

フィコリン：自然免疫に働く新たなレクチンファミリー

Ficolins: A novel lectin family involved in innate immunity

東海大学 工学部生命化学科 教授 松下 操

MISAO MATSUSHITA (Professor)

Department of Applied Biochemistry, School of Engineering, Tokai University

1. はじめに

フィコリンはコラーゲン様ドメインとフィブリノーゲン様ドメインを併せ持つタンパク質のファミリーである^{1,4)}。コラーゲン様ドメインはコラーゲンに見られるように、グリシンが3アミノ酸残基ごとに繰り返す構造をいい、フィブリノーゲン様ドメインは血液凝固因子のフィブリノーゲンの β 鎖と γ 鎖のC末端側のアミノ酸配列に相同性のある約230アミノ酸残基から構成される構造をいう。1993年、ブタ子宮細胞膜上の新規TGF- β 1結合タンパク質が上記2つのドメインのキメラ構造を持つタンパク質として初めて発見されフィコリンと命名された⁵⁾。以来、フィコリン構造を有するタンパク質は脊椎動物と無脊椎動物から多く見いだされている。これらのフィコリンの多くはレクチン活性を持ち、主にN-アセチルグルコサミン (GlcNAc) に結合性を示すことがわかって来た。従って、現在フィコリンはレクチンの新たなファミリーとして位置づけられている。フィコリンは感染初期の自然免疫において重要な働きをしている。本稿ではヒトのフィコリンを取り上げ、その構造と機能を中心に概説する。

2. フィコリンの構造と糖鎖認識

ヒトには3種類のフィコリン (L-ficolin, H-ficolin, M-ficolin) がある。

2.1 L-ficolin

L-ficolin (別称: ficolin 2, ficolin L, EBP-37, hucolin) は35kDaの単一のサブユニットから成るオリゴマーであり、サブユニットは次の4つのドメインから構成される⁶⁾。1) N末端側の2つのシステイン残基を含むドメイン、2) それに続

くコラーゲン様ドメイン、3) 短いセグメントの領域 (ネックドメイン)、4) C末端側のフィブリノーゲン様ドメイン (図1 A)。3分子のサブユニットはコラーゲン様ドメインの部分で結合してヘリックス構造を形成し、またN末端側のシステイン残基を介してジスルフィド結合で架橋することにより1つのユニットとなる。更に4つのユニット同士がジスルフィド結合を介して架橋してL-ficolinのオリゴマー (4量体) となる (図1 B)。

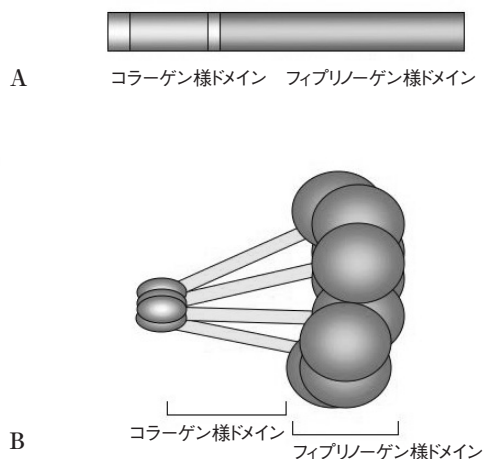


図1 フィコリンのドメイン構造(A)とL-ficolinの4量体構造(B)

フィブリノーゲン様ドメインが球状構造をつくる為に、L-ficolinは全体としてはブーケ状の形態をしている。L-ficolin遺伝子 (FCN2) は第9染色体 (9q34) にあり、8つのエキソンから構成される⁷⁾。各エキソンがコードする部分は以下の通り。第1エキソン:5' UT、シグナルペプチドと9アミノ酸。第2,3エキソン:コラーゲン様ドメイン。第4エキソン:ネックドメイン。第5~7エキソン:フィブリノーゲン様

ドメインの上流部。第8エキソン:フィブリノーゲン様ドメインの残りと3' UT。L-ficolinは肝臓で作られ、血中に分泌される。血清濃度は約3 μ g/ml。L-ficolinはGlcNAcに結合するレクチンとして報告されたが⁶⁾、その後の研究でGlcNAcのアセチル基に結合することが判明した⁸⁾。アセチル基の他に β (1 $\rightarrow$ 3)-D-グルカンに対する結合性もある⁹⁾。後述するように、これらの結合部位はフィブリノーゲン様ドメインに存在する。生理的な意味については不明であるが、L-ficolinはエラスチンとコルチコステロイドにも結合することが報告されている^{10,11)}。

2.2 H-ficolin

H-ficolin (別称: 博多抗原, ficolin H, ficolin 3, β 2 thermolabile macroglycoprotein) は全身性エリテマトーデス (SLE) 患者血清中に存在する自己抗体によって認識される抗原として見つかり、博多抗原の名称で知られていたタンパク質である¹²⁾。1998年にその一次構造が明らかとなりフィコリンファミリーのタンパク質であることが判明した¹³⁾。H-ficolinは34kDaのサブユニットがL-ficolinと同様な様式で結合したオリゴマーであるが、SDS-PAGEで解析すると非還元下において複数のバンドが見られることから、L-ficolinと異なり多様なサイズのオリゴマー構造をしている。一方、電子顕微鏡像からは6量体のモデルが提唱されている¹³⁾。H-ficolin遺伝子 (*FCN3*) は第1染色体 (1p35.3) にあり、L-ficolin遺伝子と類似の8つのエキソンから構成される。H-ficolinは肝臓で合成されて胆管や血中に分泌される。また、肺の気管支上皮細胞やII型肺胞上皮細胞で産生されて気管支や肺胞に分泌されるタイプもある¹⁴⁾。血清濃度は7~23 μ g/ml。H-ficolinはGlcNAc、N-アセチルガラクトサミン (GalNAc)、フコースに結合し、マンノースとラクトースには結合しないと報告されている¹³⁾。しかし、筆者らの研究からはH-ficolinのGlcNAcへの結合性は非常に弱いと推定される。H-ficolinの結合が明らかになっている物質は唯一、細菌 *Aerococcus viridans* の細胞壁多糖 (PSA) である¹⁵⁾。PSAはグルコース、マンノース、GlcNAc、キシロースより構成される多糖であるが、H-ficolinがどの糖に親和性を持つかはわかっていない。

2.3 M-ficolin

M-ficolin (別称: ficolin M, ficolin 1) は単球、脾臓、肺にmRNAの発現が見られるフィコリンである¹⁶⁻¹⁸⁾。M-ficolinの遺伝子 (*FCN1*) はL-ficolinと同じく第9染色体

(9q34) に存在しエキソン構成が類似しているが、4つのGly-X-Y繰り返し構造をコードする余分なエキソンを1つ持っている⁷⁾。L-ficolinとH-ficolin、L-ficolinとM-ficolin、H-ficolinとM-ficolinの間の相同性はアミノ酸レベルでそれぞれ約48%、80%、48%である。M-ficolinは末梢血の単球やU937細胞の表面での発現が報告されている¹⁸⁾。一方、血漿中に微量 (約60ng/ml) に存在するとの報告もある¹⁹⁾。リコンビナントM-ficolinはGlcNAc、GalNAc、シアリル-N-アセチルラクトサミンに結合し²⁰⁾、L-ficolinと同様にアセチル基を認識している²¹⁾。

ヒト以外ではマウス、ブタ、アフリカツメガエル、マボヤなどからフィコリンが単離されている¹⁾。マウスには2種類のフィコリン (Ficolin-AとFicolin-B) が存在する。Ficolin-Aは肝臓で作られ血中に分泌され、一方のFicolin-Bは骨髄や脾臓にmRNAの発現が見られる。いずれのフィコリンもGlcNAcやGalNAcに結合する。遺伝子構造などから、Ficolin-AはヒトL-ficolinに、Ficolin-BはヒトM-ficolinに相同であると考えられている²²⁾。また、ヒトH-ficolinに相同なマウスの遺伝子は偽遺伝子化している。ブタには、GlcNAc結合性を持つFicolin- α が血漿中にあり、また骨髄と好中球にmRNAの発現が見られるFicolin- β も存在する。これらはブタ子宮細胞膜上のTGF- β 1結合タンパク質として発見されたフィコリンと同一である。しかし、ブタフィコリンとTGF- β 1の結合の分子基盤や生理的意味については解明されていない。ヒト、マウス、ブタにおけるmRNAの発現やタンパク質の局在に基づき、フィコリンはL-ficolinやFicolin-Aのように肝臓で合成されて血中に分泌されるタイプ (血清型) とM-ficolinやFicolin-Bのように主に骨髄や脾臓で作られるタイプ (非血清型) に大別される⁴⁾。これはアフリカツメガエルのフィコリンにも当てはまる。

フィブリノーゲン様ドメインを持ち、コラーゲン様ドメインを欠くタンパク質がこれまでにテネイシン (tenascin) など多数報告されている。フィブリノーゲン様ドメインの機能については不明な点が多く残されているが、カプトガニ (*Tachypleus tridentatus*) のヘモリンパ液中に存在するタキレクチン (TL5AとTL5B) は、フィコリンと同様にアセチル基を認識するレクチンである²³⁾。TL5AとTL5BはN末端のシステインを含むセグメントと、フィコリンと高い相同性を有するC末端側のフィブリノーゲン様ドメインから構成される。TL5Aについては糖結合部位の構造が既に明ら

かになっていたが²⁴⁾、最近L-ficolinとH-ficolinのX線構造解析に基づき糖結合部位が解明され、TL5Aと類似したサイト(S1)がL-ficolin、H-ficolinのいずれにも存在することがわかった²⁵⁾。しかし、TL5Aとは異なり、H-ficolinではS1はガラクトースとD-フコースの結合部位であり、L-ficolinのS1には検討したリガンドは一つも結合しなかった。L-ficolinにはS1以外に3箇所の結合部位(S2, S3, S4)があり、GlcNAcなどのアセチル化物の結合部位は2カ所(S2とS3)存在した。また、S2には従来L-ficolinへ結合しないとされていたガラクトースが結合した。L-ficolinには $\beta(1\rightarrow3)$ -D-グルカンが結合するが、グルカンの三つのグルコースユニットがS3とS4に渡って結合することが明らかとなった。このように、L-ficolinは複数の結合部位を有し、対応したリガンドが結合できるタンパク質であることがわかった。一方、M-ficolinの立体構造も解明されたが、GlcNAcが結合するサイトはTL5Aと同様にS1にあった²⁶⁾。

ところで、ヒト血清中にはフィコリンと同様にコラーゲン様ドメインを持つレクチンとしてマンノース結合レクチン(MBL、別称MBP：マンナン結合タンパク質)が存在する²⁷⁾。MBLはコレクチンと呼ばれるレクチンのファミリーに属する²⁸⁾。ヒトMBLは分子量約32kDaの単一のサブユニットから成るオリゴマー構造をしている。サブユニットはN末端側より1) システインに富む領域、2) コラーゲン様ドメイン、3) ネックドメイン、4) 糖鎖認識ドメイン(CRD)から構成される。このドメイン構成はフィコリンと類似しているが、C末端側にあるドメインがフィコリンではフィブリノーゲン様構造

なのに対し、MBLではCRDである点が大きな違いである。MBLはフィコリンと同様な様式でサブユニットが結合してオリゴマー構造を形成する。MBLオリゴマーのサイズには多様性があり、ヒトでは主に3~6量体となっている。MBLはカルシウム存在下でCRDを介してマンノース、GlcNAc、フコースなどの糖に結合する。

3. フィコリンの機能

ヒトとマウスの研究から、フィコリンが免疫系に働いていることがわかってきた。免疫系は自然免疫と獲得免疫の2種類のシステムに大別される。自然免疫は感染に関係なく生体に常時備わっている免疫システムで、好中球、マクロファージなどの食細胞やNK細胞などが関与し感染初期の生体防御において重要である。一方の獲得免疫は病原体の感染により得られる免疫で、抗体やT細胞が関与する。ここでは病原体抗原は抗体やT細胞受容体により特異的に認識される。自然免疫においてはこのような特異的な認識成分はないが、パターン認識タンパク質と総称されるタンパク質が存在する。病原体の表面には細菌のリポ多糖、ペプチドグリカンや真菌の β -グルカンなどのように微生物に特有の成分があり、病原体関連分子パターン(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)と呼ばれ、これらを認識する成分がパターン認識タンパク質である。近年注目されているToll様受容体(TLR)はその一つである。フィコリンとMBLもパターン認識タンパク質の範疇に含まれ、特にレクチンであることから「生体防御レクチン」

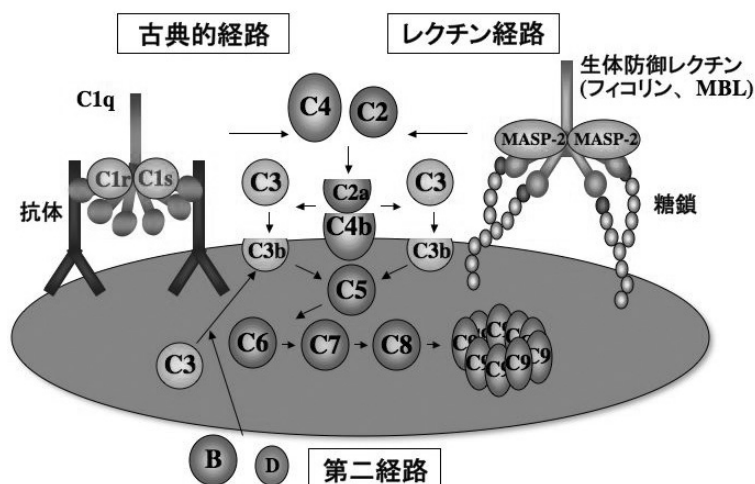


図2 補体系の3つの活性化経路と溶解経路

と呼ばれている²⁹⁾。これらの生体防御レクチンは補体系の活性化能とオプソニンの機能を持っている。

3.1 補体系の活性化

補体系は自然免疫と獲得免疫のいずれにも関与する免疫系のエフェクター機構であり、約30種類の血清タンパク質と膜タンパク質から構成され、各成分の一連の分解と集合反応の結果、自己の細胞は攻撃せずに病原体のみを排除する³⁰⁾。補体系の中心的な役割を担っている成分は第3成分(C3)であり、これが限定分解されることが重要となる。分解の結果生成するC3bは病原体表面に沈着するとオプソニンとして食細胞の機能を亢進させる働きがある。C3の限定分解後は、後期補体成分と呼ばれるC5からC9までのタンパク質が関与する連鎖反応(溶解経路)が起こり、膜障害複合体(MAC)が形成されC9の重合体が病原体を破壊する。病原体上で補体反応が開始後C3の限定分解に至るまでのルートは活性化経路と呼ばれ、古典的経路、第二経路、レクチン経路の3通りある(図2)。これらの中で、古典的経路は抗原抗体複合体が補体活性化の引き金となることから主として獲得免疫に関与し、他の2つの活性化経路は活性化に抗原抗体複合体を必要としないことから自然免疫に働いている。

古典的経路では免疫複合体中の抗体免疫グロブリン分子にC1が結合することが活性化の引き金となる。C1はC1qと2種類のセリンプロテアーゼ(C1rとC1s)の複合体である。C1rとC1sはそれぞれ1本のポリペプチド鎖としてC1qに結合している。C1qはコラーゲン様構造を持つ3種類のポリペプチド(A鎖、B鎖、C鎖)が結合した6量体であり、C1複合体はC1qを介して抗体に結合する。その結果、まずC1rが自己活性化を起こし、次に活性化C1rによりC1sが活性化される。活性化とは、1本のポリペプチド鎖が2本鎖構造に転換してプロテアーゼ活性を獲得することをいう。C1rにより活性化型に転換したC1sが次にC4とセリンプロテアーゼ成分のC2を限定分解することになる。その結果、各々の分解産物が結合したC4bC2a複合体がC3転換酵素として働きC3をC3bに限定分解する。第二経路はC3、2種類のセリンプロテアーゼBとDおよび制御タンパク質から構成される。これらの成分が反応してC3の分解産物であるC3bが常に少しずつ生成しており、病原体が侵入するとその表面にC3bが沈着する。続いて、C3bにBが結合し、DがBを限定分解してC3bBbが形成する。この2分子複合体がC3転換酵素として働き、C3を限定分解

してC3bにする。その結果、多量のC3bが病原体表面に沈着することになる。

レクチン経路は生体防御レクチンのL-ficolin、H-ficolinおよびMBLにより活性化される経路である。これらのレクチンには3種類のMASP(MBL-associated serine protease)、MASP-1、MASP-2、MASP-3と、sMAP(small MBL-associated protein、別称: MAp19)が結合している^{31,32)}。MASPはセリンプロテアーゼに属し、各MASPは互いにアミノ酸レベルで35~40%の相同性を持ち、補体古典的経路の成分であるC1rとC1sを含めて1つのファミリー(MASP/C1r/C1sファミリー)を形成している³³⁻³⁵⁾。共通のドメインとして6つのドメイン(N末端側よりそれぞれCUB、EGF、CUB、CCP、CCPとと呼ばれるドメインとセリンプロテアーゼドメイン)を持つ(図3)。MASPは最初のCUBとEGFを介して生体防御レクチンのコラーゲン様ドメインに結合する。MASPは1本のポリペプチド鎖の未活性型で存在しており、ペプチド結合が1箇所切断されると、2本のポリペプチド(H鎖とL鎖)がジスルフィド結合した活性型に転換する。MASP-1とMASP-3はH鎖を構成する5つのドメインは共通で、セリンプロテアーゼドメインのみ異なる構造をしている。sMAPはMASP-2遺伝子のalternative polyadenylationの結果合成される短縮型タンパク質であり、MASP-2の最初の2つのドメインに4アミノ酸残基がC末端側に付加した構造をしている^{36,37)}。

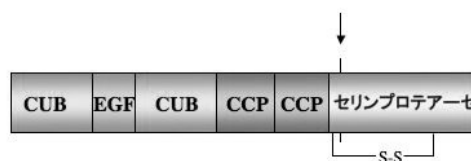


図3 MASP/C1r/C1s ファミリーのドメイン構造。矢印は未活性型が活性型に転換する際に切断される箇所を示す。

前述のように、M-ficolinは血漿中に微量存在するが、これにMASPが結合しているかは現在のところ不明である。しかし、リコンビナントM-ficolinにはMASPが結合する²⁰⁾。更に複合体が補体系を活性化してC4とC2の限定分解が起こる。3種類のMASPのうち、MASP-2がC4とC2の分解を担っている^{34,38)}。一方、MASP-1、MASP-3およびsMAPの機能については、幾つかの報告があるも

の不明な点が多く未だ確定されていない。レクチン経路の活性化はまず、生体防御レクチン-MASP-2複合体が病原微生物表面の糖鎖に結合することから始まる。結合の結果未活性型MASP-2はC1r様に自己活性化を起こし活性型へ転換後、C1s様にC4とC2の分解活性を獲得するというメカニズムが考えられる(図2)。レクチン経路の活性化の結果形成するC4bC2aによりC3が分解されてC3bが生成する。これ以降は溶解経路が進行する。また、C3bは第二経路の活性化の引き金ともなる。血清中にあるマウスのFicolin-AもMASPと複合体を形成してレクチン経路を活性化する。

レクチン経路と古典的経路は、共にコラーゲン様構造を持つタンパク質とMASP/C1r/C1s/ファミリーのセリンプロテアーゼの複合体およびC4とC2を構成成分としており、2つの活性化経路に類似性が見られる(図2)。これは、自然免疫の担い手であるレクチン経路が免疫グロブリンの出現により古典的経路へと進化したことを示唆している³⁹⁾。

3.2 オプソニン

ヒトフィコリンのうち、L-ficolinは*Salmonella Typhimurium* TV119に結合すると、好中球の貪食機能を亢進させる⁶⁾。血清中のH-ficolinにも補体活性化能の他にオプソニン活性があると思われる。また、肺胞に存在するH-ficolinにはMASPが結合しておらず、主な機能はオプソニン活性と推定される。貪食に関連して、単球の表面にM-ficolinが発現しており、これがレクチン様の貪食受容体として機能している可能性がある¹⁸⁾。しかし、最近になりM-ficolinは血漿中に存在することが明らかになったことから¹⁹⁾、その局在と機能については研究の余地がある。マウスのFicolin-Bは補体を活性化しないが、*Staphylococcus aureus*に結合しマクロファージの貪食能を亢進させる⁴⁾。

3.3 アポトーシス

フィコリンは自然免疫に働いている他に、アポトーシス細胞の処理に関わっている。アポトーシスを起こしている3種類の細胞(HL60, U937, Jurkat T細胞)を用いた検討では、L-ficolinは全ての細胞に結合し、H-ficolinはJurkat T細胞に結合する⁴⁰⁾。細胞への結合の結果補体の活性化が起こる。別の報告によると、L-ficolinはアポトーシス後期やネクローシスのJurkat T細胞には結合するが、アポトーシス前期には結合しない⁴¹⁾。結合はGlcNAcでは阻害されないが、DNAにより阻害されるという。L-ficolinのネクローシス細胞への結合により補体が活性化され、細胞にはC4沈

着が起こり、またマクロファージによる貪食が亢進される。

4. フィコリンの感染防御と疾患における役割

フィコリンは種々のグラム陽性菌とグラム陰性菌の表面糖鎖に結合し、補体レクチン経路を活性化する。補体活性化の結果としてC3bのようなオプソニンを生成し、またMACが形成されて溶菌に至る。L-ficolinが結合する細菌としては、*Salmonella Typhimurium* TV119、*E. coli*、莢膜を持つ*Staphylococcus aureus* (血清型はT-1, T-8, T-9, T-11など)などが挙げられる^{6,42,43)}。グラム陽性菌の細胞壁成分のリポテイコ酸(LTA)はグリセロールリン酸が基本単位として直鎖状につながった構造をしており、グリセロールの一部にGlcNAcが付加している。L-ficolinは*Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus agalactiae*などの臨床的に重要な細菌のLTAに結合して補体を活性化する⁴⁴⁾。L-ficolinはまた血清型III型などのGroup B *Streptococcus agalactiae* (B群レンサ球菌)の莢膜多糖中のN-アセチルノイラミン酸に結合し、補体活性化とそれに伴うオプソニン化を引き起こす^{45,46)}。その結果好中球の貪食機能が亢進される。前述のように、H-ficolinはPSAを持つ*Aerococcus viridans*に結合するが、結合によりヒト血清中の補体が活性化されて溶菌に至る⁴⁷⁾。M-ficolinは*Staphylococcus aureus*や*Salmonella Typhimurium* LT2に結合する²⁰⁾。

以上の*in vitro*の研究から分かるように、フィコリンは自然免疫に重要な役割を担っていることが推察される。実際、疫学的な研究から、健康人と比較して呼吸器の感染を起こしている小児ではL-ficolin低値者の割合が高いことが明らかとなった⁴⁸⁾。ことにアトピー性疾患において顕著であった。このことは、L-ficolinがアレルギー性疾患を悪化させる微生物の防御に関与していることを示唆している。遠藤らはFicolin-Aの欠損マウスを作成して解析したところ、血液では*Staphylococcus aureus*に対する増殖抑制活性が低下しており、リコンビナントFicolin-Aの補充によってその回復が確認された²⁷⁾。

フィコリンは生体防御の役割を持っている反面、種々の疾患とも関わっている。その一例をIgA腎症に見ることができる。IgA腎症は糸球体にIgAの沈着が見られる疾患である。IgA沈着の結果起こる補体活性化がIgA腎症の病態に深く関わっている。糸球体の沈着成分を検討し

たところ、IgA腎症患者の25%にL-ficolin、MBL、MASP、C4の沈着が観察されたことから、本疾患ではレクチン経路が関与していることが明らかとなった⁴⁹⁾。

5. おわりに

レクチンであるフィコリンは自然免疫のパターン認識タンパク質の機能を持っている。糖結合特異性はフィコリンにより違いがあるが、主なりガンドはアセチル基を持つGlcNAcであり、これは微生物表面の糖鎖に広く分布している。GlcNAc以外に対する糖結合性も考慮すると、血清型と非血清型のフィコリンが多様な微生物に結合できることになる。両タイプのフィコリンともに食細胞とのつながりが推定される。更に、血清型のフィコリンは補体系ともリンクしている。このように、フィコリンはパターン認識タンパク質として働き、免疫系のエフェクター機構へ橋渡しをすることで自然免疫において重要な役割を担っている。

引用文献

- Matsushita, M., Endo, Y. and Fujita, T. Chapter 34 In "Animal lectins : A functional view" ed. by Vasta, G.R. and Ahmed, H. CRC press, Boca Raton, USA, in press.
- 松下操、濱崎直孝 蛋白質核酸酵素 **45**, 664, (2000).
- Matsushita, M. and Fujita, T., *Immunol. Rev.*, **180**, 78, (2001).
- Endo, Y., Matsushita, M. and Fujita, T. *Immunobiology* **212**, 371, (2007).
- Ichijo, H., Hellman, U., Wernstedt, C., Gonez, L. J., Claesson-Welsh, L., Heldin, C. H. and Miyazono, K. *J. Biol. Chem.* **268**, 14505, (1993).
- Matsushita, M., Endo, Y., Taira, S., Sato, Y., Fujita, T., Ichikawa, N., Nakata, M. and Mizuochi, T. *J. Biol. Chem.*, **271**, 2448, (1996).
- Endo, Y., Sato, Y., Matsushita, M. and Fujita, T. *Genomics* **36**, 515, (1996).
- Krørup, A., Thiel, S., Hansen, A., Fujita, T. and Jensenius, J. C. *J. Biol. Chem.*, **279**, 47513, (2004).
- Ma, Y. G., Cho, M. Y., Zhao, M., Park, J. W., Matsushita, M., Fujita, T. and Lee, B. L. *J. Biol. Chem.*, **279**, 25307, (2004).
- Harumiya, S., Takeda, K., Sugiura, T., Fukumoto, Y., Tachikawa, H., Miyazono, K., Fujimoto, D. and Ichijo, H. *J. Biochem (Tokyo)*. **120**, 745, (1996).
- Edgar, P. F. *FEBS Lett.*, **375**, 159, (1995).
- 稲葉頌一、大河内一男 医学のあゆみ **107**, 690, (1978).
- Sugimoto, R., Yae, Y., Akaiwa, M., Kitajima, S., Shibata, Y., Sato, H., Hirata, J., Okochi, K., Izuhara, K. and Hamasaki, N. *J. Biol. Chem.*, **273**, 20721, (1998).
- Akaiwa, M., Yae, Y., Sugimoto, R., Suzuki, S. O., Iwaki, T., Izuhara, K. and Hamasaki, N., *J. Histochem. Cytochem.*, **47**, 777, (1999).
- Tsujimura, M., Ishida, C., Sagara, Y., Miyazaki, T., Murakami, K., Shiraki, H., Okochi, K. and Maeda, Y. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, **8**, 454, (2001).
- Lu, J., Tay, P. N., Kon, O. L. and Reid, K. B. *Biochem. J.*, **313**, 473, (1996).
- Lu, J., Le, Y., Kon, O. L., Chan, J. and Lee, S. H. *Immunology* **89**, 289, (1996).
- Teh, C., Le, Y., Lee, S. H. and Lu, J. *Immunology* **101**, 225, (2000).
- Honoré, C., Rørvig, S., Munthe-Fog, L., Hummelshøj, T., Madsen, H.O., Borregaard, N. and Garred, P. *Mol. Immunol.*, **45**, 2782, (2008).
- Liu, Y., Endo, Y., Iwaki, D., Nakata, M., Matsushita, M., Wada, I., Inoue, K., Munakata, M. and Fujita, T. *J. Immunol.*, **175**, 3150, (2005).
- Frederiksen, P.D., Thiel, S., Larsen, C.B. and Jensenius, J. C. *Scand. J. Immunol.* **62**, 462, (2005).
- Endo, Y., Liu, Y., Kanno, K., Takahashi, M., Matsushita, M. and Fujita, T. *Genomics* **84**, 737, (2004).
- Gokudan, S., Muta, T., Tsuda, R., Koori, K., Kawahara, T., Seki, N., Mizunoe, Y., Wai, S. N., Iwanaga, S. and Kawabata, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **96**, 10086, (1999).
- Kairies N, Beisel HG, Fuentes-Prior P, Tsuda R, Muta T, Iwanaga S, Bode W, Huber R, Kawabata S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **98**, 13519, (2001).
- Garlatti V, Belloy N, Martin L, Lacroix M, Matsushita M, Endo Y, Fujita T, Fontecilla-Camps JC, Arlaud GJ, Thielens NM, and Gaboriaud C. *EMBO J.*, **26**, 623, (2007).
- Garlatti, V., Martin, L., Gout, E., Reiser, J.B, Fujita, T., Arlaud, G.J, Thielens, N.M, and Gaboriaud, C. *J. Biol. Chem.*, **282**, 35814, (2007).
- 遠藤雄一、松下操、藤田禎三 臨床検査 **52**, 841, (2008).
- van de Wetering, J.K., van Golde, L. M. and Batenburg, J. J. *Eur. J. Biochem.*, **271**, 1229, (2004).
- 松下 操 臨床検査 **52**, 839, (2008).
- Walport, M. J. *N. Engl. J. Med.*, 344, 1058, 2001. & *N. Engl. J. Med.*, **344**, 1140, (2001).
- Matsushita, M., Endo, Y. and Fujita, T. *J. Immunol.*, **164**, 2281, (2000).
- Matsushita, M., Kuraya, M., Hamasaki, N., Tsujimura, M., Shiraki, H. and Fujita, T. *J. Immunol.*, **168**, 3502, (2002).
- Matsushita, M. and Fujita, T. *J. Exp. Med.*, **176**, 1497, (1992).

- 34) Thiel, S., Vorup-Jensen, T., Stover, C.M., Schwaebler, W., Laursen, S. B., Poulsen, K., Willis, A. C., Eggleton, P., Hansen, S., Holmskov, U., Reid, K. B. and Jensenius, J. C. *Nature* **386**, 506, (1997).
- 35) Dahl, M.R., Thiel, S., Matsushita, M., Fujita, T., Willis, A.C., Christensen, T, Vorup-Jensen, T. and Jensenius, J. C. *Immunity* **15**, 127, (2001).
- 36) Takahashi, M., Endo, Y., Fujita, T. and Matsushita, M. *Int. Immunol.*, **11**, 859, (1999).
- 37) Stover, C. M., Thiel, S., Thelen, M., Lynch, N. J, Vorup-Jensen, T., Jensenius, J. C. and Schwaebler, W. J. *J. Immunol.*, **162**, 3481, (1999).
- 38) Matsushita, M., Thiel S., Jensenius, J. C., Terai, I., and Fujita, T. *J. Immunol.*, **165**, 2637, (2000).
- 39) Fujita, T., Matsushita, M. and Endo, Y. *Immunol. Rev.*, **198**, 185, (2004).
- 40) Kuraya, M., Ming, Z., Liu, X., Matsushita, M. and Fujita, T. *Immunobiology* **209**, 689, (2005).
- 41) Jensen, M. L., Honore, C., Hummelshoj, T., Hansen, B. E., Madsen, H.O. and Garred, P. *Mol. Immunol.*, **44**, 401, (2007).
- 42) Krarup, A., Sorensen, U. B., Matsushita, M., Jensenius, J. C. and Thiel, S. *Infect. Immun.*, **73**, 1052, (2005).
- 43) 高橋信二、青柳祐子 臨床検査 **52**, 887, (2008).
- 44) Lynch, N. J., Roscher, S., Hartung, T., Morath, S., Matsushita, M., Maennel, D. N., Kuraya, M., Fujita, T. and Schwaebler, W. *J. Immunol.*, **172**, 1198, (2004).
- 45) Aoyagi, Y., Adderson, E. E., Min, J. G., Matsushita, M., Fujita, T., Takahashi, S., Okuwaki, Y. and Bohnsack, J. F. *J. Immunol.*, **174**, 418, (2005).
- 46) Aoyagi, Y., Adderson, E. E., Rubens, C. E., Bohnsack, J. F., Min, J. G., Matsushita, M., Fujita, T., Okuwaki, Y. and Takahashi, S. *Infect. Immun.*, **76**, 179, (2008).
- 47) Tsujimura, M., Miyazaki, T., Kojima, E., Sagara, Y., Shiraki, H., Okochi, K. and Maeda, Y. *Clin. Chim. Acta.*, **325**, 139, (2002).
- 48) Atkinson, A. P., Cedzynski, M., Szemraj, J., St Swierzko, A., Bak-Romaniszyn, L., Banasik, M., Zeman, K., Matsushita, M., Turner, M. L. and Kilpatrick, D. C. *Clin. Exp. Immunol.*, **138**, 517, (2004).
- 49) Roos, A., Rastaldi, M.P., Calvaresi, N., Oortwijn, B. D., Schlagwein, N., van Gijlswijk-Janssen, D. J., Stahl, G. L., Matsushita, M., Fujita, T., van Kooten, C. and Daha, M. R. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **17**, 1724, (2006).

