

補体と全身性エリテマトーデス

塚本 浩

国家公務員共済組合連合会新小倉病院 リウマチ科

Complement and systemic lupus erythematosus

Hiroschi Tsukamoto

Department of Rheumatology, Shin-Kokura Hospital

1. はじめに

全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)は代表的全身性自己免疫疾患である。本症の好発年齢は20～30歳代であり、男女比は1:9で、若年女性に多い特徴がある。臨床所見は蝶形紅斑、脱毛、口腔内潰瘍、関節炎、心膜炎、胸膜炎、腎炎、精神神経症状、血球減少等と多彩であり、疾患特異的自己抗体として抗DNA抗体や抗Sm抗体が出現する¹⁾。病因について、複数の疾患感受性遺伝子の存在などから、遺伝的素因を背景に環境要因が加わり発症すると考えられている。環境要因としては感染、紫外線、喫煙、ホルモン、妊娠・出産、薬剤などが挙げられる。

SLEにおける補体の役割には二面性があり、産生された抗DNA抗体などの自己抗体と抗原により形成された抗原抗体複合体が組織に沈着後、補体活性化により組織障害が惹起され、SLEの病態形成を促進すると考えられている一方、ヒト補体古典経路の欠損症ではSLEを高頻度に合併するため、ループスパラドックスと呼ばれている。

本稿ではSLEについて先天性補体欠損症との関連、先天性補体欠損症における発症メカニズム、病態形成における補体の役割、補体系検査結果の解

釈、補体制御を介した治療の可能性につき概説する。

2. 先天性補体欠損症とSLE

ヒト補体古典経路の先天性欠損症においてSLEを高頻度に合併する。

2-1. C1qおよびC1r、C1s欠損症

先天性C1q欠損症の報告例74例のうち65例(88%)がSLEまたはSLE様症状を合併していた^{2,3)}。C1q欠損の影響は強力で多くが幼少期にSLEを発症し、SLEの特徴である男女差もなくなる。臨床所見では光線過敏症や口腔内潰瘍、関節炎、腎炎、神経症状などを認める。C1q欠損症では血清C3、C4濃度は正常範囲である。抗核抗体は75%の症例で陽性となるが、抗DNA抗体陽性例は少ない。一方、抗Sm抗体、抗RNP抗体、抗SS-A抗体などにあたる抗ENA抗体は70%で陽性となる^{2,3)}。

C1rまたはC1sの先天性欠損症は20例報告されており、13例(65%)がSLEまたはSLE様症状を合併していた³⁾。臨床所見では男女比は1:1、皮膚症状が顕著で、関節炎や腎炎も認める。血清C3、C4濃度は上昇する。C1q欠損症と同様に抗核抗

体や抗 ENA 抗体は多く見られるが、抗 DNA 抗体陽性例は少ない³⁾。

治療では、先天性 C1q 欠損症による SLE に対し、標準療法が奏功しない場合、血漿輸注による C1q 補充療法が施行され有効性が報告された。また C1q の産生細胞は単球-マクロファージであるため、同種骨髄移植の有効性も報告されている⁴⁾。

2-2. C4 および C2、C3 欠損症

先天性 C4 欠損症では 28 例中 22 例 (78.6%) で SLE または SLE 様症状を合併していた³⁾。男女比は 1:1、皮膚症状が顕著で、増殖性糸球体腎炎を認める。抗 SS-A 抗体陽性例が多く、抗核抗体の力価も高い³⁾。

C4 は *C4A* と *C4B* という 2 種類の遺伝子にコードされており、それぞれの産物 C4A、C4B に欠損症(C4 部分欠損症)が存在する。このうち C4A 欠損症は SLE 発症と関連している。C4A、C4B ともに欠損すると C4(完全)欠損症となる。

C4A と *C4B* 遺伝子にはコピー数多型が存在し、それぞれ 0 から 5、0 から 4 のコピー数保持例が存在する。SLE 患者では健常人と比較し *C4A* 遺伝子のコピー数が有意に少ないと報告されている⁵⁾。

先天性 C2 欠損症は欧米では 1/20,000 と高頻度に認められ、原因は *C2* 遺伝子内 exon 6 -intron 6 境界領域の 28 塩基欠損が最も多く、エクソン 2 内の 2 塩基欠失が 2 番目に多い³⁾。SLE または SLE 様症状の合併頻度は 10~20%で他の古典経路欠損症と異なり女性の頻度が高い。一方わが国では先天性 C2 欠損症は極めて少なく、明らかな人種差がみられる。先天性 C2 欠損症に合併する SLE は抗 C1q 抗体や抗カルジオリピン抗体の陽性率が高いと報告されている⁶⁾。

先天性 C3 欠損症では SLE または SLE 様症状の合併頻度は 28%である。また 26%で糸球体腎炎を合併する⁷⁾。

2-3. 第二経路成分の欠損症

先天性 B 因子欠損症は 1 例、先天性 D 因子欠損症は数家系報告されているが、SLE または SLE 様症状の合併例はない。第二経路である B 因子や D 因子を欠損した MRL/lpr マウス(SLE のモデルマウス)では腎症が軽症化するため^{8,9)}、第二経路は古典経路と異なり SLE の病態形成においてむしろ促進的な役割を果たしていると考えられる。

2-4. レクチン経路成分の欠損症

レクチン経路においてマンノース結合レクチン(Mannose-binding lectin: MBL)をコードする *MBL-2* 遺伝子にはプロモーターからエクソン 1 にかけて 6 つの一塩基多型が存在し、連鎖不平衡により 7 つのハプロタイプを形成する。このハプロタイプは血清 MBL 濃度と関連し、一部は欠損症となる。MBL 欠損症の頻度は高く、全ての人種に 5~10%存在する¹⁰⁾。MBL 欠損症と SLE の関連を示唆する報告は多く、SLE 患者の中では MBL 欠損症を有する場合、腎障害や感染症、動脈血栓症の合併が多いと報告されている。一方で有意な関連を認めなかったとする報告も散見される¹¹⁾。メタ解析では MBL 欠損の原因となる一塩基多型の 1 つが、相対危険率は 1.406 と低いものの有意に SLE と関連することが示されている¹²⁾。レクチン経路におけるその他の成分、フィコリンやマンノース結合蛋白質関連セリンプロテアーゼ(Mannose binding protein-associated serine protease: MASP)の欠損症は少数例の報告があるが SLE との関連は認めていない。

2-5. 終末経路の欠損症

終末経路の先天性欠損症は SLE の発症を促進しないと考えられている。前期補体成分(C1q、C4)と終末経路(C5、C7、C8)が共に欠損した症例が報告されており、これらの症例よりそれぞれの補体成分の SLE 発症に関する相対的な役割を考察する事ができる。例えば C1q と C8B の欠損症例では SLE の発症が 49 才と C1q 単独欠損における SLE 平均発症年齢の 6 才と比較して遅く、症状や臓器障害も C1q 単独欠損に合併する SLE に比較し、より軽微だったと報告された¹³⁾。この事は C1q 欠損症に終末経路欠損症が加わることにより SLE が軽症化したと考えられ、終末経路は SLE の病態形成において促進的な役割を果たしているかと推察できる。

3. 先天性補体欠損症における SLE 発症のメカニズム

3-1. waste-disposal 仮説

先天性 C1q 欠損症では、アポトーシスに陥った細胞(アポトーシス細胞)の処理能の低下が SLE 発症に関与すると考えられている。C1q 欠損マウスでは自己抗体の出現や糸球体腎炎の発症等ループス様症状を呈し、腎には免疫複合体やアポトーシス細胞が沈着する。これらをもとに waste-disposal 仮説が提唱された(図 1)¹⁴⁾。生体内ではアポトーシス細胞の表面には C1q、IgM、血清アミロイド P (serum amyloid P: SAP)等が結合しておりこれらを介してマクロファージは効率よくアポトーシス細胞を貪食し、その後抗炎症サイトカインである TGF- β を分泌する。そのため通常は自己免疫現象や

炎症は起こらない。ところが C1q や SAP が欠損すると、この処理機構が破綻し、アポトーシス細胞の構成成分は一部が樹状細胞を介して、自己抗原として T 細胞に抗原提示され、また一部は直接 B 細胞レセプターに結合し自己免疫現象が引き起こされるというものである。C4 欠損マウスでも C1q 欠損マウスよりは程度が軽いものアポトーシスに陥った

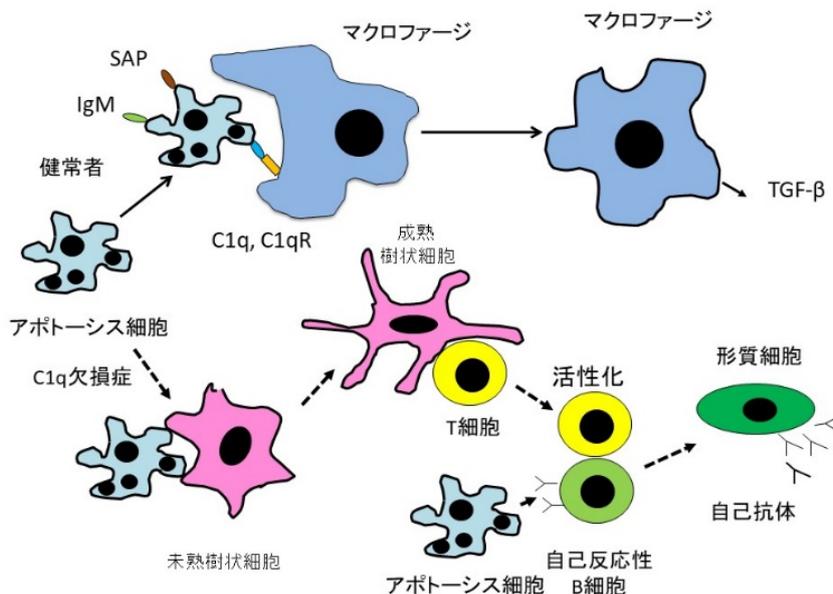


図 1 Waste-disposal 仮説

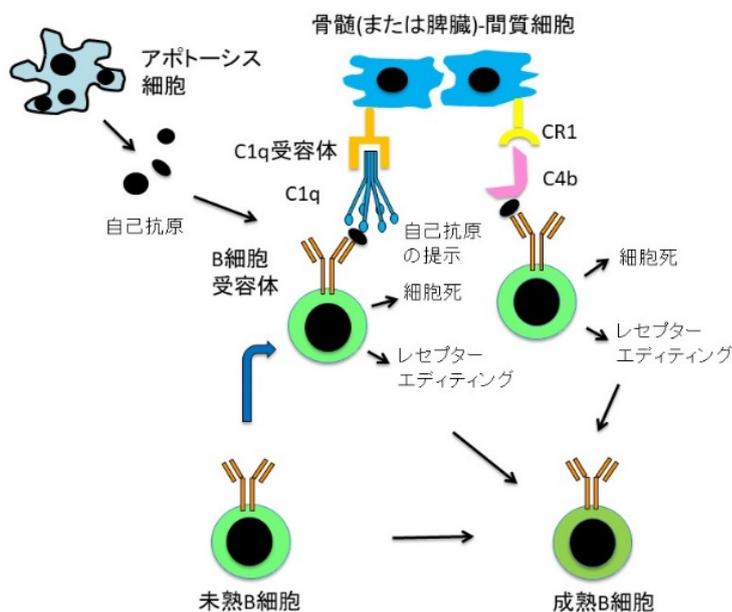
生体内ではアポトーシス細胞の表面には C1q、IgM、SAP 等が結合しており、これらを介してマクロファージは効率よくアポトーシス細胞を貪食し、その後抗炎症サイトカインである TGF- β を分泌するため通常は自己免疫現象や炎症は起こらない(実線矢印)。ところが C1q が欠損すると(点線矢印)、アポトーシス細胞はマクロファージに貪食されず、その構成成分は一部が樹状細胞を介して、自己抗原として T 細胞に抗原提示され、また一部は直接 B 細胞レセプターに結合する事により、自己反応性 B 細胞の増殖や活性化を引き起こし、分化した形質細胞が自己抗体を産生する。(文献 14 を改変)

細胞の処理能の低下があり、ループス様症状を呈すると報告されている。

細胞がアポトーシスに陥ると、細胞表面の糖鎖の組成が変化し、MBL が結合可能となりマクロファージによる処理能が向上する。MBL 欠損症においてもアポトーシス細胞の処理能の低下が SLE 発症の機序と考えられている。

3-2. B 細胞に対する自己抗原提示能の低下による自己寛容の破綻

B 細胞の成熟過程におけるアポトーシス細胞由来の自己抗原提示において、補体は役割を果たしている(図 2)。骨髄や脾臓の間質細胞には C1q 受容体や補体レセプター1 (Complement Receptor 1: CR1)が発現しており、それぞれに C1q や C4b が自己抗原と複合体を形成して結合し、B 細胞に抗原提示している。自己抗原に強く結合した B 細胞は細胞死やレセプターエディティングにより、自己反応性を失う。C4 欠損マウスでは自己反応性 B 細胞が増加する¹⁵⁾。C1q や C4 などの前期成分欠損症では B 細胞に対する自己抗原提示能が低下し、自己反応性 B 細胞が細胞死やレセプターエディティングを回避して生存



した結果、自己抗体を産生するようになると考えられる。

3-3. 形質細胞様樹状細胞によるインターフェロン- α 産生の亢進

近年の SLE 研究の進歩により、病因として形質細胞様樹状細胞(plasmacytoid dendritic cell: pDC)によるインターフェロン- α (interferon- α :IFN- α)産生が重要であることが明らかになった。免疫複合体は pDC からの IFN- α 産生を刺激するが、免疫複合体に C1q が含まれると pDC 上の白血球関連免疫グロブリン様受容体-1 (leukocyte-associated immunoglobulin-like receptor-1: LAIR-1, CD305) と結合し、IFN- α 産生が抑制される¹⁶⁾。C1q 欠損症ではこの抑制作用がなくなるため、インターフェロン- α の産生量が増加し、SLE の誘因となる。

4. SLE の病態形成における補体の役割

補体は SLE の病態形成における促進因子の一つであり、抗 DNA 抗体などの自己抗体が自己抗原と抗原抗体複合体を形成後、腎糸球体や関節などの組織に沈着し、補体の活性化を引き起こして組織障害

図 2 B 細胞による自己抗原の認識における補体の役割

骨髄や脾臓の間質細胞には C1q 受容体や CR1 が発現している。それぞれに C1q や C4b がアポトーシス細胞などからの自己抗原と複合体を形成して結合し、B 細胞に効率よく抗原提示している。骨髄や脾臓で自己抗原に強く結合した未熟 B 細胞は細胞死やレセプターエディティングなどにより自己反応性を失い、自己反応性を有さない成熟 B 細胞が末梢へ移動する。

を生じる。

ループス腎炎における腎生検所見では間接蛍光抗体法にて、糸球体への IgG、C3、C1q 等の沈着が認められるが、古典経路が活性化されるため C1q の沈着が特徴的である⁴⁾。一方、レクチン経路の MBL、L-フィコリンと第二経路のプロペルジンが腎組織に沈着した症例では蛋白尿が高度であったと報告されている¹⁷⁾。また MASP-1/3 が欠損するとレクチン経路と第二経路が阻害されるが、MASP-1/3 欠損 MRL/lpr マウスにおいて腎障害が軽減することより、レクチン経路と第二経路がループス腎炎の増悪因子であることが示唆されている¹⁸⁾。

また紅斑等の皮膚病変では蛍光抗体法にて真皮と上皮の境界に免疫グロブリンと共に補体の沈着がみられ(ループスバンドテスト陽性)、皮膚病変の

形成に補体系の活性化が関与している事が示されている。

古典経路は補体経路活性化とアポトーシス細胞の処理という二面性があり、前者では SLE の病態形成に促進的に働き、後者では保護的に働くが、後者の作用が優位であると思われる。レクチン経路にも同様の二面性があり、SLE の病態形成において後者がやや優位であるものの、両者は拮抗していると思われる。前述のごとくマウスモデルを用いた解析より、第二経路は SLE の病態形成において促進的に働いている。前述の C1q 欠損と C8b 欠損等古典経路と終末経路の両方の補体欠損症を有する患者の解析等より¹³⁾、諸臓器における終末経路の活性化は SLE の病態形成において促進的に働くと考えられる。

SLE 患者の約 3 分の 1 で抗 C1q 抗体が陽性になり、増殖性ループス腎炎と強く関連している¹⁸⁾。中でも活動性の腎炎を有する症例ではかなり高率に抗 C1q 抗体が陽性になる。抗 C1q 抗体は C1q が免疫複合体に結合する時にコラーゲン様部位に出現する新しいエピトープを認識する(図 3)。従って、抗 C1q 抗体は液相中の C1q には結合せず、主に腎等の組織内の免疫複合体に結合している C1q のコラーゲン様部位に結合し、補体の活性

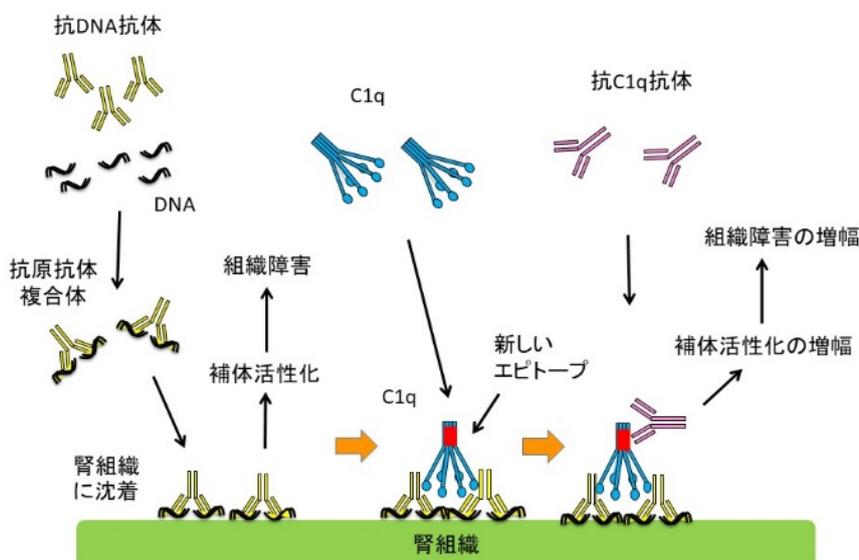


図 3 抗 C1q 抗体を介した過剰な補体活性化による組織障害の増幅

抗 DNA 抗体は DNA と結合し、抗原抗体複合体となって腎組織に沈着すると、補体が活性化され、組織障害が起こる。抗 C1q 抗体には液層中の C1q への結合力はなく、C1q が抗原抗体複合体に結合する時にコラーゲン様部位に出現する新しいエピトープを認識する。抗 C1q 抗体が存在すると主に腎組織内の抗原抗体複合体に結合している C1q のコラーゲン様部位に結合する事により、補体活性化が増幅され、組織障害も増幅する。

化を増幅することにより、組織障害を増幅すると考えられる¹⁹⁾。

赤血球上のCR1は免疫複合体に結合したC3bを捕捉し、網内系に運搬して処理する。SLEでは赤血球上に存在するCR1の発現が低下していることから、SLEの病因としてのCR1発現低下について一時期精力的に検討された。現在はSLEで増加している免疫複合体の処理の際にCR1が消費された結果、二次的に赤血球上CR1が減少していると考えられている²⁰⁾。

SLEでは数%の症例でレクチン経路の前期成分であるH-フィコリンに対する自己抗体が出現するが²¹⁾、その病態形成に関する意義は不明である。

5. SLE診療における補体系検査結果の解釈

SLEでは抗原抗体複合体により古典経路が活性化され、補体成分が消費されることにより血清補体値が低下すると考えられている。実臨床ではCH50、C3、C4を測定するが活動期ではいずれも低下する。臨床所見では、口腔潰瘍、腎炎やネフローゼ症候群、溶血性貧血、抗DNA抗体高値、免疫複合体陽性等の所見が低補体血症と関連しており、SLEにおけるこれらの病態の形成に補体系がより強く関与していると考えられる²²⁾。

米国リウマチ学会の1997年改訂SLE分類基準では含まれていなかったが、2012年の分類基準では免疫項目の1つとして低補体血症が追加された²³⁾。リウマチ性疾患では悪性関節リウマチやクリオグロブリン血症性血管炎でも低補体血症をきたすため、診断の際にはこれらの疾患との鑑別が重要である。

SLEでは活動期には血清補体値が低下し、非活動期には正常化するので、血清補体値の測定は疾患活動性の把握、治療効果の判定や再発の予測に有用で

ある。国際的に用いられているSLE疾患活動性指数でも低補体血症は活動性に関連する項目として含まれている。抗DNA抗体高値を伴った低補体血症の活動期SLEを副腎皮質ステロイド等により治療すると、抗DNA抗体価の低下より血清補体値はやや遅れて上昇する事が多い。

補体の分解産物の測定により、SLEの活動性をより高感度に評価する事ができる。血中のC3a、C4a、C5a、C4d、Bb、Baの濃度は疾患活動性と良く相関し、再燃の予測にも有用である。また尿中C3dの測定はループス腎炎の活動性の評価に有用である。

SLEでは補体の消費は亢進しており、一方補体の産生については低下、正常あるいは亢進と一定の見解が得られていない。血中免疫複合体とCH50、C3、C4は負の相関を示す事からSLEでは抗原抗体複合体による古典経路の活性化が起こっていると考えられる。また分解産物を測定してみるとSLEではC3a、C4aのみならずBaや膜侵襲複合体形成の指標であるSC5b-9も上昇しており、第二経路の活性化や補体終末経路の活性化が起こっている事も示されている。

SLEでは非活動期でも低補体血症が持続する症例が存在するが血中の補体成分の分解産物濃度は上昇しており、潜在的な補体活性化が持続していると考えられる。低補体血症が持続する症例は補体値が正常範囲に回復した症例に比較し再発率が高い。但し、C4のみ持続低値を示す場合にはC4A遺伝子またはC4B遺伝子のコピー数低値の可能性も念頭に置いておかねばならない。

6. 補体の制御を介した治療

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH)や非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic

syndrome: aHUS)、重症筋無力症(Myasthenia Gravis: MG)、リウマチ性疾患、糸球体腎炎、臓器移植、心筋梗塞等において補体の過剰な活性化が病態形成に重要な影響を及ぼしていることが明らかにされており、これらを背景に、補体を標的とした治療法が開発され臨床応用が始まった。このうちヒトモノクローナル抗 C5 中和抗体エクリズマブは PNH および aHUS、MG における有効性が確認され、国内でも保険適用となった。エクリズマブは SLE の促進因子である終末経路の活性化を抑える一方、防御因子である古典経路の活性化には影響を及ぼさないため、SLE に対する有効性が期待される。SLE のモデルマウスである NZBW/F1 マウスでは抗 C5 抗体の投与により、腎炎が改善し、生存期間も延長したと報告されている²⁴⁾。

海外では SLE²⁴ 例を対象に臨床試験が行われた。エクリズマブ 0.1~8mg/kg の単回投与にて、重篤な有害事象は認めず、8mg/kg 投与群では 10 日間にわたり、CH50 をベースラインから 80%以上抑制出来た。しかしながら、臨床症状やパラメータに大きな改善は認められなかった²⁵⁾ため、その後 SLE 単独に対するエクリズマブの臨床試験は施行されていない。

一方、SLE に合併した血栓性微小血管障害に対するエクリズマブの有効性が報告されている²⁶⁾。

C5a 受容体拮抗剤は血管炎に対して有効性が報告されているが²⁷⁾、動物モデルではループス腎炎や中枢神経ループスに対して有効である事が示されており SLE への臨床応用が期待される²⁸⁾。

7. おわりに

SLE は病態形成において補体系が大きく関与する代表的自己免疫疾患である。SLE において補体系は活性化による組織障害の促進作用とアポトーシ

ス細胞の処理や IFN- α の産生抑制などの保護的な作用という二面性を持っており、これらを理解した上で診療を行うが必要である。今後 SLE においても補体系を標的とした治療法の開発と臨床応用が期待される。

[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) Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 384:1878-1888 (2014)
- 2) Stegert M, Bock M, Trendelenburg M. Clinical presentation of human C1q deficiency: How much of a lupus? *Mol Immunol* 67: 3-11 (2015)
- 3) Lintner KE, Wu YL, Yang Y, Spencer CH, Hauptmann G, Hebert LA, Atkinson JP, Yu CY. Early Components of the Complement Classical Activation Pathway in Human Systemic Autoimmune Diseases. *Front Immunol* 7: 36 (2016)
- 4) Leffler J, Bengtsson AA, Blom AM. The complement system in systemic lupus erythematosus: an update. *Ann Rheum Dis* 73:1601-1606 (2014)
- 5) Yang Y, Chung EK, Wu YL, Savelli SL, Nagaraja HN, Zhou B, Hebert M, Jones KN, Shu Y, Kitzmiller K, Blanchong CA, McBride KL, Higgins GC, Rennebohm RM, Rice RR, Hackshaw KV, Roubey RA, Grossman JM, Tsao BP, Birmingham DJ, Rovin BH, Hebert

- LA, Yu CY. 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)
- 6) Jonsson G, Sjöholm AG, Truedsson L, Bengtsson AA, Braconier JH, Sturfelt G. 2007. Rheumatological manifestations, organ damage and autoimmunity in hereditary C2 deficiency. *Rheumatology* 46: 1133-1139 (2007)
- 7) Pettigrew HD, Teuber SS, Gershwin ME. Clinical significance of complement deficiencies. *Ann NY Acad Sci* 1173: 108-123 (2009)
- 8) Watanabe H, Garnier G, Circolo A, Wetsel RA, Ruiz P, Holers VM, Boackle SA, Colten HR, Gilkeson GS. Modulation of renal disease in MRL/lpr mice genetically deficient in the alternative complement pathway factor B. *J Immunol* 164: 786-794 (2000)
- 9) Elliott MK, Jarmi T, Ruiz P, Xu Y, Holers VM, Gilkeson GS. Effects of complement factor D deficiency on the renal disease of MRL/lpr mice. *Kidney Int* 65: 129-138 (2004)
- 10) Bryan AR, Wu EY. Complement deficiencies in systemic lupus erythematosus. *Curr Allergy Asthma Rep* 14: 448 (2014)
- 11) Horiuchi T, Tsukamoto H, Morita C, Sawabe T, Harashima S, Nakashima H, Miyahara H, Hashimura C, Kondo M. Mannose binding lectin (MBL) gene mutation is not a risk factor for systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA) in Japanese. *Genes Immun* 1: 464-466 (2000)
- 12) Lee YH, Witte T, Momot T, Schmidt RE, Kaufman KM, Harley JB, Sestak AL. The mannose-binding lectin gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus: two case-control studies and a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 52: 3966-3974 (2005)
- 13) Pickering MC, Macor P, Fish J, Durigutto P, Bossi F, Petry F, Botto M, Tedesco F. Complement C1q and C8beta deficiency in an individual with recurrent bacterial meningitis and adult-onset systemic lupus erythematosus-like illness. *Rheumatology* 47: 1588-1589 (2008)
- 14) Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med* 344:1140-1144 (2001)
- 15) Chatterjee P, Agyemang AF, Alimzhanov MB, Degn S, Tsiftoglou SA, Alicot E, Jones SA, Ma M, Carroll MC. Complement C4 maintains peripheral B-cell tolerance in a myeloid cell dependent manner. *Eur J Immunol* 43: 2441-2450 (2013)
- 16) Son M, Santiago-Schwarz F, Al-Abed Y, Diamond B. C1q limits dendritic cell differentiation and activation by engaging LAIR-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109: E3160-3167 (2012)
- 17) Sato N, Ohsawa I, Nagamachi S, Ishii M, Kusaba G, Inoshita H, Toki A, Horikoshi S, Ohi H, Matsushita M, Tomino Y. Significance of glomerular activation of the alternative

- pathway and lectin pathway in lupus nephritis. *Lupus* 20: 1378-1386 (2011)
- 18) Machida T, Sakamoto N, Ishida Y, Takahashi M, Fujita T, Sekine H. Essential roles for mannose-binding lectin-associated serine protease-1/3 in the development of lupus-like glomerulonephritis in MRL//lpr mice. *Front Immunol* 9: 1191 (2018).
 - 19) Pickering MC, Botto M. Are anti-C1q antibodies different from other SLE autoantibodies? *Nat Rev Rheumatol* 6:490-493 (2010)
 - 20) Arora V, Verma J, Dutta R, Marwah V, Kumar A, Das N. Reduced complement receptor 1 (CR1, CD35) transcription in systemic lupus erythematosus. *Mol Immunol* 41: 449-456 (2004)
 - 21) Andersen T, Munthe-Fog L, Garred P, Jacobsen S. Serum levels of ficolin-3 (Hakata antigen) in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 36: 757-759 (2009)
 - 22) 堀内孝彦, 塚本浩. 膠原病検査の進歩と病態解明 補体. 日内会誌 87: 2427-2433 (1998)
 - 23) Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, Bruce IN, Isenberg D, Wallace DJ, Nived O, Sturfelt G, Ramsey-Goldman R, Bae SC, Hanly JG, Sanchez-Guerrero J, Clarke A, Aranow C, Manzi S, Urowitz M, Gladman D, Kalunian K, Costner M, Werth VP, Zoma A, Bernatsky S, Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Jacobsen S, Buyon JP, Maddison P, Dooley MA, van Vollenhoven RF, Ginzler E, Stoll T, Peschken C, Jorizzo JL, Callen JP, Lim SS, Fessler BJ, Inanc M, Kamen DL, Rahman A, Steinsson K, Franks AG, Jr., Sigler L, Hameed S, Fang H, Pham N, Brey R, Weisman MH, McGwin G, Jr., Magder LS. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 64: 2677-2686 (2012)
 - 24) Wang Y, Hu Q, Madri JA, Rollins SA, Chodera A, Matis LA. Amelioration of lupus-like autoimmune disease in NZB/WF1 mice after treatment with a blocking monoclonal antibody specific for complement component C5. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 8563-8568 (1996)
 - 25) Barilla-Labarca ML, Toder K, Furie R. Targeting the complement system in systemic lupus erythematosus and other diseases. *Clin Immunol* 148:313-321 (2013)
 - 26) de Holanda MI, Porto LC, Wagner T, Christiani LF, Palma LMP. Use of eculizumab in a systemic lupus erythematosus patient presenting thrombotic microangiopathy and heterozygous deletion in CFHR1-CFHR3. A case report and systematic review. *Clin Rheumatol* 36: 2859-2867 (2017)
 - 27) Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, Burst V, Grundmann F, Jadoul M, Szombati I, Tesar V, Segelmark M, Potarca A, Schall TJ, Bekker P, Group CS. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-

Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 28:
2756-2767 (2017)

- 28) Jacob A, Hack B, Bai T, Brorson JR, Quigg
RJ, Alexander JJ. Inhibition of C5a receptor
alleviates experimental CNS lupus. *J
Neuroimmunol* 221: 46-52 (2010)