

特集 : TTP/HUS/aHUS

補体・凝固関連 aHUS の病態

Pathogenesis of complement-mediated and coagulation-mediated atypical hemolytic uremic syndrome

加藤秀樹 吉田瑤子 南学正臣

Hideki KATO, Yoko YOSHIDA, and Masaomi NANGAKU

要 旨

非典型溶血性尿毒症症候群は、近年急速に原因遺伝子が判明し、病態が解明されてきた稀少疾患である。病原性大腸菌感染を伴わないHUSのなかから、補体経路の遺伝子異常が次々と見つかり、本邦においても2013年にaHUSの診断基準が発表された。また、さらに最近では凝固系の遺伝子異常もaHUSの原因として同定されてきており、aHUSの病態解明が急速に進んでいる。

本稿では、補体関連、凝固関連のaHUS分類、また病態について概説する。

補体・凝固関連 aHUS の歴史

血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy : TMA)は、微小血管症性溶血性貧血、消耗性血小板減少、毛細血管内血小板血栓を3主徴とする症候群である。代表的疾患として溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome : HUS)と血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP)とがある。以前は、臨床的に消耗性の血小板減少症、微小血管での溶血性貧血、急性腎障害の3徴を呈する疾患をHUS、さらに発熱、動揺性精神神経障害の5徴を示す疾患をTTPと臨床的に鑑別したが、両者は臨床症状のみでは鑑別しえない場合が多かった。近年その病因が解明されつつあり、志賀毒素を産生する病原性大腸菌によるものを典型HUS、ADAMTS13活性が低下したものをTTPと称している。HUSの約90%は血性下痢を伴う志賀毒素産生性大腸菌感染によるものであるが、残りの約10%は、下痢を伴わず、志賀毒素も検出されないことから、かつて

はD(-)HUSと呼ばれ、原因が不明であった。志賀毒素産生性大腸菌感染によるHUSが典型HUSであることに対し、頻度が少ないながらも志賀毒素産生性大腸菌感染を伴わないHUSは非典型溶血性尿毒症症候群と呼ばれていた。また家族性のHUSも1975年に報告されていたが、原因は不明であった¹⁾。1981年に兄弟でcomplement factor H(CFH)の蛋白量の減少を示しHUSを呈する例が報告され、この疾患が劣性遺伝を示すことから遺伝性のHUSの存在が示唆されていた²⁾。その後、1998年にWarwickerらの連鎖解析により、CFHの遺伝子異常が示され、これが遺伝性HUSの最初の遺伝子異常の報告である³⁾。その後、C3やcomplement factor B(CFB)、complement factor I(CFI)、membrane cofactor protein(MCP)、CFHR1/3などの補体関連遺伝子異常によるHUSが次々と見つかってきたため、遺伝性のaHUSは補体制御の遺伝子異常と捉えられてきた。

しかし2009年には、thrombomodulin 遺伝子の変異によるaHUSがNEJMに報告され⁴⁾、2013年にはdiacylglycerol kinase ϵ (DGKE)^{5,6)}の変異が報告され、さらに2014年にはplasminogenといった明らかに補体系ではなく、凝固系制御因子と考えられる原因遺伝子も報告された⁷⁾。歴史的にaHUSは志賀毒素によるHUSではないatypicalなHUSとして、補体関連因子の異常から発見されてきており、またthrombomodulinも補体系への異常が*in vitro*で示されており、凝固関連因子の異常も補体関連aHUSと呼ばれてきたが、下記のように、これまでの補体関連aHUSを補体系と凝固系の異常に分ける分類も提唱されている。

aHUS の分類

本邦においても2008年に、信州大学からCFH missense 変異をヘテロ接合体で持つaHUS症例が報告され⁸⁾、以後

表 aHUS の遺伝子異常と予後

遺伝子	蛋白名	変異の影響	頻度 欧米(本邦)	血漿交換の 短期的効果	血漿交換の 長期的効果	腎移植後の腎予後
CFH	Factor H	内皮に結合できない	20~30 % (10 %)	寛解率 60 %	死亡または腎死 70~80 %	再発率 80~90 %
CFHR1/3	Factor HR1, R3	抗H因子抗体の出現	6 % (6 %)	寛解率 70 %	腎死 30~40 %	再発率 20 %
CD46(MCP)	Membrane cofactor protein	内皮表面の発現低下, 補体制御機能低下	10~15 % (13 %)	一般的に軽症	死亡または腎死 20 % 以下	再発率 15~20 %
CFI	Factor I	Cofactor 機能低下	4~10 % (0 %)	寛解率 30~40 %	死亡または腎死 60~70 %	再発率 70~80 %
CFB	Factor B	C3 convertase 活性化	1~2 % (3.3 %)	寛解率 30 %	死亡または腎死 70 %	1例再発の報告
C3	Complement C3	C3b不活化低下	5~10 % (43 %)	寛解率 40~50 %	死亡または腎死 60 %	再発率 40~50 %
THBD	Thrombomodulin	C3b不活化低下	5 % (3.3 %)	寛解率 60 %	死亡または腎死 60 %	1例再発の報告
DGKE[6]	Diacylglycerol kinase epsilon	DAG シグナルによる血栓形成	不明, 2013 年に 13 例の報告 (報告なし)	不明	20 歳までの腎死が多い。	3 例中 1 例が移植後腎死
PLG[7]	Plasminogen	血栓形成	5 % ? (報告なし)	不明	不明	不明

(文献1より引用, 改変)

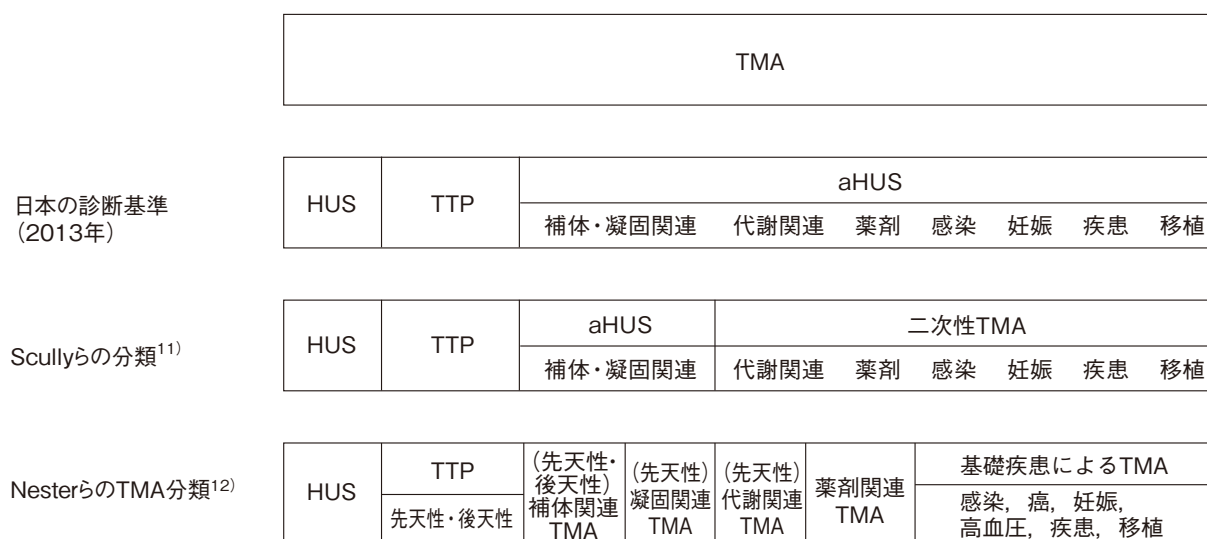


図 1 TMA や aHUS の各分類のまとめ

は本邦においても次々と aHUS 症例が報告されてきた。このような背景から, 2013 年には日本腎臓学会と日本小児科学会から「非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診断基準」が報告された^{9,10)}。日本の診断基準では, TMA は典型 HUS,

TTP, それ以外は aHUS と分類し(広義の aHUS), aHUS のなかに補体系・凝固系制御異常の aHUS(狭義の aHUS), 代謝異常, 感染症, 薬剤性, 移植後, 他の疾患のある二次性 TMA を含めている(図 1)。Scully らによる分類では, TMA

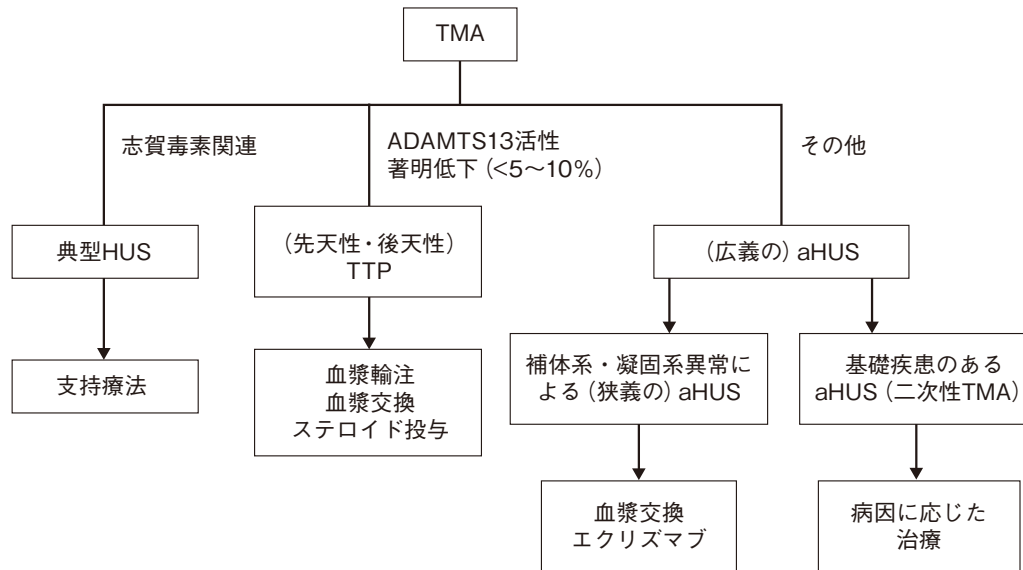


図 2 典型 HUS, TTP, aHUS の診断フローチャートと典型的な治療

全体から HUS, TTP を診断し, また基礎疾患がある TMA を二次性 TMA として除外し, それ以外を aHUS としている¹¹⁾。

また, 2014 年の米国の Nester らによる NEJM の TMA の総説では, aHUS の atypical という用語は歴史的に HUS や TTP に対して使われてきただけであり, aHUS の原因もはっきりしてきたので, aHUS という用語は使用せず, すべてを TMA と呼び, TMA 全体を 9 つの原因に分類した。彼らは TMA 全体を先天性と後天性に分け, 先天性の TMA を, ①ADAMTS13 欠損 TMA (先天性 TTP, Upshaw-Schulman syndrome), ②補体関連 TMA (現在までに判明している遺伝子異常では CFH, CFI, CFB, C3, CD46, CFHR など), ③代謝関連 TMA, ④凝固関連 TMA (現在判明しているもので thrombomodulin, DGKE, plasminogen) と分類し, 後天性 TMA を⑤ADAMTS13 欠損関連 TMA (後天性 TTP), ⑥志賀毒素関連 TMA (志賀毒素関連 HUS), ⑦薬剤関連 TMA (免疫反応によるもの), ⑧薬剤関連 TMA (毒性によるもの), ⑨補体関連 TMA (②とは異なり factor H 抗体出現によるもの) と分類している¹²⁾。各分類の違いを図 1 にまとめた。

Nester らの分類は最終診断がついたうえでの病態学的な分類である。遺伝子異常や特殊な血液検査(CFH 抗体の有無など)の結果が判明し, 最終診断には時間がかかるため, 臨床的には図 2 のように本邦の aHUS の診断基準に沿った形のフローチャートに従って鑑別を進めておくのがよいと思われる。また Nester らの分類では, 二次性 TMA のうち基礎疾患による TMA (例えば移植後, 強皮症, 悪性高血圧

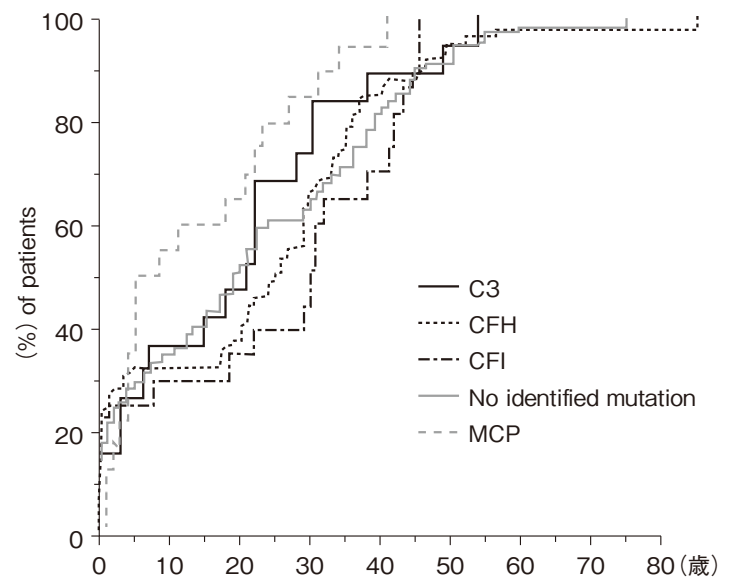


図 3 aHUS の発症年齢(文献 14 より引用)

による TMA など)は 9 つの分類には入っていない。今後, 国際的な分類や名称の統一が待たれるところである。

補体・凝固関連 aHUS の疫学

補体・凝固関連 aHUS の正確な発症数は不明であるが, 大人では 100 万人当たり年間 2 人程度, 小児では 100 万人当たり年間 3.3 人との報告がある¹³⁾。本邦での最初の報告が 2008 年であり, 診断体制も近年になり整いつつある段階であるため, 正確な本邦での発症数は不明であるが, これ

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 からはおよそ 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 (ウエスタンブロット法、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 (ウエスタンブロット法)
- ・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¹⁵⁾。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, 南学宛 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

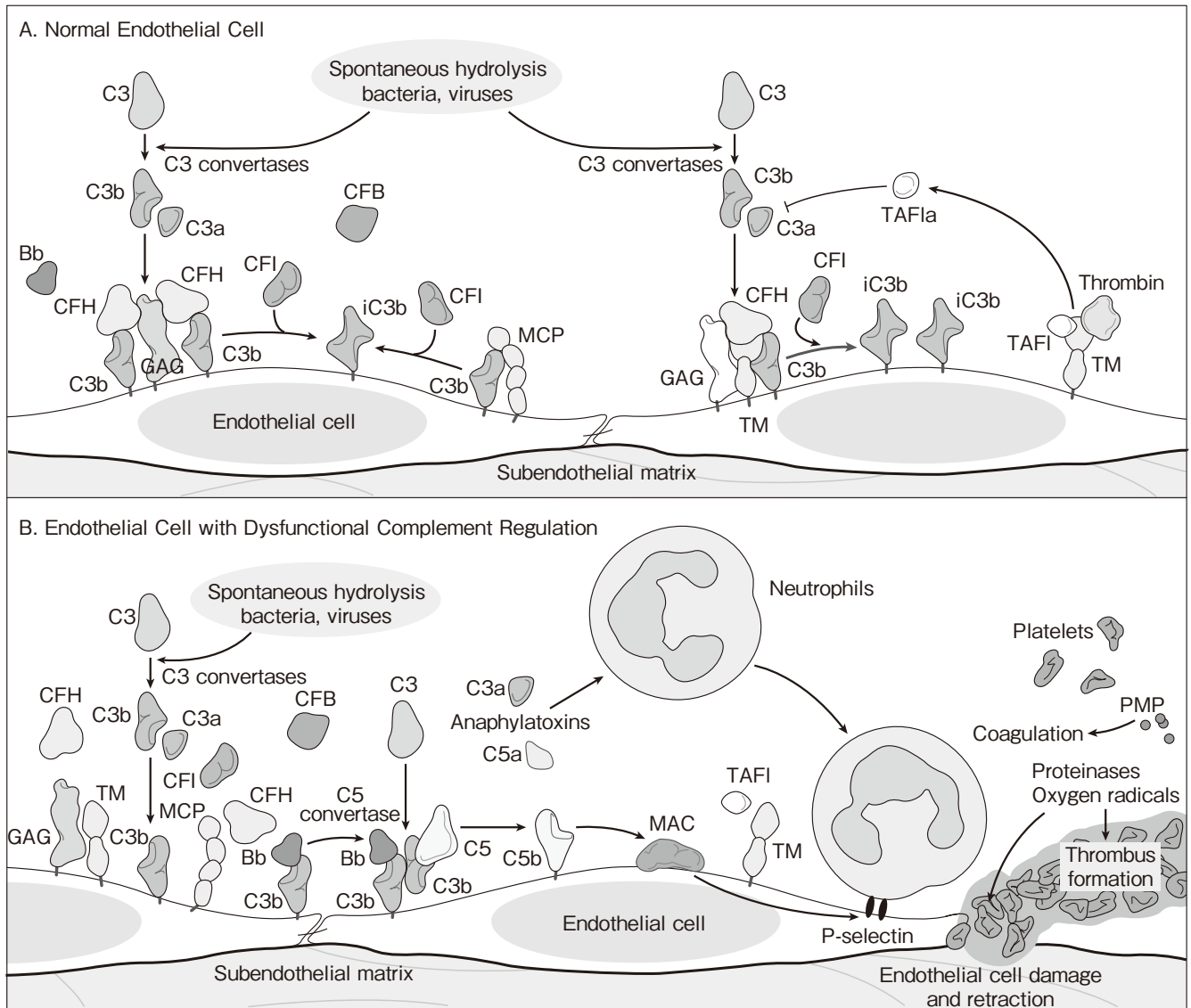


図 4 補体と血管内皮作用の模式図(文献 16 より引用, 改変)

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

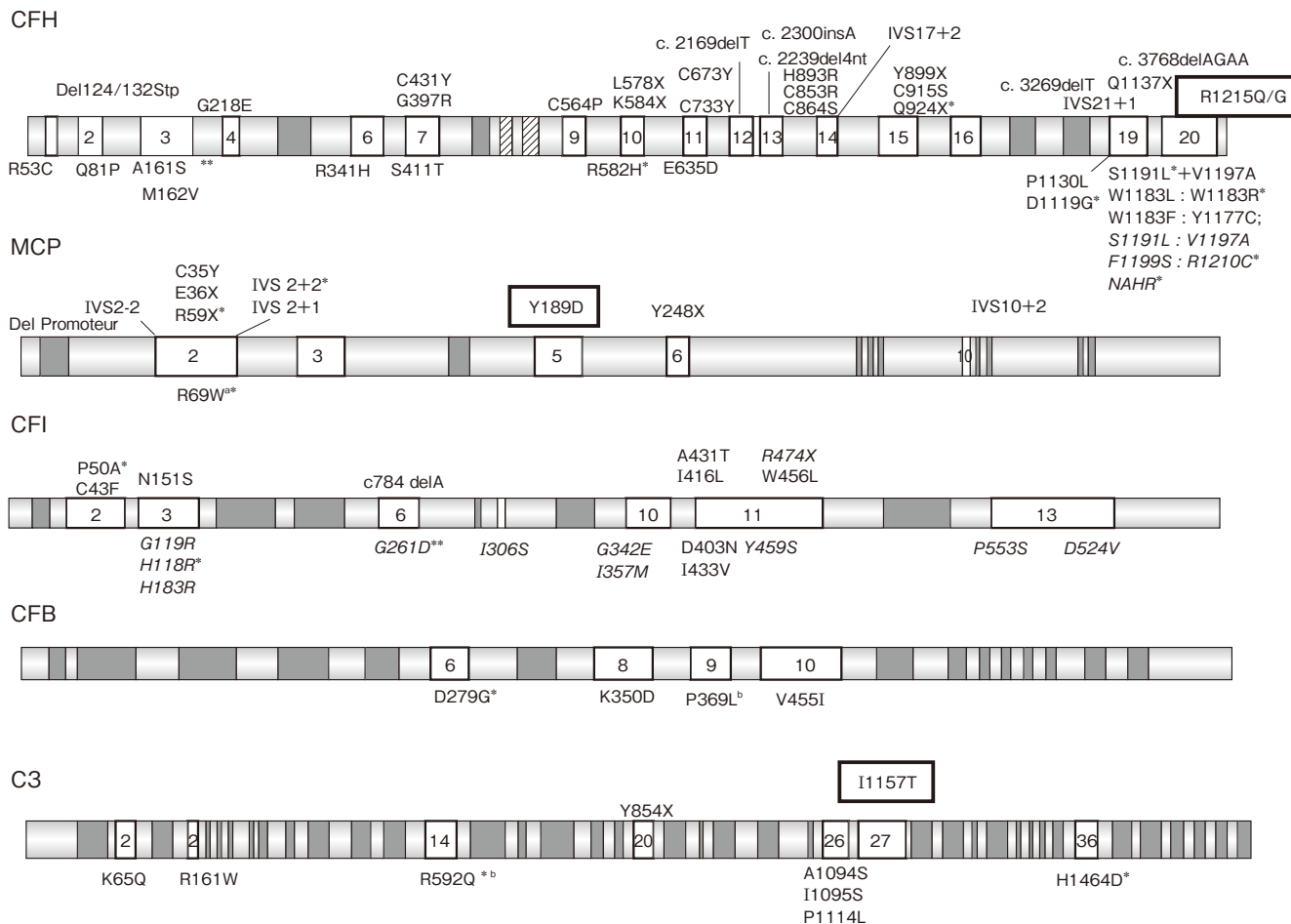


図 5 補体関連 aHUS の原因遺伝子と変異報告部位
変異の見つかっているエクソンは白，日本人に多い変異は四角で囲ってある。(文献 14 より引用，改変)

(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¹⁴⁾。

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^{17,18)}。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，予後は比較的良好な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^{19,20)}。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²¹⁾。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

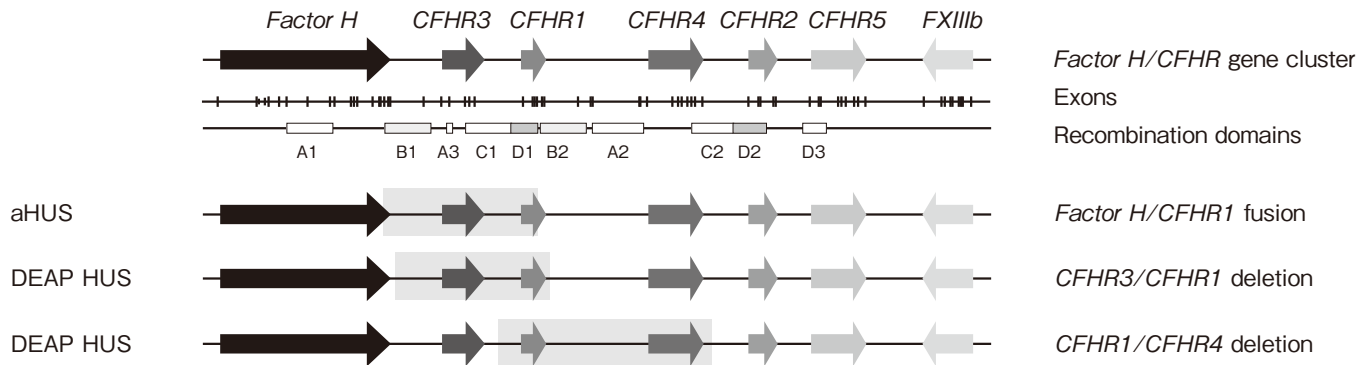


図 6 CFHR の遺伝子図(文献 25 より引用)

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²²⁾。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²³⁾。

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²⁴⁾。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²⁵⁾、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²⁶⁾。

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²⁷⁾。

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⁴⁾。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²⁸⁾、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 ϵ (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⁶⁾。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²⁹⁾、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⁵⁾、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⁷⁾。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, Fremaux-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.
- Fremaux-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, Fremaux-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.