

# A study of Complement Control Proteins in Patients with IgA Nephropathy -Glomerular deposition and serum levels of complement control prteins-

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/7763">http://hdl.handle.net/2297/7763</a>

# IgA 腎症における補体制御蛋白に関する研究

## —補体制御蛋白の糸球体沈着と血中濃度について—

金沢大学医学部内科学第二講座 (主任: 竹田亮祐教授)

宮 崎 良 一

(昭和60年1月9日受付)

IgA 腎症における補体系の役割を明らかにするために、補体活性化の調節に焦点をあて、補体制御蛋白について検討した。C4-binding protein (C4-bp)は、C4bがC3b inactivator (C3bINA)で分解される時の補助因子として働き、その存在は、classical pathwayの活性化が起ったことを示す感度の良い指標となるものである。 $\beta$ 1H globulin ( $\beta$ 1H)はC3bがC3bINAで分解される際に重要な制御蛋白で、その存在は、alternative pathwayの活性化を示すものである。本研究では糸球体のC4-bp,  $\beta$ 1H, C4の沈着は蛍光抗体間接法で、IgA, IgG, IgM, Clq, C3の沈着は同直接法で検討した。補体制御蛋白及び補体各成分の血中濃度は一元免疫拡散法で測定した。IgA 腎症では、糸球体にC4-bpの沈着が60%に認められ、一方C4の沈着は30%に認められた。C4-bpの糸球体沈着の頻度は、IgA 単独沈着群に比べ、その他の免疫グロブリンの沈着を伴う群で高率に認められ、また組織障害度が進むにつれて、高くなる傾向にあった。血中のC4-bp濃度はIgA 腎症では高値を示した。C4-bp,  $\beta$ 1Hの血中濃度とそれらの組織での沈着強度、分布との間には有意な相関は認められなかった。以上の結果より、IgA 腎症では、糸球体のC3の沈着は、alternative pathwayの活性化だけでなく、classical pathwayの活性化によっても起ると考えられ、特に進行した組織変化を伴うとか、糸球体に様々な種類の免疫グロブリンの沈着を伴う症例で糸球体の局所においてclassical pathwayの活性化が起ると考えられる。

---

**Key words** IgA nephropathy, Complement control proteins, Classical pathway.

---

IgA 腎症は、全身性エリテマトーデス、慢性の肝疾患、紫斑病性腎炎などの基礎疾患を有しないメサンギウム増殖性糸球体腎炎で、免疫蛍光抗体法によって、メサンギウム領域にIgA 優位の沈着を示す疾患である<sup>1)~7)</sup>。IgA 腎症では、IgA の他糸球体に補体成分のC3の沈着を伴うことが多いが、本症での補体の活性化についてはまだ不明な点が多い。従来、本症では、Clq, C4などの補体のearly componentの沈着はまれで<sup>8)9)</sup>、または凝集したIgAがalternative pathwayを介して補体を活性化させる<sup>10)</sup>ことなどから、その補体の活性化は主に、alternative pathwayが関与していると考えられてきた。しかし補体の活性化については、直接的な証明はなくまだ疑問の余地が残されてい

る<sup>6)7)11)</sup>。

補体の制御蛋白のうちC4-bpは、C4を含む免疫複合体に組みこまれて、C3bINAがC4を分解する際の補助因子として働くとされ、その存在は、Scharfsteinら<sup>12)</sup>によりclassical pathwayを介した補体の活性化を示す感度の良い指標となるとされている。一方 $\beta$ 1Hは、C3bがC3bINAによって分解される時の補助因子として不可欠で<sup>13)14)</sup>、その存在はalternative pathwayの活性化を示すものである。

そこで著者は、これらの補体制御蛋白の糸球体への沈着態度を検討し更に、血中濃度を測定することにより、IgA 腎症における補体の活性化について考察した。

---

Abbreviations: AGN, acute glomerulonephritis;  $\beta$ 1H,  $\beta$ 1H globulin; C3bINA, C3b inactivator; C4-bp, C4-binding protein; IF, immunofluorescence; IGS, immunoglobulins; MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis; PGN, proliferative glomerulonephritis; RA, rheumatoid arthritis; SLE, systemic lupus erythematosus.

## 対象および方法

## I. 対象

組織学的検討は、当科及びその関連施設で腎生検を施行した、IgA 腎症 52 例、全身性エリテマトーデス (SLE) 10 例、Type I 膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN) 8 例、急性糸球体腎炎 (AGN) 5 例、膜性腎症 7 例について行なった。補体制御蛋白及び補体各成分の血中濃度に関しては、免疫蛍光抗体法を行なった症例を中心に、IgA 腎症 36 例、IgA 沈着を伴わないメサンギウム増殖性糸球体腎炎 (PGN) 12 例、SLE 16 例、MPGN 8 例、肝硬変症 10 例、慢性関節リウマチ (RA) 9 例及び正常者 20 例より採血し、血清を分離後、 $-70^{\circ}\text{C}$ にて測定まで保存した。

## II. 方法

## 1. 顕微鏡観察

Vim-Silverman 針を用い、経皮的腎生検によって得られた組織を Susa 固定液で固定後、パラフィン包埋し  $4\mu$  に薄切し、hematoxylin-eosin, periodic acid Schiff 染色を行ない顕微鏡的に観察した。IgA 腎症は、Shirai ら<sup>9)</sup>の報告に準じ組織障害度によって三群に分類した。即ち微少変化を示すものを I 群、標本中の全糸球体中、半月体形成を伴う糸球体及び、硝子化あるいは硬化糸球体の割合が 30% 未満のものを II 群、上記の変化が 30% 以上の比較的進行したものを III 群とした。

## 2. 免疫蛍光抗体法

生検標本の一部を O. C. T. compound (Miles 社製) に包埋後、 $-30^{\circ}\text{C}$ のクリオスタット (Tissue-Tek II, Miles 社製) 内で凍結固定後、同クリオスタットで  $4\mu$  に薄切し、C4-bp,  $\beta$ 1H, C4 は蛍光抗体間接法で、IgA, IgG, IgM, Clq, C3 は同直接法で検討した。

## 3. 血中濃度測定

補体制御蛋白、補体各成分の測定は、一元免疫拡散法<sup>10)</sup>により測定し、濃度を正常プール血清に対する百分率で表わした。

## 4. 抗血清

ヒト C4-bp に対する抗体は精製されたヒト C4-bp<sup>12)15)16)17)</sup>をウサギに免疫したものを金沢大学癌研究所免疫生物部門の高橋教授より、またヒト  $\beta$ 1H に対するヤギの抗体<sup>13)</sup>は Virginia 大学の Ruddy 教授より供与されたものを用いた。その他の蛍光抗体法、一元免疫拡散法に使用した抗血清は、Behring 社製のものを用いた。

## 5. 統計学的処理

群間の比較には、Student's t test および Fisher の直接確率計算法、一部で Mann-Whitney's U test を用

いた。

## 成 績

## I. 組織学的検討

## 1. 糸球体における補体制御蛋白の沈着

IgA 腎症例での C4-bp の沈着を図 1 に示した。蛍光は主にメサンギウム領域に強く一部係蹄壁にも認められ、これは C3 の沈着部位と類似していた。図 2 には同一症例の  $\beta$ 1H の沈着を示したが、C3, C4-bp などと同様メサンギウム主体に沈着が認められた。

各種腎疾患の補体制御蛋白、補体各成分の糸球体沈着陽性率を表 1 に示した。C4-bp は、IgA 腎症では 52 例中 31 例 (60%) に陽性であるが、一方 C4, Clq の陽性率はそれぞれ 30%, 6.4% であった。また  $\beta$ 1H, C3 の陽性率は、両者とも 85% 前後であった。SLE, Type I MPGN では C4-bp,  $\beta$ 1H, C3, Clq, C4 はいずれも全例陽性であり、この二疾患では classical pathway の関与が主体であることを示した。一方 AGN では、C4-bp の沈着は 5 例中 1 例のみであるのに対して、C3 は全例で、 $\beta$ 1H は 4 例中 3 例 (75%) において陽性で、この疾患では alternative pathway の関与が重要であることが示された。

次に IgA 腎症例で C4-bp の沈着と、他の補体成分などの沈着との関係を検討した。(表 2)。C4-bp 沈着群では、C4 の沈着例が有意に多かったが、C4-bp が陽性でも C4 が陰性の例が、25 例中 14 例 (56%) もあり、C4-bp と C4 の陽性率にかなりの差が認められた。

## 2. IgA 腎症例のサブグループにおける補体制御蛋白の糸球体沈着

表 3 には糸球体における各種免疫グロブリン沈着の有無と、C4-bp, C4,  $\beta$ 1H などの陽性率との関連を示した。表中の IgA only は、糸球体に IgA 以外の免疫グロブリンの沈着のない群を、IgA+other IGs は、IgA 以外に IgG, IgM のいずれかまたはその両者の沈着を伴う群を示している。C4-bp の陽性率は IgA only 群では 38% で、IgA+other IGs 群では 64% で、統計学的に有意ではないが後者において高率であった。また Clq に関しては IgA+other IGs 群で 37 例中 3 例 (8.1%) で陽性であったが、IgA only 群では全例陰性であった。

組織障害度と免疫グロブリン、補体制御蛋白、補体各成分の沈着の関係を表 4 に示した。C4-bp の沈着は、組織障害度が進むにつれて、統計学的に有意に高率に認められた。IgG, IgM の沈着については各群間で有意な差がなく、C4-bp の沈着頻度は、糸球体の免疫グロブリンの沈着と関係なく、組織障害の程度で異なると思

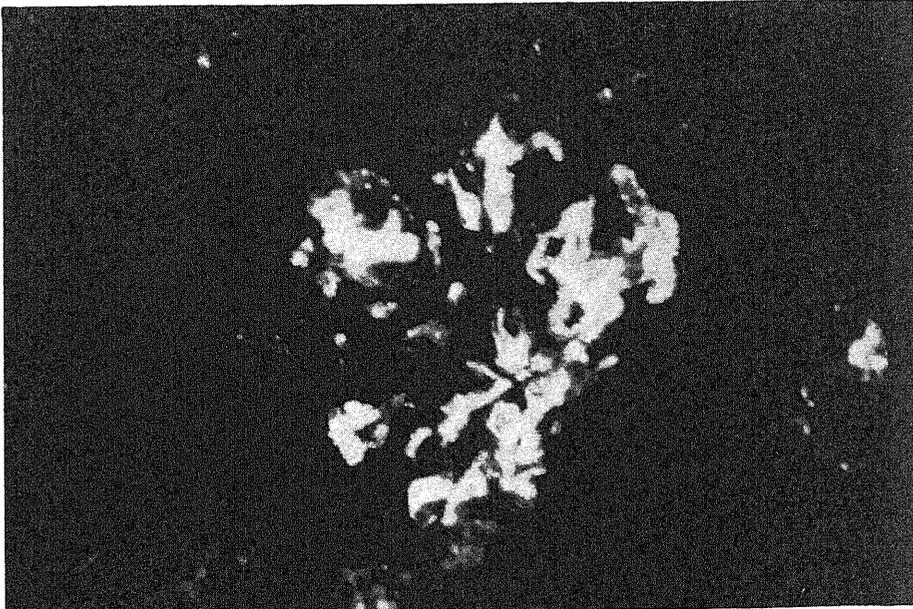


Fig. 1. Glomerular deposits of C4-bp in a case of IgA nephropathy. Immunofluorescence (IF) was observed predominantly in the mesangial area and faintly along the capillary walls.

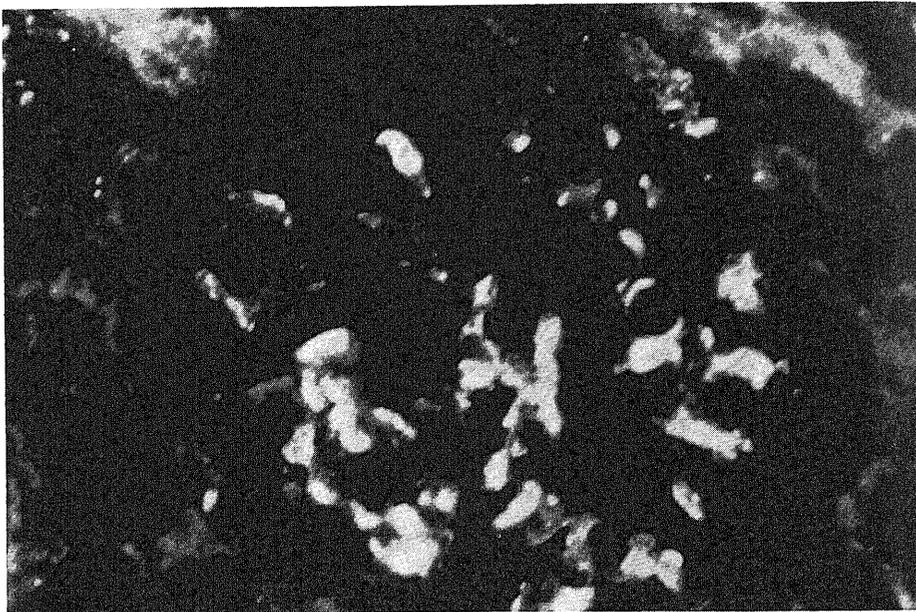


Fig. 2.  $\beta$ 1H deposits in the same case as Fig. 1. Immunofluorescence of  $\beta$ 1H located predominantly in the mesangial area as did that of C3 or C4-bp.

Table 1. Frequencies of positive IF for complement components and complement control proteins in various renal diseases

Case	Immunofluorescence				
	C4-bp (%)	Clq (%)	C4 (%)	C3 (%)	$\beta$ 1H (%)
IgA nephropathy	31/52 (60)	3/47 (6.4)	13/44 (30)	46/52 (87)	39/46 (85)
SLE	10/10 (100)	10/10 (100)	10/10 (100)	10/10 (100)	10/10 (100)
MPGN	8/8 (100)	8/8 (100)	7/7 (100)	8/8 (100)	8/8 (100)
AGN	1/5 (20)	0/5 (0)	2/5 (40)	5/5 (100)	3/4 (75)
Membranous nephropathy	5/7 (71)	2/7 (29)	3/7 (43)	3/7 (43)	3/4 (75)

The numerator denotes the number of patients with positive IF and the denominator denotes the number of patients examined. (%), the percentage of positive IF.

Table 2. Frequencies of positive IF for complement components and  $\beta$ 1H in IgA nephropathy patients with and without glomerular C4-bp deposits

Patients	Immunofluorescence			
	Clq (%)	C4 (%)	C3 (%)	$\beta$ 1H (%)
C4-bp positive	2/26 (7.7)	11/25 (44) *	29/31 (94)	25/28 (89)
C4-bp negative	1/21 (4.8)	2/19 (11)	17/21 (81)	14/18 (78)
Total	3/47 (6.4)	13/44 (30)	46/52 (87)	39/46 (85)

The numerator denotes the number of patients with positive IF and the denominator denotes the number of patients examined. C4-bp positive, patients with glomerular C4-bp deposits; C4-bp negative, patients without glomerular C4-bp deposits. \*,  $p < 0.05$  by Fisher's exact probability test.

Table 3. Relationship between deposits of immunoglobulin types and complement components or complement control protein

Patients	Immunofluorescence				
	C4-bp (%)	Clq (%)	C4 (%)	C3 (%)	$\beta$ 1H (%)
IgA only	3/8 (38)	0/8 (0)	1/7 (14)	8/8 (100)	6/7 (86)
IgA + other Igs	27/42 (64)	3/37 (8.1)	12/36 (33)	37/42 (88)	33/38 (87)

The numerator denotes the number of patients with positive IF and the denominator denotes the number of patients examined. IgA only, patients with glomerular IgA deposits but without other immunoglobulin deposits; IgA + other Igs, patients with glomerular IgA deposits accompanied by IgG and/or IgM.

えられた。一方  $\beta$ 1H の沈着頻度には各群間で差はなかった。また Clq の沈着は III 群で増加する傾向にあった。

## II. 補体制御蛋白の血中濃度

各疾患における血中の C4-bp 濃度を図 3 に示した。IgA 腎症では、血中濃度は約半数が正常者より高値で、平均値も有意に高値を示した。SLE, MPGN では、高値から低値まで様々な値を示した。肝硬変症では、多くの症例が低値で、平均値も正常者に比し有意に低

値を示した。RA では逆に高値を示す症例が多く、平均値は有意に高かった。

血中の  $\beta$ 1H の濃度を図 4 に示した。IgA 腎症では少数例で低値を示したが、平均値では、正常者と比べて差がなかった。その他の疾患でも正常者と有意の差を示す疾患はなかった。

表 5 には、IgA 腎症と IgA の沈着を認めない PGN を対比して、その血中の補体制御蛋白と補体各成分の濃度を示した。IgA 腎症では C4-bp と C3 の濃度がそ

Table 4. Relationship between grade of glomerular histologic changes and deposition of IgG, IgM, complement components or complement control proteins in IgA nephropathy patients

Glomerular histologic changes	Immunofluorescence									
	IgG (%)	IgM (%)	C4-bp (%)	C1q (%)	C4 (%)	C3 (%)	$\beta$ 1H (%)			
Group I	1/2 (50)	1/2 (50)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	1/2 (50)	2/2 (100)			
Group II	21/32 (66)	24/31 (77)	18/33 (55)	1/31 (3.3)	8/27 (30)	31/33 (94)	23/28 (82)			
Group III	9/16 (56)	15/17 (88)	13/17 (77)*	2/14 (14)	5/15 (33)	14/17 (82)	14/17 (82)			
Total	31/50 (62)	40/50 (80)	31/52 (60)	3/47 (6.4)	13/44 (30)	46/52 (87)	39/46 (85)			

The numerator denotes the number of patients with positive IF and the denominator denotes the number of patients examined. Group I, minimal lesions; Group II, mesangial lesions which are intermediate between Group I and Group III; Group III, mesangial proliferative lesions with moderately advanced changes such as crescent, hyalinosis and sclerosis in more than 30% of all glomeruli obtained.

\*, different from other groups ( $p < 0.05$ ) by Mann-Whitney's U test.

Table 5. Serum levels of C4-bp,  $\beta$ 1H or complement components in patients with IgA nephropathy in comparison with normal subjects or patients with mesangial proliferative glomerulonephritis (PGN) without IgA deposits

Case	Serum level (%)					
	C4-bp	$\beta$ 1H	C1q	C3	C4	C5
Normal subjects (n=20)	99.6 $\pm$ 12.0	100 $\pm$ 16.0	98.8 $\pm$ 14.3	100 $\pm$ 10.6	100 $\pm$ 23.7	102 $\pm$ 9.5
IgA nephropathy (n=36)	115** $\pm$ 19.1	103 $\pm$ 16.6	109 $\pm$ 23.9	113* $\pm$ 22.1	109 $\pm$ 32.4	98.4 $\pm$ 16.7
PGN without IgA deposits (n=12)	106 $\pm$ 25.9	103 $\pm$ 23.4	96.8 $\pm$ 14.0	104 $\pm$ 19.4	113 $\pm$ 31.3	106 $\pm$ 20.2

The results represent percentages (mean $\pm$ SD) of normal pool serum

\*\* $p < 0.01$ ; \* $p < 0.02$  compared with normal subjects. (unpaired Student's t test)

それぞれ 115 $\pm$ 19.1%, 113 $\pm$ 22.1%と正常者に比し有意に高値を示した。一方 IgA 沈着を認めない PGN 症例では、正常者と有意の差を示すものはなかった。

### 考 察

本論文では IgA 腎症を従来の報告<sup>11)~9)11)</sup>に従って、Henoch-Schönlein purpura, SLE, 肝硬変などの基礎疾患を伴わず、メサンギウムに蛍光抗体法で IgA 優位の沈着を有するメサンギウム増殖性糸球体腎炎と定義した。本症では IgA が単独で沈着する症例もあるが、一般に他の免疫グロブリンや C3 の沈着を伴っている例が多い。

本症では蛍光抗体法により、補体の初期成分の沈着がみられないことにより、従来は本症での補体の活性化は alternative pathway を介して行なわれると考えられてきた<sup>9)9)</sup>。また、凝集 IgA に alternative pathway を介した補体の結合が認められたとの報告<sup>10)</sup>がある。一方 Shmekel ら<sup>19)</sup>は、IgA 腎症例の 1/3 以上に

C1q の沈着を認めたと報告しており、さらに IgA が classical pathway の補体を活性化させるといういくつかの報告もある。Burritt ら<sup>20)</sup>は、ヒトの骨髄腫由来の IgA の Fc 部分が、classical pathway の補体を結合することを示し、Iida ら<sup>21)</sup>も同様の報告をしている。Williams ら<sup>22)</sup>は、唾液中の C3 に対する IgA 抗体が native C3 と結合し、classical pathway の補体初期成分を直接活性化することを示した。Scharfstein ら<sup>12)</sup>によれば、C4-bp は免疫複合体中の C4 を分解する時の補助因子として、複合体中に組みこまれるため、その存在は補体の classical pathway の活性化が起ったことを強く示すとされている。今回の検討では、IgA 腎症の約 60% の症例で C4-bp が陽性であったが、一方 C1q, C4 の陽性率はそれぞれ 6.4%, 30%であった。C4 と C4-bp とで蛍光抗体法の陽性率が大きく異なりこの差が、何によるものか明らかではないが次のような可能性が考えられる。すなわち 1) 抗 C4 抗体に比べて抗 C4-bp 抗体の方が、抗原に対する親和性が高い。2)

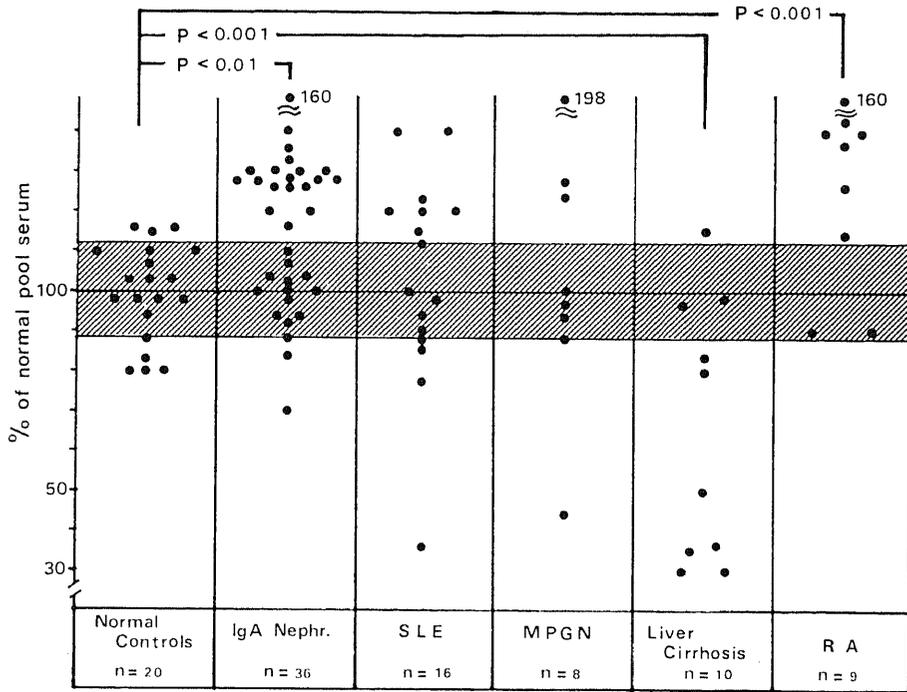


Fig. 3. Serum levels of C4-bp in normal controls and patients with IgA nephropathy, SLE, MPGN, liver cirrhosis or RA. Each dot was expressed as percentage of the pooled normal serum level. The shaded area indicates the normal range. p, unpaired Student's t test.

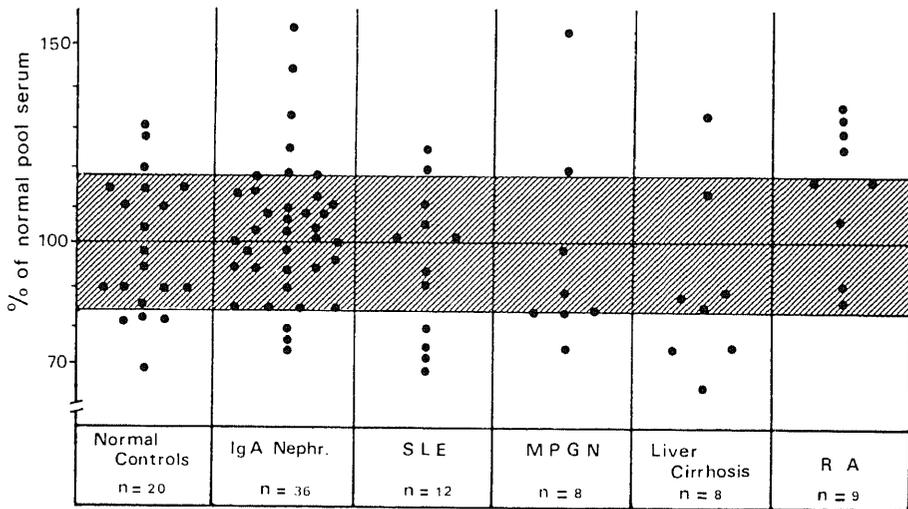


Fig. 4. Serum levels of  $\beta_2$ m in normal controls and patients with IgA nephropathy, SLE, MPGN, liver cirrhosis or RA. Each dot was expressed as percentage of the pooled normal serum level. The shaded area indicates the normal range.

沈着した C4 が C4-bp, C3bINA によって分解される。3) C4 の抗原決定基が C4-bp によっておおわれるなどの可能性である。

今回の成績で、IgA 腎症例の半数以上に、C4-bp の沈着を認めたことは、本症で classical pathway を介した補体の活性化が起っていることを示すものと考えられる<sup>12)</sup>。

$\beta$ 1H は C3b の amplification cycle の制御蛋白で、C3b が C3bINA で分解される時の補助因子として働く<sup>13)14)</sup>。もしこの蛋白によって C3b が分解されなければ、C3b amplification cycle を介して補体の活性化が進み大量の C3 が消費されることになる。

今回の成績では  $\beta$ 1H の沈着は、IgA 腎症の約 85% の頻度で認められ、これは C3 の沈着頻度とほぼ同じで、C4-bp の頻度より高率であった。このことは、本症での補体の活性化は主に alternative pathway を介して起り、一部 classical pathway を介することを示していると考えた。

IgA 腎症を、組織障害度別、あるいは沈着している免疫グロブリンによって分類して検討すると、 $\beta$ 1H では各群間に差を認めなかった。一方 C4-bp に関しては、組織障害度別にみると I 群では、陽性例はないが障害度が進むにつれて、陽性率の増加が認められた。また、IgA 単独陽性群と、その他の免疫グロブリン沈着を伴う群と比較すると、C4-bp の沈着は、後者の群で高率であった。これらの結果から、IgA 腎症では、組織障害度の高度な群あるいは、他の免疫グロブリン沈着を伴う群では、糸球体局所において、classical pathway を介した補体の活性化が起ると考えられた。

C4-bp,  $\beta$ 1H の糸球体沈着は classical pathway を介する補体活性化が起る代表的な疾患である SLE, Type I MPGN の全例で、ともに陽性であった。 $\beta$ 1H がこれらの疾患で高率に陽性であったことは、amplification cycle を介して C3b が大量に生じ、それを処理するために  $\beta$ 1H が動員された結果と考えられた。

AGN では  $\beta$ 1H の沈着頻度は、C4-bp に比べ約 3 倍で、本症での補体の活性化が、alternative pathway を介することを示している。Wyatt ら<sup>23)</sup>は AGN で  $\beta$ 1H の沈着陽性例が少ないことを報告しているが、これは症例のステージの差によるものかもしれない。

糸球体腎炎において補体の活性化が全身の流血中で起るか、腎局所で起るかは難しい問題である。IgA 腎症では、組織に補体成分の沈着を認めるが、これらの補体成分の血中濃度は正常かもしくは上昇していた。SLE は、classical pathway の活性化を認める代表的疾患であるが C4-bp,  $\beta$ 1H の血中濃度は必ずしも低値を示さなかった。

Moseley ら<sup>24)</sup>は補体低下を認める MPGN の症例で、正常者と比べ  $\beta$ 1H の血中濃度に差を認めなかったと報告している。

また今回の成績では C4-bp の血中濃度は、肝硬変症で、統計学的に有意に低値を示し、RA で有意に高値を示した。このことは、C4-bp が肝で産生され、何らかの炎症によって産生が促進されるのではないかということを示している。IgA 腎症例で血中 C4-bp が高値を示したことは、本症で、どこかに不明の炎症巣があることを示唆しているのかもしれない。

## 結 論

IgA 腎症で補体制御蛋白の糸球体沈着と血中濃度について検討し下記の結果を得た。

1. C4-bp は 60% の症例で、 $\beta$ 1H は 85% の症例で沈着が認められた。
2. IgA 単独沈着群と、その他の免疫グロブリン (IgG, IgM) を伴う群では、後者の方が C4-bp の陽性率が高かった。
3. 組織障害が進むにつれて C4-bp の沈着頻度は高率となった。
4. 血中の C4-bp 濃度は正常者に比し有意に高値を示した。
5.  $\beta$ 1H に関しては、IgA 腎症の上記のサブグループ間での糸球体沈着陽性率には差がなく、血中濃度に関しても、正常者と差を認めなかった。

以上より IgA 腎症の補体の活性化については従来いわれてきた alternative pathway のみではなく classical pathway の関与も重要であり、後者の活性化が組織障害の進展に関与しているのではないかと考察した。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜った竹田亮祐教授ならびに、直接指導して頂いた福井医科大学黒田満彦教授に深謝します。また貴重な抗血清を提供していただいた、金沢大学癌研究所免疫生物部門高橋守信教授、Virginia 大学 Shaun Ruddy 教授に感謝いたします。

本論文の要旨は、第 23 回日本腎臓学会総会および第 8 回国際腎臓学会 (アテネ) で報告した。

## 文 献

- 1) Berger, J. & Hinglais, H.: Les dépôts intracapillaires d' IgA-IgG. J. Urol. Nephrol., 74, 694-695 (1968).
- 2) Berger, J.: IgA glomerular deposits in renal disease. Transplant. Proc., 1, 939-944 (1969).
- 3) McCoy, R., Abramowsky, C. R. & Tisher, C.

- C.: IgA nephropathy. *Am. J. Path.*, **76**, 123-144 (1974).
- 4) **Zimmerman, S. W. & Burkholder, P. M.**: Immunoglobulin A nephropathy. *Arch. Intern. Med.*, **135**, 1217-1223 (1975).
- 5) **McPhaul, J. J. Jr.**: IgA-associated glomerulonephritis. *Ann. Rev. Med.*, **28**, 37-42 (1977).
- 6) **Clarkson, A. R., Woodroffe, A. J. & Seymour, A. E.**: IgA nephropathy, p.167-174, Jones, N. F. & Peters, D. K. (ed.), *Recent Advances in Renal Medicine*, vol. 2, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1982.
- 7) **Egido, J., Sancho, J., Blasco, R., Rivera, F. & Hernando, L.**: Immunopathogenetic aspects of IgA nephropathy. *Adv. Nephrol.*, **12**, 103-137 (1983).
- 8) **Evans, D. J., Williams, D. G., Peters, D. K., Sissons, J. G. P., Boulton-Jones, J. M., Ogg, C. S., Cameron, J. S. & Hoffbrand, B. I.**: Glomerular deposition of properdin in Henoch-Schönlein syndrome and idiopathic focal nephritis. *Br. Med. J.*, **3**, 326-328 (1973).
- 9) **Shirai, T., Tomino, Y., Sato, M., Yoshiki, T. & Itoh, T.**: IgA nephropathy: clinicopathology and immunopathology. *Contr. Nephrol.*, **9**, 88-100 (1978).
- 10) **Gotze, O. & Muller-Eberhard, H. J.**: The C3-activator system: an alternative pathway of complement activation. *J. Exp. Med.*, **134**, 90S-108S (1971).
- 11) **Battle, D. C.**: IgA glomerulonephritis, asymptomatic hematuria and systemic disease. *Arch. Intern. Med.*, **141**, 1264-1265 (1981).
- 12) **Scharfstein, J., Correa, E. B., Gallo, G. R. & Nussenzweig, V.**: Human C4-binding protein: association with immune complexes in vitro and in vivo. *J. Clin. Invest.*, **63**, 437-442 (1979).
- 13) **Whaley, K. & Ruddy, S.**: Modulation of the alternative complement pathway by  $\beta$ 1H globulin. *J. Exp. Med.*, **144**, 1147-1163 (1976).
- 14) **Nagaki, K., Iida, K., Okubo, M. & Inai, S.**: Reaction mechanism of  $\beta$ 1H globulin. *Int. Archs Allergy appl. Immun.*, **57**, 221-232 (1978).
- 15) **Scharfstein, J., Ferreira, A., Gigli, I. & Nussenzweig, V.**: Human C4-binding protein. I. Isolation and characterization. *J. Exp. Med.*, **148**, 207-222 (1978).
- 16) **Fujita, T., Gigli, I. & Nussenzweig, V.**: Human C4-binding protein. II. Role of proteolysis of C4b by C3b-inactivator. *J. Exp. Med.*, **148**, 1044-1051 (1978).
- 17) **Kaidon, T., Sakai-Natsuume, S. & Takahashi, M.**: Murine C4-binding protein: a rapid purification method by affinity chromatography. *J. Immun.*, **126**, 463-467 (1981).
- 18) **Manchini, G., Carbonara, A. O. & Heremans, J. F.**: Immunochemical quantitation of antigen by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry.*, **2**, 235-254 (1965).
- 19) **Schmekel, B., Svalander, C., Bucht, H., & Westberg, N. G.**: Mesangial IgA glomerulonephritis in adults: clinical and histopathological observation. *Acta. Med. Scand.*, **210**, 363-372 (1981).
- 20) **Burritt, M. F., Calvanico, J., Metha, S. & Tomasi, T. B. Jr.**: Activation of the classical pathway by Fc Fragment of human IgA. *J. Immun.*, **118**, 723-725 (1977).
- 21) **Iida, K., Fujita, T., Inai, S., Sasaki, M., Kato, T. & Kobayashi, K.**: Complement fixing abilities of IgA myeloma proteins and their fragments: the activation of complement through the classical pathway. *Immunochemistry.*, **13**, 747-752 (1976).
- 22) **Williams, B. D., Slaney, J. M., Price, J. F. & Challacombe, S. J.**: Classical pathway activation of complement system by IgA anti-C3 antibody. *Nature.*, **259**, 52-53 (1976).
- 23) **Wyatt, R. J., McAdams, A. J., Forristal, J., Synder, J. & West, C. D.**: Glomerular deposition of complement-control proteins in acute and chronic glomerulonephritis. *Kidney Int.*, **16**, 505-512 (1979).
- 24) **Moseley, H. L. & Whaley, K.**: Control of complement activation in membranous and membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int.*, **17**, 535-544 (1980).

**A study of Complement Control Proteins in Patients with IgA Nephropathy –Glomerular deposition and serum levels of complement control proteins–** Ryoichi Miyazaki Department of Internal Medicine (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 – J. Juzen Med. Soc., 94, 12–20 (1985)

**Key words:** IgA nephropathy, Complement control proteins, Classical pathway

#### Abstract

To elucidate the role of the complement system in IgA nephropathy, complement control proteins were investigated by focusing on the modulation of complement activation. C4-binding protein (C4-bp) is an essential protein for regulating the proteolysis of C4b by C3b inactivator (C3bINA), and the presence of this protein is a sensitive indicator of classical pathway activation.  $\beta$ 1H globulin ( $\beta$ 1H) is an important protein for regulating the C3b amplification cycle through cleaving C3b as a cofactor of C3bINA, and its presence represents a state of alternative pathway activation. Glomerular deposits of C4-bp,  $\beta$ 1H and C4 were tested with the indirect immunofluorescence (IF) staining and deposits of IgA, IgG, IgM, C1q and C3 were stained by the direct IF method. Serum concentrations of complement control proteins and complement components were measured by the single radial immunodiffusion method. Glomerular C4-bp deposits were found in 60% of patients with IgA nephropathy, while C4 deposits were in 30%. Glomerular deposits of  $\beta$ 1H were found in 85% of patients with IgA nephropathy. The frequency of glomerular deposits of C4-bp tended to be higher in the group with deposits of various immunoglobulin types than in the group with deposits with IgA alone and it increased parallel with the progression of glomerular histologic changes. The serum C4-bp level was higher in IgA nephropathy patients. No significant correlation was found between the serum level of C4-bp or  $\beta$ 1H and the extent or distribution of tissue deposits of these complement control proteins. These results suggest that glomerular C3 deposits in IgA nephropathy are attributable to the activation not only of the alternative pathway but also of the classical pathway, and the latter activation takes place locally in glomeruli with advanced histologic change or with various immunoglobulin deposits in IgA nephropathy.