

第 69 回日本臨床化学会近畿支部例会

テーマ：補体の臨床化学

日 時： 平成 28 年 7 月 9 日(土) 14 時～16 時 30 分(受付開始 13 時 30 分～)

会 場： 神戸常盤大学 2 号館 4 階 大講義室
〒653-0838 神戸市長田区大谷町 2-6-2

参加費： 非会員も含め無料(事前登録等は不要)

例会長： 坂本 秀生(神戸常盤大学保健科学部医療検査学科)

演題： 補体の基礎
一最近の臨床補体学の傾向一

講師： 神戸常盤大学
客員教授 北村 肇先生

演題： 補体検査の現状
一神戸常盤大学で測定依頼を受けた各種補体異常について一

講師： 神戸常盤大学
客員教授 畑中 道代 先生

演題： 補体関連の遺伝子異常について
一補体制御因子の異常を中心に一

講師： 大阪大学微生物病研究所
免疫不全疾患研究分野
准教授 村上 良子先生

神戸常盤大学

〒653-0838 神戸市長田区大谷町 2-6-2

電話：078-611-1821(代表)

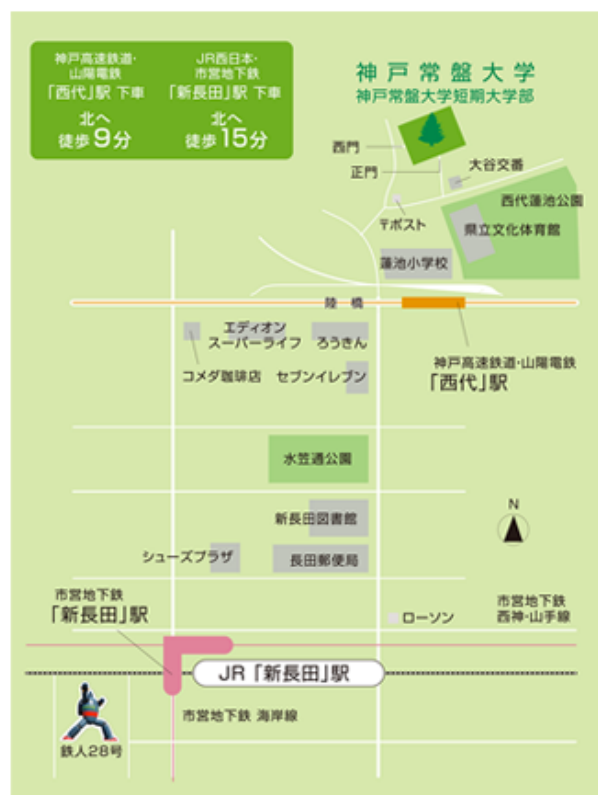
<http://www.kobe-tokiwa.ac.jp/univ/guide/access.html>

西代駅から徒歩約 9 分

新長田駅から徒歩約 15 分

連絡先：坂本秀生 h-sakamoto@kobe-tokiwa.ac.jp

神戸常盤大学保健科学部医療検査学科



第 69 回日本臨床化学会近畿支部例会

テーマ：補体の臨床化学

日 時： 平成 28 年 7 月 9 日(土) 14 時～16 時 30 分 (受付開始 13 時 30 分～)
会 場： 神戸常盤大学 2 号館 4 階 大講義室
〒653-0838 神戸市長田区大谷町 2-6-2
参加費： 非会員も含め無料 (事前登録等は不要)
例会長： 坂本 秀生 (神戸常盤大学保健科学部医療検査学科)

演題： 補体の基礎 ー最近の臨床補体学の傾向ー
講師： 神戸常盤大学 客員教授 北村 肇 先生

演題： 補体検査の現状 神戸常盤大学で測定依頼を受けた各種補体異常についてー
講師： 神戸常盤大学 客員教授 畑中 道代 先生

演題： 補体関連の遺伝子異常についてー補体制御因子の異常を中心にー
講師： 大阪大学微生物病研究所免疫不全疾患研究分野 准教授 村上 良子 先生

「補体の臨床化学」によせて

補体は、生体に侵入した病原体を排除するエフェクターとして生体防御に働く一方、過剰な活性化は組織傷害を引き起こし、種々の病態形成に関与します。

近年では補体をターゲットにした新たな治療薬の開発により、非典型溶血性尿毒症症候群、発作性夜間ヘモグロビン尿症、遺伝性血管浮腫など補体に関連する疾患についての研究が大きく進みました。これらの疾患における研究は病態解析との段階を経て、治療へと新たな段階へと展開しています。上記以外にも、補体が病態形成に関わる可能性のある疾患も示唆され、臨床での応用が期待されています。

神戸常盤大学では、平成 19 年 10 月から保健科学部医療検査学科 補体チームとして臨床症例における補体の相談や解析の依頼を受け、主に補体欠損症の解析に寄与してまいりました。一般の検査施設では測定困難な各補体成分の活性測定を実施し、多くの相談と測定依頼も受けてきました。最近では病態解析の依頼が増え、そのための新たな測定法についての開発も望まれております。

このように、重要性が再認識されている「補体」を日本臨床化学会近畿支部例会のテーマにすることは意義のあることと考え、補体に関わる講師の先生型による講演を企画し致しました。

第 69 回日本臨床化学会近畿支部例会
例会長 坂本 秀生

補体の基礎 — 最近の臨床補体学の傾向 —

神戸常盤大学 北村 肇

補体は、最初に、侵入してきた微生物を溶菌させる1つの液性因子として発見されたが、100年以上に亘る研究成果によって、今では16種の活性化に参加する液性成分、8種の液性制御因子、細胞上の4つの制御因子と7種のレセプター、計30数種のタンパクからなる、一大生体防御系を構成していることが判明している。多種のタンパクが、3種の活性化経路のいずれかを介して、一定の順序で反応が進み、(殺菌、細胞溶解、免疫複合体やアポトーシス細胞のクリアランス、免疫沈降阻止、オプソニン効果、白血球遊走など)多くの機能に繋がる反応である。複雑で難解に思われがちであるが、実は単純で、
トリガー → 補体活性化 → 活性化フラグメント出現 → 生物学的活性(機能)を発揮、
であり、そのメカニズムも、論理的に説明されるものである。

一方、臨床補体学は、補体価(CH50)測定と共に歩んで来た歴史があり、以前はSLEやCold Activation現象など、著明にCH50が低下する疾患が注目された。次に、補体成分欠損症の発見が相次ぎ、近年では、非定型溶血性尿毒症症候群(aHUS)を含む、補体活性化が疾患形成に関わる疾患が注目されている。即ち、生体防御に貢献する筈の補体活性化が、一転して組織傷害を生み、疾患形成に参加していることになる。これらは、抗C5モノクローナル抗体などの抗補体剤がその治療に有効であり、生体局所での活性化のためか、血清CH50は大きく低下しないことが多い。それらの疾患での補体反応の詳細を明らかにするには、これまでのCH50、C3&C4タンパク濃度の手法では無理であり、新しい、鋭敏な活性化検出法の開発が必要であろう。

補体検査の現状

--神戸常盤大学で測定依頼を受けた各種補体異常について--

神戸常盤大学 畑中 道代

補体は、生体に侵入した病原体を排除するエフェクターとして生体防御に働く一方、過剰な活性化は組織傷害を引き起こし、種々の病態形成に関与する。補体検査では、易感染性を認める症例、全身性エリテマトーデスなどの免疫複合体病、補体の活性化に関与する腎臓疾患などでオーダーされることが多い。一般の検査室ではCH50とC3、C4の蛋白濃度が測定されているが、これらの値で疾患が説明できることはまれで、多くの場合補体系の精査が必要となる。しかし、我が国では補体精査が可能な施設はなく、多くの臨床医を悩ませてきた。平成19年10月から神戸常盤大学・保健科学部・医療検査学科・補体チームでは、主に臨床医より補体の相談や解析の依頼を受けてきた。精査が必要であると判断した場合に患者血清・血漿を送付してもらい、まずCH50、ACH50を測定する。その結果をもとに、必要とされる各種の補体成分の活性や蛋白濃度を測定し解析している。開始から平成25年3月末までに、393件もの相談・依頼を受けた。補体成分欠損症では日本人で頻度の高いC9欠損症33例とともに、まれな他の欠損症10例が判明した。

近年、補体の活性を抑制する因子（補体制御因子：H因子、I因子、MCP、DAF、CD59、C1INHなど）の研究が進み、これらの欠損が局所での補体活性化を引き起こし、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）、遺伝性血管浮腫（HAE）、C3腎症などの疾患形成に関与することが明らかになっている。補体をターゲットにした治療薬（Eculizumab、C1-INH製剤）の開発によりこれらの疾患は病態解析を経て、治療という新たなstageへと展開している。これを反映して、2010年より腎臓関連、HAEの相談件数が増加した。これらの疾患では活性化は局所で起こるため、血清の補体活性は大きく低下しないことも多い。従って、本学で実施している補体測定では診断に至らない場合も多い。今後これらの疾患の診断のための新たな検査法の確立が望まれる。

補体関連の遺伝子異常について —補体制御因子の異常を中心に—

大阪大学微生物病研究所 村上良子

補体は自然免疫を担う血液中のタンパク質の1群で、通常は不活性な酵素前駆体の形で循環しているが、刺激を受けると次々とタンパク質が分解されて活性化し増幅されて反応が進む。その活性化経路には、古典経路、第2経路、レクチン経路の3者があるが、いくつかの補体制御因子により活性化が制御されている。このうち第2経路は通常でも少しずつ持続的な活性化が起こっているがH因子やI因子、DAF、CD59、MCP等の補体制御因子により制御されている。これらの補体制御因子の遺伝子変異により機能が欠損すると特に第2経路の活性化が増幅され様々な疾患を起す。

発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)は造血幹細胞のGPI生合成遺伝子であるPIGA遺伝子に突然変異が起こってGPI欠損細胞となりその異常細胞がクローナルに増加することによって発症する後天性の血液疾患である。GPIはタンパク質を細胞膜につなぎ止めるアンカーの役割をする糖脂質でGPIアンカー型タンパク質は150種以上知られており、補体制御因子であるDAFやCD59もGPIアンカー型タンパク質である。PNHにおける異常赤血球はDAFとCD59を欠くため自己補体の異常な活性化により溶血を起す。

次世代シーケンサーにより劣性遺伝性の先天性GPI欠損症と新たにPIGTを原因とするPNHが見つかっている。GPIの完全欠損は胎生致死になるので、先天性GPI欠損症の多くは部分欠損症である。赤血球上のCD59やDAFの発現は正常であることが多いので、溶血発作は起こらず主にてんかんや精神発達遅滞などの神経症状を示す。PIGT-PNHは溶血発作を来す前に長期間蕁麻疹や髄膜炎などの慢性炎症が持続することが特徴であり、補体の活性化によりインフラマソームの活性化が起こっていると考えられる。またH因子をはじめとする他の補体制御因子の遺伝子変異によっておこる疾患についても最近の知見を紹介する。