

# 補体

Vol.51  
No.2  
2014

- 補体研究会から、一般社団法人日本補体学会への  
移行について ..... 若宮伸隆
- 神戸常盤大学で測定依頼を受けた各種補体異常について：  
測定開始後7年を経て ..... 北野悦子 他
- コレクチン研究の新展開 ..... 大谷克城 他
- 遺伝性血管性浮腫(HAE)ガイドライン 改訂2014年版  
の発表にあたって ..... 堀内孝彦
- 遺伝性血管性浮腫(HAE)ガイドライン 改訂2014年版  
..... 一般社団法人日本補体学会HAEガイドライン作成委員会
- 補体シンポジウム51年の足跡 ..... 北村 肇

一般社団法人  
**日本補体学会**

日本補体学会  
The Japanese Association for Complement Research

# 補体

VOL. 51. No.2 (2014)

## 目次

---

	ページ
■ 極補体研究会から、一般社団法人日本補体学会への移行について 若宮伸隆	... 2
■ 神戸常盤大学で測定依頼を受けた各種補体異常について： 測定開始後 7 年を経て 北野悦子・内堀恵美・北村 肇・畠中道代	... 4
■ コレクチン研究の新展開 大谷克城・若宮伸隆	... 13
■ 遺伝性血管性浮腫 (HAE)ガイドライン 改訂 2014 年版の発表にあたって 堀内孝彦	... 22
■ 遺伝性血管性浮腫 (HAE)ガイドライン 改訂 2014 年版 一般社団法人日本補体学会 HAE ガイドライン作成委員会	... 24
■ 補体シンポジウム 51 年の足跡 北村 肇	... 31
■ 編集後記	... 43

# 補体研究会から、一般社団法人日本補体学会への移行について

一般社団法人日本補体学会会長

若宮伸隆

旭川医科大学医学部微生物学講座

平成 26 年 8 月 23 から 24 日神戸で開催された、第 51 回補体シンポジウムに、多くの補体研究者のご参加を賜り、誠にありがとうございました。畠中集会長と神戸常盤大学職員及び学生諸子のご努力で、大変快適な集会をもつことができました。さて、その出席者の内訳ですが、正会員 56 名、学生会員 10 名、非会員 35 名と、総計 101 名と、久しぶりの 100 名以上の参加がありました。レベルの高い基礎系研究演題と、さらに臨床に還元されるような臨床系研究演題の発表で、非常に活発な討論がなされ、日本における補体研究の盛り上がりをみて、大変うれしく思いました。

さて、補体研究会は、今まで約 50 年の研究会活動を行い、その間、日本における補体研究の大きな推進役としての役割を果たしてまいりました。そこで今回、今後さらに、日本における補体研究と補体研究者の活動を活発にサポートするため、また補体関連疾患の治療や予防に役立つ組織になるため、第 51 回補体シンポジウム総会決議を経て、9 月 3 日に、正式に「一般社団法人日本補体学会」として生まれ変わりました。若宮は、今後は補体学会会長として、微力ながら補体学会の発展に尽力をつくす所存でございます。皆様方におかれましては、今後も「一般社団法人日本補体学会」へ、より一層のご支援を頂きますよう、重ねてお願い申し上げます。

なお、日本補体学会役員は、以下の通りです。

会長 若宮伸隆 (旭川医科大学医学部)  
副会長 堀内孝彦 (九州大学病院別府病院)  
理事 大澤 眞 (順天堂大学医学部)  
岡田秀親 ((株)蛋白科学研究所)  
塚本 浩 (九州大学大学院医学研究院)  
中尾実樹 (九州大学大学院農学研究院)  
木下タロウ (大阪大学微生物病研究所)  
高橋 実 (福島県立医科大学医学部)  
野中勝 (東京大学大学院理学系研究科)  
松下操 (東海大学工学部)  
関根英治 (福島県立医科大学医学部)  
山本哲郎 (済生会熊本病院)  
監事 藤田禎三 (福島県立総合衛生学院)  
瀬谷 司 (北海道大学大学院医学研究科)  
事務局長 井上徳光  
(大阪府立成人病センター研究所)

2014 年補体研究会総会議事録 (抜粋)

## (1)定款と細則

補体研究会会則 VI 会則変更(31)に基づき、総会で補体研究会会則を廃止し、一般社団法人日本補体学会定款を制定する事を運営委員会で了承を得たことを報告し、総会にて、賛成 42 人、反対 0 人で、「一般社団法人日本補体学会」定款が制定され、承認された。

## (2)大阪府立成人病センターの現補体研究会事務局

を、一般社団法人日本補体学会の登記場所とする事が運営委員会で了解され、総会にて承認された。

(3)集会名：運営委員会で集会名について投票となり、日本補体学会学術集会 6 票、補体シンポジウム 5 票で、「日本補体学会学術集会」とする事となった。集会の回数は、そのまま継続し、次回は、第 52 回日本補体学会学術集会とすることが決定された。つまり、本学会について、以下のとおり変更となることが承認された。

学会：一般社団法人日本補体学会

英語名：The Japanese association for complement research

学術集会：第 回日本補体学会学術集会

学会誌：「補体」

(4)学会化、法人化に絡んで、学会実印、学会角印、集会長角印を作製することを報告し、承認された。

(5)定款のごとく、新役員は、会長、副会長、理事、監事とすること。集会長は、オブザーバーとして、理事会に参加すること。初年度の監事の任期は、通常 4 年であるが、2 年とすることを運営委員会で決定し、総会にて承認された。

(6)法人化、学会に際して、新ホームページを立ち上げることを報告し、承認された。

# 神戸常盤大学で測定依頼を受けた各種補体異常について： 測定開始後 7 年を経て

北野悦子<sup>1)</sup>、内堀恵美<sup>2)</sup>、北村 肇<sup>1)</sup>、畠中道代<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>神戸常盤大学・保健科学部・医療検査学科、<sup>2)</sup>天理医療大学・医学部・臨床検査学科

## はじめに

臨床現場では、易感染性や全身性エリテマトーデスなどの免疫複合体病が疑われる症例、補体がその病態に関与する腎臓疾患で、補体検査がオーダーされることが多い。CH50 と C3, C4 のタンパク濃度が測定されることがほとんどであるが CH50 の低下が C3, C4 タンパク濃度のデータで説明出来ない場合も多く、その場合補体系の精査が必要となる。しかし、我が国では上記項目以外の補体精査が可能な施設はなく、多くの臨床医を悩ませてきた。

これまで長年にわたり本稿筆者の北村らが、臨床における補体の相談や解析の依頼を受けてきた（於大阪府立成人病センター、大阪府立看護大学医療技術短期大学部）。2007 年度より、測定の場を神戸常盤大学・保健科学部・医療検査学科に移し、補体チームとして筆者らが臨床症例に於ける補体の相談や解析の依頼を受けることになった。（補体研究会ホームページ参照 <http://square.umin.ac.jp/compl/>）。補体各成分の活性を測定できる施設は我が国では他に

はないためか、依頼数は予想以上に多く、2014 年 6 月現在で 356 件の依頼（相談を含む）を受けた。本稿では、実施している補体測定の方法、この 7 年間に受けた相談の概要、測定依頼を受けた症例の結果について紹介するとともに、現状での補体測定の問題点についても言及する。

## 1. 臨床医からの相談・解析・報告までの流れ

臨床現場で補体検査がオーダーされることが多い病状を表 1 に挙げた。保険診療検査が可能な CH50 と C4, C3 のタンパク濃度の検査から補体系の異常が疑われ、本学へ相談・精査の依頼要請が来ることがほとんどである。依頼者と e-mail あるいは電話で相談の上、精査が必要であると判断される場合、患者血清（多くの場合血漿も）をドライアイス詰めで送付してもらい、必要とされる各種の補体成分の溶血活性やタンパク濃度を測定し解析する<sup>1,2,3)</sup>。臨床医にはデータとともに病態に関するコメントを送り返している。

表 1 補体検査をすべき病状など

- ・易感染あるいは感染重症化で補体欠損症あるいは補体活性の著減が疑われるとき
- ・免疫複合体病が疑われるとき
- ・肝機能障害で補体タンパク濃度低下が疑われるとき
- ・腎炎で代替経路活性化が疑われるとき
- ・C 型肝炎患者で cold activation 現象が考えられるとき
- ・局所の浮腫が主症状で遺伝性血管性浮腫（HAE）を疑うとき
- ・肉親が補体欠損症であるとき

表2 様々な補体活性測定法のいろいろ

		呼称	方法	原理	一般施設	本学
一括	古典経路	CH50 (補体価)	溶血法	被検体中の補体による感作赤血球(EA)の溶血を見る。現在も頻用されている。標準法、マイクロプレート法、ワンポイント法など。	○	○
			リポソーム法	溶血法のEAの代わりにハプテンを埋め込んだリポソーム中にマーカーを封入したものを用いる。		
			ELISA法	IgMをコートしたウェルで活性化させ、C5b-9形成をELISAで検出		
代替経路	ACH50		溶血法	ウサギ赤血球の溶血を検出		○
			ELISA法	LPSをコートしたウェルで活性化させ、C5b-9形成をELISAで検出		
レクチン経路	CH50	レクチン経路 CH50	溶血法	マンナンとMBLを結合させた赤血球の溶血を検出		
			ELISA法	マンナンをコートしたウェルで活性化させ、C5b-9形成をELISAで検出		
部分一括	古典経路	C42 generation assay (C42-Tmax)	2段階免疫溶血反応	EA+被検血清/37°C反応、汲み出し+正常血清in EDTA/37°C反応で溶血させることによってC1, C4 & C2の一括活性が、被検血清と正常血清を逆にするとC3-C9の一括活性が判明する。		○
単独成分	古典経路	補体成分溶血活性測定	溶血法	被検成分を変量し、他の成分を過剰に加えた免疫溶血反応系で溶血を検出する		○

○：一般検査施設あるいは本学で実施している補体活性測定法

## 2. 補体解析の方法<sup>1, 2, 3)</sup>

補体の測定には活性を測定する方法と、タンパク濃度を測定する方法の2つに分けることができる。前者はさらに一括して測定する方法、補体活性化の前半・後半に2分割して測定する方法、個々の補体成分の活性を測定する方法がある(表2)。タンパク濃度の測定については、種々の血清タンパク濃度測定と同じように、特異抗体を用いて抗原性を指標として測定するが、一般的な検査施設ではC3とC4のみしか測定していない。注意すべきことは、タンパク濃度は活性と必ずしも平行しないことである。活性化によって出現した不活性化分子も抗原性は保たれるので、タンパク濃度としては低下しないた

めである。これらのうち本学で実施している測定法を以下に示す。

### 1) 溶血活性法によるCH50(一括測定法)

感作赤血球(EA)と被検体を反応させ、被検体中の補体による古典経路を活性化させ、結果として起こるEAの溶血を見る方法である(図1A)。古典経路活性化に参加するC1~C9のすべての補体成分が機能して最終的にEA上にC5b-9複合体(membrane attack complex, MAC)が形成されて溶血に至るため、C1~C9を一括して活性を測定していることになる。したがって、CH50が低値の場合でもC1~C9のうちいずれの成分が低下している

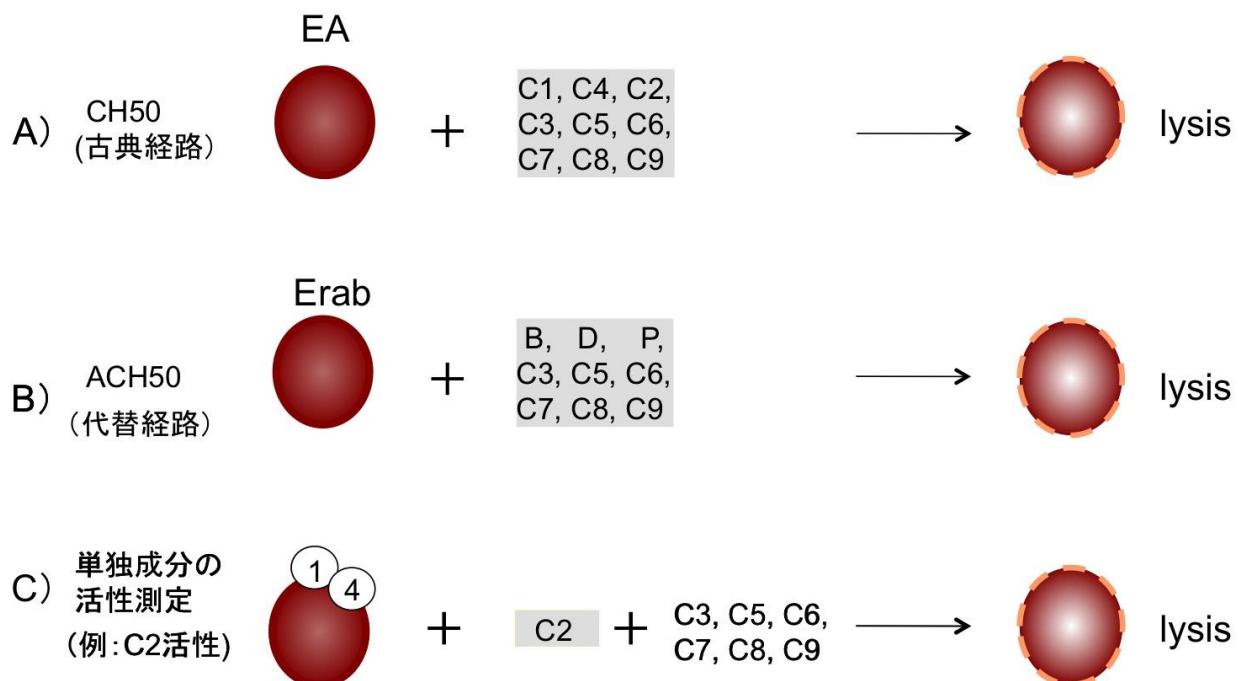


図1 準体活性の測定法

のかは不明であるが、臨床における準体のスクリーニングとしての意義も高いため、現在も準体測定の第一選択である。通常、Ca イオン及び Mg イオン存在下で一定量の緩衝液 (GVB) 中で、一定数の EA 数と変量した被検血清を 37°C で 1 時間反応させ、その溶血度から検体の活性を算出する。具体的には反応させた EA の 50%を溶血させる準体活性を 1 単位とし、1.0 ml の検体中に存在する単位数(単位/ml)として表す<sup>4)</sup>。実際の測定における手技については、オリジナルの Mayer 法が、標準法、ワンポイント法、更にマイクロプレート法と時代と共に改良されてきた<sup>4)</sup>。我々はマイクロプレート上で検体を変量させ(検体血清の希釈 12 級列)、マイクロプレートのまま反応、遠心、溶血度測定までできるシステムで行っている。

一般の検査施設ではワンポイント法で測定され

ることが多い。この方法の場合は、被検体を変量せず、1 点だけの濃度による溶血から CH50 を算出するため、精度が低いだけでなく、健常人血清 (NHS) の 30%程度の値を示す場合でも“感度以下”と判定される。測定依頼を受けた検体で、マイクロプレート法で検体量を変量して測定すると、ある程度の活性が得られ、準体異常に該当しない例も数多く経験している。マイクロプレート法では C9 欠損以外の準体欠損症では、CH50 がほとんどゼロとなる。C9 欠損では C8 までの反応により溶血が起こるため、NHS の 25~40%の値を示す。C8 までの反応による溶血は、低イオン強度緩衝液中で著明に抑制されるため、C9 欠損かどうかを判断するには、GVB と同時に低イオン強度の緩衝液で CH50 を測定している。低イオン強度の緩衝液で低値となった場合には C9 欠損を強く疑い、C9 活性を測定する。

## 2) 溶血活性法による ACH50 (一括測定法)

代替経路（副経路、別経路、第2経路とも呼ばれる）を介した補体一括測定法で、ウサギ赤血球を用いてその溶血を見る（図1B）。代替経路では、C1, C4 及び C2 は参加せず、C3, B 因子、D 因子及び P 因子を介して C3 以降に活性化が進み、最終的に赤血球上に形成される C5b-9 複合体による溶血を検出する<sup>4)</sup>。古典経路では Ca イオン及び Mg イオンが必要であるが、代替経路では Ca イオンは必要でない。緩衝液としては、古典経路活性化による溶血を阻止するため Mg-EGTA 緩衝液が用いられる。一般的な検査室では実施されておらず、本学でのみ可能である。

## 3) C42-Tmax 法 (C42 generation assay) (部分一括測定)

CH50 よりも詳細な補体活性のデータを得るために簡便な方法である。この方法は、我々が開発したもので、特殊な EA の中間生成体（intermediate cell）や精製補体成分を必要としない。古典経路の C1, C4 および C2 までの初期反応が Ca イオン及び Mg イオンを必要とし、それ以降の C3～C9 の反応がこれらのイオンを必要としないことを利用したもので、それぞれの反応を分離し、一括して測定する<sup>5,6)</sup>。まず、検体を感作赤血球 (EA) と反応させ、反応液の一部を経時的にくみ出し、これに過剰の NHS を EDTA 存在下で加え、60 分後の溶血を測定する。NHS 中の初期反応は EDTA で阻害され、検体中の成分により EA 上に形成される 古典経路 の C3 転換酵素 (C42) の量、すなわち C1, C4 および C2 の一括活性が測定できる。検体と NHS を加える順序を逆にすれば、検体中の C3～C9 の一括活性が分かることになる。検体中のそれぞれの一括活性が、

十分か不十分かが明らかになる。活性化経路の推定、補体のコールドアクチベーション (cold activation)、各種の補体成分欠損症など、低補体血症の解析には便利な方法である。一般的には行われていない様子であるが、EA と NHS さえあれば可能であり手技も簡単なため、一般の検査室や研究室でも試していただきたい。

## 4) 単独成分活性測定

補体活性化のそれぞれの補体成分活性を測定するものである。EA による免疫溶血反応を利用し、測定対象となる成分以外の成分を外から過剰に加えた系で行う<sup>4,6)</sup>。C2 の溶血活性を測定する例を図1C に示した。intermediate cell の作製に熟練を要し、精製 C2 や C5 を必要とするなど、手技は煩雑であり、一般的には行われておらず、本学でのみ可能である。

## 5) 補体成分タンパク濃度測定

本学では活性測定が可能な補体成分については、タンパク濃度の測定は実施していない。活性測定を実施していない Factor B, Factor D および補体制御因子の Factor H, C1-inhibitor (C1-INH) について、ELISA 法でタンパク濃度測定を実施している。

## 6) 補体異常解析の流れ (図2)

一般の検査室で得られる CH50 と C3, C4 タンパク濃度測定の変動からは以下が推定される。

- a) 低補体値で C4, C3 タンパク濃度ともに低下が認められない場合 : cold activation あるいは補体欠損症を疑う。EDTA 血漿で CH50 を測定し、低下が認められない場合は、cold activation の可能性が高

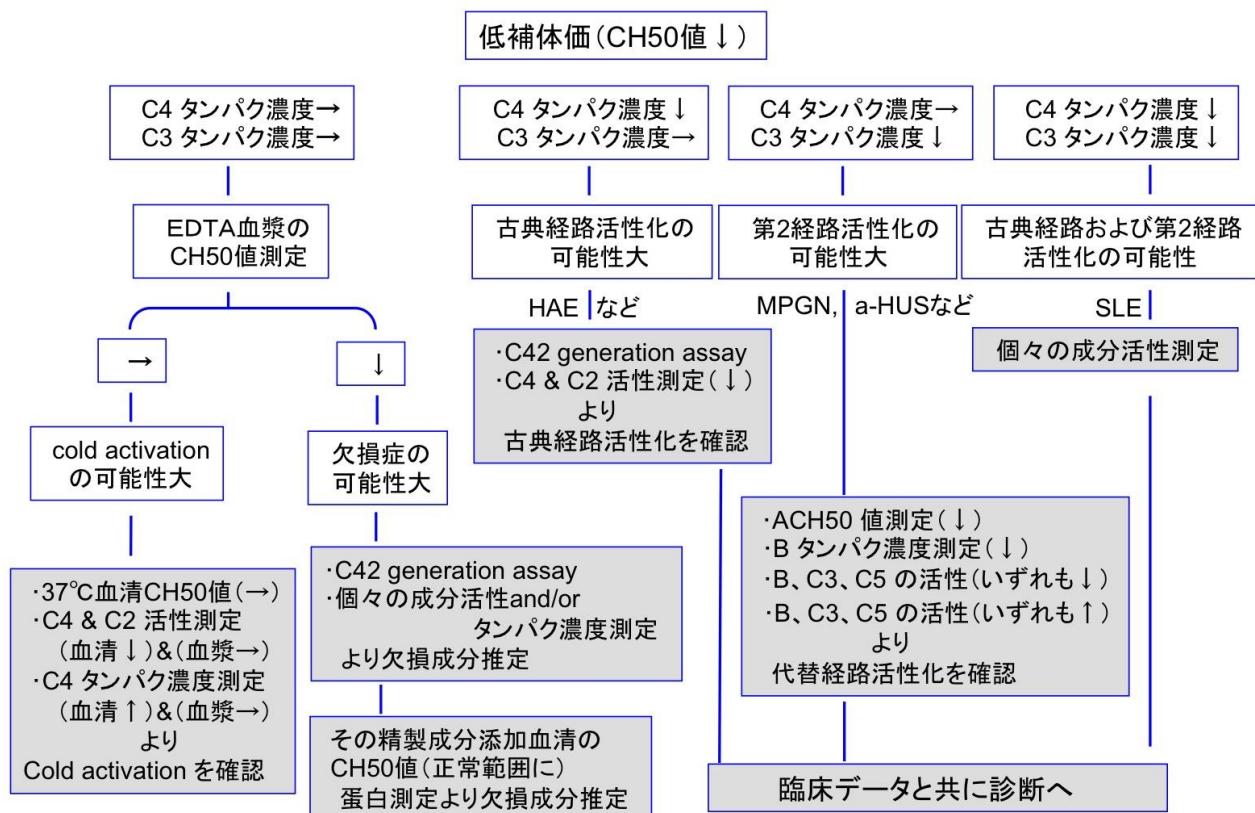


図2 補体異常解析のフローチャート

□ : 一般検査施設での測定

■ : 本学での精査

HAE : 遺伝性血管性浮腫、 MPGN : 膜性増殖性糸球体腎炎、

aHUS : 非典型溶血性尿毒症症候群、 SLE : 全身性エリテマトーデス

い。血漿でも低下する場合は、いずれかの補体成分の欠損症の可能性が高い。

b) 低CH50、C4あるいはC3タンパク濃度が低下、あるいは両者の低下：古典経路、代替経路の活性化あるいはその両者による異常であることはわかるがその詳細は不明である。

本学ではそれ以降の詳細な補体精査について、図2に示すフローチャートに従って測定・解析を実施する。まずCH50をわれわれの系(マイクロタイターフ法)で測定し直すとともにACH50を測定し、古

典経路の活性化あるいは代替経路の活性化による低下なのかを推定する。その後、部分一括活性で異常成分のおおまかな絞り込みを行った後、各補体成分の溶血活性の測定による補体活性のプロファイルを作成する。成分欠損が疑われた場合、CH50を再度測定し、その時に精製した欠損補体成分や他の補体成分を加え、欠損成分を加えた場合に、CH50が正常レベルに回復することで確認を行っている。

### 3. 結果

#### 1) 相談・依頼件数の推移

2007 年 10 月に開始以降、2014 年 6 月現在までの間に 356 件の相談を受けた。経年で見ると(図 3)、2010 年より相談件数が増加しており、各科の内訳では小児科がもっとも多く毎年半数程度を占めた。

小児科からの相談では(図 4)、当初は原因不明の感染症を繰り返す症例での依頼がほとんどであったが、経年で感染症関連の件数の割合が減少して、腎臓関連、その他が増加している。その他の症例では、アレルギー、自己免疫疾患、川崎病などがあった。正常の場合も多くあり、相談・依頼件数が増加してはいるものの、重篤でないケースの相談も多くなっていると思われる。

腎臓内科からの相談件数は 2010 年から大きく増

加した(図 5)。非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)で、Factor H をはじめ Factor I, Membrane cofactor protein (MCP)、Factor B など多くの補体制御因子の異常が広く知られ始めた時期と一致する。

C1-INH は遺伝性血管性浮腫 (HAE) I 型、II 型で遺伝子異常により活性が正常の 25% 程度まで低下する。I 型はタンパク濃度も低下するが、II 型では正常あるいは増加する。I 型 II 型の鑑別のためには C1-INH タンパク濃度の測定が必要となる。C1-INH 活性は一般の検査施設で保険適応での測定が可能であるが、タンパク濃度測定は本学を含め 2か所に限られている。2009 年までは相談・依頼はほとんどなかったが、補体研究会からガイドラインが出された 2010 年以降は相談件数が増加(13 例)した。

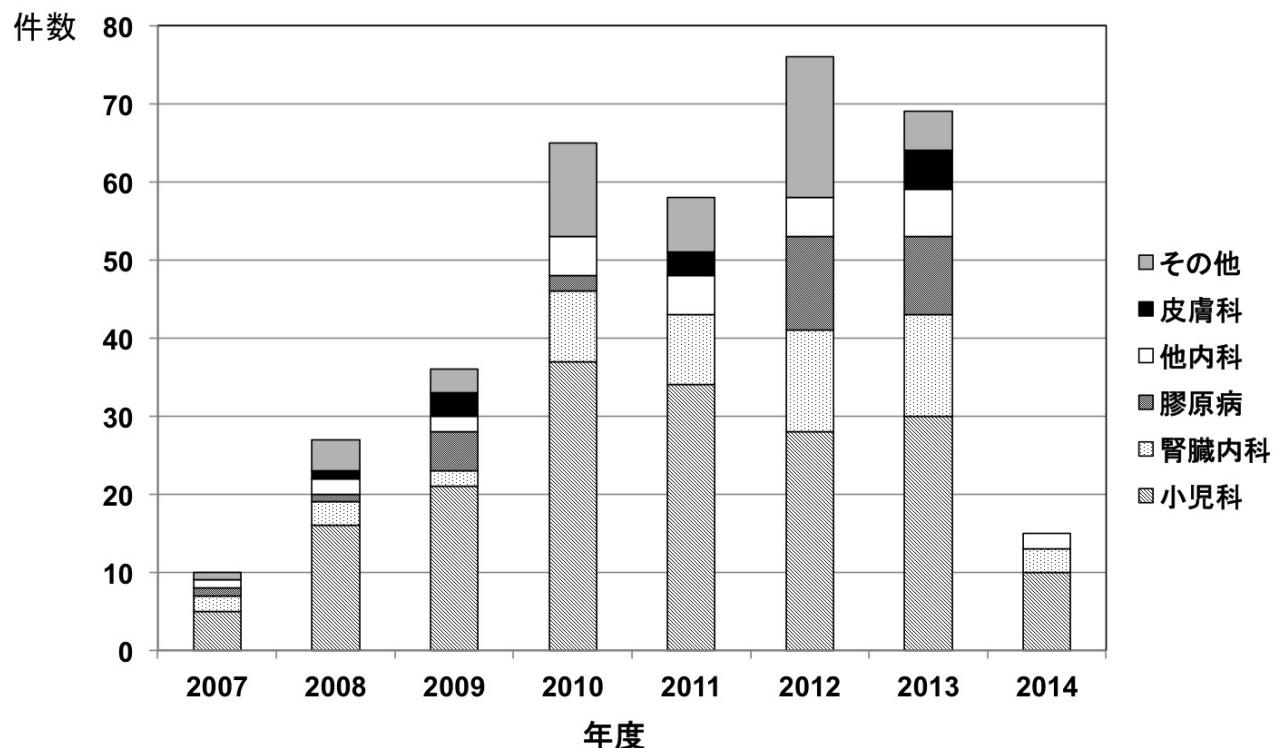


図 3 臨床各科からの相談件数

各年度は 4 月～翌年 3 月 (2007 年度は 6 ヶ月、2014 年度は 3 ヶ月現在)

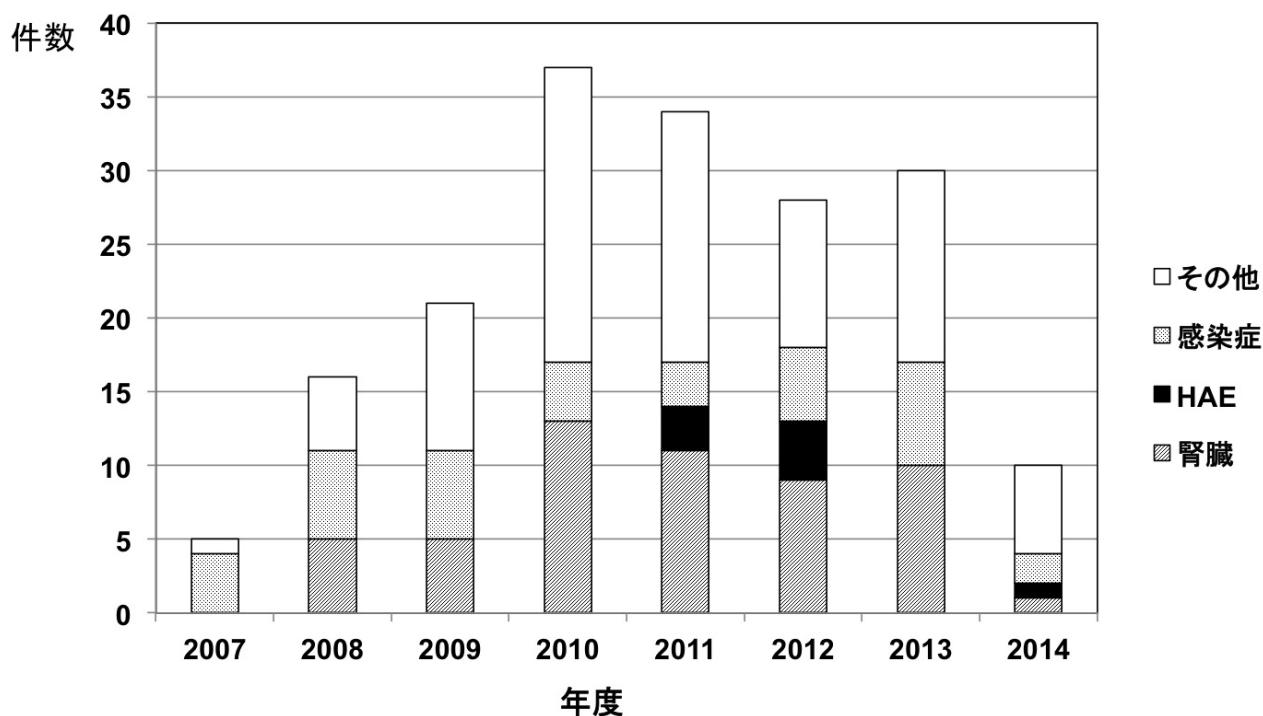


図4 小児科からの相談内容とその件数

各年度は4月～翌年3月（2007年度は6ヶ月、2014年度は3ヶ月現在）

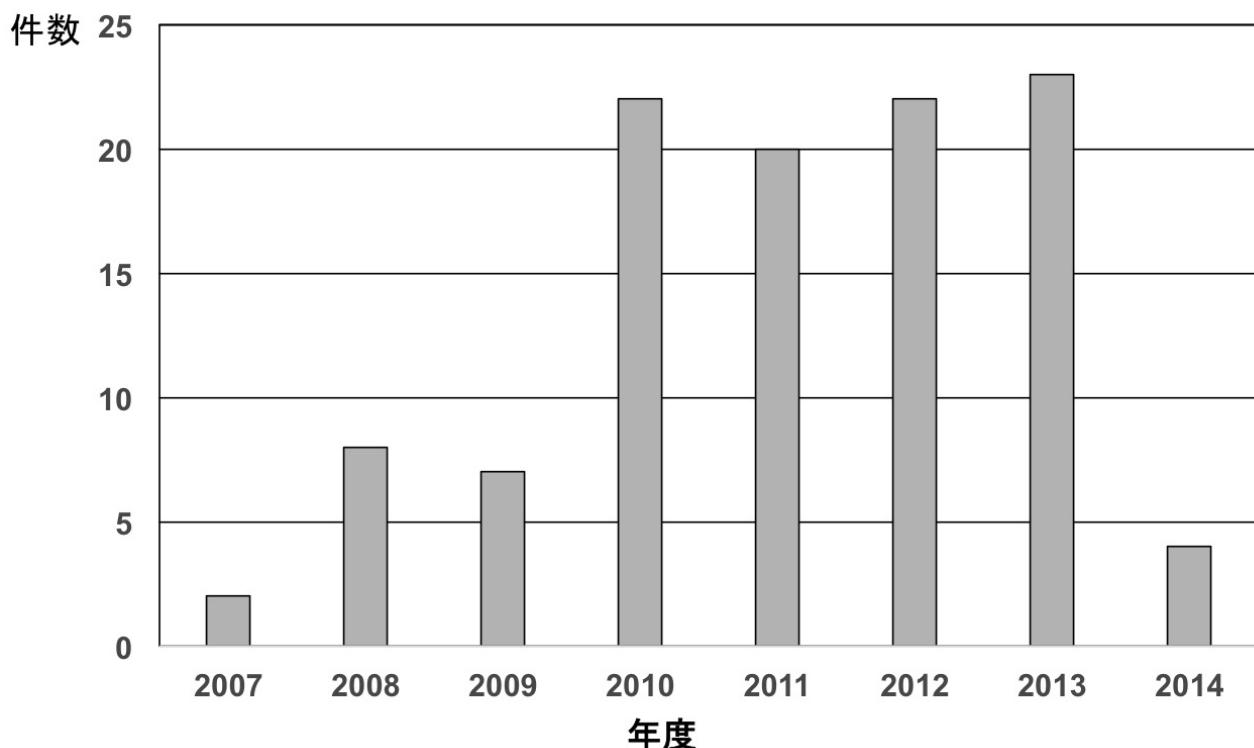


図5 腎臓疾患についての相談件数

各年度は4月～翌年3月（2007年度は6ヶ月、2014年度は3ヶ月現在）

## 2) 測定結果

相談を受けた中で、当研究室で精査が必要と判断し測定にいたった症例はほぼ半数であった。測定結果を表3に示す。

補体成分の欠損症ではC9欠損が日本では0.1%と高い頻度で認められており、本学の測定でも多くの症例でC9欠損が判明した。C9以外の欠損は稀ではあるが散見された。

補体欠損を疑い精査に至った場合でも、抗原抗体複合体により一時的に古典経路が活性化している場合が多くみられる。それ以外ではcold activationが増加傾向にある。C1-INHについては測定に至った6例で、5例がI型、1例がII型と判明した。古典経路の活性化では通常C4活性、C2活性とともに低

下するが、C4活性のみが低下し、C2活性は正常でC4のアロタイプを疑う例が10例あった。

腎臓疾患では代替経路が活性化される疾患があるが、その中でC3nephritic factor(C3NeF)やC4nephritic factor(C4NeF)などが関与する膜性増殖性糸球体腎炎などでは、血清の補体活性は大きく低下する。しかし、aHUSでは多くの場合腎臓局所でしか活性化が起こらず、血清での補体活性は大きく低下しないことが多い。したがってCH50やC3タンパク濃度が著減しない症例では測定に至らない場合も多く結果が少數に留まった。

古典経路・代替経路両者が活性化される全身性エリテマトーデスの例も散見された。精査の結果、補体系の異常を認めない症例も多く存在した。

表3 測定依頼を受けた症例の結果

	年度							
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
欠損症								
C1q欠損	1				1(?)			
C3欠損			1	1(?)				
C5欠損			1					
C6欠損				1	1(+C7D ～テロ)			
C7欠損		1		1	1	1		
C9欠損	1	6	6	6	4	7	1	
古典経路活性化								
免疫複合体	4	3	5	2	6	12	11	
HAE					1	5		
Cold activation			2	3	2	3	5	
代替経路活性化								
MPGN		1				1	1	
MPGN Type II					1			
aHUS								
Factor H欠損		1			1		1	
抗Factor H抗体		1						
古典・第2経路の活性化	2	3	3	3	2	3		
その他								
C4アロタイプ?		2		5	1	2		
軽度のCP活性化		1	8		5	2	2	
正常		6		11	6	8	5	

各年度は4月～翌年3月（2007年度は6カ月、2014年度は3カ月現在）

#### 4. 今後の補体検査について

本学では主に溶血活性により各補体成分の活性を測定してきたが、この方法は測定対象補体成分ごとに intermediate cell の準備と精製補体成分を必要とするだけでなく、技術、経験、手間を要する。精製補体成分は、以前に精製したものを使用しているが枯渢しつつある。本学での精製は困難であり、また活性を有した補体成分の入手も困難になりつつあるため、最近は個々の補体成分の活性測定を断念せざるを得ない状況にある。そのため、部分一括測定により、補体系の異常が活性化経路の前半 (C1, C4, C2) にあるのか C3 以降にあるのかを決定し、そのうえで患者血清に精製補体成分を加え、CH50 値の回復により欠損成分を同定している。

最近相談が増加している補体が関与する腎臓疾患では、C3NeF, C4Nef や補体制御因子の測定が必要となるが、本学では Factor H の蛋白量のみしか測定できない。TTP, aHUS 等 については血栓性微小血管障害症 (TMA) 診断・研究ネットワーク (東京大学、奈良県立医大、国立循環器病研究センター) で補体制御因子の遺伝子診断、蛋白の解析をされているが、依頼数の多さ、高額な測定費用など、すべての依頼に応じることは難しいと推察される。

近年、C5 を標的とする薬剤 eculizumab が臨床で使用されるようになり、その劇的な治療効果から補体がこれまで考えられてきた以上に病態に大きく関与していることが示唆されている。補体系が想定

外の疾患の病態にも関与している可能性もあり、臨床の知見から新たな補体の機能を予見できる可能性が高い。今後、臨床ではますます補体測定の必要性が増すと考えられる。そのためには、臨床で必要とされる補体検査について、溶血活性測定法より簡便で一般検査施設でも実施可能な検査方法の確立が望まれる。

#### 【文献】

- 1) 畠中道代、北野悦子、北村 肇、最近の補体測定法、臨床検査、52:911-916 (2008)
- 2) 北村 肇、補体学入門、基礎から臨床・測定法まで、学際企画 (2010)
- 3) 畠中道代、北村 肇、補体異常の評価法、補体への招待、119-129 (2011)
- 4) 北村 肇、北野悦子、補体測定法、生物薬科学実験講座第 10 卷、免疫と生体防御 I、体液性免疫 (長沢滋治、豊島聰 編)、廣川書店、213-255 (1999)
- 5) 小林恵美、北野悦子、北村 肇、C42-Tmax 測定による低補体血清の補体活性の解析、臨床化学、26: 221-228 (1999)
- 6) Kobayashi E, Kitano E, Kitamura H: A novel assay for serum complement activity: C42 generation assay. Int Arch Allergy Immunol 120:71-77 (1999)

# コレクチン研究の新展開

大谷克城、若宮伸隆

旭川医科大学・医学部・微生物学講座

## 1. はじめに

コレクチンは、コラーゲン様構造と糖認識領域を内部に有するC型コレクチンスーパーファミリーであるが、5つの分泌型コレクチンと1つの膜型コレクチンに分類できる(図1、表1)<sup>1, 2)</sup>。

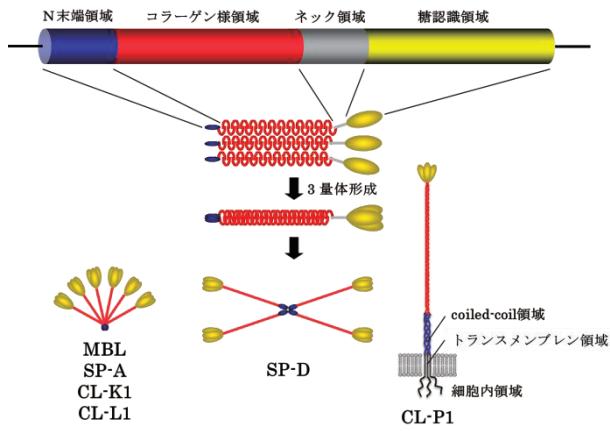
- (1) MBP/MBL (mannan-binding protein or lectin): MBL、MBL-A、MBL-Cを含む
- (2) SP-A (surfactant protein A)
- (3) SP-D (surfactant protein D): ウシ CL-43 (collectin 43)、ウシ CL-46 (collectin 46)、conglutinin を含む
- (4) CL-L1 (collectin liver 1)
- (5) CL-K1 (collectin kidney 1)
- (6) CL-P1 (collectin placenta 1)

上記のコレクチンの糖鎖認識領域のアミノ酸配列に基づいて系統樹を作成すると、コレクチンは、古典的コレクチン(MBL, SP-A, SP-D)が1つのグループを形成し、これらの共通祖先から分岐する形で3つの新規コレクチンが形成される。

表1 コレクチンの特徴

遺伝子名	古典的コレクチン			新規コレクチン		
	MBL	SP-A	SP-D	CL-L1	CL-K1	CL-P1
染色体位置 (ヒト)	10q11.2	10q22.3	10q22.2-q23.1	8q23-q24.1	2p25.3	18pter-p11.3
(マウス)	MBL-A:14 MBL-C:19	14	14	15	12	18
HUGO COLEC#	1	4	7	10	11	12
分泌／膜タンパク質	分泌	分泌	分泌	分泌	分泌	膜型
組織における発現	肝臓	肺	肺	様々な臓器	様々な臓器	血管内皮
糖結合特異性	GlcNAc > Fuc, Man	ManNAc > Fuc, Mal	Mal > Man, Glc	Man, Fuc, Gal	Fuc > Man	Gal, GalNAc, Le <sup>X</sup>
コレクチンフレーム	Y-N-EPN-E	Y-N-EPA-E	Y-N-EPN-E	Y-N-EPS-E	F-K-EPN-E	Y-N-QPD-E
補体活性化	有	無	無	有	有	不明
生物学活性	自然免疫	自然免疫	自然免疫 肺の恒常性維持	不明	自然免疫 発生	自然免疫 スカベンジャー受容体

コレクチン(CL-L1, CL-K1, CL-P1)が位置していることがわかる(図2)<sup>1, 2)</sup>。コレクチン分子は、生物の進化の観点からみると、現在のところ脊椎動物の祖先であるナメクジウオで初めて出現し<sup>2, 3)</sup>、その後水生動物である魚類で4種類となり、陸上生物に進化して肺呼吸ができるようになると、新たな2つの肺コレクチンが出現するようになる<sup>2, 3)</sup>。現在、我々は、ヒトでは6つのコレクチン遺伝子(COLEC)の存在を認めるが、本コレクチンは、補体活性化という観点で考えると、補体活性化コレクチ



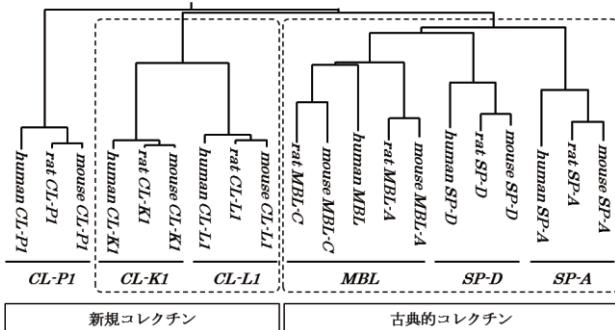


図2 コレクチンの系統樹

ンと非補体活性化コレクチンに分けることもできる。本稿では、コレクチン関連分子の自然免疫の機能と、最近明らかになってきた多様な生物学的特性について概説する。

## 2. コレクチンの抗微生物作用と組織傷害作用

川崎と山科らは、1980年代初頭に、血中に存在する動物レクチンとして、MBLを発見し、糖鎖生物学という新しい研究分野を開拓した<sup>4)</sup>。その後、新たなコレクチンの発見が続いたが、ヒトでの欠損症は発見されず、遺伝子欠損マウス (KOマウス) を用いた個体レベルの機能は不明だったが、1989年Superらは、MBLが欠損する幼少期のヒトにおいて、微生物に対する易感染性を呈することを報告した<sup>5)</sup>。血液や組織に存在するMBLが、微生物に結合してオプソニン分子として働くことで、体内の微生物の総量を減少させて、宿主を守る自然免疫機能を有することを明らかにしたのである。その後、MBLの糖鎖パターン認識は、Janewayの提唱する自然免疫担当分子が微生物の繰りかえし構造を認識する分子のモデル (Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) として、広く知られるところとなつた<sup>6)</sup>。一方、遺伝学的研究から、MBL遺伝子の一塩基多型 (SNP) に由来するアミノ酸変異やプロモーター領域のSNPにより、MBLの低値から、高値に至る血中濃度が規定されることが明らかになっていいる(図3)<sup>7)</sup>。

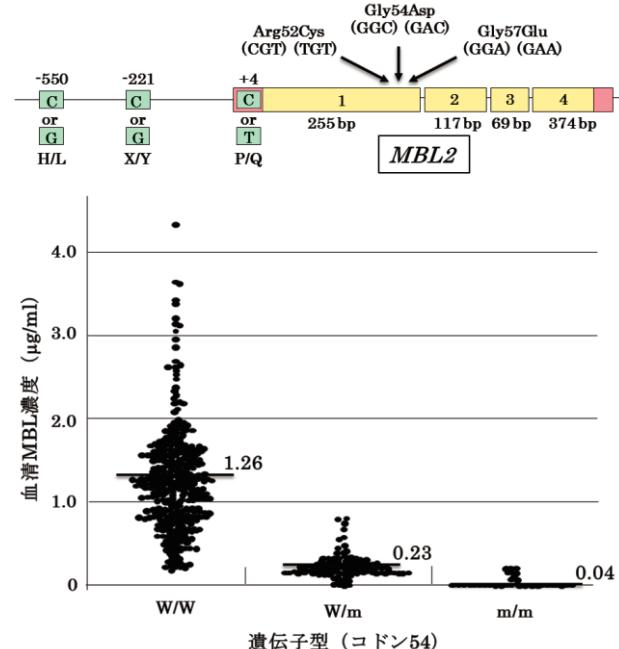


図3. MBLの遺伝子多型と日本人におけるMBL血中濃度との比較

一方、同じ微生物でも、より小型の微生物であるウイルスについては、コレクチンが、インフルエンザウイルスと直接結合することによる、ウイルス感染防御作用が明らかになっている(図4)<sup>8, 9)</sup>。加瀬らによると、MBLは、インフルエンザウイルスの2つのエンベロープタンパク質であるヘマアグルチニン (HA) とノイラミニダーゼ (NA) に結合することによって、直接的な中和活性を示すことを明らかにしている<sup>9)</sup>。MBLは、直接作用ではなく、オプソニン分子として、インフルエンザウイルスに結合し、好中球やマクロファージに対してウイルスの食食を誘導する作用も明らかになっている<sup>10)</sup>。さらに、肺に存在するコレクチンSP-Dでも、MBLと同じメカニズムにより抗インフルエンザ効果があることが報告されている(図4)<sup>11)</sup>。この2つのコレクチンは、インフルエンザウイルス亜型H1N1とH3N2に対して中和活性を有することが明らかになっているが、それは、2つの亜型HAには、high mannose型, hybrid型の糖鎖修飾が複数あるために、コレクチンへの反応性が高いこと、さらに亜型H2N2には、これらの糖鎖修飾がほとんどないため

に、コレクチンへの反応性が低いことが報告され、HA 糖鎖に結合することによって、ウイルスの細胞への

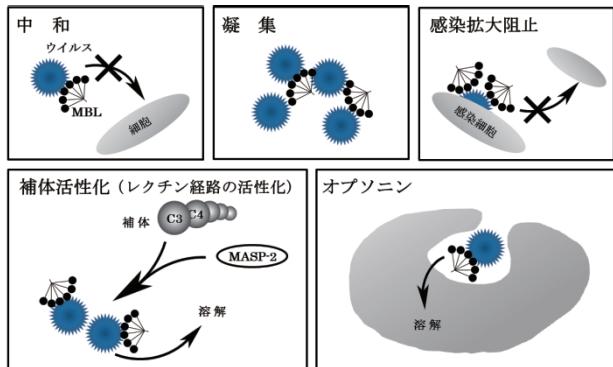


図4. コレクチンの多様なウイルス感染制御作用

attachmentを阻害する結果であることが推測されている<sup>9)</sup>。一方、抗 NA 抗体は、ウイルス budding の際に中和抗体として働くが、加瀬らは、MBL にも同じ budding 阻害による中和活性作用をもつことを明らかにしている<sup>9)</sup>。加瀬らの疫学的な調査では、1990～1995 年間のインフルエンザウイルス亜型 H3N2 分離株 67 株において、MBL の感染中和活性としての HI 活性濃度 (hemagglutinin inhibition titer) は、 $0.31 \pm 0.67 \mu\text{g}/\text{ml}$  で、ヒトでの MBL 血中濃度  $1\text{--}2 \mu\text{g}/\text{ml}$  よりも低く、ほとんどの分離株が、MBL に対して感受性があることを示している<sup>9)</sup>。しかしながら、HI 活性濃度が  $2.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  以上の分離株も 67 株中 2 株あることより、少数のコレクチン耐性のインフルエンザウイルス分離株が、季節性インフルエンザウイルスの中に存在する可能性が報告されている<sup>9)</sup>。

2009 年は、亜型 H1N1 のパンデミックインフルエンザウイルス (A/H1N1/pdm) が猛威を振るい、少なくとも 16,000 人以上の人々が亡くなつたと WHO からレポートが出ている。このタイプのウイルスは、過去 50 年流行したことがなく、ほとんどの人が抗体を保有しないために、大流行を起こしたと考えられている。このように獲得免疫が効果を示さない場合には、通常は自然免疫が抵抗性に関与するが、驚くべきことにこのパンデミック

インフルエンザウイルスは、MBL や SP-D などのコレクチンに対する感受性を喪失していたことが報告されている<sup>12)</sup>。通常の季節性インフルエンザウイルス H1N1 は HA に 3～5 個の糖鎖を有するが、A/H1N1/pdm ウィルスは 1 個の糖鎖しか保有していなかった。このように HA に糖鎖が減少した結果、コレクチンが HA に結合できなくなり、コレクチンが中和抗体のように働くなくなったことを示唆している。2009 年当時 A/H1N1/pdm に対して、世界中の人々が有効に自然免疫と獲得免疫を発揮できず、世界中で本ウィルスの大流行が起きたのではないかと解釈されている<sup>12)</sup>。

一方、コレクチンの機能に関して、感染防御作用の生体防御以外の側面も報告されている。重篤な微生物感染症では、微生物の数を減少させることで宿主保護することが生物の最優先事項であり、そのシステムがもっとも優先的に働くが、その際にこの生体防御システムが過剰に機能することで激しい組織傷害が起こる可能性が最近報告されている。コレクチンでは、単なる微生物の感染中和やオプソニン化による貪食誘導だけでなく、レクチン経路による補体活性化を誘導する。この補体活性化が高いレベルで起こると、局所に炎症を起こし、周囲から白血球を集め、その場での微生物の排除だけでなく、さらに組織傷害に及んでしまうという分子メカニズムが考えられている。Ling らによるインフルエンザウイルス感染における報告では、A/H1N1/pdm と Avian H9N2において、MBL は、両ウイルスに結合活性はあるが、マウスのウイルス肺感染における感染制御効果のないことが明らかにされている<sup>13)</sup>。ここでは、MBL の野生型マウスのほうが、MBL KO マウスよりも、肺の組織損傷の強いことが示されている。この MBL 野生型マウスは KO マウスと比較して、インフルエンザウイルス感染によるサイトカイン産生が著しく高く、炎症性サイトカインによる全身状態の悪化、体重減少、重篤な組

織傷害の可能性が示唆されている。この報告では、MBL が、インフルエンザウイルス感染においては、生体防御ではなく宿主にとっての risk factor となる可能性が推測できる<sup>13)</sup>。

### 3. 移植や組織傷害におけるコレクチンの役割

現在、世界で肺移植は毎年 2000 例以上施行されており、末期肺疾患の一般的な治療となっている。肺移植後の生存に関しては、移植後 1 年間が最も重要で、外科的処置と免疫抑制剤の進歩が、生存率を著しく上昇させてきた。移植後初期には、虚血・再灌流症候群、急性拒絶反応、細菌感染などによる肺機能不全が起こり、移植後 3 か月後からは、閉塞性細気管支炎症候群 (BOS) や慢性拒絶反応とともに、真菌やウイルス、マイコバクテリウムによる感染症が問題となる。SP-D と MBL は、これらの肺移植で異なる役割を演じる可能性が示唆されている。SP-D は、肺胞 II 型細胞から分泌される多量体構造から成るタンパク質で、SP-D 遺伝子 (*COLEC7*) にコードされ、Met11Thr、Ala160Thr、Ser270Thr のアミノ酸変異を伴う、3つの SNP を持つ。これら SNP によってできる変異型 SP-D は、しばしば機能の低下や量の低下を引き起こす可能性が推測されている。Aramini らは、SP-D の Met11Thr、Ala160Thr の変異に着目して、SP-D の遺伝子変異と肺移植の生着や予後についての相関性を検討した<sup>14)</sup>。その結果、SP-D コドン 11 のメチオニンのホモ型ドナーから肺移植を受けた人は、スレオニンのホモ型ドナーから受けた人に比較して、慢性肺移植機能不全 (CLAD) や生存率が良い結果が見られた。一方、コドン 160 では、特に SNP と移植予後への影響は認められなかつた。ドナー肺の SP-D 遺伝子 SNP による移植予後の差異は、移植された肺から產生される SP-D が、レシピエントの体内で自然免疫能を高め、肺移植後の臨床経過

に良い影響を与えた可能性があることを示している。

一方、Munster らは、MBL の濃度を規定するプロモーター領域、コラーゲン様領域の SNPs と肺移植生着、肺移植後 BOS 発症についての相関性を解析した<sup>15)</sup>。通常、3 つのプロモーター領域の独立した対立遺伝子 L/H、Y/X と P/Q および 3 つのコラーゲン領域の SNPs (Arg52Cys、Gly54Asp、Gly57Glu) における解析では、コラーゲン領域の SNPs と LX プロモーター SNP は、MBL 血中濃度が低レベルになること、HY プロモーター SNP は MBL が高レベルであることが明らかになっている。しかし、肺移植において、X-対立遺伝子をもつドナーの肺を提供された患者が、移植片生着と肺移植後 BOS について、良い予後を示した<sup>15)</sup>。しかし、血中の MBL 量を規定する、レシピエントの MBL 遺伝子型は、移植結果と全く相関が認められなかつた。この結果は、移植されたドナー肺が產生する MBL 量が少ないほうが、移植の予後を決定する肺組織の傷害と炎症を抑制する可能性を示唆している<sup>15)</sup>。つまり、移植された肺組織において、補体活性化経路を起動させる MBL 機能が、肺移植片にとって有益でない可能性が考えられる。同様に、腎移植の際にも、ドナーの MBL 低値が移植にとって、有益であるデータがマウスモデルやヒトの疫学的調査で明らかになっている<sup>16)</sup>。しかしながら、肝臓移植や心臓移植においては、低 MBL 患者は重篤な感染症や移植後冠動脈疾患や急性拒絶へ進展しやすく、MBL 低値により、逆に不利な影響を及ぼす可能性が報告されている<sup>17, 18)</sup>。一般に、コレクチンは、病原体や微生物に対して自然免疫作用では感染防御に働いて生体を元の健常な状態へ導こうとするが、ある特殊な状況で補体活性化が過剰に誘導されると、逆にその反応が組織や宿主に著しい損害を与え、却って危険因子になる可能性がある。

同様な現象が、近年組織の虚血現象の際に見られ

ることが報告されている。種々の原因によって、全身の組織に虚血がおこるが、マウスにおける脳や心臓、腎臓における虚血・梗塞モデルにおいては、MBL が存在することで、梗塞組織の損傷部位が拡大することが明らかになっている<sup>19, 20)</sup>。つまり、虚血梗塞部位が、MBL 野生型マウスよりも、MBL KO マウスのほうが、小さいこと、また MBL 野生型マウスに MBL 中和抗体や MBL 結合阻害物質を投与すると、梗塞部位が小さくなることが証明されている。実際、臨床の種々の臓器における虚血梗塞の疫学的調査においても、MBL 遺伝子多型により、本梗塞部位の範囲が決定される報告が見られ、本分子が新しい治療のターゲットになる可能性は注目に値する<sup>21)</sup>。

#### 4. コレクチンの新たな生物学的機能

CL-P1 は、コレクチングループの中では唯一の膜タンパク質(図1)で、そのドメイン構造と機能はスカベンジャー受容体 SR-A と酷似しており、遺伝子 (*COLEC12*) 構造から推測すると、現在ではスカベンジャー受容体である SR-A の祖先型遺伝子の一つであると考えられている<sup>1)</sup>。免疫組織染色では、マウス、ヒトとも、血管内皮や全身の様々な組織に発現しており、SR-A のマクロファージを主とする発現とは大きく異なっている<sup>22)</sup>。ヒトでの役割については現時点では不明であるが、細胞レベルの研究では、ヒト血管内皮細胞において CL-P1 が発現しており、酵母などのファゴサイトーシスに主に関与することが明らかになっている<sup>23)</sup>。さらに、この貪食における結合機能ドメインは、コラーゲン領域の陽性荷電部位が関与することが明らかにされており、コレクチンの主な結合機能ドメインである糖鎖認識の関与の低いことが示されている<sup>24)</sup>。さらに、このス

カベンジャー受容体様の機能は、動脈硬化の原因物質と考えられている OxLDL(酸化低密度リポタンパク質)のエンドサイトーシスにも関与することと、CL-P1 の発現部位と相まって血管における自然免疫機能として、個体で何らかの役割を有することが推測されている<sup>24, 25)</sup>。

一方、福田らは、個体レベルでの CL-P1 の機能について、ゼブラフィッシュをモデルとした実験を行っている(図 5)<sup>26)</sup>。ゼブラフィッシュ CL-P1 の発現は、マウスやヒトの組織発現と同様、成魚では、主に血管組織に認められる。次にモルフォリノオリゴヌクレオチド (morpholino oligonucleotide)を用いた CL-P1 遺伝子ノックダウン実験の結果、ノックダウン胚では、背部大動脈、体節血管の欠損、心嚢浮腫を伴う、体幹形成の著しい異常形質が認められ、本表現型異常が、CL-P1 mRNA 同時投与により、顕著な改善の見られることから、CL-P1 発現が形態形成に関与する可能性が明らかになっている<sup>26)</sup>。さらに、CL-P1 遺伝子ノックダウンゼブラフィッシュにおける血管増殖関連因子の発現検討を行い、VEGF mRNA の低下が観察され、また CL-P1 遺伝子ノックダウン時 VEGF mRNA の同時投与による形態異常の改善傾向を認めている。これらの実験結果は、硬骨魚類であるゼブラフィッシュでは、CL-P1 分子が初期発生において血管構築に何らかの重要な役割を果たすこと、本初期胚発達のシグナル伝達経路には、直接 CL-P1 が関与する経路と VEGF を介する経路があることを推測させる<sup>26)</sup>。



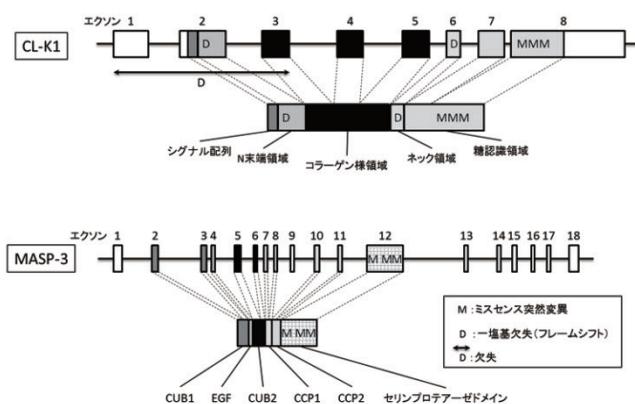
図 5. ゼブラフィッシュにおける CL-P1 遺伝子ノックダウン実験

補体第一因子q (C1q) は、古典経路を活性化する分子として発見されたが、近年のナメクジウオの遺伝子研究から複数の C1q 遺伝子がすでにナメクジウオに存在することが明らかになり、コレクチンの進化の過程で獲得免疫に適合して C1q 遺伝子が出現したものではないことが再確認された<sup>2,3)</sup>。この C1q について、イタリアの Bulla, Tedesco らは、近年非常にユニークな研究を展開している。以前から、彼らは、C1q が、胎盤組織に存在し、胎児と母体間の恒常性の維持に関与することを報告している<sup>27)</sup>。C1q 遺伝子 KO マウスでは、野生型マウスと比較すると、胎仔が低体重で出産仔数も少なく、胎仔致死が高率に発生している可能性が考えられる。これは、胎盤での C1q 欠損により、胎盤組織において脱落膜の栄養芽層侵入を促進するができないなり、胎盤の発達不全が起こり、その結果胎仔の生育不全が起こることを示している<sup>27,28)</sup>。つぎに、彼らは、C1q 產生が、新生脱落膜の内皮細胞に発現するばかりでなく、C3 や C4 の関与なしに、C1q そのものが血管内皮に働いて血管新生を亢進することを細胞レベルで明らかにした<sup>29)</sup>。また、マウスの創傷治癒モデルにおいて、C1q 遺伝子 KO マウスが、創傷部位に新規血管の形成レベルが低いことや、局所への C1q 投与により血管新生が回復することを見出している。さらに、同じ創傷

治癒モデルの現象を、ラットを使った系でも証明している<sup>29)</sup>。我々は、従来、抗体が異物に結合しその後古典経路から補体活性化を起こす際に働く初期分子としての C1q を想定してきたが、実際には、C1q が、C3 や C4 の補体因子とは独立してその分子自体で血管増殖関連因子として、さらに胎盤形成や創傷治癒因子として働く、極めて重要な役割をもつ分子である可能性が推測される。

さらに 2011 年 Rooryck らにより、補体系の新たな役割を示す報告がされた(図 6)<sup>30)</sup>。これは、3MC (Carnevale, Mingarelli, Malpuech, and Michels syndromes) 症候群と呼ばれる常染色体劣性遺伝病の 10 数例の家系における遺伝子解析で、本疾患が CL-K1 もしくは MASP-3 (*MBL associated serine protease-3*) 遺伝子変異による、どちらか一方のタンパク質欠損でおこることが明らかにされた<sup>30)</sup>。3MC 症候群は全身の様々な形態異常、つまり、両眼隔離、眼裂狭小、眼瞼下垂、頭蓋骨癒合症、口蓋裂、精神遲滞、性器形成不全等を特徴とする症候群である。また、本遺伝疾患の出現頻度は極めてまれで、ホモ接合体マッピングによる解析から、CL-K1 と MASP3 の両遺伝子の発現が、ヒトの個体発生に重要であることが明らかにされた。つまり、コレクチン分子から発動される補体活

A



B



図 6. 3MC 症候群における CL-K1、MASP-3 遺伝子異常 (A) と特異的顔貌 (B)

性化そのものが、ヒトの全身の形態形成に重要な関与をする可能性を示している。

吉崎らは血中 CL-K1 濃度測定のための ELISA 構築を行い、日本人における CL-K1 血中濃度が  $0.34 \pm 0.13 \mu\text{g}/\text{ml}$  であり、MBL の血中濃度（1~2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）よりも低いこと、性差や年齢による影響を受けないこと、MBL の血中濃度との相関性がないことを報告している<sup>31)</sup>。同じく、高橋らは CL-K1 ELISA を用いて、アメリカの播種性血管内血液凝固（DIC）患者で、CL-K1 上昇を見出している<sup>32)</sup>。DIC は、多臓器機能障害と高い死亡率を示す重篤な疾患で、早期の治療が重要だが、現在のところ有用なバイオマーカーが存在しない。本報告は、血中 CL-K1 濃度と DIC の間の関係を示した初めての報告であるが、様々な DIC の診断基準が国や診療科によっても存在するため、さらなる国際的な共同研究が必要であると考えられる。さらに、ごく最近、血中で CL-K1 と CL-L1 が hetero complex を形成して存在することが報告されるなど<sup>33)</sup>、CL-K1 関連分子と補体活性化の役割について次々と新発見が続き、今後も未知の生物学的機能の発見が予想される。

## 5. 将来のコレクチン研究の展望

これらのコレクチン関連分子の機能は、従来の単なる生体防御機能という、一元的な解釈では括れないと考えられる。既に、脊椎動物の最も祖先に近いナメクジウオにおいて、50 個の C1q 様遺伝子、66 個のコレクチン様遺伝子、41~98 個のフィコリン様遺伝子が存在し、3 個の MASP 遺伝子と補体系関連システムの存在が明らかになっている<sup>2, 3)</sup>。ナメクジウオ出現後、2 回の遺伝子重複を繰り返し、人への進化に至っていることが、脊椎動物のゲノム研究結果から近年明らかになっている。コレクチンの中では、肺コレクチンである SP-A と SP-D は、補体系を活性化しない例外的な非補体活性化コレクチンである。肺は、常に外界にさらされているので、ここで過度の免疫反応が起こると、肺全体に大きなダメージを与えて呼吸不全に陥るので、あえて補体活性化能を喪失させて、直接的なオプソニンや中和作用がメインに働くように、機能を限定させた可能性が考えられる。しかしながら、これら以外の補体関連コレクチンは、局所において補体活性化が常に一義的に働くことにセットされているように思える。その役割としては、今までに明らかにされてきた生体防御だけでなく、初期発生や血管増殖因子様の活性や臓器形成に関与する機

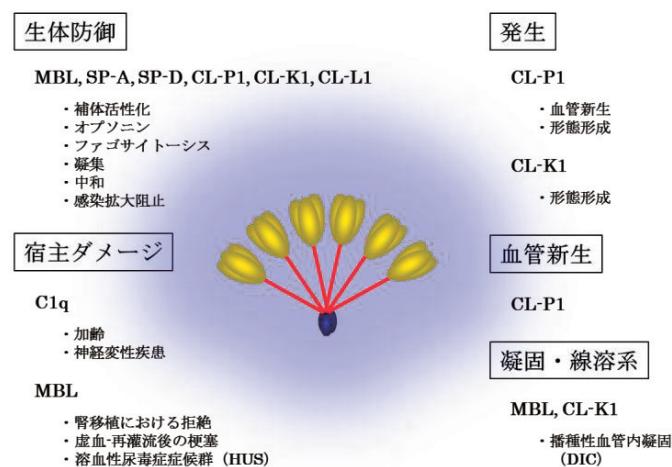


図 7. コレクチンの多様な生物学的機能

能、体の恒常性の維持などの、さまざまな生物学的機能を担っていることが推測される(図7)。コレクチン関連分子研究が、ようやく自然免疫一辺倒なステレオタイプの研究から脱却して、新たな方向性を見せ始めている。

#### 【文献】

- 1) Ohtani K et al. Biological functions of the novel collectins CL-L1, CL-K1, and CL-P1. *J Biomed Biotechnol.* 2012:493945 (2012)
- 2) Ohtani N et al. New Aspects of collectin functions. *Glycoscience: Biology and Medicine.* 1029-1036 (2014)
- 3) Huang S et al. Genomic analysis of the immune gene repertoire of amphioxus reveals extraordinary innate complexity and diversity. *Genome Res.* 18, 1112-1126 (2008)
- 4) Kawasaki N et al. Isolation and characterization of a mannan-binding protein from human serum. *J Biochem.* 94, 937-947 (1983)
- 5) Super M et al. Association of low levels of mannan-binding protein with a common defect of opsonisation. *Lancet* 25, 1236-1249 (1989)
- 6) Medzhitov R, Janeway C Jr. The Toll receptor family and microbial recognition. *Trends Microbiol.* 8, 452-456 (2000)
- 7) Sumiya M et al. Molecular basis of opsonic defect in immunodeficient children. *Lancet* 337, 1569-1570 (1991)
- 8) Wakamiya N et al. Isolation and characterization of conglutinin as an influenza A virus inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun.* 187, 1270-1278 (1992)
- 9) Kase T et al. Human mannan-binding lectin inhibits the infection of influenza A virus without complement. *Immunology* 97, 385-392 (1999)
- 10) Hartshorn KL et al. Human mannose-binding protein functions as an opsonin for influenza A viruses. *J Clin Invest.* 91, 1414-1420 (1993)
- 11) Hartshorn KL et al. Evidence for a protective role of pulmonary surfactant protein D (SP-D) against influenza A viruses. *J Clin Invest.* 94, 311-319 (1994)
- 12) Job ER et al. Pandemic H1N1 influenza A viruses are resistant to the antiviral activities of innate immune proteins of the collectin and pentraxin superfamilies. *J Immunol.* 185, 4284-4291 (2010)
- 13) Ling MT et al. Mannose-binding lectin contributes to deleterious inflammatory response in pandemic H1N1 and avian H9N2 infection. *J Infect Dis.* 205, 44-53 (2012)
- 14) Aramini B et al. Donor surfactant protein D (SP-D) polymorphisms are associated with lung transplant outcome. *Am J Transplant.* 13, 2130-2136 (2013)
- 15) Munster JM et al. Association between donor MBL promoter haplotype and graft survival and the development of BOS after lung transplantation. *Transplantation* 86, 1857-1863 (2008)
- 16) Berger SP et al. Association between mannose-binding lectin levels and graft survival in kidney transplantation. *Am J Transplant.* 5, 1361-1366 (2005)
- 17) Worthley DL et al. Donor mannose-binding lectin deficiency increases the likelihood of clinically significant infection after liver transplantation. *Clin Infect Dis.* 48, 410-417 (2009)
- 18) Fiane AE et al. Low mannose-binding lectin and

- increased complement activation correlate to allograft vasculopathy, ischaemia, and rejection after human heart transplantation. *Eur Heart J.* 26, 1660-1665 (2005)
- 19) Pavlov VI et al. Endogenous and natural complement inhibitor attenuates myocardial injury and arterial thrombogenesis. *Circulation* 126, 2227-2235 (2012)
- 20) Osthoff M et al. Mannose-binding lectin deficiency is associated with smaller infarction size and favorable outcome in ischemic stroke patients. *PLoS One* 6, e21338 (2011)
- 21) Schwaeble WJ et al. Targeting of mannan-binding lectin-associated serine protease-2 confers protection from myocardial and gastrointestinal ischemia/reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108, 7523-7528 (2011)
- 22) Ohtani K et al. The membrane-type collectin CL-P1 is a scavenger receptor on vascular endothelial cells. *J Biol Chem.* 276, 44222-44228 (2001)
- 23) Jang S et al. Scavenger receptor collectin placenta 1 (CL-P1) predominantly mediates zymosan phagocytosis by human vascular endothelial cells. *J Biol Chem.* 284, 3956-3965 (2009)
- 24) Mori K et al. Scavenger receptor CL-P1 mainly utilizes a collagen-like domain to uptake microbes and modified LDL. *Biochim Biophys Acta.* 1840, 3345-3356 (2014)
- 25) Koyama S et al. The induction of human CL-P1 expression in hypoxia/reoxygenation culture condition and rat CL-P1 after ischemic/reperfusion treatment. *Biochim Biophys Acta.* 1810, 836-842 (2011)
- 26) Fukuda M et al. Molecular cloning and functional analysis of scavenger receptor zebrafish CL-P1. *Biochim Biophys Acta.* 1810, 1150-1159 (2011)
- 27) Bulla R et al. The complement system at the embryo implantation site: friend or foe? *Front Immunol.* 3:55 (2012)
- 28) Agostinis C et al. An alternative role of C1q in cell migration and tissue remodeling: contribution to trophoblast invasion and placental development. *J Immunol.* 185, 4420-4429 (2010)
- 29) Bossi F et al. A non-complement-fixing antibody to  $\beta 2$  glycoprotein I as a novel therapy for antiphospholipid syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 111, 4209-4214 (2014)
- 30) Rooryck C et al. Mutations in lectin complement pathway genes *COLEC11* and *MASPI* cause 3MC syndrome. *Nat Genet.* 43, 197-203 (2011)
- 31) Yoshizaki T et al. Comparison of human blood concentrations of collectin kidney 1 and mannan-binding lectin. *J Biochem.* 151, 57-64 (2012)
- 32) Takahashi K et al. Elevated plasma CL-K1 level is associated with a risk of developing disseminated intravascular coagulation (DIC). *J Thromb Thrombolysis.* 38, 331-338 (2014)
- 33) Henriksen ML et al. Heteromeric complexes of native collectin kidney 1 and collectin liver 1 are found in the circulation with MASP and activate the complement system. *J Immunol.* 191, 6117-6127 (2013)

# 遺伝性血管性浮腫（HAE）ガイドライン 改訂 2014 年版 の発表にあたって

堀内孝彦

九州大学病院別府病院内科

## 【遺伝性血管性浮腫と C1 インヒビター】

遺伝性血管性浮腫（HAE）は、補体 C1 インヒビター（C1-inhibitor; C1-INH）の先天的異常によって全身のさまざまな部位に発作性の浮腫を生じる遺伝性疾患である。C1-INH は文字通り補体 C1 のプロテアーゼ活性を阻害して補体の異常な活性化を抑制する制御因子であるが、同時にキニン・カリクレイン系、凝固・線溶系の活性化を抑制する作用もあわせ持っている。C1-INH の異常によってブレジキニン産生が亢進し血管透過性が亢進することによって浮腫が生じる。また HAE では補体活性化の結果生じた C3a、C5a などのアナフィラトキシンも浮腫の病態に一部かかわると考えられる。臨床的には皮膚、腸管、喉頭の 3 つの領域の発作性浮腫が重要である。皮膚の場合は顔面や口唇、四肢に限局して指圧痕を残さない浮腫（non-pitting edema）を生じる。腸管に起きれば激しい腹痛を生じ、喉頭に浮腫を生じると呼吸困難や窒息をきたしうるため、救急を受診することも稀ではない。重篤な病態を起こしうること、C1-INH の補充療法が可能であることから見逃してはならない疾患である。HAE の頻度は 5 万人に 1 人程度と推測されているが、わが国での実態は不明な点が多い。

## 【HAE ガイドライン作成の背景とその改訂】

2010 年にわが国最初の HAE 診療ガイドラインが補体研究会によって発表された<sup>1, 2, 3)</sup>。このガイドラインは補体研究会運営委員であった大井洋之先生の強いリーダーシップのもとに作成された。ガイドライン作成の大きな理由は、HAE の疾患認知度がきわめて低く、見過ごされて適切な治療を受けられない患者がしばしば存在することであった。さらなる問題は適切に診断されず対応が遅れた場合に、喉頭浮腫などにより死に至る患者も稀ならず報告されていることであった。HAE という疾患を知ってさえいれば、診断は比較的容易であり有効に治療することもできるのに、疾患の認知度が低いというだけで命を落とす患者がいるというきわめて厳しい現実がある。疾患の啓発を進めるための第一歩として HAE の診療ガイドラインを作成する必要があった。HAE ガイドライン 2010 の発表後 4 年半を経過し、その間各方面からたくさんのご意見をいただいた。これらのご意見を参考として、今回 HAE ガイドライン改訂 2014 版を発表する。

## 【改訂 2014 年版のポイント】

今回の改訂点は 2 つである。「発作時の治療」は従来の表を改訂し、「小児ならびに妊婦への

「発作時の治療」は追加とした。わが国において現時点では 2010 年当時と比べても治療法、診断方法に大きな変化がないため最小限の改訂とした。

### 1) 発作時の治療

2010 年版の表では、トラネキサム酸、経過観察が+ (施行する) であったが、今回の改訂版では- (施行しない) とした。喉頭浮腫のような緊急事態には C1 インヒビター補充療法が最優先されるべきである。また喉頭浮腫の場合でも経過観察はもちろん必要であるので 2010 年版では+としたが、「何もないで経過を見る」と誤解を受ける可能性があるので-とした。

### 2) 小児ならびに妊婦への発作時の治療

#### ・小児の場合

欧米では発作時の治療薬としてヒト血漿由来 C1 インヒビター製剤に小児の適応があり(欧州連合のみ、米国は 12 歳以上)、投与量 20U/kg での有効性と安全性が示されている。

#### ・妊婦の場合

妊婦を対象とした症例対照研究はまだ

なされていないが、安全性と有効性からもヒト血漿由来 C1 インヒビター製剤は第一選択薬である。

### 【文献】

- 1) 遺伝性血管性浮腫(HAE)ガイドライン 2010 (補体研究会)  
<http://square.umin.ac.jp/compl/HAE/HAEGuideline.html>
- 2) Horiuchi T, Ohi H, Ohsawa I, Fujita T, Matsushita M, Okada N, Seya T, Yamamoto T, Endo Y, Hatanaka M, Wakamiya N, Mizuno M, Nakao M, Okada H, Tsukamoto H, Matsumoto M, Inoue N, Nonaka M, Kinoshita T: Guideline for Hereditary Angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research - secondary publication. *Allergol Int* 61(4): 559-562 (2012)
- 3) 堀内孝彦：遺伝性血管性浮腫 (HAE) ガイドライン 2010  
～作成の背景とその意義～  
補体 51(1): 16-20 (2014)

# 遺伝性血管性浮腫（HAE）ガイドライン

## 改訂 2014 年版

一般社団法人日本補体学会 HAE ガイドライン  
作成委員会

### 責任者

堀内孝彦（九州大学病院別府病院）

### 一般社団法人日本補体学会メンバー

大澤 熱（順天堂大学医学部）

岡田秀親（（株）蛋白科学研究所）

塚本 浩（九州大学大学院医学研究院）

中尾実樹（九州大学大学院農学研究院）

木下タロウ（大阪大学微生物病研究所）

高橋 実（福島県立医科大学医学部）

野中勝（東京大学大学院理学系研究科）

松下操（東海大学工学部）

関根英治（福島県立医科大学医学部）

山本哲郎（済生会熊本病院）

若宮伸隆（旭川医科大学医学部）

藤田禎三（福島県立総合衛生学院）（監事）

瀬谷 司（北海道大学大学院医学研究科）（監事）

井上徳光（大阪府立成人病センター研究所）（事務局長）

大井洋之（名誉会員）

2014 年 12 月

## 本ガイドラインの目的

本ガイドラインは、広く一般の臨床医を対象に、遺伝性血管性浮腫（Hereditary angioedema: HAE）の的確な診断と治療に役立てていただくために補体研究会が作成しました。

HAE は、補体成分 C1 インヒビター(C1-INH)の欠損によるもので、疾患を知つていれば診断は比較的容易です。診断がつけば有効な治療を受けることができます。診断がつかず苦しまれている患者さんが、迅速に診断され、的確に治療されることを願っております。なお、このガイドラインは医学の進歩に則して適宜更新していく予定です。

## 遺伝性血管性浮腫の診断と治療

### 1. 痘学 1万人に1人～15万人に1人（5万人に1人との報告が多い）

### 2. 病型

#### 1) I型（HAE 全体の 85%）常染色体優性遺伝

C1 インヒビタータンパク量低値、C1 インヒビター活性低値

#### 2) II型（HAE 全体の 15%）常染色体優性遺伝

C1 インヒビタータンパク量正常または上昇、C1 インヒビター活性低値

#### 3) III型（稀）エストロゲン依存性、ほとんど女性に発症、病態の詳細は不明であるが、一部には凝固第 XII 因子の変異を認める。

C1 インヒビタータンパク量正常、C1 インヒビター活性正常

※ 家族歴のない孤発例は、HAE 全体の約 25% に認められている。

### 3. 診断

#### 1) 遺伝性血管性浮腫を疑う症候

- ・皮下浮腫、粘膜下浮腫（痛みを伴わない、あらゆる部位）
- ・消化器症状（腹痛、吐き気、嘔吐、下痢）
- ・喉頭浮腫（3歳以下では稀、喉頭浮腫を生じたにもかかわらず適切に治療をされない場合の致死率は 30%）
- ・発作は精神的ストレス、外傷や抜歯、過労などの肉体的ストレス、妊娠、生理、薬物などで誘発される。
- ・発作は通常 24 時間でピークとなり 72 時間でおさまるが、それ以上続くこともある。
- ・家族歴がある。
- ・発症は 10～20 歳代が多いが、あらゆる年齢で発症しうる。

## 2) スクリーニング

- ・ C1 インヒビター活性（保険適応）で低値となる。
- ・ C4 値は発作時にほとんどすべての症例で基準値以下となり、非発作時でも 98% の症例で基準値以下となるため、C4 測定は有効な目安になる。

## 3) さらに詳しく病型を検討する場合

- ・ C1 インヒビターアイソレート（保険適応外）を行う。

低値であれば I 型 HAE

正常値ならば II 型 HAE

## 4) 家族歴がない場合、後天性血管性浮腫との鑑別が必要となる

- ・ C1q（保険適応外）が低値であれば後天性とされているが、遺伝性の場合でも低値を示す場合がある。
- ・ 確定診断のためには、遺伝子解析が必要となる。

## 5) III 型 HAE を疑う場合は、第 XII 因子の変異の可能性がある。

## 6) HAE と鑑別が必要な疾患として、後天性血管性浮腫（Acquired angioedema: AAE）、薬剤性血管性浮腫、アレルギー性血管性浮腫などがある。

## 4. 発作時の治療

基本は C1 インヒビター補充療法が望ましいが、入手困難な場合はトラネキサム酸を選択する場合もありうる。

### 1) 皮下浮腫（顔、頸部以外）

C1 インヒビター補充療法（50kg 以下 500 単位、50kg 以上 1000～1500 単位 静注）

トラネキサム酸（15 mg/kg 4 時間毎）

### 2) 皮下浮腫（顔、頸部）

C1 インヒビター補充療法（50kg 以下 500 単位、50kg 以上 1000～1500 単位 静注）

トラネキサム酸（15 mg/kg 4 時間毎）

### 3) 腹部症状

C1 インヒビター補充療法（50kg 以下 500 単位、50kg 以上 1000～1500 単位 静注）

トラネキサム酸（15 mg/kg 4 時間毎）

### 4) 喉頭浮腫

C1 インヒビター補充療法（50kg 以下 500 単位、50kg 以上 1000～1500 単位 静注）

ICU における気管内挿管、気管切開

表 発作時の治療

発作時の治療	喉頭浮腫	皮下浮腫 顔・頸部	皮下浮腫 顔・頸部以外	腹部症状
経過観察*1	—	+	+	+
トラネキサム酸	—	+	+	+
C1 インヒビター 補充療法*2	+	+	+/-	+
ICU での処置*3	+	—	—	—

\*1 経過観察は症状発現時は常に必要であるが、喉頭浮腫では ICU での処置が望ましい。

\*2 病歴から HAE が疑われかつ緊急の場合、確定診断を待たずに C1 インヒビター補充療法を施行する選択肢はあります。

\*3 腹部症状で ICU に搬送される場合もある。

## 5. 短期予防

1) 歯科治療（侵襲性が弱い場合）など小ストレス時

C1 インヒビター補充療法の準備の上ならば予防は必要なし

2) 歯科治療（侵襲性が強い場合）外科手術など大ストレス時

術前 1 時間前の C1 インヒビター補充療法（50kg 以下 500 単位、50kg 以上 1000~1500 単位  
静注）更に 2 度目の C1 インヒビター補充療法の準備をしておく

## 6. 長期予防

1 ヶ月に 1 回以上、1 ヶ月に 5 日以上の発作期間、喉頭浮腫の既往歴の場合検討する。

1) トラネキサム酸

30-50mg/kg/日を 1 日 2-3 回に分けて服用

副作用 筋肉痛、筋力低下、疲労感、血圧低下

2) ダナゾール

2.5mg/kg/日（最大 200mg/日）を 1 ヶ月、もし無効ならば 300mg/日を 1 ヶ月、更に無効ならば 400mg/日を 1 ヶ月

200mg/日で有効ならばその後 100mg/日を 1 ヶ月、50mg/日または 100mg/隔日へ減量する。

禁忌：小児、妊婦、授乳中、癌患者

副作用：男性化、肝障害、高血圧、脂質異常、多血症、出血性膀胱炎

経過観察：6 ヶ月毎の血液検査が必要、また 200mg/日以上の場合 6 ヶ月毎の

腹部エコー、200mg/日以下の場合 1 年毎の腹部エコーが必要（肝腫瘍出現の可能性があるため）

## 7. 小児ならびに妊婦への発作時の治療

### 1) 小児の場合

欧米では発作時の治療薬としてヒト血漿由来 C1 インヒビター製剤に小児の適応があり(欧州連合のみ、米国は 12 歳以上)、投与量 20 単位/kg での有効性と安全性が示されている。

### 2) 妊婦の場合

妊婦を対象とした症例対照研究はまだなされていないが、国際的には安全性と有効性からもヒト血漿由来 C1 インヒビター製剤は第一選択薬である。

※ ただしわが国では小児、妊婦に対する安全性は確立されていないため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に投与する。

## 診断のための参考事項

### 遺伝性血管性浮腫を軽度疑う場合

血清 C4 測定を行う。

**低値**→ C1 インヒビター活性測定を行う。

**正常**→ 遺伝性血管性浮腫はほぼ否定できる。

### 遺伝性血管性浮腫を強く疑う場合

C1 インヒビター活性測定を行う。

**低値**→ C1 インヒビター欠乏による血管性浮腫と診断できる。

・家族歴がある→ 遺伝性血管性浮腫と診断できる。→ C1 インヒビターアクティビティ測定を行う

→ 低値の場合は I 型、正常または上昇の場合は II 型と診断できる。

・家族歴がない→ 血清 C1q 測定を行い低値ならば後天性血管性浮腫の可能性がある

るとされるが例外も多い。→ 確定診断のためには遺伝子解析が望ましい。

**正常**→ III 型や薬剤性血管性浮腫を疑う→ 薬剤服用歴(とくに降圧剤、エストロゲン製剤)の確認。

※ なお、III 型は日本人での報告はないが、欧米の報告では家族性があり、ほとんど女性に発症する。

## 付記

1. 本ガイドラインにご意見がある方はご連絡ください。

(一般社団法人 日本補体学会 副会長 堀内孝彦 e-mail: [horiuchi@beppu.kyushu-u.ac.jp](mailto:horiuchi@beppu.kyushu-u.ac.jp))

2. C1 インヒビターの活性測定、タンパク定量、遺伝子解析についてご相談がある方は、

一般社団法人 日本補体学会のホームページ (<http://square.umin.ac.jp/compl/>) をご覧ください。

3. C1 インヒビター製剤は、製剤名 ベリナート P (CSL ベーリング社)。

CSL ベーリング社のホームページ(<http://www.cslbehring.co.jp>)、あるいは遺伝性血管性浮腫専用のホームページ「HAE 情報センター」(<http://www.hae-info.jp/>) から情報を得ることができます。

トラネキサム酸は、薬剤名 トランサミン（第一三共）など。

ダナゾールは、薬剤名 ボンゾール（田辺三菱）など。

## 参考文献

- 1) Bowen T, et al. Canadian 2003 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 114: 629-637, 2004
- 2) Bowen T, et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 100 (Suppl 2): S30-S40, 2008
- 3) Cichon S, et al. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman Factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet* 79: 1098-1104, 2006
- 4) Gompels MM, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 139: 379-394, 2005
- 5) Horiuchi T, et al. Guideline for hereditary angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research - secondary publication. *Allergol Int* 61(4):559-62, 2012
- 6) Craig T, et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J* 5(12):182-199, 2012
- 7) Caballero T, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 129(2):308-320, 2012
- 8) Wahn V, et al. Hereditary Angioedema (HAE) in children and adolescents—a consensus on therapeutic strategies. *Eur J Pediatr* 171(9):1339-1348, 2012
- 9) Yamamoto T, et al. Hereditary angioedema in Japan: Genetic analysis of 13 unrelated cases. *Am. J. Med. Sci.* 343(3): 210-214, 2012
- 10) Iwamoto K, et al. Novel and recurrent C1 inhibitor gene mutations in nine Japanese patients with

hereditary angioedema. *J. Dermatol. Sci.* 68(1): 68-70, 2012

- 11) Ohsawa I, et al. Clinical and laboratory characteristics that differentiate hereditary angioedema in 72 patients with angioedema. *Allergol. Int.* 63(4): 595-602, 2014

# 補体シンポジウム 51 年の足跡

北村 肇

神戸常盤大学 保健科学部 客員教授

## 【はじめに】

第 1 回補体シンポジウムは、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、そこでは、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”であったのである。以来半世紀、補体シンポジウムは毎年欠かさず開催され続けてきた。50 年間積み重ねた成果は目覚ましく、今では補体系の大凡の全容がわかるまでになっている。

そして本年、補体シンポジウムは第 51 回を迎えた。次の半世紀へ踏み出したことになる。また、本年、正式の学会への昇格、即ち、“補体シンポジウム”から“一般社団法人 日本補体学会”への移行が決定した。若い時代から補体研究/補体シンポジウムに傾倒してきた筆者には、感慨深いものがある。本文では、学会への移行を記念し、更なる発展を期待して、補体シンポジウムの 51 年の歴史の足跡を辿ってみる。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(テーマと成果)を、表 1 にまとめた。51 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。当時、判明している補体経路は古典経路のみで、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を中心であった。後に、白血球走化性因子、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 の名称で)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の最初の報告がある。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、欧米よりも遙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51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。

先ず、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すでに発見されており、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が示された。

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、麻疹ウイ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

表1 様体シンポジウム 51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、橘武彦、藤井源七郎、西岡久寿弥、高橋守信、真弓忠、松橋直、井上公藏、稻井真弥、永木和義、酒井好古	抗体の補体結合 C3群は、C3'c, C3'b, C3'e, C3'f, C3'a, C3'd～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 稻井真弥	日韓基本条約調印	(初) 鳥巣要道、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 $\beta$ 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、橘、小林敏夫、長島、稻井、藤井、勝田保男	C1-INAの精製 免疫殺菌、免疫食菌反応 C3と $\beta$ 1C、SLEのCH50と $\beta$ 1C 国際会議報告:nomenclature (C3d→C9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、白石聰、広瀬俊一、谷本潔昭	抗補体成分抗体作成 C3 inactivator精製、aggregated $\gamma$ 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 稻井真弥	ドル・ショック、 スモン訴訟	(座) 高橋守、真弓、橘、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 $\beta$ 1C/1Aと $\beta$ 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 鳥巣要道	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、橘、岡田秀、酒井、近藤、園崎秀吉、永木、鳥巣、米増、広瀬、高橋守、谷本 (初) 飯田恭子、山本健一、大井洋之、尾上薰	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、鳥巣、稻井、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 肉芽腫で 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 井上公藏	日中平友好条約調印、 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、 鳥巣、深山、辻、橋、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 橋武彦	川治温泉ホテル火災、 1 億円拾得事件	(座) 長沢、高田、稻井、 井上、広瀬、鳥巣、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、 橋、酒井、稻井、岡田、竹村、 嶋田孝吉、高橋、辻、 天野、鳥巣、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 白石聰	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、橋、鳥巣、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、鳥巣、 永木、近藤、白石、天野、 酒井、稻井、高橋、橋、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 稻井真弥	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 合成高分子材料による補体活性化 B 因子阻害タンパク 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、稻田、飯田、奥田、坂井、徳永、北村、稻井、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、切尔ノブイリ原発事故	(座) 近藤、北村、高橋、徳永、稻井、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 アンカーラインパクを欠損
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、カブトガニの補体 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、畠中道代、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 アンカーラインパクの細胞培養系 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・普賢岳で火碎流、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 (in vitro) 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 アンカーラインパクの構造 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 抗補体薬 FUT-187 の効果

第 30 回 1993 東京 西岡久寿 弥 (大井)	細川連立内閣 発足、 天皇沖縄訪問、 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) 櫻本泰雄、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が関与
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-INa による MASP 活性制御、 MASP と $\alpha$ 2M の結合 ヒト精巣の 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 と補体が関与 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 $\alpha$ (EF-1 $\alpha$ ) 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)ループス腎炎の糸球体に 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値(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、 <i>Xenopus</i> 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、ジャワ島大地震	(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	カブトガニの補体、 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 カブ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		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 Clq 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、畠中、 遠藤、	PNH のクローン拡大に関する遺伝子 HMGA2 同定 異常クローンの良性腫瘍様増殖 臍島移植における 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、 中山教授にノ 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
第 51 回 2014 神戸 畠中道代	御嶽山噴火、 理研・小保方氏 朝日新聞虚偽 捏造記事認定	(座) 関根、中尾、野中、 高橋、西村純一、水野正、 塚本、宮川	腹膜炎-敗血症モデルにおける MASP-1/3 の役割 PNH における溶血と酸化ストレス 自己免疫性神経疾患に Eculizumab も C1-INH も有効 遺伝子解析 3 報 (C3 欠損症、C1q 欠損症 & aHUS) 補体測定依頼受託の現状と問題点

表2 補体シンポジウム 51 年のテーマ、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 36~51 回) 1998~2014
基 礎	古典経路	制御因子 (液性&膜性)	遺伝子解析
	活性化機構	レセプター	レクチン経路発展
	溶血法、 IA	新しい機能 (IC 可溶化、 IC 運搬、抗体産生増強、 沈降反応阻害、アポトーネ シス細胞の除去)	新しい LP 関連タンパク
	測定法	IC 運搬、抗体産生増強、 沈降反応阻害、アポトーネ シス細胞の除去)	制御タンパク・レセプターの新機能
	精製法	系統発生・進化	自然免疫
	構造 機能 (免疫溶解、貪食) 第 2 経路	系統発生・進化 肝外 ( <i>in vitro</i> ) 産生 レクチン経路登場	系統発生・進化 GPI-アンカー
臨 床	SLE	補体成分欠損症	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)
	肝臓疾患	biomaterial と補体	大腸がん (便中 D 因子)
	腎疾患	NeF	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)
	Cold Activation 現象 補体成分欠損症	腎疾患と D 因子 PNH 欠損症の遺伝子解析	

表3 捕体研究の歴史から見た、捕体関連疾患の4つのタイプ

4型	活性化型	欠損型	疾患形成参加型	単独タンパク異常型
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	種々
疾患	SLE、 腎炎、 肝疾患 (CA)	補体成分欠損症	aHUS、動脈硬化、 アルツハイマー、 PNH、 HCV(+)MPGN、 SIRS(ショック)、 血栓形成性腎炎、 加齢黄斑変性、 HUVS、移植片拒絶	大腸がん (DAF)、 慢性腎疾患 (D因子)、 Buerger's disease 3M症候群 先天性PIGA欠損症
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 (活性化不全)	局所で、活性化が疾患形成に参加	当該タンパクが特異的に増加、活性化とは無関係
血清中の補体	消費による減少	産生不能	消費は軽度	消費は殆どない (D因子増加は例外)
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	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	原疾患の治療

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、一部の捕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、捕体研究の流れが、この表か

らわかる。

#### 【捕体関連疾患の分類】

一方、51 年の臨床捕体研究の歴史から見ると、捕体関連疾患はいくつかのグルー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“捕体欠損型”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

表 4 極体測定法

測定対象	方法 (呼称)	測定原理	使用試薬など
蛋白濃度	個々の成分 SRID、ロケット法、ネフェロメトリー、比濁法、ELISA	ゲル内沈降反応、EIAなどの免疫化学的測定	特異抗体
分解産物	C3a, C5a, Bbなどの活性化フラグメント測定	RIA、EIAなどの免疫化学的測定	モノクローナル抗体
	補体値 (CH50)	古典経路を介する免疫溶血反応	感作ヒツジ赤血球 (EA)
一括	リポゾーム法	古典経路を介する MAC 形成	
	ACH50	第2経路を介する溶血反応	ウサギ赤血球 (Er)
活性	Wielisa (商品名)	3つの異なる経路を介する MAC 形成を ELISA 法で検出	
個々の成分	溶血活性法	免疫溶血反応	中間生成体、精製補体成分
C1-C2 & C3-C9	C42 generation assay (C42 Tmax 法)	2段階免疫溶血反応	EA & NHS

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極体検査測定は、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。報告された極体関連疾患には、以上の 3 群に属さないものがある。“単独タンパク異常型”である。大腸がん患者で增量する便中 DAF、慢性腎疾患で著増する血清 D 因子、ビュルガー病と C7 の多型性との密接な関連、などである。このタイプは、補体活性化とは無縁で、単独タンパクと疾患との関連を示し、診断にも役立つものである。最近話題の、(精神) 発達障害を起こす、先天性の極体関連タンパク欠損症 (3M 症候群や先天性 PIGA 欠損症) もこのグループに入れることができよう。

以上の補体関連疾患の分類を表 3 にまとめた。

#### 【補体測定法の変遷と今後】

一方、筆者は以前より、他施設の臨床ベッドサイド現場からの、補体相談や補体測定の依頼を受けてきた。2007 年からは、神戸常盤大学（畠中教授、北野助教 & 北村顧問）で対応しているが、その存続が困難になりつつある。今後の補体研究会/補体学会の発展のためには、また一般臨床家への補体の啓蒙のためには、放置できない問題であろう。そこで、補体測定法の歴史と現在の問題点、今後について述べる。

先ず、補体の測定は、タンパク測定と活性測定に分けられる (表 4)。前者は、特異抗体を用いて、個々のタンパクの濃度を、その抗原性を指標として測定するものであり、後者は、活性化経路を動かし

て、MAC の形成を指標として測定する。歴史的には、タンパク測定は、初期の頃 single radial immuno-diffusion (SRID) やロケット法など、ゲル内沈降反応が用いられていたが、現在は ELISA 法が用いられている。特徴は、元のタンパクだけではなく、活性化フラグメント（分解産物）も検出されることである。一方、活性測定は、検体中のタンパクだけでいずれかの経路を活性化させて MAC 形成を検出する一括測定が頻繁に使われている。一括測定なので、低値でも問題の部分を特定できないが、スクリーニングとしては、有効である。以前は EA やウサギ赤血球などを使う溶血法が用いられていたが、現在では、ELISA 法で各経路が測定できる。EA を使って古典経路による溶血を検出する方法は、以前は（血清）補体価と呼ばれていたが、現在では CH50 と呼ばれ頻用されている。また、溶血法による個々の補体成分活性測定や、特殊な中間生成体や reagent を必要とせず、低補体の解析に便利な C42 generation assay がある。これら、活性法の特徴は、活性化フラグメント（分解産物）は検出されず、native な成分だけが検出されることである（表 4）。

問題の一つは、補体関連疾患の拡大にある。既述のように、以前は、臨床側で補体相談/補体解析の対象になっていた疾患は活性化型と欠損型がほとんどであったが、最近は aHUS などの疾患形成参加型

疾患を疑う症例の補体解析依頼も多くなっている。このグループの疾患の場合、活性化の程度は軽度であることが多い、患者血清の CH50 や C4/C3 の測定では、解決しないことが多い。微量の補体活性化を検出できる測定法が必要になっている。もう一つの問題は、補体活性測定法、特に補体成分活性測定法である。溶血法は、余りに煩雑（特殊な intermediate cell や試薬が必要、時間と手間がかかる、手技や最終データのための計算も煩雑）で現代の測定法にはそぐわない、ELISA による活性測定法は、今のところ精度が低い。従って、新しい活性測定法の開発が待たれる。

以上より今後は、1) 広範囲な補体関連タンパク (LP 成分や制御タンパクを含む) の測定、2) 新しい活性測定法の開発、3) 錐敏且つ再現性の高い、活性化フラグメントの測定（局所での補体活性化を定量）、が必要になるであろう。

以上、半世紀に亘る、我が国での補体研究を振り返り、その成果について述べた。同時に、測定法の今後の課題について考察した。

日本補体学会に移行した補体研究会の更なる発展を期待する。

・・・編集後記・・・

1964年に第1回補体シンポジウムを開催してから、50年の歴史を歩んできた補体研究会は、次の50年の歴史を刻むべく、51年目に一般社団法人日本補体学会として生まれ変わり、学会誌「補体」を発刊しました。さらに今回、第51回補体シンポジウム講演集を含む「補体」Vol. 51のNo. 1に続き、Vol. 51のNo. 2の発刊に至りました。年末の大変お忙しい時期に原稿をお願いしたにも関わらず、力のこもった原稿をお寄せいただき、ご寄稿いただきました先生方に深く感謝いたします。

Vol. 51のNo. 2は、一般社団法人日本補体学会として、最初の学会誌となりました。画期的な抗補体薬の登場とその後の適応疾患の拡大と共に、一般社団法人日本補体学会の役割が増してきています。事務局といったましても、この怒濤のような変化に何とか対応しようと日々模索しています。何かといたらない点等あるかと思いますが、若宮会長の元、一般社団法人日本補体学会を成長軌道に乗せていくたいと考えています。補体学会の会員の皆様の暖かいご支援・ご指導よろしくお願いいたします。

一般社団法人日本補体学会事務局長

井上徳光

大阪府立成人病センター研究所

腫瘍免疫学部門

---

補体 第51巻 第2号 (2014)

---

平成26年12月22日 発行

編集長 井上徳光

発行者 若宮伸隆

発行所 一般社団法人日本補体学会

〒537-8511 大阪市東成区中道1-3-2

大阪府立成人病センター研究所 腫瘍免疫学部門内 日本補体学会事務局

TEL: 06-6972-1181 (ext. 4101) FAX: 06-6973-5691

E-mail: hotai-gakkai@umin.ac.jp

URL: <http://square.umin.ac.jp/compl/index.html>

印刷所 日本印刷出版株式会社

〒553-0006 大阪市福島区吉野1-2-7

TEL: 06-6441-6594 FAX: 06-6443-5815

