マクロファージの活性化

活性化物質の結合

有馬暉勝*

*medical topics**Activation of macrophage-binding of activators*
Terukatsu Arima

活性化されたマクロファージには、つぎのような変化が起こることが知られている。すなわち、

① 細胞が大きくなり、広がり、細胞膜のヒダが多くなる。② ブドウ糖の代謝が早くなり、蛋白質の生成、ライソゾーム酵素の生成分泌が高まる。③ リンパ球活性化因子生成の増加。④ Fc リセプターの数が増加し、補体リセプターの機能が変化し、貪食能が高まるが、ときには低下することもある。⑤ 新しい細胞膜表面抗原の出現。⑥ 遊走因子の刺激に対する反応性の増加。⑦ 細胞内病原体を殺すか増殖を阻止する能力の増加。⑧ 腫瘍細胞に対する細胞障害性の増加など。

これらの変化のメカニズムの詳細は、不明であるが、まず、マクロファージを活性化する物質がその細胞膜に作用し、細胞膜との結合によって活性化が引きつづいて起こると考えられている。また、これらの物質がたんに細胞膜と結合することによって、マクロファージの活性が変化するとは限らず、活性化物質の性状とマクロファージの反応性がそれを規定していると考えられている。マクロファージを活性化する物質としては、つぎのものが知られている。

(1) 免疫グロブリン

マクロファージの細胞表面には、Fc リセプターが存在し、IgG の C₁ドメインと結合するが、C_H2 も若干関与している。この結合にはCa²⁺は不要で、サブクラスでは、IgG 1 と IgG 3 との結合性が強い。これらのサブクラスのうち、変性しないと結合しないものもあり、また、変性しなくても結合するものもある。マクロファージの細胞表面をトリプシン処理した実験では、それぞれのリセプターが異なっている可能性が示唆されている。変性IgGを結合するFC リセプターは、トリプシン抵抗性で糖質の含量が少ないことが知られている。マクロファージのFc リセプターと、抗原に結合したIgGとの結合に引きつづいて起こるのは、貪食または細胞外での細胞破壊である。

(2) 補体

補体リセプターは、トリプシンによって破壊され、その結合にはMg²⁺が必要である。ヒトでは補体成分C3b、C3d とC4 がその結合に関与している。

(3) α₂-マクログロブリン

マクロファージにとって遊走因子であり、これを腫瘍内に注入するとマクロファージを活性化すると考えられているが、そのリセプターについては不明である。

(4) マクロファージ活性化因子 (MAF, MIF) は、活性化されたリンパ球が産生し、マクロファージ細胞膜表面のリセプターは、糖蛋白または糖脂質であり、糖鎖の非環元末端の Fucose の存在が不可欠である。

(5) 疎水基をもった物質

マクロファージを phospholipase またはコレステロールに結合するトキシンで処理すると、カゼインや変性アルブミンに向う遊走性が低下する。一方、トリプシン、プロナーゼ、フコンダーゼ、またはノイラミニダーゼで処理しても遊走性に変化を与えないので、この遊走性には疎水基間の親和性が関与していると考えられる。

(6) 合成遊走因子

マクロファージは formyl-methionyl oligopeptide に向って遊走するが、この物質とマクロファージの結合は可逆的で、飽和可能で、その誘導体で阻害される。この事実、マクロファージの表面に特異性をもったリセプターが存在するものと考えられる。

(7) 肉芽腫の糖蛋白

マクロファージをトリプシンまたはノイラミニダーゼで処理すると、その異物貪食能の低下が早くから知られ、結合に糖蛋白の糖鎖が必要なものがあることが示唆されていたが、最近、細菌とマクロファージの結合、貪食を、肉芽腫の糖蛋白が阻害することが報告されている。

(8) 陰性荷電をもたない粒子

陰性荷電をもった粒子をノイラミニダーゼで処理してシアル酸を除くか、グルタルアルデヒドでコートするとマクロファージが付着し貪食能が高まる。したがって、マクロファージ細胞表面の陰性荷電と粒子の陽性、ないしは無荷電が貪食に関与していると考えられる。

(9) 細菌細胞壁の糖蛋白または糖脂質

細菌の細胞壁の糖とマクロファージ細胞膜のレクチン様物質が結合する。この結合にはCa²⁺が必要で、このレクチン様物質はプロテアーゼ、β-ガラクトンダーゼおよび過ヨウ素酸化でその結合活性を失うので糖蛋白と考えられている。Ca²⁺はレクチンと細菌細胞壁の糖質の水酸基とを結合するのであろうか。

以上のように、マクロファージ細胞膜と結合する物質は多種多様であり、その結合に普遍性がない、また、一方、上記の結合物質と同様の性質をもちながら必ずしも結合しないものもある。したがって、マクロファージ細胞膜表面のリセプターも多様で、そのなかには、特異的なものもあり、また、比較的特異性の広いものも存在していると考えられる。

* First Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School 岡山大学医学部第一内科学教室