Kulkarni, HS., et al. (2018). J. Allergy Clin. Immunol. 141(5);1582-1586.
Blom, A.M. et al. 2004. Mol. Immunol. 40(18); 1333-1346.

研究用途のみ
診断用途には使用できません。
ヒトまたは動物への投与はできません。

製品名	アプリケーション	交差性	容量	製品番号
Anti-C1QA antibody produced in chicken	ELISA, WB	Human	50 µg	GW20072F
Anti-C1QA, (C-terminal) antibody produced in mouse	WB	Human	50 µg	SAB1405528
Anti-C1QB antibody produced in mouse	WB	Human	50 µg	SAB1405529
Anti-C1QB, C-Terminal antibody produced in rabbit	ELISA, IF, WB	Human	100 µg	SAB4502986
Anti-C1QB antibody produced in rabbit, Prestige Antibodies®	IHC	Human	25 µL	HPA052116
			100 µL	
Anti-C1QC antibody produced in rabbit	IHC	Human	25 µL	HPA001471
			100 µL	
Anti-C1QC antibody produced in rabbit	ELISA,IHC, WB	Human, Mouse, Rat	100 µg	SAB4502993
Anti-C1QC antibody produced in rabbit	WB	Human	100 µg	SAB1401035
Anti-C1QC antibody produced in mouse	WB	Human	50 µg	SAB1409760
Anti-C1QL2 antibody produced in rabbit, Prestige Antibodies®	IHC	Human	25 µL	HPA057934
			100 µL	
Anti-C1QL2 antibody produced in rabbit	ELISA, WB	Human, Mouse	100 µg	SAB4500635
Anti-C1QTNF5 antibody produced in mouse	WB	Human	50 µg	SAB1408232
Anti-C1R antibody produced in rabbit, Prestige Antibodies®	IHC	Human	25 µL	HPA001251
			100 µL	
Anti-C1R (light chain, Cleaved-Ile464) antibody produced in rabbit	ELISA, WB	Human	100 µg	SAB4502995
Anti-C1RL antibody produced in rabbit, Prestige Antibodies®	IF, IHC, WB	Human	100 µL	HPA011338
Anti-C1S (heavy chain, Cleaved-Arg437) antibody produced in rabbit	ELISA, WB	Human	100 µg	SAB4503023
Anti-C1S antibody produced in rabbit	WB	Human	100 µg	SAB1401037
			100 µg	
Anti-C1S antibody produced in rabbit, Prestige Antibodies®	Recomb. Expression	Human	25 µL	HPA018852
			100 µL	

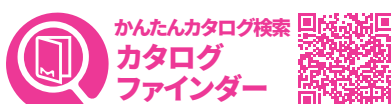
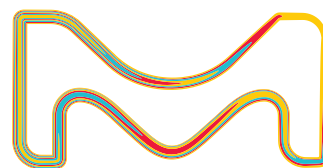
製品名	アプリケーション	交差性	容量	製品番号
Anti-C1S antibody produced in mouse	WB	Human	50 µg	SAB1405531
Anti-C2 antibody produced in rabbit	WB	Human	100 µg	SAB1411361
Anti-C3 antibody produced in mouse, Clone 5F9	ELISA, WB	Human	200 µL	SAB1403622
Anti-C3 antibody produced in mouse, Clone 5F9	ELISA, IHC, WB	Human	100 µg	WH0000718M1
Anti-Complement C3 Antibody	ELISA	Human	100 µg	AB3421
Anti-Complement 3 Goat pAb	IE, FC, ICC, WB	Most mammalian species	1 µL	204869
Anti-Complement C3 antibody produced in chicken	ELISA, WB	Human	50 µg	GW20073F
Anti-C3 antibody produced in rabbit, Prestige Antibodies®	IHC	Human	25 µL	HPA020432
			100 µL	
Anti-C3 antibody produced in rabbit, Prestige Antibodies®	IHC	Human	25 µL	HPA003563
			100 µL	
Anti-Complement C3a Antibody, clone H13	ELISA, IHC, WB	Human, Guinea Pig, Rabbit	50 µg	CBL191
Anti-Complement C3a/C3a (desArg) Antibody, clone K13/16	FC, IHC, NT	Human	25 µL	MABF1978
			100 µL	
Anti-Complement C3b/iC3b Antibody, clone 6C9	FC	Human, Mouse	100 µg	MABF982
Anti-Complement C3b/iC3b/C3dg Antibody, clone 1H8	FACS	Human, Non-human Primates	100 µg	MABF983
Anti-Complement C3b/iC3b Antibody, clone 5G9, neutralizing	FC, NT	Human	100 µg	MABF961
Anti-Complement C3b/iC3b Antibody, clone 3E7, neutralizing	FC, ICC, NT	Human, Non-human Primates	100 µg	MABF972
Anti-C4B antibody produced in rabbit	WB	Human, Horse	100 µL	SAB2100304
Anti-C4B antibody produced in mouse, Clone 1F2	ELISA, IF, WB	Human	100 µg	SAB1403623
Anti-Complement 5b-9 Rabbit pAb	IF, IHC, RID	Human, Mouse	1 mg	204903
ANTI-C5 (N-TERM) antibody produced in rabbit	FC, IHC, WB	Human	400 µL	SAB1303159
Anti-C5 antibody produced in rabbit, Prestige Antibodies®	IHC	Human	25 µL	HPA029339
			100 µL	
Anti-Complement 5a Rabbit pAb	ELISA, OT, WB	Human	1 µL	204889
Anti-C6 antibody produced in rabbit	IHC, WB	Human	25 µL	HPA043823
			100 µL	
Anti-C7 antibody produced in rabbit	WB	Human, Mouse	100 µg	SAB1401041
Anti-C7 antibody produced in rabbit, Prestige Antibodies®	IHC	Human	25 µL	HPA001465
			100 µL	
Anti-C7 antibody produced in mouse	WB	Human	50 µg	SAB1405536
Anti-C8G antibody produced in rabbit, Prestige Antibodies®	IHC, WB	Human	25 µL	HPA046269
			100 µL	
Anti-C9 antibody produced in rabbit	IF, IHC	Human	25 µL	HPA029577
			100 µL	

補体系以外の「COVID-19 (SARS-CoV-2) 研究用の抗体製品」はこちら [SigmaAldrich.com/abcovid19](https://sigmaaldrich.com/abcovid19)

販売取扱について：製品番号を青で表記している製品の取扱いは**メルク株式会社**、赤で表記している製品の取扱いは**シグマ アルドリッチ ジャパン合同会社**となります。ご確認のうえ、各社へご注文くださいますようお願い申し上げます。

【製品の技術的なお問い合わせ（テクニカルサービス）】

<メルク製品> TEL : 03-4531-1140 Email : jpts@merckgroup.com
 <シグマ製品> TEL : 03-6756-8245 Email : jpts@merckgroup.com



かんたんカタログ検索
**カタログ
 ファインダー**



メルクライフサイエンス公式
 SNS、動画コンテンツをご覧ください。

本紙記載の製品は試験・研究用です。ヒト、動物への治療、もしくは診断目的として使用しないようご注意ください。掲載価格は希望販売価格（税別）です。実際の価格は弊社製品取扱販売店へご確認ください。なお、品目、製品情報、価格等は予告なく変更される場合がございます。予めご了承ください。記載内容は2022年3月時点の情報です。Merck, the vibrant M, and Sigma-Aldrich are trademarks of Merck KGaA, Darmstadt, Germany or its affiliates. All other trademarks are the property of their respective owners. Detailed information on trademarks is available via publicly accessible resources. ©2022 Merck KGaA, Darmstadt, Germany. All rights reserved. Original is Lit. No. 38576 Ver. 0.1

シグマ アルドリッチ ジャパン リサーチ事業部

〒153-8927 東京都目黒区下目黒 1-8-1 アルコタワー 5F

製品の最新情報ははこちら www.sigmaaldrich.com/JP/ja

製品に関するお問い合わせは、テクニカルサービスへ
 E-mail: jpts@merckgroup.com Tel: 03-6756-8245

在庫照会・ご注文に関するお問い合わせは、カスタマーサービスへ
 E-mail: sialjpcs@merckgroup.com Tel: 03-6756-8275 Fax: 03-6756-8301

シグマ アルドリッチ ジャパン合同会社はメルクのグループ会社です。

RBM311-2203-PDF-H