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－

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: 宮崎, 良一
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7763

金沢大学十全医学会雑誌　第94巻　第1号　12－20　(1985)

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．βlH globulin (βlH)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, βlH, 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, βlH 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[1)~7)]．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[3)8)9)]，または凝集した IgA が alternative pathway を介して補体を活性化させる[10)]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[6)7)11)]．

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[12)]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 βlH 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[13)14)]，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．

Abbrevations: AGN, acute glomerulonephritis; βlH, βlH globulin; C3bINA, C3b inactivator; C4-bp, C4-bindig 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°Cにて測定まで保存した．

II．方　法

1．光顕観察

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 μ に薄切し，hematoxylin-eosin, periodic acid Schiff 染色を行ない光顕的に観察した．IgA 腎症は，Shirai ら[9]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°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 μ に薄切し，C4-bp, β1H, 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[18]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[12)15)16)17)]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 β1H に対するヤギの抗体[13]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 β1H 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 β1H, 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, β1H, 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，β1H 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, β1H 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考

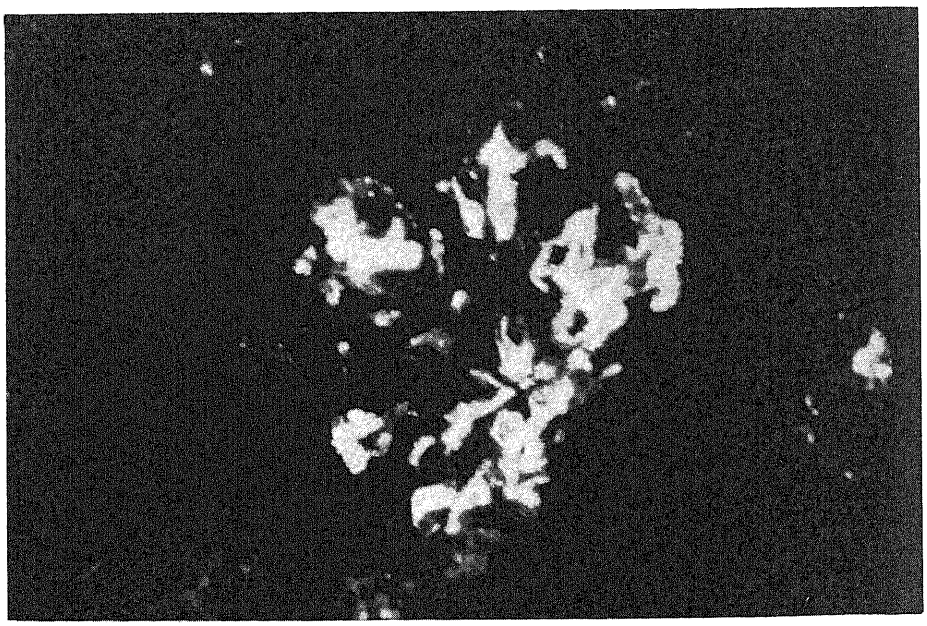

Fig. 1. Glomerular deposits of C4-bp in a case of IgA nephropathy.
Immunofluorescence (IF) was observed predominantly in the mesangial area and faintly along the capillary walles.

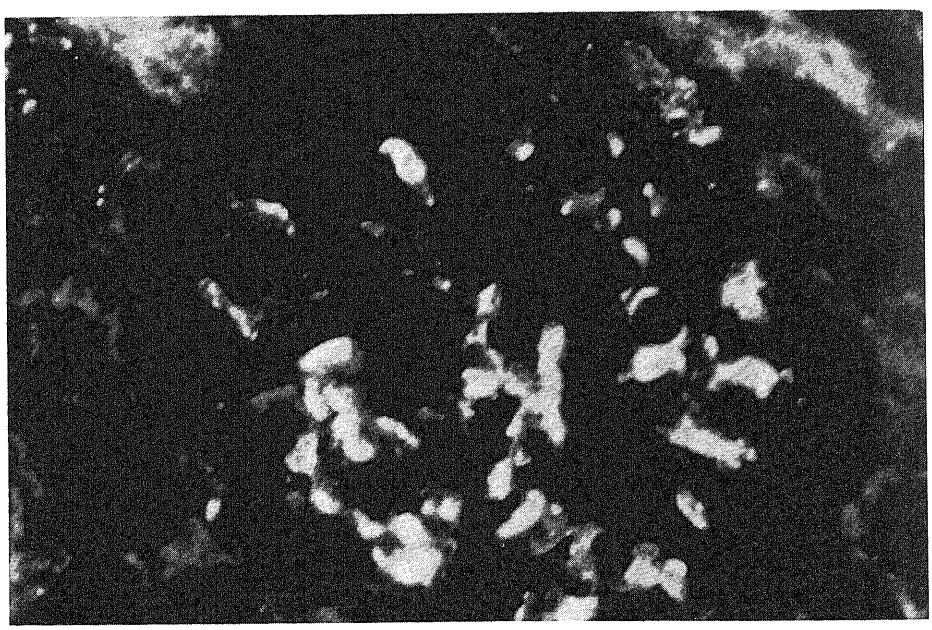

Fig. 2. β1H deposits in the same case as Fig. 1.
Immunofluorescence of β1H located oredominantly in the mesangial area as did that of C3 or C4-bp.

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

Case	Immunofluorescence				
	C4-bp (%)	Clq (%)	C4 (%)	C3 (%)	β1H (%)
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 β1H in IgA nephropathy patients with and without glomerular C4-bp deposits

Patients	Immunoflorescence			
	Clq (%)	C4 (%)	C3 (%)	β1H (%)
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 positve 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 (%)	β1H (%)
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 β1H 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 β1H 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 (%)	β1H (%)
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, β1H 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	β1H	C1q	C3	C4	C5
Normal subjects (n=20)	99.6±12.0	100±16.0	98.8±14.3	100±10.6	100±23.7	102±9.5
IgA nephropathy (n=36)	115**±19.1	103±16.6	109±23.9	113*±22.1	109±32.4	98.4±16.7
PGN without IgA deposits (n=12)	106±25.9	103±23.4	96.8±14.0	104±19.4	113±31.3	106±20.2

The results represent percentages (mean±SD) of normal pool serum
**, $p<0.01$; *, $p<0.02$ compared with normal subjects. (unpaired Student's t test)

れぞれ115±19.1%, 113±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[1)~6)9)11)]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[3)8)9)]．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[10)]がある．一方Shmekelら[19)]は，IgA腎症例の1/3以上にClq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[20)]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[21)]も同様の報告をしている．Williamsら[22)]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[12)]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Clq, 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)

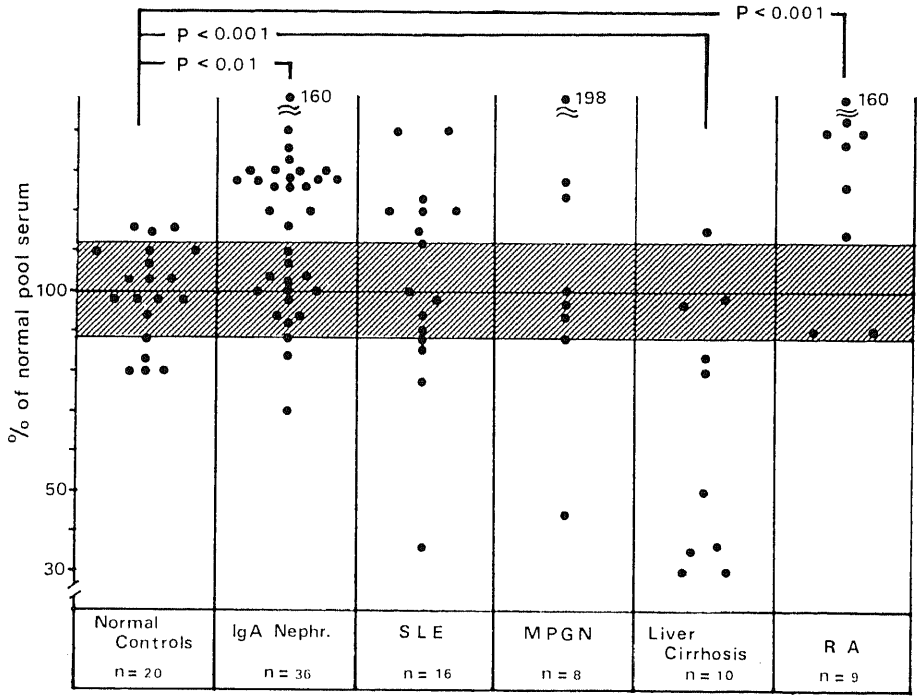

Fig. 3. Serum levels of C4-bp in normal controls and patients with IgA nephropathy, SLE, MPGN, liver cirrhosis or RA.
Each dot was expressed as percentage of the pooled normal serum level. The shaded area indicates the normal range. p, unpaired Student's t test.

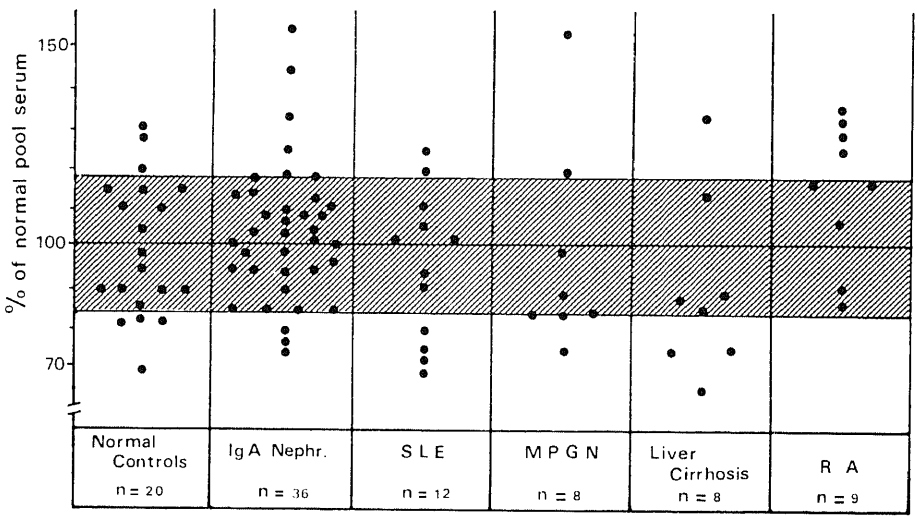

Fig. 4. Serum levels of βlH in normal controls and patients with IgA nephropathy, SLE, MPGN, liver cirrhosis or RA.
Each dot was expressed as percentage of the pooled normal serum level. The shaded area indicates the normal range.

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[12]．

βlH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[13)14)]．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βlH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，βlH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で比較すると，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, βlH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．βlH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βlHが動員された結果と考えられた．

AGNではβlH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[23]はAGNでβlH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, βlHの血中濃度は必ずしも低値を示さなかった．

Moseleyら[24]は補体低下を認めるMPGNの症例で，正常者と比べβlH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，βlH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．βlH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) **Batlle, 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 β1H globulin. J. Exp. Med., **144**, 1147-1163 (1976).

14) **Nagaki, K., Iida, K., Okubo, M. & Inai, S.**: Reaction mechanism of β1H globulin. Int. Archs Allyergy 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 Pattients with IgA Nephropathy —Glomerular deposition and serum levels of complement control prteins—

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. β1H globulin (β1H) 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, β1H 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 emthod. Glomerular C4-bp deposits were found in 60% of patients with IgA nephropathy, while C4 deposits were in 30%. Glomerular deposits of β1H 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 vauious 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 β1H 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.