

補体制御因子と腎疾患

東京女子医科大学 第四内科

ツツイ タカアキ ニツタ コウサク ユムラ ワコ ニヘイ ヒロシ
筒井 貴朗・新田 孝作・湯村 和子・二瓶 宏

(受付 平成5年3月22日)

Complement Regulation Factor and Renal Disease

Takaaki TSUTSUI, Kosaku NITTA, Wako YUMURA and Hiroshi NIHEI

Department of Medicine, Kidney Center, Tokyo Women's Medical College

The complement system is profoundly related to the progression of renal disease. This is based on the frequent appearance of low levels of serum complement components in various types of glomerulonephritis and the detection of complement in renal biopsy tissue. Moreover, the formation of membrane attack complex (MAC) in situ might promote the progression of renal disease. Recently, MAC inhibition factor (MACIF) was cloned and reported to be localized in normal kidney tissue. The balance of MAC formation and MACIF expression in glomeruli could be important for understanding the mechanism of renal disease progression.

はじめに

いくつかの腎疾患で低補体血症を認めることや腎生検組織において補体成分の沈着がみられることにより、補体が腎疾患の病態に関与していると想定される。しかし、腎疾患の病因における補体の意義については不明な点が多いのも事実である。近年、組織における membrane attack complex (MAC) の形成による細胞障害のメカニズムや防衛機構としての補体制御因子について報告されるようになり、腎疾患の病態との関連性が注目される(図1)。そこで、今回は補体制御因子に関する最近の知見について述べるとともに、腎疾患との関連性について考察する。

1. 補体の役割

補体系の役割は次の二つに集約される。第一に、異物に対して“異物である”という標識を付け、攻撃を受けやすくすることである。第二には、異物細胞上に membrane attack complex (MAC) を形成して膜に小孔を開け、これらの細胞を障害することである。流血中あるいは局所でこのよう

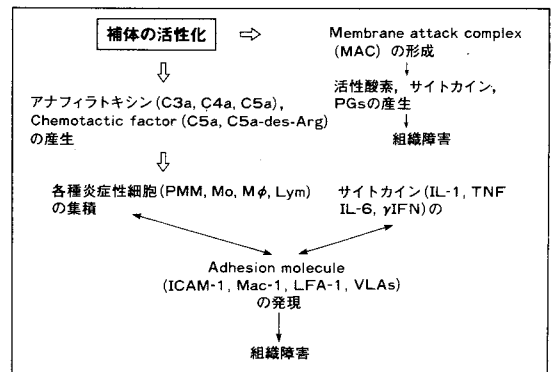


図1 補体活性化による組織障害のメカニズム

な補体活性化反応が起こる際、周囲の正常な宿主細胞にも活性化補体成分が散布され、細胞膜に結合する。しかし、血液細胞、血管内皮細胞、その他の上皮細胞上には自己補体に対する数種類の制御因子が存在し、宿主細胞に結合する補体成分を不活化する。このように組織障害の程度は補体を活性化する因子と補体制御因子のバランスに依存していると考えられる。

2. 腎における補体の活性化とその制御

補体の活性化のメカニズムは各種腎疾患の病因を考えるうえで重要である。外来性の抗原や自己から生じた抗原が抗体と反応すると免疫複合体(IC)を形成する。補体はこのICが形成される過程で活性化され、補体分解産物であるC3b, C4bなどがIC上に結合し、ICを可溶化する。この可溶化によりICが組織に非特異的に沈着する可能性が少なくなり、補体により標識されて補体レセプターをもつ細胞に結合することにより排除され易くなる。ICの排除システムがうまく作用しない場合や、排除機能を上まわるICが形成された場合には、ICが組織に沈着し、補体の活性化を介してMACの産生が局所で亢進し、組織障害を引き起こすと考えられる。

腎にICが沈着する部位として、メサンギウム領域、内皮下、基底膜および上皮下などが確認されている。ICの沈着には、非特異的沈着および特異的沈着が考えられ、後者には三つのメカニズムが想定されている。第一にIC上のC3bが補体レセプターであるCR-1に捕捉される場合である。腎糸球体上皮細胞にCR-1の発現が認められており¹⁾、ネフローゼ症候群の病態との関連性が注目されている。第二にFcレセプターによるICの捕捉が考えられる。培養メサンギウム細胞(MC)にFcレセプターの存在が確認されており²⁾、ICがMC上のFcレセプターに結合することにより活性酸素が産生されることが報告されている³⁾。また、インターフェロンなどの因子でも増加することが示唆されている⁴⁾。このMC上のFcレセプターは、正常ではICの除去に役立っており、炎症の際にはサイトカインによりその発現がup-regulateし、ICを排除する方向に働くと考えられる。第三にはフィブロネクチン(FN)レセプターによるICの捕捉が考えられる。最近、血清中のFNがICやクリオグロブリンを結合することが判明し⁵⁾、その後、血清FNによりMCへのICの取り込みが促進することが報告された⁶⁾。よって、FNと結合後にFNレセプターに捕捉される可能性が考えられる。

3. MACの形成と腎障害

補体が活性化された結果、まずC5bが形成され、次いでC6からC9までの連鎖反応により特殊な集合体(MAC)が形成される。先にも述べたように、MACは細胞膜に対して直接的に障害性に働く⁷⁾。このMACの局在と腎疾患との関連性が検討されてきた結果、ループス腎炎⁸⁾や実験腎炎⁹⁾の腎組織において、ICや補体成分の沈着とほぼ同一部位に局在していることが判明した。ループス腎炎においては糸球体、血管系、近位尿細管および遠位尿細管にICと一致して染色された。実験腎炎においても糸球体毛細血管壁に沿って、ICやC3と同一部位にMACが局在している。その後、急性糸球体腎炎、膜性腎症(図2A)およびIgA腎症(図2B)においても同様の現象が認められることが報告されるようになってきた。また、培養ラットMCにMACを作用させると、活性酸素¹⁰⁾やIL-1およびプロスタグランジン¹¹⁾などが産生さ

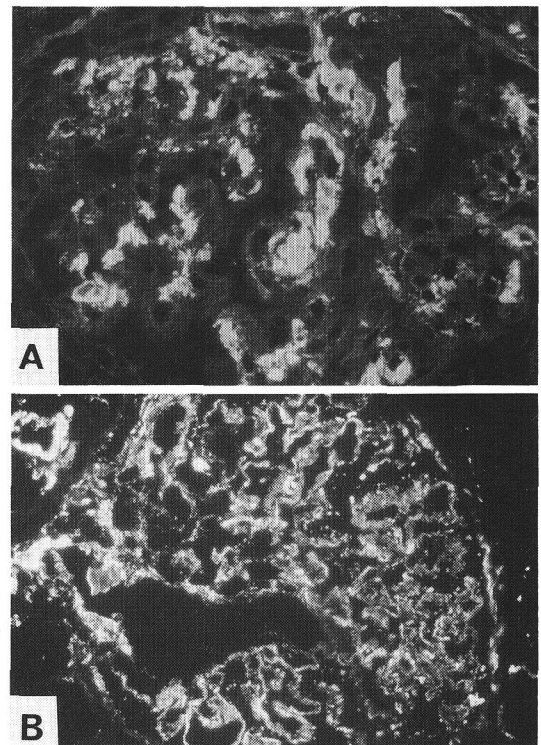


図2 腎疾患における membrane attack complex (MAC) の局在

A: IgA腎症, B: 膜性腎症, ×200.

```

1
CTTCTGTGGACAATCACAATGGGAATCCAAGGAGGGTCTGTCTCTGTTCTGGGCTGCTGCTCGTCTGGCT
      M G I Q G G S V L F G L L L V L A
      -25           -20           -10
70
GTCCTTCTGCCATTACAGTTCATAGCCTGCAGCTGCTACAACCTGCTCCTAACCCAACCTGCTGACTGCAAAACA
V F C H S G H S L Q C Y N C P N P T A D C K T
      10
139
GCCGTC AATTGTT CATCTG ATTTT GATGCG TGTCTC ATTACCA AAGCTGG GTTACA AAGTGT ATAACA AG
      A V N C S S D F D A C L I T K A G L Q V Y N K
      20           30
208
TGTTGGAAGTTTGAGCATTGCAATTTCAACGACGTCACAACCCGCTTGAGGGAAAATGAGCTAACGTAC
      C W K F E H C N F N D V T T R L R E N E L T Y
      40           50           60
277
TACTGCTGCAAGAAGGACCTGTGTAACTTTAACGAACAGCTTGAAAATGGTGGGACATCCTTATCAGAG
      Y C C K K D L C N F N E Q L E N G G T S L S E
      70           80
346
AAAACAGTTCCTTCTGCTGGTGACTCCATTTCTGGCAGCAGCCTGGAGCCTTCATCCCTAAGTCAACACC
      K T V L L L V T P F L A A A W S L H P *
      90           100           103

```

図3 Membrane attack complex inhibition factor (MACIF) のcDNA シーケンス

れるとの報告もある。このように、MACは糸球体腎炎の病態と深く関わっていることは確実である。

4. 補体制御因子

現在、補体制御因子としてCR-1(1型補体レセプター)、DAF(decay accelerating factor)、MCP(membrane cofactor protein)、MACIF(membrane attack complex inhibition factor)および20kD homologous restriction factor(HRF 20)などが報告されている。CR-1、DAFおよびMCPは、細胞表面に結合した補体成分によるC3およびC5転換酵素の形成を阻害するものである。MACIFやHRF 20はMAC(C5b-9)の形成を阻害するものである。我々はこの中のMACIFに注目して検討している。MACIFはSugitaら¹²⁾がヒト赤血球膜より分離した18kDの蛋白でC8がC5b-7へ結合するのを阻害する。C末端のシーケンスからglycosylphosphatidylinositol(GPI)アンカー蛋白であり、熱やトリプシンに安定であることが判明した。図3にMACIFのcDNAシーケンスを示す。

5. 腎における補体制御因子の局在と病的意義

正常腎において、DAFは血管極に局在しており¹²⁾、HRF 20は間質のperitubular capillaryの内皮細胞および糸球体内皮細胞に存在することが報告されている¹³⁾。我々もMACIFに対するモノ

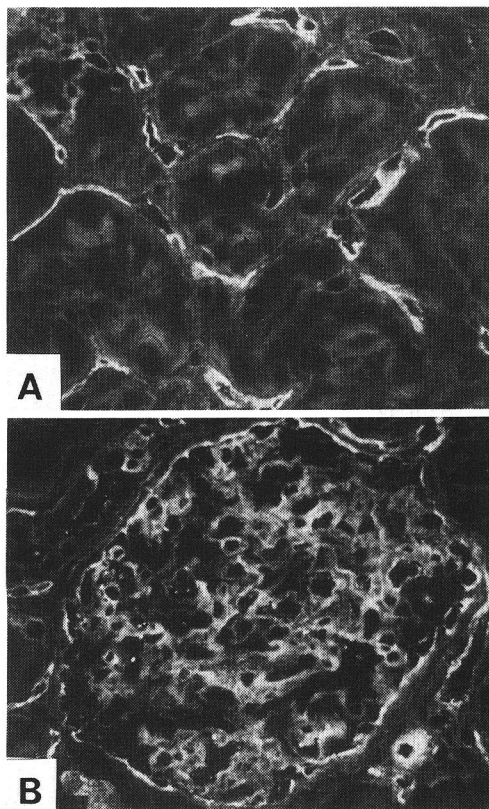


図4 正常ヒト腎組織におけるmembrane attack complex inhibition factor(MACIF)の局在
A: peritubular capillaryの内皮細胞, B: 糸球体, ×200.

クローナル抗体を用いて正常腎における MACIF の局在を検討したところ、図 4 に示すように peritubular capillary の内皮細胞 (A) とメサンギウム細胞と糸球体毛細血管係蹄 (B) に発現していることを確認した。一方、病腎における DAF の局在については、C3 の沈着と一致してメサンギウム細胞、血管内皮および間質にも発現を認めるとの報告があり¹²⁾、病腎における補体の活性化を制御する上で重要な役割を担っていると思われる。最近、免疫複合体の存在下で補体の活性化した条件で培養すると、ヒト腎由来のメサンギウム細胞に DAF の発現を認めるという報告やラット腎糸球体上皮細胞に DAF 様の補体制御因子の存在を示唆する報告もあり、in vitro でも補体制御因子と腎糸球体との関連性について研究されるようになってきた。正常人の尿中にも比較的多量の補体制御因子は排泄されているので、腎生理および腎疾患の病態との関連性が注目される。今後は、補体の活性化された結果としての MAC の腎組織への沈着と防御機構としての補体制御因子発現のバランスを考慮して腎疾患を見直す必要があろう。

文 献

- 1) Appay MD, Kazatchkine MD, Levi-Strauss M et al: Expression of CR1(CD35) mRNA in podocytes from adult and fetal human kidneys. *Kidney Int* 38 : 289-293, 1990
- 2) Santiago A, Satriano J, DeCandido S et al: A specific Fc γ receptor on cultured rat mesangial cells. *J Immunol* 143 : 2575-2582, 1989
- 3) Sedor JR, Carey SW, Emancipator SN: Immune complexes bind to cultured rat mesangial cells to stimulate superoxide release. Evidence for an Fc receptor. *J Immunol* 138 : 3751-3757, 1989
- 4) Santiago A, Mori T, Satriano J et al: Regulation of Fc receptors for IgG on cultured rat mesangial cells. *Kidney Int* 39 : 87-94, 1991
- 5) Cosio FG, Bakaletz AP: Binding of human fibronectin to antigen-antibody complexes. *J Lab Clin Med* 107 : 453-458, 1986
- 6) Cosio FG, Bakaletz AP: Role of fibronectin on the clearance and tissue uptake of antigen and immune complex in rats. *J Clin Invest* 80 : 1270-1279, 1987
- 7) Biesecker G: Biology of disease. Membrane attack complex of complement intermediate as a pathogenic mediator. *Lab Invest* 49 : 237-249, 1983
- 8) Biesecker G, Katz S, Koffler D: Renal localization of the membrane attack complex in systemic lupus erythematosus nephritis. *J Exp Med* 154 : 1779-1787, 1981
- 9) Koffler D, Biesecker G, Noble B et al: Localization of the membrane attack complex (MAC) in experimental immune complex glomerulonephritis. *J Exp Med* 157 : 1885-1890, 1983
- 10) Adler S, Baker PJ, Johnson RJ et al: Complement membrane attack complex stimulate production of reactive oxygen metabolites by cultured rat mesangial cells. *J Clin Invest* 77 : 762-767, 1986
- 11) Lovett DH, Haensch G-M, Goppelt M et al: Activation of glomerular mesangial cells by the terminal membrane attack complex of complement. *J Immunol* 138 : 2473-2480, 1987
- 12) Cosio FG, Sedmak DD, Mahan JD et al: Localization of decay accelerating factor in normal and diseased kidney. *Kidney Int* 36 : 100-108, 1989
- 13) Tamai H, Matsuo S, Fukatsu A et al: Localization of 20-kD homologous restriction factor (HRF20) in diseased human glomeruli. An immunofluorescence study. *Clin Exp Immunol* 84 : 256-262, 1991