

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

補体 (2014) 51(2):13-21.

コレクチン研究の新展開

大谷 克城, 若宮 伸隆

コレクチン研究の新展開

大谷克城、若宮伸隆

旭川医科大学・医学部・微生物学講座

1. はじめに

コレクチンは、コラーゲン様構造と糖認識領域を内部に有するC型レクチンスーパーファミリーであるが、5つの分泌型コレクチンと1つの膜型コレクチンに分類できる(図1、表1)^{1, 2)}。

- (1) MBP/MBL (mannan-binding protein or lectin): MBL, MBL-A, MBL-C を含む
- (2) SP-A (surfactant protein A)
- (3) SP-D (surfactant protein D): ウシ CL-43 (collectin 43)、ウシ CL-46 (collectin 46)、conglutinin を含む
- (4) CL-L1 (collectin liver 1)
- (5) CL-K1 (collectin kidney 1)
- (6) CL-P1 (collectin placenta 1)

上記のコレクチンの糖鎖認識領域のアミノ酸配列に基づいて系統樹を作成すると、コレクチンは、古典的コレクチン (MBL, SP-A, SP-D) が1つのグループを形成し、これらの共通祖先から分岐する形で3つの新規コ

レクチン (CL-L1, CL-K1, CL-P1) が位置していることがわかる(図2)^{1, 2)}。コレクチン分子は、生物の進化の観点からみると、現在のところ脊椎動物の祖先であるナメクジウオで初めて出現し^{2, 3)}、その後水生動物である魚類で4種類となり、陸上生物に進化して肺呼吸ができるようになると、新たな2つの肺コレクチンが出現するようになる^{2, 3)}。現在、我々は、ヒトでは6つのコレクチン遺伝子 (*COLEC*) の存在を認めるが、本コレクチンは、補体活性化という観点で考えると、補体活性化コレクチ

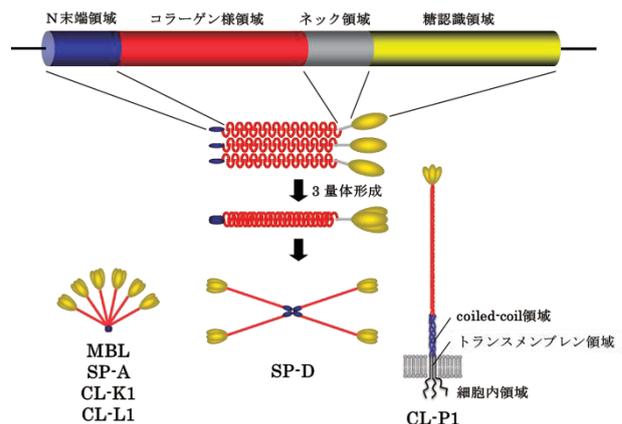


図1. コレクチンタンパク質の分子構造と多量体形成

表1 コレクチンの特徴

	古典的コレクチン			新規コレクチン		
	MBL	SP-A	SP-D	CL-L1	CL-K1	CL-P1
遺伝子名						
染色体位置 (ヒト)	10q11.2	10q22.3	10q22.2-q23.1	8q23-q24.1	2p25.3	18pter-p11.3
(マウス)	MBL-A:14 MBL-C:19	14	14	15	12	18
HUGO <i>COLEC</i> #	1	4	7	10	11	12
分泌/膜タンパク質	分泌	分泌	分泌	分泌	分泌	膜型
組織における発現	肝臓	肺	肺	様々な臓器	様々な臓器	血管内皮
糖結合特異性	GlcNAc > Fuc, Man	ManNAc > Fuc, Mal	Mal > Man, Glc	Man, Fuc, Gal	Fuc > Man	Gal, GalNAc, Le ^x
レクチンフレーム	Y-N-EPN-E	Y-N-EPA-E	Y-N-EPN-E	Y-N-EPS-E	F-K-EPN-E	Y-N-QPD-E
補体活性化	有	無	無	有	有	不明
生物活性	自然免疫	自然免疫	自然免疫 肺の恒常性維持	不明	自然免疫 発生	自然免疫 スカベンジャー受容体

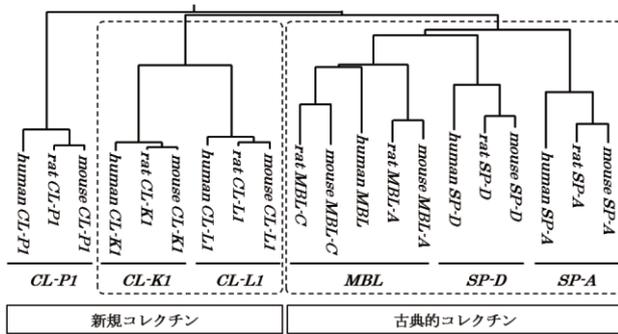


図2 コレクチンの系統樹

ンと非補体活性化コレクチンに分けることもできる。本稿では、コレクチン関連分子の自然免疫の機能と、最近明らかになってきた多様な生物学的特性について概説する。

2. コレクチンの抗微生物作用と組織傷害作用

川寄と山科らは、1980年代初頭に、血中に存在する動物レクチンとして、MBLを発見し、糖鎖生物学という新しい研究分野を開拓した⁴⁾。その後、新たなコレクチンの発見が続いたが、ヒトでの欠損症は発見されず、遺伝子欠損マウス (KO マウス) を用いた個体レベルの機能は不明だったが、1989年 Superらは、MBLが欠損する幼少期のヒトにおいて、微生物に対する易感染性を呈することを報告した⁵⁾。血液や組織に存在するMBLが、微生物に結合してオプソニン分子として働くことで、体内の微生物の総量を減少させて、宿主を守る自然免疫機能を有することを明らかにしたのである。その後、MBLの糖鎖パターン認識は、Janewayの提唱する自然免疫担当分子が微生物の繰りかえし構造を認識する分子のモデル (Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) として、広く知られるところとなった⁶⁾。一方、遺伝学的研究から、MBL遺伝子の一塩基多型 (SNP) に由来するアミノ酸変異やプロモーター領域のSNPにより、MBLの低値から、高値に至る血中濃度が規定されることが明らかになっている (図3)⁷⁾。

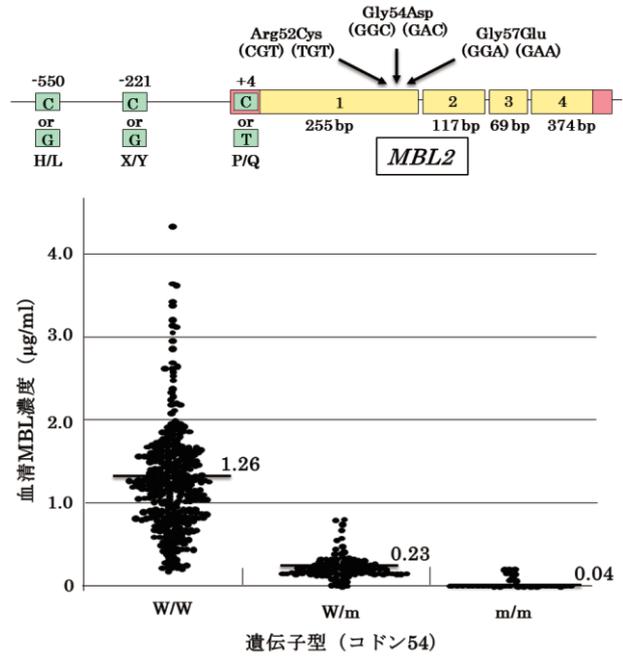


図3. MBLの遺伝子多型と日本人におけるMBL血中濃度との比較

一方、同じ微生物でも、より小型の微生物であるウイルスについては、コレクチンが、インフルエンザウイルスと直接結合することによる、ウイルス感染防御作用が明らかになっている (図4)^{8, 9)}。加瀬らによると、MBLは、インフルエンザウイルスの2つのエンベロープタンパク質であるヘマアグルチニン (HA) とノイラミニダーゼ (NA) に結合することによって、直接的な中和活性を示すことを明らかにしている⁹⁾。MBLは、直接作用ではなく、オプソニン分子として、インフルエンザウイルスに結合し、好中球やマクロファージに対してウイルスの貪食を誘導する作用も明らかになっている¹⁰⁾。さらに、肺に存在するコレクチン SP-Dでも、MBLと同じメカニズムにより抗インフルエンザ効果があることが報告されている (図4)¹¹⁾。この2つのコレクチンは、インフルエンザウイルス亜型 H1N1と H3N2 に対して中和活性を有することが明らかになっているが、それは、2つの亜型 HA には、high mannose 型、hybrid 型の糖鎖修飾が複数あるために、コレクチンへの反応性が高いこと、さらに亜型 H2N2 には、これらの糖鎖修飾がほとんどないため

に、コレクチンへの反応性が低いことが報告され、HA糖鎖に結合することによって、ウイルスの細胞への

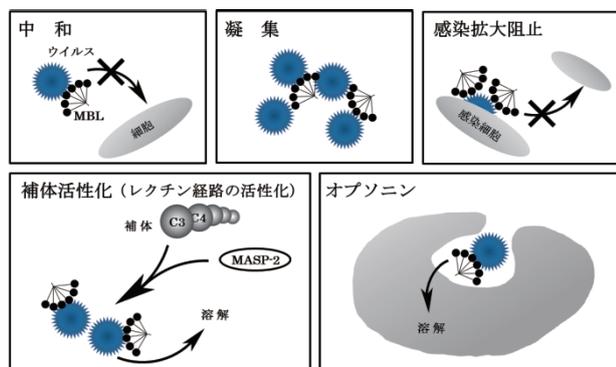


図4. コレクチンの多様なウイルス感染制御作用

attachmentを阻害する結果であることが推測されている⁹⁾。一方、抗NA抗体は、ウイルス buddingの際に中和抗体として働くが、加瀬らは、MBLにも同じ budding 阻害による中和活性作用をもつことを明らかにしている⁹⁾。加瀬らの疫学的な調査では、1990～1995年間のインフルエンザウイルス亜型 H3N2 分離株 67 株において、MBLの感染中和活性としての HI 活性濃度 (hemagglutinin inhibition titer) は、 $0.31 \pm 0.67 \mu\text{g/ml}$ で、ヒトでの MBL 血中濃度 $1.2 \mu\text{g/ml}$ よりも低く、ほとんどの分離株が、MBL に対して感受性があることを示している⁹⁾。しかしながら、HI 活性濃度が $2.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の分離株も 67 株中 2 株あることより、少数のコレクチン耐性のインフルエンザウイルス分離株が、季節性インフルエンザウイルスの中に存在する可能性が報告されている⁹⁾。

2009 年は、亜型 H1N1 のパンデミックインフルエンザウイルス (A/H1N1/pdm) が猛威を振るい、少なくとも 16,000 人以上の人が亡くなったと WHO からレポートが出ている。このタイプのウイルスは、過去 50 年流行したことがなく、ほとんどの人が抗体を保有しないために、大流行を起こしたと考えられている。このように獲得免疫が効果を示さない場合には、通常は自然免疫が抵抗性に関与するが、驚くべきことにこのパンデミック

インフルエンザウイルスは、MBL や SP-D などのコレクチンに対する感受性を喪失していたことが報告されている¹²⁾。通常の季節性インフルエンザウイルス H1N1 は HA に 3～5 個の糖鎖を有するが、A/H1N1/pdm ウイルスは 1 個の糖鎖しか保有していなかった。このように HA に糖鎖が減少した結果、コレクチンが HA に結合できなくなり、コレクチンが中和抗体のように働けなくなったことを示唆している。2009 年当時 A/H1N1/pdm に対して、世界中の人々が有効に自然免疫と獲得免疫を発揮できず、世界中で本ウイルスの大流行が起こったのではないかと解釈されている¹²⁾。

一方、コレクチンの機能に関して、感染防御作用の生体防御以外の側面も報告されている。重篤な微生物感染症では、微生物の数を減少させることで宿主保護することが生物の最優先事項であり、そのシステムがもっとも優先的に働くが、その際にこの生体防御システムが過剰に機能することで激しい組織傷害が起こる可能性が最近報告されている。コレクチンでは、単なる微生物の感染中和やオプソニン化による貪食誘導だけでなく、レクチン経路による補体活性化を誘導する。この補体活性化が高いレベルで起こると、局所に炎症を起こし、周囲から白血球を集め、その場での微生物の排除だけでなく、さらに組織傷害に及んでしまうという分子メカニズムが考えられている。Ling らによるインフルエンザウイルス感染における報告では、A/H1N1/pdm と Avian H9N2 において、MBL は、両ウイルスに結合活性はあるが、マウスのウイルス肺感染における感染制御効果のないことが明らかにされている¹³⁾。ここでは、MBL の野生型マウスのほうが、MBL KO マウスよりも、肺の組織損傷の強いことが示されている。この MBL 野生型マウスは KO マウスと比較して、インフルエンザウイルス感染によるサイトカイン産生が著しく高く、炎症性サイトカインによる全身状態の悪化、体重減少、重篤な組

織傷害の可能性が示唆されている。この報告では、MBL が、インフルエンザウイルス感染においては、生体防御ではなく宿主にとっての **risk factor** となる可能性が推測できる¹³⁾。

3. 移植や組織傷害におけるコレクチンの役割

現在、世界で肺移植は毎年 2000 例以上施行されており、末期肺疾患の一般的な治療となっている。肺移植後の生存に関しては、移植後 1 年間で最も重要で、外科的処置と免疫抑制剤の進歩が、生存率を著しく上昇させてきた。移植後初期には、虚血-再灌流症候群、急性拒絶反応、細菌感染などによる肺機能不全が起こり、移植後 3 か月後からは、閉塞性細気管支炎症候群 (BOS) や慢性拒絶反応とともに、真菌やウイルス、マイコバクテリウムによる感染症が問題となる。SP-D と MBL は、これらの肺移植で異なる役割を演じる可能性が示唆されている。SP-D は、肺胞 II 型細胞から分泌される多量体構造から成るタンパク質で、SP-D 遺伝子 (*COLEC7*) にコードされ、Met11Thr、Ala160Thr、Ser270Thr のアミノ酸変異を伴う、3 つの SNP を持つ。これら SNP によってできる変異型 SP-D は、しばしば機能の低下や量の低下を引き起こす可能性が推測されている。Aramini らは、SP-D の Met11Thr、Ala160Thr の変異に着目して、SP-D の遺伝子変異と肺移植の生着や予後についての相関性を検討した¹⁴⁾。その結果、SP-D コドン 11 のメチオニンのホモ型ドナーから肺移植を受けた人は、スレオニンのホモ型ドナーから受けた人に比較して、慢性肺移植機能不全 (CLAD) や生存率が良い結果が見られた。一方、コドン 160 では、特に SNP と移植予後への影響は認められなかった。ドナー肺の SP-D 遺伝子 SNP による移植予後の差異は、移植された肺から産生される SP-D が、レシピエントの体内で自然免疫能を高め、肺移植後の臨床経過

に良い影響を与えた可能性があることを示している。

一方、Munster らは、MBL の濃度を規定するプロモーター領域、コラーゲン様領域の SNPs と肺移植生着、肺移植後 BOS 発症についての相関性を解析した¹⁵⁾。通常、3 つのプロモーター領域の独立した対立遺伝子 L/H、Y/X と P/Q および 3 つのコラーゲン領域の SNPs (Arg52Cys、Gly54Asp、Gly57Glu) における解析では、コラーゲン領域の SNPs と LX プロモーター SNP は、MBL 血中濃度が低レベルになること、HY プロモーター SNP は MBL が高レベルであることが明らかになっている。しかし、肺移植において、X-対立遺伝子をもつドナーの肺を提供された患者が、移植片生着と肺移植後 BOS について、良い予後を示した¹⁵⁾。しかし、血中の MBL 量を規定する、レシピエントの MBL 遺伝子型は、移植結果と全く相関が認められなかった。この結果は、移植されたドナー肺が産生する MBL 量が少ないほうが、移植の予後を決定する肺組織の傷害と炎症を抑制する可能性を示唆している¹⁵⁾。つまり、移植された肺組織において、補体活性化経路を起動させる MBL 機能が、肺移植片にとって有益でない可能性が考えられる。同様に、腎移植の際にも、ドナーの MBL 低値が移植にとって、有益であるデータがマウスモデルやヒトの疫学的調査で明らかになっている¹⁶⁾。しかしながら、肝臓移植や心臓移植においては、低 MBL 患者は重篤な感染症や移植後冠動脈疾患や急性拒絶へ進展しやすく、MBL 低値により、逆に不利な影響を及ぼす可能性が報告されている^{17, 18)}。一般に、コレクチンは、病原体や微生物に対して自然免疫作用では感染防御に働いて生体を元の健全な状態へ導こうとするが、ある特殊な状況で補体活性化が過剰に誘導されると、逆にその反応が組織や宿主に著しい損害を与え、却って危険因子になる可能性がある。

同様な現象が、近年組織の虚血現象の際に見られ

ることが報告されている。種々の原因によって、全身の組織に虚血がおこるが、マウスにおける脳や心臓、腎臓における虚血・梗塞モデルにおいては、MBL が存在することで、梗塞組織の損傷部位が拡大することが明らかになっている^{19, 20)}。つまり、虚血梗塞部位が、MBL 野生型マウスよりも、MBL KO マウスのほうが、小さいこと、また MBL 野生型マウスに MBL 中和抗体や MBL 結合阻害物質を投与すると、梗塞部位が小さくなることが証明されている。実際、臨床の種々の臓器における虚血梗塞の疫学的調査においても、MBL 遺伝子多型により、本梗塞部位の範囲が決定される報告が見られ、本分子が新しい治療のターゲットになる可能性は注目に値する²¹⁾。

4. コレクチンの新たな生物学的機能

CL-P1 は、コレクチングループの中では唯一の膜タンパク質(図1)で、そのドメイン構造と機能はスカベンジャー受容体 SR-A と酷似しており、遺伝子 (*COLEC12*) 構造から推測すると、現在ではスカベンジャー受容体である SR-A の祖先型遺伝子の一つであると考えられている²⁾。免疫組織染色では、マウス、ヒトとも、血管内皮や全身の様々な組織に発現しており、SR-A のマクロファージを主とする発現とは大きく異なっている²²⁾。ヒトでの役割については現時点では不明であるが、細胞レベルの研究では、ヒト血管内皮細胞において CL-P1 が発現しており、酵母などのファゴサイトーシスに主に関与することが明らかになっている²³⁾。さらに、この貪食における結合機能ドメインは、コラーゲン領域の陽性荷電部位が関与することが明らかにされており、コレクチンの主な結合機能ドメインである糖鎖認識の関与の低いことが示されている²⁴⁾。さらに、このス

カベンジャー受容体様の機能は、動脈硬化の原因物質と考えられている OxLDL (酸化低密度リポタンパク質) のエンドサイトーシスにも関与することと、CL-P1 の発現部位と相まって血管における自然免疫機能として、個体で何らかの役割を有することが推測されている^{24, 25)}。

一方、福田らは、個体レベルでの CL-P1 の機能について、ゼブラフィッシュをモデルとした実験を行っている(図 5)²⁶⁾。ゼブラフィッシュ CL-P1 の発現は、マウスやヒトの組織発現と同様、成魚では、主に血管組織に認められる。次にモルフォリノオリゴヌクレオチド (morpholino oligonucleotide) を用いた CL-P1 遺伝子ノックダウン実験の結果、ノックダウン胚では、背部大動脈、体節血管の欠損、心嚢浮腫を伴う、体幹形成の著しい異常形質が認められ、本表現型異常が、CL-P1 mRNA 同時投与により、顕著な改善の見られることから、CL-P1 発現が形態形成に関与する可能性が明らかになっている²⁶⁾。さらに、CL-P1 遺伝子ノックダウンゼブラフィッシュにおける血管増殖関連因子の発現検討を行い、VEGF mRNA の低下が観察され、また CL-P1 遺伝子ノックダウン時 VEGF mRNA の同時投与による形態異常の改善傾向を認めている。これらの実験結果は、硬骨魚類であるゼブラフィッシュでは、CL-P1 分子が初期発生において血管構築に何らかの重要な役割を果たすこと、本初期胚発達のシグナル伝達経路には、直接 CL-P1 が関与する経路と VEGF を介する経路があることを推測させる²⁶⁾。



図5. ゼブラフィッシュにおけるCL-P1遺伝子ノックダウン実験

補体第一因子q (C1q) は、古典経路を活性化する分子として発見されたが、近年のナメクジウオの遺伝子研究から複数の C1q 遺伝子がすでにナメクジウオに存在することが明らかになり、コレクチンの進化の過程で獲得免疫に適合して C1q 遺伝子が出現したものではないことが再確認された^{2, 3)}。この C1q について、イタリアの Bulla, Tedesco らは、近年非常にユニークな研究を展開している。以前から、彼らは、C1q が、胎盤組織に存在し、胎児と母体間の恒常性の維持に関与することを報告している²⁷⁾。C1q 遺伝子 KO マウスでは、野生型マウスと比較すると、胎子が低体重で出産数も少なく、胎仔致死が高率に発生している可能性が考えられる。これは、胎盤での C1q 欠損により、胎盤組織において脱落膜の栄養芽層侵入を促進するができなくなり、胎盤の発達不全が起こり、その結果胎仔の生育不全が起こることを示している^{27, 28)}。つぎに、彼らは、C1q 産生が、新生脱落膜の内皮細胞に発現するばかりでなく、C3 や C4 の関与なしに、C1q そのものが血管内皮に働いて血管新生を亢進することを細胞レベルで明らかにした²⁹⁾。また、マウスの創傷治癒モデルにおいて、C1q 遺伝子 KO マウスが、創傷部位に新規血管の形成レベルが低いことや、局所への C1q 投与により血管新生が回復することを見出している。さらに、同じ創傷

治癒モデルの現象を、ラットを使った系でも証明している²⁹⁾。我々は、従来、抗体が異物に結合しその後古典経路から補体活性化を起こす際に働く初期分子としての C1q を想定してきたが、実際には、C1q が、C3 や C4 の補体因子とは独立してその分子自体で血管増殖関連因子として、さらに胎盤形成や創傷治癒因子として働く、極めて重要な役割をもつ分子である可能性が推測される。

さらに 2011 年 Rooryck らにより、補体系の新たな役割を示す報告がされた(図 6)³⁰⁾。これは、3MC (Carnevale, Mingarelli, Malpuech, and Michels syndromes) 症候群と呼ばれる常染色体劣性遺伝病の 10 数例の家系における遺伝子解析で、本疾患が *CL-K1* もしくは *MASP-3* (*MBL associated serine protease-3*) 遺伝子変異による、どちらか一方のタンパク質欠損でおこることが明らかにされた³⁰⁾。3MC 症候群は全身の様々な形態異常、つまり、両眼隔離、眼裂狭小、眼瞼下垂、頭蓋骨癒合症、口蓋裂、精神遅滞、性器形成不全等の特徴とする症候群である。また、本遺伝疾患の出現頻度は極めてまれで、ホモ接合体マッピングによる解析から、*CL-K1* と *MASP3* の両遺伝子の発現が、ヒトの個体発生に重要であることが明らかにされた。つまり、コレクチン分子から発動される補体活

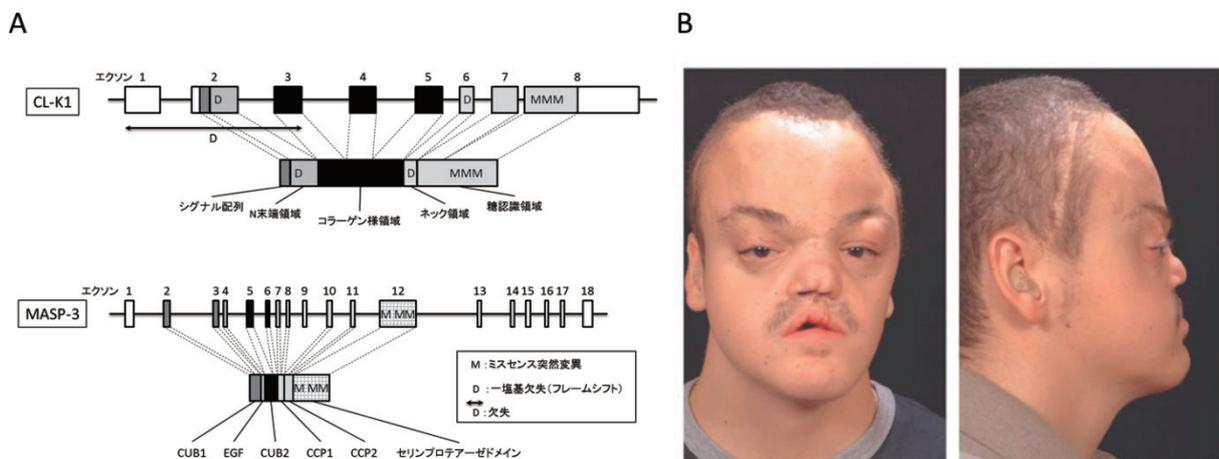


図 6. 3MC 症候群における CL-K1、MASP-3 遺伝子異常 (A) と特異的顔貌 (B)

性化そのものが、ヒトの全身の形態形成に重要な関与をする可能性を示している。

吉崎らは血中 CL-K1 濃度測定のための ELISA 構築を行い、日本人における CL-K1 血中濃度が $0.34 \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$ であり、MBL の血中濃度 (1~2 $\mu\text{g/ml}$) よりも低いこと、性差や年齢による影響を受けないこと、MBL の血中濃度との相関性がないことを報告している³¹⁾。同じく、高橋らは CL-K1 ELISA を用いて、アメリカの播種性血管内血液凝固 (DIC) 患者で、CL-K1 上昇を見出している³²⁾。DIC は、多臓器機能障害と高い死亡率を示す重篤な疾患で、早期の治療が重要だが、現在のところ有用なバイオマーカーが存在しない。本報告は、血中 CL-K1 濃度と DIC の間の関係を示した初めての報告であるが、様々な DIC の診断基準が国や診療科によっても存在するため、さらなる国際的な共同研究が必要であると考えられる。さらに、ごく最近、血中で CL-K1 と CL-L1 が hetero complex を形成して存在することが報告されるなど³³⁾、CL-K1 関連分子と補体活性化の役割について次々と新発見が続き、今後も未知の生物学的機能の発見が予想される。

5. 将来のコレクチン研究の展望

これらのコレクチン関連分子の機能は、従来の単なる生体防御機能という、一元的な解釈では括れないと考えられる。既に、脊椎動物の最も祖先に近いナメジウオにおいて、50 個の C1q 様遺伝子、66 個のコレクチン様遺伝子、41~98 個のフィコリン様遺伝子が存在し、3 個の MASP 遺伝子と補体系関連システムの存在が明らかになっている^{2, 3)}。ナメジウオ出現後、2 回の遺伝子重複を繰り返し、人への進化に至っていることが、脊椎動物のゲノム研究結果から近年明らかになっている。コレクチンの中では、肺コレクチンである SP-A と SP-D は、補体系を活性化しない例外的な非補体活性化コレクチンである。肺は、常に外界にさらされているので、ここで過度の免疫反応が起こると、肺全体に大きなダメージを与えて呼吸不全に陥るので、あえて補体活性化能を喪失させて、直接的なオプソニンや中和作用がメインに働くように、機能を限定させた可能性が考えられる。しかしながら、これら以外の補体関連レクチンは、局所において補体活性化が常に一義的に働くことにセットされているように思える。その役割としては、今までに明らかにされてきた生体防御だけでなく、初期発生や血管増殖因子様の活性や臓器形成に関与する機

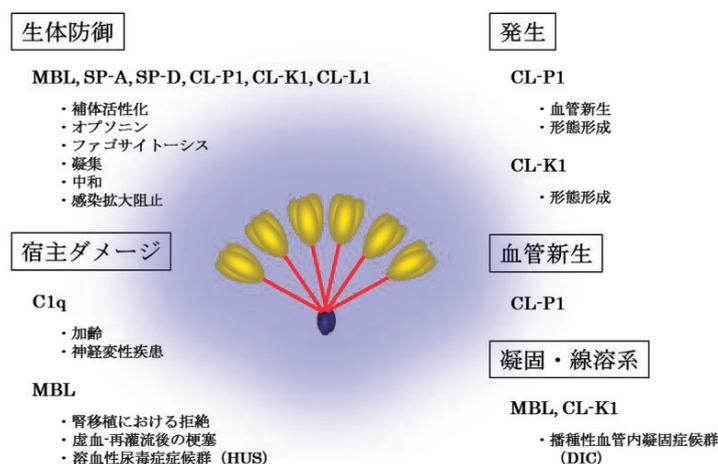


図7. コレクチンの多様な生物学的機能

能、体の恒常性の維持などの、さまざまな生物学的機能を担っていることが推測される(図7)。コレクチン関連分子研究が、ようやく自然免疫一辺倒なステレオタイプの研究から脱却して、新たな方向性を見せ始めている。

【文献】

- 1) Ohtani K et al. Biological functions of the novel collectins CL-L1, CL-K1, and CL-P1. *J Biomed Biotechnol.* 2012:493945 (2012)
- 2) Ohtani N et al. New Aspects of collectin functions. *Glycoscience: Biology and Medicine.* 1029-1036 (2014)
- 3) Huang S et al. Genomic analysis of the immune gene repertoire of amphioxus reveals extraordinary innate complexity and diversity. *Genome Res.* 18, 1112-1126 (2008)
- 4) Kawasaki N et al. Isolation and characterization of a mannan-binding protein from human serum. *J Biochem.* 94, 937-947 (1983)
- 5) Super M et al. Association of low levels of mannan-binding protein with a common defect of opsonisation. *Lancet* 25, 1236-1249 (1989)
- 6) Medzhitov R, Janeway C Jr. The Toll receptor family and microbial recognition. *Trends Microbiol.* 8, 452-456 (2000)
- 7) Sumiya M et al. Molecular basis of opsonic defect in immunodeficient children. *Lancet* 337, 1569-1570 (1991)
- 8) Wakamiya N et al. Isolation and characterization of conglutinin as an influenza A virus inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun.* 187, 1270-1278 (1992)
- 9) Kase T et al. Human mannan-binding lectin inhibits the infection of influenza A virus without complement. *Immunology* 97, 385-392 (1999)
- 10) Hartshorn KL et al. Human mannose-binding protein functions as an opsonin for influenza A viruses. *J Clin Invest.* 91, 1414-1420 (1993)
- 11) Hartshorn KL et al. Evidence for a protective role of pulmonary surfactant protein D (SP-D) against influenza A viruses. *J Clin Invest.* 94, 311-319 (1994)
- 12) Job ER et al. Pandemic H1N1 influenza A viruses are resistant to the antiviral activities of innate immune proteins of the collectin and pentraxin superfamilies. *J Immunol.* 185, 4284-4291 (2010)
- 13) Ling MT et al. Mannose-binding lectin contributes to deleterious inflammatory response in pandemic H1N1 and avian H9N2 infection. *J Infect Dis.* 205, 44-53 (2012)
- 14) Aramini B et al. Donor surfactant protein D (SP-D) polymorphisms are associated with lung transplant outcome. *Am J Transplant.* 13, 2130-2136 (2013)
- 15) Munster JM et al. Association between donor MBL promoter haplotype and graft survival and the development of BOS after lung transplantation. *Transplantation* 86, 1857-1863 (2008)
- 16) Berger SP et al. Association between mannose-binding lectin levels and graft survival in kidney transplantation. *Am J Transplant.* 5, 1361-1366 (2005)
- 17) Worthley DL et al. Donor mannose-binding lectin deficiency increases the likelihood of clinically significant infection after liver transplantation. *Clin Infect Dis.* 48, 410-417 (2009)
- 18) Fiane AE et al. Low mannose-binding lectin and

- increased complement activation correlate to allograft vasculopathy, ischaemia, and rejection after human heart transplantation. *Eur Heart J.* 26, 1660-1665 (2005)
- 19) Pavlov VI et al. Endogenous and natural complement inhibitor attenuates myocardial injury and arterial thrombogenesis. *Circulation* 126, 2227-2235 (2012)
- 20) Osthoff M et al. Mannose-binding lectin deficiency is associated with smaller infarction size and favorable outcome in ischemic stroke patients. *PLoS One* 6, e21338 (2011)
- 21) Schwaeble WJ et al. Targeting of mannan-binding lectin-associated serine protease-2 confers protection from myocardial and gastrointestinal ischemia/reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108, 7523-7528 (2011)
- 22) Ohtani K et al. The membrane-type collectin CL-P1 is a scavenger receptor on vascular endothelial cells. *J Biol Chem.* 276, 44222-44228 (2001)
- 23) Jang S et al. Scavenger receptor collectin placenta 1 (CL-P1) predominantly mediates zymosan phagocytosis by human vascular endothelial cells. *J Biol Chem.* 284, 3956-3965 (2009)
- 24) Mori K et al. Scavenger receptor CL-P1 mainly utilizes a collagen-like domain to uptake microbes and modified LDL. *Biochim Biophys Acta.* 1840, 3345-3356 (2014)
- 25) Koyama S et al. The induction of human CL-P1 expression in hypoxia/reoxygenation culture condition and rat CL-P1 after ischemic/reperfusion treatment. *Biochim Biophys Acta.* 1810, 836-842 (2011)
- 26) Fukuda M et al. Molecular cloning and functional analysis of scavenger receptor zebrafish CL-P1. *Biochim Biophys Acta.* 1810, 1150-1159 (2011)
- 27) Bulla R et al. The complement system at the embryo implantation site: friend or foe? *Front Immunol.* 3:55 (2012)
- 28) Agostinis C et al. An alternative role of C1q in cell migration and tissue remodeling: contribution to trophoblast invasion and placental development. *J Immunol.* 185, 4420-4429 (2010)
- 29) Bossi F et al. A non-complement-fixing antibody to $\beta 2$ glycoprotein I as a novel therapy for antiphospholipid syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 111, 4209-4214 (2014)
- 30) Rooryck C et al. Mutations in lectin complement pathway genes *COLEC11* and *MASP1* cause 3MC syndrome. *Nat Genet.* 43, 197-203 (2011)
- 31) Yoshizaki T et al. Comparison of human blood concentrations of collectin kidney 1 and mannan-binding lectin. *J Biochem.* 151, 57-64 (2012)
- 32) Takahashi K et al. Elevated plasma CL-K1 level is associated with a risk of developing disseminated intravascular coagulation (DIC). *J Thromb Thrombolysis.* 38, 331-338 (2014)
- 33) Henriksen ML et al. Heteromeric complexes of native collectin kidney 1 and collectin liver 1 are found in the circulation with MASPs and activate the complement system. *J Immunol.* 191, 6117-6127 (2013)