

補体

補
体
Vol.56
No.1

(2019年8月)

■ 第56回 日本補体学会学術集会講演集 …… 集会長 大澤 勲
Proceedings of the 56th Japanese Complement Symposium

招待講演 1 [Hereditary angioedema: from treatment of symptoms to restoration of health]
………… Hilary Longhurst

招待講演 2 [The risk of infection in congenital and acquired deficiencies of complement]
………… Sanjay Ram

ランチオンセミナー [遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema; HAE) —診療の進歩と最新の診療ガイドライン—]
………… 堀内孝彦

補体学会企画 [補体検査プロジェクト報告]
………… 日高義彦、大谷克城

シンポジウム 1 [広がる補体の可能性 —基礎研究・病態—]
………… 中尾実樹、大谷克城、村上良子

シンポジウム 2 [広がる補体の可能性 —臨床研究—]
………… 澤井俊宏、齋藤 滋、黒田 宙

一般社団法人
日本補体学会

日
本
補
体
学
会

日本補体学会

The Japanese Association for Complement Research

補体 VOL. 56. No.1 (2019)

目次

■ 第 56 回日本補体学会学術集会講演集

第 56 回日本補体学会学術集会の開催によせて	集会長 大澤 勲・・・	1
参加案内	・・・	2
日程表	・・・	7
プログラム	・・・	9
招待講演 1 「Hereditary angioedema: from treatment of symptoms to restoration of health」	Hilary Longhurst・・・	17
招待講演 2 「The risk of infection in congenital and acquired deficiencies of complement」	Sanjay Ram・・・	18
ランチョンセミナー 「遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema; HAE) —診療の進歩と最新の診療ガイドライン—」	堀内孝彦・・・	20
補体学会企画 「補体検査プロジェクト報告」	日高義彦、大谷克城・・・	21
シンポジウム 1 「広がる補体の可能性 —基礎研究・病態—」	中尾実樹、大谷克城、村上良子・・・	25
シンポジウム 2 「広がる補体の可能性 —臨床研究—」	澤井俊宏、齋藤 滋、黒田 宙・・・	29
一般演題	・・・	33
■ 日本補体学会優秀賞候補者募集のお知らせ	・・・	70
■ 日本補体学会奨励賞候補者募集のお知らせ	・・・	71
■ 一般社団法人日本補体学会 入会のご案内	・・・	72
■ 一般社団法人日本補体学会 会員登録事項変更届	・・・	74
■ 一般社団法人日本補体学会 定款	・・・	75
■ 一般社団法人日本補体学会 細則	・・・	90
■ 日本補体学会学会誌 論文投稿規定	・・・	93
■ 一般社団法人日本補体学会 学会誌の転載許諾基準および転載許諾申請方法	・・・	96
■ 一般社団法人日本補体学会 賛助会員・理事一覧	・・・	99
■ 編集後記	・・・	100

第 56 回日本補体学会学術集会の開催によせて

第 56 回日本補体学会学術集会 集会長

大澤 勲

埼友会埼友草加病院 院長

この度、令和元年 8 月 23 日（金）、24 日（土）に、東京都中央区日本橋・コングレススクエア日本橋において、第 56 回日本補体学会学術集会を開催させていただくことになりました。図らずも 5 月に改元があり、令和最初の学術集会となりました。また、国道 1 号線の起点である日本橋にて、「広がる補体の可能性」をテーマに据えましたが、幸運と思うとともに、大変な重圧も感じております。私どものリクエストに対し、ご快諾頂いた講師および座長の先生方、貴重な一般演題をご応募いただいた先生方に心より感謝申し上げます。

今回のプログラムは、補体の基礎的視点、臨床的視点を広く議論し、学びができるよう意図して組み立てました。1 日目の招待講演では、英国 Addenbrooke 病院の Hilary Longhurst 先生より、近年欧米を中心に治療選択肢が急速に増えている遺伝性血管性浮腫（HAE）についてご講演いただきます。2 日目の招待講演は、米国 Massachusetts 大学より Sanjay Ram 先生をお招きし、補体の最も重要な役割である生体防御における先天的・後天的補体欠損と感染のメカニズムについてご講演いただきます。シンポジウムは 1 日目を基礎系、2 日目を臨床系に分け、魚類の補体、コレクチン、発作性夜間ヘモグロビン尿症（GPI アンカー欠損症）、C3 腎炎、妊娠、視神経脊髄炎など多分野の最新の理解や視点を、各エキスパートの先生方からご講演いただく予定です。そのほか、2 日目はランチョンセミナーにて、わが国の HAE の診療状況とガイドラインについて九州大学の堀内孝彦先生よりご解説いただきます。また、学会企画として、多くの症例解析に貢献している補体検査プロジェクトの報告がなされます。

一般演題は、今回のテーマを反映し、多角的視点からの演題が集まりました。従来より本会で注目されてきた腎疾患、移植、血栓性微小血管症、HAE、補体欠損症はもとより、産科、循環器、皮膚科、眼科領域の発表もあり、活発な討論が期待されます。また、特に若い研究者のご発表が目立つ印象で、わが国の補体学の進歩に大変心強い印象を持っています。

恒例の懇親会は、1 日目の夕刻に学会会場の上の階で行います。日本橋の夜景を見ながら、有意義な意見交換の場となれば幸いです。最後に、開催にあたり、共催セミナーや広告などご協力いただきました企業の皆様はこの場をお借りして感謝申し上げます。本学術集会にたくさんの皆様のご参加をお待ちするとともに、「補体」の理解が一層深まり、皆様に楽しんでいただけるよう祈っております。

第 56 回日本補体学会学術集会 参加案内

会 場 コングレスクエア日本橋 2 階 ホール
http://congres-square.jp
住所: 〒103-0027 東京都中央区日本橋 1-3-13
TEL: 03-3275-2090

受 付 1 日目: 8 月 23 日 (金) 12:00~17:00
2 日目: 8 月 24 日 (土) 8:30~15:40
コングレスクエア日本橋 2 階

参 加 費 一般 5,000 円
学生 (研修医) 2,000 円
全員懇親会 3,000 円

発 表 方 法

- ・全て口頭発表、PC プレゼンテーションで行います。
- ・一般演題は、発表 10 分、討論 5 分です。
- ・セッション開始 30 分前までに、PC 受付・試写をお済ませください。
- ・データ持込 (USB メモリーに限る) もしくは PC 本体持込にてお願いいたします。
- ・発表データのファイル名は、[演題番号+氏名]としてください。
- ・会場には以下の PC を準備いたします。
OS : Windows
アプリケーション : PowerPoint 2007/2010/2013/2016
- ・動画を含む場合、あるいはファイルの互換性に問題が予想される場合は、ご自身の PC 本体をお持込ください。
- ・メディアを介したウィルス感染の事例がありますので、最新のウィルス駆除ソフトでチェックしてください。
- ・PC 本体持込の場合
接続には、Mini D-sub15 ピン 3 列コネクタ (通常のモニター端子) が必要となります。PC 本体の外部モニター出力端子の形状を必ず確認し、必要な場合は専用の接続アダプターをご持参ください。また、電源アダプターをご持参ください。
万一の場合に備え、必ずバックアップ用のデータ (CD-R、USB メモリー) をご持参ください。

理 事 会 8 月 24 日 (土) 7:30~8:50 (3 階 カンファレンスルーム A)
総 会 8 月 24 日 (土) 11:20~11:50 (2 階 ホール)
懇 親 会 8 月 23 日 (金) 18:15~ (3 階 ホール)

優 秀 賞 第 56 回日本補体学会学術集会に応募された演題発表者の中から、原則 1 名を優秀賞として選考し、顕彰します。優秀賞受賞者には、賞状と副賞（10 万円：複数の場合は折半）を賞与します。総会の中で表彰式を行います。

奨 励 賞 第 56 回日本補体学会学術集会に応募された学生（大学院・大学院生または 35 歳以下の研究者）の演題発表者の中から、原則 1 名を奨励賞として選考し、顕彰します。奨励賞受賞者には、賞状と副賞（5 万円：複数の場合は折半）を賞与します。閉会の辞の前に表彰式を行います。

交通費補助 学生参加者（筆頭発表者）には、交通費の補助があります。演題送付の際に「交通費補助希望」と明記いただいた方が対象です。なお、一般演題受領通知にお申し出受領の表記がない方で、希望される方は 8 月 9 日（金）までに運営事務局までご連絡ください。

運営事務局 hotai2019@nextinnovationpartners.com までご連絡ください。

年 会 費 会員で年会費未納の方および新たに入会される方は、学術集会会場受付に、日本補体学会事務局受付を併設いたしますので、そちらでご納入ください。

一般：5,000 円

学生：3,000 円（学生証身分証明書をご用意ください）

【一般社団法人日本補体学会 事務局】

〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1

公立大学法人和歌山県立医科大学 分子遺伝学講座内

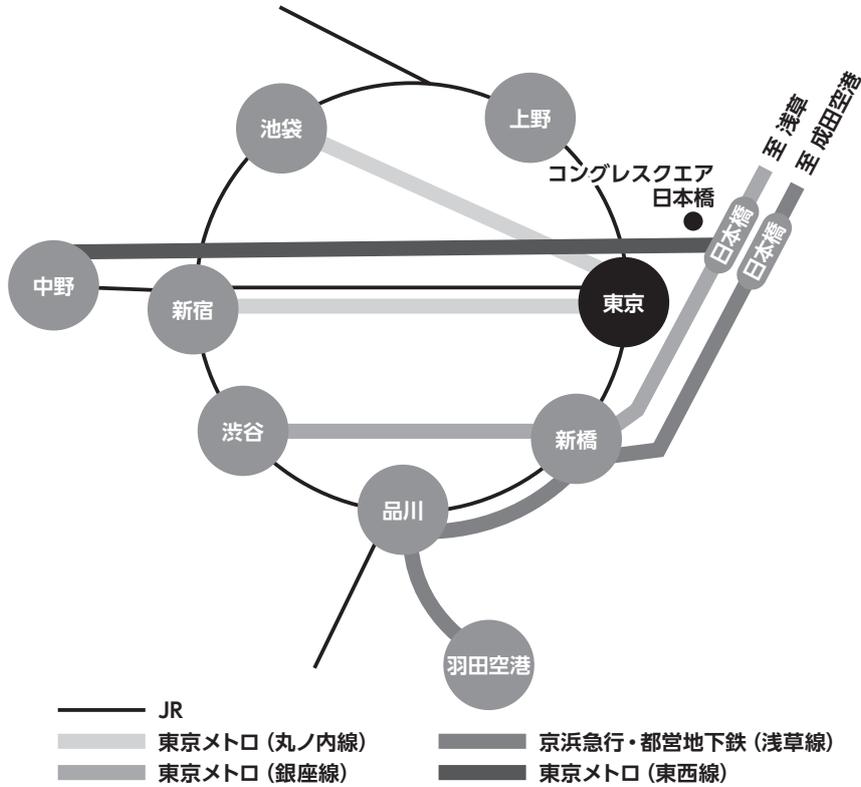
事務局長 井上徳光

E-mail : hotai-gakkai@umin.ac.jp

TEL & FAX : 073-488-5775

アクセス

〈コングレスクエア日本橋〉
東京都中央区日本橋 1-3-13

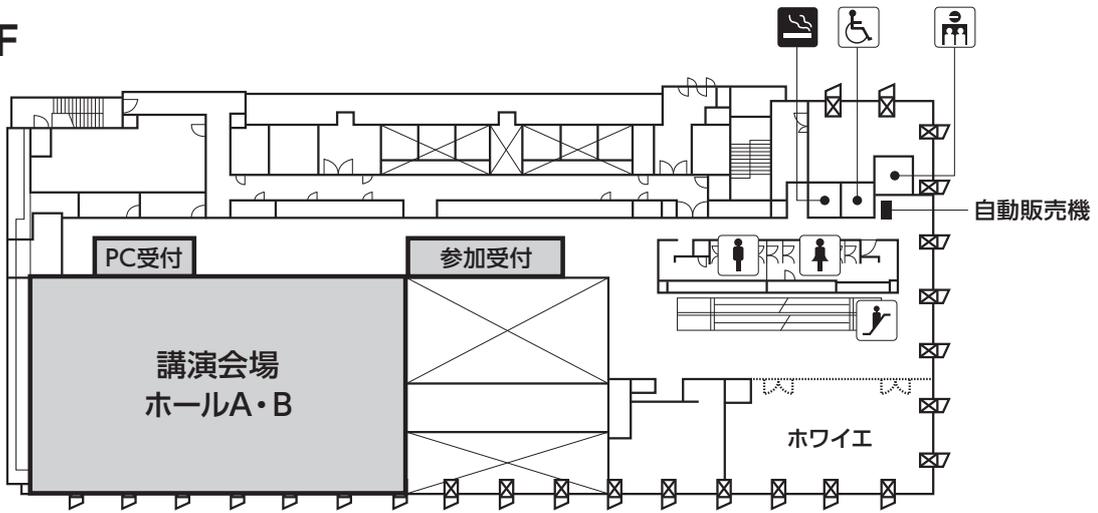


- 東京メトロ銀座線・東西線・都営浅草線「日本橋」駅 B9出口 直結
- JR線「東京」駅 徒歩5分
- 東京メトロ半蔵門線「三越前」駅 B5出口より徒歩3分

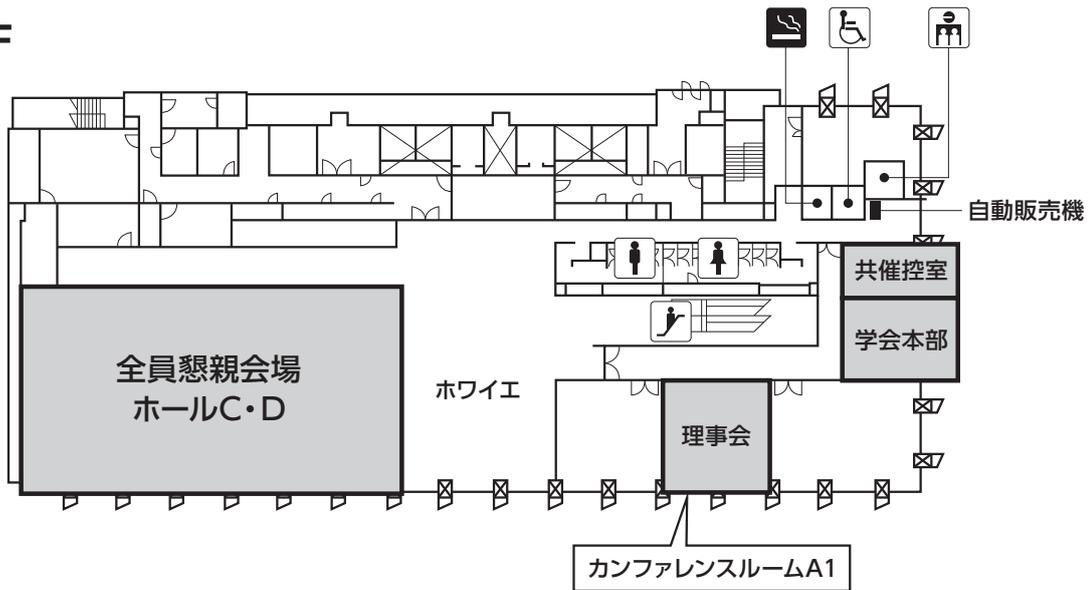


フロア図

2F



3F



Proceeding of the 56th Japanese Complement Symposium
(2019)



第 56 回
日本補体学会
学術集会
講演集

会 期 : 2019年8月23日(金)・24日(土)
会 場 : コンgressクエア日本橋 2階ホール
(東京都中央区日本橋 1-3-13)
集会長 : 埼友会埼友草加病院 院長 大澤 勲
〒340-0041 草加市松原 1-7-22
TEL : 048-944-6111 (代)
E-Mail : i.osawa@saiyukai.com

日 程 表

8月23日(金) 12:00 開場

13:00 ~ 13:10	開会の辞 大澤 勲
13:10 ~ 14:10	セッションA「腎疾患」 O-1 ~ O-4 座長：水野正司、遠藤守人
14:10 ~ 15:25	セッションB「ワクチン・補体関連疾患」 O-5 ~ O-9 座長：堀内孝彦、大谷克城
15:25 ~ 15:35	休憩
15:35 ~ 16:50	シンポジウム1「広がる補体の可能性—基礎研究・病態—」 SY1-1 ~ SY1-3 座長：木下タロウ、中尾実樹
16:50 ~ 17:00	休憩
17:00 ~ 18:00	招待講演1 「Hereditary angioedema: from treatment of symptoms to restoration of health」 演者：Hilary Longhurst 座長：大澤 勲
全員懇親会 18:15 ~ 3階ホール	

8月24日(土) 8:30 開場

9:00 ~ 9:45	セッションC「動物モデル」 O-10 ~ O-12 座長：今井優樹
9:45 ~ 10:45	セッションD「補体第2経路、補体欠損症」 O-13 ~ O-16 座長：塚本 浩、村上良子
10:45 ~ 10:50	休憩
10:50 ~ 11:15	補体検査プロジェクト報告 「検査受諾状況と遺伝子検査」演者：日高義彦 「補体関連タンパク質検査」 演者：大谷克城 座長：井上徳光
11:15 ~ 11:20	休憩
11:20 ~ 11:50	総会・優秀賞表彰
11:50 ~ 12:00	休憩
12:00 ~ 13:00	ランチョンセミナー「遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema; HAE) —診療の進歩と最新の診療ガイドライン— 演者：堀内孝彦 座長：若宮伸隆 共催：武田薬品工業株式会社
13:00 ~ 13:15	休憩
13:15 ~ 14:15	招待講演2 「The risk of infection in congenital and acquired deficiencies of complement」 演者：Sanjay Ram 座長：西村純一 共催：サノフィ株式会社
14:15 ~ 14:20	休憩
14:20 ~ 15:35	シンポジウム2「広がる補体の可能性—臨床研究—」 SY2-1 ~ SY2-3 座長：関根英治、尾田高志
15:35 ~ 15:40	休憩
15:40 ~ 16:55	セッションE「凝固・虚血・移植」 O-17 ~ O-21 座長：宮田敏行、日高義彦
16:55 ~ 17:10	奨励賞表彰・閉会の辞 若宮伸隆、大澤 勲

第 56 回日本補体学会学術集会 プログラム

第 1 日 8 月 23 日 (金)

開会の辞

13:00 ~ 13:10

第 56 回日本補体学会学術集会 集会長 大澤 勲

セッション A 「腎疾患」

13:10 ~ 14:10

座長：水野正司（名古屋大学大学院医学系研究科 腎不全システム治療学寄附講座）
遠藤守人（八戸学院大学 人間健康学部）

O-1 マンノース結合レクチン阻害薬は志賀毒素による尿細管障害を軽減する

尾崎将之¹⁾、春日井大介¹⁾、松田直之¹⁾、Gregory Stahl²⁾

¹⁾ 名古屋大学大学院医学系研究科 救急・集中治療医学分野、

²⁾ プリガム・アンド・ウィメンズ病院

O-2 腎機能障害による血中 C5b-9 濃度への影響

山下良子¹⁾、小島 博¹⁾、鈴木康弘¹⁾、佐藤由香¹⁾、大島亜樹²⁾、安田宜成¹⁾、丸山彰一¹⁾、
水野正司^{1,2)}

¹⁾ 名古屋大学大学院医学系研究科 腎臓内科、

²⁾ 名古屋大学大学院医学系研究科 腎不全システム治療学

O-3 Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits
(PGNMID) における補体活性化経路の検討

関 紗也加¹⁾、木原正夫¹⁾、井下博之²⁾、高木美幸¹⁾、大澤 勲³⁾、鈴木祐介¹⁾

¹⁾ 順天堂大学医学部 腎臓内科、

²⁾ 社会医療法人社団順江会 江東病院 腎臓内科 / 血液浄化センター、

³⁾ 埼玉草加病院 腎・透析内科

O-4 肥満関連腎症における補体解析

井下博之、大澤 勲、本田大介、眞野 訓、杖下紀更、鈴木祐介、富野康日己
順天堂大学医学部 腎臓内科

座長：堀内孝彦（九州大学病院別府病院 内科）

大谷克城（酪農学園大学 農食環境学群 食と健康学類 臨床栄養学研究室）

O-5 ワクチン接種局所での炎症と血中細胞外小胞および補体成分との関連

押海裕之、福島 好

熊本大学大学院生命科学研究部 免疫学講座

O-6 妊娠高血圧症候群における補体マーカー検査と補体関連遺伝子解析の検討

根木玲子^{1,2)}、宮田敏行³⁾、伊田和史¹⁾、小西 妙²⁾、中西篤史²⁾、吉松 淳²⁾、小亀浩市⁴⁾、大谷克城⁵⁾、日高義彦⁶⁾、若宮伸隆⁷⁾、井上徳光⁶⁾

¹⁾ 国立循環器病研究センター 周産期遺伝相談室、

²⁾ 国立循環器病研究センター 周産期婦人科、³⁾ 国立循環器病研究センター 脳血管内科、

⁴⁾ 国立循環器病研究センター 分子病態部、⁵⁾ 酪農学園大学 農食環境学群 食と健康学類、

⁶⁾ 和歌山県立医科大学 分子遺伝学講座、⁷⁾ 酪農学園大学 医学・生理学研究室

O-7 加齢黄斑変性の病態におけるレクチン経路の関与の可能性

大森智子¹⁾、大口泰治²⁾、町田 豪¹⁾、石田由美¹⁾、加藤 寛²⁾、石龍鉄樹²⁾、関根英治¹⁾

¹⁾ 福島県立医科大学 免疫学講座、²⁾ 福島県立医科大学 眼科学講座

O-8 Plasminogen 遺伝子に変異を持つ遺伝性血管性浮腫：新たな一家系の報告

薬師寺泰匡¹⁾、橋村知波²⁾、堀内孝彦³⁾

¹⁾ 岸和田徳洲会病院 救命救急センター、

²⁾ 国立病院機構九州医療センター 臨床研究センター、

³⁾ 九州大学病院別府病院 免疫・血液・代謝内科

O-9 遺伝性血管性浮腫の診断時における血液検査反復の意義

本田大介¹⁾、大澤 勲^{1,2)}、中村裕也²⁾、後藤博道²⁾、富野康日己^{1,3)}、鈴木祐介¹⁾

¹⁾ 順天堂大学医学部 腎臓内科、²⁾ 埼玉草加病院 腎臓内科、³⁾ 医療法人社団 松和会

シンポジウム 1 「広がる補体の可能性－基礎研究・病態－」

15:35 ～ 16:50

座長：木下タロウ（大阪大学微生物病研究所 籾本難病解明寄附研究部門）

中尾実樹（九州大学大学院農学研究院 水族生化学）

SY1-1 魚類補体研究の最近の進展と動向

中尾実樹

九州大学大学院農学研究院 生命機能科学部門

SY1-2 コレクチンと補体

大谷克城

酪農学園大学 農食環境学群 食と健康学類 臨床栄養学研究室

SY1-3 赤血球と補体：発作性夜間ヘモグロビン尿症をはじめとする GPI 欠損症

村上良子

大阪大学微生物病研究所 籾本難病解明寄附研究部門

招待講演 1

17:00 ～ 18:00

座長：大澤 勲（埼玉会埼玉草加病院 院長）

Hereditary angioedema: from treatment of symptoms to restoration of health

Hilary Longhurst

Addenbrooke's Hospital, Cambridge University Hospitals NHS

座長：今井優樹（名古屋市立大学大学院医学研究科 免疫学分野）

O-10 Increased Complement 3 with Suppression of miR-145 Induces the Synthetic Phenotype in Vascular Smooth Muscle Cells from Spontaneously Hypertensive Rats

Lan Chen¹⁾, Noboru Fukuda^{2,3)}, Tomoyasu Otsuki³⁾, Masanori Abe³⁾

¹⁾ Division of Cell Regeneration and Transplantation, Department of Functional Morphology, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan,

²⁾ Research Center, Nihon University, Tokyo, Japan,

³⁾ Division of Nephrology Hypertension and Endocrinology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan

O-11 TWIST1- 補体 C3 は間葉系組織の脱分化を引き起こし高血圧病態および腎臓線維化に関与している

大月伯恭¹⁾、福田 昇¹⁾、根岸英理子¹⁾、遠藤守人²⁾、阿部雅紀¹⁾

¹⁾ 日本大学医学部 腎臓高血圧内分泌内科学、

²⁾ 八戸学院大学 人間健康学部人間健康学科学

O-12 C3a 受容体アンタゴニストはヒストンにより惹起された急性肺障害を改善した

石橋和晃¹⁾、水野智博¹⁾、長野文彦^{2,1)}、今井優樹³⁾、丸山彰一²⁾、永松 正¹⁾、水野正司⁴⁾

¹⁾ 名城大学薬学部 薬効解析学、²⁾ 名古屋大学大学院医学系研究科 腎臓内科学、

³⁾ 名古屋市立大学大学院医学研究科 免疫学、

⁴⁾ 名古屋大学大学院医学系研究科 腎不全システム治療学

座長：塚本 浩（新小倉病院 リウマチ科）

村上良子（大阪大学微生物病研究所 難病難病解明寄附研究部門）

O-13 C3 陽性 /IgA 陰性皮膚 leukocytoclastic vasculitis - C3 皮膚症？ -

富田茂樹^{1,2)}、鳥山 茜^{1,2)}、泉 浩¹⁾、佐伯春美²⁾、本田大介³⁾、木村有太子⁴⁾、須賀 康⁴⁾

¹⁾ 順天堂大学医学部附属浦安病院 病理診断科、²⁾ 順天堂大学医学部 病理・腫瘍学講座、

³⁾ 順天堂大学医学部附属浦安病院 腎・高血圧内科、

⁴⁾ 順天堂大学医学部附属浦安病院 皮膚科

O-14 補体副経路を標的とした右心不全および心室性不整脈に対する新たな治療法の開発

伊藤章吾¹⁾、湯浅慎介¹⁾、小室 仁¹⁾、勝木俊臣¹⁾、木村 舞¹⁾、岸野喜一¹⁾、楠本 大¹⁾、橋本寿之¹⁾、鈴木邦道²⁾、柚崎通介²⁾、福田恵一¹⁾

¹⁾ 慶應義塾大学医学部 循環器内科、²⁾ 慶應義塾大学大学院医学研究科 生理学

- O-15 日本補体学会に依頼のあった先天性補体欠損症疑い患者の補体異常
福森泰雄^{1,2)}、日高義彦^{1,2)}、中村道子^{1,2)}、大谷克城³⁾、若宮伸隆³⁾、塚本 浩⁴⁾、井上徳光^{1,2)}
¹⁾ 日本補体学会検査事務局、²⁾ 和歌山県立医科大学医学部 分子遺伝学、
³⁾ 酪農学園大学 農食環境学群 食と健康学類、⁴⁾ 新小倉病院 リウマチ科

- O-16 播種性淋菌感染を来した補体第7因子欠損の1例
植田康敬¹⁾、萩谷英大^{2,3)}、影山美沙紀³⁾、米田菜乃香⁴⁾、木村圭吾⁴⁾、永澤元規³⁾、
中神太志^{3,5)}、西 功⁴⁾、大谷克城⁶⁾、西村純一¹⁾、井上徳光⁷⁾、若宮伸隆⁸⁾、金倉 譲¹⁾、
楽木宏実³⁾
¹⁾ 大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学、²⁾ 岡山大学病院 総合内科・総合診療科、
³⁾ 大阪大学大学院医学系研究科 老年・総合内科学、⁴⁾ 大阪大学医学部附属病院 臨床検査部、
⁵⁾ 大阪大学医学部附属病院 感染制御部、⁶⁾ 酪農学園大学 臨床栄養学
⁷⁾ 和歌山県立医科大学 分子遺伝学講座、⁸⁾ 酪農学園大学 医学・生理学

補体検査プロジェクト報告

10:50 ~ 11:15

座長：井上徳光（和歌山県立医科大学 分子遺伝学講座）

検査受諾状況と遺伝子検査

日高義彦^{1,2)}、井上徳光^{1,2)}、中村道子^{1,2)}、福森泰雄²⁾、大谷克城³⁾、若宮伸隆³⁾
¹⁾ 和歌山県立医科大学 分子遺伝学講座、²⁾ 日本補体学会検査事務局、
³⁾ 酪農学園大学 農食環境学群 食と健康学類

補体関連タンパク質検査

大谷克城¹⁾、井上徳光^{2,3)}、日高義彦^{2,3)}、中村道子^{2,3)}、福森泰雄³⁾、若宮伸隆¹⁾
¹⁾ 酪農学園大学 農食環境学群 食と健康学類、
²⁾ 和歌山県立医科大学 分子遺伝学、³⁾ 日本補体学会検査事務局

総会・優秀賞表彰

11:20 ~ 11:50

ランチョンセミナー

12:00 ~ 13:00

座長：若宮伸隆（酪農学園大学 農食環境学群 食と健康学類）

遺伝性血管性浮腫（Hereditary angioedema; HAE）

—診療の進歩と最新の診療ガイドライン—

堀内孝彦^{1,2)}、大澤 勲³⁾
¹⁾ 九州大学病院別府病院 病院長、²⁾ NPO 法人血管性浮腫情報センター、
³⁾ 埼玉草加病院 腎・透析内科

共催：武田薬品工業株式会社

座長：西村純一（大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学）

The risk of infection in congenital and acquired deficiencies of complement

Sanjay Ram

Division of Infectious Diseases and Immunology, Department of Medicine, University of Massachusetts

共催：サノフィ株式会社

座長：関根英治（福島県立医科大学 免疫学講座）

尾田高志（東京医科大学八王子医療センター 腎臓内科）

SY2-1 C3 腎炎因子：過去・現在・未来

澤井俊宏

滋賀医科大学 小児科学

SY2-2 正常妊娠および異常妊娠における補体

齋藤 滋

富山大学 学長

SY2-3 視神経脊髄炎病態への補体関与と補体標的治療の現況

黒田 宙

みやぎ県南中核病院 脳神経内科

東北大・医・大学院 神経内科

座長：宮田敏行（国立循環器病研究センター 脳血管内科）

日高義彦（和歌山県立医科大学 分子遺伝学講座）

O-17 致死性血栓症における補体 3 型受容体の関与

長野文彦^{1,2)}、水野智博²⁾、横江優貴¹⁾、唐澤宗稔¹⁾、竹内悠馬²⁾、永松 正²⁾、丸山彰一¹⁾、坪井直毅³⁾

¹⁾ 名古屋大学大学院医学系研究科 腎臓内科学、²⁾ 名城大学薬学部 薬効解析学研究室、

³⁾ 藤田医科大学医学部 腎臓内科学

O-18 敗血症患者における補体活性化の播種性血管内凝固症に対する影響

安部智大、落合秀信

宮崎大学医学部附属病院 救命救急センター

- O-19 肝虚血再灌流障害における補体制御の有効性
日下部治郎¹⁾、秦 浩一郎¹⁾、Yi Wang²⁾、玉木一路¹⁾、田嶋哲也¹⁾、宮内英孝¹⁾、上本伸二¹⁾
¹⁾ 京都大学大学院医学研究科 肝胆膵・移植外科、
²⁾ Alexion Pharmaceuticals Inc., New Haven, CT
- O-20 C1q および C3d 補体結合性 de novo HLA class II ドナー特異的抗体の epitope 解析
山中和明、橋本光男、木下朋子、藤田友梨、松村聡一、今中岳洋、吉田栄宏、岸川英史、
西村憲二
兵庫県立西宮病院 腎疾患総合医療センター
- O-21 腎移植後 TMA 患者の血中補体マーカー及び関連遺伝子を評価する多施設共同研究
(第2報)
藤山信弘^{1,14)}、田崎正行²⁾、葛原宏一³⁾、松本明彦⁴⁾、原 悠太⁵⁾、原田 浩^{6,14)}、豊田麻理子⁷⁾、
岩見大基⁸⁾、乾 政志⁹⁾、齋藤 満¹⁰⁾、奥見雅由^{11,14)}、齋藤和英^{2,14)}、渡井至彦^{12,14)}、
井上徳光¹³⁾、若宮伸隆¹³⁾、佐藤 滋^{1,14)}
¹⁾ 秋田大学医学部附属病院 腎疾患先端医療センター、²⁾ 新潟大学医学部 泌尿器科学講座、
³⁾ 大阪急性期・総合医療センター 泌尿器科、⁴⁾ 東京大学医学部 泌尿器科、
⁵⁾ 信州大学医学部附属病院 腎臓内科、⁶⁾ 市立札幌病院 腎臓移植外科、
⁷⁾ 熊本赤十字病院 腎臓内科、⁸⁾ 北海道大学医学部 泌尿器科、
⁹⁾ 東京女子医科大学八千代医療センター 泌尿器科、¹⁰⁾ 秋田大学医学部 腎泌尿器科学講座、
¹¹⁾ 東京女子医科大学 泌尿器科、¹²⁾ 名古屋第二赤十字病院 移植外科、¹³⁾ 日本補体学会、
¹⁴⁾ 腎移植後 TMA サポートチーム

奨励賞表彰・閉会の辞

16:55 ~ 17:10

日本補体学会 理事長 若宮伸隆

第56回日本補体学会学術集会 集会長 大澤 勲

Hereditary angioedema: from treatment of symptoms to restoration of health

Dr. Hilary Longhurst

Hereditary angioedema is a disorder with high morbidity and significant mortality, occurring as a result of unpredictable angioedema episodes which, if untreated, last several days. [1].

In the last 10 years, improved understanding of the aetiology and natural history of the angioedema attacks has enabled better control of the disorder. Acute attacks can be controlled by C1 inhibitor replacement or by inhibition of the contact pathway with icatibant, a bradykinin B2 receptor blocker, or with ecallantide, a kallikrein inhibitor [2]. These treatments may safely be self-administered by the patient, enabling treatment in the earliest stages of the angioedema attacks, thus preventing development of severe or prolonged symptoms [3]. For those with frequent or disabling attacks despite optimal acute attack treatment, prophylaxis is indicated. Traditional prophylaxis with attenuated androgens, tranexamic acid or intravenous C1 inhibitor is not completely effective and may be inconvenient or incur unacceptable risk of adverse effects. Newer prophylactic strategies produce long term inhibition of kallikrein or replace C1 inhibitor subcutaneously, with much improved efficacy and tolerability [4-6]. The possibility of restoring those with hereditary angioedema to full health is now within our sights.

References

1. Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet*. 2012; 379(9814):474-81. PMID:22305226.
2. Longhurst H, et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1131-1140. PMID:28328347.
3. Longhurst HJ, et al. HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010 6(1):22. PMID:20667125
PMC2922091.
4. Banerji A, et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 320(20):2108-2121. PMID: 30480729.
5. Aygören-Pürsün E, et al. Oral Plasma Kallikrein Inhibitor for Prophylaxis in Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2018;379(4):352-362. PMID:30044938.
- 6: Longhurst H. Optimum Use of Acute Treatments for Hereditary Angioedema: Evidence-Based Expert Consensus. *Front Med (Lausanne)*. 2018 ;4:245. PMID: 29594115

The risk of infection in congenital and acquired deficiencies of complement

Sanjay Ram, MBBS

Division of Infectious Diseases and Immunology, Department of Medicine, University of Massachusetts, Worcester, MA 01605, U.S.A.

Complement is an ancient arm of host innate immune defenses against infections. The past three decades have witnessed the discovery of several new roles of complement beyond fighting infections, including modulating adaptive immune responses, clearance of apoptotic cells and immune complexes that contribute to autoimmunity, neural synaptic pruning, organogenesis, effects on tumor growth and metastasis and regulation of metabolism. Recently, dysregulation of complement has been implicated in the pathogenesis of several diseases, including age-related macular degeneration, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and atypical hemolytic uremic syndrome. Excessive complement activation also contributes to tissue injury and end-organ damage in conditions such as C3 glomerulopathies, cold agglutinin disease, Guillain-Barré syndrome, hyperacute transplant rejection and myasthenia gravis. The recognition of the central role of complement in the pathophysiology of these diseases and the clinical success enjoyed by eculizumab, an inhibitor of C5, has spurred the development of several other therapeutic molecules that target different arms of the complement cascade.

Caution must be exercised with the use of complement inhibitors, given the pivotal role for complement in combating infections. The risk of infection associated with complement deficiencies is derived largely from epidemiologic observations in the rare instances of persons with inherited defects of complement. Deficiencies in the classical pathway (CP) and C3 are associated with an increased risk of sino-pulmonary, bloodstream and meningeal infections with *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Neisseria meningitidis*. Infections in persons with alternative and terminal pathway defects are confined largely to recurrent, invasive Neisserial infections. Therapeutic blockade of C5 is associated with an ~2000-fold increased incidence of invasive meningococcal infections, many of which have occurred despite vaccination and antibiotic prophylaxis. A number of cases of disseminated gonococcal infections and invasive disease with otherwise non-pathogenic Neisseriae have also been described in individuals on eculizumab treatment. Studies in vitro have shown that the lack of C5a generation fails to support opsonophagocytic killing even in immunized individuals when C5 activation is blocked, which may explain

their heightened risk of infection. Selective blockade of the CP or alternative pathway (AP) alone offers the theoretical advantage of permitting sufficient C3 activation through the other pathways and subsequent membrane attack complex-mediated killing of meningococci. Accordingly, blocking only the AP permits antibody (Ab)-mediated killing through the CP. Selective blockade of C1s of the CP abrogated meningococcal killing in non-immune serum, but permitted bacterial killing in whole blood containing specific anti-capsular Ab through the AP (termed Ab-mediated AP activation). Similarly, the presence of anti-pneumococcal capsule Ab in CP-blocked serum also permitted Ab-mediated AP activation and

C3 deposition, which supported killing of bacteria in whole blood. Thus, vaccination with capsule conjugate meningococcal and pneumococcal vaccines could mitigate the risk of these infections when the CP or AP alone are blocked.

As the role of complement in various disease states is elucidated, targeting complement proteins offers promising therapeutic avenues. However, it is important to be vigilant for infectious complications in these patients. Appropriate immunizations, judicious pre-emptive antibiotic treatment, and most importantly, education of patients and medical providers about the risks and early signs of infection will help mitigate these risks. GZJP.CAD.19.05.0379

遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema; HAE) —診療の進歩と最新の診療ガイドライン—

堀内孝彦^{1),2)}、大澤 勲³⁾

¹⁾ 九州大学病院別府病院 病院長、²⁾ NPO 法人血管性浮腫情報センター、

³⁾ 埼玉草加病院 腎・透析内科

Guideline for hereditary angioedema (HAE)

Takahiko Horiuchi^{1),2)}, Isao Ohsawa³⁾

¹⁾ Director, Kyushu University Beppu Hospital ²⁾ The Center for Research, Education, And Treatment of angioEdema (CREATE), a specified Non-profit Corporation

³⁾ Division of Nephrology, Internal Medicine, Saiyu Soka Hospital

<はじめに>

血管性浮腫は、突発的に起こる皮下組織・真皮深層の浮腫であり遺伝性に生じるものを遺伝性血管性浮腫 (HAE) とよぶ。皮膚、消化管、咽頭・喉頭など全身に生じて、激しい腹痛や窒息を生じうる。

2019年3月厚労省原発性免疫不全症候群研究班 (野々山班) において堀内を中心に Minds に準拠した診療ガイドラインを作成した。本講演では HAE における注目すべきトピックスを解説するとともに、新たに作成された HAE 診療ガイドラインを紹介する。

<トピックス>

近年、HAE に関するいくつかの注目すべき進歩があった。一つは診断の進歩である。C1 インヒビター (C1-INH) 欠損による従来タイプに加え、C1-INH 正常のタイプがあることがわかった。遺伝子異常も解明されつつあり、わが国でもプラスミノーゲン異常が同定された¹⁾。

治療においても進歩があった。一つは C1-INH 製剤 (ベリナート P) が外科的処置に際して予防投与が可能になったことであ

る。もう一つの進歩は新しい作用機序の薬剤であるイカチバントが臨床の現場で使えるようになったことである。

<診療ガイドライン>

こうした進歩をふまえてガイドラインが策定、改訂されている。わが国初の HAE 診療ガイドラインは 2010 年補体研究会 (現、日本補体学会) によって作成された。これは大井洋之先生 (日本補体学会名誉会員) の強いリーダーシップのもとで誕生した²⁾³⁾。2014 年改訂版⁴⁾をへて、今回の Minds 準拠の新ガイドラインが提案された。HAE をめぐる進歩は近年著しく、今後も日本補体学会が中心になってガイドラインをアップデートする必要がある。

<文献>

- 1) Yakushiji Y, et al. *Allergy* 2018
- 2) Horiuchi T, et al. *Allergol Int* 61: 559, 2012
- 3) 堀内孝彦. 補体 51(1):16, 2014
- 4) 堀内孝彦. 補体 51(2):24, 2014

補体検査プロジェクト報告 ～検査受諾状況と遺伝子検査～

日高義彦^{1,2)}、井上徳光^{1,2)}、中村道子^{1,2)}、福森泰雄²⁾、大谷克城³⁾、若宮伸隆³⁾

¹⁾和歌山県立医科大学 分子遺伝学講座、²⁾日本補体学会検査事務局、

³⁾酪農学園大学 農食環境学群 食と健康学類

A report of acceptance condition and genetic analysis in complement examination system.

Yoshihiko Hidaka^{1,2)}, Norimitsu Inoue^{1,2)}, Yasuo Fukumori²⁾, Katsuki Ohtani³⁾, Nobutaka Wakamiya³⁾

¹⁾ Department of Molecular Genetics, Wakayama Medical University

²⁾ Laboratory section, The Japanese Association for Complement Research

³⁾ Dept. of Food Science and Human wellness, Rakuno Gakuen University

[はじめに]

昨年の本学術集會にて、日本補体学会が施行している補体検査システムにおける検査受諾状況について報告した。今回、その後のアップデートデータと、TMA 遺伝子検査から見えてきたものを報告する。

[方法]

補体検査システム稼働後から 2019 年 5 月までの 3 年 6 か月間の検査受諾状況について、年別の受諾件数と、疾患カテゴリー毎（血栓性微小血管症（TMA）、補体欠損症、C3 腎症、遺伝性血管性浮腫（HAE））の年別、年齢別、男女別のデータを集計した。また、TMA 遺伝子検査において、非典型尿毒症症候群（atypical hemolytic uremic syndrome; aHUS）の原因遺伝子とされている 13 遺伝子（*CFH*、*CFHR1-5*、*CFI*、*MCP*、*C3*、*CFB*、*DGKE*、*THBD*、*PLG*）について、①疾患関連 rare variant 保有人数、②TMA を aHUS（疑）群と二次性 TMA（疑）群に分けての各群の rare variant 保有率、③データベース（DB）別（京大 HGVD と ExAC(all)）で比較の rare variant の検出率、を検討した。なお、variant については、4 段階（1.病因であると強く疑われる、

2.病因の疑いがある、3.病因か不明、4.病因ではない）で評価し、4 段階評価 1 または 2 と判定したものを疾患関連 rare variant とした。また、アレル頻度は、3 つの DB（京都大学 HGVD（日本人約 1,200 人）、ExAC(all)（全世界約 60,000 人）、ExAC(esat asia）（東アジア人約 4,300 人））で評価し、アレル頻度 0.005 未満のものを rare variant とした。

[結果]

年別・疾患別の検査受諾件数を図 1 に、疾患カテゴリー毎の年齢別、性別の検査受諾件数を図 2 に示す。受諾総数は 281 件だった。

TMA 遺伝子検査における検討対象者は 64 人（aHUS（疑）28 人、二次性 TMA（疑）36 人）だった。3 つの DB 全てにおいての rare variant を有していたのは 64 人中 14 人（保有率 0.22）で、疾患関連 rare variant 4 人（保有率 0.06）、疾患関連不明 rare variant（同評価で 3）10 人（保有率 0.16）だった。疾患関連 rare variant は、aHUS（疑）群 28 人中 3 人（0.11）に、二次性 TMA（疑）群 36 人中 1 人（0.03）に認められた。DB 別の rare variant 検出率の比較では、TMA 全例（64 例）を対象とした

場合、京大 HGVD では 19/64=0.297、ExAC(all)では 41/64=0.641 と、両 DB 間で検出率に差がみられた (p<0.001)。同様に、aHUS (疑) 群 (28 例) では京大 HGVD で 10/28=0.357、ExAC(all)で 18/28=0.643 (p=0.033)、二次性 TMA (疑) 群 (36 例) では京大 HGVD で 9/36=0.250、ExAC(all)で 23/36=0.639 (p<0.001) であった。

[考察]

受諾件数は経年的に増加し、補体検査システム認知度の広がりによるものと考えられた。昨年と今年受諾状況からは、今後は年 120 件前後の受諾件数が見込まれると考えられた。

TMA 遺伝子検査の解析からは、わが国では欧米

と異なり、aHUS も含めて、TMA における疾患関連 rare variant の検出率は低く、疾患との関連が不明な rare variant を含めても高くはなかった。DB 別の検討から、わが国では欧米で rare variant とされている variant の保有者が一定数存在することが示唆され、rare variant の評価には人種を考慮した DB を使用することが重要であり、疾患原因か否かの判断にも注意を要すると考えられた。

[利益相反]

本研究は、アレクシオンファーマ合同会社及び CSL ベーリング株式会社との受委託研究により行われている。

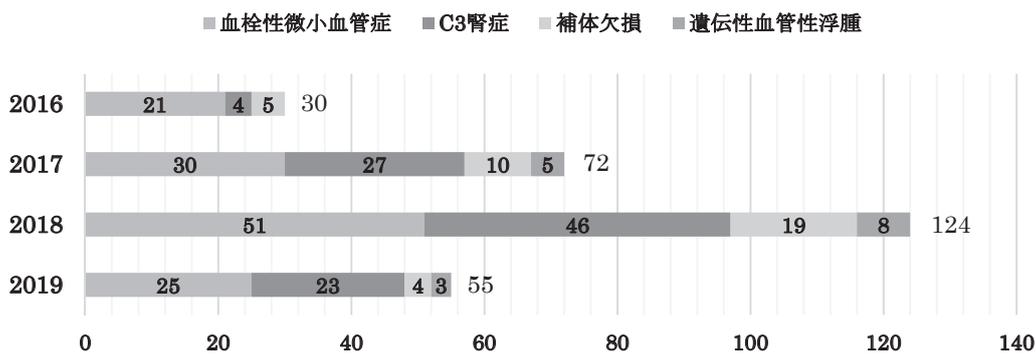
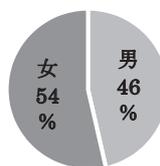
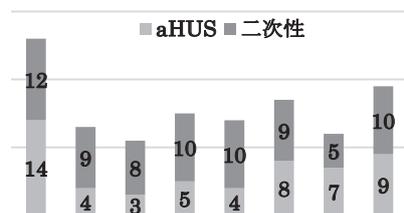
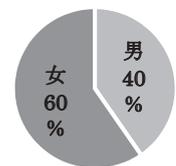
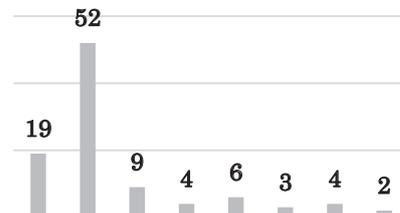


図 1 年別・疾患別の検査受諾件数

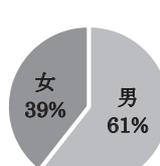
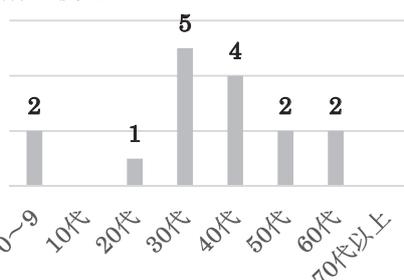
血栓性微血管症 (TMA)



C3 腎症



補体欠損症



遺伝性血管性浮腫

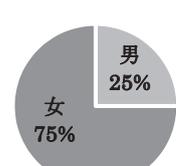
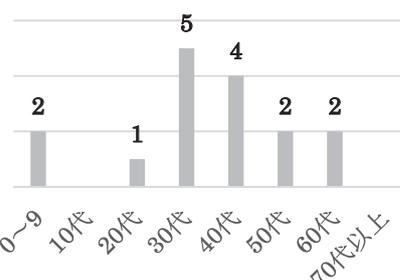


図 2 疾患カテゴリー毎の年齢別、性別の検査受諾件数

補体検査プロジェクト報告 ～補体関連タンパク質検査～

大谷克城¹⁾、井上徳光^{2,3)}、日高義彦^{2,3)}、中村道子^{2,3)}、福森泰雄³⁾、若宮伸隆¹⁾

¹⁾ 酪農学園大学 農食環境学群 食と健康学類、

²⁾ 和歌山県立医科大学 分子遺伝学、³⁾ 日本補体学会検査事務局

Complement examination project report ~ Complement related protein examination ~

Katsuki Ohtani¹⁾, Norimitsu Inoue^{2,3)}, Yoshihiko Hidaka^{2,3)},

Michiko Nakamura^{2,3)}, Yasuo Fukumori³⁾ and Nobutaka Wakamiya¹⁾

¹⁾ Food Science and Human Wellness, Rakuno Gakuen University,

²⁾ Molecular Genetics, Wakayama Medical University

³⁾ Laboratory section, The Japanese Association for Complement Research

日本補体学会は 2015 年に「新しい補体検査システムの構築による補体関連疾患の包括的登録と治療指針確立」を目的として、補体検査プロジェクトが開始された。これまで補体関連疾患の病態解明や新規診断法の開発のための補体検査値のデータベースの構築および検査の国際標準化を目指して、補体関連タンパク質検査に取り組んできた。当時、国内で測定可能な補体検査は、C3, C4, CH50 などごく一部に限られていたが、欧米を中心に補体関連疾患の診断に有用な検査の開発が行われてきた。現在、20 項目の補体関連タンパク質の国際標準化が進められている。

国際補体学会は、国際標準化に向けて次の①～⑤の 5 つのサブクラスに分けて、20 項目の補体関連検査の整備を提案している。

- ① 補体因子：C3, C4, C1q
- ② 機能：CH50, 第 2 経路(AP)活性, レクチン経路(LP)活性
- ③ 制御因子：CFH, CFI, C1-インヒビター蛋白, C1-インヒビター活性
- ④ 自己抗体：抗 C1q, 抗 C1-インヒビター(IgG/A/M), 抗 CFH, C3Nef
- ⑤ 活性化産物：C3dg, C3a, Bb (Ba), sC5b-9

本学会では、C3, C4, CH50, sC5b-9, Ba, C5a, CFH, 抗 CFH, CFI および C1-インヒビター活性の 10 項目について、現在、検査を行っているが、他の項目についても世界水準で検査が行えるよう検討を進めている。

国内での検査の標準化については、上記 10 項目について 49 名の健常人で基準範囲を作成し、検査を進めている。今後 100 名の健常人での基準範囲の再設定を目指している。

2016 年度から、国際標準化に参加し、国際補体学会の外部精度評価 (EQA: External Quality Assessment) において、補体検査の妥当性評価を受けている。これまでに、現在国内で検査を行っている 9 項目 (C5a を除く) に加え、C1q、第 2 経路(AP) 活性、レクチン経路(LP) 活性、C1-インヒビター蛋白の 4 項目についても認証を受けている。今後、新たな項目についても基準範囲を作成し、検査項目に挙げていく予定である。

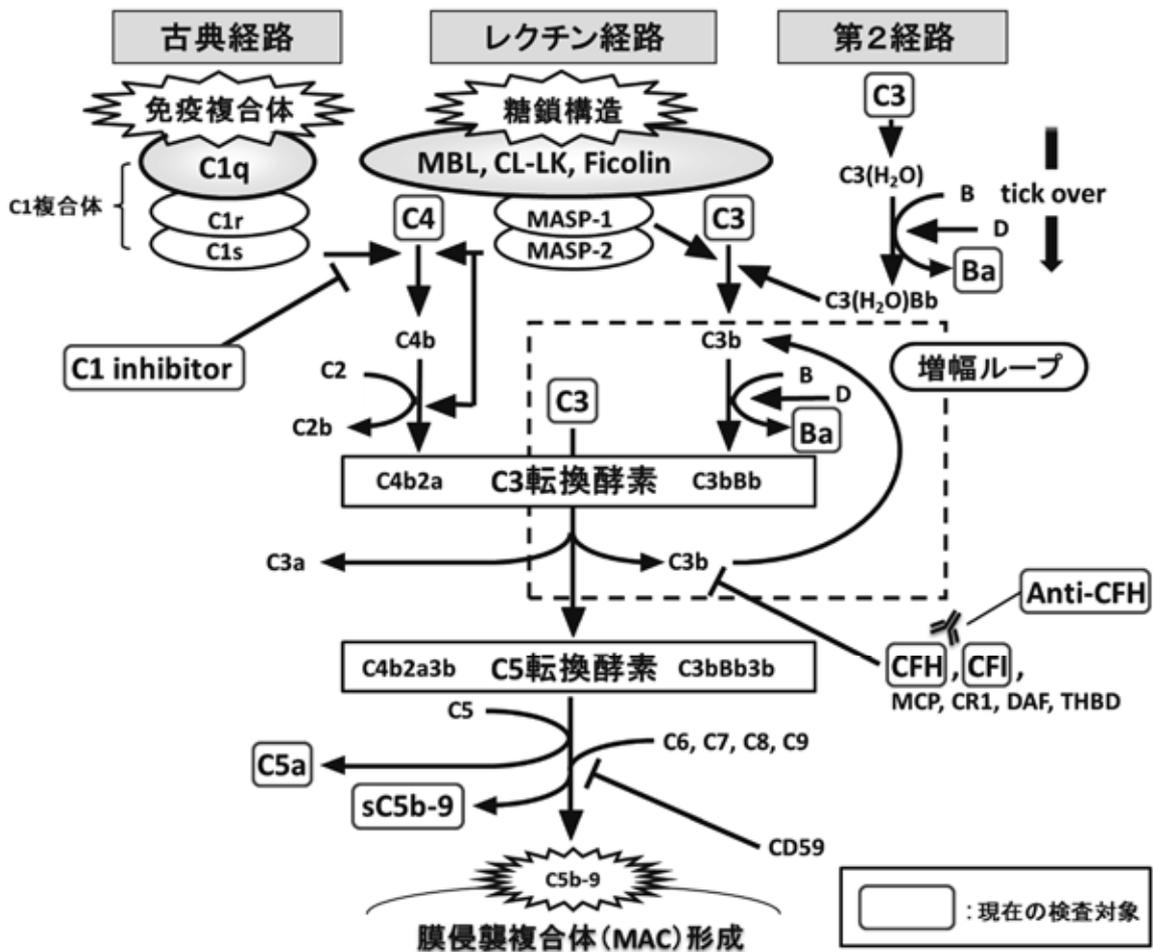
検査の実施状況については、疾患カテゴリーとして、血栓性微小血管症 (TMA)、補体欠損症、C3 腎症 (C3G)、遺伝性血管性浮腫 (HAE)、妊娠高血圧症候群などについて、これまでに受け入れた検体のべ数は 376 検体である (2019 年 5 月末現在)。補

体欠損症については、遺伝子検査に基づき、欠損因子添加による回復試験を行った。C5、C6、C7、C9欠損疑いについて、それぞれ欠損補体因子の添加によりCH50の活性化の回復により評価を行った。これまでに、C5(1検体)、C6(1検体)、C7(3検体)、C9(7検体)欠損疑いについて全ケースで回復が確認できた。

これまでの補体関連タンパク質検査の進捗状況について報告する。

[利益相反]

本研究は、アレクシオンファーマ合同会社及びCSL ベーリング株式会社との受委託研究により行われている。



魚類補体研究の最近の進展と動向

中尾実樹

九州大学大学院農学研究院 生命機能科学部門

Current research progress in the complement system of fish

Miki Nakao

Department of Bioscience and Biotechnology, Faculty of Agriculture, Kyushu University

[はじめに]

最も原始的な脊椎動物である魚類は、哺乳類補体を構成する3つの活性化経路（古典経路、レクチン経路、第二経路）および溶解経路から成る、哺乳類とほぼ同等に発達した補体系を備えている。しかしながら、補体成分アイソタイプの多様性、補体活性化制御因子の構成、第二経路への依存度など、魚類補体には哺乳類と異なる特徴が明らかになりつつある。本稿では、硬骨魚類および軟骨魚類を用いた補体研究の近年における進展を紹介し、今後の展望を議論したい。

[硬骨魚類]

硬骨魚類のうち、私達が通常目にする「さかな」は、最も主要なグループである真骨魚類（条鰭亜綱：新鰭下綱：真骨類）に属する。真骨類は、その系統発生の初期に1回の全ゲノム重複を経験したためか、遺伝子の多様性に富み、多くの魚種でC3やC7など複数の補体成分が、多重化した遺伝子によってコードされている。これら多重化した補体成分アイソタイプの機能的な分化については十分に解明されているとは言えないが、C3やC4の異物への結合、B因子の発現パターンなど、機能的な多様化によって、自然免疫による異物認識の多様化等に貢献している可能性がある。補体成分が多様化している一方で、補体制御因子のレパートリーは哺乳類と比べてむしろ乏しく、それらの作用機構に興味を持たれる。

[軟骨魚類]

主に Nurse shark やドチザメなどをモデルとして、補体の研究が進められてきた。近年、ドチザメが機能的なC5タンパク質を欠損することが報告されており、C5による炎症亢進や溶解経路による細胞傷害活性を欠くモデル動物として興味深い。また、イヌザメ、トラザメ、シュモクザメなど全ゲノム情報が利用できる種も増加しており、補体成分の同定が一層進むと期待される。

[円口類]

狭義では魚類には含まれないが、脊椎動物の最も原始的な現存種として、円口類（無顎類）は補体の進化を理解する上で重要なモデル生物である。その補体系は明確な古典経路と溶解経路の活性を欠くが、円口類独特の抗原受容体である Variable Lymphocyte Receptorによる補体活性化経路の存在が示唆されている。

[展望]

魚類のような原始的な脊椎動物における補体の活性化機構・オプソニン化・炎症反応の解析は、補体系の進化を理解するためだけでなく、補体反応の新たなメカニズム・制御法を見つけるためにも、哺乳類と相補的なモデル動物実験として期待される。

コレクチンと補体

大谷 克城

酪農学園大学 農食環境学群 食と健康学類

Role of collectins in the complement activation pathway

Katsuki Ohtani

Food Science and Human Wellness, Rakuno Gakuen University

コレクチンは、コラーゲン様構造とカルシウム依存性に糖鎖構造をパターン認識するC型レクチン構造を有するタンパク質であり、ヒトでは MBL、肺サーファクタントタンパク質の SP-A および SP-D、CL-L1、CL-K1、CL-P1 の 6 種類が存在する。MBL、CL-L1、CL-K1 は、MASP (MBL-associated serine protease) を介してレクチン経路により、CL-P1 は古典経路と第二経路により補体活性化に関わる。MBL 同様にコラーゲン様構造とフィブリノーゲン様構造を有するレクチンであるフィコリンは病原体の表面糖鎖と結合することにより補体活性化経路のレクチン経路を活性化する生体防御因子として知られている。

CL-K1 と CL-L1 は分泌型タンパク質であり、遺伝学的に近縁で遺伝子の相同性が高く、ヘテロコンプレックス CL-LK 形成している。血中ですでに MASP-1/3 および MASP-2 と結合して存在しており、*in vitro* では、糖鎖や負電荷を帯びたリガンドと結合することにより、遊離の MASP-2 と結合し、C4 の活性化を開始することによりレクチン経路の活性化を担うことが最近明らかになった。また、Rooryck らの研究において、CL-K1 または MASP-3 のいずれかの欠損が、顔面、生殖器、腎機能、精神障害、四肢の異常などのさまざまな症状を特徴とする 3MC (Mingarelli、Malpuech、Michels および Carnevale 症候群) 症候群として知られる稀な常染色体劣性遺伝疾患を引き起こすことが示された。近

年、同患者において CL-L1 遺伝子の変異も明らかとなり、レクチン経路の活性化が胚発生に不可欠であることが示されている。3MC 症候群の発見により個体形成時にも、補体系分子が連動して機能し全身の形態形成や神経発生に関与するという新しい概念が現在提唱されている。

他の全てのコレクチンが可溶性であるのに対して、CL-P1 は、II 型膜貫通タンパク質であり、コレクチンとスカベンジャー受容体の両方の機能を有し主に胎盤や網膜に発現する分子である。微生物や変性 LDL などと結合することにより食作用を媒介することが知られている。最近の研究において、CL-P1 が電荷依存的に CRP を含むペントラキシンファミリー蛋白に結合することを見出し、C1q を介して補体活性化経路の古典経路の活性化し、さらにプロパージンによる第 2 経路を活性化する可能性を明らかにした。正常細胞では CRP は補体制御因子の H 因子を動員することにより、膜障害性複合体 (MAC) 形成が阻害され、細胞傷害はおこらないが、H 因子の欠損または機能不全があると傷害を起こすことが知られていることから、CL-P1 を介した補体活性化の調節が治療の標的となると考えられる。

このように、これまで生体防御因子として考えられていたコレクチンが、形態形成や様々な疾患に関連することが明らかになってきたので、最新の知見を含めてコレクチンと補体の関わりについて紹介する。

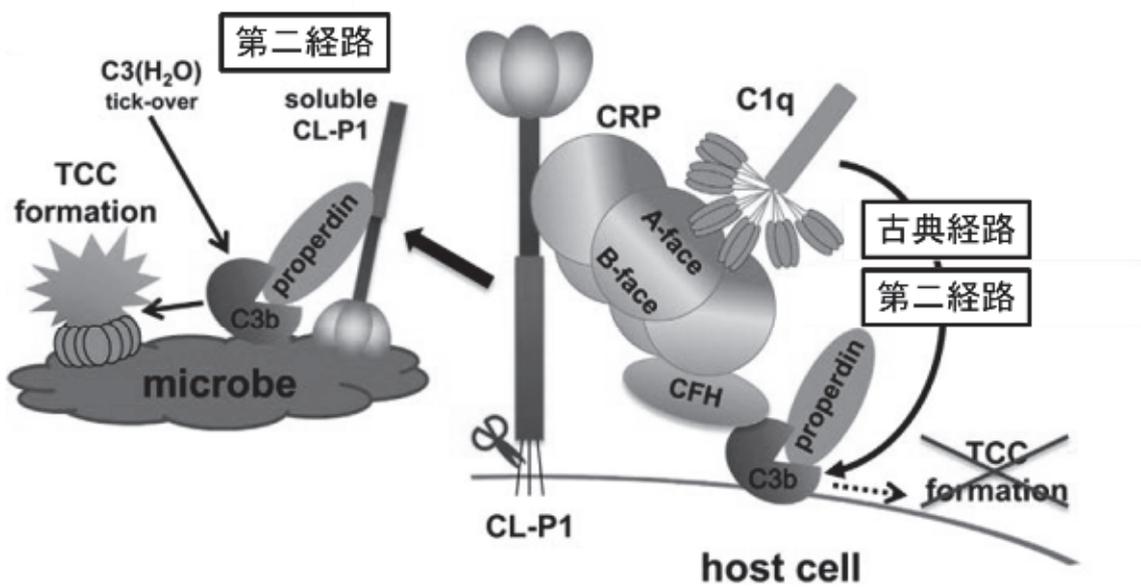
[利益相反]

業等はありません。

演題発表に関連し、開示すべき COI 関係にある企



補体活性化に関わるコレクチン分子の構造



CL-P1による補体活性化

赤血球と補体：発作性夜間ヘモグロビン尿症をはじめとする GPI 欠損症

村上良子

大阪大学微生物病研究所 藪本難病解明寄附研究部門

Complement and GPI deficiencies with focus on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Yoshiko Murakami

Endowed Chair Yabumoto Department of Intractable Disease Research, Research Institute for
Microbial Diseases, Osaka University

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) は造血幹細胞の *PIGA* 遺伝子の体細胞突然変異を原因とし、溶血性貧血、深部静脈血栓症、骨髄不全を 3 主徴とする血液疾患である。*PIGA* は GPI アンカー生合成の最初の遺伝子で、変異により機能がなくなると細胞表面上のすべての GPI アンカー型タンパク質 (GPI-AP) が欠損する。3 主徴のうち溶血性貧血と深部静脈血栓症は補体制御因子である DAF と CD59 が GPI-AP であることから、異常細胞表面では欠損しており補体の活性化が制御できないことに起因する症状である。CD59 は補体活性カスケードの最終産物である Membrane attack complex (MAC) 形成を阻害することにより、DAF は膜上の C3 転換酵素の崩壊を促進させることにより赤血球を保護している。それぞれの単独欠損症の症状から溶血発作の阻止に関しては CD59 がより重要であることがわかっている。治療の第一選択薬は補体因子 C5 に対するヒト化単クローン抗体、エクリズマブであるが最近この適応疾患が広がっていて製薬各社が様々な補体阻害薬を開発している。

GPI-AP 生合成と修飾に関わる遺伝子は 27 個同定されているが、大部分の PNH 患者の原因遺伝子は *PIGA* である。その理由は *PIGA* のみが X 染色体上の遺伝子で男女とも機能的アレルは 1 本で 1 回の体細胞突然変異で GPI 欠損細胞になるためと考えられる。しかし最近、*PIGT* を責任遺伝子とする PNH が複数例見つかри、いずれも遺伝的に 1 本のアレルに変異があるところに、造

血幹細胞において体細胞突然変異が起こり 20 番染色体の *PIGT* 周辺領域の欠損が起こって発症したものであった。国内症例では PNH の診断前 15 年以上にわたって蕁麻疹、発熱、関節痛、腹痛、無菌性髄膜炎などの自己炎症症状を来していたが PNH 診断後エクリズマブの投与によりこれらの炎症も治まった。*PIGT* は GPI トランスアミダーゼ複合体の 1 因子で、その欠損により前駆タンパク質への GPI アンカーの付加が起らないので細胞表面の GPI-AP の発現が欠損する。完成した GPI アンカーはタンパク質が付加されないまま細胞表面に運ばれる。このフリー GPI の *PIGT* 欠損細胞上の発現が補体活性化とともにインフラマソームの活性化を来し自己炎症を起していると考えられる。各ステップの欠損細胞でそれぞれ小胞体に蓄積されている GPI 中間体が細胞表面に発現していることが知られているが *PIGA* は生合成の最初のステップなのでそのような発現はない。今後さらに他の遺伝子を責任遺伝子とする PNH が見つかる可能性があるが、欠損細胞表面に発現する GPI 中間体によって多彩な症状を来すことが予想される。これらは PNH の新しいサブタイプとして従来の *PIGA* を責任遺伝子とする PNH と区別する必要がある。

またいずれの PNH においても体細胞突然変異によって出現した GPI 欠損細胞はクローナルに増加することによって初めて PNH を発症する。そのメカニズムについては未だに明解な解答がえられていないが、最近の知見を紹介したい。

C3 腎炎因子：過去・現在・未来

澤井俊宏

滋賀医科大学 小児科学

C3 nephritic factor: past, present and future

Toshihiro Sawai

Pediatrics, Shiga University of Medical Science

[はじめに]

1969年にSpitzerらが初めて報告したC3腎炎因子(C3 nephritic factor, C3NeF)は、補体系のC3転換酵素C3bBbに対するIgG型またはIgM型の自己抗体である。本来は短時間で崩壊するC3bBbに結合し、安定化させることで補体第二経路(AP)の持続的かつ異常な活性化の端緒となり、C3腎症の発症に関与すると考えられている¹⁾。C3腎症に確立された治療法はなく、ステロイド薬や免疫抑制薬など種々の治療法が試みられるが、腎不全に至る危険性が高い予後不良の慢性糸球体腎炎である。

[C3NeF研究の歴史]

Spitzerらは、膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)患者の血清を正常ヒト血清と混合するとC3を分解した観察に基づき、“C3 lytic system”として記載した²⁾。当時、LepowらによるAPの再証明もあり、補体研究は隆盛を極めていた。1970年代後半から1980年代前半は、MPGNやC3NeFに関連する研究が精力的に行われた時期である。基礎医学研究と臨床研究が互いに補いながら知見を積み重ねた^{3,4)}。

[C3NeFの検出]

C3NeFの検出には、ヒツジ赤血球を用いた溶血試験、C3分解産物を検出する方法、マイクロプレート上に形成したC3bBbへの結合試験を組み合わせ実施される。国際補体学会の外部精度評価(EQA)においてC3NeFを適切に判定できるのは約半数の機関と報告され、依然として挑戦的な領域といえ、その困難さはC3NeFが関与する疾患の研究におい

て妨げともなった⁵⁾。演者は、スペイン国立生物学研究所Rodríguez de Córdoba教授に師事し、C3NeF測定法を習得した。2018年にEQA認証を得て、C3腎症やMPGN症例の研究に取り組んでいる。

[C3腎症とC3NeF]

1990年以降は分子遺伝学的研究への移行もあり、補体研究におけるC3NeFへの注目は減った。しかし、腎組織の形態的分類に基づくMPGNを、補体制御異常の観点から再分類したC3腎症という新たな疾患概念が2013年に提唱されたことを契機に、APの異常活性化に関与する主要な因子として再び注目されるようになった。

Spitzerらの報告から50年が経過し、我々は補体関連遺伝子や関連蛋白の検査手技を手に入れた。補体を標的にした分子生物製剤が実臨床に応用され始めている。臨床医学系の学会でも補体が関与する疾患の報告が増えつつあり、補体系への関心が増していると実感している。

本シンポジウムでは、C3NeFに関する研究の経緯を振り返りつつ、近年新しく提唱されたC3腎症との関連、臨床現場での利用について考えてみたい。

[文献]

- 1) 澤井俊宏. 日児腎不全誌 38: 1 (2018)
- 2) Spitzer RE. et al. *Science* 164: 436 (1969)
- 3) 本田一穂. 日腎会誌 58: 638 (2016)
- 4) 大井洋之. 日腎会誌 54: 1006 (2012)
- 5) Corvillo F. et al. *Front. Immunol.* 10: 886 (2019)

正常妊娠および異常妊娠における補体

齋藤 滋

富山大学

Compliment system in normal pregnancy and complicated pregnancy

Shigeru Saito

University of Toyama

[はじめに]

妊娠中にはエストロゲンが増加するため、補体の産生が亢進する。一方でリンパ球数は減少し、エストロゲン、プロゲステロン、種々の免疫抑制物質の産生により、細胞性免疫は低下する。妊娠中に増加する補体は、この細胞性免疫の低下を補い、感染症等に対して防御していると考えられている。一方、流産や妊娠高血圧腎症、自己免疫疾患合併妊娠では、補体系が活性化し、種々の病態を引き起こすことが判ってきている。このため、妊娠合併症の際、血中補体価や補体の活性化を評価する事は、臨床的に重要である。本講演では、妊娠中の補体系につき文献に基づきレビューする。

[方法]

Pub Med 等を用い、妊娠と補体に関する論文を検索し、産婦人科医の立場から取りまとめた。

[結果]

正常妊娠時における血清補体蛋白は C1q を除き増加する。そのため、妊娠中の血清補体価を評価する際、生理的な補体蛋白量増加を加味した上で評価すべきである。ただし、正常妊娠例における血清中補体蛋白の正常域は未だ設定されていない。

抗リン脂質抗体 (APA) 陽性例では、高率に流産や死産が生じる。これらの病態に補体の活性化が強く関与しており、抗 C5a 抗体により、APA で誘導

される流産を減少させる事が、マウスの系で報告されている。また、APA 陽性例では、血栓・塞栓を防止するために、ヘパリンが使用されるが、ヘパリンの流産予防効果は血栓・塞栓の予防よりも、補体活性化の抑制にある事が報告されている。

妊娠高血圧腎症 (Preeclampsia) は、妊娠中に高血圧、蛋白尿を発症する予後不良の疾患である。本疾患の病態にも補体活性化が深く関与している。溶血、肝機能異常、血小板減少を伴う最重症型の HELLP 症候群では、補体遺伝子の変異が約半数に認められる事が判明しており、補体の活性化が病態に直接関与する可能性が高い。

[考察]

補体の活性化が、産科合併症と関連する事が判明してきた。正常妊娠例での血清補体蛋白の正常域を設定した上で、異常妊娠例における血清補体価を評価する必要がある。また、抗 C5a 抗体が HELLP 症候群の一部に認められる aHUS の治療に有効かも判らないので、臨床治験が必要となる。

[結論]

妊娠時の補体系を評価することで、その病態を適格に評価でき、また将来的に治療に応用できるようになるかもしれない。

[文献]

- 1) 齋藤 滋, 他. 日産婦誌. 35: 1981-1990 (1983)
- 2) 齋藤 滋, 他. 産婦人科の世界. 36: 108-110 (1984)
- 3) Girardi G, et al. J.Clin. Invest. 112: 1644-54 (2003)
- 4) Girardi G, et al. Nature Med. 10: 1222-26 (2004)
- 5) Vaught AJ, et al. JCI Insight. 3: e99128 (2018)

視神経脊髄炎病態への補体関与と補体標的治療の現況

黒田 宙

みやぎ県南中核病院 脳神経内科

東北大・医・大学院 神経内科

The pathophysiology and treatment of neuromyelitis optica focusing on the complement system

Hiroshi Kuroda

Department of Neurology, South Miyagi Medical Center

Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Tohoku University

[はじめに]

免疫性神経疾患の中には自己抗体が病態に関わる疾患群が存在し、従来は主にリンパ球および抗体を標的とする治療が行われてきた。近年、これらの疾患群の中に自己抗体のみならず補体活性化が組織傷害発現に深く関わる疾患が存在することが明らかにされ、補体標的治療の臨床応用が始まっている。

[方法] 免疫性神経疾患、とくに視神経脊髄炎病態における補体系の関与および補体系を標的とした治療についてのレビュー。

[結果] 視神経脊髄炎(neuromyelitis optica: NMO)は重度の視神経炎と脊髄炎を主症状とする炎症性神経疾患であり、その病態には水チャネル蛋白アクアポリン 4 (AQP4)に対する自己抗体や活性化補体が深く関与している¹⁾。我々の施設でもこれまでに病理学的検討および脳脊髄液を用いた検討で NMO 病態における補体系の重要性を報告してきた²⁾³⁾。従来 NMO の治療として副腎皮質ステロイド投与や血漿浄化療法が行われていたが、近年難治性 NMO に対する eculizumab の有効性を検証するオープンラベル臨床試験の結果が報告され、年間再発率の低下および身体機能障害進行抑制効果が示された⁴⁾。また他の抗体介在性免疫疾患である重症筋無力症に対す

る小規模臨床試験でも eculizumab の安全性および有効性が示された⁵⁾。これらの結果をふまえ、難治性 NMO を対象とした eculizumab 第 3 相国際共同試験が行われた。試験デザインは無作為化二重盲検試験、対象患者は活動性の高い AQP4 抗体陽性 NMO 患者(再発回数 ≥ 2 回/年あるいは ≥ 3 回/2年)、主要評価項目は臨床的再発までの期間、二次評価項目は年間再発率、障害度、日常生活の質、安全性、忍容性であった。2018 年 9 月に試験結果概要がオンラインで発表され、それによると 48 週において偽薬群での非再発率 63.2%に対し実薬群での非再発率は 97.9%であり、94.2%の再発リスク低減を示した。

[結論]

補体系を標的とした治療が視神経脊髄炎をはじめとする免疫性神経疾患の新たな治療選択肢になりうる。

[文献]

- 1) Fujihara K. et al. *J. Clin. Exp. Neuroimmunol.* 3:58(2012)
- 2) Misu T et al. *Brain.* 130:1224(2007)
- 3) Kuroda H et al. *J Neuroimmunol.* 254:178(2013)
- 4) Pittock SJ et al. *Lancet Neurol.* 12:554(2013)
- 5) Howard JF et al. *Muscle Nerve* 48:76(2013)

マンノース結合レクチン阻害薬は志賀毒素による尿細管障害を軽減する

尾崎将之¹⁾、春日井大介¹⁾、松田直之¹⁾、Gregory Stahl²⁾¹⁾名古屋大学大学院医学系研究科 救急・集中治療医学分野、²⁾ブリガム・アンド・ウィメンズ病院

Human mannose-binding lectin inhibitor prevents Shiga toxin-induced renal tubular injury.

Masayuki Ozaki¹⁾, Daisuke Kasugai¹⁾, Naoyuki Matsuda¹⁾ and Gregory Stahl²⁾¹⁾ Emergency and Critical Care Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine,²⁾ Center for Experimental Therapeutics and Reperfusion Injury, Brigham and Women's Hospital

[はじめに]

志賀毒素産生大腸菌の摂取に起因する溶血性尿毒症候群 (hemolytic uremic syndrome, STEC-HUS) の病態については不明な点が多い。我々は、志賀毒素を投与されたマウスの糸球体濾過の低下において、補体レクチン経路の活性化が関与していることを示唆する結果を以前に報告した¹⁾。一方で、STEC-HUSにおける尿細管障害の発症機序は未解明であり、この機序における補体レクチン経路の活性化をマウスモデルで検証する方針とした。

[方法]

野生型マウスのマンノース結合レクチン (Mannose Binding Lectin, MBL) をノックアウトし、ヒトの MBL をノックインしたマウスが作成されている (MBL2^{+/+}Mbl1^{+/+}Mbl2^{+/+})²⁾。このマウスを用いることでヒト MBL に対する抗体 (3F8) を用いて、レクチン経路の抑制効果を評価する方針とした。志賀毒素(125pg/g)をマウスに腹腔内投与し、STEC-HUS のモデルを作成した (HUS 群)。また MBL2 に対するモノクローナル抗体 3F8 (30 µg/g 体重) を前投与したマウスに対し、志賀毒素を投与した (抗体介入群)。志賀毒素投与後 4 日後に腎機能評価とし、尿細管障害として尿中シスタチン C/クレアチニン比 (Urinary cystatin C-creatinine ratio, UCCR)、形態学的評価としてヘマトキシリンエオジ

ン (HE) 染色などの組織学的評価とした。

[結果]

UCCR は Sham 群で 0.026 mg/mmol、HUS 群で 0.062 mg/mmol、抗体介入群で 0.042 mg/mmol だった。Sham 群より HCU 群で UCCR が有意に高く、抗体介入群は HUS 群に対して UCCR が有意に低下した。組織染色では、HUS 群で尿細管細胞の脱落を認めたが、3F8 群では尿細管傷害が軽減されていた。

[考察]

虚血や薬剤により障害を受けた細胞は altered self として MBL に認識されることが知られている²⁾。志賀毒素による尿細管障害においても、蛋白産生能が障害された細胞を MBL が altered self として認識し、それに引き続いて補体系の活性化とさらなる組織障害が惹起されている可能性がある。本研究は、STEC-HUS における腎尿細管障害において、MBL の関与を示す結果となった。

[結論]

マウスに投与された志賀毒素により、腎尿細管障害が惹起された。抗 MBL2 抗体 3F8 の投与により、腎尿細管障害が低減される可能性が示された。

[文献]

- 1) Ozaki, *et al.* *Kidney Int.*2016;90(4):774-782.
- 2) Pavlov, *et al.* *Am J Pathol.*2014;185(2):347-355.

腎機能障害による血中 C5b-9 濃度への影響

山下良子¹⁾、小島 博¹⁾、鈴木康弘¹⁾、佐藤由香¹⁾、大島亜樹²⁾、安田宜成¹⁾、丸山彰一¹⁾、水野正司^{1,2)}

¹⁾ 名古屋大学大学院医学系研究科 腎臓内科

²⁾ 名古屋大学大学院医学系研究科 腎不全システム治療学

Serum/plasma levels of sC5b-9 in patients with chronic kidney diseases.

Ryoko Yamashita¹⁾, Hiroshi Kojima, Yasuhiro Suzuki, Yuka Sato, Aki Ohshima, Yoshinari Yasuda¹⁾,

Syoichi Maruyama¹⁾, Masashi Mizuno^{1), 2)}

¹⁾ Division of Nephrology, Nagoya University Graduate School of Medicine,

²⁾ Renal Replacement Therapy, Nagoya University Graduate School of Medicine

[はじめに]

近年抗補体薬が臨床応用され、補体の関わる病態について注目が集まっている。腎領域においても aHUS や C3 腎症といった病態に補体活性化異常が関与して腎機能障害に至る疾患がある¹⁾。若年者に発症が多いが、成人発症例もしばしばある。その一部は高齢者であり、背景に CKD を伴う場合もあり得る。つまり、発症時にはすでに腎機能障害を伴っていることもある。KDIGO コンセンサス会議の中でも aHUS や C3 腎症の検査評価推奨項目の一つに血中の sC5b-9 があげられている¹⁾が、背景の腎機能の影響についてこれまで検討されてない。今回我々は、腎硬化症や片腎摘症例、もしくは比較的活動性が低いと考えられる腎炎症例の血液検体を用いて、腎機能障害がある状態で補体、特に sC5b-9 について、腎機能障害による影響があるかを評価した。

[方法]

1) 当院に通院中の患者で、腎機能の評価として 24 時間クレアチニン・クリアランス (24hr Ccre)、イヌリン・クリアランス (Cin) の測定、および日本人の腎機能推算値 (eGFR) を持ち、かつ血清・血漿の両サンプル、活動性の高い腎炎を除外するため蛋白

尿 1g/g・Cr 未満の検体 (n=41) を抽出した。

2) 血清及び血漿 sC5b-9、C3、C4 を ELISA を用いて測定した。また、溶血アッセイにより、CH50 を測定を行った。

3) 腎機能障害を含めた、臨床データと比較検討した。また、症例を Cin<60mL/min/1.73m²(n=21)、Cin>60 mL/min/1.73m²(n=20)の 2 群に分け、検討を行った。

[結果]

1) Cin は sC5b-9、C3、C4、CH50 のいずれとも相関を示さなかった。(図 1~4)

2) 次に腎機能を Cin<60mL/min/1.73m²(n=21)、Cin>60 mL/min/1.73m²(n=20)の 2 群に分け、評価した。sC5b-9、C3、C4、CH50 のいずれも 2 群間に有意差を認めなかった。

[考察]

この結果から蛋白尿の少ない活動性の高い腎炎が存在しない状況では、腎機能障害の sC5b-9、C3、C4、CH50 への影響はない可能性が示唆された。

[文献]

1) Timothy H.J. Goodship. et al. *Kidney International* 91, 539–551(2017)

図 1)

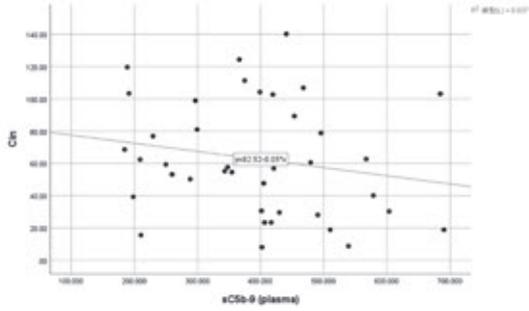


図 2)

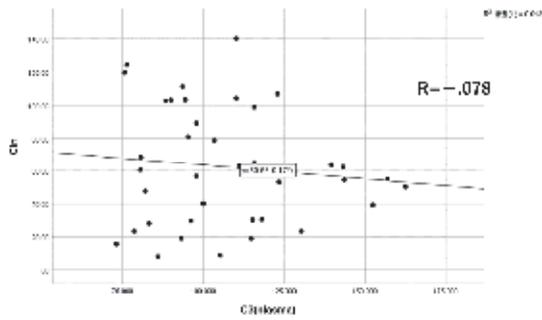


図 3)

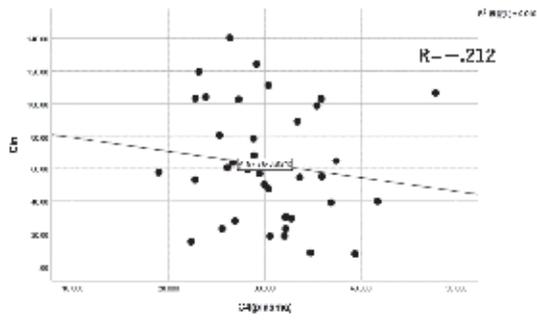
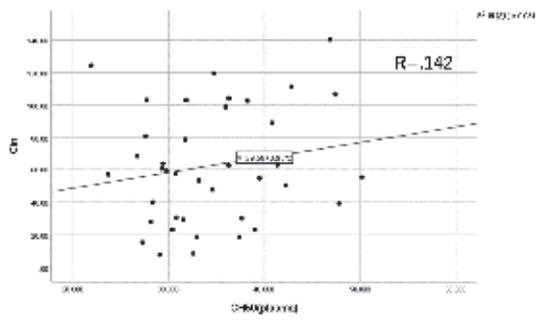


図 4)



Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits (PGNMID)における補体活性化経路の検討

関 紗也加¹⁾、木原正夫¹⁾、井下博之²⁾、高木美幸¹⁾、大澤 勲³⁾、鈴木祐介¹⁾

¹⁾順天堂大学医学部 腎臓内科、²⁾社会医療法人社団順江会 江東病院 腎臓内科/血液浄化センター

³⁾埼玉草加病院 腎・透析内科

A case of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin G deposits associated with classical complement pathway activation.

Sayaka Seki¹⁾, Masao Kihara¹⁾, Hiroyuki Inoshita²⁾, Miyuki Takagi¹⁾ Isao Osawa³⁾, and Yusuke Suzuki¹⁾

¹⁾ Department of Nephrology, Juntendo University Faculty of Medicine,

²⁾ Division of Nephrology/Blood Purification Center, Koto Hospital

³⁾ Nephrology Unit, Saiyu-Soka Hospital

[はじめに]

単クローン性免疫グロブリン関連腎症は単クローン性の免疫グロブリン分子やパラプロテインが糸球体に沈着する疾患群であり、代表的な疾患の一つにPGNMIDがある。PGNMIDは腎障害を引き起こすが、その進展機序については不明な点が多い。

[症例]

43歳、女性。20XX-2年から健康診断で蛋白尿を指摘され、20XX-1年には尿潜血も指摘されるようになったが医療機関を受診していなかった。20XX年10月に人間ドックを受けた際に尿蛋白2+、尿潜血3+、血清Cr 1.02mg/dLであったため、精査目的に当院紹介受診となった。初診時、尿蛋白3.19g/gCr、尿沈渣で赤血球50以上/HPFであり精査加療目的に20XX年12月に入院となった。入院時には尿蛋白6.45g/gCr、尿中赤血球30-49/HPF(糸球体性赤血球中等度)、Cr 0.96mg/dL、eGFR 50.9ml/min、血清アルブミン2.9g/dLとネフローゼ症候群を呈しており、クリオグロブリン血症の臨床検査所見は認めなかった。診断確定のため腎生検を施行したところ、光顕像

で増殖性の変化を呈し、電顕像ではメサングウム領域や内皮下には高電子密度沈着物を認めた。さらに蛍光染色免疫ではIgGとC3、C1qが係締壁を中心に顆粒状に沈着している一方、IgA、IgMの沈着は認めなかった。また、IgGサブクラスと免疫グロブリン軽鎖染色ではIgG1、IgG2、IgG4の沈着は認めず、IgG3およびκ鎖に偏倚した沈着を確認した。以上よりPGNMIDと診断した。

[考察]

IgG3、C1qとC3の糸球体沈着を認める一方、IgG3以外のIgGサブクラスの沈着は認めず、補体古典的経路活性化がPGNMIDの病態を進展させていると考えられた。

[結語]

PGNMIDにおける腎障害の進展機序には補体古典的経路の関与が示唆される。

肥満関連腎症における補体解析

井下博之、大澤 勲、本田大介、眞野 訓、杖下紀更、鈴木祐介、富野康日己
順天堂大学医学部 腎臓内科

Complement analysis in patients with obesity-related glomerulopathy

Hiroyuki Inoshita, Isao Ohsawa, Daisuke Honda, Satoshi Mano, Kisara Tsueshita, Yusuke Suzuki,
Yasuhiko Tomino

Department of Nephrology, Juntendo University Faculty of Medicine,

[はじめに]

[背景]肥満そのものによって起きる腎障害である肥満関連腎症 (ORG)は近年増加傾向であり、一部は末期腎不全へと進行するとの報告がなされている¹⁾。本症の発症機序として、糸球体過剰濾過および糸球体内高血圧が示唆されているが、いまだ詳細な解明はなされていない。一方、血清中の補体 C3 と Body Mass Index (BMI)やメタボリックシンドローム、脂質異常との関連を示す報告が急増している。さらに我々は、IgA 腎症患者において輸出入細動脈などの糸球体外への C3 沈着は、BMI や脂質異常および腎機能と関連していることを明らかにした²⁾。そこで今回我々は、ORG における患者背景および腎臓における C3 沈着について検討した。

[対象・方法]2003年4月から2013年5月まで当院で腎生検を施行し、ORGと診断された全10症例および陰性対照5例(微小変化;minor glomerular abnormalities)を対象とした。ORGの定義は、蛋白尿を呈し、BMIが25kg/m²以上かつ糸球体最大径の平均が200μm以上で、高血圧による腎硬化症や糖尿病性腎症を除外した腎障害とした。

[結果]ORG群では陰性対照と比較し、BMI、糸球体最大径平均、総コレステロール、LDL コレステ

ロール、中性脂肪、空腹時血糖、補体 C3・C4 が有意に上昇していた(p<0.05)。HDL と HbA1c に関しては、有意な差は認められなかった。また、ORG 群では10例中8例で輸出入細動脈に C3 沈着を認め、その割合は陰性対照(5例中1例)と比較し増加していた(p=0.089)。さらに C3 陽性例の輸出入細動脈には C5b-9 および malondialdehyde (MDA)-modified LDL が沈着していた。

[結語]血清中の C3・C4 の増加と輸出入細動脈への C3 沈着は、ORG の発症機序と関連している可能性がある。

[文献]

- 1) Kambham N, et al. *Kidney Int.* 59(4):2001
- 2) Ohsawa I, et al. *Nephrol Dial Transplant.* 28(7):2013

ワクチン接種局所での炎症と血中細胞外小胞および補体成分との関連

押海裕之、福島 好

熊本大学大学院生命科学研究部 免疫学講座

Role of Complement system in extracellular vesicle-mediated regulation of inflammatory responses

Hiroyuki Oshiumi, Yoshimi Fukushima

Department of Immunology, Faculty of Life Sciences Kumamoto University

[はじめに]

感染症の予防にはワクチンが重要な役割を果たす。しかし、その副反応として、接種局所での腫れや痛みなどの炎症症状が知られている。これらの局所での炎症は、炎症性サイトカインの産生により誘導されることが知られているが、副反応が生じる人と生じない人との個人差の原因は、十分に解明されていない。我々は、以前に、血中の細胞外小胞内の免疫制御性 microRNA が炎症性サイトカイン産生に強い影響を与えることを発見した¹⁾。そこで、この microRNA と、ワクチン接種局所での炎症との関連を調べた。また、細胞外小胞による炎症制御には補体成分が関与することを示唆する結果を得ており、補体成分の関与についても検討した。

[方法]

インフルエンザワクチンの接種前（当日～1週間前）に一度採血し、血中細胞外小胞を調整し、その microRNA 濃度を定量 PCR 法により調べた。インフルエンザワクチン接種後の局所での炎症症状についてアンケート形式で回答を得た。補体成分の影響について、血中より回収した細胞外小胞とマクロファージ細胞株 THP-1 を用いて検討した。

[結果]

miR-451a は 14-3-3ζ を標的として IL-6 などの炎症性サイトカインの産生を抑制する。血中細胞外

小胞内 miR-451 量と、ワクチン接種局所での炎症症状との関連を調べると、miR-451a 量の低下と、炎症症状の強さが逆相関した。また、他の免疫制御性 microRNA との関連について調べたところ、4 つの免疫制御性 microRNA が、ワクチン接種局所での腫れや痛みなどの炎症症状と関連することを明らかとした。この 4 つの免疫制御性 microRNA 量をもとに求めた値は、ワクチン接種後の局所での炎症を非常に精度良く予測できることが示唆された。しかし、この値と相関しない個人も存在したことから、microRNA 以外の因子も存在すると予測される。

試験管内の研究では、細胞外小胞には C1q が結合していることが示された。また、細胞外小胞が免疫制御性の microRNA をマクロファージへと伝達する過程では、補体成分が関与することが示唆された。細胞外小胞内の RNA を標識し、マクロファージへの取り込みを顕微鏡で観察したところ、この補体成分が、RNA の取り込みに関与することが示唆された。

[考察]

ワクチン接種後の副反応として局所での炎症は数割の人に現れる。しかし、その個人差の原因は不明であった。本研究から、血中の細胞外小胞内の免疫制御性 microRNA が、この炎症反応と強い関連があることが示唆された。一方で、これらの microRNA だけでは説明はできないことから、他の因子も関与すると考えられる。我々は、補体成分が細胞外小胞

の microRNA を伝達する過程に関与することを示したことから、補体成分の量的な変化も、副反応の有無に関与すると推測される。今後、血中の補体成分の違いも合わせて解析することで、ワクチン接種後の局所での炎症の原因を解明できると期待される。

[結論]

補体成分は血中の細胞外小胞の免疫制御機能に関与しており、ワクチン接種後の炎症過程にも関与すると期待される

[文献]

- 1) Masaaki Okamoto. et al. *J. Biol. Chem.* 293: 18585-18600 (2018)

妊娠高血圧症候群における補体マーカー検査と補体関連遺伝子解析の検討

根木玲子^{1) 2)}、宮田敏行³⁾、伊田和史¹⁾、小西 妙²⁾、中西篤史²⁾、吉松 淳²⁾、小亀浩市⁴⁾、大谷克城⁵⁾、
日高義彦⁶⁾、若宮伸隆⁷⁾、井上徳光⁶⁾

- ¹⁾ 国立循環器病研究センター 周産期遺伝相談室、²⁾ 国立循環器病研究センター 周産期婦人科、
³⁾ 国立循環器病研究センター 脳血管内科、⁴⁾ 国立循環器病研究センター 分子病態部、
⁵⁾ 酪農学園大学 農食環境学群 食と健康学類、⁶⁾ 和歌山県立医科大学 分子遺伝学講座、
⁷⁾ 酪農学園大学 医学・生理学研究室

Biochemical and genetic analysis of complement-related factors in pregnant patients with hypertensive disorders of pregnancy

Reiko Neki^{1),2)}, Toshiyuki Miyata³⁾, Kazufumi Ida¹⁾, Tae Yokouchi-Konishi²⁾, Atsushi Nakanishi²⁾, Jun Yoshimatsu²⁾, Koichi Kokame⁴⁾, Katsuki Ohtani⁵⁾, Yoshihiko Hidaka⁶⁾, Nobutaka Wakamiya⁷⁾ and Norimitsu Inoue⁶⁾

- ¹⁾ Division of Counseling for Medical Genetics, National Cerebral and Cardiovascular Center,
²⁾ Department of Perinatology and Gynecology, National Cerebral and Cardiovascular Center,
³⁾ Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center,
⁴⁾ Department of Molecular Pathogenesis, National Cerebral and Cardiovascular Center,
⁵⁾ Department of Clinical Nutrition, Rakuno Gakuen University,
⁶⁾ Department of Molecular Genetics, Wakayama Medical University,
⁷⁾ Department of Medicine and Physiology, Rakuno Gakuen University

[はじめに]

妊娠合併症である妊娠高血圧症候群(hypertensive disorders of pregnancy, HDP)は、重症化すると脳出血や肝機能・腎機能障害を発症し、妊産婦死亡に繋がることもある。そのメカニズムは血管内皮障害とされるが、その原因は未解明の部分が多く、原因究明と治療法の確立は臨床的に急務である。妊娠高血圧腎症(preeclampsia, PE)は、HDPの一病型で、妊娠 20 週以降に初めて発症した高血圧に尿蛋白を伴うもの、あるいは基礎疾患のない肝機能障害、進行性の腎障害、脳卒中、神経障害、血小板減少などの血液凝固障害、あるいは子宮胎盤機能不全を伴う場合をいう。

近年、欧米から PE 患者に非典型溶血性尿毒症症候群(atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS)

と関連した補体関連遺伝子変異が報告された¹⁾。また最近、modified HAM test という補体制御機能評価法が開発され、aHUS だけでなく HELLP 症候群にも補体制御異常による異常な活性化が報告されている²⁾。HELLP 症候群とは、HDP 関連疾患で、妊産褥婦が溶血(Hemolysis)、肝酵素上昇(Elevated Liver Enzymes)および血小板減少(Low Platelet)をきたす疾患である。さらに妊娠関連 HUS は、主に分娩後に発症することが報告されている³⁾。

HDP の発症メカニズムである血管内皮障害の原因として、補体制御異常に着目し、補体マーカー検査、補体関連因子を中心とした 115 遺伝子の解析を日本補体学会と共同で実施し、その関連性を明らかにすることを目的とした。

[方法]

対象は HDP を、現妊娠もしくは既往妊娠で発症した妊婦とし、前向きに国立循環器病研究センター周産期婦人科で登録した。検討項目は臨床情報、補体関連因子(C3, C4, CH50, sC5b-9, Ba, C5a, CFH, 抗 CFH 抗体)、補体因子と凝固因子を中心とした 115 遺伝子の解析である。採血は原則、HDP 発症時(未発症は登録時)、増悪時(分娩前)、分娩後 1~3 日目と 4~22 日目に実施。本研究は、国立循環器病研究センター倫理委員会承認の後、書面によるインフォームドコンセントを得て行った。なお、今回の研究において、日本補体学会で実施している Thrombotic microangiopathy (TMA) registry や補体検査は、産学連携で実施している(アレクシオンファーマとの委受託研究)。

[結果]

症例の内訳は妊娠高血圧 (gestational hypertension, GH)3 例(重症 1 例)、PE 7 例(重症 5 例)、HDP 既往歴のみで今回未発症 4 例の合計 14 例である。患者背景では、平均母体年齢は 36 歳、初産婦 6 例、平均分娩週数は 37.6 週であった。

解析に当たっては、症例を HDP 未発症群、HDP 非重症群、HDP 重症群に分類した。また時系列として、分娩前、分娩後 3 日まで(産褥早期)、分娩後 4 日以降(産褥後期)に分けて補体関連因子(マーカー)について検討した。健常コントロールとして、日本補体学会により登録された 49 例と比較した。

その結果、C3, C4, CH50 は、特に分娩後 4 日目に高値を示した。補体第二経路の活性化を示す Ba 値は重症 HDP ほど高い傾向を認めた。補体終末経路の活性化を示す sC5b-9 は、妊婦ではいずれのグループでも健常人と比べて高い傾向にあった。重症 HDP に抗 CFH 抗体陽性例を 2 例認めた。

遺伝子解析ではこれまで登録した 14 例中、解析結果の出た 13 例では海外で報告された aHUS と関連する遺伝子のバリエーション(CFH, CFI, CD46,

CFB, C3, THBD, PLG, DGKE)は認めなかった。重症 PE 1 例にアレル頻度の非常に低い C3 変異(D1395E)を認めたが病的意義は不明である。

[考察]

分娩後 4 日目以降では、補体因子 C3, C4, CH50 の値が高値を示す一方、補体制御因子 CFH 値は不変であった。この結果は、妊娠中よりも分娩後 4 日目以降に、補体制御因子と比較して、補体の活性化因子の産生が亢進し、補体制御バランスが崩れ、補体が活性化しやすい状態にあることを示している。これは妊娠関連 TMA の発症が、妊娠中ではなく、分娩後に多い理由を説明しているのではないかと推察される。

今回、HDP 合併妊娠では、抗 CFH 抗体や補体制御バランスが崩れることによって、補体第 2 経路が活性化している事が示唆された。

[結論]

HDP では、補体第 2 経路の分娩後の継続的な活性化が示唆され、この事が、妊娠関連 HUS が主に分娩後に発症する素地となっているのではないかと推察される。なお、今回の解析では aHUS との関連で報告されている遺伝子変異は認めなかったが、aHUS の原因となる抗 CFH 抗体の上昇が、HDP 重症例に認められ、HDP の重症化に補体第 2 経路の制御異常の存在が示唆された。今後、症例数を増やして更に検討する必要があると考える。

[文献]

- 1) J. E. Salmon, C. Heuser. et al. *PLoS Med*; **8** (3): e1001013 (2011).
- 2) A. J. Vaught, E. Gavriilaki. et al. *Exp Hematol*; **44** (5): 390-398 (2016).
- 3) A. Bruel, D. Kavanagh. et al. *Clin J Am Soc Nephrol*; **12** (8): 1237-1247 (2017).

加齢黄斑変性の病態におけるレクチン経路の関与の可能性

大森智子¹⁾、大口泰治²⁾、町田 豪¹⁾、石田由美¹⁾、加藤 寛²⁾、石龍鉄樹²⁾、関根英治¹⁾

¹⁾福島県立医科大学 免疫学講座、²⁾ 福島県立医科大学 眼科学講座

Possible contribution of lectin pathway activation to the development of age-related macular degeneration.

Tomoko Omori¹⁾, Yasuharu Oguchi²⁾, Takeshi Machida¹⁾, Yumi Ishida¹⁾, Yutaka Kato²⁾, Tetsuju Sekiryu²⁾, Hideharu Sekine¹⁾

¹⁾ Department of Immunology, Fukushima Medical University School of Medicine,

²⁾ Department of Ophthalmology, Fukushima Medical University School of Medicine

[はじめに]

加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration: AMD) は、黄斑部での炎症により中心視野が障害される疾患である。その病態は、黄斑部での新生血管を伴う滲出型と網膜色素上皮 (retinal pigmented epithelium: RPE) の萎縮が特徴の萎縮型に大別され、日本人では滲出型が多い。滲出型 AMD の発症機序は、無秩序な補体の活性化による炎症が関与すると考えられており¹⁾、これまで主に第二経路の関与が報告されているが、古典経路とレクチン経路の関与は、ほとんど明らかにされていない。そこで本研究では、AMD 患者の前房水を用いて AMD 病態への古典経路とレクチン経路の関与を検討した。

[方法]

福島県立医科大学附属病院眼科外来に通院中の滲出型 AMD (neovascular AMD: nAMD) 患者のうち、抗 VEGF 抗体投与歴のない患者 17 名から同抗体の硝子体内注射前に前房水約 100 μ L を採取した。また、対照疾患として白内障手術を受けた患者 9 名から、術前に前房水 100 μ L を採取した。採取した前房水中の C4、C3、MASP-2 レベルを ELISA で、C4a、C3a、抗体の各アイソタイプ (IgM、IgG1、

IgG2、IgG3、IgG4、IgA) レベルを beads based assay で解析した。ただし、C4 活性化の評価は、C4 遺伝子のコピー数多型により C4 産生量の個人差が大きいことが知られているため²⁾、C4a/C4 比も求めた。さらに、古典経路の関与を検討するために C4a/C4 比と各種抗体アイソタイプレベル間の、レクチン経路の関与を検討するため C4a/C4 比と MASP-2 レベル間の相関解析を行った。

[結果]

nAMD 患者群では、対照疾患群に比べて C4、C3、MASP-2 レベルで有意な低値 ($P = 0.01$, $P = 0.01$, $P = 0.02$)、C4a、C3a レベルは有意な高値を認めた ($P = 0.01$, $P = 0.03$)。C4a/C4 比においても、対照疾患群に比べて nAMD 患者群で高値を認めた ($P = 0.002$)。また、IgG2 は nAMD 患者群で有意な高値を認めた ($P = 0.02$) が、それ以外の抗体アイソタイプで有意な差は認めなかった (IgM, $P = 0.60$; IgG1, $P = 0.63$; IgG3, $P = 0.19$; IgG4, $P = 0.29$; IgA, $P = 0.15$)。

各抗体アイソタイプと C4a/C4 比との相関解析では、nAMD 患者群の IgG1 レベルと C4a/C4 比の間 (相関係数 $r_s = -0.52$, $P = 0.04$)、および対照疾患群の IgG1 および IgA レベルと C4a/C4 比の間で負の

相関を認めた (IgG1, $r_s = -0.80$, $P = 0.01$; IgA, $r_s = -0.78$, $P = 0.02$)。また、MASP-2 レベルと C4a/C4 比との相関解析では、nAMD 群と対照疾患群の両方で有意な相関を認めなかった (nAMD, $r_s = -0.45$, $P = 0.07$; 対照疾患, $r_s = -0.53$, $P = 0.15$)。

[考察]

対照疾患群に比べて C4a レベル、C4a/C4 比および C3a レベルが AMD 患者群で高値を認めたことから、AMD の病態に対する古典経路とレクチン経路の一方または両方の関与が示唆された。

IgG2 レベルは、対照疾患群に比べて nAMD 患者群で有意な高値を認めたが、IgG1 や IgG3 に比べ IgG2 の古典経路活性化能が弱いことから、nAMD 病態に古典経路が関与している可能性は低いことが示唆された。さらに、古典経路が関与する全身性エリテマトーデスにおいて、血中の抗 DNA 抗体レベルの増加と C4a レベルの増加が強く関連する³⁾のに対し、本研究における nAMD 患者前房水での各抗体アイソタイプレベルと C4a/C4 比との相関は、いずれも負の相関であった。以上のことから、本研究において nAMD 患者群で古典経路の関与を示唆する所見を認めなかった。

一方、nAMD 患者前房水中の MASP-2 レベルは、対照疾患群と比較して有意な低値を認めた。これは、

眼内でレクチン経路の活性化により MASP-2 が消費されたためと考えられた。また、nAMD 患者群と対照疾患群の両方で MASP-2 レベルと C4a/C4 比との間に負の相関傾向を認めたが、統計学的な有意差には達しなかった。今後、例数を増やして検討を行いたい。

[結論]

本研究により nAMD 患者の前房水中で C4 と C3 の低下と C4a/C4 と C3a/C3 比の増加を認めたことから、古典経路とレクチン経路の一方または両方の活性化が nAMD 患者の眼内で生じていることが示された。さらに MASP-2 の低下を認めたことから、nAMD 患者の眼内でレクチン経路の活性化が生じていることが示唆された。以上のことから、nAMD の病態へのレクチン経路の関与が示唆された。

[文献]

- 1) GS. Hageman. et al. *Prog Retin Eye Res.* 20:705-732 (2001)
- 2) Y Yang et al. *J Immunol.* 171:2734-2745 (2003)
- 3) G. Wild. et al. *Clin Exp Immunol.* 80:167-170 (1990)

Plasminogen 遺伝子に変異を持つ遺伝性血管性浮腫:新たな一家系の報告

薬師寺泰匡¹⁾、橋村知波²⁾、堀内孝彦³⁾

¹⁾岸和田徳洲会病院 救命救急センター

²⁾国立病院機構九州医療センター 臨床研究センター

³⁾九州大学病院別府病院 免疫・血液・代謝内科

Hereditary angioedema with a missense mutation of the plasminogen gene: A report of a new family in Japan

Hiromasa Yakushiji¹⁾, Chinami Hashimura²⁾, Takahiko Horiuchi³⁾

¹⁾ Emergency and Critical Care Medical Center, Kishiwada Tokushukai Hospital, Osaka, Japan

²⁾ Department of Clinical Research, National Kyushu Medical Center, Fukuoka, Japan

³⁾ Department of Internal Medicine, Kyushu University Beppu Hospital, Oita, Japan.

[はじめに]

遺伝性血管性浮腫 (HAE) は、遺伝的に補体 C1 インヒビター (C1-INH) が欠乏することによりブラジキニンが過剰に産生されるというのが HAE の基本的な病態として認識されてきた¹⁾。C1-INH の定量的な欠乏が起こる HAE1 型、C1-INH の活性低下のみ起こる HAE2 型に分類され、ともに常染色体優性の遺伝形式をとる。2000 年以降、C1-INH が正常にも関わらず家族性に血管性浮腫を起こす HAE3 型が報告され、その病態も徐々に明らかになってきた^{2,3)}。2018 年には Bork らにより Plasminogen 遺伝子に変異をもつ HAE (HAE-PLG) が報告され⁴⁾、また我々も本邦に HAE-PLG 患者が存在することを初めて報告した⁵⁾。現在世界で 24 家系 105 名のみ認められており、我々の報告以外は全て欧州に限られるかなり稀な病態である⁶⁾。今回、さらに新たな HAE-PLG 家系を診断したので、過去の報告と比較しつつ報告する。

[患者]

60 歳代女性。既往は特にない。来院 1 年前から舌および口唇部の浮腫を数回経験していた。来院 1 ヶ

月前、舌の著明な腫大のために近医入院。ステロイド投与がなされ、数日で浮腫は軽快した。その際、院内の歯科口腔外科医が HAE を疑い、退院後当院に紹介となる。来院時に症状はなかったが、写真を持参されており、浮腫は境界不明瞭で発赤を伴わない、血管性浮腫を示唆するものであった。血液検査では C4 21.7mg/dL、C1-INH 活性 125.0% と正常範囲であった。家族歴として、実母が原因不明の舌の浮腫で窒息死しており、また弟と妹も顔面部の浮腫や腹水を伴うような腹痛を度々繰り返しているという情報があったため、HAE が強く疑われ遺伝子検査を行うこととした。

[結果]

PLG 遺伝子 exon 9 の direct sequencing の結果、ヘテロ接合ミスセンス変異、p.Lys330Glu (K330E) を保有していることが明らかとなった。さらに同胞 2 名にも遺伝子検査を行ったところ、同様の変異を認めた。患者 3 名のうち 2 名には発作時にトラネキサム酸を使用する方針とした。無治療の発作と比較すると、トラネキサム酸の使用により早期に浮腫が改善するようである。無治療の 1 名については発作

頻度がかなり稀であるため、発作時の救急受診を指導して経過観察の方針とした。

[考察]

今回判明した家系では、全員が舌の浮腫を経験しており、致命的となった例も示唆されている。過去の報告と比較しても、同様に舌や口唇部の浮腫を起こす頻度が高く⁴⁾、致命的経過を辿った症例も少なくない⁶⁾。HAE-PLGでは特に気道閉塞に注意が必要かもしれない。また頻度は高くないが、腹痛を繰り返す症例の報告があり、本家系においても腹水を伴う腹痛発作を繰り返している患者を確認している。発作が激烈である一方、一般的なHAEでみられる四肢の浮腫の頻度が高くなく、診断を難しくするかもしれない。発作の頻度そのものは高いとは言えず、どこまでの治療介入をすべきか悩ましいが、一般的には全てのHAE発作時にオンデマンド治療が推奨されており、また発症時には症状が重篤化しやすいことを勘案すると、できる限り早期治療が望ましい。適切な治療を提供するためにも、診断は重要である。疑わしい症例では積極的に遺伝子検査を施行し、診

断後はオンデマンド治療へのアクセスを導くことが重要である。

[結論]

本邦で3家系目となるHAE-PLGを経験した。HAEそのものが稀な疾患ではあるが、常に念頭に置き、病歴・家族歴からHAEが示唆される場合は、遺伝子検査まで行うことが重要である。

[文献]

- 1) Donaldson VH, et al. Am J Med 35: 37-44 (1963)
- 2) Bork K, et al. Lancet. 356(9225):213-7 (2000)
- 3) Binkley KE, et al. J Allergy Clin Immunol. 106(3):546-50 (2000)
- 4) Bork K, et al. Allergy. 73(2):442-50 (2018)
- 5) Yakushiji H, et al. Allergy. 73(11):2244-47 (2018)
- 6) Recke A, et al. Clin Transl Allergy. 9:9 (2019)

遺伝性血管性浮腫の診断時における血液検査反復の意義

本田大介¹⁾、大澤 勲^{1,2)}、中村裕也²⁾、後藤博道²⁾、富野康日己^{1,3)}、鈴木祐介¹⁾
¹⁾順天堂大学医学部 腎臓内科、²⁾埼玉草加病院 腎臓内科、³⁾医療法人社団 松和会

Significance of repeated blood analyses on confirming diagnosis of hereditary angioedema.

Daisuke Honda¹⁾, Isao Ohsawa^{1,2)}, Yuya Nakamura²⁾, Hiromichi Goto²⁾,
 Yasuhiko Tomino^{1,3)}, and Yusuke Suzuki¹⁾

¹⁾ Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Juntendo University Faculty of Medicine,
²⁾ Nephrology Unit, Saiyu Soka Hospital, ³⁾ Medical Corporation SHOWAKAI

[はじめに]

遺伝性血管性浮腫 I 型・II 型 (HAE : Hereditary angioedema, Type I/II) は、C1-inhibitor (C1-INH) の遺伝的な欠損あるいは機能不全により、発作性にブラジキニンが局所で産生され血管透過性が亢進することにより血管性浮腫をきたす疾患である。WAO/EACCI ガイドライン¹⁾では、「血液検査で C1-INH 活性、C1-INH 定量 (本邦では保険適応外)、C4 のいずれかに異常低値を認めた際は、確定診断を得るために血液検査を繰り返す」ことが推奨され、診断時の複数回の血液検査の必要性を謳っている。一方、本邦の補体学会ガイドライン改定 2014 年版²⁾では、「C1-INH 活性で低値となる」とされているだけで、血液検査の必要回数については言及されていない。また、両ガイドラインでは上記のように診断に用いられる C1-INH 活性の具体的なカットオフ値については言及されていない。

今回、我々は初診時のスクリーニング検査で C1-INH 活性低値を認めたものの再検査で正常であった症例を複数経験したことから、HAE の診断には血液検査を繰り返すことの重要性について検討した。また、HAE 患者の既存の血液検査データをもとに、診断に用いる C1-INH のカットオフ値設定の可能性についても検討した。

[興味深い非 HAE 症例]

症例 1 : 15 歳女性。15 歳時に口唇浮腫の出現と消失を繰り返したため近医を受診したところ、血液検査で C1-INH 活性 : 25%未満、C4 : 9mg/dl 未満にて HAE 疑いとなり、当科に紹介受診となった。父方の祖父に血管性浮腫の家族歴あり。当科にて再検査したところ、C1-INH 活性 : 96%、C4 : 12mg/dl にて HAE Type I/II は否定的であった。既往歴にじんま疹と花粉症を有しており血清 IgE 高値を認めたため、アレルギー性血管性浮腫の可能性が高いと考えられた。前医での検査全般に関して問い合わせたところ、採血から 1 週間後の保存検体を用いて C1-INH 活性を追加測定した結果であることが判明した。

症例 2 : 32 歳女性。30 歳時に出産し、授乳終了後に避妊薬を内服し始めた頃から発赤を伴った顔面の皮膚症状が出現したため、近医皮膚科を受診したところ血液検査で C1-INH 活性 : 63%、C4 : 14mg/dl 未満にて HAE 疑いとなり、埼玉草加病院に紹介受診となった。血管性浮腫の家族歴はない。同院にて再検査したところ、C1-INH 活性 : 93.8%、C4 : 12.6mg/dl にて HAE Type I/II は否定的で、エストロゲン含有薬によって誘発された皮膚症状と考えられた。前医での検査全般に関して問い合わせたところ

ろ、採血 5 分後に遠心分離され検体の処理過程に特に問題はないとのことだった。

[HAE 患者の発作時・非発作時の C1-INH 活性]

2011 年 1 月から 2019 年 1 月まで当科に受診歴のある HAE 患者 48 名のうち、発作時 147 検体と非発作時 160 検体の計 307 検体について、すでに測定されていた C1-INH 活性のデータを検討した。その結果、発作時の 1 検体において C1-INH 活性が 54% であったが、残りの 306 検体の C1-INH 活性は 50% 未満（そのうち多くは 25% 未満）であった。

[健常者における C1-INH 活性の測定条件による影響]

健常者 8 名（男女 4 名ずつ）の血液を採取し、以下の 3 群に分けて C1-INH 活性を測定した。(1) 採取直後に検体を遠心分離し測定した、(2) 遠心分離するまで検体を 6~24 時間常温に放置してから測定した、(3) 採血直後に検体を遠心分離し 6~24 時間常温で放置してから測定した。その結果、(1) の条件下での 8 名の検体採取直後の C1-INH 活性は、それぞれ 92%、88%、86%、79%、74%、70%、66%、61% であった。放置時間の延長により C1-INH 活性が低下した症例は、(2) の条件では 3 名、(3) の条件では 3 名であった。

[考察]

今回経験した非 HAE の 2 症例は、他院で測定された 1 回目の C1-INH 活性は低値を示したが、2 回

目の測定では、基準値範囲 (70-130%) 内であった。この相違に関しては、症例 1 では検体の採取から検体測定まで長時間 (1 週間) を要したことが原因である可能性が考えられたが、症例 2 では明らかな原因は不明であった。一方、非 HAE の健常者の採血直後の C1-INH 活性でさえ低値を示すことがあり、C1-INH 活性の測定法 (Chromogenic assay) の特性による影響も考えられた。

HAE Type I/II は、C1-INH を制御する SERPING1 遺伝子異常の常染色体優性遺伝であることから、HAE 患者の C1-INH 活性は理論的に 50% 未満となる。今回得られた結果から、HAE Type I/II で C1-INH 活性が 50% を超える症例は、307 検体のうちわずか 1 検体のみであった (0.326%)。以上のことから、HAE Type I/II の診断には複数回の C1-INH 活性が低値であることを確認することが重要であると再認識された。また、そのカットオフ値は 50% とする可能性が高いと考えられた。

[結論]

C1-INH 活性低値の場合でも、複数回の血液検査の実施により HAE の診断精度を上げることが重要であると思われた。

[文献]

- 1) Marcus Maurer. et al. *Allergy*. 73(8):1575-96. (2018)
- 2) 堀内孝彦、大澤勲 他、補体、51(2):24-30. (2014)

Increased Complement 3 with Suppression of miR-145 Induces the Synthetic Phenotype in Vascular Smooth Muscle Cells from Spontaneously Hypertensive Rats

Lan Chen¹⁾, Noboru Fukuda^{2,3)}, Tomoyasu Otsuki³⁾, Masanori Abe³⁾

¹⁾ Division of Cell Regeneration and Transplantation, Department of Functional Morphology, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan

²⁾ Research Center, Nihon University, Tokyo, Japan

³⁾ Division of Nephrology Hypertension and Endocrinology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan

Background—We previously reported that vascular smooth muscle cells (VSMCs) from SHR rats show the increased expression of complement 3 (C3) and the synthetic phenotype¹⁻⁶⁾. We targeted the SHR C3 gene (C3KO SHR) by the zinc finger gene editing method⁷⁾. In the current study, we investigated the mechanisms underlying the increased expression of C3 and the role of endogenous C3 in the synthetic phenotype of SHR VSMCs in comparison to cells from WKY rats and C3KO SHR rats.

Methods and Results

SMemb staining of aortas from SHR rats at 1 day after birth was stronger in comparison to WKY rats and C3KO SHR rats. DNA synthesis in VSMCs from SHR rats was significantly higher in comparison to WKY rats and C3KO SHR rats. Immunohistochemical staining of renin and LXR α in VSMCs from SHR rats was stronger in comparison to WKY rats and C3KO SHR rats. The expression of renin, KLF5 and LXR α proteins in VSMCs from SHR rats was significantly higher in comparison to WKY rats and C3KO SHR rats.

The expression of synthetic phenotype markers osteopontin, matrix gla, β -caldesmon, growth factors TGF- β 1 and PDGF-A, transcription factors KLF5 and LXR α , and angiotensinogen mRNAs in VSMCs from SHR rats was significantly higher in comparison to WKY rats and C3KO SHR rats. The expression of miR-145 mRNA in VSMCs from SHR rats was suppressed in comparison to cells from WKY rats. miR-145 inhibitor significantly increased the expression of C3 in VSMCs from WKY rats, but not in cells from SHR rats.

Conclusions

These findings indicate that the increased C3 with the suppression of miR-145 induces the synthetic phenotype through KLF5 and the activation of the renin-angiotensin system through LXR α in VSMCs from SHR rats (Figure 1).

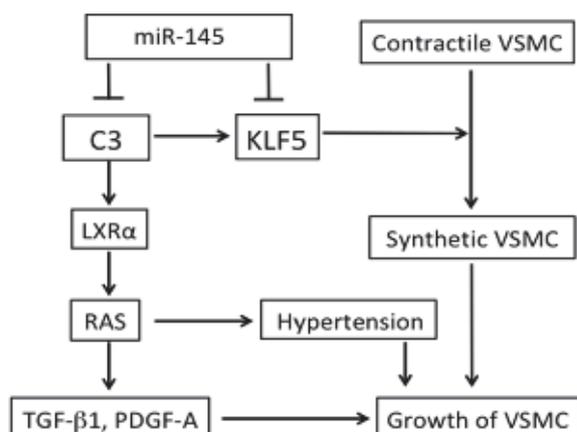
References

- 1) Lin Z-H, Fukuda N, et al. Complement 3 is involved in the synthetic phenotype and exaggerated growth of vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats.

Hypertension 44: 1-6, 2004

- 2) Wan J, Fukuda N, et al. Complement 3 is involved in changing the phenotype of human glomerular mesangial cells. *J Cell Physiol* 213:495-501, 2007
- 3) Yao E-H, Fukuda N, et al. Complement 3 activates KLF5 gene in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 367:468-473, 2008
- 4) Han Y, Fukuda N, et al. Role of complement 3a in the synthetic phenotype and angiotensin II-production in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *American J Hypertens.* 25:284-289, 2012
- 5) Zhou X, Fukuda N, et al. Complement 3 activates the renal renin-angiotensin system by induction of epithelial-to-mesenchymal transition of the nephrotubulus in mice. *Am J Physiol Renal Physiol.* 305: F957-F967, 2013
- 6) Ikeda K, Fukuda N, et al. Role of complement 3a in the growth of mesangial cells from stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 36:58-63, 2014
- 7) Negishi E, Fukuda N, et al. Involvement of complement 3 in the salt-sensitive hypertension by activation of renal renin-angiotensin system in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 315: F1747–F1758, 2018

Figure 1: A summary diagram.



TWIST1-補体 C3 は間葉系組織の脱分化を引き起こし高血圧病態 および腎臓線維化に参与している

大月伯恭¹⁾、福田 昇¹⁾、根岸英理子¹⁾、遠藤守人²⁾、阿部雅紀¹⁾

¹⁾ 日本大学医学部 腎臓高血圧内分泌内科学、²⁾ 八戸学院大学 人間健康学部人間健康学科学

TWIST1-C3 dedifferentiate mesenchymal tissues to contribute the pathogenesis of hypertension
and kidney fibrosis

Tomoyasu Otuki¹⁾, Noboru Fukuda¹⁾, Eriko Negishi, Mrito Endo²⁾, and Masanori Abe¹⁾

¹⁾ Division of Nephrology Endocrinology and Hypertension, Department of Medicine, Nihon University
School of Medicine,

²⁾ Faculty of Human Health Science, Hachinohe Gakuin University

[はじめに]

高血圧は無治療では脳血管障害、高血圧性心疾患、腎硬化症など間葉系臓器障害を引き起こす。我々は高血圧自然発症ラット(SHR)間葉系組織は補体 C3 を高発現し、血管平滑筋など間葉組織を脱分化している事を認めた¹⁻⁶⁾。そこでゲノム編集技術 ZFN 法で C3 KO SHR を樹立し、血圧、腎臓組織・遺伝子発現、腎内 RA 系を検討した⁷⁾。さらに補体 C3 高発現の機序として転写因子 TWIST1 の関与を検討した。

[方法]

正常 WKY, SHR, C3 KO SHR に正塩および高塩食で血圧を Tail cuff、テレメトリー法で測定した。大動脈、腎臓を取り出し組織学的評価、SMemb、レニン、KLF-5、E-カドヘリン発現を評価した。腎内 Ang II は RIA にて測定した。In vitro では WKY, SHR, C3 KO SHR の腎臓よりシービング法でメサンジウム細胞(MC)を単離培養し、増殖能、形質発現を評価した。TWIST1 の発現を評価し、siRNA で TWIST1 発現を抑制した際の C3 の発現変化を検討した。C3 プロモーター

領域への TWIST1 の結合を Chip アッセイで評価した。マウス尿細管上皮 TCMK1 細胞を INF- γ で刺激し、C3 を高発現させた際の TWIST1 の変化を評価した。

[結果]

SHR では塩分感受性高血圧を示したが、C3 KO SHR では消失した。SHR 腎髄質でレニン、KLF-5 発現が亢進し、C3 KO SHR では低下していた。SHR で腎髄質で EMT が起こっていたが、C3 KO SHR では抑制されていた。腎内 Ang II は SHR の塩分負荷で増加したが、C3 KO SHR では抑制されていた。SHR 由来 MC で増殖は亢進し合成型形質を示したが、C3 KO SHR で抑制されていた。SHR 由来 MCs の TWIST1 発現は、WKY 由来 MCs に比べ著明に亢進しており、siRNA での TWIST1 抑制により SHR 由来メサンジウム細胞の C3 の発現は有意に減少した。C3 プロモーター領域に対する TWIST1 の結合は、WKY に比べ SHR で増加していた。TWIST1 の高発現のメカニズムについて、TWIST1 を抑制する miR-151-3p は、WKY に比べ SHR 由来 MCs で

発現が低下していた。

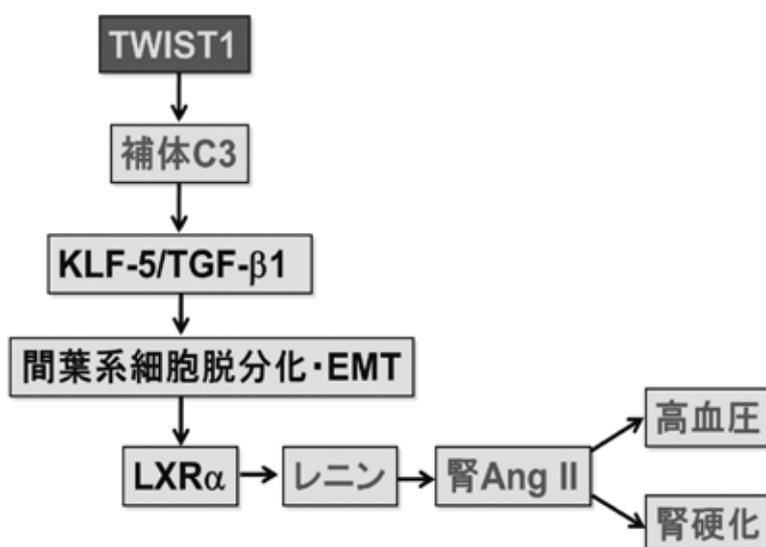
〔総括〕

TWIST1-補体 C3 は SHR で間葉系組織を合成型にし、腎 EMT によるレニン・アンジオテンシ系を亢進し、SHR の高血圧病態と腎臓線維化に関与している (図 1)。

〔文献〕

- 1) Lin Z-H, Fukuda N, et al. Complement 3 is involved in the synthetic phenotype and exaggerated growth of vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 44: 1-6, 2004
- 2) Wan J, Fukuda N, et al. Complement 3 is involved in changing the phenotype of human glomerular mesangial cells. *J Cell Physiol* 213:495-501, 2007
- 3) Yao E-H, Fukuda N, et al. Complement 3 activates KLF5 gene in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 367:468-473, 2008
- 4) Han Y, Fukuda N, et al. Role of complement 3a in the synthetic phenotype and angiotensin II-production in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *American J Hypertens.* 25:284-289, 2012
- 5) Zhou X, Fukuda N, et al. Complement 3 activates the renal renin-angiotensin system by induction of epithelial-to-mesenchymal transition of the nephrotubulus in mice. *Am J Physiol Renal Physiol.* 305: F957-F967, 2013
- 6) Ikeda K, Fukuda N, et al. Role of complement 3a in the growth of mesangial cells from stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 36:58-63, 2014
- 7) Negishi E, Fukuda N, et al. Involvement of complement 3 in the salt-sensitive hypertension by activation of renal renin-angiotensin system in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 315: F1747-F1758, 2018

図 1. TWIST1-補体 C3 の高血圧病態、腎臓線維化への関与



C3a 受容体アンタゴニストはヒストンにより惹起された急性肺障害を改善した

石橋和晃¹⁾、水野智博¹⁾、長野文彦^{2),1)}、今井優樹³⁾、丸山彰一²⁾、永松 正¹⁾、水野正司⁴⁾

¹⁾ 名城大学薬学部 薬効解析学、²⁾ 名古屋大学大学院医学系研究科 腎臓内科学、
³⁾ 名古屋市立大学大学院医学研究科 免疫学、⁴⁾ 名古屋大学大学院医学系研究科 腎不全システム治療学

C3a receptor antagonist ameliorated acute respiratory distress syndrome induced by extracellular histones.

Kazuki Ishibashi¹⁾, Tomohiro Mizuno¹⁾, Fumihiko Nagano^{2),1)}, Masaki Imai³⁾,

Shoichi Maruyama²⁾, Tadashi Nagamatsu¹⁾ and Masashi Mizuno⁴⁾

¹⁾ Analytical Pharmacology, Meijo University faculty of Pharmacy,

²⁾ Nephrology, Nagoya University graduate school of Medicine,

³⁾ Immunology, Nagoya City University graduate school of Medicine,

⁴⁾ Renal Replacement Therapy, Nagoya University graduate school of Medicine,

[はじめに]

急性呼吸促迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) は、全身性の炎症に伴い誘発される肺障害であり、敗血症や播種性血管内凝固症候群に合併する予後不良疾患である。全身性の炎症反応は死細胞からヒストンの放出を促進し¹⁾、血小板凝集および細胞障害を誘発する。特に血管内皮に対する障害は肺毛細血管閉塞の機能を低下させ、肺水腫を誘発する²⁾。

血管内皮細胞には膜補体制御因子 (CReg) が高発現しており、細胞表面において補体の活性化を制御している。CReg には、CD46、Complement rodent regulatory protein γ (Crry)、CD55、CD59 が含まれ、Crry は C3 レベルで補体活性を制御しているが、腹膜中皮細胞障害により細胞表面の CReg 発現が低下することが報告されている³⁾。

我々は、未分画ヒストンを静注して作成した致死性血栓症モデルマウスにおいて血管内皮細胞障害⁴⁾や、補体第 5 成分 (C5) および C5a が肝障害を引き起こすこと⁵⁾を報告した。しかし、細胞外ヒストンによる補体活性化経路について詳細な検討は行われ

ておらず、特に、ヒストンによる血管内皮細胞障害が細胞表面の CReg に与える影響については不明であった。ヒストンが CReg 発現に与える影響を明らかにするため、血管内皮細胞にヒストンを暴露されたところ、Crry の発現低下および血管内皮細胞への C3 の沈着が認められた。

一方で In vivo モデルにおけるヒストンによる細胞表面の Crry 発現低下およびそれに伴う C3 活性化については未だ検討されていない。また、C5 抗体投与により、ARDS モデルマウスにおける肺障害の改善が報告されている⁶⁾が、C3 レベルでの補体活性に関する検討および抗 C3a 療法の有用性について、報告されていない。そこで本研究では ARDS モデルマウスを用い、Crry の発現変化および抗 C3a 療法の有用性について検討を行った。

[方法]

本研究では C57BL/6J 雄性マウス (9~12 週齢) に未分画ヒストンを 45 μ g/g 体重となるように静脈内投与し、ARDS モデルマウスを作成した。ヒストン投与 30 分後の肺組織をスコア化し、肺重量を測定した。採取した肺は、HE 染色後、オールインワ

顕微鏡 BZ-X700 を用いて撮影し、肺出血領域を測定した。また gentleMACS Diaociator を用いて肺をホモジナイズし、細胞懸濁液を遠心して肺組織細胞と肺組織上清を採取し、肺血管内皮細胞の Crry 発現および肺上清中の C3b 濃度を測定した。さらにヒストン投与 30 分後のマウスより、抗凝固剤として、クエン酸を使用し、血漿を採取した。採取した血漿を用い、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、血漿中の C3a 濃度を測定した。

また、ARDS モデルマウスにおける C3a 受容体の役割を明らかにするために C3a 受容体アンタゴニスト (SB290157) をヒストン投与 45 分前に腹腔内投与 (1 mg/kg 体重) し、ヒストン投与 30 分後における肺スコア、肺重量、肺出血領域を測定した。

[結果]

ヒストン投与により肺スコアの増悪、肺出血所見、肺組織重量の増加、肺血管内皮細胞中の Crry の発現低下 (図 1) および組織上清中の C3b 濃度の増加が認められた。また PT、APTT の延長、血漿中の C3a 濃度の増加もみとめられた。

C3a 受容体アンタゴニスト投与によりヒストンによる肺スコアおよび肺出血領域に改善が認められた。また、肺重量の低下も確認できた。

[考察]

本研究では、ARDS モデルマウスにおける補体系の関与について検討を行った。ヒストン投与により肺血管内皮細胞が傷害され Crry の発現が低下した。それに伴い C3 の活性化が引き起こされ、肺障

害を呈したことが示唆された。C3a 受容体アンタゴニスト投与により肺障害が軽減したことから、ヒストンにより惹起された ARDS モデルマウスにおいて抗 C3a 療法の有用性が示唆された。

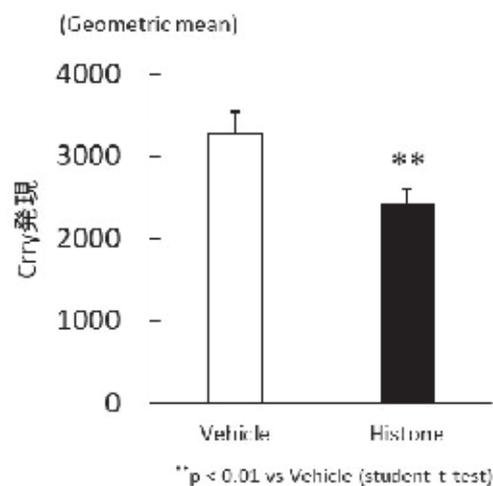


図 1 肺血管内皮細胞の Crry 発現

[結論]

C3a 受容体アンタゴニストは、ヒストンにより惹起された急性肺障害を改善した。

[文献]

- 1) C. Chaput et al. Nat Med, 1245-1246. (2009)
- 2) A.P. Wheeler et al. Lancet, 1553-1564. (2007)
- 3) Mizuno et al. AJP-Renal, F1603-1616. (2013)
- 4) Nagano et al. Eur J Pharmacol. 5;826:48-55 (2018)
- 5) Mizuno et al. Sci.Rep. 7:42714 (2017)
- 6) D.W. Harkin et al. Br J sur. 1227-1234 (2005).

C3 陽性/IgA 陰性皮膚 leukocytoclastic vasculitis - C3 皮膚症? -

富田茂樹¹⁾²⁾、鳥山 茜¹⁾²⁾、泉 浩¹⁾、佐伯春美²⁾、本田大介³⁾、木村有太子⁴⁾、須賀 康⁴⁾

¹⁾ 順天堂大学医学部附属浦安病院 病理診断科、²⁾ 順天堂大学医学部 病理・腫瘍学講座、

³⁾ 順天堂大学医学部附属浦安病院 腎・高血圧内科、⁴⁾ 順天堂大学医学部附属浦安病院 皮膚科

A proposal for C3 dermopathy?

Shigeki Tomita¹⁾²⁾, Akane Toriyama¹⁾²⁾, Harumi Saeki²⁾, Hiroshi Izumi¹⁾, Daisuke Honda³⁾,

Utako Kimura⁴⁾, and Yasushi Suga⁴⁾

¹⁾ Pathology, Juntendo University Urayasu Hospital, ²⁾ Pathology and Oncology, Juntendo University School of Medicine, ³⁾ Nephrology and hypertension, and ⁴⁾ Dermatology, Juntendo University Urayasu Hospital

[はじめに]

日常病理診断において補体および免疫グロブリン沈着につき検討する対象は腎生検検体と皮膚生検検体である。臨床的に皮膚での血管障害と赤血球の遊出により起こした紫斑は「leukocytoclastic vasculitis(LV)」と病理診断される。LVは組織学的に真皮内小血管の内皮細胞腫大、フィブリン沈着、赤血球・白血球の血管周囲遊出、特に好中球浸潤とその核紛壊像を呈する¹⁾。

2012年の改訂 Chapel Hill分類では紫斑とともに腎炎、腹痛、関節痛等を随伴し、IgA沈着を有するLV病変をIgA血管炎と呼称することになった²⁾。

今回、我々はLVと病理診断された皮膚生検検体で、IgAとともにIgG、IgMを含めた免疫グロブリンが何れも陰性で、さらに補体C1q陰性であるがC3単独陽性(C3皮膚症?)症例につき報告する。

[方法]

当院 皮膚科で皮膚生検され、LVと病理診断科にて病理診断された症例から診断時に新鮮凍結切片上、蛍光抗体法でIgG、IgA、IgM、C4が何れも陰性である一方で、C3単独陽性であった9症例の臨床病理学的因子について後方的に観察研究した。

[結果]

平均年齢 48 歳 (8-77 歳) . 女 : 男 = 5 : 4. LVの組織所見としては9例何れも真皮内小血管の内皮

細胞腫大、好中球浸潤とその核紛壊像を認めたが、2例で赤血球の遊出像は顕著ではなかった。生化学・血算・血清検査の平均(最小・最大)値はTP7.2(6.4-7.9),alb4.3(3.9-4.8),T-chol164(125-243),UN22.7(11-88),Cre1.06(0.33-3.77),eGFR112(10-359),Hgb13.2(9.5-16),Eosino#2.3(0.5-4.5),IgG1046(605-1355),IgA331(152-594)で、尿所見では蛋白尿/潜血陽性 3/5 例であった。

[考察]

昨今、腎疾患では免疫グロブリン陰性かつC3優位沈着を有するC3腎症が再分類された³⁾。今回提示した9症例が皮膚亜型(C3皮膚症)である可能性につき検討したところ、一部で腎機能障害・尿所見が観察された。しかし、C3腎症の範疇であるMPGN病変を模倣するが如きの特異的な皮膚組織像を示唆出来ず、また、後方的観察研究であり、有意な補体検査値が確認出来なかった。

[結論]

C3皮膚症の存在については有意な補体検査を含めた類縁疾患との比較検討が必要である。

[文献]

- 1) 齋藤修. 炎症性紫斑. 皮膚病理学シュブリンガー・フェアラーク東京 (1998).
- 2) Jennette JC, *Arthritis Rheum*, 65:1-11 (2013).
- 3) Fakhouri F. *Nat Rev Nephrol*, 6:494-9 (2010).

補体副経路を標的とした右心不全および心室性不整脈に対する新たな治療法の開発

伊藤章吾¹⁾、湯浅慎介¹⁾、小室 仁¹⁾、勝木俊臣¹⁾、木村 舞¹⁾、岸野喜一¹⁾、
楠本 大¹⁾、橋本寿之¹⁾、鈴木邦道²⁾、柚崎通介²⁾、福田恵一¹⁾

¹⁾慶應義塾大学医学部 循環器内科、²⁾慶應義塾大学大学院医学研究科 生理学

The development of a novel therapy for lethal ventricular arrhythmia originated from right ventricle,
targeting alternative complement pathway

Shogo Ito¹⁾, Shinsuke Yuasa¹⁾, Jin Komuro¹⁾, Toshiomi Katsuki¹⁾, Mai Kimura¹⁾,
Yoshikazu Kishino¹⁾, Dai Kusumito¹⁾, Hisayuki Hashimoto¹⁾, Kunimichi Suzuki²⁾,
Michisuke Yuzaki²⁾, Keiichi Fukuda¹⁾

¹⁾ Department of Cardiology, Keio University School of Medicine,

²⁾ Department of Physiology, Keio University School of Medicine

[はじめに]

右室起源致死性不整脈は Brugada 症候群、催不整脈性右室心筋症などが知られており、青壮年期の突然死の原因となる。本邦においてこれらの疾患で突然死する 35 歳以下の人口は少なくとも年間 2000 人と考えられている¹⁾。しかし、核となる病態が未解明であるため有効な薬物療法が存在しない。これらの疾患は、共通して右室流出路(RVOT)で線維化・脂肪置換が起こることが知られている。我々は、RVOT の細胞生物学的特性を明らかにすることで、右室起源致死性不整脈の原因を明らかにすることができるのではないかと着想した。

[方法]

1. 12 週齢の野生型オスマウスの心臓を右室流出路、右室、左室、心室中隔の 4 箇所に分け、網羅的 m-RNA 発現解析 (Agilent® SurePrint Mouse GE 8x60k Ver.2.0) を行ない、発現変動遺伝子の抽出を Gene Spring (Agilent®)を用いて行った。得られた発現変動遺伝子のパスウェイ解析を、Ingenuity Pathway Analysis (QIAGEN®)で行った。これより、RVOT で補体経路が活性化していることが分かった。

2. *in vitro*: 心筋細胞に対する補体副経路の作用を調べる目的で、胎仔ラット心室筋細胞に対して C3a リコンビナントタンパク投与を行った。

3. *in vivo*: 左心不全モデルとして大動脈縮窄モデル (TAC)、右心不全モデルマウスとして肺動脈縮窄モデルマウス(PAC)をそれぞれ作製し、m-RNA 発現変動を調べた。さらに、同様のモデルを C3 ノックアウト(KO)マウスにも作製し、表現型の差異を検討した。

[結果]

1. 網羅的 m-RNA 発現解析

計 6 個体の野生型マウスを用いた。統計学的解析により発現変動遺伝子を抽出でき、パスウェイ解析では、補体経路が有意に活性化していることが示唆された。中でも、Cfd が他部位の 25 倍以上と、著明に高発現であった。

2. *in vitro* 解析

右室流出路で補体経路の活性化と、Cfd が高発現していた結果から、C3a が局所的に強く作用している可能性を考えた。ラット胎仔初代培養心室筋細胞 (NRVM) に対して、C3a リコンビナントタンパク

を投与したところ、MAP キナーゼのリン酸化を認め、これは C3aR のノックダウンで減弱した。これより、心筋細胞に対して C3a は C3aR を介して特異的に細胞内シグナルカスケードのリン酸化を介し、不全心筋様に変化することがわかった。

3. *in vitro* での網羅的遺伝子発現解析

NRVM に対して C3a リコンビナントタンパクを投与し、mRNA を抽出した後、マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行った。C3a リコンビナントタンパク投与によって、心不全に関与するいくつかの pathway が変化している事がわかった。

3. *in vivo* 解析

右心不全(PAC)モデルを作製したところ、C3KO では右心機能の低下が有意に抑制されていた。更に、野生型 PAC モデルに対し C3aR アンタゴニストの SB290157 を 14 日間投与したところ、右心不全は発症せず、RVOT・右室線維化が著明に抑制された。さらに、心室性不整脈の誘発性を検討するために、RV 前面からペーシングを行った。C3KO PAC モデルでは心室性不整脈の誘発性が低下した。

[考察]

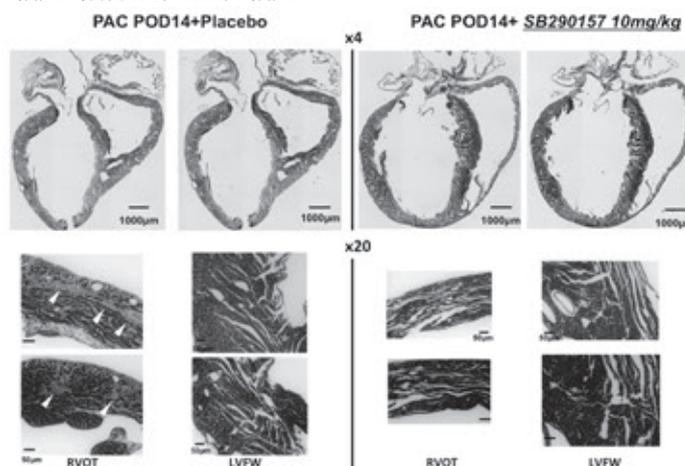
右室起源致死性不整脈は病態の主因が未解明である。中でも Brugada 症候群は共通して右室流出路に線維化・脂肪置換が起きており、同部位に不整脈源性に作用する異常電位が記録される²⁾。すなわち、右室流出路限局的に異常を来たすメカニズムこそ本疾患の病態を解明する鍵となると考えられる。

今回、右室流出路で補体経路が活性化しているということ、マウス左心・右心不全モデル双方で C3-C3a が右室特異的な線維化に関与していることが分かった。更に、野生型マウスの PAC モデルでは心室性不整脈の誘発性が高いのに対して、C3 ノックアウトマウスでは不整脈の誘発性が少ないという結果が得られ、C3a の RVOT における作用が過剰であれば右室線維化を来たし催不整脈性を獲得する可能性が示唆される。しかし、limitation としてマウスは心拍

数が 500~600 回/分とヒトの心拍数よりも多いため、不整脈誘発が難しく、不整脈の解析に不向きであると考えられている。

一方で、遺伝子改変モデルマウスを用いた右心不全モデル作製によって、補体 C3a が右心不全に強く関与する可能性が示唆された。心不全と補体の関連について検討された報告は数少なく、右心不全との関連に限定した報告はこれまでに無く、大変興味深い知見が得られたと考えられる。このメカニズムについての検討や、臓器特異的ノックアウトマウスを用いた解析結果についても、本学術集会で報告する。

Figure. 野生型マウスの PAC モデルに対して SB290157 を 14 日間投与すると、RVOT、右室の線維化が抑制された。(白矢印：線維化)



日本補体学会に依頼のあった先天性補体欠損症疑い患者の補体異常

福森泰雄^{1,2)}、日高義彦^{1,2)}、中村道子^{1,2)}、大谷克城³⁾

若宮伸隆³⁾、塚本 浩⁴⁾、井上徳光^{1,2)}

¹⁾日本補体学会検査事務局、²⁾和歌山県立医科大学医学部 分子遺伝学

³⁾酪農学園大学 農食環境学群 食と健康学類、⁴⁾新小倉病院 リウマチ科

A study of Japanese patients with complement deficiency or low complement
by complement examination system

Yasuo Fukumori^{1,2)}, Yoshihiko Hidaka^{1,2)}, Michiko Nakamura^{1,2)}, Katsuki Ohtani³⁾

Nobutaka Wakamiya³⁾, Hiroshi Tsukamoto⁴⁾, Norimitsu Inoue^{1,2)}

¹⁾ Laboratory section, The Japanese Association for Complement Research

²⁾ Dept. of Molecular genetics, Wakayama Medical school

³⁾ Dept. of Food Science and Human wellness, Rakuno Gakuen University

⁴⁾ Dept. of Rheumatology, Shin-Kokura Hospital

[はじめに]

日本補体学会では、2015年12月よりTMAなどの補体関連疾患の検査の重要性や必要性の高まりを受け、補体検査システムの構築を行い、昨年、一昨年の本学会で報告を行ってきた。一方、先天性補体欠損症患者の検査依頼も有り、補体関連疾患の1つとして、補体欠損症患者疑いの解析も受け付けている。今回、検査開始から4年目に当たり、その結果について報告する。

[方法]

患者検体は、日本補体学会検査プロジェクトへ補体欠損(疑い)あるいは低補体血症として検査依頼された患者の血清、血漿、および末梢血より精製されたDNAを用いた。ゲノムDNAは、キアゲンのDNA精製キットを使って精製した。

遺伝子バリエーションの解析は、FALCOバイオシステムズ社に依頼し、イルミナ社製のMiseqシステムを用い、補体関連136遺伝子に対し、エクソーム解析を行った。原因遺伝子と考えられるバリエーションが同定された場合には、予想される欠損因子を用いて、

CH50の回復テストを行い正常レベルへの回復で確定した。

また、前回報告したC4遺伝子のコピー数多型解析には、CAA、CAB遺伝子特異的プローブとして市販のTaqman Copy Number Assays用プローブを、総C4コピー数解析にはCAAとCAB共通のエクソン2の配列から設計したプローブを用い、デジタルPCR法を使用した(QuantStudio® 3D Digital PCR System, Thermo Fisher Scientific)。

[結果]

2016年5月から2019年5月末までに38症例の先天性補体欠損症疑いの検査依頼を受け、30症例が検査に進んだ。遺伝子検査、タンパク質検査ともに終了24例、タンパク質検査のみ終了が6例であった。補体タンパク質検査の結果から、補体欠損症の可能性が高い症例が11例認められた(疑い2例)。残り19例は補体欠損症ではないと判断した。遺伝子検査、タンパク質検査の結果から、11例の内訳はC9欠損が5例、C7欠損が3例、C6欠損が1例、検査中2例であった。C9欠損の原因バリエーションは、

R116*のホモが4例、R116*とR194Qのヘテロが1例であった。C7欠損の原因バリエーションは、2例がc.281-1G>Tのホモ、1例が同バリエーションと、未知のバリエーションのヘテロであった（本学術集会で植田らが報告）。また、C6欠損は昨年の本学会で報告のあったR606*のホモであった。

補体欠損症と判断されなかった19例は、CH50が基準値内にあるか、補体活性化による補体因子の消費の結果、CH50が低下したと考えられ、同時測定のスC5b-9値が基準値内もしくは軽度の高値を認めた。また、補体遺伝子異常の候補も認められなかったため、それらは補体欠損症ではないと判断した。

[考察]

先天性補体欠損症について、終末補体経路成分の欠損症が多く見られたが、C1、C2、C3、C4については発見できなかった。従来報告通り、日本人ではそれらの欠損症は非常に稀であると考えられた¹⁾。終末補体経路成分では、C9欠損症が多く、そのバリエーションは主にR116*であった¹⁾。また、今回、C9欠損の原因バリエーションとして新たにR194Qが発見できた。

C7欠損症がC9欠損症に次いで多いという今回の結果は今まで報告された日本人の欠損頻度と同じであった²⁾。ただ、c.281-1G>Tは日本人では初めて

の原因となるバリエーションであり、興味深い結果であった。

昨年、本学術集会で報告したC4遺伝子のコピー数多型の解析から見つかった3例のコピー数低値(3コピー)症例に加え、新たに1例が低値を示し、実際に血漿C4濃度が低かった患者7例のうち4例がC4遺伝子のコピー数低値を示した。

[結論]

今回、11例の補体欠損症(疑い2例)を同定した。そのうち、3例に播種性淋菌感染症を認めており、髄膜炎菌感染症に加え、今後の患者の注意深いfollow-upが必要であると考えられた。

[利益相反]

本研究は、アレクシオンファーマ合同会社及びCSLベーリング株式会社との委託研究により行われている。

[文献]

- 1) Fukumori Y. et al. *Int. Immunol* 1:85-89 (1989)
- 2) Horiuchi T. et al. *J. Immunology* 160:1509-13 (1998)
- 3) Inai S. et al. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 90:274-279 (1989)

播種性淋菌感染を来した補体第 7 因子欠損の 1 例

植田康敬¹⁾、萩谷英大^{2, 3)}、影山美沙紀³⁾、米田菜乃香⁴⁾、木村圭吾⁴⁾、永澤元規³⁾
 中神太志^{3, 5)}、西 功⁴⁾、大谷克城⁶⁾、西村純一¹⁾、井上徳光⁷⁾、若宮伸隆⁸⁾
 金倉 譲¹⁾、楽木宏実³⁾

¹⁾大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 ²⁾岡山大学病院 総合内科・総合診療科

³⁾大阪大学大学院医学系研究科 老年・総合内科学 ⁴⁾大阪大学医学部附属病院 臨床検査部

⁵⁾大阪大学医学部附属病院 感染制御部 ⁶⁾酪農学園大学 臨床栄養学

⁷⁾和歌山県立医科大学 分子遺伝学講座 ⁸⁾酪農学園大学 医学・生理学

Disseminated Gonococcal Infection in a Japanese Man with Complement 7 Deficiency

Yasutaka Ueda¹⁾, Hideharu Hagiya^{2, 3)}, Misaki Kageyama³⁾, Nanoka Yoneda⁴⁾, Keigo Kimura⁴⁾,
 Motonori Nagasawa³⁾, Futoshi Nakagami^{3, 5)}, Isao Nishi⁴⁾, Katsuki Ohtani⁷⁾, Norimitsu Inoue⁷⁾,
 Nobutaka Wakamiya⁸⁾, Jun-ichi Nishimura¹⁾, Yuzuru Kanakura¹⁾, Hiromi Rakugi³⁾

1) Hematology and Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine

2) Department of General Medicine, Okayama University Hospital

3) Department of General Internal Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine

4) Laboratory for Clinical Investigation, Osaka University Hospital

5) Division of Infection Control and Prevention, Osaka University Hospital

6) Department of Environmental and Symbiotic Science, Rakuno Gakuen University

7) Department of Molecular Genetics, Wakayama Medical University

8) Department of Medicine and Physiology, Rakuno Gakuen University

[はじめに]

補体終末経路における補体因子の欠損や、エクリズマブ投与による膜侵襲複合体(MAC: membrane attack complex)の形成を阻害する薬剤は、髄膜炎菌や淋菌など *Neisseria* 属の細菌感染症のリスクを高め、重症化を引き起こす^{1,2)}。淋菌は世界で年間約 7800 万人が罹患する代表的な性感染症であり、通常性器に限局した感染を来すが、まれに (0.5~3%) 粘膜から血行性に播種性の感染を来す³⁾。本邦では播種性淋菌感染の報告は少ないが、今回我々は播種性淋菌感染を契機に補体 C7 の欠損症を診断し得た症

例を経験したので報告する。

[症例]

51 歳男性。自然気胸、扁桃摘出、WPW 症候群 (アブレーション術後) の既往あり。家族歴として実父に胃がんを認める以外、易感染性のエピソードなし。発症の 2 ヶ月前に複数回風俗での性交渉あり。前日からの発熱のため当院総合診療外来を受診した。来院時、38.8℃の発熱を認めたが、上気道症状、腹部症状は明らかではなかった。身体診察にて、四肢・体幹に散在する斑状紅斑を認めた。さらに左前腕には膿痂疹様皮疹、右示指の近位指節間関節に腱鞘炎

所見を認めた。血液検査で WBC 17,780/ μ l, CRP 6,56mg/dL、プロカルシトニン 2,38 ng/mL と炎症所見を認め、血液培養でグラム陰性双球菌を認めたことから、敗血症として入院加療とした。起炎菌は、生化学的手法・特異的 PCR 検査にて *Neisseria gonorrhoeae* と同定されたことから、播種性淋菌感染と診断した。検出株は薬剤感受性試験により、セフトキシム・アジスロマイシンに感性、シプロフロキサシン・テトラサイクリンに耐性と判断され、合計 1 週間のセフトキシム点滴加療で軽快した。先天性補体欠損症が疑われ血液検査を行ったところ、C3 120mg/dL, C4 33mg/dL と基準値内であったが、CH50 が 10 U/mL 未満であったため、日本補体学会で補体欠損症について精査を行った。

[結果]

次世代シーケンサーMiSeq (Illumina 社)を用いた 115 遺伝子のエクソーム解析をしたところ、C7 遺伝子に、稀なバリエーション (京都大学 Human genetic variation database において AF<0.005) 3 つ (c.281-1G>T, p.Y201F, p.A485V) をヘテロで認めた。c.281-1G>T は原因として報告されている既知のバリエーションであり、スプライシング異常を引き起こすと考えられた。その他のミスセンス変異となるバリエーションは、過去に報告がなく、現在検討中である。血液生化学検査においても、CH50 の低下、血漿 sC5b-9 39.8ng/ml (基準値 37.0-260.6 ng/ml) と著しく低下していることから、C7 欠損症を疑い、CH50 の回復検査を行った。患者血漿に、50 μ g/ml 濃度で精製ヒト C7 を添加したところ、CH50 が 6.4 U/ml 未満から 44.6U/ml の基準値内に回復が認められたため、補体 C7 の単独欠損が明らかとなった。

[考察]

本邦において淋菌感染症は年間 8,000 例程報告されているが、播種性淋菌感染はこれまでに 13 例報

告されるにとどまる希な病態である。いずれの症例も補体機能については検討されておらず、終末補体成分欠損症との関連は不明である。ただしエクリズマブ投与中に淋菌感染症を来した 9 例のうち 8 例 (89%) は播種性と報告されており⁴⁾、MAC の阻害は播種性淋菌感染のリスクを高めている可能性がある。今回、遺伝子解析で C7 欠損症と断定できる変異を片アレルにしか認めなかったが、C7 タンパク質の添加による CH50 の回復検査により C7 欠損症と断定できた。1989 年の Inai らによる大阪の血液ドナーを用いた大規模な解析によれば、C7 欠損症は日本人の 0.0041% に認められる C9 欠損症に次ぐ頻度の高い欠損症であり⁵⁾、髄膜炎菌感染症に加え、淋菌感染にも注意が必要である。

[結論]

今回我々は、播種性淋菌感染を来した先天性補体 C7 欠損例を経験した。C7 欠損の診断には、網羅的な次世代シーケンサーによる遺伝子解析と生化学的な解析の両方が有益であると考えられる。また、C7 欠損と同様に MAC 形成を阻害するエクリズマブなどの抗補体薬の使用においても、同様の重症感染症を来す可能性があり、注意が必要である。

[文献]

- 1) Ram S. et al. *Clin. Microbial. Rev.* 23:740-780 (2010)
- 2) Lewis LA. et al. *Virulence* 5(1):98-126 (2014)
- 3) Britigan BE. et al. *N. Engl. J. Med.* 312(26):1683-94 (1985)
- 4) Crew PE. et al. *Clin. Infect. Dis.* 12 Nov (2018) epub ahead of print
- 5) Inai S. et al. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 90(3):274-9 (1989)

致死性血栓症における補体 3 型受容体の関与

長野文彦^{1),2)}、水野智博²⁾、横江優貴¹⁾、唐澤宗稔¹⁾、竹内悠馬²⁾、永松 正²⁾、
丸山彰一¹⁾、坪井直毅³⁾

¹⁾ 名古屋大学大学院医学系研究科 腎臓内科学、²⁾ 名城大学薬学部 薬効解析学研究室、
³⁾ 藤田医科大学医学部 腎臓内科学

Involvement of Complement receptor 3 in lethal thrombosis.

Fumihiko Nagano¹⁾, Tomohiro Mizuno²⁾, Yuki Yokoe¹⁾,
Munetoshi Karasawa¹⁾, Yuma Takeuchi²⁾, Tadashi Nagamatsu²⁾,
Shoichi Maruyama¹⁾, Naotake Tsuboi³⁾

¹⁾ Department of Nephrology, Internal Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine,

²⁾ Department of Analytical Pharmacology, School of Pharmacy, Meijo University,

³⁾ Department of Nephrology, School of Medicine Fujita Health University

[はじめに]

致死性血栓症は、全身性の炎症および凝固系の亢進を引き起こし塞栓症や多臓器不全へと進展する予後不良な疾患である。ヒストンは好中球細胞外トラップ (Neutrophil Extracellular Traps: NETs) の 1 種であり、感染時や好中球の活性化によって細胞外へ放出される。細胞外ヒストンは好中球の遊走および血小板凝集を引き起こし、致死性血栓症の発症に関与する¹⁾。凝固第 IX、X 因子が C5 の開裂を促進する事²⁾や、プラスミンが古典経路を活性化すること³⁾など補体および凝固系の各因子は相互作用することが報告されているが、ヒストンにより誘発された致死性血栓症に補体系がどのように関与するか詳細な検討はなされていなかった。そこで我々は補体第 5 成分 (C5) 欠損マウスと野生型マウスを用いて致死性血栓症の病態を比較したところ、C5 欠損マウスのほうが致死性血栓症に抵抗性を示した。また C5a 受容体アンタゴニストを野生型に投与した群で致死性血栓症に伴う肝障害が軽度であった⁴⁾。しかし C5 および C5a は血中に多く存在する補体成分であるため、組織や細胞レベルで補体関連分子がどのよう

に関与しているか詳細な検討を行う必要がある。補体 3 型受容体 (Mac-1: CD11b/CD18) は好中球やマクロファージに発現しており血小板凝集および好中球の活性化に関与することが報告されている⁵⁾。先行研究にて我々はヒストン投与により作製された致死性血栓症モデルマウスにおいて Mac-1 の α subunit (CD11b) の発現上昇を確認している⁴⁾が、Mac-1 が致死性血栓症の発症にどのように関与するか詳細は不明である。そこで本研究では、致死性血栓症疾患モデルマウスを用い、同疾患における Mac-1 の関与について検討した。

[方法]

本研究では野生型 (C57BL6/J) および遺伝子改変により作成した Mac-1 欠損雄性マウス (9~12 週齢) を使用した。両マウスに未分画ヒストンを 45~75 μ g/g 体重となるように静脈内投与し、致死性血栓症モデル動物を作製した。ヒストン投与から 1 時間後に屠殺し、抗凝固剤として EDTA-2K またはクエン酸を使用し、血液を採取した。EDTA-2K サンプルより得られた血漿を用い肝機能 (Aspartate aminotransferase: AST, Alanine aminotransferase

e:ALT、Lactase dehydrogenase:LDH)、腎機能 (Serum creatinine:sCr)、血小板数、血小板凝集能 (最大凝集率、凝集下面積)、凝固指標としてプロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を測定した。

Mac-1 を一時的に活性化させることで、ヒストンに対する反応性が変化するかどうか検討するため、野生型マウスに Leukoladherin-1 (LA-1) を腹腔内投与した。投与 2 時間後にヒストンを静脈内投与し、上記と同様の項目を測定した。尚、対照群には LA-1 の溶解に使用した DMSO を腹腔内投与し、投与 2 時間後に生理食塩水または未分画ヒストンを投与した。

[結果]

野生型および Mac-1 欠損マウスはヒストンの用量依存的に生存率が低下したが、いずれの濃度でも野生型と比較して Mac-1 欠損マウスは生存時間が有意に延長した。肝障害、腎障害、凝固異常、血小板減少の程度を評価したところ、Mac-1 欠損マウスでは、野生型に比較して、有意に軽度であった。LA-1 を投与したマウスはヒストンを投与した対照群と比較して凝固障害が悪化したが、生存時間および臓器障害については差が認められなかった。

[考察]

我々はヒストン投与により作製した致死性血栓症モデルマウスにおいて CD11b の上昇を確認したが、Mac-1 が本疾患にどのような影響を与えるかは不明であった。本研究より Mac-1 欠損マウスでは致死性血栓症の症状が軽度であったことから、Mac-1 は致死性血栓症の発症および増悪に関与することが示唆された。

一時的に Mac-1 を活性化させたところ凝固障害のみ悪化した。一方で、臓器障害や生存期間に影響を与えなかったことから、好中球等における Mac-1 活性化は、主に凝固系へ作用するが、組織中の Mac-1 がヒストンによる組織障害に関与している可能性が示唆された。

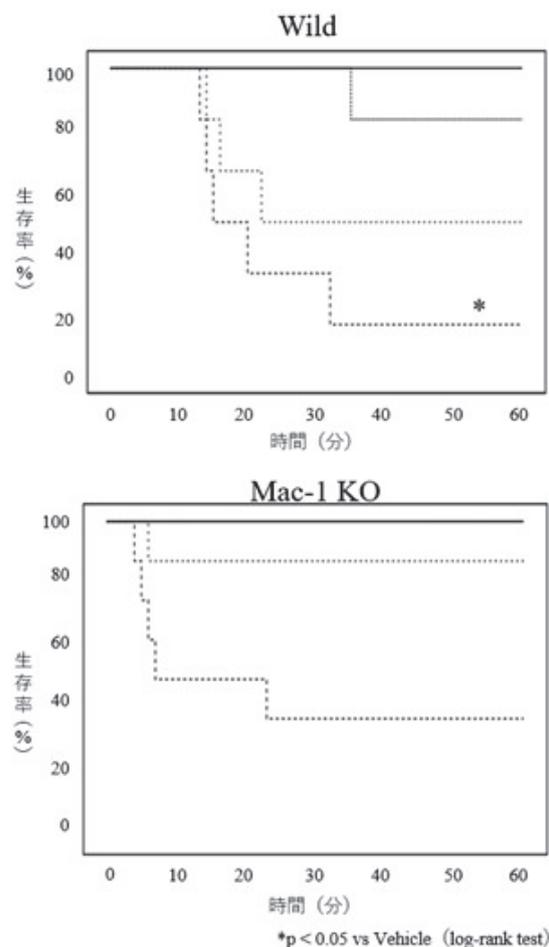


図 1 致死性血栓症モデルマウスの生存曲線

[結論]

致死性血栓症の発症および増悪に Mac-1 が関与する。

[文献]

- (1) Fuchs., et al ., Proc Natl Acad Sci USA ., 2010
- (2) Huber-Lang et al., Nature medicine., 2006
- (3) Foley, J. H et al. *Thrombosis research*. 141: 30365-30366 (2016)
- (4) Mizuno et al. Sci.Rep. 7:42714 (2017)
- (5) Hirahashi J et al. Circulation. 120:1255-1265 (2009)

敗血症患者における補体活性化の播種性血管内凝固症に対する影響

安部智大¹⁾、落合秀信¹⁾¹⁾ 宮崎大学医学部附属病院 救命救急センター

Influence of complement activation on clinical course of disseminated intravascular coagulation in sepsis patients

Tomohiro Abe¹⁾, Hidenobu Ochiai¹⁾¹⁾ Department of Trauma and Critical Care Medicine

University of Miyazaki Hospital, University of Miyazaki Hospital

[はじめに]

敗血症は、病原体における過剰な宿主応答による各臓器障害を呈した状態であるが¹⁾、しばしば血液凝固異常である播種性血管内凝固(DIC)を合併する。DIC に対しては、アンチトロンビンⅢ製剤(AT3)、遺伝子組み換えトロンボモジュリン製剤(rTM)が臨床使用できるが、これらの効果は限定的である²⁾。敗血症において補体活性化の程度によって DIC の経過に違いがあるか検討した。

[方法]

宮崎大学医学部附属病院救命救急センターで診療した成人敗血症患者のうち、同意を得られた 49 例を対象とした。DIC は International Society on Thrombosis and Haemostasis の overt-DIC 診断基準を用いて診断、離脱を判断した。来院時の血漿 soluble C5b-9(SC5b-9)を補体活性化の指標とし、SC5b-9 の中央値で 2 群(低値群、高値群)に分けた。入院後 3 日以内の DIC の合併率、入院後 7 日時点での DIC の離脱率、AT3、rTM の投与における DIC の離脱率を算出し、比較した。

[結果]

対象のうち入院後 7 日以内に 3 例が死亡し、残りの 46 例について検討した(低値群 24 例、高値群 22 例)。3 日以内の DIC 合併は(低値群 vs 高値群)で 9/24

例(37.5%) vs 16/22 例(72.7%)、 $p=0.035$ だった。全体の DIC 離脱はそれぞれ 8/9 例(88.9%) vs 9/16 例(56.3%)、 $p=0.182$ だった。AT3、rTM の投与の有無による各サブグループの DIC 離脱(低値群 vs 高値群)は以下のとおりだった: AT3、rTM いずれも投与なし、5/6 例(83.3%) vs 3/6 例(50%)、 $p=0.545$; AT3 のみ投与されたグループ、2/2 例(100%) vs 4/6 例(66.7%)、 $p=1.00$; rTM のみ投与された症例はなし; AT3、rTM とともに投与されたグループ 1/1 例(100%) vs 2/4 例(50%)、 $p=1.00$ 。

[考察]

今回の検討では、敗血症において補体が高度に活性化された場合、DIC の合併率が高いことが示され、DIC に対する治療を行わない場合の DIC 離脱率も低い傾向があった。敗血症患者では、SC5b-9 によって群別化することで、DIC に対する治療がより有効な群を判別できる可能性がある。

[結論]

SC5b-9 は敗血症患者における DIC の合併とその経過に影響を与えている可能性がある。

[文献]

- 1) Singer M. et al. JAMA. 315: 801 (2016)
- 2) Vincent J-L. et al. JAMA.321: 1993 (2019)

肝虚血再灌流障害における補体制御の有効性

日下部治郎¹⁾、秦 浩一郎¹⁾、Yi Wang²⁾、玉木一路¹⁾、田嶋哲也¹⁾、宮内英孝¹⁾、上本伸二¹⁾

¹⁾ 京都大学大学院医学研究科 肝胆膵・移植外科、²⁾ Alexion Pharmaceuticals Inc., New Haven, CT

Complement modulation ameliorates hepatic ischemia / reperfusion injury in mice

Jiro Kusakabe¹⁾, Koichiro Hata¹⁾, Yi Wang²⁾, Ichiro Tamaki¹⁾, Tetsuya Tajima¹⁾,

Hidetaka Miyauchi¹⁾, Shinji Uemoto¹⁾

¹⁾ Division of Hepato-biliary-Pancreatic Surgery and Transplantation

Kyoto University Graduate School of Medicine

²⁾ Alexion Pharmaceuticals Inc., New Haven, CT, USA

[はじめに]

肝虚血再灌流障害(Hepatic ischemia/reperfusion injury: IRI)は、虚血状態にある肝臓に血液再灌流が起きた際に、組織内の微小循環においてROS (Reactive oxygen species)等の毒性物質の産生が惹起され引き起こされる障害を指す。この病態は肝切除や肝移植で遭遇し、術後肝不全・晩期胆管障害・拒絶反応、腫瘍手術の術後再発との関連が報告されている。近年補体系のHepatic IRIへの影響が報告されつつあるが¹⁾、具体的に補体系のどの経路・分子を抑えれば最適なのかは解明されていない。今回Eculizumabによる補体抑制効果に着目し、マウス実験によりHepatic IRIに対するC5制御の有効性を確認した上で、その制御機構を検証した。また、プロペルジン制御の有効性も別個に検証した。術後肝再生はC3a, C5a等アナフィラトキシンが促進するとされるため²⁾、部分肝切除モデルを用いて、上記の両制御が術後肝再生に与える影響を検討した。

[方法]

① 野生型(B10D2/nSn) 及び C5欠損マウス(B10D2/oSn)に 抗C5抗体(BB5.1) 40mg/kg或いはControl IgG (MOPC21)を経静脈投与し、中左葉に対する70%部分肝虚血(90分)/再灌流を施行、2, 6時間後に各群の肝障害を検討した。C5aとC5b-9 (MAC)の

病態関与を比較するため、C5a受容体阻害剤(PMX 53, 1mg/kg経静脈与)を野生型マウスに別個に投与し、上記と同様に肝障害を評価した(各群n=8)。

② 第二経路のHepatic IRIへの関与を確認するため、抗プロペルジン抗体 (40mg/kg経静脈与)を野生型マウスに別個に投与し、①と同じ侵襲を加えた後に肝障害を評価した(各群n=8)。

③ 野生型マウスに抗C5抗体あるいは抗プロペルジン抗体を静脈投与し、70%部分肝切除(中左葉)を施行。既報に即して48時間後に各群の残肝再生の程度を、対照群と比較検討した (各群n=8)。

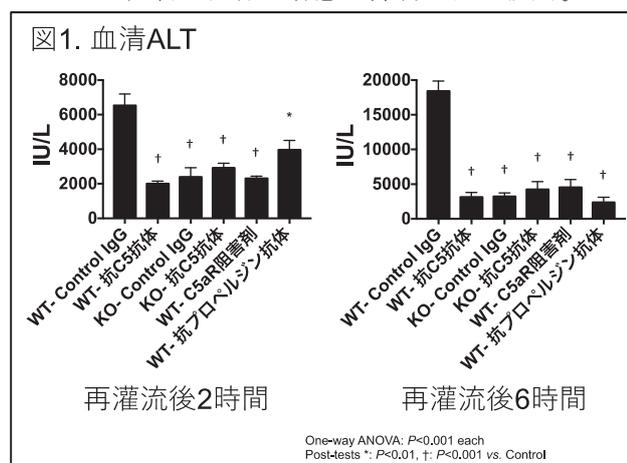
[結果]

① ザイモザンあるいはHuman C5-depleted serumを用いたマウス溶血活性測定により、BB5.1単回静脈投与により補体活性は再灌流後6時間まで完全に阻害された。血清ALTは、虚血再灌流後2, 6時間共に抗C5抗体或いはC5欠損で著明に抑制された(図1)。また C5a受容体阻害抗体により血清ALTはC5阻害とほぼ同等に抑制された。

再灌流後2時間では、C5/C5a阻害によりIRIによる類洞内血小板凝集が有意に抑制され(CD41免疫染色: $P<0.01$)、総マクロファージ(MΦ)は維持された(F4/80免疫染色)。6時間後では、CD11b+細胞(炎症性MΦ)の浸潤が、各種炎症性サイトカイン(IL-1β,

IL-6, TNF- α : $P < 0.01$)と共に有意に抑制された ($P < 0.05$)。C5/C5a制御は、肝恒常性維持にも寄与するResident M Φ (Kupffer細胞)を維持する一方で、再灌流傷害の主役となる炎症性M Φ の浸潤を抑制した。好中球浸潤(Ly6G免疫染色: $P < 0.001$)やアポトーシス(ssDNA: $P < 0.01$; Cleaved caspase-3: $P < 0.05$)も6時間後で有意に改善していた。

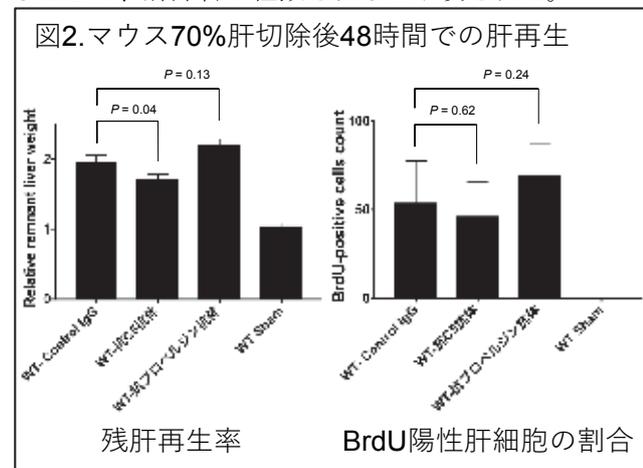
② 抗プロペルジン抗体投与により、2, 6時間共にALTはC5阻害と同様に有意に抑制された(図1)。



③ マウス70%部分肝切除において、抗C5抗体群で残肝再生率がやや低下する傾向にあったが、BrdU染色による評価では対照群と比較して有意差を認めなかった(図2)。抗プロペルジン抗体投与群ではいずれにおいても有意差を認めなかった。

[考察]

C5或いはプロペルジンの阻害は、マウス肝IRIを有意に改善した。その保護機構として、C5a阻害によることで、肝障害が軽減されると示唆された。



C3a, C5aが、肝切除後の肝再生を促進することが報告されている²⁾。今回、C5阻害が術後肝再生に影響を及ぼさない可能性が示唆されたが、相反する報告もあり更なる検証が必要である。factor B-/-マウスでは術後肝再生の低下を認めないという報告があり³⁾、今回の検証と合わせて第二経路は術後肝再生に影響を及ぼさないことが示唆された。

今後、古典経路やレクチン経路とHepatic IRIの関連性の評価、及びラット肝移植モデルを用いたC5あるいはプロペルジン阻害剤によるHepatic IRIの軽減効果の検討を予定している。

[結論]

C5あるいはプロペルジンの阻害により、Hepatic IRIが著明に改善した。プロペルジンの阻害は、肝切除後の肝再生を低下させなかった。

[謝辞・利益相反]

マウスの溶血活性測定に関して多くの助言を頂きました神戸常盤大学北村肇先生、北野悦子先生に心より感謝申し上げます。

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)創薬基盤推進研究事業(No. 16ak0101031h0003)の支援によって行われた。また、マウス抗C5及び抗プロペルジン抗体は、アレクシオンファーマより共同研究として供与された。

[文献]

- 1) Diepenhorst GMP, et al. Complement-Mediated Ischemia-Reperfusion Injury. *Ann Surg.* 249(6):889-99 (2009)
- 2) Strey CW, et al. The Proinflammatory Mediators C3a and C5a Are Essential for Liver Regeneration. *J Exp Med.* 198(6):913-23 (2003)
- 3) Hartman E, et al. Evidence for non-traditional activation of complement factor C3 during murine liver regeneration. *Mol Immunol.* 45(11):3125-32 (2008)

C1q および C3d 補体結合性 de novo HLA class II ドナー特異的抗体 の epitope 解析

山中和明、橋本光男、木下朋子、藤田友梨、
松村聡一、今中岳洋、吉田栄宏、岸川英史、西村憲二
兵庫県立西宮病院 腎疾患総合医療センター

Epitope analysis of C1q and C3d-binding de novo donor-specific HLA class II antibody

Kazuaki Yamanaka, Mitsuo Hashimoto, Tomoko Kinoshita, Yuri Fujita,

Soichi Matsumura, Takahiro Imanaka, Takahiro Yoshida, Hidefumi Kishikawa, Kenji Nishimura

Department of Kidney Transplantation Center, Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital

[はじめに]

近年、移植腎の短期生着率は新しい免疫抑制剤の導入や抗体検査の進歩により、飛躍的に向上しているが、長期の移植腎機能障害とグラフトロスについては明確に解明されていない。腎機能障害の主な要因として免疫学的拒絶反応、特に de novo HLA class II ドナー特異的抗体(dnDSA)が注目されるようになり、移植後 5 年間で 10%程度の症例に産生され、陽性症例の 10 年生着率は陰性症例に比べて予後不良といわれているが、dnDSA 陽性症例においても抗体型拒絶反応(AMR)を発症する症例としない症例があり、それらの違いについては十分に解明されていない(1-3)。

AMR の発症には、DSA と HLA 抗原の epitope の結合様式が重要で、抗体の 6 箇所相補的決定領域 (CDR) と結合する Structural epitope 数が関連するとされる。その中でも抗体が認識する epitope の特異性は、1 つの CDR が認識可能な Linear epitope と複数の CDR が認識すると考えられる Conformational epitope があることがわかってきた(4)。さらに HLA 抗原の静電相互作用力 (EMS) や疎水結合力 (HMS) といった物理化学的作用の関連も言われている(5)。また、AMR の新規診断ツール

として C1q や C3d を検出する方法の有効性が報告され、これらの関連についても注目されている(6, 7)。

我々は AMR 発症に関連する DSA の特性を明らかにするため、移植後に産生される dnDSA の補体結合性とドナーとレシピエントの HLA 分子の類似性との相違を epitope レベルで検討し、HLA dnDSA 陽性症例の AMR 発症に関連する因子について検討した。

[対象と方法]

当院で 2000 年 2 月から 2017 年 3 月までに施行した腎移植症例を対象とし、腎移植前 HLA class II DSA 陰性 115 例のうち、腎移植後 dnDSA が確認され、移植腎生検が施行された 26 例を、移植腎病理組織診断で AMR と診断された 14 例と AMR を認めなかった 12 例に分け、比較検討した。DSA と C1q や C3d との補体結合能は Luminex Single antigen Beads (SAB) を用いて測定し、Epitope の特異性は HLA Epitope Registry、EMS と HMS は Cambridge HLA Immunogenicity Algorithm を用いて検出した。

[結果]

dnDSA 陽性 26 例の内訳は、HLA-DR 陽性 10 例、HLA-DQ 陽性 6 例、HLA-DR+DQ 陽性 10 例で 50

種類の DSA が検出された。それぞれの DSA の詳細は DRB1: 14 種類、DRB3/4/5: 16 種類、DQA1/B1: 20 種類であった。DSA の epitope の特異性は Linear epitope が 27 種類、Conformational epitope が 23 種類であった。このうち DQA1/B1 に対する DSA は Conformational Epitope に対し Linear Epitope よりも EMS、HME が有意に強固な結合性を示した ($P<0.01$)。AMR 発症と、C1q と C3d 補体結合能の関連については AMR 発症 14 例では C1q と C3d 補体結合性 DSA をそれぞれ 12 例と 14 例に有し、AMR 非発症例 12 例では 2 例と 0 例であった。C1q と C3d の陽性的中率と陰性的中率はそれぞれ、85.7% と 100%、83.3% と 100% であった。

次に DQA1/B1 の Conformational epitope に対する DSA は Linear epitope に対する DSA と比較し、高い C1q 結合性と C3d 結合性を示した ($P<0.05$)。C1q(+)DSA と C3d(+)DSA は、C1q(-)DSA と C3d(-)DSA よりも静電相互作用力、疎水結合力が有意に強固であった。さらに C1q(+)DSA と C3d(+)DSA では、Conformational epitope に対する DSA における静電相互作用力、疎水結合力が有意に強固であった ($P<0.05$)。

[結論]

腎移植後に HLA class II dnDSA が産生された AMR 症例では、補体結合性の DSA が関与し、特に HLA-DQA/B Conformational epitope に対する DSA が免疫原性、補体結合性の強い AMR に関連する抗体であることが示唆された。また補体結合性を有する DSA のうち、Conformational epitope に対する DSA でより強固な静電相互作用力、疎水結合力を示した。

[文献]

1. Wiebe C, et al. Am J transplant 2015;15:2921
2. Yamamoto T, et al. Transplantation. 2016;100:2194
3. Wiebe C, et al. Am J transplant 2013;13:3114
4. Duquesnoy RJ, et al. Hum Immunol. 2014;75:1097
5. Kosmoliaptsis V, et al. Transplantation. 2009;88:791
6. Yell M, et al. Transplantation. 2015;99:1151
7. Sicard A, et al. J Am Soc Nephrol 2015;26:457

腎移植後 TMA 患者の血中補体マーカー及び関連遺伝子を評価する 多施設共同研究（第 2 報）

藤山信弘^{1,14}、田崎正行²、蔦原宏一³、松本明彦⁴、原 悠太⁵、原田 浩^{6,14}、豊田麻理子⁷、
岩見大基⁸、乾 政志⁹、齋藤 満¹⁰、奥見雅由^{11,14}、齋藤和英^{2,14}、渡井至彦^{12,14}、井上徳光¹³、
若宮伸隆¹³、佐藤 滋^{1,14}

- ¹ 秋田大学医学部附属病院 腎疾患先端医療センター、² 新潟大学医学部 泌尿器科学講座、
³ 大阪急性期・総合医療センター 泌尿器科、⁴ 東京大学医学部 泌尿器科、
⁵ 信州大学医学部附属病院 腎臓内科、⁶ 市立札幌病院 腎臓移植外科、⁷ 熊本赤十字病院 腎臓内科、
⁸ 北海道大学医学部 泌尿器科、⁹ 東京女子医科大学八千代医療センター 泌尿器科、
¹⁰ 秋田大学医学部 腎泌尿器科学講座、¹¹ 東京女子医科大学 泌尿器科、
¹² 名古屋第二赤十字病院 移植外科、¹³ 日本補体学会、¹⁴ 腎移植後 TMA サポートチーム

Evaluations of complement related blood markers and genotypes in TMA post-kidney transplantation: a
retrospective multicenter study

Nobuhiro Fujiyama^{1,14}, Masayuki Tasaki², Koichi Tsutahara³, Akihiko Matsumoto⁴, Yuta Hara⁵,
Hiroshi Harata^{6,10}, Mariko Toyoda⁷, Daiki Iwami⁸, Masashi Inui⁹, Mitsuru Saito¹⁰, Masayoshi Okumi
^{11,14}, Kazuhide Saito^{2,14}, Yoshihiko Watarai^{12,14}, Norimitsu inoue¹³, Nobutaka Wakamiya¹³, and
Shigeru Satoh^{1,14}

- ¹ Center for Kidney Disease and Transplantation, Akita University Hospital, ² Division of Urology,
Department of Regenerative and Transplant Medicine Graduate School of Medical and Dental
Sciences, Niigata University, ³ Department of Urology, Osaka General Medical Center, ⁴ Department
of Urology, The University of Tokyo, ⁵ Department of Nephrology, Shinsyu University Hospital,
⁶ Kidney Transplant Surgery, Sapporo City General Hospital, ⁷ Department of Nephrology, Kumamoto
Red Cross Hospital, ⁸ Department of Renal and Genitourinary surgery, Hokkaido University,
⁹ Department of Urology, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center, ¹⁰ Department of
Urology, Akita University School of Medicine, ¹¹ Department of Urology, Tokyo Women's Medical
University, ¹² Department of Transplant Surgery and Nephrology, Nagoya Daini Red Cross Hospital,
¹³ The Japanese Association for Complement Reserch, ¹⁴ Post-kidney Transplant TMA Support Team

[はじめに]

腎移植後の血栓性微小血管症 (TMA) は高率にグラフト喪失をきたす予後不良な合併症であり、近年、その発症における補体の関与や新たな治療標的として注目を集めている^[1-3]。補体活性化メカニズムとして、レシピエントにおける抗ドナー抗体 (抗血液型抗体、抗 HLA 抗体など) とドナー抗原による免疫複合体の形成、臓器摘出後の灌流による血管内皮細

胞の損傷、TMA に関与する補体関連因子の遺伝子変異が複合的にカスケード活性化を惹起すると考えられる^[4]。しかしながら、腎移植後 TMA 発症自体が非常に稀であり、補体関連の血液検査データや詳細な遺伝子解析は世界的にも進んでいない。そこで本研究は、腎移植後早期に発症した TMA 患者を対象に補体関連因子を含む発症要因の探索を行った。

[方法]

全国アンケートにおいて移植後 1 週間以内の TMA 発症ありとした施設を選定した。対象は、研究同意が得られた献腎移植のレシピエント、生体腎移植ではレシピエント+ドナーとした。血液分析及び遺伝子解析は、日本補体学会の補体検査プロジェクトの承認を受け行った。血液検査として sC5b-9、Ba、CFH、CFH-IgG、CFI、C5a、C3、C4、CH50、C1 インヒビター活性を、遺伝子検査として aHUS の原因遺伝子である *CFH*、*CFHR1-5*、*C3*、*CFI*、*CFB*、*MCP*、*Thrombomodulin*、*DG kinase epsilon*、*Plasminogen* を含む 136 種類の関連遺伝子を評価した。また、各臨床データは電子収集を行った。

[結果]

2019 年 4 月時点で、11 施設 18 症例の検体回収があり、13 例の臨床データ及び補体関連検査結果が得られた。献腎移植 1 例+生体移植 12 例で、グラフトロスは 4 例、レスキュー可能であった生着症例は 9 例（エクリズマブ使用は 1 例）であった。生体移植の 11 例は ABO 不適合移植で、クロスマッチはフローサイトクロスマッチ B 細胞陽性が 1 例のみであった。また、抗 A 抗 B 抗体低力価のため、術前の血漿交換及び DFPP を実施していない症例が 8 例と高率であった。一方で、グラフトロス症例のうち血漿交換 2 回実施が 1 例、DFPP2 回実施が 1 例、各 2 回実施が 1 例であった。レスキュー群とグラフトロス群では発症までの時間が有意に異なった（median[25-75percentile]; 48[16.5-48]h vs 1.0[1.0-5.5]h、 $p=0.007$ ）。補体検査では、血漿 Ba 濃度が 10/13 症例で高値（median[25-75percentile]: 981[981-3797] ng/mL、正常範囲 275-685 ng/mL）、特にグラフトロス症例で高値であった。また、sC5b-9 濃度の高値例は 6 例（median[25-75percentile]: 285[263-296] ng/mL、正常範囲 37-261 ng/mL）あり、

グラフトロス症例が 3 例含まれていた。遺伝子解析では、レシピエント・ドナー共に aHUS 原因遺伝子内に既知の変異を認めなかった。また、aHUS 原因遺伝子だが、日本人のデータベースでアレル頻度が 0.005 未満の稀なバリエーションを新規変異候補として抽出したところ、*CFHR1* のフレームシフト変異 p.D35Vfs が 2 症例 3 名に、*Plasminogen* の p.P159L、*DG kinase epsilon* の p.H536Q、*CFH* の p.G1110A が各 1 名に検出され、いずれもレスキュー症例のヘテロ接合体であった。また、親子間移植を受けたレシピエント及びドナーそれぞれに *CFHR1* 及び *CFHR4* の遺伝子欠失と思われる変異も検出された。さらに、136 種類の関連遺伝子のうち候補となる疾患関連遺伝子として、20 遺伝子 30 変異（レシピエント 13 名から 16 遺伝子 18 変異が、ドナー 10 名から 13 遺伝子 18 変異）が検出された。特に血液凝固系の 7 遺伝子に複数の変異が検出された。

[考察]

腎移植後 TMA のマーカーとして第 2 経路に関わる Factor B の分解副産物 Ba などが候補として考えられた。今後、正常腎移植後患者との比較が新たに必要と考えられる。また、今回同定された稀なバリエーションの新規変異候補については、症例の蓄積や、発症の要因となりうるか機能的影響についても評価する必要がある。

[文献]

- 1) Heinen S. et al. *Hum. Mutat.* 27:292 (2006)
- 2) Sellier-Leclerc AL. et al. *J. Am. Soc. Nephrol.* 18:2392 (2007)
- 3) Sellier-Leclerc AL. et al. *J. Am. Soc. Nephrol.* 18:2392 (2007)
- 4) Le Quintrec M. et al. *Am. J. Transplant.* 8:1694 (2008)

日本補体学会優秀賞候補者募集のお知らせ

毎年、日本補体学会学術集会に応募された演題発表者の中から、下記の要領で原則1名を優秀賞として選考し、顕彰します。優秀賞受賞者には、賞状と副賞（10万円：複数の場合は折半）を賞与します。奮ってご応募ください。

日本補体学会優秀賞候補者募集要項

応募締切：日本補体学会学術集会の抄録締め切り日を、優秀賞候補者募集の締め切りとします。

選考対象者：以下の項目に該当するもの

1. 独自の視点から生物の生体防御応答を解析し、補体またはそれに関連する分野で優れた業績を挙げている新進気鋭の研究者。
2. 日本補体学会の正会員または学生会員として3年以上の在籍経歴があること。
3. 候補者は、推薦制とします。推薦者は日本補体学会会員とし、自薦他薦は問いません。選考は理事会により行い、会長がこれを表彰します。

推薦要項：以下の1~3を電子媒体にて事務局に送付してください。

（送付先：事務局メールアドレス hotai-gakkai@umin.ac.jp）

1. 受賞候補者、業績題名、推薦者名を記した推薦書（A4：1枚）
（推薦者が署名捺印した書類のpdfファイル）
2. 発表演題の抄録（Wordファイル）
3. 受賞候補者の履歴書、研究歴、業績リスト（様式自由）
Wordファイルでお送りください。

一般社団法人 日本補体学会会長
若宮 伸隆

日本補体学会奨励賞候補者募集のお知らせ

毎年、日本補体学会学術集会に応募された学生（大学生・大学院生または35歳以下の研究者）の演題発表者の中から、下記の要領で原則1名を奨励賞として選考し、顕彰します。奨励賞受賞者には、賞状と副賞（5万円：複数の場合は折半）を賞与します。奮ってご応募ください。

日本補体学会奨励賞候補者募集要項

応募締切：日本補体学会学術集会の抄録締め切り日を、奨励賞候補者募集の締め切りとします。

選考対象者：以下の項目に該当するもの

1. 独自の視点から生物の生体防御応答を解析し、補体またはそれに関連する分野で優れた研究を行っている新進気鋭の大学生・大学院生または35歳以下の研究者を対象とする。
2. 日本補体学会の正会員または学生会員であること。
3. 候補者は、推薦制とします。推薦者は日本補体学会会員とし、自薦他薦は問いません。選考は、学術集会終了後、集会長と集会長が指名した理事の投票によって決定し、会長がこれを表彰します。

推薦要項：以下の1~3を電子媒体にて事務局に送付してください。

（送付先：事務局メールアドレス hotai-gakkai@umin.ac.jp）

1. 受賞候補者、業績題名、推薦者名を記した推薦書（A4：1枚）
（推薦者が署名捺印した書類のpdfファイル）
2. 発表演題の抄録（Wordファイル）
3. 受賞候補者の履歴書、研究歴、業績リスト（様式自由）
Wordファイルでお送りください。

一般社団法人 日本補体学会会長
若宮 伸隆

一般社団法人日本補体学会入会のご案内

日本補体学会では随時入会を受け付けております。

日本補体学会入会申込書（日本補体学会ホームページからダウンロードできます。

<http://square.umin.ac.jp/compl/Admission/admission.html>）に必要事項をご記入の上、日本補体学会事務局宛にファックスしていただくか、または必要事項を E-メールでお知らせ下さい。折り返し年会費納入のご案内をさせていただきます。

年会費（7月～翌年の6月）は、一般会員 5,000 円、学生会員 3,000 円、賛助会員 30,000 円/1 口となっており、年会費を納入されると同時に会員となります。会員の皆様には、日本補体学会学術集会の開催案内をはじめ、いろいろなご連絡を差し上げるほか、日本補体学会学会誌「補体」（日本補体学会学術集会講演集を含む）をお送りいたします。

<連絡先>

一般社団法人日本補体学会事務局（事務局長：井上徳光）

〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1

公立大学法人和歌山県立医科大学

分子遺伝学講座内

Tel & FAX: 073-488-5775

E-mail: hotai-gakkai@umin.ac.jp

<必要事項>

ご氏名（ふりがな）、Name（ローマ字）

ご連絡先（ご所属先名前、ご住所、電話、FAX、E-メール）

郵便等送付先ご住所（連絡先と異なる場合）

学生の方は学年と学生証番号（学生証の写し）、指導教員の氏名と所属

一般社団法人日本補体学会入会申込書

〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1

公立大学法人和歌山県立医科大学

分子遺伝学講座内

一般社団法人日本補体学会事務局宛

Tel & FAX: 073-488-5775

E-mail: hotai-gakkai@umin.ac.jp

一般社団法人日本補体学会に入会いたします。

申込日(西暦) 年 月 日

ふりがな

氏名

Name(ローマ字)

所属

所属先住所 〒

郵便等送付先住所 〒

(所属先と異なる場合)

TEL

FAX

E-mail

学生 (学年: 学生証番号:)

指導教員氏名・所属 ()

学生証のコピーをお送りください。

会員登録事項変更届

該当する項目に✓を記入し、事務局宛に E-mail・FAX もしくは郵送して下さい

E-mail : hotai-gakkai@umin.ac.jp

FAX : 073-488-5775

<input type="checkbox"/> 勤務先変更		<input type="checkbox"/> 自宅住所変更		<input type="checkbox"/> 送付先変更	
<input type="checkbox"/> 改姓・名		<input type="checkbox"/> 退会		<input type="checkbox"/> その他	
フリガナ 会員氏名	姓	名	会員番号		
旧姓名					
E-mail					
勤務先	名称 〒				
	TEL		FAX		
旧勤務先名称					
自宅	〒				
	TEL		FAX		
旧自宅住所					
送付先	<input type="checkbox"/> 勤務先 <input type="checkbox"/> 自宅 <input type="checkbox"/> 不要 <input type="checkbox"/> その他				
※海外送付を 希望する場合	住所：				
退会届 退会事由	年 月 日をもって退会します。				
事務局への通信欄：					

海外送付をご希望の場合はその他に✓して※欄にはっきりと記入すること

一般社団法人日本補体学会事務局
 〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1
 公立大学法人和歌山県立医科大学
 分子遺伝学講座内

定 款

一般社団法人日本補体学会

平成26年8月18日作成

一般社団法人日本補体学会 定款

第1章 総則

(名称)

第1条 当法人は、一般社団法人日本補体学会（以下「学会」という。）という。英文では、
The Japanese Association for Complement Research と表示する。

(主たる事務所等)

第2条 学会は、主たる事務所を大阪市に置く。

2 学会は、理事会の議決により従たる事務所を必要な場所に設置することができる。

(目的)

第3条 学会は、補体研究についての研究成果の公表、内外の関連学術団体との連携及び協力等により、補体研究ならびにこれに関連する分野の進歩発展を図り、もって学術及び科学技術の振興を目的とし、その目的を達成するため次の事業を行う。

1. 学術集会、講演会等の開催
2. 学会機関誌その他の刊行物の発行
3. 研究の奨励及び研究業績の表彰
4. 関連学術団体との連絡及び協力
5. 補体関連疾患の診断指針の作成と検査法向上の推進
6. 国際的な研究協力の推進
7. その他目的を達成するために必要な事業

(公告)

第4条 学会の公告は、電子公告とする。ただし、電子公告ができない事故その他のやむを得ない事由が生じたときは、官報に掲載する方法により行う。

(機関の設置)

第5条 学会は、理事会及び監事を置く。

第2章 会員

(種別)

第6条 学会の会員は、次の4種とし、正会員、学生会員及び名誉会員を普通会員とする。

2 普通会員をもって一般社団法人及び一般財団法人に関する法律（以下「一般法人法」という。）上の社員とする。

- (1) 正会員 学会の目的に賛同して入会した個人又は団体
- (2) 学生会員 学会の目的に賛同して入会した学生
- (3) 賛助会員 学会の事業を賛助するため入会した個人又は団体
- (4) 名誉会員 学会に功労のあった者又は学識経験者で理事2名以上に推薦され、理事会で選考の上、社員総会において承認された者

(入会)

第7条 正会員、学生会員又は賛助会員として入会しようとする者は、理事会が別に定める入会申込書により申し込み、理事会の承認を受けなければならない。その承認があったときに正会員、学生会員又は賛助会員となる。

(入会金及び会費)

第8条 正会員は、社員総会において別に定める入会金及び会費を納入しなければならない。

- 2 学生会員は、社員総会において別に定める会費を納入しなければならない。
- 3 賛助会員は、社員総会において別に定める賛助会費を納入しなければならない。
- 4 特別の費用を要するときは、社員総会の議決を経て臨時会費を徴収することができる。

(任意退会)

第9条 会員は、理事会において別に定める退会届を提出することにより、任意にいつでも退会することができる。

(除名)

第10条 会員が次のいずれかに該当するに至ったときは、第20条第2項に定める社員総会の特別決議によって当該会員を除名することができる。この場合において、当該会員に対し、社員総会の1週間前までにその旨を通知し、議決の前に弁明の機会を与えなければならない。

- (1) この定款その他の規則に違反したとき
 - (2) 学会の名誉を傷つけ、又は目的に反する行為をしたとき
 - (3) その他の除名すべき正当な事由があるとき
- 2 社員総会で除名したときは、除名した会員にその旨を通知しなければならない。

(会員資格の喪失)

第11条 前2条の場合のほか、会員は、次のいずれかに該当するに至ったときは、その資格を喪失する。

- (1) 会費の納入が継続して2年以上されなかったとき
- (2) 後見開始又は保佐開始の審判を受けたとき
- (3) 死亡し、又は失踪宣告を受けたとき
- (4) 解散し、又は破産したとき

(会員資格喪失に伴う権利及び義務)

第12条 会員が前3条の規定によりその資格を喪失したときは、学会に対する会員としての権利を失い、義務を免れる。普通会员については、一般社団法人の社員としての地位を失う。ただし、未履行の義務はこれを免れることはできない。

2 学会は、会員がその資格を喪失しても、既納の入会金、会費その他の拠出金品は、これを返還しない。

第3章 社員総会

(種類)

第13条 学会の社員総会は、定時社員総会及び臨時社員総会の2種とする。

(構成)

第14条 社員総会は、普通会员をもって構成する。

2 社員総会における議決権は、普通会员1名につき1個とする。

(権限)

第15条 社員総会は、次の事項を議決する。

- (1) 入会の基準並びに会費及び入会金の金額
- (2) 会員の除名
- (3) 役員を選任及び解任
- (4) 役員報酬等の額又はその規定
- (5) 各事業年度の決算報告
- (6) 定款の変更
- (7) 重要な財産の処分及び譲受
- (8) 解散
- (9) 合併並びに事業の全部及び事業の重要な一部の譲渡

- (10) 理事会において社員総会に付議した事項
- (11) 前各号に定める事項のほか、一般法人法に規定する事項及び定款に定める事項

(開催)

第16条 定時社員総会は、毎年1回、毎事業年度終了後3か月以内に開催する。

2 臨時社員総会は、次に掲げるときに開催する。

- (1) 理事から請求があったとき
- (2) 普通会员のうち5分の1以上の数の普通会员から、総会の目的である事項及び招集の理由を示して総会の開催の招集の請求があったとき
- (3) 監事から総会の目的である事項を示して請求があったとき

(招集等)

第17条 社員総会は、法令に別段の定めがある場合を除き、理事会の議決に基づき会長が招集する。ただし、すべての普通会员の同意がある場合には、書面又は電磁的方法により議決権の行使を認める場合を除き、その招集手続を省略することができる。

2 社員総会を招集する場合は、普通会员に対し、次に掲げる事項を理事会で議決し、当該事項並びに書面によって議決権を行使することができること及び法令に定められた事項を記載した書面（普通会员の承諾がある場合には、記載した電磁的記録）により、少なくとも開催の2週間前までに通知しなければならない。

- (1) 総会の日時及び場所
- (2) 付議すべき事項

3 前項の通知に際して、議決権の行使について参考となるべき事項を記載した書類及び普通会员が議決権を行使するための書面を交付しなければならない。

4 普通会员の承諾がある場合には、前項の書類及び書面の交付に代えて、同項の書類及び書面に記載する事項を電磁的方法により提供することができる。

5 会長は、前条第2項第2号の請求があったときには、請求があったときから6週間以内の日を総会の日として招集しなければならない。

(議長)

第18条 社員総会の議長は、会長がこれにあたる。会長に事故等その他のやむを得ない事由が生じたときは、その社員総会において出席した普通会员の中から議長を選出する。

(定足数)

第19条 社員総会は、普通会员の過半数の出席がなければ開催することができない。

(議決)

第20条 社員総会の議決は、法令又はこの定款に別段の定めがある場合を除き、総普通会员の議決権の過半数を有する普通会员が出席し、出席した普通会员の議決権の過半数をもって行う。

2 前項の規定にかかわらず、次の議決は、総普通会员の半数以上であって、総普通会员の議決権の3分の2以上に当たる多数をもって行わなければならない。

- (1) 会員の除名
- (2) 監事の解任
- (3) 定款の変更
- (4) 解散
- (5) 公益目的事業を行うために不可欠な特定の財産の処分
- (6) その他法令で定めた事項

3 理事又は監事を選任する議案を議決するに際しては、各候補者ごとに第1項の議決を行わなければならない。理事又は監事の候補者の合計数が第24条に定める定数を上回る場合には、過半数の賛成を得た候補者の中から得票数の多い順に定数の枠に達するまでの者を選任することとする。

(書面表決等)

第21条 社員総会に出席できない普通会员は、あらかじめ通知された事項について書面をもって議決権を行使し、又は他の普通会员を代理人として議決権の行使を委任することができる。この場合において、当該普通会员又は代理人は、代理権を証明する書類を学会に提出しなければならない。

2 前項に基づき、書面をもって議決権を行使し、又は議決権の行使を委任した普通会员は、前2条の適用について社員総会に出席したものとみなす。

(議決及び報告の省略)

第22条 理事又は普通会员が、社員総会の目的である事項について提案した場合において、その提案について、普通会员の全員が書面又は電磁的記録により同意の意思表示をしたときは、その提案を可決する旨の社員総会の議決があったものとみなす。

2 理事が普通会员の全員に対し、社員総会に報告すべき事項を通知した場合において、その事項を社員総会に報告することを要しないことについて、普通会员の全員が書面又は電磁的記録により同意の意思表示をしたときは、その事項の社員総会への報告があったものとみなす。

(議事録)

第23条 社員総会の議決については、法令で定めるところにより、議事録を作成する。

2 議長及び出席した理事は、前項の議事録に署名又は記名押印する。

第4章 役員等

(役員)

第24条 学会に、次の役員をおく。

- (1) 理事 3名以上
 - (2) 監事 1名以上
- 2 理事のうち、1名を代表理事とし、代表理事をもって会長とする。また、2名以内を副会長とすることができる。

(選任等)

第25条 理事及び監事は、社員総会によって選任する。

- 2 会長及び副会長は、理事会の議決によって理事の中から定める。
- 3 監事は、学会の理事もしくは使用人を兼ねることができない。
- 4 理事のうち、理事のいずれかの1名とその配偶者又は3親等内の親族その他特別の関係にある者の合計数は、理事の総数の3分の1を超えてはならない。監事についても同様とする。
- 5 他の同一団体（公益法人を除く。）の理事又は使用人である者その他これに準ずる相互に密接な関係にある者である理事の合計数は、理事の総数の3分の1を超えてはならない。監事についても同様とする。

(理事の職務権限)

第26条 会長は学会を代表し、その業務を執行する。

- 2 副会長は、会長を補佐する。
- 3 代表理事及びこの学会の業務を執行する理事は、毎事業年度に4か月を超える間隔で2回以上、自己の職務の執行の状況を理事会に報告しなければならない。

(監事の職務権限)

第27条 監事は、理事の職務の執行を監査し、法令で定めるところにより監査報告を作成する。

- 2 監事は、いつでも、理事及び使用人に対して事業の報告を求め、学会の業務及び財産の状況を調査することができる。

(役員任期)

第28条 理事の任期は、選任後2年以内に終了する事業年度のうち最終のものに関する定時社員総会の終結の時までとする。理事の重任は妨げないが、会長の重任は3回を超えることができない。

- 2 監事の任期は、選任後4年以内に終了する事業年度のうち最終のものに関する定時社員総会終結の時までとする。また、重任はできない。
- 3 補欠又は増員として選任された役員の任期は、前任者又は現任者の残任期間とする。
- 4 役員は、第24条に定める定数に足りなくなる時は、任期の満了又は辞任により退任した後も、新たに選任された者が就任するまでの間は、その職務を行う。

(解任)

第29条 役員は、社員総会の議決によって解任することができる。ただし、監事を解任する場合は、総普通会员の半数以上であって、総普通会员の議決権の3分の2以上に当たる多数をもって行わなければならない。

(報酬等)

第30条 理事及び監事は、無報酬とする。ただし、常勤の理事及び監事に対しては、社員総会において別に定める総額の範囲内で、社員総会において別に定める報酬等の支給の基準に従って算定した額を、報酬等として支給することができる。

- 2 前項にかかわらず、理事及び監事は、その職務の執行において必要な実費弁償を受けることができる。

(取引の制限)

第31条 理事が次に掲げる取引をしようとする場合は、その取引について重要な事実を開示し、理事会の承認を得なければならない。

- (1) 自己又は第三者のためにする学会の事業の部類に属する取引
 - (2) 自己又は第三者のためにする学会との取引
 - (3) 学会がその理事の債務を保証することその他理事以外の者との間における学会と
その理事との利益が相反する取引
- 2 前項の取引をした理事は、その取引の重要な事実を遅滞なく理事会に報告しなければならない。

(責任の免除)

第32条 学会は、役員的一般法人法第111条第1項の賠償責任について、法令に定める要件に該当する場合には、理事会の議決によって、賠償責任額から法令に定める最低責任限度額を控除して得た額を限度として免除することができる。

- 2 前項の免除を行った時は、会長は、遅滞なく、一般法人法で定める事項及び責任を免除することに異議がある場合には1か月以内に当該異議を述べるべき旨を普通会员に通知しなければならない。
- 3 学会は、外部役員第1項の賠償する責任について、当該外部役員が職務を行うにつ

き善意、かつ、重大な過失がない場合には、当該責任を限定とする契約を当該外部役員と締結することができる。この場合、責任限度額は10万円以上であらかじめ理事会が定めた額と法令に定める最低責任限度額とのいずれか高い額とする。

第5章 理事会

(構成)

第33条 理事会は、すべての理事をもって構成する。

(権限)

第34条 理事会は、この定款に別に定めるもののほか、次の職務を行う。

- (1) 社員総会の日時及び場所並びに議事に付すべき事項の決定
 - (2) 規則の制定、変更及び廃止に関する事項
 - (3) 前各号に定めるもののほか学会の業務執行の決定
 - (4) 理事の職務の執行の監督
 - (5) 会長及び副会長の選定及び解職
- 2 理事会は、次に掲げる事項その他の重要な業務執行の決定を理事に委任することができない。
- (1) 重要な財産の処分及び譲受
 - (2) 多額の借財
 - (3) 重要な使用人の選任及び解任
 - (4) 従たる事務所その他の重要な組織の設置、変更及び廃止
 - (5) 理事の職務の執行が法令及び定款に適合することを確保するための体制その他学会の業務の適正を確保するために必要なものとして法令で定める体制の整備
 - (6) 第32条第1項の責任の一部免除及び同条第3項の責任限定契約の締結

(種類及び開催)

第35条 理事会は、通常理事会と臨時理事会の2種とする。

- 2 通常理事会は、毎事業年度内に2回以上開催する。
- 3 臨時理事会は、次の各号の一に該当する場合に開催する。
 - (1) 会長が必要と定めたとき
 - (2) 会長以外の理事から会議の目的である事項を記載した書面をもって会長に招集の請求があったとき
 - (3) 前号の請求があった日から5日以内に、その請求があった日から2週間以内の日を理事会の日とする理事会の招集通知が発せられない場合において、その請求をし

た理事が招集したとき

(4) 監事が必要と認めて会長に招集の請求があったとき

(5) 前号の請求があった日から5日以内に、その請求があった日から2週間以内の日を理事会の日とする理事会の招集の通知が発せられない場合において、その請求をした監事が招集したとき

(招集)

第36条 理事会は、会長が招集する。ただし、前条第3項各号により理事が招集する場合及び同項第5号により監事が招集する場合を除く。

2 会長は、前条第3項第2号又は第4号に該当する場合は、その請求があった日から5日以内に、その請求があった日から2週間以内の日を理事会の日とする理事会の招集の通知を発しなければならない。

(議長)

第37条 理事会の議長は、法令に別段の定めがある場合を除き、会長がこれにあたる。

(議決)

第38条 理事会の議決は、この定款に別段の定めがある場合を除き、議決に加わることができる理事の過半数が出席し、その過半数をもって行う。

(議決の省略)

第39条 理事が、理事会の議決の目的である事項について提案した場合において、その提案について、議決に加わることのできる理事の全員が書面又は電磁的記録により同意の意思表示をしたときは、その提案を可決する旨の議決があったものとみなす。ただし、監事が異議を述べたときはこの限りではない。

(報告の省略)

第40条 理事又は監事が理事及び監事の全員に対し、理事会に報告すべき事項を通知した場合においては、その事項を理事会に報告をすることを要しない。ただし、一般法人法第91条第2項の規定による報告については、この限りではない。

(議事録)

第41条 理事会の議事については、法令で定めるとことにより議事録を作成し、出席した理事及び監事はこれに署名もしくは記名押印又は電子署名をしなければならない。

第6章 基金

(基金の拠出)

第42条 学会は、会員又は第三者に対し、基金の拠出を求めることができるものとする。

(基金の募集等)

第43条 基金の募集、割当て及び振込み等の手続については、理事会の議決を経て会長が別に定める基金取扱い規定によるものとする。

(基金の拠出者の権利)

第44条 基金の拠出者は、前条の基金取扱い規定に定める日までその返還を請求することができない。

(基金の返還の手続き)

第45条 基金の返還は、定時社員総会の議決に基づき、一般法人法第141条第2項に定める範囲内で行うものとする。

(代替基金の積立)

第46条 基金の返還を行うため、返還される基金に相当する金額を代替基金として積み立てるものとし、これを取り崩すことはできない。

第7章 財産及び会計

(財産の構成及び管理)

第47条 学会の基本財産は、次のとおりとする。

- (1) 設立当初の財産目録に記載された財産
 - (2) 入会金及び会費
 - (3) 寄附金品
 - (4) 事業に伴う収入
 - (5) 財産から生ずる収入
 - (6) その他の収入
- 2 前項の財産は、社員総会において別に定めるところにより、学会の目的を達成するために善良な管理者の注意をもって管理しなければならないが、処分するときは、あらかじめ理事会及び社員総会の承認を要する。

(経費の支弁)

第48条 学会の経費は、財産をもって支弁する。

(事業年度)

第49条 学会の事業年度は、毎年7月1日に始まり翌年6月30日に終わる。

(事業計画及び収支予算)

第50条 学会の事業計画書及び収支予算書については、毎事業年度開始の日の前日までに、会長が作成し、理事会の承認を得なければならない。これを変更する場合も同様とする。

2 前項の書類については、主たる事務所及び従たる事務所に当該事業年度が終了するまでの間備え置く。

(事業報告及び決算)

第51条 学会の事業報告及び決算については、毎事業年度終了後、会長が次の書類を作成し、監事の監査を受けた上で、理事会の承認を経て、定時社員総会に報告（第2号及び第5号の書類を除く。）しなければならない。

(1) 事業報告

(2) 事業報告の附属明細書

(3) 貸借対照表

(4) 損益計算書（正味財産増減計算書）

(5) 貸借対照表及び損益計算書（正味財産増減計算書）の附属明細書

2 前項第3号及び第4号の書類については、一般社団法人及び一般財団法人に関する法律施行規則第48条に定める要件に該当しない場合には、定時社員総会への報告に替えて、定時社員総会の承認を受けなければならない。

3 第1項の書類のほか、次の書類を主たる事務所に5年間、従たる事務所に3年間備え置き、一般の閲覧に供するとともに、定款を主たる事務所及び従たる事務所に、社員名簿を主たる事務所に備え置き、一般の閲覧に供するものとする。

(1) 監査報告

(2) 理事及び監事の名簿

(3) 理事及び監事の報酬等の支給の基準を記載した書類

(4) 運営組織及び事業活動の状況の概要及びこれらに関する数値のうち重要なものを記載した書類

(剰余金の分配の禁止)

第52条 学会は、剰余金を分配することができない。

(特別の利益の禁止)

第53条 学会は、学会に財産の贈与もしくは遺贈をする者、学会の会員、役員もしくは使用人又はこれらの親族等に対し、施設の利用、金銭の貸付、資産の譲渡、給与の支給、役員等の選任その他財産の運用及び事業に関して特別の利益を与えることができない。

2 学会は、株式会社その他の営利事業を営む者又は特別の個人もしくは団体の利益を図る活動を行う者に対し、寄附その他の特別の利益を与えることができない。ただし、公益社団法人又は公益財団法人に対し、当該法人が行う公益目的事業のために寄附その他の特別の利益を与える場合を除く。

第8章 定款の変更 解散及び清算

(定款の変更)

第54条 この定款は、社員総会において、総普通会员の半数以上であつて、総普通会员の議決権の3分の2以上に当たる多数をもって変更することができる。

(解散)

第55条 学会は、一般法人法第148条第1号、第2号及び第4号から第7号までに規定する事由によるほか、社員総会において、総普通会员の半数以上であつて、総普通会员の議決権の3分の2以上に当たる多数の議決により解散することができる。

(残余財産の帰属等)

第56条 学会が清算をする際に有する残余財産は、社員総会の議決を経て、公益社団法人及び公益財団法人の認定等に関する法第5条第17号に掲げる法人又は国もしくは地方公共団体に寄附するものとする。

第9章 委員会

(委員会)

第57条 学会の事業を推進するために必要があるときは、理事会は、その議決により、委員会を設置することができる。

2 委員会の委員は、普通会员及び学識経験者のうちから理事会が選任する。

3 委員会の任務、構成及び運営に関し、必要な事項は、理事会の議決により別に定めるものとする。

第10章 事務局

(設置等)

第58条 学会の事務を処理するため、事務局を設置する。

- 2 事務局には、事務局長及び所要の職員を置く。
- 3 事務局長及び重要な職員は、会長が理事会の承認を得て任免する。
- 4 事務局の組織及び運営に関し必要な事項は、会長が理事会の議決により別に定める。

第11条 情報公開及び個人情報の保護

(情報公開)

第59条 学会は、公正で開かれた活動を推進するため、その活動状況、運営内容、財務資料等を積極的に公開するものとする。

- 2 情報公開に関する必要な事項は、理事会の議決により別に定めるものとする。

(個人情報の保護)

第60条 学会は、事業を行う上で知り得た個人情報の保護に万全を期するものとする。

- 2 個人情報の保護に関する必要な事項は、理事会の議決により別に定めるものとする。

第12章 附則

(委任)

第61条 この定款に定めるもののほか、学会の運営に必要な事項は、理事会の議決により別に定めるものとする。

(最初の事業年度)

第62条 学会の最初の事業年度は、学会の成立の日から平成27年6月30日までとする。

(設立時役員)

第63条 学会の役員は次のとおりである。

設立時	理事	若宮	伸隆
設立時	理事	堀内	孝彦
設立時	理事	大澤	勲

一般社団法人日本補体学会 細則

第1章 総則

(目的)

第1条 学会の会員に関する規定については、定款に定めるもののほか、本細則において定めるところによる。

第2章 会員

(入会)

第2条 学会に会員として入会を希望する者は、所定の様式に必要事項を記入し、事務局に提出することとする。学生会員は、学生証の写し等を毎年事務局へ提出し、確認を受けるものとする。

2 会員の資格は、細則第5条に定める会費の入金が確認された日に発効する。

(学生会員)

第3条 学生会員は、高等専門学校、短期大学、大学学部、大学院、大学校等の学生とし、学生資格の喪失時はただちに正会員への変更手続きを行わなければならない。

(名誉会員)

第4条 名誉会員は65歳以上で会長または集会長経験者、その他特に補体学会に功労のあった者(ただし、現理事は除く)で、原則推薦時点で会員とする。なお、名誉会員は、役員に就くことはできない。

第3章 会費

(会費金額)

第5条 会員の会費金額は次の通りとする。なお、会費は前納制とする。

会費年額

正会員 5,000円

学生会員 3,000円

(賛助会員会費)

第6条 賛助会員は1口30,000円の会費1口以上を所定の時期に毎年納めなければならない。

第4章 役員

(構成)

第7条 本会に次の役員をおく。

- (1) 理事 12名程度 (うち会長1名、副会長2名程度)
- (2) 監事 2名程度

(選挙)

第8条 役員を選出は次の規定に従って行う。

- (1) 選挙事務は事務局において行う。
- (2) 理事の選挙にあたり、理事候補者名簿を作成する。
- (3) 事務局は理事候補者名簿および投票用紙を、正会員、学生会員、名誉会員に総会開催2ヶ月前までに郵送し、会員はそれにもとづき、所定の日時までに6名連記で投票を行う。
- (4) 開票には、少なくとも監事1名の立会いを必要とする。監事は、開票結果にもとづいて、得票数の上位者から理事と次点者1名を定め、理事会および総会に報告する。
- (5) 次点者は理事会に欠員が生じた場合に、その任に当たる。

(理事候補者選挙)

第9条 理事候補者は、以下の手続きにより選出する。

- (1) 理事候補者は、学会(補体研究会を含む)に5年以上在籍している正会員とする。
- (2) 理事候補者は5人以上の推薦者を必要とする。
- (3) 推薦者は、正会員または名誉会員とする。

(会長及び副会長の選任)

第10条 会長および副会長は、以下の手続きにより選出する。

- (1) 通常総会終了後、最初で開催される理事会にて、会長選挙を行う。
- (2) 会長選挙事務は、事務局が行う。
- (3) 開票には、監事1名の立ち会いを必要とする。監事は、開票結果にもとづいて、得票数の上位者1名を定め、理事会に報告する。
- (4) 会長選任後、会長は直ちに副会長を任命し、理事会で承認する。

(監事候補者の選出)

第11条 理事会は、正会員の中から監事候補者を選定する。監事候補者は社員総会の承認後、監事になるものとする。

第5章 学術集会

(年次大会)

第12条 学会は、日本補体学会学術集会（以下「大会」という）等の会合を企画開催し、会員に研究発表及びそれらに関する討議を行う機会を提供する。

2 大会開催候補地及び集会長候補者の選定は理事会で行う。

3 大会の運営費にあてるため、参加費を徴収することができる。

第6章 細則の変更

(改廃)

第13条 本細則を変更する場合は理事会の承認を得なければならない。ただし、会費金額の変更は社員総会の承認を得なければならない。

(補足)

第14条 この細則の実施に関し必要な事項は、理事会の決議により別に定めるものとする。

第7章 附則

第15条 本細則は平成26年9月3日よりこれを実施する。

本細則は理事会で改定し、平成27年8月1日よりこれを実施する。

本細則は理事会で改定し、平成28年4月1日よりこれを実施する。

本細則は理事会で改定し、平成28年9月5日よりこれを実施する。

本細則は理事会で改定し、平成29年3月2日よりこれを実施する。

日本補体学会学会誌 論文投稿規定

1) 論文内容について

論文内容は、補体研究ならびにこれに関連する研究分野に関わる内容で、他誌に発表されていないもの、または投稿中でないものに限る。論文投稿者は、論文の題名、執筆者名、内容など、関連する事項すべてに責任を負う。

2) 投稿資格について

投稿論文の筆頭著者および責任著者は、一般社団法人日本補体学会の普通会员（正会員、名誉会員、学生会員）、かつ年会費を滞納していないものとする。ただし、編集者が依頼した原稿についてはこの限りでは無い。

3) 著作権の保護について

投稿者は、本誌に掲載する著作物に関わる権利を（社）日本補体学会に譲渡する。原則、既に掲載されているものの再投稿は認めないが（二重投稿の禁止）、総説など、やむを得ず著作権が発生している著作物、図、表のすべて、もしくはその一部を使用する場合には、著者がその著作権を保有しているものから許可を取得する必要がある。また、原稿にはその旨明記すると同時に許可を証明するものを合わせて投稿する必要がある。

4) 倫理的配慮とプライバシーの保護、動物実験についての配慮

投稿内容が臨床研究の場合には、「ヘルシンキ宣言（以後の改訂を含む）」に準拠し、施設の倫理委員会の承認を得て行っていること、かつ容易に個人が特定されないように、個人情報に十分に配慮した内容であること、動物実験の場合には、施設のガイドラインに従って行われていることを論文中に明記すること。

5) 論文査読について

投稿された論文は、編集委員（編集委員長、日本補体学会会長、副会長、当期および次期学術集会集会長、事務局長、及び前にあげる編集委員によって指名を受けたもの）によって査読を受ける。

6) 論文の採択

投稿論文の採否は編集委員によって決定する。

7) 論文の様式

論文は、原著、症例報告、総説、研究会または学会記事、教室紹介、letter to editor とし、その区分を1ページ目に明示して提出する。

8) 原稿の長さ

原著、総説は制限なしとし、症例報告は4ページ以内、その他は2ページ以内とする。

9) 原稿の書式

1. 基本的な書式は、学会抄録に準ずる。原稿は、ワードプロセッサソフトウェアのMS-Wordを用い、ページ設定をA4用紙にして、見本を参考に作成する。

2. 論文本体の言語は、日本語を基本とするが、英語も可とする。ただし、英語の校正については、編集の過程で行われなため、著者の責任において、英文校閲を受けたものに限る。

3. 別紙の見本を参考に、題名、著者名、所属、題名（英語記載）、著者名（英語記載）、所属（英語記載）、[抄録]、5語以内のキーワードを一段組みで記載する。改行して、[背景]、[方法]、[結果]、[考察]、[結論]、[謝辞]、[利益相反]、[文献]の順番で、2段組で記載する。抄録は日本語400字以内とし、英語の場合は250words以内とする。図、表は、適切な位置に見本を参考に挿入する。大きさを考慮の上、鮮明な原図あるいは写真（白黒）を原稿中に添付する。（縮小あるいは拡大の指定はご遠慮下さい）

フォントは、日本語はMS明朝、英語と数字はCenturyを用い、英字、数字は半角とする。文字サイズは、演題名は14ptを用い、氏名、所属、および本文には10ptを用いる。また、行間は、1行として下さい。題名から1行あけて氏名を記入し、その下に所属を記入する。複数の施設の場合は、施設所属者の氏名の右肩に数字をつけ、施設には左肩に数字を付けて、順に所属を記入する。所属より1行あけて、英字のタイトル、氏名、および所属を、それぞれ行を変えること。英語の所属より1行あけてから本文を開始する。2ページ目は、左上隅から作成する。

4. 図表の説明は、日本語はMSゴシック、英語と数字はArial、文字サイズは、10ptとする。図表の表題は、太字とする。

5. 度量衡はCGS単位とし、kg、g、mg、km、mm、L、dL、mL、mEq/L、mg/dLなどを用い、数字は算用数字（1,2,3など）を用いる。

6. 略語を使用する場合には、最初に表記された箇所で（）内に適切な略語を表記する。

7. 引用文献は、本文中では引用順に右肩に番号をつけ、[文献]の項では著者名（すべて記載）、論文名、雑誌名、巻数、ページ（初め-終わり）、および西暦年号（括弧内に入れる）を、この順に記載する。尚、文献数は、原書は30以内、その他は10以内とする。総説においては、制限はない。

例) 1) 若宮〇〇、木下〇〇、・・・、井上〇〇. 補体研究会の歴史. 補体 52: 222-240 (2015)

2) Matsushita M, Mizuno M, ..., Fujita T. OOOOOOO. *Mol. Immunol.* 44: 197-203 (2012)

3) 書籍の場合

著者名. 論文名. 編者名. 書籍名. 都市名: 出版社名, ページ (初め-終わり) (発行年, 西暦)

Kinoshita T, ..., Takahashi M. OO(論文名)OOO. In: Kinoshita T, Matsuo S, eds. “書籍名”. Tokyo: 所在地 (都市名): 出版社名, 187-888 (2010)

8. 用紙は、上下 3.0 cm、左右 2.0 cm ずつのマージンをとる。

10) 利益相反について

著者は投稿論文の内容に関わる内容について、利益相反状況を開示する必要がある。謝辞

のあとに利益相反について記載する。

記載方法

(1) 開示すべき COI がない場合：

筆者は、本論文内容に関連した開示すべき COI 関係にある企業等はありません。

(2) 開示すべき COI がある場合：

本研究に関わる著者の COI 開示を以下に行う。1. 補体太郎 奨学寄付金 (oooo 製薬株式会社)、2. 補体次郎 講演謝礼 (OOO 製薬会社)、3.。

1 1) 送付先

日本補体学会学会誌「補体」編集委員長

名古屋大学大学院医学系研究科 腎不全システム治療学

水野正司 E-mail: mmizu@med.nagoya-u.ac.jp

学会誌の転載許諾基準および転載許諾申請方法

一般社団法人 日本補体学会

2017年2月9日 施行

学会誌「補体」に掲載された著作物の著作権は一般社団法人日本補体学会に帰属しています。本誌に掲載された著作物を利用する者は、以下の規約を遵守することが求められます。

著者以外が利用する場合

<非営利目的の研究、教育目的のために引用する場合>

許諾を求めることなく、「補体」に掲載された論文について、以下を利用することができます。

1. テキストの抜粋
 - ・ 出典を明示すること。
 - ・ 引用する必然性があり、引用部分が明確に区分されていること。
2. 図表の転載
 - ・ 文献記載例に倣い、出典を明示すること。
 - ・ 改変は不可とする。
 - ・ 1論文単位図表3点までの転載を可とする。

<商業目的に利用する場合>

転載許諾の申請を行い、規定の料金をお支払ください。

1. 許諾対象
 - ・ 図表に限る。
 - ・ 本文の転載は原則不可。
 - ・ 改変は原則不可。ただし、改変が必要な場合は事前に事務局に内容を明示して、申請を行い、会長、事務局、編集委員長がこれを許可した場合に限り、改変することができる。なお、改変した内容についての記載を図表の説明文に加えるものとする。
2. 許諾条件 ※転載許諾願*（別紙）の提出を必須とする。
 - (a) 以下の各媒体への利用は有料とする。
 - (1) パンフレット等の紙媒体
 - (2) プレゼンテーション（パワーポイント等での上映）
 - (3) Web への掲載
 - ・ コピーおよびダウンロードできない形式で掲載すること。
 - ・ URLを編集部まで連絡すること。
 - ・ 6ヶ月を超えての掲載は不可とする。転載許諾願の「5. 使用開始予定日」の項目に掲載開始年月日及び終了日を明記すること。
 - (4) その他
 - (b) 筆頭著者の確認を得ること。
3. 利用者による料金
 - (a) 図表1点につき10円とし、これに紙媒体の複写数を乗じる金額（税別）とする。
 - (b) プレゼンテーション（パワーポイント等での上映）およびWeb等への掲載など複写数が正確に把握できないものについては、1点につき50,000円（税別）とする。
 - (c) 転載許諾料は請求書送付後1ヶ月以内に指定の口座に振り込むこととする。
4. 転載申請方法

転載希望の場合は、上記転載許諾基準を確認し、転載許諾願*（別紙）に必要事項を記入の上、転載元論文コピー、転載先原稿コピー、返信用封筒を同封して、事務局まで2部郵送してください。転載元論文及び転載先原稿コピーは、転載箇所及び引用文献（出典）の記載内容が確認出来るものをご用意ください。

転載許諾願受領後、会長、事務局、編集委員長がその判断で許諾するかどうかを決定し、許諾する場合、転載許諾書（請求書も同封）を郵送しますので、受領後1ヶ月以内に指定口座まで転載料金のお振込みを

お願いします。

著者が再利用する場合

「補体」に論文が掲載された著者は、科学活動、授業、および学術コミュニケーションを支援する目的に限定した範囲で、自分の論文を使う権利を保有します。著者は、学会誌に掲載された著作物（以下、「論文」といいます。）の著作権を学会に譲渡した後も学会の事前の許諾なしに、以下のことを行うことができます。なお、以下に規定されていない事項は許諾されていませんのでご注意ください。

※ただし、営利目的または組織的な利用は認められていません。

※著者が作成したバージョンの最終原稿の利用のみ認めます。雑誌・Online Journal 掲載用に出版社が作成した原稿の使用は認めません。

- ① 個人的な使用または著者自身の授業での使用のために、著者の論文のコピー（紙または電子）を作成すること。
- ② 論文のコピーを作成し、個人的な使用の目的で配布すること（電子メールによる配信も含む）。
- ③ ミーティングあるいはカンファレンスで論文を紹介し、コピーを出席者に配布すること。
- ④ 著者の雇用主が、論文の全部または一部を社内または学内の研修などで使用すること。
- ⑤ 論文に記載されている特許、商標登録、工程または手順に対する権利を保持すること。
- ⑥ 論文の全部または一部を使用して他の派生的な著作物を作成すること（論文を書籍の長さに拡張することを含む）。各著作物には、出典として、オリジナルの論文が「補体」に掲載されたことを記載する必要があります。
- ⑦ 著者個人や著者が属する機関などの Web ページなどに掲載すること*。

*「機関リポジトリへの登録について」参照

機関リポジトリへの登録について

「補体」に掲載された論文について、下記条件を遵守することにより、著者によるインターネット公開を認めます。

1. 下記 Web ページに限り、公開を認める。
 - ① 著者個人の Web ページ
 - ② 著者が属する機関等の Web ページ（機関リポジトリも含む）
 - ③ 研究資金助成機関の Web ページ但し、③の研究資金助成機関の公開については、出版後 12 ヶ月経過後を条件とする。
2. インターネット上で公開する場合の形態
 - ① 著者が作成したバージョンの（最終）原稿であれば認める。
 - ② 雑誌・Online Journal 掲載用に出版社が作成した原稿の使用は認めない。
3. インターネット上で公開する場合の条件について
 - 「補体」掲載論文
 - ① 事前に下記日本補体学会事務局および水野正司 編集委員長に連絡をし、会長の許諾を得ること。
日本補体学会事務局：hotai-gakkai@umin.ac.jp
「補体」水野正司 編集委員長：mmizu@med.nagoya-u.ac.jp
 - ② 論文とともに、掲載されていた雑誌の情報を表示する（出典表示）
且つ、下記、電子ジャーナルのサイトへのリンクを表示する。
<http://square.umin.ac.jp/compl/activity/>

平成 年 月 日

一般社団法人 日本補体学会 御中

住所：〒 _____ 印
依頼事業者名 _____ 印
部署名 _____ 担当者名 _____ 印
電話 (_____) e-mail _____ @ _____

転載許諾願

貴学会の転載許諾基準に則り、下記の出版物から転載させていただきたく、お願い申し上げます。

1. 転載許諾を希望する誌名および該当箇所

誌名（掲載年・巻号も明記）：

筆頭著者名：

（該当頁，図表： _____ ）

（図表の場合は，図表番号を明記すること）

2. 転載先媒体等

利用形態（書籍名、パンフレット、CD-R、ウェブサイト等）

（ _____ ）

※配布物の場合は配布部数を明記： _____ 部

3. 利用者名

4. 利用目的

5. 使用開始予定日

（※ウェブサイト掲載の場合、掲載開始年月日及び終了日を明記）

以 上

転載許諾書

上記申請につきまして、転載を許可いたします。

なお、下記の条件に必ず従ってください。

- 筆頭著者に必ず確認すること。
- 引用元の出典を明確に記載すること。

平成 年 月 日
一般社団法人 日本補体学会
会長 若宮 伸隆 印

補体学会賛助会員

(五十音順)

旭化成ファーマ株式会社
アレクシオンファーマ合同会社
サノフィ株式会社
CSL ベーリング株式会社
武田薬品工業株式会社
ノバルティスファーマ株式会社

一般社団法人日本補体学会役員

会 長 若宮 伸隆
副会長 堀内 孝彦・井上 徳光

理 事 今井 優樹
(五十音順) 大澤 勲
 大谷 克城
 関根 英治
 塚本 浩
 中尾 実樹
 西村 純一
 水野 正司
 村上 良子

監 事 山本 哲郎・木下 タロウ

事務局長 井上 徳光

集会長 大澤 勲

次期集会長 村上 良子

..... 編集後記

補体が好きな方々は、純粋に学問を楽しんでおられるように感じています。私は研修医が終わるころ、恩師である（当時）日本大学第二内科の大井洋之先生に出会い、同じ研究室の先輩方と日々過ごすうちに、様々な病態を補体から考える楽しさを教えられました。これを続けていたところ、様々な分野の先輩や仲間とご一緒させていただく機会が増え、私の人生を豊かにしてくれた「補体」に感謝しています。

さて、第56回日本補体学会学術集会のご感想はいかがでしたでしょうか。ご参加いただいた皆様が、補体を通して病態を考え、明日につなげるための一助になったでしょうか。振り返り自問自答しつつ、皆様からの忌憚なきご意見をお待ちしたいと思います。

学術集会の準備にあたり、学会長をはじめ学会役員の皆様方の温かいご指導ご支援がございました。そして学会事務局、学術集会運営事務局には、適時的確なご指示をいただくことで開催の日を迎えることができました。この場をお借りしまして、心より感謝申し上げます。

それでは、また来年お会いしましょう。

（文責 大澤 勲）

補体 第56巻 第1号 (2019)

2019年7月26日 発行

編集長 大澤 勲

発行者 若宮伸隆

発行所 一般社団法人日本補体学会

〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1

公立大学法人和歌山県立医科大学 分子遺伝学講座内

一般社団法人 日本補体学会事務局

TEL・FAX: 073-488-5775

E-mail: hotai-gakkai@umin.ac.jp

URL: <http://square.umin.ac.jp/compl/index.html>

印刷書 株式会社誠文堂

〒101-0054 東京都千代田区神田錦町3丁目14番地

TEL: 03-5259-1551 (代) FAX: 03-5259-1560