

FOCUS

よみがえる補体科学

最近注目の補体に関わる病気を知る

「補体」シリーズ 〈第1回〉～〈第8回〉

2017
～
2018

complement

補体

- 分かりやすい補体の基礎と知っておきたいその病気
 - 補体制御異常と腎疾患
 - 移植と補体
 - 補体とPNH
 - 補体と神経疾患
 - 補体と全身性エリテマトーデス (SLE)
 - 補体と遺伝性血管性浮腫 (HAE)
 - 補体の病気と検査
- ・若宮 伸隆
・日高 義彦
・宮川 周士
・植田 康敬
・黒田 宙
・関根 英治
・堀内 孝彦
・井上 徳光

一般社団法人
日本補体学会

日本補体学会
The Japanese Association for Complement Research

目次

〈第1回〉	分かりやすい補体の基礎と知っておきたいその病気 酪農学園大学 農食環境学群 食と健康学類 教授 若宮 伸隆	P.02 Schneller101号(2017年1月1日発行)
〈第2回〉	補体制御異常と腎疾患 信州大学 医学部 小児医学教室 助教 日高 義彦	P.06 Schneller102号(2017年4月1日発行)
〈第3回〉	移植と補体 大阪大学大学院 医学系研究科 小児成育外科講座 臓器移植学 准教授 宮川 周士	P.12 Schneller103号(2017年7月1日発行)
〈第4回〉	補体とPNH 大阪大学大学院 医学系研究科 血液・腫瘍内科学講座 助教 植田 康敬	P.18 Schneller104号(2017年10月1日発行)
〈第5回〉	補体と神経疾患 東北大学大学院 医学系研究科 神経内科 講師 黒田 宙	P.24 Schneller105号(2018年1月1日発行)
〈第6回〉	補体と全身性エリテマトーデス(SLE) 福島県立医科大学 免疫学講座 教授 関根 英治	P.28 Schneller106号(2018年4月1日発行)
〈第7回〉	補体と遺伝性血管性浮腫(HAE) 九州大学別府病院 免疫・血液・代謝内科 教授 堀内 孝彦	P.34 Schneller107号(2018年7月1日発行)
〈第8回〉	補体の病気と検査 大阪国際がんセンター研究所 腫瘍免疫学部 部長 井上 徳光	P.40 Schneller108号(2018年10月1日発行)

Schneller (株式会社ファルコホールディングスが年4回発行する医療情報誌)に掲載されたFOCUS[補体]シリーズを一部改編して収録。

いま、よみがえる補体科学とは？

酪農学園大学 農食環境学群 食と健康学類 教授
若宮伸隆

Schneller2017年新年号101号から108号まで、2年に渡って8回の【FOCUS】「補体」シリーズを組んで頂いた。シリーズは、補体領域の最もトピックな話題を中心に、日本補体学会会員の俊英に執筆をお願いした。【FOCUS】「補体」は、①分かりやすい補体の基礎と知っておきたいその病気(若宮伸隆)、②補体制御異常と腎疾患(日高義彦)、③移植と補体(宮川周士)、④補体とPNH(植田康敬)、⑤補体と神経疾患(黒田宙)、⑥補体と全身性エリテマトーデス(SLE)(関根英治)、⑦補体と遺伝性血管性浮腫(HAE)(堀内孝彦)、⑧補体の病気と検査(井上徳光)の8回のシリーズからなっている。各テーマをできるだけ一般の医師や医療関係者が理解しやすいように心がけ、特にカラーの図と表は、出版社のイラストレーターのおかげで素晴らしいものになっている。そしてそれらは、補体活性化の仕組みと病態の理解に優れたものとなっており、ぜひ、今後いろいろなところでこの図や表を(引用もしくは許可をとって)使っていただきたいと考えている。

補体という言葉は、医師であれば誰もが知っている言葉であるが、関連する分子が多く、活性化機序が複雑であることから、私自身がそうであったようにほとんどの人は苦手な学習領域であったと推測する。特に、今読んでおられる読者の先生方の時代には、補体についての検査法も多くなく、薬もなく、病態について明確な理解もできず、補体疾患はおぼろげな霧のなかに存在していたように思う。その当時、獲得免疫学や自然免疫学の急速な解明にこの分野だけが取り残された感があった。しかし、抗補体薬ができ、疾患の病態の一つが解明されると一気に補体関連疾患の概念が大展開し、医学分野の中で現在最も活気のある分野の一つになりつつある。このまとまったシリーズ全8回を読んでいただければ、実地の先生方が現時点で知っておくべき「最新の補体」に関する知識が得られ、補体関連疾患患者を診る際の一助になることを確信する。

分かりやすい補体の基礎と知っておきたいその病気



酪農学園大学 農食環境学群 食と健康学類 教授

若宮 伸隆 Nobutaka Wakamiya

略歴

1980年弘前大学医学部医学科卒業、大阪府立病院小児科研修医。1986年大阪大学大学院医学研究科博士課程修了(医学博士)、同年Harvard大学Dana-Farber癌研究所研究員、1988年大阪大学微生物病研究所助手を経て、2000年旭川医科大学医学部教授となる。2009年旭川医科大学抗酸化機能分析研究センター長、2014年日本補体学会代表理事。2018年より酪農学園大学農食環境学群食と健康学類教授。

所属する学会は、日本補体学会(代表理事)、国際補体学会(理事)、日本生化学会(評議委員、代議員)、日本糖質学会(評議委員)など。現在の研究テーマは、コラーゲンをもつ動物レクチン(コレクチン)の機能解析。

1. はじめに

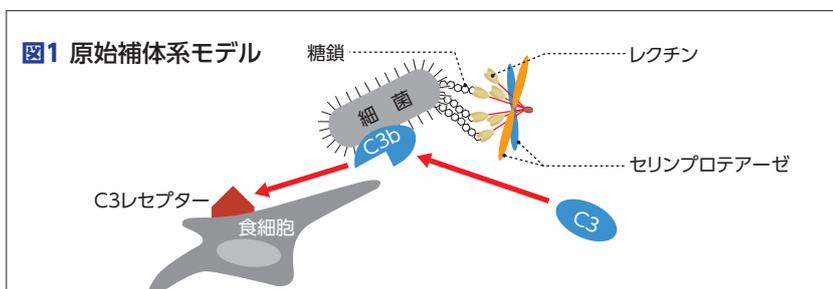
補体 (complement) という言葉は医師であれば誰もが知っている言葉であるが、関連する分子が多く、活性化機序が複雑であることから、ほとんどの医師にとって苦手な学習領域であったと推測する。かく言う筆者も今は補体の専門家のように言われるが、恥ずかしながら最近まで講義の前に活性化の順序を図を見て復習していた。このように複雑な補体系であるが、近年、補体学は目覚ましい学問的進歩を見せている。ある種の疾患ではその診断や治療に緊急性が求められることがあり、その治療に抗補体薬が上市されていることもあって、補体の分野を理解せずに放置することは医師であれば済まされなくなっている。

本特集では、これからは“知らなかった”では済まされない補体という複雑な科学領域を8回にわたって解説する。初回は筆者が補体系のシステムを説明し、読者の皆さまには概要を理解していただくとともに補体に関わる疾患を紹介し、その後それぞれの補体関連疾患の専門家に疾患と補体の関わりについて分かりやすく解説していただく。

シリーズ全8回を読んでいただければ、実地の先生方が現時点で知っておくべき「最新の補体」に関する知識が得られ、補体関連疾患患者を診るときの一助になることを期待する。

2. 補体系とその活性化機構

補体は、今から約100年以上前に、抗体の働きを補助する血清タンパク質として発見された。そして、補体系とは、多くの血清タンパク質と膜タンパク質から構成される因子がカスケード(滝の水が上から下に流れるように一方方向へ向かう)反応を起こして生体防御に働くシステムであると考えられている。主要な補体因子は1から9の番号を付したC1～C9(**Complement 1～9**)で表され、また補体活性化時に生じる分解産物は一般的には分子量が小さい方に「a」、大きい方に「b」が付され、例えばC3の場合、C3aやC3bと表される。補体系は脊椎動物以前の二等動物においてもすでに**図1**のようにレクチン、補体第3因子(C3)、タンパク質分解酵素 (serine protease) と補体受容体 (C3 レセプター : C3R) と考えられる分子が存在している¹⁾。これらではレクチンが微生物の糖鎖を認識して結合し、レクチンに結合しているserine proteaseがC3を分解し、補体第3因子b (C3b) が作られ、微生物に結合する。このC3bが結合した微生物は食細胞上にあるC3Rに結合することで貪食され、その結果生体内に侵入する微生物の総数を減少させる。この微生物排除機能が、原始的ではあるが最も大きな補体系の役割であると考えられる。しかし、より進化した高等動物では、補体系は生体防御において**図2**のように3つの役割を担うように進化してきたと考えられる²⁾。①侵入してきた微生物や異物にC3



のほか、コレクチンや抗体が結合して標識すること（異物標識：オプソニン化 opsonization）により食細胞などが微生物等を貪食し、排除する（異物排除とともに免疫複合体（抗原抗体補体複合体）の除去を行う）。②補体系が活性化される過程で生成される補体因子の分解産物（低分子補体成分：C5a、C3a、C4aなど）により血管から局所へ白血球を動員し、同時に白血球を活性化する。③補体の活性化が膜表面で終末補体複合体（terminal complement complex：TCC）もしくは膜侵襲複合体（membrane attack complex：MAC）を形成することで微生物等を直接破壊し、溶解する。

一方、難解である補体の活性化経路は簡略化すると図3のようになり、異なる3つのメカニズムにより発動される。補体の活性化にはより進化した高等動物から出現する抗体により発動される古典経路（classical pathway）、下等動物から存在するレクチン（糖鎖に結合するタンパク質）により発動されるレクチン経路（lectin pathway）、加水分解により低レベルで常時発動している第2経路（alternative pathway）の3つの活性化経路がある。古典経路は、抗体がない動物はC1qから発動することができるので、獲得免疫のメンバーである抗体を利用して補体系をより効率よく活性化する経路を進化過程で作り出したと考えられている。レクチン経路に利用されるレクチン（コレクチンとフィコリン）は、多くのレクチンの中から補体タンパク質分解酵素と結合できるものが生物の進化過程で選択され、レクチンに結合した補体タンパク質分解酵素が補体分子（C4、C2）を分解し、活性化補体分子（C4b、C3b）を微生物等の細胞表面に固着させる。第2経路は、生体の体液中では常に低レベルで活性化が起こっており、突然の外来微生物の侵入に対して即座に発動できるように維持されている。しかし実際には第2経路は、古典

経路やレクチン経路で補体の活性化が発動されたときに補体活性化を速やかに増幅するための増幅経路（amplification loop）として働くと考えられている。

補体活性化がどの分子から発動してもC3bを作ることが重要で、このC3bは微生物や異物の細胞表面上に補体の足場を作り、その後細胞膜上や液相中で補体活性化を誘導する。C3は補体系の分子の中で最も重要な分子の一つである。その理由は、C3が補体系血清タンパク質の中で最も多く存在し、その血中濃度は全抗体量とほぼ同量存在すること、増幅経路により更に多くのC3ができるからである。本分子の欠損している宿主では、微生物感染に極めて易感染性になることが明らかになっている。終末補体経路では、C3転換酵素により生成されたC5転換酵素がC5をC5aとC5bに切断し、C5bにC6、C7、C8を次々に結合させ、ここにC9が多数集合した複合体（C5b-9：TCCもしくはMAC）によって細胞膜に穴を開けて破壊させる。

3. 補体系の働きと補体系の制御

補体系の主な役割である貪食機能は下等動物から生体に組み込まれたシステムであるが、貪食に関わる細胞は通常は局所に留まっているか、不活性化状態で血中を循環している。この状態では生体内に侵入した病原微生物を効率よく排除できない。そこで、補体系は更に巧みなシステムを構築している。つまり補体系が活性化したときには同時に補体因子の小分解産物（C5a、C3a、C4a）が生成されるが、この低分子補体成分に白血球を引き寄せ、活性化させる機能を持たせている。これら低分子補体成分はアナフィラトキシンとも呼ばれ、そのレセプターを介して血管内皮細胞に直接、またはマスト細胞からヒスタミンなどの

図2 生体防御における補体の役割

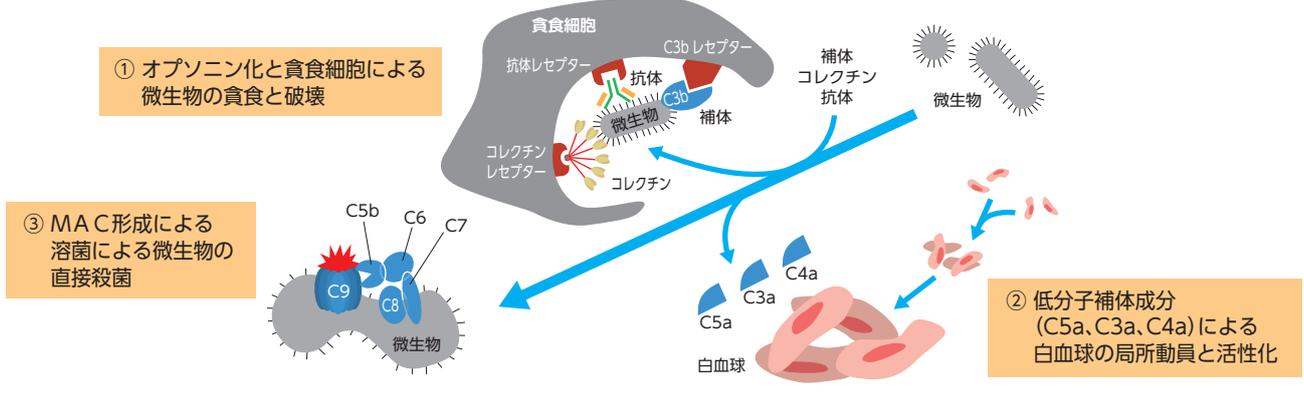


表1 補体レセプターの特徴

レセプター	CD分類	分布	リガンド	機能	
C3R	CR1	CD35	赤血球、好中球、マクロファージ	C3b > C4b	貪食、免疫複合体の輸送
	CR2	CD21	B細胞、濾胞樹状細胞	C3d、C3dg	B細胞活性化
	CR3	CD11b/CD18	好中球、マクロファージ、NK細胞	iC3b	貪食、細胞接着
	CR4	CD11c/CD18	好中球、マクロファージ、NK細胞、樹状細胞	iC3b	貪食、細胞接着
C3aR		好中球、マクロファージ、マスト細胞	C3a	血管透過性亢進、白血球遊走、化学伝達物質の放出	
C5aR	CD88	好中球、マクロファージ、マスト細胞	C5a		

炎症メディエーターを遊離させ、毛細血管の透過性亢進、平滑筋の収縮などの作用を示す。これらの3つの低分子補体成分のうちC5aが最も強い効果を示す。更にC5aの濃度勾配に向かって白血球が移動し(ケモタキシス)、補体などで標識された微生物が存在する局所に到達して補体レセプター (CR) を介して貪食を行う。

補体レセプターは、主に貪食に関与するC3Rや、炎症を引き起こすC3aレセプター (C3aR) やC5aレセプター (C5aR) などが知られている。C3RとしてはCR1、CR2、CR3、CR4が存在し、CR1はC3bとC4bを、CR2はC3dやC3dg (C3b分解産物) を、CR3とCR4はiC3b (C3b分解産物) を認識する。貪食作用では微生物に結合したC3bを食細胞のCR1が最初に認識して貪食に利用するが、更に血清中に存在する補体制御因子I (CFI) とH (CFH) によりC3bがiC3bへと分解されると、CR3、CR4分子がiC3bを認識して貪食に利用する。一方、赤血球上のCR1は免疫複合体の輸送に関与し、体内での免疫複合体の排除に重要な役割をする。また、B細胞上のCR2は膜型IgM (B細胞膜上で発現するIgM) と共にC3d/C3dgの結合した異物を認識し、B細胞を活性化し、抗体産生を増強する機能を有し、ここでも補体系が獲得免疫と連携していることが分かる。

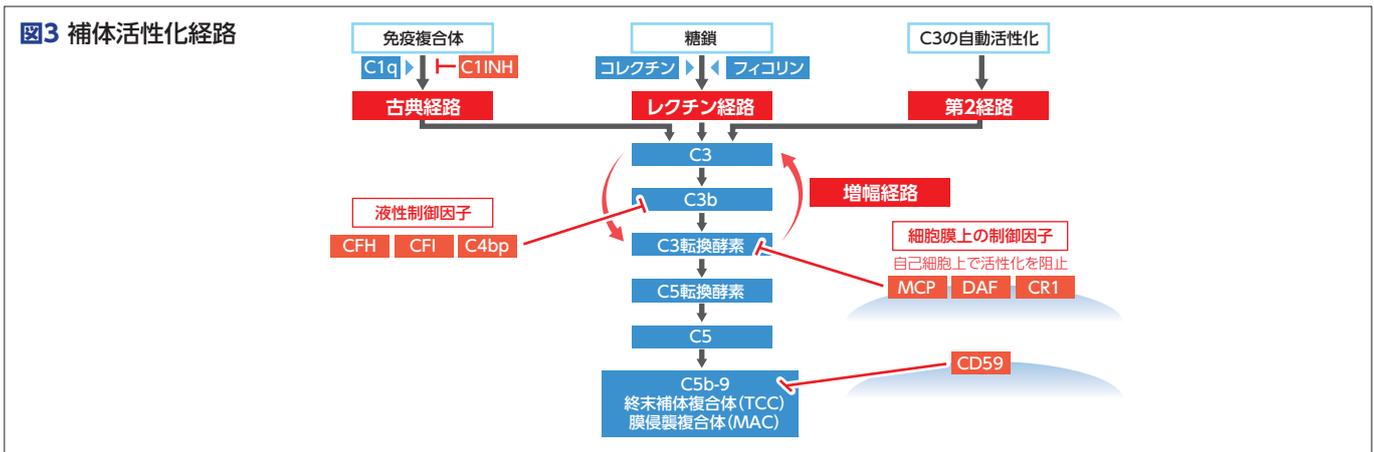
補体制御因子は、細胞膜上で働く分子と液相中で働く分子に分類される。図3のように液性因子としてはCFH、CFI、C4結合タンパク質 (C4 binding protein : C4bp) などがある。特に、液相で機能するCFHは液相、固相の両方に働き、C3bの分解酵素であるCFIの補助機能 (cofactor 機能) と、C3転換酵素の崩壊促進 (decay acceleration) の機能を併せもつ多機能分子であり、更に血中に多量に存在することで非常に重要な機能を持つ。一方、細胞膜上で機能する分子は主にC3転換酵素を

制御するCR1、CD46 (membrane cofactor protein : MCP)、CD55 (decay accelerating factor : DAF) と終末補体複合体 (TCC) の形成を制御するCD59がある。これらの膜タンパク質は体内のほとんどすべての細胞に存在し、自己の補体による細胞傷害から自己細胞を保護する。しかし、外部から侵入した微生物や異物にはこの制御因子は存在せず、しかも種特異性があるため異物識別にも重要な働きをしている。また、CR1はC3転換酵素の崩壊を促進するとともにCFIのコファクターとしてC4b、C3bの分解に作用する。DAFはC3転換酵素の崩壊を促進する活性のみを保有しており、逆にMCPはCFIのコファクターとしての活性のみを持つ。CD59は、C5b-9複合体による膜侵襲機構を阻害する。

4. 補体関連疾患について

補体系は、必須の生体防御システムの一つで、そのため欠損すれば、自然免疫ばかりか宿主の防衛に絡んで種々の病態を引き起こす。以下に、補体関連疾患の概念を簡単に纏める (図4)。

補体欠損症は、先天性の補体欠損症のことで、原発性免疫不全症の一つに分類されており、その頻度は原発性免疫不全症の2.4%である (2008年全国調査より)。補体欠損症は民族により頻度が異なっており、C2を中心とする補体前期成分の欠損症は欧米人に多いが、稲井らの研究によると日本人では本欠損症は非常に稀で、欧米人で非常に稀なC9欠損症は逆に日本人に多い (1,000人に1人の頻度) 3)。一方、MBL (mannan-binding lectin) 欠損症 4) やC9欠損症の多くは健常者と何ら変わりなく生活しているが、これは他の生体防御系が補っているためと考えられている。しかし、C9欠損症では髄膜炎菌に感染



する危険率は高いとされている。また、補体欠損症患者は一般的に易感染性を示すが、古典経路の補体成分 (C1q, C4) の欠損症は全身性エリテマトーデス (SLE) 様の免疫複合体病を非常に高率に (70 ~ 90%) 発症する。

非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome: aHUS) は急性腎障害、血小板減少、破碎赤血球を伴う溶血性貧血の3徴候を伴う疾患で、現在、aHUS、志賀毒素産生大腸菌によるHUS (STEC-HUS)、血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP)、移植や自己免疫疾患等に伴って引き起こされる二次性のHUSを纏めて、血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy: TMA) と呼ばれている。aHUSは通常のTMAの約10%であり、2015年の日本腎臓病学会の基準では原発性で補体が関連するHUSをaHUSとする概念を提唱している⁵⁾。欧米の研究では、補体制御因子であるCFHの遺伝子異常が高頻度であるとの報告があるが⁶⁾、宮田らの研究では22人の患者で遺伝子異常は45%の10人に認め、C3、CFH、MCP、B因子などに突然変異が、また抗CFH抗体陽性が18%に認められたと報告されている⁷⁾。日本補体学会は平成27年12月から「TMAに関する補体検査」を補体関連115遺伝子と補体タンパク質の両面から行っており、このような疾患を見られた先生方は是非補体学会のホームページ <http://square.umin.ac.jp/compl/> を参照していただきたい。aHUSの治療には血漿療法が基本であるが、補体活性化制御不全が関与する重症型のaHUSに対してはC5に対するモノクローナル抗体の投与が認可されている。また、近年移植に伴うTMAに関して補体の活性化異常が関与するという報告もあり⁸⁾、移植医療において補体分野は非常に注目を集めている。

自己免疫疾患はSLE、関節リウマチ、自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症などが挙げられる。代表的な自己免疫疾患であるSLEでは、可溶性の免疫複合体が形成され、補体系が活性化され、血清補体価 (CH50)、C4、C3値がともに低下する。これらの定量値は治療の効果判定に用いられている。一方、関節リウマチでは補体系は炎症性タンパク質として増加し、CH50は高値を示すが、局所の関節液中では補体は消費されており、CH50は低値を示し、免疫複合体やB因子の活性化産物が検出される。重症筋無力症では、抗アセチルコリンレセプター (AChR) 抗体と補体によりAChRが機能不全になるために発症すると考えられている。これらの反応には膜侵襲複合体がエフェクターとして関与する。また、加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration: AMD) の発症に補体の第2経路の活性化が関与する

ことが指摘されているので、ここで紹介する。日本と欧米のAMDはその病態が少し異なり、網膜色素細胞とブルッフ膜の間に蓄積するドルーゼン (drusen) というゼリー状のものが、欧米のAMDで高頻度に検出される。欧米では萎縮型AMDが多く、失明の第一原因となっているが、日本で多い滲出型AMDは萎縮型AMDに比して予後はよい。欧米の萎縮型AMDでは、特にCFHの遺伝子多型が発症と相関することが報告されている。

遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema: HAE) はC1インヒビター (C1-INH) の機能欠損によって起こる常染色体優性の疾患である。C1-INHはC1rやC1sに共有結合し、補体の活性化を制御する。HAEでは補体等の活性化によってC1-INHが消費され、局所や全身の異常浮腫をもたらす。喉頭に浮腫が起こると致死の可能性があり、救急疾患として重要な疾患となっているが、C1-INH製剤が特効薬として使用されている。日本補体学会は、堀内を中心に2014年にHAEガイドラインを提供している⁹⁾。

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH) は夜間に異常な赤血球の溶血が起こり、翌朝真っ赤な尿を呈するという後天性の溶血性疾患である。赤血球の破壊による溶血性貧血と溶血による血中鉄の蓄積により起こる腎不全、重症血栓症、慢性疲労などの種々の病態を示す。溶血の原因は、細胞膜上に存在するDAF (CD55) やCD59の欠損により、それぞれが働くC3転換酵素と膜侵襲複合体形成の抑制不全が起こり、赤血球表面での補体の活性化による。この2つの制御因子はGPIアンカー型タンパク質で、GPIアンカーの生合成に働くPIG-A遺伝子の変異によることが木下らの研究で明らかになっている¹⁰⁾。近年、C5に対する抗体が補体系の後期活性化を抑制し、溶血を阻害し、本疾患の治療薬として使用されている。

5. おわりに

筆者は1980年に大学を卒業し小児科医として医師のスタートを切った。その際に補体がさまざまな疾患に関与する予感があったが、まだ検査もなく、薬もなく、興味はそれほどわかかなかった。しかし抗補体薬ができ、疾患の病態の一つが解明されると一気に補体関連疾患の概念が大展開し、医学分野の中で現在最も活気のある分野になりつつある。

今まで地道に日本の補体研究や補体検査を支えていただいた先人の補体研究者に深く感謝する。

参考文献

- 1) 遠藤雄一：蛋白質 核酸 酵素 46 : 671, 2000
- 2) 若宮伸隆：シンプル微生物学第5版 : 84, 2011
- 3) Int Arch Allergy Appl Immunol 90 : 274, 1989
- 4) 芥子宏之：医学のあゆみ 194 : 957, 2000
- 5) 香美祥二：日本腎臓学会誌 58 : 62, 2016
- 6) J Am Soc Nephrol 15 : 787, 2004
- 7) 宮田敏行：補体 52 : 71, 2015
- 8) Curr Opin Nephrol Hypertens 22 : 704, 2013
- 9) 堀内孝彦：補体 51 : 24, 2014
- 10) 木下タロウ：補体 52 : 7, 2015

補体制御異常と腎疾患



信州大学 医学部 小児医学教室 助教

日高 義彦 Yoshihiko Hidaka

略歴

1997年信州大学医学部卒業。以後信州大学医学部附属病院小児科、市立島田市民病院小児科、町立波田総合病院小児科勤務を経て、2002年から信州大学医学部附属病院小児科勤務、現在に至る。小児科専門医、博士(医学)。
所属する学会は、日本補体学会、日本小児科学会、日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会など。

1. はじめに

補体系は、微生物の破壊・オプソニン化などの自然免疫や抗体産生促進・メモリーB細胞の誘導などの獲得免疫に関与し、また、免疫複合体やアポトーシス細胞などを除去して自己免疫疾患を防ぐなど、生体防御に重要な役割を担っている。現在、補体活性化には古典経路、第二経路、レクチン経路の3つが知られている。補体の活性化は自己と非自己を区別しない非特異的の反応であるため、生体内には補体系から自己の細胞や組織を守るために補体の活性化を制御するしくみが備わっている。近年、第二経路の制御異常が非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome ; aHUS) やC3腎症を惹起することが明らかとなり、年々新たな知見が報告され、脚光を浴びている。

2. 補体制御のしくみ

補体活性化の流れを図1に示す(詳細は前号の「シリーズ第1回」を参照)。3経路の反応開始機序は異なるが、いずれもC3転換酵素を生成することに集約され、以後の反応は共通している。古典経路とレクチン経路は免疫複合体や病原微生物が存在しなければ活性化は起こらないが、第二経路ではそのような特定の物質は存在せず、絶えず活性化されているという特徴がある。第二経路の活性化は、補体成分C3が水分子と反応する(C3が加水分解される)ことから始まるが、水分子は必ず体液中に存在するので第二経路の活性化は常時起こっていることになり、これは車のアイドリング状態に例えられ、'tick over' と呼ばれている。加水分解を受けたC3にはB因子(complement factor B ; CFB)が結合し、D因子(CFD)によってB因子を分解し、C3転換酵素が生成される。これが別のC3を更に活性化し新たなC3転換酵素を生み出すという反応を繰り返し第二経路の反応が増幅しうが、実際はそうならない。これは常時生成されているC3転換酵素の形成を一定

に保つ働きが存在するため、補体制御因子がC3転換酵素の形成を調節している。補体制御因子には、血清などの液相に存在する8種の液性因子と自己細胞膜上に存在する4種の膜性因子が知られている(表1)。補体制御因子には、C3転換酵素を分解するだけでなく、自己細胞上での補体の活性化を抑制する働きもある。C3はC3転換酵素によりC3aとC3bに分解され活性化体となる。C3bは細胞表面への結合能を獲得し、自己細胞と病原微生物などの非自己細胞との区別なく結合する。しかし、自己細胞に結合したC3bは、液性や膜性の補体制御因子により不活化され、自己組織上では補体の活性化は起こらない。一方、病原微生物上では補体制御因子は作用せず、C3bは不活化されずに反応が進み、C5転換酵素が形成されてC5をC5aとC5bに分解し、C5bにC6～C9が反応してC5b-9を形成する。このC5b-9は細胞膜に“穴”をあけて細胞傷害をきたすため、膜侵襲複合体(membrane attack complex ; MAC)と呼ばれる。ある種の病原微生物はこのMACにより破壊される。我々の体は、補体制御因子により補体活性化から守られているのである。

3. 補体制御異常による腎疾患

補体制御因子は、自己非自己の見境なく攻撃しようとする補体活性化から自己組織を守ってくれているが、この働きに異常が生じるといくつかの疾患が引き起こされることが明らかとなってきた。その中で腎臓を病変の主座とするものがaHUSやC3腎症と呼ばれる疾患であり、抗補体薬の登場とも相まって、早期診断・治療の重要性が高まっている。

a. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)

溶血性尿毒症症候群(HUS)と聞くと、志賀毒素産生性大腸菌(STEC、腸管出血性大腸菌とも呼ばれる)感染を思い浮かべる方が多いと思われる。STEC感染はしばしば集団

図1 補体活性化経路

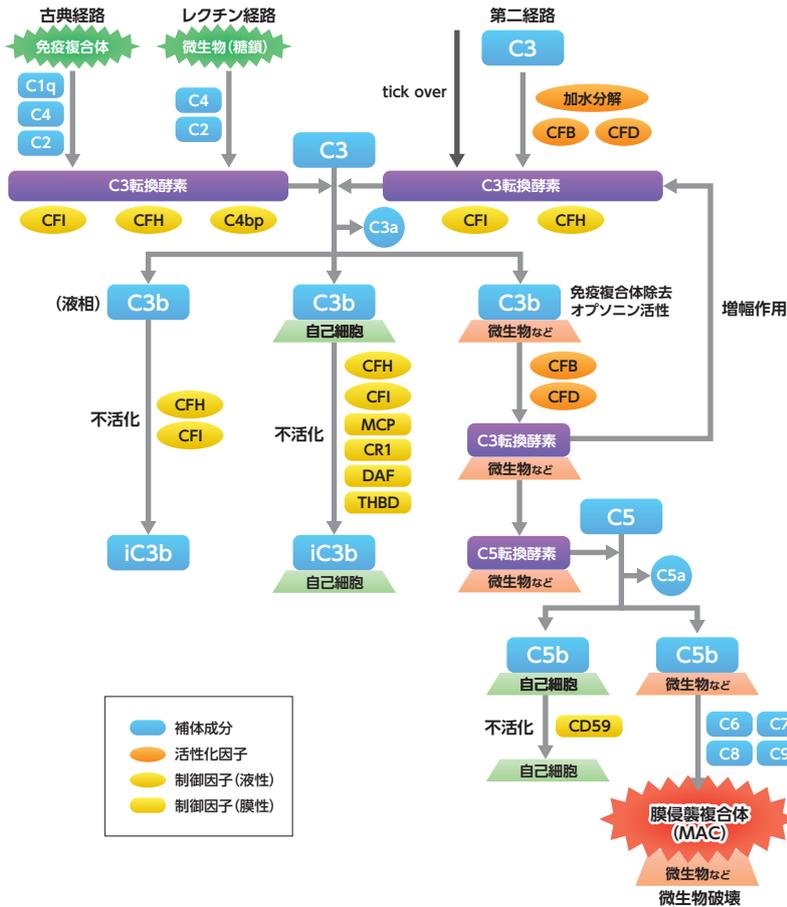
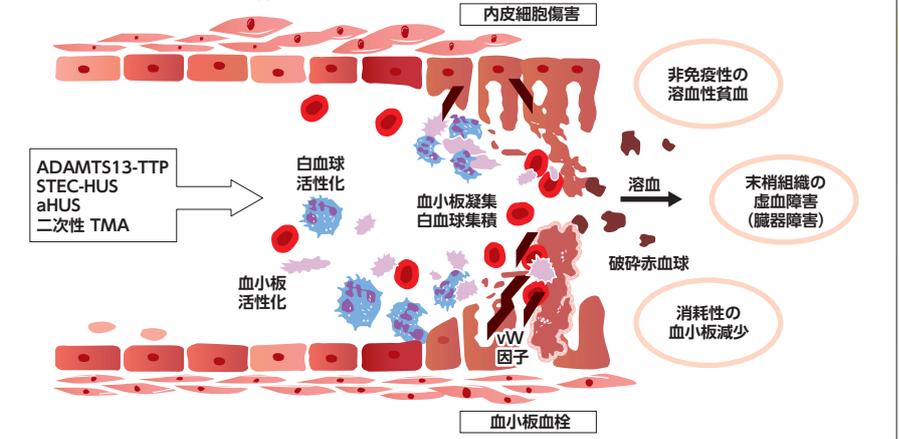


表1

補体制御因子	
液性(体液中)	C1-INH, TAF1, C4bp, CFH, CFI, プロパージン, ビトネクシン, クラスタリン
膜性(細胞膜上)	DAF (CD55), MCP (CD46), CR1, CD59

図2 HUSを含むTMAの病態



食中毒の原因となり、重篤な合併症としてHUSが話題となる。特に小児では、HUSの約90%はSTEC感染によるもの(STEC-HUS)であるが、残り約10%には膠原病や悪性腫瘍、薬剤などさまざまな原因が報告されてきた。1998年に補体制御因子CFHの遺伝子変異(CFH変異)がHUSの原因の一つと報告¹⁾されて以降、補体制御異常とHUSに関する研究が盛んになり、これまでにSTEC-HUS以外のHUSの60～70%は補体制御異常に起因することが判明している。

HUSの病態は、前述の種々の原因により血管内皮細胞が傷害された結果、とりわけ微小な血管内で血小板血栓が形成され血流障害が生じ、臓器障害を惹起するというもので

ある。微小血管が豊富な腎臓は障害を受けやすく、急性腎障害はほぼ必発である。また、血小板血栓で狭小化した微小血管内を赤血球が通過する際に機械的に破壊されて破碎赤血球を生じ、溶血性貧血を呈する。血小板減少、溶血性貧血、急性腎障害がHUSの3徴候である。HUSと類似した病態をとるものに血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP)があり、止血因子von Willebrand因子を切断する酵素であるADAMTS13の活性低下により血小板血栓が形成されることが明らかとなっている。HUSとTTPは微小血管障害症(thrombotic microangiopathy; TMA)という疾患概念に含まれる。TMAの病態を図2に示す。

図3 aHUSの定義の変遷

		TMA		
2013年 日本の診断基準	STEC-HUS	TTP	aHUS	
			補体制御異常 代謝関連 薬剤 感染 妊娠 疾患 移植	
2015年 日本の診断基準	STEC-HUS	TTP	aHUS	二次性 TMA(その他の TMA)
			補体関連 aHUS	代謝関連 薬剤 感染 妊娠 疾患 移植

図4 aHUSの発症機序

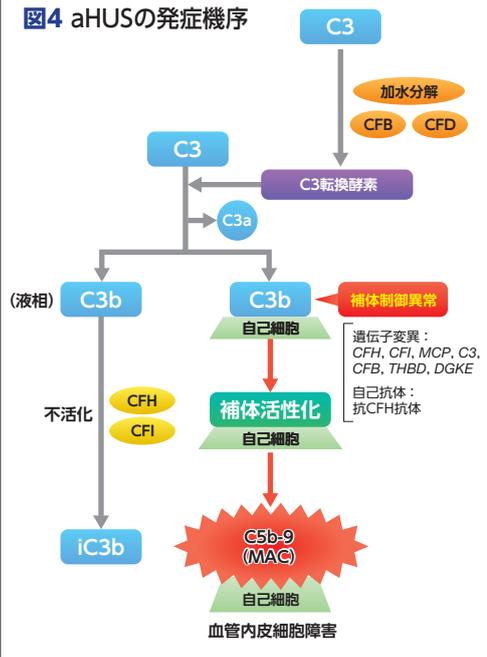


図5 エクリズマブの作用機序

文献2より一改変

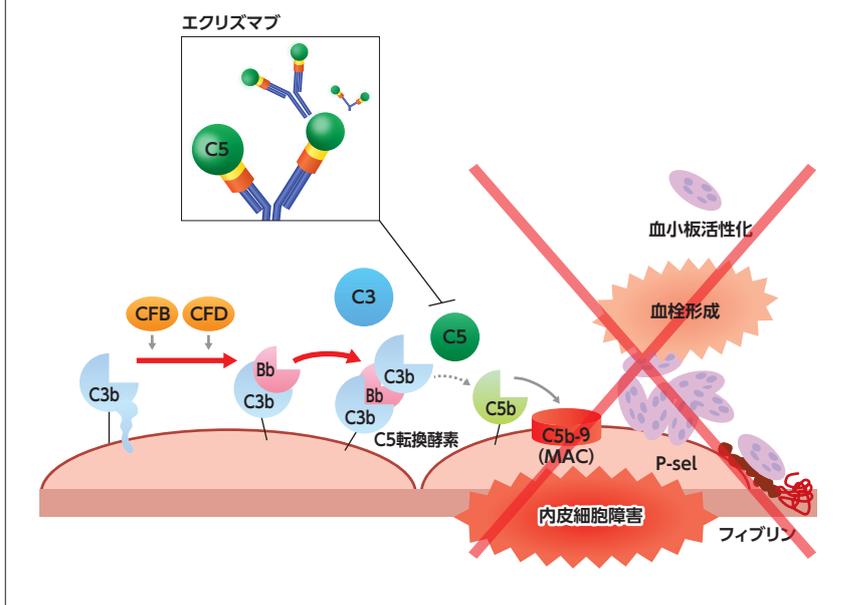


表2

二次性TMAの原因

- コバラミン代謝異常症
- 感染症: 肺炎球菌、HIV、百日咳、インフルエンザ、水痘
- 薬剤性: 抗悪性腫瘍薬、免疫抑制薬、抗血小板薬
- 妊娠関連: HELLP症候群、子癇
- 自己免疫疾患、膠原病: SLE、抗リン脂質抗体症候群
- 骨髄移植、臓器移植
- その他

補体制御異常によるHUSに関して、わが国では2013年に「aHUS診断基準」³⁾が、2016年に「aHUS診療ガイド2015」⁴⁾が公開された。ここで注意していただきたいのは、aHUSの定義について、2013年版と2016年版では異なっていることである(図3)。2013年版では、aHUSはSTEC-HUSとTTPを除外したTMAと定義されていたが、その後の国際的な流れなどから2016年版ではSTEC-HUSとTTP以外のTMAのうち、補体制御異常によるものをaHUS、その他の原因によるものを二次性TMAと定義した。つまり、2016年版で二次性TMAとされているものは、2013年版ではaHUSに含まれている。現在のわが国では、aHUSとは補体制御異常によるものを意味する。

これまでに補体制御因子のCFH、CFI、MCP (CD46)、

活性化因子のC3、CFBの遺伝子変異、後天的なCFHに対する自己抗体によるCFHの機能阻害がaHUS発症に関連することが明らかとなっている。また、補体活性化と凝固活性化は相互作用を有しており、凝固系因子のthrombomodulin (THBD)、diacylglycerol kinase ε (DGKE)の変異もaHUSの原因となることが報告されている。では、補体制御異常がどのようにaHUSを引き起こすのか? 図4にそのメカニズムを示す。aHUSにみられる異常な補体制御因子は、自己組織に結合したC3bを不活化できず、その後の反応が進み、病原微生物表面上と同様にC5活性化を経てMACが形成され、自己組織が傷害を受ける。微小血管内皮細胞はその傷害を受けやすく、ウイルス感染などにより補体が活性化されると微小血管内皮細胞障害が

増大し、aHUSを発症する。C3やCFBに異常がある場合、C3やCFBの活性成分やそれらの成分で構成されるC3転換酵素が補体制御因子による不活化作用を受けにくくなり、自己組織上でのMAC形成が促進されて発症する。

aHUSを迅速に診断する方法はまだ確立されておらず、除外診断を進めることが重要になってくる。先の3徴候（または2徴候）からHUSと診断した（または疑った）場合、STEC-HUS、TTP、二次性TMAを除外することが必要である。STEC-HUSの診断には、血便や胃腸炎の家族歴の有無、STEC感染の可能性のある喫食歴、便培養、STECの血清学的検査、腹部エコーやCTでの腸管腫脹の有無などを調べることに有用である。便培養でのSTEC検出率は高くなく、PCRによる菌遺伝子の検出が必要となることがあるため、便の凍結保存が推奨される。TTPはADAMTS13活性を測定することにより鑑別が可能である。二次性TMAの原因を表2に示す。すべての原因を検索することは容易ではないが、発症時の年齢や状況から検索の優先度を検討すれば良い。現時点では補体制御異常の有無を補体制御因子や補体活性化因子のタンパク質機能から診断する方法は確立されておらず、それらの遺伝子を調べて病因の有無を判断している。日本補体学会では、2015年12月に補体関連遺伝子解析と補体タンパク質検査を開始し、現在はaHUSを含むTMAを主な対象として遺伝子解析、タンパク質検査を行っており、検査該当患者さんがいたり、お困りのことがあればぜひご相談いただきたい（日本補体学会ホームページ<http://square.umin.ac.jp/compl/>）。

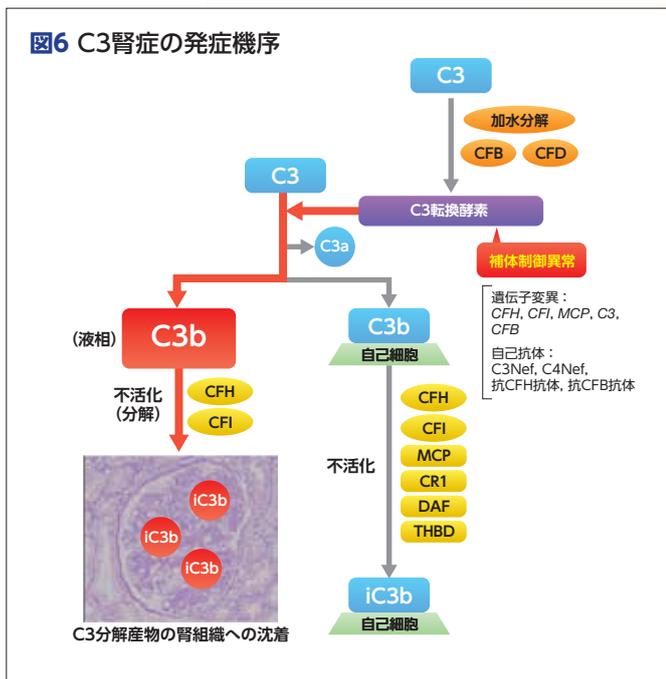
aHUSに対する治療成績は、抗補体薬であるエクリズマブの登場により劇的に向上した。エクリズマブはC5に対するモノクローナル抗体で、C5活性化を抑制することでMAC形成を阻害し、自己組織を守る（図5）。ただ、エクリズマブはその作用機序からMAC溶解依存度の高い髄膜炎菌などの莢膜を有する細菌感染に対して予防的な注意（ワクチン接種）

が必要であること、また高額な薬剤であることなどから、補体制御異常の診断が重要となる。aHUSの診断、治療の詳細については、前述の「aHUS診療ガイド2015」を参照していただきたい（「aHUS診療ガイド」でWEB検索すると入手可能）。

b. C3腎症

C3腎症とは、「腎組織でC3沈着が優位に認められる疾患で、補体制御異常に起因するもの」とされている⁵⁾。疾患概念が提唱されたのは2010年でまだその歴史は浅く、その契機となったのは1986年に膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)Ⅱ型症例でCFH変異が報告されたことによる⁶⁾。MPGNとは形態学的診断名で、光学顕微鏡上、糸球体の分葉化、メサンギウム細胞増殖、メサンギウム細胞間入、糸球体基底膜の二重化などを認め、原因不明の特発性と、膠原病や肝炎ウイルス感染などが原因となる二次性に分けられる。特発性は更に電子顕微鏡での高電子密度沈着物の沈着部位によりⅠ型、Ⅱ型、Ⅲ型に分類され、Ⅱ型はdense deposit disease(DDD)とも呼ばれて、Ⅰ型・Ⅲ型とは性質を異にするものと考えられていた。Ⅱ型が先天的な補体制御異常に起因することが示されて以降、MPGNの分類は形態学的のものから免疫染色を加味したものへと変わり、IgGなどの免疫グロブリン沈着をC3と同等または優位に認めるものを免疫複合体型MPGN、C3単独または軽度の免疫グロブリン沈着を伴うがC3沈着優位のをC3腎症と分類するようになった。このように、C3腎症はMPGNをもとに生まれた疾患概念であるが、その後の検討で形態学的にMPGNに限らず、メサンギウム増殖性腎炎や管内増殖性腎炎などMPGN以外の病理像を呈する例も確認され、冒頭のように定義されるようになった。

図6 C3腎症の発症機序



C3腎症における補体制御異常のメカニズムはまだ十分に解明されていないが、液相中のC3転換酵素の制御異常と考えられている⁷⁾(図6)。C3腎症では、C3 nephritic factor (C3Nef) やC4 nephritic factor (C4Nef) といったC3転換酵素に対する自己抗体、CFI変異、CFH変異、抗CFH抗体、MCP変異、C3変異、CFB変異、抗CFB抗体が報告されている。通常、過剰なC3転換酵素は補体制御因子により分解されて不活化されるが、C3NefやC4NefがC3転換酵素に結合するとそのC3転換酵素は補体制御因子による制御を受けにくくなり、C3転換酵素の作用が持続する。CFI変異、CFH変異、抗CFH抗体によるものも、CFIとCFHによるC3転換酵素の分解作用が抑制され、C3転換酵素が持続的に働く。C3変異、CFB変異、抗CFB抗体によるものでは、C3転換酵素の構成成分であるC3bやBbが変化するため、補体制御因子が作用できず、最終的にC3転換酵素の作用によるC3活性化が持続的に促進される。その結果、C3の分解産物(C3bやその不活化体であるiC3b)が多量に産生され、腎組織、特に糸球体基底膜にそれらが異常蓄積することによりC3腎症が発症すると考えられている。

診断には腎生検が必須である。また、持続性の低C3血症は本症を疑う重要な所見だが、C3腎症に低C3血症が認められたのは約50%だったという報告もあり、C3値が正常でも

C3腎症を否定することはできない。現時点では、補体関連因子のタンパク質検査にて補体制御異常の有無を診断することは困難で、遺伝子検査との併用で判断する。

治療法として確立されたものはまだない。蛋白尿減量や腎機能保護を目的に、アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬の投与が行われることが多い。抗C5モノクローナル抗体のエクリズマブが一部の症例に効果を示したとの報告もある。主たる病態はC3転換酵素の持続的な活性亢進によるC3分解産物の蓄積であり、ここに焦点を当てた治療法の開発も進められている。

4. おわりに

近年、病態に補体が深く関与していることが明らかとなった2つの腎疾患に焦点を当てて概説した。同じ補体制御因子、補体活性化因子の異常でも疾患の表現型が異なり、タンパクの機能障害部位の違いによることが推測される。実際、CFHではaHUSとC3腎症で機能障害部位が異なることが指摘されているが、全容は解明されていない。今後、より一層の病態解明が進むことを期待するとともに、診断法、治療法の確立を目指していかなければならない。

参考文献

- 1) *Kidney Int* 53 : 836, 1998
- 2) 香美祥二 : 日本小児腎不全学会雑誌 36 : 15, 2016
- 3) 香美祥二 : 日本腎臓学会誌 55 : 91, 2013
- 4) 香美祥二 : 日本腎臓学会誌 58 : 62, 2016
- 5) *Kidney Int* 84 : 1079, 2013
- 6) *Kidney Int* 30 : 949, 1986
- 7) *Pediatr Nephrol* 32 : 43, 2017

移植と補体



大阪大学大学院 医学系研究科 小児成育外科講座 臓器移植学 准教授

宮川 周士 Shuji Miyagawa

略歴

1981年北海道大学医学部卒業、大阪大学第一外科入局、社会保険紀南総合病院、大阪大学附属病院、勤務。1988年テキサス州立大学移植外科、1990年テキサス心臓研究所を経て、1992年大阪医療勤務支所外科医員、1995年大阪大学分子治療学講座臓器移植学助手、1998年同准教授、2009年同大学小児成育外科学講座臓器移植学准教授となり、現在に至る。

所属する学会は、日本補体学会、日本外科学会、日本移植学会(代議員)、国際移植学会TTS、国際異種移植学会IXA(理事)、日本異種移植研究会(会長)、日本臍・臍島移植研究会(理事)など。

研究テーマは、バイオ人工臍島の開発。

1.はじめに

補体系は元来免疫系の重要な一員でありながら、移植の臨床の分野ではあまり認識されていない。ただ、その古典経路(Classical pathway)だけが知られており、抗体に続く反応と単純に理解されている。後半に述べる異種移植の分野でも、同じく自然抗体に続く単純な反応と受け止められることがよくある。ここでは補体系がもう少し複雑かつ重要な仕組みであり、同種であれ異種であれ移植にも大きな関与があることを紹介する。

補体の産生

補体系の作用を考えるとときにまず大切なことは、補体が単に肝臓で作られるものではないということである。骨髄系(特に免疫系)の細胞だけでなく、上皮系の細胞や各臓器の実質細胞も含めて、多くの細胞が各臓器の局所においていろいろな種類の補体を産生している。そして移植臓器においては、それらの細胞が局所で産生する補体がときに重要な働きを持つことになる。

特にT細胞や抗原提示を司るDendritic Cell (DC) や Macrophageにおいては、自ら補体を産生する一方、補体から身を守る補体制御因子(CD46 : MCP, CD55 : DAF, CD59)だけでなく、各種補体レセプター(CR1 - CR4, C3aR, C5aR)を発現している¹⁾²⁾。

虚血再還流障害における補体の役割

グラフトを摘出し、一定時間虚血にして移植後再還流する際にグラフトがダメージを受ける。ここにも補体が関与することが知られている。

ひとつに、障害を受けたことでグラフト内の細胞での補体の産生・放出が一元的に高まる。同時に、Damage-associated molecular patterns (DAMPs)やHigh mobility group box 1 (HMGB1) が出て、これらがToll-like receptor (TLR) に作用し、周囲にC3やC5が更に放出されることになる。次に、これらの補体は分解されてC3aやC5aとなり、グラフト内の細胞上のC3aRやC5aRに刺激を与えて、いろいろなケモカインや炎症性サイトカインが放出される。これにより、炎症性細胞浸潤が起こり、更にグラフトの障害が進むことになる³⁾。

また、障害を受けたことで細胞膜が変化し、一部に新しい隔絶抗原が提示され、これに血清中の自然抗体が反応したり、続いてMannose binding lectin (MBL) が反応したりする。また、変化した細胞膜上のフコースに腎臓で放出されるコレクチン(CL-K1)が反応してレクチン経路(Lectin Pathway)が動き出すという報告もある⁴⁾。つまり、非常に多岐にわたり、この反応に補体系が関与している。

補体と獲得免疫担当細胞

B細胞

補体レセプターCR2とB細胞の関係がよく知られている。このB細胞に対する提示反応は、通常抗原だけだと提示能力は弱い。しかし、抗原に補体が付くと、B細胞に発現するCR2がその補体の分解産物(C3d, C3dg)を認識し、T細胞での第2シグナル(刺激)のような反応を起こし、抗原の認識を助ける。

図1 マウス同種腎移植

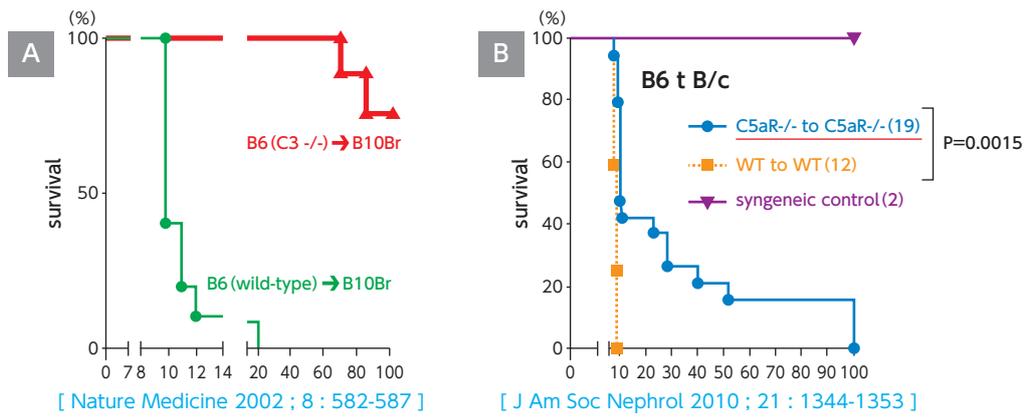
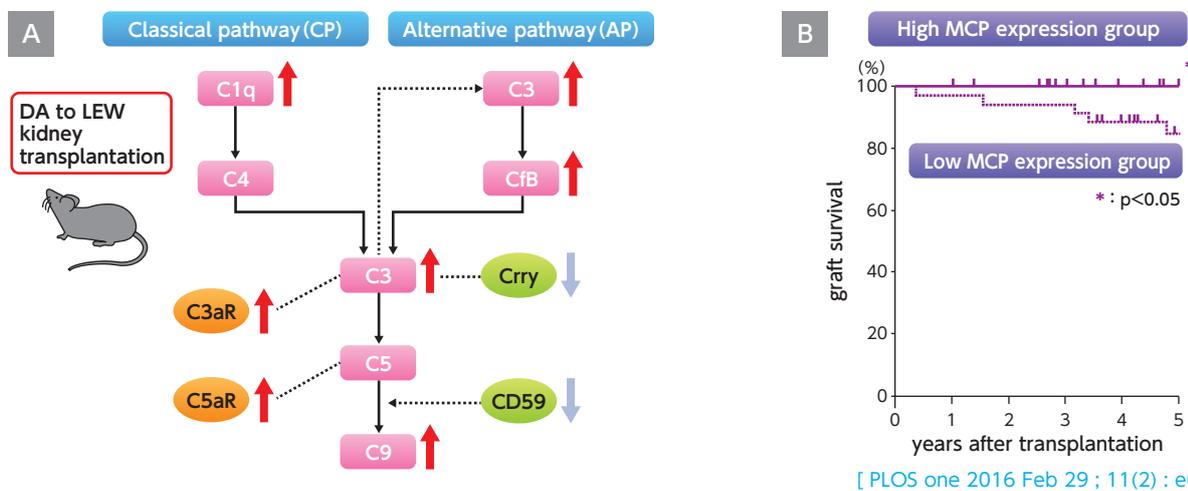


図2 ラット同種腎移植における補体系の反応と、ヒト腎移植におけるグラフト上の補体制御因子の発現の意義



T細胞

T細胞自体の活性化の制御、つまりIL-2産生からIL-10を産生する細胞 (Treg) への移行する際に、MCP (CD46) の発現が強く関与している。また、naive T細胞からTh17細胞への移行にはC5a-C5aRが関与しているとされている。

アロ抗原の認識における補体の役割

げっ歯類の腎移植・心移植における補体の役割

以前からT細胞が抗原刺激を受けるときに補体は何らかの重要な役割をしていると考えられてきたが、ノックアウトマウスが手に入るようになり、ようやくこの分野の研究が進んだ。2002年に、C3をノックアウトしたマウスの腎臓を野生型 (正常) のマウスに移植したところ著しいグラフト生着の延長が確認された (図1A)。反対に、正常 (野生型) のマウスからのC3欠損マウスへの腎移植は生着期間に変化は認められていない⁵⁾。これには2つの意味が存在する。一つはT細胞への抗原提示に補体が重要な役割をしていること。そして、血清中の補体よりグラフトの局所で作り出される

補体がむしろ重要であることである。

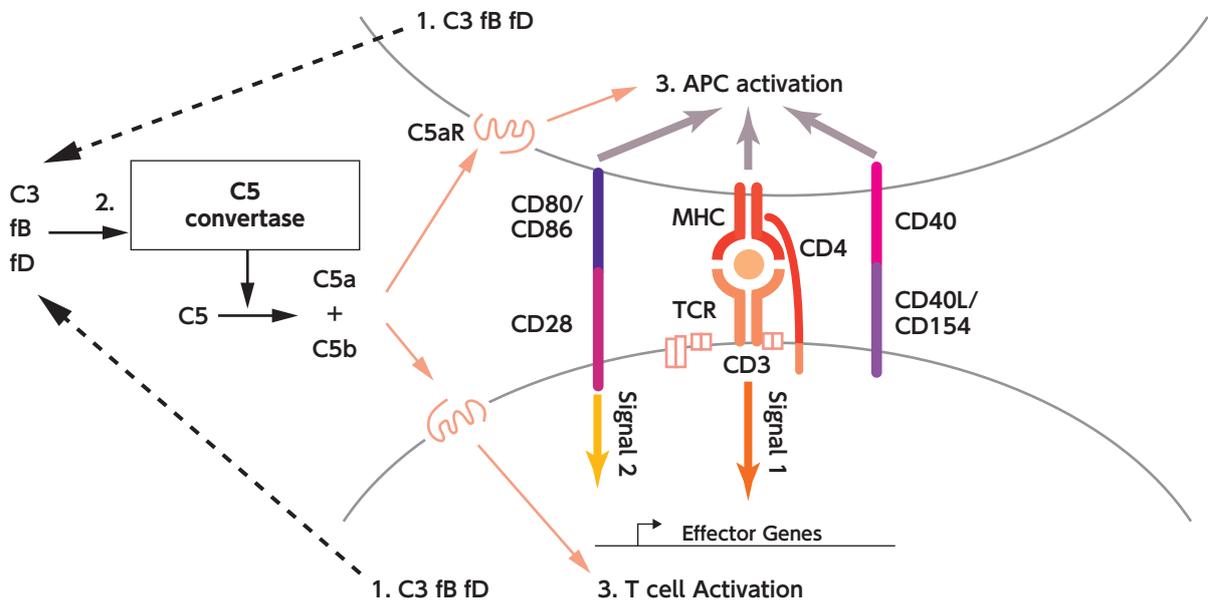
続いて、グラフト表面の補体制御因子の発現もその重要性が証明されている。DAF欠損のマウスからの腎グラフトでは、グラフト表面の補体沈着と関係するのか、グラフトの生着期間は短縮されることが報告された。

更に、C5aRに焦点を置くと、C5aR欠損のマウスと野生型 (正常) のマウスの組み合わせでは、どちらをドナーにしても腎グラフトの生着の延長は期待できないが、レシピエントとドナーの両方をC5aR欠損のマウスにすると、有意な生着の延長が認められた (図1B)⁶⁾。

次にラットの腎移植で、グラフトにおける補体系の発現 (mRNA) を調べた報告では、移植の際に補体第二経路 (Alternative Pathway) が活性化され、C3aRやC5aRの発現も上がることが証明された。また反対に、補体制御因子 (Crry, CD59) の発現は低下していた (図2A)⁷⁾。

一方、臨床データの解析では、このようなC3やC5欠損の患者からの移植の報告などはないが、通常の腎移植の症例で、生検の際に取れた組織片での補体制御因子、DAFやMCPの発現が予後と関係することが報告されている。つまり、補体制御因子が高発現だと予後が良いということである (図2B)⁷⁾。

図3 抗原提示におけるC5a-C5aRの役割



[AJT 2011 ; 11 : 1397-1406 より一部改変]

表1 バイオ人工膵島(野生型ブタ膵島)移植の臨床報告例

実施年	報告者	国	種類	症例(件)
1981~85	VI Shumakov	Russia	ICC	53
1989	Suisheng Xia	China	API	3
1990~02	Carl G Groth	Sweden	ICC	10
1996	Robert Elliott	New Zealand	NPI	1
1998	Shenglan Zhang	China	NPI	8
1999~05	Wei Wang	China	NPI	22
2001	R Valdes-Gomzalaez	Mexico	NPI	12
2007~	LCT (Living Cell Technology) 社	New Zealand, Russia, Argentina	NPI	40

ICC : fetus pig islets
API : adult pig islets
NPI : new born pig islets

研究が進み、現在では抗原提示細胞 (DC) からT細胞への提示には、C3aとC3レセプター (C3aR)、C5aとC5レセプター (C5aR) の関係が大きく関与しており、これらの反応・刺激が第3刺激としてT細胞へ入り、抗原提示に重要な役割をしていることが明らかになった。なお、この際の第1刺激はT細胞レセプターによる抗原認識によるもので、第2刺激はドナーとレシピエント間のCD28とCD80/86の接着によるものである (図3 8)。

バイオ人工細胞・臓器移植(異種移植)における補体の動き

異種移植とは種の異なる動物の間で行われる移植で、ヒトをレシピエントと考えたとき、サルをドナーに用いるConcordantと遺伝的に遠い種であるブタなどを用いるDiscordantに分類される。前者では免疫抑制剤を使わずとも数日間の生着が見込まれるが、後者では超急性拒絶反応

(Hyperacute rejection) が起こり、分単位でグラフトは拒絶される。世界では過去いろいろな動物の臓器がヒトに移植され、野生型のブタ膵島に関しては現在でも移植されている (表1)。

ブタの臓器は、その生理学的また解剖学的な特徴に加えて動物愛護の問題が少ないこと、多産系であることなどの点で最もドナーに適しているとされている。レトロウイルスなどの問題も今は大きくは取りざたされていない。

このDiscordantの移植に起こる反応は、血液型 (ABO型) 不適合移植の際の反応と同じく、レシピエントの持つ自然抗体 (抗-A、抗-B) と、これに続く補体古典経路による反応と単純に理解されていた。ところが、この反応はグラフトの補体制御因子が種差による不一致から、レシピエントの補体の攻撃を回避できないことが基本となっていることが判明した⁹⁾。そこにトランスジェニック技術が加わり、世界的にヒト補体制御因子を発現するトランスジェニック・ブタの開発競争が始まった。次に、異種糖鎖抗原 (α Gal、H-D (CMAH)) の存在が明らかになり、その抗原のノックアウトが行われるようになった。

表2 遺伝子改変ブタの報告例

USA	MGH/Colombia : α Gal-KO, DAF(CD55), CD47 Mayo Clinic : α Gal-KO/MCP(CD46) Pittsburgh : α Gal-KO/DAF, CD39, TFPI, Thrombomodulin(TM), HLA-E, CTLA4-Ig, TRAIL, α Gal-KO/CD46/TFPI/CTLA4-Ig, CIITA-DN Indiana : α Gal/CMAH/B4GalNT2-KO, α Gal/SLA classI-KO
Europa	Nante (France) : HO-1, CD73, CD39, α Gal-KO/DAF/CD59/CD39/HT Hanover (Germany) : α Gal-KO, DAF, TM, HO-1, PERV-KD, CTLA4-Ig/A20, α Gal-KO/CD46/TRAIL
Asia	Seoul(Korea) : α Gal-KO, α Gal/CMAH-KO, HO-1, TNFR-Ig National Institute(Korea) : α Gal-KO/DAF/CD39/TFPI/C1-INH/TNFAIP3 Taipei(Taiwan) : DAF, HO-1, HLA-DR Osaka(Japan) : α Gal-KO/DAF/GnT-III, α Gal/CMAH-KO Nagoya-Tsukuba(Japan) : Endo β -GalC, DAF, TM
Oceania	Melbourne (Australia) : α Gal-KO/DAF/CD59/(HT), CTLA4-Ig, TM, CD39, A Protein C

表3 前臨床試験(ブタからサルへの移植)の報告例

[Xenotransplantation 2014 ; 21 : 397-419]

	Donor	Recipient	Therapy	Survival days
Heterotopic Heart				
Muhiuddin	α Gal-KO/CD46/TM	Baboon	ATG, α -CD20, CVF, α -CD40, MMF, CS	46~945
Orthotopic Heart				
Byrne	α Gal-KO/CD55	Baboon	ATG or CyP, Tacro, Rapa, +/- α -CD200, GAS914 or TPC	0~57
Kidney				
Baldan	CD55	Baboon	CyP, CsA, MMF, CS	1~90
Islets				
Van del Wint	α Gal-KO, CD46	Cynomolgus	ATG, α -CD154, MMF	5~396
Liver				
Kim	α Gal-KO	Baboon	ATG, LoCd2b, CVF, α -CD154, AZA, Tacro, CS	72~216
Corneas				
Choi	WT	Rhesus	CS, local prednisone, local dexamethasone	194~398
Islets				
Shin	WT	Rhesus	ATG, CVF, α -CD154, Sirolims	C-peptide >1,000
Wayne	α Gal-KO/CD55/CD59/ FT	Baboon	ATG, MMF, Tacro, α -CD2	270~459
Kidney				
Higginbotham	α Gal-KO/CD55	Rhesus	α -CD4, α -CD8, α -CD154, MMF, CS	>125 (300)

遺伝子改変ブタの現況

現況としては表2のように、最近の遺伝子編集技術の劇的な進歩に伴い、異種抗原のノックアウトを基本にして、複数の補体制御因子および抗凝固因子のトランスジェニックの組み合わせが世界中で進んでいる。

代表例として、米国では α Gal-KO/CD46/TFPI/CTLA4-Igブタ。欧州では、 α Gal-KO/CD55/CD59/CD39/HTブタ。豪州では α Gal-KO/CD55/CD59/(HT)ブタ。韓国でも α Gal/CMAH-KOブタを開発している。日本では α Gal-KO/CD55/GnT-IIIブタ、 α Gal/CMAH-KOブタである。

前臨床試験の結果

臨床を目指す前段階の実験として、サルを使った移植実験が施行されている。

表3の上段に2014年に報告された代表的な例を示した10)。また、下段およびサークル内には2016年の国際学会での報告を追記した。

例えば、ブタの心臓をサルのお腹に異所性に移植すると1時間以内に拒絶される。しかし、NIHグループの報告によると、 α Gal-KO/CD46/TM-ブタを用い、臨床で使える薬を十分に使えば、最長生着期間は2.5年である11)。腎移植の場合も遺伝子改変ブタを使えば1年近く生体維持機能しながら生着することが証明されている12)。これらの結果は驚くべき進歩である。

膵島移植の場合、API(成ブタの膵島)では α Galの発現がほとんどないことと投薬技術の進歩により、最近の成績では野生型のブタからのAPIでも、移植した膵島は全例6ヵ月以上生着し、最長例は約2年であった。しかもブタのインスリンの分解産物(C-peptide)に関しては1,000日出続けている13)。つまり、おおかたの膵島が拒絶された後も一部の膵島は生き続けていたことになる。遺伝子編集技術の進歩が注目

される中、一方でこの免疫抑制の技術の向上にも目を見張るものがある。

あいにく、NPCC (新生児ブタの膵臓) の方は遺伝子改変ブタを使った移植の成績がAPIより良くはないが、すでに1年3ヵ月に達している。近い将来、次世代の遺伝子改変ブタが完成し、向上した投薬技術を利用すれば、軽く現在の記録を超えることは間違いない。つまり、安定的に、しかもより軽い免疫抑制剤で5年以上の生着を目指すことができると考えている。また、再移植も何度でも可能である。

補足であるが、2014年にいわゆる再生医療新法が成立し、ブタの膵臓移植を含む異種細胞移植が合法化された。2016年には「異種移植のガイドライン」の書き直しが完了し、膵臓移植の臨床が実施可能となっている。米国でも今年9月に行われる国際会議の際に米国FDAとの会合がもたれる。現在の基準が緩和されると考えられる。我々は、現在、日本IDDMネットワーク、明治大学、京都府立大学等と協力して、DPFブタ (Designated pathogen free, 臨床で使えるグレードのきれいなブタ) の作出と感染症の検査体制を整備している。

再生医療について

最近の再生医療の一つの流れとして、ブタをスカフホルドとして使い、induced pluripotent stem cells (iPSC)

からヒトの臓器をブタの体内で作り出す研究がなされている。当初、マウスとラットのConcordantの組み合わせを使い、膵臓を欠損するマウスの胚にラットのiPSCを入れて、ラットの膵臓を持つマウスを造り出すことに成功した。腎臓でも成功し、逆のマウスの膵臓を持つラットも生まれてきている。しかし現時点では、膵臓や腎臓ができないブタの胚にサルのiPSCを入れても産仔は得られず、iPSCから臓器を作り出す実験は成功していない。ここにも補体に関係すると考えられる。ブタの補体の第二経路 (Alternative Pathway) は抗体の関与なしに直接ヒトの細胞を傷害する。もちろん、ブタのマクロファージやNK細胞も直接ヒトの細胞を傷害する。

おわりに

補体は「避けて通ることができる」と思われている方が多いのではないのでしょうか？しかし、補体系は体の中にはっきりとした役割があつてかなりの量が存在しています。同種であれ異種であれ移植という極めて人工的な行為を行うといろいろな角度から必ず反応し、結果に大きく関与してくることがお分かりいただけたら幸いです。

参考文献

- 1) 補体への招待 MEDICAL VIEW
- 2) 補体学入門 学際企画
- 3) Clin J Am Soc Nephrol 2015 ; 10 : 1636-1650.
- 4) Immunobiology 2016 ; 221 : 1068-1072.
- 5) Nature Medicine 2002 ; 8 : 582-587.
- 6) J Am Soc Nephrol 2010 ; 21 : 1344-1353.
- 7) PLOS one 2016 Feb 29 ; 11(2) : e0148881.
- 8) AJT 2011 ; 11 : 1397-1406.
- 9) Transplantation 1988,
- 10) Xenotransplantation 2014 ; 21 : 397-419
- 11) Nat Commun. 2016 ; 7 : 11138.
- 12) Xenotransplantation. 2017 ; 24(2).
- 13) Xenotransplantation. 2016 ; 23 : 300-9.

補体とPNH



大阪大学大学院 医学系研究科 血液・腫瘍内科学講座 助教

植田 康敬 Yasutaka Ueda

略歴

1999年大阪大学医学部卒業、同年大阪大学医学部血液・腫瘍内科入局、大阪大学医学部附属病院研修医を経て市立泉佐野病院勤務。2008年大阪大学大学院医学系研究科博士課程修了(医学博士)。2011年アメリカ国立衛生研究所(NIH)客員研究員を経て2014年大阪大学血液・腫瘍内科医員、2015年同特任助教となり、現在に至る。

所属する学会は、日本内科学会、日本血液学会、アメリカ血液学会、日本生化学会、日本造血細胞移植学会など。

研究テーマは、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)、補体疾患。

はじめに

「補体」という名称は適応免疫である抗原抗体反応を「補う」ことから名付けられたものであるが、自然免疫を構成する重要な要素である。20種類以上のタンパク質から構成される補体系の異常は、これまでも腎疾患や眼疾患への関与が知られていたが、近年さまざまな病気に関与していることが明らかになってきた。発作性夜間ヘモグロビン尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH)は病態における補体の関与が古くから知られてきたが、近年開発された抗補体薬により劇的な治療効果が得られ、患者の生活の質(QOL)や予後も改善してきている。この成功を受けてさまざまな抗補体薬が開発中であり、更に抗補体薬により補体系の解明も進むなど、補体研究が新たな局面を迎えている。

本稿ではPNHにおける補体の関与について述べた後、抗補体薬エクリズマブの効果、限界について述べ、新規抗補体薬についても簡単に紹介する。

図1 典型的なPNH患者のヘモグロビン尿



朝 ← → 夜

同一患者において、早朝に暗褐色のヘモグロビン尿であったものが、時間経過とともに溶血の程度が軽くなっていることがわかる。

PNHの概要

発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)は、PIGA遺伝子に変異を持つ造血幹細胞がクローン性に増殖することで発症する造血幹細胞疾患である¹⁾。病名の由来ともなった早朝ヘモグロビン尿症(図1)を診断時に示す患者は全体の1/4~1/3程度に過ぎず、補体活性化による血管内溶血、造血不全、血栓症を3主徴とするが、症例によりそのバランスはさまざまである。本邦における推定有病者数は430人程度(100万人当たり3.6人)と非常にまれな疾患であり²⁾、診断時の平均年齢は45.1歳、診断後の平均生存期間は32.1年と報告されている³⁾。

死因としては造血不全に伴う重症感染症が36.8%と多く、次いで血小板低下に伴う出血(23.7%)、腎不全(18.4%)、白血病化(15.8%)となっている³⁾。欧米のPNH患者の主な死因は血栓症(約30%)であるが、日本を含むアジアでは頻度が少なく(10%以下)、その民族間の違いの理由は分かっていない。根治にはPNHクローンの根絶と、造血不全の回復のために造血幹細胞移植が必要であるが、平均生存期間が長いこと、ドナーの問題や移植合併症のリスク、また後述する抗補体薬による予後の改善から、重症骨髄不全症例や頻回に血栓症をきたす症例など適応が限られ、ほとんどの症例で対症療法が中心となっている。

PIGA変異による GPIアンカー型タンパク質の欠損

PNHの原因遺伝子であるPIGA遺伝子はX染色体上に存在し、GPIアンカーという糖脂質の生合成の初期段階に重要な酵素をコードする⁴⁾。膜タンパク質の一種であるGPIアンカー

図2 PNHクローンの拡大機序 - 多段階説

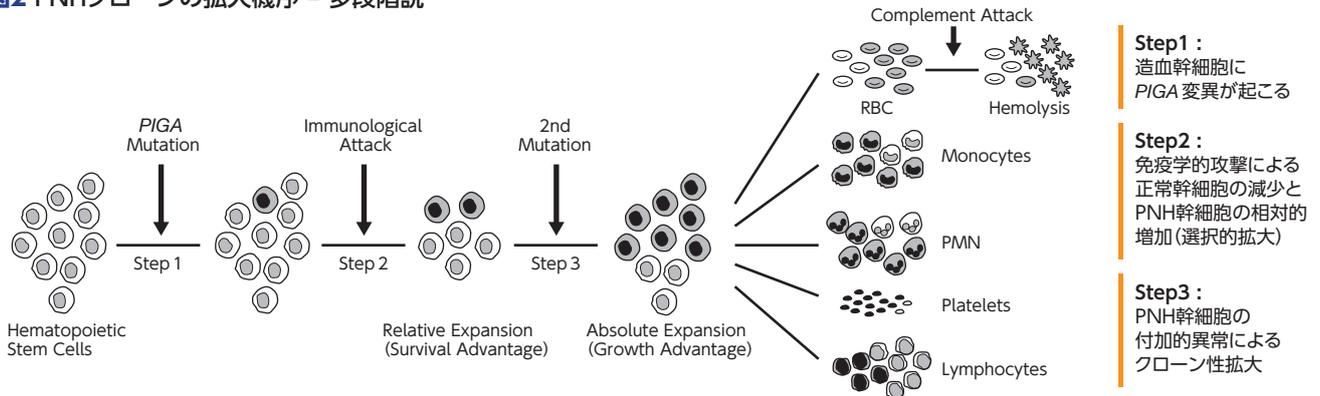
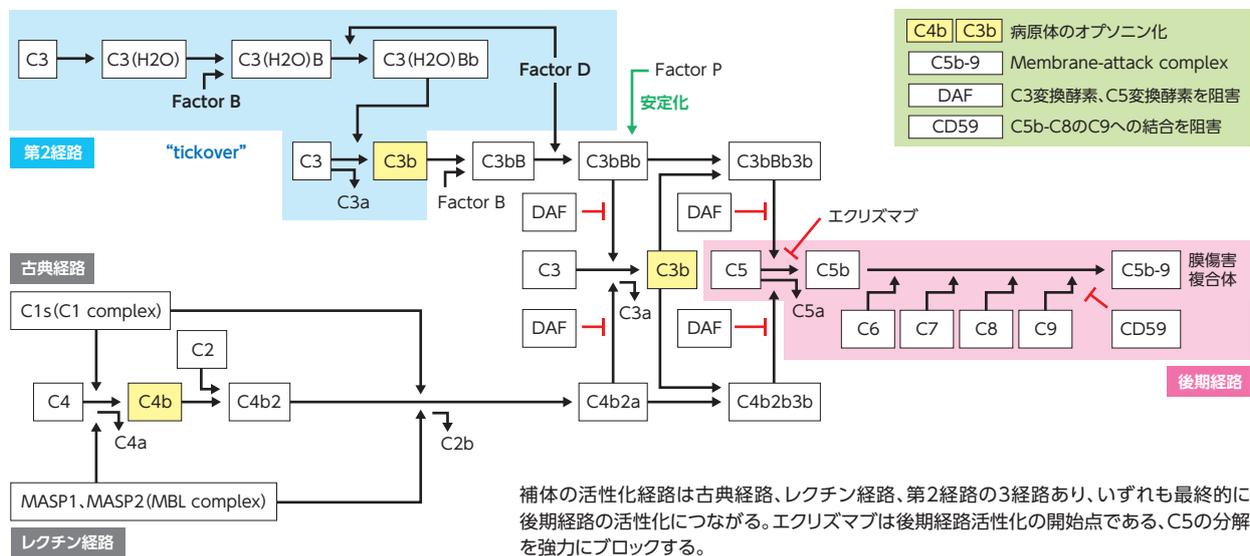


図3 補体活性化経路



型タンパク質 (GPIAP) は細胞膜表面に GPI アンカーを介して発現し、現在までに 100 種以上の存在が知られている。GPI の変異があると膜表面の発現が欠損または減少するが、補体制御因子である CD55 (DAF) や CD59 も GPIAP であり、PNH 血球ではこれらの発現が障害され、補体による溶血をきたす (後述)。GPI アンカーの生合成には 20 以上の遺伝子が関与し、理論上 GPI 生合成のどのステップが障害されても PNH は発症し得るが、PNH 患者のほとんどは *PIGA* 変異による。これは *PIGA* が X 染色体上にあり、男性の場合は one hit で、女性の場合も 2 つのアレルのうち一つは不活化されているのでやはり one hit で変異をきたすため、後天的に変異が起こりやすいからと考えられる。

その他の GPI 生合成に関与する遺伝子はすべて常染色体上にあり、後天的に両アレルに同時に hit が入る可能性は極めて低いと考えられるが、近年生殖細胞系列 (germline) に *PIGT* のヌル突然変異を持った女性が、骨髄球系で後天的にもう片方の *PIGT* アレルにヌル突然変異が起きたことで PNH を発症した

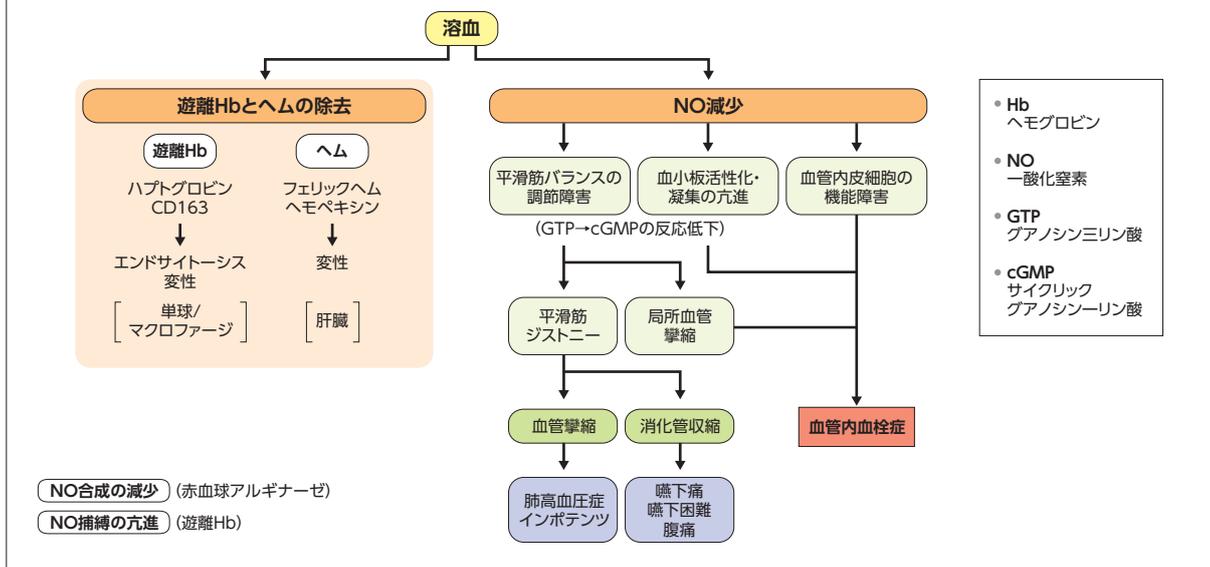
ケースが報告された⁵⁾。今後同様に *PIGA* 以外の変異を持つ PNH 患者が見つかる可能性がある。

PNH クローン拡大の機序

PNH 血球が 1% を超えてくると何らかの溶血所見を認めるとされる。すなわち、PNH の発症には PNH クローンが正常造血クローンを凌駕して拡大する必要があるが、その機序については作業仮説がいくつかあるものの、コンセンサスを得るには至っていない。代表的な仮説の一つである多段階説を^{図2}に示す。*PIGA* 遺伝子を欠損した血球は、健常者でもごくわずかながらに存在していることが知られており⁶⁾、*PIGA* 変異だけ (step1) では PNH クローンが拡大しないことは動物実験からも支持されている。

AA の経過中に PNH を発症することはしばしば認められ (AA-PNH 症候群)、また AA の半数以上に微少な PNH クローン (> 0.003%) を認めることなどから、AA の病態で想

図4 PNHの血管内容血によるNO低下に伴う病態



定されている何らかの自己免疫学的機序が発症に関わっていることが推察されている。すなわち GPIAP を欠損した PNH クローンが自己免疫学的攻撃を免れ、相対的に増殖するという機序だが (step2)、特異的な抗原の同定には至っていない。ただ GPI アンカーそのものを介した免疫学的機序の存在は示唆されている⁷⁾。

AA や骨髄異形成症候群 (MDS) などに伴う PNH クローンは多くても 30% 程度にとどまるとされ、ほぼすべての造血が PNH クローンで置き換わったような古典的 PNH を説明するには、この自己免疫学的機序は不十分である。そこで想定されているのが、PNH クローンの 2 次的な良性腫瘍的な増殖能の獲得である (step3)。この原因遺伝子として *HMG2A2* の変異などが報告されているが⁸⁾、すべての症例を説明できるものは同定されておらず、今後の遺伝子解析が待たれている。

PNH における溶血の機序

自然免疫である補体系は、病原体上に結合して貪食細胞による貪食を誘導したり (オプソニン化)、膜傷害複合体 (membrane attack complex: MAC) を形成し、病原体を傷害する。その活性化経路は、古典経路 (classical pathway)、第 2 (代替) 経路 (alternative pathway)、そしてレクチン経路 (lectin pathway) の 3 つからなる。それぞれ異なる分子で活性化されるが、経路の途中から合流し、いずれの経路も最終的には病原体のオプソニン化に重要な C3b の産生と、MAC の産生へとつながる (図 3)。

血漿中の補体成分 C3 は、自発的な加水分解により C3 (H₂O) となり、補体成分 Factor B と結合する。この Factor B は、血漿中のプロテアーゼである Factor D により Ba と Bb に分解され、Bb は C3(H₂O) に結合したまま C3(H₂O)Bb と

なる。この複合体は血中で C3 を C3a と C3b に分解する転換酵素として働き、産生された C3b は病原体、あるいは自己の細胞表面にチオエステル基を介して共有結合する。結合しなかった C3b は、血中の制御因子である Factor H と Factor I によって不活化される。細胞表面に結合した C3b は Factor B と結合して C3bB となり、ついで Factor D により Factor B が分解され、C3bBb となる。C3bBb そのものが C3 転換酵素となるため、更に多量の C3b が細胞表面で生成され、病原体表面に多量の C3b が結合し、オプソニン化を引き起こす。C3bBb には更に C3b が結合し、C5 転換酵素 (C3bBb3b) として C5 を C5a と C5b に分解することで、最終的に C5b、C6、C7、C8、C9 が結合した MAC を細胞表面に形成する。MAC の形成により細胞膜に穴があき、細胞は破壊される。

健常者の細胞表面では、補体制御因子である MCP、DAF などが、C3b に結合して Bb を乖離させることで C3 の増幅回路が活性化しないようになっている。また、CD59 は C8 から C9 への結合を阻害することで MAC の生成を阻害する。MCP は 1 回膜貫通型タンパク質だが、DAF、CD59 は GPIAP である。PNH 型赤血球では DAF と CD59 が欠損しているため、補体の活性化に伴い血管内容血が起こる。CD55 を遺伝的に欠損した症例では重篤な症状は報告されていない⁹⁾ が、CD59 を遺伝的に欠損した症例では溶血発作が報告されており¹⁰⁾、CD59 が補体溶血阻止にはより重要であると考えられている。感染などを契機に溶血発作をきたすことが多いが、詳細な機序については明らかになっていない。早朝にヘモグロビン尿症をきたすことが多い理由としては、睡眠時の呼吸抑制により血液の pH が低下することが考えられている。

図5 エクリズマブの基本構造

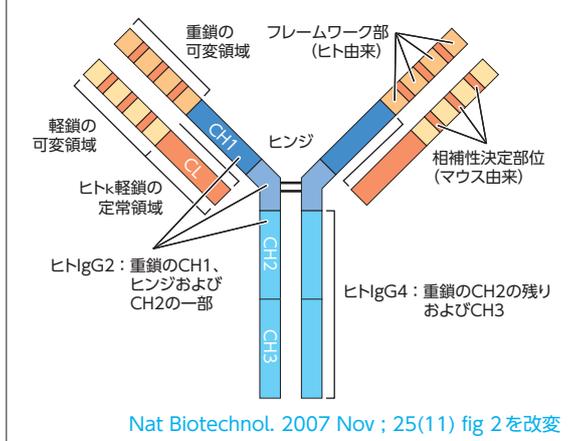
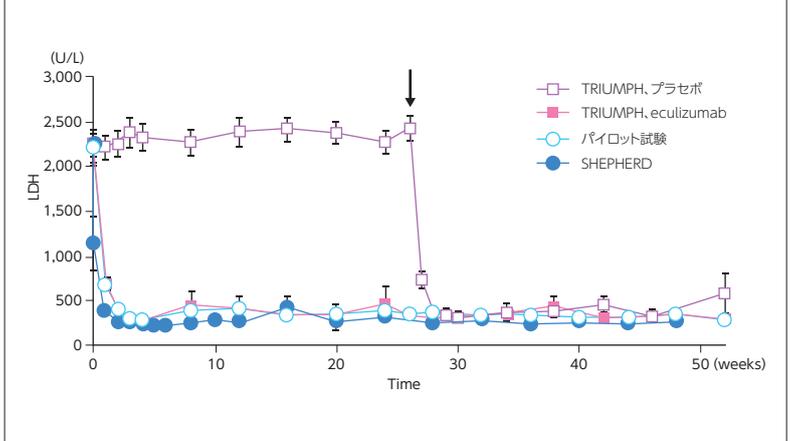


図6 エクリズマブによる血管内溶血(LDH) 抑制効果



溶血に伴う症状

補体溶血が起こることにより、さまざまなPNHの臨床症状が起きることが近年分かってきた(図4)。溶血により血漿中に遊離ヘモグロビンが放出されると、これが血中の一酸化窒素(NO)を強力に吸着することが報告されている。NOは平滑筋を弛緩させる物質として知られており、結果として腹痛、嘔下障害、男性機能不全、肺高血圧症などを引き起こしていると考えられている。またNO吸着に加え、遊離ヘモグロビンそのものによる血小板の活性化、組織傷害などにより血栓症を引き起こしていると考えられている。

抗補体薬エクリズマブ

従来特異的な治療法がなかったPNHであるが、エクリズマブ(ソリリス®、Alexion社)の登場後状況は一変した。エクリズマブは遺伝子組換えヒト化抗C5モノクローナル抗体で(図5)、ヒトC5のMG7ドメインと結合し、C5転換酵素による活性化を阻害する。このことにより、炎症性メディエーターであるC5a(anaphylatoxin)の生成を阻害し、同時にMAC生成の引き金となるC5bの生成も阻害する(図3)。GPI-AP欠損のためMACによる赤血球膜が破壊されるPNH患者において、エクリズマブはこれを極めて有効に阻害する。またエクリズマブの構造を見ると(図5)、結合部位である相補性決定領域(complementarity determining region: CDR)はマウスとヒトのキメラになっているが、重鎖定常領域(constant region)CH1にヒトIgG2を、CH2とCH3にヒトIgG4を用いてあり、抗体依存性細胞傷害(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: ADCC)活性および補体依存性細胞傷害(complement-dependent cytotoxicity: CDC)活性が極めて低くなるように設計されている。

エクリズマブはまず2003年に英国での第Ⅱ相Pilot試験でその有効性が認められた後、第Ⅲ相試験としてのTRIUMPH

試験、SHEPHERD試験で溶血の指標であるLDH値の有意な低下と安全性が確認され、2007年に米国とEUで承認された(図6)。本邦では第Ⅱ相試験であるAEGIS試験により2010年に承認され、その長期使用の有用性や安全性も報告されている。いずれの臨床試験でも、LDH値の改善のみならず、Hbの上昇、腎機能の改善、QOLの改善など、溶血に伴う諸症状の改善が認められた。また、エクリズマブ投与により健常者と変わらない予後が得られるという報告もある(11)。

エクリズマブ投与により、莢膜を有する菌、特に髄膜炎菌感染に対するリスクが増すことが知られているため、投与開始の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌ワクチンを投与する必要がある。また、エクリズマブ投与によりPNHクローンが縮小することはなく、むしろ溶血を免れることでPNH赤血球のプールは蓄積・増加するため、中断により激しい溶血発作をきたす可能性がある。このためエクリズマブは基本的に生涯投与を継続する必要があり、その開始にあたっては医学的適応のみならず、社会的背景も考慮する必要がある。幸いエクリズマブは厚生労働省の定める指定難病にあたり、治療費の大半が公費でカバーされるが、2週毎の通院を生継続ける負担は大きい。

エクリズマブ反応不良例

このようにPNHにおける血管内溶血を極めて有効に阻害するエクリズマブであるが、輸血依存から離脱する患者は1/2～3/4程度にとどまる。また少数例ではあるが、LDH値が全く低下しない症例も見られる。

・不応例

日本人の約3.5%に見られる補体C5の遺伝子多型c.2654G>Aを有する患者では、C5タンパク質のアミノ酸変異Arg885His変異をきたし、エクリズマブがC5に結合できなくなる(12)。このためエクリズマブ投与により全く溶血の改善が得られないため、投与の中止を検討する必要がある。

ある。現在 C5 の別のエピトープを認識する抗 C5 薬がいくつか臨床試験にあり、こうした患者への効果が期待される。

・血管外溶血の顕在化

エクリズマブによる治療開始後、LDH 値が十分に低下しているにもかかわらずヘモグロビンの回復が十分でなく、網状赤血球が増加している症例では PNH 型赤血球膜上に C3b が結合していることが報告された^{13) 14)}。エクリズマブ投与で補体活性化経路が C5 レベルで堰き止められるため、その上流に位置する C3b が赤血球膜上に蓄積しているものと考えられた。C3b によりオプソニン化された赤血球が脾臓を中心とする網内系で破壊されているものと考えられ、実際こうした症例では生体内での赤血球寿命が短縮し、放射線ラベルされた赤血球の脾臓への集積も認められた。赤血球上の C3b の蓄積レベルと血管外溶血の程度は必ずしも相関せず、多くの患者では臨床上大きな問題とならないが、血管外溶血の明確な指標はないため正確に評価することは難しい。重度の血管外溶血をきたしていると考えられる症例の場合、コルチコステロイド投与により軽快したという症例報告もあるが¹⁵⁾、必ずしも改善しないという報告もあり¹⁶⁾、またコルチコステロイドの長期投与による副作用を考えると、現時点では臨床試験内での使用が望ましい。また、摘脾によりヘモグロビン値が正常域にまで改善したという報告もあるが¹⁷⁾、手術に伴うリスクや術後の感染リスクを考えると、適応については慎重に検討する必要がある。ヘモグロビンの改善が著明ではなくても、倦怠感などの血管内溶血に伴う諸症状の改善が認められる例も多く、エクリズマブを継続したうえで輸血などの補助療法を行うことが現実的と考えられる。

・造血不全

造血不全を合併する AA-PNH 症候群の場合、エクリズマブは血管内溶血を阻止するが、造血不全を改善するわけではない。特にエクリズマブ投与開始前に血小板低値を認めていた症例では、エクリズマブ投与による貧血改善が期待できない例も多い。臨床上問題となるような貧血が続く場合は、AA に準じた免疫抑制薬の投与を考慮する。

・慢性腎不全による腎性貧血

長期にわたる血管内溶血は、腎近位尿細管におけるヘモジゲリンの沈着や微小塞栓症を通じて PNH 患者に腎障害をもたらす、進行した慢性腎不全 (chronic kidney disease : CKD) を引き起こすことも多い。軽度の CKD はエクリズマブ投与により改善する可能性があり、重度の CKD でもその進行が止め

られたとする報告があるが、血中エリスロポイエチンが貧血の割に増加していない場合、腎性貧血の可能性を考え、エリスロポイエチン製剤を使用すべきである。

・血管内溶血の残存

エクリズマブ投与によって LDH が低下しても、正常上限からやや高値で推移することはしばしば経験される。また投与後血清補体価 CH50 が感度以下となっても、血清ハプトグロビン値が低値、または感度以下のままであることも多く、血管内溶血の残存が疑われてきた。最近 in vitro での実験データであるが、エクリズマブ単独では高濃度下でも血管内溶血を完全には防ぐことができず、わずかながらに血管内溶血が残存するという報告がなされた¹⁸⁾。興味深いことに、エクリズマブを別の抗 C5 薬である Coversin と組み合わせることで、あるいは抗 C3 薬は単独で、この残存する血管内溶血を阻止できたとされる。これはあくまで in vitro での観察で、実際に生体内でも同様に血管内溶血が残存するかは明らかとなっていないが、今後の新規抗補体薬開発において示唆に富む報告である。

新規抗補体薬

PNH 治療薬としてのエクリズマブの成功後、PNH のみならずさまざまな疾患に対して新規抗補体薬が開発途上にある。

・ C5 レベル

抗体薬 (LFG316、ノバルティス社) や環状ペプチド薬 (RA 101348、Ra Pharma 社)、遺伝子組換え C5 阻害タンパク質 (Coversin、Akari 社) などさまざまな抗 C5 薬が開発中にある。また、従来の抗体薬の半減期を長くしたもの (ALXN1210、アレクシオン社 ; SKY59、中外製薬) が臨床試験中で、長期使用における有効性、安全性が期待される。これらの長期作用型抗体薬は、これまでエクリズマブ投与で 2 週間毎の来院が必要だった患者にとって、4 週間、あるいはそれ以上に来院間隔が延びることのメリットが大きい。ALXN1210 以外はエクリズマブとは認識する C5 のエピトープが異なり、エクリズマブ不応例への効果も期待される。ただし、血管外溶血の問題も同様に認める可能性が高い。エクリズマブは、補体の異常活性化によって起こると考えられている非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome : aHUS) にも有効であることから本邦で保険適応となっており、その他の抗 C5 薬も同様に効果が期待できる。

C5 より上流レベル

エクリズマブで明らかになった血管外溶血を解決し、また経口薬など患者にとって継続の負担が少ない薬剤が開発中にある。代表的なものとして、低分子化合物のFactor D阻害薬 (ACH4471、Achillion社¹⁹⁾)のPNHに対する臨床試験が進んでおり、ほかに抗C3薬であるCP40 (Amyndas社)やFactor H関連薬のmini-FH (Amyndas社)、抗Factor B薬 (Novartis社)なども開発途上にある。補体第2経路が主に病態に関わる腎症候群としてC3腎症という概念が近年提唱され²⁰⁾、これらの薬剤の効果も期待されている。

まとめ

これまでさまざまな疾患において補体の関与がいわれてきたが、診断の難しさや特異的な治療薬がないことなどから、病態解明が進みにくかった。一方PNHにおける血管内溶血は、補体の生体に対する影響を極めて明瞭に示し、その治療薬は補体系への介入の効果を明確に示してきた。エクリズマブの成功を受け、現在多くの新規抗補体薬がPNHのみならず、aHUSやC3腎症、重症筋無力症などさまざまな疾患に対して開発中にある。今後更なる抗補体薬の開発進展とともに、補体系そのものの理解が深まることが期待される。

参考文献

- 1) Parker CJ. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Exp Hematol* 2007 ; 35(4) : 523-33.
- 2) 大野 良之. 溶血性貧血. 平成 11 年度報告書 (特定疾患治療研究事業未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班) 2000 : 31-88.
- 3) Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine* 2004 ; 83(3) : 193-207.
- 4) 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* 1993 ; 73 : 703-11.
- 5) Krawitz PM, Hochsmann B, Murakami Y, et al. A case of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria caused by a germline mutation and a somatic mutation in PIGT. *Blood* 2013 ; 122(7) : 1312-5.
- 6) Araten DJ, Nafa K, Pakdeesuwan K, Luzzatto L. Clonal populations of hematopoietic cells with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria genotype and phenotype are present in normal individuals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 5209-14.
- 7) Gargiulo L, Papaioannou M, Sica M, et al. Glycosylphosphatidylinositol-specific, CD1d-restricted T cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2013 ; 121(14) : 2753-61.
- 8) Inoue N, Izui-Sarumaru T, Murakami Y, et al. Molecular basis of clonal expansion of hematopoiesis in 2 patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 2006 ; 108(13) : 4232-6.
- 9) Telen MJ, Hall SE, Green AM, Moulds JJ, Rosse WF. Identification of human erythrocyte blood group antigens on decay-accelerating factor (DAF) and an erythrocyte phenotype negative for DAF. *J Exp Med* 1988 ; 167 : 1993-8.
- 10) Yamashina M, Ueda E, Kinoshita T, et al. Inherited complete deficiency of 20-kilodalton homologous restriction factor (CD59) as a cause of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *The New England journal of medicine* 1990 ; 323(17) : 1184-9.
- 11) Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* 2011 ; 117(25) : 6786-92.
- 12) Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *The New England journal of medicine* 2014 ; 370(7) : 632-9.
- 13) Risitano AM, Notaro R, Marando L, et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood* 2009 ; 113(17) : 4094-100.
- 14) Hill A, Rother RP, Arnold L, et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *Haematologica* 2010 ; 95(4) : 567-73.
- 15) Berzuini A, Montanelli F, Prati D. Hemolytic anemia after eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *The New England journal of medicine* 2010 ; 363(10) : 993-4.
- 16) Risitano AM, Notaro R, Luzzatto L, Hill A, Kelly R, Hillmen P. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-hemolysis before and after eculizumab. *The New England journal of medicine* 2010 ; 363(23) : 2270-2.
- 17) Risitano AM, Marando L, Seneca E, Rotoli B. Hemoglobin normalization after splenectomy in a paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patient treated by eculizumab. *Blood* 2008 ; 112(2) : 449-51.
- 18) Harder MJ, Kuhn N, Schrezenmeier H, et al. Incomplete inhibition by eculizumab: mechanistic evidence for residual C5 activity during strong complement activation. *Blood* 2017 ; 129(8) : 970-80.
- 19) Yuan X, Gavriilaki E, Thanassi JA, et al. Small-molecule factor D inhibitors selectively block the alternative pathway of complement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and atypical hemolytic uremic syndrome. *Haematologica* 2017 ; 102(3) : 466-75.
- 20) Fakhouri F, Fremeaux-Bacchi V, Noel LH, Cook HT, Pickering MC. C3 glomerulopathy : a new classification. *Nat Rev Nephrol* 2010 ; 6(8) : 494-9.

補体と神経疾患



東北大学大学院 医学系研究科 神経内科 講師

黒田 宙 Hiroshi Kuroda

略歴

1993年東北大学医学部卒業、同大学神経内科入局、1998年東北大学医学部大学院修了(医学博士)。広南病院神経内科、国立療養所宮城病院神経内科、国立仙台病院神経内科、岩手県立胆沢病院神経内科、いわき市立総合磐城共立病院神経内科、東北大学高度救命救急センターに勤務。2006年より東北大学神経内科助教、2017年東北大学大学院神経内科講師となる。

所属する学会は、日本内科学会(総合内科専門医、認定内科医)、日本神経学会(専門医、指導医)、日本神経免疫学会、日本神経感染症学会、日本神経治療学会、日本補体学会。

専門領域は、臨床神経学、神経免疫学、神経救急。

キーワード

自己抗体、膜侵襲複合体、視神経脊髄炎、重症筋無力症、ギラン・バレー症候群

1. はじめに

補体を病原体除去のエフェクターとしてとらえた場合、神経疾患との関連を想像しにくいのではないだろうか。しかし実際には神経疾患と補体の関わりは多岐にわたる。

本稿では、自己免疫性神経疾患における組織傷害因子としての補体と、補体をターゲットにした神経疾患の治療について概説する。

2. 重症筋無力症と補体

MG (myasthenia gravis : MG) は、神経筋接合部における伝達障害により日内変動を伴う筋易疲労性をきたす疾患である。この神経伝達障害を引き起こす自己抗体は複数知られているが、代表的なものは伝達物質であるアセチルコリンのシナプス後膜側受容体 (acetylcholine receptor : AChR) に対する抗体 (抗 AChR 抗体) である。全身型 MG の約 85% は抗 AChR 抗体陽性であり、残りの 15% は他の抗体陽性および原因抗体不明 MG である¹⁾。抗 AChR 抗体の主要サブクラスは IgG1 および IgG3 であり、補体系活性化を通じて AChR 傷害をきたす(図 1)。組織障害が進行・慢性化すると神経筋接合部・運動終板の破壊が起こり、筋萎縮や対症療法薬の効果減弱などをきたす。

全身型 MG の急性増悪期には血漿浄化療法、免疫グロブリン大量静注 (intravenous immunoglobulin : IVIG) 療法などが行われ、慢性期の再発予防には経口ステロイド剤や免疫

抑制剤が使用される。筋易疲労性への対症療法としてコリンエステラーゼ阻害薬が使用される。しかし治療反応性が悪く、持続的な四肢筋力低下や呼吸障害を呈する例も存在する。

難治性全身型 MG 患者 14 例に対するエクリズマブ投与の第 II 相試験で、安全性および有効性が確認された。16 週投与の結果、定量的 MG スコアで 3 点以上低下 (=臨床的有効例) した患者の割合は実薬群 86%、プラセボ群 57% であった。MG 日常生活動作スコアで 2 点以上改善した患者の割合は実薬群 69%、プラセボ群 23% であり、実薬群における投与中の日常生活動作の平均改善量は 4.1 点であった²⁾。この結果を受け、わが国を含む多施設国際共同による二重盲検プラセボ対照試験が行われ、エクリズマブの有効性が報告されている(学会発表、日本神経免疫学会、2017 年 10 月)。

3. 視神経脊髄炎と補体

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) は、重度の視神経炎と横断性脊髄炎を中核症状とする炎症性神経疾患である³⁾。NMO 患者血清中には、グリア細胞の一種であるアストロサイト表面に多く存在する水チャンネルタンパク aquaporin-4 (AQP4) に対する自己抗体 (AQP4-IgG) が存在する⁴⁾。NMO-IgG は B 細胞から分化した形質芽~形質細胞によって産生され、多くは補体活性化をもつ IgG1 サブクラスに属する。これまで NMO 患者の病理、脳脊髄液、培養細胞、動物モデルなどでの検討の結果、抗体および補体介在性のアストロサイト傷害が NMO 病態の中心であることが明らかにされている^{5)~8)}。NMO-IgG は補体活性化を通じて膜侵襲複合体 (membrane attack complex : MAC) を形成し、アストロサイト傷害を惹起する(図 2)。高度のアストロサイト傷害は病変の壊死性変化を起こし、永続的な神経障害の原因となる。

図1 抗AChR抗体陽性重症筋無力症の病態

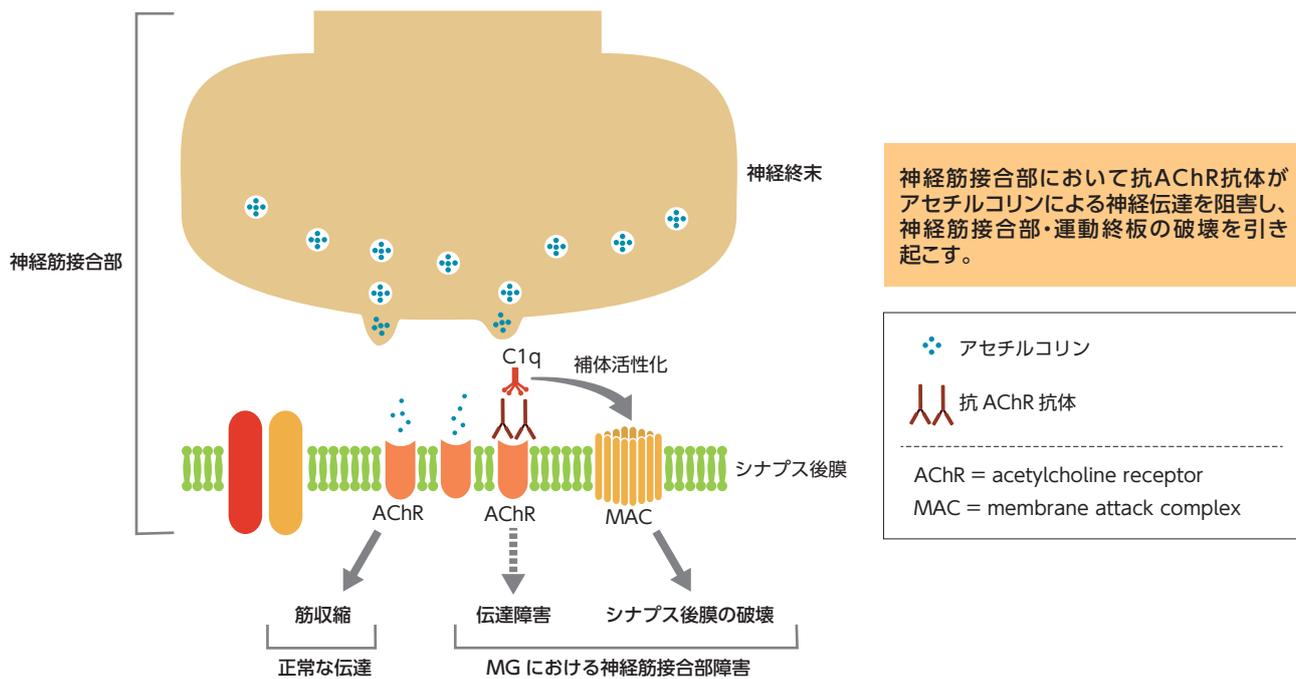


図2 視神経脊髄炎の病態

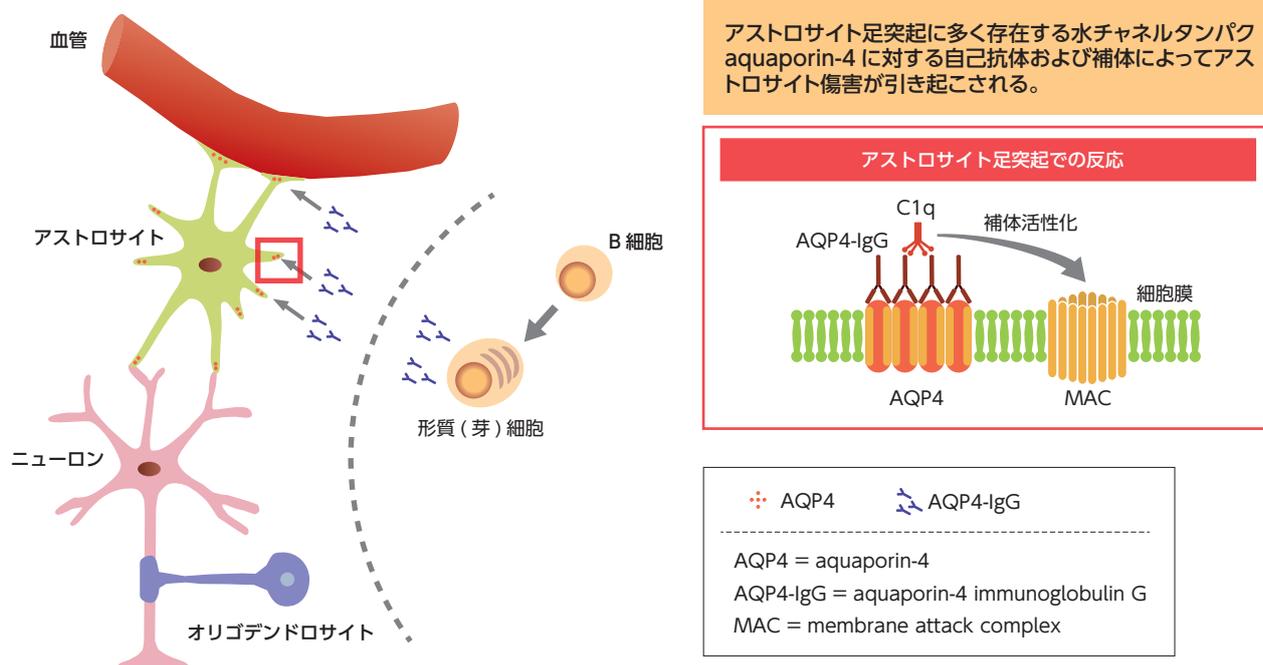
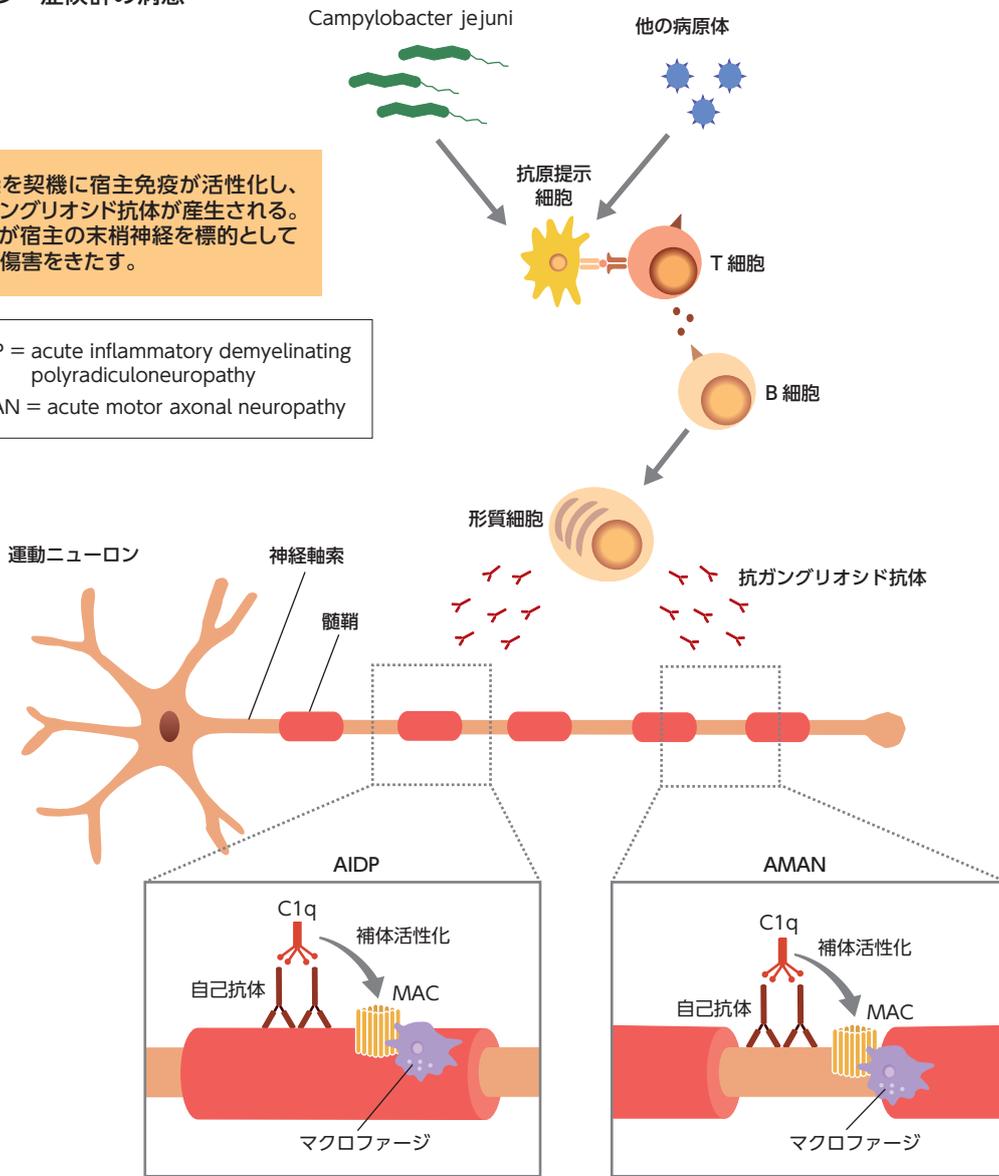


図3 ギラン・バレー症候群の病態

感染を契機に宿主免疫が活性化し、抗ガングリオシド抗体が産生される。これが宿主の末梢神経を標的として細胞傷害をきたす。

AIDP = acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy
 AMAN = acute motor axonal neuropathy



NMOの治療として急性増悪期にステロイドパルス療法、血漿交換療法に代表される血漿浄化療法などが行われており、慢性期の再発予防には経口ステロイド剤や免疫抑制剤が使用されている。しかし、これらの治療によっても重度の組織傷害により不可逆的神経障害を残す例が存在することから、近年では以下のような新規治療が試みられている。一つは自己抗体産生を抑えるためのB細胞～形質細胞を標的とした治療であり、もう一つは組織傷害の最終段階である補体を標的とした治療である。前者の例としてB細胞～形質細胞の表面抗原であるCD20やCD19を標的としたモノクローナル抗体製剤、後者の例として補体カスケードの鍵分子であるC5を標的としたモノクローナル抗体製剤がある。抗C5ヒト化モノクローナル

抗体エクリズマブはC5の開裂を阻害して補体カスケードの進行を抑制し、その結果としてMAC形成やアナフィラトキシンC5a放出を抑制する。従来治療で再発抑制が困難な難治性NMOに対するエクリズマブのオープンラベル臨床試験が行われ、安全性および有効性が確認された。この試験では14例の患者中、治療開始12ヵ月間で患者14例中12例に再発がみられず、平均年間再発率は3回/年から0回/年へ低下した。総合障害度(expanded disability status scale: EDSS)は治療前平均値4.3から治療後平均値3.5に改善が認められた⁹⁾。この結果を受け、わが国も参加して難治性NMOに対するエクリズマブ第Ⅲ相国際共同治験が現在進行中である。

4. ギラン・バレー症候群と補体

ギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome : GBS) は細菌・ウイルス感染などを契機に宿主免疫系が活性化し、免疫介在性の末梢神経障害を引き起こす疾患である。宿主体内で病原体 (カンピロバクターを代表とする細菌、ウイルス、マイコプラズマなど) 由来の表面糖脂質に対して種々の抗体が産生されるが、これらの糖脂質は宿主の末梢神経を構成するガングリオシドと分子相同性を持つため、抗ガングリオシド抗体が宿主の末梢神経を標的として細胞傷害をきたす。病変の首座が髄鞘であるものを acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (AIDP)、神経軸索であるものを acute motor axonal neuropathy (AMAN) と呼ぶ。髄鞘や軸索の傷害には、自己抗体・補体・活性化マクロファージなどが関与する (図3) 10)。

中等症以上のGBS症例に対し、自己抗体除去・不活化などを目的として血漿浄化療法、IVIgが行われている。GBSによる神経障害の多くは可逆的であるが、神経障害の分布・程度により致命的な不整脈や呼吸筋麻痺をきたす例、上記治療にもかかわらず永続的な後遺症を残す例などもある。

中等症～重症GBSによる機能障害を軽減する目的で、現時点でGBS治療の第一選択であるIVIgを基本治療として、エクリズマブ add-on の効果を判定する臨床試験が本邦で行われ、エクリズマブ投与群での機能障害軽減効果が示されている (学会発表. 世界神経学会. 2017年9月)。

5. おわりに

神経系細胞の再生能力は低いことから、不可逆的な神経障害をいかに防ぐかが神経疾患治療では重要となる。本稿で述べたように、自己免疫性神経疾患における組織障害には補体が関与していることが明らかにされつつあり、抗補体療法は難治性自己免疫性神経疾患の有望な治療法と考えられる。また慢性再発性疾患のみならず、GBSのような急性疾患に対する抗補体療法についても有効性が示されつつあり、今後適応拡大が期待される。

参考文献

- 1) Berrih-Aknin S, et al. : J Autoimmun, 48-49 : 143-148, 2014.
- 2) Howard JF, Jr., et al. : Muscle Nerve, 48 : 76-84, 2013.
- 3) Fujihara K MT, Nakashima I, et al. : J Clin Exp Neuroimmunol, 3 : 58-73, 2012.
- 4) Lennon VA, et al. : J Exp Med, 202 : 473-477, 2005.
- 5) Misu T, et al. : Brain, 130 : 1224-1234, 2007.
- 6) Takano R, et al. : Neurology, 75 : 208-216, 2010.
- 7) Kinoshita M, et al. : Neuroreport, 20 : 508-512, 2009.
- 8) Bradl M, et al. : Ann Neurol, 66 : 630-643, 2009.
- 9) Pittock SJ, et al. : Lancet Neurol, 12 : 554-562, 2013.
- 10) van den Berg B, et al. : Nat Rev Neurol, 10 : 469-482, 2014.

補体と全身性エリテマトーデス(SLE)



福島県立医科大学 免疫学講座 教授

関根 英治 Hideharu Sekine

略歴

1993年福島県立医科大学医学部卒業、同大学第二内科(現・リウマチ膠原病内科)入局。1997年同大学医学部博士課程修了、公立岩瀬病院、いわき市立常磐病院で研修、1999年米国サウスカロライナ医科大学リウマチ・免疫学部門博士研究員、2005年同大学Assistant Professorを経て、2009年福島県立医科大学免疫学講座講師、2012年同講座教授となり、現在に至る。

研究分野は、補体学、膠原病学。

所属する学会は、日本補体学会(理事)、日本免疫学会(評議員)、アメリカ免疫学会、日本リウマチ学会。

はじめに

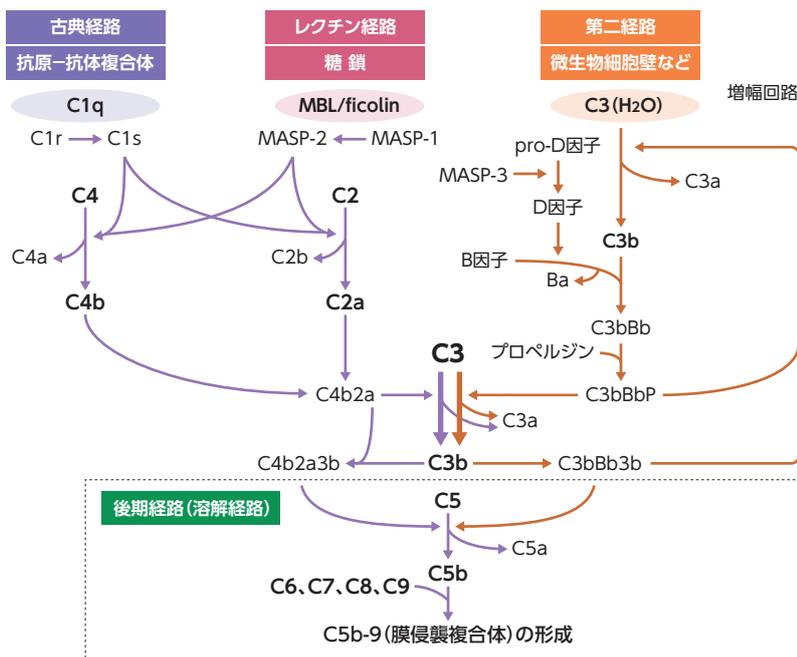
全身性エリテマトーデス(Systemic lupus erythematosus: SLE)は、抗核抗体や抗dsDNA抗体などの自己抗体の産生と、抗原-抗体複合体形成をトリガーとする補体の活性化、および炎症による全身性の臓器障害を特徴とする自己免疫疾患である。

SLEでの腎障害はループス腎炎(lupus nephritis)とよばれ、糸球体にC1qやC4、C3などの補体成分の沈着が観察されることから、古典経路の活性化が腎炎の発症機序に関与すると

考えられている。反面、古典経路の補体成分(特にC1q、C4)の欠損症では、若年発症・抗核抗体陽性・高度の日光過敏症を特徴とするSLEを合併する。この逆説的な現象はlupus paradoxとよばれ、その説明としてC1qやC4などの古典経路の補体成分は、自己抗原の供給源となり得るアポトーシス細胞や免疫複合体の除去にも作用するためと考えられている。

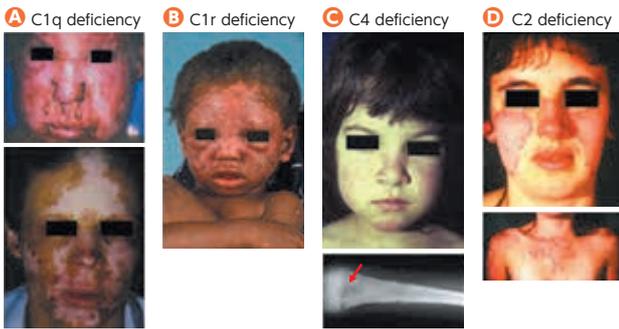
本稿では、SLEの病態形成において補体の各活性化経路(図1)がどのように関与するのか、補体欠損症に合併したSLEの症例や、補体遺伝子ノックアウトのSLEモデルマウスの解析結果をもとに概説する。

図1 補体活性化経路



補体系は古典経路、レクチン経路、第二経路のいずれかを通じて活性化し、C3転換酵素であるC4b2aやC3bBbを形成することでC3を活性化する。古典経路とレクチン経路はC3bの産生を通じて第二経路に接続され、C3の活性化は増幅される。C5転換酵素であるC4b2a3bやC3bBb3bが形成されるとC5が活性化され、C5b-9(膜侵襲複合体)が形成される。

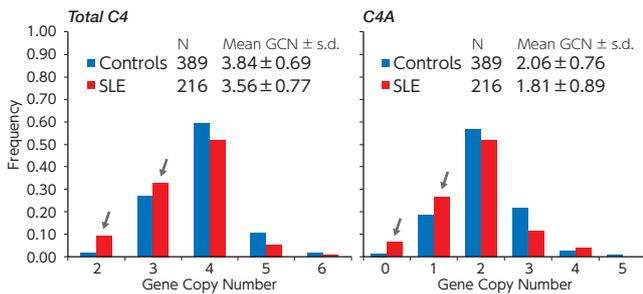
図2 古典経路の補体成分を欠損したSLE患者における皮疹



- A 皮膚感染症を伴うC1q欠損症の男児(上図)。同男児22歳時の癩痕化を伴うディスクイド疹を伴うディスクイド疹(下図)。
- B ディスクイド疹を伴うC1r欠損症の16ヵ月の男児。同患者は全身性てんかん発作と、つま先立ちのはさみ歩行、両脚部の脆弱性を伴い、18歳時にClass IVのループス腎炎と診断された。
- C 蝶形紅斑と口角炎を伴うC4欠損症の3歳の男児(上図)。10歳児に骨髄炎を合併(下図)。12歳児に肺炎と心機能不全を併発して死亡。
- D 急性皮膚エリテマトーデスを伴うC2欠損症の女性。顔面に蝶形紅斑(上図)と、露出部に光過敏病変を伴う(下図)。

参考文献1より転載

図3 SLE患者(赤)と健常人(青)における総C4遺伝子コピー数頻度(左図)とC4A遺伝子コピー数頻度(右図)の比較



ヨーロッパに起源を持つSLE患者群(N = 216)と健常人群(N = 389)との比較において、SLE患者群では総C4遺伝子コピー数(GCN = 2 or 3) (SLE vs normal = 3.56 ± 0.77 vs 3.84 ± 0.69; $p = 5.3 \times 10^{-6}$, t-test) とC4A遺伝子コピー数(GCN = 0 or 1) (SLE vs normal = 1.81 ± 0.89 vs 2.06 ± 0.76; $p = 2.0 \times 10^{-4}$, t-test) が少ない者が有意に多かった。

参考文献1より転載

SLE と古典経路

SLE では自己抗原と自己抗体で構成される抗原-抗体複合体の形成をトリガーとして、古典経路を通じた補体の活性化が開始される。一方、古典経路の補体成分の先天性欠損者はSLEを高率に合併する。近年の文献によると、C1q欠損者74例中65例(88%)、C1r/C1s欠損者の20例中13例(65%)、C4欠損者28例中22例(78.6%)でSLEまたはSLE様症状の合併が報告されている¹⁾。C2欠損者はヨーロッパ系人種で2万人に1人と頻度が高く、そのうち約10%にSLEまたはSLE様症状の合併があると見積もられている。非補体欠損のSLE患者との違いとして、古典経路の補体欠損者では発症年齢が低く、日光過敏による皮膚症状が高度であることがほぼ共通している(図2)が、各補体成分の欠損症間での違いも見受けられる。

例えば、C1q、C1r/C1s、C4欠損者ではSLE合併の男女比がほぼ1:1であるが、C2欠損者では通常のSLEと同様に女性が多い。また、抗dsDNA抗体の陽性頻度とループス腎炎の合併頻度は、C1q、C1r/C1s、C2欠損者で低く、腎炎もマイルドであるのに対し、C4欠損者では高度の増殖性糸球体腎炎が高頻度で見られる。このように、各補体欠損症でSLEまたはSLE様症状の違いが現れる原因として、生体内における各補体成分の機能が異なることに起因すると推測されるが、症例毎の遺伝または環境要因の違いも考慮する必要がある。特にMHC Class III領域内に位置するC4遺伝子に関しては、SLEの疾患感受性に強い相関を示すHLA Class IIの遺伝子群と強い連鎖不平衡状態にあり、実際にはC4遺伝子の欠損では

なく、HLA Class IIの対立遺伝子型がSLEの発症に関与している可能性が排除できない。

一方、SLEの発症に対するC4の保護的作用を示唆するデータも示されている。通常、C4遺伝子はMHC Class III領域内にC4AとC4Bの2つのコピー遺伝子が存在し、C4完全欠損者ではC4AとC4Bの両者を欠損するホモ接合体となっている。また、C4AとC4B遺伝子のコピー数には多型が存在し、C4Aは1個体につき最大5コピー数の保持率が報告されている。これまでの統計によると、SLE患者では健常人に比べてC4A遺伝子の総コピー数が有意に少ないことが示されている²⁾(図3)。

SLEの発症への古典経路の関与を明らかにするために、C1qとC4のノックアウトマウスが作成されている。C1qをノックアウトした129×C57BL/6系(健常モデル)の解析では、野生型の129×C57BL/6系と比較して血清中の抗核抗体の上昇が認められ、腎糸球体へのアポトーシス小体の沈着を伴うアポトーシス小体関連糸球体腎炎を呈することが判明したが、129系またはC57BL/6系のC1qノックアウトマウスでは、抗核抗体の上昇や糸球体腎炎の発症はほとんど認められなかった³⁾。一方、SLEモデルマウスの一つであるMRL+/+系でのC1qノックアウトマウスでは、野生型MRL+/+マウスと比較して、抗核抗体および抗dsDNA抗体値の上昇と、糸球体腎炎・生存率の悪化が見られた⁴⁾。

C4ノックアウトマウスの解析では、健常モデルである3つの系統(C57BL/6、129×C57BL/6、BALB/c×129×C57BL/6)すべてにおいて、IgM型とIgG型の抗dsDNA抗体値の上昇が認められたが、腎炎の発症は認められなかった⁵⁾。しかし、アポトーシスの誘導に関与するFasを欠損した(129×

C57BL/6) *lpr*系でのC4 ノックアウトマウスでは、抗 dsDNA 抗体値の上昇に加えて糸球体への IgG 沈着とループス様糸球体腎炎が認められた⁶⁾。

以上の解析結果は、マウスにおける SLE 様症状の発症要件として、古典経路の補体成分の欠損以外に何らかの遺伝的要因が必要であることを示唆する。C1q が SLE 様症状の発症に保護的に作用するメカニズムとして、C1q は自己抗原の供給源となり得るアポトーシス細胞に結合し、自然抗体の IgM と協調してマクロファージによるアポトーシス細胞のクリアランスに関与することが示されている⁷⁾。一方、C4 が保護的に作用するメカニズムについて多くは不明である。近年 C4A 遺伝子のコピー数に正相関して C4A の発現が促進される C4A 対立遺伝子と統合失調症との関連 (シナプスでの C4A 発現上昇とシナプス結合刈り込みの亢進との関連) が報告され、C4 の多彩な機能が注目されている⁸⁾。SLE と統合失調症の発症に対して C4A 遺伝子のコピー数が相反する相関を示すこれらの報告は興味深い。

SLE と第二経路

第二経路の補体欠損症と SLE の発症との関連を示した報告は存在しないことから、第二経路の補体因子は SLE の発症に関して少なくとも保護的に作用しないことが推測される。SLE 患者の臨床経過時の血清補体値の変動を解析した結果から、ループス腎炎再燃時の古典経路と第二経路の関与を推測した興味深い報告がある。この報告では、血清クレアチニン値やタンパク尿の悪化を指標に計 71 症例のループス腎炎再燃前後の血清 C3 値と C4 値を検討したところ、再燃時は C3・C4 の両者とも低下するが、再燃 2 ヶ月前では C4 が先行して低下し、再燃時になって C3 が低下することを見出している⁹⁾。この報告では、血清 C4 値や C3 値のみで個々の症例での再燃を予測することは難しいとしているが、再燃前に C4 と C3 値が独立して変化することの機序として、少なくとも再燃 2 ヶ月前では抗原-抗体複合体の形成をトリガーとする古典経路の活性化が生じ (C4 の消費)、腎炎再燃時では C3 の活性化を増幅する作用がある第二経路の活性化が生じ (C3 の消費)、臓器障害に至るのではないかと推測している。

SLE の病態への第二経路の関与を明らかにするために、第二経路の補体因子である B 因子、D 因子、C3 をそれぞれノックアウトした SLE モデルマウス (MRL/*lpr* 系) が作成されている。解析の結果、D 因子または B 因子をノックアウトした MRL/*lpr* マウスでは、その両者とも血清 C3 値と糸球体への C3 の沈着、腎病理所見の改善が認められた^{10) 11)}。意外なことに、C3 をノックアウトした MRL/*lpr* マウスでは、腎病理所見の改善が認められず、糸球体への IgG (抗原-抗体複合体) 沈着の増加とタンパク尿の増悪が認められた¹²⁾。

以上の結果は、MRL/*lpr* マウスの糸球体腎炎に対して、B 因子と D 因子は増悪因子として作用することを示している。一方 C3 に関しては、C3 が存在しないことで回避できるメリット (C3 による炎症の惹起) よりも、C3 が存在することで回避できるメリット (糸球体からの抗原-抗体複合体のクリアランス) の方が大きいということが推測される。これまでの報告でも、C3 欠損者の約 10% に SLE または SLE 様症状の合併が認められることから、ヒトにおいても C3 は SLE の発症に関して保護的にも作用していると推測される。

以上の結果を踏まえると、SLE において補体を標的とする治療法を開発するにあたり、古典経路を温存し、第二経路のみを抑制する方法が有効であると考えられる。そこで筆者らのグループは、SLE における古典的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 とを融合したタンパク CR2-fH を作成し、SLE モデルマウスに投与してその有効性を検証した^{13) 14)}。CR2 は主に B 細胞が発現する補体受容体であり、C3 の活性化産物である iC3b や C3d に結合する。CR2 を H 因子に融合させた理由は、CR2-fH を補体が活性化されている部位に効率よく運搬するためである。解析の結果、CR2-fH を投与された 2 系統の SLE モデルマウス (MRL/*lpr* 系と NZB/WF1 系) において、血清 C3 値と糸球体への C3 沈着レベル、タンパク尿、腎病理所見の改善が認められた。現在 CR2-fH はヒト型 (TT30) が開発されており、臨床応用が期待される¹⁵⁾。

SLE とレクチン経路

SLE の病態へのレクチン経路の関与について、レクチン経路の認識分子である MBL の遺伝子多型との関連が報告されている。これまでに 5 つの MBL の SNP が同定され、それらは血清 MBL 値や SLE の発症との関連が指摘されている^{16) 17) 18)}。スペイン人を対象にした解析では、MBL の 54 番目のコドンの SNP において相対危険度が増加することが報告され¹⁹⁾、それらの遺伝子多型を有するとアポトーシス細胞への MBL の結合力が低下し、その結果自己抗原のクリアランスの低下を招き、自己抗体産生を引き起こしてしまうのではないかと推測している²⁰⁾。この推論は、レクチン経路が古典経路と同様に SLE の発症に保護的に作用するという点で興味深い。一方、ループス腎炎生検組織で検討した報告では、糸球体にレクチン経路の認識分子である MBL・L-ficolin と、第二経路の補体因子であるプロペルジンが沈着した症例は、それらの沈着がない症例と比較してタンパク尿が高度であるとし、レクチン経路と第二経路が糸球体腎炎の増悪因子として作用する可能性を指摘している²¹⁾。

このような背景をもとに、筆者らのグループはレクチン経路と第二経路の活性化に作用する MASP-1 と MASP-3 の両者を

表1 補体遺伝子ノックアウトSLEモデルマウスにおける表現型の変化

*B6 = C57BL/6

Knockout genes	古典経路				C3		レクチン経路+第二経路	第二経路	
	C1q		C4				MASP-1/3	Factor B	Factor D
マウス系統	129×B6*	MRL+/+	B6 129×B6 BALB/c×129×B6	(129×B6) <i>lpr</i>	(129×B6) <i>lpr</i>	MRL / <i>lpr</i>	MRL / <i>lpr</i>	MRL / <i>lpr</i>	MRL / <i>lpr</i>
ANA titer	上昇(55%)	上昇		上昇	不変				
抗DNA抗体値		上昇	上昇	上昇	不変	不変	不変	低下	不変
血清C3レベル							改善	改善	改善
糸球体IgG沈着レベル			憎悪	憎悪	不変	憎悪	不変	低下	不変
糸球体C3沈着レベル							低下	低下	低下
タンパク尿			不変			憎悪	著明に改善	改善	不変
糸球体腎炎	発症(25%)	悪化	不変	発症	不変	不変	改善	改善	改善
生存率	悪化	悪化				不変			不変
参考文献	3	4	5	6	6	12	22	10	11

表2 MASP-1/3欠損MRL/*lpr*マウスにおける尿中アルブミン排泄量

	Albuminuria (mg/mouse/day)		
	12 weeks	18 weeks	24 weeks
<i>Masp1</i> ^{+/+} MRL / <i>lpr</i>	0.112 ± 0.101	0.170 ± 0.227	1.270 ± 1.136
<i>Masp1</i> ^{-/-} MRL / <i>lpr</i>	0.116 ± 0.271	0.008 ± 0.016	0.002 ± 0.002

転写する *Masp1* 遺伝子をノックアウトしたSLEモデルマウス(MASP-1/3 欠損MRL/*lpr*マウス)を作成して解析した。その結果、このマウスの血清ではレクチン経路と第二経路の両者が活性化されず、野生型MRL/*lpr*マウスと比較して血清C3値と糸球体へのC3の沈着、腎病理所見の改善が認められた²²⁾。以上の所見は、第二経路の活性化のみが抑制されるD因子やB因子を欠損したMRL/*lpr*マウスと同様の所見であった^{10) 11)}(表1)。異なる所見として、MASP-1/3 欠損MRL/*lpr*マウスでは24週齢までタンパク尿がほとんど見られず(表2)、このマウスの腎障害にレクチン経路も関与することが推測される。しかし、認識分子としてMBL/ficolinを用いるレクチン経路が、ループス腎炎の病態でプライマリーに活性化することは考えにくい。近年、虚血・再灌流障害において、酸化ストレス下で変性した血管内皮細胞に自然抗体のIgMを介してMBLが結合し、レクチン経路が活性化する病態が示されている²³⁾。ループス腎炎においてレクチン経路が増悪因子として関与するのであれば、古典経路や第二経路の活性化などである程度障害を受けて変性した糸球体内皮細胞に対して続発的に作用し、臓器障害を助長するメカニズムが考えられる。もしくは、第二経路の最上流で作用するMASP-3を欠損することが、その下流で作用するD因子やB因子を欠損することよりも第二経路のカスケード反応を抑制することに有利に働くのかもしれない(図1)。

SLEと血栓性微小血管障害症(TMA)

血栓性微小血管障害症(thrombotic microangiopathy: TMA)は、消耗性の血小板減少症と微小血管症性の溶血性

貧血に、血小板血栓による腎障害や精神神経障害などの臓器障害の3徴を示す病理学的診断名であり、放置すれば予後不良である。TMAについては、この補体シリーズの第2回「補体制御異常と腎疾患 日高義彦先生 著」(Schneller No.102)で詳しく解説されているが、2015年に提唱されたTMAの原因別による新しい分類では、以下の4つに大別されている。

- ①志賀毒素を産生する病原性大腸菌(Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: STEC)による溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome: HUS): STEC-HUS
- ②ADAMTS13低下による血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenia purpura: TTP)
- ③補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群(atypical hemolytic uremic syndrome: aHUS)
- ④妊娠や臓器移植、骨髄移植、薬剤投与、SLEや抗リン脂質抗体症候群などの膠原病に伴う二次性のTMA

SLEでのTMAの合併頻度は0.5～10%程度と見積もられている²⁴⁾。そのメカニズムについて詳細は不明であるが、補体の活性化による血管内皮細胞の障害との関連を指摘する報告が見られる。TMAに対する治療法は血漿交換療法が基本であるが、本邦での報告では基礎疾患を考慮してステロイドパルス療法やシクロホスファミドパルス療法と併用されることがある^{25) 26)}。

TMAに対する新たな治療法として、補体C5に対するモノクローナル抗体(Eculizumab)投与療法が注目されている。SLEに対するEculizumab投与例をまとめた近年のレビューによれば、SLE6例のうち5例はTMA発症例であり、また2例は抗リン脂質抗体陽性であった。全例において、低補体血症と腎機能

低下が認められたが、Eculizumabの投与により全症例で腎機能の持続的な改善と血清補体値の回復が認められたと報告されている²⁷⁾。TMAを併発したSLEに対するEculizumabの有効性は、今後症例の蓄積による判断が待たれるが、予後不良な本疾患に対して有力な選択肢の一つと考えられる。

おわりに

SLEの病態における、各補体経路の役割について概説した。SLEにおいて、補体系は臓器障害に対する増悪因子としての

作用と、発症に対する保護的作用の2面性を有する。SLEに対して抗補体薬を用いる治療法は開発されていないが、発症に対して保護的作用を有する古典経路を温存し、臓器障害に対して増悪因子として作用する第二経路を標的とする治療法は有望であると考えられる。また、C5に対するモノクローナル抗体投与の有効性が、SLEモデルマウス(NZB/W F1系)で示され²⁸⁾、TMAを合併したSLEの症例にも有効との報告があり、症例により後期経路を阻害するのも有効と考えられる。

一方、SLEに対するレクチン経路の関与について多くが解明されておらず、更なる解析が待たれる。

参考文献

- 1) Lintner KE, Wu YL, Yang Y, et al. Early components of the complement classical activation pathway in human systemic autoimmune diseases. *Front Immunol*, 7 : 36, 2016.
- 2) 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.
- 3) Botto M, Dell'Agnola C, Bygrave AE, et al. Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. *Nat Genet*, 19 : 56-59, 1998.
- 4) Mitchell DA, Pickering MC, Warren J, et al. C1q deficiency and autoimmunity: the effects of genetic background on disease expression. *J Immunol*, 168 : 2538-2543, 2006.
- 5) Paul E, Pozdnyakova OO, Mitchell E, et al. Anti-DNA autoreactivity in C4-deficient mice. *Eur J Immunol*, 32 : 2672-2679, 2002.
- 6) Einav S, Pozdnyakova OO, Ma M, et al. Complement C4 is protective for lupus disease independent of C3. *J Immunol*, 168 : 1036-1041, 2002.
- 7) Quartier P, Potter PK, Ehrenstein MR, et al. Predominant role of IgM-dependent activation of the classical pathway in the clearance of dying cells by murine bone marrow-derived macrophages in vitro. *Eur J Immunol*, 35 : 252-260, 2005.
- 8) Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*, 530 : 177-183, 2016.
- 9) Birmingham DJ, Irshaid F, Nagaraja HN, et al. The complex nature of serum C3 and C4 as biomarkers of lupus renal flare. *Lupus*, 19 : 1272-1280, 2010.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Sekine H, Reilly CM, Molano ID, et al. Complement component C3 is not required for full expression of immune complex glomerulonephritis in MRL/lpr mice. *J Immunol*, 166 : 6444-6451, 2001.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Holers VM, Rohrer B, Tomlinson S. CR2-mediated targeting of complement inhibitors: bench-to bedside using a novel strategy for site-specific complement modulation. *Adv Exp Med Biol*, 735 : 137-154, 2013.
- 16) Sumiya M, Super M, Tabona P, et al. Molecular basis of opsonic defect in immunodeficient children. *Lancet*, 337 : 1569-1570, 1991.
- 17) Lipscombe RJ, Sumiya M, Hill AVS, et al. High frequencies in African and non-African populations of independent mutations in the mannose binding protein gene. *Hum Mol Genet*, 9 : 709-715, 1992.
- 18) Madsen HO, Garred P, Kurzhals J, et al. A new frequent allele is the missing link in the structural polymorphism of the human mannose-binding protein. *Immunogenet*, 40 : 37-44, 1994.
- 19) Villarreal J, Crosdale D, Ollier W, et al. Mannose binding lectin and FcγRIIIa (CD32) polymorphism in Spanish systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology*, 40 : 1009-1012, 2001.
- 20) Seelen MA, van der Bijl EA, Trouw LA, et al. A role for mannose-binding lectin dysfunction in generation of autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 44 : 111-119, 2005.
- 21) Sato N, Ohsawa I, Nagamachi S, et al. Significance of glomerular activation of the alternative pathway and lectin pathway in lupus nephritis. *Lupus*, 20 : 1378-1386, 2011.
- 22) Machida T, Sakamoto N, Ishida Y, et al. Essential roles for mannose-binding lectin-associated serine protease-1/3 in the development of lupus-like glomerulonephritis in MRL/lpr mice. *Front Immunol*, doi : 10.3389/fimmu.2018.01191.
- 23) Zhang M, Takahashi K, Alicot EM, et al. Activation of the lectin pathway by natural IgM in a model of ischemia/reperfusion injury. *J Immunol*, 177 : 4727-4734, 2006.
- 24) de Holanda MI, Pôrto LC, Wagner T, et al. 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*, doi : 10.1007/s10067-017-3823-2, 2017.
- 25) 巽恵美子, 紙谷史夏, 吉本清巳他. 経過中に異なったタイプの thrombotic microangiopathy(TMA) を呈したループス腎炎の1例. 日内会誌, 104 : 2581-2588, 2015.
- 26) 岡愛菜, 土岐清香, 関口明子他. 血栓性微小血管障害を合併した全身性エリテマトーデスの1例. 臨床皮膚科, 71 : 777-782, 2017.
- 27) Sciascia S, Radin M, Yazdany J, et al. Expanding the therapeutic options for renal involvement in lupus: eculizumab, available evidence. *Rheumatol Int*, 37 : 1249-1255, 2017.
- 28) Wang Y, Hu Q, Madri JA, et al. 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 USA*, 93 : 8563-8568, 1996.

補体と遺伝性血管性浮腫(HAE)



九州大学別府病院
免疫・血液・代謝内科 教授

堀内 孝彦 Takahiko Horiuchi

略歴

1982年九州大学医学部卒業、同第一内科入局。1984年国立がんセンター研究所研究員、1987年米国アラバマ大学医学部臨床免疫・リウマチ部門フェロー、1989年愛媛大学第一内科助手、1994年九州大学第一内科助手、講師を経て、2008年九州大学大学院病態修復内科学分野(旧第一内科)准教授、2013年九州大学病院別府病院免疫・血液・代謝内科教授、2016年九州大学病院別府病院院長となり、現在に至る。

はじめに

遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema: HAE) という疾患をご存知の読者は少ないと思われる。そもそも血管性浮腫とはどんな疾患であるか？そして今回のテーマである補体とどう関わりがあるのか？本稿でご紹介させていただきたい。

血管性浮腫は突発的に起こる皮下組織・真皮深層(皮下の深い組織)に発生する浮腫で、いくつかの原因で起こることが知られている。突発性の浮腫はHAE以外にも薬剤性、アレルギー性、物理的な刺激などいくつかの原因で起きるが^{1) 2) 3)}、原因が分からないことも多く、原因不明の血管性浮腫はクインケ浮腫とも呼ばれる。血管性浮腫を最初に報告したとされるドイツの医師クインケにちなんでいる⁴⁾。遺伝性で起こる血管性浮腫は遺伝性血管性浮腫(HAE: エイチ・エイ・イー)と呼ばれる。遺伝性であれ、その他の原因であれ、血管性浮腫では血管から水分が漏れ出て浮腫が生じる。

遺伝性血管性浮腫とは？

図1をご覧ください。30歳代の女性で、左が発作のないとき、右が発作のあるときである。HAEではこのような浮腫がいろいろな場所に突然生じる。通常24時間でピークとなり、長くても1週間で浮腫はあとかたもなく消失する。これは名前のとおり遺伝性、つまり遺伝子の異常によって生じる先天的な疾患である。

最初にHAEを報告したのは米国の有名な内科医オスラーである。オスラーは今からさかのぼること130年前、5世代にわたって血管性浮腫を呈した1家系を発表している⁵⁾。もちろ

ん当時はどんな分子の異常が原因であるか分からなかったが、1963年になってC1インヒビター(C1-INH)の機能低下になることが明らかにされた⁶⁾。C1-INHは、C1インアクチベーター、C1エステラーゼインヒビターとも呼ばれる。名前のとおり、補体C1の活性化を抑制する機能を有する補体制御分子である。一見なんら関係ないように見えるHAEと補体であるが、C1-INHという補体制御分子を介して密接に関連しているのである。

近年、C1-INHに異常を認めないHAEが報告されている⁷⁾⁸⁾。C1-INHの異常を伴うHAE(HAE-C1-INH)よりも更に稀な病態で、凝固Ⅻ因子など複数の遺伝子異常が報告されている⁹⁾。なおHAE I型、II型、III型という分類があるが、HAE I型はC1-INHタンパク質量が低下し(もちろん機能も低下)、HAE II型はC1-INHタンパク質量は正常で機能のみ低下している。C1-INHが原因ではないHAEをHAE III型と呼んでいたが、最近ではHAEの原因が詳細に分かってくるにつれて原因遺伝子をHAEの後につける呼び方が広まってきている。すなわちHAE I型、HAE II型はHAE-C1-INHとなる。本稿ではHAEのほとんどを占めるHAE-C1-INHについて述べたい。

図1 30歳代、女性

■ C1-INH遺伝子異常が確認されているHAE患者



C1インヒビター (C1-INH) とは? ^{10) 11)}

1. 機能

補体C1を構成する分子はC1q, C1r, C1sがあるが、そのうちセリンプロテアーゼ活性を持つC1r, C1sを阻害する因子として発見された経緯があるためC1インヒビター (C1-INH) と名付けられた。その後、C1r, C1sに加えて、補体系の Mannan-binding lectin-associated serine protease (MASP)1, MASP2、キニン系のカリクレイン、凝固系の factor XIIa を強力に阻害することが明らかにされ、凝固・線溶系の plasmin, factor XIa もある程度抑制することも分かった。このようにC1-INHはセリンプロテアーゼを阻害するため serpin (serine protease inhibitor) “superfamily” に属している。なおセリンプロテアーゼは活性中心にセリンを有する酵素の総称であり、キモトリプシンなどのように消化にかかわる酵素から、免疫や凝固、炎症にかかわる酵素まで含み生体内で広く働いている。

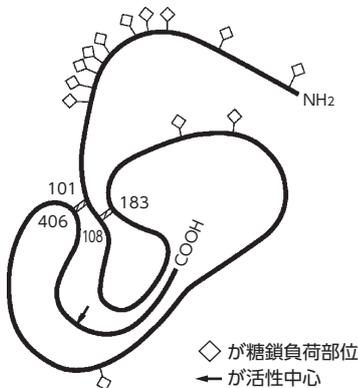
2. タンパクの構造

478アミノ酸で構成される分子量 105kDaのタンパク質である。N末端側が高度に糖鎖付加 (glycosylation) されている。N末端側の100アミノ酸の配列は他の serpin 分子との相同性はなく、またプロテアーゼ阻害作用にも関連しないが、エンドトキシンやセレクチンとの親和性に関連する (図2)。

3. 遺伝子

11番染色体q12.1にあり、セントロメアの近傍に位置する。8個のエクソンからなり、遺伝子は17kbのサイズである。イントロン3, 4, 6, 7にAlu配列が計17個も挿入されている。HAEではC1-INH遺伝子の全領域にわたってミスセンス変異、ナンセンス変異、大小の欠失や挿入、スプライス変異など400種類以上に及び多彩な遺伝子変異が報告されている。多彩な変異が入りやすい理由として、C1-INH遺伝子がセントロメアに近いこと、Alu配列が多いことなどが考えられている (図3)。

図2 C1-INH模式図



特許3543106号 考案者 宮川周二より引用

図3 11番染色体とC1-INH遺伝子

文献11より引用

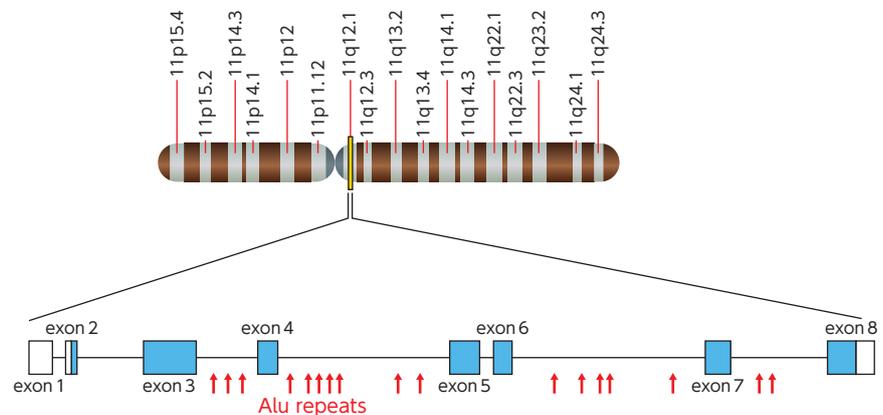
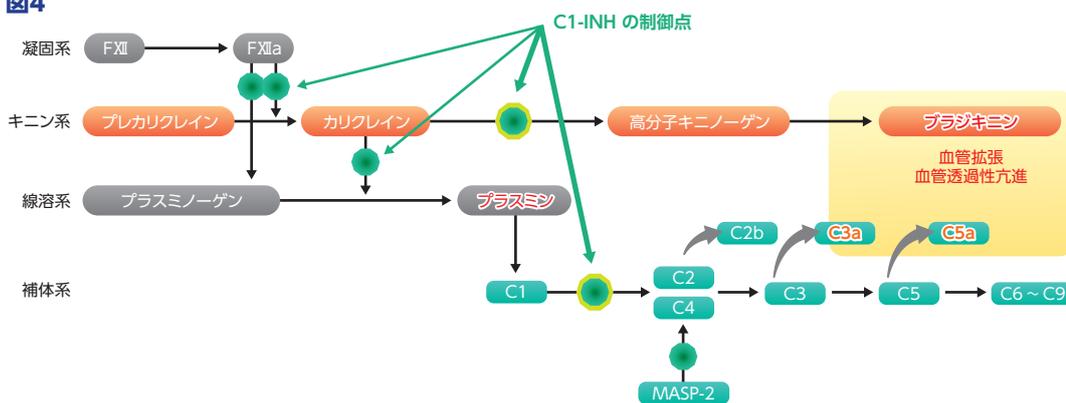


図4



C1-INHは補体系、キニン系、凝固・線溶系のセリンプロテアーゼを阻害している。●はC1-INHが特に強力に阻害する経路。C1-INHの機能異常によってカリクレインが制御されず、高分子キニンノーゲンに働いて過剰にブラジキニンを産生する。

4. 産生場所

主として肝臓で産生されるが、一部、単球、皮膚線維芽細胞、血管内皮細胞でも作られる。インターフェロン γ やインターロイキン6が産生を刺激することが知られている。

C1-INH 遺伝子の異常と浮腫

C1-INH 遺伝子の異常によってC1-INHタンパク質が減少したり、十分に機能しなくなってしまうのがこの疾患の原因である。ではなぜC1-INHの機能異常が浮腫を起こすのであろうか？

上述したようにC1-INHは補体C1r、C1sの機能を抑制する作用があるが、それ以外のたくさんのセリンプロテアーゼを抑制する。C1-INHは補体だけでなく凝固・線溶系、キニン系の活性化にかかわるセリンプロテアーゼもたくさん抑制する(図4)。C1-INHの機能障害により過剰な補体の活性化が進み、C3a、C5aなどの強力な炎症作用を有する補体分解産物が形成される。これらの補体分解産物が血管からの水分の漏出と浮腫の出現に関与している可能性がある。補体活性化の結果、補体C4が消費されて低下するため、補体C4測定は簡便なHAE診断法となっている。しかしHAEの浮腫形成に最も大きな役割を果たしているのはブラジキニンである¹²⁾。ブラジキニンは、C1-INHによる抑制が十分でないためにキニン系が過剰に活性化されて生じる強力な炎症メディエーターである。ブラジキニンは血管内皮細胞にある受容体に働いて血管内皮細胞を収縮させて内皮細胞間の隙間を広げるために水分が血管外に漏出して浮腫を起こす。

HAEは遺伝性疾患である

HAEは常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性疾患である。両親の片方が患っていた場合にその子どもたちに遺伝する確率は理論上50%になる。患者の75%は家族歴があるが、残りの25%は家族に同じ症状を持つ患者がいない。従って家族歴がない場合でもHAEの可能性に留意が必要である。100%に家族歴があるということにならない理由として、ほかの家族がC1-INHに異常を持っていても症状が軽くて見逃されている場合や、その患者から新たに遺伝子異常が始まったde novo mutationの場合などが考えられる。

HAEの疫学

HAEは稀な疾患である。頻度は5万人に1人という報告が多く、人種差はないと考えられている。わが国では2,500人患者がいる計算になるが、実際には400人あまりしか診断されていない。まだまだ患者にも医療従事者にも認知度が低い疾患と言える。大澤らの全国アンケート調査でも、医師の認知度は低く¹³⁾、患者が発症してから診断されるまで14年近くかかっていることが明らかになった¹⁴⁾。これは論文、学会発表で報告された症例でも同じであった。私たちは1969年のわが国最初のHAE報告から2012年までの全ての英文・和文論文、学会報告をまとめたが、やはり発症から診断まで平均19年かかっていた¹⁵⁾。

HAEの臨床症状

浮腫はからだのさまざまな場所に起こり得る。24時間で最大になり数日で自然に消褪する発作を繰り返す。多くは10歳代から20歳代に初発する。浮腫が最も分かりやすいのは皮膚であるが、消化管や喉頭に浮腫が生じれば腹痛や息苦しさ、ひどいときには窒息によって死に至ることがある。

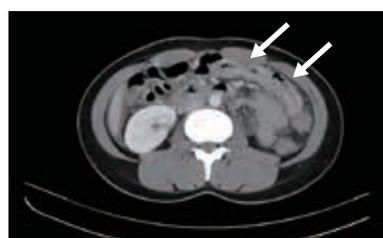
1) 皮膚の症状

まぶたや口唇、手、足、腕、脚などのはれが突然生じる。はれる前に皮膚の表面がピリピリすることもある。皮膚の深いところ、真皮深層の浮腫なので、境界の不明瞭な浮腫となるし、指で押しても普通の浮腫のように圧痕を残すことはない。発疹やかゆみを伴う蕁麻疹とは異なる。

2) 消化管の症状

消化管に浮腫が生じると、腹部膨満感、腹痛、吐き気、嘔吐、下痢などの症状を起こす。腹痛はしばしば激烈で、急性腹症としての鑑別が必要になることがある。腹部CTや超音波検査が有用で、腸管の限局性の浮腫を認める(図5)。女性の場合、生理痛や子宮内膜症の症状として長い間誤診されていることが多々あり、これも診断の遅れの原因の一つと思われる。

図5 HAE発作時の腹部単純CT



矢印に浮腫を生じた消化管壁を示す

3) 喉頭の症状

喉頭の粘膜に浮腫が生じると窒息の危険がある。喉頭浮腫による窒息死が稀ならず報告されており、注意が必要である。窒息に至らなくても、嚥下困難、絞扼感、声が変わる、声がかすれる、発声しづらくなる、呼吸困難感や息苦しくなるなどのさまざまな症状を呈する。HAE患者の50%は一生のうち一度は喉頭浮腫を経験するとされている¹⁶⁾。喉頭浮腫が万一起きた場合には後述するような迅速な対処が必要となる。

4) 併用が禁忌の薬剤としてACE阻害薬がある。ACEはブラジキニンの分解作用を持った酵素であるためACE阻害によりHAEが重症化する可能性があるためである¹⁷⁾。

診断基準¹⁸⁾

1. 突発性の浮腫
2. 補体C4の低下、C1-INH活性の低下 (<50%)
3. 家族歴 (同一家系内に1、2を有する者が本人以外にいる)

以上の3つがあればHAE-C1-INHと診断できる。家族歴がない場合にはHAE-C1-INHの孤発例が後天性血管性浮腫と考えられる。後天性血管性浮腫とはC1-INH遺伝子は正常であるが、悪性腫瘍、抗C1-INH抗体などによりC1-INHが消費されて血管性浮腫を発症した後天的疾患である。血清補体C1qタンパク質定量(保険適応外)が低値であれば後天性血管性浮腫とされるが、HAE-C1-INHの場合でも低値を示すことがあるため鑑別には十分ではない。確定診断のためにはC1-INH遺伝子(*SERPING1*)異常の同定が望ましい。

検査の注意点

- ・HAEを疑った場合にはまず補体C4濃度を測定する。HAEであれば発作時には100%、発作がないときでも98%の確率で基準値を下回る。日常診療では最も簡便な方法である。
- ・HAEであればC1-INH活性は発作時であるか否かにかかわらず50%未満になるので診断には最も有用である。保険適応があるが、検査結果が得られるまで数日かかる。
- ・C1-INHタンパク質定量はHAE I型、II型を区別するために施行するが、治療に当たっては必須とはいえない。保険適応外である。
- ・HAE-C1-INHではC1-INH遺伝子(*SERPING1*)のヘテロ変異を認める。

- ・C1-INHに異常がないHAE(HAE III型とも呼ばれる)を診断できるバイオマーカーはない。確定診断には遺伝子検査が必要になる。
- ・HAEの遺伝子検査については一般社団法人日本補体学会(<http://square.umin.ac.jp/compl/HAE/HAE.html>)までお問い合わせいただきたい。

治療¹⁾

発作出現時の治療と発作の予防の2つに分けられる。

1) 発作時の治療

世界的にはC1-INH製剤、ブラジキニンB2受容体拮抗薬、カリクレイン阻害薬の3系統が存在するが、わが国では2018年5月現在ヒト血漿由来C1-INH製剤であるベリナートP[®] 静注のみ保険適応がある。顔面、頸部、喉頭、腹部の発作には積極的に投与する。ブラジキニンB2受容体拮抗薬であるイカチバントが2018年後半をめどにわが国で承認される予定である。イカチバントはHAEにおける浮腫形成の主たるメディエーターであるブラジキニンを競合的に阻害することで治療効果が認められており、治療の選択肢が広がることが期待される。

2) 発作の予防

① 短期予防

あらかじめ処置や手術が分かっているときの発作予防である。ベリナートP[®] が1990年にわが国で承認されて以来、効能・効果は「遺伝性血管性浮腫の急性発作」のみであった。しかしながら侵襲を伴う処置に対する発作予防の必要性が認められ、2017年3月ベリナートP[®] の効能・効果に「侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」が追加された。抜歯などの歯科治療や侵襲を伴う手術の1時間前にC1-INH製剤の予防的投与を検討する。

② 長期予防

1ヵ月に1回以上、あるいは1ヵ月に5日以上発作がある場合、または喉頭浮腫の既往がある場合には、トラネキサム酸(トランサミン[®])、タンパク同化ホルモン(ダナゾール[®])の投与が検討される。トラネキサム酸の効果は限定的である。タンパク同化ホルモンは有効であることも稀ではないが、副作用として肝障害、高血糖、多毛、男性化がある。保険適応がない点にも注意が必要である。欧米ではヒト血漿由来のC1-INH製剤(シンライズ[®])の予防投与(週2回、静注)が認められているが、わが国では未承認である。

まとめ

HAEは繰り返す浮腫発作が体のさまざまな部位に生じる遺伝性疾患である。発作の部位によっては激しい腹痛で救急を受診する可能性があり、更に注意すべきは喉頭浮腫による窒息死が生じ得ることである。根治的な治療はできないものの、発作に対して有効な治療薬があるので早期診断、早期治療は重要である。

HAEのような希少疾患では一人でも多くの患者の情報を正確に収集し、病態の把握や診断基準の作成に役立てる必要がある。欧米ですでにいくつかの登録システムが稼働しているように、わが国においても患者レジストリーの構築が不可欠である。現在、一般社団法人日本補体学会の主導のもとにHAEレジストリー構築が進められている。地道な患者情報の蓄積とその成果の積極的な発信によって、疾患の認知度を改善することが可能になっていくと思われる。

参考文献

- 1) 堀内孝彦、大澤勲、岡田秀親、他. 遺伝性血管性浮腫 (HAE) ガイドライン改訂 2014 年版. 補体 51(2) : 24-30, 2014 (<http://square.umin.ac.jp/compl/HAE/HAEGuideline2014.html>)
- 2) Horiuchi T, Ohi H, Ohsawa I, et al. Guideline for Hereditary Angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research. *Allergol. Int.* 61(4) : 559-562, 2012
- 3) 堀内孝彦. 突発性浮腫への対応 ~遺伝性血管性浮腫 (HAE) の鑑別診断と治療~. 週刊「日本医事新報」No.4545 : 73-79, 2011
- 4) Quincke H. Über akutes umschriebenes Hautödem. *Monatsh Prakt Dermatol* 1 : 129-31, 1882
- 5) Osler, W. Hereditary angio-neurotic oedema. *Am. J. Med. Sci.* 95(2) : 513-26, 1888
- 6) Donaldson VH and Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema. Absence of serum inhibitor of C1-esterase. *Am. J. Med.* 35 : 37, 1963
- 7) Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet.* 356 : 213-217, 2000
- 8) Binkley KE, Davis A. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 106 : 546-550, 2000
- 9) Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 343 : 1286-1289, 2006
- 10) 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). In : 補体への招待 (大井洋之、木下タロウ、松下操編)、メジカルビュー社、東京、2011、p139-147.
- 11) Germeris AE, Speletas M. Genetics of hereditary angioedema revisited. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 51(2) : 170-182, 2016
- 12) Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, et al. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J. Clin. Invest.* 109(8) : 1057-1063, 2002
- 13) 大澤勲、長町誠嗣、草場岳ほか: 遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema ; HAE) 一疾患概要と疾患認知度全国調査一. *Pharma Medica* 29 : 109-118, 2011.
- 14) Ohsawa I, Honda D, Nagamachi S, et al. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema : survey data from 94 physicians in Japan. *Ann. Allergy Asthma. Immunol.* 114(6) : 492-8, 2015
- 15) Yamamoto T, Horiuchi T, Miyahara H, et al : Hereditary angioedema in Japan : genetic analysis of 13 unrelated cases. *Am. J. Med. Sci.* 343 : 210-214, 2012.
- 16) Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, et al. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Ann. Intern. Med.* 163(10) : 1229-1235, 2003
- 17) Horiuchi T. The ABC of angioedema : Ace inhibitor, Bradykinin, and C1-inhibitor are critical players. *Intern. Med.* 54(20) : 2535-2536, 2015
- 18) 堀内孝彦. 遺伝性血管性浮腫 (HAE). In : 日本免疫不全研究会編: 原発性免疫不全症候群診療の手引き . pp.130-135. 診断と治療社、東京、2017

「補体」シリーズ〈第8回(最終回)〉

補体の病気と検査



大阪国際がんセンター研究所 腫瘍免疫学部 部長

井上 徳光 Norimitsu Inoue

略歴

1988年岐阜大学医学部医学科卒業、同大学医学部付属病院研修医(小児科)となる。1989年岐阜大学大学院医学研究科博士課程入学、1991年大阪大学微生物病研究所免疫不全疾患研究分野特別研究生、1993年岐阜大学大学院医学研究科博士課程修了(医学博士)、大阪大学微生物病研究所助手、1997年テキサス大学サウスウエスタン医学校研究員を経て、1999年大阪大学微生物病研究所助教授、2001年大阪府立成人病センター研究所免疫学部門部長、2017年大阪国際がんセンター研究所腫瘍免疫学部 部長、現在に至る。

所属する学会は日本補体学会(2009年から事務局長、2016年から副会長)、日本がん免疫学会(2014年から評議員)など。

はじめに

これまで7回にわたって「補体」に注目し、シリーズで古くて新しい補体に関連のある病気をその分野の専門家に概説していただいた。

補体系には多くのタンパク質が関わっており、それらがカスケード状に活性化する一見複雑なシステムであることから、その複雑さやタンパク質の多さに目が奪われてしまい、難しいと感じられている方も多いと思う。しかしながら現在では、補体の活性化を抑制する抗補体薬の登場によって、補体という視点で病気を再点検し、補体の関わる病気であるという診断と必要な検査を考え直す必要に迫られていると思われる。

この「補体」シリーズもいよいよ最後となる。そこで、再度、補体の病気が起こるメカニズムを整理し、その診断のために必要な検査の現状と未来を概説したい。

1. 補体に関わる病気はどのようにして起こるのだろうか？

補体に関わると考えられる病気にはどんな病気があるのだろうか。補体という視点で分類すると大きく3つに分けられる。①補体を活性化できない病気、②補体の活性化によって組織傷害を引き起こす病気、③補体を含むタンパク質複合体が蓄積する病気である(表1)。それぞれの病気に関して、具体的にどのような病気があり、どのような特徴があるか概説したい^{1) 2) 3)}。

(1) 補体を活性化できない病気

文字通り補体の活性化因子の欠損症である。日本人には圧倒的に終末補体経路の欠損症が多く、無症状であることが多い。そのため検尿などで血尿を指摘され、CH50を測定して発見されることが多い^{1) 2)}。その多くは、日本人に多いと言われているC9欠損症である(0.095%)。これを病気として紹介したが、実際はほとんどの人が無症状である。しかし実際は、髄膜炎菌(*Neisseria meningitidis*)や淋菌(*Neisseria gonorrhoeae*)などの感染症にかかりやすいだけでなく、再発、重症化しやすい。それゆえ、髄膜炎菌に対してはワクチン接種が進められる。

その他の補体活性化経路の欠損症の詳細は他書を参考にさせていただきたいが、古典経路に関わる因子の欠損症では、髄膜炎菌に加えて肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)やインフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae*)などの莢膜を持つ感染症にかかりやすいだけでなく、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)様の症状が現れることもある。これは、古典経路の因子が欠損すると、アポトーシス細胞などの不要となった細胞や免疫複合体を処理できないためだと考えられている。

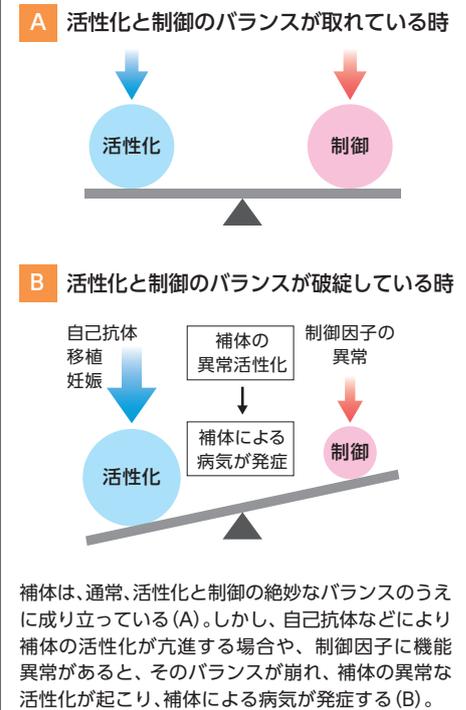
また、レクチン経路に関わる因子の欠損が、顔貌奇形を特徴とする3MC syndromeの原因であることは興味深いが、分子メカニズムに関しては今後の課題となっている。

表1 補体の視点から見た補体関連疾患

分類	種類	病気
(1) 補体を活性化できない病気	古典経路	肺炎球菌・髄膜炎菌・インフルエンザ菌感染症・SLE様症状
	第2経路と終末補体経路	髄膜炎菌感染症・淋菌感染症
	レクチン経路	様々な再発性感染症・3MC症候群*
(2) 補体の活性化によって組織傷害を引き起こす病気	補体活性化を引き起こすような原因が存在	自己抗体による疾患 ・重症筋無力症 (抗アセチルコリン受容体抗体) ・ギラン・バレー症候群 (抗ガングリオシド抗体) ・視神経脊髄炎 (抗アクアポリン4抗体)
		2次性血栓性微小血管症 (TMA) ・臓器移植後TMA、妊娠関連TMA
	補体活性化を調節する機構が破綻	・PNH ・aHUS ・HAE
(3) 補体を含むタンパク質複合体が蓄積する病気	補体活性化を引き起こすような原因が存在	・SLE
	補体活性化を調節する機構が破綻	・C3腎症 ・加齢黄斑変性

* 3MC 症候群：顔貌奇形を伴う疾患で、*COLEC10*、*COLEC11*、*MASP1* が原因遺伝子

図1 補体の活性化と制御のバランス



(2) 補体の活性化によって組織傷害を引き起こす病気

補体はその活性化機構と、活性化が起こらないように調節する機構が、絶妙なバランスのうちに成り立っている(図1)。そのバランスが崩れたとき、補体の病気が発症する。それゆえ、補体の活性化によって組織傷害を引き起こす病気には、補体活性化を引き起こすような原因が存在する病気と、活性化を調節する機構が破綻する病気があると考えられる。

前者の代表的な病気が、特異的な自己抗体ができる病気である。補体は、自己のタンパク質などに対する抗体によって古典経路から終末経路が活性化され自己細胞を傷害する。アセチルコリン受容体に対する抗体による重症筋無力症(Myasthenia gravis)、*Campylobacter jejuni*感染後などの抗ガングリオシド抗体によるギラン・バレー症候群(Guillain-Barré syndrome)、抗アクアポリン4(AQP4)抗体による視神経脊髄炎では、自己抗体が認識する抗原を発現する細胞を補体が傷害することが原因であると考えられ、補体の終末経路を止める抗C5モノクローナル抗体(エクリズマブ)が効果を示すことが報告され注目されている(Schneller105号「補体」シリーズ第5回)。

また、腎移植や造血幹細胞移植などの臓器移植後の血栓性微小血管症(Thrombotic microangiopathy:TMA)や、

妊娠と関連したTMAでは、背景に遺伝的なバックグラウンドも関連していると考えられるが、移植や妊娠によって補体の活性が上昇しているため血管傷害を引き起こされると考えられている。

後者の活性化を調節する機構が破綻する病気として、さまざまな補体制御因子の欠損症が知られている³⁾。第2経路には古典経路の抗体のように特異的な活性化機構がないため、制御機構の欠損によって容易に活性化し、細胞傷害を引き起こされる。CD55とCD59がともに欠損する発作性夜間ヘモグロビン尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria:PNH)(Schneller104号「補体」シリーズ第4回)、FHやFIなどの遺伝子異常によって引き起こされる非典型溶血性尿毒症症候群(atypical hemolytic uremic syndrome:aHUS)(Schneller102号「補体」シリーズ第2回)は、第2経路の活性化を制御できない病気である。遺伝子異常ということから小児の病気という印象を持たれたかも知れないが、FHに対する自己抗体での発症も知られており、成人でも発症する。

また、古典経路・レクチン経路の制御因子であるC1インヒビターの異常を持つ遺伝性血管性浮腫(hereditary angioedema:HAE)も、浮腫の直接原因は補体ではないが、古典経路・レクチン経路の活性化によるC1インヒビターの消費がその原因の一つである(Schneller107号「補体」シリーズ第7回)。

(3) 補体を含むタンパク質複合体が蓄積する病気

血液中で過剰に補体の活性化が引き起こされると、その補体を含むタンパク質複合体を処理することができなくなる病気が知られている³⁾。その病気も成因によって2つに分類できる。

一つは、補体活性化を引き起こすような原因が存在する病気で、さまざまな自己抗体が同時に検出されるSLEが代表であろう(Schneller106号「補体」シリーズ第6回)。(1)に分類される補体因子欠損症のように、補体が活性化せず、免疫複合体が処理されない場合と、自己抗体によって大量の免疫複合体ができてしまい、処理能力をオーバーする場合の両方で引き起こされる。

2つ目に、補体制御異常によって、過剰な補体活性化の結果、タンパク質複合体が蓄積する病気もある。FHの遺伝子異常が見つかるC3腎症が注目されている(Schneller102号「補体」シリーズ第2回)。C3腎症と同じ遺伝子異常が、加齢黄斑変性(age-related macular degeneration: AMD)に関連することも知られている。また、C3腎症においては、高頻度にC3Nefと呼ばれる自己抗体が検出されることが知られている。C3Nefは、第2経路の活性化によって形成されたC3bBbからなるC3転換酵素に対する自己抗体で、FHとFIによる分解を阻害し、C3転換酵素を安定化させる働きがある。

2. 既存の検査でどこまで分かるか？²⁾

現在、一般臨床で行われている補体検査といえば、C3、C4、CH50、C1インヒビター活性である。C3とC4は血清中の存在量を測定するが、CH50は何を測定しているのだろうか？

CH50はヒツジ赤血球にその抗体を反応させ(感作赤血球)、対象者の血清を加えてその血清の溶血活性を測定している。それゆえ、CH50の変化は抗体による古典経路と終末経路に関わる因子(C1～C9)の機能的な血液中の存在量に依存している。臨床検査会社や病院検査室のCH50検査では、ヒツジ赤血球の代わりにリポソームが使用され、リポソーム内の酵素の漏出によって検査しているところもある。多くの補体を活性化できない病気のうち古典経路に関わる因子の欠損症は、CH50を測定することによって予測することが可能なため、多くのタンパク質の欠損を網羅的に検出する優れた方法である。

しかし、CH50で測定しているのは、古典経路と終末経路に関わる因子のため、それ以外の活性化経路(第2経路やレクチン経路)に関わる因子の欠損を検出することはできない。そこで、ウサギ赤血球を用いた第2経路の補体価(AH50)や、最近では赤血球を用いずプレート上で測定する方法も開発されている(Euro Diagnostica社から販売)。CH50は、補体

因子が欠損しなくても古典経路と終末経路が過剰に活性化されるような病態でも低下する。これは、生体内で補体が過剰に活性化され、消費されることによって引き起こされる。この場合、C3やC4の低下を伴うことが多いが、補体因子の欠損がまたは補体因子の消費かを区別できないこともあり、より詳細な検査が必要となる。

CH50の検査で注意すべき事として、採血後に補体が活性化し、CH50が検出感度以下を示すことがある(日本ではCold activationと呼ばれている)¹⁾²⁾。C型肝炎感染者に多いと言われている。この場合はEDTAを含む血漿でCH50を測定することが重要である。第2経路の活性化にはMg²⁺が必要のため、抗凝固剤のEDTA-2KまたはEDTA-2Naを含む通常の採血管を使用すれば採血後の活性化を防止することができる。抗凝固剤として、クエン酸やヘパリンでは補体の活性化を抑制することはできないので注意が必要である。

3. 補体の病気をどのように診断するか？—現在と未来—

上記で示した補体の病気のうち、(1)の補体活性化因子の欠損症は、CH50に加えAH50やレクチン経路の活性化を測定できるシステムが確立されており、検査は比較的容易である。日本においても、以下で示すように次世代シーケンスシステムを用いた遺伝子解析を組み合わせた方法により確立されている。

しかし、(2)の補体の活性化を制御できない病気のように局所で補体が活性化する病気では、血液中に多量に存在するC3、C4の消費による低下では診断することは困難で、またCH50にも影響しないことが多い。補体以外の原因によって引き起こされる血栓性微小血管症(ADAMTS13欠損による血栓性血小板減少性紫斑病など)から補体に関連するaHUSを正しく診断するためには、C3、C4、CH50以外の検査を充実させることが重要である。特に、抗C5モノクローナル抗体であるエクリズマブが効果を示す疾患の診断は極めて重要である。

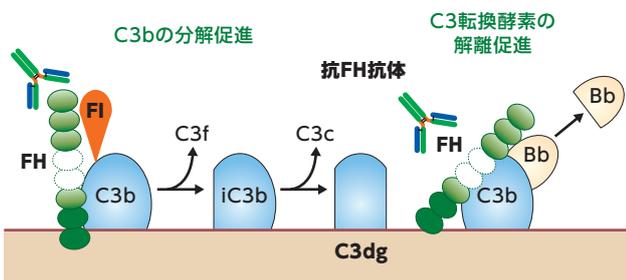
2009年から国際補体学会(International Complement Society)は、さまざまな補体関連疾患を診断するために必要な補体検査の標準化を進めている(外部精度評価External Quality Assessment: EQA)(表2)⁴⁾。

aHUSでは、補体制御因子であるFHやFIの異常を認めることから、これらのタンパク量を標準で測定している(図2)。注目すべきは、生体内での活性化を鋭敏に検出する活性化産物C3a・C3dg・Bb(Ba)・C5a・sC5b-9を測定すべき標準検査としている点である。特に、C3aやC5aは強力な

表2 国際補体学会が標準化を進める約20項目の補体検査

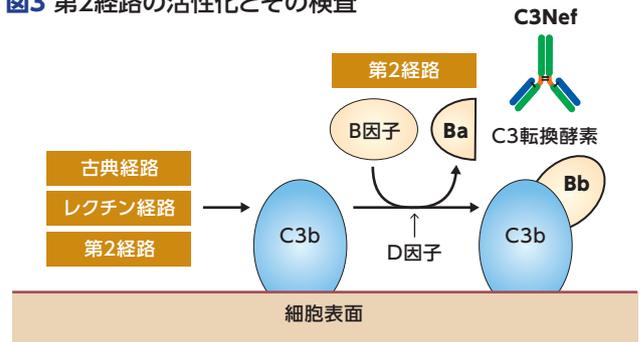
種類	測定項目	青字は、日本で確立された検査項目
1. 補体の機能解析	CH50(古典経路)・AH50(第2経路)・レクチン経路	
2. 補体因子	C3・C4・C1q	
3. 補体制御因子	CFH・CFI・C1インヒビター活性・C1インヒビタータンパク質	
4. 活性化産物	C3a・C3dg・Bb(Ba)・(C5a)・sC5b-9	
5. 補体に対する自己抗体	抗C1q抗体・抗C1インヒビター抗体(G/A/M)・抗CFH抗体・C3Nef	

図2 補体制御因子H因子(FH)の機能とその検査



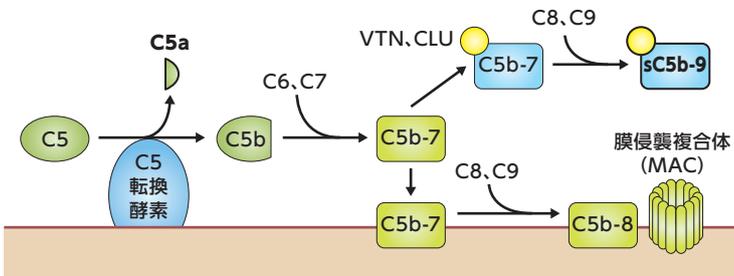
FHはFIの補因子として働き、C3bの分解または第2経路によって形成されたC3転換酵素C3bBbを解離させる。抗FH抗体は、FHの機能を阻害する。太字は、国際標準の補体検査を示す。

図3 第2経路の活性化とその検査



第2経路の活性化により、B因子はBaとBbに分解され、C3転換酵素が形成される。C3NefはC3転換酵素の安定化に関わる自己抗体である。太字は、国際標準の補体検査を示す。

図4 終末補体経路とその検査



sC5b-9は終末補体経路の活性化過程に形成されるC5b、C6、C7、C8、C9(数分子)とビトロネクチン(VTN)またはクラステリン(CLU)からなる複合体である。太字は、国際標準の補体検査を示す。

アナフィラトキシンとして働くことから測定的重要性は明らかであるが、血液中のBb(Ba)やsC5b-9は、補体が生体内で活性化した結果を表している。B因子は、第2経路において水分子と反応したC3(H₂O)や古典経路などのあらゆる活性化経路で産生されたC3bと結合してD因子によってBbとBaに分解され、BbはC3bと一緒に新たなC3転換酵素を形成する(図3)。血液中に存在するBbやBaは第2経路の活性化を示す。細胞膜と結合できなかったC5b、C6、C7の複合体は血液中のビトロネクチンやクラステリンと結合し、C8、数個のC9を含む複合体を形成するため、sC5b-9は終末補体経路の活性化を示す(図4)。

更に病気の発症と関連のある補体因子に対する自己抗体が

測定項目に挙げられている。SLEを発症する抗C1q抗体、HAEの原因となる抗C1インヒビター抗体、aHUSの原因となる抗FH抗体(図2)、C3腎症の原因でC3転換酵素を安定化して補体を活性化するC3Nefなどである(図3)。今後、まだ明らかにされていない補体因子に対する自己抗体による病気が見つかることだろう。

また、国際標準の20項目の検査で決して十分とは言えない。Bb(Ba)やsC5b-9の測定によって、確かに補体が実際に正常より活性化していることは分かるかもしれないが、補体制御因子異常を直接検出しているわけではない。それゆえ、他の類縁疾患との鑑別に有用であるかどうかの検討が必要であり、更なる良い検査の開発が必要である。

4. 日本の補体検査体制の現状

日本では、これまで臨床検査でできない検査を日本補体学会に所属する研究者が対応して検査を行ってきたが、研究者の世代交代に伴い徐々に継続が困難になってきた。そこで上記で示した国際的な補体検査の標準化の動きや臨床現場での補体検査の必要性を受け、日本補体学会も学会が主導する形で複数の企業から研究費を集め、2015年から「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」研究を開始し、新たに補体検査体制を構築した (<http://square.umin.ac.jp/compl/compl-examination/>)。

日本のシステムは、4本の柱からなり、1. 補体関連136遺伝子検査システム、2. 補体関連タンパク質検査システム、3. 補体関連疾患患者登録システム、4. 専門家チームによるサポートシステムからなる (図5)。

1の補体関連136遺伝子検査システムにおいては、補体や凝固に関わる遺伝子を中心に136遺伝子を選び、次世代DNAシーケンサーを用いて既知の原因遺伝子バリエーションのみならず新規遺伝子のバリエーション解析を行っている。2の補体関連タンパク質検査システムにおいては、2016年に筆者と日本の補体タンパク質検査を担当している大谷克城氏 (酪農学園大学) がブダペストで開かれたThe 2nd Strategy Workshop on Complement Analysis Standardizationに参加し、2016年から日本補体学会で樹立した補体検査に関して外部精度評価を受け、いくつかの項目に対して妥当性評価証明を得ている。現在14項目に関して検査可能となっ

おり、できるだけ早い時期に国際標準の検査項目が測定できるようにしていく予定である (表2)。

補体関連因子に対する自己抗体の測定は、多くがその機能を制御する抗体であるため検出が難しく、国際的にも検査ラボで確立したさまざまな方法で行っているのが現状で、今後の課題である。また補体関連疾患は、小児科、腎臓内科、膠原病内科、皮膚科、産婦人科、泌尿器科など多診療科に関わるため、患者登録システムを確立し(3番目の柱)、専門家によるサポートシステムの充実を図っている(4番目の柱)。

5. 終わりに

現在のところ補体関連疾患に対する治療薬は2種類しかないが、さまざまな補体のカスケードステップをターゲットにした治療薬が開発されている⁵⁾。それは、さまざまな病気に抗C5モノクローナル抗体が抗補体薬として治療に用いられるようになり、補体の活性化を制御するという視点で病気をみるようになったからである。今後、どのステップをターゲットにすると効果があるかという検証が進んでくだろう。同時に、補体のどの過程に異常があって病気が発症しているかを的確に診断できる検査方法の開発は必要不可欠である。

また、今まで、補体の病気として考えられてこなかった病気が、補体を調節することによって改善する病気として認識されるようになるかもしれない。そういう視点で、これまでの過去7回の「補体」シリーズを読み返していただければ幸いである。

図5 日本の補体検査システムの構築

補体検査システムの4つの柱

1 補体関連136遺伝子検査システム

2 補体関連タンパク質検査システム

3 補体関連疾患患者登録システム

4 専門家チームによるサポートシステム

参考文献

- 1) 大井洋之他編：補体への招待 メジカルビュー社 東京，2011
- 2) 北村肇：補体学入門 基礎から臨床・測定法まで 学際企画 東京，2010
- 3) Ricklin, D. et al : Complement in disease : a defence system turning offensive. Nat. Rev. Nephrol. 12 : 383-401, 2016
- 4) Prohászka, Z, et al : Complement analysis 2016 : Clinical indications, laboratory diagnostics and quality control. Immunobiology. 221: 1247-1258, 2016
- 5) Ricklin, D. et al : The renaissance of complement therapeutics. Nat Rev Nephrol, 14 : 26-47, 2018

FOCUS 「補体」シリーズ

2018年12月1日発行

[発行]

一般社団法人日本補体学会

〒541-8567

大阪市中央区大手前3丁目1番69号

大阪国際がんセンター研究所 腫瘍免疫学部内

電話/FAX 06-6314-6802

FOCUS

「補体」シリーズ