

補体

■ 第57回日本補体学会学術集会講演集 集会長 村上良子
Proceedings of the 57th Japanese Complement Symposium

招待講演 「Reaching the next stage: recent process in complement-targeted
therapy in immune and inflammatory diseases」
. Daniel Ricklin

特別講演 1 「自己免疫疾患、新型コロナウイルス感染症における抗体応答」
. 荒瀬 尚

特別講演 2 「補体系の血栓・凝固異常症への関わり」
. 宮田敏行

ランチョンセミナー「補体経路と免疫システムのクロストーク」
. 鏑田武志

教育講演シリーズ

- 1 「補体系の基礎と実験手技・マウスモデル」 関根英治
- 2 「補体関連疾患の遺伝子異常」 井上徳光
- 3 「補体がかかわる神経疾患」 飯島正博・吉倉延亮
- 4 「PNHにおける抗補体薬の開発状況」 西村純一

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



補体

VOL. 58. No.1 (2021)

目次

■ 第57回日本補体学会学術集会講演集	
第57回日本補体学会学術集会の開催によせて	集会長 村上良子 … 1
参加案内	… 2
日程表	… 5
プログラム	… 6
招待講演 「Reaching the next stage: recent progress in complement-targeted therapy in immune and inflammatory diseases」	Daniel Ricklin… 13
特別講演1 「自己免疫疾患、新型コロナウイルス感染症における抗体応答」	荒瀬 尚 … 14
特別講演2 「補体系の血栓・凝固異常症への関わり」	宮田敏行 … 16
ランチョンセミナー 「補体経路と免疫システムのクロストーク」	鏑田武志 … 17
教育講演シリーズ	
1 「補体系の基礎と実験手技・マウスモデル」	関根英治 … 19
2 「補体関連疾患の遺伝子異常」	井上徳光 … 21
3 「補体がかかわる神経疾患」	
-重症筋無力症、ギラン・バレー症候群-	飯島正博 … 23
-補体からみる視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) の病態と治療-	吉倉延亮 … 24
4 「PNHにおける抗補体薬の開発状況」	西村純一 … 25
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 … 26
一般演題	… 30
■ 日本補体学会優秀賞・奨励賞候補者募集のお知らせ	… 64
■ 一般社団法人日本補体学会 入会のご案内	… 66
会員登録事項変更届	… 68
■ 一般社団法人日本補体学会 定款	… 69
細則	… 84
■ 日本補体学会学会誌 論文投稿規定	… 88
■ 学会誌の転載許諾基準および転載許諾申請方法	… 91
■ 一般社団法人日本補体学会賛助会員・役員	… 94
■ 編集後記	… 95

第57回日本補体学会学術集会の開催によせて

第57回日本補体学会学術集会 集会長

村上良子

大阪大学微生物病研究所 特任教授

この度、令和3年9月10日(金)、11日(土)に、大阪の千里ライフサイエンスセンターにて、「補体を制御する」をテーマに第57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。令和元年、第56回集会長の大澤先生からバトンを渡され、令和2年8月開催に向けて準備を開始した矢先に、新型コロナウイルスの感染が拡大し、やむなく1年延期となりましたが、残念ながら未だ収束の兆しが見えない中の開催となってしまいました。現地開催を目指し、ハイブリッド形式(現地開催・Zoomによるライブ配信の併用)にて開催することにし、今回からWEBでの参加登録の導入などの準備をして参りました。国内演者には原則現地発表をお願いしております。このような難しい状況の中、私どものリクエストに対し、ご快諾いただ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。

今回は、最近補体の関与が注目されている自己免疫疾患に焦点をあてたプログラムを組んでおります。招待講演として補体をターゲットとする免疫性炎症疾患の最近の治療について、バーゼル大学のDaniel Ricklin教授にリモートにてご講演いただきます。また特別講演1では大阪大学免疫学フロンティア研究センターの荒瀬 尚教授に「自己免疫疾患、新型コロナウイルス感染症における抗体応答」についてのご講演、特別講演2では国立循環器病センターの宮田敏行先生に、「補体系の血栓・凝固異常症への関わり」についてのご講演をお願いしました。

ランチョンセミナーでは東京医科歯科大学の鏑田 武志教授に「補体経路と免疫システムのクロストーク」をテーマにご講演いただきます。

また抗補体薬の適応が広がり、臨床の先生方の参加が増えていることから、まず補体の基礎と最近の知見を学び、補体学に興味を持っていただくために5人の講師による教育講演シリーズを1日目に設けました。さらに学会企画として、この6年間多くの症例解析に貢献してきた、補体検査プロジェクトの総括を発表していただきます。

多くの先生方にご参加いただき、学術集会が活発な討論と有意義な意見交換の場となれば幸いです。感染が鎮静化されることとともに、皆様が健康に過ごされることを切に祈っております。

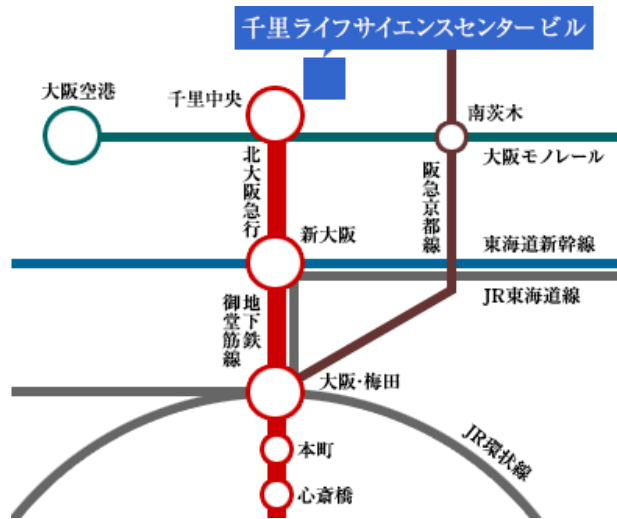
最後に開催にあたり共催セミナーや広告などご協力いただきました企業の皆さまにこの場をお借りして感謝いたします。

第 57 回 日本補体学会学術集会 参加案内

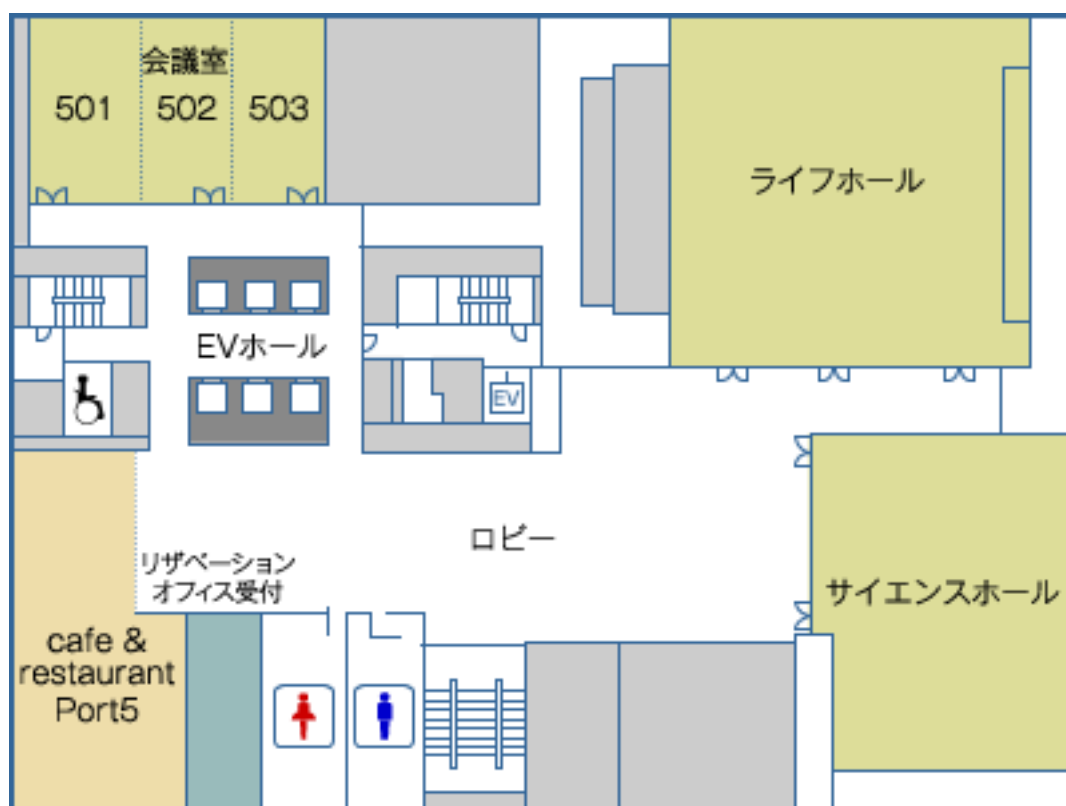
- 会 場 千里ライフサイエンスセンター5F サイエンスセンター <http://www.senrilc.co.jp>
〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町 1-4-2 TEL : 06-6873-2010
- 運営事務局 大阪大学微生物病研究所 村上良子
(集会長) Email : yoshiko@biken.osaka-u.ac.jp TEL : 06-6879-8329
- 受 付 人数の把握のため原則、8月31日までにWEBにて参加登録をお済ませください。
<https://hotai.gakkai-kanri.jp/form/create>
会員で年会費未納の方および新たに入会される方もWEBにて申し込みが可能ですので、同時にご納入ください。現地参加の方、抄録集送付が間に合わなかった方、追加購入の方は受付にてお申し出ください。千里ライフサイエンスセンター5F
1日目：9月10日(金) 12:00～17:00
2日目：9月11日(土) 9:00～15:00
- 参 加 費 会 員 5,000円(非会員 10000円)
学生会員 2,000円(非会員 5000円)
懇親会費 3,000円(開催できた場合)
- 集 会 日 程 9月10日(金) 12:30～18:05 集会
18:10～20:00 懇親会(5F レストランPort5)
9月11日(土) 9:30～17:30 集会
11:40～12:00 総会
- 理 事 会 9月11日(土) 8:00～9:30(予定) 5F room 503
- 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。すべての演者はセッション開始30分前までに、PC受付・
試写をお済ませください。(なるべく早いほうが助かります) Zoom配信対応
のため、データ持ち込み(USBメモリーに限る)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: Windows10: PowerPoint 2019
メディアを介したウイルス感染の事例がありますので、最新のウイルス駆除
ソフトでチェックしてください。
事情によりライブ配信になる可能性がある場合は、決まり次第早めにご連絡
ください。事前に接続テストをいたします。
スライドにはCOIの開示を掲載してください。
詳細は日本補体学会ホームページの以下のサイトを参考にしてください。
<http://square.umin.ac.jp/compl/about/index.html#teikan>
- 優 秀 賞 第57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、原則各
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、症状と副賞
(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57回日本補体学会学術集会に、応募された学生(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、原則各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、症状と副賞(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(演題発表者)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。なお明記いた
だかずに演題登録されたかたで、補助を希望される方は8月20日までに上記の運営事務
局 村上までご連絡ください。

会場へのアクセス：

- **地下鉄（北大阪急行電鉄）**
御堂筋線 千里中央行終点
「千里中央」駅下車（北出口すぐ）
- **伊丹空港からお越しの方**
大阪モノレール 門真市行
「千里中央」駅下車（徒歩約5分）
- **関西空港からお越しの方**
(1) JR
「新大阪」駅から地下鉄
御堂筋線「千里中央」行に
お乗り換えください。
(2) 南海電気鉄道
「難波」駅から地下鉄御堂筋線
「千里中央」行にお乗り換え下さい。



5F フロア図



Proceeding of the 57nd Japanese Complement Symposium
(2021)



第 57 回
日本補体学会
学術集会
講演集

会 期 : 2021 年 9 月 10 日 (金)・11 日 (土)
会 場 : 千里ライフサイエンスセンター サイエンスホール 5F
〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町 1-4-2
集会長 : 大阪大学微生物病研究所
藪本難病解明寄附研究部門
村上 良子
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3 番 1 号
TEL : 06-6879-8329
E-Mail : yoshiko@biken.osaka-u.ac.jp

Program at a glance

9月10日（金）12:00 開場

演題番号	時間	発表者	演題	座長
開会の辞	12:25	村上 良子		
教育講演 1	12:30	関根 英治	補体系の基礎と実験手技・マウスモデル	村上 良子
教育講演 2	13:05	井上 徳光	補体関連疾患の遺伝子異常	
教育講演 3	13:40	飯島 正博	補体がかかわる神経疾患-重症筋無力症、ギラン・バレー症候群-	関根 英治
	14:15	吉倉 延亮	補体からみる視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）の病態と治療	
break	14:50			
教育講演 4	15:00	西村 純一	PNHにおける抗補体薬の開発状況	水野 正司
学会企画	15:35	日高 義彦	補体検査プロジェクト報告～6年間のまとめ～	若宮 伸隆
	15:45	大谷 克城	補体タンパク質検査の取り組み	
break	16:00			
セッションA （遺伝性疾患）	16:10	大澤 勲	ベロトラスタット国内第III相プラセボ対照二重盲検比較試験成績：遺伝性血管性浮腫の発作発現抑制に対する有効性及び安全性	大澤 勲 大谷 克城
	16:25	廣瀬 智也	遺伝性血管性浮腫（HAE-C1-INH）の臨床的、遺伝学的特徴：日本人158例の解析からわかったこと	
	16:40	池内 和彦	新規の先天性C5欠損症による慢性播種性淋菌感染症の一例	
break	16:55			
招待講演(WEB)	17:05	Daniel Ricklin	Reaching the next stage: recent process in complement-targeted therapy in immune and inflammatory diseases.	井上 徳光
懇親会	18:05	レストランPort5（新型コロナ感染拡大の状況によっては中止）		
	20:00			

9月11日（土）9:00 開場

演題番号	時間	発表者	演題	座長
セッションB （基礎研究）	9:30	中尾 実樹	コイ体表粘液中の補体成分と補体活性化	中尾 実樹 今井 優樹
	9:45	畠山 紗矢香	コイ血清中におけるC3の二量体形成	
	10:00	章刈 浩平	MASP-3の活性化におけるレクチン経路の認識分子の役割	
	10:15	神谷 知明	致死性マラリアマウスモデルにおける補体後期経路の関与	
break	10:30			
セッションC （移植）	10:40	當山 千巖	ラット小腸移植モデルにおけるC5a受容体阻害薬の拒絶抑制効果の検討	植田 康敬 秦 浩一郎
	10:55	山中 和明	腎移植後de novo HLA class II ドナー特異的抗体におけるC3d結合性とepitope特異性が移植腎予後に関連する	
	11:10	岡山 裕介	移植後早期の補体Ba上昇は移植関連血栓性微小血管症の発症予測マーカーになり得る	
	11:25	田嶋 哲也	肝移植後抗体関連型拒絶反応(AMR)に対する抗補体C5制御の有効性～新たに作成したラットAMRモデルを用いた基礎的検証～	
総会 優秀表彰	11:40			
ランチョンセミナー	12:10	鏑田 武志	補体経路と免疫システムのクロストーク	木下タロウ
break	13:10			
特別講演 1	13:20	荒瀬 尚	自己免疫疾患、新型コロナウイルス感染症における抗体応答	村上 良子
特別講演 2	14:20	宮田 敏行	補体系の血栓・凝固異常症への関わり	西村 純一
break	15:10			
セッションD （疾患1）	15:20	植田 康敬	骨髄不全患者における、PNH型血球割合とPNH関連の臨床症状を経時的にみる観察研究（SUPREMACY）-中間解析報告-	岡村 浩史 澤井 俊宏
	15:35	臼杵 憲祐	Long-term follow-up of crovalimab-treated patients with PNH in the COMPOSER open-label extension	
	15:50	小島 糾	ANCA関連腎炎における古典経路を介した補体活性化の関与	
	16:05	安田 充孝	抗リン脂質抗体関連血小板減少症に対する抗C5a抗体療法を行った2例	
break	16:20			
セッションE （疾患2）	16:30	尾崎 将之	重症COVID-19症例における血中補体分子濃度の推移	赤津 裕康 塚本 浩
	16:45	三好 ゆかり	熱中症における補体活性化の検討	
	17:00	山下 将平	過敏性肺炎における補体の活性化の役割	
	17:15	今井 優樹	シングルセルRNAシークエンスデータを用いたヒト腫瘍微小環境下の補体活性化及び制御メカニズムの解析	
奨励賞表彰 閉会の辞	17:30			井上 徳光 村上 良子

注) 諸事情により変更の可能性があります。

第57回日本補体学会学術集会・学術プログラム

第1日 9月10日(金)

教育講演シリーズ1～3

12:30～14:50

(共催 アレクシオンファーマ合同会社)

座長：村上良子(大阪大学)、関根英治(福島県立医科大学)

1. 補体系の基礎と実験手技・マウスモデル

関根 英治 福島県立医科大学 医学部 免疫学講座

2. 補体関連疾患の遺伝子異常

井上 徳光 和歌山県立医科大学医学部 分子遺伝学

3. 補体がかかわる神経疾患 -重症筋無力症、ギラン・バレー症候群-

飯島 正博 名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部

補体からみる視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)の病態と治療

吉倉 延亮 岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野

Break

教育講演シリーズ4

15:00～15:35

座長：水野正司(名古屋大学)

4. PNHにおける抗補体薬の開発状況

西村 純一 大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

学会企画 補体検査報告

15:35～16:00

座長：若宮伸隆(酪農学園大学)

1. 補体検査プロジェクト報告 ～6年間のまとめ～

日高 義彦^{1,2)}、井上 徳光^{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

2. 補体タンパク質検査の取り組み

日高 義彦^{1,2)}、井上 徳光^{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

Break

座長: 大澤 勲 (埼玉草加病院)、大谷克城 (酪農学園大学)

A-1. ベロトラルスタット国内第III相プラセボ対照二重盲検比較試験成績: 遺伝性血管性浮腫の発作発現抑制に対する有効性及び安全性

大澤 勲¹⁾, 小林聡子²⁾, Bhavisha Desai³⁾, Dianne Tomita³⁾, 前川祐理子²⁾, 秀 道広^{4,5)}

¹⁾医療法人 埼玉会 埼玉草加病院 腎臓内科, ²⁾鳥居薬品株式会社,

³⁾BioCryst Pharmaceuticals 社, ⁴⁾広島市立広島市民病院 皮膚科,

⁵⁾広島大学大学院医系科学研究科 皮膚科学

A-2. 遺伝性血管性浮腫 (HAE-C1-INH) の臨床的、遺伝学的特徴: 日本人 158 例の解析からわかったこと

廣瀬智也¹⁾²⁾、大澤勲³⁾、堀内孝彦²⁾⁴⁾

¹⁾大阪大学医学部附属病院高度救命救急センター、²⁾NPO 法人血管性浮腫情報センター (CREATE)

³⁾埼玉会埼玉草加病院腎臓内科、⁴⁾九州大学病院別府病院免疫・血液・代謝内科

A-3. 新規の先天性 C5 欠損症による慢性播種性淋菌感染症の一例

池内 和彦¹⁾、岡本 耕¹⁾、井上 徳光²⁾、奥川 周¹⁾、森屋恭爾¹⁾

¹⁾東京大学医学部附属病院 感染症内科、²⁾和歌山県立医科大学 分子遺伝学

Break

招待講演:

17:05~18:05

座長: 井上徳光 (和歌山県立医科大学)

Reaching the next stage: recent process in complement-targeted therapy in immune and inflammatory diseases.

Daniel Ricklin Department of Pharmaceutical Sciences, University of Basel, Switzerland

第2日 9月11日(土)

セッションB: 基礎研究

9:30~10:30

座長: 中尾実樹(九州大学)、今井優樹(名古屋市立大学)

B-1. コイ体表粘液中の補体成分と補体活性化

吉迫郁子¹⁾、長澤貴宏²⁾、杣本智軌²⁾、中尾実樹²⁾

¹⁾九州大学大学院生物資源環境科学府、²⁾九州大学大学院農学研究院

B-2. コイ血清中におけるC3の二量体形成

畠山紗矢香¹⁾、長澤貴宏²⁾、杣本智軌²⁾、中尾実樹²⁾

¹⁾九州大学大学院生物資源環境科学府、九州大学大学院農学研究院

B-3. MASP-3の活性化におけるレクチン経路の認識分子の役割

草刈浩平¹⁾、石田由美¹⁾、大森智子¹⁾、鈴木俊幸²⁾、関亦正幸²⁾、町田豪¹⁾、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 附属放射性同位元素研究施設

B-4. 致死性マラリアマウスモデルにおける補体後期経路の関与

神谷 知明¹⁾、宮坂勇輝²⁾、金恒秀¹⁾、大野民生²⁾、丸山彰一¹⁾、水野正司¹⁾

¹⁾名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学講座腎臓内科学、

²⁾名古屋大学大学院医学系研究科 実験動物部門

Break

セッションC: 移植

10:40~11:40

座長: 植田康敬(大阪大学)、秦浩一郎(京都大学)

C-1. ラット小腸移植モデルにおけるC5a受容体阻害薬の拒絶抑制効果の検討

當山 千巖¹⁾、前田晃¹⁾、古形修平¹⁾、米山知寿¹⁾、上野豪久¹⁾、神山雅史¹⁾、
田附裕子¹⁾、奥山宏臣¹⁾、宮川周士¹⁾²⁾

¹⁾大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座小児成育外科学

²⁾明治大学バイオリソース研究国際インスティテュート

C-2. 腎移植後 de novo HLA class II ドナー特異的抗体におけるC3d結合性と epitope 特異性が移植腎予後に関連する

山中和明¹⁾、橋本光男²⁾、木下朋子²⁾、深江彰太²⁾、吉田栄宏²⁾、岸川英史²⁾

¹⁾大阪大学大学院 医学系研究科 器官制御外科学 (泌尿器科)

²⁾兵庫県立西宮病院 腎疾患総合医療センター

C-3. 移植後早期の補体 Ba 上昇は移植関連血栓性微小血管症の発症予測マーカーになり得る

岡山裕介¹⁾、岡村浩史¹⁾、中前博久¹⁾、進藤岳郎²⁾、大谷克城^{3,4)}、日高義彦⁵⁾、大塚泰史⁶⁾、幕内陽介¹⁾、久野雅智¹⁾、高桑輝人¹⁾、原田尚憲¹⁾、西本光孝¹⁾、中嶋康博¹⁾、康秀男¹⁾、廣瀬朝生¹⁾、中前美佳¹⁾、日野雅之¹⁾、若宮伸隆^{3,4)}、井上徳光^{4,5)}

¹⁾大阪市立大学大学院医学研究科 血液腫瘍制御学、²⁾京都大学 血液・腫瘍内科学

³⁾酪農学園大学 農食環境学群・食と健康学類、⁴⁾日本補体学会

⁵⁾和歌山県立医科大学 分子遺伝学、⁶⁾佐賀大学 小児科

C-4. 肝移植後抗体関連型拒絶反応(AMR)に対する抗補体 C5 制御の有効性

～新たに作成したラット AMR モデルを用いた基礎的検証～

田嶋 哲也¹⁾、秦 浩一郎¹⁾、日下部 治郎¹⁾、宮内 英孝¹⁾、趙 向東¹⁾、影山 詔一¹⁾、岡本 竜弥¹⁾、Yi Wang²⁾、上本 伸二¹⁾、波多野 悦朗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

総会・表彰式	11:40～12:10
ランチョンセミナー	12:10～13:10

(共催 サノフィー株式会社)

座長：木下タロウ（大阪大学）

補体経路と免疫システムのクロストーク

鏑田武志

東京医科歯科大学 難治疾患研究所免疫疾患分野

Break

特別講演 1	13:20～14:20
--------	-------------

座長：村上良子（大阪大学）

自己免疫疾患、新型コロナウイルス感染症における抗体応答

荒瀬 尚

大阪大学免疫学フロンティア研究センター免疫化学研究室

大阪大学微生物病研究所免疫化学分野

特別講演 2	14:20～15:10
--------	-------------

座長：西村純一（大阪大学）

補体系の血栓・凝固異常症への関わり

宮田 敏行

国立循環器病研究センター 脳血管内科

大阪工業大学 工学部 生命工学科

Break

座長：岡村浩史（大阪市立大学）、澤井俊宏（滋賀医科大学）

D-1. 骨髄不全患者における、PNH型血球割合とPNH関連の臨床症状を経時的にみる
観察研究（SUPREMACY）-中間解析報告-

植田 康敬¹⁾、細川 晃平²⁾、石山 謙²⁾、高森 弘之¹⁾、米村 雄士³⁾、小原 直⁴⁾、
野地 秀義⁵⁾、松田 貴久⁶⁾、安藤 潔⁷⁾、七島 勉⁸⁾、池添 隆之⁸⁾、千葉 滋⁴⁾、
二宮治彦⁹⁾、川口 辰哉¹⁰⁾、西村 純一¹⁾、金倉 謙¹¹⁾、中尾 眞二²⁾

¹⁾大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科、²⁾金沢大学血液内科、

³⁾熊本県赤十字血液センター、⁴⁾筑波大学 血液内科、⁵⁾福島南循環器科病院、

⁶⁾アレクシオンファーマ合同会社、⁷⁾東海大学医学部血液腫瘍内科、

⁸⁾福島県立医科大学血液内科、

⁹⁾総合守谷第一病院、¹⁰⁾熊本保健科学大学 保健科学部、¹¹⁾住友病院

D-2. Long-term follow-up of crovalimab-treated patients with PNH in the COMPOSER open-label extension

Kensuke Usuki¹⁾, Alexander Röth²⁾, Zsolt Nagy³⁾, Julia Gaál-Weisinger³⁾, Régis Peffault de Latour⁴⁾,
Jens Panse⁵⁾, Sung-Soo Yoon⁶⁾, Miklós Egyed⁷⁾, Satoshi Ichikawa⁸⁾, Yoshikazu Ito⁹⁾, Jin Seok Kim¹⁰⁾,
Hubert Schrezenmeier¹¹⁾, Simona Sica¹²⁾, Alexandre Sostelly¹³⁾, James Higginson¹⁴⁾, Andreas
Dieckmann¹⁵⁾, Judith Anzures-Cabrera¹⁶⁾, Kenji Shinomiya¹⁵⁾, Barbara Klughammer¹⁵⁾, Angelika
Jahreis¹⁶⁾, Christoph Bucher¹⁵⁾, Jun-ichi Nishimura¹⁷⁾

¹⁾ NTT Medical Center Tokyo, Tokyo, Japan; ²⁾ Department of Hematology and Stem Cell Transplantation, West German Cancer Center, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany; ³⁾ Semmelweis Egyetem I.sz, Belgyógyászati Klinika, Budapest, Hungary; ⁴⁾ CHU Paris GH Saint-Louis Lariboisière Fernand-Widal Hôpital, Paris, France; ⁵⁾ University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Germany; ⁶⁾ Seoul National University Hospital, Seoul, South Korea; ⁷⁾ Kaposi Mór Oktató Kórház, Kaposvár, Hungary; ⁸⁾ Tohoku University Hospital, Miyagi, Japan; ⁹⁾ Tokyo Medical University, Tokyo, Japan; ¹⁰⁾ Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital, Seoul, South Korea; ¹¹⁾ University Hospital Ulm, Institute of Transfusion Medicine, and Institute of Clinical Transfusion Medicine, GRC Blood Transfusion Service Baden-Württemberg-Hessen and University Hospital Ulm, Ulm Germany; ¹²⁾ Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Rome, Italy; ¹³⁾ Roche Pharma Research and Early Development, Roche Innovation Center Basel, Switzerland; ¹⁴⁾ Roche Products Ltd., Welwyn, UK; ¹⁵⁾ Chugai Pharmaceutical, Tokyo, Japan; ¹⁶⁾ Genentech, Inc., San Francisco, CA, USA; ¹⁷⁾ Osaka University Hospital, Osaka, Japan.

D-3. ANCA 関連腎炎における古典経路を介した補体活性化の関与

小島 紉¹⁾, 井上 暖¹⁾, 岩間 佐智子¹⁾, 小島 亜希¹⁾, 内田 貴大¹⁾, 杉崎 健太郎¹⁾,
富安 朋宏¹⁾, 吉川 憲子¹⁾, 山田 宗治¹⁾, 大澤 勲²⁾, 尾田 高志¹⁾

¹⁾ 東京医科大学八王子医療センター 腎臓病センター 腎臓内科、²⁾ 埼玉草加病院

D-4. 抗リン脂質抗体関連血小板減少症に対する抗 C5a 抗体療法を行った 2 例

安田 充孝¹⁾、奥 健志¹⁾²⁾、宮川 義隆³⁾、日高 義彦⁴⁾、井上 徳光⁴⁾、大谷 克城⁵⁾、
若宮 伸隆⁶⁾、渥美 達也¹⁾

¹⁾ 北海道大学大学院医学院・医学研究院 免疫・代謝内科学教室、²⁾ 北里大学医学部膠原病・
感染内科学、³⁾ 埼玉医科大学医学部総合診療内科、⁴⁾ 和歌山県立医科大学 分子遺伝学講座、
⁵⁾ 酪農学園大学 食と健康学類 臨床栄養学、⁶⁾ 酪農学園大学 食と健康学類 医学・生理学

Break

セッション E: 疾患 2

16:30～17:30

座長：赤津裕康(名古屋市立大学)、塚本浩(新小倉病院)

E-1. 重症 COVID-19 症例における血中補体分子濃度の推移

尾崎 将之¹⁾, 春日井 大介²⁾, 吉田 拓也¹⁾, 安田 祐真¹⁾, 中村 元気¹⁾, 守田 裕¹⁾,
井上 卓也¹⁾

¹⁾ 小牧市民病院 救急集中治療科、²⁾ 名古屋大学医学部附属病院 救急科

E-2. 熱中症における補体活性化の検討

三好ゆかり¹⁾、末吉孝一郎¹⁾、中村有紀¹⁾、滝沢聡¹⁾、石原唯史¹⁾、平野洋平¹⁾、近藤豊¹⁾、
岩渕 和久²⁾、岡本健¹⁾、田中裕¹⁾

¹⁾ 順天堂大学医学部附属浦安病院 救急診療科 ²⁾ 順天堂大学医療看護学部

E-3. 過敏性肺炎における補体の活性化の役割

山下 将平¹⁾、岡本 師¹⁾²⁾、西村 悠¹⁾、宮崎 泰成¹⁾

¹⁾ 東京医科歯科大学 統合呼吸器病学分野、²⁾ 東京医科歯科大学 肺免疫治療学講座

E-4. シングルセル RNA シークエンスデータを用いたヒト腫瘍微小環境下の補体活性化及び制御 メカニズムの解析

今井 優樹、山崎 小百合

名古屋市立大学大学院医学系研究科免疫学分野

奨励賞表彰・閉会の辞

17:30～17:40

日本補体学会 理事長 井上徳光

第57回日本補体学会学術集会 集会長 村上良子

Reaching the Next Stage: Recent Progress in Complement-Targeted Therapy in Immune and Inflammatory Diseases

Daniel Ricklin

Department of Pharmaceutical Sciences, University of Basel, Switzerland

The contribution of misguided or improperly controlled complement system activation to a broad spectrum of clinical conditions, ranging from autoimmune, thromboinflammatory and age-related diseases to biomaterial and transplant-induced complications, has long been recognized. Despite the profound interest in complement as a target system for therapeutic intervention, the development of complement targeted drugs has proven to be slow and cumbersome.

The first complement-specific therapeutic has only been introduced to the clinic in 2007, with a closely related compound following in 2018. After a slow start, and driven by the confidence of complement-targeting as an effective, safe and profitable approach, the complement therapeutics field has meanwhile reached a watershed moment.

A second class of complement inhibitors has been approved by the FDA in early 2021, the indication spectrum of available drugs is continuously expanding, and the company pipelines are filled with a diverse set of promising candidates covering different complement targets, molecular entities and application routes.

This keynote lecture provides a timely insight and overview of this fascinating and rapidly evolving field and discusses implications, opportunities and challenges on this next stage of complement-targeted treatments. It also provides examples of exploring novel avenues in complement drug development in an academic setting and how this may affect and support the global research community. More than 120 years after its initial description, the complement system is still up for surprises and discoveries that may shape biomedical research and therapeutic options alike.

自己免疫疾患、新型コロナウイルス感染症における抗体応答

荒瀬 尚^{1),2)}¹⁾大阪大学微生物病研究所免疫化学分野、²⁾大阪大学免疫学フロンティア研究センター免疫化学研究室

Antibody response in autoimmunity and COVID-19

Hisashi Arase^{1),2)}¹⁾Department of Immunochemistry, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University²⁾Laboratory of Immunochemistry, WPI Immunology Frontier Research Center, Osaka University

抗体は病原体と結合することによって病原体を不活化したり、宿主受容体との結合を阻害して宿主細胞への侵入を阻止したりすることによって感染防御に重要機能を担っている。一方、ほとんどの自己免疫疾患では、自己の分子に対する自己抗体が産生される。自己抗体の中には直接病原性を示すものがあるほか、様々な疾患における疾患マーカーにもなっている。したがって、抗体の産生機構や抗体の機能の解明は疾患の病態解明に非常に重要である。

関節リウマチ等の多くの自己免疫疾患の感受性には、特定の MHC クラス II アリルが関与していることが知られている。実際、最近のゲノム解析によってもほとんどの自己免疫疾患の発症における宿主側の遺伝的要因としては、MHC クラス II 遺伝子の多型がもっとも大きいため、自己免疫疾患の発症機構を解明する上で MHC がどの様に疾患発症に関与しているかを解明することが重要である。

MHC クラス II 分子はペプチドを T 細胞に提示することで免疫応答の中心的な役割を担っている。ところが、我々は、小胞体内で MHC クラス II 分子のペプチド結合溝に細胞内のミスフォールドタンパク質が結合すると、MHC クラス II 分子にはそれらを分解せずに細胞外へ輸送するというシャペロン様な機能があることを明らかにしてきた。さらに、MHC クラス II 分子と結合したミスフォールドタンパク質は、関節リウマチ、抗リン脂質抗体症候群、多発

血管炎、バセドウ病等で認められる自己抗体の特異的な標的分子になっていることが判明した。さらに各アリの MHC クラス II 分子に結合した自己抗原に対する自己抗体の結合性は、各アリの疾患感受性とも高い相関を示すことから、MHC クラス II 分子によって細胞外へ輸送された自己抗原が自己免疫疾患の自己抗体の産生に関与している可能性が考えられる^{1,2,3,4)}。そこで、本講演では自己抗体の産生における MHC クラス II 分子の新たな機能についての我々の新たな仮説を紹介する。

新型コロナウイルスはエンベロープ分子であるスパイクタンパク質の受容体結合部位(RBD)が宿主細胞受容体である ACE2 と結合することにより、宿主細胞膜と膜融合を引き起こして細胞に侵入する。RBD は多くが閉じた構造をとっており、開いた構造の RBD が ACE2 と結合する。そのため、ACE2 との結合を阻害する RBD に対する抗体は中和抗体として感染防御に重要な機能を担っている。一方、スパイクタンパク質の N 末領域(NTD)の特定の領域に抗体が結合すると、開いた構造の RBD が誘導されて ACE2 との結合性が高まり、その結果、新型コロナウイルスの感染性が高まることが判明した。新型コロナウイルス感染患者では NTD に対する感染増強抗体が中和抗体とともに産生され、中和抗体の中和能を低下させることが判明した⁵⁾。そこで、新型コロナウイルス感染症における中和抗体と感染増強

抗体に関して最近の我々の知見を含めて紹介する。

[文献]

- 1) **Jin, H., et al.** Autoantibodies to IgG/HLA class II complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 111: 3787. (2014).
- 2) Tanimura, K., et al. β 2-glycoprotein I / HLA class II complexes are novel autoantigens in antiphospholipid syndrome. *Blood.* 125: 2835 (2015).
- 3) Hiwa R, et al. Myeloperoxidase/HLA class II complexes recognized by autoantibodies in microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* 69:2069. 2017
- 4) Tsuji, H, et al Anti-dsDNA antibodies recognize DNA presented on HLA class II molecules of systemic lupus erythematosus risk alleles. *Arthritis Rheumatol* doi: 10.1002/art.41897 2021
- 5) Liu Y, et al An infectivity-enhancing site on the SARS-CoV-2 spike protein targeted by antibodies. *Cell* 184, 3452. 2021.

補体系の血栓・凝固異常症への関わり

宮田 敏行

国立循環器病研究センター 脳血管内科

大阪工業大学 工学部 生命工学科

Complement related to thrombosis and coagulopathy

Toshiyuki Miyata

Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

Department of Biomedical Engineering, Osaka Institute of Technology

自然免疫系を担う補体系は 50 種以上の可溶性および膜結合性のタンパク質が活性化や制御にかかわり、凝固系や血小板との相互作用を通して血栓症や凝固異常症を惹起・修飾する。補体の大きな役割は侵入する細菌やウイルスに対応して、幾つかの巧妙な方法でそれらを殺菌・排除することにあるが、逆に自己細胞をも攻撃することにより、幾つかの疾患で中心的な役割を果たすことが最近の研究により明らかになってきた。

血栓止血領域で知られている Complementopathy (補体病) として、赤血球膜での補体活性化の制御不全による発作性夜間ヘモグロビン尿症、血栓性細小血管症である非典型溶血性尿毒症、ブラジキニンの過剰産生による遺伝性血管性浮腫、抗リン脂質抗体症候群などが知られており、SARS-CoV-2 や敗血症による血栓症も補体が関与する。

凝固系は外因系と内因系から構成される。外因系凝固反応は組織因子が血中の活性型 VII 因

子に結合することにより開始される。C5a と C5b-9 は好中球に組織因子を発現させ凝固反応を惹起する。また、C5a と C5b-9 は活性化した血小板や活性化した血管内皮細胞の細胞膜外膜に酸性リン脂質であるホスファチジルセリンを露出させ、凝固反応を促進する。

補体因子と血小板は相互に作用する。血小板は核を持たないので刺激依存性にタンパク質合成を行わないものの、細胞内には 300 種以上のタンパク質を含む α 顆粒と、ADP、ATP、セロトニン、ポリリン酸などの低分子物質が貯蔵されている濃染顆粒をもち、刺激依存性にこれらの内容物を放出し、放出された物質は凝固系や血小板自身だけでなく補体系にも作用する。

ここでは、補体系が血栓や凝固異常症にどのように関わるのかについて、凝固と血小板・血管内皮細胞に対する作用を中心に、これまで蓄積されたエビデンスを紹介したい。

補体経路と免疫システムのクロストーク

鐔田武志

東京医科歯科大学難治疾患研究所免疫疾患分野

Cross-talk between complement pathways and immune system

Takeshi Tsubata

Department of Immunology, Medical Research Institute

Tokyo Medical and Dental University

[はじめに]

抗原抗体反応により補体の古典経路が活性化され、補体は抗体のエフェクター機能に関わる。一方、約50年前にケンブリッジ大学のPepysがコブラ毒因子で補体を除去すると獲得免疫応答が障害されることを明らかにし、補体経路が獲得免疫応答を制御することを明らかにした。その後、補体経路と獲得免疫応答のクロストークの分子メカニズムの解明が進んだ。ここでは、補体経路による抗体産生応答の制御について述べたい。

[補体経路によるB細胞応答の制御]

B細胞が抗原に反応するとリンパ組織の濾胞で活性化・増殖し、胚中心を形成する。胚中心にはB細胞の他に抗原を保持する濾胞樹状細胞(FDC)や濾胞ヘルパーT(TFH)細胞が存在し、抗原およびTFH細胞との相互作用により、抗体の親和性成熟や記憶B細胞、長寿命プラズマ細胞への分化が起こる。

CD21(Cr2)はC3dを認識する補体受容体で、Bリンパ球とFDCに発現し、補体経路と抗体産生応答のクロストークで重要な役割を果たす。CD21はB細胞表面でCD19、CD81およびCD225と複合体を形成する。CD19はB細胞抗原受容体(BCR)の共受容体でBCRシグナル伝達を増強する。このため、BCRがC3dで修飾された抗原に反応すると、CD21を介してCD19とBCRの会合が増強し、その結果、

B細胞の活性化が増強する。また、FDCはCD21を介して抗原を保持し、この抗原によって胚中心でのB細胞の増殖や選択、分化がおこる。さらに、B細胞のCD21が抗原のFDCへの運搬に関わることが明らかになっている。このように補体経路はCD21を介してB細胞応答に深く関わっている。

[補体経路による自己抗体産生の制御]

全身性エリテマトーデス(SLE)は種々の核抗原への自己抗体を特徴的に産生する全身性自己免疫疾患である。SLEのゲノム解析では、C1Q、C1R/C1S、C2、C4A/Bなど種々の補体成分の遺伝子がSLEに関連することが示され、また、これらの補体成分欠損症で高い頻度でSLEを発症することから、これらの補体成分がSLE発症を抑制することが明らかとなっている。死細胞の貪食阻害によってもSLE様の自己免疫疾患をきたすことから、補体成分が死細胞の除去を促進することでSLE発症を抑制するとされている。また、抗C1q抗体はSLEの疾患特異的自己抗体の1つで、とりわけ活動性の高いSLEでその産生がみられ、病態との関与が示唆されている。C1q欠損症は他の補体成分欠損症に比べて極めて高い頻度で、しかも若年でSLEを発症することから、C1qが下流の補体成分に依存せずにSLE発症を抑制する経路の存在が示唆されているが、そのメカニズムについて不明な点も多い。

[結論]

補体経路はB細胞の抗体産生応答とクロストーク
するとともに、SLEでの自己抗体産生制御に関わり、

抗体産生を制御する重要な因子である。

(MAT-JP-2106423-1.0/06-2021)

補体系の基礎と実験手技・マウスモデル

関根 英治¹⁾¹⁾福島県立医科大学 医学部 免疫学講座

Basics of complement system and experimental techniques in mouse models.

Hideharu Sekine¹⁾¹⁾ Department of Immunology, Fukushima Medical University School of Medicine

[はじめに]

補体研究者の多くは、補体系の基礎研究や臨床研究、あるいは抗補体薬の創薬研究に関与している。本講演では、演者がこれまでに実験動物を用いて携わったそれらの研究について、補体研究のアプローチと実験手技を紹介する。

[補体系の基礎研究]

セリンプロテアーゼの MASP-1 と MASP-3 は、*Masp1* 遺伝子から転写されるスプライシングバリエーションである。*Masp1* 遺伝子ノックアウト(MASP-1/3^{-/-})マウスでは、レクチン経路と第二経路の活性化能が失われる。本研究では、レクチン経路と第二経路の活性化における MASP-1 と MASP-3 それぞれの役割を、MASP-1 および MASP-3 単独欠損マウス(C57BL/6 系)を用いて解析した。

Masp1 遺伝子の MASP-1 または MASP-3 特異的エクソンを CRISPR/Cas9 システムで切除し、MASP-1 単独欠損マウスと MASP-3 単独欠損マウス(C57BL/6 系)を作成した。マウス血清のレクチン経路の活性化能を、mannan-coated plate を用いた C4 deposition assay で測定し、第二経路の活性化能を、zymosan-coated plate または zymosan 粒子を用いた C3 deposition assay で評価した。

野生型マウスと比較した結果、MASP-1 単独欠損マウスではレクチン経路の活性化能は失われるが第二経路の活性化能は正常に保たれ、MASP-3 単独欠

損マウスでは第二経路の活性化能は失われるが、レクチン経路の活性化能は正常に保たれた¹⁾。

MASP-1 はレクチン経路の補体因子であり、MASP-3 は第二経路の補体因子であることが判明した。本研究では、補体因子のスプライシングバリエーションの機能評価について、CRISPR/Cas9 システムによるゲノム編集技術を用いた遺伝子改変マウスの作成と、補体活性化能を評価する実験手技の選択が重要であった。

[補体系の臨床研究]

核タンパク質に対する自己抗体の産生が特徴的な全身性エリテマトーデス(SLE)では、腎糸球体への抗原抗体複合体の沈着により補体系が古典経路を通じて活性化され、ループス腎炎とよばれる腎炎が引き起こされる。本研究では、ループス腎炎の病態機構におけるレクチン経路と第二経路の関与の有無を、疾患モデル動物を用いて解析した。

疾患モデル動物としてループス様腎炎を自然発症する *MRL/lpr* マウスを用い、これに MASP-1/3^{-/-} マウス(C57BL/6 系)を戻し交配することでレクチン経路と第二経路の活性化能を欠如する MASP-1/3^{-/-} *MRL/lpr* マウスを作成した。血液中の補体消費レベルとタンパク尿レベルを、ELISA による血清 C3 値と 24 時間尿中アルブミン排泄量で評価した。腎組織学的障害レベルを、パラフィン切片に対する H&E 染色で評価した。腎糸球体への抗原抗体複合体(IgG)

や補体(C1q, MBL-A/C, ficolin-A/B, C3)の沈着レベルを、腎凍結切片に対する蛍光免疫染色で評価した。

野生型 *MRL/lpr* と比較した結果、MASP-1/3+ *MRL/lpr* マウスは、血清 C3 値を維持し、アルブミン尿をほとんど呈さず、糸球体 C3 沈着レベルおよび糸球体の病理学的スコアは有意に低値であった。一方、糸球体への IgG および MBL/ficolin の沈着レベルに有意差はなかった²⁾。

MRL/lpr マウスのループス様糸球体腎炎の発症に、レクチン経路と第二経路の活性化が関与することが判明した。本研究では、ループス腎炎の評価について、ヒト疾患の病態を反映する疾患モデルマウスの選択と、その病態を評価する実験手技の選択が重要であった。

[抗補体薬の創薬研究]

抗補体薬として、後期経路の C5 を標的とするモノクローナル抗体が開発されている。一方、レクチン経路や第二経路を標的とする抗補体薬は、開発途上である。本研究では、レクチン経路と第二経路の活性化を阻害する抗補体薬の開発を試みた。

Masp1 遺伝子から転写される MAp44 と、*Masp2* 遺伝子から転写される sMAP は、レクチン経路の認識分子(MBL/ficolin/collectin)と MASP-1/2 との複合体形成を競合阻害することで、レクチン経路の活性化を抑制する。一方、H 因子は、第二経路の C3 転換酵素(C3bBb)を乖離失活し、I 因子の補酵素として C3b を iC3b に分解することで、第二経路の活性化を抑制する。本研究では、MAp44 と sMAP、および H 因子の補体制御能を応用し、レクチン経路と第二経路の活性化を阻害する抗補体薬の開発を試みた。

MAp44 または sMAP の全長と、H 因子(FH)の SCR1-5 を(GGGGS)₄ リンカーで結合させた融合タンパク質(MAp44-FH または sMAP-FH)をデザインし、これらを転写する発現ベクターを構築し、CHO 細胞を用いて融合タンパク質を産生した。マウス型融合タンパク質をマウスの腹腔内に投与し、経時的

に採血して血清を分離した。循環中における融合タンパク質と MBL または ficolin との複合体の形成を、mannan-coated plate または anti-ficolin A antibody-coated plate と、抗融合タンパク質-Tag 抗体を用いた ELISA 法で評価した。血清のレクチン経路と第二経路の活性化能を、mannan-coated plate を用いた C4 deposition assay と、zymosan 粒子を用いた C3 deposition assay で評価した。ヒト型融合タンパク質をヒト血清に添加し、レクチン経路と第二経路の活性化能を、VERITAS 社の WIESLAB® Complement system で評価した。

マウス型の MAp44-FH と sMAP-FH は、in vivo において両者とも MBL や ficolin と複合体を形成し、レクチン経路と第二経路の活性化能を阻害したが、sMAP-FH の方が有意に高い阻害効果を示した。ヒト型の sMAP-FH も、in vitro においてレクチン経路と第二経路の活性化能の阻害効果を示した³⁾。

融合タンパク質 sMAP-FH は、レクチン経路と第二経路の活性化を阻害することが判明した。本研究では、抗補体薬の創薬において、補体カスケード反応において標的とするポイントの選択と、阻害効果の評価する実験手技の選択が重要であった。

[結論]

補体研究では、各補体活性化経路のカスケード反応で作用する各補体タンパク質の役割を理解し、その働きを評価する実験手技の選択が重要である。また、疾患との関連を研究するにあたり、適切なモデル動物の選択も重要である。

[文献]

- 1) Manabu Hayashi. et al. *J. Immunol.* 990:8403 (2019)
- 2) Takeshi Machida. et al. *Front. Immunol.* 9:1191 (2018)
- 3) Mika Takasumi. et al. *FASEB J.* 34:6598 (2020)

補体関連疾患の遺伝子異常

井上 徳光

和歌山県立医科大学医学部 分子遺伝学

Genetic abnormalities of complement-related diseases

Norimitsu Inoue

Department of Molecular Genetics, Wakayama Medical University

[はじめに]

補体は、本来、病原体を排除するために発達した自然免疫システムであるが、補体関連遺伝子異常によって、細菌などの病原体に対する易感染性だけでなく、さまざまな疾患の原因となることが明らかになっている。また、これからの疾患は、多数の専門領域にまたがり、症状も多彩であるために、その病態を理解するのは難しい。今回、補体関連疾患の病態とその遺伝子異常に関して、紹介したい。

補体関連疾患は、その病態から (1) 易感染性を示す疾患 (2) 補体の活性化により、自己細胞が破壊され発症する疾患 (3) 補体の活性化により形成された補体複合体が蓄積する疾患 (4) その他の疾患の 4 つに分類される。(1)には、*Neisseria* 属菌に対する易感染性を示す終末補体経路の因子の欠損症と莢膜を持つ細菌に対して易感染性を示し、全身性エリテマトーデス (SLE)様の症状を示す古典経路の因子の欠損症に大きく分かれる。*Neisseria* 属の排除には、膜侵襲複合体の形成が必要であり、その他の莢膜を持つ細菌に対しては、オプソニン化が重要であることがわかる。SLE 様の症状は、アポトーシス細胞の処理能力の低下が原因と考えられている。(2)は、自己細胞膜表面での補体の活性化を特徴とする疾患で、主に補体制御因子の異常が原因である。Glycosylphosphatidylinositol (GPI) 生合成に関わる *PIGA* 遺伝子の後天的な異常によって、CD55 と

CD59 が欠損して発症する発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) が代表である。*PIGA* 遺伝子以外の GPI 生合成遺伝子異常によって発症する自己炎症を伴う PIGT-PNH、多発神経炎を伴う PNH 症状を示す CD59 欠損症、蛋白漏出性胃腸症を示す CD55 欠損症などの疾患は、補体の役割を考える上でも興味深い。*CFH*、*CD46*、*CFI* の遺伝子異常では、血管内皮傷害による微小血管性溶血性貧血、血小板減少、急性腎障害を特徴とする非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)が起る。遺伝性の疾患ではないが、重症筋無力症などの神経疾患や自己免疫性溶血性貧血などの自己タンパク質に対する抗体ができて細胞傷害をもたらす疾患も、細胞傷害に補体が大きく関わり、この分類に入ることを忘れてはならない。(3)の疾患として、*CFH*の異常や *C3*の獲得型変異で起る *C3*腎症が代表的である。(4) その他の症状を示す疾患として、古くから補体の遺伝子異常として知られる遺伝性血管性浮腫 (HAE)は、*SERPING1* 遺伝子 (*C1 inhibitor* をコードする遺伝子)の異常で発症する。しかし、*SERPING1* 遺伝子以外にも、HAEIII型と呼ばれる疾患があり、日本では、ほとんど原因遺伝子がわかっていない。それ以外に、抗体産生異常を示す *CR2* 遺伝子異常、特異顔貌と知的障害を特徴とする 3MC 症候群を引き起こす *MASPI*、*COLEC10*、*COLEC11* 遺伝子異常、結合組織の脆弱性を特徴とする Ehlers-Danlos 症候群の歯周病型を示す *C1S* と *C1R* 遺伝子の獲得型変異など、本来の

補体の働きからは想像の難しい疾患も明らかにされてきている。

[結論]

これまで治療が難しかった多くの補体関連疾患は、抗補体薬の登場によって、コントロール可能な疾患となり、非常に注目される様になった。しかし、一般に行うことができる補体に関連した臨床検査項目

があまりに少なく、補体の活性化状態を測定するシステムが日本で整っているとは言い難い。これまで日本補体学会は、世界標準の補体検査ができるよう活動してきたが、今後、永続的で安定的なシステムを樹立することは、今後開発されていく様々な抗補体薬の適切な使用の観点や、疾患の病態解明からも、極めて重要であると考えられる。

補体がかかわる神経疾患 -重症筋無力症、ギラン・バレー症候群-

飯島 正博

名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部

Neurological diseases in which complement plays a major role in pathogenesis

- Myasthenia Gravis, Guillain-Barré syndrome.

Masahiro Iijima

Division of Advanced Medicine, Nagoya University Hospital

[はじめに]

免疫性神経疾患は、自己の中枢ならびに末梢神経・神経筋接合部・筋肉を標的として、過剰な免疫応答による障害を特徴とする代表的な神経疾患カテゴリーの一つである。これまで治療には副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤が用いられてきたが、病態に選択的に介入可能な種々の分子標的薬が開発されつつある。病原性自己抗体や補体系が関与する疾患では、CD19 や CD20 を標的とする B cell therapy や、エクリズマブに代表される抗補体療法が導入されつつある。

[重症筋無力症 (MG)]

神経筋接合部に分布する分子群に対する病因自己抗体と補体介在性の障害を特徴とする。伝達物質であるアセチルコリン (ACh) の受容体を標的とする抗 AChR 抗体陽性例が大半を占めるが、抗 Musk 抗体や近年の報告では抗 Lrp4 抗体が検出される例もある。臨床的には眼筋型と全身型に大別されるが、両者を区分するマーカーは確認されていない。治療は抗コリンエステラーゼ薬に加え、自己抗体の産生抑制や除去が有効で、副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤が用いられる。重症例は免疫グロブリン大量静

注療法 (IVIg) や血漿交換も検討される。抗体産生に関連して胸腺摘除が検討されうる。近年はエクリズマブが全身型 MG の適応を取得している。

[ギラン・バレー症候群 (GBS)]

急速進行性の四肢麻痺をきたす免疫介在性ニューロパチーであり、ときに脳神経麻痺や呼吸筋麻痺を伴う。また致死性不整脈を合併するなど自律神経系への障害も知られる。発症前 10 日前後に上気道炎や下痢を伴う例があり、これら先行感染の原因となる菌体と末梢神経の分子相同性を契機に自己抗体産生が惹起され補体介在性の障害をきたす。代表的な先行感染の病原体である *C. jejuni* 陽性例では、菌外膜を構成する lipopolysaccharide (LPS) と相同の末梢神経の糖脂質構造 (GM1) を標的とする IgG GM1 抗体が検出され、診断的有用性が高い。標準的治療は IVIg と血漿交換で通常は単相性経過をきたすが、今後、補体も治療ターゲットとなる可能性がある。

[おわりに]

治療選択肢の少ない難治性疾患や、長期の免疫抑制治療に伴う副作用が想定される慢性疾患を中心に、補体系に着目した治療開発や適応拡大が期待される。

補体からみる視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) の病態と 治療

吉倉 延亮

岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野

Complement system in Pathophysiology and Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)

Nobuaki Yoshikura

Department of Neurology, Gifu University Graduate School of Medicine

視神経脊髄炎スペクトラム障害 (Neuromyelitis Optica spectrum disorder, NMOSD) は、視神経炎や脊髄炎などの神経症状を中核とする、炎症性中枢神経疾患である。中枢神経内の、アストロサイトの足突起に豊富に発現している水チャンネルであるアクアポリン4 (aquaporin4, AQP4) に対する自己抗体が多くの患者の血清から検出される。この抗 AQP4 抗体は、NMO-IgG とも呼ばれ、NMOSD の病原性自己抗体として捉えられている。中枢神経内において、視神経、視床下部、延髄最後野、脊髄灰白質には AQP4 が豊富に分布しており、NMOSD の好発部位として重要である。アストロサイト表面の AQP4 には、2 つのアイソフォームの存在が知られており、全長である M1 アイソフォームと N 末端 23 番目から翻訳された M23 アイソフォームである。後者は、細胞膜上で格子状密集構造を形成することが知られ、抗 AQP4 抗体はこの M23 アイソフォームとの親和性が高い。NMOSD 患者の脳脊髄液中では、補体 C5a の濃度が上昇しており、急性期の NMOSD 患者

の剖検組織において、血管中心性に免疫グロブリンや活性化補体の沈着が認められている。また、抗 AQP4 抗体は末梢血中で、インターロイキン 6 などのサイトカイン刺激によって、形質芽細胞から産生され、そのサブクラスは、補体活性化能を有する IgG1 が主である。これらのことから、NMOSD の病態は、抗 AQP4 抗体および補体による、免疫介在性のアストロサイト障害と考えられている。

このような病態解明の進展とともに、C5 の分離を強力に抑制する Eculizumab の、抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD 患者への有効性と安全性を評価した PREVENT 試験が行われ、高い再発予防効果が示され、本邦でも使用されるようになった。さらに現在は、抗インターロイキン 6 抗体製剤、抗 CD19 モノクロナル抗体製剤が使用可能となっている。

しかし、治療法が確立される一方で、病原性自己抗体が脳脊髄液関門を越えるメカニズムの解明、病勢を示すマーカーの確立については、未だ十分ではなく、今後の研究の進展が待たれる。

PNH における抗補体薬の開発状況

西村 純一¹⁾

¹⁾大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

Development status of anti-complement therapeutics in PNH.

Jun-ichi Nishimura¹⁾

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

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) は、PIGA を含む GPI アンカー合成に関わる遺伝子に変異を持った造血幹細胞がクローン性に拡大した結果、補体介在性血管内溶血を主徴とする造血幹細胞疾患である。PNH 溶血の治療薬として、補体 C5 に対するヒト化単クローン抗体であるエクリズマブが開発され、顕著な溶血阻止効果と貧血の改善に加え、血栓症発生リスクの軽減や慢性腎機能障害の改善なども認められる。遊離ヘモグロビンによる一酸化窒素 (NO) 除去作用に伴う平滑筋攣縮関連の臨床症状 (嚥下困難、腹痛、呼吸困難、勃起不全など) は緩和され、患者 QOL は大いに改善した。エクリズマブの開発から 10 年余りを経て、様々な抗補体薬が開発段階にある。

2019 年 9 月に承認となったエクリズマブの誘導体であるラブズマブは、リサイクリング抗体の技術を用いることにより半減期の延長が可能となり、これまでの 2 週毎から 8 週毎での点滴静注投与を実現し、利便性は大いに向上した^{1,2)}。但し、エクリズマブと C5 結合エピトープは共通なので、本邦患者の約 4% に見出されている C5 遺伝子多型によるエクリズマブ不応例には効果を示さない。類似のリサイクリング抗体の技術を用いたクロバリマブは、少量の皮下注射が可能で、4 週毎の投与ではあるが、さらなる利便性の向上が期待される³⁾。これら C5 を標的とした終末補体阻害薬では、前期補体成分 C3 の断片である C3b の PNH 型赤血球への蓄積によるオプソニン化

を介した血管外溶血が顕在化し、貧血の回復が十分得られない症例が存在することが共通の課題である。

血管外溶血の課題を克服するためには近位補体阻害剤の開発が必要であるが、その先頭を走っているのが補体 C3 に対するペグ化環状ペプチド阻害薬ペグセタコプランである。血管内に加え血管外溶血を抑制することにより、多くの患者でヘモグロビン値は正常値まで回復し、高値を示していたビリルビン値と網赤血球数も正常化し、2021 年 5 月には米国 FDA に承認された⁴⁾。しかしながら、終末補体阻害薬に比べ PNH 型赤血球がより濃縮されるので、大溶血発作のリスクが高まる。

増幅ループに作用する D 因子や B 因子の阻害薬は経口薬として開発が進んでおり大変魅力的ではあるが、単剤投与方法として成立するためには、血管内溶血を安定して抑制する一方で、C3 阻害薬と同様の大溶血発作のリスクが高くないことを検証する必要がある。何れにしても、血管外溶血が臨床問題となっている症例においては、終末補体阻害薬への上のせ投与として期待される。

[文献]

- 1) Lee JW, et al. *Blood*. 133:530 (2019)
- 2) Kulasekararaj AG, et al. *Blood*. 133:540 (2019)
- 3) Röth A, et al. *Blood*. 135:912 (2020)
- 4) Hillmen P, et al. *N Engl J Med*. 384:1028 (2021)

補体検査プロジェクト報告 ～6年間のまとめ～

日高 義彦^{1,2)}、井上 徳光^{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

Report on the complement testing system constructed by the Japan Complement Research Association
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]

近年、様々な病態への補体の関与が明らかになってきており、それに伴う抗補体薬の開発により、各疾患分野における補体への注目は高まっている。このような背景のもとに、日本補体学会では、補体関連疾患の病態解明や新規診断法開発のために、2015年から「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」プロジェクトを開始し、前回までの本学会学術集会でもその経過を報告してきた。

今回、6年間のプロジェクトについてまとめ、報告する。

[方法]

日本における補体検体輸送システムの構築とともに、補体関連タンパク質検査と同関連遺伝子検査システムの構築を行った。その後さらに補体関連疾患患者の検体検査と医療関係者へのサポートシステムを樹立した。

補体関連疾患の検査とサポートでは、血栓性微小血管症 (TMA)、腎移植後 TMA、C3 腎症、補体欠損症、遺伝性血管性浮腫 (HAE) を対象疾患として、

各疾患のレジストリー体制を構築した。同レジストリーにて全国の医療機関からの検査依頼に対応し、2015年12月から検査受諾を開始した。その後の2021年6月までの5年7か月間の検査受諾状況について、年別、疾患レジストリー別の受諾症例数と、各疾患レジストリーの年齢別、性別のデータを集計した。

2施設において、骨髄移植後 TMA (大阪市立大学・岡村浩史先生) と妊娠高血圧症候群 (国立循環器病センター・根木玲子先生) における補体関連因子の検討を行った。

補体関連疾患の遺伝子検査に関して、持続可能な検査体制の確立を目指して、本プロジェクトの遺伝子検査システムを元に、関連する学会や施設と共同で検査パネルの構築や再検討を行った。

[結果]

年別、レジストリー別の検査受諾症例数を図1に示す。受諾総数は325件であった。年代別の症例数と性別の割合を図2に示す。疾患によっては、年代別の症例数や性別に偏りがみられた。

補体タンパク質検査 (基準値確立など) に関して

は別途報告する。遺伝子検査では、補体関連 136 遺伝子検査システムを確立し、さらに、保険収載を目指し、補体欠損症と HAE に関する検査パネルを日本免疫不全・自己炎症学会とともに、TMA の一つである非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) に関するものを aHUS レジストリー事務局 (名古屋大学腎臓内科) とともに構築・再検討した。これらの遺伝子検査システムは、いずれもかずさ DNA 研究所での検査が可能になり、同検査は 2020 年に保険収載された。

本プロジェクトの個別の研究成果については、今後、本学会学術集会等で発表していく予定である。

[考察]

本プロジェクトから、日本人における補体タンパク質検査の基準値が確立され、各疾患の補体に関する病態評価が可能になった。また、かずさ DNA 研究所における持続可能な遺伝子検査体制に繋がり、aHUS や HAE に関する遺伝子検査は補体欠損症の遺伝子検査とともに保険収載され、本検査が容易になった。今後、さらに対象疾患を拡大してのその病態解明や診断法の確立が望まれる。

[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た。

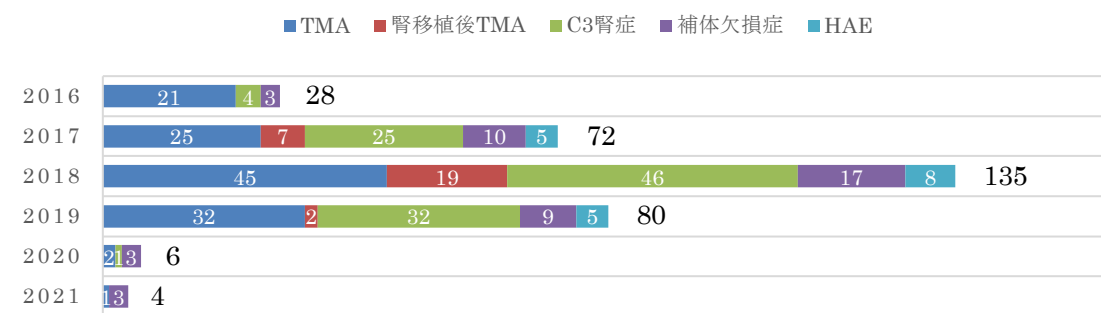


図1 年別、レジストリー別の検査受諾症例数 (7か月間)

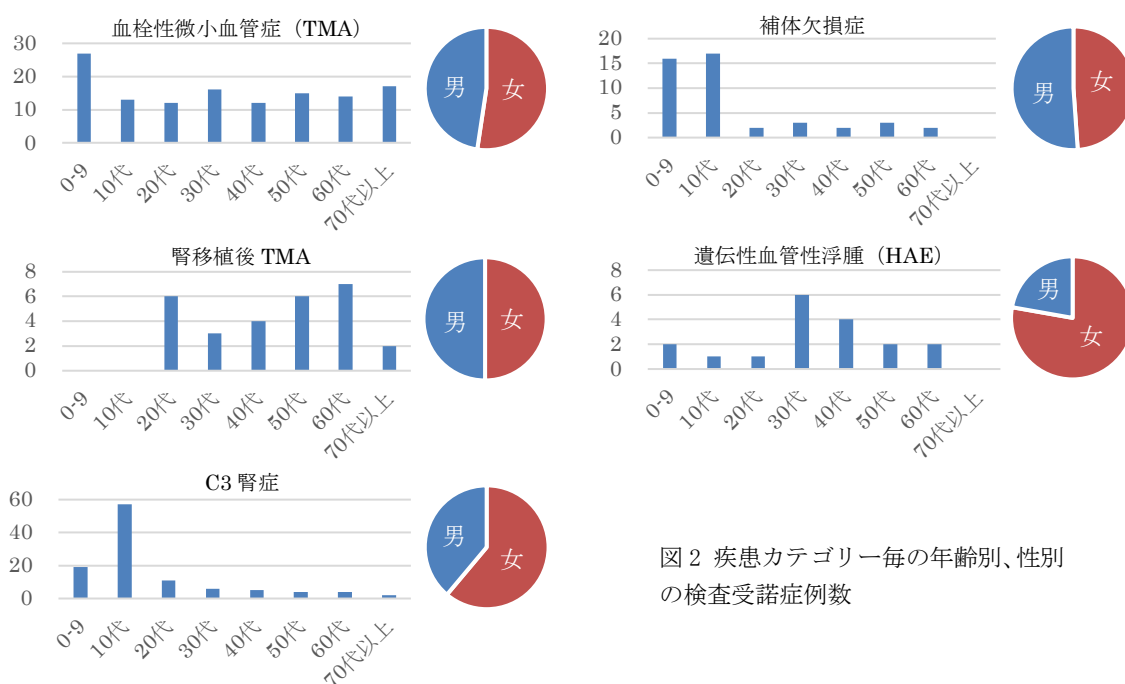


図2 疾患カテゴリー毎の年齢別、性別の検査受諾症例数

補体検査プロジェクト報告 ～補体関連タンパク質検査の重要性～

大谷 克城¹⁾、井上 徳光^{2,3)}、日高 義彦^{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 ~ Importance of complement related protein examination ~

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

日本補体学会では 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」の事業を決議し、補体関連疾患の病態解明や診断方法の開発を目指して、補体検査プロジェクトを遂行した。補体検査システムでは、遺伝子検査とタンパク質検査の 2 つの検査体制が整備された。特に、タンパク質検査は、補体関連タンパク質の濃度や活性などを測定することにより、遺伝子検査では把握できない補体関連疾患における補体系の関与や補体活性化の程度等を直接明らかにすることが可能である。ここではこれまで取り組んできたタンパク質検査について紹介する。

タンパク質検査を始めるにあたり、先ず検査の標準化を行った。当時国内の臨床検査では、補体関連項目は主に CH50（血清補体価）、C3、C4 であり、その他については研究段階で検査システムとしてはほとんど確立されていなかった。そこで先ず、どのような検査項目が必要か検討し、さらに検査工程の確立のために標準化を進めた。これまでの報告から補体の血中濃度や活性に人種差が認められることから、日本人における基準値を決める必要があった。ほぼ同じ時期に、海外でも補体関連疾患の診断に有用な検査の標準化の動きがあり、国際補体学会によ

る検査の外部精度評価（EQA: External Quality Assessment）が開始された。EQA では表にある補体因子、機能、制御因子、自己抗体および活性化産物の 5 つのサブクラスの 20 項目について整備、評価が行われていた。これらを参考に、日本国内で可能な検査項目を検討し、C3、C4、CH50、sC5b-9、Ba、C5a、CFH、抗 CFH 抗体、CFI および C1-インヒビター活性の 10 項目について、検査系を構築・確立した。国内での検査の標準化は、上記の項目について 70 名の健常人で基準値を作成し、タンパク質検査を進めてきた。現在 100 名の健常人での基準値の再設定を目指している。

日本補体学会は、2016 年から国際標準化に参画し、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。現在国内で検査を行っている C5a を除いた 9 項目に加え、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 項目について認証を受けており、標準化が進めば国内での検査項目に追加することも計画している。今後、未だ確立できていない国際補体学会が掲げた項目についても検査システムを構築し、アジアを代表して国際標準化に貢献していきたいと考えている。

これまでに血栓性微小血管症（TMA）、遺伝性血管性浮腫（HAE）、C3 腎症（C3G）、先天性補体欠損症のレジストリーの他、妊娠高血圧症候群などの検査プロジェクトについて、遺伝子検査とタンパク質検査を行い、診断や治療方針に寄与してきた。特に、タンパク質検査では、回復試験および経時的な補体系因子の動態検査を遂行し、補体因子の疾患における役割を明らかにした。

補体欠損が疑われる症例については、遺伝子検査に基づき、欠損因子の単独添加による回復試験を行った。具体的には、補体関連因子についてはタンパク質の標準品を取り揃え、欠損が想定される補体タンパク質の添加により CH50 の活性化の回復について評価を行った。これまで実施した欠損疑い全例において CH50 の回復が確認され、先天性補体欠損症（C6, C7, C9）で原因遺伝子の特定に至っている。

経時的な動態検査では、治療の過程や病態の推移を補体タンパク質の経時的にモニタリングすることにより、病態の把握や治療方針に役立てることができると重要な情報が得られた。特に、腎移植後 TMA や骨髄移植後の TMA などでは、動態検査により補

体活性化の関与が推測される新たな知見が得られ、治療戦略の構築や治療効果の把握に役立つ可能性があると考えられた。

このように、補体タンパク質検査は、複数の補体関連因子の動態を総合的かつ経時的に捉えることが可能であり、補体関連疾患ではリアルタイムに検査結果のフィードバックが重要となっている。そこで、近年多項目検査をハイスループット化するためのマルチプレックスシステムが世界の先端ラボで開始されている。

2015 年からの 6 年間で、新たな補体関連疾患も続々と明らかとなり、新たな治療薬も開発されている現状において、補体検査の重要性が国内だけでなく全世界的に注目されている。今後の補体検査の発展的継続を期待する。

[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た。

補体関連タンパク質検査の担う役割

- ・補体関連タンパク質の血中濃度や活性の測定
- ・欠損因子添加による補体活性化能の回復試験
- ・補体関連タンパク質の経時的な動態検査

国際補体学会が目指す補体検査の標準化項目（20 項目）

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

* 日本補体学会が国内で検査を行っている 9 項目（C5a を含めると 10 項目）

** 日本補体学会が国内で検査を行っていないが、EQA の認証を受けている項目

ベロトラルスタット国内第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験成績： 遺伝性血管性浮腫の発作発現抑制に対する有効性及び安全性

大澤 勲¹⁾, 小林聡子²⁾, Bhavisha Desai³⁾, Dianne Tomita³⁾, 前川祐理子²⁾, 秀 道広^{4,5)}

¹⁾医療法人 埼玉会 埼玉草加病院 腎臓内科, ²⁾鳥居薬品株式会社, ³⁾BioCryst Pharmaceuticals 社, ⁴⁾広島市立広島市民病院 皮膚科, ⁵⁾広島大学大学院医系科学研究科 皮膚科学

Oral once-daily berotralstat (BCX7353) reduces hereditary angioedema (HAE) events and is well-tolerated: pivotal phase 3 study (APeX-J) results from Japan

Isao Ohsawa¹⁾, Satoko Kobayashi²⁾, Bhavisha Desai³⁾, Dianne Tomita³⁾, Yuriko Maekawa²⁾, Michihiro Hide^{4,5)}

¹⁾Department of Nephrology, Internal Medicine, Saiyu Soka Hospital, Saitama, Japan; ²⁾Medical Affairs Department, Torii Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan; ³⁾Medical Affairs Department, BioCryst Pharmaceuticals, Inc, Durham, NC, USA; ⁴⁾Department of Dermatology, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital, Hiroshima, Japan; ⁵⁾Department of Dermatology, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima, Japan

[はじめに]

遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema; HAE) I/II 型は、遺伝子の異常による C1-INH の欠損又は機能異常が原因で、ブラジキニンが過剰に産生されることで身体のあらゆる部分に浮腫を呈する疾患である。^{1,2)}

ベロトラルスタット (開発コード: BCX7353, 以下, 本剤) は、経口の血漿カリクレイン阻害薬であり、HAE の長期管理を目的とした発作抑制薬として我が国では 2021 年 1 月 22 日に薬事承認, 同年 4 月 23 日に薬価収載された。

本報告では、本邦で実施された HAE 発作の発現抑制に対する本剤の有効性及び安全性の検証を目的とした第 III 相臨床試験 (APeX-J 試験, UMIN000034869) の成績を報告する。³⁾

[方法]

対象患者は、12 歳以上の HAE I/II 型で、観察期間 8 週間において専門医判定による HAE 発作が 2 回以上認められた患者とした。本試験の最初の 24 週

間 (Part1) は、プラセボ対照二重盲検比較試験であり、ランダム化の層別因子には観察期間の発作頻度 (月 2 回以上, 月 2 回未満) を使用した。

[結果]

19 例の患者 (女性 84%, アジア人 95%, 観察期間に月 2 回以上発作があった患者 47%) がランダム化された。各投与群の患者数は、110mg に 6 例, 150mg に 7 例, プラセボに 6 例であった。主要評価項目である 24 週間における専門医判定の HAE 発作頻度は、本剤 110mg 群及び 150mg 群で、プラセボ群と比較して 25% (p=0.181) 及び 49% (p=0.003) 減少し、150mg 群では統計学的有意差を認めた。また、HAE 発作頻度の月別推移は、150mg 群では投与開始後のすべてのポイントでプラセボ群より低い値を示した (図 1)。

本剤 150mg 群において、患者毎の HAE 発作頻度がベースラインから相対的に 50% 以上減少した患者割合は 57%, 70% 以上減少した患者割合は 29% であった。また、HAE 発作症状を有した日数は、本剤

150mg 群で、プラセボ群と比較して 1 ヶ月あたり 0.12 日減少し（最小二乗平均値, $p=0.120$ ）、24 週間で合計 20 日以上減少した。さらに、投与 24 週目における血管性浮腫の QOL 調査票 (AE-QoL) の総スコアは、本剤 150mg 群で、プラセボ群より -19.0 ポイント（最小二乗平均値, $p=0.061$ ）であった。

安全性は、重篤な副作用及び Grade3/4 の副作用は認められなかった。主な副作用は消化器症状であり、重症度はほとんどが軽度で、治療を要さない事象であった。

[考察]

本邦で実施された HAE I/II 型患者を対象にした治験結果から、本剤 150mg, 1 日 1 回経口投与は、HAE 発作の発現抑制に有効であり、安全性及び忍容性が確認された。また、本試験の結果は、欧州及び北米で実施された実施された第 III 相試験 (APeX-2 試験) ⁴⁾ と一貫した結果を示した。

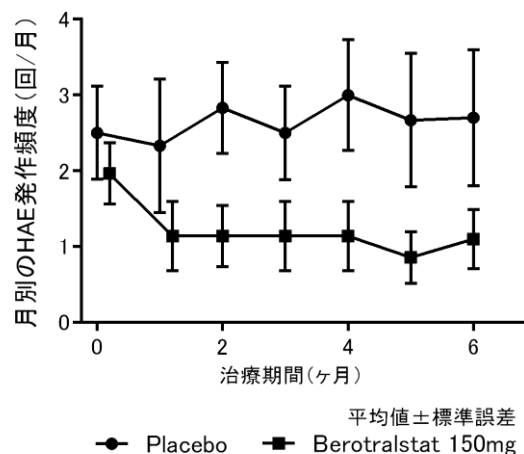
[結論]

本試験の結果から、ベロトラルスタットは HAE の長期的な管理を目的とした発作抑制に有効な治療薬であることが示された。

[文献]

- 1) Zuraw BL et al. *Clin Rev Allergy Immunol.* 51(2): 216-229 (2016)
- 2) Kaplan AP et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 104(3): 193-204 (2010)
- 3) Ohsawa I et al. *Allergy.* 76(6): 1789-1799 (2021)
- 4) Zuraw BL et al. *J Allergy Clin Immunol.* (<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.015>)

図 1: HAE 発作頻度の月別推移 (国内第 III 相試験)



遺伝性血管性浮腫（HAE-C1-INH）の臨床的、遺伝学的特徴： 日本人 158 例の解析からわかったこと

廣瀬智也¹⁾²⁾、大澤勲³⁾、堀内孝彦²⁾⁴⁾

¹⁾大阪大学医学部附属病院高度救命救急センター、²⁾NPO 法人血管性浮腫情報センター（CREATE）

³⁾埼玉会埼玉草加病院腎臓内科、⁴⁾九州大学病院別府病院免疫・血液・代謝内科

Clinical and genetic features of hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency (HAE-C1-INH) in
Japan: Study of 158 cases

Tomoya Hirose¹⁾²⁾, Isao Ohsawa³⁾, Takahiko Horiuchi²⁾⁴⁾

¹⁾Department of Traumatology and Acute Critical Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan, ²⁾Center for Research, Education, and Treatment of angioEdema (CREATE), a specified Non-profit Corporation, Fukuoka, Japan, ³⁾Department of Nephrology, Saiyu Soka Hospital, Saitama, Japan, ⁴⁾Kyushu University Beppu Hospital, Department of Clinical Immunology, Hematology and Metabolic Diseases, Oita, Japan

[はじめに] 遺伝性血管性浮腫（Hereditary angioedema; HAE）は、全身に突発性に浮腫を繰り返すまれな遺伝性疾患である。多くは C1 インヒビター(C1-INH)遺伝子異常が原因であるが、ほかに凝固第 XII 因子（F12）やプラスミノゲン（PLG）遺伝子異常なども報告されている。近年では遺伝子異常が明らかな場合には、HAE-C1-INH、HAE-F12、HAE-PLG などと記載されることが多い。浮腫は、顔面、四肢など表面から分かる場所だけでなく、消化管、咽頭・喉頭にもおよび、激しい腹痛、呼吸困難・窒息の症状で救命救急を受診することも多い¹⁾。

今回、日本人 HAE-C1-INH 患者（158 例、122 家系）について、臨床症状の特徴、C1-INH 遺伝子異常の種類、重症度と変異の種類との関連（Genotype-phenotype relationship）を解析した。

[方法] C1-INH 遺伝子の全エクソンについて、PCR-SSCP 法、直接シーケンス法、MLPA 法により解析した。

[結果] 内訳は、女性 66.9%、家族歴あり 81.6%、家族に HAE での死亡あり 7.6%であった。発作部位は、顔面 32.9%、四肢 39.2%、咽頭・喉頭 21.5%、腸管 35.4%であった。腸管症状の頻度は欧米に比べて明らかに低かった。最近 1 年間の発作回数は 3.66 ± 7.14 であった。122 家系中 112 家系（92%）で 79 種類の C1-INH 遺伝子変異が同定され、うち 25 種類は新規変異であった。ミスセンス変異とその他の変異と比較して症状の重症度に差がなかった。

[考察] 多数例の HAE-C1-INH 患者を検討することにより、わが国の患者の臨床症状の特徴、C1-INH 遺伝子異常の種類、Genotype-phenotype relationship を初めて系統的に明らかにした。

[文献]

1) Hirose T, et al. Screening for hereditary angioedema (HAE) at 13 emergency centers in Osaka, Japan: A prospective observational study. *Medicine (Baltimore)* 96(6):e6109, (2017)

新規の先天性 C5 欠損症による慢性播種性淋菌感染症の一例

池内 和彦¹⁾、岡本 耕¹⁾、井上 徳光²⁾、奥川 周¹⁾、森屋恭爾¹⁾

¹⁾東京大学医学部附属病院 感染症内科、²⁾和歌山県立医科大学 分子遺伝学

Chronic disseminated gonococcal infection in a Japanese man with novel C5 gene mutation.

Kazuhiko Ikeuchi¹⁾, Koh Okamoto¹⁾, Norimitsu Inoue²⁾, Shu Okugawa¹⁾, Kyoji Moriya¹⁾

1) Department of Infectious Diseases, University of Tokyo Hospital

2) Department of Molecular Genetics, Wakayama Medical University

[はじめに]

淋菌は性交渉により伝播するグラム陰性双球菌で、通常は尿道や女性器感染症の原因となるが、0.5–3.0%の症例で播種性淋菌感染症 (Disseminated gonococcal infection: DGI) に進展することがある^{1,2)}。播種性淋菌感染症のリスクが高い疾患として、全身性エリテマトーデスや補体欠損症などが知られており、典型的には急性の発熱、膿疱性皮疹、多発関節痛をきたすが、稀に慢性の経過をたどる症例が報告されている^{1,4)}。

今回、極めて稀な慢性の DGI 症例を経験し、同患者を新規の遺伝子変異による先天性 C5 欠損症と診断したので報告する。

[方法]

慢性 DGI を発症した患者について、治療後に同意書を取得の上、日本補体学会にて、血清・血漿中の C5a と sC5-9 濃度を測定した (MicroVue™ C5a EIA, MicroVue™ SC5b-9 Plus EIA, Quidel 社)。結果を元に、次世代シーケンサー (Miseq, Illumina) により補体関連の 136 遺伝子を解析した。さらに、C5 領域の遺伝子配列をサンガー法 (Thermo Fisher Scientific) を用いて解析した。また、検出された変異がそれぞれ異なる染色体上に存在するかどうかを確認するために、その変異領域周

辺に設計したプライマーによる PCR とシーケンシングを行った。

[結果]

特に免疫不全の既往・家族歴、近親婚家系ではない 56 歳男性が、入院 2 か月前から 2-3 日ごとの 39 度台の発熱・悪寒、四肢の多発膿疱、移動性の手・膝関節痛を発症した。入院 1 か月前に皮膚生検を行ったところ、真皮の血管周囲の好中球浸潤を認め、血管炎もしくは Sweet 病として、プレドニゾロン (10-30mg/日) の投与が 1 か月行われた。発熱頻度や関節痛は軽度改善したものの、症状が持続したために精査のため入院となった。入院時に採取した血液培養検体から淋菌が発育したため、DGI と診断し、セフトリアキソンによる加療を開始したところ、症状は数日で軽快した。

DGI の誘因となる背景疾患を精査するために補体検査を行ったところ C3, C4 は正常範囲、CH50 が検出感度以下で、先天性の終末補体欠損症を疑った。血清・血漿の C5a, sC5b-9 は検出感度以下で、血清に精製ヒト C5 タンパク質を添加 (100 μg/mL) をしたところ、CH50 が <6.4 U/mL から 39.7 U/mL (基準値 31.7–50.6 U/mL) まで回復し、先天性 C5 欠損症と診断した。

患者の C5 遺伝子配列を解析したところ、エクソ

ン 2-10 にわたる 26kbp の欠失と、ナンセンス変異 (c.1357C>T: p.Arg453*) が検出され、いずれも過去に報告がない変異であった。変異領域周囲の PCR、シーケンシングにより、広範な欠失とナンセンス変異は別の染色体上であることを証明し、先天性 C5 欠損症と診断した。

[考察]

終末補体欠損症の中でも、C9 欠損症は日本人・韓国人では 0.1%程度で認める頻度が高い先天性補体欠損症だが³⁾、C5 欠損症は比較的稀で、過去の遺伝子変異の報告例は世界的にも 100 件以下に留まる^{3, 5)}。C5 遺伝子は染色体 9q34.1 に位置し、41 のエクソンから構成されている⁵⁾。過去にナンセンス変異、ミスセンス変異、スプライシング、小さい欠失が報告されているが、本症例のようなエクソン 2-10 にわたる 26kbp もの大きな欠失の報告はなく、c.1357C>T: p.Arg453* の変異も初の報告であった。過去の変異の多くはサウジアラビア、アメリカ (アフリカ系アメリカ人)、スペイン、ブラジルの近親婚家系から報告されており、アジアにおける今後の報告が待たれる。

DGI は通常急性の経過を辿ることが多いが、過去に慢性経過を辿った症例もわずかながら報告されている²⁾。これらの症例では C5 欠損症やステロイド使用が背景にあり、本症例も背景の C5 欠損症と

ステロイド使用による免疫応答の低下が淋菌感染症の慢性化に寄与した可能性が考えられる。先天性 C5 欠損症自体は稀であるが、抗 C5 抗体であるエクリズマブ使用に伴う淋菌、髄膜炎菌感染症は世界的に増加傾向であり、C5 欠損症における感染症の臨床的特徴については、今後さらなる検討が必要である。

[結論]

極めて稀な慢性経過を辿った DGI 症例を経験し、同患者から新規の遺伝子変異による先天性 C5 欠損症を同定したため報告した。

[文献]

- 1) Suzaki A, Hayashi K, Kosuge K, Soma M, Hayakawa S. Intern Med. 2011;50:2039-43
- 2) Davido B, Dinh A, Lagrange A, Mellon G, de Truchis P, Perronne C, et al. Clin Rheumatol. 2014;33:1351-3
- 3) Skattum L, van Deuren M, van der Poll T, Truedsson L. Mol Immunol. 2011;48:1643-55
- 4) Heesterbeek DAC, Angelier ML, Harrison RA, Rooijackers SHM. J Innate Immun. 2018;10:455-64
- 5) Arnaout R, Al Shorbaghi S, Al Dhekri H, Al-Mousa H, Al Ghonaium A, Al Saud B, et al. J Clin Immunol. 2013;33:871-5

コイ体表粘液中の補体成分と補体活性化

吉迫郁子¹⁾、長澤貴宏²⁾、杣本智軌²⁾、中尾実樹²⁾

¹⁾九州大学大学院生物資源環境科学府、²⁾九州大学大学院農学研究院

Presence of complement components and complement activation
in the cutaneous mucus of the common carp.

Ikuko Yoshisako¹⁾, Shobu Kuroki¹⁾, Takahiro Nagasawa²⁾,
Tomonori Somamoto²⁾ and Miki Nakao²⁾

¹⁾ Immunology, Complement University Graduate School of Medicine,

²⁾ Internal Medicine, Complement University Hospital

[はじめに]

魚類の補体成分は、哺乳類と比較して幅広い部位・臓器で発現している¹⁾。魚類の生体防御の第一線として重要視されている皮膚においても多様な補体成分の発現が認められるが、実際に体表粘液中に存在する補体成分や体表粘液における補体の活性化は、タンパク質レベルではほとんどわかっていない²⁾。そこで本研究では、コイの体表粘液中に存在する補体成分タンパク質を検出するとともに、C3の断片化を指標に、粘液中での補体活性化を評価した。

[方法]

福岡市近郊の養魚場で飼育されたコイの体表をゴム手袋で撫でて刺激し、分泌された粘液を採取した。これを遠心して不要物を除去し、上清を限外濾過で濃縮後、Superdex 200 カラムを用いたゲルろ過で分画し、溶出フラクションを SDS-PAGE およびウエスタンブロッティング (WB) で分析した。粘液中での補体活性化を解析するために、ザイモサンおよび抗体感作または非感作の細菌 (*Aeromonas hydrophila*, *A. salmonicida*) と体表粘液をインキュベート後、これら微生物抗原に対する補体成分の沈着を WB で解析した。

[結果]

ウエスタンブロッティングによって C3 アイソタイプ (C3-H1、C3-S)、C2 (B/C2-B)、C4 アイソタイプ (C4-1、C4-2)、C5-I アイソタイプが検出された。一方、C1q (A 鎖)、D 因子は検出されなかった。また、抗 C3-H1 Mab による WB で、C3-H1 由来の C3b および iC3b が検出された。

微生物抗原への補体沈着試験では、粘液と反応させたすべての抗原から、C1q、C3 (iC3b)、C4-1、C4-2 が検出されたが、C5 の結合は認められなかった。

[考察]

C1q、C4、C3 の沈着が認められたことから、体表粘液中で古典経路のカスケードが C3 活性化までは進行することが示唆された。また、魚類の補体系では有意な C3 沈着に至るには第二経路による C3 活性化増幅が必要であるので、B 因子・D 因子も存在して第二経路も活性化される可能性が高い。今回試験した抗原には C5 の沈着は認められなかったが、これは C5 自体が活性化されなかったのか、活性化しても C5b が結合できなかったのか、は判然としなない。また、体表粘液中でのレクチン経路の活性化については、さらに検討する必要がある。

[結論]

コイ体表粘液には古典経路・第二経路の活性化に必要な補体成分が存在し、少なくとも C3 沈着までのカスケードが機能している。

[文献]

- 1) Løvoll M et al. *Fish Shellfish Immunol.* 23: 721 (2007).
- 2) Brinchmann M. F. *Mol Biosyst.* 12:2056 (2016).

コイ血清中における C3 の二量体形成

畠山紗矢香¹⁾、長澤貴宏²⁾、柚本智軌²⁾、中尾実樹²⁾

¹⁾九州大学大学院生物資源環境科学府、九州大学大学院農学研究院

Dimerization of complement component C3 in carp serum

Sayaka Hatakeyama¹⁾, Takahiro Nagasawa²⁾, Tomonori Somamoto²⁾, Miki Nakao²⁾

¹⁾Graduate School of Bioresource and Bioenvironmental Sciences and ²⁾Faculty of Agriculture, Kyushu University, Fukuoka, Japan

[はじめに]

硬骨魚類の補体系では多くの補体成分が遺伝子重複により複数のアイソタイプに多重化しており、C3には分子内チオエステルの反応特異性を規定するアミノ酸が異なる2種の主要なアイソタイプ(C3-H1、C3-S)が存在する¹⁾。先行研究でコイ血清中にC3-H1とC3-Sが複合体化したヘテロダイマーの存在が示唆されたが、その詳細な構造や機能は不明なままである。本研究では、コイC3-H1・C3-Sダイマーの構造・機能解析を進めるために、C3-H1とC3-Sの結合様式を、両成分のサブユニットを認識する様々な抗体を用いて解析した。

[方法]

コイ血清を Superdex 200 increase カラムによるゲルろ過で分画し、溶出画分をウェスタンブロッティングで解析した。C3検出用抗体として、両アイソタイプのα鎖に対するポリクローナル抗体(aC3α-Pab)、未活性化C3-H1のα鎖に特異的なモノクローナル抗体(Mab 3C9)、両アイソタイプα鎖のC末端から45 kDaの範囲に結合するMab(3C38)、C3-H1α鎖のN末端側から60 kDaの範囲に結合するMab(3H11)を用いた。

[結果]

ゲルろ過で約200 kDaに相当するフラクションに、還元条件下でのSDS-PAGEにおいて未活性化C3のα鎖(120 kDa)とβ鎖(66 kDa)が検出された。aC3α Pabによるウェスタンブロッティングでは、同じ画分に未活性化C3α鎖(120 kDa)と、活性化型C3(C3b、iC3b)のα鎖由来の断片と考えられる110 kDa、60 kDa、および45 kDaのバンドを確認した。一方、ゲルろ過で約400 kDaに相当するフラクションにはiC3bのα鎖C末端側にあたる45 kDaのバンドと、3H11 Mabおよび3C9 Mabに反応性を示す130 kDaのバンドが検出された。

[考察・結論]

コイ血清中にC3ダイマーの存在が示唆された。ダイマーのフラクションに検出された130 kDaのバンドは、C3-H1α鎖のN末端側断片(60 kDa)がC3-Sの同じ領域あるいはβ鎖と共有結合したポリペプチドであると考えられる。

[文献]

- 1) Ichiki S. et al. Dev. Comp. Immunol. 38: 10 (2012)

MASP-3 の活性化におけるレクチン経路の認識分子の役割

草刈 浩平¹⁾、石田 由美¹⁾、大森 智子¹⁾、鈴木 俊幸²⁾、関亦 正幸²⁾、町田 豪¹⁾、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 附属放射性同位元素研究施設

The role of RPMs in lectin pathway for activation of MASP-3

Kohei Kusakari¹⁾, Yumi Ishida¹⁾, Tomoko Omori¹⁾, Toshiyuki Suzuki²⁾,

Masayuki Sekimata²⁾, Takeshi Machida¹⁾, and Hideharu Sekine¹⁾

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

²⁾Radioisotope Research Center, Fukushima Medical University School of Medicine

[はじめに]

補体系は、古典経路、レクチン経路または第二経路を通じて活性化される。レクチン経路の活性化は、レクチン経路の認識分子 (MBL, ficolin, collectin) が異物上の糖鎖に結合することで開始される。生体内において、それらの認識分子は3種類のセリンプロテアーゼ (MASP-1, MASP-2, MASP-3) と複合体を形成し、認識分子が糖鎖に結合すると、未活性化型の MASP-1 は自己活性化し、MASP-2 を活性化する。一方、*Masp1* 遺伝子の splice variant である MASP-3 は活性化型で循環し、レクチン経路の活性化には関与せず、第二経路の D 因子を活性化することを本学術集会等で報告した^{1) 2)}。しかし、MASP-3 の活性化におけるレクチン経路の認識分子の役割をはじめ、MASP-3 が認識分子と複合体を形成する免疫学的意義は未だ明らかになっていない。

そこで本研究では、MASP-3 の活性化におけるレクチン経路の認識分子の役割を解明するために、認識分子との複合体形成能を欠く4種類の変異型リコンビナントマウス MASP-3 (rmMASP-3) と野生型 rmMASP-3 を作成してマウスに投与し、生体内における rmMASP-3 の活性化動態を比較検討した。

[方法]

・rmMASP-3 の作成

ヒト MASP-1/3 H 鎖の CUB1 ドメインと CUB2 ドメインに存在する認識分子との結合に重要な4つのアミノ酸 (CUB1:Glu⁴⁹, Asp¹⁰²; CUB2:His²¹⁸, Tyr²²⁵) の配列は、マウス MASP-1/3 H 鎖のそれと共通である³⁾。本研究では、それらを Ala に置換した4種類の変異型 rmMASP-3 と野生型 rmMASP-3 を、CHO 細胞を用いて作成した。なお、それらのリコンビナントタンパク質の C 末端側には PA tag を融合した。

・rmMASP-3 とレクチン経路の認識分子との複合体形成能の評価:

変異型または野生型 rmMASP-3 を混合した野生型マウス血清を、マンナンまたは GlcNAc をコートしたマイクロプレートに反応させ、各種 rmMASP-3 とレクチン経路の認識分子との複合体の沈着の有無を HRP 標識抗 PA 抗体で評価した。

・生体内における rmMASP-3 の活性化動態の評価:
各種 rmMASP-3 100 μg を野生型および MASP-3 欠損マウスの尾静脈内に投与し、経時的に採血した。血清中の活性化型 rmMASP-3 を、抗 PA 抗体を用いた Western blotting で検出し、各種 rmMASP-3 の活性化動態を比較検討した。

・D因子の活性化と第二経路の活性化能の評価：
各種 rmMASP-3 を MASP-3 欠損マウスの尾静脈内に投与し、投与後の血清中の D 因子の活性化と、第二経路の活性化能の回復を、Western blotting とザイモザンに対する C3 deposition assay でそれぞれ評価した。

[結果]

・各種 rmMASP-3 とレクチン経路の認識分子との複合体形成能を評価した結果、マイクロプレート上への野生型 rmMASP-3 の沈着は検出されたが、変異型 rmMASP-3 の沈着はすべて検出されなかった。

・生体内における各種 rmMASP-3 の活性化動態を評価した結果、野生型および MASP-3 欠損マウスにおいて、変異型 rmMASP-3 は野生型 rmMASP-3 と同様に活性化型に変化した。しかし、野生型 rmMASP-3 は、投与後 12 時間経過後でも血清中で検出されるのに対し、変異型 rmMASP-3 は投与後 6 時間後までに検出されなくなった。

・各種 rmMASP-3 投与後の、MASP-3 欠損マウス血清中の D 因子の活性化と、第二経路の活性化能の回復を評価した結果、野生型 rmMASP-3 を投与したマウスの血清と同様に、変異型 rmMASP-3 を投与したマウスの血清でも、血清中の D 因子の活性化と第二経路の活性化能の回復が認められた。

[考察]

今回作成した 4 種類の変異型 rmMASP-3 は、いずれもレクチン経路の認識分子との複合体形成能を欠損しており、マウスの MASP-1/3 においても CUB1 の Glu⁴⁹ と Asp¹⁰²、および CUB2 の His²¹⁸ と Tyr²²⁵ が、認識分子との複合体形成に重要であると考えられた。

生体内において、認識分子と複合体を形成しない変異型 rmMASP-3 でも野生型 rmMASP-3 と同様に活性化型に変化したことから、MASP-3 の活性化において、認識分子との複合体の形成は必要としな

いことが考えられた。また、MASP-3 欠損マウスにおいて rmMASP-3 は野生型マウスと同様に活性化されたことから、MASP-3 の活性化は自己活性化に依存しないことが考えられた。

一方、生体内において、変異型 rmMASP-3 は野生型 rmMASP-3 よりも早期にクリアランスされたことから、MASP-3 とレクチン経路の認識分子との複合体の形成は、生体内における MASP-3 の維持に寄与していることが考えられた。

[結論]

生体内において、レクチン経路の認識分子は MASP-3 の活性化に必要でないが、MASP-3 の維持に必要であることが示唆された。

[文献]

- 1) 林学ら. MASP-1、MASP-3 はレクチン経路、第二経路の活性化に独立して寄与する. *補体* 55: 52-53 (2018)
- 2) Manabu, H. *et al.* Cutting edge: Role of MASP-3 in the physiological activation of factor D of the alternative complement pathway. *J Immunol* 203: 1411-1416 (2019)
- 3) Florence, T. *et al.* Crystal Structure of the CUB1-EGF-CUB2 Domain of Human MASP-1/3 and Identification of Its Interaction Sites with Mannan-binding Lectin and Ficolins. *J Biol Chem* 283: 25715-25724 (2008)

致死性マラリアマウスモデルにおける補体後期経路の関与

神谷 知明¹⁾、宮坂勇輝²⁾、金 恒秀¹⁾、大野民生²⁾、丸山 彰一¹⁾、水野正司¹⁾

¹⁾名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学講座腎臓内科学、

²⁾名古屋大学大学院医学系研究科 実験動物部門

Involvement of complement terminal pathway in mouse lethal model of malaria.

Tomoaki Kamiya¹⁾, Yuki Miyasaka²⁾, Hangsoo Kim¹⁾, Tamio Ohno²⁾,

Shoichi Maruyama¹⁾, and Masashi Mizuno¹⁾

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

²⁾ Division of Experimental Animals, Nagoya University Graduate School of Medicine ,

[はじめに]

マラリアは原虫を有する蚊に刺されることで宿主に感染し、脳症・腎症・肺水腫/ARDS・肝障害・重症貧血・DIC・代謝性アシドーシスといった重篤な合併症を生じる。これまでマラリアをコントロールするために、抗原虫薬や予防薬の投与、ワクチンの開発などが進められているが、薬剤への耐性化や幼児・妊婦・HIV患者らの重症化などが問題となっている。2019年の推計感染者数2億2900万人、死亡者数40万9,000人といまだ感染を制御できていない実態がWHOから報告されている¹⁾。

マラリアの病態には宿主の免疫応答が様々な過程で関与していることがこれまでの研究でわかってきている²⁾。自然免疫である補体の関与についても報告があり、治療介入の可能性が示唆されているものの、その役割に関してはまだ解明されていないことが多い³⁾。これらの病態解明や治療法開発のために、動物種にマラリア原虫を感染させるモデルが存在し、これらを用いて世界中で広く研究が行われている⁴⁾。

今回我々は、C6欠損マウスにマラリア原虫を感染させ、マラリア感染における補体後期経路の役割を解明することを試みた。

[方法]

C57BL/6Jマウス(以下、Wild群)およびC6欠損マウス(以下C6 def群)にマラリア原虫(*P.berghei* NK65)を寄生させた赤血球を腹腔内へ投与し、致死性マラリアモデルを作成した。

はじめに、Wild群(n=8)、C6 def群(n=11)のマラリア感染後の生存率および体重変化を調査した。また、感染6日目に尾より採血した末梢血塗抹標本をメイギムザ染色して原虫感染率を評価した。

次に感染後7日目にWild(n=15)、C6 def(n=12)を安楽死させ、各種臓器および血液サンプルを回収し両群間で比較した。臓器は脳・肺・肝臓・腎臓・脾臓を回収し、固定・染色を行ったのち顕微鏡を用いて各々の組織障害を評価した。血液サンプルは、全血球計算(赤血球数・ヘモグロビン・血小板数)、生化学検査(アルブミン、肝逸脱酵素、コリンエステラーゼ、尿素窒素、クレアチニンなど)を行い両群間で比較した。

実験結果の統計解析はGraphPad Prism7を用いて行った。

[結果]

C6 def群はWild群と比較してマラリア感染後の生存率が有意に高かった。また、体重減少はC6def

群で抑えられていた。一方、原虫感染率は両群間に有意差を認めなかった。

感染後 7 日目の組織を比較したところ、肝臓の障害が C6 def 群の方が軽微であった(図 肝 H.E 染色 7 日目)。肺には肺炎像は認めたが両群間で差はなかった。その他腎臓、脳、脾臓標本にも明らかな差違を認めなかった。

血液検査では、C6 def 群が Wild 群と比較して、赤血球数・ヘモグロビン値には有意差を認めなかったが、血小板数は有意に高かった。また、アルブミン・コリンエステラーゼが C6 def 群において有意に高く、尿素窒素は有意に低かった。

[考察]

マラリアは、原虫を保有する蚊に刺されることで感染し、原虫が肝臓に達して形を変えて分裂したのち赤血球へと移行、増殖して赤血球を破壊し様々な臓器障害を引き起こす²⁾。本研究では、致死性マラリアモデルにおいて C6 def 群が Wild 群と比較して延命するという結果が得られた。原虫感染率や赤血球数は両群間に差はなく、マラリア原虫の増殖および赤血球破壊の過程への C6 の関与は否定的であると考えられた。

マラリア原虫の感染した赤血球が血流に乗り、赤血球が破壊されると血管内皮の活性化、サイトカイン・ケモカインによる局所的急性期応答が起こり、炎症誘発と凝固促進が起こると言われている²⁾。補体系はその際古典経路を介した活性化が起こると考えられており、マラリア発作中の血清補体価は低下し、ヒト終末補体複合体(C5b-9 複合体 ; MAC)は増加する³⁾。産生された MAC はその後毛細血管内皮に沈着し、微小梗塞を生じることで臓器障害を引き起こすと考えられており、本実験の C6 def 群で Wild

群よりも血小板数が保たれていたのは、MAC 形成が阻害されることによって、臓器障害が軽減し凝固促進が抑制されて血小板の消費が減少したためと考えた。

臓器障害は両群間で肝臓に差異を認めたが、他の臓器については明らかな組織所見の相違を見出せなかった。この理由に関しては定かではなく、今後の検討課題である。

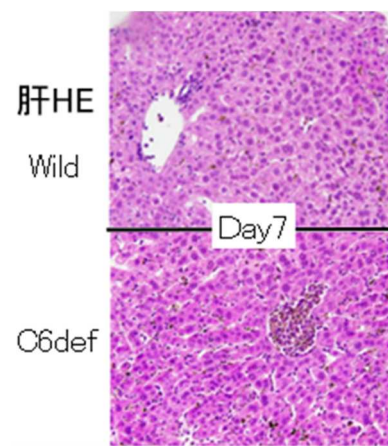
[結論]

致死性マラリアに補体後期経路が生死をわけるような重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

[文献]

- 1) WHO. World malaria report (2020)
- 2) Schofield L. et al. Nat Rev Immunol. 5:722-735(2005)
- 3) Biryukov S. et al. Trends Mol Med. 20:293-301(2014)
- 4) Ohno T. et al. Exp. Anim. 68:243-255 (2019).

図 Pb.NK65 感染マウス.肝 HE 染色



ラット小腸移植モデルにおける C5a 受容体阻害薬の拒絶抑制効果の検討

當山 千巖¹⁾、前田 晃¹⁾、古形 修平¹⁾、米山 知寿¹⁾、上野 豪久¹⁾、神山 雅史¹⁾、田附 裕子¹⁾
奥山 宏臣¹⁾、宮川 周士¹⁾²⁾

¹⁾大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座小児成育外科学

²⁾明治大学バイオリソース研究国際インスティテュート

Immunosuppressive effect of C5a receptor antagonist on intestinal transplant in a rat model

Chiyoshi Toyama¹⁾, Akira Maeda¹⁾, Shuhei Kogata¹⁾, Tomohisa Yoneyama¹⁾

Takehisa Ueno¹⁾, Yuko Tazuke¹⁾, Hiroomi Okuyama¹⁾, Shuji Miyagawa²⁾

¹⁾ Department of Pediatric Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine

²⁾ Meiji University International Institute for Bio-Resource Research

[はじめに]

移植免疫において C5a は、T 細胞や抗原提示細胞上の C5a 受容体 (C5aR1) を介してアロ反応を促進する¹⁾が、小腸の移植免疫においては未だ不明な点が多い。我々はこれまでラット小腸移植モデルを使い、マクロファージの制御による拒絶反応の抑制を報告してきた²⁾。今回は C5a 受容体阻害薬 (C5aR1 阻害薬、PMX53³⁾) を使用して、小腸移植におけるマクロファージに及ぼす影響やその拒絶反応抑制効果を検討した。

[方法]

ラットはドナー DA (RT-1a)、レシピエント Lewis (RT-11) (MHC Full Mismatch) として約 20cm の回腸を異所性に移植してモデルを作成した。モデルには、コントロール群 (syngeneic)、PMX53 非投与群 (allogeneic)、PMX53 投与群をおいた。PMX53 の投与方法は、術当日から術後 7 日目まで 4mg/kg を腹腔内投与とした。まず、グラフト生存期間を比較した。

次に、移植後 6 日目に組織学的評価及び細胞機能的評価として腸管の HE 染色、リンパ球混合反応試験 (MLR、腸管膜リンパ節由来 T 細胞とドナー脾臓細胞の混合培養) を行った。また骨髄細胞 (BM) から L929 細胞培養液⁴⁾を用いてマクロファージを分化誘導 (BMDM) する過程で、PMX53 を投与して 6 日間培養してその分化度を FACS で評価した。

[結果]

グラフト生存期間は、非投与群に対して PMX53 投与群で有意に延長した (6.6±1.2 vs 13.7±2.3 日、n=5、p<0.05)。また組織学的評価では、移植後 6 日目のグラフト腸管絨毛の短縮を抑制した。MLR の Stimulation Index は、非投与群に対して PMX53 群で有意に低く (4.61±0.047 vs 3.12±0.16、n=5、p<0.05)、細胞増殖を抑制した。BMDM は、非投与群に対して PMX53 の 0.5µM 投与群では有意にマクロファージへの分化が抑制されていた (56.5±6.44% vs 22.5±2.30%、n=4、p<0.05)。

[考察]

今回の実験では、PMX53 投与によるマクロファージ への影響が示唆された。今後は C5a やマクロファージ上の C5a 受容体発現の測定を検討している。

[結論]

C5a/C5a 受容体 (C5aR) シグナルの阻害は、マクロファージへの分化を抑制し、小腸移植免疫において拒絶反応を制御する可能性が示唆された。

[文献]

- 1) Nicholas Chun, et al. *Curre Transplant Rep.* 6(1):52-59 (2019)
- 2) Kodama Tasuku, et al. *Transpl. Immunol.* 57:101246 (2019)
- 3) Qi Reng, et al. *Kidney Int.* 96(1): 117-128 (2019)
- 4) Joachim Weischenfeldt, et al *CSH Protoc.* 1; 1-7 (2008)

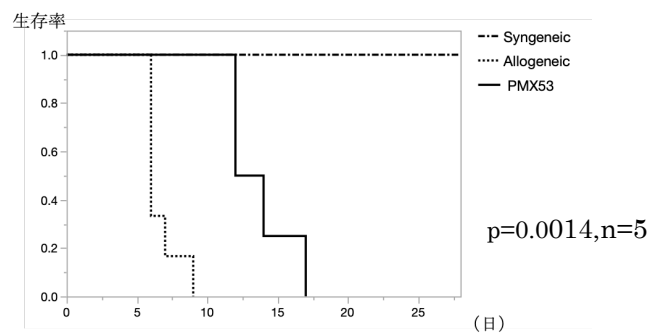


図1 ラット小腸移植モデルの生存率

腎移植後 de novo HLA class II ドナー特異的抗体における C3d 結合性と epitope 特異性が移植腎予後に関連する

山中和明 1)、橋本光男 2)、木下朋子 2)、
深江 彰太 2)、吉田栄宏 2)、岸川英史 2)

- 1) 大阪大学大学院 医学系研究科 器官制御外科学 (泌尿器科)
2) 兵庫県立西宮病院 腎疾患総合医療センター

The impact of C3d-binding and epitope specificity on de novo donor-specific HLA class II antibody after renal transplantation

Kazuaki Yamanaka, Mitsuo Hashimoto, Tomoko Kinoshita,
Shota Fukae, Takahiro Yoshida, Hidefumi Kishikawa

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免疫学的検査の進歩により、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改善の余地がある。腎機能障害の主な要因としてドナー特異的抗体(DSA)が注目されるようになり、特に腎移植後に出現する HLA class II 抗原に対する de novo DSA (dnDSA II) は腎移植予後に関連することが知られる。dnDSA II は移植後 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。しかし dnDSA II が生じたとしても急性抗体関連型拒絶反応(AAMR)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おらず、不明な点も多い(1-3)。

我々はこれまで本学会において、AAMR の発症には DSA と HLA 抗原の epitope の結合様式が重要で、epitope の構造 (Linear epitope、もしくは Conformational epitope) や dnDSA II の HLA 抗原との物理化学的結合力 (静電相互作用力や疎水結合力) が関連することを報告してきた。また、AAMR

を発症した症例の dnDSA II では C3d 結合性も関連することを示してきた。

今回、我々は AAMR 発症に関連する DSA の特性をさらに明らかにするため、DSA の subclass や、C3d、C1q、C4d といった補体検査に対する反応性の違いや、腎移植予後について検討した。

[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 24 例を抽出した。まず dnDSA II を flow cytometry で IgG サブクラスを測定した。続いて 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、C4d は移植腎生検標本の免疫組織染色で評価した。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]

1 症例で複数の dnDSA II を産生する症例もあるため、24 例で 45 種類の dnDSA II が確認された。そ

それぞれの dnDSA II の IgG subtype を検討したところ、subtype が同定できた 37 種類の内訳は、IgG1 : 37(100%)、IgG2 : 19(51.4%)、IgG3 : 19(51.4%)、IgG4 : 8(21.6%)であり、いずれの DSA も IgG1 を必ず含んでいた。1 つの dnDSA II から複数の subtype が検出される割合は、1 種類 : 11(29.7%)、2 種類 : 11(29.7%)、3 種類 : 10(27.0%)、4 種類 : 5(13.6%)であった。

24 例のうち AAMR 発症は 17 例、AAMR 未発症は 7 例であった。AAMR 発症に関して、dnDSA II と C1q もしくは C3d 補体結合性、移植腎組織での C4d の発現を評価した。AAMR 発症例では DSA との補体結合性をみたところ C1q と C3d はそれぞれ 11 例と 14 例に結合性を認め、C4d は 13 例で陽性を示した。AMR 非発症例 7 例では 1 例、0 例、0 例であった。C1q、C3d、C4d の陽性的中率と陰性的中率はそれぞれ、(64.7%、82.4%、76.5%)と(85.7%、100%、100%)であり、AAMR の診断ツールとして、C3d が最も適した検査であることが示唆された。

これまでの我々の研究の発表から、AAMR 発症例の dnDSA II の特徴は、立体的に抗原を認識する Conformational epitope に対する DSA で、静電相互作用力/疎水結合力が強固な、C3d との補体結合性を有するというものであるため、AAMR を発症した

17 例をこの条件に従い、2 群に分け、移植腎予後を評価した。Conformational epitope に対する DSA、C3d 結合性陽性、かつ静電相互作用力/疎水結合力が強固な群 (8 症例) とそれ以外を比較すると、前者で移植腎生着期間に有意な短縮を認めた(中央値 56 ヶ月 v.s.中央値到達せず : P=0.040)。

[結論]

腎移植後に dnDSA II が産生された場合、C3d 結合性により AAMR を診断ツールとなりうる可能性があり、また AAMR を発症後の移植腎予後予測には C3d 結合性と epitope 特異性を検討することにより予見しうることを示された。今後は、dnDSA II 症例を蓄積し、この研究で得られた条件で腎移植予後を前向きに追跡し、検討する必要がある。それにより予後不良な dnDSA II が検出可能となり、治療介入により恩恵を受ける症例の特定が可能となることが期待される。

[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

移植後早期の補体 Ba 上昇は移植関連血栓性微小血管症の発症予測マーカー になり得る

岡山 裕介¹⁾、岡村 浩史¹⁾、中前 博久¹⁾、進藤 岳郎²⁾、大谷 克城^{3,4)}、日高 義彦⁵⁾、大塚 泰史⁶⁾、幕内 陽介¹⁾、久野 雅智¹⁾、高桑 輝人¹⁾、原田 尚憲¹⁾、西本 光孝¹⁾、中嶋 康博¹⁾、康 秀男¹⁾、
廣瀬 朝生¹⁾、中前 美佳¹⁾、日野 雅之¹⁾、若宮 伸隆^{3,4)}、井上 徳光^{4,5)}

¹⁾大阪市立大学大学院医学研究科 血液腫瘍制御学、²⁾京都大学 血液・腫瘍内科学

³⁾酪農学園大学 農食環境学群・食と健康学類、⁴⁾日本補体学会

⁵⁾和歌山県立医科大学 分子遺伝学、⁶⁾佐賀大学 小児科

Early elevation of complement factor Ba is a predictive biomarker for transplant-associated thrombotic microangiopathy.

Yusuke Okayama¹⁾, Hiroshi Okamura¹⁾, Hirohisa Nakamae¹⁾, Takero Shindo²⁾, Katsuki Ohtani^{3,4)}, Yoshihiko Hidaka⁵⁾, Yasufumi Ohtsuka⁶⁾, Yosuke Makuuchi¹⁾, Masatomo Kuno¹⁾, Teruhito Takakuwa¹⁾, Naonori Harada¹⁾, Mitsutaka Nishimoto¹⁾, Yasuhiro Nakashima¹⁾, Hideo Koh¹⁾, Asao Hirose¹⁾, Mika Nakamae¹⁾, Nobutaka Wakamiya^{3,4)}, Masayuki Hino¹⁾, and Norimitsu Inoue^{4,5)}

¹⁾Hematology, Graduate School of Medicine, Osaka City University,

²⁾Hematology/Oncology, Graduate School of Medicine, Kyoto University,

³⁾College of Agriculture, Food and Environment Science, Rakuno Gakuen University,

⁴⁾The Japanese Association for Complement Research,

⁵⁾Department of Molecular Genetics, Wakayama Medical University,

⁶⁾Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Saga University

[はじめに]

近年、移植関連血栓性微小血管症 (TA-TMA) 発症メカニズムに補体第二経路活性化の関与が示唆され、小児 TA-TMA では補体関連遺伝子 17 種類の関与が示唆されているが¹⁾、成人 TA-TMA における補体の関与については十分な検討がなされていない。我々は成人 TA-TMA における補体の関与について検討した。

[方法]

2012 年 12 月から 2016 年 12 月までの間、大阪市立大学医学部附属病院で同種造血細胞移植を施行し

た患者の移植前、day7、28、60 の凍結保存血漿を用いて網羅的に補体関連蛋白質検査 (sC5b-9、Ba、CFH、CFH-IgG、CFI、C5a、C3、C4、CH50) を行い、TA-TMA 群と対照群の経時的推移を比較した。年齢・性別・疾患・疾患状態・HLA 一致度・前処置強度・GVHD 予防法・グラフト・ドナー・CMV セロステータスの因子²⁻⁴⁾による TA-TMA 発症に対する傾向スコアを用いてマッチングした非 TA-TMA 症例を対照群とした。また両群における補体経路関連遺伝子 17 種類 (C3、C5、CFB、CFD、CFH、CFI、CFP、C4BPA、CD46、CD55、CD59、THBD、CFHR1、CFHR3、CFHR4、CFHR5、ADAMTS13)

を解析した¹⁾。蛋白質検査値の比較には t 検定を用いた。ROC 曲線より Youden Index 法で最適 Cutoff 値を求め、Gray 法で非再発死亡 (NRM)、急性 GVHD (aGVHD) 累積発症を比較した。

[結果]

174 例の同種造血細胞移植症例から、同意がない症例、血漿がない症例、診断不能例を除外し、109 例 (TA-TMA⁺: 16 例、非 TA-TMA: 93 例) が得られた。更にマッチングにより抽出された TA-TMA15 例、非 TA-TMA15 例を解析対象とした。TA-TMA の発症日中央値は移植後 day25 (四分位範囲: 22.5-44) であった。蛋白質検査値比較の結果、移植後 day7 の Ba、移植後 day28 の CFH、C3、CH50 において両群間で有意差を認め、TA-TMA 群は移植後早期に Ba 異常高値を示した (mean±SE: 1129±109 vs 584±38 ng/ml, p: <0.001) (図 1)。TA-TMA 発症に対する移植後 day7 の Ba の AUC は 0.88 (95%信頼区間: 0.72-1.0) であり、最適 Cutoff 値は 869 ng/ml であった。一方で、補体関連遺伝子 17 種類と TA-TMA 発症の有無については有意な関連を認めなかった。また移植後 day7 の Ba 高値群は、低値群に比べて有意に高い aGVHD 累積発症率 (p=0.03) と NRM (p < 0.01) を示した。

[考察]

近年、TA-TMA 発症に補体経路の活性化が関与している可能性が報告されている。これは同種免疫

反応やカルシニューリン阻害薬、前処置、感染症による血管内皮障害を契機として補体経路の活性化が生じ、さらなる血管内皮障害を惹起するメカニズムが考えられている。本検討において、移植後 day7 の Ba 異常高値とその後の TA-TMA 発症に有意な関連が示された。また、移植後 day7 の Ba 高値は NRM 累積発症にも関連していた。

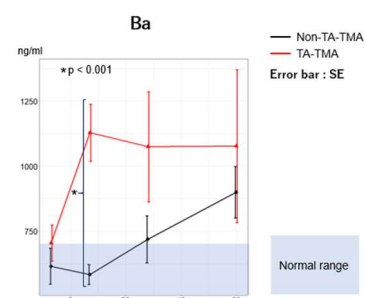
[結論]

補体第二経路活性化マーカーである Ba の移植後早期の異常高値は、TA-TMA 発症に関与し、その発症予測マーカーである可能性がある。多数例、前向き研究による更なる検討が必要である。

[文献]

- 1) Jodele S. et al. *Blood*. 127:989-96 (2016)
- 2) Nakamae H. et al. *Am J Hematol*. 81:525-31 (2006)
- 3) Jodele S. et al. *Blood*. 124:645-53 (2014)
- 4) Cho B-S. et al. *Transplantation*. 90:918-26 (2010)

図 1 移植後 day7 の Ba 上昇と TA-TMA 発症の有無



肝移植後抗体関連型拒絶反応(AMR)に対する抗補体 C5 制御の有効性

～新たに作成したラット AMR モデルを用いた基礎的検証～

田嶋 哲也¹⁾, 秦 浩一郎¹⁾, 日下部 治郎¹⁾, 宮内 英孝¹⁾, 趙 向東¹⁾, 影山 詔一¹⁾, 岡本 竜弥¹⁾,
Yi Wang²⁾, 上本 伸二¹⁾, 波多野 悦朗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 5 regulation ameliorates antibody-mediated rejection after liver transplantation in rats

Tetsuya Tajima, Koichiro Hata, Jiro Kusakabe, Hidetaka Miyauchi, Xiangdong Zhao,
Shoichi Kageyama, Tatsuya Okamoto, Yi Wang, Shinji Uemoto, and Etsuro Hatano

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]

抗体関連型拒絶反応 (Antibody-mediated rejection: AMR)は臓器移植後の難治性拒絶反応であり、既存ドナー特異的抗体 (donor-specific antibody: DSA)陽性例や ABO 血液型不適合移植の場合に発症しうる。現在の AMR 治療は、免疫抑制の強化、血漿交換や免疫グロブリン静注療法による抗体の減少、rituximab 投与による B リンパ球消去等が行われているが、一旦発症すればその治療成績は著しく不良であり、有効な治療法の開発が喫緊の課題である。

補体系は抗原抗体反応を増幅する cascades であることから、近年補体治療による AMR 制御が注目されている¹⁾。腎移植後 AMR では補体制御の有効性が報告されているが^{2~4)}、肝移植後 AMR に関しては動物モデルも存在せず、その有効性も依然未解明である。そこで、①肝移植後 AMR の小動物モデルを作成し、②同モデルを用いて抗 C5 抗体の有効性を検証した。

[方法]

①ラット AMR モデルの作成:

Dark Agouti (DA, 240-260g, ドナー)から Lewis (LEW, 280-300g, レシピエント)ラットへの同所性全肝移植(OLT)モデルを用いた。OLT の 4-6 週前に DA の皮膚(2 x 2cm²)を LEW に先行移植を行う前感作群(PS 群)と sham 処置のみの未感作(NS)群を設定し、細胞性拒絶反応抑制のためタクロリムス(0.1 mg/kg)を術後 1 週間連日皮下投与した。

②ラット抗 C5 抗体 (Anti-C5, 20 mg/kg) 或いは溶媒を術直後、3 日目 (PTD-0、-3) に静脈内投与し、NS、PS、NS+Anti-C5、PS+Anti-C5 の 4 群で比較検討した (PTD-1、-3、-7、-100、各群 $n = 5$)。

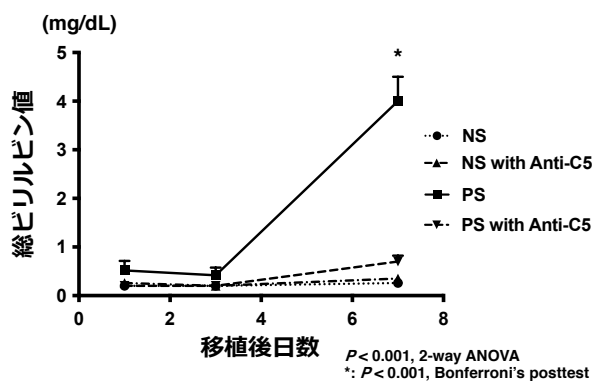
[結果]

① PS 群では、抗ドナー(DA)抗体価の上昇 (IgG、IgM 共に $P < 0.001$); 移植肝への C4d 沈着 (免疫染色 C4d-Score: 1.45 [PS 群] vs 0.25 [NS 群] on PTD-7, $P < 0.001$); 肝細胞傷害 (ALT on PTD-1: 447 vs 223 IU/L, $P = 0.01$); 胆管傷害 (ビリルビン [図 1]; 総胆汁酸 [334 vs 133 nmol/mL on PTD-7, $P < 0.001$]; ALP [237 vs 57 IU/L on PTD-7, $P < 0.001$]);

血小板低下 (57.6 vs 39.8 $\times 10^4/\mu\text{L}$, $P < 0.01$); 凝固障害 (PT-INR, $P = 0.04$); 病理組織学的傷害 (C4d+h-score: 4.4 vs 1.2 on PTD-7, $P < 0.001$) を認め、AMR 診断基準 (Banff Criteria) を全て満たした。

② 抗 C5 抗体投与により胆管障害の有意な抑制 (ビリルビン: 4.0 vs 0.7 mg/dL on PTD-7, $P < 0.001$, 図 1; ALP: 237 vs 88 on PTD-7, $P < 0.001$) と凝固能の改善 (PT, $P = 0.04$) を認め、病理組織学的にも保護効果が確認された (h-score on PTD-7: 3.0 vs 0.5, $P < 0.001$)。

図 1. 移植後総ビリルビン値の推移



PTD-100 においても、AST (1130 vs 640, $P < 0.01$); ビリルビン (8.2 vs 6.0, $P = 0.04$); ALP (420 vs 340, $P = 0.01$) の改善と、血小板低下の抑制 (14.1 vs 38.6 $\times 10^4/\mu\text{L}$, $P = 0.03$) を認め、C5 阻害により肝胆道系傷害は有意に抑制されていた。

[考察]

① 皮膚感作を先行する DA-to-LEW の肝移植に、主に細胞性拒絶反応を抑制するタクロリムスを併用することにより、肝移植後 AMR モデルを作成した。

本モデルは、移植後短期のみならず 3 ヶ月以降の長期成績も評価可能であり、AMR の更なる病態解明と候補治療薬の有効性を評価できる小動物モデルとして有用であると考えられる。

② PTD-1, -3 のみの抗 C5 抗体投与により移植後の補体活性 (CH50) は早期から有意に抑制され、PS 群では 3/8 例が 3 日以内に死亡した一方、PS+Anti-C5 群では全例生存した。更に中長期的にも肝移植後 AMR に特徴的な高度胆管傷害を有意に改善したことから、移植後早期の AMR を制御する重要性が示唆される。

[結論]

実臨床での AMR 診断基準を全て満たす肝移植後 AMR の小動物モデルを新たに作成し、同病態に対する C5 制御の有効性を実証した。

[謝辞・利益相反]

ラット用抗 C5 抗体 TPP-903 (ATM-602) はアレクシオンファーマより無償提供された。

[文献]

- 1) Djamali A, et al. *Am J Transplant.* 14(2):255–271 (2014)
- 2) Rother RP, et al. *Am J Transplant.* 8(6):1129–1142 (2008)
- 3) Marks WH, et al. *Am J Transplant.* 19(10):2876–2888 (2019)
- 4) Glotz D, et al. *Am J Transplant.* 19(10):2865–2875 (2019)

骨髓不全患者における、PNH 型血球割合と PNH 関連の臨床症状を 経時的にみる観察研究 (SUPREMACY) -中間解析報告-

植田 康敬¹⁾、細川 晃平²⁾、石山 謙²⁾、高森 弘之¹⁾、米村 雄士³⁾、小原 直⁴⁾、野地 秀義⁵⁾、
松田 貴久⁶⁾、安藤 潔⁷⁾、七島 勉⁸⁾、池添 隆之⁸⁾、千葉 滋⁴⁾、二宮治彦⁹⁾、川口 辰哉¹⁰⁾、
西村 純一¹⁾、金倉 譲¹¹⁾、中尾 眞二²⁾

¹⁾大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科、²⁾金沢大学 血液内科、³⁾熊本県赤十字血液センター、
⁴⁾筑波大学 血液内科、⁵⁾福島南循環器科病院、⁶⁾アレクシオンファーマ合同会社、
⁷⁾東海大学医学部 血液腫瘍内科、⁸⁾福島県立医科大学 血液内科、⁹⁾総合守谷第一病院、
¹⁰⁾熊本保健科学大学 保健科学部、¹¹⁾住友病院

An interim analysis of the relationships between the kinetics of PNH clone size and clinical course in bone marrow failure syndromes – Japanese Multicentre Prospective Study

Yasutaka Ueda¹⁾, Kohei Hosokawa²⁾, Ken Ishiyama²⁾, Hiroyuki Takamroi¹⁾,
Yuji Yonemura³⁾, Naoshi Obara⁴⁾, Hideyoshi Noji⁵⁾, Takahisa Matsuda⁶⁾, Kiyoshi Ando⁷⁾,
Tsutomu Shichishima⁸⁾, Takayuki Ikezoe⁸⁾, Shigeru Chiba⁴⁾, Haruhiko Ninomiya⁹⁾,
Tatsuya Kawaguchi¹⁰⁾, Jun-ichi Nishimura¹⁾, Yuzuru Kanakura¹¹⁾ and Shinji Nakao²⁾

¹⁾ Hematology and Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine,
²⁾ Hematology, Kanazawa University Hospital, ³⁾ Kumamoto Red Cross Blood Center,
⁴⁾ Hematology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba,
⁵⁾ Minami Fukushima Cardiovascular Hospital, ⁶⁾ Alexion Pharma G.K.,
⁷⁾ Hematology and Oncology, Tokai University School of Medicine,
⁸⁾ Hematology, Fukushima Medical University,⁹⁾ Moriya Daiichi General Hospital,
¹⁰⁾ Medical Technology, Kumamoto Health Science University,
¹¹⁾ Sumitomo Hospital

[目的]

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) は多くの場合、*PIGA* 変異を持つ造血幹細胞クローンが拡大して発症するが、その拡大機序の詳細については不明である^{1), 2)}。再生不良性貧血 (AA)、骨髓異形成症候群 (MDS) などの骨髓不全疾患 (BMF) でしばしば PNH クローンが検出されることが報告されてきたが^{3), 4)}、その経時的変化についてはこれまで不明であった。我々は、BMF における PNH 型血球

の検出とその臨床的意義、また PNH クローンの経時的変化を解析するために多施設共同研究 (SUPREMACY) を行ったので、その中間解析結果を報告する。

[方法]

2016年4月1日から2019年12月31日まで、PNH, AA, MDS の他、悪性疾患を伴わない造血不全患者を、全国の参加医療機関から前向きに募集し

た。同意取得後採取された末梢血は、中央検査施設で高感度フローサイトメトリー法⁵⁾によりPNH型血球の有無の判定とサイズの計測を顆粒球(≧0.003%)、赤血球(≧0.005%)、単球(≧0.01%)で12ヶ月毎に36ヶ月まで行い、同時に各施設で得られた臨床データを日本PNH研究会に集積し、解析した。

[結果]

総登録数1,985例のうち、1,813例が解析対象となり、うち651例が12ヶ月後、210例が36ヶ月後までの解析対象となった(年齢中央値:67歳、男性50.5%)。疾患内訳はAA466例(25.7%)、MDS355例(19.6%)、PNH34例(1.9%)、PNH疑い273例(15.1%)、未診断のBMF685例(37.8%)であった。PNH型血球は全解析対象者中632例(34.9%)で陽性となり、うち119例(6.6%)が1%以上のクローンサイズであった。BMFに対する免疫抑制療法の反応性(完全寛解+部分寛解)は、PNH型血球陽性患者群(79.1%:159/201)が、PNH型血球陰性患者群(63.2%:48/76)に比し有意に高かった(P<0.01, Chi-square test)。MDSのうちRCUD(23.2%:16/69)、RCMD(19.1%:37/194)、MDS-U(29.2%:7/24)、5q- (50%:1/2)、その他(27.3%:9/33)にPNH型血球が認められたが、RARS(9例)、RAEB-1(16例)、RAEB-2(8例)にはPNH型血球を認めなかった。登録時PNH型血球(顆粒球)が1%未満で、36ヶ月後に1%以上となった例は5.8%(5/86)であった。登録時PNH型血球(顆粒球)が1%以上の場合、36ヶ月のPNH型血球割合は46.4%(13/28)が増加し、53.6%(15/28)が低下した。

[考察]

PNH型血球の存在は、BMFに対する免疫抑制療法の良好な反応性を予測するものと考えられた。高リスクMDSにはPNH型血球を認めなかったことから、PNH血球の存在は、BMFにおける良性疾患的特徴を示唆するものであった。1%未満の微少PNHクローンの多くは3年の経過で拡大しないが、一部臨床的PNHに進展することが分かった。ベースラインのクローンサイズが、PNHクローンの拡大に有意な影響を及ぼす可能性は現時点では低いと考えられた。

[結論]

BMFにおけるPNH型血球の存在は、免疫抑制療法への良好な反応性を予測する。また、MDSにおけるPNH型血球の存在は、悪性度の低さを示唆した。BMFにおける微少PNHクローンは多くの場合拡大しないが、一部臨床的PNHとなることもあり、注意が必要である。PNHクローンの動態解析については、現時点で症例数が限られており、今後の更なるデータ集積が必要である。

[文献]

- 1) Shen W et al., J Clin Invest. 124:4529 (2014)
- 2) [Yoshizato T et al., N Engl J Med. 373:35 \(2015\)](#)
- 3) Sugimori C et al., Blood 107(4):1308 (2006)
- 4) Kulagin A et al., Br J Haematol. 164(4):546 (2014)
- 5) [Hosokawa K et al., Ann Hematol. 97:2289 \(2018\)](#)

[謝辞]

本研究はアレクシオンファーマ合同会社のスポンサーにより実施された。

Long-term follow-up of crovalimab-treated patients with PNH in the COMPOSER open-label extension

Kensuke Usuki¹, Alexander Röth², Zsolt Nagy³, Julia Gaál-Weisinger³, Régis Peffault de Latour⁴, Jens Panse⁵, Sung-Soo Yoon⁶, Miklós Egyed⁷, Satoshi Ichikawa⁸, Yoshikazu Ito⁹, Jin Seok Kim¹⁰, Hubert Schrezenmeier¹¹, Simona Sica¹², Alexandre Sostelly¹³, James Higginson¹⁴, Andreas Dieckmann¹³, Judith Anzures-Cabrera¹⁴, Kenji Shinomiya¹⁵, Barbara Klughammer¹³, Angelika Jahreis¹⁶, Christoph Bucher¹³, Jun-ichi Nishimura¹⁷

¹NTT Medical Center Tokyo, Tokyo, Japan; ²Department of Hematology and Stem Cell Transplantation, West German Cancer Center, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany; ³Semmelweis Egyetem I.sz, Belgyógyászati Klinika, Budapest, Hungary; ⁴CHU Paris GH Saint-Louis Lariboisière Fernand-Widal Hôpital, Paris, France; ⁵University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Germany; ⁶Seoul National University Hospital, Seoul, South Korea; ⁷Kaposi Mór Oktató Kórház, Kaposvár, Hungary; ⁸Tohoku University Hospital, Miyagi, Japan; ⁹Tokyo Medical University, Tokyo, Japan; ¹⁰Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital, Seoul, South Korea; ¹¹University Hospital Ulm, Institute of Transfusion Medicine, and Institute of Clinical Transfusion Medicine, GRC Blood Transfusion Service Baden-Württemberg-Hessen and University Hospital Ulm, Ulm Germany; ¹²Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Rome, Italy; ¹³Roche Pharma Research and Early Development, Roche Innovation Center Basel, Switzerland; ¹⁴Roche Products Ltd., Welwyn, UK; ¹⁵Chugai Pharmaceutical, Tokyo, Japan; ¹⁶Genentech, Inc., San Francisco, CA, USA; ¹⁷Osaka University Hospital, Osaka, Japan.

Introduction

Crovalimab is an anti-C5 antibody developed using Sequential Monoclonal Antibody Recycling Technology (SMART-Ig), allowing for low-volume subcutaneous (SC) dosing, once every 4 weeks.¹ COMPOSER (NCT03157635) is an adaptive clinical trial assessing crovalimab in healthy volunteers (part 1), anti-C5 treatment-naïve patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH; part 2), and patients with PNH who were switched from eculizumab to crovalimab (part 3).

Methods

Patients in parts 2 and 3 could continue crovalimab in an open-label extension (OLE) after 20 weeks on trial.

Results

Overall, 28 of 29 patients from parts 2 and 3 entered the OLE. Data on 20 patients who were in the OLE > 20 weeks were available and are reported here (Table). For these patients, the median total duration of crovalimab treatment was 76 weeks. Most patients maintained crovalimab plasma levels > 100 µg/mL at all times, supporting SC dosing. Markers of terminal complement activation and intravascular hemolysis remained stably low, with no signs of loss of response. No breakthrough hemolysis events were reported, and hemoglobin levels remained stable with extended treatment duration. Mean total C5 concentration was 194 µg/L at treatment week 16 and stabilized at treatment week 36 at 207 µg/L. Crovalimab was well tolerated in the OLE, with no injection site

adverse events (AEs), and headache was infrequent. In the OLE, 3 patients experienced four serious AEs, none of which were considered to be related to the study drug. There were no AEs leading to study withdrawal or death, and no clinically significant drug-related trends for laboratory parameters, vital signs, or ECGs were observed.

Discussion

Crovalimab achieved complete and sustained complement inhibition in the long-term treatment of patients with PNH, who were treatment-naïve, and in patients switching to crovalimab, in all dosing regimens tested. It is a promising treatment for these individuals with high unmet medical need.

Conclusion

Low-volume, SC crovalimab was well tolerated, with promising efficacy for treatment of patients with PNH.

References

- 1) Fukuzawa T, et al. *Sci Rep* 2017;7:1080.

Table. Patients who were in the OLE for > 20 weeks: demographics and transfusion requirements

	Age, years	BMI, kg/m ²	Sex	Race	Self-injecting	Transfusion		
						Pre-crovalimab	During study	During OLE
Part 2 170 mg qw	47	22.3	M	C	Yes	No	No	No
	35	31	M	C	Yes	No	No	No
	55	24	F	C	Yes	Yes	No	No
	74	21.6	M	C	Yes	No	Yes	Yes
	69	24.5	M	C	Yes	No	No	No
	46	24.8	F	A	Yes	No	No	No
	45	23.9	M	A	Yes	No	No	No
	59	29	M	C	Yes	Yes	Yes	No
	50	33.4	F	C	Yes	No	No	No
Part 3A 680 mg q4w	59	25.2	F	A	Yes	Yes	No	No
	58	22.5	F	A	No	No	No	No
	45	50.1	F	C	Yes	Yes	No	No
Part 3B 340 mg q2w	50	20.4	F	A	No	No	No	Yes
	60	25.7	M	A	Yes	Yes	Yes	Yes
	46	29.8	M	C	Yes	No	No	No
	66	43.7	M	Unknown	Yes	No	No	No
Part 3C 170 mg qw	33	24.3	M	C	Yes	Yes	No	No
	35	17.6	M	A	No	No	No	No
	44	27.2	M	Unknown	Yes	No	No	No
	69	25.4	M	A	No	Yes	No	No

A, Asian; BMI, body mass index; C, Caucasian; OLE, open-label extension; qw, once every week; q2w, once every 2 weeks; q4w, once every 4 weeks.

Financial disclosures

Kensuke Usuki has received speaker bureau/expert testimony from Alexion and Novartis and research grant/funding to his institution from Alexion, Aperis, Chugai Pharmaceutical, F. Hoffmann-La Roche, and Novartis; **Alexander Röth** is a consultant to Alexion, Apellis, Novartis, F. Hoffmann-La Roche, Sanofi, and Bioverativ; received research funding from F. Hoffmann-La Roche; and honoraria from Alexion, Novartis, F. Hoffmann-La Roche, and Bioverativ; and sits on advisory committees for Alexion, BioCryst, Sanofi, Apellis, Novartis, and F. Hoffmann-La Roche; **Zsolt Nagy** sits on advisory boards for Janssen, Novartis, Takeda, AbbVie, and F. Hoffmann-La Roche; **Julia Gaâl-Weisinger** has received research funding from F. Hoffmann-La Roche; **Régis Peffault de Latour** is a consultant to Alexion, F. Hoffmann-La Roche, Novartis, and Pfizer; received research funding from Alexion, Amgen, Novartis, and Pfizer; and received honoraria from Alexion, Novartis, and Pfizer; **Jens Panse** sits on advisory committees for Alexion, Apellis, BMS, Grünenthal, MSD, Novartis, and Roche; on speakers bureaus and advisory committees for Alexion, Boehringer Ingelheim, and Novartis; and on speakers bureaus for Pfizer and Chugai; **Sung-Soo Yoon** is a consultant to Amgen, Novartis, and Janssen; received research funding from Kyowahako Kirin, F. Hoffmann-La Roche and Yuhan Pharma; and received honoraria from Novartis and Amgen; **Miklós Egyed** has no conflicts to report; **Satoshi Ichikawa** has received research funding from F. Hoffmann-La Roche to his institution; **Yoshikazu Ito** reports personal fees from Alexion; **Jin Seok Kim** has received research funding from Alexion and F. Hoffmann-La Roche, and honoraria from Alexion; **Hubert Schrezenmeier** has received research funding for his institution from Alexion and Novartis; and honoraria from Alexion, F. Hoffmann-La Roche, and Novartis for sitting on advisory committees; **Simona Sica** received research funding from F. Hoffmann-La Roche to her institution; **Alexandre Sostelly** is an employee of F. Hoffmann-La Roche; **James Higginson** was formerly employed by F. Hoffmann-La Roche; **Andreas Dieckmann** is employed by F. Hoffmann-La Roche; **Judith Anzures-Cabrera** is employed by Roche Products Ltd; **Kenji Shinomiya** is employed by Chugai Pharmaceuticals; **Barbara Klughammer** is employed by and holds stock with F. Hoffmann-La Roche; **Angelika Jahreis** is a former Genentech, Inc. employee and reports stock ownership; **Christoph Bucher** is a former employee of F. Hoffmann-La Roche and holds stock in the company, and is a current employee of Anaveon; **Jun-ichi Nishimura** received research funding from Alexion Pharmaceuticals and F. Hoffmann-La Roche (to the institution, Osaka University) for the COMPOSER study; served as an advisor for Chugai, Sanofi K.K, Biocryst Pharmaceuticals, Apellis Pharmaceuticals, Novartis, and F. Hoffmann-La Roche; and holds an anti-C5 antibody dosage regimen patent (WO2020/027279). **All** authors received editorial support for this abstract, furnished by Madhubrata Ghosh, PhD, funded by F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland.

ANCA 関連腎炎における古典経路を介した補体活性化の関与

小島 糾¹⁾, 井上 暖¹⁾, 岩間 佐智子¹⁾, 小島 亜希¹⁾, 内田 貴大¹⁾, 杉崎 健太郎¹⁾, 富安 朋宏¹⁾,
吉川 憲子¹⁾, 山田 宗治¹⁾, 大澤 勲²⁾, 尾田 高志¹⁾

¹⁾ 東京医科大学八王子医療センター 腎臓病センター 腎臓内科、²⁾ 埼玉草加病院

Significant role of complement activation through classical pathway in ANCA-associated
glomerulonephritis.

Tadasu Kojima¹⁾, Dan Inoue¹⁾, Sachiko Iwama¹⁾, Aki Kojima¹⁾, Takahiro Uchida¹⁾, Kentaro Sugisaki¹⁾,
Tomohiro Tomiyasu¹⁾, Noriko Yoshikawa¹⁾, Muneharu Yamada¹⁾, Isao Osawa²⁾, Takashi Oda¹⁾

¹⁾Kidney Disease Center, Department of Nephrology, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center.

²⁾Saiyu Soka Hospital

[はじめに]

ANCA 関連腎炎(AAGN)はしばしば急速進行性腎炎症候群を呈し、治療開始が遅れると回復不能な末期腎不全に陥る臨床的に最も重症の腎疾患の一つである。従って、AAGN の発症・進展機序とその治療法の解明は重要なテーマであるが未だその詳細は不明な部分が多い。AAGN において血清補体価は通常正常で、一般的な組織染色でも補体成分はほぼ陰性のため、従来補体の関与は注目されてこなかった。近年、動物モデルでの検討を中心に AAGN への補体の関与が注目されている¹⁾が、ヒトにおける検討は少なく²⁾、補体の活性化経路の詳細も十分に解析されていない。本研究の目的はヒト AAGN における補体の関与の有無を明らかにし、主な活性化経路を解明することで治療ターゲットを明らかにすることにある。

[方法]

対象は腎生検を実施し当施設で臨床病理学的に診断された MPO-ANCA 陽性の AAGN 患者 20 例。血清に関して、ルーチン検査である C3, C4 のデータを確認。補体活性化への関与が想定される免疫複合体(CIC)の存在をモノクローナル RF 結合アッセイ

により評価、さらに補体の血清中での活性化の確認目的で C5a、sC5b-9 を ELISA 法で評価した。また、血清中の MPO-ANCA の抗原親和性を競合抑制試験により高親和性と低親和性とに分類した。最終的にこれらの血清学的指標間の関連性を統計学的に検討した。

一方、腎生検組織に関しては、診断目的でルーチンに IgG, A, M, C3c, C1q の蛍光抗体直接法での染色を実施しているが、これに加え C4d (古典経路+レクチン経路)、MBL (レクチン経路)、Factor Bb(neo) (副経路)を蛍光抗体間接法で、さらに最終共通経路の補体分画である total C3 に対する兔 polyclonal 抗体と C5 に対するヒト化 monoclonal 抗体(エクリズマブ)をそれぞれ Alexa Fluor 594(赤)、488(緑)で標識し蛍光抗体直接法で 2 重染色、C5b-9 に関しては蛍光抗体間接法で染色し組織沈着を評価した。

[結果]

血清検査で C3 の異常低値を示したのは評価できた 19 例中 1 例、C4 の異常低値も 3 例のみであったが、血清中の CIC は 20 例中 13 例で陽性であった。興味深いことに CIC 陽性の患者は MPO-ANCA の抗原親和性で高親和性のパターンを示すものが有意

に多かった(図 1, $p=0.011$)。

AAGN 患者血清中での補体活性化の存在は、ELISA で検討した C5a ($p=0.00002$ vs Normal subject)や sC5b-9($p=0.00006$ vs Normal subject)の有意な上昇により確認され、さらに血清中の CIC レベルと ELISA による C5 との相関係数は $R^2=0.48$ 、CIC レベルと sC5b-9 との相関係数は $R^2=0.5$ であり、いずれも有意な正の相関を認めた ($P<0.01$)。

組織診断にルーチンで実施している IgG, A, M, C3c, C1q などの蛍光染色は、診断基準にある通り陽性頻度が低く、染色強度も弱かったが、C4d 染色、C5 染色、C5b-9 染色はいずれも 60%以上が陽性であり、かつ染色強度も強い症例が多くみられた。一方、MBL はほとんどの症例が陰性で、Factor Bb (neo)に関しては陽性例に限られており、かつ染色強度も弱かった。total C3 は C3c の染色より、陽性頻度、陽性強度ともに高い傾向にあり、C3d など他の C3 分画の沈着が示唆された。二重染色で total C3 と C5 の沈着パターンは類似していたが、一般に C5 の沈着強度は C3 より強い傾向にあった (図 2)。

[考察]

AAGN では半数以上の症例で血清中に CIC が検出され、CIC の存在と MPO-ANCA の抗原高親和性との間に強い関連がみられたことから、検出された CIC は、MPO と MPO-ANCA との免疫複合体である可能性が考えられる。さらに、CIC のレベルと血清中の補体活性化最終産物である C5a や sC5b-9 との間に強い正の相関関係がみられたことから、CIC を介した補体の活性化、すなわち古典経路による補体活性化が最終共通経路まで動いていることが想定された。組織の解析において、糸球体への C4d の高頻度で強い染色性と MBL の陰性所見は、組織にお

いても古典経路が重要な役割を果たしていることを支持する所見であり、さらに C5, C5b-9 の強い沈着はこれが最終共通経路まで動いていることを示唆する所見であった。一方で蛍光染色や電顕で免疫複合体が組織に検出されない理由は、病初期に分解されてしまうためなのか、解釈困難であり今後の検討課題といえる。腎生検組織における補体分画の染色性からは C5 以降のステップでの治療がより有用である可能性が考えられた。

[結論]

AAGN では主として ANCA 自体により古典経路を介して補体の活性化が起こり、腎組織障害に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

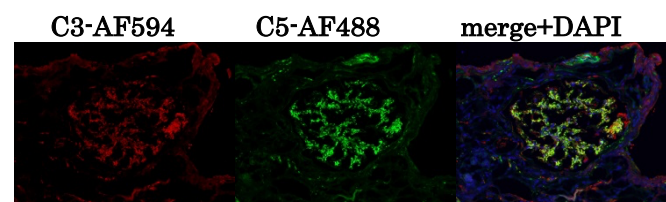
[文献]

- 1) Hong Xiao et al. *The American Journal of Pathology* 170 52-64 (2007)
- 2) Marc H, et al. *Nephrol Dial Transplant* 32: 1302-1313 (2017)

図 1 CIC と MPO-ANCA 抗原親和性との関係

	高親和性	低親和性
CIC 陽性	13	0
CIC 陰性	3	4

図 2 total C3 と C5 の蛍光抗体 2 重染色



抗リン脂質抗体関連血小板減少症に対する抗 C5a 抗体療法を行った 2 例

安田 充孝¹⁾、奥 健志¹⁾²⁾、宮川 義隆³⁾、日高 義彦⁴⁾、井上 徳光⁴⁾、大谷 克城⁵⁾、若宮 伸隆⁶⁾、
渥美 達也¹⁾

¹⁾北海道大学大学院医学院・医学研究院 免疫・代謝内科学教室、²⁾北里大学医学部膠原病・感染内科学、
³⁾埼玉医科大学医学部総合診療内科、⁴⁾和歌山県立医科大学 分子遺伝学講座、⁵⁾酪農学園大学 食と健康
学類 臨床栄養学、⁶⁾酪農学園大学 食と健康学類 医学・生理学

Two cases of antiphospholipid related thrombophilia treated with anti-C5a monoclonal antibody.

Mitsutaka Yasuda¹⁾, Kenji Oku¹⁾²⁾, ³⁾Yoshitaka Miyakawa, ⁴⁾Yoshihiko Hidaka, ⁵⁾Katsuki
Ohtani, Norimitsu Inoue, ⁶⁾Nobutaka Wakamiya, and Tatsuya Atsumi.

¹⁾Hokkaido University Division of Rheumatology, Endocrinology and Nephrology, ²⁾Kitasato University
School of Medicine Division of Rheumatology and Infectious Diseases, ³⁾Saitama Medical University
Department of General Internal Medicine, ⁴⁾Wakayama Medical University Department of Molecular
Genetics, ⁵⁾Rakuno Gakuen University College of Agriculture, Food and Environment Sciences,
Department of Food Science and Human Wellness, ⁶⁾Rakuno Gakuen University College of Agriculture,
Food and Environment Sciences, Department of Medicine and Physiology.

[はじめに]

自己免疫性血小板減少症(ITP)は特発性のほか、全身性エリテマトーデス(SLE)や抗リン脂質抗体症候群(APS)において認められ、時に標準的治療である副腎皮質ステロイドに抵抗性である。特に抗リン脂質抗体(aPL)が存在する ITP は血栓傾向を示すことから aPL 関連血小板減少症(aPL-ITP)ともよばれる¹⁾。SLE や APS は補体活性化が病態に関与するとされ、aPL-ITP も補体活性化が血小板減少に関与する可能性はあるが不明である。近年、ITP 全般においても病態に補体系が関与することを示唆する報告が散見される。

我々は、aPL 陽性 ITP に抗 C5a モノクローナル抗体 (ALXN1007) を用いた企業治験 (アレクシオンファーマ社) において治療効果の異なる 2 例を経験したため報告する。

[方法]

aPL 陽性 ITP を含む aPL 関連疾患²⁾に対して 2015 年～2016 年に抗 C5a モノクローナル抗体を用いた第 II 相の国際共同治験が行われた。当施設では 2 例

の aPL 関連血小板減少症患者がエントリーされた。aPL は抗カルジオリピン抗体 IgG/IgM、抗β2GPI 抗体 IgG/IgM、ループスアンチコアグラント、ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体 IgG/IgM を標準的手法で測定した。

C5a およびその代謝物 C5a desArg に結合する組換えヒト化モノクローナル抗体が 2 週に 1 回、計 12 回静脈内投与され、血小板数の回復を主要評価項目として 24 週間後の効果を判定した。

日本補体学会の協力を得て、2 例の経過中の各補体関連分子(sC5b-9, Ba, CFH, CFH-IgG, CFI, C5a, C3, C4, CH50)の推移について保存血液検体を用いて検討した。

[結果]

1 例で血小板数の回復を治験薬投与開始 14 週後から認め(4 万→12 万)、その後プレドニゾロンを中止しても血小板数は維持されている。一方、他例では血小板減少症が改善せず、経過中に SLE を発症し免疫抑制治療の強化を要した。有効例では治療後に血清・血漿中の C5a 濃度の低下がみられたが無効例

では基準値内の低下にとどまっていた。

[考察]

aPL 関連血小板減少症 2 例に抗 C5a モノクローナル抗体を投与したところ対照的な結果が得られた。

無効例では CH50 の低値が認められているものの、網羅的な補体関連蛋白の解析や aPL プロファイルの解析では治療効果の違いに繋がる因子を推定する

[文献]

¹⁾Antiphospholipid antibody associated thrombocytopenia. Shin Furukawa *et al* Jpn. J. Clin. Immunol, 26 (5) 267-273(2003).

に至らなかった。

[結論]

aPL-ITP の病態発症機序への補体系の関与には不明な点が多く多彩な関与が予測されるが、抗 C5a 抑制療法により改善する一群が存在する可能性がある。

重症 COVID-19 症例における血中補体分子濃度の推移

尾崎 将之¹⁾, 春日井 大介²⁾, 吉田 拓也¹⁾, 安田 祐真¹⁾, 中村 元気¹⁾, 守田 裕啓¹⁾, 井上 卓也¹⁾

¹⁾小牧市民病院 救急集中治療科, ²⁾名古屋大学医学部附属病院 救急科

Analysis of serum complement components in patients with severe COVID-19.

Masayuki Ozaki¹⁾, Daisuke Kasugai²⁾, Takuya Yoshida¹⁾, Yuma Yasuda¹⁾,

Genki Nakamura¹⁾, Yukei Morita¹⁾, and Takuya Inoue¹⁾

¹⁾ Department of Emergency and Critical Care Medicine, Komaki City Hospital,

²⁾ Department of Emergency Medicine, Nagoya University Hospital

[はじめに]

COVID-19 患者は血栓症を併発しやすいことが知られているがヘパリンの治療効果に限界があることが問題となっている。凝固系は補体分子によっても活性化されることから、補体活性化が本病態に関与している可能性がある¹⁾。今回我々は重症 COVID-19 症例における血中補体分子濃度を測定しその推移を検証した。本研究は小牧市民病院臨床研究倫理審査委員会の承認を経て行った。

[方法]

当院における 2021 年 1 月から 5 月にかけての重症 COVID-19 症例を対象とし、気管挿管翌日と治癒後の補体分子 C3, C4 濃度を測定した。補体分子濃度を対応のある t 検定をもちいて検定を行った。

[結果]

当院における 2021 年 1 月から 5 月にかけての治癒した重症 COVID-19 症例数は 10 例であった。C3 濃度(基準値 73-138mg/dL)は人工呼吸管理中が 112mg/dL、治癒後が 101.9mg/dL であった(p=0.22)。C4 濃度(基準値 11-31mg/dL)は人工呼吸管理中が

32.6mg/dL、治癒後が 23.3mg/dL であった(p = 0.017)。C3 濃度の変化に有意差は認めなかった。C4 濃度は人工呼吸管理中が治癒後に比し有意に高値であった。

[考察]

本研究では重症例において人工呼吸管理中に血中 C4 濃度が有意に高いことが示された。重症 COVID-19 症例では血栓症を併発しやすいことが報告されており、C4 濃度と血栓形成に関連がある可能性がある。

[結論]

重症 COVID-19 症例では人工呼吸器が必要となる時期に C4 濃度が上昇していることが示された。この機序の解明のためさらなる研究が必要と考えられる。

[文献]

- 1) Lazara Elena Santiesteban-Lores, *et al.* Life Sci. 2021 May 1;272:119245.

過敏性肺炎における補体の活性化の役割

山下 将平¹⁾、岡本 師^{1),2)}、西村 悠¹⁾、宮崎 泰成¹⁾

¹⁾東京医科歯科大学 統合呼吸器病学分野、²⁾東京医科歯科大学 肺免疫治療学講座

Roles for complements in the pathogenesis of hypersensitivity pneumonitis

Shohei Yamashita¹⁾, Tsukasa Okamoto^{1),2)}, Yu Nishimura¹⁾, Yasunari Miyazaki¹⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Tokyo Medical and Dental University,

²⁾Department of Pulmonary Immunotherapeutics, Tokyo Medical and Dental University

[はじめに]

過敏性肺炎は環境中の抗原を吸入することで発症するアレルギー疾患である¹⁾。過敏性肺炎の発症に免疫複合体が関与すると言われているが、過敏性肺炎と補体の活性化について論じた報告は少ない。近年、*Saccharopolyspora rectivirgula* やハト糞抽出物 (PDE) など過敏性肺炎の原因抗原を用いた動物モデルが作製されているが、これらの動物モデルで補体の活性化を解析した報告はない。

[方法]

PDE を用いて過敏性肺炎のモデルマウスを作製した。初めの 1 週間は感作のために PDE の腹腔内注射を 3 回行った。その後、週 3 回の PDE もしくは生理食塩水の点鼻投与を 3 週間行い、それぞれ PDE 群・生食群と定義した。最終点鼻から 24 時間後に解剖を行った。気管支肺胞洗浄液 (BALF) と血漿中の C1q および C5a をそれぞれ ELISA で測定した。また肺組織に対して C3、C3d の免疫染色を行なった。

[結果]

PDE 群の BALF 中 C1q は生食群と比較し有意に上昇を認めた (297 ng/ml vs 32 ng/ml, $p < 0.01$)。一方、血漿中 C1q は有意差を認めなかった。BALF 中 C5a においても、PDE 群は生食群と比較し上昇する傾向を認めた ($p = 0.095$)。免疫染色では気道上皮細胞において C3 の発現を認め、血管内皮に C3d の沈着を認めた。

[考察]

モデルマウスの BALF 中 C5a が上昇していたこと、免疫染色において C3d の沈着を血管内皮に認めたことから補体の活性化が関与していることが示唆された²⁾。さらに、BALF 中で C1q の上昇を認めたことから、肺局所で C1q が関与していることが推測される。C1q は免疫複合体に結合することで古典経路を活性化させる。古典経路の活性化が疾患の増悪に繋がることもあれば、局所のアポトーシス細胞や免疫複合体を除去することで抗炎症作用をもたらすこともある³⁾。C1q の阻害薬やノックアウトマウスを用いてモデルマウスの肺組織の病変が改善または増悪するかどうかを見ることで C1q の役割が明らかになる可能性がある。

[結論]

過敏性肺炎のモデルマウスの BALF 中で C1q の有意な上昇を認めたことから古典経路の重要性が示唆された。

[文献]

- 1) Costabel U et al. Nat Rev Dis Primers. 6:65(2020)
- 2) Thurman JM. et al. Clin J Am Soc Nephro 1. 11:1856(2016)
- 3) Thielens NM et al. Mol Immunol. 89:73(2017)

シングルセル RNA シークエンスデータを用いたヒト腫瘍微小環境下の 補体活性化及び制御メカニズムの解析

今井 優樹、山崎 小百合

名古屋市立大学大学院医学系研究科免疫学分野

Single-cell transcriptomics of complement components provides in new insights into complement regulation in tumor microenvironment.

Masaki Imai and Sayuri Yamazaki

Department of Immunology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences,

[はじめに]

病原体を排除する生体防御に寄与している補体系は、がん免疫応答にも関与している。免疫組織化学的検査でのがん組織における C3、C4 及び C5b-9 の沈着や、腫瘍細胞株を用いた *in vitro* の解析で腫瘍細胞上での補体が活性化されるが、腫瘍細胞上の補体制御膜因子の過剰発現により免疫監視機構からエスケープする。一方、近年、腫瘍微小環境内における補体活性化が、がんの成長や制御性免疫細胞の誘導に関わっており、補体の多様なメカニズムが明らかにされてきている。しかしながら、多くがマウスの研究であり、ヒトにおける知見は末梢血サンプルの解析や免疫組織染色を用いたものにとどまっている。そこで本研究ではこれまでに報告されているシングルセル RNA シークエンス(scRNA-seq)のデータを用いてヒト腫瘍浸潤リンパ球での補体系の発現を解析し、腫瘍微小環境下での補体活性化及び制御メカニズムの解明を試みた。

[方法]

ヒト腫瘍浸潤細胞のデータは米国国立バイオテクノロジー情報センターが管理する Gene Expression Omnibus (GEO) から取得したデータセットを用いた。scRNA-seq の解析は R の Seurat (ver. 4)¹⁾ パッケージを用いて行った。リガンド-レセプター解析は

CellChat²⁾を用いた。

[結果]

腎臓ガンの scRNA-seq データセットを用いて PBMC、正常腎組織浸潤リンパ球、腫瘍浸潤リンパ球 (すべて CD45+細胞をソートした細胞) を解析したところ、15 の細胞クラスターが検出された。がんと正常組織を比較したところ、腫瘍浸潤マクロファージで *C1QA*、*C1QB*、*C1QC* 等の発現が有意に増加していた。反対に腫瘍組織の単球では *C1QA*、*C1QB*、*C1QC* の発現が有意に減少していた。一方、PBMC では *CFP* や *FCN1* の発現が高いミエロイド系のクラスターが検出され、組織や腫瘍微小環境移行すると発現が減少する可能性が示唆された。

[考察]

腫瘍微小環境下では、それぞれの細胞種毎に異なる変化が観察されるが、補体遺伝子も細胞毎に発現変動を示した。scRNA-seq のデータを用いた解析は、限られたヒト臨床サンプルデータを異なる視点で解析することで新たな発見が可能なツールであり、補体系の解析においても非常に有用なツールであった。

[文献]

- 1) Yuhan Hao. et al. *Cell*. 184: 3573 (2021)
- 2) Suoqin Jin. et al. *Nature Commun.* 12:1088 (2021).

熱中症における補体活性化の検討

三好ゆかり¹⁾、末吉孝一郎¹⁾、中村有紀¹⁾、滝沢聡¹⁾、
石原唯史¹⁾、平野洋平¹⁾、近藤豊¹⁾、
岩渕 和久²⁾、岡本健¹⁾、田中裕¹⁾

¹⁾順天堂大学医学部附属浦安病院 救急診療科

²⁾順天堂大学医療看護学部

Complement activation in heat stroke

Yukari Miyoshi¹⁾, Koichiro Sueyoshi¹⁾, Yuki Nakamura¹⁾, Satoshi Takizawa¹⁾,

Tadashi Ishihara¹⁾, Yohei Hirano¹⁾, Yutaka Kondo¹⁾,

Iwabuchi Kazuhisa²⁾, Ken Okamoto¹⁾, Hiroshi Tanaka¹⁾

¹⁾ Emergency and Critical care medicine, Juntendo University Urayasu Hospital

²⁾ Juntendo University Graduate School of Health Care and Nursing

[目的]

熱中症の病態についてはいまだ不明な点も多いが、時に多臓器不全を伴い不良な転帰をとる。敗血症や重症外傷において多臓器不全の進展に補体の活性化が関与していることが指摘されている¹⁾。熱中症患者においても同様に補体の過剰な活性化が重症化と関連すると考え、これを明らかにすべく検討を行った。

[方法]

順天堂大学医学部附属浦安病院で診療した成人熱中症患者のうち、同意を得られた 21 名を対象とした。熱中症の定義および分類は日本救急医学会熱中症分類 2015²⁾に従った。重症度の指標として day0～1, day2～3, day4～5 の 3 点において APACHE-II スコア、SOFA スコア、DIC スコア(JAAM DIC score)を算出した。補体活性化経路因子として C3a、C5a、Ba、sC5b-9 を測定し、補体制御因子としては Factor H と sCD59 を測定した。

[結果]

Ⅱ度以上の熱中症患者では C3a、C5a、Ba、sC5b-9 のいずれも day0～1 で健常者と比較し有意に上昇した。sCD59 はⅢ度の熱中症患者でのみ有意に上昇し、各重症度スコアおよびプロトロンビン時間、フィブリノゲンと正の相関を示した。Factor H は健常者と有意な差異を認めなかった。

[考察]

今回の検討で、熱中症において補体系の活性化が起こっていることが示された。sCD59 は熱中症の重症度と関連し、病態を反映している可能性がある。

[結論]

補体系の活性化が熱中症の進展に関与している可能性がある。また、sCD59 は熱中症の重症度に対してより特異的なバイオマーカーとなる可能性がある。

[文献]

- 1) Karasu E. et al. *Front Immunol.* 10: 543 (2019)
- 2) Hifumi T. et al. *J Crit Care.* 44: 306–11 (2017)

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. 補体研究会又は日本補体学会会員として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ます。受賞者は日本補体学会学術集会にて受賞者講演を行ない、会長がこれを顕彰します。

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
井上 徳光

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. 補体研究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。選考は理事会により行います。受賞者は日本補体学会学術集会にて受賞者講演を行ない、会長がこれを顕彰します。

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
井上 徳光

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：関根英治）

〒960-1295

福島市光が丘 1

福島県立医科大学 免疫学講座内

Tel : 024-547-1148 Fax : 024-548-6760

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

日本補体学会 御中

申込日（西暦） 年 月 日

会員種別	一般 ・ 学生	学生証番号		有効期限	・ ・
		指導教員氏名・所属			

※学生証コピー又はPDFをお送り下さい。（郵送・メール・FAX可）

氏名	(姓)	(名)	性別
ふりがな			(いずれかを○で囲む)
漢字			男 ・ 女
生年月日	西暦	年 月 日生	() 歳

所属機関	ふりがな	
	機関名	
	所属部署名	
	所在地	〒 都・道・府・県 市
	TEL	
	FAX	
	E-mail	
	職名	

●郵便物送付先……所属先と異なる場合のみご記入下さい。

送付先	名称	
	部署名	
	所在地	
	Tel/Fax	
	職名	
	送付先	自宅 ・ その他

..... 事務局記入欄

入会日	会員番号	年会費納入日	会員番号通知
年 月 日		<input type="checkbox"/> 済 (年 月 日)	<input type="checkbox"/> 済 (年 月 日発送)

〒960-1295 福島市光が丘1
 公立大学法人福島県立医科大学 免疫学講座内
 一般社団法人日本補体学会 事務局宛
 TEL : 024-547-1148 FAX : 024-548-6760
 E-mail : hotai-gakkai@umin.ac.jp

会員登録事項変更届

日本補体学会 御中

年 月 日

氏名		(姓)	(名)	会員番号
ふりがな				
漢字				

※変更した項目に✓をお願いいたします。

変更内容	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 勤務先 <input type="checkbox"/> 送付先 <input type="checkbox"/> E-mailアドレス <input type="checkbox"/> 改姓・名 <input type="checkbox"/> その他										
会員種別変更	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 学生会員から一般会員へ変更										
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 一般会員から学生会員へ変更										
		<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;">学生証番号</td> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;">有効期限</td> <td style="width: 20%;"></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">指導教員氏名・所属</td> <td colspan="3"></td> </tr> </table>	学生証番号			有効期限		指導教員氏名・所属				
	学生証番号			有効期限								
指導教員氏名・所属												
※学生証コピー又はPDFをお送り下さい。(郵送・メール・FAX 可)												
(新) 所属機関 ・ 送付先	<input type="checkbox"/>	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">ふりがな</td> <td></td> </tr> <tr> <td>機関名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>所属部署名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>所在地</td> <td>〒 - 都・道・府・県 市</td> </tr> </table>	ふりがな		機関名		所属部署名		所在地	〒 - 都・道・府・県 市		
	ふりがな											
	機関名											
	所属部署名											
	所在地	〒 - 都・道・府・県 市										
	<input type="checkbox"/>	TEL										
	<input type="checkbox"/>	FAX										
	<input type="checkbox"/>	E-mail										
<input type="checkbox"/>	職名											
(旧) 所属機関 ・ 送付先	<input type="checkbox"/>	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">ふりがな</td> <td></td> </tr> <tr> <td>機関名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>所属部署名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>所在地</td> <td>〒 - 都・道・府・県 市</td> </tr> </table>	ふりがな		機関名		所属部署名		所在地	〒 - 都・道・府・県 市		
	ふりがな											
	機関名											
	所属部署名											
	所在地	〒 - 都・道・府・県 市										
	<input type="checkbox"/>	TEL										
	<input type="checkbox"/>	FAX										
	<input type="checkbox"/>	E-mail										
<input type="checkbox"/>	職名											

..... 事務局記入欄

変更事項受付日	会員番号	手続き完了日	手続き完了通知日
年 月 日		年 月 日	年 月 日

〒960-1295 福島市光が丘1
 公立大学法人福島県立医科大学 免疫学講座内
 一般社団法人日本補体学会 事務局宛
 TEL : 024-547-1148 FAX : 024-548-6760
 E-mail : hotai-gakkai@umin.ac.jp

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、外部役員の前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

設立時	理事	岡田	秀親
設立時	理事	塚本	浩
設立時	理事	中尾	実樹
設立時	理事	木下	タロウ
設立時	理事	高橋	実
設立時	理事	野中	勝
設立時	理事	松下	操
設立時	理事	山本	哲郎
設立時	理事	関根	英治
設立時	代表理事	若宮	伸隆
設立時	監事	瀬谷	司
設立時	監事	藤田	禎三

(設立時社員の氏名及び住所)

第64条 設立時社員の氏名又は名称及び住所は、次のとおりである。

設立時社員	住所	████████████████████
	氏名	若宮 伸隆
	住所	████████████████████
	氏名	井上 徳光

(法令の準拠)

第65条 本定款に定めのない事項は、すべて一般法人法その他の法令に従う。

以上、一般社団法人日本補体学会を設立するため、この定款を作成し、設立時社員の定款作成代理人である司法書士 増田正子は、電磁的記録である本定款を作成し、電子署名する。

平成26年8月18日

設立時社員	住所	████████████████████
	氏名	若宮 伸隆
	住所	████████████████████
	氏名	井上 徳光

上記設立時社員の定款作成代理人 司法書士 増田正子



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、最初に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 委員会の設置

(組織)

第12条 委員会は委員長、委員をもって組織する。

2 委員会は委員の中から副委員長を選出することができる。なお、副委員長は委員長を補佐する。

3 委員長は理事から選出し、理事会で承認する。

4 委員は、学会員から選出し、理事会で承認する。ただし、倫理・利益相反委員会の委員は、学会員以外であることを妨げない。

(任期)

第13条 委員長と委員の任期は2年とする。ただし、再任を妨げない。

第6章 学術集会

(年次大会)

第14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7章 細則の変更

(改廃)

第15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16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8章 附則

第17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。

本細則は理事会で改定し、令和3年1月5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員（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、やむを得ず著作権の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、及び前にあが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いため、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、及び英語 250words 以内を加える。英語の抄録の英文校正は、原則著者の責任で行う。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 14 pt を用い、氏名、所属、および本文には 10 pt 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、10 pt 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 Vancouver style で記載する。著者名は最初の 6 名まで記載し、それ以上は省略する（下記の例を参照）。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) 雑誌の場合

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

2) Ito S, Hidaka Y, Inoue N, Kaname S, Kato H, Matsumoto M (最初の6名まで表示し、それ以上は et al. で省略する), et al. Safety and effectiveness of ・ (論文名) ・ ・ ・ ・ Clin Exp Nephrol. 2019;23:112-21.

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 (初めー終わり) (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。

1 0) 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

名古屋大学大学院大学医学系研究科 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
2021年6月25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。ただし、事前に事務局に転載部分を明示して、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、転載することができる。
 - ・ 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) 図表の転載利用は図表1点につき1転載とし、本文の転載利用は1,000字ごとに1転載とする。
 - (b) 使用料は、紙媒体の複写数に応じて1転載につき以下の金額 (税別) とする。

1~5,000部	: 50,000円
5,001~10,000部	: 75,000円
10,001部以上	: 75,000円から5,000部毎に25,000円ずつ増加

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。
 - (c) 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。
 - (d) 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/>

令和 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。

令和 年 月 日
一般社団法人 日本補体学会
会長 井上 徳光 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
重松貿易株式会社
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 井上 徳光
副会長 堀内 孝彦
関根 英治(事務局長)

理 事 赤津 裕康
(五十音順) 今井 優樹
大谷 克城
塚本 浩
中尾 実樹
西村 純一
水野 正司
村上 良子
若宮 伸隆

監 事 木下 タロウ
集会長 村上 良子
次期集会長 大谷 克城

．．．．編集後記．．．．

オリンピックのため関西に会議が集中して2年前から9月の予約がいっぱいで会場を確保できず、やむなくTOKYO2020と重なる日程になってしまったと、前回の集会の時にあいさつをしたのを思い出します。スポンサーや招待演者などプログラムの骨子が決定して案内状の送付を終えた4月、新型コロナウイルスの感染拡大による最初の緊急事態宣言が発令されたのを受けて、学会事務局と協議の上、1年の延期を決めました。オリンピックも3月末に1年延期が発表されていました。ふりだしに戻って準備を始めることになり、今から考えれば多くの準備期間が与えられたのに、翌年の状況を楽観視して、ただ白紙になってしまった準備工程を踏襲する作業に費やしてしまいました。1年経った今年の4月、依然として感染拡大が続く中、ワクチンの効果が9月には間に合うだろうか心配しながらハイブリッド開催を決めました。オンラインの参加登録システムの作製や、Zoom配信の方法など、検討すべき課題が山積みですが、皆様のご協力準備が整いつつあります。ご参加いただいた皆様に満足していただける有意義な学術集会になることを祈っています。

(文責 村上良子)

補体 第58巻 第1号 (2021)

2021年7月27日発行

編集長 村上良子

発行者 井上徳光

発行所 一般社団法人日本補体学会

〒960-1295

福島県福島市光が丘1

福島県立医科大学 免疫学講座内

一般社団法人 日本補体学会事務局

Tel: 024-547-1148 Fax: 024-548-6760

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

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

印刷所 株式会社コムラ <http://www.kohmura.co.jp>

協賛企業・団体一覧

第57回日本補体学会学術集会の開催にあたり、ご支援をいただきました企業・団体に深くお礼申し上げます。

第57回日本補体学会学術集会
集会長 村上良子

<ランチョンセミナー>

サノフィ株式会社

<教育講演シリーズ1-3>

アレクシオンファーマ合同会社

<寄附>

CSL ベーリング株式会社

一般財団法人阪大微生物病研究会

<広告>

重松貿易株式会社

中外製薬株式会社

ナカライテスク株式会社

和研薬株式会社

2021年7月27日現在

