

補体シンポジウム 50 年の歴史

北村 肇

神戸常盤大学 保健科学部 客員教授

《はじめに》

補体シンポジウムは、50 周年を迎えた。第 1 回は東京オリンピックと東海道新幹線開通の好景気に沸く 1964 年、(集会長)進藤宙二先生、(世話人)西岡久寿弥先生により、箱根で行われている。記録によると、C'3 と呼ばれていた補体成分は C3'c~C3'd の 6 種の異なるタンパク(後の C3~C9)からなることが発表されている。当時補体は新しく発見された“謎多き血清タンパク群”であった。以来、半世紀に亘り、補体シンポジウムは毎年欠かさず開催され続けている。そこで発表された内容は、私たち補体研究者が情熱を持って追求してきた足跡であり、まさに夢の証である。50 年間積み重ねた成果は目覚ましく、今では補体系の全容の大凡がわかるまでになっている。

今回、若宮会長からの依頼を受け、今後の更なる補体研究会の発展を期待して、この 50 年の歴史を振り返ってみる。本文は、主として各期の抄録集からのデータを元に、筆者の独断と偏見により纏めたものであることを予めお許しいただきたい。

《研究テーマの変遷》

各期開催の補体シンポジウムの内容を、表 1 にまとめた。50 年を前期、中期、後期の 3 期に分けて、その報告内容の変遷を考えてみた。

前期 (第 1 回から第 17 回まで) …黎明期

この時期は、補体シンポジウム黎明期、すなわち、発見と問題提起の時期である。

第 1 回で発表された新しい補体タンパクの、国際学会での統一名称が第 4 回で報告されている。当然のことながら、当初の補体経路は古典経路のみしかなく、補体成分の精製法と測定法が次々と報告された。特に、溶血活性法、免疫粘着現象 (Immune Adherence, IA) や特異抗体を使ったゲル内沈降反応 (電気泳動法やオクタロニー、SRID など) が頻用さ

れ、古典経路活性化機構、膜侵襲複合体 (MAC) 形成機構、補体成分の構造や活性化による分解などの研究が進んだ。補体成分の中では、C3 の conversion を含む、C3 に関する話題や C1 の subcomponent の研究が登場している。

初期の補体機能の研究は、免疫溶解や免疫溶血が中心であった。後に、chemotactic factor、貪食 (第 13 回) や免疫複合体の可溶化 (第 16 回) が登場し、補体の多機能ぶりが明らかになっている。

第 2 経路の報告は、第 10 回に GBG (後の B 因子) として初めて登場し、第 11~13 回には、ザイモザン、Properdin、B 因子、CVF-B 複合体の報告が見られる。

補体制御タンパクでは、C1-inactivator (INA) が第 2 回に (C1 destroyer として) 登場、第 4 回にはその精製法が報告されている。第 14 回には、I 因子、H 因子も登場する。補体レセプターについては、第 6 回の IA レセプター (後の CR1) が最初であろう。赤血球膜上のレセプターとして、第 10 回及び第 13 回に報告がある。第 15 回には I 因子のコファクター、第 16 回には C4bp も登場する。マウスやモルモットなど実験動物の補体に関する報告も多い。

臨床研究では、各種の疾患患者血清中の補体測定が始まっている。手法は、主として補体成分のタンパク定量やオクタロニー、補体価 (CH50) などの溶血活性法で、疾患は、SLE や肝疾患、腎疾患の報告が多い。第 5 回に遺伝性血管性浮腫 (HA(N)E) が登場し、第 8 回には、発作性夜間血色素尿症 (PNH) に於ける補体の関わり of 最初の報告がある。第 16 回には、C1q を介する免疫複合体定量法が発表されている。第 11 回には、肝疾患患者に多く見られる「血清と血漿の補体価の乖離」が複数の異なる研究機関から報告され、第 12 回にその原因は、採血後の低温による古典経路活性化であることが明らかになり、Cold Activation 現象と名付けられた。第 14 回には C3 Nephritic Factor (Nef) の報告が見られる。世界初の C9 欠損症 (第 15 回) や複数の C3 欠損症例 (第

16回)の報告もあった。他には、C3やC4などの多型性と遺伝子座の研究が始まっている。

このように、この時期は、補体に関する種々のタンパクや興味深い現象の発見が相次いだ時期である。ただし、その現象のメカニズムについては、未だ解明されていない頃でもあった。筆者は、第7回から出席しているが、特にこの頃の補体シンポジウムは、毎年いくつもの新しい知見が次々と登場し、非常に exciting な会合であった。

中期 (第18回～第34回) …発展期

この時期は、前期の黎明期に続く発展期であり、初期に提示された現象の機構的解明が進んだ時期でもある。

基礎研究では、補体成分のタンパク構造の研究が進み、第23回にはC3高次構造、第24回にはC1s、B因子、C5転換酵素の構造が報告されている。機能としては、chemotactic factor、免疫沈降阻止、免疫複合体の可溶化やその clearance 機構、C3dによる抗体産生増強などが詳しく報告されている。

制御因子の報告も相次いだ。第18回では、補体による侵襲を逃れる赤血球の膜タンパクの追求の報告があり、その7年後の第25回には、2つの異なる研究機関から、新しい膜タンパクの発見として同時に発表された。これが後のCD59である。他の制御因子としては、第23回にはDAF、第24回にはMCP、第28回にはSP-40,40が登場している。レセプターでは、第22回にCR2の報告がある。

レクチン経路の最初の報告は、第24・25回のRaRFであろう。第29回にMBP、第31回にMASPが報告され、これ以降の本格的なレクチン経路の解明に繋がる。

PNHでは、赤血球にGPIアンカータンパクが欠損していることが判明した(第25回)。第30回には、PNH病因遺伝子PIG-Aの解析が始まっている。

系統発生では、*Xenopus*のB因子、C3、C4の発現、メダカのB因子とC3、コイC3とC3レセプターのcDNAクローニング、マボヤの補体系など多数に亘る。

また、*in vitro*での補体成分産生の報告も最盛期を迎える。第28回には、血管内皮細胞によるC1q、C4、C2の産生、マウス白血球によるC3の産生、単球系細胞株P31によるC3の産生、ヒトメサンギウム細胞によるDAFの産生などの報告が見られ、*in vivo*では、肝臓だけではなく、必要に応じて局所で補体成分が産生されることが示唆された。

臨床研究では、各種の補体成分欠損症例が数多く報告された。そのうちの1つ、C3欠損症患者血清の解析(第19回)から、C3 bypass経路の存在も報告された(第20回)。補体成分欠損症の我が国での頻度については、献血者集団の解析(第21回)から明らかになり、特にC9欠損症は、欧米よりも遥かに高頻度であることが示された。第28回と第34回には、補体欠損症の遺伝子解析が報告されている。

疾患との関係では、古典経路のNeFや膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)と補体、あるいは慢性腎疾患における血清中や尿中のD因子の増加(第26・27回)、透析患者の補体など、腎疾患に新しい報告が多く見られる。興味深かったのは、脂質と補体の関係に関する報告(第29・30回)であった。移植における補体の動き(第23回)やbio-materialと補体(第22回)の相互反応の解析も進んだ。なお、第30回には、Cold Activation現象はC型肝炎患者に起こることが報告されている。同現象の発見から18年後に当たる。

このように、この時期は、レセプターや制御因子の発見が相次ぎ、第2経路やレクチン経路の存在、更には各種の細胞との関わりも明らかになり、補体系のアウトラインが見えた時期であるといえよう。

後期 (第35回～第50回) …拡張期

狭義の補体学は、中期でそのあらましが解明され、この時期は、補体系以外の分野(コレクチンファミリーや自然免疫)との関連が注目されてきた時期であるといえる。同時に、補体関連タンパクとして発見された因子が、発生や発達に大きく関わる因子であることが判明しつつあることも特徴的である。

まず、基礎研究では、2種類のMASP(第35回)、ficolin (ficolin/P35と博多抗原)(第38回)、Ficolin AとFicolin B(第40回)、L-ficolin/MASP複合体のLP活性化機構(第44回)など、次々とレクチン経路の詳細が明らかにされた。第46回には、コレクチン(CL-P1など)が登場した。この経路は、ホヤなどの原索動物ですでに発現されており、起源は古く、自然免疫あるいは先天性の生体防御に大きく関わることを示された。

また最近では、MASP1/3欠損症と3MC症候群(第49回)、GPI欠損症とMabry症候群(第50回)など、補体関連タンパクが発生や発達に関わるタンパクであることが示されたのは、非常に興味深い。PNHの基礎研究も大いに進み、GPIの生合成の経路が明らかになり(第40回)、またクローン拡大に

表1 補体シンポジウム 50年の年表

年 開催地 集会長	社会の 重大ニュース	主たる出席者、 初参加者(初) or 座長(座)	主たるテーマ
第1回 1964 箱根 進藤宙二	東京オリンピック、 東海道新幹線 開通	進藤宙二、橋武彦、藤井源七郎、西岡久寿弥、高橋守信、真弓忠、松橋直、井上公蔵、稲井真弥、永木和義、酒井好古	抗体の補体結合 C'3群は、C'3c, C'3b, C'3'e, C'3'f, C'3'a, C'3'dへ EAC1とC4の反応の基礎 免疫粘着現象(Immune Adherence, IA) IAによる補体定量
第2回 1965 六甲 稲井真弥	日韓基本条約 調印	(初) 鳥巢要道、深山昭雄、岡田秀親、近藤元治	補体成分(C2など)の精製 C1(polymerとmonomer), C1 destroyer モルモットの補体、C3の電気泳動 疾患患者血清の補体価やIA活性測定
第3回 1966 箱根 進藤宙二	ビートルズ来日	(初) 田村昇、大河内一雄、米増国雄、長島秀夫、吉田孝人、浅野誠一	ヒトC2の精製とEAC142のdecay ヒト補体とモルモット補体の抗体の交差反応 β 1C-Aのconversion C4の免疫電気泳動、SLEなどの補体価
第4回 1967 東京	美濃部革新都政、 ミニスカート	(座) 西岡、田村、橋、小林敏夫、長島、稲井、藤井、勝田保男	C1-inactivator(INA)の精製 免疫殺菌、免疫食菌反応 C3と β 1C、SLEのCH50と β 1C 国際会議報告:nomenclature(C'3d→C'9など)
第5回 1968 東京 浅野誠一	三億円事件、 日本初の心臓 移植	(初) 関根輝彬、島田孝吉、白石聡、広瀬俊一、谷本潔昭	抗補体成分抗体作成 C3 inactivator 精製、aggregated γ -gl ヒト白血球のIAレセプター 遺伝性血管性浮腫(Hereditary angioedema, HAE)症例
第6回 1969 東京 西岡久寿弥	アポロ11号人類初の月面着陸、 安田講堂攻防	(初) 奥田智子、松浦美喜雄、横張龍一	抗補体成分抗体作成 EAC1-8の溶血 C3のtrypsinによる分解 IAの応用(抗原あるいは抗体検出/定量) IAレセプター
第7回 1970 金沢 西岡久寿弥	大阪万博、 三島由紀夫割腹自殺、 よど号事件	(初) 河島敏夫、辻孝夫、天野哲基、北村肇	各種疾患の補体測定 (SLE、自己免疫性溶血性貧血、RA、慢性肝疾患など) C4欠損ヒト血清(後のCold Activation現象?) 蛍光抗体法、肝組織のC4&C3 ヒト株化細胞によるC4産生
第8回 1971 大阪 稲井真弥	ドル・ショック、 スモン訴訟	(座) 高橋守、真弓、橋、田村、永木、井上公、西岡、近藤 (初) 手島秀毅、村松睦、西岡久寿樹、藤田禎三、	発作性夜間血色素尿症(PNH) リンパ球マーカーと補体、C1欠損モルモット ヒト血清中の β 1C/1Aと β 1E定量 モルモットC3の構造と活性 免疫溶血反応の最終step
第9回 1972 横須賀 西岡久寿弥	浅間山荘事件、 札幌五輪、 沖縄復帰、 上野動物園に パンダ	(初) 行山康、高橋セイ	C1r精製、C1q精製、 C1-INAの精製&反応 モルモットC3、マウスC3 EAC1-8とC9 肝移植後の血清中C4、C3及びC5の動き
第10回 1973 福岡 鳥巢要道	石油危機、 金大中拉致事件、 江崎玲於奈に ノーベル賞	(座) 井上公、真弓、田村、橋、岡田秀、酒井、近藤、園崎秀吉、永木、鳥巢、米増、広瀬、高橋守、谷本 (初) 飯田恭子、山本健一、大井洋之、尾上薫	EAC14作成TTHA法、SRIDによるC9定量 無脊椎動物(カイコ)の補体 C3の分解 IAレセプターとは別のC3レセプター GBG(後のB因子)

第 11 回 1974 岡山 小坂淳夫 大藤真	田中金脈問題、 佐藤栄作にノ ーベル賞、 ニクソン辞任	(座) 井上公、田村、岡田 秀、酒井、近藤、永木、鳥 巢、稲井、大藤真、広瀬、 高橋守、西岡 (初) 木下 タロウ、長沢滋治、松本美 佐子	活性型 C56 複合体 血清と血漿の補体価の乖離 (凝固と補体) C9 と炎症 ザイモザンの血清補体への影響 Wegener 肉芽種で CH50 上昇
第 12 回 1975 愛知県幸 田町 進藤宙二	ベトナム和平、 第 1 回サミッ ト、 天皇訪米		Cold activation 現象 AP 活性化機構、 AP 測定法 Properdin の精製、B 因子、コブラ毒因子 (CVF) GBG (後の B 因子) の多型性 グルカンやムコ多糖体による補体第 2 経路活性化
第 13 回 1976 東京 宮沢正栄	ロッキード事 件		補体測定 (腎移植・透析、IgA 腎症、高齢者など) 抗補体活性 cryoglobulin など 炎症局所の好中球遊走因子、 Properdin、 CVF-B 複合体、 ヒト赤血球の C3 レセプター
第 14 回 1977 札幌 平井秀松	日航機ハイジ ャック事件、 有珠山爆発	(初) 竹村周平、中西功、 福岡良博、岡田則子、高田 明和	膜増殖性糸球体腎炎(MPGN)と Nephritic Factor(NeF) C1 分子内活性化機構 H 因子の反応と作用機作 C3b INA の作用機作 補体レセプターの組織内分布、リンパ球
第 15 回 1978 大阪 井上公蔵	日中平和友好 条約調印、 成田空港開港	(初) 洪郷秀	C9 欠損症の第 1 例 K-76-COOH マウス C1q、マウス C4 I 因子のコファクター
第 16 回 1979 別府 酒井好古	日本坂トンネ ル事故	(座) 岡田、長沢、広瀬、 高橋、井上、永木、近藤、 鳥巢、深山、辻、橘、北村、 白石、手嶋、行山、天野 (初) 西向弘明	C1q binding test & C1q deviation test C4bp、 免疫複合体の可溶化 マクロファージによる B 因子産生 マウス C3 の遺伝子座、 C3 の多型性、 C3 欠損症 2 例
第 17 回 1980 仙台 橘武彦	川治温泉でホ テル火災、 1 億円拾得事 件	(座) 長沢、高田、稲井、 井上、広瀬、鳥巢、深山、 天野、近藤、酒井、西岡、 永木、高橋、北村、田村、 米増、岡田、藤田 (初) 野中勝、瀬谷司	下等動物の補体 ニジマス マウスの C4、マウス C3 の遺伝子座 C4bp の遺伝子座、 C4 の多型性 単球による H 因子産生 C3 NeF、 C9 欠損症 3 題
第 18 回 1981 大津 近藤元治	神戸ポートピ ア、 福井謙一にノ ーベル賞	(座) 西岡、永木、深山、 橘、酒井、稲井、岡田、竹 村、嶋田孝吉、高橋、辻、 天野、鳥巢、白石、高田、 行山、田村、井上	血液透析膜による補体活性化 C4NeF、 H 因子 Chemotactic factor C4 の分解
第 19 回 1982 松山 白石聡	日航機羽田沖 墜落、 ホテル・ニュー ジャパン火災	(座) 稲井、北村、近藤、 行山、橘、鳥巢、井上、深 山、高橋、岡田、田村、内 海 (初) 鈴木好夫、赤垣洋二、 松下操	レーザーネフェロ法による定量 C9 欠損症のスクリーニング C1q 欠損症、 C5 欠損症 補体による免疫複合体沈降反応阻害と可溶化 C3 欠損症患者血清中の C3 様因子 ニジマスの補体
第 20 回 1983 東京 西岡久寿 弥	大韓航空機墜 落、 三宅島大噴火、 東京 DL 開園、 おしん	(座) 高田、広瀬、田村、 北村、長沢、奥田、岡田、 行山、井上、藤田、鳥巢、 永木、近藤、白石、天野、 酒井、稲井、高橋、橘、深 山 (初) 富田基郎、竹田 潤二、徳永勝士、福森康雄	補体の障害から自分を守る赤血球膜物質 各種疾患の赤血球 C3b レセプター HANE のダナゾールによる治療 献血者の補体成分欠損症頻度 C3d レセプター (後の CR2 or CD21) C3 非依存性溶血反応 (C3 bypass 経路)

第 21 回 1984 大阪 稲井真弥	グリコ・森永事 件	(座) 大井、中西、高橋、 岡田、田村、高田、永木、 藤田、内海、長沢、深山、 北村、井上、広瀬、飯田、 行山、近藤、奥田、山本健 一、天野、酒井、白石	透析と補体、 SLE 患者赤血球の CR1 モノクローナル抗体による解析 (C1s、C4bp) reactive lysis、 B 因子阻害タンパク 合成高分子材料による補体活性化 免疫複合体結合 C3 と赤血球 CR1 との結合
第 22 回 1985 名古屋 深山昭雄	日航ジャンボ 機墜落、 豊田商事、 ロス疑惑	(座) 酒井、大井、米増、 永木、天野、行山、長沢、 藤田、岡田、稲田、飯田、 奥田、坂井、徳永、北村、 稲井、白石	bio-material と補体 C4b 分子内の C2・C4bp 結合部位 C3 非依存性 C5 活性化、 単球の CR2 抗 CR2 によるリンパ球増殖 (C3d による抗体産生増)
第 23 回 1986 東京 田村昇	三原山大噴火、 チェルノブイ リ原発事故	(座) 近藤、北村、高橋、 徳永、稲井、大井、西岡、 行山、長沢、深山、岡田、 奥田、広瀬、天野、井上、 橋 (初) 宮川周士、安田 正之、神宮政男、杉田雄二	遺伝的変異と疾患、 MPGN と補体 C5a 測定法、 C3 高次構造 ラット心移植時の補体変動、 赤血球より CR1 精製 LPS、活性酸素、血管内皮細胞による補体活性化 マウス Slp 遺伝子、 C9 欠損症の遺伝子解析 DAF の構造と PNH での欠損
第 24 回 1987 福岡 岡田秀親	地価の異常、 利根川進にノ ーベル賞	(座) 北村、酒井、行山、 高岡、天野、富田、高橋、 米増、奥田、長沢、木下、 岡田、藤田 (初) 高岡哲 朗、山本哲郎、川上正也 特別講演:Müller-Everhard & Irma Gigli	血清殺菌因子 Ra-reactive factor (RaRF) C1s の構造と機能 B 因子の C3b との結合部位 C5 転換酵素の構造と機能 マクロファージによる腫瘍細胞傷害に CR3 が関与 MCP
第 25 回 1988 東京 富田基郎	リクルート疑 惑	(座) 北村、白石、天野、 金子勲、長沢、竹村、岡田 則、平野、瀬谷、杉田、木 下、岡田秀	C9 欠損血清の殺菌作用 RaRF の構造解析及び C4・C2 活性化機構 ヒト赤血球膜の補体抑制因子 (IF5 抗原) ヒト赤血球膜の Mac 形成阻害因子 (MACIF) PNH 赤血球は GPI アンカータンパクを欠損
第 26 回 1989 大阪 北村肇	消費税スター ト、 昭和天皇崩御、 ベルリンの壁 崩壊	(初) 北野悦子、安藤文英	慢性腎疾患患者尿中 D 因子 疾患と補体成分アロタイプ (Buerger 病と C7) 関連 マウス H 因子遺伝子、 カプトガニの補体 carboxy peptidase、 RaRF、 MCP、 SP-40,40 マクロファージの CR3 依存性細胞障害
第 27 回 1990 東京 広瀬俊一	国際花と緑の 博覧会、 バブル崩壊	(座) 天野、北村、広瀬、 行山、大井、平野、杉田、 藤田、岡田、木下、近藤、 長沢、瀬谷、金子、岡田則 子 (初) 遠藤守人、阿部 正義、畑中道代、塚本浩、 宮田敏男、前田憲志	DAF と CD59 の組織分布 腎組織、皮膚 HRF20 欠損患者の遺伝子解析 PNH 患者からの GPI アンカー欠損細胞培養系 C5 転換酵素の構造解析、 C9 の C5b-8 への結合部位 胸水中の SC5-9 複合体
第 28 回 1991 岡山 太田善介 (天野)	雲仙・普賢岳で 火砕流、 湾岸戦争	(初) 三浦南虎、崎山比早 子	C8 欠損症の遺伝子解析 肝外 (<i>in vitro</i>) 補体産生 (血管内皮細胞など) 第 2 経路の C5 転換酵素 (C3b 二量体) の構造解析 好中球 MCP の多型性、マウス H 因子 DAF、 DAF による単球活性化 C9 の構造、SP-40,40 の構造、CD59 の構造
第 29 回 1992 福島 藤田禎三	佐川献金疑惑、 竹下「ほめ殺 し」	(初) 中尾実樹、高橋実、 徳永勝士	MBP、 Recombinant CD59 系統発生(ヤツメウナギ C3 遺伝子、コイ C8 と C9) GPI アンカー生合成異常の解析 H 因子由来の単球遊走活性 SMAC に HDL が取り込まれる 精子・精液に DAF と MCP が発現

第 30 回 1993 東京 西岡久寿 弥 (大井)	細川連立内閣 発足、 天皇沖繩訪問、 皇太子ご成婚	(初) 水野元夫	C1s は軟骨内骨化に参加 Tanjier 病 (HDL 欠損症) の補体 消化管粘膜に MCP や CD59 が発現 PNH 病因遺伝子 PIG-A の解析 Cold Activation 現象は C 型肝炎患者に見られる ヒト MCP, DAF のブタ血管内皮細胞への強制発現
第 31 回 1994 札幌 長澤滋治	松本サリン事 件、 村山内閣	(初) 櫃本泰雄、遠藤雄一、 坂井俊之助、西浦弘志、井 上徳光	肝疾患患者血清中の可溶性 CR1 (sCR1) PIG-B 遺伝子 MASP の遺伝子構造解析 Xenopus B 因子、コイ C3 多型、モルモット DAF MCP の多型、構造と機能 アポトーシス細胞のクリアランスに補体に関与
第 32 回 1995 岡山 辻孝夫	阪神大震災、 地下鉄サリン 事件	(初) 堀内孝彦、大澤勲、寺 井格、松尾清一、	潰瘍性大腸炎の大腸組織に C3b, iC3b/C3dg が沈着 CPR は C5a を中和してショックを制御 ヒト表皮細胞の C3 産生、正常脳組織の CD59 PIG-A、PIG-B の遺伝子産物 C1-INAH による MASP 活性制御、 MASP と $\alpha 2M$ の結合 ヒト精巢の CD46(MCP)
第 33 回 1996 名古屋 岡田秀親	O-157、 豊浜トンネル 岩盤崩落事故	(初) 水野正司、若宮伸隆、	MBP、 endotoxin shock に補体が参加 C5a と C5a レセプター、C3a と C3a レセプター アポトーシス細胞の処理にマクロファージの CR3 モルモット MCP、ブタ MCP、マウス DAF 系統発生 (メダカ C3、コイ C3 レセプター、マボヤ) 大腸がん患者便中 DAF、腎疾患患者尿中 DAF&CD59
第 34 回 1997 福岡 酒井好古	神戸小学生殺 害事件、 ダイアナ事故 死、 香港返還	(座) 天野、水野元、瀬谷、 岡田則、阿部、長澤、北村、 大井、奥田、松下 (初) 村 上良子、大石一人 特別講演 J.E. Volanakis & B.P.Morgan	MBP 欠損 C5a による I 型アレルギー増悪の機構 補体成分 (C6, C7, C8 と C9) 欠損症の遺伝子診断 ヒト大腸上皮細胞株の DAF 放出 C3a アゴニストペプチド C42-Tmax (C42 generation assay)
第 35 回 1998 大阪 瀬谷司	長野冬季五輪、 郵便番号 7 桁、 和歌山カレー 毒物混入事件、 明石海峡大橋 開通	(初) 小林恵美	R95X (C9 欠損遺伝子) の頻度、2 種類の MASP sCR1 関節内投与により関節炎改善 尿細管でアンモニアが (漏出タンパクの) 補体活性化 麻疹ウイルスレセプターとしての CD46 動脈硬化発症機序に酸化 LDL と補体に関与 アポトーシス細胞の貧食除去
第 36 回 1999 東京 西岡久寿 弥	東海村で臨 界事故、 初の脳死臓器 移植、 ユーロ導入	(座) 北村、酒井、福岡、 阿部、野中、瀬谷、長澤、 大石、松下、堀内、水野正、 水野元、	アルツハイマー成因に補体関与 C3 欠損症の遺伝子解析 Antisense Homology Box (AHB) C3a アゴニスト投与による健忘改善効果 elongation factor-1 α (EF-1 α) マウス CD46 の精巣特異的発現調節機構 大腸癌患者便中 DAF は可溶性分子
第 37 回 2000 大阪 木下タロ ウ	南北朝鮮首脳 会談、 雪印乳業食中 毒事件、 三宅島噴火	(座) 阿部、井上徳、遠藤、 野村みどり、大石、北村、 小野寺秀紀、水野元、木下、 藤田、野中、松本、岡田秀、 松本芳嗣	HCV(+)-MPGN の成因に LP が関与 血栓形成性腎炎に、sCR1 や C5aR 拮抗薬が効果 PNH モデルマウス、Pig-o と Pig-f の働き Dol-P-Man 合成酵素の解析 正常肝細胞による D 因子産生 マボヤの ficolin 様レクチン、CR3 進化 (MASP1、C3、B 因子などが新口動物に)

第 38 回 2001 京都 藤田禎三	米国同時多発 テロ (9.11)、 附属池田小事 件、 明石花火大会 歩道橋事件	(座) 松尾、松下、遠藤、 水野元、野中、瀬谷、岡田 秀、井上徳、中尾、北村、 寺井、藤田	2 種類のフィコリン(ficolin/P35 と博多抗原) ループ腎炎の糸球体に C3aR の発現 C5a or C3a の受容体拮抗剤は抗喘息薬に成り得る 尾索動物が LP とその制御機構を持つ 血清補体価(CH50)は AP 活性化を反映しない GPI 欠損細胞は免疫担当細胞の攻撃に抵抗性
第 39 回 2002 東京 大井洋之	日朝首脳会談、 ノーベル賞(小 柴、田中)、 牛肉偽装事件、 拉致被害者帰 国	(座) 野中、瀬谷、松下、 松本、山本、岡田則、松尾、 阿部、北村、岡田秀、	マボヤ補体制御因子、 Xenopus の ficolin コイ B 因子/C2 アイソタイプ遺伝子 PNH クローンの拡大に関わる遺伝子変異 RPS19 はアポトーシス細胞の貪食処理を促進 便中 DAF は便潜血とは独立した大腸癌マーカー
第 40 回 2003 熊本 山本哲郎	イラク戦争開 戦、 SARS 世界的 流行、 H タイガース 優勝	(座) 松下、今村、遠藤、 松本、木下、野中、西浦、 阿部、岡田則子、岡田秀親、 堀内、菅 (初) 関根英治	L-ficolin/P35 によるアポトーシス細胞結合とレクチン 経路 (LP) 活性化、 Ficolin A and Ficolin B GPI biosynthesis pathway DAF は Peanut Agglutinin(PNA)の認識糖蛋白の 1 つ C3a や C5a 脳室内投与効果 C5a の 活性阻害相補性ペプチドの解析
第 41 回 2004 東京 野中勝	スマトラ地震、 イラク情勢混 迷、 新潟県中越地 震	(座) 堀内、松下、松本、 遠藤、木下、岡田則子、山 本、藤田、中尾、瀬谷、南 学正臣	マウス ficolin A と ficolin B コイ補体 LP で機能する 2 種の MBL 様レクチン C5a 阻害ペプチド 糖尿病患者赤血球上の CR1、DAF、CD59 は減少 蛋白尿を有する患者における尿中 MAC 量の意義
第 42 回 2005 名古屋 松尾清一	JR 福知山線脱 線事故、 郵政民営化、 米南部でハリ ケーン被害	(座) 木下、岡田秀、岡田 則、松本、酒井、塚本、松 尾、野中、藤田、山本、松 下、堀内、松尾	フィコリン、 GPI アンカー MCP は spermatogenesis に関係 発生・進化 (コイ、ヤツメウナギなど) 好中球 C5aR によるアポトーシス促進 レクチン経路 (MASP-1 や sMAP 遺伝子欠損マウス)
第 43 回 2006 福岡 堀内孝彦	第 1 回 WBC 日本優勝、 安倍晋三内閣、 ジャブ島大地 震	(座) 酒井、末松栄一、西 向、福森、南学、塚本、松 下、中尾、井上徳、松本、 岡田秀、牟田耕一郎	MBL 補充療法 非ペプチド性低分子の C5a 受容体拮抗薬 加齢黄斑変性に補体活性化が関与 (ドルーゼンに C5、C5b-9、MCP、S-Protein) 発生・進化 ヒト遺伝性 GPI アンカー欠損症
第 44 回 2007 平塚 松下操	参院選で自民 党惨敗、 福田康夫内閣、 食品偽装、 米国サブプラ イム問題	(座) 岡田則、中尾、岡田 秀、堀内、大井、松尾、遠 藤、井上徳、野中、山本	カプトガニの補体、 イソギンチャクの補体系遺伝子 肺コレクチンのサーファクタントタンパク A と D 魚類の新規補体制御因子 L-ficolin/MASP 複合体の LP 活性化機構 C5aR を介した肥満細胞内カルシウム導入機構 TLR5 と SLE の関連
第 45 回 2008 札幌 瀬谷司	円高騰、 ノーベル賞 (南部、小林、 益川、下村)、 米大統領にオ バマ氏	(座) 松本、大井、堀内、 中尾、野中、木下、	黄斑変性カニクイザルの補体解析 カプトガニの補体活性化 MASP-1 による D 因子活性化 トロンビンによる第 2 経路活性化 C1s 欠損症の遺伝子解析
第 46 回 2009 福岡 中尾実樹	衆院選で民主 党大勝、 裁判員裁判ス タート、 M・ジャクソン 急死	(座) 岡田秀、井上徳、若 宮、岡田則、山本、遠藤、 堀内、西浦弘志、大井、野 中、中尾	脂肪組織からの D 因子前駆体分泌 CR2 と H 因子の融合蛋白質 CR2-fH コレクチン CL-P1 の Scavenger 受容体機能 ネクローシス細胞結合の抗体や補体による貪食細胞活 性化、 ヒト化抗 C5 抗体 Eculizumab の PNH の溶 血への効果

第 47 回 2010 福島 藤田禎三	平安遷都 1300 年祭、 東北新幹線全 通、 チリ鉱山落盤	(座) 松下、遠藤、山本、 井上、堀内、畑中、野中、 中尾、水野	MBL と MASP-1/3 複合体による D 因子前駆体活性化 ピーナッツ抽出物による活性化機構 低補体血症蕁麻疹様血管炎(HUVS)の抗 C1q 自己抗体 properdin directed pathway(PDP)
第 48 回 2011 名古屋 岡田則子	東日本大震災、 大阪に橋下市 長・松井知事、 野田佳彦内閣	(座) 松下、若宮、山本、 遠藤、藤田、中尾、水野正、 今井優樹、井上徳、畑中、 遠藤、	PNH のクローン拡大に関与する遺伝子 HMGA2 同定 異常クローンの良性腫瘍様増殖 膝島移植における C5a 阻害ペプチドの作用機序 HAE ガイドライン 2010 aHUS 患者における H 因子
第 49 回 2012 大阪 井上徳光	東京スカイツ リー開業、 山中教授にノ ーベル賞、 安倍晋三内閣	(座) 宮川、中尾、今井、 高橋、松本、木下、水野正、 関根英治、大澤、塚本、野 中、井上徳、村上良子	C1q は老化促進因子、本邦での aHUS 患者 3MC 症候群と LP タンパク MASP1/3 は形態形成に関わる aHUS に抗 C5 モノクロー抗体 Eculizumab が有効 新たな制御因子 CTRP6
第 50 回 2013 旭川 若宮伸隆	富士山が世界 遺産に、 2020 年東京オ リンピック決 定	(座) 関根、中尾、遠藤雄、 宮川、木下、堀内、大澤、 塚本、井上、水野正、	コレクチン CL-L1 の組織局在と分子構造 MBP による結腸がん細胞認識 精神発達遅延/てんかん症状を有する先天性 GPI 欠損症 肝移植後 TMA における補体系の関与 視神経脊髄炎における髄液中 C5a

関与する遺伝子の同定 (第 48 回) もなされている。他には、麻疹ウィルスレセプターとしての CD46 (第 35 回)、MASP-1 による D 因子活性化 (第 45 回)、トロンビンによる第 2 経路活性化 (第 45 回) など、が挙げられよう。

臨床研究では、この時期になって、いくつかの疾患において、その成因に補体が参加することが発見・報告されたことが特徴的であるといえよう。具体的には、動脈硬化症 (第 35 回)、アルツハイマー (第 36 回)、HCV(+)/MPGN (第 37 回)、血栓形成性腎炎 (第 37 回)、加齢黄斑変性 (第 43 回、45 回)、aHUS (第 48 回) などである。これらの疾患では、補体活性化が疾患形成に加わるため、補体活性化抑制剤が治療や予防に有効であろうことは容易に推察でき、実際にそのような報告も多い。すなわち、ヒト化抗 C5 モノクローナル抗体、CPR、sCR1、C5aR-C5 の活性阻害相補性ペプチド、C5aR 拮抗薬などの抗補体剤であり、これらの有効性も報告されている。その他、大腸がん患者の診断にもなり得ると報告された便中 DAF が興味深い (第 36 回ほか)。

このように後期は、基礎研究では、自然免疫機構でのレクチン経路の役割の解明、一部の補体関連タンパクが発生・発達に参加するタンパクであること

の発見が、臨床研究では、補体活性化がいくつかの疾患の形成に関わることが示されたことが特徴であろう。

以上の 3 期の主たるテーマの変遷を簡単に、表 2 にまとめた。この半世紀の間の研究成果、すなわち、多くの新しいタンパクの発見とその機能の解明、活性化経路の発見、補体系と免疫系や生体防御系との関連の解明、さらに、各種疾患に於ける補体の動態の大凡の解明までの、補体研究の流れが、この表からわかる。

《補体関連疾患の特徴》

一方、50 年の歴史から見ると、補体関連疾患は 3 つのタイプに分けることができる (表 3)。前期から注目されて来た SLE を代表とする活性化型では、出現する免疫複合体などの trigger によって激しい活性化が生じ、補体は消費され血清補体濃度は低下する。中期に報告が相次いだ補体欠損症では、補体タンパク産生不能により活性化が起こらず、補体機能を発揮できず、反復感染や免疫複合体病が生じる。一方、後期に報告が多い疾患形成参加型は、前二者とは大いに異なる。ここでは補体は疾患形成に参加するが、補体活性化あるいは消費は、病態の局所で

表2 3期のまとめ

	前期 (第 1~17 回) 1964~1980	中期 (第 18~34 回) 1981~1997	後期 (第 36~50 回) 1998~2013
基礎	古典経路 活性化機構 溶血法、IA 測定法 精製法 構造 機能 (免疫溶解、貪食) 第 2 経路	制御因子 (液性&膜性) レセプター 新しい機能 (IC可溶化、 IC運搬、抗体産生増強、 沈降反応阻害、アポトー シス細胞の除去) 系統発生・進化 肝外 (<i>in vitro</i>) 産生 レクチン経路登場	遺伝子解析 レクチン経路発展 新しいLP関連タンパク 制御タンパク・レセプターの 新機能 自然免疫 系統発生・進化 GPI-アンカー
臨床	SLE 肝臓疾患 腎疾患 Cold Activation 現象 補体成分欠損症	補体成分欠損症 biomaterialと補体 NeF 腎疾患とD因子 PNH 欠損症の遺伝子解析	疾患 (アルツハイマー、ショック、 HCV(+) MPGN、血栓形成性腎炎、 動脈硬化、HUVS、加齢黄斑変性、 aHUS) 大腸がん (便中 D 因子) 抗補体剤 (CPR、ヒト化抗 C5、 C5の活性阻害相補性ペプチド、 C5aR拮抗薬、CR2-fH)

起こるためか軽度である。そのため、血清中の補体は大きく変動することは少なく、CH50やC4・C3のタンパク濃度の測定などの通常の補体検査測定は、診断にほとんど役に立たない。また、このタイプの疾患に於ける補体は“補体は生体防御に働く”という従来の定義でシンプルに説明できず、補体の二面性を実証するものであり、言い換えれば、補体の奥深さを示しているともいえる。

《研究テーマ以外の変遷》

半世紀ともなれば社会・文化も研究者たちの意識も大きく変遷する。補体シンポジウムでも、そのスタイルは変貌している。初めの頃、お寺を会場として、講演はもちろん、食事や宿泊も参加者みんな一緒で行ったことがあった (第7回、第15回)。いわゆる、カンヅメ状態で、夕食や風呂の後にも大きな部屋に多くの方々が集まり、他の研究機関の先生方と、研究テーマについて discussion したことを思い出す。今思えば、懐かしく、古き良き時代であった。発表方法も手書きやスライド (当時、幻灯機ともいった) で、抄録原稿も手書きで仕上げて郵送していた。現在の、PCとPowerPointによる発表とE-mail

によるデータのやりとりとは雲泥の差がある。

参加人数は、第20~30回頃が最大で、この頃は、毎回200人を越える研究者が集まった。第35回頃から参加者は減っている。演題数も同様の傾向を示し、臨床研究の演題が特に減少している。

また、この50年の間には、補体シンポジウムの会則を決め、ホームページを立ち上げ、数年前には、30年間新著や改訂がなかった補体のテキストを2冊出版した。

《補体シンポジウムの特徴》

次に、補体シンポジウムの特徴を挙げてみよう。まずは研究レベルについてであるが、欧米と並び、世界レベルといえる。これは、前述の発表テーマの内容からご理解いただけると思う。次に、一貫して基礎研究と臨床研究の双方を大切にしてきたことも特徴として挙げられる。また、筆者が以前から思うのは、研究者間で、ライバル意識と仲間意識が同居していることが特徴的である。前者は、学問と研究への厳しさに繋がり、後者は友情と和やかさに繋がると思われる。筆者は、若い研究者達に、補体シンポジウムで発表すると、方針や実験法などについて、

表3 50年の歴史から見た、補体関連疾患の3つのタイプ

3型	活性化型	欠損型	疾患形成参加型
報告時期	前期から登場	中期に高頻度に登場	主として後期に登場
疾患	SLE、 腎炎、 肝疾患 (CA)	補体成分欠損症	PNH、アルツハイマー、 HCV(+) MPGN、SIRS(ショック)、 血栓形成性腎炎、aHUS、 加齢黄斑変性、動脈硬化、 HUVS、移植片拒絶
補体系の参加	(全身性の) 激しい活性化	産生不能による補体機能不全	局所で、活性化が疾患形成に参加
血清中の補体	消費による減少	産生不能	消費は軽度
CH50、C3 & C4 測定	診断・重症度・予後判定に役立つ	診断に役立つ	殆ど役立たないことが多い
治療	原疾患の治療	iPS 細胞に期待	抗補体剤が有効

他機関の研究者から、親切で的確なアドバイスを得られることが多いと指導してきた。

《補体シンポジウムの課題》

大きな課題の1つは、補体に対する興味や関心を持ち理解できる人達の輪が、期待する程には大きくならないことである。補体を志す若い研究者や医師たちが少なく、他分野からの参入も少ない。この問題点は、指摘されてから久しい。補体研究会として、ホームページでの各種アナウンスと補体相談や測定検査受諾、疾患ガイドラインなどの作成と公表、テキスト出版、シンポジウム内での教育講演など、地道に対策を講じて来たが、残念ながら解決にはほど遠い現状である。補体系のほぼ全容が明らかになった今となつては、関心の低下は当然かも知れないが、一方で、一般の臨床医が補体を理解しているとは考えにくく、遺憾である。

《おわりに》

半世紀に亘る補体シンポジウムを振り返ってみた。癌研究のパイオニア、山極勝三郎先生の言葉に、

－ 行きつけば、また新しき里が見え －
がある。私たちはこれを、補体の分野で50年間繰り返してきた。この50年間は、「継続して夢を追い、(気が付くと)大きな成果が得られた期間」といえよう。筆者個人にとって、補体シンポジウムは、まさに青春の舞台であった。その舞台を設定していただいた先輩方、同じ舞台に立ち、discussionしていただいた同輩の方々、批判や評価をしていただいたすべての方々に、この場を借りて謝意を表したい。

四半世紀前、故 稲井真弥先生が「補体シンポジウムの25年を振り返って」の文を寄せられている(第26回抄録集)。その25年後の今回、奇しくも弟子である筆者が50年の歴史を書かせていただいた。また、本文執筆中に、今年偶然にも、補体シンポジウム／補体研究会は、正式の学会に昇格するであろうという吉報を聞いた。この喜ばしいニュースに、更なる発展への期待が高まる。

この拙文が、今後の補体シンポジウム発展の一助になれば、幸いである。