

# Nephritic factor 研究の経緯からみた膜性増殖性系球体腎炎の病態

大井 洋之

An approach to research on nephritic factor and membranoproliferative glomerulonephritis

Hiroyuki OHI

Tsurumi-Nishiguchi Hospital, Kanagawa, Japan

## 要 旨

持続性低補体腎炎として発見された膜性増殖性系球体腎炎(membranoproliferative glomerulonephritis : MPGN)および C3 nephritic factor(C3NeF)が初めて報告されてから約 45 年の歳月が経過した。しかしこの疾患の病態には未解決な問題が多く残されている。そこで NeF を中心に研究の経緯を整理し、未解決な問題を確認して、MPGN の病態について考察を試みた。

Nephritic factor 研究の経緯はさまざまなことを考えさせてくれる。C3NeF 研究の迷路を抜け出すことができたのは一つの症例検討によるものであった。また、NeF の検討が同時に進行していた補体活性経路 alternative pathway の確立に大きく関与した。

発見されている数種類の NeF および関連する研究はいまだ足踏み状態にある。また、dense deposit disease (DDD)は新知見が認められているが、type I およびIIIに関しては研究の進展は認められていない。

NeF 研究の経緯は道にたとえるなら複雑で、辿ることが困難と思われる。この総説は道標の一つになることを目的にした。新たな症例や知見を得たとき、過去の報告に戻ってみるにより、研究の方向性、新たな知見やアイデアが生まれることを期待したい。

Although it has been 45 years since membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) and C3 nephritic factor (3NeF) were first reported, the pathophysiology of MPGN is not fully understood at present. Careful analysis of previous case reports of MPGN has been the key to developing approaches to study the mechanisms of MPGN pathophysiology. In this review, previous studies on MPGN, mainly on its association with C3NeF, are discussed and important issues on MPGN as yet unknown are stated. Complements play important roles in MPGN.

Studies on complements, particularly C3NeF, advanced as studies on pathophysiology of MPGN progressed and consequently, complement activation alternative pathways were clarified. Important, although not well-known research subjects on MPGN, include characteristics of several kinds of NeF and type I, III and dense deposit disease (DDD). Detailed reading of case reports often yields new research ideas and study directions of the disease and its treatment. The present review demonstrates that reviewing previous case reports is one approach to further advancing our understanding of the complicated disease of MPGN.

Jpn J Nephrol 2012 ; 54 : 1006-1015.

**Key words** : NeF, MPGN, DDD, factor H, properdin

## はじめに

持続性低補体腎炎および C3 nephritic factor (C3NeF) が初めて報告されてから約 45 年の歳月が経過した。この間、数種類発見された nephritic factor (NeF) と総称される因子と補体系の関係は大部分明らかにされているが、この疾患の病態には未解決な問題がいまだに多く残されている。そこで NeF を中心に研究の経緯を整理し、今後解決すべき課題を確認して、持続性低補体腎炎として発見された膜性増殖性糸球体腎炎 (membranoproliferative glomerulonephritis : MPGN) の病態について考察を試みる。

## C3NeF と alternative pathway 確立の経緯

### 1. C3NeF の発見

C3 nephritic factor (C3NeF) の研究は、1965 年、West らにより血清中の  $\beta$ 1C (補体成分 C3) 低値を認める持続性低補体腎炎が発見されたことに始まる<sup>1)</sup>。その後、この腎炎は組織所見より MPGN と称される。

わが国においては 1972 年、蛍光抗体法で奇異な所見を示したネフローゼ症候群の 1 例 (第 2 回日本腎臓学会東部部会) が初めて報告された。症例は 15 歳、男性、蛍光抗体法所見で C3 の強度な沈着を認めるが、免疫グロブリンの沈着は認めず、CH50 は 5 U/mL と低値で MPGN (当時この腎炎の概念は確立されていない) 様の組織像を呈していた。West らによる発表の同年、Spitzer らが低補体腎炎患者血清中に Mg の存在下で C3 を分解する因子を見出し<sup>2)</sup>、その後、この因子は C3 nephritic factor (C3NeF) と称される。腎移植を行った症例の観察で無腎の時期にも血清中に C3NeF が存在したため、この因子は腎由来でないと考えられた<sup>3)</sup>。一方、C3NeF による C3 活性化の更なる検討により、C3 の限定分解と血清中に出現する C3 分解産物の関係もその後明らかにされている<sup>4)</sup>。

### 2. C3NeF の性状と initiating factor (IF)

一方、確立されていた classical pathway とは異なる第二の補体活性経路である properdin system (後の alternative pathway) が 1954 年 Pillemer により発見された。当初、この経路の存在は否定されたが、約 15 年の時を経て、Pillemer の弟子 Lepow らによりその存在が再び証明されたことより、補体研究者の関心は alternative pathway (第二経路) の確立に向けられた<sup>5)</sup>。後述するが、C3NeF の解明と相俟ってこの補体活性経路が確立されることになる。

C3NeF は当初 pseudoglobulin として分離された。通常

IgG は euglobulin として分離されるが、pseudoglobulin として分離されたことより、C3NeF は免疫グロブリン (IgG) とは異なる因子と考えられた<sup>6)</sup>。また、作製された抗 C3NeF 抗体は健常人血清と沈降線を認めるので、健常人血清中には C3NeF 様物質が存在し、これが alternative pathway の最初に関与する成分と考えられ、initiating factor (IF) と称された。C3NeF は IF が活性化されたもので、classical pathway の C1q と同様に、alternative pathway の最初に反応する因子と考えられた<sup>7)</sup>。わが国でも 1978 年に MPGN と C3NeF について初めて報告がなされているが、このとき確認された C3NeF も pseudoglobulin に属するものであった<sup>8)</sup>。

1972 年、Thompson により MPGN 患者の血清中に認められた C3 inactivating factor と称した因子の検討がなされた。その因子は C3NeF と考えられる。そして活性は IgG サブクラスの IgG3 であると報告されたが、当時は注目されることはなかった<sup>9)</sup>。

### 3. C3NeF 解明と alternative pathway の確立

Initiating factor (IF) が注目を集めるなか、Fearon らは alternative pathway の活性経路を検討し、properdin (P) が C3b や C3 convertase に結合し安定化させる活性機序を明らかにしていた<sup>10~12)</sup>。またこの時期には、血清中の制御因子  $\beta$ 1H (H 因子) および C3bINH (I 因子) の機序が明らかにされつつあった<sup>13)</sup>。1976 年英国において Amos らにより、C3NeF は制御因子の働きを阻止し、補体活性により形成される複合体の C3 convertase (C3bBb, C3 転換酵素) を安定化させる作用があることを明らかにした<sup>14)</sup>。

Alternative pathway の活性機序における C3NeF の謎を解決に導いたのは一症例報告であった。C3NeF を認めた partial lipodystrophy (PLD) 患者の出産時の観察で、C3NeF が胎盤通過性であったので C3NeF は IgG である可能性が考えられた<sup>15,16)</sup>。この症例の発見後に行われた 1977 年の国際補体ワークショップにおいて、補体活性経路の解明を主に研究していた USA の 2 グループ (Fearon および Muller-Eberhard) と、英国の Peters のグループより、C3NeF は IgG fragment に対する抗体により吸収された結果などを踏まえ、C3NeF は C3 convertase (C3bBb) に対する自己抗体であると発表された。このように、C3NeF の解明はその発見より 10 年以上経過してから行われた。

これにより IF は否定され、さまざまな疑問は解かれ、第二の補体活性経路として alternative pathway が確立されることになる。

## Alternative pathway と C3NeF の作用

### 1. Alternative pathway の活性機序

Alternative pathway の初期段階は、C3, B 因子(B), D 因子(D), properdin (P), 制御因子である H 因子(H)と I 因子(I)により構成される。まず反応しているのは C3 で、水分子と反応し C3(H<sub>2</sub>O)となり、加水分解を受けた C3 分子は B, D と反応し初期 C3 転換酵素 C3(H<sub>2</sub>O)Bb を形成する。初期転換酵素は C3 を C3a と C3b に分解し、C3b はエステル結合活性を持ち細胞膜上に結合することができる。この反応は通常の状態でもわずかに存在しており、alternative pathway は常に活性化の状態にあると言える。しかし、H, I の因子により C3 convertase は形成されず、経路の活性は起こらない。異物である微生物の細胞表面の多糖類に C3b が結合すると、H, I の作用を受けず、B, D の因子が反応し細胞膜上に C3 convertase である C3bBb 複合体が形成される。C3bBb 複合体は C3 を C3b と C3a に分解し、C3b は C3bBb 複合体中の C3b にエステル結合し C3b ダイマーとなり、C5 convertase (C3bBbC3b)を形成する。その後、後期補体成分である C5, 6, 7, 8, 9 と順次反応が起こる。後期補体成分の活性は membrane attack complex を形成する。alternative pathway の C3 convertase は細胞膜上に結合した C3b により形成されるが、古典的経路およびレクチン経路が活性化されても C3b により同様な反応が起こり、増幅経路と呼ばれている<sup>17,18)</sup>。

### 2. C3NeF の作用

C3NeF が存在すると増幅経路の活性が際限なく起こり、持続性低補体(低 C3)となる。C3NeF と alternative pathway の関係は、それまでの知見を踏まえ Fearon らにより明らかにされた<sup>19,20)</sup>。前述したが alternative pathway は正常の状態でもわずかな活性が起きている(C3 tick over と称されている)。正常な状態では H, I の制御因子により C3 convertase (C3bBb)の形成を阻止することにより制御している。しかし、抗体である C3NeF が存在すると C3bBb と複合体を形成し、C3bBb を安定化させ、さらに制御因子の働きを阻止する。これにより強力な C3 convertase が血液中に存在することになり、増幅経路により持続性に C3 を活性化し、消費され低補体となる。Fearon らは、C3NeF と properdin の相違についても明確にしている。それによると、C3NeF は C3bBb を安定化させ(失活させない)、さらに、制御因子である H, I 因子の作用を阻止するが、P は C3 convertase C3bBb を安定化するが、H, I 因子の作用は阻止できず C3 convertase C3bBb は分解し失活する。

Alternative pathway では、P は C3 convertase の安定化因子と経路上考えられているが、最近、Pillemer が考えていた P が誘発する補体活性が再注目され、properdin pathway と称されている<sup>21,22)</sup>。このことは、1978 年にすでに Konno らにより検討がなされていたが、当時、C3NeF と alternative pathway の研究の波にかき消されたように思われる<sup>23)</sup>。制御因子の作用が十分でない環境においては、P は腎組織に存在する heparan sulfate に結合することが認められることから、この経路が腎炎の病態に関与する可能性も考えられる。

## C3NeF よりみた MPGN の病態

1980 年初めに研究は MPGN の病態と C3NeF との関係に注目するものに移った。C3NeF は自己抗体であることから、患者の B cell lines から C3NeF を分離することが行われた<sup>24,25)</sup>。また、C3NeF の出現を Jerne のネットワーク仮説から解明しようとした研究もある。C3NeF は元来健常人血清中にも存在し、idiotypic ネットワークにより制御されているが、ネットワークの乱れにより血清中に発現するに至った可能性も考えられているが、いずれにしる C3NeF の起源はいまだ不明である<sup>26)</sup>。

純化した C3NeF と健常人の IgG との比較もされている。C3NeF IgG は H chain, L chain とともに健常人 IgG に比較し分子量が大きく、carbohydrate に富んでいることから、腎への親和性があると考えられている<sup>27)</sup>。

腎生検組織の凍結切片を用いて、ヒトと活性は同じで抗原性が異なるモルモット C3 の結合をみると、低補体 MPGN の腎組織に強度な結合が認められ、腎局所においても C3NeF などの補体活性因子の存在が推察されている。純化した C3 が直接結合することも認められる<sup>28)</sup>。急性糸球体腎炎の血清中に C3 を直接分解する因子の存在も認められており、腎炎病態にプロテアーゼなどの関与も考えておく必要があると思われる<sup>29)</sup>。

病態への関与は、血清の補体成分のみならず、C3NeF などの自己抗体の腎親和性や腎細胞やマクロファージなどから産生される補体成分の影響も考えられる。C3NeF は強力な補体活性因子であると同時に、C3 convertase に対する抗体であり、免疫複合体としての作用を併せ持つ腎炎惹起物質であると考えられる。

### C3NeF と MPGN の臨床

1973年、Petersらにより上半身の皮下脂肪が欠損する partial lipodystrophy (PLD) 症例で MPGN を合併し、低補体および C3NeF を認める報告がなされ注目された。その後、引き続き MPGN を合併する PLD 症例の報告が認められているが、現在も原因は不明である<sup>30)</sup>。

1970年から1980年前半は、低補体、C3NeFと臨床像の検討が精力的に行われた時期であった。当時、多くの施設で発表された論文では、全般的に予後はネフローゼ症候群の有無や腎組織障害度と関連するが、低補体および C3NeF 活性と臨床像の関連は認められていない<sup>31)</sup>。また例外はあるが、PLD、低補体と C3NeF、および dense deposit disease (DDD) の検討では、病態的にもこれらは関連性があると考えられた。その後、症例が集積され、組織像の特徴とともに C3NeF 出現頻度や低補体の程度から、DDD は MPGN type I および III とは分離して考える傾向になっていった。当時、米国は MPGN type I, II, III と分類し、英国などのヨーロッパは type I と III は分類困難との理由から、mesangio capillary glomerulonephritis (MCGN) と称し、type II は DDD と称していた。その後、WHO 組織分類により分類の一本化が行われ、現在、DDD は代謝疾患として分類されている。

当時の論文で留意しておくことは以下のごとく考えられる。

1) MPGN に出現する補体活性因子は C3NeF 単一と考えられ、その活性による低補体(低 C3)と理解して臨床像が検討されていた、2) WHO 組織分類が確立する以前は、MPGN のなかに DDD を入れて検討した報告が存在する、3) その後の検討で明らかになるが、症例中に HCV 腎症が含まれている可能性がある、などである<sup>32)</sup>。

その後わが国においては、保険診療の検査として補体価 (CH50, C4, C3,) 測定が可能となり、MPGN 症例が相次いで発見された。特記すべきことは、わが国では補体価が学校健診に加えられ、低補体がこの疾患の早期診断、早期治療の鍵となったことである。健診により早期発見された症例中には、臨床像、組織像、ステロイド治療の反応性などほとんどが難治性ネフローゼ症候群であった欧米での報告とは異なり、臨床像が軽度な症例やステロイド反応性の症例も認められた。残念なことに、欧米例と異なり早期診断が可能で医療体制のもとでのわが国の症例について、国際的に十分に理解が得られているとは言えない<sup>33)</sup>。

### 血清中に認める C3NeF 以外の補体活性因子

1981年 Ohiらにより、MPGN の血清中には C3NeF 以外の補体活性因子が存在することが立証され、MPGN の低補体が C3NeF のみに由来すると考えられていたことを覆すことになり注目を集めた<sup>34)</sup>。当時、補体研究者により C3NeF の解明が行われていたが、それらの研究は臨床施設から得た数例の限られた患者血清を使って行われていた。持続性低補体はすべて C3NeF に由来すると考えられたのは、C3NeF 測定が困難であることとも関係がある。測定には B, D, C3 などの補体成分の純化や、補体成分による intermediate cell (EAC3bBb) の作製が必要である。当時、臨床の分野では簡便な C3NeF の測定法が考えられたが、臨床医に利用されうる方法には至っていない<sup>35,36)</sup>。C3NeF は、液相中では C3 convertase である C3bBb を形成し C3 を活性化し低下させるが、増幅機構の際限のない活性により、次の補体成分 C5 以後の活性に必要な C5 convertase (C3bBbC3b) を形成することができないため、C5 は活性化できず、低下することはないと考えられた。当時の限られた症例の報告はいずれも C3 は低値で C5 は正常範囲であった。しかし、C3NeF 陽性の MPGN 症例が集積し、血清 C3 低値とともに、次に活性化する補体成分 C5 低値の症例が確認されたことより、MPGN の血清中には C3NeF 以外の未知の補体活性因子が存在する可能性が考えられた<sup>37,38)</sup>。

### 異なった性質の C3NeF

C3NeF 以外の未知の補体活性因子の存在が示唆されたため、C3NeF の測定が可能な West, Peters, Ohi らの所属する 3 施設を中心にさまざまな検討が行われることとなる。補体成分 C5 低値を示す症例が認められたことから、C5 以後の活性経路である後期補体成分の検討がさらに行われた。後期補体成分の分析結果では、DDD は C5 以後の後期補体成分と C3 の値に相関を認めず、それに比較し MPGN type I, type III は相関が認められた<sup>39)</sup>。その後、2 つの施設から properdin (P) が関与する C3NeF の存在が報告された。P の関与する C3NeF は C3bBbP に対する自己抗体と考えられ C5 の低下を認め、P が関与しないものは C3bBb に対する自己抗体で C5 の低下を認めず、この例がそれまで考えられていた C3NeF である。P の関与する C3NeF は MPGN type I に主にみられている。C3NeF は単一ではなく、2 種類の性質を有するものが存在し、MPGN

type I と DDD の病態へのアプローチになる可能性が考えられるが、その後、残念ながらこれらの検討はなされていない<sup>40,41)</sup>。低補体を認めない MPGN (normocomplementemic MPGN) において、分離した IgG の C3NeF の測定で陽性例があることが報告されている<sup>42)</sup>。この C3NeF は、C3 convertase (C3bBb) の安定化を認めるが、H 因子の作用を阻止できない自己抗体で、P と同じ作用を有すると考えられ、通常の血清中では補体活性化は起こらないが、制御因子が十分でない血清中や腎局所では補体活性を促す可能性が考えられる。補体分解産物 C3d に対する抗体が C3bBb の安定化作用を有し<sup>43)</sup>、また DDD に B 因子の自己抗体が認められ<sup>44)</sup>、C3NeF と同じ性質を有しているなどの結果を総合すると、C3bBb 複合体はいくつかのエピトープを持っており、さまざまなエピトープの自己抗体は異なった性質のものであり、これらの抗体出現時にはその病態へ関与すると考えられる。

#### C4NeF 発見と臨床像との関係

Classical pathway の C3 convertase (C4b2a) に対する自己抗体である C4NeF は、他の腎炎ですでに認められていたが、MPGN 患者においてもこの因子が発見された。C5 低下を認める 2 症例の報告で、C3NeF と C4NeF の 2 つの NeF が同じ血清中に発見された<sup>45)</sup>。2 つの NeF を認めたことより、低補体 MPGN について再検討が行われ、DDD と MPGN type I に C3NeF 単独、C4NeF 単独や C3NeF および C4NeF の両者を認める症例が報告されている。C3NeF 単独から C4NeF 単独に変換した症例も認められている<sup>46)</sup>。

2 つの NeF を認める症例は C5 以後の late component の低下があり、ネフローゼ症候群および透析療法移行症例が有意に多く認められた。患者血清中の C3NeF および C4NeF を分析することにより補体系と臨床像の間に関連を見出したことになる。また、MPGN では低 C5 値は補体系より考えると membrane attack complex (MAC) の病態への関与を意味し、補体成分 C5 の測定値は予後推定因子として有用と思われる。2 つの NeF の存在は相互作用も考えられ、NeF 単独よりもさらに強力な腎炎の発症および進展因子であると想定される<sup>47)</sup>。DDD の移植腎における再発の検討で、低補体例は正常補体例に比較し有意に再発し、低補体でも C3, C4 の 2 つの成分の低値例は 1 つの成分の低値例に比較し有意に再発率は高く、それらの C5 は低値であった報告があり、MPGN の補体活性因子の臨床的な検討の重要性を支持する結果と考えられる<sup>48)</sup>。

#### 自己免疫疾患としての考えおよび補体の制御

MPGN type I, DDD および SLE に C1q の自己抗体が認められている。C1q 自己抗体は MPGN では IgG3 に、SLE では主に IgG2 のサブクラスに所属すると報告されている<sup>49)</sup>。C1q とその抗体は C3NeF や C4NeF と同様に免疫複合体を形成することも考えられ、MPGN の病態は複雑である。MPGN を病態から分析してみると、補体に対する数種の自己抗体を認め、また C3NeF を認めた MPGN が SLE に移行した症例などもあり、自己免疫疾患としての観点より考えることも必要と思われる<sup>50)</sup>。

補体活性因子について留意しておく現象がいくつかある。低補体をきたす NeF 陽性例で血液中の制御因子などの活性が高まっていることが報告されており、体内での過剰な補体活性に対し、制御機構が強力に反応していることがうかがえる。NeF が血清中に存在しても補体活性が起こらない可能性も考えられる<sup>51)</sup>。また、低補体における制御因子の異常に高い活性は感染症などの罹患時に体内では C3 が低値であるとともに、本来の目的である生態防御にとってきわめて不利な状態である。

#### H 因子の欠損症と MPGN

NeF と MPGN, 特に MPGN type II (DDD) との関係性を再考させることになったきっかけは、DDD を合併した H 因子欠損ブタの発見であった<sup>52~54)</sup>。このブタは 11 週以内に腎不全となり死に至るが、健常ブタ血清の注入により延命させることができた。補体活性は腎局所にも影響を与え、DDD を形成すると考えられ、ヒトにおいても H 因子の機能不全が DDD 形成の基本的な役割を担っている可能性が示唆された。また、MPGN を合併した H 因子欠損マウスを使った実験でも、制御不能による C3 活性が腎炎を発症させることが明らかにされた<sup>55,56)</sup>。H 因子欠損ブタの検討で、H に関係する遺伝子の one point の変異により、細胞では H 因子は産生されているが分泌されないことがわかっている。その後 West は、H 因子の欠損者に MPGN が認められたことより、NeF と共通の現象である血液中出现する C3 convertase (C3bBb) の観点から病態を再考する必要性を唱えている<sup>57)</sup>。この意見に同意するものの、やはり MPGN と NeF との密接な関係があり、この問題には、今後、動物実験や細胞レベルでの研究が必要とする意見もある<sup>58)</sup>。その後、West らにより血清中の C3 convertase の存在と組織における沈着物との関係の再考が行われているが、

いまだ解決には至っていない<sup>59,60)</sup>。

眼疾患の加齢黄斑変性(AMD)においてH因子の遺伝子多型との関連が認められ、しかも、高頻度でこの多型はDDDに認めることが報告されている<sup>61)</sup>。また、DDDのdense depositとAMDに認めるDrusenと呼ばれる顆粒は、オリゴ糖の組成が類似していることが報告されている。H因子以外にもI因子、CD46などの制御因子の遺伝子異常はMPGN特にDDDにおいて何らかの原因になっていると考えられている。制御因子の働かない状態では、補体活性により補体成分が腎や網膜に沈着することも考えられている<sup>62,63)</sup>。H因子の異常はDDDの50%に認め、H因子遺伝子の変異がDDDに認められた報告がある。また後天性のものもあり、これらの例ではH因子の自己抗体が検出されている。

母と娘2人のNeF陽性例の報告では、娘2人は低補体でH因子濃度は低値を認めないが、domein 4の補体制御の領域のK224のdeletionを認め、H因子の機能欠損であり、DDDが認められた。母はNeF陽性であったがH因子の欠損はなく、腎症状もない<sup>64)</sup>。この症例報告はさまざまな問題を投げかけていると思うが、H因子の欠損による持続性補体活性の腎障害性を強く印象づける。しかし、検出されたNeFがどのような性質であるかさらに分析が必要と思われる。低補体症例についての検討に際し、H因子に関しては濃度とともに活性測定や遺伝子検索を行う意義があると思われる。

### H因子遺伝子異常のMPGNとatypical hemolytic uremic syndrome(aHUS)の比較

H因子の遺伝子異常はDDDとaHUSそれぞれの病態解明より注目され、両者の比較も行われている。多くの報告があるが、主なものは、MPGNはhomozygous、aHUSはheterozygousのH因子欠損という報告である<sup>65)</sup>。

Genotypeとphenotypeは関連性があり、aHUSはH因子のC末端のmissense mutationによる異常、DDDはhomozygousのH因子欠損を認めるが、H因子のN末端の突然変異によるとの報告がある。H因子の制御因子の機能はN末端にあり、細胞の結合能はC末端にあり、遺伝子異常が病態と関連している結果として注目される。aHUSと補体の遺伝子異常についてはさまざまな観点より検討が行われている。2つの疾患の違いが検討されている一方、273例のaHUSについて補体の遺伝子異常と臨床像を検討した報告で、MPGNに合併した症例が認められている。また、最初

の生検でMPGN、後にaHUSが認められた報告もあり、MPGNとaHUSの間には病態の関連性も考えられている<sup>66)</sup>。

### C3NeFとアダプシン

NeFとPLD、DDDの関係は、臨床的な観察ではこれらは病態的に密接な関係があると考えられているがいまだ不明である。NeFとPLDの関係を考えるうえで興味ある報告がある。成熟した脂肪組織が産生する蛋白が発見され、アダプシンと命名された。一方、補体成分D因子はセリンプロテアーゼで、alternative pathwayにおいてC3 convertaseを形成するためにB因子を分解する作用を担っている重要な因子である。このD因子とアダプシンが同一のものであることが解明された。また、脂肪組織ではC3やB因子も作られていることがわかった。このことは、C3NeFの出現時補体活性は際限なく起こるが、このとき主にD因子が動員され、その結果、脂肪細胞は傷害されPLDのような疾患を形成すると考えられている。In vitroの実験では、脂肪細胞がNeFの存在下で補体依存性の溶解を起こす<sup>67)</sup>。

このような局所の組織より作られる成分が補体活性に関与することから、腎においても腎細胞が産生した補体成分が腎障害に関与する可能性も考えられている。しかし、強力なC3NeFを認めるMPGN症例においてPLDに類する症状は認められず、PLDの根底にはC3NeFなどの自己抗体の出現を誘発する病態が存在しているものと思われる。

### 現時点のMPGN病態における考察(図)

MPGNは根底に自己免疫異常あるいは代謝異常などがあると考えられる。現在、MPGNは稀な疾患となった。わが国のみではなく、諸外国で有意に減少したとの報告がある。その原因は不明であるが、生活環境の変化やウイルスなどの感染症の関与などの影響が推察されている<sup>68~71)</sup>。

H因子欠損やNeF症例の腎組織は、持続性に活性化された補体成分に常に曝され、補体が沈着するなどの影響を受けていると考えられる。補体成分に対するNeFなどの自己抗体は補体活性の誘発とともに腎親和性を持つものもあり、腎に沈着しin situでC3 convertaseを形成し、血清補体や腎細胞から産生された補体を巻き込み、補体活性化をさらに増強させる。自己の補体成分であるPも、制御因子の作用が及ばないところでは同じように病変の形成に関与しているかもしれない。免疫異常、代謝異常などの未知の異

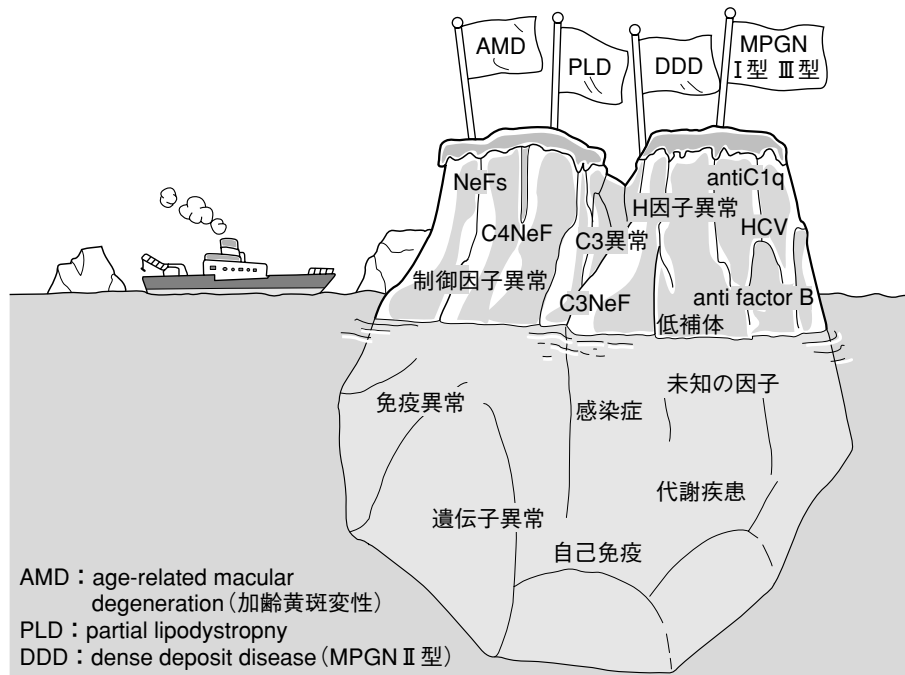


図 MPGN を流氷と旗にたとえた図

(大井洋之, 膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN), 大井洋之, 木下タロウ, 松下 操(編)補体への招待, 東京:メジカルビュー, 2011:165-170. より引用, 一部改変)

常による因子も関与し, その結果 DDD や MPGN の特異な腎障害を形成するのではないのだろうか。分子生物学的検討, 特に遺伝子の検討により, H 因子欠損に HUS や MPGN の出現を意味するものは, 腎局所の障害にまで影響を与える遺伝子異常の存在や遺伝子の上流では, NeFs, MPGN, DDD, PLD, H 因子 Drusen, HUS などの現象が結びつく共通のものが存在するのかもしれない。具体的に検討したいことは H 因子欠損症で MPGN の合併例において血清中に NeF や補体に対する自己抗体が存在するかである。H 因子の欠損により補体は持続的に活性化し, そのことが免疫的に異常な環境を作り出し, NeF などの補体に対する自己抗体を作り, 腎炎惹起の因子となっていないかを検討すべきであろう。32 例の DDD についての検討で, 90% に alternative pathway の制御不良が認められ, 一部に H や B 因子の自己抗体, H 因子の変異を認めたが, 最も頻繁に認めたのは C3NeF であった<sup>72)</sup>。今後, さまざまな因子を検出し, DDD における出現頻度や MCGN (type I, III) との比較, 個々の症例の詳細な検討などが行われることを期待したい。

現在, H 欠損症例と NeF 症例の共通因子は活性化補体であるが, その他の共通因子の有無の検討も必要と思われる。補体成分欠損症ではしばしば SLE などの自己免疫疾患を

合併する。H 因子欠損症でも同じような性質を持っていることも考えられる。補体成分は C1 inhibitor (CIINH) でみられるように多機能蛋白のことがあり, MPGN にかかわる補体成分が未知の機能を有している可能性も考えておきたい。

HCV 腎症と NeF の関係についての報告は認められない。しかし, ウイルスの関与も否定できない MPGN は, 低補体および MPGN の形態像を認める HCV 腎症と共通の病態が存在する可能性は考えておく必要がある。

## まとめ

Nephritic factor 研究の経緯はさまざまなことを考えさせてくれる。C3NeF 研究の迷路を抜け出すことができたのは症例報告であった。また, NeF の検討が同時に進行していた補体活性経路 alternative pathway の確立に大きく関与した。

MPGN に関しては未解決な現象が多く残っている。しかし, NeF および関連する研究は足踏み状態にある。DDD は新発見が認められているが, type I および III に関しては研究の進展は認められていない。

NeF 研究の経緯は, 道にたとえるなら複雑で, 辿ること

が困難と思われる。この総説は道標の一つになることを目的にした。新たな症例や知見を得たとき、過去の報告に戻ってみるにより、研究の方向性、新たな知見やアイデアが生まれ、腎炎治療の発展の足がかりが得られることを期待したい。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

- West CD, McAdams AJ, McConville JM, Davis NC, Holland NH. Hypocomplementemic and normocomplementemic persistent (chronic) glomerulonephritis; clinical and pathologic characteristics. *J Peds* 1965; 67: 1089-1111.
- Spitzer RE, Vallota EH, Forristal J, Sudora E, Stitzel A, Davis NC, West CD. Serum C<sub>3</sub> lytic system in patients with glomerulonephritis. *Science* 1969; 164: 436-437.
- Vallota EH, Forristal J, Spitzer RE, Davis NC, West CD. Continuing C<sub>3</sub> breakdown after bilateral nephrectomy in patients with membrano-proliferative glomerulonephritis. *J Clin Invest* 1971; 50: 552-558.
- West CD, Winter S, Forristal J, McConville JM, Davis NC. Evidence for *in vivo* breakdown of beta-10-globulin in hypocomplementemic glomerulonephritis. *J Clin Invest* 1967; 46: 539-548.
- Lepow IH, Rosen FS. Pathways to the complement system. *N Engl J Med* 1972; 286: 942-943.
- Vallota EH, Gotze O, Spiegelberg HL, Forristal J, West CD, Muller-Eberhard HJ. A serum factor in chronic hypocomplementemic nephritis distinct from immunoglobulins and activating the alternate pathway of complement. *J Exp Med* 1974; 139: 1249-1261.
- Schreiber RD, Gotze O, Muller-Eberhard HJ. Alternative pathway of complement: demonstration and characterization of initiating factor and its properdin-independent function. *J Exp Med* 1976; 144: 1062-1075.
- 大井洋之. 膜性増殖性糸球体腎炎患者の血清及び腎糸球体における補体系の変動と Nephritic factor について. *日腎会誌* 1978; 20: 1125-1139.
- Thompson RA. C<sub>3</sub> inactivating factor in the serum of a patient with chronic hypocomplementemic proliferative glomerulonephritis. *Immunology* 1972; 22: 147-158.
- Fearon DT, Austen KF. Initiation of C<sub>3</sub> cleavage in the alternative complement pathway. *J Immunol* 1975; 115: 1357-1361.
- Fearon DT, Austen KF. Properdin: Initiation of alternative complement pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 3220-3224.
- Fearon DT, Austen KF. Properdin: binding to C<sub>3</sub>b and stabilization of the C<sub>3</sub>b-dependent C<sub>3</sub> convertase. *J Exp Med* 1975; 142: 856-863.
- Weiler JM, Daha MR, Austen KF, Fearon DT. Control of the amplification convertase of complement by the plasma protein beta1H. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73: 3268-3272.
- Amos N, Sissons JG, Girard JF, Lachmann PJ, Peters DK. The cofactors required by C<sub>3</sub> nephritic factor to generate a C<sub>3</sub> convertase *in vitro*. *Clin Exp Immunol* 1976; 24: 474-482.
- Davis AE 3rd, Arnaout MA, Alper CA, Rosen FS. Transfer of C<sub>3</sub> nephritic factor from mother to fetus. Is C<sub>3</sub> nephritic factor IgG? *N Engl J Med* 1977; 297: 144-145.
- Davis AE 3rd, Ziegler JB, Gelfand EW, Rosen FS, Alper CA. Heterogeneity of nephritic factor and its identification as an immunoglobulin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 3980-3983.
- Fearon DT, Daha MR, Weiler JM, Austen KF. The natural modulation of the amplification phase of complement activation. *Transplant Rev* 1976; 32: 12-25.
- Austen KF, Fearon DT. A molecular basis of activation of the alternative pathway of human complement. *Adv Exp Med Biol* 1979; 120B: 3-17.
- Daha MR, Fearon DT, Austen KF. C<sub>3</sub> nephritic factor (C<sub>3</sub>NeF): stabilization of fluid phase and cell-bound alternative pathway convertase. *J Immunol* 1976; 116: 1-7.
- Fearon DT, Daha MR, Strom TB, Weiler JM, Carpenter CB, Austen KF. Pathways of complement activation in membranoproliferative glomerulonephritis and allograft rejection. *Transplant Proc* 1977; 9: 729-739.
- Spitzer D, Mitchell LM, Atkinson JP, Hourcade DE. Properdin can initiate complement activation by binding specific target surfaces and providing a platform for *de novo* convertase assembly. *Immunology* 2007; 179: 2600-2608.
- Kemper C, Hourcade DE. Properdin: New roles in pattern recognition and target clearance. *Mol Immunol* 2008; 45: 4048-4056.
- Konno T, Hirai H, Tamura N. Binding of activated properdin to untreated erythrocytes: a new function of activated properdin. *Immunology* 1978; 34: 207-215.
- Hiramatsu M, Balow JE, Tsokos GC. Production of nephritic factor of the alternative complement pathway by Epstein Barr virus-transformed B cell lines derived from a patient with membranoproliferative glomerulonephritis. *Immunology* 1986; 136: 4451-4455.
- Yamada A, Ohi H, Okano K, Watanabe S, Seki M, Hatano M, Koitabashi Y. Production of C<sub>3</sub> nephritic factor by cultured lymphocytes derived from a patient with partial lipodystrophy. *J Clin Lab Immunol* 1988; 27: 35-37.
- Spitzer RE, Stitzel AE, Tsokos GC. Autoantibody to the alternative pathway C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub> convertase and its anti-idiotypic response. A study in affinity. *Immunology* 1992; 148: 137-141.
- Scott DM, Amos N, Bartolotti SR. The role of carbohydrate in the structure and function of nephritic factor. *Clin Exp Immunol* 1981; 46: 120-129.
- Ohi H, Seki M, Sakashita T, Hatano M. Guinea pig comple-



- ment fixation by tissues from hypocomplementaemic renal diseases. *Clin Immunol Immunopathol* 1986 ; 39 : 93-101.
29. Fujita T, Ohi H, Seki M, Miyaji H, Hatano M. Clinical evaluation and characterization of a unique C3 breakdown factor detected in a patient with acute glomerulonephritis. *Nephron* 1987 ; 47 : 56-61.
  30. Peters DK, Charlesworth JA, Sissons JG, Williams DG, Boulton-Jones JM, Evans DJ, Kourilsky Morel-Maroger L. Mesangiocapillary nephritis, partial lipodystrophy, and hypocomplementaemia. *Lancet* 1973 ; 2 : 535-538.
  31. Cameron JS, Glasgow EF, Ogg CS, White RH. Membranoproliferative glomerulonephritis and persistent hypocomplementaemia. *Br Med J* 1970 ; 4 : 7-14.
  32. Ohsawa I, Ohi H, Endo M, Fujita T, Seki M, Watanabe S. High prevalence of hepatitis C virus antibodies in older patients with membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron* 1999 ; 82 : 366-367.
  33. 大井洋之, 関 正人, 波多野道信. 膜性増殖性糸球体腎炎の臨床像(725例のアンケート調査からみて). *日腎会誌* 1987 ; 29 : 1413-1419.
  34. Ohi H, Amos N, Schifferli JA, Peters DK. Characterization of an alternative pathway activating factor in serum of a patient with MPGN. IX Intel Comp Wkshp. Miami, 1981.
  35. 渡辺静彦, 大井洋之, 関 正人, 藤田宜是, 波多野道信. 膜性増殖性糸球体腎炎における低補体の再検討—C3bBb stabilizing factorの検出法及びC3NeF陽性例について. *日腎会誌* 1985 ; 27 : 1-8.
  36. 大森史彦, 大井洋之, 関 正人, 渡辺静彦, 波多野道信. C3 Nephritic factor assay-Zymosan 処理モルモット血清による Intermediate cell を用いた試み. *日腎会誌* 1986 ; 28 : 1423-1427.
  37. Ohi H, Watanabe S, Seki M, Fujita T, Ohmori F, Hatano M. C5 measurement in membranoproliferative glomerulonephritis patients with C3 nephritic factor. *Nephron* 1987 ; 46 : 217-218.
  38. Ohi H, Watanabe S, Fujita T, Seki M, Hatano M. Detection of C3bBb-stabilizing activity (C3 nephritic factor) in the serum from patients with membranoproliferative glomerulonephritis. *Immunol Methods* 1990 ; 131 : 71-76.
  39. Clardy CW, Forristal J, Strife CF, West CD. A properdin dependent nephritic factor slowly activating C3, C5, and C9 in membranoproliferative glomerulonephritis, types I and III. *Clin Immunol Immunopathol* 1989 ; 50 : 333-347.
  40. Clardy CW, Forristal J, Strife CF, West CD. Serum terminal complement component levels in hypocomplementemic glomerulonephritides. *Clin Immunol Immunopathol* 1989 ; 50 : 307-320.
  41. Tanuma Y, Ohi H, Hatano M. Two types of C3 nephritic factor : properdin-dependent C3NeF and properdin-independent C3NeF. *Clin Immunol Immunopathol* 1990 ; 56 : 226-238.
  42. Ohi H, Watanabe S, Fujita T, Yasugi T. Significance of C3 nephritic factor (C3NeF) in non-hypocomplementaemic serum with membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN). *Clin Exp Immunol* 1992 ; 89 : 479-484.
  43. Tanuma Y, Ohi H, Hatano M. Monoclonal anti-human C3d antibodies : stabilization of the alternative pathway C3 convertase. *Immunology* 1989 ; 68 : 445-448.
  44. Strobel S, Zimmering M, Papp K, Prechl J, Jozsi M. Anti-factor B autoantibody in dense deposit disease. *Mol Immunol* 2010 ; 47 : 1476-1483.
  45. Tanuma Y, Ohi H, Watanabe S, Seki M, Hatano M. C3 nephritic factor and C4 nephritic factor in the serum of two patients with hypocomplementaemic membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Exp Immunol* 1989 ; 76 : 82-85.
  46. Ohi H, Tanuma Y, Sato M, Yasugi T. Changes in nephritic factor in hypocomplementemia. *Nephron* 1993 ; 63 : 370.
  47. Ohi H, Yasugi T. Occurrence of C3 nephritic factor and C4 nephritic factor in membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN). *Clin Exp Immunol* 1994 ; 95 : 316-321.
  48. Lorenz EC, Sethi S, Leung N, Dispenzieri A, Fervenza FC, Cosio FG. Recurrent membranoproliferative glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 721-728.
  49. Prada AE, Strife CF. IgG subclass restriction of autoantibody to solid-phase C1q in membranoproliferative and lupus glomerulonephritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1992 ; 63 : 84-88.
  50. Ohi H, Tanuma Y, Hatano M. Is membranoproliferative glomerulonephritis an autoimmune disease? *Nephron* 1990 ; 54 : 192.
  51. Tanuma Y, Ohi H, Hatano M. Accelerated decay of the cell bound C4b2a complex by serum of patients with membranoproliferative glomerulonephritis and acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1992 ; 62 : 270-276.
  52. Jansen JH, Hogasen K, Mollnes TE. Extensive complement activation in hereditary porcine membranoproliferative glomerulonephritis type II (porcine dense deposit disease). *Am J Pathol* 1993 ; 143 : 1356-1365.
  53. Hogasen K, Jansen JH, Mollnes TE, Hovdenes J, Harboe M. Hereditary porcine membranoproliferative glomerulonephritis type II is caused by factor H deficiency. *J Clin Invest* 1995 ; 95 : 1054-1061.
  54. Jansen JH, Hogasen K, Harboe M, Hovig T. *In situ* complement activation in porcine membranoproliferative glomerulonephritis type II. *Kidney Int* 1998 ; 53 : 331-349.
  55. Pickering MC, Cook HT, Warren J, Bygrave AE, Moss J, Walport MJ, Botto M. Uncontrolled C3 activation causes membranoproliferative glomerulonephritis in mice deficient in complement factor H. *Nat Genet* 2002 ; 31 : 424-428.
  56. Fakhouri F, de Jorge EG, Brune F, Azam P, Cook HT, Pickering MC. Treatment with human complement factor H rapidly reverses renal complement deposition in factor H-deficient mice. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 279-286.

57. West CD. Nephritic factors predispose to chronic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1994 ; 24 : 956-963.
58. Mathieson PW, Peters K. Are nephritic factors nephritogenic? *Am J Kidney Dis* 1994 ; 24 : 964-966.
59. West CD, McAdams AJ. Glomerular paramesangial deposits : association with hypocomplementemia in membranoproliferative glomerulonephritis types I and III. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 31 : 427-434.
60. West CD, McAdams AJ. Membranoproliferative glomerulonephritis type III : association of glomerular deposits with circulating nephritic factor-stabilized convertase. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 32 : 56-63.
61. D'Souza YB, Jones CJ, Short CD, Roberts IS, Bonshek RE. Oligosaccharide composition is similar in drusen and dense deposits in membranoproliferative glomerulonephritis type II. *Kidney Int* 2009 ; 75 : 824-827.
62. Donoso LA, Vrabcic T, Kuivaniemi H. The role of complement factor H in age-related macular degeneration : a review. *Surv Ophthalmol* 2010 ; 55 : 227-246.
63. Habbig S, Mihatsch MJ, Heinen S, Beck B, Emmel M, Skerka C, Kirschfink M, Hoppe B, Zipfel PF, Licht C. C3 deposition glomerulopathy due to a functional factor H defect. *Kidney Int* 2009 ; 75 : 1230-1234.
64. Licht C, Heinen S, Jozsi M, Loschmann I, Saunders RE, Perkins SJ, Waldherr R, Skerka C, Kirschfink M, Hoppe B, Zipfel PF. Deletion of Lys224 in regulatory domain 4 of factor H reveals a novel pathomechanism for dense deposit disease (MPGN II). *Kidney Int* 2006 ; 70 : 42-50.
65. Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V, Loirat C, et al. Heterozygous and homozygous factor h deficiencies associated with hemolytic uremic syndrome or membranoproliferative glomerulonephritis : report and genetic analysis of 16 cases. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 787-795.
66. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, Daina E, Fenili C, Castelletti F, Sorosina A, Piras R, Donadelli R, Maranta R, Meer I, Conway EM, Zipfel PF, Goodship TH, Remuzzi G. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1844-1859.
67. Mathieson PW, Peters DK. Lipodystrophy in MCGN type II : the clue to links between the adipocyte and the complement system. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 1804-1806.
68. Stratta P, Segoloni GP, Canavesi C, Sandri L, Mazzucco G, Roccatello D, Manganaro M. Incidence of biopsy-proven primary glomerulonephritis in an Italian province. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 27 : 631-639.
69. Iitaka K, Saka T, Yagisawa K, Aoki Y. Decreasing hypocomplementemia and membranoproliferative glomerulonephritis in Japan. *Ped Neph* 2000 ; 14 : 794-796.
70. Covic A, Schiller A, Volovat C, Gluhovschi G, Gusbeth-Tatmir P, Petrica L, Caruntu ID, Bozdog G, Velciov S, Trandafirescu V, Gluhovshi C. Epidemiology of renal disease in Romania : a 10 year review of two regional renal biopsy databases. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 419-444.
71. Chang JH, Kim DK, Kim HW, Park SY, Yoo TH, Kim BS, Kang SW, Choi KH, Han DS, Jeong HJ, Lee HY. Changing prevalence of glomerular diseases in Korean adults : a review of 20 years of experience. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 2406-2410.
72. Zhang Y, Meyer NC, Wang K, Nishimura C, Frees K, Jones M, Katz LM, Sethi S, Smith RJH. Causes of alternative pathway dysregulation in dense deposit disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 265-274.