

## CRP とは何か

今日は、膠原病の病気の患者さんがご存知である CRP も、実は補体と関わりがあるので CRP の話から始めましょう。ご存知のように CRP は、炎症の度合いを示すものです。ところが炎症というのは一体何であるかを知らない人がいます。[\(炎症については炎症のコナーを読んでください。\)](#) 炎症とは一言で言えば人体に入ってきた異物であるウイルスや細菌や化学物質と戦っている免疫の働きの度合いだと考えてください。CRP が高ければ憂鬱になり、低ければ嬉しくなった経験をすべての患者さんはしておられるでしょう。というのも、敵を殺したり免疫寛容を起こせば、免疫の働きが必要ではなくなり、病気が治ってしまうので CRP は正常になってしまうのですが、治るまでに長時間かかり、その間にリバウンドのために CRP は上がったたり下がったりするからです。一方、CRP を人為的にいくらでも正常にできるのです。それは医者がステロイドホルモンを大量に投与すれば免疫の働きがなくなるので、見かけ上、病気が治ったように見えるだけなのも賢い皆さんはご存知でしょう。

CRP という言葉は、世界中の病人に一番よく知られていますが、実は一体 CRP が何なのかについては、患者は何も知りません。いや、残念ながら医者さえ CRP の本質を知らないのです。ここで補体と関わりがある CRP の全てについて説明しておきましょう。

まず CRP という略語はどこからきたのでしょうか？ CRP の正確な英語は “C reactive protein” といいます。日本語では「C 反応性タンパク」と訳します。肺炎球菌の C 多糖に沈降反応を起こすタンパクであることから名付けられたのです。それでは C 多糖の C とは一体何の C でしょうか？ この CRP という言葉が最初に現れたのは、医学の揺籃期である 1930 年頃であります。100 年前のこの時代は肺炎球菌による肺炎で数多くの人が死んでいました。それは抗生物質もなかったからです。そこで研究者たちは肺炎球菌性肺炎の研究に真剣に取り組み、この肺炎にかかった人の血清を取り出し、どんな成分が含まれているかを調べ始めました。

肺炎球菌の細胞壁は多糖体からできています。この多糖体という言葉は英語でポリサッカライド (polysaccharide) といいます。このポリサッカライドは 3 つの部分の多糖体から成り立っています。それを A、B、C と名付けました。肺炎球菌の A の部分と B の部分に対して肺炎球菌性肺炎にかかった人の血清と反応させる実験をしたのですが、沈降反応が出ませんでした。(沈降反応とは、肉眼で見える沈殿物が生じることです。) この血清の中には抗体や補体が入っていることを当時の医学者は全く知らなかったのですが、いろいろ実験しているうちに沈降する場合と沈降しない場合があることに気づきました。3 番目の C の多糖体と患者血清とを反応させる同じ実験をしたときに、試験管の中で沈降現象が

見られたのです。昔は、このCの多糖体のことを"Fraction C"とか"C substance"といったこともあるのです。一方、このタンパクを持った部分に対して反応する患者側の血清中の成分を“C reactive protein”と名付けたのです。現代の医者たちは遠い昔の話ですから、今も毎日毎日使われている検査であるCRPのCの意味を誰も調べようとしなかったのです。

それでは、このCRPという物質はどこで作られ、どんな仕事をするのでしょうか？このCRPというタンパクは何も肺炎球菌性肺炎にかかったときにだけ出るのではないことが、その後次々と明らかにされました。いわゆる炎症性疾患と言われる病気に際しては、患者の血液でCRPを調べると必ず上昇していることがわかりました。

それではどこでどのようにしてCRPが作られるのでしょうか？肝臓で作られます。どのようにしてでしょうか？サイトカインのインターロイキン1とTNF- $\alpha$ が幹細胞の膜にひっついてCRPを作らせるのです。それではどのようにしてインターロイキン1とTNF- $\alpha$ が作られるのでしょうか？もちろん大食細胞（マクロファージ）が作るのです。いつ作るのでしょうか？大食細胞が人体に入ってきたウイルスや細菌や化学物質などの異物を食食したときに最初に作るサイトカインがインターロイキン1であり、TNF- $\alpha$ であるのです。ですから1930年代に見つかったCRPというのは、たまたまあの時代に肺炎球菌にかかる人が多かったので、たまたまCRPが見つかっただけの話です。その後、医学が進むにつれて、あらゆる病原体が人体に入り込んだときに、CRPが上がるということもわかったのです。さらに、現代病の代表である膠原病では必ずCRPが上がることもわかりました。さらに悪性腫瘍、外傷、虫歯、心筋梗塞、胃炎などでもCRPが上昇することがわかりました。

それではCRPはどんな仕事をしているのでしょうか？実はCRPは、敵が持っているパンプスを認識できるのです。パンプスとは、“pathogen-associated molecular patterns”といい、略語で“pamps”と書きます。日本語では「病原体関連分子パターン」と訳します。つまり人間の細胞にはなくて、病原体だけが持っている独特な分子模様を認識できるのです。言い換えると、人間が持っている細胞の膜の分子模様と病原体の持っている分子模様を区別することができるのです。さらに、もちろん人間には存在しない化学物質（ハプテン）と結びついたタンパク（キャリアタンパク）の複合体も認識することができるからこそ、膠原病においてもCRPが高くなるのです。人間が持っていない異物を認識するだけではありません。病原体や化学物質などの敵を認識した後、その敵と結びついて補体の活性化の古典経路のC1qと結びついて、上で説明したように古典経路を活性化することができるのです。もう一度補体の古典経路の活性化を復習しておいてください。面白いでしょう。CRPが単なる炎症の度合いを示すのみならず、敵を認識する能力を持つと同時に、

古典経路まで活性化し、人体を様々な敵から守っていることがおわかりになったでしょう。残念ながら、ちなみにCRPはオプソニン作用を持っていないことを付け加えておきましょう。CRPがオプソニン作用を持っていれば、補体そのものになってしまいますね。わっはっは！CRPは補体の仲間ではないのです。

従ってCRPが高いからといって、何も嘆くことはないのです。人体を守るために高くなっていると理解すれば、CRPが高ければ高いほど免疫が上がり、病気を治そうとしていると理解して喜ばばいいということがお分かりになるでしょう。もちろんCRPが高すぎる前に敵を早く処理すればするほどよいのですが、ステロイドや免疫抑制剤を長期に大量に使ってきた人たちは、それをやめるときに見られる戦いがCRPをどんどん上昇させて、様々な問題で苦しまねばならないのは別問題です。ステロイドを使えば使うほど大食細胞の遺伝子の働きがなくなり、CRPを作らせることができないのです。なぜならば大食細胞はステロイドの影響でインターロイキン1 (IL-1) やTNF- $\alpha$  を作る遺伝子がOFFになってしまうので、作ることができなくなるからです。ステロイドやレミケードなどを用いれば用いるほど、そのような薬をやめたときに、CRPがリバウンドのために極端に高くなることも理解されたことでしょう。そして激しい症状で苦しまなければならないのです。残念です。

皆さん、医学、特に免疫学は勉強すればするほど、最高に面白いかがおわかりになるでしょう。毎日聞かされているCRPもこれだけ深い意味があることを知った上でCRPの値を聞けば、自分の体を免疫が必死で守っていることもお分かりになるでしょう。