

## 補体研究と腎臓疾患 ～Nephritic factor から C3 腎症への展開～

遠藤 守人<sup>1)</sup>、大澤 勲<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>八戸学院大学健康医療学部人間健康学科

<sup>2)</sup>埼玉草加病院 腎・透析内科

Research on complement system-mediated kidney diseases

～Focus on glomerulonephritis with hypocomplementemia～

Morito Endo<sup>1)</sup>, Isao Ohsawa<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Human Health Science, Hachinohe Gakuin University

<sup>2)</sup> Department of Nephrology, Internal Medicine, Saiyu Soka Hospital<sup>2)</sup>

### [要旨]

腎臓疾患における補体系の関与について、低補体血症を呈する糸球体腎炎での **nephritic factor** を中心とした研究で注目されてから、補体活性化経路や補体制御因子と組織障害のメカニズムに関連して様々な観点で数多くの検討がなされてきた。近年では、補体系がその病態に関わっていることを明確に表す「C3 腎症」という概念が提唱され、広く受け入れられている。さらに、治療においても抗補体療法の臨床での有用性が示されてきている。補体系の基礎的な研究が腎臓疾患の解明に果たした役割は極めて大きく、また、腎臓疾患の病態を深く理解する上で補体系の把握は非常に魅力的な手段である。今後も補体研究の進展が、腎臓疾患の診療に大きく貢献していくことが期待される。

### [Abstract]

The role of the complement system in kidney disease has attracted attention in regard to glomerulonephritis with hypocomplementemia, with a specific focus on nephritic factors. In recent years, the concept of “C3 glomerulopathy (C3G)”, which is characterized by the dysregulation of complement activation in its pathogenesis, has been proposed and widely accepted. Furthermore, the clinical usefulness of anti-complement therapy has been demonstrated in the treatment of kidney disease. Fundamental research on the complement system is necessary for a more thorough understanding of the mechanism of renal injury, and the information gathered will contribute greatly to the development of kidney disease treatment in clinical practice.

[キーワード] 低補体血症、nephritic factor、糸球体腎炎、C3 腎症

[はじめに]

補体系は、病原体の排除、アポトーシス細胞や免疫複合体の処理、さらに適応免疫反応の調節といった様々な作用を有しており、活性化物質を認識することでカスケード反応が開始される(図1)。古典経路(classical pathway)、レクチン経路(lectin pathway)、あるいは第二経路(alternative pathway)のいずれかの初期反応を介したC3転換酵素の形成がC3の活性化を生じ、続いてC5転換酵素が形成されることでC5以下の終末経路へと繋がる<sup>1)~5)</sup>。また、第二経路は増幅経路としての作用を有している。これらの一連の補体反応は、我々にとって重要な生体防御機構として働くが、過度に生じた場合には炎症反応や膜侵襲複合体(membrane attack complex: MAC)形成によって自己組織傷害を惹起する可能性がある。したがって、自己の組織を損傷することの無いように各ステップで厳密にコントロールされている。ある種の腎臓疾患においては<sup>6)7)</sup>、この補体系の活性化と制御のバランスが崩れることによって生じた反応の拡大が病態形成の主要因となっているものと考えられている。

半世紀以上に持続性低補体血症を認める糸球体腎炎が報告されて以来、補体系と腎臓疾患について数多くの研究が行われ、その成果が報告されてきた。特にC3 nephritic factor (C3NeF) についての詳細な検討は、補体第二経路の確立に大きく貢献したことが知られている。血清補体値の測定や腎組織での補体成分の沈着パターンとその強度が腎臓疾患の診断、活動性や予後の推定、そして治療方針の決定といった診療において極めて有用なツールとして用いられている。レクチン経路や膜補体制御因子の研究の進展に伴い、これらの病態への関与も各種腎臓疾患で示されてきた。近年では腎疾患の中で補体異

常が改めて注目され、C3腎症という新たな疾患概念<sup>9)~11)</sup>が提唱されに至った。また、一部の腎臓疾患においても抗補体療法の有効性が明らかにされている<sup>12)~15)</sup>。本稿では、腎臓疾患の病態解明および治療戦略に貢献してきた補体研究について低補体性糸球体腎炎を中心に概説する。

なお、本文と図2に用いられたC4b2a、C2a、C4b2aC3bは、多くの参考文献を紹介する観点から最近まで一般的であった表記をそのまま用いている。最新の命名法<sup>16)</sup>では、それぞれC4b2b、C2b、C4b2bC3bと読みかえていただきたい。

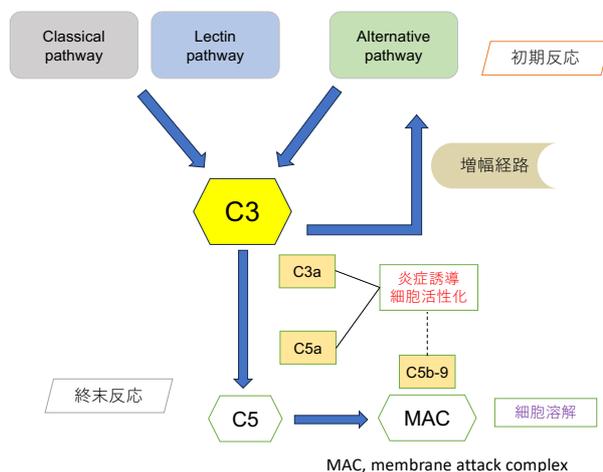


図1 補体活性化反応の概略

C3は補体活性化反応の中心に位置する。

[低補体性糸球体腎炎と Nephritic factor]

1960年代にWestらによって、持続性に低補体血症を認める糸球体腎炎が報告<sup>17)</sup>され、病理形態学的には膜性増殖性糸球体腎炎(membranoproliferative glomerulonephritis: MPGN)の像を呈するものとされた。患者血清中に補体成分C3の分解を促進する因子の存在を認め、その後の詳細な検討によりこの因子は第二経路のC3 convertaseに対する自己抗体であることが確認<sup>18)~20)</sup>された。さらに、この因子は

IgG クラスに属するもの<sup>21), 22)</sup>であり、C3NeFとして認識されるにこと<sup>23)</sup>となった。C3NeFの発見は、腎臓疾患の病態と補体系の密接な関連を裏付けたのみならず、第二経路を構成するC3、B因子、D因子、Properdin (P)、そしてH因子やI因子の機能の解明と関連して第二経路の活性化のメカニズム確立に繋がっている。

補体初期反応において、古典経路では免疫複合体を認識し、レクチン経路では病原体表面の糖鎖を認識することで活性化が開始されるが、第二経路では認識機構がなくH<sub>2</sub>O分子との反応により常にわずかな活性化状態にあって“C3 tick-over”と呼ばれる<sup>24)</sup>。通常、C3の活性化分子であるC3bは制御因子によって速やかに不活化されるが、C3NeFの存在下ではC3Bb複合体が安定化され、また制御因子の作用も阻止されることによってC3は持続的な活性化が生じて消費されることになる。このような機序が解明されて、C3NeFは低補体血症を呈する腎臓疾患の重要な要因として注目されてきた。しかしながら、その測定法に関しては広く標準化されるには至らずに、ごく限られた施設においてのみ実施されてきた。表1は、これまでに報告<sup>25)</sup>されている測定法をまとめ

たものである。各測定法の特徴については、Marloesら<sup>26)</sup>のレビュー論文に詳しく解説されている。

わが国においては、大井らのグループが1978年に初めてMPGN患者血清中のC3NeFについて報告し<sup>27)</sup>、それ以来、同グループにおいてはヒツジ赤血球による溶血アッセイを用いた検出方法を基本として実施し、精力的にC3NeFの検討を行ってきた。一連の研究を通して、MPGN症例の血清中にC3NeF以外の補体活性化因子を認めること、性質の異なったC3NeFが存在すること、古典経路およびレクチン経路のC3 convertaseであるC4b2aに対する自己抗体であるC4 nephritic factor (C4NeF)が検出されたこと等を報告<sup>28)-33)</sup>してきた。

C3NeF (図2. A)は第二経路の活性化に伴い形成されたC3bBbのneoepitopeに結合してC3 convertaseとしての酵素活性を安定化、さらに制御因子の作用を阻止することによって持続的な活性化を生じる。したがって、C3は著しく消費されることとなり、この状況下では通常C5以下の活性化はみられず血中C5値は正常範囲であるとされていた。しかしながら、低補体性糸球体腎炎の症例においては血中C3値のみならず血中C5値の低下を示す例

**表1 C3 nephritic factor (C3NeF)測定法**

Binding assay
・ ELISA : IgGとして検出
Functional assay
・ C3 conversion : immunoelectrophoresis/Western BlotにてC3の分解産物を検出
・ 溶血反応 : ヒツジ*赤血球膜上でのC3 convertase安定化によるC5b-9**を介した溶血の程度を検出
・ ELISA : マイクロプレート上でのC3 convertase安定化による活性化成分を測定
ELISA, enzyme-linked immunoabsorbent assay
*, ウサギ赤血球を使用する方法も報告されている
** , ラットまたはモルモット血清を使用する

がみられ、P の関与<sup>31), 34)</sup>が考えられている。正常の状態では P は C3NeF と同様に C3bBb を安定化するが、制御因子の作用を阻止することはできないため過剰な C3 活性化は生じない。C3bBb に対する自己抗体である C3NeF とは異なる properdin-dependent C3NeF (P-dependent C3NeF) (図 2. B) として認識されている。この NeF は、C3bBbP を安定化するとともに第二経路の C5 convertase である C3bBb3bP も安定化することから C5NeF として呼称<sup>35)</sup>される場合もあるが、制御機構などの詳細については十分検討されていないため、C5NeF という用語が適切かどうかについては議論の余地がある<sup>26)</sup>。

糸球体腎炎以外で C3NeF 陽性を示す疾患として部

分性脂肪萎縮症 (partial lipodystrophy : PLD) が知られている<sup>36), 37)</sup>。PLD は上半身の皮下脂肪萎縮を特徴<sup>38)</sup>とする代謝異常あり、MPGN の合併例が報告されていることから注目されてきた。しかしながら、C3NeF 陽性 PLD において腎障害を認めない症例も存在し、さらに健常人においても C3NeF が検出された<sup>39)</sup>との報告がある。すなわち、C3 convertase あるいは C5 convertase の様々な epitope を認識する自己抗体として、C3NeF とされる因子には heterogeneity を認めることが判明しており、その作用についても多様性があるものと考えられる。

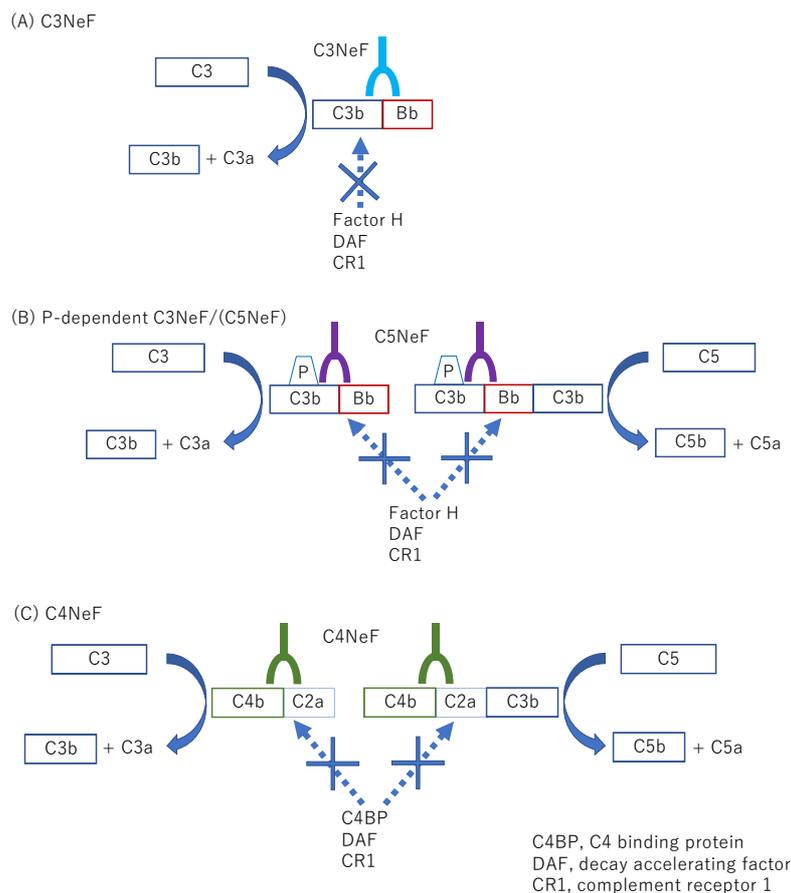


図 2 Nephritic factor (NeF) の作用

C3 転換酵素 (C3bBb、C3bBbP、C4b2a) あるいは C5 転換酵素 (C3bBbC3bP、C4b2aC3b) を安定化させる (C2 分子の表記については本文参照)。

C4b2a 複合体の自己抗体である C4NeF (図 2. C) は、古典経路、レクチン経路の C3 convertase 作用を安定化、さらに制御因子を阻止することによって C3NeF と同様に C3 の持続的な活性化を生じる<sup>40)~43)</sup>。また、血中 C3 値の低下だけでなく血中 C5 値の低下が認められることから<sup>33)</sup>、C5 convertase である C4b2a3b も安定化するものと考えられる。当初、C4NeF は溶連菌感染後急性糸球体腎炎 (acute post streptococcal glomerulonephritis : APSGN) とループス腎炎症例で報告されたが、その後、C3NeF との同時陽性例を含めて低補体血症を呈する MPGN 症例においても検出されている<sup>32),33),44)</sup>。このような NeF (C3NeF、P-dependent C3NeF、C4NeF) が持続的な低補体血症の原因となることは明らかであるが、臨床的な疾患活動性や経過との関連性については未だ明確にされていない点も多い。治療において、自己抗体である NeF の産生阻害を目的とした免疫抑制療法が有効と考えられるが、実際には抵抗性を示す症例がみられることも知られている<sup>45), 46)</sup>。

#### [MPGN と C3 腎症]

糸球体腎炎においては、一般に病理形態学的な診断を基本とした分類が用いられてきた。その中で MPGN は、メサンギウム細胞の増殖、メサンギウム基質の増加と糸球体係蹄の肥厚や二重化を特徴とする疾患単位<sup>47),48)</sup>とされている。一次性 (特発性) の他に、C 型肝炎関連腎症、パラプロテイン腎症や膠原病、特にループス腎炎において類似の組織像が認められ、二次性 (続発性) MPGN として包括されている。一次性 MPGN はさらに高電子密度沈着物の沈着様式により、I 型、III 型、そして II 型、別名 dense deposit disease (DDD) に分類されている。

メサンギウム領域への沈着物に加えて、I 型では内皮下沈着物、III 型の Burkholder 型では内皮下と上皮下に、Strife & Anders 型では基底膜内と膜貫通性に沈着物がみられるものとされ、II 型 (DDD) では基底膜内沈着物および尿細管基底膜、ボウマン囊にも沈着物がみられる。なお、1995 年の WHO 分類改定により II 型 (DDD) は一次性 MPGN ではなく代謝性疾患に位置づけられている。このような MPGN の病理形態学的な変化と病態形成の要因を関連付けて再分類を試みた結果として、C3 腎症 (C3 glomerulopathy) という新たな疾患概念<sup>9)~11)</sup>が提唱されコンセンサスレポートとして示されることとなった。

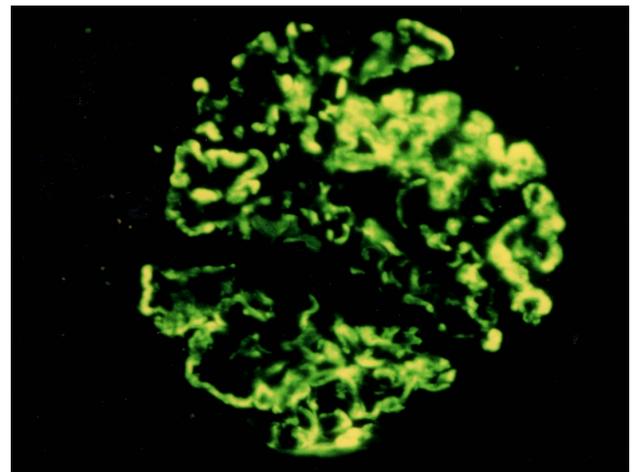


図 3 C3 腎症の蛍光抗体法所見

C3 活性化分解産物の糸球体沈着を認める。

C3 腎症は、糸球体における C3 単独あるいは優位な沈着を認める糸球体腎炎であり<sup>11),49)</sup>、原則として蛍光抗体法により判定されるが、免疫グロブリン (IgG、IgA、IgM) や他の補体成分 (C1q、C4) は、陰性または 0~3+ の半定量にて 2 段階以上の強度差をもって C3 が優位なものとされている。ただし、感染を誘因として発症する症例等においては、発症時の生検組織での IgG、IgM や C1q の沈着が C3 と同

様に認められることから、必ずしもこの2倍優位の基準が正しいとは限らないことを念頭に置く必要がある<sup>50)</sup>。C3の糸球体沈着(図3)は、通常、抗C3cポリクローナル抗体を用いて行われ、C3の活性化分解産物であるC3b、iC3bの沈着が検出されるが、この抗体では検出できない最終分解産物であるC3dgが多く蓄積していることも確認されている。C3腎症は、さらにDDDとC3腎炎(C3 glomerulonephritis)に分類される。これは電顕所見に基づくもので、DDDは前述の高電子密度沈着物の沈着様式で規定され、それ以外がMPGN I型、III型を含めC3腎炎として診断される。光顕ではメサンギウム増殖性腎炎、管内増殖性腎炎、あるいは半月体形成性腎炎の組織像の報告もある。また、MGUS(monoclonal gammopathy of undetermined significance)を含むパラプロテイン腎症やAPSGNに代表される感染関連糸球体腎炎(infection related glomerulonephritis: IRGN)を鑑別する必要がある<sup>11),45),51)</sup>。

**表2 C3腎症の発症要因**

遺伝子変異 ・補体制御因子(～制御機能低下) H因子 I因子 MCP(CD46) H因子関連タンパク(FHR1-5) ・補体成分(～活性亢進) C3 B因子 自己抗体 NeF(C3 convertase) H因子 B因子 C3b
NeF, nephritic factor MCP, membrane cofactor protein FHR, factor H-related

このようなC3の糸球体沈着を特徴とするC3腎症は、発症要因として補体第二経路の制御異常があるものと認識<sup>11),45)</sup>されている。家族内発症例および孤発例の解析から、第二経路に関連する因子の遺伝子レベルでの変異や前述のNeFを代表とした自己抗体の存在が示されており(表2)、それらの制御異常によって過剰な補体活性化反応が生じることで病態が形成される。

本疾患と同様に補体第二経路の制御異常によって惹起される腎障害として非典型溶血性尿毒症症候群(atypical hemolytic uremic syndrome; aHUS)が知られているが<sup>52)</sup>、その病態の違いについて実験モデルや臨床所見の検討から一定の推測<sup>53),54)</sup>がなされている。aHUSでは、通常、血清補体値の低下やC3の有意な糸球体沈着は認めないことから、あくまでも血管内皮細胞に局限した急性の補体活性化反応に伴う組織傷害であり、過度の活性化で生じたC3a、C5aといったアナフィラトキシンおよびMACによる局所での内皮細胞傷害が主体とされる。aHUSで多くみられるH因子の遺伝子異常がC3結合部位のあるN末端側ではなく細胞表面との結合部位であるC末端側に多く存在することや、液相中でのC3活性化を生じるNeFは検出されないことから血中での反応に乏しいことが裏付けられる。一方、C3腎症は持続的な補体活性化反応およびその結果として生じる活性化分解産物の糸球体沈着が重要であるものと考えられている。特にNeFが高頻度で見られるDDDの動物モデルの解析<sup>55),56)</sup>では、C3活性化分解産物であるiC3bの沈着が必須であることが示されている。C3がメサンギウム細胞の形質転換・増殖に影響することも示唆されており<sup>57)</sup>、C3分解産物を含めた補体活性化により生じる分子(図4)と糸球体細胞との間での相互作用について病態形成に

どのように関与しているのかさらなる検討が必要である。

このように C3 腎症に含まれる疾患群と aHUS 等の周辺疾患について、基礎的、臨床的研究が精力的に進められてきたが、移行例・併発例も含めてグレーゾーンが存在すること<sup>58)</sup>も知られており、これら疾患群間での線引きは必ずしも明確にできるものではない。実際、IRGN における遷延例では補体第二経路の異常が指摘<sup>59)</sup>されており、根底にある持続的な制御異常に加えて補体活性化反応のイニシエーションとなる要因、いわゆる“second-hit”が過剰反応を惹起して特異的な病態像形成に関係してくることも想定されている。C3 腎症は稀少疾患であるため、各症例の経過についての詳細な観察および今後の症例の蓄積により疾患への理解がより深まるものと考えられる。

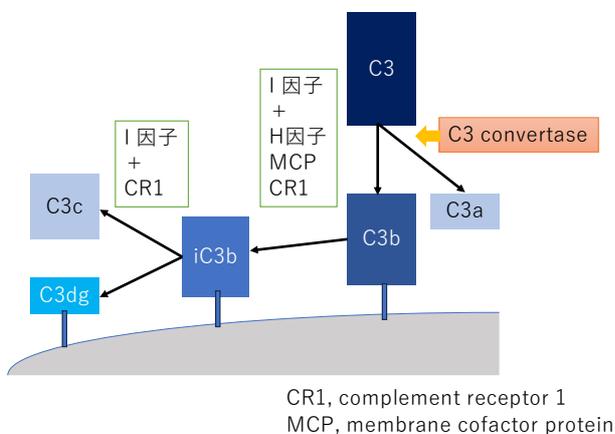


図4 C3の活性化・分解過程

活性化された C3 は細胞上で順次分解される。

[おわりに]

古くから、腎臓疾患の病態における補体活性化反応の重要性が注目されてきたが、抗補体療法の実用化には重篤な副作用を含めて様々な課題が存在した。それらを解決するために多くの時間を要してきたも

の、現在では aHUS や ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody) 関連血管炎といった急性腎傷害において C5 をターゲットにした抗補体薬の有効性が臨床的に確認されている<sup>13),14)</sup>。また、主要な病態が持続的な低補体血症に起因する C3 腎症においても、C3、C5 の各ステップでの補体制御による治療方法の開発が活発に進められている<sup>15),45)</sup>。さらに、レクチン経路および第二経路による活性化反応が疾患の病態進行に大きく関与する IgA 腎症に対する抗補体療法<sup>60)</sup>の治療効果も検討されている。

腎臓疾患の治療が着実に進展して選択肢が広がる中で、治療戦略として補体系からのアプローチは大いに期待される領域である。これからも、基礎的分野から臨床応用まで補体研究が腎臓疾患の診療において大きく貢献していくものと確信している。

[謝辞]

我々を補体研究へと導いてくださった恩師である大井洋之先生が、2022年9月に他界されました。大井先生の業績に最大の敬意と感謝を表しますとともに、心よりご冥福をお祈りいたします。

[利益相反]

著者は、本論文内容に関連した開示すべき COI 関係にある企業等はありません。

[文献]

- 1) Holers VM. The spectrum of complement alternative pathway-mediated disease. *Immunol Rev* 223:300-316, (2008)
- 2) 北村 肇 (著). 補体学入門—基礎から臨床・測定法まで. 東京:学際企画 (2010年)
- 3) 大井洋之, 木下タロウ, 松下 操 (編). 補体

- への招待. 東京:メジカルビュー社 (2011 年)
- 4) Zipfel PF, Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. *Nat Rev Immunol* 9:729-740 (2009)
  - 5) Noris M, Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation. *Semin Nephrol* 33:479-492 (2013)
  - 6) Koscielska-Kasprzak K, Bartoszek D, Myszkka M, Żabińska M, Klinger M. The complement cascade and renal disease. *Arch Immunol Ther Exp* 62:47-57 (2014)
  - 7) Kaartinen K, Safa A, Kotha S, Ratti G, Meri S. Complement dysregulation in glomerulonephritis. *Semin Immunol* 45:1011331 (2019)
  - 8) 大井洋之. Nephritic factor 研究の経緯からみた膜性増殖性糸球体腎炎の病態. *日本腎臓学会誌* 54: 1006-1015 (2012)
  - 9) Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Noël LH, Cook HT, Pickering MC. C3 glomerulopathy: a new classification. *Nat Rev Nephrol* 6:494-499 (2010)
  - 10) Bomback AS, Appel GB. Pathogenesis of the C3 glomerulonephritis and reclassification of MPGN. *Nat Rev Nephrol* 8:634-642 (2012)
  - 11) Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, Smith RJ, Haas M, Appel GB, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int* 84:1079-1089 (2013)
  - 12) Bomback AS, Smith RJ, Barile GR, Zhang Y, Heher EC, Herlitz L, et al. Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:748-756 (2012)
  - 13) Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: Conclusions from a "kidney disease: Improving global outcomes" (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int* 91:539-551 (2017)
  - 14) Tesar V, Hruskova Z. Complement inhibition in ANCA-associated vasculitis. *Front Immunol* 13:888816, doi:10.3389/fimmu.2022.888816 (2022)
  - 15) Fakhouri F, Schwotzer N, Golshayan D, Frémeaux-Bacchi V. The rational use of complement inhibitors in kidney diseases. *Kidney Int Rep* 7:1165-1178 (2022)
  - 16) Bohlsón SS, Garred P, Kemper C, Tenner AJ. Complement Nomenclature-Deconvoluted. *Front Immunol* 10:1308, doi:10.3389/fimmu.2019.01308 (2019)
  - 17) West CD, McAdams AJ, MacConville JM, Davis NC, Holland NH. Hypocomplementaemic and normocomplementaemic persistent (chronic) glomerulonephritis; clinical pathologic characteristics. *J Pediatr* 67:1089-1112 (1965)
  - 18) Daha MR, Fearon DT, Austen KF. C3 nephritic factor (C3NeF): stabilization of fluid phase and cell-bound alternative pathway convertase. *J Immunol* 116:1-7 (1976)

- 19) Spitzer RE, Vallota EH, Forristal J, Sudora E, Stitzel A, Davis NC, et al. Serum C'3 lytic system in patients with glomerulonephritis. *Science* 164:436-437 (1969)
- 20) Daha MR, Van Es LA. Stabilization of homologous and heterologous cell-bound amplification convertases, C3bBb, by C3 nephritic factor. *Immunology* 43:33-38 (1981)
- 21) Davis AE 3rd, Arnaout MA, Alper CA, Rosen FS. Transfer of C3 nephritic factor from mother to fetus is C3 nephritic factor IgG? *N Engl J Med* 297:144-145 (1977)
- 22) Davis AE 3rd, Ziegler JB, Gelfand EW, Rosen FS, Alper CA. Heterogeneity of nephritic factor and its identification as an immunoglobulin. *Proc Natl Acad Sci USA* 74:3980-3983 (1977)
- 23) Scott DM, Amos N, Sissons JG, Lachmann PJ, Peters DK. The immunoglobulin nature of nephritic factor (NeF). *Clin Exp Immunol* 32:12-24 (1978)
- 24) Lachmann PJ. The amplification loop of the complement pathway. *Adv Immunol* 104:115-149 (2009)
- 25) Corvillo F, Okrój M, Nozal P, Melgosa M, Sánchez-Corral P, López-Trascasa M. Nephritic factors: An overview of classification, diagnostic tools and clinical associations. *Front Immunol* 10:886, doi:10.3389/fimmu.2019.00886 (2019)
- 26) Marloes AHM, Volokhina EB, van de Kar NCAJ, van der Heuvel LPWJ. Challenges in diagnostic testing of nephritic factors. *Front Immunol* 13:1036136, doi:10.3389/fimmu.2022.10361136 (2022)
- 27) 大井洋之. 膜性増殖性糸球体腎炎患者の血清及び腎糸球体における補体系の変動とNephritic factor について. *日本腎臓学会誌* 20: 1125-1139 (1978)
- 28) Ohi H, Watanabe S, Fujita T, Seki M, Hatano M. Detection of C3bBb-stabilizing activity (C3 nephritic factor) in the serum from patients with membranoproliferative glomerulonephritis. *Immunol Methods* 131:71-76 (1990)
- 29) Tanuma Y, Ohi H, Hatano M. Monoclonal anti-human C3d antibodies: stabilization of the alternative pathway C3 convertase. *Immunology* 68:445-448(1989)
- 30) Ohi H, Watanabe S, Fujita T, Yasugi T. Significance of C3 nephritic factor (C3NeF) in non-hypocomplementaemic serum with membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN). *Clin Exp Immunol* 89:479-484 (1992)
- 31) Tanuma Y, Ohi H, Hatano M. Two types of C3 nephritic factor: properdin-dependent C3NeF and properdin-independent C3NeF. *Clin Immunol Immunopathol* 56:226-238(1990)
- 32) Tanuma Y, Ohi H, Watanabe S, Seki M, Hatano M. C3 nephritic factor and C4 nephritic factor in the serum of two patients with hypocomplementaemic membranoproliferative glomerulonephritis.

- Clin Exp Immunol* 76:82-85 (1989)
- 33) Ohi H, Yasugi T. Occurrence of C3 nephritic factor and C4 nephritic factor in membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN). *Clin Exp Immunol* 95:316-321 (1994)
- 34) Clardy CW, Forristal J, Strife CF, West CD. A properdin dependent nephritic factor slowly activating C3, C5, and C9 in membranoproliferative glomerulonephritis, type I and III. *Clin Immunol Immunopathol* 50:307-320 (1989)
- 35) Marinozzi MC, Chauvet S, Le Quintrec M, Magnotet M, Pritiprez F, Legendre C, et al. C5 nephritic factors drive the biological phenotype of C3 glomerulonephritis. *Kidney Int* 92:1232-1241 (2017)
- 36) Sissons JG, West RJ, Fallows J, Williams G, Boucher BJ, Amos N, et al. The complement abnormalities of lipodystrophy. *N Engl J Med* 294:461-465 (1976)
- 37) Bennett WM, Bardana EJ, Wuepper K, Houghton D, Border WA, Götze O, et al. Partial lipodystrophy, C3 nephritic factor and clinically inapparent mesangiocapillary glomerulonephritis. *Am J Med* 62:757-760 (1977)
- 38) Misra A, Peethambaram A, Garg A. Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: Report of 35 cases and review of the literature. *Med (Baltimore)* 81:18-34 (2004)
- 39) Gewurz AT, Imherr SM, Strauss S, Gewurz H, Mold C. C3 nephritic factor and hypocomplementaemia in a clinically healthy individual. *Clin Exp Immunol* 54:253-258 (1983)
- 40) Halbwachs L, Leveille M, Lesavre P, Wattel S, Leibowitch J. Nephritic factor of the classical pathway of complement immunoglobulin G autoantibody directed against the classical pathway C3 convertase enzyme. *J Clin Invest* 65:1249-1256 (1980)
- 41) Daha MR, Hazevoet HM, Es LA van, Katz A. Stabilization of the classical pathway C3 convertase C42, by a factor F-42, isolated from serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Immunology* 40:417-424 (1980)
- 42) Gigli I, Sorvillo J, Micarelli-Halbwachs L, Leibowitch J. Mechanism of action of the C4 nephritic factor. deregulation of the classical pathway of C3 convertase. *J Exp Med* 154:1-12 (1981)
- 43) Fijita T, Sumita T, Yoshida S, Ito S, Tamura N. C4 nephritic factor in a patient with chronic glomerulonephritis. *J Clin Lab Immunol* 22:65-70 (1987)
- 44) Zhang Y, Meyer NC, Fervenza FC, Lau W, Keenan A, Cara-Fuentes G, et al. C4 nephritic factors in C3 glomerulopathy: a case series. *Am J Kidney Dis* 70:834-843 (2017)
- 45) Smith RJH, Appel GB, Blom AM, Cook HT, D'Agati VD, Fakhouri F, et al. C3

- glomerulopathy-understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol* 15:129-143 (2019)
- 46) Heiderscheidt AK, Hauer JJ, Smith RJH. C3 glomerulopathy: Understanding an ultra-rare complement-mediated renal disease. *Am J Med Genet* 190C:344-357 (2022)
- 47) Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis – a new look at an old entity. *N Engl J Med* 366:1119-1131(2012)
- 48) 大井洋之. 膜性増殖性糸球体腎炎. In: 日本腎臓学会. 腎臓病学の診断アプローチ. 東京: 自然科学社, P.17 (1995)
- 49) Sethi S, Vrana JA, Ferrvzena FC, Theis JD, Sethi A, Kurtin PJ, et al. Characterization of C3 in C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 32:459-465 (2017)
- 50) Vivarelli M, van de Kar NCAJ, Labbadia R, Diomedi-Camassei, Thuman JM. ,A clinical approach to children with C3 glomerulopathy. *Pediatr Nephrol* 37:521-535 (2022)
- 51) Larsen CP, Messias NC, Walker PD, Fidler ME, Cornell LD, Hernandez LH, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis with masked monotypic immunoglobulin deposits. *Kidney Int* 88:867-873 (2015)
- 52) Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 361:1676-1687 (2009)
- 53) Pickering MC, de Jorge EG, Martinez-Barricarte R, Recalde S, Garcia-Layana A, Rose KL, et al. Spontaneous hemolytic uremic syndrome triggered by complement factor H lacking surface recognition domains. *J Exp Med* 204:1249-1256 (2007)
- 54) Pickering MC, Cook HT. Translational mini-review series on complement factor H: Renal diseases associated with complement factor H: novel insights from humans and animals. *Clin Exp Immunol* 151:210-230 (2008)
- 55) Rose KI, Paixao-Cavalcante D, Fish J, Manderson AP, Malik TH, Bygrave AE, et al. Factor I is required for the development of membranoproliferative glomerulonephritis in factor H-deficient mice. *J Clin Invest* 118:608-618 (2008)
- 56) Ruseva MM, Vernon KA, Leshner AM, Schwaeble WJ, Ali YM, Botto M, et al. Loss of properdin exacerbates C3 glomerulopathy resulting from factor H deficiency. *J Am Soc Nephrol* 24:43-52 (2013)
- 57) Wan J, Fukuda N, Endo M, Tahira Y Yao E-H Matsuda H, et al. Complement 3 is involved in changing the phenotype of human glomerular mesangial cells. *J Cell Physiol* 213:495-501 (2007)
- 58) Ravindran A, Palma LMP, Fervenza FC, Sethi S. Overlap of C3 glomerulopathy and thrombotic microangiopathy: A case series. *Kidney Int Rep* 8:612-627 (2023)
- 59) Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Meyer NC, Borsa N, et al. Atypical postinfectious glomerulonephritis is associated with abnormalities in the

alternative pathway of complement. *Kidney Int* 83:293-299 (2013)

- 60) Barratt J, Lafayette RA, Zhang H, Tesar V, Rovin BH, Tumlin JA, et al. IgA nephropathy: the lectin pathway and implications for targeted therapy. *Kidney Int* 104:254-264 (2023)