

特集：最新の腎臓領域の基礎研究

補体と腎臓病

— 補体異常をきたす aHUS と C3 腎症のクロストーク —

Cross-talk between atypical hemolytic uremic syndrome and C3 nephropathy associated with unregulated complement activation

水野 正司

Masashi MIZUNO

はじめに

補体系は 30 を超える蛋白から構成され、古典経路(classical pathway : CP)、第二経路(alternative pathway : AP)、レクチン経路(lectin pathway : LP)、そして terminal pathway (TP)から成る活性系と、液相または固相で働く制御因子から構成される。APを中心に補体は恒常的に活性化していて、これを制御するために複数の補体制御因子が体内に存在する。多くの疾患で、補体活性の制御異常が発生し、また、多くの病態に影響を与える可能性については1990年代から多くの研究結果で報告されている¹⁾。

このなかで C3 腎症(C3 glomerulopathy : C3G)については、初期は dense deposit disease(DDD)と H 因子など補体制御因子の genetic な異常の報告があり²⁾、さらに 2010 年には DDD と C3 腎炎(C3 glomerulonephritis : C3GN)をまとめて C3G として疾患概念が提唱されている³⁾。歴史的には、まず腎病理上、膜性増殖性腎炎(membrano proliferative glomerulonephritis : MPGN)のなかで type 2 MPGN が DDD として補体制御因子の異常によることが報告された。その後 type 1 と type 3 のなかで免疫グロブリンの沈着を伴わないものを C3GN と考え、DDD と C3GN を合わせて C3G として扱われるようになった⁴⁾。さらに、最近の Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO)カンファレンスの報告では、免疫グロブリンの沈着と比較し C3 の沈着が 2 段階以上の強い蛍光強度を示す場合には C3G として取り

扱うと定義されていて、より広範囲に C3G を捉えるようになっている⁵⁾。現在、C3G の病態は、AP の異常活性化を伴う糸球体腎炎として捉えることができ、腎病理上は単一の表現型ではないと考えられる。しかし、こうして診断の範囲が拡大解釈されるようになったがために、実際に補体系の異常を遺伝的、もしくは後天的に捉えたとき、感染症関連腎炎のなかで、蛋白尿と低補体血症が持続する症例のなかにも、補体制御分子異常を伴う症例^{6,7)}をはじめ、IgA 腎症や巣状糸球体硬化症などのなかにも補体制御系の異常が見つかるようになった⁸⁾。このように背景疾患も拡大して捉えるようになったことで、補体活性化の異常の有無にかかわらず C3G を考えるようになり、治療の際、臨床の間では悩む症例が出てくると思われる。

一方で、先に腎疾患のなかで C3G と同様に補体の異常活性化によって発生することが報告された非典型溶血性尿毒症症候群(atypical hemolytic uremic syndrome : aHUS、本稿では補体依存性の aHUS を取り上げる)は、病態解明が C3G より進んでいる。両者は、類似の遺伝子レベル(genetic)の異常や後天性(acquired)因子により、AP の異常活性化が生じることで発生するが、補体活性化の異常が生じる場が、主に液相か固相かで、疾患の表現型が変わると考えられる。液相の補体活性化が主体の C3G は常に補体が少量ずつ過剰活性化する機会が多く慢性的に進行していくのに対し、aHUS は内皮傷害のイベントがあって急性に発生することが多く、これは、傷害内皮上(固相)がトリガーとなって補体の過剰活性化が発生するためと考えられる⁹⁾。しかし、すべてが明確に分けられるわけではなく、その移行型の存在もあると考えられている(図)。

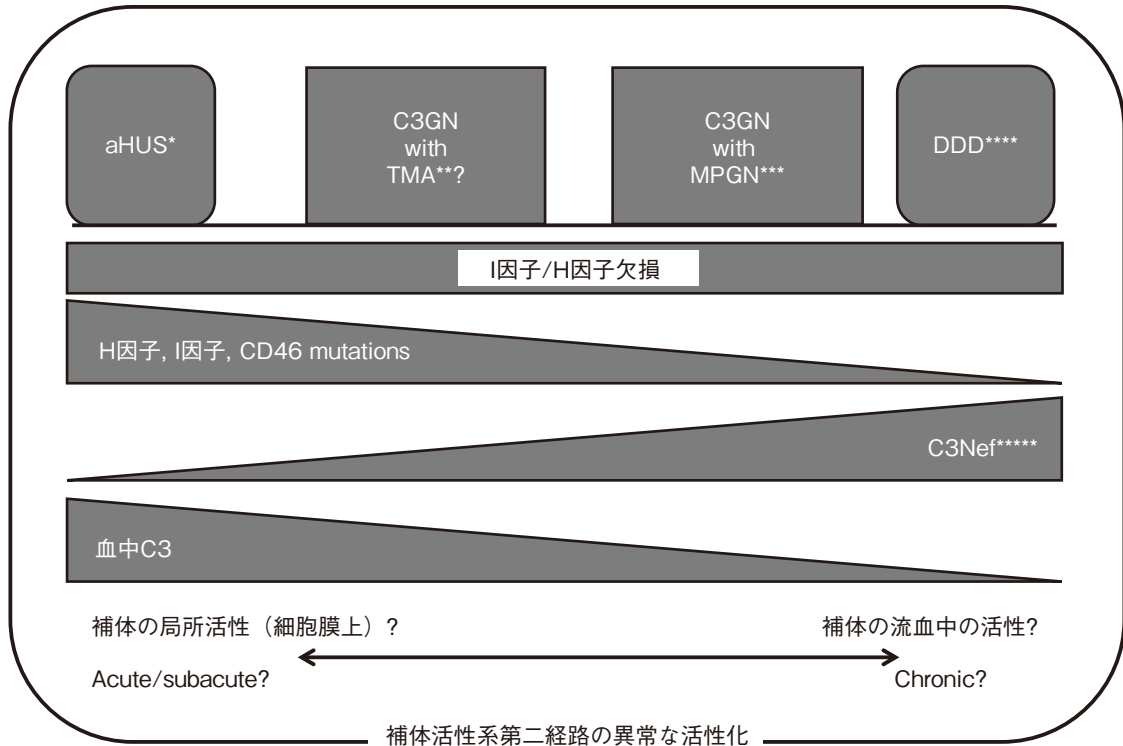


図 補体活性化異常と、aHUS/C3腎症の表現型との関係

*atypical hemolytic uremic syndrome, **thrombocytopenic microangiopathy, ***membranoproliferative glomerulonephritis, ****dense deposit disease, *****C3 nephritic factor (文献9より引用, 改変)

本稿では、補体活性系からみたC3Gの病態、および本稿のテーマでもある、同一の補体蛋白関連分子異常であっても表現型がaHUSとC3Gの両面を示す可能性(aHUSとC3Gのクロストーク)について私見も含めて述べる。

固相と液相での補体系制御の異常、補体の異常活性化と表現型

補体系のなかでAPは、常時、液相でC3がH₂OによりC3(H₂O)を形成する。これがB因子と結合しD因子によりC3(H₂O)Bbを形成することでC3変換酵素として働くようになる。この過程はtick-overと呼ばれ、補体が発生した異物や微生物を排除するために、自己(宿主)にとってはready to fireの状態であるために重要な機構である。この機序が暴走しないように液相で主に分解して制御している主な分子がH因子である。このため、H因子は流血中に大量に存在する。また、CP、AP、LPによらず、自己細胞上にC3変換酵素が形成されると、C5変換酵素形成から膜侵襲複合体(membrane attack complex: MAC)形成に至り、C3変換酵素がさらにC3変換酵素の産生促進を導く¹⁾。このた

め、自己細胞膜上には自己を過剰な補体活性による攻撃から守るために膜補体制御因子が存在する。ヒトではCD46、CD55とCD59、血球系にはCR1が存在しているが、ここでもH因子は重要な役割を果たしている。

つまり、H因子は固相でも細胞膜に結合して働くユニークな分子で、細胞膜上でも補体活性制御に貢献する。このため、H因子の異常により病態の表現型がaHUSになったりC3Gとなったりする。また、I因子もH因子の存在下で働き、細胞表面上に発現するCD46(membrane cofactor protein: MCP)の存在下で働くため、表現型がaHUSとなったりC3Gとなったりする(図)。このようにaHUSもC3Gにも共通する分子の遺伝的異常が存在している。

H因子異常と病態についてはMerineroらの報告をはじめ詳細な評価がなされており、同じ分子異常であっても表現型がaHUSまたはC3Gとなる現象が比較的理解しやすい。まずaHUSでは、異常H因子の内皮細胞表面との結合障害や同部分のC3bとの結合障害により、感染などの要因で内皮傷害が発生した際に、本来傷害部位に結合して補体活性化を制御するH因子の機能が十分働かない。このため、内皮細胞で急激に補体活性化が進展し発症に至るとされる。

一方、C3G は、流血中(液相)での H 因子の制御異常が存在すると tick-over の機序も含めて補体活性化の十分な制御が難しくなり、C3G の表現型になるとされる^{9,10)}。この場合には、慢性的に補体活性化が流血中で起こることになり、そのため血中 C3 値の低下がみられることが多いとされる。その一方で、H 因子の欠乏・欠損を起こす H 因子の変異では、aHUS と C3G の両方の病型を認めたことも報告している¹⁰⁾。

C3G は、糸球体への著しい C3 の沈着を特徴とする⁵⁾。Sethi らは、免疫複合体沈着を伴う MPGN と比較して、DDD の deposit には補体分子の early component と TP の構成蛋白は含まれていても、免疫グロブリンや C4 が含まれていなかったことを報告している¹¹⁾。一方で aHUS を含む thrombocytopenic microangiopathy (TMA) では、補体活性・制御系の異常を伴う場合でも、糸球体への C3 の沈着は必ずしも観察されるわけではない。また、血中の C3 の動向については、aHUS および C3G において必ずしも低下するとは限らない。しかし、aHUS と比較して、C3G では血中 C3 値は低値を示すことが多く、特に DDD でより血中 C3 値が低値を占めることが多いとされる。一方で、aHUS および C3G の両方で血中 C4 値は保たれていることが多い^{5,12,13)}。aHUS および C3G には AP の異常活性化が関与しているが、aHUS の病態は、急性に発生する C5a 産生や MAC, C5b-9 形成による可能性があげられ、病態の主体はどちらかという TP が優位である可能性が考えられる。

C3G では C3b(H₂O) や C3bBb 形成がかかわる AP の活性回転系が制御できなくなる状況が、慢性的に発生する病態へかかわっている可能性があり、特に C3 変換形成レベルでの制御異常が病態の主体になっていることが示唆されている¹⁴⁾。

H 因子の完全欠損、もしくは homo 接合体としての H 因子の N 末端の機能異常が、大量の C3 の活性化とその分解産物である iC3b を産生し、これが C3G の病因となっていると報告されている^{15,16)}。これは実験動物モデルでも再現されている¹⁷⁾。また、H 因子欠損動物モデルを用いて TMA と C3GN の両方の病態を示すことも証明されている^{18,19)}。一方で、C3G において TP の補体沈着を糸球体に認める場合があり、TP も C3G の病態に関与していると思われる¹¹⁾。H 因子欠損 C3GN 動物モデルにおいても明らかな C9 の沈着が見られるため²⁰⁾、C3G と aHUS を糸球体内の補体成分の沈着物のみで分類することは難しいのかもしれない。

表 1 aHUS と C3 腎症の共通原因となる補体系の genetic な異常

補体関連	H 因子 H 因子関連蛋白-1 ~ 5 CD46 I 因子 B 因子 C3 Thrombomodulin
非補体関連	Diaclyglycerol kinase-ε

(文献 5, 14, 31 より引用)

補体制御蛋白の genetic なバリエーションと表現型

表 1 にあげるように、aHUS と C3 では原因として報告されている補体系の分子、特に補体制御蛋白については多くが共通している。それにもかかわらず、病態の表現型が異なるのは、補体制御異常による活性化の主たる場とその程度が異なるからであると考えられているが、その中間型、もしくは病期によって両方の病態を兼ね備える可能性もある(図)。これまでにも、H 因子や I 因子を欠損している 2 家系から血栓症(TMA)および慢性腎炎として発症している場合がありうるということが報告されている²¹⁾。同じ補体制御蛋白がかかわる異常であるにもかかわらず、C3G と aHUS (TMA) において相互に病態が移行する可能性について、2013 年に Manenti らが初回の生検で C3G と診断された 2 例が後に aHUS を発症していることを報告している²²⁾。また、最近 Ankawi らの報告した症例では、免疫複合体沈着に加えて C3 沈着が著しいため C3GN と最初は診断されたが、その後全身の TMA 症状を強く発現している²³⁾。また、De Vriese らも総説で H 因子分子異常に aHUS と C3G の両方の表現型を示す症例を示している²⁴⁾。

それぞれの原因分子異常のバリエーションの報告のなかで、近年、Merinero らが H 因子について機能解析も含めて詳細に報告している¹⁰⁾。これによれば、707 例中の aHUS に 87 のバリエーションが、また 234 例の C3G 中に 36 のバリエーション見つかった。このなかには共通しているバリエーションもあり、特に H 因子の部分欠損をきたしたヘテロ接合体異常の A110S, Y118Ifs*4, C192W, および C1218R とホモ接合体異常の R885Sfs*3 が、aHUS と C3G の両方の症例に認められることを報告している。これは、H 因子の部分もしくは完全欠損は、液相および固相で、また decay accelerating activity および cofactor として H 因子が十分に働かないことを意味し、先に述べた固相の異常により限局した aHUS,

表 2 C3 腎症の原因別分類(acquired and genetic abnormalities)

自己抗体産生	補体制御因子の mutation	補体因子・関連分子の mutation	ハイブリッド蛋白	Allele の variant	
変換酵素の安定化 (C3/C4/C5 Nephritic factor) 形成された変換酵素の安定化	補体制御因子 ・ H 因子 ・ I 因子 形成された C3b の不活性化の障害 C3 変換酵素の解離作用の障害 ・ B 因子 C3bBb の安定化	・ H 因子 ・ I 因子 ・ CD46 ・ CFHR5 ・ CFHR1-3 形成された C3b の不活性化の障害 C3 変換酵素の解離作用の障害 制御蛋白の欠乏・欠損	・ C3 安定化した C3b 作用 ・ Thrombomodulin	・ FH-CFHRs ・ CFHR2-CFHR5 ・ CFHR1-CRHR5 H 因子作用の競合阻害	・ H 因子 ・ C3 ・ CD46 形成された C3b の不活性化の障害 C3 変換酵素の解離作用の障害への関与

液相の異常が主体である C3G の両方の疾患表現型を示すことを示唆している。

また、H 因子と H 因子関連蛋白のハイブリッド蛋白が宿主細胞膜への H 因子の結合を阻害したり、H 因子の補体の制御機能部位を競合阻害したりして、H 因子の働きを阻害することが明らかになっている²⁵⁾。また、H 因子関連蛋白-1、-2 や-5 による多分子化(multimerization)も同様に H 因子の働きに影響を与えるとされる²⁵⁾。これらのハイブリッド蛋白、多量体の形成、分子異常は aHUS 発症に関連するほか、時として C3G の疾患表現型を示すことが報告されている。

C3 分子異常により産生された C3b に対して、H 因子や CD46 といった補体制御因子が有効に作用できなくなるため C3 変換酵素が安定化し、AP が過剰に働く場合がある。この現象は、補体制御因子の種類によっては液相と固相の両方で起こりうるため、aHUS でも C3G でも報告されている^{14,26)}。

自己抗体と aHUS, C3G のクロストーク、腎外病変

補体制御因子や補体活性系構成分子への自己抗体産生により、補体制御因子による C3 変換酵素の分解作用を抑制したり、C3/C5 変換酵素に対する自己抗体で変換酵素を安定化したりすることで、補体系の易活性や持続的活性化を誘導する。この例として、抗 B 因子抗体、抗 I 因子、抗 C3 抗体、抗 H 因子抗体、nephritic factor (Nef) があげられる。Józsai らにより、これらの自己抗体と C3G/aHUS の病態発現の関係について、H 因子抗体陽性例の頻度は aHUS でより多く、抗 B 因子抗体は逆に C3 腎症(DDD)で多かったと報告されている²⁷⁾。このなかで抗 H 因子抗体について詳細に調べた最近の研究では、aHUS では 90% 以上が SCR19~20

(C-末端)を作用部位としている²⁸⁾。また、aHUS 症例では抗 H 因子抗体との免疫複合体(HF-Ig)を血中で検出可能であるのに対して、C3G の症例では Nef 陽性とも関与している FH-Ig を血中に認めなかったとの報告があることから、抗 H 因子抗体も C3G では液相で、aHUS では固相で働いて、補体の活性系に影響を与えている可能性が示唆される²²⁾。

Nef については、C3GN で 4 割程度、DDD で 8 割程度と、C3G に高頻度に認められることが報告されている¹²⁾。また、抗体のサブクラスも IgG のほかに、IgA サブクラスの自己抗体も報告されている²⁹⁾。これらの報告から、自己抗体を検出するのみでは aHUS と C3G を区別することは難しい面もあるが、抗体の性質を詳細に調べることである程度の aHUS と C3G の分類は可能であると考えられる。

C3G も aHUS も、腎外病変を伴う場合がある。aHUS では、TMA 病態が全体の 20% ほどで多臓器にも見られるとされ、脳動脈塞栓症/狭窄症、心筋梗塞をはじめ、さまざまな血管狭窄、神経症状、肺、胃腸障害など重症な例が多く報告されている。一方で、C3G ではリポジストロフィーや加齢黄斑変性症の前駆症状ともいわれる網膜ドルーゼンの合併の報告がある⁵⁾。

おわり

補体制御異常により発症する aHUS において、抗 C5 抗体の登場は、治療概念と患者の予後を変えた。一方で、発症機序が類似している C3G について、抗 C5 抗体の効果は、現時点では議論のあるところである⁵⁾。

aHUS と C3G は、補体系から病態を捉えると類似疾患と考えることもできるが、表現型と予後はかなり異なる。C3G に関しては、病因となる補体系の異常についての情報

表3 C3腎症への補体活性化異常と今後期待される抗補体療法の効果

カテゴリー	補体系関与の異常の分類	補体系の活性・抑制の異常分類	標的となる分子, 自己抗体, その他	考えられる治療戦略
1	遺伝子レベルの異常	a: 補体抑制の異常 b: 補体活性系の加速化(過剰な補体活性化)	H因子(FH), H因子関連蛋白, I因子, CD46など C3, B因子(FB), D因子(FD), など	ACE-I/ARB, 血漿交換, 抗補体療法* ACE-I/ARB, 血漿交換, 抗補体療法*
2	自己抗体産生	a: 補体制御因子の阻害 b: 補体活性系の加速化(過剰な補体活性化を促進)	anti-FB, anti-FD など Nef, anti-C3, anti-properdin など	ステロイド, 免疫抑制薬, 血漿交換, Targeted C Tx** ステロイド, 免疫抑制薬, 血漿交換, Targeted C Tx**
3	二次性の補体活性化	a: 膜補体制御因子の傷害・減少 b: 補体活性系の加速化(主としてAP, LP系)	免疫複合体関連疾患, 組織傷害 免疫複合体関連疾患, 組織傷害	原疾患治療 + Targeted C Tx** 原疾患治療 + Targeted C Tx**

*C5抗体を含めた, 比較的長期間安定して補体系を抑える薬剤

**Targeted anti-complement therapy: 病態に応じて, 疾患限定のおよび病期限定的に, より標的を絞った抗補体療法

が増えている(表2)。共通部分がある一方で補体活性系が病態にどのようにかかわっているかについては, ずれが生じている部分もあり, より詳細に病態の検討を個々の症例で行うことで, 将来はターゲット特異的でより効果的な抗補体療法が可能になることが期待される(表3)。

C3Gは, DDDから始まった補体制御系の異常のもたらす補体依存性の腎疾患として解釈されるようになり, その後DDDとC3GNを包括したC3腎症となり, さらに, 現在は診断の範囲が拡大して解釈されるようになり, いまやheterogeneousな疾患概念となっている。抗補体薬が新たな治療戦略として加わり, 現在, 補体系からみた疾患概念の変革の岐路に立たされている。今後, 腎疾患のなかでも抗補体療法が疾患特異的治療の一つとして考えられ³⁰⁾, さらに補体系のなかでも標的を絞って作用する薬剤の臨床応用が見込まれている。日本におけるC3Gと補体異常の関係については不明な点が多いため, C3Gコホート研究が始まっている。

今後の研究により, 治療ターゲットを絞った, 補体異常と病態をより詳細に関連づけたC3Gの再分類化が期待できるのではないと思われる。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

文献

- Mizuno M, Suzuki Y, Ito Y. Complement regulation and kidney diseases: recent knowledge of the double-edged roles of complement activation in nephrology. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22: 3-14.
- Levy M, Halbwachs-Mecarelli L, Gubler MC, Kohout G, Bensenouci A, Niaudet P, Hauptmann G, Lesavre P. H deficiency in two brothers with atypical dense intramembranous deposit disease. *Kidney Int* 1986; 30: 949-956.
- Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Noël LH, Cook HT, Pickering MC. C3 glomerulopathy: a new classification. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6(8): 494-499.
- Ito N, Ohashi R, Nagata M. C3 glomerulopathy and current dilemmas. *Clin Exp Nephrol* 2016; 21: 541-551.
- Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, Nester CM, Noris M, Pickering MC, Rodríguez de Córdoba S, Roumenina LT, Sethi S, Smith RJ; Conference Participants. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017; 91: 539-551.
- Al-Ghathith B, Chanchlani R, Riedl M, Thorner P, Licht C. C3 glomerulopathy and post-infectious glomerulonephritis define a disease spectrum. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 2079-2086.
- Khalighi MA, Wang S, Henriksen KJ, Bock M, Keswani M, Meehan SM, Chang A. Revisiting post-infectious glomerulonephritis in the emerging era of C3 glomerulopathy. *Clin Kidney J* 2016; 9: 397-402.
- Zipfel PF, Skerka C, Chen Q, Wiech T, Goodship T, Johnson S, Frémeaux-Bacchi V, Nester C, de Córdoba SR, Noris M, Pickering M, Smith R. The role of complement in C3 glomerulopathy. *Mol Immunol* 2015; 67: 21-30.
- Servais A, Frémeaux-Bacchi V, Lequintrec M, Salomon R, Blouin J, Knebelmann B, Grünfeld JP, Lesavre P, Noël LH, Fakhouri F. Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits: a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 2007; 44: 193-199.
- Merinero HM, García SP, García-Fernández J, Arjona E, Tortajada A, Rodríguez de Córdoba S. Complete functional character-

- ization of disease-associated genetic variants in the complement factor H gene. *Kidney Int* 2018 ; 93 : 470-481.
11. Sethi S, Gamez JD, Vrana JA, Theis JD, Bergen HR 3rd, Zipfel PF, Dogan A, Smith RJ. Glomeruli of dense deposit disease contain components of the alternative and terminal complement pathway. *Kidney Int* 2009 ; 75 : 952-960.
 12. Servais A, Noël LH, Roumenina LT, Le Quintrec M, Ngo S, Dragon-Durey MA, Macher MA, Zuber J, Karras A, Provot F, Moulin B, Grünfeld JP, Niaudet P, Lesavre P, Frémeaux-Bacchi V. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 454-464.
 13. Medjeral-Thomas NR, O'Shaughnessy MM, O'Regan JA, Traynor C, Flanagan M, Wong L, Teoh CW, Awan A, Waldron M, Cairns T, O'Kelly P, Dorman AM, Pickering MC, Conlon PJ, Cook HT. C3 glomerulopathy : clinicopathologic features and predictors of outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9 : 46-53.
 14. Bu F, Borsa NG, Jones MB, Takanami E, Nishimura C, Hauer JJ, Azaiez H, Black-Ziegelbein EA, Meyer NC, Kolbe DL, Li Y, Frees K, Schnieders MJ, Thomas C, Nester C, Smith RJ. High-throughput genetic testing for thrombotic microangiopathies and C3 glomerulopathies. *J Am Soc Nephrol* 2016 ; 27 : 1245-1253.
 15. Sethi S, Vrana JA, Fervenza FC, Theis JD, Sethi A, Kurtin PJ, Zhang Y, Smith RJH. Characterization of C3 in C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2017 ; 32 : 459-465.
 16. Cserhalmi M, Uzonyi B, Merle NS, Csuka D, Meusburger E, Lhotta K, Prohászka Z, Józsi M. Functional characterization of the disease-associated N-terminal complement factor H mutation W198R. *Frontiers in Immunology* 2017 ; 8 : 1800.
 17. Rose KL, Paixao-Cavalcante D, Fish J, Manderson AP, Malik TH, Bygrave AE, Lin T, Sacks SH, Walport MJ, Cook HT, Botto M, Pickering MC. Factor I is required for the development of membranoproliferative glomerulonephritis in factor H-deficient mice. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 608-618.
 18. Paixão-Cavalcante D, López-Trascasa M, Skattum L, Giclas PC, Goodship TH, de Córdoba SR, Truedsson L, Morgan BP, Harris CL. Sensitive and specific assays for C3 nephritic factors clarify mechanisms underlying complement dysregulation. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 1084-1092.
 19. Vernon KA, Ruseva MM, Cook HT, Botto M, Malik TH, Pickering MC. Partial complement factor H deficiency associates with C3 glomerulopathy and thrombotic microangiopathy. *Kidney Int* 2016 ; 27 : 1334-1342.
 20. 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.
 21. Wyatt RJ, Julian BA, Weinstein A, Rothfield NF, McLean RH. Partial H (beta 1H) deficiency and glomerulonephritis in two families. *J Clin Immunol* 1982 ; 2 : 110-117.
 22. Manenti L, Gnappi E, Vaglio A, Allegri L, Noris M, Bresin E, Pilato FP, Valoti E, Pasquali S, Buzio C. Atypical haemolytic uraemic syndrome with underlying glomerulopathies. A case series and a review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28 : 2246-2259.
 23. Ankawi GA, Clark WF. Atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS) and membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN), different diseases or a spectrum of complement mediated glomerular diseases? *BMJ Case Rep* 2017. pii : bcr-2017-220974
 24. De Vriese AS, Sethi S, Van Praet J, Nath KA, Fervenza FC. Kidney disease caused by dysregulation of the complement alternative pathway : an etiologic approach. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 2917-2929.
 25. de Córdoba SR. Complement genetics and susceptibility to inflammatory disease. Lessons from genotype-phenotype correlations. *Immunobiol* 2016 ; 221 : 709-714.
 26. 香美祥二, 岡田浩一, 南学正臣, 要 伸也, 丸山彰一, 安田隆, 加藤秀樹, 吉田瑠子, 服部元史, 日高義彦, 澤井俊宏, 伊藤秀一, 藤丸季可, 藤村吉博, 宮川義孝. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド 2015. *日腎会誌* 2016 ; 58 : 62-75.
 27. Józsi M, Reuter S, Nozal P, López-Trascasa M, Sánchez-Corral P, Prohászka Z, Uzonyi B. Autoantibodies to complement components in C3 glomerulopathy and atypical hemolytic uremic syndrome. *Immunology Letters* 2014 ; 160 : 163-171.
 28. Brocklebank V, Johnson S, Sheerin TP, Marks SD, Gilbert RD, Tyerman K, Kinoshita M, Awan A, Kaur A, Webb N, Hegde S, Finlay E, Fitzpatrick M, Walsh PR, Wong EKS, Booth C, Kerecuk L, Salama AD, Almond M, Inward C, Goodship TH, Sheerin NS, Marchbank KJ, Kavanagh D. Factor H autoantibody is associated with atypical hemolytic uremic syndrome in children in the United Kingdom and Ireland. *Kidney Int* 2017 ; 92 : 1261-1271.
 29. Strobel S, Abarrategui-Garrido C, Fariza-Requejo E, Seeberger H, Sánchez-Corral P, Józsi M. Factor H-related protein 1 neutralizes anti-factor H autoantibodies in autoimmune hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 397-404.
 30. Wada T, Nangaku M. Novel roles of complement in renal diseases and their therapeutic consequences. *Kidney Int* 2013 ; 84 : 441-450.
 31. Kato H, Nangaku M, Hataya H, Sawai T, Ashida A, Fujimaru R, Hidaka Y, Kaname S, Maruyama S, Yasuda T, Yoshida Y, Ito S, Hattori M, Miyakawa Y, Fujimura Y, Okada H, Kagami S ; Joint Committee for the Revision of Clinical Guides of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Japan. Clinical guides for atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2016 ; 20 : 536-543.