

までの報告数は100例前後と思われる。奈良県立医科大学輸血部では2011年以降本格的に診断を開始したが、近年のaHUS疑い患者の問い合わせ件数が年間30例程度、累積aHUS診断患者が80例弱程度である。発症年齢は原因遺伝子により違うが、主な原因遺伝子別累積発症率は図3からおおよそ20歳で50%程度と考えられる。奈良県立医科大学での集計では、初発年齢の平均は16.3歳であった。

### 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)の診断

上記のように、本邦ではaHUSは、「志賀毒素によるHUSとADAMTS13活性著減によるTTP以外の血栓性微小血管障害(TMA)で、微小血管症性溶血性貧血・血小板減少・急性腎障害を3主徴とする疾患」と定義される。臨床的には、補体・凝固関連の(狭義の)aHUS診断のためには、まずはHUS, TTP, 基礎疾患のあるaHUS(二次性TMA)の除外診断を行うことが重要である。

まずTMAを疑った際に考慮する検査として、以下のものがあげられる。

- 1) 溶血性貧血の確認と他疾患の除外
  - ・溶血性貧血であることの確認：血液像で破碎赤血球の有無の確認、ハプトグロビン、クームス試験など
- 2) 急性腎障害をきたす他の疾患の鑑別
- 3) 典型HUS, TTP鑑別
  - ・典型HUSの診断：便培養検査、志賀毒素直接検出法、抗LPS-IgM抗体など
  - ・TTPの診断：ADAMTS13活性測定、ADAMTS13インヒビター測定
- 4) 補体・凝固関連以外のaHUSの除外に必要な検査
  - ・コバラミン代謝異常症(生後6カ月未満で考慮)：血漿ホモシスチン、血漿メチルマロン酸、尿中メチルマロン酸
  - ・自己免疫疾患・膠原病：抗核抗体、抗リン脂質抗体、抗DNA抗体、抗セントロメア抗体、抗Scl-70抗体、C3, C4, CH50, IgG, IgA, IgMなど
  - ・悪性高血圧症の除外
  - ・DICの除外：PT, APTT, FDP, Dダイマーなど
  - ・悪性腫瘍の除外
  - ・感染症によるaHUSの除外：肺炎球菌, HIV, インフルエンザ, 百日咳, 水痘など
  - ・妊娠関連aHUSの除外
  - ・薬剤性aHUSの除外：抗悪性腫瘍薬, 抗血小板薬, 免疫抑制薬
  - ・臓器移植・骨髄移植後aHUSの除外

これらを診断、除外した後に補体・凝固関連aHUSが疑われる。これまで奈良県立医科大学輸血部において補体・凝固関連aHUS診断のために行ってきた検査は、

- ・患者血漿を用いて、ヒツジ赤血球を用いた溶血試験を行い、抗factor H抗体の有無、factor H蛋白異常のスクリーニング
- ・患者血漿中の抗factor H抗体の有無の確認(ウエスタンプロット法、またはELISA法)
- ・血漿中factor H蛋白の有無(Laurell法)
- ・血漿中CFH関連蛋白質1/3(CFHR1/3)欠損の有無(ウエスタンプロット法)
- ・最終診断は既知の遺伝子をシーケンスでの確認

しかし、これらは一般検査では行われていない。また、そのほかに血漿中factor B, I蛋白の有無、白血球上のCD46(MCP)の発現解析を行っているグループもある<sup>15)</sup>。これまで奈良県立医科大学輸血部藤村吉博教授のもとで、TTPとaHUSの診断、研究が先駆的に行われていたが、aHUSに関しては最終的に腎死が問題となることから、2014年9月より東京大学病院腎臓・内分泌内科にて補体・凝固関連aHUS疑い患者の血液学的検査、また国立循環器病研究センター研究所の宮田敏行先生との共同での遺伝子診断を受け付けることとなった。上記の鑑別を行い、疑わしい患者がいた場合には、メールで相談、当科の外来を紹介受診していただければ幸いである(加藤, 吉田, 南学苑 ahus-office@umin.ac.jp)。

### 補体・凝固関連aHUSの病態

補体関連aHUSでは、第二経路の活性化異常により発症する。第二経路の活性化は、C3がC3aとC3bに分解されることで生じる。生じたC3bが微生物などの細胞膜表面に結合すると、B因子(complement factor B, CFB)やD因子などと反応してC3転換酵素(C3bBb)を形成する。このC3転換酵素は、さらにC3をC3aとC3bに分解し、生じたC3bと結合してC5転換酵素(C3bBbC3b)となる。C5転換酵素はC5をC5aとC5bに分解し、生じたC5bがC6~C9と順次反応することで膜侵襲複合体(membrane attack complex: MAC)となり、病原体の溶菌・細胞膜融解を引き起こす。C3の分解反応により生じたC3bはきわめて反応性の高いチオエステル結合を有するため、病原体だけでなく自己の細胞膜上にも結合しうる。C3bの自己細胞への結合は有害であるため、自己細胞上にはCFH, membrane cofactor protein(MCP), thrombomodulinなどの制御因子が存在し、これ

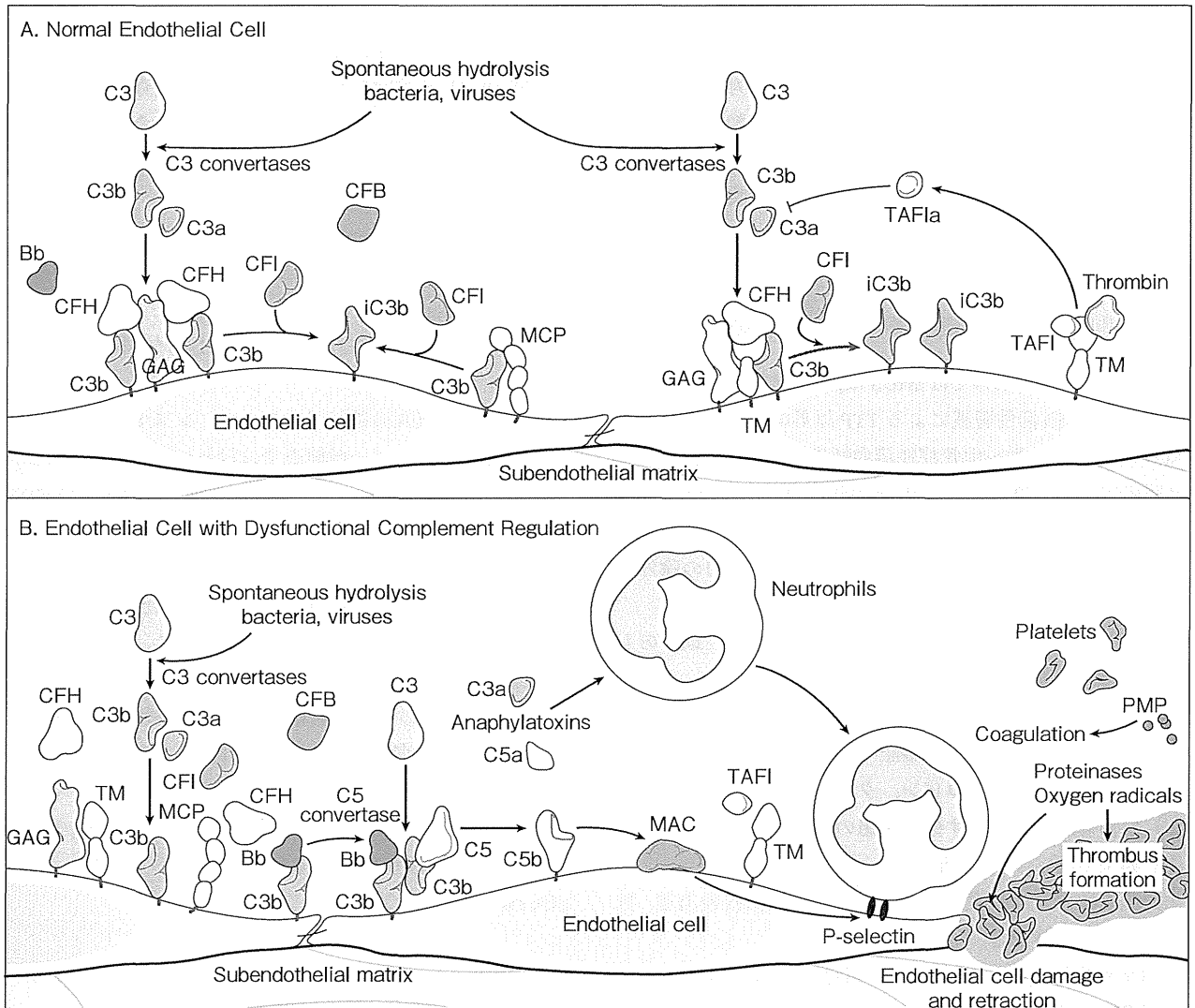


図4 補体と血管内皮作用の模式図(文献16より引用, 改変)

らの因子が proteinase である I 因子(CFI)による C3b の速やかな分解不活化を促し, 補体による細胞傷害から自己細胞を保護している(図4)。

補体関連制御因子の異常による aHUS は, 抑制因子の loss-of-function と, 活性化因子の gain-of-function に分けられる。抑制因子の loss-of-function の例として, CFH, CFI, CD46 の変異, または抗 factor H 抗体の出現による CFH の機能低下の場合があげられ, 抑制機能の低下により補体系を活性化することによって aHUS が引き起こされると考えられる。活性化因子の gain-of-function の例としては, CFB, C3 の変異があげられ, いずれも第二経路の活性化により血管内皮細胞や血小板表面が活性化して発症すると考えられる。

一方, 近年判明してきた thrombomodulin, DGKE, plasminogen などの凝固因子関連による aHUS の発症機序に関してはまだはっきりとわかっておらず, 純粋に凝固系異常による aHUS 症状なのか, どこまで補体系を介した異常なのかははっきりしていない。

## 補体関連 aHUS 各論

### 1. 補体系活性化を抑制する因子の異常による aHUS

#### 1) Complement factor H(CFH)の異常

上記のように, 最初に家族性の HUS の原因遺伝子として見つかった因子である。CFH は第二経路の制御因子として働き, 欧米では aHUS の原因遺伝子として最も頻度が高い

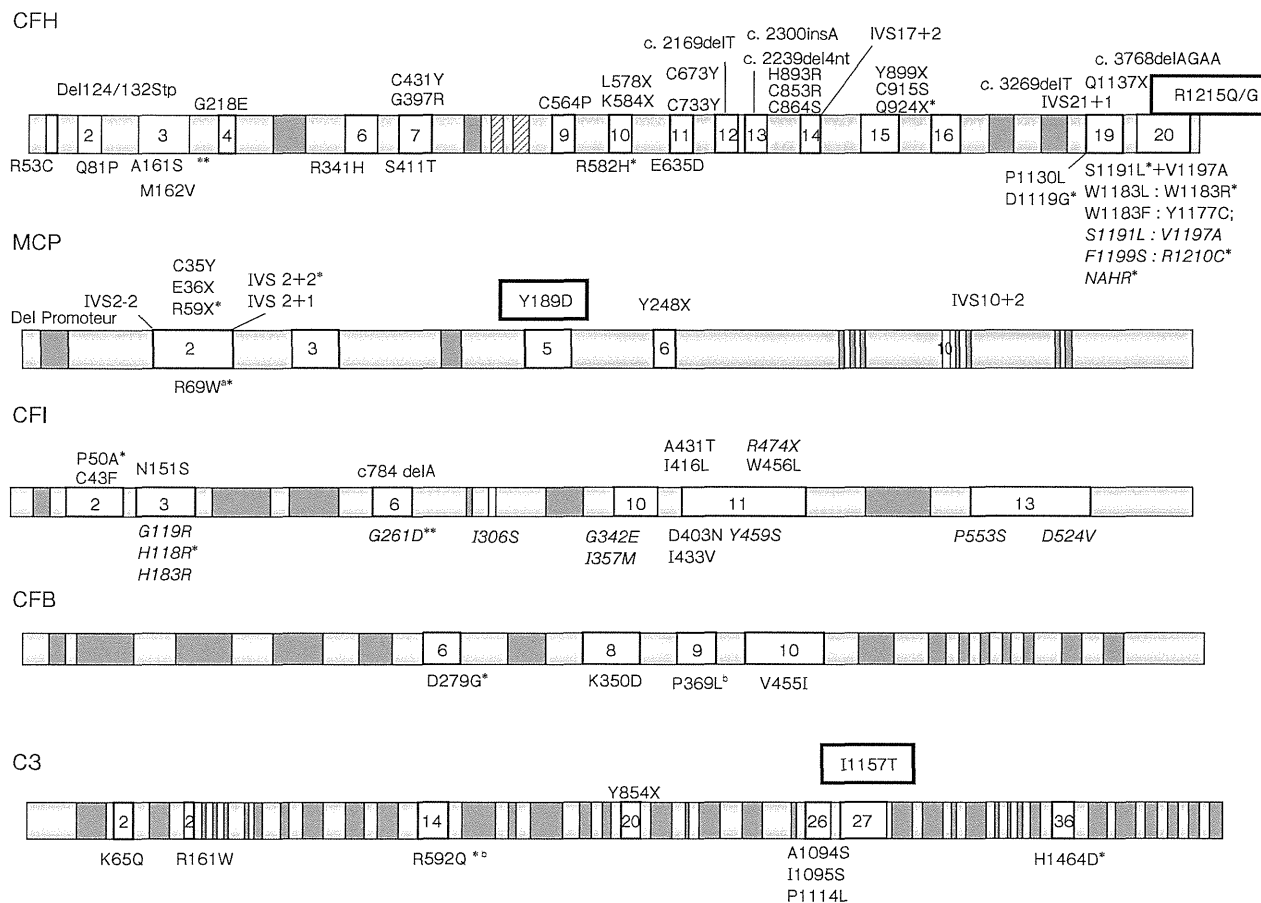


図 5 補体関連 aHUS の原因遺伝子と変異報告部位

変異の見つかったエクソンは白，日本人に多い変異は四角で囲ってある。(文献 14 より引用，改変)

(20~30%)が，本邦では 10% 弱程度である。CFH は C3b と結合し不活化，C3 転換酵素の分解促進などの役割を担う。100 以上の遺伝子異常が報告されているが，多くの変異は C3b や血管内皮に結合する領域である C 末端の変異である。

aHUS は小児の発症が多いが，CFH の変異では半数以上が成人発症と報告されており，腎予後・生命予後ともに悪い<sup>14)</sup>。

## 2) CD46(MCP)の異常

CD46，または membrane cofactor protein(MCP)と呼ばれ細胞膜上に発現する膜貫通型蛋白で，2003 年に家族性 HUS の原因遺伝子として報告された<sup>17,18)</sup>。日本人，欧米人でも aHUS の約 10% の原因とされる。CD46 は CFI の cofactor として C3b の分解を促進する。aHUS における CD46 の変異は細胞表面の CD46 の発現量を低下させるタイプと，発現量には影響を与えず C3b への結合能が低下するタイプが

存在する。CD46 の変異による aHUS は小児期に発症するが，腎生存率，予後は比較的良いことが知られている。

## 3) Complement factor I(CFI)の異常

2004 年に家族性 HUS で CFH に変異のない家系から CFI の変異が報告された<sup>19,20)</sup>。CFI はセリンプロテアーゼであり，CFI は CD46 や factor H の cofactor として働き，C3b と C4b を不活化する。本邦においては CFI による異常の報告はまだない。

## 2. 補体系を活性化する因子の異常による aHUS

### 4) C3 の異常

aHUS における C3 の heterozygous の変異は 2008 年に報告された<sup>21)</sup>。欧米において aHUS の C3 変異の占める割合は 10% 弱であるが，奈良県立医科大学と国立循環器病研究センター研究所における日本人の解析では，aHUS の原因の 40% 程度にのぼり，日本人においては C3 変異の割合が高い。C3b の CFH や CD46 への結合能が低下し C3b の分

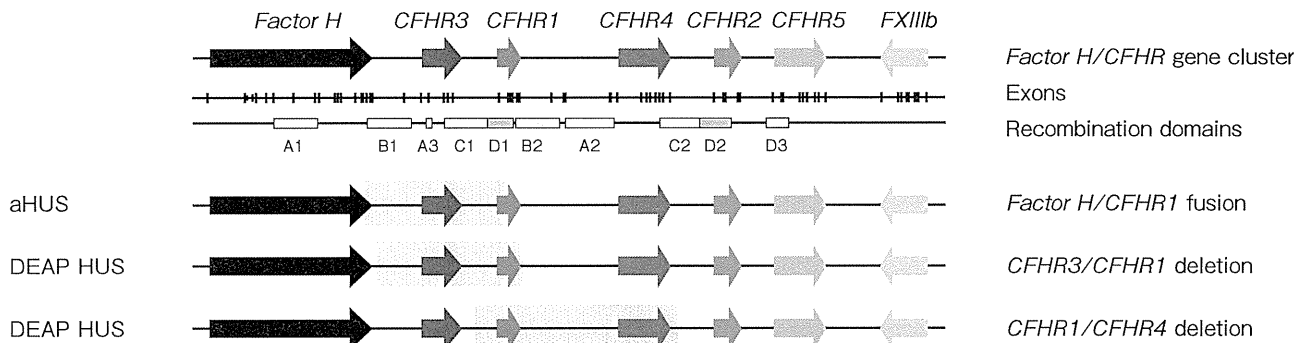


図 6 CFHR の遺伝子図(文献 25 より引用)

解が減少することによる補体系の活性が原因と考えられている<sup>22)</sup>。欧米では図 5 のように多彩な変異が報告されているが、日本人では I1157T の変異が多く、また、三重大学の報告では aHUS 患者において高頻度でこの変異が報告されており、本邦に多く、さらに地域性のある変異である可能性もある<sup>23)</sup>。

### 5) Complement factor B (CFB) の異常

CFB は C3 転換酵素の形成を促進する。CFB の変異による aHUS は 2007 年に報告された<sup>24)</sup>。この変異は gain-of-function の変異で、C3bBb の形成を促進する。欧米では aHUS の 1~2% 程度と原因としては稀であり、本邦でも同様に非常に稀な変異である。

### 6) Factor H 抗体による aHUS

aHUS 患者の約 8~10% で CFH に対する自己抗体の存在が 2007 年に報告され、この抗体は CFH の C 末端を認識し、CFH の C3 変換酵素への結合を阻害し、CFH による細胞保護作用を阻害する。factor H 抗体の出現は CFH 関連蛋白質 (complement factor H related: CFHR) 1~5 の遺伝子異常 (欠損, 融合) が関与していることが判明しており<sup>25)</sup>、これらの遺伝子異常により CFH に対する抗体が出現し、CFH の機能を阻害するものと考えられている。特に CFHR 遺伝子欠損により factor H 抗体が出現した aHUS は、DEAP-HUS (DEficiency of CFHR plasma proteins and Autoantibody Positive form of Hemolytic Uremic Syndrome) とも呼ばれている。factor H と CFHR 1~5 の遺伝子は図 6 のように染色体 1q32 の領域にクラスターを形成しており、nonallelic homologous recombination (NAHR) を起こしやすい領域である。最も頻度が高い異常は CFHR3-CFHR1 の欠損であり、factor H 抗体が陽性となり、aHUS 発症との関連が示唆されている。そのほかにも CFH/CFHR1, CFH/CFHR3, CFHR1/CFH の hybrid 遺伝子の形成, fusion protein 産生により factor H 抗体

が陽性となり aHUS が発症する例が報告されている<sup>26)</sup>。

特に CFHR1 領域の欠損が抗体出現と関連すると考えられているが、健常人でも認められる変異であることから、CFH 抗体の出現と疾患の関連については現在も詳細はわかっていない。ドイツとオーストリアのグループは、CFHR の変異と CFH 抗体の出現について健常人も含めて調査している。aHUS 患者のなかで CFHR1 欠損は 32% であり、CFHR1 欠損の aHUS 患者の 82% で CFH 抗体が陽性であり、CFHR1 欠損以外の aHUS 患者でも 6% に CFH 抗体陽性が認められた。一方で、健常人でも 3% 程度に CFHR1 遺伝子欠損が認められたが、CFH 抗体陽性は認められなかった。また、CFH 抗体陽性 aHUS 患者では初発や再発時に抗体価が上昇しており、CFHR1 遺伝子欠損患者が何らかの trigger により抗体が惹起されて aHUS を発症するものと考えられる<sup>27)</sup>。

## 凝固関連 aHUS 各論

### 7) Thrombomodulin (THBD) の異常

152 例の aHUS 患者のうち、7 例の患者で THBD の遺伝子異常が 2009 年に報告され、約 5% の aHUS の原因遺伝子とされる<sup>4)</sup>。380 例の健常人の遺伝子と比較して、健常人にはないアミノ酸置換を伴う 6 種類の THBD の変異を報告し、これらの変異体が *in vitro* で C3b 分解活性の低下を示すことから、補体系への関与も示唆されている。

この変異の一つである D486Y 変異は、4 家系の 4 症例で認められ predisposing factor とされているが、国立循環器病研究センター研究所の宮田敏行らは、吹田研究において健常人でも 2.2% でこの変異を保有していることを報告している。D486Y 変異に限らず、ある遺伝子変異が本当に病態と関連する変異であるかどうかを同定することは非常に困

難であり、最近「Nature」に出されたガイドラインでも、ある遺伝子変異が疾患と関連したものであるかを証明するにあたり、健常人や公共データベースとの遺伝子変異の比較、蛋白レベルでの機能解析などが推奨されているが<sup>28)</sup>、これらを施行しても疾患の原因となる変異であると断定することは困難であることを物語っている。

### 8) Diacylglycerol kinase $\epsilon$ (DGKE) の異常

劣性遺伝を示す aHUS 患者で、9 家系から DGKE の変異が Lemaire らにより 2013 年に報告された<sup>6)</sup>。DGKE は血管内皮細胞、血小板、podocyte に発現しており、diacylglycerols (DAG) は protein kinase C を活性化し血栓形成傾向を促進するが、DGKE は普段は DAG シグナルを抑制しており、DGKE の変異により DAG シグナルが活性化されることにより血栓形成傾向になると推定している。これらの患者の特徴としては、1 歳以下の発症で補体系の異常を伴わないことが報告されているが、2014 年の JASN には C3 軽度低下家系の報告もあり<sup>29)</sup>、今後のより詳細な報告が待たれる。また、DGKE の変異により MPGN 様の glomerular microangiopathy を呈するトルコの近親婚家系が報告されており<sup>5)</sup>、この報告では Lemaire らの報告とは違う変異であるためか 8 歳未満の発症であり、DGKE と腎病変との関連も報告されている。

### 9) Plasminogen (PLG) の異常

aHUS 患者 36 例の補体系、凝固系遺伝子の網羅的な解析により、2014 年に plasminogen 遺伝子が原因遺伝子として報告された<sup>7)</sup>。plasminogen 欠損に関連した変異であり、欠損により血栓形成が促進されると推定されている。

日本人においては奈良県立医科大学、国立循環器病研究センター研究所での上記の 1) から 7) までの遺伝子検査のスクリーニングにて、約 7 割程度の患者で遺伝子異常が判明している。

## おわりに

補体・凝固関連 aHUS の病態について概説した。今後も新規の遺伝子や、新規の変異部位の報告が続くと思われ、進歩の著しい分野である。本邦での遺伝子解析や疫学的調査が待たれる。また、エクリズマブも臨床使用が可能となっており、適応疾患、長期的な適正使用法についても検討が必要と思われる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文献

- Kaplan BS, Chesney RW, Drummond KN. Hemolytic uremic syndrome in families. *N Engl J Med* 1975; 292: 1090-1093.
- Thompson RA, Winterborn MH. Hypocomplementaemia due to a genetic deficiency of beta 1H globulin. *Clin Exp Immunol* 1981; 46: 110-119.
- Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1998; 53: 836-844.
- Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, et al. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361: 345-357.
- Ozaltin F, Li B, Rauhauser A, et al. DGKE variants cause a glomerular microangiopathy that mimics membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 377-384.
- Lemaire M, Fremeaux-Bacchi V, Schaefer F, et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet* 2013; 45: 531-536.
- Bu F, Maga T, Meyer NC, et al. Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 55-64.
- 日高義彦, 黒澤優子, 北原正志, 他. Factor H の遺伝子変異と蛋白機能異常が認められた溶血性尿毒症症候群の 1 例. *日小児腎臓病会誌* 2008; 21 (Suppl): 135.
- Sawai T, Nangaku M, Ashida A, et al. Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the Joint Committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society. *Pediatr Int* 2014; 56: 1-5.
- Sawai T, Nangaku M, Ashida A, et al. Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the Joint Committee of the Japanese Society of Nephrology and the Japan Pediatric Society. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 4-9.
- Scully M, Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br J Haematol* 2014; 164: 759-766.
- George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014; 371: 654-666.
- Mele C, Remuzzi G, Noris M. Hemolytic uremic syndrome. *Semin Immunopathol* 2014; 36: 399-420.
- Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 554-562.
- Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 60.
- Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361: 1676-1687.
- Noris M, Brioschi S, Caprioli J, et al. Familial haemolytic uraemic syndrome and an MCP mutation. *Lancet* 2003; 362: 1542-1547.
- Richards A, Kemp EJ, Liszewski MK, et al. Mutations in human complement regulator, membrane cofactor protein (CD46), pre-

- dispose to development of familial hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 12966-12971.
19. Kavanagh D, Kemp EJ, Mayland E, et al. Mutations in complement factor I predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 2150-2155.
  20. Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Blouin J, et al. Complement factor I : a susceptibility gene for atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 2004 ; 41 : e84.
  21. Fremeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2008 ; 112 : 4948-4952.
  22. Fan X, Yoshida Y, Honda S, et al. Analysis of genetic and predisposing factors in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol* 2013 ; 54 : 238-246.
  23. Matsumoto T, Fan X, Ishikawa E, et al. Analysis of patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated at the Mie University Hospital : concentration of C3 p. I1157T mutation. *Int J Hematol* 2014.
  24. Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J, et al. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 240-245.
  25. Skerka C, Chen Q, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement factor H related proteins (CFHRs). *Mol Immunol* 2013 ; 56 : 170-180.
  26. Valoti E, Alberti M, Tortajada A, et al. A novel atypical hemolytic uremic syndrome-associated hybrid CFHR1/CFH gene encoding a fusion protein that antagonizes factor H-dependent complement regulation. *J Am Soc Nephrol* 2014 June 5. Epub ahead of print.
  27. Hofer J, Janecke AR, Zimmerhackl LB, et al. Complement factor H-related protein 1 deficiency and factor H antibodies in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 407-415.
  28. MacArthur DG, Manolio TA, Dimmock DP, et al. Guidelines for investigating causality of sequence variants in human disease. *Nature* 2014 ; 508 : 469-476.
  29. Westland R, Bodria M, Carrea A, et al. Phenotypic expansion of DGKE-associated diseases. *J Am Soc Nephrol* 2014 ; 25 : 1408-1414.

# 1. 疾患から見た補体の活性化と制御

宮田 敏行\*・瀬谷 司\*\*  
Miyata Toshiyuki Seya Tsukasa

\*国立循環器病研究センター 脳血管内科 シニア研究員  
\*\*北海道大学大学院 医学研究科 免疫学分野 教授

**Summary** 補体の活性化は、炎症と全身のシステム応答に伴う生体防御を背景として起きている。補体 C3 はチオエステル結合を許す膜上に結合し、異物細胞は標的化される。健常の自己細胞は自己補体の標的を免れる。これは補体制御因子の働きによる。補体の関わる炎症は制御因子の機能不全で増悪する。希少疾患のゲノム解析から、病因不明の疾患が補体と制御因子の遺伝子 SNP、変異と連動して発症することが理解されてきた。病態には凝固系、免疫系はもちろん、細胞の exosome 応答、RNA による転写後調節などが複雑に絡む可能性がある。がん、感染症の微小環境と老化に伴う炎症も、補体系を含めた全身応答から見直す必要がある。

## はじめに

カブトガニやハエの生体防御は、微生物を取り込める「凝固」と菌を傷害する系が渾然一体である。ヒトの凝固系と補体系も XII 因子やキニン系、C1INH の根源の分子は不可分に集合する<sup>1)</sup>。しかし、それらは哺乳類では合目的に特化した系として確立し、したがってそれぞれの専門で学問大系が成立した。縦割りの体系の中で個々のタンパク質の機能が同定され、閉鎖系としての凝固系、補体系を語り、恐らく多くは語り尽くされた。やがてゲノムの時代、SNP の時代を経て、欠損症と調節の分子機構と病因が解明の途についた。現在、生体の複雑系の生命現象を凝固系、補体系の現有知識を基に総覧するには、我々の理解は十分ではない。我々はエピジェノムの解析から獲得形

質が遺伝する兆候まで見え隠れし、Dicer-RNAi, noncoding RNA などの RNA 制御が exosome によって水平(トランス)調節を行う仕組みも垣間見える時代を迎えている。補体や凝固がそのみで生命を語るものではないであろう。その意味で、補体も凝固線溶系も系の確立が主題の時代は終焉した。生体内でそれらが起動する場と意義、病態での他の系との連動によって発動する反応と生命の維持、慢性炎症、微小環境、老化などへの関与を展望する必要がある<sup>2)</sup>。

慢性炎症の成立には免疫細胞、代謝異常、組織破壊と修復が内因的に関与し、感染が外因的に修飾する。修復過程ではリプログラム遺伝子が起動し、急性応答から細胞の分化と増殖へ指向を変え、これを局所で語ると微小環境となり、時間軸で語ると老化になる。免疫細胞も炎症を促進する

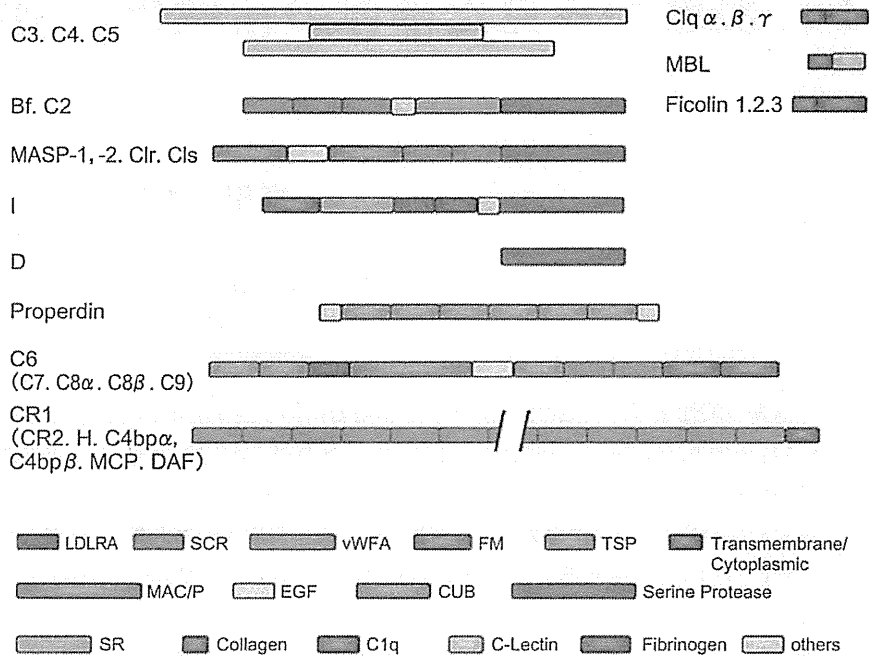


図1 補体系の蛋白質とドメイン構造

LDLRA: LDL レセプター A, SCR: short consensus repeats, vWFA:フォンビルブラン  
ドファクター (Ⅷ因子), FM:ファクター I モジュール, TSP: Thrombospondin-like do-  
main, MAC: 膜融合複合体, EGF: 成長因子ドメイン, CUB: Ca<sup>++</sup>結合ドメイン, SR:  
vWFA 様ドメイン

補体系蛋白質のドメインは機能を反映する例が多い。図は各補体因子ファミリーの共通性  
を示す。(文献3より改変)

だけでなく、鎮静するものもある。その中にマク  
ロファージ、内皮細胞の傷害と、その周辺で起き  
る凝固系、補体系の活性化がある。したがって、  
腫瘍局所の微小環境における凝固・補体系と、動  
脈硬化粥状部の血小板凝固・補体系は、その動態  
が異なっても不思議は無い。関与する免疫細胞、  
サイトカインプロファイルも異なる。老化で一般  
に免疫系は下降するが、補体系は変わらない。免  
疫系の下降は自己免疫や腫瘍増殖の頻度を上げ、  
感染応答への不安定性を煽動する。その中で凝  
固・補体活性化があり、炎症の母体は揺籃する。

本稿は「補体系の活性化と制御」という主題だ  
が、補体そのものを閉鎖系で語ることは著者らの

任ではない。生態と病態の複雑系の中から補体の  
関連するいくつかの事象(欠損症)を上げ、病態と  
生命応答の観点から解説を行う。

### 1. 補体と制御因子の構造

補体は機能ドメインの集合を成す。regulator  
of complement activation (RCA) 蛋白質は  
short consensus repeats (SCR) の繰り返し構造  
をとる。C1q は MBP とともに、C-type lectin,  
C1r, C1s, C2, factor D, factor B は全て Serine  
protease である。その基質 C4, C3, C5 は、 $\alpha$ 2  
マクログロブリンや膜タンパクの CD109 と相同



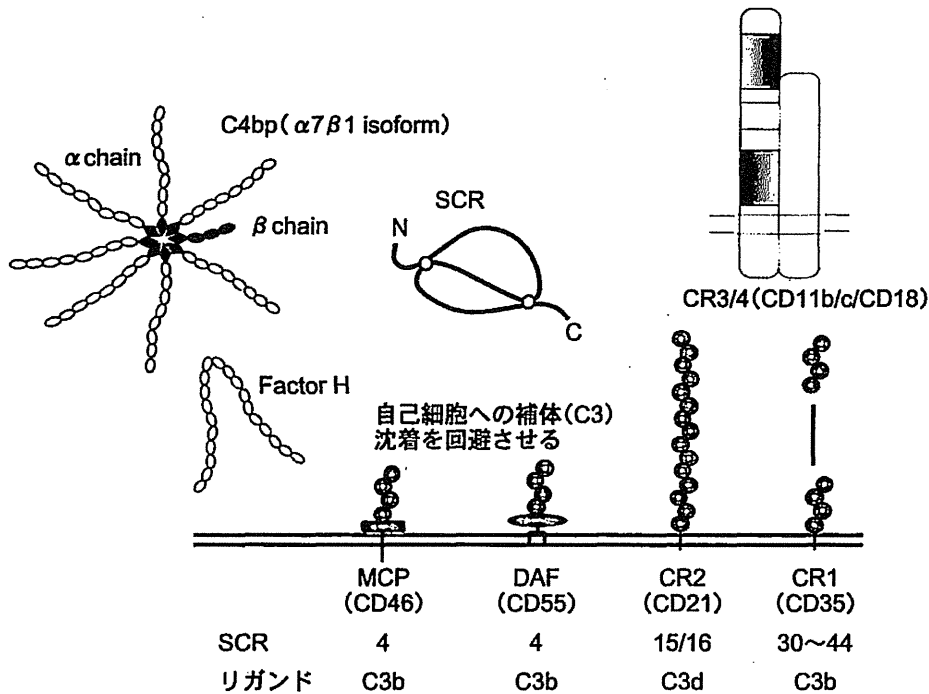


図2 補体制御因子群と補体レセプター

補体制御因子は short consensus repeats (SCRs) を基調に構成され、いくつかの SCRs が C3b, C4b との結合に関与する。CD46 以外では細胞質内ドメインは発達していない。補体レセプターは SCR を基調にするもの他に、β2-integrin ファミリーの CR3, CR4 がある。(筆者作成)

性のあるファミリー蛋白質である。C6, C7, C8, C9 は膜侵襲の共通ドメイン (MAC/P) を持つ<sup>3)</sup>。これらの構造は図1にまとめた。

C3 ステップの補体制御因子は RCA 蛋白質とも呼ばれ、H因子 (factor H: CFH), C4b-binding protein (C4bp), complement receptor type 1 (CR1, CD35), complement receptor type 2 (CR2, CD21), decay-accelerating factor (DAF, CD55), membrane cofactor protein (MCP, CD46) の順に機能蛋白質として同定された (図2)。これら制御因子が RCA 遺伝子クラスターを形成することが間もなく示され、ヒトでは染色体 1q32 領域にマップされた<sup>4)</sup>。

蛋白質の結晶構造解析が進み、C3, C4, C5 やセリンプロテアーゼ系は、ほとんど構造解析から機能が語られている。

## 2. 補体系の機能

補体系はヒト血清蛋白質の5%を占め (図1)、活性化によって微生物、非自己細胞を傷害する。補体にとっての「自己」とは、自己補体を制御する CD35, CD46, CD55 などを表現し、かつ C3 を沈着させる場 (チオエステルの求核基) の無い細胞のことである<sup>5)</sup>。後期成分は CD59 などの阻害因子によって制御される。補体の活性化とは、C1q/

CFH (factor H ; H因子) C4bp (C4b-binding protein) CR1 (complement receptor type 1)  
CR2 (complement receptor type 2) DAF (decay-accelerating factor) MCP (membrane cofactor protein)

MBL, C3, C9のエフェクターを侵入異物に標識せしめることである。活性化の機構は補体の各成分が所定の順番で蛋白構造の活性変換を起こすことで、基本的には凝固系と近似の血漿酵素系がC3までの膜沈着を、非酵素的な複合体形成がC5b-9の膜沈着を誘起する<sup>1)</sup>。これらは元来個々に独立の細胞標識系であったものが<sup>2)</sup>、進化の過程で1つの補体系に統合したものである。それぞれに独自の制御系があるゆえである。C1qはレクチン、C9はリンパ球の細胞傷害因子perforinのファミリーである。血漿の補体成分は活性化される際に大部分が消費される。この過程で種々の生理活性物質を放出する。感染など異常状態の終息のために、あるいは過剰の自己活性化を制御するために、制御因子の活動は恒常性の維持に必須となる。補体欠損症と自己免疫疾患の関連は早くから指摘されたが、C9欠損のように必ずしも顕在化しない例も知られている<sup>3)</sup>。

補体の活性化は分子的に異なった3つの経路を起点にする。古典経路、代替経路、レクチン経路と呼ばれるが、他文献<sup>7)</sup>に詳しいので、分子機構をここでは改めて論じない。C3, C5が活性化の限定分解のとき、アナフィラトキシンC3a, C5aを遊離し、血管透過性、ミエロイド細胞の遊走を促進する。C2の断片C2bがkinin様活性を持つと報告されたが、HAEの原因物質と同定されるには至っていない。C3dg, C3eなどC3の断片の生理活性が報告されたが、生体での再現性に乏しい。C3の膜結合断片、C3b, C3bi, C3dは、補体レセプターCR1, CR3/4, CR2のリガンドであり、レセプター発現細胞を介して強い生理活性を発揮する。これらについては別項を参照されたい。C3は基本的に分子集合型protease C3コンベルターゼの基質で、C3bとして膜沈着を起こすが、さらにprotease I因子によってリガンド変

換を誘起し、レセプターの交換を行う。この機構と生理的意義は図3に示した。

### 3. 補体の制御機構と意義

補体制御はC3bまたはC4bのC3コンベルターゼ形成を阻害し、C3b/C4bの増幅的活性化を抑えることである。2つの制御モードが知られており、C3b/C4bからBb/C2aの解離を促進し、C3コンベルターゼの安定寿命を縮める(decay-accelerating activity)、またはC3b/C4bをI因子(CFI)のコファクターとして不活性型に限定分解する(cofactor activity)ことで後続補体経路の活性化を抑える(図2)。前者は阻害が可逆的(C3b/C4bは機能的に復活し得る)であるのに対し、後者は不可逆的である<sup>4)</sup>。CR2以外の全てのRCA蛋白質がC3b, C4bに解離促進かコファクター活性を発揮する。液相のCFH, C4bpの生理機能は、C3b/C4bの機能を抑えることで補体の消耗を防ぐことである。一方、MCP, DAFは同一膜上のC3b/C4bを機能阻害して、補体から自己細胞を守るように働く(図3)。これらの欠損症から、補体制御の生理機能が病態と不可分であることが示された。CFHやMCPの補体制御能が生体の恒常性の維持に重要なことは、最近見出された非典型溶血性尿毒症症候群(atypical hemolytic uremic syndrome: aHUS)および加齢黄斑変性症(age-related macular degeneration: AMD)がこれらの制御因子の機能不全と関連することより明らかになった<sup>5)</sup>。

補体の沈着がオプソニンとしてマクロファージによる貪食を促進することは早くに知られた。それを担うレセプターがCR3/CR4である。CR3/CR4はマクロファージと樹状細胞サブセットに発現し、抗原の取り込みに寄与していると考

aHUS (atypical hemolytic uremic syndrome ; 非典型溶血性尿毒症症候群)

AMD (age-related macular degeneration ; 加齢黄斑変性症)

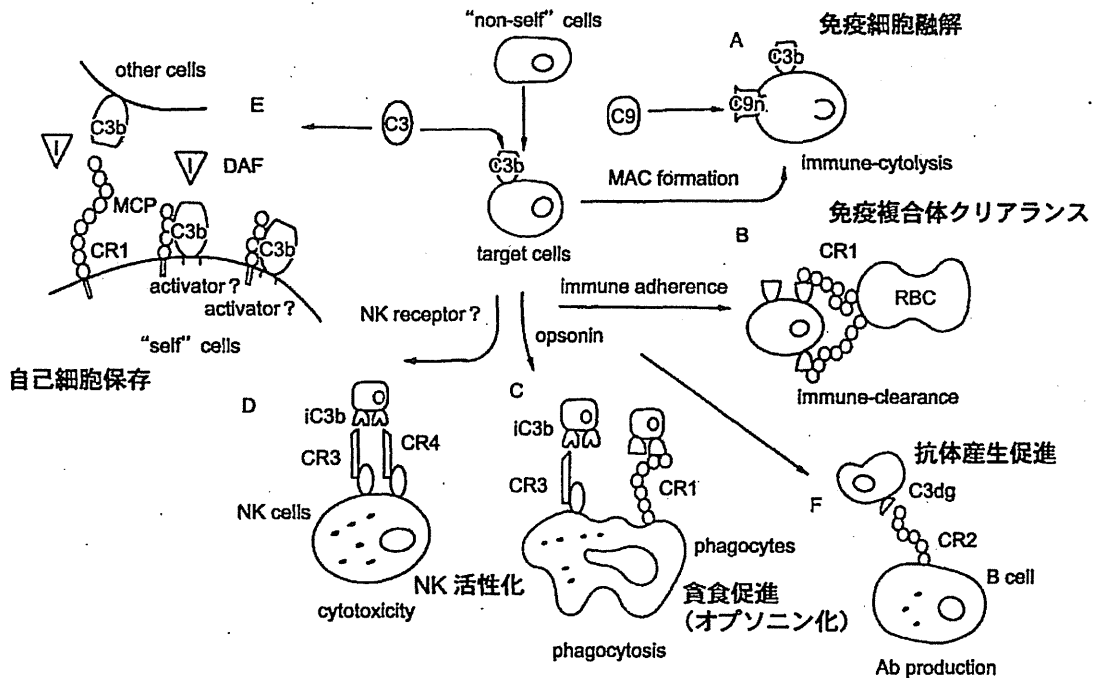


図3 補体の誘起する免疫応答

異物細胞に補体が沈着すると、免疫細胞融解を誘導し、細胞は破壊される(A)。C3bの標的化からC9までが膜に複合体を形成した結果起きる。C3b標的細胞は血中の赤血球とロゼットを形成する。これはCR1とC3bの結合に起因し、細胞複合体は肝臓に運ばれ、組織マクロファージなどが処理する(B)。標的細胞上のC3bまたはCFIの限定分解産物C3biはオプソニンと呼ばれ、マクロファージによる食食を促進する(C)。C3b/C3biはNK細胞と標的細胞の接着を促し、NK細胞傷害を上げる(D)。標的細胞のC3biがさらに限定分解を受けてC3dgになると、B細胞のCR2との結合性が増し、抗体産生を促進する(F)。一方、自己細胞にはCD46(MCP)、CD55(DAF)が発現しており、C3bの機能を阻害する。したがって、自己細胞は自己補体から守られる(E)。(筆者作成)

えられている。細胞内はシグナル経路があり、PLC $\gamma$ やPI3Kなどを活性化するといわれるが、Fc $\gamma$ やDectin経路との重複が指摘されており、補体刺激のみで起きるシグナルの査定は遅れている。CR1は免疫粘着反応、CR2は抗体産生の増強に関与するが、細胞内ドメインは小さく、シグナル伝達の報告は少ない。

CD46はワクチン株の麻疹ウイルス、ヘルペスウイルスなど、いくつかのウイルスのレセプターとして機能する。細胞内ドメインを持ち、シグナル伝達を行う。CR2はEBVのレセプターとして著明である。ウイルスは変異の度にレセプターを

変えるが、補体レセプターは感染の際に微生物レセプターとしてよく使われる<sup>9)</sup>。

傷害組織とその周辺で起きる補体活性化と血液凝固、さらに炎症の誘起に、補体と制御系がどう関わるかが今後の解析課題として残される。

#### 4. 補体遺伝子の変異と疾患

ヒトゲノム配列が解明され、多くのヒト疾患が遺伝子レベルで説明可能となった。疾患に対して大きな影響を与える遺伝子変異は、一般的に頻度が極めて稀である。一方、頻度の高い変異は関連

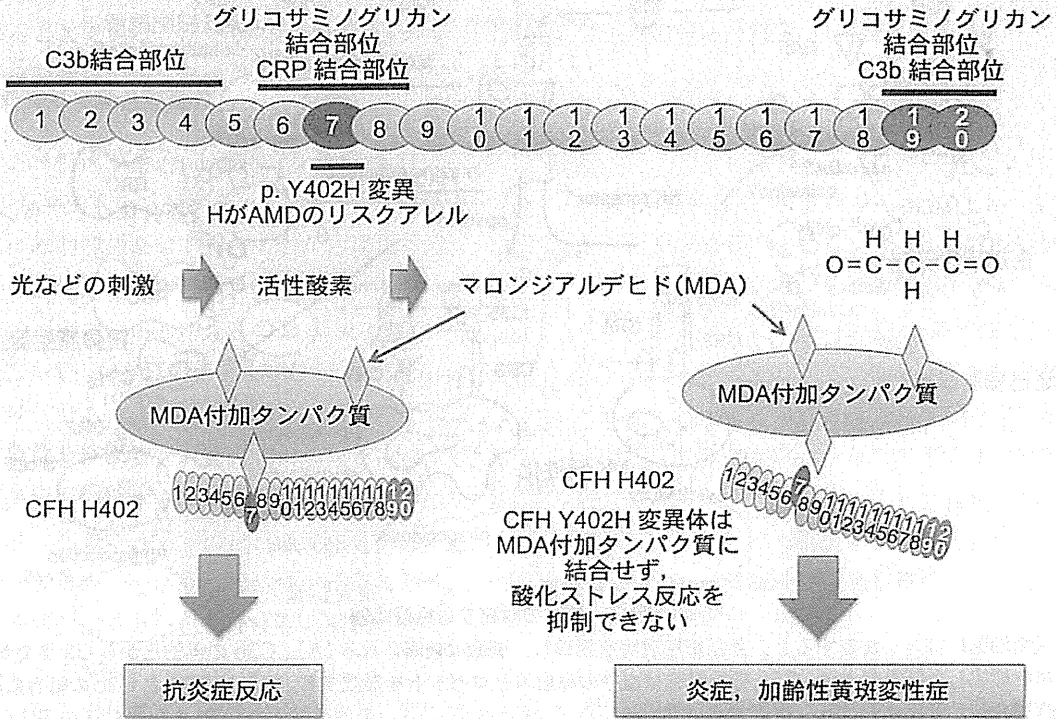


図4 CFH p.Y402H 変異の加齢性黄斑変性症 (AMD) における機能

CFH p.Y402H 変異の H402 は AMD のリスクになる。このメカニズムは次のように考えられている。光刺激などによって生じる活性酸素はマロンジアルデヒド (MDA) を形成し、MDA はタンパク質に付加し、MDA 付加タンパク質は自然免疫系で認識され炎症反応を惹起する。CFH Y402 は MDA 付加タンパク質へ結合することにより炎症を抑制するが、CFH H402 は MDA 付加タンパク質への結合能が低下しているため炎症抑制能が低い。(筆者作成)

解析を用いて疾患との関連性が調べられ、疾患発症に対するオッズ比は一般的に低いことが明らかになっている<sup>10)</sup>。次項では、補体遺伝子に見られる遺伝子変異の中から、機能に影響を与え、かつ疾患発症リスクを上げることが明らかになっている変異について記述したい。

### 5. 補体制御因子CFH p.Y402H変異と加齢黄斑変性症 (AMD)

CFHは約60アミノ酸残基からなるSCRが20個つながった構造をとる(図4)。SCR19-20は塩基性アミノ酸に富み、細胞表面の陰性荷電物質

(糖鎖の末端に位置するシアル酸やグリコサミノグリカンであるヘパラン硫酸)への結合能、およびC3b結合能をもつ。CFHが補体制御因子として働く際、CFHはSCR19-20を介して細胞に付着し、SCR1-4が細胞上に沈着しているC3bに結合し、プロテアーゼCFIによるC3bの切断分解により不活化を促進する。すなわち、CFHは細胞表面とC3bに結合し、CFIによるC3b分解を促進する補体制御因子である。CFHが自己細胞の表面に結合することが、補体による細胞障害からの保護に重要な役割を果たしている。特に、SCR19-20は自己細胞へCFHを局在化させるために重要な役割を果たしているため、aHUS患者

に見られるCFH変異の多くはSCR19-20に同定されていて、日本人にもこの領域に変異が同定されている<sup>11)</sup>。これらのミスセンス変異によりCFHが自己細胞表面の陰電荷物質に結合できなくなり、補体が過剰に活性化されると考えられる。CFH SCR1-4とC3bの複合体およびSCR19-20とC3bの複合体の立体構造は、X線結晶構造解析法で解かれている。

AMDは先進国の失明の大きな要因である。2006年、AMD患者96人と正常コントロール50人を対象に、全ゲノムに散在する約11.5万カ所の遺伝子多型がタイピングされ、CFHのp.Y402H変異のHアレルがAMDのリスクになることがScience誌に3報報告された<sup>12)</sup>。これはゲノム網羅的関連解析の威力をまざまざと示した好例であった。CFH p.Y402H変異は頻度の高いミスセンス変異であり、白人でのアレル頻度は0.36、日本人では0.07であり、人種により頻度がかなり異なる。p.Y402H変異はSCR7ドメイン内にある(図4)。SCR7はヘパリンやC-reactive proteinへの結合能を持つことが知られている。aHUSやC3腎症ではCFHの遺伝子変異が素因となるが、CFH p.Y402H変異はこれらの疾患と関連を示さない。p.Y402H変異の機能的な意義に関しては不明であった。

マロンジアルデヒド(MDA)は活性酸素により生成する脂質の過酸化物であり、生体内で広く生成される物質である(図4)。MDAはタンパク質に付加する性質をもち、MDA付加タンパク質は自然免疫系で認識され、炎症反応を惹起することが知られている。2011年、プロテオーム解析により固相化したMDAに結合する血漿タンパク質としてCFHが単離された<sup>13)</sup>。CFHはマロンジアルデヒドが誘導するマクロファージと網膜色素上皮細胞でのIL-8産生を低下させ、眼におけるマ

クロファージ浸潤、炎症、血管新生に係わる遺伝子発現を低下させる。大変興味深いことに、AMDのリスクをあげるCFH H402は、CFH Y402よりMDAへの結合が減弱していた。

これらの結果は次のように考えられる(図4)。CFHはSCR7を介して、傷害された網膜上皮細胞の膜上のグリコサミノグリカンや酸化リン脂質、酸化ストレスの産物であるMDA付加タンパク質に結合し、網膜上皮細胞を補体の攻撃から守っていると考えられる<sup>14)</sup>。AMDのリスクをあげるCFH H402変異体は酸化ストレス産物に対する結合が弱いので、細胞表面で起こる補体反応を十分に抑制できない。H402変異体を持つヒトでは、沈着したC3bはiC3bに不活化されにくくなり、細胞表面で補体が活性化することとなる。また、H402変異体を持つヒトでは、MDA付加タンパク質への結合力が弱く、酸化ストレス反応を抑制する能力が低く、引き続き炎症反応が進行すると考えられる。補体により傷害された網膜上皮細胞は炎症性サイトカインを分泌し、周辺のマクロファージを活性化する。この慢性炎症が、加齢で生じるAMD発症の素因となる可能性が指摘されている<sup>15)</sup>。

CFHR1とCFHR3の遺伝子欠損(図5)がAMD発症に対して保護的に働くことが明らかになっている<sup>15)</sup>。両遺伝子の欠損の一般人口での頻度は2%から20%まで幅があり、民族により異なる。CFHR1、CFHR3、CFHの3つのタンパク質のC末端SCRドメインのアミノ酸配列は極めて相同性が高い。具体的には、CFH SCR18とCFHR1 SCR3では3残基の違い、CFH SCR19とCFHR1 SCR4は全て同一、CFH SCR20とCFHR1 SCR5では2残基の違いである(図5)。このように高いアミノ酸配列の相同性を持つので、CFHR1とCFHR3はCFHが細胞上の酸性グ

MDA (マロンジアルデヒド)

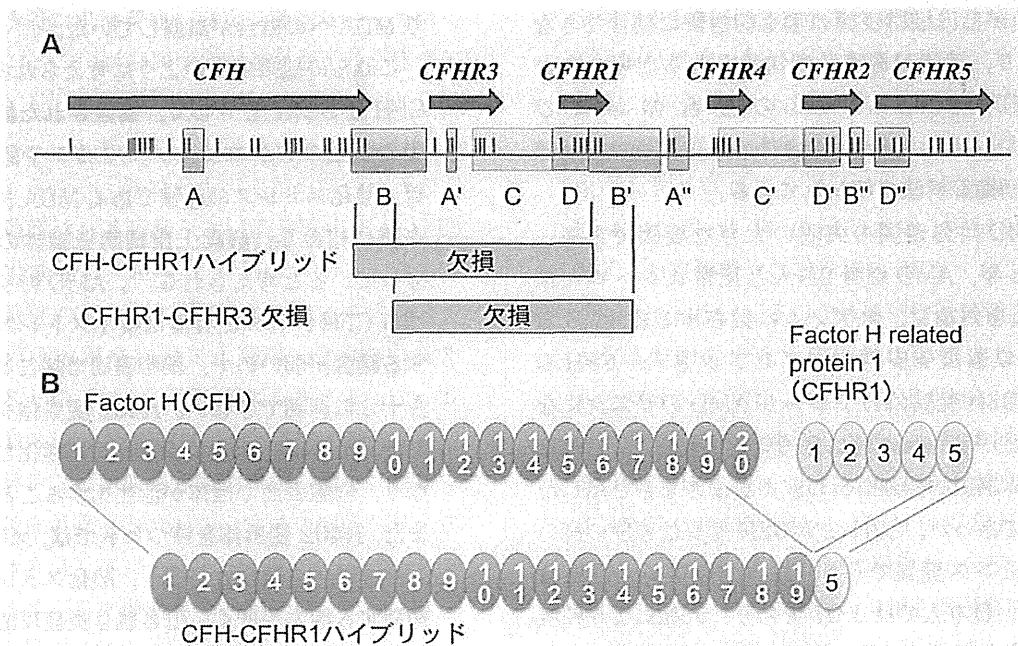


図5 染色体 1q32 領域に位置する CFH/CFHR1-5 遺伝子構造と遺伝子欠損によって生じる CFH-CFHR1 ハイブリッドタンパク質

(A) CFH/CFHR1-5 遺伝子領域の塩基配列の相同性が高い領域を A から D で示した。これらの一部が欠損すると、CFH-CFHR1 ハイブリッドタンパク質や CFHR1-CFHR3 遺伝子欠損が生じる。前者の頻度は低いが、後者の頻度は比較的高い。(B) CFH-CFHR1 ハイブリッドタンパク質のドメイン構造を示す。CFH-CFHR1 ハイブリッドタンパク質保有者は CFH に対する自己抗体が生じ、溶血活性が高く、aHUS 発症のリスクになる。(筆者作成)

リコサミノグリカンに結合するのを競合的に阻害し、CFHR1 と CFHR3 は CFH 活性を弱める働きを持つ。したがって、CFHR1 と CFHR3 が欠損すると細胞表面への CFH の局所的な結合が増加し、CFH の保護的な作用が増す。これが、両遺伝子の欠損が AMD 発症に保護的な効果を示す説明とされている。

## 6. CFHR1/R3 タンパク質の完全欠損と CFH 自己抗体による非典型溶血性尿毒症候群 (aHUS)

aHUS では、補体制御因子である CFH, MCP, CFI, THBD 遺伝子の機能消失型変異、補体因子

である C3 と CFB 遺伝子の機能亢進型変異、CFH に対する活性中和自己抗体により、主に血管内皮細胞が補体の攻撃を受けて微小血管障害を生じ、急性腎障害などの病態を示す。前述のように、塩基配列の相同性が極めて高い SCR の繰り返し構造を持つ遺伝子が、染色体 1q32 領域に遺伝子クラスターを形成して存在する。中でも、CFH, CFHR3, CFHR1, CFHR4, CFHR2, CFHR5 は、図 5 に示すように塩基配列の相同性が高い領域が散在するので、遺伝子の欠損や重複が起こりやすい。2008 年、CFH 抗体陽性 aHUS 患者では、CFHR1/R3 タンパク質の完全欠損もしくは血中の抗原量が極めて低いことが明らかになった<sup>16)</sup>。

147人のaHUS患者のうち、16人の小児患者(11%に相当)がCFH自己抗体を保有していた。16人の自己抗体患者のうち、14人はCFHR1/R3タンパク質が全く検出されず、2人はCFHR1/R3タンパク質がわずかししか検出されなかった。また、このCFHR1/R3タンパク質欠損・低下を示すCFH自己抗体患者16人に加え、自己抗体を持たないがCFHR1/R3タンパク質の欠損を示す6人がaHUS患者群に見られた(合わせて22人、全体の15%)。一方、コントロール群では、100人の健常者には自己抗体保有者はゼロで、CFHR1/R3欠損者はわずか2名(2%)であった<sup>16)</sup>。

CFHの自己抗体はSCR19-20をエピトープとする抗体を含むので、自己抗体患者では自己抗体によりSCR19-20がマスクされることになる。その結果、CFHが細胞表面に結合できなくなり、CFIによるC3bの切断が低下し、生き残ったC3bにBが結合し、C3コンベルターゼであるC3bBbを形成して補体系が活性化し、C5コンベルターゼ(C3bBbC3b)が形成されて膜侵襲複合体が形成される。このように、CFH SCR19-20に対する自己抗体の出現は、補体の過剰な活性化につながる。

それでは、どうしてCFHR1/R3タンパク質欠損・低下は、CFHの自己抗体の出現につながるのだろうか。この点を説明できる研究はない。CFHやCFHR1/R3を含む領域は極めて塩基配列の相溶性が高いので、CFHR1/R3タンパク質の完全欠損は、この領域の遺伝子のホモ欠損で説明される(図5の「CFHR1-CFHR3欠損」)<sup>17)</sup>。また、欠損はいくつかのタイプに分類されており、FH/CFHR1ハイブリッドタンパク質が発現するような欠失も報告されている(図5の「CFH-CFHR1ハイブリッド」)。このハイブリッド遺伝子では、CFH SCR1-19とCFHR1 SCR5がつながったハイブリッドタンパク質を発現する<sup>18)</sup>。こ

のCFH-CFHR1ハイブリッドタンパク質を含む血液は溶血活性が高く、補体抑制能が低いことが示されている。CFH SCR20とCFHR1 SCR5の間には、2残基のアミノ酸残基の違いがあり、この違いが羊赤血球の溶血活性に影響し、かつCFHの補体制御活性の低下につながり、aHUS発症のリスクを上げると考えられる。

羊赤血球の溶血活性はしばしば補体活性化の指標に用いられるが、①CFHのSCR19-20内のミスセンス変異、②CFH自己抗体、③CFH-CFHR1ハイブリッドタンパク質が、溶血活性を亢進する要因として知られている。

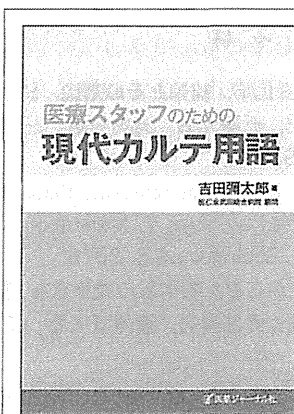
## おわりに

補体系は極めて多くのタンパク質が相互に作用して多彩な生物反応を示し、疾患としてもいくつかの診療科にまたがるものが多い。補体の研究が進むにつれ、その複雑さのため、他領域の研究者には近づきにくい領域となっている。生物反応として補体は複雑であるという印象が広まっている。しかし、発作性夜間血色素尿症や非典型溶血性尿毒症症候群に著効を示す抗補体薬が登場したことを背景に、補体の活性化と制御の研究は別の角度から展開されるものと考えられ、活性化と制御の研究の重要性は増している。

## 文献

- 1) 長澤滋治:補体の生化学, 補体とその周辺. 編集: 高田明和, 山下昭, 近藤元治, 高橋守信, 医歯薬出版, p19-67, 1981.
- 2) Seya T: Prologue in Inflammation, Immunity and Cancer. Edited by Seya T, Matsumoto M, Udaka K, Sato N. Springer p4-8, 2015.
- 3) 野中 勝: 遺伝子からみた補体系の成り立ち 補体学への招待. 編集: 大井洋之, 補体研究会, p53-57, 2002.
- 4) Liszewski MK, Post TW, Atkinson JP: Mem-


- brane cofactor protein (MCP or CD46) : newest member of the regulators of complement activation gene cluster. *Annu Rev Immunol* 9 : 431-455, 1991.
- 5) 瀬谷 司 : Membrane cofactor protein (CD46) の抗体によって誘起される補体依存性腫瘍細胞障害. *臨床免疫* 23 : 1329-1338, 1991.
- 6) 稲井真弥 : 補体研究の最前線. *日本臨床* 41 (4) : 750-755, 1983.
- 7) Fujita T : Evolution of the lectin-complement pathway and its role in innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2 (5) : 346-353, 2002.
- 8) Zipfel PF, Heinen S, Józsi M, et al : Complement and diseases : defective alternative pathway control results in kidney and eye diseases. *Mol Immunol* 43 (1-2) : 97-106, 2006.
- 9) Seya T : Human regulator of complement activation gene family proteins and their relationship to microbial infection. *Microbiol Immunol* 39 : 295-305, 1995.
- 10) Consortium CAD, Deloukas P, Kanoni S, et al : Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 45 : 25-33, 2013.
- 11) Yoshida Y, Miyata T, Matsumoto M, et al : A novel quantitative hemolytic assay coupled with restriction fragment length polymorphisms analysis enabled early diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome and identified unique predisposing mutations in Japan. *PLoS One* 10 : e0124655, 2015.
- 12) Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al : Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 308 : 385-389, 2005.
- 13) Weismann D, Hartvigsen K, Lauer N, et al : Complement factor H binds malondialdehyde epitopes and protects from oxidative stress. *Nature* 478 : 76-81, 2011.
- 14) Shaw PX, Zhang L, Zhang M, et al : Complement factor H genotypes impact risk of age-related macular degeneration by interaction with oxidized phospholipids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109 : 13757-13762, 2012.
- 15) Hughes AE, Orr N, Esfandiary H, et al : A common CFH haplotype, with deletion of CFHR1 and CFHR3, is associated with lower risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet* 38 : 1173-1177, 2006.
- 16) Jozsi M, Licht C, Strobel S, et al : Factor H auto-antibodies in atypical hemolytic uremic syndrome correlate with CFHR1/CFHR3 deficiency. *Blood* 111 : 1512-1514, 2008.
- 17) Zipfel PF, Edey M, Heinen S, et al : Deletion of complement factor H-related genes CFHR1 and CFHR3 is associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *PLoS Genet* 3 : e41, 2007.
- 18) Venables JP, Strain L, Routledge D, et al : Atypical haemolytic uraemic syndrome associated with a hybrid complement gene. *PLoS Med* 3 : e431, 2006.



## 医療スタッフのための 現代カルテ用語

医仁会武田総合病院 顧問 吉田 彌太郎 著

A5判 600頁 定価(本体9,500円+税) 送料実費  
ISBN978-4-7532-2665-8 C3047


**株式会社 医薬ジャーナル社** 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 ( 振替番号 )  
 〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKiビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369 (00910-1-33353)

<http://www.iyaku-j.com/> 書籍・雑誌バックナンバー検索, ご注文などはインターネットホームページからが便利です。



# TMA : HUSとatypical HUS



南学 正臣



吉田 瑤子



加藤 秀樹

**Key words** 非典型溶血性尿毒症症候群, 血栓性微小血管症, 補体, 急性腎障害

## 1. 血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy : TMA) とは

血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy : TMA) は微小血管症性溶血性貧血, 消費性血小板減少, 微小血管内血小板血栓を三主徴とする症候群である。TMAにはADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type I motifs 13) 低下による血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP), 病原性大腸菌による血管内皮障害に起因する溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome : HUS), その他のTMAがあり, その他のものを広義に非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical HUS, aHUS) と称する。最近では, その中で特に補体系の異常な活性化 (補体調節蛋白の遺伝子変異, 自己抗体など) による血管内皮障害に起因するものをatypical HUS(狭義), これ以外の薬剤, 移植, 膠原病な

どに伴うものを二次性TMAとする分類が提唱され, 個々の疾患に応じた適切な治療の施行のためにも, より適切な分類であると思われる。

## 2. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)

TTPは溶血性貧血, 血小板減少, 急性腎障害, 発熱, 動揺性精神神経障害を五徴とする重篤な全身性疾患である。止血因子であるvon Willebrand因子 (von Willebrand factor : VWF) の特異的切断酵素であるADAMTS13活性低下は微小血管における血栓形成を助長するが, TTPではADAMTS13活性が著明に低下 (<10%) しており, 後天性の場合, ADAMTS13に対する自己抗体が検出される。ADAMTS13の遺伝子異常による先天性のものはUpshaw-Schulman症候群と呼ばれる。

後天性TTPの治療としては, 血漿交換により循環血漿中の抗ADAMTS13抗体と超大型VWF

東京大学大学院医学系研究科腎臓内科学/内分泌病態学

112<sup>th</sup> Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Educational Lecture : 7. Thrombotic microangiopathy : HUS and atypical HUS.

Masaomi Nangaku, Yoko Yoshida and Hideki Kato : Division of Nephrology and Endocrinology, the University of Tokyo Graduate School of Medicine, Japan.

本講演は, 平成27年4月11日 (土) 京都市・みやこめっせ (京都市勧業館) にて行われた。

多量体の除去およびADAMTS13の補充をすることが有効である。緊急性があり、血漿交換のためのバスキュラーアクセスが確保できない場合などには、応急的に血漿輸注をする場合もある。血小板輸血は原則回避するが、重度な活動性出血のような状況では救命のために施行されることがある。

### 3. 溶血性尿毒症症候群 (HUS)

HUSは微小血管症性溶血性貧血、血小板減少、急性腎障害を三主徴とする疾患である。志賀毒素産生性大腸菌感染による腸炎に続発する典型HUSが大半を占め、これは小児に多い。病原性大腸菌感染による血性下痢が先行するが、後述のatypical HUSも感染などのtriggerで発症し、さらに虚血性腸炎を伴うこともあり、血性下痢の有無による両者の鑑別は難しい。

治療は、溶血性貧血、急性腎障害等に伴って起こる諸症状への支持療法が基本である。厳格な水・電解質・血圧の管理が重要で、腎不全が進行して尿毒症症状、体液過剰、電解質異常などが出現した場合には透析療法を行う。溶血性貧血が進行した場合は輸血を考慮する。血小板輸血は原則回避するが、重度な活動性出血のような状況では救命のために施行されることがある。

### 4. 非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical HUS)

atypical HUSは、広義にはTTPとHUS以外の全てのTMAを指す。2012年には日本腎臓学会と日本小児科学会から合同でatypical HUSの診断基準が発表された<sup>1,2)</sup>。最近では、その中の特に補体系の異常な活性化に起因するものをatypical HUS (狭義)として、その他の薬剤、移植、膠原病などに伴うTMAを二次性TMAとする分類が提唱されている。厚生労働省の難病診断基準には「日本腎臓学会/日本小児科学会合同委員会

によるatypical HUSの診断基準は、“血栓性微小血管症 (TMA) から志賀毒素によるHUSおよびADAMTS13活性著減によるTTPを除いたもの”としているが、一部の欧米の論文ではこの補体制御異常によるatypical HUSのみに対してatypical HUSという用語を使用している場合があり、注意を要する」と記載されている。今後の国際的な分類や名称の統一が待たれるところであり、これらの点を踏まえ、現在、日本腎臓学会/日本小児科学会合同診断基準改訂委員会が診断基準の改訂作業を行っている。

#### 1) 補体の異常によるatypical HUS

補体系の遺伝子異常あるいは自己抗体により、補体第二経路の過剰な活性化が起こり、血管内皮細胞障害を起こして発症する、溶血性貧血、血小板減少症、急性腎障害を三徴とする希少疾患である。

第二経路の活性化は、C3がC3aとC3bに分解されることで生じる。C3bはC3転換酵素 (C3bBb) を形成し、これがC5転換酵素 (C3bBbC3b) となり、C5をC5aとC5bに分解し、生じたC5bがC6～C9と順次反応することで膜侵襲複合体 (membrane attack complex : MAC) となり、病原体の溶菌・細胞膜融解を引き起こす。C3bは極めて反応性の高いチオエステル結合を有するため、病原体だけでなく自己の細胞膜上にも結合し、自己細胞を障害し得る。このため、生体はfactor H, membrane cofactor protein (MCP, CD46) などの制御因子により、補体による細胞傷害から自己細胞を保護している。

補体関連制御因子の異常によるatypical HUSは、抑制因子のloss-of-functionあるいは活性化因子のgain-of-functionによって起こる。上気道炎や胃腸炎が発症のtriggerとなり、症状として虚血性腸炎を起こすこともあることから、血性下痢の有無で病原性大腸菌感染によるHUSと鑑別することはできない。2割が家族性であるが、遺伝形式は優性の場合も劣性の場合もあり、遺

## 表

1. 溶血性貧血の確認と他疾患の除外
  - ・溶血性貧血の確認：血液像による破碎赤血球の確認，ハプトグロビン，Coombs試験など
2. 病原性大腸菌によるHUSの診断：便培養検査，志賀毒素直接検出法，抗LPS-IgM抗体など
3. TTPの診断：ADAMTS13活性測定，ADAMTS13インヒビター測定
4. 二次性TMAの除外に必要な検査
  - ・コバラミン代謝異常症（生後6カ月未満で考慮）：血漿ホモシスチン，血漿メチルマロン酸，尿中メチルマロン酸
  - ・自己免疫疾患・膠原病：抗核抗体，抗リン脂質抗体，抗DNA抗体，抗セントロメア抗体，抗Scl-70抗体など
  - ・悪性高血圧症の除外
  - ・DICの除外：PT，APTT，FDP，Dダイマーなど
  - ・悪性腫瘍の除外
  - ・感染症によるTMAの除外：肺炎球菌，HIV，インフルエンザ，百日咳，水痘など
  - ・妊娠関連TMAの除外
  - ・薬剤性TMAの除外：抗がん薬，抗血小板薬，免疫抑制薬
  - ・臓器移植・骨髄移植後

LPS-IgM：lipopolysaccharide-immunoglobulin M，DIC：disseminated intravascular coagulation，PT：prothrombin time，APTT：activated partial thromboplastin time，FDP：fibrin degradation product，HIV：human immunodeficiency virus

伝子変異によるatypical HUSであっても成人になつて発症するものも多く，浸透率は50%と低いことから診断が難しい。

ヨーロッパでは100万人あたり2人程度の発症と考えられており，それから概算すると日本では年間約160人前後の発症があると想定される。しかし，本邦での最初の報告が2008年であり，近年になり診断体制が整いつつある状況であることから，本邦での正確な発症数は不明である。近年，急速に遺伝子異常の解明が進み，補体関連制御因子の異常としては，CFH，CFI，CD46，CFB，C3の遺伝子異常，後天性としては抗factor H抗体の出現が原因として知られており，欧米ではfactor Hの遺伝子異常が，本邦ではC3の遺伝子異常が多いことがわかっている。ただし，これがまだ本邦での症例集積が少ないためにバイアスがかかっていることによるのか，真に欧米との人種的な差異によるものなのか，今後さらなる症例集積が待たれる。

atypical HUS患者の約10%は，factor Hに対する自己抗体の産生により発症することが知られており，この自己抗体はfactor Hが持つ血管内皮細胞の保護作用を阻害する。factor H抗体は，factor H関連蛋白質（complement factor H

related：CFHR）1～5の遺伝子が欠損している者に多くみられ，DEAP-HUS（deficiency of CFHR plasma proteins and autoantibody positive form of hemolytic uremic syndrome）とも呼ばれる。特にCFHR1領域の欠損が抗体出現と関連する。factor Hは病原体を認識したときに蛋白質の立体構造が変化し，新しい抗原を提示する。この抗原部位は，CFHR1と類似しており，通常では免疫学的寛容が成立している。一方，CFHR1欠損患者ではこの免疫学的寛容がないため，新しく提示されたfactor Hの抗原部位に対し自己抗体が産生されると考えられている<sup>3)</sup>。

また，近年，上記の補体調節系の異常以外にthrombomodulin，DGKE（diacylglycerol kinase epsilon），plasminogenなどの凝固因子関連によるatypical HUSが報告されているが，その発症機序に関してはまだはっきりとわかっていない。これらが，純粋に凝固系異常によりatypical HUSを引き起こしているのか，あるいは補体系の介在があるのかなどは今後の検討課題である。

臨床的に補体関連atypical HUSを診断するためには，まずはHUS，TTP，基礎疾患のある二次性TMAの除外診断を行うことが重要であり，表のような検査を施行する。補体系の一般的な

検査 (C3, C4, CH50 など) では必ずしも異常値を示さないため、それによる鑑別はできない。補体制御異常の証拠を明確にするためには、遺伝子解析検査と溶血試験などの蛋白解析が必要であるが、補体制御には種々の分子が関与しているため、その結果を得ることは容易ではない。診断のための検査は各医療機関を通じて「非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の全国調査研究班」の事務局 (ahus-office@umin.ac.jp) で受け付けているが、man powerの問題と、検査を研究費によって行っており、病歴、検査所見などから疑いの高い症例の検査を実施している。

Atypical HUSの治療としては長らく血漿交換療法が行われてきた。血漿交換の治療有効性の機序としては、異常補体関連蛋白や抗factor H抗体を除去し、正常補体関連蛋白を補充することがあると考えられる。しかしながら、今日では補体調節異常によるatypical HUSに対しては、ヒト化抗C5モノクローナル抗体であるeculizumabを利用した補体系をターゲットとした治療介入が可能となった。eculizumabはC5に結合することにより、C5からC5aとC5bへの分解を抑え、C5aとmembrane attack complex C5b-9の産生を抑制する。もともとは発作性夜間ヘモグロビン尿症の治療薬として使用されていた薬であるが、2011年には米国で、2013年には本邦でも、atypical HUSに対してeculizumabが承認されている。2013年には血小板が低く腎障害があり、TMA症状を呈している患者群 (Trial 1: 17名) と、血小板は正常であるが、腎障害があり長期間にわたり血漿療法を受けている患者群 (Trial 2: 20名) の臨床試験の結果がNEJM誌に報告された<sup>4)</sup>。Trial 1の患者では、血小板数は上昇し、血小板数低値であった13人全員が正常化した。TMA症状に関しては17人中15人で26週にわたってTMA症状が認められず、全期間にわたって血漿交換を必要としなかった。腎障害に関しては、26週でeGFR (estimated glomerular filtration rate) が平均で32 ml/分/1.73 m<sup>2</sup>の増

加が認められ、5人中4人の透析患者が透析を離脱した。また、発症から治療開始までの期間が短いほど、eGFR改善傾向が認められた。Trial 2ではeGFRの6 ml/分/1.73 m<sup>2</sup>の増加が認められ、また蛋白尿の減少も認められた。全員が臨床試験の前に髄膜炎菌ワクチンを投与されていたが、副作用としては一部の患者に高血圧、腹膜炎、インフルエンザ、静脈疾患などが認められた。今年になって、この臨床試験後の2年間の長期観察の結果が報告され、投与期間中eculizumabの有効性は持続したとされている<sup>5)</sup>。

Atypical HUSは重篤な疾患であるため、血漿治療を行いながら、TTP, HUS, 二次性TMAの除外ができた時点で、確定診断の前の急性期に抗C5モノクローナル抗体を使用する場合もあると思われる。抗C5モノクローナル抗体の効果は、特に血液学的パラメーター (血小板数の回復, LDH (lactate dehydrogenase) 減少, ハプトグロビン増加など) において速やかに認められることが期待されるため、この効果が明確であれば臨床的にatypical HUSが疑われる。しかしながら、効果が明確でない状況で抗C5モノクローナル抗体を用いた治療を長期的に継続する場合は、ヒツジ赤血球を用いた溶血試験などの蛋白解析, 抗factor H抗体の有無の確認, 補体制御に関する遺伝子解析検査などの結果を踏まえたうえで慎重に判断するべきである。

Eculizumabの中止時期については、現時点では明確な指針がない。尿検査用紙を渡して患者に尿潜血反応をチェックさせることにより、atypical HUSの発作を初期でとらえようとする試みを行って10名のeculizumab投与中のatypical HUS患者に投薬を中止したところ、観察期間中7名では再発が認められず、残りの3名でも速やかにeculizumabを再開することで大きな問題はなかったとする報告があり、今後の重要な検討課題となっている<sup>6)</sup>。