

補体

Vol.52
No.2
2015

- 会長挨拶「日本補体学会の1年の歩み」 ······ 若宮伸隆
- 総説「Antisense Homology Box (AHB) 理論に基づいての補体成分機能制御技術の開発経過」 ······ 岡田秀親
- 総説「補体と発作性夜間ヘモグロビン尿症」 ··· 木下タロウ
- 総説「補体異常値を示す疾患とそのメカニズム」
··· 関根英治・大森智子・町田 豪
- 学会報告「第5回HUS & related disorders
国際カンファレンスに参加して」 ······ 日高義彦
- 学会報告「第15回European Meeting on Complement in
Human Diseasesに参加して」 ······ 井上徳光
- 教室紹介「順天堂大学腎臓内科学講座 補体グループの紹介」
··· 大澤 勲



補体

VOL. 52. No.2 (2015)

目 次

■ 会長挨拶 「日本補体学会の1年の歩み」	若宮伸隆 … 1
■ 総説 「Antisense Homology Box (AHB) 理論に基づいての補体成分機能制御技術の開発経過」 岡田秀親 … 3	
■ 総説 「補体と発作性夜間ヘモグロビン尿症」	木下タロウ … 7
■ 総説「補体異常値を示す疾患とそのメカニズム」 関根英治・大森智子・町田 豪 … 14	
■ 学会報告 「第5回 HUS & related disorders 国際カンファレンスに参加して」 日高義彦 … 27	
■ 学会報告 「第15回 European Meeting on Complement in Human Diseases に参加して」 井上徳光 … 29	
■ 教室紹介 「順天堂大学腎臓内科学講座 補体グループの紹介」 大澤 熊 … 33	
■ 一般社団法人日本補体学会定款	… 35
■ 一般社団法人日本補体学会補体学会細則	… 50
■ 一般社団法人日本補体学会学会誌 論文投稿規程	… 53
■ 一般社団法人日本補体学会賛助会員・理事一覧	… 58
■ 編集後記	… 59

日本補体学会の1年の歩み

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 27 年 8 月 22 から 23 日名古屋にて、補体シンポジウムから、第 52 回「日本補体学会学術集会」に衣替えした、年に一度の集会が行われました。その名古屋大学医学部病院の会場には、非常に多くの補体研究者や学生、企業の皆さまのご参加を賜り、誠にありがとうございました。

水野集会長と名古屋大学医学部の職員及び学生諸子のご努力で、猛暑の名古屋と聞いていましたが、幸い小雨で天候にも恵まれ、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 57 名、学生会員 14 名、非会員 66 名と、総計 137 名と、昨年度に引き続き 100 名以上の参加がありました。また、水野集会長の発案で、臨床的なレベルの高い研究演題と基礎系の学会ではあまり見られない、実地の医師に役立つようなシンポジウム等やランチョンセミナーで、非常に教育的な配慮のなされた、素晴らしい集会であったと感じました。また、各演題においても、本集会の特徴でもあります率直な意見や質問が出て、演者が分からない際には演者と関係の無い部署のシニアの研究者が補足するような場面も見え、非常に活発な討論がなされ、昨年以上に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、平成 26 年 9 月より、日本補体学会に移行したわけですが、皆様に簡単にですが、この一年の日本補体学会の歩みを、お知らせしたいと思います。

1. 平成 26 年 9 月 3 日登記申請が完了し、補体研究会は、一般社団法人日本補体学会となる。

2. 平成 26 年 9 月 14-18 日、ICW2014 Rio De Janeiro にて、ICW2016 (Chair 藤田禎三氏) の日本開催が承認される。平成 28 年 9 月 4 日-9 月 8 日まで金沢で開催される事が決定。平成 27 年 6 月 29 日に ICW2016 Kanazawa のホームページ公開。
3. 学会誌等の発行に関しては、学会誌「補体」第 51 卷第 2 号を平成 26 年 12 月 22 日発行。また、法人化にあたり、一般社団法人日本補体学会の新規ホームページの構築を行い、平成 27 年 1 月 28 日に公開。
4. 平成 26 年度から「日本学術会議協力学術研究団体」指定への申請を行い、平成 27 年 7 月 27 日付けで、指定(府日学第 1246 号)を受ける。
5. 補体関連疾患の診断指針の作成と検査法向上の推進として
 - 1) 「遺伝性血管浮腫(HAE)ガイドライン 改訂 2014 年版」を平成 26 年 12 月 22 日策定
 - 2) 研究課題「新しい補体検査システムの構築による補体関連疾患の包括的登録と治療指針確立への展開」を理事会で策定した(平成 27 年 1 月 27 日)。本取り組みは、補体関連検査の再整備と開発を行い、補体疾患に関与する医療者に、補体検査を含む補体関連情報を提供してサポートするもので、参画企業との受託研究契約等を結ぶ事を理事会で決定し(平成 27 年 3 月 25 日)、平成 27 年 5 月 1 日より受託研究を開始。
 - 3) 本研究全体の研究計画書は、若宮が所属する旭川医科大学倫理委員会へ審査申請を行い平成 27 年 2 月 7 日付けで承認を受ける。

- 4) 大阪大学と補体関連疾患レジストリー構築のためのコンソーシアム型共同研究契約を結び、平成 27 年 6 月 22 日より共同研究を開始。
6. 研究対象課題「補体関連疾患に関する病態解明、それら疾患に対する新規診断方法および治療法の開発に関わる疫学研究、基礎研究、臨床研究」として、平成 27 年度委託研究公募を開始（平成 27 年 10 月 7 日）

日本補体学会は、上記のように一年間で着実に、「日本学術会議協力学術研究団体」指定の学会としての活動を進めることができます。これも、皆様方の温かいご支援とご協力の賜物であると考えております。

今後も、より一層、補体科学の研究を推進し、補体研究を通じての社会貢献を果たしていきたいと考えております。今後も、皆様方のますますのご支援をよろしくお願い申し上げます。

Antisense Homology Box (AHB) 理論に基づいての 補体成分機能制御技術の開発経過

岡田秀親

(株)蛋白科学研究所

我々は蛋白質ペプチド鎖内に、相互にアンチセンスペプチドとして対位する配列が全ての蛋白質に存在することを発見し、アンチセンスホモロジーボックス (AHB) と命名した^{1,2)}。 AHB部分のペプチド断片で蛋白質の機能を阻害できることも立証した^{3,4,5,6)}。その知見を基に任意のペプチド鎖に対する相補性ペプチドを自動設計するプログラムを考案した⁷⁾。 設計試作した相補性ペプチド (C-pep) が

夫々の標的蛋白質に対する活性阻害は、作成したペプチドの約30%に認められた⁹⁾ (Table 1)。 C5aアナフィラトキシンを特異的に阻害するペプチドも創生できた^{10,11)}。 C5a阻害ペプチドPepAのアミノ末端アラニンをアセチル化したAcPepAはC5aを阻害する効果が更に強く、致死量のLPSを投与してエンドトキシンショックを起こしたカニクイザルを救命する効果も発揮した (Table 2)。

Table 1. 相補性ペプチド設計プログラム (特許第 4712282 号)⁸⁾ で設計した相補性ペプチド (C-pep) と標的分子抑制作用 (Effective %)⁹⁾

ターゲット分子	ターゲットの活性	設計試作した C-pep の数	
		テスト数	Effective %
HIV 逆転写酵素	酵素活性*	10	3 (30 %)
ProCPR (TAFI)	酵素活性**	10	3 (30 %)
トロンボモジュリン	コファクター活性***	3	2 (67 %)
C5a アナフィラトキシン	生物活性	19	7 (37 %)

*HIV 逆転写酵素の活性を阻害する作用を指標

**ProPCPR がトロンビンで活性化される作用の抑制を指標

***コファクター活性：トロンビンに対する活性増強作用

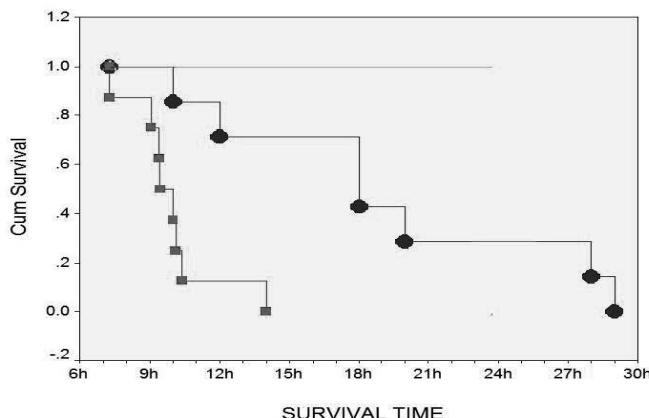
Table 2. 致死量の LPS (4mg/kg) を投与したカニクイザルは翌日には全例死亡したが、一時的にショック病態に陥ったサルに AcPepA の静脈内投与を行った 7 頭は全てが救命された⁹⁾

	LPS のみ	LPS と AcPepA	AcPepA のみ
血圧低下	4/6	3/7	0/1
体温の上昇	5/6	3/7	0/1
白血球減少	6/6	7/7	0/1
CPK 上昇	6/6	7/7	0/1
死亡	3/3	0/7	0/1
	(3/3)*		

*3 匹のサルは、死亡する前に苦痛を避ける為に安楽死させた。

Figure 1. ブタ新生児の回盲部結紉穿孔腹膜炎モデルでの C5a 阻害ペプチド (AcPepA) の治療効果

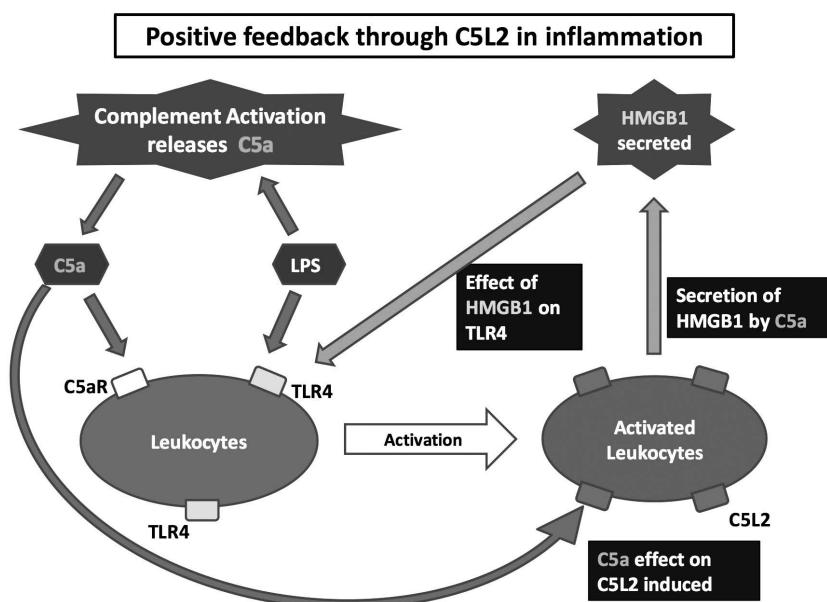
ブタ新生児にCLP(Cecal Ligation and Perforation)で腹膜炎を起こさせると10時間前後で死亡する(■)。AcPepAを持続静注投与すると18時間以上生存する(●)。



一方、ブタ新生児の回盲部を結紉穿孔して起こした致死的急性腹膜炎モデル(CLPIIIモデル)(Figure 1)でも救命効果を認めることができた(9 時間で死亡するブタ新生児 CLPIII モデルで cGMP-AcPepA の投与で 24 時間に延命できた)。この場合にも AcPepA の投与で HMGB1 の上昇が抑えられていることが分かった。その他のサイトカインの動態を解析した結果、C5a を阻害することにより、HMGB1 の放出

を抑えサイトカインストームの悪循環を遮断することができた。このような救命効果は抗酸化剤、酵素阻害剤、ヘパリン、ステロイド等の現有治療剤では達成することができない。C5a は従来から知られていた C5a receptor (C5aR) の他に新たに発見された C5a 第 2 レセプターである C5L2 にも反応し、この刺激が炎症細胞に HMGB1 を放出させる。

Figure 2. C5a阻害ペプチドがサイトカインストームによるSIRS発症を抑制する機序：白血球が活性化されるとC5L2が発現誘導され、C5aの作用で放出されたHMGB1が、TLR4を再刺激してサイトカインストームの増悪フィードバック反応を起こす。C5a阻害がこの反応を遮断する



以上に記述したごとく、相互にアンチセンスペプチドとして対位する配列が全ての蛋白質に存在して、それをアンチセンスホモロジー・ボックス (AHB) と命名した¹⁾ が、AHB部分のペプチド断片で蛋白質の機能を阻害できることも立証して^{3,4,5,6)} 来たが、その知見を基に任意のペプチド鎖に対する相補性ペプチドを自動設計するプログラム⁸⁾で、C5aアナフィラトキシンを特異的に阻害するペプチドも創生できた¹¹⁾ が、致死量のLPS投与でエンドトキシンショック病態のカニクイザルもAcPepAの投与で救命できる（特願2008-288523）ほどの強力な作用を發揮することが分かった。さらに、ブタでの心タンポナーデに随伴する虚血再灌流障害を抑制する作用¹²⁾が認められた他に、ラットでの大動脈圧迫虚血再灌流障害を抑制する作用¹³⁾もAcPeAに認められている。このC5a（74アミノ酸からなる

ペプチド）の37～53番目のアミノ酸から成るペプチド部分のアミノ酸配列に対する相補性ペプチドであるC5a阻害ペプチドの作用メカニズムをモデル題材として解析し、相補性ペプチド間反応のメカニズムの解析を行いたい。その解明は、タンパク質分子内のAntisense Homology Box (AHB) がタンパク質分子の高次構造の形成と維持に果たす役割の解明にも繋がると期待できる。

いずれにしても、アンチセンスペプチド理論に基づく相補性ペプチドの設計は極めて効率よく制御ペプチドを創生できるので、次世代のペプチド創薬に大きな貢献をすると期待しています。

【利益相反】

筆者は、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) Baranyi L, Campbell W, Ohshima K, Fujimoto S, Boros M, Okada H. The antisense homology box: a new motif within proteins that encodes biologically active peptides. *Nat Med* 1: 894-901 (1995)
- 2) 特許第4053616号「タンパク質分子内のアンチセンスホモロジー・ボックスの検索法」発明者：岡田秀親、ラジョス・バラニ、ウイリアム・キャンベル；特許権者：岡田秀親 平成19年12月14日登録
- 3) Baranyi L, Campbell W, Ohshima K, Fujimoto S, Boros M, Kaszaki J, Okada H. Antisense homology box-derived peptides represent a new class of endothelin receptor inhibitors. *Peptides* 19: 211-223 (1998)
- 4) 特許第3923515号「エンドセリン活性抑制剤」発明者：岡田秀親、バランニ・ラジョス他；特許権者：岡田秀親、平成19年3月2日登録
- 5) Baranyi L, Campbell W, Okada H. Antisense homology boxes in C5a receptor and C5a anaphylatoxin: a new method for identification of potentially active peptides. *J Immunol* 157: 4591-4601 (1996)
- 6) Imai M, Okada N, Okada H. Inhibition of HIV-1 infection by an intramolecular antisense peptide to T20 in gp160. *Microbiol Immunol* 44: 205-212 (2000)
- 7) Campbell W, Kleiman L, Baranyi L, Li Zhou, Khorchid A, Fujita E, Okada N, Okada H. A novel genetic algorithm for designing mimetic peptide that interfere with the function of a target molecule. *Microbiol Immunol*. 46: 211-215 (2002)
- 8) 特許第4712282号「活性ペプチドの評価システムと新規活性ペプチド」出願人：岡田秀親、岡田有武、出願日：平成15年2月20日
- 9) Okada H, Imai M, Ono F, Okada A, Tada T, Mizue Y, Terao K, Okada N. Novel complementary peptides to target

- molecules. *Anticancer Res* 31: 2511-2516 (2011)
- 10) Fujita E, Farkas I, Campbell W, Baranji L, Okada H, Okada N. Inactivation of C5a anaphylatoxin by a peptide that is complementary to a region of C5a. *J Immunol.* 172: 6382-6387 (2004)
- 11) 特許第4106691号 「アナフィラトキシンC5aを不活性化するペプチド」 特許権者：岡田秀親、岡田則子 発明者：岡田秀親、岡田則子、藤田恵美子 登録日：平成20年4月11日
- 12) Erces D, Nogradi M, Nagy E, Varga G, Vass A, Suveges G, Imai M, Okada N, Okada H, Boros M, Kaszaki J. Complement C5a antagonist treatment improves the acute circulatory and inflammatory consequences of experimental cardiac tamponade. *Critical Care Med.* 41: e344-e351 (2013)
- 13) Eszter T, Futakuchi M, Varga G, Erces D, Tokes T, Meszaros A, Kaszaki J, Suzui M, Imai M, Okada A, Okada N, Boros M, Okada H. C5a inhibitor protects ischemia/reperfusion injury in rat small intestine. *Microbiol Immunol.* in press (2016)

補体と発作性夜間ヘモグロビン尿症

木下タロウ

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・糖鎖免疫、同・微生物病研究所・免疫不全疾患

Complement and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Taroh Kinoshita

Laboratory of Immunoglycobiology Immunology Frontier Research Center

and Department of Immunoregulation Research Institute for Microbial Diseases Osaka University

1. はじめに

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) は、補体によって自己赤血球が破壊される後天性の疾患である。壮中年期を中心に小児期から高年期まで、発症時期には幅があり、いったん発症すると 10 年以上長期に持続する。発生頻度は、人口 10 万人あたり 1~2 人程度の稀な疾患である。発症時には、補体の作用に弱いクローニング性の PNH 赤血球が出現していて、血液は正常赤血球と PNH 赤血球のモザイクになっている。この状況で感染等に伴って補体が活性化したとき PNH 赤血球が一度に破壊されることにより溶血発作が起こる。また、第 2 経路の自然活性化による低レベルの溶血が睡眠時に亢進することから、PNH という病名がつけられ、補体による溶血、血栓と骨髄不全を 3 主徴とする。本稿では、PNH の発症メカニズムを概説する。

2. PNH の異常血液細胞における 2 つの補体制御因子の欠損

PNH 患者の赤血球を酸性化した血清と反応させると、膜上で補体第 2 経路が活性化し、一部の細胞が溶血する。正常人の赤血球を同様に反応させても全く溶血しない。すなわち、患者赤血球には、補体に弱い異常な赤血球クローニングの集団と、正常血球と同様に補体抵抗性の集団が混在している。酸性化血清を用いて、補体に感受性のクローニングの赤血球集団

を検出するこの方法は、ハム試験と呼ばれ、古くから長く PNH の診断に使われた。PNH の異常赤血球では、decay-accelerating factor (DAF, CD55) と CD59 の 2 つの補体制御因子が欠損している。DAF は、同じ膜上に形成された C3 転換酵素 (C4b2a、C3bBb) から C2a あるいは Bb を速やかに遊離させて失活させることにより、一方 CD59 は、C5b-8 あるいは C5b-9₁ に作用して膜障害性複合体 (C5b-9_n) の形成を妨げることにより、赤血球を保護している。ハム試験で溶血する異常赤血球が、DAF と CD59 を欠損した赤血球なので、現在では、フローサイトメトリーによって DAF/CD59 欠損細胞を検出する方法が PNH 診断検査として確立している。異常細胞の割合を定量できる点も優れている。

赤血球を自己補体による溶血から保護する上で、DAF と CD59 のどちらがより重要であるかは、それぞれの単独欠損症が発見されて明らかになった。すなわち、CD59 遺伝子の変異によって起こる CD59 単独欠損症では PNH 様の溶血性疾患を起こし、一方、DAF 単独欠損症では溶血は見られないことから、CD59 の重要性が明らかである¹⁾。以下に記すように、DAF は、赤血球上に C3b が結合して蓄積するのを防いでいることが近年明確になった。

PNH 血球の補体感受性を、血清濃度を変量して測定することにより、極めて補体活性化への感受性が高い集団 (III 型 PNH 血球) とある程度抵抗性を持つ集団 (II 型 PNH 血球) が存在することが明ら

かにされた。フローサイトメトリーによる解析と合わせ、III型 PNH 血球は、DAF/CD59 を完全に欠損しており、II型 PNH 血球では、DAF/CD59 がある程度残存していることが示されている。一方で PNH 患者血中の補体に抵抗性の血球は I 型 PNH 血球と呼ばれるが、実際には正常赤血球である。多くの PNH 症例は III 型と I 型の組み合わせで、一部が、II 型と I 型の組み合わせであり、III 型と II 型を両方持つ例も知られている。異常赤血球が占める割合は、数%程度から 90%を超える場合まで症例ごとに様々である。また、溶血発作直後は、異常赤血球が選択的に破壊されているため、ほとんど検出されない場合もある。

3. 血管内溶血と血栓

感染等補体を活性化する事象に伴って、溶血発作が起こる。病原体上や免疫複合体上に形成された C5 転換酵素によって C5b ができ、それが C5b6 複合体となり、一部が自己細胞表面近傍へ達し、そこに C7 が結合して C5b-7 複合体になると脂質結合部位を生じ、自己細胞表面膜に結合する。さらに C8、C9 が順次結合すると膜障害性複合体となり、細胞膜に穴があく。正常赤血球上には CD59 が存在し、C5b-8 複合体になった段階で CD59 が結合して C9 の結合が阻害され、そのため膜障害性複合体が完成しないので、溶血しない。しかし、PNH 型赤血球上では CD59 が存在しないので膜障害性複合体が完成し膜に穴があく。その穴から水が流入し、赤血球は膨張する。膨張の限界を超えると破裂し、ヘモグロビンが放出される。

こうして起こる血管内溶血は貧血だけでなく、遊離したヘモグロビンによる腎障害、遊離ヘモグロビンへの吸着による一酸化窒素の低下が来す倦怠感、嚥下困難や勃起不全等、PNH の諸症状を引き起こす。従って、血管内溶血の防止が PNH の治療の中心になる〔発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参考ガイド（平成 22 年度改訂版）（日本補体学会ホームページからダウンロード可能）〕。

エクリズマブは、C5 に結合するヒト化モノクローナル抗体である。エクリズマブが結合した C5 は、C5 転換酵素による C5a と C5b への切断活性化を受けなくなる。エクリズマブの血中濃度が十分維持されると、効果的に PNH 型赤血球の溶血が阻害される。エクリズマブは、その血管内溶血阻害効果が高いことから、多くの PNH 患者に処方され QOL の改善をもたらしている^{2,3)}。

しかし、我が国でエクリズマブが広く用いられるようになった結果、約 3%の症例で溶血阻害効果がほとんど認められないことが明らかになった。これは、日本人の約 3%がヘテロに持つ C5 遺伝子の遺伝的多型性によることが解明された⁴⁾。すなわち、この多型は、C5 タンパク質上のエクリズマブ結合部位のごく近傍のアミノ酸を変化させ、エクリズマブが全く結合できない C5 を作る。このアミノ酸変異は C5 の機能には影響がないので、エクリズマブの阻害を逃れて溶血を起こす。同じアミノ酸をさらに別のアミノ酸に変化させ、エクリズマブ結合を消失させる別の多型がアルゼンチンで 1 人の患者に見つかっている。これらエクリズマブに抵抗性の症例に対しては、今後新たな補体阻害薬の適用（登場）が待たれる。

一方で、エクリズマブの長期使用が行われるようになり、赤血球保護作用における DAF の意義が明らかにされた。すなわち、多くの症例で、エクリズマブの使用開始後 PNH 型赤血球上に C3 の断片が徐々に蓄積していくことが見いだされた⁵⁾。これは、PNH 型赤血球では DAF が欠損しているため膜上に形成された C3 転換酵素が安定に存在し、次々と生成する C3b が結合し蓄積していくことを示している。治療前は PNH 型赤血球が短寿命であるために、C3 断片の蓄積が顕在化することはないが、エクリズマブによって PNH 型赤血球が溶血せずに長く血中にとどまると、顕在化する。C3 断片の蓄積はクームス試験で検出される程度に達する。フローサイトメ

トリーによる解析から、沈着は PNH 型赤血球だけに起こり、共存する正常赤血球には全く起こらないことが示された。これらのことから、DAF は自己細胞上で C3 転換酵素を速やかに失活させており、C3b の蓄積を防いでいることが明確になった。

PNH の 3 主徴の一つの血栓形成は、我が国の患者での頻度は低いが、欧米の患者ではより多く、大きな死因の一つである。エクリズマブの使用によって、血栓形成も有意に抑制されることが示され、血栓形成にも C5 の活性化が関与していることがわかった³⁾。そのメカニズムの詳細はまだ明らかではないが、溶血時に生じるホスファチジルセリンを露出した赤血球ゴースト膜、補体感受性の PNH 型血小板での補体活性化とそれに伴う凝固反応等が、関与していると推定される。

4. PNH の異常細胞では GPI アンカー型タンパク質が欠損

DAF と CD59 は、どちらも糖脂質であるグリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) によって膜にアンカーされている GPI アンカー型タンパク質である。また、古くから PNH では、赤血球アセ

チルコリンエステラーゼと好中球アルカリホスファターゼが低値であることが知られていたが、これらの酵素がともに GPI アンカー型タンパク質であることがわかり、PNH は GPI アンカーの異常によることが 1980 年代の後期には明確になった。

GPI アンカーは、小胞体で 11 段階の反応を経て合成され（図 1）、DAF や CD59 など GPI アンカー付加シグナル配列を持つタンパク質の C 末端に付加され（図 2）、膜アンカーとして働く⁶⁾。患者由来の PNH 型リンパ球細胞株を用いた解析から、PNH 細胞では GPI 生合成経路の第 1 ステップの反応が欠損しているため、DAF や CD59 に膜アンカーが付加されないことが証明された。アンカーが付加されない前駆体タンパク質は、小胞体関連分解によって分解され、細胞表面に発現されないため、PNH 型細胞ではすべての GPI アンカー型タンパク質が欠損する。

5. GPI アンカー欠損は、PIGA 遺伝子の体細胞変異によって起こる

GPI アンカーライ生合成の第 1 ステップは、ホスファチジルイノシトール (PI) に、UDP-N アセチルグル

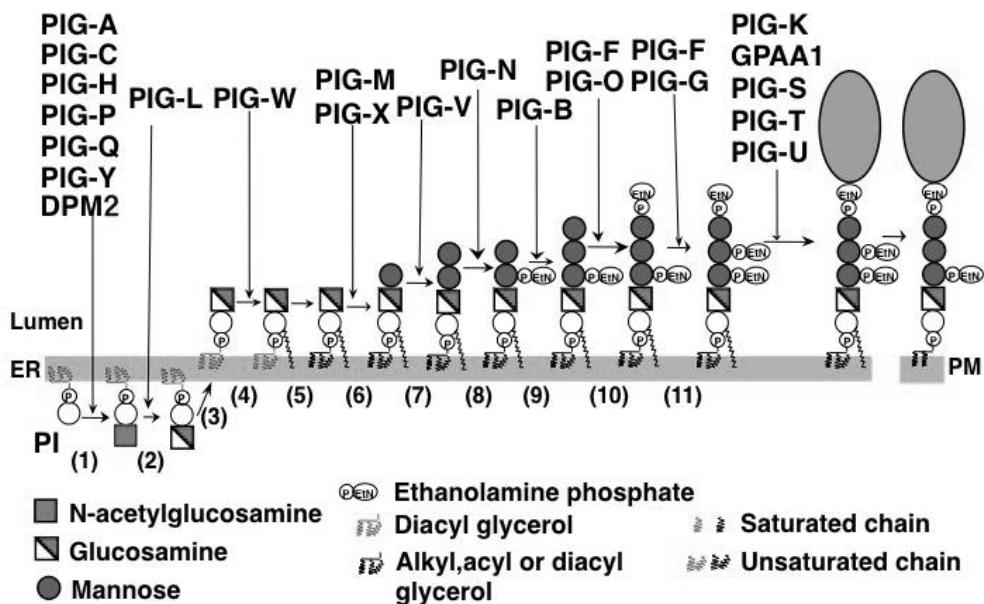


図 1, GPI アンカー型タンパク質の生合成経路⁶⁾

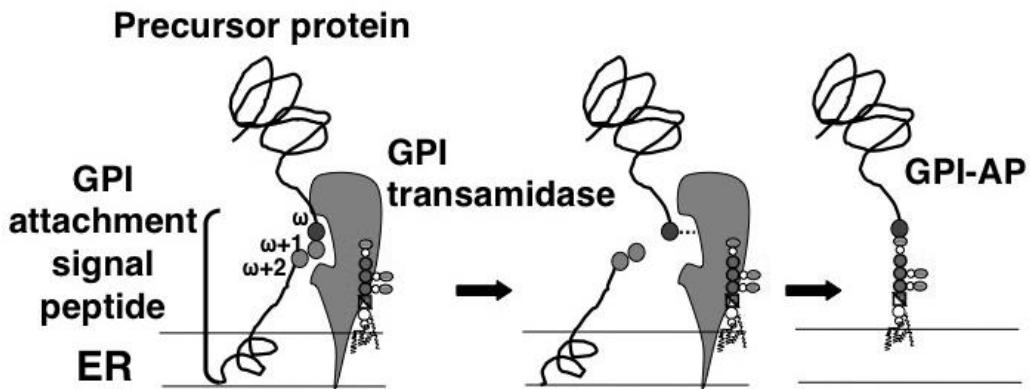


図2. GPI トランスマジダーゼによる GPI アンカーの付加⁶⁾

コサミン (UDP-GlcNAc) から GlcNAc を転移して GlcNAc-PI ができる反応である。これに働く GlcNAc 転移酵素は、7つのタンパク質の複合体で、そのうち *PIGA* が触媒サブユニットである（図1）⁶⁾。PNH 血球では、*PIGA* に機能喪失型の体細胞突然変異を起こしている⁷⁾。そのため、GPI 生合成の第1ステップが進行しない。*PIGA* は、X染色体遺伝子であり、男性の造血幹細胞ではワンヒットで GPI 欠損細胞ができる。女性であっても体細胞では片方の X 染色体は不活性化されているため、活性がある方の *PIGA* に変異が起こればやはりワンヒットで GPI 欠損細胞になる。すなわち、男女ともワンヒットの体細胞突然変異で GPI 生合成を欠損した異常細胞になる⁷⁾。このことは、一部の例外的な国を除き、PNH 患者の男女比がほぼ 1対 1 であることと符合している。

DAF と CD59 を欠損した異常細胞は、赤血球だけでなく、好中球、単球、血小板、T、B、NK リンパ球にも出現する。しかし、血液系以外の細胞には証明されない。すなわち、異常な多能性造血幹細胞ができ、それ由来のクローン性の異常細胞集団が各血球系統に出現すると理解される。同じ変異が、好中球とリンパ球に存在するので、体細胞突然変異が多能性造血幹細胞で起こっていることが示された⁷⁾。これまでに原因遺伝子が報告された 200 以上の

PNH 症例では、1例を除きすべてが *PIGA* の変異による GPI 欠損が起こっていた。それは、GPI 生合成に必要な 20 数遺伝子のなかで、*PIGA* だけが X 染色体遺伝子で、他のすべてが常染色体遺伝子であることで説明できる。常染色体遺伝子は両親由來の両方が働くので、同一細胞に 2つの変異が重なって起こって初めて GPI 欠損細胞になる。このような頻度は極めて低いので、通常は原因遺伝子にならないと考えられる。唯一の例外は、GPI トランスマジダーゼの構成成分である *PIGT* 遺伝子（図1、2）が原因であることが証明された 1例である⁸⁾。この場合は、一方のアレルの変異は、PNH 血球だけでなく正常血球にも存在し、もう一方のアレルの変異が、PNH 血球だけに存在した。すなわち、前者は生殖細胞に存在した変異であり、後者が造血幹細胞に起こった体細胞変異であると考えられる。

6. 骨髓不全：発症への1段階

もう一つの主要症状である骨髓不全は、PNH の発症メカニズムに関係していると思われる。一つの異常造血幹細胞由来であるクローン性の PNH 血球は、正常細胞を凌駕して拡大しており、このクローン性の拡大は、PNH 発症に至るキーステップである。造血幹細胞に対する自己免疫によって骨髓不全となる特発性再生不良性貧血と PNH が合併するこ

とが多いことから、PNH で見られる骨髓不全も自己免疫によるものであると考えられる。GPI アンカーモデルによると、GPI 蛋白質欠損細胞は、種々の細胞障害性リンパ球に対して正常細胞より抵抗性であることが示されている。自己反応性の細胞障害性リンパ球によって正常幹細胞が障害されるとき、PNH 型幹細胞が生き残ることにより、相対的に拡大するメカニズムである。骨髓不全を引き起こす自己反応性リンパ球の本体、それが認識する自己抗原と造血幹細胞傷害のメカニズムは、まだ研究途上である。複数のモデルが示され、支持する証拠が報告されているが、未だ完全証明には至っていない。その中で近年注目されているメカニズムは、糖脂質である GPI 自体が自己抗原として認識されるとする Luzzatto らの提案である。GPI は、造血幹細胞上の CD1d に結合して提示され、NKT 細胞によって認識され、造血幹細胞傷害が起こるというメカニズムである（図 3）。PNH 患者の中に、限られた T 細胞レセプター遺伝子を発現する NKT 様の LGL (Large Granular Lymphocytes) クローンを持つ例が見られること、化学合成した GPI が CD1d に結合し、NKT 細胞を活性化すること等が示されている⁹⁾。

7. GPI 欠損造血幹細胞のクローン性拡大

PNH では、好中球や単球のほぼすべてが PNH 細胞で占められていることも少なくない。このような大きな拡大は、自己免疫による選択だけでは説明しにくい。PNH 細胞だけに 12 番染色体異常を持つ 2 症例の解析から、異所性発現すると良性腫瘍を起す High mobility group AT-hook 2 が、骨髓で異所性発現していることがわかり、これら 2 症例では、良性腫瘍性を獲得した PNH 型サブクローンが大きく拡大していることがわかった¹⁰⁾。

8. 結語

以上紹介した点に基づいて、私たちは、1) 造血幹細胞における PIGA の体細胞変異、2) 自己免疫によ

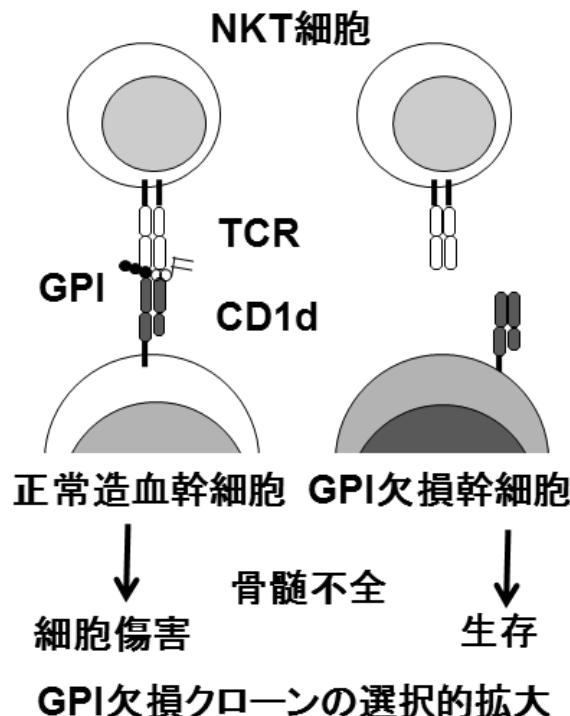


図 3. GPI を自己抗原として認識する NKT 細胞による PNH クローンの選択的拡大メカニズム

る正常造血幹細胞の減少、3) PIGA 欠損クローンから良性腫瘍性を獲得したサブクローンの大きな拡大、の 3 段階 PNH 発症モデルを提唱している（図 4）。

今後、第 2 ステップに関与する責任リンパ球と自己抗原実体解明、さらに大部分の染色体異常を伴わない PNH 症例における良性腫瘍性拡大の分子基盤の解明が待たれる。

9. 利益相反

筆者は、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。

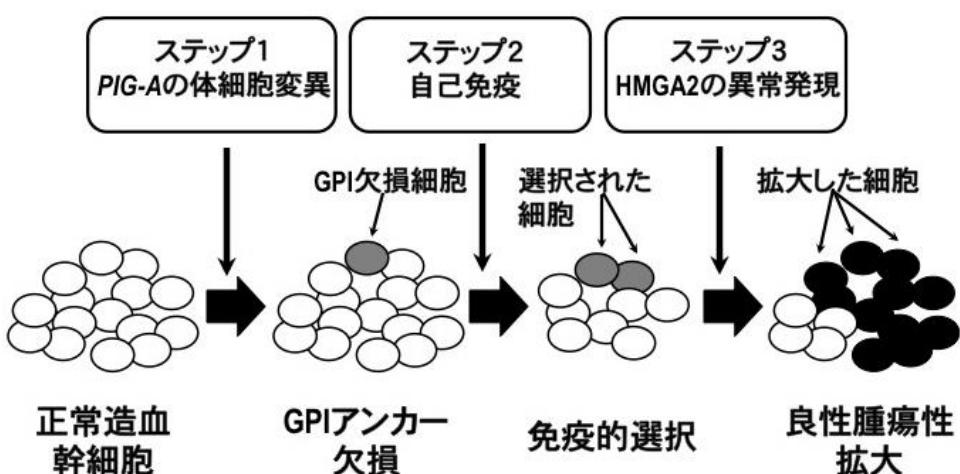


図4. PNH の3段階発症モデル

【文献】

(誌面のスペースの関係から、参考文献は主なものに限定した)

- 1) Hochsmann B, Dohna-Schwake C, Kyriakis HA, Pannicke U, Schrezenmeier H. Targeted therapy with eculizumab for inherited CD59 deficiency. *N Engl J Med* 370: 90-92 (2014)
- 2) Rother RP, Rollins SA, Mojck CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Biotechnol* 25: 1256-1264 (2007)
- 3) Hillmen P, Muus P, Roth A, Elebute MO, Ristorino AM, Schrezenmeier H, Szer J, Browne P, Maciejewski JP, Schubert J, Urbano-Ispizua A, de Castro C, Socie G, Brodsky RA. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 162: 62-73 (2013)
- 4) Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Brodsky AL, Noji H, Kitamura K, Eto T, Takahashi T, Masuko M, Matsumoto T, Wano Y, Shichishima T, Shibayama H, Hase M, Li L, Johnson K, Lazarowski A, Tamburini P, Inazawa J, Kinoshita T, Kanakura Y. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *N Engl J Med* 370: 632-639 (2014)
- 5) Ristorino AM, Notaro R, Marando L, Serio B, Ranaldi D, Seneca E, Ricci P, Alfinito F, Camera A, Gianfaldoni G, Amendola A, Boschetti C, Di Bona E, Fratellanza G, Barbano F, Rodeghiero F, Zanella A, Iori A P, Selleri C, Luzzatto L, Rotoli B. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood* 113: 4094-4100 (2009)
- 6) Kinoshita T. Biosynthesis and deficiencies of

- glycosylphosphatidylinositol. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 90: 130-143 (2014)
- 7) Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, Iida Y, Endo Y, Fujita T, Takahashi M, Kitani T, Kinoshita T. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell* 73: 703-711 (1993)
- 8) Krawitz PM, Hochsmann B, Murakami Y, Teubner B, Kruger U, Klopocki E, Neitzel H, Hoellein A, Schneider C, Parkhomchuk D, Hecht J, Robinson PN, Mundlos S, Kinoshita T, Schrezenmeier H. A case of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria caused by a germline mutation and a somatic mutation in PIGT. *Blood* 122: 1312-1315 (2013)
- 9) Gargiulo L, Papaioannou M, Sica M, Talini G, Chaidos A, Richichi B, Nikolaev AV, Nativi C, Layton M, de la Fuente J, Roberts I, Luzzatto L, Notaro R, Karadimitris A. Glycosylphosphatidylinositol-specific, CD1d-restricted T cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 121: 2753-2761 (2013)
- 10) Inoue N, Izui-Sarumaru T, Murakami Y, Endo Y, Nishimura J, Kurokawa K, Kuwayama M, Shime H, Machii T, Kanakura Y, Meyers G, Wittwer C, Chen Z, Babcock W, Frei-Lahr D, Parker CJ, Kinoshita T. Molecular basis of clonal expansion of hematopoiesis in 2 patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 108: 4232-4236 (2006)

補体異常値を示す疾患とそのメカニズム

関根 英治、大森 智子、町田 豪

福島県立医科大学医学部 免疫学講座

Diseases that show abnormal serum complement levels: mechanisms of alteration in serum complement levels

Hideharu Sekine, Tomoko Omori, and Takeshi Machida

Department of Immunology, Fukushima Medical University School of Medicine

1. はじめに

補体系は 30 種類以上の可溶性蛋白と細胞膜結合性蛋白で構成される自然免疫のシステムである。補体は 3 つの補体経路（レクチン経路・古典経路・第二経路）を通じて活性化され、生体に侵入した病原微生物を排除するためのエフェクターとして働く。その機能を 3 つに集約すると；①病原微生物上に結合した補体（mannose binding lectin: MBL, ficolin, C1q, C4b, C3b）は食細胞への目印となり、食食を促す（オプソニン作用）。②補体活性化の過程で生じたアナフィラトキシン（C4a, C3a, C5a）は食細胞を病原微生物へ誘導する（炎症の惹起）。③活性化の最終産物である膜侵襲複合体（C5b-9, MAC）を病原微生物上に形成し、病原体を破壊する（殺菌作用）。それ以外にも、補体系はアポトーシスを起こした自己

の細胞や免疫複合体の除去にも作用し、獲得免疫系の B 細胞の抗原に対する感受性を高める効果（アジュバント作用）があるなど、多様な機能を有する。

補体系のレクチン経路と古典経路は、病原微生物表面の糖鎖や病原微生物に結合している抗体を、補体認識分子（MBL/ficolin, C1q）が認識することで開始される。認識後、補体セリンプロテアーゼ（MASPs, C1r/s）が活性化されて新たな酵素 C4b2a を形成し、連鎖的なカスケード反応で補体 C3 を活性化する（図 1）。病原微生物上に C3b が結合すると、第二経路（増幅経路）に接続されて活性化が増幅されるが、補体活性化の一連の過程を C4 結合蛋白（C4bp）、H 因子、I 因子、decay accelerating factor (DAF, CD55)、membrane cofactor protein (MCP, CD46)、CD59 などの複数の補体制御因子が制御し、補体の攻撃から自己の細胞を保護する。全身性エリテマトーデス（SLE）など、ある種の自己免疫疾患では、補体制御機構の許容量を超える補体の活性化が生じ、補体の直接的な攻撃や、これに端を発する炎症により糸球体腎炎などの臓器障害が生じる。また、補体制御因子自体が機能しない場合にも、補体の無秩序な活性化による臓器障害が生じる。それらの過程で、血液中の補体値が大きく変動することがある。

本稿では、日常診療で測定可能な血清補体値（CH50）・C3・C4 の値に異常値を示す疾患（図 2）を中心に、それぞれの疾患での補体の役割や異常値の

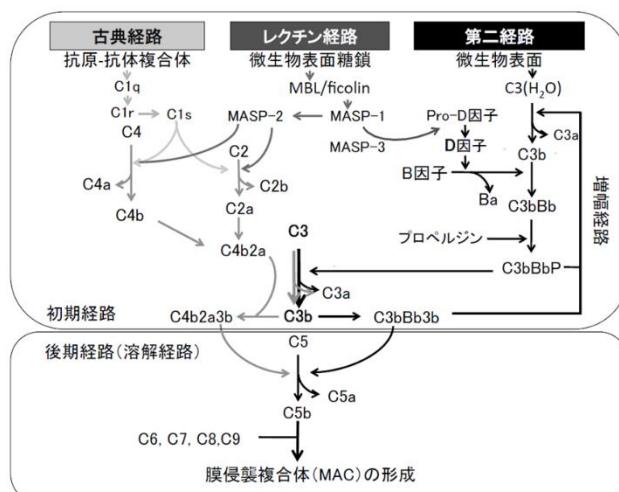


図 1：補体の活性化経路

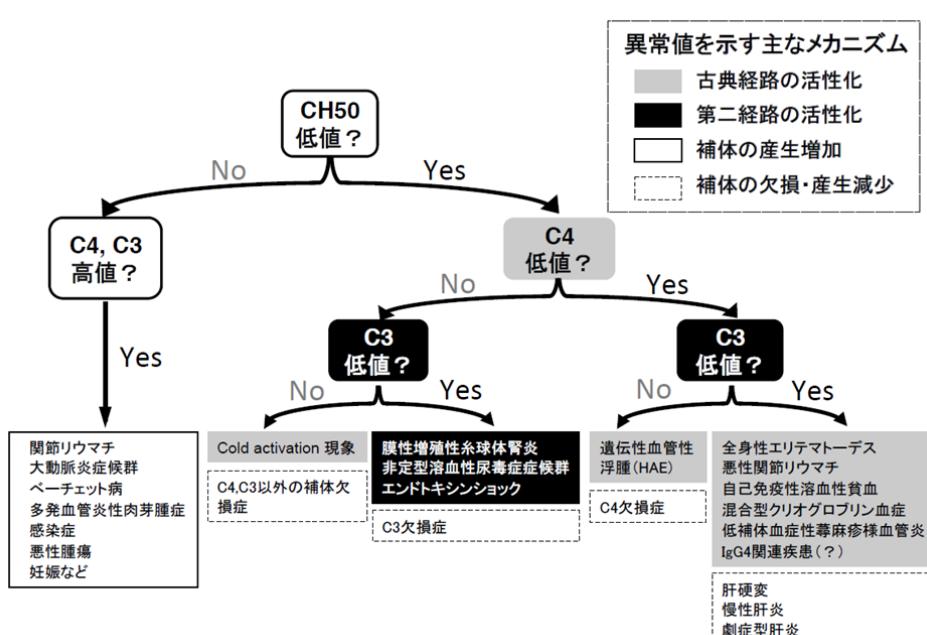


図 2：補体値からみた診断のためのフローチャート

メカニズムについて概説する。補体の測定方法や補体解析の手順については、本誌第 51 卷第 2 号に北野氏らによる詳しい解説¹⁾があるので、参照されたいたい。

2. 補体異常値のとらえかた

日常の診療で測定される補体は、血清 CH50、C3、C4 の 3 つである。これらの測定値から、どの補体経路が活性化され、どのような疾患があてはまるかをある程度推測することができる。

2-1. 血清 CH50 が低値のとき

血清 CH50 とは、古典経路から開始される C1 から C9 までのすべての補体成分が関与する反応による全般的な補体活性化能を数値化したものである。CH50 が低値の場合は全体としての補体活性が低く、その原因が補体経路のどこかにある事を意味しているため、スクリーニング検査として有用であるが、どの補体成分に問題があるかは知り得ない。よって、CH50 に異常値を認める場合は C3、C4 値も測定し、どの補体経路もしくは補体成分に異常があるのかを

特定する。

図 2 は、血清補体値の異常を認めたときに考慮すべき疾患を示すアルゴリズムである。CH50 が低値のときに第一に考えるべきことは、強度の補体活性化による補体の消費である。CH50 は古典経路・第二経路どちらの活性化でも低値になりうる。しかし、各々の補体成分値についてみてみると、古典経路が活性化される疾患では C1～C9 が消費されるのに対し、第二経

路が活性化される疾患では C1、C4、C2 は消費されず、C3、C5～C9 が消費される。したがって、CH50 に加えて C4 と C3 の両者とも低値を示す場合は古典経路が活性化される疾患が疑われ、SLE などの自己免疫疾患や一部の免疫複合体性血管炎がこれに該当する。また、C3、C4 の主要産生臓器である肝臓が障害を受ける疾患（肝硬変や劇症肝炎など）や、凝固系の異常でも低値を認めることができる。

一方、C4 は正常であるが、C3 の低値を認めるときは、第二経路が活性化される疾患が疑われ、膜性増殖性糸球体腎炎や非定型溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome: aHUS) などがこれに該当する。

なお、レクチン経路が活性化される疾患（虚血・再灌流障害や IgA 腎症）がいくつか示されているが、同時に古典経路も活性化されるケースが多く、レクチン経路の活性化による血清補体値への直接的な影響については不明な点が多い。

CH50 が低値で C3 や C4 値が正常な場合に第一に注意しなければならないのは cold activation 現象で、血清中にクリオグロブリンが存在するときに血

清を低温または室温に放置するだけで、試験管内で補体が活性化してしまう現象である。クリオグロブリンとは、低温で白濁し 37°Cで再溶解する血清中の IgM または IgG クラスの免疫グロブリンであり、C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染や悪性リンパ腫、自己免疫疾患などの患者の血清中に認められることが多い。*cold activation* 現象では、検体中の血清 CH50 および C4 活性と C2 活性が低下し、事実上古典経路が活性化されているが、C4 の分解産物は試験管内に保たれるため、C4 蛋白濃度それ自体は低下しない。古典経路の活性化の機序として、クリオグロブリンの Fc 部位の糖鎖では、シアル酸やガラクトースが減少しているために、Fc 部分同士で非特異的に結合しやすくなっているためと考えられている²⁾。*cold activation* 現象の確定法は北野氏らの解説¹⁾ に詳しく記載されているが、*cold activation* 現象が否定されれば、C3 と C4 以外の補体の欠損症が疑われる。

2-2. 血清 CH50 が高値のとき

補体は自然免疫機構として感染初期にはたらく反応性蛋白である。しかし、炎症が長引き補体の消費によって產生が促されると、血清補体値が高値となることがある。その例として、一部の自己免疫疾患や感染症などの炎症性疾患、悪性腫瘍、妊娠などがある。一般に、血清補体値が高値の場合は、なんらかの炎症が生体内で起きていることが疑われるが、炎症が持続していても補体の产生と消費が平衡状態であれば、血清補体値が正常値を示す場合もありうる。関節リウマチでは血清補体値が高値を示すことがあるが、補体が消費されている局所（関節液）では低値を示すことがある。

3. 補体が異常値を示す疾患

補体は多くの炎症性疾患の病態に関与するが、血清補体値が異常値を示す疾患は限られる。ここでは、血清補体値の測定が診断や病態の理解に有用な疾患

を中心に解説する。

3-1. 全身性エリテマトーデス

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) は、自己の核タンパク抗原に対する自己抗体 (抗 dsDNA 抗体や抗 Sm 抗体) の產生を主体とする免疫異常を背景に、多彩な全身症状と多臓器障害を呈する全身性自己免疫疾患である。病態における補体の関与は複雑であるが、本筋としては自己抗原と自己抗体によって形成された抗原-抗体複合体が組織に沈着し、古典経路を通じて活性化された補体が炎症を引き起こし、糸球体腎炎（ループス腎炎）に代表される臓器障害に至るものと考えられている。実際に疾患活動期の SLE では、血清中に C1q 結合性の免疫複合体が検出され、蛍光抗体法で糸球体への IgG, C1q, C4, C3 の沈着と、補体消費による血清 CH50, C1q, C4, C3 値の低下が観察されることがある。これらの血清補体値は、疾患の活動性と逆相関するため、診断や治療効果の指標、再燃の予測に有用である。なお、C4 遺伝子のゲノム中のコピー数は個人間で多様であり総血清 C4 値も多様であるため、診断や疾患活動性のモニターでは注意を要する³⁾。

SLE での補体の活性化による臓器障害に、古典経路の活性化と、これに継続する第二経路の活性化で、どちらの寄与が大きいのか？という議論がある。SLE での補体の活性化が、抗原-抗体複合体の存在に起因するため、古典経路から開始されることには疑いの余地はない。一方、古典経路の補体成分の先天的欠損者では高率に SLE が合併し、上流成分であるほどその相関は強くなる。ある統計では、C1q 欠損者の 93%、C4 欠損者の 75% に SLE または SLE 様症状の合併があると報告されている⁴⁾。なお、SLE 罹患者の総数において補体欠損者が占める割合はごく少数であり、疾患の原因は他にある。古典経路の補体成分の欠損者で高率に SLE を合併する現象はループスパラドックス (lupus paradox) とよばれ、

その機序としていくつかの仮説が提唱されているが、自己抗原として認識されるアポトーシス細胞の除去に C1q や C4 が重要な役割を担うためであるという説が有力である⁵⁾。以上の理由から、SLE における古典経路の活性化は、補体の活性化の口火を切る（炎症の惹起）という意味では生体に不利益となる一方、自己抗原となりうるアポトーシス細胞の除去に貢献するという一面もあり、「諸刃の剣」として機能していると考えられる。

それでは、第二経路はどうであろうか？ SLE では疾患活動期に血清 C3a、C4a に加え Ba や Bb、C5a など、第二経路や後期経路の分解産物が高値となることが知られている。B 因子や D 因子の補体遺伝子をノックアウトした SLE モデルマウス (MRL/lpr 系) では腎炎の軽症化が観察されることから、病態への第二経路や後期経路の関与も推察されている^{6, 7)}。これに基づき、SLE での古典経路の有益性を考慮した薬剤として、第二経路のみを選択的に阻害する H 因子と、補体受容体 CR2 とを融合した蛋白 CR2-fH (TT30) が開発されている⁸⁾。マウス型 CR2-fH を SLE モデルマウス (MRL/lpr 系と (NZB/W) F1 系) に投与した実験では、古典経路と第二経路の両者とも阻害する融合蛋白 CR2-Crry の投与よりも、腎障害が有意に抑制されることが筆者らのグループによって報告されている^{9, 10)}。以上の報告から、SLE における腎障害には、第二経路の活性化が大きく寄与していると考えられる。

3-2. 関節リウマチ

関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) は、手指関節や足趾関節などの滑膜を炎症の首座とする、原因不明の関節炎である。自己反応性の T 細胞が病態に強く関与すると考えられているが、本疾患の約 80% でリウマトイド因子 (rheumatoid factor: RF) とよばれる IgG の Fc 部位に対する自己抗体が陽性となる。ほとんどの症例において、RF 活性がある抗体は IgM が主体であるが、抗体の全てのアイソタイ

プに属する RF が報告されている。また、ガラクトースを欠損した糖鎖を有する免疫グロブリンに対する RF (抗ガラクトース欠損 IgG 抗体: CARF) や、シトルリン化蛋白に対する自己抗体 (抗 CCP 抗体) の存在も明らかになっている。特に抗 CCP 抗体の疾患特異度 (90%以上) は、RF の特異度 (75%) よりも高く、また関節リウマチを発症する以前の血清でも検出されるため、病態との関連が研究されている。

本疾患は慢性経過をたどる症例が多く、血清補体値は CRP や赤血球沈降速度 (ESR) と同様に疾患活動性と比例して高値となることが多い。一方、関節液中の補体値は健常人に比べて一般に低値であり、免疫複合体や B 因子の活性化産物も検出されることから、関節局所では古典経路に加えて第二経路の活性化による補体の消費が推察されている。

一方、レクチン経路と第二経路の活性化に必須のセリンプロテアーゼである MASP-1/3 の遺伝子をノックアウトした関節リウマチのモデルマウスでは、関節炎が軽症化することが報告されている¹¹⁾。さらに、MASP-1/3 に競合的に作用してレクチン経路の活性化を抑制するタンパク分子 MAp44 を関節内で発現するウイルスベクターを導入した関節リウマチモデルマウスでは、関節炎が抑制されることが報告されている¹²⁾。以上のことから、関節リウマチの病態にレクチン経路の活性化が少なからず関与することが推測されている。

3-3. 悪性関節リウマチ

悪性関節リウマチ (malignant rheumatoid arthritis: MRA) は、既存の関節リウマチの症状に加え、「血管炎をはじめとする関節外症状を認め、難治性もしくは重篤な臨床病態を伴うもの」と定義されている¹³⁾。海外ではリウマトイド血管炎 (rheumatoid vasculitis) とよばれる。関節リウマチと異なり、悪性関節リウマチの血清補体値は疾患活動性と負の相関を示し、血清中に免疫複合体が検出

されることもある。また、血清 RF 値は高値を示し、関節リウマチ患者の RF アイソタイプが主に IgM に属するのに対し、悪性関節リウマチでは IgG に属する RF が高率に認められる。後者によって形成される抗原-抗体複合体は、自己凝集して巨大分子となりやすく補体活性化能も高いため、血管炎の起因に関与していると考えられている。

3-4. 自己免疫性溶血性貧血

自己免疫性溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia: AIHA) は、赤血球表面上の抗原に対する自己抗体が産生されて溶血による貧血が生じる自己免疫疾患であり、抗体の性状によって 37℃以上の温度で反応する温式抗体（主に IgG 抗体）によるものと、37℃未満の温度で反応する冷式抗体（主に IgM 抗体）によるものとに大別される。

温式抗体による病型を、狭義の AIHA とよぶことが多い、特発性と SLE やリンパ増殖性疾患などに伴う続発性とがある。温式抗体による溶血では、生体内で抗体が赤血球上の抗原と結合すると、古典経路を通じて補体が活性化され、赤血球表面上に C3b が結合する。IgG と補体の結合によってオプソニン化された赤血球は、網内系で IgG に対する Fc_y 受容体や補体受容体を持つマクロファージに捕食され、血管外溶血が引き起こされる。温式抗体による AIHA では、赤血球上で古典経路の活性化が生じるが、血清補体値が変動することはまれである。

一方、冷式抗体による病型には、寒冷凝集素症と発作性寒冷ヘモグロビン尿症があり、これらは広義の AIHA に含まれる。寒冷凝集素症は、高齢者に多い原因不明の特発性と、小児や若年者に多いマイコプラズマや EB ウィルスの感染に伴う続発性とがあり、さらに急性一過性の症例と慢性の経過をたどる症例とがあり、臨床病態に大きな幅がある。寒冷凝集素症での冷式抗体は寒冷凝集素とよばれ、主に IgM 抗体で構成される。寒冷凝集素による溶血では、身体の寒冷曝露により抗体が大量に赤血球に結合し、

このとき赤血球に結合した IgM 抗体に古典経路の補体成分 C1q が結合する。再加温によって、IgM 抗体は赤血球から遊離するが、このとき古典経路を通じて補体が多量に活性化され、温式抗体と同様に赤血球表面上に C3b が結合してマクロファージに捕食されて生じる管外溶血と、膜侵襲複合体形成による血管内溶血が引き起こされ、このとき急激な消費による血清補体値の低下を見ることがある。

発作性寒冷ヘモグロビン尿症は、発症がほぼ小児期に限られ、麻疹や水痘、ムンプス等のウィルス感染に続発する症例が多い。発作性寒冷ヘモグロビン尿症では、主に IgG 抗体で構成される Donath-Landsteiner 抗体とよばれる冷式抗体が寒冷条件で赤血球に結合し、その抗体に C1q が結合する。再加温時には抗体は遊離するが、そのとき補体が活性化され、寒冷凝集素による溶血と同様の機序で溶血が生じる。

自己免疫性溶血性貧血の検査や治療の進め方については、「自己免疫性溶血性貧血 診療の参考ガイド(平成 26 年度改訂版)」(厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究のホームページ http://zoketsushogaihan.com/file/guideline_H26/AIHA.pdf) に詳しい記載がある。

3-5. 混合型クリオグロブリン血症

クリオグロブリン血症は、37℃未満で沈殿し、37℃に再加温すると再び溶解する性質をもつ免疫グロブリンが血中に増加した状態をいい、構成する免疫グロブリンの性状によって I 型（単クローン性の IgG または単クローン性の IgM）、II 型（多クローン性の IgG と単クローン性の IgM）、III 型（多クローン性の IgG と多クローン性の IgM）に分類される。II 型と III 型を混合型クリオグロブリン血症とよび、I 型の多くがリンパ増殖性疾患に伴う症例であるのに対し、II 型と III 型の多くが C 型肝炎ウィルス (HCV) や AIDS ウィルス (HIV) をはじめとする感

染症に伴う症例で、本態性は 5%未満との報告がある¹⁴⁾。

混合型クリオグロブリン血症では、クリオグロブリンによって形成される免疫複合体性の血管炎が生じ、下肢の紫斑や関節痛、レイノー現象、膜性増殖性糸球体腎炎、末梢性神経障害など、多彩な病態を呈する。2012 年に開催された国際 Chapel Hill コンセンサス会議では、混合型クリオグロブリン血症に見られる血管炎は、免疫複合体の関与する小血管（主に毛細血管、細静脈、細動脈）の血管炎と定義されている¹⁵⁾。

混合型クリオグロブリン血症での単クローニ性もしくは多クローニ性の IgM は、リウマトイド因子 (RF) としての活性を持つ。本症では、血清 CH50、C1q、C4、C3 の低下を認め、C4 に比し C3 の低下は軽度であるとされる。HCV 感染による混合型クリオグロブリン血症での補体低下と血管炎の機序として、次のモデルが提唱されている。まず、B 細胞上の CD81 やスカベンジャー受容体 SR-B1 を介して HCV が B 細胞に感染し、RF 活性を有する IgM が產生される。この IgM は HCV 粒子に結合している IgG 抗体に結合し、これに C1q が結合して多数の分子で構成される低温沈殿能を有する複合体を形成し、古典経路またはレクチン経路を通じて補体が活性化される。免疫複合体中の HCV コア蛋白または C1q は血管内皮細胞上の受容体に結合し、動員された好中球とともに血管炎が引き起こされる¹⁶⁾。

Ⅲ型の症例で補体値の低下と腎障害を見た場合、腎組織像はループス腎炎の変化と区別が困難なため、SLE と誤診されるケースがある。SLE に特徴的な自己抗体やウイルスの検索を進めるなど慎重な対応が必要である。

3-6. 低補体血症性蕁麻疹様血管炎

蕁麻疹様血管炎 (urticarial vasculitis: UV) は、搔痒や疼痛、灼熱感、紫斑を伴う 24 時間以上継続する蕁麻疹様の皮疹を呈し、皮膚真皮層に白血球破碎

性血管炎 (leukocytoclastic vasculitis) を認める疾患である。UV のうち、血清 CH50、C4、C3 の低下と免疫複合体を認めるものを低補体血症性蕁麻疹様血管炎 (hypocomplementemic urticarial vasculitis: HUV)、低補体血症を伴わないものを正補体血症性蕁麻疹様血管炎 (normocomplementemic urticarial vasculitis: NUV) と分類され、それぞれ特発性と膠原病 (SLE やシェーグレン症候群) などに伴う続発性がある。HUV では NUV と比較して全身症状や臓器障害の程度や頻度が高いため、異なる病態機構によるものであると考えられている。

HUV では、蕁麻疹様皮疹に加えて関節炎や肝障害、糸球体腎炎、慢性閉塞性の呼吸器障害などの多臓器障害を認めるものを低補体血症性蕁麻疹様血管炎症候群 (hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: HUVS) とよび、血清中に抗 C1q 抗体と免疫複合体、CH50、C1q、C4、C3 の低下が認められるため、古典経路を通じた補体の活性化が考えられている。

HUVS では抗 C1q 抗体が陽性 (95~100%) となるが、SLE (61%) や関節リウマチ (20%)、強皮症 (15%) などの膠原病や、C 型肝炎の罹患者 (38%) にも認められるため、疾患特異性はない¹⁷⁾。しかし、SLE での抗 C1q 抗体は、還元下条件での C1q には結合せず、インタクトな状態の C1q にのみ結合するのに対し、HUVS では、その 60% で還元下条件での C1q にも結合することが報告されている¹⁷⁾。すなわち、HUVS の抗 C1q 抗体が認識するエピトープは SLE の抗 C1q 抗体と異なるため、これによって形成される抗原-抗体複合体の大きさや形状、補体活性能も異なることが予想されている。

3-7. 遺伝性血管性浮腫

遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema: HAE) は、C1 インヒビター (C1-inhibitor: C1-INH) の量的または質的異常を有する患者において、外傷

や精神的ストレスが誘因となって補体系・凝固線溶系・キニン・カリクレイン系が活性化した結果、口唇、喉頭、消化管などで血管透過性の亢進による可逆性の浮腫が生じる疾患である。C1-INH は補体系のセリンプロテアーゼのみならず、凝固線溶系では活性化血液凝固第XII因子 (XIIa)、キニン・カリクレイン系ではカリクレインの不活化に作用する。カリクレインの不活化が阻害されるとブラジキニン生成が増加し、これが血管性浮腫の主因と考えられているが、補体経路の活性化を通じて產生されたアナフィラトキシンも病態にある程度関与していると考えられている。浮腫は発作後 24 時間目をピークとし、72 時間以内に自然消失するが、喉頭浮腫が生じた場合の死亡率は 30%との報告もあり、的確な診断と治療を要する疾患である。

本症は C1-INH の量的欠損である I 型（全体の 85%）、質的欠損である II 型（全体の 15%）、C1-INH に量的質的異常を認めずほとんどの症例が女性である III 型 HAE（本邦では未報告）に分類される。I 型 HAE と II 型 HAE の遺伝形式は C1-INH 遺伝子異常による常染色体優性遺伝であり、その多くで家族歴を認めるが、22%は孤発例との報告もある¹⁸⁾。

本症では C1-INH の欠損により、セリンプロテアーゼである C1r、C1s が活性化して、C4 が消費されて低値となり CH50 も低値を示すが、C1q や C3 は通常正常値を保つ。よって、血清 CH50、C1q、C4、C3 および C1-INH 活性の測定が診断に重要である。確定診断は遺伝子解析によってなされ、日本補体学会が解析の窓口となっている（<http://square.umin.ac.jp/compl/>）。

また、HAE の検査や治療の進め方について、日本補体学会がガイドラインを示している¹⁹⁾。

3-8. 膜性増殖性糸球体腎炎

膜性増殖性糸球体腎炎 (membranoproliferative glomerulonephritis: MPGN) は、腎糸球体毛細血管壁の肥厚と基底膜の二重化、メサンギウム細胞の増

殖と基質の増大を特徴とする糸球体腎炎である。電子顕微鏡による高電子密度沈着物 (electron-dense deposit) の糸球体への沈着部位の所見から、内皮下または上皮下に認められる mesangiocapillary glomerulonephritis (MCGN: 旧 I, III 型) と、基底膜に帶状に認められる dense deposit disease (DDD: 旧 II 型) に分類されている。MPGN は、明らかな原因疾患がない一次性と、SLE などの種々の免疫複合体疾患や HCV などの感染症に続発する二次性に分類されている。一次性は、8~30 歳代の若年層を主とし、それ以降は二次性が主である。また、第二経路を制御する補体抑制因子である H 因子の遺伝子異常を認める症例も報告されている²⁰⁾。

MPGN の約半数では、血清 CH50 と C3 の低値が認められるが、C4 の低値を認めることは少ない。蛍光抗体法による糸球体の観察では IgG に比して C3 の強い沈着が認められることから、補体値の異常に主に第二経路の活性化が関与すると考えられている。本症の多くで第二経路の C3 転換酵素 C3bBb に対する自己抗体 (C3 nephriticfactor: C3NeF) が認められる。C3NeF が結合した C3bBb は補体制御因子 (I 因子と H 因子) によって制御されず、第二経路が持続的に活性化するために血清 CH50 と C3 が低値を示すと考えられている。また、古典経路の C3 転換酵素 C4b2a に対する自己抗体 (C4 nephriticfactor: C4NeF) が認められるケースもあり、MPGN の臨床像は様々な背景に基づいて形成されている。

3-9. 非定型溶血性尿毒症症候群

溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome: HUS) は、破碎赤血球を伴う溶血性貧血（微小血管症性溶血性貧血）、血小板減少症、急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) の 3 徴候を伴う疾患であり、血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP) と一緒にして血栓性微小血管障害 (thrombotic microangiopathy:

TMA) とよばれることも多い。HUS の多くは 5 歳以下の小児に発症し、病原性大腸菌などの感染による下痢症状に続発して発症する。

一方、HUS の約 10%で、志賀毒素や TTP 以外の原因による aHUS があり、日本腎臓学会と日本小児科学会による 2013 年の診断基準によると、「aHUS は、志賀毒素による HUS と ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs, member 13) 活性著減による TTP 以外の TMA で、微小血管症性溶血性貧血・血小板減少・急性腎障害を三主徴とする疾患である」と定義されている²¹⁾。

しかし 2013 年の基準は、aHUS は補体制御異常によるもの以外に、コバラミン代謝異常症や薬剤性、SLE などの膠原病に続発するものも含まれる「広義の aHUS」であるため、2015 年に日本腎臓学会から、先天性の補体関連遺伝子異常 (H 因子、I 因子、MCP、C3、B 因子、thrombomodulin (THBD)、diacylglycerol kinase ε (DGKE) の 7 遺伝子) や、抗 H 因子抗体陽性例によるものを、補体関連 aHUS (狭義の aHUS) として取り扱う案が出され、策定作業がすすめられている。

補体制御異常によるものでは、H 因子、I 因子、MCP など、第二経路を制御する補体制御因子の遺伝子に異常があり、特に H 因子の異常が比較的高頻度との報告がある²⁰⁾。この多くでは、C4 は正常であるが、C3 と遺伝子変異がある補体制御因子が低値となる。H 因子遺伝子のホモ接合体では CH50 と、第二経路の補体活性化能の指標である ACH50 は両者とも低下し、これらは血漿輸注で改善されたとの報告がある²²⁾。C3 や B 因子にも遺伝子変異が報告されており、後者の変異は B 因子の活性化亢進に関与すると考えられている。また、抗 H 因子抗体が陽性の症例や、血管内皮細胞上で抗血栓作用を持つトロンボモジュリン (thrombomodulin) の遺伝子異常の症例も報告されている²³⁾。最近新たに diacylglycerol kinase ε (DGKE) の遺伝子異常も報

告されている²⁴⁾。これらの症例は海外からの報告であるが、最近本邦における aHUS の遺伝子解析が行われ、その遺伝子変異の内訳は 10 症例中 H 因子が 3 例、C3 が 2 例、H 因子と C3 の重複例が 1 例、MCP が 1 例、トロンボモジュリンが 1 例であった。その他 1 症例が抗 H 因子陽性で、計 9 症例で原因が同定されたと報告している²⁵⁾。また、2015 年の日本補体学会学術集会で、宮田氏らのグループが aHUS と診断された 22 家系 22 人の補体関連因子の遺伝子配列解析と抗 H 因子抗体解析 (22 人のうち 2 歳未満で aHUS を発症した 17 人の患者では DGKE 遺伝子配列も解析) を行い、全体の 45% にあたる 10 人に C3(3 人)、H 因子(2 人)、MCP(2 人)、B 因子(2 人)、DGKE(1 人) の突然変異 (predisposing mutation) と抗 H 因子抗体陽性(4 人) が認められたと報告した²⁶⁾。

aHUS の治療法として、血漿交換や血漿輸注などの血漿療法が行われている。2013 年に、補体制御異常による狭義の aHUS 症例に対して抗 C5 モノクローナル抗体 (Eculizumab) の投与が認可され有効例が相次いでいるが、長期的効果の有無や投与間隔等が今後の課題となっている。

3-10. IgA 腎症

IgA 腎症は糸球体メサンギウム領域への IgA (IgA1 主体) と C3 の顆粒状沈着を特徴とするメサンギウム増殖性糸球体腎炎である。全ての年齢層で発症例があり、本邦での全慢性糸球体腎炎の約 40% を占める。かつては予後良好とされたが、約 30~40% の患者は腎不全に至ることが明らかとなっている。

本症の約半数例で血清 IgA の高値を示すが、血清 C3 値が異常値を示すことは少ない。しかし血清補体分解産物 (C4a、C3a) の濃度や血清 IgA/C3 比の上昇が、本症の診断や疾患活動性の評価に有用との報告がある²⁷⁾。病因は依然として不明であるが、糸球体には C1q の沈着はほとんど認められず、IgA と C3

の沈着以外にプロペルジン、C4 と C4d (C4 の活性化による分解産物)、MBL、L-ficolin、MBL-associated serine protease (MASP) 1/3、C5b-9 の沈着がよく認められることから、レクチン経路と第二経路の活性化が本症の発症に関与するものと考えられている²⁸⁾。近年、本症の IgA1 に糖鎖異常 (ガラクトース欠損型 IgA1; under-O-glycosylated IgA1) を有するとの報告が相次ぎ、レクチン経路の活性化のシナリオとして、糖鎖不全 IgA1 への MBL または ficolin の結合が検討されてきたが、レクチンの直接的結合は証明されていない²⁹⁾。今後の研究の進展が望まれる。

3-11. 発作性夜間ヘモグロビン尿症

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH) は、補体制御因子の DAF (CD55) と homologous restriction factor 20 (HRF20, CD59) を後天的に欠損した異常赤血球集団が、補体の攻撃によって破壊される溶血性貧血である。睡眠時に第二経路の自然活性化が亢進し、補体後期経路の活性化によって溶血が生じると考えられている。なお、本疾患名はヘモグロビン尿が早朝に観察されることに由来する。男女差はなく、30～50 歳台が発症のピークである。本症は、造血幹細胞において GPI 型蛋白質の合成に必須の *PIGA* 遺伝子に突然変異が後天的に生じ、そのクローンが何らかの作用によって拡大することで発症する³⁰⁾。したがって、そのクローンでは DAF と CD59 以外にもすべての GPI 型蛋白質が欠損している。*PIGA* 遺

伝子は X 染色体上にあり、2 コピー存在する常染色体上の遺伝子と異なり one hit の突然変異で *PIGA* が欠損する。

本症では、血清中の補体値が異常値を示すことは少ない。診断は赤血球上の DAF と CD59 の発現をフローサイトメトリーによる検出で行い、発現異常がある赤血球集団が認められれば PNH の診断が確定される。検出の対象として、溶血の影響を受けにくい好中球を用いることもある。

本症の治療には C5 モノクローナル抗体の Eculizumab の投与が有効であり、本邦では 2010 年に認可されている³¹⁾。近年では第二経路を選択的に阻害する H 因子と補体受容体 CR2 とを融合した蛋白 CR2-fH (TT30) が、本症の赤血球を用いた溶血負荷に対する有効性が *in vitro* で示され、臨床での応用が期待される³²⁾。

3-12. IgG4 関連疾患

IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease) は、血清 IgG4 高値と罹患臓器への著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする全身性の慢性炎症性疾患であり、1993 年に鈴木らによって初めて報告された³³⁾。現在は、IgG4 関連疾患の涙腺・唾液腺病変と位置づけられている Mikulicz 病 (表 1) が、報告当時はシェーグレン症候群の一亜型とされていたため、「高 IgG4 血症を伴うシェーグレン症候群」として報告された。その後 2000 年代になり、自己免疫性肺炎や Mikulicz 病で、血清 IgG4 高値 (135 mg/dL 以上) と肺臓や涙腺・唾液腺に著明な IgG4 陽性形質細胞

表1. IgG4関連ミクリツ病（IgG4関連涙腺唾液腺炎）の診断基準（日本シェーグレン症候群研究会,2008年）

-
- 1.涙腺、耳下腺、頸下腺の持続性(3ヵ月以上),対称性に2ペア以上の腫脹を認める.
 - 2.血清IgG4高値（135mg/dl以上）.
 - 3.涙腺、唾液腺組織に著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤 (強拡大5視野で IgG4 陽性/IgG 陽性細胞が50%以上) を認める.

上記項目1および2または3を満たすものを、IgG4関連ミクリツ病と診断する

(除外項目：サルコイドーシス、キャッスルマン病、多発血管炎性肉芽腫症、リンパ腫、悪性腫瘍など)

浸潤と線維化像が認められる症例が相次いで報告された。それらの臓器以外にも肺、腎臓、胆管、心膜、大動脈、甲状腺、髄膜、前立腺、皮膚など殆どの臓器に病変が生じうる疾患である。その機序として自己免疫やアレルギーとの関連が考えられ、近年では Th2 や制御性 T 細胞の関与を示唆する報告もあるが³⁴⁾、不明な点が多い。

本疾患の診断は現在 IgG4 関連疾患包括診断基準³⁵⁾と臓器特異的 IgG4 関連疾患診断基準 (IgG4 関連涙腺唾液腺炎診断基準³⁶⁾、IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準³⁷⁾、自己免疫性膀胱炎臨床診断基準³⁸⁾、IgG4 関連腎臓病診断基準³⁹⁾を併用して診断される。

本疾患では血清 IgG4 高値以外に、好酸球増加、血清総 IgG と IgE の高値、血清 CH50 の低下を認めることがある。IgG4 関連腎臓病ワーキンググループの報告⁴⁰⁾によると、41 例の IgG4 関連腎臓病では、全例で血清 IgG4 が 135 mg/dL 以上 (平均 991.2 mg/dL) であり、うち 37 例 (90.2%) の血清総 IgG が 1800 mg/dL 以上の高値 (平均 3,467.4 mg/dL) であった。また、血清 IgE は 33 例で測定され (平均 754.3 U/mL)、うち 26 例 (78.8%) が 250 U/mL 以上の高値であった。興味深いことに、半数を超える 22 例 (53.7%) で血清 CH50 の低下を認め、うち 16 例では CH50、C4、C3 の全てが低値であり、残りの 6 例では 2 例が CH50 と C3 のみ低値、2 例が C4 のみ低値、1 例が C4 と C3 のみ低値、1 例が C3 のみ低値であった。IgG4 関連腎臓病診断のためのアルゴリズムでは、最初のステップで血清 IgG 高値、IgE 高値、低補体値のいずれかの所見が陽性であることが組み込まれており、それらの所見が病態に強く関連することが推察される⁴⁰⁾。

本疾患で血清補体値の低下を呈する症例の多くでは血清 IgG4 と総 IgG が高値であり、かつ C4、C3 が低値である。また、血清免疫複合体も高値でありそれらの所見はステロイド治療によって改善されたとの報告もある⁴¹⁾。したがって、本疾患での血清 CH50

の低下は、古典経路またはレクチン経路の活性化による補体の消費であることが推察される。しかし、対応抗原が不明であることや、IgG4 そのものに古典経路活性化能がないこと、また IgG4 関連腎臓病の病変の首座である腎間質では、間質や尿細管基底膜に全てのサブクラスの IgG と C1q、C4d の沈着があるものの、同部位での C3 沈着レベルが低く補体の活性化は限局的と思われる。今後の研究が期待される。

4. おわりに

生体における補体系の第一の役割は病原微生物からの防御であり、進化とともに生体に有益な機能を保持してきた。一方、補体系は複数の制御因子によって巧みに制御されているが、補体の過剰な活性化は炎症を引き起こし、生体に不利益をもたらすこともあるため、諸刃の剣となり得る。

補体学は血清学として始まり、一般的には古典的な学問と受け止められやすいが、aHUS における補体制御因子の変異や IgA 腎症におけるレクチン経路の関与などは、今世紀になってようやく一般に認識されるようになったばかりであり、近年になって疾患概念が確立した IgG4 関連疾患における補体異常値の機序は未だに不明である。

また、近年補体を標的とする生物学的製剤が開発され、後期経路の補体 C5 に対するモノクローナル抗体 (Eculizumab) が、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (2010 年) と補体制御異常による狭義の aHUS 症例 (2013 年) に対して相次いで認可されている。現在、第二経路の補体分子を標的とするモノクローナル抗体や補体制御因子も開発段階にあり、補体学は新たな局面を迎えている。

5. 利益相反

筆者は、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) 北野悦子、内堀恵美、北村肇、畠中道代. 神戸常磐大学で測定依頼を受けた各種補体異常値について：測定開始後 7 年を経て. 補体 51: 4-12 (2014)
- 2) Meltzer M, Franklin EC. Cryoglobulinemia-a study of twenty-nine patients. I. IgG and IgM cryoglobulins and factors affecting cryoprecipitability. *Am J Med* 40: 828-836 (1966)
- 3) 三森明夫. 補体欠損症. 中井利昭編. 遺伝子診断実践ガイド. 東京：中外医学社, 371-376 (1995)
- 4) Yang Y, Chung EK, Wu YL, et al. Gene copy-number variation and associated polymorphisms of complement component C4 in human systemic lupus erythematosus (SLE) : low copy number is a risk factor for and high copy number is a protective factor against SLE susceptibility in European Americans. *Am J Hum Genet* 80: 1037-1054 (2007)
- 5) Botto M, Kirschfink M, Macor P, et al. Complement in human diseases: Lessons from complement deficiencies. *Mol Immunol* 46: 2774-2783 (2009)
- 6) Watanabe H, Garnier G, Circolo A, et al. Modulation of renal disease in MRL/lpr mice genetically deficient in the alternative complement pathway factor B. *J Immunol* 164: 786-794 (2000)
- 7) Elliott MK, Jarmi T, Ruiz P, et al. Effects of complement factor D deficiency on the renal disease of MRL/lpr mice. *Kidney Int* 65: 129-138 (2004)
- 8) Fridkis-Hareli M, Storek M, Mazsaroff I, et al. Design and development of TT30, a novel C3d-targeted C3/C5 convertase inhibitor for treatment of human complement alternative pathway-mediated diseases. *Blood* 118: 4705-4713 (2011)
- 9) Sekine H, Kinser TT, Qiao F, et al. The benefit of targeted and selective inhibition of the alternative complement pathway for modulating autoimmunity and renal disease in MRL/lpr mice. *Arthritis Rheum* 63: 1076-1085 (2011)
- 10) Sekine H, Ruiz P, Gilkeson GS, et al. The dual role of complement in the progression of renal disease in NZB/W F1 mice and alternative pathway inhibition. *Mol Immunol* 49: 317-323 (2011)
- 11) Banda NK, Takahashi M, Levitt B, et al. Essential role of complement mannose-binding lectin-associated serine proteases-1/3 in the murine collagen antibody-induced model of inflammatory arthritis. *J Immunol* 185: 5598-5606 (2010)
- 12) Banda NK, Mehta G, Kjaer TR, et al. Essential role for the lectin pathway in collagen antibody-induced arthritis revealed through use of adenovirus programming complement inhibitor MAp44 expression. *J Immunol* 193: 2455-2468 (2014)
- 13) 橋本博史. 悪性関節リウマチの改訂診断基準の提唱. リウマチ 29: 268-276 (1989)
- 14) Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 33: 355-374 (2004)
- 15) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides.

- Arthritis Rheum* 65: 1-11 (2013)
- 16) Dammacco F and Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *N Engl J Med* 369: 1035-1045 (2013)
 - 17) Buck A, Christensen J, and McCarty M. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: a case report and literature review. *J Clin Aesthet Dermatol* 5: 36-46 (2012)
 - 18) 堀内孝彦、山本哲郎. C1 インヒビター欠損と遺伝性血管性浮腫(HAE). 大井洋之、木下タロウ、松下操編. 補体への招待. 東京：メディカルビュー社. 139-147 (2011)
 - 19) 一般社団法人日本補体学会 HAE ガイドライン作製委員会. 遺伝性血管性浮腫 (HAE) ガイドライン 改訂 2014 年版. 補体 51: 24-30 (2014)
 - 20) Dragon-Durey MA, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C, et al. Heterozygous and homozygous factor h deficiencies associated with hemolytic uremic syndrome or membranoproliferative glomerulonephritis: report and genetic analysis of 16 cases. *J Am Soc Nephrol* 15: 787-795 (2004)
 - 21) 非典型溶血性尿毒症症候群診断基準作成委員会. 非典型溶血性尿毒症症候群 診断基準. 日腎会誌 55: 91-93 (2013)
 - 22) Licht C, Weyersberg A, Heinen S, et al. Successful plasma therapy for atypical hemolytic uremic syndrome caused by factor H deficiency owing to a novel mutation in the complement cofactor protein domain 15. *Am J Kidney Dis* 45: 415-421 (2005)
 - 23) Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, et al. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 361: 345-357 (2009)
 - 24) Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F, et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet*, 45: 531-536 (2013)
 - 25) Fan X, Yoshida Y, Honda S, et al. Analysis of genetic and predisposing factors in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol* 54: 238-246 (2013)
 - 26) 宮田敏行、加藤秀樹、内田裕美子、他. 日本人の非典型溶血性尿毒症症候群患者の遺伝子解析 補体系因子と DGKE の遺伝子変異. 補体 52: 71-72 (2015)
 - 27) Ishiguro C, Yaguchi Y, Funabiki K, et al. Serum IgA/C3 ratio may predict diagnosis and prognostic grading in patients with IgA nephropathy. *Nephron* 91: 755-758 (2002)
 - 28) Oortwijn BD, Eijgenraam JW, Rastaldi MP, et al. The role of secretory IgA and complement in IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 28: 58-65 (2008)
 - 29) Ohsawa I, Ishii M, Ohi H, et al. Pathological scenario with the mannose-binding lectin in patients with IgA nephropathy. *J Biomed Biotechnol* (2012)
 - 30) Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell* 73: 703-711 (1993)
 - 31) Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 355: 1233-1243 (2006)
 - 32) Risitano AM, Notaro R, Pascariello C, et al. The complement receptor 2/factor H fusion protein TT30 protects paroxysmal nocturnal

- hemoglobinuria erythrocytes from complement-mediated hemolysis and C3 fragment. *Blood* 119: 6307-6316 (2012)
- 33) Suzuki S, Kida S, Ohira Y, et al. A case of Sjögren's syndrome accompanied by lymphadenopathy and IgG4 hypergammaglobulinemia. *Ryumachi* 33: 249-254 (1993)
- 34) Tanaka A, Moriyama M, Nakashima H, et al. Th2 and regulatory immune reactions contributes to IgG4 production and the initiation of Mikulicz's disease. *Arthritis Rheum* 64: 254-263 (2012)
- 35) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 22: 21-30 (2012)
- 36) Masaki Y, Sugai S, Umehara H. IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights. *J Rheumatol* 37: 1380-1385 (2010)
- 37) 日本胆道学会. IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012. 胆道 26: 59-63 (2012)
- 38) 日本脾臓学会・厚生労働省難治性脾疾患に関する調査研究班. 報告 自己免疫性脾炎臨床診断基準 2011. 脾臓 27: 17-25 (2012)
- 39) Kawano M, Saeki T, Nakashima H, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 15: 615-626 (2011)
- 40) 日本腎臓学会 IgG4 関連腎臓病ワーキンググループ、他. IgG4 関連腎臓病診療指針. 日腎会誌 53: 1062-1073 (2011)
- 41) Uchiyama-Tanaka Y, Mori Y, Kimura T, et al. Acute tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune-related pancreatitis. *Am J Kidney Dis*, 43: e18-25 (2004)

第5回 HUS&related disorders 国際カンファレンスに参加して

日高義彦

信州大学医学部小児医学教室

Report of the 5th international conference “HUS & related disorders”

Yoshihiko Hidaka

Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine

7月12日から14日の3日間、オーストリアのインスブルックにて、「HUS & related disorders」の国際カンファレンスが開催されました。今回で5回目となる比較的新しい集会で、ヨーロッパを中心としたHUS研究者が集い、非典型HUS(aHUS；補体制御異常によるHUS)、腸管出血性大腸菌によるHUS(STEC-HUS)はもちろんのこと、近年、補体機能異常が主病態として注目を集めているC3腎症についても講演や研究報告が行われました。

集会はaHUS、STEC-HUS、二次性(骨髄移植後や妊娠など)HUS、C3腎症、aHUS治療の口頭発表とポスター発表の各セッションから成り、活発なディスカッションが行われました。aHUSのセッションでは、ドイツのBachmannらから次世代シークエンサーを用いた264名のaHUS患者の補体・凝固関連90遺伝子についての解析結果が報告されました。原因と考えられる変異、欠失などが認められたのは41.2%で、factor H遺伝子(CFH)が8.3%とこれまでの報告(約20%)に比して少なく、抗CFH抗体産生と関連の強いCFH関連遺伝子1(CFHR1)のホモ欠失が9.5%に認められました。また、ハンガリーのSzilagyiらは、血栓性微小血管障害(TMA)が疑われた患者(2008~2015年に12か国から検体が得られた)での補体検査(古典経路活性、第二経路活性、C3、C4、CFH、CFI、CFB、抗CFH抗体)とADAMTS13検査(活性、インヒビター)についての報告がありました。患者数は538名(急性期383名、寛解期155名)で、二次性HUS/TTPが101名

(19%)、aHUSが99名(18%)、TTPが90名(17%)、移植関連TMAが59名(11%)、STEC-HUSが57名(11%)、感染によるHUSが19名(3%)、TMAではなかった症例が113名(21%)という内訳でした。ADAMTS13<10%はTTP診断に対してsensitivity 1.0、specificity 0.96、抗CFH抗体陽性はaHUS診断に対してspecificity 0.99と高い値が示された一方で、aHUS診断に対して低C3血症はsensitivity 0.64、specificity 0.43、低C3血症+第二経路活性異常はsensitivity 0.36、specificity 0.60と、aHUSと補体タンパク濃度異常との相関は従来の報告通り、強くないことを再認識しました。上記のTMA遺伝子解析や補体タンパク解析は、日本補体学会主導のもと、ようやく日本でも可能となりつつありますので、今後わが国でのデータ蓄積・解析が待たれます。STEC-HUSのセッションでは、志賀毒素により腎糸球体において第二経路が活性化され、產生されたC3aが糸球体上皮細胞障害を惹起すると考えられており、そのためC3a受容体拮抗薬がSTEC-HUS治療薬の一つとなりうることが示されました。また、2011年にドイツでアウトブレークがあった腸管出血性大腸菌O104によるHUSの小児例のフォローアップデータも報告され(観察期間中央値2.7年)、急性期HUSが改善して退院する時点での慢性腎臓病(CKD)ステージ3~5は末期腎不全に陥る危険因子であることが示され、今後の推移が注目されます。C3腎症のセッションでは、CFHR1~5のコピー数多様性(copy-number variation)や

CFHR2 変異・*CHFR5* 変異が、C3 転換酵素の活性化や安定化などに影響し、C3 腎症の病態形成に関わっていることが示されました。また、C3 腎症の原因として C3 nefritic factor (C3Nef) 以外の C3 転換酵素に対する自己抗体が存在することや、アンギオテンシノーゲンをアンギオテンシン I に変換するレニン（腎臓の傍糸球体装置で産生される蛋白分解酵素）に C3→C3a+C3b の分解促進作用があり、レニン阻害薬の aliskiren を投与した C3 腎症 5 例全例で補体活性化の抑制を認めたことなどが報告されました。特に後者の知見は興味深いもので、補体関連腎疾患ではレニンが腎組織での補体活性化の一因として病態形成に関与している可能性が示唆され、レニン阻害薬が補体関連腎疾患の治療薬の一つとなりうることが示されました。他にも補体に関連した様々な知見や研究結果が示され、非常に有意義な集会でした。

学術的な内容はもちろんですが、会場周囲の景色や夜のイベントもすばらしいものでした。開催場所のインスブルックはチロル州の州都でアルプスの中央に位置しており、冬のオリンピックが 2 度開催されたことでも有名です。2 日目の夜には会場近くのホテル（1889 年築で歴史を感じられました）で、チロル地方の民族衣装をまとった演奏家による音楽が披露され、異文化にも触れられた楽しい宴会が催されました。

今回、初めて本カンファレンスに参加しましたが、aHUS や C3 腎症など補体機能異常に起因する疾患の最新の知見に触れることができ、大いに刺激になりました。一方で、日本での検査体制、診断体制の遅れを痛感し、今後のこの分野における日本補体学会の役割の重要性を再認識した集会となりました。

[謝辞]

日本補体学会によるサポートにより、本カンファレンスに参加させていただきました事、感謝いたします。



会場の様子、皆熱心に聴講していました。



休憩中の様子、和やかな雰囲気でした。

第 15 回 European Meeting on Complement in Human Diseases に参加して

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

Report of The 15th European Meeting on Complement in Human Diseases

Norimitsu Inoue

Tumor Immunology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Disease

2015年6月27日～30日にスウェーデンのウプサラ (Uppsala) で開かれた第 15 回 European Meeting on Complement in Human Diseases (EMCHD 2015) に参加した。International Complement Workshop (ICW) と交互に開かれる European Complement Network が主催するいわゆるヨーロッパ補体学会である。ヨーロッパにはほとんど渡航した事がないため、恥ずかしながら、今回 Uppsala という都市の名前を初めて聞いたのだが、実は、Scientist、特に補体学者にとっては、極めて

なじみの深い場所である事を参加して初めて知った。Uppsala は、ストックホルムの北約 70km に位置する都市で、北欧最古の 1477 年創立の Uppsala 大学を有する。プログラムの



図 1 ウプサラ大聖堂
(プログラムブック表紙)

表紙(図 1)のレンガ作りの建物は、北欧最古の教会ウプサラ大聖堂である。そして、Scientist や医師なら誰でも知っている製薬・ライフサイエンス企業であるファルマシアは、かつて Uppsala に本社をおき、Uppsala 大学と共に成長した会社で、現在も GE ルスケアとして存在している。また、動植物の分類学者として有名な Carl von Linne (1707-1778) も Uppsala で研究を行った(図 2)。さらに、今回



図 2 リンネ博物館

Chairman を務める Uppsala 大学 Bo Nilsson は、1960 年に Hans J. Müller-Eberhard (1927-1998) が、Uppsala 大学病院の臨床化学教室在籍時に、後年補体 C3 の分解産物 C3c と名付けられる β -1C-globulin を同定した事を紹介した。



図3 C3 glomerulopathy satellite meetingでの討論の様子

さて、今回の EMCHD 2015 開催前日の 6 月 26 日に、Uppsala 大学で C3 glomerulopathy satellite meeting が開かれ、若宮日本補体学会会長と参加した(図3)。数人の発表後、Facilitator が問題を投げかけ、発表者を含むパネラーが前に立ち、討論するという形式で進行された。最初の Pathology のセッションでは、C3 glomerulopathy (C3G) は、C3 が主に染色され、Immunoglobulin、C1q、C4 が染色されない事を特徴とする疾患で、第 2 経路の活性化によると考えられている。しかし、Sanjeeve Sethi は、C3G の Dense-deposit disease (DDD) と同じように基底膜内にオスミウム酸親和性の高密度沈着物を認めるが、C4d の沈着のみを認め、C3、Immunoglobulin、C1q の沈着を認めない C4G と診断されるべき症例(N. Engl. J. Med. 370, 784-786, 2014) を提示した。そこで、Facilitator の Patrick Walker は、「Membranous proliferative glomerulonephritis (MPGN) は、Pattern であって Disease ではない。」、「DDDにおいて、「C3 “only”は、実際には C3 only ではない。」などの刺激的な発言をして討論を盛り上げた。C3G や C4G の病因を考える事によって、漠然と補体が活性化していると考えられてきた疾患の本質に迫れる可能性があると感じた。

筆者にとって特に印象的であったのは、Johan van der Vlag が紹介した内皮細胞上に存在する

Glycocalyx と呼ばれる glycosaminoglycans (GAGs) などの長い糖鎖の結合したプロテオグリカンのゲル状構造についてである。Glycocalyx の主な糖は、Heparan sulfate、Chondroitin sulfate、Hyaluronan で、Factor H や CFHR タンパク質が結合する基質であると考えられている。これらの糖鎖構造は、組織によって異なる事が知られ、腎糸球体のろ過の選択性にも関わる。また、TNF α などの分泌による炎症誘導は、Glycocalyx を分解する hyaluronidase 等の酵素や、硫酸基を転移する N-acetylglucosamine

N-deacetylase-sulfotransferase-1 (NDST1) の発現を増強し、Glycocalyx の構造を大きく変える可能性が報告されている。また、年齢と共に、Heparan sulfate 量が減少する事も知られている。Richard Smith は、腎毛細血管やその基底膜を形成する Glycocalyx や、Glycomatrix と呼ばれる細胞外基質の構造に関わる FRAS1 (Fraser extracellular matrix complex subunit 1) や LAMB2 (Laminin β 2) などの遺伝子の変化が、C3G の発症に関わるのではないかと予想しており、近い将来、aHUS や C3G でこれらの遺伝子異常が発見される可能性を示した。

6 月 28 日～30 日の 3 日間の EMCHD 本 meeting では、54 の口演があった。上記に関連し、多くの研究者は、CFH に見つかる遺伝子異常が、aHUS の場合には CFH の C 末端の Short Consensus Repeat (SCR) 19-20 にあるのに対し、C3G の場合の多くは、N 末端のコファクター活性領域に、ホモ変異が発見される。それ故、液層での補体活性化制御が重要であると考えられているが、加齢黄斑変性 (AMD) と同様、Y402H 多型の頻度が高い事から、GAGs との結合の重要性が指摘されている。Richard Smith らは、252 例の C3G において 21 個の補体関連遺伝子解析を行い、19 個の稀な遺伝子変異を見つけていて、遺伝子変異が見つかる頻度がかなり低い印象をもった。興味深いのは、aHUS での CFHR3-1 の欠失は、

CFH に対する自己抗体が産生されるために危険因子であるが、C3G (Michael Jones *et al*) と IgA 腎症 (Jaouad Anter *et al*) においては、防御に働くという報告である。CFHR1 蛋白が、CFH の機能を制御しているためであると予想されていた。

また、Mihaly Jozsi らの Neutrophil extracellular traps (NETs) と補体の関連についての発表は非常に興味深かった。NETs は、好中球が、細胞死依存的に Myeloperoxidase 等の顆粒と一緒に DNA や Histone を放出して細菌などをトラップする新しい感染防御機構である。CFH が、好中球上の CR3 に結合し、NETs 形成や ROS の產生を阻害する事を示した。CFH は、過剰な好中球の崩壊と NETs 形成を制御する補体系とは異なる新しい生体防御制御機能を持っているのかもしれない。

補体関連疾患の治療薬として、Eculizumab のみならず、sCR1 の遺伝子治療、C5 に対する RNAi や cyclic peptide、CFH や CR1 などの補体制御因子を改変した人工タンパク質等の効果に関する発表も多く見られた。これら抗補体薬が Eculizumab を超える効果や異なる効果を示し、患者の福音になる事が期待される。

今回、筆者の専門である発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) に関する口演は、北アフリカユダヤ人に高頻度に見つかる CD59 欠損症 (p.C89Y) の報告があった (Dror Mevorach)。本疾患は、ギラン・バレー様の炎症性多発性神経炎を示し、Eculizumab が極めてよく効果を示す。25 年前に、筆者も関与して日本で初めて発見された CD59 欠損症患者にも、多発性神経炎があったかどうかぜひ知りたいと感じた。

筆者は、ICW2016 Kanazawa の開催に向けて 6 月 27 日に行われた Teaching day にも初めて参加した。大学で補体学の授業をしているが、European Complement Network の会長である Tom Mollnes の補体学の基礎講義は非常にわかりやすく勉強になった。複雑な補体の活性化経路をシンプルにまとめ

てあり、ぜひ、日本で行われる ICW2016 でも講義していただければ、多くの学生が補体の基礎を深くかつ容易に理解する事ができるのではないかと感じた。逆に、自分の講義はまだまだ未熟だと痛感した。

Meeting 初日の午後には、ドイツ Heidelberg 大学の Michael Kirschfink から補体検査の標準化プロジェクト EQA5 (Europe Quality Assessment 5) の報告があった。日本は、神戸常盤大学の北村肇氏、畠中道代氏らが、長年補体検査を維持してきたが、その検査体制も困難になってきた。また、EQA5 で扱われる検査パラメータ 20 個のうち、6 個が自己抗体、4 個が C3a、sC5b-9 などの活性化産物と、最近明らかになった疾患の診断に適した検査が取り上げられている。参加施設も EQA4 の 26 施設から 35 施設と急増しており、多くの疾患を国内で診断できる検査体制を日本も整備する必要がある。Michael Kirschfink と話をして、EQA6 には日本から日本補体学会として参加する事を約束した。

Meeting 最終日に、藤田禎三氏が、来年金沢で行われる第 26 回国際補体ワークショップ (ICW2016

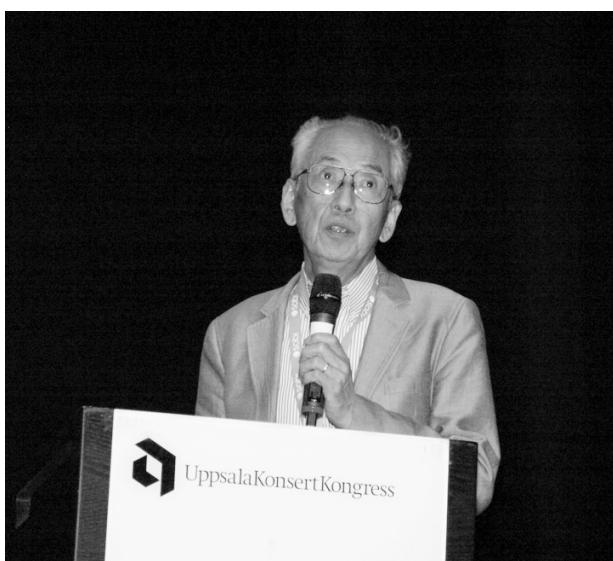


図 4 ICW2016 Kanazawa の紹介をする
藤田禎三氏

Kanazawa) の紹介を行った。日本での開催を大変魅力的に紹介していただけたと思う。今回の EMCHD 2015 にも 250 以上の演題が出されており、

ICW2016 Kanazawa にも多くの参加者が見込まれる。しかし、今回のヨーロッパ補体学会には、日本人研究者は、たった 6 人で、演題発表も名古屋大学のグループのみであった。来年開催の ICW2016 Kanazawa には、できるだけ多くの日本人研究者に

参加していただき、且つ演題発表し、日本の補体学のレベルの高さをアピールしてほしいと考えている。

[謝辞]

日本補体学会のサポートで、本学会に参加した。

順天堂大学腎臓内科学講座 補体グループの紹介

大澤 熊

順天堂大学 腎臓内科

我々のグループは、順天堂大学医学部腎臓内科学講座の富野康日己教授が、大井洋之を客員助教授として招聘した際に結成されました。2003年1月の結成以来、我々は一貫して臨床的な疑問点に端を発した研究を続け、多くの研究成果を発表してまいりました。この度は学会誌の紙面をお借りし、これまでの研究成果をまとめることで、我々の研究グループの紹介に代えさせていただきたいと思います。

1. 透析患者の検討

最初の成果は、透析患者の赤血球膜上の CR1 に着目した検討から得られました。糖尿病のある透析患者では、後天的な CR1 の減少が貧血の進行や免疫複合体の処理能力低下に関与すること、および CR1 の遺伝的多型性が透析膜による貧血の進行に関与するという報告でした (Wakabayashi M, et al. Nephron Exp Nephrol 2006, Tamano M, et al. Nephrol Dial Transplant 2004)。この研究は、その後の透析患者の生体防御機能の解析につながり、レクチン経路 (LP) の発端の分子である mannose-binding lectin (MBL) 欠損患者ではオプソニン化能を補うべく、もう一つの発端分子である L-ficolin などの濃度が上昇しているとした報告 (Ishii M, et al. Ther Apher Dial 2011) と、透析患者における補体欠損スクリーニングの重要性 (Inoshita H, et al. BMC Nephrol 2010) や透析中の C5a 産生にレクチン経路の活性化が示唆されるという報告が生まれました (Inoshita H, et al. Clin Kidney J 2012)。

2. IgA 腎症の検討

IgA 腎症は成人の原発性糸球体腎炎の約半数を占

める疾患です。当講座は従来より IgA 腎症の研究を行っており、患者が集積していることから補体系の解析に着手し、高補体血症が IgA 腎症の慢性的な炎症を反映することや、尿中の膜侵襲複合体が疾患活動性のマーカーとなることを報告しました (Onda K, et al. J Clin Lab Anal 2007, Onda K, et al. BMC Nephrol 2011)。その後、栄養面からみた補体の解析によるインスリン抵抗性と血清 C3 値が正相関するとした報告 (Ohsawa I, et al. J Clin Lab Anal 2010) をきっかけに、IgA 腎症患者の長期経過中の血清 C3 値は病勢のみならず栄養状態を反映していることを示した検討や (Suzuki H, et al. J Nephrol 2013)、肥満や脂質代謝異常がある症例ではボウマン嚢や輸出入動脈壁に C3 沈着がみられることを示す検討 (Ohsawa I, et al. Nephrol Dial Transplant 2013) につながりました。また検討をさらに発展させ、過栄養状態が IgA 腎症の長期予後に大きく影響を及ぼしていることも示しました (Shimamoto M, et al. J Clin Lab Anal 2014)。一方、IgA 腎症の腎生検検体を電子顕微鏡で詳細に観察し、免疫複合体の沈着部位を糸球体内皮細胞下や上皮細胞下、糸球体基底膜内に認める IgA 腎症は予後が悪いこと (Kusaba G, et al. Med Mol Morphol 2012) や non-IgA 腎症の腎生検時の腎症状や予後が IgA 腎症よりも軽度であることを報告しました (Hisada A, et al. Juntendo Med J 2015 in press)。

3. 異物認識機構の検討

我々は、異物認識機構としてのコレクチンファミリーについても検討を進め、肺サーファクタント中の SP-D が、ヒト遠位尿細管に恒常に局在していることを見つけました (眞野ら、順天堂医学 2006)。

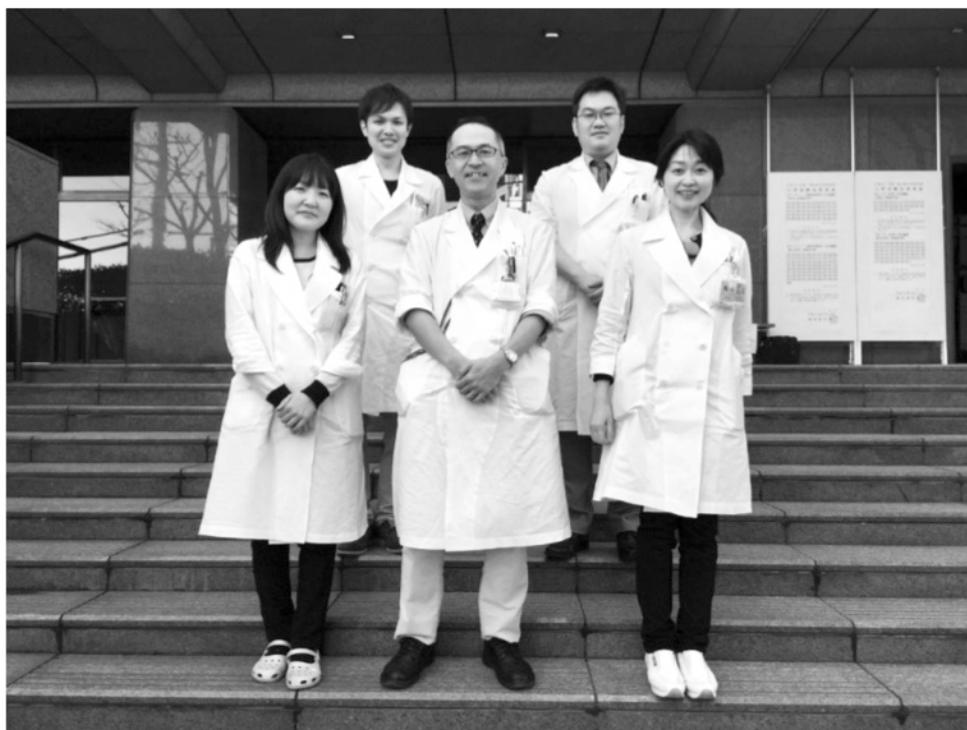
また、これまで困難であった LP の活性測定法を東海大学工学部生命科学科の松下操教授と開発しました (Inoshita H, et al. J Immunol Methods 2009)。また、古典的経路の活性化が主体であると考えられていたループス腎炎においても、第二経路や LP を含む他の補体経路が活性化する症例ほど予後が悪いことを示し、腎組織における補体活性化の多様性を見出しました (Sato N, et al. Lupus 2011)。もっとも最近の基礎研究では、尿蛋白に含まれる properdin の尿細管上皮細胞への直接的な結合が補体活性化の起点となることを報告しました (Nagamachi S, et al. BMC Nephrol 2014)。

4. 遺伝性血管性浮腫の臨床と研究

臨床面では、日本で初めての遺伝性血管性浮腫 (HAE) 専門外来を開始しました。HAE は血管性浮腫の原疾患の中では診断がしやすい反面、認知度が低く、窒息死や消化管浮腫時に無用の開腹手術を受ける症例が後を絶たない疾患です (Ohsawa I, et al. Parma Medica 2011、Ohsawa I, et al. BMC Gastroenterol 2013、Ohsawa I, et al. Allerg Int 2014)。順天堂医院では、腎臓内科のみならず、救

命救急科、歯科口腔外科、小児科、産科、薬剤部にも働きかけ、多くのスタッフが HAE の診療にあたる体制を整えてきました。結果的に 40 名をこえる患者さんが受診されています。HAE の基礎研究では、診断の際にしばしば遭遇し、鑑別を困難にしている自己免疫異常の出現機序について基礎的研究を始め、アポトーシス細胞に対する患者血清のオプソニン化能力の低下を示しつつあります。

以上のように我々補体グループの研究対象は腎疾患にとどまらず、感染症や栄養学、血管性浮腫にまで広がってまいりました。これは補体の役割が多面的であることを表しており、我々の興味は尽きません。現在腎臓の分野では、C3 腎症の概念や抗補体薬の出現により再び補体が注目されています。我々が補体の研究グループとして存続してこられたのは、日本補体学会に所属される皆様のご協力や卓越した助言なくしては考えられません。この場をお借りして心より感謝の念をお示しさせていただきます。そしてこれからも補体から疾患を観察する姿勢を持ち続けたいと思っています。



写真説明

現在の補体グループの構成員（有山記念講堂前にて、2015 年 2 月 19 日撮影）：
左上から右へ、本田大介、眞野 訓、久田温子、大澤 勲、島本真美子

・・・・・編集後記・・・・・

会長の若宮先生、事務局の井上先生より、お声がけいただき、また、理事の皆様に承認をいただき、本号より学会誌「補体」の編集委員長として出版に関わらせていただくことになりました。

今回、会員の皆様にご協力いただき、本学会誌を無事に完成させることができました。本号は、当方より執筆を依頼させていただきました、総説、教室紹介、学会参加報告等で構成されております。今後は、学会の皆様に広く原稿を募集しておりますので、是非とも論文の投稿をお願いいたします。また、総説、教室紹介の依頼をさせていただきたいと思いますので、その際には是非よろしくお願ひいたします。

本号作成に当たり、執筆依頼を快く引き受けいただいた先生方、査読（チェック）を快くお引き受けいただいた井上先生にはこの紙面を借りまして、心より御礼申し上げます。

今後の学会誌をより良いものにしたいと思います。そのためにも会員の皆様の忌憚の無いご意見をお待ちしております。

編集委員長

名古屋大学大学院医学系研究科
腎不全システム治療学寄附講座

水野正司

補体 第52巻 第2号 (2015)

平成27年12月17日 発行

編集委員長 水野正司

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

一般社団法人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 秀光印刷株式会社

〒536-0014 大阪市城東区鴨野西2丁目8-23

TEL: 06-6965-5880 Fax: 06-6965-5881

JACR