

補体制御因子と腎疾患

遠 藤 守 人

目 次

1. はじめに
2. 血漿・膜補体制御因子
3. 腎組織における補体制御因子
4. 補体制御因子異常と腎疾患
5. 補体制御因子の治療への応用
6. おわりに

1. はじめに

多くの腎疾患において、その組織傷害に補体系の関与していることが広く知られている。本来、補体系は異物除去という自己を防衛するための生体反応であるが、過剰に生じることで自己組織をも損傷し得る可能性を有する。したがって、その自己に対する不利益を防ぐために補体反応を厳密にコントロールするための機構が存在する。しかしながら、このような制御機構に異常が生じ活性化反応のコントロールに破綻をきたした場合には腎疾患をはじめとする各種病態が惹起されることとなる。本稿では主な補体制御因子とその作用機序、および近年注目されている腎疾患との関連や治療への応用について概説する。

2. 血漿・膜補体制御因子

補体制御因子は血漿中のものと細胞膜上のものとに大別され、いくつかのステップで、多様な機序によりその作用を発揮している¹⁻³⁾ (表1, 図1, 図2)。

血漿中には可溶性制御因子として、C1 インヒビター (C1 INH), C4 結合タンパク (C4 bp),

H 因子 (Factor H) そして I 因子 (Factor I) が存在する。補体系における初期反応として古典的経路 (Classical pathway), 第二経路 (Alternative pathway) およびレクチン経路 (Lectin pathway) の3つがあるが、C1 INH は C1 複合体 (C1q-C1r²-C1s²) と可逆的に反応して、古典的経路のスタートとなる C1 レベルでの活性化を阻害している。

上記の3経路は C3 活性化の段階で合流するので、C3 は補体系の中で中心的な役割を果たすこととなる。C3 活性化を導く C3 転換酵素、およびそれに続く C5 分解を導く C5 転換酵素を制御している特異的なセリンプロテアーゼが Factor I である。Factor I は C4 bp と Factor H を補助因子 (コファクター) として用い、C4, C3 の活性型である C4b, C3b を分解して失活させる作用を有する。

C4 bp は7本鎖構造をとっており、この7本の腕の部分に C4b を結合して、古典的経路、レクチン経路の C3 転換酵素 C4b2a の形成を阻害、解離失活を促進する。C4b は C4 bp に結合すると Factor I の作用で切断され、C4c と C4d に分解される。

Factor H は C3 の活性型である C3b に結合する1本鎖の糖タンパクで、C3b に結合すると

表1. 補体制御因子

制御因子	分子量 (kd)
血漿 (平均血中濃度: μg)	
C1 INH	(200) 105
C4 bp	(250) 550
Factor H	(480) 150
Factor I	(35) 90
S protein: vitronectin	(500) 80
SP-40, 40: clusterin	(400) 80
細胞膜 (存在する血液細胞)	
CR1: CD35 赤血球, 好中球, 好酸球, 単球, マクロファージ, B cell, 一部の T cell	190-250
DAF: CD55 ほぼ全て	70
MCP: CD46 赤血球以外, ほぼ全て	45-70
CD59 ほぼ全て	20

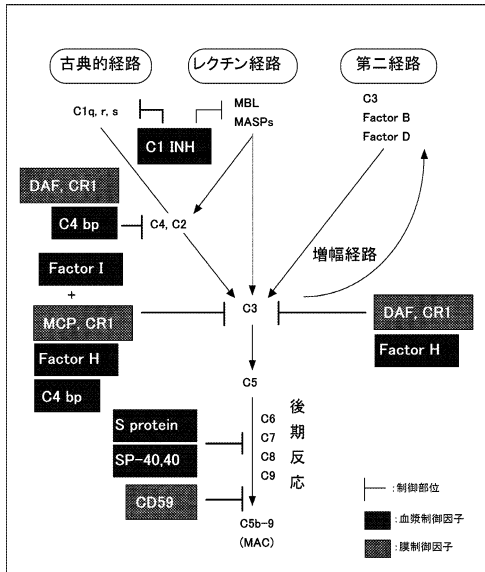


図1. 補体制御因子の作用部位

第二経路のC3転換酵素C3bBbあるいはC3bBbP (P: プロパージン) の解離失活を促進するとともに、C3bのC5への結合を競合的に阻害することでC5転換酵素の制御の機能も持つ。また、Factor HはC3bを不活性型のiC3bに切断するFactor Iのコファクターとして作

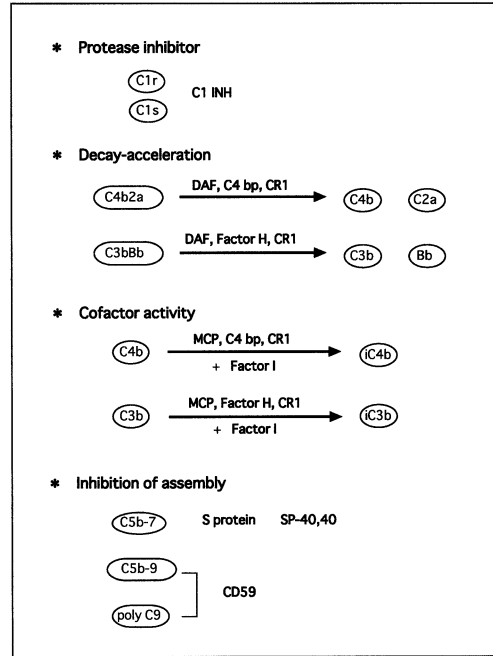


図2. 補体活性化反応の制御機序

用する。

S protein (Vitronectin) および SP-40, 40 (Clusterin) は、液相中のC5b-7に結合してC5b-7複合体の細胞表面への結合を阻害することで、細胞溶解等の作用を発揮する機能分子であるC5b-9複合体 (membrane attack complex; MAC) の形成を制御している。

これら血漿中に存在する可溶性制御因子については古くから知られていたが、自己防御の面から重大な意味を持つ膜補体制御因子の存在が判明して来たのは1980年以降の研究によってである^{4,5)}。“自己”と“非自己”を区別し、自己細胞を補体の侵襲から保護するという役割を担う因子が細胞膜には存在していることが知られて来た。

CR1 (Complement receptor type 1, C3b/C4b receptor, CD35) は可溶性制御因子のC4bpとFactor Hの機能を併せ持つ因子としてとらえることができる。すなわち、C4bあるいはC3bに結合してFactor Iのコファクターと

して働くことで活性型分子を不活化し、さらに C3 転換酵素 (C4b2a, C3bBb, C3bBbP) に作用してその活性の崩壊を促進する。血液中においてその大部分は赤血球上に存在しており、その他好中球, 好酸球, 単球, マクロファージ, B リンパ球および一部の T リンパ球にも認められるが, 血小板や NK 細胞には存在しない。補体制御因子としての作用以外に, 赤血球上の CR1 は免疫複合体の除去 (immune clearance), 食細胞上の CR1 は食機能 (phagocytosis) に重要な役割を果たしている。

DAF (decay accelerating factor, CD55) は, タンパク部分は細胞膜外に存在し, フォスファチジルイノシトールを含む糖脂質によって膜に結合している GPI アンカー型タンパクである。この構造は細胞膜上の移動に有利であり, またタンパクの再結合も可能にしている。その名の示すように DAF は同一細胞膜上に形成された C3 転換酵素の崩壊 (解離失活) を促進するが, Factor I のコファクターとしての作用は持たない。赤血球をはじめ, 血小板を含めた血液細胞に広く存在し, 血管内皮細胞や各所の上皮細胞にも分布しており, エコーウィルスやコクサッキーウィルスのレセプター, 大腸菌のレセプターとしての機能も有する。

MCP (membrane cofactor protein, CD46) は膜貫通型糖タンパクで, Factor I のコファクターとして同一細胞上の C3b, C4b を限定分解するが, C3 転換酵素の崩壊促進には関与しない。すなわち DAF とは機能面で相補的に作用している。赤血球以外の血液細胞の他, ほぼ全ての有核細胞に分布し, 可溶性 MCP も約 50 ng/ml の濃度で血漿中に存在する。補体制御作用以外で MCP では麻疹ウィルスのエントリーレセプターとして作用や, A 群連鎖球菌との結合が知られている。

C3 ステップでの補体制御因子は regulator of complement activation (RCA) proteins として総称され, 血漿因子では C4 bp と Factor H, 細胞膜因子では CR1, DAF, MCP が含まれ

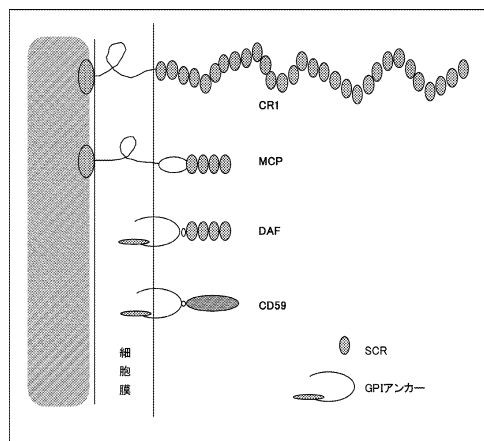


図 3. 膜補体制御因子の構造

ている。これらの因子は, ヒトでは chromosome 1q32 に gene cluster を形成しており, 共通して short consensus repeat (SCR) と呼ばれる約 60 アミノ酸よりなるドメイン構造を基本としている (図 3)。

一方, MAC 形成に至る補体活性化後期反応の段階での膜制御因子が CD59 である。DAF と同様に GPI アンカー型の糖タンパクで種々の細胞に広く分布しており, C5b-8 複合体の C8 および C9 に結合することで, C5b-8 に C9 が重合して MAC を形成するのを阻止する。

3. 腎組織における補体制御因子

腎臓は糸球体において血液濾過という特殊な機能を有しており, 尿細管を含めて極めて補体活性化反応の生じ易い部位となる。したがって, 腎局所では血漿中の制御因子が合理的に作用するとともに, 各種の膜制御因子が存在して活性化反応を抑制することで, 自己組織の破壊を防御している。正常腎組織での検討から, 腎固有細胞にはそれぞれ細胞膜表面に各膜制御因子の発現が認められている⁶⁻⁹⁾ (表 2)。

各種腎疾患では補体活性化反応がその発症に関与しており, 腎生検組織において補体活性化産物の沈着が観察される¹⁰⁻¹²⁾。それに相応して

表2. 正常腎組織における膜補体制御因子の分布

	CR1	DAF	MCP	CD59
糸球体上皮細胞	+	-(±)*	+	+
メサングウム細胞	-	-(±)*	+	+
糸球体内皮細胞	-	-(±)*	+	+
傍糸球体装置	-	++	++	+
近位尿細管	-	-(±)*	+	±
遠位尿細管	-	-(±)*	+	+
血管内皮細胞	-	-(±)*	+	+

*: わずかに発現しているとの報告あり。

補体制御因子の沈着(図4)や発現増強が認められ、生体内においては補体反応の自己調節のメカニズムの機能していることが推察されている。血漿制御因子であるC4bpについて、レクチン経路を介した補体活性化を生じる一部のIgA腎症では、補体活性化産物とともにC4bpの著明な糸球体沈着がみられることが示されている¹³⁾。またFactorHに関して、膜性腎症では糸球体係蹄に沿ったIgGとC3の沈着を特徴とするが、疾患の活動期には同様にFactorHの沈着がみられそれを反映して尿中排泄が増加することから、われわれは経時的な尿中FactorHの測定が、非侵襲的方法として病状を把握する上で有用であることを報告している^{14,15)}。

膜制御因子においても腎疾患に伴う変化が検討されており、補体による組織傷害に防衛的に作用して生体の恒常性の維持に大きく関与しているものと考えられる。MCPは腎組織で最も広く分布し主に局所での基礎的な補体制御作用を担っており、さらに補体活性化が進行した際にはDAFやCD59が動員されることが示唆される。これらの膜制御因子DAF, MCP, CD59について、細胞上での補体活性化によりその産生がRNAレベルで刺激され、タンパクの細胞表面への発現増加の生じることが培養細胞を用いた実験により確認されている^{16,17)}。

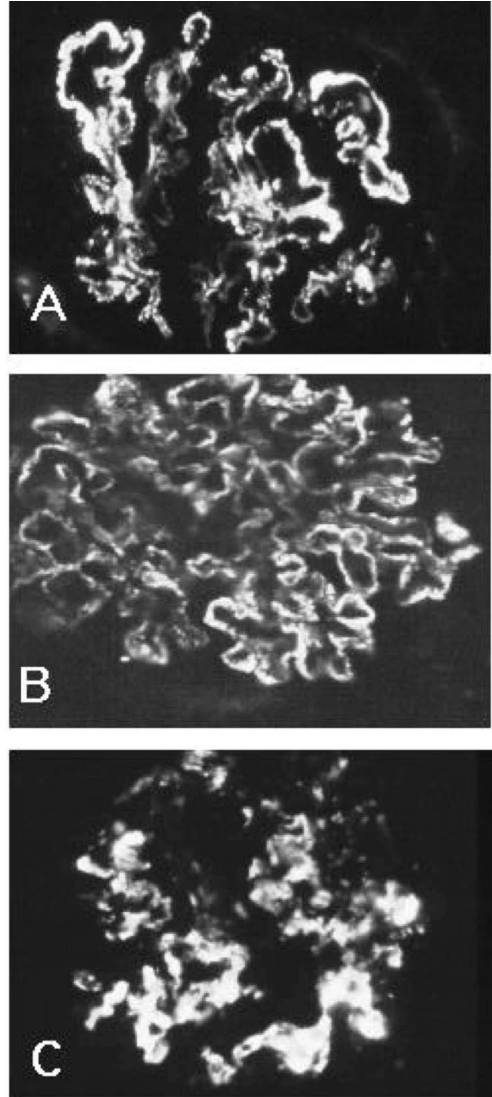


図4. 各種糸球体腎炎(A. 膜性増殖性糸球体腎炎, B. 膜性腎症, C. IgA腎症)におけるFactorHの糸球体沈着

4. 補体制御因子異常と腎疾患

血漿制御因子であるC1INHの欠損が遺伝性血管性浮腫(Hereditary angioedema: HANE)という病態を引き起こすことが知られている¹⁸⁾。これは外傷, 感染症, ストレスなどが誘因となり、発作性に全身に浮腫を来す疾患で

あるが、通常、C1 INH 遺伝子の片方のアレルが機能異常を示し、ヘテロの欠損として認められる。完全欠損の報告はなく、ホモ接合体は致死的であると推定される。この病態が直接腎疾患を惹起することはないものと考えられるが、さらに腎疾患が併発した場合には当然その組織傷害を進展する極めて重大な増悪要因となることをわれわれは報告している¹⁹⁾。

C4 bp の欠損は極めて稀であり、血管性浮腫と非典型的なベーチェット病様の症状を呈した症例の報告が世界で一つあるだけなので腎疾患との関連は不明である。

Factor H については、他の制御因子がある程度その機能を代償するため臨床的に重篤な病態は示さないと考えられて来た。しかしながら、近年 Factor H の機能異常と腎障害との関連が注目されている。慢性腎不全を発症して死に至るノルウェー原産ブタの検討で、これは先天性に Factor H を完全欠損しているため持続性の低補体血症を認め、病理学上、膜性増殖性腎炎 II 型 (MPGN II; membranoproliferative glomerulonephritis type II) の像を示すことが観察されている^{20,21)}。また分子生物学的技術によって作製された Factor H 欠損マウスにおいても MPGN II の病態を呈することが確認されている²²⁾。ヒトにおいては数例の Factor H 欠損家系の中で MPGN II や溶血性尿毒症症候群 (HUS; hemolytic uremic syndrome) を呈する症例が報告されていたが、さらに詳細な検討、特に遺伝子レベルでの検討が行われることによって、ヘテロの欠損や遺伝子の点変異による質的異常を有するものの存在が明らかになり、一層腎疾患での重要性が認識されて来ている²³⁻²⁵⁾。ヘテロ欠損や一部の質的異常は生理的状況においては問題ないものと考えられるが、過剰な補体活性化を生じた場合には十分な補体制御機能を発揮できないため組織傷害が拡大し疾患として生体を害することとなる。HUS では代表的な病因として病原性大腸菌 O157 があるが、これは O157 による顕著な内皮細胞傷害

が病態の主体をなす。イニシエーションとなる病原そのものの傷害性が O157 ほど激しくないとしても Factor H 異常が基礎にある場合には同じような激しい内皮細胞傷害を惹起し HUS を発症する。現在では O157 等の感染性以外の非典型 HUS の背景として Factor H 異常が大きな割合を占めることが判明している²⁶⁾。

MPGN II は低補体血症を特徴とする腎疾患であるが、その病因としては第二経路の C3 転換酵素である C3bBb, C3bBbP に対する IgG 分画の自己抗体、C3 nephritic factor (C3 Nef) が知られている²⁷⁾。これは C3 転換酵素に C3 Nef が結合することにより Factor H による解離作用が妨害され C3 の活性化が持続するものである。同様の因子として Factor H に結合してその働きを阻止するモノクローナルな免疫グロブリン L 鎖の報告²⁸⁾もあるが、これらの因子が見つからない症例では Factor H そのものの異常が存在する可能性が示されている²⁵⁾。

Factor I の欠損も稀であるが世界で数家系報告されている。補体活性化が持続することで C3 の過剰消費が生じ、著明な低 C3 血症、すなわち基本的に C3 欠損と同じような病態を呈することとなる。オプソニン作用欠如等により免疫力が低下し、髄膜炎や肺炎、敗血症等再発性に重症感染症を発症することが多く、また、免疫複合体型腎炎の発症例が知られている。最新のトピックスとして、前述の Factor H と同じく、非感染性 HUS 症例の中に頻度的には低いものの Factor I の遺伝子異常が含まれることが明らかにされた²⁹⁾。血中タンパクとしての Factor I 量はほぼ正常であっても、低 C3 血症がみられ、妊娠や感冒等を誘因に HUS を発症した症例の解析結果から報告されたものである。

CR1 の異常は immune clearance 不全のため免疫複合体病、特に全身性エリテマトーデス (SLE; systemic lupus erythematosus) との関連が考えられ、ループス腎炎の発症素因としてみることができる。その他、IgA 腎症や半月体

形成性腎炎、糖尿病性腎症の糸球体上皮ではCR1発現の減少がみられるとの報告³⁰⁾があるが、組織荒廃に伴う二次的な変化による可能性が高く、ループス腎炎の一部での症例も含めてCR1発現低下を直接的な疾患の病因としてとらえることは困難であると思われる。

DAFやCD59等のGPIアンカー型タンパク欠損のみられる病態が発作性夜間血色素尿症(PNH; paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)である^{31,32)}。これは、骨髄の造血幹細胞レベルでGPIアンカー合成に必要なPIG-A(phosphatidyl inositol glycan-class A)の遺伝子に突然変異を生じたために、全てのGPIアンカー型タンパクを欠損した血液細胞集団が出現し、補体系の易活性化状態でDAFおよびCD59欠損赤血球の血管内溶血が生じて血色素尿(ヘモグロビン尿)を呈するものである。PNHではDAF, CD59の欠損は血液細胞にのみ限られ、腎組織でのDAF, CD59発現は影響されない。一方、DAFの先天的な欠損、およびCD59の先天的な欠損がそれぞれ報告³³⁾されており、DAFの欠損では臨床的に明らかな異常はみられないが、CD59欠損ではPNH様の病状を呈したとされている。これらにおいては腎組織でのDAF, CD59も欠損していることが予想されるが、腎疾患との関連は認められていない。しかしながら、ラットではヒトのDAFとMCPの機能を併せ持つ膜貫通型制御因子であるCrryやヒトと同様の機能を持つCD59に対する中和抗体を用いた検討³⁴⁻³⁶⁾から補体依存性の腎障害に強く関与することが示され、当然、ヒト腎疾患の経過においてDAFやCD59の機能異常があれば極めて重篤な結果を招くであろうことが推測できる。

MCPについては、その遺伝子変異が血漿因子のFactor HやFactor Iと同様に非感染性HUS発症の背景要因としてクローズアップされている^{37,38)}。頻度的にはFactor HとFactor Iの中間であり、臨床的な検討からはFactor HやFactor Iの異常に比較して予後および腎移

植の成績が良いとされる。補体制御因子Factor H, Factor I, MCPの遺伝子変異による異常はHUSの直接的な病因となるのではなく、こうした背景がある場合に何らかのセカンドヒットが生じることによってHUS発症に至るものと理解することができる。

5. 補体制御因子の治療への応用

過度の補体活性化反応が組織傷害を誘導し腎炎をはじめとする疾患群の発症に関わることから、補体系の適切な制御という治療戦略は数多く試みられて来ている。しかしながら、幾つかの解決すべき課題が残されており、未だ臨床で使用される薬剤として確立していないのが現状である。

HANEに対してC1 INHが唯一濃縮製剤として製品化されているが、HANE以外の古典的経路による補体活性化反応が関与する病態での使用は行われていない。また、Factor HやFactor Iの異常を有するHUS症例で、各因子を含んだ正常血漿の投与が有効であるとする報告²⁶⁾がみられるが、現在のところ単離された製剤として開発や欠損症以外での適応についての議論等がなされるまでに至っていない。その他、制御作用を持つメシル酸ナファモスタット等の非特異的プロテアーゼ阻害剤の使用が一部の病態で考慮されているが特筆すべき結果は得られていない。

こういった状況下で、動物実験レベルでは様々な取り組みがなされている。古くから実験腎炎においてコブラ毒因子による補体成分の枯渇が腎障害を軽減することは知られている。当然コブラ毒因子を臨床でヒトに使用することは重篤な副作用から考えて不適切であるため、それに代わるものとして補体制御因子の有効性が期待されるわけである。その中で中心的に研究が行われて来たのが可溶型CR1である。これは膜制御因子であるCR1を遺伝子組み替えにより可溶型にしたもので、1990年に心筋虚血再灌

流モデルで有効性が示されてから³⁹⁾種々の虚血再灌流モデルや糸球体腎炎モデル、移植モデルにおいても効果が確認された^{40,41)}。高リスク虚血性心疾患患者を対象に、手術後の予後を検討する Phase II trial が一時行われたが有意な改善は得られなかった。このため SCR の数を変えて特異度を上げたり、血中半減期を伸ばしたりする工夫がなされており、今後、虚血再灌流傷害、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS; acute respiratory distress syndrome)、血液透析等の分野で臨床への使用が模索される予定である。

その他にも可溶型 MCP, 可溶型 DAF, MCP と DAF のキメラタンパク等が開発され、特に移植医療の領域で、異種移植での補体活性化が主体をなす超急性期拒絶反応対策としてその効果に期待が持たれている。また、局所において補体制御因子を過剰発現させる技術⁴²⁾や遺伝子治療に対する研究⁴³⁾が動物モデルでは確実に進められており、将来的には臨床応用も可能と考えられるに至って、補体制御因子を用いた治療について臨床の場でも倫理的問題を含めた議論が必要となって来るものと思われる。

6. おわりに

補体活性化・制御機構についての研究が精力的に行われて来た結果、非感染性 HUS や MPGN II といった腎疾患も含めてこれまで詳細が不明であった疾患の病因の一部に補体制御因子が深く関連していることが明らかにされた。同時に、補体制御因子を用いて新たな治療法の開発に向けた足がかりが出来つつある。補体制御因子についての研究は、病因解明および治療への応用という両面から極めて魅力的なテーマであり、今後一層進展していくことが期待される。

文 献

1) Liszewski M.K., Farries T.C., Lublin

D.M., et al. Control of the complement system. *Adv Immunol* 61: 201-283, 1996.

2) Holers V.M. Complement as a regulatory and effector pathway in human diseases. In *Therapeutic Interventions in the Complement System* (Lambris J.D., Holers V.M., eds.), pp.1-32, Humana Press, New Jersey, U.S.A., 2000.

3) Walport M.J. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 344: 1058-1066, 2001.

4) Parker C.J. Regulation of complement by membrane proteins. *Curr Topics Microbiol Immunol* 178: 1-6, 1992.

5) Morgan B.P. Complement regulatory molecules: application to therapy and transplantation. *Immunol Today* 16: 257-259, 1995.

6) Cosio F.G., Sedmak D.D., Mahan J.D., et al. Localization of decay accelerating factor in normal and diseased kidneys. *Kidney Int* 36: 100-107, 1989.

7) Endo M., Yamashina M., Ohi H., et al. Immunohistochemical demonstration of membrane cofactor protein (MCP) of complement in normal and diseased kidney tissues. *Clin Exp Immunol* 94: 182-188, 1993.

8) 大井洋之, 遠藤守人, 八杉忠男ほか: ヒト糸球体腎炎組織における補体制御因子の検討平成四年度厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班研究業績集 (班長 黒川 清) pp. 218-223, 1993.

9) Ichida S., Yuzawa Y., Okada H., et al. Localization of the complement regulatory proteins in the normal human kidney. *Kidney Int* 46: 89-96, 1994.

10) Couser W.G. Complement Inhibitors And Glomerulonephritis: Are We There Yet? *J Am Soc Nephrol* 14: 815-818, 2003.

11) Quigg R.J. Complement and the kidney. *J Immunol* 171: 3319-3324, 2003.

- 12) 遠藤守人：臨床からみた補体活性 補体学への招待（大井洋之編） pp. 81-88, 補体研究会, 東京, 2002.
- 13) Endo M., Ohi H., Satomura A., et al. Regulation of in situ complement activation via the lectin pathway in patients with IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 55: 185-191, 2001.
- 14) Endo M., Fuke Y., Tamano M., et al. Glomerular deposition and urinary excretion of complement factor H in idiopathic membranous nephropathy. *Nephron Clinical Practice* 97: c147-c153, 2004.
- 15) 遠藤守人, 福家吉伸, 大井洋之ほか：特発性膜性腎症における尿中 factor H 排泄量の推移に関する検討 日本腎臓学会誌（印刷中）.
- 16) Cosio F.G., Shibata T., Rovin B.H., et al. Effects of complement activation on the synthesis of decay accelerating factor and membrane cofactor protein by human mesangial cells. *Kidney Int* 46: 986-992, 1994.
- 17) Shibata T., Kohsaka T. Effects of complement activation on the expression of CD59 by human mesangial cells. *J Immunol* 155: 403-409, 1995.
- 18) Davis III A.E. C1 inhibitor and hereditary angioneurotic edema. *Ann Rev Immunol* 6: 595-628, 1988.
- 19) Ohsawa I., Satomura A., Endo M., et al. Worsening fluid retention in a patient with hereditary angioedema and end-stage renal disease. *Intern Med* 43: 708-712, 2004.
- 20) Hogasen K., Jansen J.H., Mollnes T.E., et al. Hereditary porcine membranoproliferative glomerulonephritis type II is caused by factor H deficiency. *J Clin Invest* 95: 1054-1061, 1995.
- 21) Hegasy G.A., Manuelian T., Hogasen K., et al. The molecular basis for hereditary porcine membranoproliferative glomerulonephritis type II. *Am J Pathol* 161: 2027-2034, 2002.
- 22) Pickering M.C., Cook H.T., Warren J., et al. Uncontrolled C3 activation causes membranoproliferative glomerulonephritis in mice deficient in complement factor H. *Nat Genet* 31: 424-428, 2002.
- 23) Warwicker P., Goodship T.H.J., Donne R.L., et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 53: 836-844, 1998.
- 24) Dragon-Durey M.A., Fremieux-Bacchi V., Loirat C., et al. Heterozygous and homozygous factor H deficiencies associated with hemolytic uremic syndrome or membranoproliferative glomerulonephritis: Report and analysis of 16 cases. *J Am Soc Nephrol* 15: 787-795, 2004.
- 25) Appel G.B., Cook H.T., Hageman G., et al. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (Dense deposit disease): An update. *J Am Soc Nephrol* 16: 1392-1404, 2005.
- 26) Caprioli J., Noris M., Brioschi S., et al. Genetics of HUS: the impact of *MCP*, *CFH*, and *IF* mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 108: 1267-1279, 2006.
- 27) Daha M.R., Van Es L.A. Stabilization of homologous and heterologous cell-bound amplification convertase, C3bBb, by C3 nephritic factor. *Immunology* 43: 33-38, 1981.
- 28) Jokiranta T.S., Solomon A., Pangburn M.K., et al. Nephritogenic lambda light chain dimmer: A unique human mini-autoantibody against complement factor H. *J Immunol* 163: 4590-4596, 1999.
- 29) Kavanagh D., Kemp E.J., Mayland E., et al. Mutations in complement factor I predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 16: 2150-2155, 2005.
- 30) Asghar S.S. Membrane regulators of complement activation and their aber-

- rant expression in disease. *Lab Invest* 72: 254-271, 1995.
- 31) Takeda J., Miyata T., Kawagoe K., et al. Deficiency of the GPI anchor caused by somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell* 73: 703-711, 1993.
- 32) Endo M., Ware R.E., Vreeke T.M., et al. Molecular basis of the heterogeneity of expression of glycosyl phosphatidylinositol anchored proteins in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 87: 2546-2557, 1996.
- 33) 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. *N Engl J Med* 323: 1184-1189, 1990.
- 34) Quigg R.J., Holers Y.M., Morgan B.P., et al. Crry and CD59 regulate complement in rat glomerular epithelial cells and are inhibited by the nephritogenic antibody to passive Heymann nephritis. *J Immunol* 154: 3437-3443, 1995.
- 35) Matsuo S., Ichida S., Takizawa H., et al. In vivo effects of monoclonal antibodies that functionally inhibit complement regulatory proteins in rats. *J Exp Med* 180: 1619-1627, 1994.
- 36) Hori Y., Yamada K., Hanafusa N., et al. Crry, a complement regulatory protein, modulates renal interstitial disease induced by proteinuria. *Kidney Int* 56: 2096-2106, 1999.
- 37) Noris M., Brioschi S., Caprioli J., et al. Familial haemolytic uraemic syndrome and an MCP mutation. *Lancet* 362: 1542-1547, 2003.
- 38) Fremeaux-Bacchi V., Moulton E.A., Kavanagh D., et al. Genetic and functional analyses of membrane cofactor protein (CD46) mutation in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 17: 2017-2025, 2006.
- 39) Weisman H.F., Bartow T., Leppo M.K., et al. Soluble human complement receptor type I: in vivo inhibitor of complement suppressing post-ischemic myocardial inflammation and necrosis. *Science* 249: 146-151, 1990.
- 40) Couser W.G., Johnson R.J., Young B.A., et al. The effects of soluble recombinant complement receptor 1 on complement-mediated experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 5: 1888-1894, 1995.
- 41) Pratt J.R., Hibbs M.J., Laver A.J., et al. Effects of complement inhibition with soluble human complement receptor-1 on vascular injury and inflammation during renal allograft rejection in the rat. *Am J Pathol* 149: 2055-2066, 1996.
- 42) Nangaku M., Quigg R.J., Shankland S.J., et al. Overexpression of Crry protects mesangial cells from complement mediated injury. *J Am Soc Nephrol* 8: 223-233, 1997.
- 43) Spitzer D., Wu X., Ma X., et al. Treatment of complement regulatory protein deficiency by retroviral in vivo gene therapy. *J Immunol* 177: 4953-4956, 2006.