

特集の意図

補体は、抗体を補助する分子として「補体」と名付けられた。その発見は 100 年以上前であるが、近年補体経路の機能の解明が飛躍的に進み、微生物感染症のみならず、さまざまな疾患の病態形成に補体系が深く関与することが明らかになってきた。現在では、補体を標的とした治療薬が新規治療として注目されている。本特集では補体の活性化が関与すると考えられる疾患における作用機序を詳述し、今後の開発が期待される候補薬などの展望もまとめた。

特集の構成

1. 補体関連疾患に対する新規治療法（若宮伸隆，他） 補体標的治療の標的分子として考えられているのは、補体活性化経路である古典経路、レクチン経路における C1q, C1s, MASP, C2, C 転換酵素 (C4b2a), 第 2 経路における B 因子, H 因子, D 因子, プロパージン, C3 転換酵素 (C3bBb), および、終末補体経路における C5, C5a, C5aR1, C5b である。現在、世界で認可されている補体薬は C1 インヒビター製剤とエクリズマブのみであるが、そのほか臨床試験の段階にあるさまざまな候補薬を紹介する。

2. 重症筋無力症（鵜沢顕之，桑原 聡） ヒト化抗 C5 モノクローナル抗体であるエクリズマブは、C5 の開裂および膜侵襲複合体である C5b-9 の過剰な形成を阻害することで膜破壊を抑制し、重症筋無力症 (MG) の病態を改善すると考えられている。REGAIN 試験では難治性全身型 MG 患者の日常生活動作および重症度の指標を早期から持続的に改善することが示されている。

3. 視神経脊髄炎（黒田 宙，藤原一男） 視神経脊髄炎 (NMO) 病態の中核は AQP4-IgG および補体が関与する免疫介在性アストロサイト傷害である。NMO に対する補体標的治療のうち、NMO に特異的な治療として aquaporinab による AQP4-IgG の病原性抑制効果が動物実験において示され、補体介在性疾患に共通の治療法としてはエクリズマブの有効性と安全性がオープンラベル試験で示されている。

4. ギラン・バレー症候群における補体介在性神経障害と補体標的治療（桑原 基，楠進） ギラン・バレー症候群 (GBS) の新規治療薬としてエクリズマブが期待されている。本邦で実施された臨床試験では、副次評価項目である 24 週時点で走行可能な症例の割合がエクリズマブ投与群 74%, プラセボ投与群 18% と両群間に有意な差が見られ、GBS におけるエクリズマブの長期間での有効性が明確に示された。そのほか、C3 転換酵素阻害薬、C5 阻害薬などの有効性が動物実験で示されている。

5. 補体とアルツハイマー病（富本秀和，秋山治彦） アルツハイマー病の基本的な病理所見として老人斑、神経原線維変化と並んで脳アミロイド血管症 (CAA) が知られている。著者らは、CAA-type 1 において微小血管のアミロイド β ($A\beta$) 沈着が活性化補体などの発現を伴い、 $A\beta$ の脳外クリアランス系の入口部にあたる微小血管の炎症機転が $A\beta$ クリアランスの阻害に働く可能性を示した。