

# 補体

**Vol.59**  
**No.1**  
**2022**

■ **第58回日本補体学会学術集会講演集** . . . . . 集会長 大谷克城  
**Proceedings of the 58th Japanese Complement Symposium**

招待講演「Modern Complement Analysis - Clinical relevance and quality control」  
. . . . . Michael Kirschfink

特別講演『考えよう! これからの補体検査』  
「検査・測定法の標準化と基準範囲の設定」 . . . . . 伊藤喜久  
「これまでの補体検査の取り組み」 . . . . . 北村 肇  
「日本補体学会における補体検査体制確立をめざして」 . . . . . 井上徳光

教育講演シリーズ  
「生体防御に關与する動物レクチン(MBP)の研究に携わって」 . . . . . 川崎敏祐  
「補体レクチン経路の発見:MASPとFicolin」 . . . . . 藤田禎三  
「新規コレクチンの生態での役割について」 . . . . . 若宮伸隆

ランチョンセミナー  
「寒冷凝集素症と抗補体薬」 . . . . . 植田康敬

スイーツセミナー  
「aHUS(補体介在性TMA)の実臨床 - 鑑別診断と、検査の流れについて -」  
. . . . . 加藤規利  
「抗補体療法時代のPNHにおける感染症とリスクマネジメント」 . . . . . 川口辰哉





# 補体

VOL. 59. No.1 (2022)

## 目次

---

- 第 58 回日本補体学会学術集会講演集
    - 第 58 回日本補体学会学術集会の開催によせて 集会長 大谷克城 … 1
    - 参加案内 … 2
    - 日程表 … 5
    - プログラム … 6
    - 招待講演 「Modern Complement Analysis - Clinical relevance and quality control」  
Michael Kirschfink … 13
    - 特別講演『考えよう！これからの補体検査』
      - 「検査・測定法の標準化と基準範囲の設定」 伊藤喜久 … 14
      - 「これまでの補体検査の取り組み」 北村 肇 … 16
      - 「日本補体学会における補体検査体制確立をめざして」 井上徳光 … 18
  - 教育講演シリーズ
    - 1 「生体防御に関与する動物レクチン (MBP) の研究に携わって」 川寄敏祐 … 19
    - 2 「補体レクチン経路の発見：MASP と Ficolin」 藤田禎三 … 20
    - 3 「新規コレクチンの生態での役割について」 若宮伸隆 … 21
  - ランチョンセミナー
    - 「寒冷凝集素症と抗補体薬」 植田康敬 … 22
  - スイーツセミナー
    - 「aHUS(補体介在性 TMA)の実臨床 -鑑別診断と、検査の流れについて-」 加藤規利 … 24
    - 「抗補体療法時代の PNH における感染症とリスクマネジメント」 川口辰哉 … 25
  - 一般演題 … 27
  - 日本補体学会優秀賞・奨励賞候補者募集のお知らせ … 60
  - 一般社団法人日本補体学会 入会のご案内 … 62
    - 会員登録事項変更届 … 64
  - 一般社団法人日本補体学会 定款 … 65
    - 細則 … 80
  - 日本補体学会学会誌 論文投稿規定 … 84
  - 学会誌の転載許諾基準および転載許諾申請方法 … 87
  - 一般社団法人日本補体学会賛助会員・役員 … 90
  - 編集後記 … 91
-



# 第 58 回日本補体学会学術集会の開催によせて

第 58 回日本補体学会学術集会 集会長

大谷克城

酪農学園大学 教授

この度、令和 4 年 8 月 19 日(金)、20 日(土)に、北海道江別市の酪農学園大学にて、「考えよう！ これからの補体検査」をテーマに第 58 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。今年に入り新型コロナウイルス感染者が増加し、第 6 波の大きな波が押し寄せ、少し落ち着いたかと思うと 7 月に入って今度はさらに大きな第 7 波が襲い始めました。当初は現地開催で計画しておりましたが、開催前 1 か月を切ったところで急遽現地参加と Zoom によるオンライン参加のハイブリッド開催に変更することになりました。このような状況の中、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。

補体研究は、当初基礎的な研究に基づき行われてきましたが、近年補体の関わる疾患が明らかとなり、治療・応用研究へと発展しています。特に、自己免疫疾患などの病態の進行に関わる補体の重要性が再認識され、治療薬としての抗補体薬の適応が広がりを見せており、臨床においても注目されています。そこで今回は、補体関連疾患の病態把握や治療方針の決定において重要な補体検査に焦点をあてたプログラムを計画致しました。

招待講演として、国際補体学会において補体検査の標準化および品質評価を先導してこられたドイツのハイデルベルク大学の Michael Kirschfink 先生にご講演いただきます。また、特別講演では、検査の標準化や精度保証、基準範囲に取り組んでおられる永寿総合病院の伊藤喜久先生に、検査の視点から、検査の精度管理による精確な測定値を求めることの重要性についてご講演いただきます。さらに、今回テーマに掲げました「これからの補体検査」を考えるため、日本の補体検査を牽引してこられた元 神戸常盤大学の北村 肇先生に「これまでの補体検査」について、和歌山県立医科大学の井上徳光先生に「現在の補体検査と今後の展開」についてご講演いただきます。

また、日本が世界を牽引してきた補体活性化経路のレクチン経路に焦点をあて、MBP を発見し糖鎖生物学のパイオニアの川寄敏祐先生、MASP の発見によりレクチン経路を明らかにした藤田禎三先生、最後に 3 つの新規コレクチンを発見し、コレクチンの新しい生体の役割を展開した若宮伸隆先生の 3 人のレジェンド講師による教育講演を 1 日目に設けました。

ランチョンセミナーでは、大阪大学の植田康敬先生に「寒冷凝集素症と抗補体薬」についてご講演いただきます。スイーツセミナーを特別講演の『考えよう！ これからの補体検査』の第 2 部として企画いたしました。適正な抗補体薬を使用するための検査をテーマに名古屋大学の加藤規利先生、熊本保健科学大学の川口辰哉先生にご講演いただきます。

ハイブリッド開催となりましたが、多くの基礎、臨床の先生方にご参加いただき、そこに若い研修医、学生の皆さんが加わり、活発に討論いただいて有意義な意見交換の場となれば幸いです。

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

## 第 58 回 日本補体学会学術集会 参加案内

- 会 場 酪農学園大学 中央館 1F 学生ホール <https://www.rakuno.ac.jp>  
〒069-8501 北海道江別市文京台緑町 582 番地 TEL : 011-386-1111 (代表)
- 運営事務局 酪農学園大学 大谷克城  
(集会長) Email : ohtani@rakuno.ac.jp TEL : 011-388-4855
- 受 付 中央館 1F 学生ホール前の学生ロビー  
1 日目 : 8 月 19 日 (金) 12:00 ~ 17:00  
2 日目 : 8 月 20 日 (土) 9:00 ~ 15:00
- 参 加 費 会 員 5,000 円  
非 会 員 10,000 円  
学生会員 無料  
学生・研修医 無料
- 集 会 日 程 8 月 19 日 (金) 13:00~18:00 集会 (懇親会は中止します)  
8 月 20 日 (土) 9:30~17:00 集会  
11:40~12:10 総会
- 理 事 会 8 月 19 日 (金) 11:00~12:00 (予定) 学生サービスセンター 1F 会議室 A・B  
(会場は受付にてご案内します。)
- 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。  
・ 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。  
・ Zoom 配信対応のため、データ持ち込み (USB メモリー) 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 PC (OS: Windows : PowerPoint 2019) を準備いたします。  
・ 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 58 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 58 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方で、補助を希望される方は開催前日までに上記の運営事務局大谷までご連絡ください。

新型コロナウイルスの感染の収束が見えない中、参加登録者全員に Zoom のアドレスをお送りしますのでご都合に応じて、現地参加、オンライン参加をご判断ください。その際は会場の人数把握のためマイページ (<https://hotai.gakkai-kanri.jp/login>) にて参加方法の変更をお願いします。

会場へのアクセス：



① 新千歳空港から

空港地下の JR 新千歳空港駅から「快速エアポート」で

- ・ JR 札幌駅 (約 40 分) 下車 → ②参照
- ・ JR 新札幌駅 (約 30 分) 下車 → ③参照

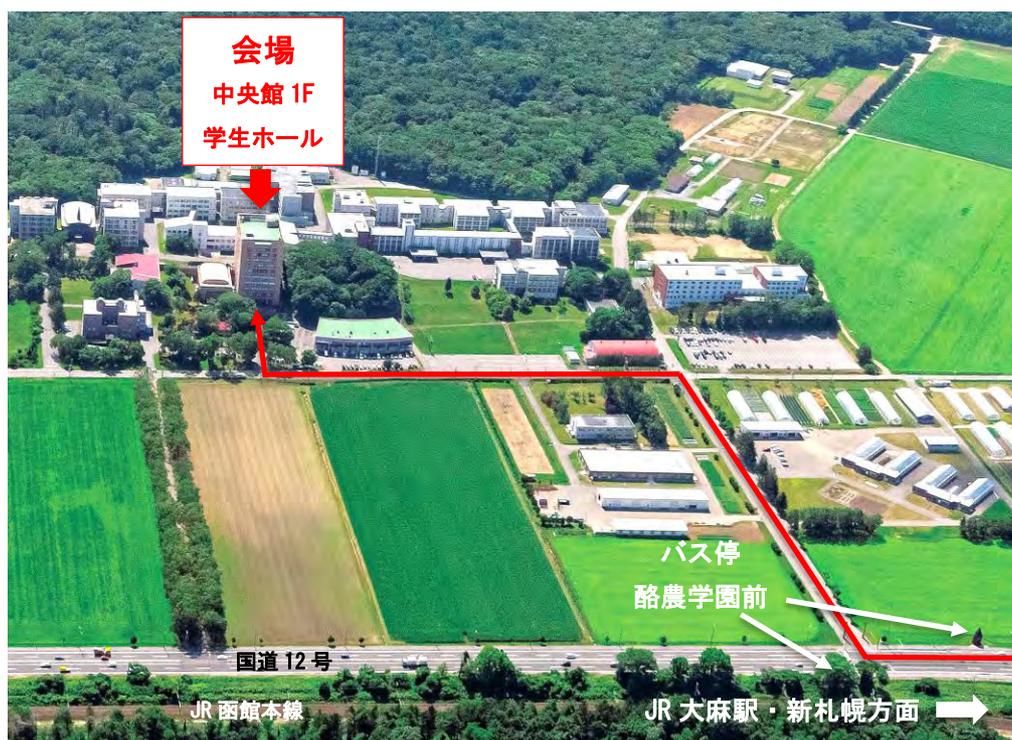
② JR 札幌・札幌市営地下鉄さっぽろ駅から

- ・ JR 札幌駅から函館本線江別・岩見沢方面行き「普通列車」に乗車し (約 15 分) JR 大麻駅下車 → 大麻駅南口から徒歩約 15 分
- ・ 札幌市営地下鉄さっぽろ駅から南北線真駒内方面行きに乗車し (約 2 分) 大通駅下車 → 東西線新さっぽろ方面行きに乗車し (約 19 分) 新さっぽろ駅下車 → ③参照

③ JR 新札幌・札幌市営地下鉄新さっぽろ駅から

- ・ バス会社：ジェイ・アール北海道バス  
新札幌バスターミナル・北レーン 10 番乗り場より [新 25]、[新 26]、[新 27]、[新 29] のバスにご乗車ください。  
下車停留所：酪農学園前 (国道 12 号沿いのバス停)  
(乗車時間は約 15 分、下車後、徒歩約 10 分にて会場に到着)

会場周辺マップ：



Proceeding of the 58<sup>nd</sup> Japanese Complement Symposium  
(2022)



会 期 : 2022 年 8 月 19 日 (金)・20 日 (土)

会 場 : 酪農学園大学 中央館 学生ホール  
(北海道江別市文京台緑町 582 番地)

集会長 : 酪農学園大学 農食環境学群 食と健康学類  
臨床栄養学研究室  
大谷 克城

〒069-8501 北海道江別市文京台緑町 582 番地

TEL : 011-388-4855

E-Mail : ohtani@rakuno.ac.jp



## Program at a glance

8月19日（金）12:00 開場

演題番号	時間	発表者	演題	座長
開会の辞	12:55	大谷 克城		
セッションA (基礎研究)	13:00	中尾 実樹	魚類におけるC3の細胞内活性化の可能性	中尾 実樹 今井 優樹
	13:15	宮川 周士	C5a受容体阻害薬によるラット小腸移植におけるマクロファージへの影響	
	13:30	金 恒秀	腹膜透析液曝露によるヒト腹膜中皮細胞上膜補体制御因子への経時的影響	
	13:45	今井 優樹	ヒト乾癬組織における補体系遺伝子発現の解析	
break	14:00			
教育講演	14:10	川崎 敏祐	生体防御に関与する動物レクチン (MBP) の研究に携わって	関根 英治
	14:40	藤田 禎三	補体レクチン経路の発見: MASPとFicolin	
	15:10	若宮 伸隆	新規コレクチンの生態での役割について	
break	15:40			
セッションB (補体関連疾患)	15:50	高橋 令子	SLE患者における補体とサイトカイン経路抑制分子SOCS1の関係の解析	堀内 孝彦 水野 正司
	16:05	堀内 孝彦	日本人リウマチ性疾患患者におけるSARS-CoV-2ワクチンの安全性: 補体値の推移を含めて	
	16:20	宮本 勝一	補体第2経路は視神経脊髄炎の増悪期に活性化する	
	16:35	本田 大介	遺伝性血管性浮腫における線溶凝固系カスケードの活性化	
break	16:50			
招待講演	17:00	Michael Kirschfink	Modern Complement Analysis - Clinical relevance and quality control	井上 徳光
	18:00			
イブニングセミナー	18:30	ホテルエミシア札幌 (新型コロナ感染拡大の状況によっては中止)		
	20:00			

8月20日（土）9:00 開場

演題番号	時間	発表者	演題	座長
セッションC (動物モデル)	9:30	西岡 俊彦	補体欠損はマウスリンパ浮腫の進展には関与しないが炎症を増強する	宮川 周士 奥 健志
	9:45	大森 智子	ヨウ素酸ナトリウム誘発網膜障害モデルマウスにおけるMASP-1の役割	
	10:00	高橋 和枝	Thrombin activity of complement factors and their disease influence	
	10:15	宮部 斉重	関節でのIII型アレルギー反応機序における補体の新規機能の解析	
break	10:30			
セッションD (HAE、TMA)	10:40	日浦 惇貴	我が国のHAE with normal C1-INH (HAE3型) の特徴	塚本 浩 日高 義彦
	10:55	本田 大介	骨髄移植後にC1インヒビター活性の上昇を認めた遺伝性血管性浮腫の一例	
	11:10	澤井 俊宏	ACH50測定は血栓性微小血管症 (TMA) の治療方針決定に一助となり得る	
	11:25	日高 義彦	aHUSと二次性TMAにおける補体遺伝子解析・タンパク質解析	
総会 優秀賞表彰	11:40			
ランチョンセミナー	12:10	植田 康敬	寒冷凝集素症と抗補体薬	西村 純一
break	13:10			
特別講演	13:20	伊藤 喜久	検査・測定法の標準化と基準範囲の設定	大谷 克城
	13:50	北村 肇	これまでの補体検査の取り組み	
	14:20	井上 徳光	日本補体学会における補体検査体制確立をめざして	
break	14:50			
スイーツセミナー	15:00	加藤 規利	aHUS(補体介在性TMA)の実臨床 - 鑑別診断と、検査の流れについて -	水野 正司
	15:30	川口 辰哉	抗補体療法時代のPNHにおける感染症とリスクマネジメント	村上 良子
break	16:00			
セッションE (PNH、コロナウイルス)	16:10	西村 純一	An Optimized Crovalimab Dose and Regimen Reduced the Formation of Drug-Target-Drug Complexes (DTDCs) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) From the Phase I/II COMPOSER Trial	村上 良子 赤津 裕康
	16:25	植田 康敬	発作性夜間ヘモグロビン尿症に対する新型コロナウイルスワクチンの有効性と安全性の検討	
	16:40	尾崎 将之	新型コロナウイルス感染症重症例における補体タンパクの解析	
奨励賞表彰 閉会の辞	16:55	井上 徳光 大谷 克城		

注) 諸事情により変更の可能性があります。

## 第58回日本補体学会学術集会・学術プログラム

第1日 8月19日(金)

セッションA: 基礎研究

13:00~14:00

座長: 中尾実樹(九州大学)、今井優樹(名古屋市立大学)

A-1. 魚類におけるC3の細胞内活性化の可能性

又吉百音<sup>1)</sup>、長澤貴宏<sup>2)</sup>、杣本智軌<sup>2)</sup>、中尾実樹<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>九州大学大学院生物資源環境科学府、<sup>2)</sup>九州大学大学院農学研究院

A-2. C5a受容体阻害薬によるラット小腸移植におけるマクロファージへの影響

當山千巖、前田 晃、高瀬洪生、古形修平、江口 寛、上野豪久、正島和典、神山雅史、奥山宏臣、宮川周士

大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科

A-3. 腹膜透析液曝露によるヒト腹膜中皮細胞上膜補体制御因子への経時的影響

尾関俊和<sup>1)</sup>、小林和磨<sup>1)</sup>、金 恒秀<sup>1)</sup>、亀谷直輝<sup>1)</sup>、水野正司<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>名古屋市立大学大学院医学系研究科 腎臓内科

A-4. ヒト乾癬組織における補体系遺伝子発現の解析

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

Break

教育講演シリーズ1~3

14:10~15:40

座長: 関根英治(福島県立医科大学)

1. 生体防御に関与する動物レクチン(MBP)の研究に携わって

川寄敏祐 立命館大学上席研究員, 京都大学名誉教授

2. 補体レクチン経路の発見: MASPとFicolin

藤田禎三 福島県立総合衛生学院免疫学

3. 新規コレクチンの生態での役割について

若宮伸隆 酪農学園大学 特任研究員

Break

座長：堀内孝彦（九州大学病院別府病院）、水野正司（名古屋大学）

B-1. SLE 患者における補体とサイトカイン経路抑制分子 SOCS1 の関係の解析

高橋令子、井村嘉孝

田附興風会医学研究所 北野病院 リウマチ膠原病内科

B-2. 日本人リウマチ性疾患患者における SARS-CoV-2 ワクチンの安全性：補体値の推移を含めて

堀内孝彦、日浦淳貴、柏戸佑介、木本泰孝、日本リウマチ学会 COVID-19 ワクチン調査対策委員会  
九州大学病院別府病院免疫・血液・代謝内科

B-3. 補体第2経路は視神経脊髄炎の増悪期に活性化する

宮本勝一<sup>1)</sup>、南野麻衣<sup>1)</sup>、伊東秀文<sup>1)</sup>、井上徳光<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>和歌山県立医科大学 脳神経内科、<sup>2)</sup>和歌山県立医科大学 分子遺伝学

B-4. 遺伝性血管性浮腫における線溶凝固系カスケードの活性化

本田大介<sup>1)</sup>、大澤 勲<sup>2,3)</sup>、宮田敏行<sup>4)</sup>、浅沼克彦<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>千葉大学大学院医学研究院 腎臓内科学、<sup>2)</sup>埼玉草加病院 腎臓内科、

<sup>3)</sup>順天堂大学 腎臓内科学講座、<sup>4)</sup>国立循環器病研究センター 脳血管内科

Break

招待講演

17:00~18:00

座長：井上徳光（和歌山県立医科大学）

Modern Complement Analysis –Clinical relevance and quality control

Michael Kirschfink

Institute of Immunology, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

第2日 8月20日(土)

セッションC: 動物モデル

9:30~10:30

座長: 宮川周士(大阪大学)、奥 健志(北里大学)

C-1. 補体欠損はマウスリンパ浮腫の進展には関与しないが炎症を増強する

西岡俊彦<sup>1,2)</sup>、片山圭一<sup>1)</sup>、岩淵禎弘<sup>3)</sup>、橋本真一<sup>3)</sup>、朝村真一<sup>2)</sup>、井上徳光<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>和歌山県立医科大学 分子遺伝学講座、<sup>2)</sup>和歌山県立医科大学 形成外科学講座、

<sup>3)</sup>和歌山県立医科大学 分子病態解析研究部

C-2. ヨウ素酸ナトリウム誘発網膜障害モデルマウスにおける MASP-1 の役割

大森智子<sup>1)</sup>、町田 豪<sup>1)</sup>、石田由美<sup>1)</sup>、石龍鉄樹<sup>2)</sup>、関根英治<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>福島県立医科大学 免疫学講座、<sup>2)</sup>福島県立医科大学 眼科学講座

C-3. Thrombin activity of complement factors and their disease influence

Kazue Takahashi<sup>1)</sup>, V. Michael Holers<sup>2)</sup>, Nirmal K. Banda<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Radiology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston MA 02114,

<sup>2)</sup>Division of Rheumatology, Department of Medicine, University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO 80045.

C-4. 関節での III 型アレルギー反応機序における補体の新規機能の解析

宮部斉重

聖マリアンナ医科大学 免疫学・病害動物学

Break

セッションD: HAE、TMA

10:40~11:40

座長: 日高義彦(南長野医療センター篠ノ井総合病院)、塚本 浩(新小倉病院)

D-1. 我が国の HAE with normal C1-INH (HAE3 型) の特徴

日浦惇貴<sup>1)</sup>、日本補体学会補体欠損症全国調査グループ

<sup>1)</sup>九州大学病院別府病院 免疫・血液・代謝内科

D-2. 骨髄移植後に C1 インヒビター活性の上昇を認めた遺伝性血管性浮腫の一例

本田大介<sup>1)</sup>、大澤 勲<sup>2)</sup>、中村裕也<sup>2)</sup>、後藤博道<sup>2)</sup>、浅沼克彦<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>千葉大学大学院医学研究院 腎臓内科学、<sup>2)</sup>埼玉草加病院 腎臓内科

D-3. ACH50 測定は血栓性微小血管症 (TMA) の治療方針決定に一助となり得る

澤井俊宏<sup>1)</sup>, 長江千愛<sup>2)</sup>, 長田洋資<sup>2)</sup>, 加久翔太郎<sup>2)</sup>, 吉村 博<sup>2)</sup>, 渡邊祥二郎<sup>3)</sup>, 城賀本敏宏<sup>3)</sup>,  
江口真理子<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>滋賀医科大学 小児科, <sup>2)</sup>聖マリアンナ医科大学 小児科, <sup>3)</sup>愛媛大学 小児科

D-4. aHUS と二次性 TMA における補体遺伝子解析・タンパク質解析

日高義彦<sup>1,2,3)</sup>, 福森泰雄<sup>3)</sup>, 大谷克城<sup>4)</sup>, 大塚泰史<sup>5)</sup>, 澤井俊宏<sup>6)</sup>, 宮田敏行<sup>7)</sup>, 若宮伸隆<sup>4)</sup>,  
井上徳光<sup>2,3)</sup>

<sup>1)</sup>南長野医療センター篠ノ井総合病院小児科, <sup>2)</sup>和歌山県立医科大学分子遺伝学講座、

<sup>3)</sup>日本補体学会検査事務局, <sup>4)</sup>酪農学園大学農食環境学群食と健康学類, <sup>5)</sup>かすがの杜こどもクリニック、

<sup>6)</sup>滋賀医科大学小児科学講座, <sup>7)</sup>国立循環器病研究センター脳血管内科

Break

総会・表彰式 11:40~12:10

---

ランチョンセミナー 12:10~13:10

---

座長：西村純一（大阪大学） （共催 サノフィ株式会社）

寒冷凝集素症と抗補体薬

植田康敬 大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

Break

特別講演 『考えよう！これからの補体検査』 13:20~14:50

---

座長：大谷克城（酪農学園大学）

検査・測定法の標準化と基準範囲の設定

伊藤喜久 永寿総合病院臨床検査科

これまでの補体検査の取り組み

北村 肇 元 神戸常盤大学

日本補体学会における補体検査体制確立をめざして

井上徳光 和歌山県立医科大学 分子遺伝学

Break

座長：水野正司（名古屋大学）

aHUS(補体介在性 TMA)の実臨床 -鑑別診断と、検査の流れについて-

加藤規利 名古屋大学医学部附属病院 腎臓内科

座長：村上良子（大阪大学）

抗補体療法時代のPNHにおける感染症とリスクマネジメント

川口辰哉 熊本保健科学大学 保健科学部医学検査学科

Break

セッションE: PNH、コロナウイルス

16:10～16:55

座長：村上良子（大阪大学）、赤津裕康(名古屋市立大学)

E-1. An Optimized Crovalimab Dose and Regimen Reduced the Formation of Drug-Target-Drug Complexes (DTDCs) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) From the Phase I/II

COMPOSER Trial

Jun-ichi Nishimura<sup>1)\*</sup>, Antoine Soubret<sup>2)\*</sup>, Simon Buatois<sup>2)</sup>, Jean-Eric Charoin<sup>2)</sup>, Sasha Sreckovic<sup>3)</sup>, Christoph Bucher<sup>2)</sup>, Jules Hernández-Sánchez<sup>2)</sup>, Gregor Jordan<sup>4)</sup>, Julia Ramos<sup>3)</sup>, Noriko Arase<sup>1)</sup>, Masaki Hotta<sup>5)</sup>, Yoshitaka Isaka<sup>1)</sup>, Yoshikazu Ito<sup>6)</sup>, Yuzuru Kanakura<sup>1,7)</sup>, Jin Seok Kim<sup>8)</sup>, Taroh Kinoshita<sup>9)</sup>, Eiichi Morii<sup>1)</sup>, Jens Panse<sup>10)</sup>, Régis Peffault de Latour<sup>11)</sup>, Alexander Röth<sup>12)</sup>, Hubert Schrezenmeier<sup>13)</sup>, Simona Sica<sup>14),15)</sup>, Hiroyuki Takamori<sup>1)</sup>, Yasutaka Ueda<sup>1)</sup>, Sung-Soo Yoon<sup>16)</sup>, Ido Paz-Priel<sup>5)†</sup>, Alexandre Sostelly<sup>2)†</sup>

<sup>1)</sup> Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan, <sup>2)</sup> F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland, <sup>3)</sup> Genentech, Inc., South San Francisco, USA, <sup>4)</sup> Roche Innovation Center, Munich, Germany, <sup>5)</sup> Osaka University Hospital, Osaka, Japan, <sup>6)</sup> Tokyo Medical University, Tokyo, Japan, <sup>7)</sup> Sumitomo Hospital, Osaka, Japan, <sup>8)</sup> Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital, Seoul, Korea, <sup>9)</sup> Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Osaka, Japan, <sup>10)</sup> University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Germany, <sup>11)</sup> CHU Paris GH St Louis Lariboisiere F Widal Hospital, Paris, France, <sup>12)</sup> University Hospital Essen, Essen, Germany, <sup>13)</sup> Institute of Clinical Transfusion Medicine and Immunogenetics, Ulm, Germany, <sup>14)</sup> Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCSS, Rome, Italy, <sup>15)</sup> Sezione di Ematologia, Univeristia Carrolica del Sacro Cure, Rome, Italy, <sup>16)</sup> Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

\*These authors contributed equally to this work. †Co-senior authors

E-2. 発作性夜間ヘモグロビン尿症に対する新型コロナウイルスワクチンの有効性と安全性の検討

植田康敬<sup>1)</sup>、高森弘之<sup>1)</sup>、加藤保宏<sup>2),3)</sup>、森田貴義<sup>2),3)</sup>、堤 一仁<sup>1)</sup>、一井倫子<sup>1)</sup>、西村純一<sup>1)</sup>、熊ノ郷 淳<sup>2),3),4),5)</sup>、保仙直毅<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

<sup>2)</sup>大阪大学免疫学フロンティア研究センター 感染病態

<sup>3)</sup>大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器・免疫内科学、<sup>4)</sup>大阪大学先導的学際研究機構

<sup>5)</sup>大阪大学感染症総合教育研究拠点

E-3. 新型コロナウイルス感染症重症例における補体タンパクの解析

尾崎将之<sup>1)</sup>、春日井大介<sup>2)</sup>、西田樹生<sup>1)</sup>、中村元気<sup>1)</sup>、安田祐真<sup>1)</sup>、井上卓也<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>小牧市民病院 救急集中治療科、<sup>2)</sup>名古屋大学医学部附属病院 救急科

奨励賞表彰・閉会の辞

16:55～17:00

日本補体学会 理事長 井上徳光

第58回日本補体学会学術集会 集会長 大谷克城



## Modern Complement Analysis –Clinical relevance and quality control

Michael Kirschfink

Institute of Immunology, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

Complement not only plays a key role in host microbial defence but also modulates the adaptive immune response through modification of T- and B-cell reactivity. Moreover, a normally functioning complement system participates in haematopoiesis, reproduction, lipid metabolism and tissue regeneration. Due to its powerful inflammatory potential multiple regulatory proteins are needed to prevent potential tissue damage. In clinical practice, besides complement deficiencies, dysregulation and overactivation of the complement system is a major cause of a variety of inflammatory and autoimmune diseases ranging from nephropathies, AMD, SLE, to graft rejection, sepsis and multi-organ failure. The clinical importance is reflected by the recent development of multiple complement targeting drugs with a broad spectrum of indications. Therefore, proper complement testing for

diagnosis and monitoring the impact of therapy is needed. The most common analytical methods for quantitation or activity will be presented, but also challenges for the clinical laboratory in measuring the complement system. The complexity and increasing clinical demand has been met in the last decade by efforts to improve the standardization between laboratories, facilitated by a committee for quality assessment and standardization in complement analysis, affiliated to the International Complement Society (ICS, <https://www.complement.org/committee>) and the International Union of Immunological Sciences (IUIS). Modern complement testing allows a comprehensive insight into deficiencies and the activation state of the system. This in turn enables clinicians to better define disease severity, evolution and response to therapy.

## 検査・測定法の標準化と基準範囲の設定

伊藤 喜久

永寿総合病院臨床検査科

Standardization of protein assays and setting their reference intervals

Itoh Yoshihisa

Clinical laboratory, Eiju General Hospital, Tokyo

検査・測定法の標準化は世界中の検査測定結果の一致をゴールとする持続的な国際協力活動である。世界中の医療の現場での検査値の利用を確かなものにするための基盤創りをなす。この実現には、まず検査室での精度保証システムの考え(精度保証リング)に従い、検査前、検査測定、病態解析の3つの stage から検査値の質の向上が目指される。検査前では検査値の“劣化”を防ぐために、項目ごとに至適サンプル採取法、保存法などを事細かく設定する。補体検査ではこの Stage の検討が検査の成否を左右すると言っても過言ではない。検査測定では精密度を高めることに主眼が置かれる。病態解析では患者病態と符合しない測定結果にしばしば遭遇する。検査前、測定検査に立ち戻り総合的な再検討を行い、病態特有変化を絞り込む。一方、検査室間でのバラツキは測定システム(機器、試薬、測定原理など)の微妙な相違を反映する。従って測定結果の一致を目指し、正確度を高める標準測定体系(reference measurement system)の確立が必須となる。すなわち、構造、物性が定められ正確に表示値が設定された一次標準物質(メートル原器に相当)を置き、さらにサンプルベースの二次標準物質を用意し、定められた測定条件下で一次標準物質の表示値が、二次物質、各システムの検量物質を経て、最終的にサンプルまでリレーされることで最終的に測定値の共有、標準化が実現する。正確度の

評価は、検量物質から二次標準品まで遡り表示値が近似するか否か確認が行われる(traceability)。日常の検査項目の精密度の評価は、毎日の検査室で精度管理が、一方、正確度は本邦では医師会、技師会などによる外部精度管理調査により検証と改善が行われている。

基礎研究、測定法開発に当たっても、上記に示した精密度と正確度の両面から、将来の測定標準化も念頭においた研究の実施が望まれる。

筆者は1990年代の血清蛋白国際標準物質 CRM470 (現 ERM—DA470 k/IFCC) の評価検討を皮切りに CRP、シスタチン C、尿アルブミン、 $\beta$ 2-ミクログロブリンなど国内外の免疫学的測定法の標準化に取り組んできた。CRP のように実現したものから、CA19-9 抗原のようにどう転んでも不可能なものまで様々である<sup>1)5)</sup>。構造と物性が成否に深く関わり、一般的に分子量が低く、単体で重合あるいは他の成分と複合体を形成しない、保存安定性が高い成分では、より実現性が高まる。たとえ標準化が難しくても乖離の根拠を示し harmonization としてできる限り一致を目指すことが大切となる。抗原検査に比べ抗体活性検査、生物活性検査は扱いが極めて難しい。

現実の世界では、血清 CRP や尿アルブミンのように保険診療が認められ、臨床的意義が高く検査数の多く、収益が見込まれる項目は企業が次々と assay を上市し、これに伴い測定システム間/検

査室間の測定値の乖離が広がってくる。このような成分は国際標準化の対象となりやすい。大学など公的施設が仲立ちとなりプロジェクトが立ち上げられ、**priority, originality** を尊重して最初に開発、上市した測定システム、あるいは数ある中で **performance** の高いシステムを選択し“仮の基準参照法”として定め、標準物質、精製品、血清、血漿などを配布してシステム間での正確度、精密度を比較検討する方法がとられる。測定値を単に合わせるものから、標準測定体系を構築して完全一致を目指す本格的なものまで様々である。実施に当たっての重要な目安は、**log-log scale** で、倍々希釈した標準物質、検量物質、サンプルが完全に原点を通過して重なり合うことである。他社との比較から自身の測定システムの課題を知る最良の機会でもあり、実はこれが測定値のバラツキの縮小の向上に大きな力となる。

補体系の測定は質量濃度と生物活性測定の2本柱から成る。3つの異なる補体活性の経路の様々な過程から無数の促進、抑制物質、それらの複合体、分解産物が出現、消長する。補体測定意義の解明は無限の世界が広がっており、測定標準化は萌芽的段階にあると言ってよい。

測定標準化が実現されて初めて基準範囲（旧名正常値）設定の道が開かれる。基準範囲は健常者の濃度分布で、中央値を含む95%の範囲を含む下限値から上限値までの範囲と定義される。基準範囲の設定法は山口大学の市原清志教授により確立された国際基準による<sup>6)</sup>。アンケート調査により心身共に日常生活に支障がなく、検査値にほとんど異常が認められない者が候補者として選ばれ、正規分布、非正規分布別に設定される。年齢、性、BMI、生活習慣(喫煙、飲酒)、地域、民族などが影響因子となりうる。統計学的方法を駆使して、成分ごとにこれらとの関連性明らかにすることで、病態異常とも重なりあう基準範囲を設定することで、健常者の検査値をより深く学び直し、疾

病の早期発見、予防に資することも可能となる<sup>7)</sup>。

以上、測定法の標準化から基準範囲の設定まで詳述したが、血清蛋白の免疫測定法の測定標準化と基準範囲の設定についてERM-DA470関連成分を中心にC3c,C4も含め具体例をお示しし、これからの測定標準化の新たな流れも探索してみたい。

[文献]

- 1) Itoh Y. et al. J Clin Lab Analysis. 11: 349 (1997).
- 2) Yoshihisa Itoh. et al. Clin Chim Acta. 413: 175 (2012).
- 3) Itoh Y, Ichihara K. Clin Chem Lab Med 39: 1154 (2001).
- 4) 栗原 由利子. 他、臨床化学 50:385 (2021)
- 5) Kiyoshi Ichihara et al. Clin Chem Lab Med. 45: 1232 (2007).
- 6) Kiyoshi Ichihara et al. Clin Chem 54: 356 (2008)
- 7) Takeshi Nishimura. et al. Diabetes Res Clin Pract 127:132 (2017).

## これまでの補体検査の取り組み

北村 肇

元 神戸常盤大学

半世紀前の補体シンポジウム黎明期、補体検査は‘血清補体価’で始まった。感作ヒツジ赤血球 (EA) に対する検体(血清)の溶血活性を測定するもので、古典経路を介する膜侵襲複合体 (MAC, C5b-9) 形成能を指標としている。試験管内の EA の 50% を溶血させる活性を 1 単位として、検体中の単位体積当たりの活性として表現するため CH50 を単位としたが、現在ではこの測定法自体が CH50 と呼ばれている (以下、CH50)。C1~C9 の活性を一括で測定するため、異常値を示した場合の要因は不明であるが、補体のスクリーニング検査としては有用である。当時、多くの研究室や病院検査室でも臨床的意義を求めて測定され、SLE などの疾患で測定値が低下することが知られるようになった。測定法自体は、試験管からマイクロプレートへの溶血系の少量化が進み、ワンポイント法も採用された。

一方、血清タンパクの濃度を、各々の特異抗体を用いた免疫沈降反応によって測定することが可能となり、C3 や C4 をゲル内沈降反応で測定する法がコマーシャルにも利用できるようになった。従って各タンパクの抗原性を指標としている。この方法は、後に ELISA 法など、より鋭敏で高再現性のものが開発され頻用されている。

一般の検査室では、これら、CH50、C4 及び C3 のタンパク測定の設定の測定法が補体測定の標準となり、低 CH50 値を示す症例の活性化経路の推定も可能になった。

私が所属したラボでは、各補体成分の活性をも測定できた。intermediate cell と呼ばれる、一部の補体成分が反応している EA と精製補体成分を用いて測定するもので、特殊な reagent を必要とし且つ手技が煩雑であったためか、一般には採用されなかった。C3, C4 以外の補体関連成分のタンパク濃度も測定できたので、これらを組み合わせると、検体中の補体状況を大凡明らかにすることができた。

これらの補体測定値から、各症例の補体異常の原因を明らかにするには、以下のいくつかの要点がある。

### タンパク濃度と活性値の乖離

SLE などで in vivo で補体活性化が起こると、古典経路なら C4 及び C2 の活性化が進む。native の C4 は活性化されて C4b へ、更に iC4b へと分解され、活性を失うが、抗原性は残る。但し、これら分解産物は肝臓で速やかに分解されるため、検体中の C4 の活性値とタンパク濃度はほぼ平行する。一方 cold activation 現象では、in vitro で活性化されるため分解産物は代謝されずに残り、活性は低下しても、抗原性は保たれ、タンパク濃度としては減少しない。cold activation 現象

当初‘血清と血漿の補体価の乖離’として知られた現象である。後にそのメカニズムは、採血後低温で (常温でも) 検体中に形成される cryoglobulin によって、激しく古典経路が活性化されるものであることが判明した。C 型肝炎患者に多く見られる。血漿で、CH50 値が低下しないのは、抗凝固作用のキレート剤が Ca イオンの働きを抑え、補体活性化が抑

制されているからである。一般の病院検査室で採血に用いられる EDTA 血漿では問題ないが、クエン酸血漿では（血液凝固は抑えても）補体活性化を十分抑えることができないことが多く、注意を要する。血清と血漿の CH50 値の乖離及び C4 の活性値とタンパク濃度の差が特徴的である。

#### C9 欠損症

種々の補体成分欠損症を見つけて来たが、中でも C9 欠損症は特異である。多くの補体成分の欠損症では、C5b-9 複合体 (MAC) を形成できないため、血清 CH50 値はゼロあるいはゼロに近い。例外は C9 欠損症で、CH50 値は正常の 30% 程度の値を示す。これは、CH50 測定に用いる通常の GVB 緩衝液中では、C9 がなくても、C8 迄反応した EAC1-8 はある程度の溶血が進むからである。このとき、GGVB などイオン強度の低い緩衝液では、EAC1-8 の溶血は抑制される。この緩衝液による CH50 値の差は C9 欠損症に特徴的で、C9 欠損症のスクリーニングや診断に用いられる。C9 欠損症は、日本人では高頻度であること、及び多くは無症状であることも特徴的である。

筆者は、古くは大阪府立成人病センター、後に大阪府立看護大学医療技術短大部や神戸常盤大学で、全国からの補体精査依頼を受けて、測定・解析に関わって来た。前述の溶血活性や各補体タンパクの測定を含めた種々の測定法を駆使することによって、解析して来た。その内、2007 年から 2014 年の 7 年間（神戸常盤大学）では、依頼件数計 356 例のうち

測定に至ったのは 194 例であり、その結果、63 例は cold activation 現象を含む古典経路活性化、9 例は第 2 経路活性化、42 例は欠損症（C1q 欠損 2 例、C3 欠損 2 例、C5 欠損 1 例、C6 欠損 2 例、C7 欠損 4 例、C9 欠損 31 例）であった。

このように、我が国の補体文化にある程度貢献できたとは思いますが、今世紀に入ってから、我々の手法では不十分であり、新しい測定法の開発の必要性を痛感するに至った。主たる要因は、新しいタイプの補体関連疾患の登場である。即ち、aHUS、SIRS (ショック)、動脈硬化、血栓形成性腎炎、加齢黄斑形成などの疾患である。これらは、患者の局所で起こる補体活性化が疾患形成に与るものであり、従って抗補体剤が有効であることが多い。確かに補体活性化による補体関連疾患ではあるが、CH50 値は大きく低下しない。そのため、CH50 値異常から始まる、これ迄の手法では対応できないことが多い。

以上より、補体関連疾患における、補体活性化の病態への参加を解析するには、これ迄の手法では不可能であり、新しい測定法・検査法の開発が期待される。鋭敏で、再現性が高く、可能ならば活性化の局所をも特定できる方法が望ましい。実現すれば補体関連疾患の予防も可能となる筈である。

## 日本補体学会における補体検査体制確立をめざして

井上 徳光<sup>1)</sup>、日高 義彦<sup>1,2)</sup>、大谷 克城<sup>3)</sup>、・若宮 伸隆<sup>3)</sup><sup>1)</sup>和歌山県立医科大学 分子遺伝学、<sup>2)</sup>篠ノ井総合病院 小児科 <sup>3)</sup>酪農学園大学 農食環境学群

Establishment of Complement Examination System by Japanese Association for Complement Research

Norimitsu Inoue<sup>1)</sup>, Yoshihiko Hidaka<sup>1,2)</sup>, Katsuki Ohtani<sup>3)</sup> and Nobutaka Wakamiya<sup>3)</sup><sup>1)</sup> Molecular Genetics, Wakayama Medical University, <sup>2)</sup> Pediatrics, Shinonoi General Hospital<sup>3)</sup> Food and Health Studies, Rakuno Gakuen University

日本の補体検査は、これまで、北村肇氏を中心としたグループによって支えられてきた。しかし、補体の異常な活性化を制御する抗補体薬の適応拡大によって、補体の異常な活性化によって発症する疾患の適切な診断の必要性が高まり、補体の遺伝子検査、タンパク質検査の充実、補体の関わる疾患の知識の啓発が必要となってきた。そこで、2013年に補体研究会の会長に就任した若宮が中心となって、一般社団法人日本補体学会は、日本の補体検査体制の確立を目指して、研究プロジェクト「新しい補体検査システムの構築による補体関連疾患の包括的登録と治療指針確立」を立ち上げ、2015年から開始した。本プロジェクトは、(1) 補体遺伝子検査システム、(2) 補体タンパク質検査システム、(3) 患者登録システム、(4) 医療関係者のサポートシステムの4つの柱を確立することを目指した。(1) 補体遺伝子検査システムでは、次世代型シーケンシングシステム(NGS)による網羅的な遺伝子検査を立ち上げた。補体遺伝子のうち、CFH領域は極めて相同性の高い領域が多いこと、C4遺伝子はcopy number variation(CNV)があることなどから、そのような遺伝子ではショートリードのシーケンシングシステムの限界が明らかになった。そこで、日本補体学会では、NGSで解析困難な遺伝子の解析をサポートしている。現在、補体の遺伝子検査は保険収載され、日本補体学会は、か

ずさDNA研究所での補体遺伝子検査の構築を推進し、名古屋大学と共同でサポートするaHUSと、日本免疫不全・自己炎症学会と共同でサポートする2つの補体欠損症パネル検査のサポート、相談、更なる解析に対応している。(2) 補体タンパク質検査システムでは、酪農学園大学の大谷のグループと健常者の補体因子の基準値の作成を行ない、2016年から毎年、世界の補体検査標準化プロジェクトに参画し、10項目に関して、年2回の外部評価を受けている。特に、補体制御異常による疾患に対して、C3, C4, CH50に加え、世界標準の20項目以上の検査の確立が重要であると考えられる。さらに、最近、自己抗体により発症する疾患に対しても補体経路の様々なステップをターゲットにした抗補体薬の適応が拡大しており、バイオマーカーとしての補体検査の重要性が増している。今後、遺伝子検査と同様に、海外で行われているような持続可能な補体検査システムの構築が必須と考えられる。さらに、(3)(4)の柱を目指して、日本補体学会や日本免疫不全・自己炎症学会を通して、補体疾患に対する依頼・相談をうけ、和歌山県立医科大学を中心に対応している。また、aHUSの遺伝子検査に関しては、名古屋大学と協力して対応している。今後、補体検査を充実するだけでなく、これらのサポートシステムも持続可能なシステムへと発展させていく必要がある。

## 生体防御に關与する動物レクチン (MBP) の研究に携わって

川崎 敏祐

立命館大学上席研究員, 京都大学名誉教授

A retrospect of mannan-binding protein research

Kawasaki Toshisuke

Visiting Senior Researcher, Ritsumeikan University,

Professor Emeritus, Kyoto University

動物レクチンは動物体内に含まれる糖鎖認識タンパク質の総称である。1970年代に米国 NIH の G. Ashwell らによるガラクトース残基を認識する肝細胞表面の受容体タンパク質 (Ashwell 受容体とも呼ばれる) の発見を契機として広く使われるようになった。私は、この受容体タンパク質の物理化学的性質の解析を担当したが、帰国後は、Ashwell 受容体の研究方法をそのまま適用し、マンノース残基と結合するレクチンを探索した。様々な複合糖質をプローブとして用いたが、やがて、酵母マンナンに対する強い結合活性を動物肝臓に見出した。ウサギ肝臓よりレクチンを精製し MBP (mannan-binding protein) と名づけた<sup>1)</sup>。ところが、精製した肝臓 MBP はガラクトース受容体とは異なり、細胞内の ER (小胞体) や Golgi 装置の内腔に含まれ、糖タンパク質の生合成中間体と結合する性質を示した。

血清 MBP は偶然に発見された。すなわち、この肝臓 MBP を動物に免疫し、抗体の作成を試みた折、コントロールとして用いた非免疫動物の血清に高い MBP 活性が観察されたのである。ほどなく、ヒト血清から高純度の MBP を精製することにも成功した<sup>2)</sup>。血清 MBP の機能解析には時間を要したが、やがて、血清 MBP は、補体成分 C1q、補体結合タンパク質であるコングルチニンと同様に、分子内にコラ

ーゲン様構造を持ち、且つ、同様のオリゴマー構造を形成する大変特徴的なタンパク質であることが見出された。MBP もまた補体系と関係している可能性が考えられたのである。そこでまず、MBP が補体系を活性化する仮説を検証した。酵母マンナンをコートしたヒツジ赤血球に MBP を結合させ、モルモット補体で処理し、溶血の程度を測定するシンプルな系を構築した。実験の結果は、予想通り強い溶血反応が観察された。また、この反応は、抗体を介する古典経路を特徴づける補体成分である C4 に依存することも明らかにされている<sup>3)</sup>。高度に進化した動物 (ヒト) の免疫応答機構に糖鎖認識機構の中心をなすレクチンの関与が示されたことには驚きと感動を覚えた。これらの MBP に関する研究が、補体領域の発展に多少とも貢献できたとすれば望外の喜びである。なお、MBP は MBL (mannan or mannose binding lectin) とも呼ばれている。

[文献]

- 1) Kawasaki Toshisuke et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 81:1018 (1978)
- 2) Kawasaki Nobuko et al. *J. Biochem.* 94:937 (1983)
- 3) Kawasaki Toshisuke et al. *J. Biol. Chem.* 262: 7451 (1987)

## 補体レクチン経路の発見：MASP と Ficolin

藤田 禎三

福島県立総合衛生学院免疫学

## Role of MASP and Ficolin in the complement lectin pathway

Teizo Fujita

Fukushima Prefectural General Hygiene Institute

レクチン経路の初期の研究は、川寄敏祐らによる MBL (mannose binding lectin:マンノース結合レクチン) の発見と、川上正也らによるサルモネラ菌に反応する因子の発見に始まる。松下と藤田は、1992年に、ヒト血中の MBL に結合する新規セリンプロテアーゼを発見し、MBL associated serine protease (MASP) と命名した<sup>1,2)</sup>。この発見は、MBL が非自己の糖鎖表面を認識することに伴い、これと複合体を形成する MASP が活性型に転換し、活性型 MASP が補体成分 C4、C2 を活性化するという新たな補体レクチン経路の発見をもたらした<sup>2)</sup>。当初、MASP は1つのプロテアーゼであると考えられていたが、2番目の MASP が発見され、はじめの MASP は MASP-1、次が MASP-2 と呼ばれ、その後、3番目の MASP-3 も発見された。MASP の遺伝子構造を調べると、MASP-1 と MASP-3 は同じ遺伝子の選択的スプライシング産物であり、MASP-2 は別の遺伝子に由来することが示された<sup>2)</sup>。レクチン経路は古典的経路と類似しており、MBL と C1q は、共に認識部位とコラーゲン領域を持つ。また、C1r が C1s を活性化するように、MASP-1 が MASP-2 を活性化すると考えられてきた。事実、欠損マウスを作成すると、MASP-1 が MASP-2 を活性化し、更に C4 と C2 を活性化することが判明した。機能がしばらく不明であった MASP-3 は第二経路の D 因子を活性化することから<sup>3)</sup>、レクチン経路と第二経路は密接に関連して進化してきたことが示唆される。

レクチン経路に関するもう一つの重要なことは、第二の認識分子として、新たに ficolin (フィコリン) を発見したことである。ficolin は、MBL と同様にコラーゲン領域を持つが、いわゆる糖鎖認識領域 (carbohydrate recognition domain: CRD) はなく、代わりにフィブリノーゲン様構造がレクチン活性を持っている<sup>2)</sup>。ヒトには3種類のフィコリンが同定され、発見された順番に、ficolin-1、-2、-3 (ficolin-M、-L、-H) と名付けられている。著者らは、3種類すべてのヒトフィコリンが、細菌や他の標的に結合し、MASP を介してレクチン経路を活性化することを示した<sup>2,4)</sup>。また、フィコリン欠損マウスでは、欠損に伴い血液による細菌増殖抑制能が低下しているとともに、肺炎双球菌感染での致死率が、野生型に比べると大きく上昇することが明らかになった<sup>4)</sup>。このようにフィコリンも感染防御に重要な働きをしており、特に MBL 欠損症ではその役割は大きいと考えられる。

## [文献]

- 1) Matsushita M, Fujita T. *J Exp Med* 176:1497-1502. 1992.
- 2) Fujita T. *Nat Rev Immunol* 2:346-353 2002.
- 3) Hayashi M, et al. *J Immunol* 203:1411-1416 2019.
- 4) Endo Y, et al. *Int Rev Cell Mol Biol* 316:49-110 2015.

## 新規コレクチンの生態での役割について

若宮 伸隆<sup>1)</sup>、大谷 克城<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>酪農学園大学 特任研究員、<sup>2)</sup>酪農学園大学 臨床栄養学

Analysis of physiological roles with collectins.

Nobutaka Wakamiya<sup>1)</sup>, Katsuki Ohtani<sup>2)</sup>,

<sup>1)</sup> Specially Appointed Professor, Rakuno Gakuen University,

<sup>2)</sup> Clinical Nutrition, Rakuno Gakuen University

C型レクチンの仲間、分子内部にコラーゲン様構造をもつたんぱく質は、その構造上のユニークさからコレクチンと呼ばれるようになった。そのもっとも有名な分子は、川崎らによって発見されたマンナン結合タンパク質/レクチン (mannan/mannose-binding protein/lectin=MBP/MBL) である。本分子が、糖鎖を有する病原体に結合することにより生体防御に関与していることがヒトで明らかになり、糖鎖を介する生体防御という概念が提唱され、自然免疫の概念とともに、糖鎖生物学というジャンルが開拓された。MBL 発見後、肺のサーファクタントタンパク質 A, D (SP-A (surfactant protein A), SP-D (surfactant protein D)) が発見され、近年逆遺伝子法により、3つの「新規コレクチン」CL-L1 (collectin liver 1), CL-K1 (collectin kidney 1), CL-P1 (collectin placenta 1) が報告され、現在では6種のコレクチン (MBL, SP-A, SP-D, CL-L1, CL-K1, CL-

P1) 分子が明らかになっている。これら6つのコレクチン分子の糖鎖認識領域のアミノ酸配列に基づいて系統樹を作成すると、コレクチンは、「古典的コレクチン」(MBL, SP-A, SP-D) が1つのグループを形成し、これらの共通祖先から分岐する形で3つの新規コレクチン (CL-L1, CL-K1, CL-P1) が位置していることがわかる。コレクチン分子は、生物進化の観点からみると、現在のところ脊椎動物の祖先であるナメクジウオで初めて出現し、その後水生動物である魚類で4種類となり、陸上生物に進化して肺呼吸ができるようになると、新たな2つの肺コレクチン (SP-A, SP-D) が出現したと考えられる。現在、我々は、ヒトでは6つのコレクチン (表 1) の存在を認めるが、本コレクチンは、補体活性化という観点で考えると、補体活性化コレクチンと非補体活性化コレクチンに分けることができる。本講演では、おもに3つの「新規コレクチン」について概説する。

表1 コレクチンの特徴

遺伝子名	古典的コレクチン			新規コレクチン		
	MBL	SP-A	SP-D	CL-L1	CL-K1	CL-P1
染色体位置 (ヒト)	10q11.2	10q22.3	10q22.2-q23.1	8q23-q24.1	2p25.3	18pter-p11.3
(マウス)	MBL-A:14 MBL-C:19	14	14	15	12	18
HUGO COLEC#	1	4	7	10	11	12
分泌/膜タンパク質	分泌	分泌	分泌	分泌	分泌	膜型
組織における発現	肝臓	肺	肺	様々な臓器	様々な臓器	血管内皮
糖結合特異性	GlcNAc > Fuc, Man	ManNAc > Fuc, Mal	Mal > Man, Glc	Man, Fuc, Gal	Fuc > Man Man(α1-2)Man	Gal, GalNAc, Le <sup>x</sup>
レクチンフレーム	Y-N-EPN-E	Y-N-EPA-E	Y-N-EPN-E	Y-N-EPS-E	F-K-EPN-E	Y-N-QPD-E
補体活性化	有	無	無	有	有	有
生物活性	自然免疫	自然免疫	自然免疫 肺の恒常性維持	自然免疫 発生	自然免疫 発生	自然免疫 スカベンジャー受容体

## 寒冷凝集素症と抗補体薬

植田 康敬<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

Cold agglutinin disease and anti-complement therapies.

Yasutaka Ueda<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Hematology and Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine

[はじめに]

寒冷凝集素症 (Cold agglutinin disease: CAD) は自己免疫性溶血性貧血の一つで、自己抗体が体温以下で赤血球を凝集させ、血管外を主体とする溶血を惹き起こす疾患である<sup>1)</sup>。これまで特異的な治療薬が無かったが、新たな抗補体薬の登場により治療戦略が大きく変わりつつある。

[原発性 CAD と寒冷凝集素症候群 (Cold agglutinin syndrome: CAS)]

これまで CAD のうち、原疾患を持たないものは原発性 (特発性) CAD、何らかの疾患に伴うものは続発性 CAD と呼ばれていたが、近年原発性 CAD とされる患者の多くに、これまでに知られているリンパ腫とは異なる B 細胞のクローン性増殖がみられることが明らかとなってきた<sup>2)</sup>。そこでこうしたものを CAD、感染症や悪性腫瘍 (リンパ腫など) に続発するものを寒冷凝集素症候群 (Cold agglutinin syndrome: CAS) とすることが提唱されている。

[CAD の病態]

CAD におけるクローン性の B 細胞のほとんどは IgM kappa を発現し、赤血球膜上の I (i) 抗原を認識する。この IgM 抗体は寒冷凝集素 (CA) と呼ばれ、体温以下で赤血球膜に結合し、赤血球を凝集させる。これにより末梢循環障害がおきるが、同時に赤血球膜上で効率良く補体 C1 複合体を形成し、古

典経路を活性化させる。血液循環の中枢で体温付近まで温度が上昇すると、CA は赤血球から乖離するが、補体活性化は進行し、赤血球膜上に C3b が蓄積する。C3b によってオプソニン化された赤血球は、主に肝臓の kuppfer cell によって貪食され、貧血を来す (血管外溶血)。赤血球膜上の C3b の蓄積が多い場合は補体制御因子 DAF、CD59 では抑えきれず、膜侵襲複合体 (Membrane attack complex: MAC) が形成され、血管内溶血を来す。一方赤血球膜上の C3b が I 因子によって C3d に変換されると、貪食細胞に貪食されにくくなり、溶血に抵抗性となる。なお健康者の IgM のほとんどは 5 量体だが、CA には 6 量体のものも多く含まれる。これらは 5 量体のものに比べ 15~20 倍古典経路を活性化しやすく、CAD の病態形成に寄与していると考えられる。

[CAD における血栓症]

CAD 患者は健康者に比べ予後が悪いと報告されているが、その主因として健康者に比べ 1.7~2.4 倍高い血栓症のリスクが疑われている。血栓症の要因として、血管内溶血による凝固系、補体系、血小板の活性化と相互作用 (crosstalk) が考えられている。

[CAD に対するこれまでの治療]

現在 CAD に対し、寒冷回避以外に標準的な治療法はない。ながらくステロイドが使用されてきたが、副作用が多いものの有効性が低い。リツキシマブの

有効性は 45～54%とされ、比較的副作用が少ないが、完全寛解率が 4～5%と低く、効果の持続が 6.5 ヶ月～11 ヶ月と短い。リツキシマブにベンダムスチンを用いた治療では全奏効率 71～78%、完全寛解率 40～53%、Hb 回復の中央値は 4.0g/dL と有効性が高く、効果持続期間も 88 ヶ月以上と長かったが、Grade3-4 の血球減少を約 33%で認め、高齢者や合併症のある患者では使いにくいという問題点があった<sup>2)</sup>。

#### [CAD に対する抗補体薬]

抗 C5 抗体薬であるエクリズマブが試みられたが、貧血改善効果は限定的で、倦怠感や生活強度の改善は認められなかった<sup>3)</sup>。スチムリマブは C1s に対するモノクローナル抗体薬だが、24 例の前方非盲検単群試験が行われ<sup>4)</sup>、13 例(54%)が Hb 12g/dl 以上への正常化、またはベースラインからの 2g/dL 以上の改善を認め、さらに 6 例 (25%) では 1g/dL の Hb 上昇を認めた。Hb の回復、溶血の指標である LDH、I-Bil の低下はいずれも速やかで、倦怠感の指標である FACIT-fatigue 値も改善も示した。一方で末梢循環障害の改善は明らかでなかった。試験開始前に全例で髄膜炎菌、肺炎球菌ワクチンが接種されたが、

試験期間中重篤な感染症は認められず、自己免疫性疾患の発症も報告されていない。

#### [まとめ]

これまで特異的な治療法が無かった CAD に対して、抗 C1s 抗体薬であるスチムリマブは速やかに貧血を改善し、患者 QOL を改善させることが明らかとなった。今後補体疾患としての CAD に対し、抗補体薬スチムリマブが重要な役割を担うことが期待されるが、B 細胞を標的とした治療薬との位置づけ、あるいは組み合わせなど、今後の臨床現場における知見の集積が重要である。

#### [文献]

- 1) Berentsen S et al. *N Engl J Med* 385(15):1407-19 (2021).
- 2) Berentsen S et al. *Blood* 137(10):1295-303 (2021)
- 3) Roth A et al. *Blood Adv* 2(19):2543-49 (2018)
- 4) Roth A et al. *N Engl J Med* 384(14):1323-34 (2021)

## aHUS(補体介在性 TMA) の実臨床 -鑑別診断と、検査の流れについて-

加藤規利

名古屋大学医学部附属病院 腎臓内科

Clinical practice of aHUS (complement mediated TMA) -Differential diagnosis and laboratory test flow-

Noritoshi Kato

Department of Nephrology, Nagoya University Hospital

aHUS(atypical hemolytic uremic syndrome; 非典型溶血性尿毒症症候群)は、補体介在性 TMA と称され、制御を逸した補体第二経路の異常活性化が発症の原因とされている。本邦において 2013 年に補体終末経路を阻害する抗 C5 抗体薬、エクリズマブが保険適用(効能又は効果(抜粋):非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制)となり、従来の標準的治療としての血漿交換療法と比べ、より病態に即した治療が行えるようになり、治療法のパラダイムシフトが起きた。その一方で aHUS の診断に関しては、臨床的に TMA を発症する疾患群において、ADAMTS13 の活性低下によって診断される TTP, 病原性大腸菌の存在を証明することで診断される STEC-HUS と比較し、直接的にかつ短期間で確定診断に至る方法が確立されておらず、治療法に比べて診断法が遅れている状況が続いている。

臨床的な TMA を呈する症例に遭遇する機会は決して少なくないが、どの様な症例に対して aHUS を疑うのか、またどの様な症例は aHUS ではなく二次性 TMA をより強く考えるのか、実際の症例を通して検討をするとともに、「aHUS らしさ」を定量化する試みを紹介したい。

遺伝学的検査により、補体制御因子の病的バリエーションを検出することが、aHUS の確定診断の一つの

方法として挙げられているが、元来浸透率の低い疾患であり、本質的には患者体内における補体の活性化状態を評価する検査系で診断できることが望ましい。補体第二経路の活性化を *ex vivo* で測定する検査法として、ヒツジ赤血球溶血試験の有用性を報告するとともに、他の類似した補体活性化評価法の現状を述べる。

また、C3, C5a, C5b-9 と言った補体因子の測定が aHUS の診断に対して、他の TMA を引き起こす疾患との鑑別に有益であるか、aHUS 患者や保因者の中で疾患の病勢のフォローアップに利用可能であるのか、文献的考察を含めて検証する。

[文献]

- 1) Yoshida Y, et al. A Novel Quantitative Hemolytic Assay Coupled with Restriction Fragment Length Polymorphisms Analysis Enabled Early Diagnosis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and Identified Unique Predisposing Mutations in Japan. PLoS One. 2017 May 16;12(5):e0178015.
- 2) 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド 2015
- 3) Raina R, et al. Systematic review of atypical hemolytic uremic syndrome biomarkers. Pediatr Nephrol. 2022 Jul;37(7):1479-1493.

## 抗補体療法時代のPNHにおける感染症とリスクマネジメント

川口 辰哉

熊本保健科学大学 保健科学部医学検査学科

Management of potential infection risk in the era of anti-complement therapy for PNH

Tatsuya Kawaguchi

Kumamoto Health Science University, Faculty of Health Science, Department of Medical Technology

[はじめに]

発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)は、免疫細胞の細胞膜上から GPI アンカー型機能分子が欠損することや、しばしば造血不全による白血球減少を認めることから、易感染性を呈することが知られている。さらに、first-in-class の抗補体薬 eculizumab<sup>\*</sup> が PNH 治療薬として 2010 年に上市されたことで、新たに髄膜炎菌など Neisseria 属菌による感染症リスクが高まった。本セミナーでは、eculizumab 導入後約 10 年間の髄膜炎菌感染症の疫学情報や症例検討による病態理解、感染予防や発症後対応などリスク最小化の方策について概説する。

※ソリリス<sup>®</sup>の効能又は効果(抜粋): 発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制

[方法]

主な疫学情報に関しては、本邦の侵襲性髄膜炎菌感染症の感染症動向調査<sup>1)</sup>および製薬企業の安全性情報より入手した<sup>2)</sup>。

[結果および考察]

## ・本邦における髄膜炎菌感染症の疫学

髄膜炎菌はグラム陰性双球菌であり、莢膜多糖体の抗原性により 13 の血清群に分類されるが、特に A、B、C、X、Y、W 群の 6 種類が臨床的に問題となる。感染様式はヒトからヒトへの飛沫感染であり、鼻咽頭粘膜に定着した後、一部の感受性宿主が敗血症や髄膜炎を発症する。このような侵襲性髄膜炎菌感染症(invasive meningococcal disease: IMD)は、感染

症法では 5 類感染症として全数把握が義務付けられており、2014 年 4 月から 2017 年 10 月までの 4 年 7 ヶ月で 160 例が報告された<sup>1)</sup>。発症年齢は 0~90 歳代と幅広く、乳幼児、15~19 歳、40~70 歳で比較的多く認められ、24 例(15%)が届出時に既に死亡していた。血清群では、Y 群 75 例(46.7%)、B 群 15 例(9.4%)、C 群 13 例(8.1%)、W 群 5 例(3.1%)の順で多かったが、検査未実施が 44 例(27.5%)と比較的多いため、正確な比率は不明である。髄膜炎菌感染症の発症リスクには、宿主要因として補体欠損(先天性や抗補体薬)、二次性補体低下(肝硬変や自己免疫疾患)、無脾症、HIV 感染症、喫煙など、環境要因として密集・集団生活、流行地への旅行、曝露機会の多い職業(検査技師など)が知られているが、学生寮等での集団発生事例が散見されるものの<sup>3)</sup>、発症の背景因子については十分な分析はなされていない。

・ eculizumab 治療における髄膜炎菌感染症の実態  
eculizumab 治療中の IMD 発生については製造販売後安全情報が最も正確に実態を反映している<sup>2)</sup>。2020 年 4 月 1 日時点において全世界で約 58,170.5 人年の eculizumab 曝露を認め、IMD 発生が 173 症例/200 件であったことから、その発生頻度は 100 人年あたり 0.30 と推定されている。99 症例で血清群が判明し、B 群(42 例/42%)が最多であり、Y 群(16 例/16%)、分類不能(13 例/13%)、C 群(10 例/10%)、W 群(8 例/8%)、A 群(1 例/1%)と続く。eculizumab 投与前には 4 価髄膜炎菌ワクチン(MenACWY)の接

種が義務付けられているが、ワクチン効果が期待される血清群でも発症している点に注意が必要である。その理由としては、抗体獲得が不十分である可能性や、eculizumab による補体介在性殺菌効果の抑制（MAC 形成阻止や C5a 産生抑制）が考えられる。なお、分類不能(non-groupable)は莢膜多糖体を持たない髄膜炎菌であり、通常は病原性が低いとされているが、eculizumab 投与下では起因菌となり<sup>4)</sup>、一部で重症化する可能性がある<sup>5,6)</sup>。一方、本邦では少なくとも PNH と aHUS が 2 例ずつ計 4 例が eculizumab 治療中に IMD を発症し、ワクチンでカバーできない B 群が 2 例、日本で頻度が高い Y 群が 2 例であった<sup>7)</sup>。残念ながら 4 例中 2 例が死亡している。

#### ・症例からの教訓

IMD の初発症状は、発熱など非特異的的症状であることが多く、しばしばインフルエンザなどと鑑別が難しく早期診断は困難である<sup>8)</sup>。しかも、発症後早期に副腎不全など多臓器障害を伴う劇症型 (Waterhouse-Friderichsen 症候群) に至れば救命は困難となる。実際に、eculizumab 治療中に IMD を発症した症例の臨床経過を詳細に検証してみると、救急外来で主治医以外が対応するために初期判断が遅れることが重症化要因の一つになっている可能性が指摘できる<sup>5,7)</sup>。

#### ・髄膜炎菌感染症のリスク最小化策

抗補体薬は PNH や aHUS だけでなく、自己免疫性神経疾患にも適応が拡大され、髄膜炎菌感染症のリスク最小化の重要性が広く認知されつつある。学会からも注意喚起がなされ、リスク最小化の方策が提示されている。その中では、主治医以外でも適切な診療が可能となるような「確実な診療体制の確保」が強調され、ワクチン接種や患者来院時の対応など「予防・治療」に関する具体的指針が示されている。しかし、課題も残されており、本邦では血清型 B 群に対するワクチン導入が遅れており、unmet medical need となっている。

#### ・その他の Neisseria 属感染症

致死性の高い髄膜炎菌感染症に注意が行きがちだが、同じ Neisseria 属である淋菌<sup>10)</sup>や非病原性 Neisseria 属菌による菌血症が報告されている<sup>11)</sup>。初期症状は IMD と類似しており、初期対応も IMD と同様で問題はない（血液培養後直ちにセフトリアキソン投与）。ただし、淋菌感染症はパートナーを治療しないと再発する可能性があり、稀だが薬剤耐性にも注意を払う必要がある。

#### [結論]

抗補体療法と IMD リスク最小化対策は表裏一体である。

#### [文献]

- 1) 国立感染症研究所... *Infectious agents surveillance report (IASR)*. 39 (1):1 (2018)...
- 2) アレクシオンファーマ合同会社. 適正使用ガイド. ソリリス. 視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD)... (2021)
- 3) Zekiye N. et al. *Vaccine*. 39:2177 (2021)
- 4) McNamara LA. et al. *Am J Transplant*. 17:2481(2017)
- 5) Nolfi-Donagan D. et al. *Emerg Infect Dis*. 24 :1561 (2018)
- 6) Hall V. et al. *Med J Aust*. 208:478 (2018)
- 7) アレクシオンファーマ合同会社. ソリリス点滴静注 300mg の安全性情報 - 第 3 報 - 2020. [https://soliris.jp/-/media/soliris\\_jp/document-slide/sol\\_safety3.pdf](https://soliris.jp/-/media/soliris_jp/document-slide/sol_safety3.pdf) (2022 年 6 月 23 日最終アクセス)
- 8) Thompson M. et al. *Lancet*. 367:397 (2006)
- 9) 日本血液学会. ソリリス使用時の注意・対応事項. (2018) [http://www.jshem.or.jp/uploads/files/medical/2\\_0180424%20Soliris.pdf](http://www.jshem.or.jp/uploads/files/medical/2_0180424%20Soliris.pdf) (2022 年 6 月 24 日最終アクセス)
- 10) Saito M. et al. *Int J Gen Med*. 13:403 (2020)
- 11) Crew P. et al. *J Infect*. 78:113 (2019)

## 魚類における C3 の細胞内活性化の可能性

又吉百音<sup>1)</sup>、長澤貴宏<sup>2)</sup>、柚本智軌<sup>2)</sup>、中尾実樹<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>九州大学大学院生物資源環境科学府、<sup>2)</sup>九州大学大学院農学研究院

Examination of intracellular activation of the third complement component (C3) in bony fish.

Mone Matayoshi<sup>1)</sup>, Takahiro Nagasawa<sup>2)</sup>, Tomonori Somamoto<sup>2)</sup> and Miki Nakao<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Graduate School of Bioresource and Bioenvironmental Sciences, and

<sup>2)</sup> Faculty of Agriculture, Kyushu University

### [はじめに]

近年、補体系の中心成分 C3 がヒト CD4 陽性 T 細胞で産生され、細胞内でカテプシン L によって活性化型に変換されることが報告されている。哺乳類で発見されたこの細胞内 C3 活性化は、細胞のエネルギー代謝と関連した恒常性維持メカニズム<sup>1,2)</sup>として、生体防御よりも起源の古い機能であると提唱されている<sup>3)</sup>。しかしながら、細胞内 C3 活性化の系統発生的な検討は全く行われていない。そこで本研究では、細胞内 C3 活性化の系統発生とその下等脊椎動物における生理機能を解明するために、コイ末梢血白血球 (PBL) 中の C3 およびその活性化断片の検出を試みた。

### [方法]

ヘパリン処理コイ末梢血から Percoll 密度勾配遠心 (比重 1.078 g/mL) によって分離した白血球を、PBS で洗浄後、10% (w/v) TCA で固定した。さらにアセトンで洗浄・脱水後、Laemmli sample buffer で可溶化 (95°C, 5 分) し、ウエスタンブロッティングに供試した。使用した一次抗体として、抗 C3 (H, S アイソタイプ)  $\alpha$  鎖特異的ポリクローナル抗体、抗 C3-H1  $\alpha$  鎖モノクローナル抗体 (3H11 および 3C38)、および抗 C3-S  $\beta$  モノクローナル抗体 (5C7)<sup>4)</sup> を用い、化学発光法で抗原バンドを検出した。

一方、末梢血白血球から検出された C3 断片が、細胞外から取込んだ C3 に由来する可能性を検討するために、ビオチン標識した C3 を末梢血白血球とインキュベート後、ウエスタンブロッティングで C3 断片を酵素標識ストレプトアビジンで検出した。

### [結果]

末梢血白血球から、C3-H1 の  $\alpha$  鎖断片 (47kDa, 44 kDa, 25 kDa) および C3-S の  $\beta$  鎖 (66 kDa) が検出された。しかしながら、非活性化型 C3 に対応するインタクトな  $\alpha$  鎖は全く検出されなかった。また、検出された C3 断片は、C3b, iC3b, C3d のいずれにも対応しないサイズであった。さらに、C3 断片化パターンは、カテプシン L 阻害剤 (Calpain inhibitor II) で細胞を予め処理しても全く変化しなかった。さらに、ビオチン標識 C3 とインキュベートした細胞から、標識 C3 の  $\beta$  鎖が検出されたことから、末梢血白血球は細胞外から C3 を取込むことが判明した。

### [考察]

哺乳類の T 細胞内では C3a や iC3b が検出されているが、コイ白血球には認められなかったことから、魚類の細胞内で断片化された C3 が哺乳類と同様の機能を果たす可能性は低いと推察される。

## [結論]

- 1) コイ白血球に C3 が存在するが、体液中の補体活性化とは異なる限定水解で断片化されており、未活性化型はほとんど残っていない。
- 2) この限定水解はヒト T 細胞での報告とは異なり、CTSL 以外の未同定のプロテアーゼによる。
- 3) 上記実験でコイ白血球から検出された C3 分解産物は、細胞外から取込んだ C3 に由来する可能性が示唆された。
- 4) 哺乳類で認められた C3 の細胞内活性化は、進化的にはあまり保存されてはいないと考えら

れる。

## [文献]

- 1) Reichhardt M. P., Meri S. *Semin. Immunol.* 38: 54 (2018).
- 2) Kunz N, Kemper C. *Front. Immunol.* 12: 629986 (2021).
- 3) Liszewski M. K. et al. *Mol. Immunol.* 84: 2 (2017).
- 4) Ichiki S et al. *Dev. Comp. Immunol.* 38: 10 (2012).

## C5a 受容体阻害薬によるラット小腸移植におけるマクロファージへの影響

當山千巖、前田 晃、高瀬洪生、古形修平、江口 寛、上野豪久、正嶋和典、  
 神山雅史、奥山宏臣、宮川周士  
 大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科

Effects of a C5aR-antagonist on macrophage in an intestinal rat transplant model  
 Chiyoishi Toyama, Akira Maeda, Koki Takase, Shuhei Kogata, Hiroshi Eguchi, Takehisa Ueno, Kazunori Masahata,  
 Masafumi Kamiyama, Hiroomi Okuyama, Shuji Miyagawa  
 Department of Pediatric Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine,

[はじめに]

小腸移植は、腸管不全患者に対する治療であるが、小腸のもつ免疫原性により拒絶反応が強く、易感染状態となる。このため明確な予後改善に至っておらず、更なる免疫抑制剤の開発が必要とされている。現在の小腸移植後の免疫抑制剤は、他の臓器と同じく、カルシニューリン阻害薬等によるリンパ球の制御に主眼がおかれており、小腸移植における各免疫細胞の役割や制御については不明な点が多い。

一方、補体因子 C5a は、免疫細胞上の C5a 受容体 (C5aR1) を介して移植免疫のアロ反応を促進する事が明らかになってきている。また、免疫細胞の中でも、自然免疫系細胞の好中球やマクロファージでは C5aR1 を高発現している。これらの事実を踏まえ、我々は昨年の学会に引き続き、C5a 受容体阻害薬 (C5aR1 阻害薬、PMX53) を使用して、小腸移植における拒絶抑制効果を検証するとともにマクロファージに及ぼす影響を更に解析した。

[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。モデルは、コントロール群、非治療群、PMX53 投与群とした。PMX53 の投与方法は、術当日から術後 7 日目まで 2mg/kg を腹腔内投与とした。まずグラフト生存期間を比較し、次に移植後 6 日目に組織学的評価として腸管の HE 染色、細胞機能的評価としてリンパ球混合

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。そして拒絶時の補体活性化を確認するために、移植後 6 日目の血清 C5a を測定し、移植グラフトリンパ節とグラフトパリエル板の C5 の mRNA を測定した。続いてグラフトに浸潤する免疫細胞の評価として、T 細胞とマクロファージを FACS で測定した。加えて、移植後各モデルの血清とドナー脾細胞を反応させて、抗ドナー特異的抗体を FACS にて測定した。In vitro でマクロファージへの PMX53 の効果を検証するために、骨髄細胞から L929 細胞培養液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、マクロファージ分化に対する効果を FACS で検証した。更に、分化した BMDM に対して移植拒絶反応状態を模擬して LPS と ATP 及び PMX53 を添加し、炎症性サイトカインの mRNA を RT-PCR で測定して、マクロファージの活性化への効果を検証した。

[結果]

- \* ラット小腸グラフト生存は、非治療群に対して PMX53 投与群で有意に延長した (6.6 vs 13.7 日,  $p < 0.0001$ )。
- \* また、PMX53 投与群では、拒絶によるグラフト腸管の絨毛短縮は有意に抑制された。
- \* MLR の Stimulation Index は非治療群に対して有意に低下した (5.1 vs 2.2,  $p < 0.0001$ )。
- \* 拒絶反応時の補体活性化について、術後 6 日目の血清 C5a は、コントロール群と比較して、非治療群

で上昇し (52.0 vs 127.0 ng/mL,  $p=0.0001$ )、グラフリンパ節及びグラフトパリエル板の C5 の mRNA はどちらも上昇していた (0.100 vs 10.55,  $p=0.004$ , 0.977 vs 2.82,  $p=0.0079$ )。

\* 続いて移植グラフトに集積する免疫細胞について、PMX53 投与群では、非治療群と比較して T 細胞の集積には変化がなかった (29.0 vs 26.9%,  $p=0.975$ ) のに対し、マクロファージの集積は有意に抑制された (17.7 vs 7.9%,  $p=0.0007$ )。

\* しかし、PMX53 はドナー特異的抗体産生を有意には抑制しなかった。

\* In vitro である BMDM の分化への効果について、非投与群に対して PMX53 投与群 (10  $\mu$ M) では有意に分化が抑制された (CD11b/c+RT1-b+細胞 : 56.5 vs 22.5%,  $p=0.001$ )。

\* 続いて、BMDM の活性化への効果について、PMX53 の投与 (10  $\mu$ M) で、IL-1 $\beta$  と TNF $\alpha$  は抑制されていた一方で (138 vs 45.8,  $p=0.0001$ , 15.1 vs 4.22,  $p=0.0055$ )、IL-10 は増加していた (514.3 vs 1226,  $p=0.0009$ )。

#### [考察]

C5a/C5aR1 経路の阻害は、マクロファージの制御を介して移植免疫の拒絶反応を抑制した。この結果は、既存の免疫抑制剤とは全く異なった観点からの免疫制御の有用性を示すとともに、それらの新規治療法の開発や応用へ繋がる可能性が考えられる。

#### [文献]

- 1) Kodama T, et al. *Transpl Immunol.* 2019  
doi: 10.1016/j.trim.2019.101246.
- 2) Miyagawa S, et al. *Transpl Immunol.* 2022  
doi: 10.1016/j.trim.2021.101497.
- 3) Toyama C, et al. *Transpl Immunol.* 2022  
doi: 10.1016/j.trim.2022.101559.

## 腹膜透析液曝露によるヒト腹膜中皮細胞上膜補体制御因子への経時的影響

尾関 俊和<sup>1)</sup>、小林 和磨<sup>1)</sup>、金 恒秀<sup>1)</sup>、亀谷 直輝<sup>1)</sup>、水野 正司<sup>1)</sup>

1) 名古屋大学大学院医学系研究科 腎臓内科

Exposure of peritoneal dialysis solution effect on membrane complement regulatory proteins on human peritoneal mesothelial cells.

Ozeki Toshikazu<sup>1)</sup>, Kazuma Kobayashi<sup>1)</sup>, Hangsoo Kim<sup>1)</sup>, Naoki Kamegai<sup>1)</sup>  
and Masashi Mizuno<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Nagoya graduate school of medicine department of Nephrology,

[はじめに]

腎不全末期の患者に対する腎代替療法の一つである腹膜透析(PD)は、在宅で行われる透析で、遠隔医療の対象でもあり、近年特にパンデミック下において注目されている。PDの合併症には腹膜機能低下や被嚢性腹膜硬化症(EPS)があり、長期に治療を継続できないという問題がある。これらの合併症は尿毒症や腹膜炎、透析液への曝露など様々な原因によって起こるといわれているが、腹膜機能低下やEPS発症への過程で補体系が関与しているのではないかと我々は仮説を立て、これまでにヒトおよび動物モデルにおいて報告をしてきた<sup>1),2)</sup>。

以前の報告において、腹膜の透過性が腹膜中皮細胞上の膜補体制御因子発現と相関することを横断研究にて示したが、本研究では、個々の患者の膜補体制御因子の変化を縦断的に明らかにすることおよびその変化の原因となり得る透析液曝露の影響について探索することを目的とした。

[方法]

名古屋大学医学部附属病院に通院中の患者から得られたPD排液中の腹膜中皮細胞を培養して、CD46、CD55、CD59の発現をflow cytometry、real-time PCRにて初回及び1年後に測定した。また、排液中の補体活性化産物(C3a、C5a、sC5b-9)についても

ELISA法にて併せて測定を行った。

PD透析液が膜補体制御因子に与える影響に関しては、ヒト中皮細胞(MeT-5A)を用いて糖や乳酸、酸性の培地で刺激後、膜補体制御因子の解析をflow cytometryにて行った。

[結果]

PD患者において、腹膜中皮細胞上のCD46、CD59は一年の経過で有意に増加していた。また、PD排液中のsC5b-9は有意な低下を示した。

MeT-5Aを糖・乳酸で刺激した場合、膜補体制御因子は増加した。一方、酸性刺激においては有意な減少を示した。

[考察]

経時的にCD46、CD59が増加し、sC5b-9は低下していることから、透析液曝露によって腹腔内の補体系は活性化されるが、生体は恒常性を維持させようとして腹膜中皮細胞の補体制御因子発現を促進させている可能性が示唆された。

補体制御因子の発現増加に、PD液中に含まれる糖・乳酸の関与が示唆された。酸性のPD液は制御因子を傷害し細胞膜上の発現が低下しているのかもしれない。

## [結論]

PD 排液中の腹膜中皮細胞上補体制御因子の発現は経時的に増加した。PD 液中のブドウ糖・乳酸への曝露が、その一因と考えられた。

## [文献]

- 1) Yumi Sei. et al. *Mol Immunol.* 65(2):302-309 (2015)
- 2) Masashi Mizuno. et al. *J Immunol.* 183(2):1403-1412 (2009)

## ヒト乾癬組織における補体系遺伝子発現の解析

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]

乾癬は、成人で一般的な皮膚疾患であるが、乾癬の発症につながる最初の引き金は未だ明らかでない。しかしながら、乾癬の病態生理学において、自然免疫と適応免疫の両方が役割を果たすことが実証されており、ケラチノサイトの分化と血管の修飾が変化した炎症反応を誘発する。最近の研究では、組織に浸潤して免疫細胞が皮膚組織を攻撃するのみならず、局所に存在する皮膚細胞からサイトカインなどが産生し、組織に浸潤した免疫細胞へのシグナルのフィードバックし、炎症を増幅するシグナルの存在も明らかにされてきた。

補体系は、自己免疫疾患などの慢性炎症にも関与して生体内のホメオスタシスを保っている。乾癬においても、乾癬患者の皮膚患部と非患部のプロテオミクス解析で、患部でC3の顕著な増加が検出され、マウスモデルでもC3に対するshRNAを皮下投与してC3発現を抑制すると乾癬様症状の消失が確認されたことから、C3の寄与が報告されている<sup>1)</sup>。しかしながら、乾癬患者血清中のC3の濃度は健常人と有意な差はなく<sup>2)</sup>、未だ補体系の関与は不明な点が多い。そこで、本研究では、健常人と尋常性乾癬患者の皮膚細胞のシングルセルRNAシーケンズ(scRNA-seq)のデータ<sup>3)</sup>を用いて補体関連遺伝子の発現を比較することで乾癬の病態における補体系が関与しているかどうかを検討した。

### [方法]

ヒト健常人と尋常性乾癬患者の皮膚細胞のscRNA-seq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)<sup>4)</sup>パッケージを用いて行った。

### [結果]

scRNA-seqデータはクラスタリングを行った後、発現しているマーカー遺伝子を元に、内皮細胞、表皮細胞、免疫細胞、間葉細胞、神経堤様細胞の5つの細胞群に分けられた。これらの細胞群の比率は、健常人と尋常性乾癬患者で大きな差はなかった。次いで、各補体系遺伝子の発現を健常人と尋常性乾癬患者で比較したところ、*C1R*と*C1S*が表皮細胞、間葉細胞、神経堤様細胞で、*CFD*は間葉細胞で発現が増加していた。*C1*インヒビターをコードする*SERPING1*も神経堤様細胞で増加していたが、*C3*の発現には差は見られなかった。しかしながら*CD55*の発現がすべての細胞群で減少しており、*CD55*の発現低下が乾癬局所におけるC3濃度の増加に寄与している可能性が示唆された。

さらに免疫細胞を再クラスタリングし、より詳細な解析を行ったところ、乾癬患者サンプルにおいて*C1QA*、*C1QB*、*C1QC*および*C2*など古典経路関連遺伝子の発現がマクロファージで増加していた。

## [考察]

尋常性乾癬患者の皮膚細胞の scRNA-seq データから、病変局所における補体関連遺伝子の発現変化を検討し、*C3* の発現には変化が見られなかったが、*CD55* の発現低下による補体活性化の可能性が示唆された。また、免疫細胞の解析からはマクロファージの補体関連遺伝子の発現増加が見られ、免疫細胞が産生する補体により炎症を増加している可能性も示唆された。

## [文献]

- 1) Helia B. Schonhaler. et al. *Immunity*. 39: 1171 (2013)
- 2) Betül Sereflican. et al. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 26: 37 (2017)
- 3) Yuge Gao. et al. *Cell Death Dis*. 12: 450 (2021)
- 4) Yuhan Hao. et al. *Cell*. 184: 3573 (2021)

## SLE 患者における補体とサイトカイン経路抑制分子 SOCS1 の関係の解析

高橋 令子、井村 嘉孝

田附興風会医学研究所 北野病院 リウマチ膠原病内科

Analysis of the relationship between complement and SOCS1 in patients with SLE.

Reiko Takahashi, Yoshitaka Imura

Department of Clinical Immunology and Rheumatology,

Tazuke Kofukai Medical Research Institute, Kitano Hospital

[はじめに]

サイトカイン JAK-STAT 経路抑制性分子である SOCS1 (Suppressor of cytokine signaling1) は、その発現異常が SLE の病態に関係する報告が集積している<sup>1)2)</sup>。また、JAK 阻害薬が SLE の治療薬候補となっている<sup>3)</sup>。

補体は、その変動が SLE の疾患活動性を反映し、阻害薬が SLE の治療となり得る。

SOCS1 の変動に着目して、サイトカイン産生経路が補体の変動に影響するか、治療や検査に活用できるかを解明する。

[方法]

当院に通院中の 48 名の SLE 患者末梢血からリンパ球を分離し、定量 PCR 法で SOCS1 の発現量を定量した。C3、C4 の測定結果との関係を解析した。

[結果]

患者末梢血リンパ球での SOCS1 の発現と補体 C3、C4 のタンパク量に有意な関係は認めなかった。

[考察]

JAK 阻害薬によって、補体経路の活性化が低下した報告があるが<sup>4)</sup>、現時点で我々は SOCS1 の発

現と補体の変動の関係は認めなかった。今後、以下の解析などを試行する。

- 1) 患者数を増やして、関係の有無を確定する。
- 2) SOCS1 の発現と補体の関係について、治療前・治療後など、時系列で解析して関係を解析する。
- 3) SOCS1 の発現と補体の関係について、ある特定の病態や SLE の重症度との関係を解析する。

[結論]

SOCS1 の発現と補体の変動に関係は見出していない。しかしながら、関係が存在しないのであれば、JAK-STAT サイトカイン阻害と補体阻害の両方が SLE の病態制御に必要である可能性がある。

[文献]

- 1) Hadjadj J. et al. *Nat. Commun.* 11:5341 (2020)
- 2) Takahashi R. et al. *JEM.* 208:2055-67 (2011)
- 3) Dörner T. et al. *Arthritis Res Ther.* 24:112 (2022)
- 4) Addinsall AB. et al. *J Physiol.* 599:2869-86 (2021)

## 日本人リウマチ性疾患患者における SARS-CoV-2 ワクチンの安全性： 補体値の推移を含めて

堀内孝彦、日浦淳貴、柏戸佑介、木本泰孝、日本リウマチ学会 COVID-19 ワクチン調査対策委員会  
九州大学病院別府病院免疫・血液・代謝内科

Safety of the SARS-CoV-2 vaccination in the Japanese patients with rheumatic diseases: reports on the  
changes in complement titers are included

Takahiko Horiuchi, Junki Hiura, Yusuke Kashiwado, Yasutaka Kimoto,  
on behalf of JCR COVID-19 vaccine study committee

Kyushu University Beppu Hospital, Department of Clinical Immunology, Hematology and Metabolic  
Diseases, Oita, Japan,

[はじめに]SARS-CoV-2 ワクチンの安全性について  
健常人では多くの知見があるが、リウマチ性疾患に  
ついてはほとんど報告がない。とくに日本を含むア  
ジアにおいては報告がみられない。SARS-CoV-2 ワク  
チンは mRNA であるため、リウマチ性疾患患者におい  
て、注射時の副反応のみならず、免疫の賦活化によ  
る原疾患の増悪の可能性がある。日本リウマチ学会  
は COVID-19 ワクチン調査対策委員会（委員長：堀内  
孝彦）を組織して、ワクチンの安全性について検討  
を行った。

[方法] 全国の 14 基幹病院（北海道大学、新潟県立  
リウマチセンター、埼玉医科大学、順天堂大学、慶  
應義塾大学、東京女子医科大学、名古屋医療センタ  
ー、京都府立医科大学、大阪南医療センター、広島  
赤十字・原爆病院、松山赤十字病院、産業医科大学、  
九州大学病院、九州大学病院別府病院）が参加して  
REDCap を用いた WEB 入力によって SARS-CoV-2 ワク  
チン 1 回目、2 回目接種後の、1) 副反応（発熱、  
疼痛、硬結、アナフィラキシー様反応など）、2) 原  
疾患の増悪、について検討した。疾患の増悪は、関  
節リウマチ（RA）では DAS28、ワクチン接種前後で

の治療薬の増減、全身性エリテマトーデス（SLE）で  
は補体 C3、C4、CH50、抗 DNA 抗体、ワクチン接種前  
後での治療薬の増減、その他の疾患はワクチン接種  
前後での治療薬の増減で判定した。

[結果] 3,543 名のリウマチ性疾患患者について検討  
した。疾患は RA61%、SLE10%、強皮症 5%、シェー  
グレン症候群 4%をはじめとして多岐にわたった。  
女性 80.5%、平均年齢 67 歳、使用ワクチンはファ  
イザー社製が 93.0%であった。副反応は健常人でみ  
られる頻度とおおむね同様であった。アナフィラキ  
シー様反応は 1%認めた。2 回目のワクチン接種後 2  
回目の再来までに原疾患に対して治療強化が行われ  
た場合に「増悪」と判定した場合、原疾患の増悪は  
全体で 4.80%に認めた。SLE (n=354) では 2.82%が  
増悪した。増悪例のうち 3 例は補体低下があった。  
SLE 全体でみると補体 C3、C4 は値の変動はなかった。  
ワクチン接種時の疾患活動性の高いことが、RA でも  
SLE でもワクチン接種後の増悪と関連した。

[考察・結論]リウマチ性疾患を有する日本人におい  
ても SARS-CoV-2 ワクチン接種は比較的安全に施行  
できると思われる。

## 補体第 2 経路は視神経脊髄炎の増悪期に活性化する

宮本 勝一<sup>1)</sup>、南野 麻衣<sup>1)</sup>、伊東 秀文<sup>1)</sup>、井上 徳光<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>和歌山県立医科大学 脳神経内科、<sup>2)</sup>和歌山県立医科大学 分子遺伝学

Complement alternative pathway activates at the exacerbation stage in neuromyelitis optica.

Katsuichi Miyamoto<sup>1)</sup>, Mai Minamino<sup>1)</sup>, Hidefumi Ito<sup>1)</sup>, Norimitsu Inoue<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Neurology, Wakayama Medical University,

<sup>2)</sup> Molecular Genetics, Wakayama Medical University

### [はじめに]

視神経脊髄炎 (NMOSD) はアストロサイトに発現する水分子を通すタンパク質 aquaporin-4 (AQP4) に対する自己抗体によって、アストロサイトが破壊され、視神経や脊髄に障害を引き起こす神経疾患である<sup>1)</sup>。一方、ギラン・バレー症候群 (GBS) は、*Campylobacter jejuni* などの感染後に抗ガングリオシド抗体が産生され、主に髄鞘の障害により末梢神経障害を引き起こされる神経疾患である。これらの疾患の病態には補体の活性化が関与し、補体 C5 に対する抗体製剤 (Eculizumab) が再発予防薬や治療薬として臨床応用または臨床試験されているが<sup>2)</sup>、補体の詳細な作用機序は明らかにされていない。本報告では、補体活性化因子や制御因子に着目し、これらの因子と NMOSD や GBS の病状との関連性を検討した。

### [方法]

急性期と安定期のペア血清の両方が保存されている NMOSD 症例を後ろ向きに女性 19 名、男性 2 名の計 21 名を抽出した。GBS も同様に後ろ向きに女性 14 名、男性 11 名の計 25 名を抽出した。診療情報は通常診療で得られた情報を診療カルテから収集した。補体の測定は、sC5b-9 と Ba は Quidel 社、CFH と CFI は Abnova 社の ELISA Kit を用いた。

### [結果]

NMOSD の平均年齢 48.0 歳、平均罹病期間 5.1 年、平均身体障害度 (EDSS) 4.9 であった。GBS の平均年齢は 50.8 歳であった。NMOSD では、血清中 sC5b-9 と Ba は、急性期 (sC5b-9: 1848±288 ng/ml, Ba: 122±33 ng/ml) で、日本補体学会が示している健常者の基準値より有意に高く、安定期 (sC5b-9: 1231±208 ng/ml, Ba: 44±8 ng/ml) に低下していた (sC5b-9: p<0.05, Ba: p<0.05)。また、CFH は急性期 (260±28 μg/ml) と安定期 (297±43 μg/ml) とともに健常者の基準値より低い傾向を示していた。GBS では、血清中の Ba は高い値を示したが、興味深いことに、sC5b-9、CFH は健常者と比較しても違いはなく、また、病状による変動は観察されなかった。

補体の測定値と NMOSD の重症度や脳脊髄液検査値 (細胞数、蛋白) との間に相関は認めなかった。

### [考察]

NMOSD は、神経組織内の疾患ではあるが、GBS とは異なり、血液中での補体活性化が疾患の活動性に強く関与していることが示唆された。Eculizumab が有効である全身型重症筋無力症においても、GBS と同様に末梢血での補体の変動はないことが報告されており、NMOSD は Eculizumab が有効な他の神経疾患とは異なる結果が示された。NMOSD では

Eculizumab はほぼ全例に効果があることが報告されており、末梢血中における補体の活性化が、疾患の活動性と関連がある可能性が予想される。AQP4 は筋肉や腎尿細管に発現していることが知られており、病態が活動期にある時には、神経組織のみならず、末梢血中でも補体が活性化している可能性が予想される。今後、末梢での補体活性化の重要性を検討する必要がある。また、NMOSD の患者では、補体制御因子 CFH の低い人が発症しやすいことが推測された。NMOSD の患者では、抗 AQP4 抗体価のみでは発症を予測できないことから、CFH の測定が予後予測に重要かもしれない。

[結論]

今回、NMOSD において、Ba や sC5b-9 といった第 2 経路および終末経路の活性化が、活動性と関連する良いマーカーであることが示唆された。しかし、今回、後ろ向き検査であることや基準範囲が大きい血清を利用していることから、これらの因子を EDTA 血漿を用いて前向きに測定を行うことが極めて重要であると考えられた。

[文献]

- 1) Weinschenker BG, et al. Mayo Clin Proc. 92: 663-679 (2017)
- 2) Pittock SJ. et al: N Engl J Med 381: 614-625 (2019)

## 遺伝性血管性浮腫における線溶凝固系カスケードの活性化

本田 大介<sup>1)</sup>、大澤 勲<sup>2,3)</sup>、宮田 敏行<sup>4)</sup>、浅沼 克彦<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 千葉大学大学院医学研究院 腎臓内科学、<sup>2)</sup> 埼玉草加病院 腎臓内科、

<sup>3)</sup> 順天堂大学 腎臓内科学講座、<sup>4)</sup> 国立循環器病研究センター 脳血管内科

Activation of coagulation-fibrinolysis system in hereditary angioedema.

Daisuke Honda<sup>1)</sup>, Isao Ohsawa<sup>2,3)</sup>, Toshiyuki Miyata<sup>4)</sup> and Katsuhiko Asanuma<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Nephrology, Graduate School of Medicine, Chiba University,

<sup>2)</sup> Nephrology Unit, Internal Medicine, Saiyu Soka Hospital,

<sup>3)</sup> Department of Nephrology, Juntendo University Faculty of Medicine,

<sup>4)</sup> Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

### 〔はじめに〕

遺伝性血管性浮腫 (HAE-C1-INH) は、主に C1 インヒビター (C1-INH) の遺伝的な欠損によりブラジキニンが発作性に過剰産生されることで血管透過性が亢進し、皮膚や腸管、喉頭など全身の局所に血管性浮腫を繰り返す疾患である<sup>1)</sup>。HAE-C1-INH においては、カリクレイン・キニン系、線溶凝固系、接触系、補体系のカスケードが相互に活性化や抑制する可能性が報告されている<sup>2,3)</sup>。自験例においても、HAE-C1-INH の非発作時の 41 検体中 25 検体 (61%) で D ダイマーの上昇を認め、HAE-C1-INH が線溶凝固系に影響を及ぼすことが示唆される。しかしながら、発作時の線溶凝固系カスケードへの反応の広がりに着目した研究報告は十分になされていないため、今回、HAE-C1-INH 患者の発作時の採血検体を用い、線溶凝固系に及ぼす影響について網羅的にパラメーターを解析したデータを発表する。

### 〔方法〕

HAE-C1-INH 患者 8 名 (女 : 男 = 6 : 2、平均年齢 49.8 歳) が、2017 年 10 月から 2019 年 1 月の期間に発作時に加療のために来院した際に採取した 20 血液検体を用いて線溶凝固系、接触系、補体系カ

スケード内のパラメーターを測定した (C4、凝固第 VII 因子、凝固第 FXI 因子、凝固第 FXII 因子、PT-INR、PT フラグメント F1+2、AT 活性、TAT 複合体、フィブリノゲン、フィブリンモノマー複合体定量、FDP 定量、D ダイマー、プラスミノゲン、プラスミンインヒビター、PIC、tPA-PAI-1 複合体、プロテイン C 活性、プロテイン S 活性)。さらに、得られたデータを用いて、2 項目間の相関関係を解析した。

### 〔結果〕

C4 はすべての検体で正常値より低下、凝固第 VII 因子は 6 検体で上昇、凝固第 FXII 因子は 2 検体で低下、PT フラグメント F1+2 は 19 検体で上昇、AT 活性は 1 検体で低下、TAT 複合体は 11 検体で上昇、フィブリンモノマー複合体定量は 9 検体で上昇、FDP 定量は 13 検体で上昇、D ダイマーは 12 検体で上昇、プラスミノゲンは 3 検体で上昇、プラスミンインヒビターは 3 検体で上昇と 1 検体で低下、PIC は 19 検体で上昇、tPA-PAI-1 複合体は 3 検体で上昇、プロテイン C 活性は 5 検体で低下、プロテイン S 活性は 9 検体で低下を認めた。また、線溶凝固系カスケード内の各 2 項目間において多数の有意

な相関関係が認められた。

[考察]

今回、すべての検体で C4 の低下を認め、C1-INH の欠損により慢性的に補体系古典的経路の活性化が進み、C4 が消費されていると考えられた。また、19 検体で PT フラグメント F1+2 の上昇、11 検体で TAT 複合体の上昇、9 検体でフィブリンモノマー複合体定量の上昇、13 検体で FDP 定量の上昇、12 検体で D ダイマーの上昇を認めたことから、HAE-C1-INH の発作時にトロンビンとフィブリンが生成され、凝固系カスケードが活性化されたことが示唆された。そして、19 検体で PIC の上昇が認められたことから、プラスミンが活性化され、線溶系カスケードが活性化されたことが示唆された。プラスミンは、凝固第 XII 因子を活性化するため、プラスミンの活性化により、カリクレイン・キニン系、線溶凝固系、接触系、補体系カスケードがさらに活性化を受け、HAE-C1-INH の発作時にカリクレイン・キニン系にてブラジキニンが産生されることが考えられた。線溶凝固系カスケード内の 2 項目間において多数の有意な相関関係が認められたことから、HAE-C1-INH 発作時には、関連するカスケード全体が活性化していることが裏付けられた。このことから、HAE-

C1-INH では、非発作時のみならず発作時にも線溶凝固系カスケードに強く結びついており、発作時にはこの反応が広範囲になっていることが示唆された。国内では、発作時に自己投与可能なオンデマンド治療薬に加え、発作予防薬も使用され始め、薬剤の影響のない状態で発作時の採血検体を用いて病態の解析を行うことが難しくなっており、今回得られた本データは貴重であると考えられる。また、海外でも研究報告が少ない PIC、tPA-PAI-1 複合体などのパラメーターを含んだ研究報告として重要であると考えられた。

[結論]

HAE-C1-INH では、非発作時のみならず発作時にも線溶凝固系に強く関連しており、発作時にはこれらのカスケードに広く影響していることが確認された。

[文献]

- 1) Ohsawa I, et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 114:6 (2015)
- 2) Csuka D, et al. Orphanet J Rare Dis. 10:132 (2015)
- 3) 宮田敏行 他、血栓止血誌、32、6:695-707 (2021)

## 補体欠損はマウスリンパ浮腫の進展には関与しないが炎症を増強する

西岡 俊彦<sup>1,2)</sup>、片山 圭一<sup>1)</sup>、岩淵 禎弘<sup>3)</sup>、橋本 真一<sup>3)</sup>、朝村 真一<sup>2)</sup>、井上 徳光<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 和歌山県立医科大学 分子遺伝学講座、<sup>2)</sup> 和歌山県立医科大学 形成外科学講座、

<sup>3)</sup> 和歌山県立医科大学 分子病態解析研究部

Complement deficiency does not contribute to the development of mouse lymphoedema  
but enhances inflammation.

Toshihiko Nishioka<sup>1,2)</sup>, Kei-ichi Katayama<sup>1)</sup>, Sadahiro Iwabuchi<sup>3)</sup>,  
Shinichi Hashimoto<sup>3)</sup>, Shinichi Asamura<sup>2)</sup> and Norimitsu Inoue<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Molecular Genetics, Wakayama Medical University

<sup>2)</sup> Plastic Surgery, Wakayama Medical University

<sup>3)</sup> Molecular Pathophysiology, Institute of Advanced Medicine, Wakayama Medical University

[はじめに]

リンパ浮腫に対する複合的治療は症状の緩和や増悪の防止を目的として行われているが、病状が増悪する症例も少なくない。増悪の原因は、リンパ液のうっ滞による慢性炎症と考えられているが、詳細な分子メカニズムは未だ不明である。

慢性炎症が悪化の原因であるという点でリンパ浮腫と慢性創傷は類似している。補体系は生体防御に欠かせない免疫機構である。マウスの創傷治癒モデルにおいては補体 C3 の欠損は創傷治癒の促進に働くという報告がある<sup>1)</sup>。それゆえ慢性創傷と類似したリンパ浮腫についても補体の関与が示唆される。

近年、抗 C5 抗体であるエクリズマブの登場により、補体はさまざまな疾患の治療における重要なターゲットとして注目され、抗補体薬の適応が拡大してきている。一方、補体の欠損症などでは、体内の不要物の処理能力が低下し、自己免疫性疾患を引き起こすことが知られている。

われわれは、補体欠損マウスを用いて、リンパ浮腫進展における補体活性化の関与や抗補体薬の可能性について検討した。

[方法]

9-11 週齢の雄の野生型マウス(WT)、補体欠損マウス(C3KO、C5KO)を用いて、尾基部より 10mm 遠位の皮膚を 3mm 幅で取り除き、左右のリンパ管を結紮して、尾部リンパ浮腫モデルを作成した(図 1)。術後 3 週間までの尾部体積変化、real-time PCR による転写産物の検討、尾部組織における補体の活性化や炎症細胞の浸潤について検討した。

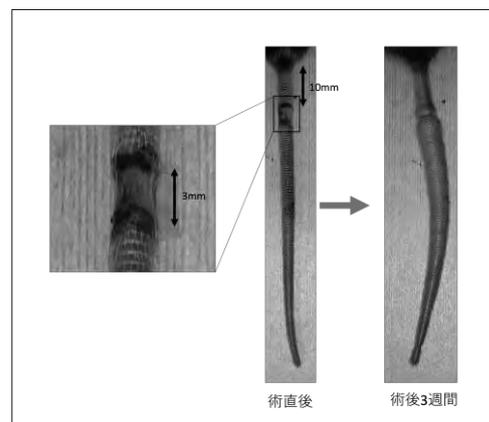


図 1 : リンパ浮腫モデルの作製

## [結果]

写真に示す様に、術後 3 週における尾部体積は、約 2.5 倍に増加した (図 1)。術後 3 週での C3 の mRNA の発現は有意に増加していた。そこで、C3KO、C5KO マウスと野生型でリンパ浮腫の程度を比較検討した。術後 3 週までのリンパ浮腫の程度は、C3KO、C5KO マウスともに野生型と比較して有意差は認めなかった。しかし、C3KO と C5KO マウスでは、リンパ浮腫の組織にネクロシス細胞の増加を認め、C5KO ではリンパ管周囲に C4d、C3 の沈着、CD4 陽性 T 細胞の浸潤の増加を認めた。

## [考察・結論]

今回、マウスリンパ浮腫進展において、補体の関与について検討した。しかし、創傷治癒モデルと異なり、リンパ浮腫モデルでは、補体 C3 や C5 の欠損マウスでは、3 週までのリンパ浮腫の改善は認めず、かえって組織の炎症を増強しているようであった。現在、抗補体薬の治療薬使用の拡大が進む中、リンパ浮腫を持つ患者への抗補体薬の使用はリンパ浮腫の予後に影響を与える可能性があり注意が必要である。それゆえ、今後、長期的な影響や更なる分子メカニズムの解明が必要であると考えられた。

## [文献]

- 1) Stravros R. et al. *J. Immunol.* 194:1285 (2015)

## ヨウ素酸ナトリウム誘発網膜障害モデルマウスにおける MASP-1 の役割

大森 智子<sup>1)</sup>、町田 豪<sup>1)</sup>、石田 由美<sup>1)</sup>、石龍 鉄樹<sup>2)</sup>、関根 英治<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>福島県立医科大学 免疫学講座

<sup>2)</sup>福島県立医科大学 眼科学講座

The role of MASP-1 in a mouse model of NaIO<sub>3</sub> induced retinal degeneration.

Tomoko Omori<sup>1)</sup>, Takeshi Machida<sup>1)</sup>, Yumi Ishida<sup>1)</sup>, Tetsuju Sekiryu<sup>2)</sup>, Hideharu Sekine<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Immunology, Fukushima Medical University School of Medicine

<sup>2)</sup> Department of Ophthalmology, Fukushima Medical University School of Medicine

[はじめに]

加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration: AMD) は、黄斑部での炎症により中心視野が障害される疾患である。AMD は、網膜色素上皮細胞や視細胞の萎縮を特徴とする萎縮型と新生血管を伴う滲出型に大別されるが、いずれも補体の無秩序な活性化、特に第二経路の活性化が関与すると考えられている<sup>1,2)</sup>。近年我々は、白内障患者と比較して、滲出型 AMD 患者前房水中の C4a/C4 濃度比が有意に高値で、MASP-2 濃度が有意に低値であることを見出し、滲出型 AMD 患者の眼内においてレクチン経路の活性化が生じている可能性を見出した<sup>3)</sup>。しかし、滲出型 AMD の病態形成におけるレクチン経路の関与について未だ実証はされていない。また、C4 欠損の萎縮型 AMD モデルマウスでは、野生型のモデルマウスに比べて AMD 様病変の軽減が報告されているが<sup>4)</sup>、レクチン経路の関与については明らかにされていない。

萎縮型 AMD 様病変のモデルとして広く使用されているヨウ素酸ナトリウム (NaIO<sub>3</sub>) 誘発網膜障害

モデルでは、NaIO<sub>3</sub> の静脈投与により網膜色素上皮細胞を選択的に障害された後、網膜色素上皮細胞によって機能が維持されている視細胞が二次的に障害される。本研究では、AMD におけるレクチン経路の関与を明らかにするため、レクチン経路の上流に位置する MASP-1 を欠損したマウスに NaIO<sub>3</sub> 投与による網膜障害を誘発し、野生型マウスにおける NaIO<sub>3</sub> 誘発網膜障害の程度と比較検討した。

[方法]

7~12 週齢の野生型、および MASP-1 欠損マウス (共に雄の C57BL/6J 系) に、NaIO<sub>3</sub> (20 mg/kg) を静脈内投与し、網膜障害を誘発した。別個体の野生型マウスに同量の PBS を静脈内投与し、非誘発コントロールとして実験に用いた。NaIO<sub>3</sub> 投与後 2 日目に眼球を摘出し、網膜への C3 沈着レベルを免疫蛍光染色法にて評価した。また、網膜における C3 の活性化状態を神経網膜のウェスタンブロット法にて評価した。さらに、NaIO<sub>3</sub> 投与後 7 日目の網膜をヘマトキシリン・エオジンにて染色し、外顆粒層厚の

測定にて網膜における組織障害の程度を評価した。

#### [結果]

野生型 NaIO<sub>3</sub> 投与マウスでは、非誘発コントロールマウスに比べて外顆粒層が網膜周辺部を除き有意に菲薄していた (図 1、P<0.05)。一方で、MASP-1 欠損 NaIO<sub>3</sub> 投与マウスでは、野生型 NaIO<sub>3</sub> 投与マウスに比べて、網膜周辺部を除き外顆粒層の菲薄化が有意に軽減されていた (図 1、P<0.05)。

網膜における C3 の沈着レベルを評価した結果、非誘発コントロールマウスでは、C3 の沈着が認められなかったのに対し、野生型 NaIO<sub>3</sub> 投与マウスと MASP-1 欠損 NaIO<sub>3</sub> 投与マウスでは、視細胞層において C3 の沈着が認められた。また、野生型 NaIO<sub>3</sub> 投与マウスと MASP-1 欠損 NaIO<sub>3</sub> 投与マウスにおける視細胞層の C3 沈着レベルに有意差は認められなかった (P>0.99)。

網膜における C3 の活性化状態において、非誘発コントロールマウスでは、C3 の活性化産物である iC3b が認められなかったのに対し、野生型 NaIO<sub>3</sub> 投与マウスと MASP-1 欠損 NaIO<sub>3</sub> 投与マウスの網膜では、iC3b が認められた。また、野生型 NaIO<sub>3</sub> 投与マウスと MASP-1 欠損 NaIO<sub>3</sub> 投与マウス間において、未活性化型の C3 レベルと iC3b レベルおよび iC3b/C3 レベル比に有意差は認められなかった (P>0.99、P=0.34、P=0.86)。

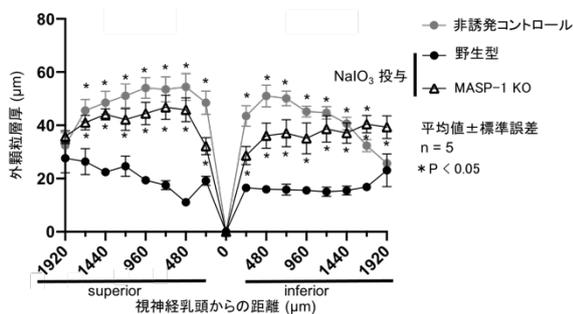


図1 NaIO<sub>3</sub>投与後7日目の外顆粒層厚

結果は、平均値±標準誤差 (n = 5) で表す。視神経乳頭から240 μm毎の外顆粒層厚について、1-way ANOVAおよびNaIO<sub>3</sub>投与野生型マウスを基準としたDunnettの多重比較検定を行った (\* P < 0.05)。

#### [考察]

MASP-1 欠損 NaIO<sub>3</sub> 投与マウスでは、野生型 NaIO<sub>3</sub> 投与マウスに比べ、外顆粒層の菲薄化が有意に軽減していたことから、NaIO<sub>3</sub> 誘発網膜障害モデルマウスにおける視細胞障害に対して MASP-1 が増悪因子として作用することが示され、レクチン経路の関与が示唆された。

一方、野生型 NaIO<sub>3</sub> 投与マウスと MASP-1 欠損 NaIO<sub>3</sub> 投与マウスでは、視細胞層における C3 の沈着レベルと網膜における iC3b レベルに有意差は認められなかった。このことは、NaIO<sub>3</sub> 誘発網膜障害モデルマウスの視細胞における C3 の活性化に、レクチン経路の寄与が見出されなかったことを意味する。視細胞障害への MASP-1 およびレクチン経路の関与について、今後さらなる検討が必要である。

#### [結論]

本研究により MASP-1 は、NaIO<sub>3</sub> 誘発網膜障害モデルマウスにおける視細胞障害に、増悪因子として作用することが示された。

#### [文献]

- 1) Schick T. et al. *Eye (Lond)* 31:810-813 (2017)
- 2) Desai D. and Dugel PU. *Eye (Lond)* 36:294-302 (2022)
- 3) Omori T. et al. *Ophthalmic Res.* 63:252-258 (2020)
- 4) Katschke KJ. et al. *Sci Rep.* 8:7348 (2018)

## Thrombin activity of complement factors and their disease influence

Kazue Takahashi <sup>1)</sup>, V. Michael Holers <sup>2)</sup>, Nirmal K. Banda <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Radiology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston MA 02114, <sup>2)</sup> Division of Rheumatology, Department of Medicine, University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO 80045.

### [Introduction]

Serine proteases are components of complement and coagulation cascades, which are systematically and orderly orchestrated in maintaining the healthy hosts. Both pathways, if uncontrolled due to a variety of causes, are pathogenic in numerous diseases, including infectious and autoimmune diseases, such as autoimmune rheumatoid arthritis (ARA). Previous studies have reported sequence homologies, functional similarities, and interplay among component proteins of these two pathways, suggesting some implications in health and disease.

We wished to analyze thrombin activity in plasma of mouse lacking one of complement factors B (Bf), D (Df), H (Hf), or Mannose-binding lectin Associated Serine Protease (MASP)1/3 and compare them with clinical disease severity in ARA animal model.

### [Methods]

Thrombin activity and clinical disease severity in ARA animal model were assessed as we previously reported (1-6). Briefly, thrombin activity in plasma (EDTA) of knockout (KO) mice, lacking one of following serine protease proteins: Bf, Df, Hf, or MASP1/3 was assayed using thrombin specific fluorogenic substrate that reactions were recorded by a kinetic mode and normalized to that in wild type mice and expressed as arbitrary units (5, 6). Mouse model of collagen antibody induced arthritis was used as a model for ARA to assess clinical diseases severity in mice lacking one of Bf, Df, Hf, or MASP1/3 (1-4), which were normalized to that of wild type mice. The relative activities of thrombin and ARA clinical diseases severity were compared.

The trypsin-like protease domains of serine proteases those are relevant to the study were aligned at amino acid sequence levels to study

their homology and similarity.

### [Results]

Our results showed that thrombin activity was almost undetectable in plasma of Bf KO mouse unlike that of wild type mouse. Thrombin activity in wild type plasma was 80% inhibited by pretreatment with a monoclonal antibody 1379, the Bf neutralizing antibody (6). Furthermore, purified native human Bf showed thrombin activity (6).

Thrombin activity was also undetectable in MASP1/3 KO mice plasma as we previously reported (5). In addition, compared with plasma of wild type, thrombin activity was reduced to 15% in that of Hf KO mice; and 50% in Df KO mice (unpublished observation). In our previous studies, compared with the relative ARA clinical diseases severity of wild type mice, it was less than 10% in that of MASP1/3 KO, Bf KO or Df KO mice while it was 30% in that of Hf KO mice (1-4).

Amino acid sequence alignment analysis showed presence of characteristic homologies in the trypsin domain of thrombin to those of Bf as well as Df, Hf, of human and mouse and Limulus clotting factor C (6).

### [Discussions]

The current study reveals that Bf, the second component of the alternative complement pathway, has thrombin activity. Overall relative thrombin activities in plasma of KO mice lacking a various complement serine protease are correlated with the relative ARA clinical disease severity with exception of Df KO mice (Table 1). The discrepancy could be attributed to its position in the complement pathway that Df is downstream of Bf, therefore the effect of Df alone in vitro may not be seen in vivo.

Our findings are supported by the amino acid sequence alignment analysis that trypsin domain of thrombin is characteristically homologous to that of Bf, Df, Hf and Limulus clotting factor C, the LPS recognition clotting factor.

#### [Conclusions]

We propose that thrombin activity of complement serine proteases play roles in autoimmune diseases although detailed investigations are required to determine how relative roles as complement factors or coagulation factors are involved and interplayed. Based on the amino acid sequence alignment analysis Bf is closely related to not only other coagulation factors in mouse and humans but also Limulus clotting factor C, the pattern recognition molecule of innate immunity. We suggest that Bf participates the host defense mechanism as a pattern recognition coagulation factor in addition to a factor of the alternative pathway and the amplification loop of complement pathway. Lastly, Bf in its own right, may be a pattern recognition serine protease of innate immunity that can provides the first line of host defense against invading pathogens and altered self by limiting spread of diseases.

#### [References]

- 1) Banda NK. et al. *JJ* 177: 1904 (2006).
- 2) Banda NK. et al. *JJ* 179: 4101 (2007).
- 3) Banda NK. et al. *Clin Exp Immunol* 159: 100 (2010)
- 4) Banda NK et al. *JJ* 185: 5598 (2010)
- 5) K Takahashi et al. *Immunobiol* 216: 96 (2011)
- 6) K Takahashi et al. *BBRC* 552: 17e22 (2021)

Table 1. Comparison of relative activities of thrombin and ARA clinical disease severity

Relative thrombin activity	Proteases	Relative ARA clinical disease severity
Undetectable	MASP1/3	<10%
Undetectable	Bf	<10%
50%	Df	<10%
15%	Hf	30%
100%	Wild type	100%

## 関節での III 型アレルギー反応機序における補体の新規機能の解析

宮部 斉重

聖マリアンナ医科大学 免疫学・病害動物学

New function of complement system in type III hypersensitivity reaction within the joints.

Yoshishige Miyabe

Department of Immunology and Medicine, St. Marianna University School of Medicine

[はじめに]

免疫複合体 (IC)により引き起こされる炎症反応は III 型アレルギーと呼ばれ、Tissue Resident Cells が IC を感知し免疫細胞を異常遊走させる。関節リウマチは III 型アレルギーに分類されるが、正常な関節内腔は関節液で満たされ、血流も遮断され、Tissue Resident Cells は存在せず、その機序は不明であった<sup>1)</sup>。そこで我々は、生きたマウスの関節組織をリアルタイムに解析する関節内インビボイメージングシステムを構築し<sup>1)</sup>、関節炎における免疫細胞の遊走制御機構を解明した。

[方法]

我々は、補体受容体 C5aR1 を含む様々な chemoattractant (CA)受容体欠損マウスへ IC 誘導性関節炎を誘導し、関節内インビボイメージングシステムを用いて免疫細胞の異常遊走過程における個々の CA 受容体の機能をリアルタイムに解析した<sup>1)</sup>。さらに、生きたマウスの関節組織で CA 分子動態をリアルタイムに解析する技術を確立し<sup>2)</sup>、補体受容体 C5aR2 による C5a 輸送メカニズムを解析した。

[結果]

C5aR1 は炎症の起点となる血管内接着に重要で

あった。また、脂質メディエーター受容体 BLT1 が炎症惹起となる免疫細胞の組織浸潤に必要であり、ケモカイン受容体 CCR1 は免疫細胞と血管内皮の接着強化、CXCR2 は遊走強化と組織内に浸潤した免疫細胞死の抑制に作用し、炎症の増悪に関与していた<sup>1)</sup>。また、血管内皮細胞に発現する C5aR2 が組織で産生された C5a を血管内へ輸送していた<sup>2)</sup>。

[考察]

関節では IC が関節に沈着すると、補体経路を活性化し、C5a が産生される。組織で産生された C5a 血管内皮細胞の C5aR2 によって血管内腔へ輸送され、循環している好中球の C5aR1 に結合し血管内接着を促進し、炎症を惹起していた<sup>1),2)</sup>。

[結論]

我々は関節における補体成分 C5a が起点となる新しい III 型アレルギー反応機序を発見した<sup>1),2)</sup>。

[文献]

- 1) Yoshishige Miyabe, et al., *Sci Immunol*. 2: eaaj2195. (2017)
- 2) Yoshishige Miyabe, et al., *Sci Immunol*. 4: eaav5951. (2019)

## 我が国の HAE with normal C1-INH (HAE3 型) の特徴

日浦 惇貴<sup>1)</sup>、日本補体学会補体欠損症全国調査グループ

<sup>1)</sup>九州大学病院別府病院 免疫・血液・代謝内科

Clinical features of hereditary angioedema with normal C1-INH patients in Japan.

Junki Hiura<sup>1)</sup> on behalf of the study group for complement deficiency of the Japanese Association for Complement Research

<sup>1)</sup> Department of Internal Medicine, Kyushu University Beppu Hospital

[はじめに]

遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema: HAE) は稀な遺伝性疾患 (常染色体顕性遺伝) で、発作性の皮下浮腫、消化管浮腫を繰り返し、気道浮腫は時に致死性である<sup>1)</sup>。HAE は C1 インヒビター (C1-INH) 異常による 1 型、2 型と C1-INH に異常を認めない 3 型がある。これまで 3 型では、凝固 XII 因子、プラスミノゲン、キミノゲン 1、アンジオポエチン 1、ミオフェリン、HS3ST6 の 6 種類の遺伝子異常が報告されている<sup>2)</sup>。海外では最も多い凝固 XII 因子異常は日本では報告されておらず、プラスミノゲン異常が 3 家系報告されているのみである。<sup>3)4)</sup> 日本での 3 型の原因についてはまだまだ不明で、その臨床像の解明も十分でない。

[方法]

HAE 患者の全国調査を行った。

下記 1~3 の研究は日本補体学会、日本免疫不全・自己炎症学会、厚労省原発性免疫不全症候群研究班の共同のプロジェクトである。

1. 一次調査として患者の有無、人数、性別を記載する調査票を層化無作為抽出した医療機関へ送付する。
2. 一次調査で該当患者ありと回答した施設に、二次調査として病型、臨床症状 (皮下浮腫、腹部症状、ICU 入室歴、喉頭浮腫歴)、治療内容、家族歴、検査

値 (C1-INH 活性, C1-INH 定量, C3, C4, CH50) を記載する調査票を送付する。

3. 返却された調査票に記載された情報を集計する。
4. さらに我々のグループで収集した HAE3 型 35 家系 35 患者の遺伝子について全エクソーム解析 (WES) を行ない原因遺伝子の同定を試みた。

[結果]

一次調査では HAE 184 例が報告された。二次調査では HAE 1/2 型が 107 例、3 型が 19 例、病型不明が 14 例報告された。HAE 3 型の 100% に皮下浮腫、家族歴を認め、消化器症状は 83%、喉頭浮腫は 29% に認めた。HAE 3 型の治療として、44% に C1-INH 製剤、38% にイカチバントが投与されていた。WES の結果では、既報の遺伝子異常はなかったが、いくつかの遺伝子にまれなバリエーションを認め、さらに検討を行っている。

[考察]

これまでに、本邦における HAE 3 型のまとまった報告は 2021 年の Hashimura らのもの<sup>5)</sup>が唯一である。今回の全国調査の結果と、Hashimura らの報告、海外での HAE3 型の臨床像、遺伝子異常についての報告を基に、本邦での HAE 3 型の臨床像、遺伝子異常について考察する。

## [結論]

わが国における HAE 3 型の臨床像は欧米の報告と概ね同様であるが、原因遺伝子は大きく異なることが明らかになった。

## [文献]

- 1) Busse PJ et al. N Engl J Med. 382:1136-48 (2020)
- 2) Farkas H et al. Genes (Basel). 12:402 (2021)
- 3) Yakushiji H et al. Allergy. 73:2244-2247 (2018)
- 4) Yakushiji H, et al. 補体. 56:44-45 (2019)
- 5) Hashimura C, et al. Allergy. 76: 3529-34 (2021)

## 骨髄移植後に C1 インヒビター活性の上昇を認めた遺伝性血管性浮腫の一例

本田 大介<sup>1)</sup>、大澤 勲<sup>2)</sup>、中村 裕也<sup>2)</sup>、後藤 博道<sup>2)</sup>、淺沼 克彦<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 千葉大学大学院医学研究院 腎臓内科学、<sup>2)</sup> 埼玉草加病院 腎臓内科

A case of hereditary angioedema with the C1-inhibitor elevation after bone marrow transplantation.

Daisuke Honda<sup>1)</sup>, Isao Ohsawa<sup>2)</sup>, Yuya Nakamura<sup>2)</sup>, Hiromichi Gotoh<sup>2)</sup> and Katsuhiko Asanuma<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Nephrology, Graduate School of Medicine, Chiba University,

<sup>2)</sup> Nephrology Unit, Internal Medicine, Saiyu Soka Hospital

### [はじめに]

遺伝性血管性浮腫 (HAE-C1-INH) は、主に C1 インヒビター (C1-INH) の遺伝的な欠損によりブラジキニンが発作性に過剰産生されることで血管透過性が亢進し、皮膚のみならず腸管や喉頭など全身の局所に再発性に血管性浮腫を繰り返す潜在的致死性疾患である<sup>1)</sup>。日本補体学会 HAE 診療ガイドライン改訂 2019 年版では、HAE-C1-INH の診断基準として、C1-INH 活性は 50%未満であることが定められており<sup>2)</sup>、多くの HAE-C1-INH 症例では、生体内のカリクレインキニン系・線溶凝固系・補体系などでの慢性消費により C1-INH 活性は 25%未満を示す。

### [症例]

48 歳、男性。20 歳代の頃に、HAE-C1-INH による急性発作と考えられる初発症状を認め、その後も断続的に発作症状を呈していた。39 歳時に急性骨髄性白血病に対して骨髄移植が行われ、現在まで完全寛解を維持している。40 歳時に HAE-C1-INH の診断 (C1-INH 活性:<25%、C1-INH protein: 7mg/dL) となり、急性発作時には、C1 インアクチベーター製剤の投与により症状の軽快を認めていた。なお、末梢白血球を用いた遺伝子検査では SERRPING1 遺伝子に異常を認めなかったが、息子が HAE-C1-INH と診断されており、家族歴を有する。

骨髄移植から 2 年後、4 年後、6 年後、9 年後に、C1-INH 活性はそれぞれ 25%未満、29%、37%、45.6%と次第に上昇を認めた。骨髄移植前の発作頻度は、6 か月間に 1 回程度だったが、骨髄移植後に C1-INH 活性が上昇傾向を示したのちは 6 年間無発作である。

### [考察]

C1-INH は、主に肝細胞で産生されるが、骨髄における造血幹細胞や間葉系幹細胞から分化する線維芽細胞、血管内皮細胞、単球などによっても肝外産生されることが報告されている<sup>3)</sup>。本症例では、HAE-C1-INH の診断時には、C1-INH 活性は 25%未満であったものの、白血病に対して骨髄移植したのちに C1-INH 活性値が経時的に 40%以上まで上昇し、急性発作の出現回数の減少を認めた。骨髄移植後に、幹細胞から分化した線維芽細胞、血管内皮細胞、単球などによって C1-INH が肝外産生されたことで、血清 C1-INH が上昇し、HAE-C1-INH の急性発作頻度が減少したと考えられた。肝外産生による C1-INH 上昇という新たな治療戦略の可能性が見出された貴重な症例を経験したので、文献的考察を交えて発表する。

### [文献]

1) Ohsawa I, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.*

114:6 (2015)

2) 堀内孝彦 他、補体、57:1 (2020)

3) Lappin D, et al. *J Clin Lab Immunol.* 20:3  
(1986)

## ACH50 測定は血栓性微小血管症 (TMA) の治療方針決定に一助となり得る

澤井 俊宏<sup>1)</sup>, 長江 千愛<sup>2)</sup>, 長田 洋資<sup>2)</sup>, 加久 翔太郎<sup>2)</sup>, 吉村 博<sup>2)</sup>,

渡邊 祥二郎<sup>3)</sup>, 城賀本 敏宏<sup>3)</sup>, 江口 真理子<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>滋賀医科大学 小児科, <sup>2)</sup>聖マリアンナ医科大学 小児科, <sup>3)</sup>愛媛大学 小児科

Test for measuring ACH50 may assist in determining treatment strategy for thrombotic microangiopathy

Toshihiro Sawai<sup>1)</sup>, Chiai Nagae<sup>2)</sup>, Yosuke Osada<sup>2)</sup>, Shotaro Kaku<sup>2)</sup>, Hiroshi Yoshimura<sup>2)</sup>,

Shojiro Watanabe<sup>3)</sup>, Toshihiro Jogamoto<sup>3)</sup>, and Mariko Eguchi<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Pediatrics, Shiga University of Medical Science, <sup>2)</sup> Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine

<sup>3)</sup> Pediatrics, Ehime University School of Medicine

[はじめに]

血栓性微小血管症 (TMA) は病理学的な概念で, 血管内皮障害に伴って血小板血栓を生じ, 非免疫性の血小板減少, 臓器障害を呈する病態である。補体制御異常によって生じる非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) は TMA を呈することが知られ, 抗 C5 抗体薬の有用性が確立されている。膠原病や妊娠を端緒として生じるものを二次性 TMA と分類するが, 背景に補体関連遺伝子バリエーションを有する場合があります, この場合は aHUS として抗 C5 抗体薬の効果が期待できる。今回, 脊髄性筋萎縮症に対する遺伝子治療薬の使用後に重篤な TMA を発症した症例を経験した。補体代替経路に限定した補体価 ACH 50 の測定が治療方針決定の一助となり得たため報告する。

[方法]

TMA 症例の血清を採取し, ウサギ赤血球を用いて ACH50 を測定した。EGTA を含有し Mg を添加した緩衝液を用いて被験血清を希釈し, ウサギ赤血球と 37°C で 1 時間反応させて溶血度を測定した。正常対照として健常ボランティアの血清を用いた。aHUS の 4 症例 (抗 H 因子抗体陽性 2 例, H 因子遺伝子異常, MCP 遺伝子異常), STEC-HUS 症例, C3 腎症 (C3 腎炎因子陽性) の症例を参考のために測定した。

[結果]

薬剤使用後に TMA を発症した 2 例では, CH50 はい

ずれも測定限界以下であったが, 28.7 ACH50/mL, 30.9 ACH50/mL であり, 基準値 (40-80 ACH50/mL) と比べて軽度低下にとどまった。一方, 抗 H 因子抗体陽性の 2 例と H 因子遺伝子異常による aHUS 症例, C3 腎症の症例では測定限界以下であった。MCP 異常による aHUS と STEC-HUS 症例では基準値内であった。

[考察]

薬剤性 TMA の症例では ACH50 は軽度低下にとどまり, 代替経路活性化は主要因ではないと推察された。そのため, 抗 C5 抗体薬による治療は有用性が乏しいと予測された。抗 H 因子抗体および H 因子異常による aHUS 症例や C3 腎症では代替経路の過剰活性化を反映して ACH50 は測定限界以下となった。一方, MCP 異常による aHUS 症例で ACH50 が低下しないのは, 補体過剰活性化が液相ではなく血管内皮細胞表面で生じるためと推察された。STEC-HUS 症例では, TMA は志賀毒素による内皮細胞障害に起因し, ACH50 が低下しないことは病態と合致すると思われた。

[結論]

TMA 症例の発症時検体を用いて総補体価 CH50 と同時に ACH50 を測定することは, 生体内で生じている補体活性化の病態を把握するために有用であり, 治療方針決定の一助となり得ると考えられた。

[文献]

北村肇 補体学入門. 学際企画, p166-169, 2011

## aHUS と二次性 TMA における補体遺伝子解析・タンパク質解析

日高 義彦<sup>1,2,3)</sup>、福森 泰雄<sup>3)</sup>、大谷 克城<sup>4)</sup>、大塚 泰史<sup>5)</sup>、澤井 俊宏<sup>6)</sup>、  
宮田 敏行<sup>7)</sup>、若宮 伸隆<sup>4)</sup>、井上 徳光<sup>2,3)</sup>

<sup>1)</sup>南長野医療センター篠ノ井総合病院小児科、<sup>2)</sup>和歌山県立医科大学分子遺伝学講座、  
<sup>3)</sup>日本補体学会検査事務局、<sup>4)</sup>酪農学園大学農食環境学群食と健康学類、<sup>5)</sup>かすがの杜こどもクリニック、  
<sup>6)</sup>滋賀医科大学小児科学講座、<sup>7)</sup>国立循環器病研究センター脳血管内科

Analysis of complement genes and proteins in atypical hemolytic uremic syndrome and secondary thrombotic microangiopathy

Yoshihiko Hidaka<sup>1,3)</sup>, Yasuo Fukumori<sup>3)</sup>, Katsuki Ohtani<sup>4)</sup>, Yasuhumi Ohtsuka<sup>5)</sup>, Toshihiro Sawai<sup>6)</sup>,  
Toshiyuki Miyata<sup>7)</sup>, Nobutaka Wakamiya<sup>4)</sup>, Norimitsu Inoue<sup>2,3)</sup>

1) Department of Pediatrics, Minaminagano Medical Center, Shinonoi General Hospital

2) Department of Molecular Genetics, Wakayama Medical University

3) Laboratory section, The Japanese Association for Complement Research

4) Department of Food Science and Human wellness, Rakuno Gakuen University

5) Kasuga Forest Children's Clinic

6) Department of Pediatrics, Shiga University of Medical Science

7) Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

[はじめに]

非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS) は、微小血管症性溶血性貧血、消費性血小板減少、虚血による臓器障害を 3 徴候とする血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy, TMA) に分類される疾患で、補体制御異常に起因する疾患である。TMA には他に、血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)、志賀毒素産生性大腸菌による溶血性尿毒症症候群 (Shiga toxin-producing *Escherichia coli* HUS, STEC-HUS)、膠原病や薬剤などによる二次性 TMA がある。

今回、病態解明を目的に、aHUS と二次性 TMA における補体関連因子の遺伝子解析とタンパク質解

析を行った。

[方法]

2016 年 1 月から 2019 年 8 月までに日本補体学会で補体関連因子の遺伝子解析とタンパク質解析を行った TMA 98 例のうち、解析に必要な情報が得られた aHUS 20 例と二次性 TMA 50 例を解析対象とした。遺伝子解析では全 70 例を対象とした。タンパク質解析では、①非寛解期の aHUS と二次性 TMA の比較で 19 例 (aHUS 5 例、二次性 TMA 14 例)、②寛解期の同 2 群の比較で 13 例 (aHUS 4 例、二次性 TMA 9 例)、③aHUS の非寛解期と寛解期の比較で 15 例 (非寛解群 5 例、寛解群 10 例)、④二次性 TMA の同 2 群の比較で 26 例 (非寛解群 16 例、寛解群

10例)を対象とした。遺伝子解析、タンパク質解析ともに健常者から得られた検体を健常者群として、比較に用いた(遺伝子解析 30例、タンパク質解析 49例)。

#### [結果]

aHUS 20例において病因が特定されたのは9例(45%)で、補体遺伝子の病的バリエント保有例が5例、抗H因子抗体保有例が3例、病的バリエントと抗H因子抗体の保有例が1例であった。遺伝子別では、CFHの病的バリエントが3例に、C3が2例に、CD46が1例に認められた。12個の補体関連遺伝子に関して、病的か否かを問わないアレル頻度0.005未満の遺伝子バリエント保有率の検討では、aHUSで9例(9/20=0.45)、二次性TMAで13例(13/50=0.26)、健常者で6例(6/30=0.20)となり、3群間で統計学的有意差は認められなかった。

タンパク質解析では、解析①で、C3がaHUSでは低下しており、BaがaHUSと二次性TMAとともに上昇していた。また、CFHがaHUSでは健常者に比べて低下していた。解析②では、CFHがaHUSでは健常者に比べて低下していた。解析③では、非寛解期のaHUSではC3の低下とBaの上昇が認められた。CFHは非寛解期、寛解期ともに健常者に比べて低下していた。一方、解析④では、非寛解期の二次性TMAでBa上昇がみられたが、CFHは非寛解期、寛解期ともに健常者と差はなかった。

#### [考察]

遺伝子解析では、aHUSにおいて病的バリエント保有率は30%(6/20)であり、一般的に50~60%とされる保有率に比べ低い傾向にあったが、解析数が

少ないことや病的バリエントの判断が容易ではないことが影響している可能性も考えられた。aHUSの原因遺伝子は、Fujisawaらが日本人ではC3遺伝子のバリエント(p.Ile1157Thr)保有例が多いと報告しているが<sup>1)</sup>、今回、CFHが最も多く、これまでの海外の報告と同様であった。抗H因子抗体例は20%(4/20)であり、先の報告<sup>1)</sup>と同等であった。遺伝子バリエントのアレル頻度での評価では、健常者の20%がアレル頻度0.005未満の稀なバリエントを保有しており、原因遺伝子か否かの判断でアレル頻度を重視する場合は偽陽性の危険性があることに留意すべきである。

タンパク質解析では、非寛解期のC3低下や、非寛解期・寛解期のCFH低下がaHUSを鑑別する所見になりうることが示唆されたが、CFHに関しては正常値域内の低値群が一定割合存在するため、さらなる検討が必要と考えられた。非寛解期の二次性TMAにおいてもaHUSと同様にBa上昇が認められ、また、C5aやsC5b-9も上昇しており、補体活性化がその病態に関与していることが示唆され、それらのマーカーはaHUSとの鑑別には適さないと考えられた。また、二次性TMAにおいても抗補体薬の効果が期待できる病態が存在する可能性が示唆された。

#### [文献]

- 1) Fujisawa M et al. *Clin Exp Nephrol.* 22:1088 (2018)

[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。

## An Optimized Crovalimab Dose and Regimen Reduced the Formation of Drug-Target-Drug Complexes (DTDCs) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) From the Phase I/II COMPOSER Trial

Jun-ichi Nishimura<sup>1)\*</sup>, Antoine Soubret<sup>2)\*</sup>, Simon Buatois<sup>2)</sup>, Jean-Eric Charoin<sup>2)</sup>, Sasha Sreckovic<sup>3)</sup>, Christoph Bucher<sup>2)</sup>, Jules Hernández-Sánchez<sup>2)</sup>, Gregor Jordan<sup>4)</sup>, Julia Ramos<sup>3)</sup>, Noriko Arase<sup>1)</sup>, Masaki Hotta<sup>5)</sup>, Yoshitaka Isaka<sup>1)</sup>, Yoshikazu Ito<sup>6)</sup>, Yuzuru Kanakura<sup>1),7)</sup>, Jin Seok Kim<sup>8)</sup>, Taroh Kinoshita<sup>9)</sup>, Eiichi Morii<sup>1)</sup>, Jens Panse<sup>10)</sup>, Régis Peffault de Latour<sup>11)</sup>, Alexander Röth<sup>12)</sup>, Hubert Schrezenmeier<sup>13)</sup>, Simona Sica<sup>14),15)</sup>, Hiroyuki Takamori<sup>1)</sup>, Yasutaka Ueda<sup>1)</sup>, Sung-Soo Yoon<sup>16)</sup>, Ido Paz-Priel<sup>5)†</sup>, Alexandre Sostelly<sup>2)†</sup>

<sup>1)</sup> Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan, <sup>2)</sup> F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland, <sup>3)</sup> Genentech, Inc., South San Francisco, USA, <sup>4)</sup> Roche Innovation Center, Munich, Germany, <sup>5)</sup> Osaka University Hospital, Osaka, Japan, <sup>6)</sup> Tokyo Medical University, Tokyo, Japan, <sup>7)</sup> Sumitomo Hospital, Osaka, Japan, <sup>8)</sup> Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital, Seoul, Korea, <sup>9)</sup> Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Osaka, Japan, <sup>10)</sup> University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Germany, <sup>11)</sup> CHU Paris GH St Louis Lariboisiere F Widal Hospital, Paris, France, <sup>12)</sup> University Hospital Essen, Essen, Germany, <sup>13)</sup> Institute of Clinical Transfusion Medicine and Immunogenetics, Ulm, Germany, <sup>14)</sup> Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCSS, Rome, Italy, <sup>15)</sup> Sezione di Ematologia, Univeristia Carrolica del Sacro Cure, Rome, Italy, <sup>16)</sup> Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

\*These authors contributed equally to this work. †Co-senior authors.

### [Introduction]

Crovalimab is a novel anti-C5 monoclonal antibody engineered with Sequential Monoclonal Antibody Recycling Technology (SMART-Ig)<sup>1</sup> to extend half-life and enable infrequent, subcutaneous (SC) self-administration. Crovalimab is being investigated in PNH, a disease for which C5 inhibition is standard of care. The Phase I/II COMPOSER trial (NCT03157635)<sup>2</sup> is a global, open-label, multicenter study of crovalimab in PNH with 4 sequential parts. Parts 1, 2, and 3 assessed the pharmacokinetics (PK) and safety of crovalimab in healthy volunteers, C5 inhibitor-naïve patients (pts), and pts switched from eculizumab, respectively. Part 4 assessed an optimized crovalimab dose and regimen in C5 naive and switched pts. Because eculizumab and

crovalimab bind to different C5 epitopes, DTDCs consisting of eculizumab, C5, and crovalimab motifs can temporarily form in the circulation of pts who switch treatments. DTDCs can form in a range of sizes, from single crovalimab-C5-eculizumab motif to larger complexes with multiple motifs. Larger DTDCs are a concern because they take longer to clear and may be more likely to induce type III hypersensitivity reactions.

### [Purpose]

To describe the impact of DTDC formation on the safety, PK, and pharmacodynamics of crovalimab in PNH pts who switched from eculizumab and to describe effects of crovalimab dosing on DTDC size distribution and kinetics.

### [Methods]

Using data from COMPOSER Parts 1-3, a

biochemical mathematical model was developed to investigate the kinetics of the formation and dissociation of DTDCs under the assumption that larger complexes are formed by the reversible binding of smaller complexes. The model was calibrated using concentration-time profiles of total C5, total crovalimab, and the concentration of eculizumab at crovalimab initiation. DTDC size distributions were measured using size-exclusion chromatography coupled to enzyme-linked immunosorbent assay. Using model-based simulations, an optimized crovalimab dosing strategy was identified to reduce the formation of large DTDCs while maintaining serum concentration of crovalimab above the target level of  $\approx 100$   $\mu\text{g/mL}$ . The optimized dose and regimen were a loading series of 1000 mg intravenously on day 1 and 340 mg SC on days 2, 8, 15, and 22, followed by maintenance dosing of 680 mg SC every 4 weeks starting day 29. The loading dose series increased the total crovalimab dose received during the first month to reduce the formation of larger DTDCs, in line with the lattice theory of complex formation. This optimized dosing strategy was tested in Part 4 pts switched from eculizumab.

#### [Results]

19 PNH pts were enrolled in COMPOSER Part 3 and switched from eculizumab to crovalimab. DTDCs were seen in all Part 3 pts (Figure; larger DTDCs are found in fractions 1-4 and smaller crovalimab-containing complexes, such as single motifs and single crovalimab molecules, are found in fractions 5 and 6). Two Part 3 pts experienced clinical manifestations compatible with type III hypersensitivity reactions that were ascribed to DTDCs. The DTDC size distribution in Part 4 pts, who received the optimized dosing strategy,

evolved differently vs Part 3 pts, consistent with model predictions. In the switched Part 4 pts, large DTDC levels started to decrease on day 8 and continued to decrease, in contrast to Part 3, in which they started to decrease on day 15. On day 22, the mean percentage of the largest DTDCs was reduced by 56% in Part 4 vs Part 3 pts. Part 4 pts achieved and maintained serum crovalimab concentrations above  $\approx 100$   $\mu\text{g/mL}$  throughout follow-up. Despite DTDCs being observed in all Part 4 pts switched from eculizumab, no events suggestive of a type III hypersensitivity reaction occurred.

#### [Discussion]

The optimized crovalimab regimen resulted in lower concentrations of large DTDCs than in pts who received the Part 3 regimen and reduced the persistence of DTDCs in pts switching treatments.

#### [Conclusion]

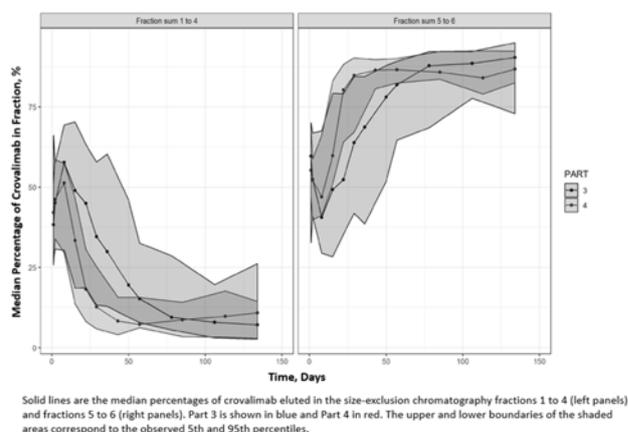
This regimen is now being evaluated in the Phase III COMMODORE 1 (NCT04432584) and COMMODORE 2 (NCT04434092) studies.

#### [References]

- 1) Fukuzawa, et al. *Sci Rep.* 2017
- 2) Röth, et al. *Blood.* 2020

#### [Figure]

#### DTDC Profiles Over Time: Parts 3 & 4



# 発作性夜間ヘモグロビン尿症に対する新型コロナウイルスワクチンの 有効性と安全性の検討

植田 康敬<sup>1)</sup>、高森 弘之<sup>1)</sup>、加藤 保宏<sup>2),3)</sup>、森田 貴義<sup>2),3)</sup>、堤 一仁<sup>1)</sup>、一井 倫子<sup>1)</sup>、西村 純一<sup>1)</sup>、  
熊ノ郷 淳<sup>2),3),4),5)</sup>、保仙 直毅<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

<sup>2)</sup>大阪大学免疫学フロンティア研究センター 感染病態

<sup>3)</sup>大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器・免疫内科学、<sup>4)</sup> 大阪大学先導的学際研究機構

<sup>5)</sup> 大阪大学感染症総合教育研究拠点

## Safety and Efficacy of SARS-CoV-2 mRNA Vaccination in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients: An Institutional Experience

Hiroyuki Takamori<sup>1)</sup>, Yasutaka Ueda<sup>1)</sup>, Yasuhiro Kato<sup>2),3)</sup>, Takayoshi Morita<sup>2),3)</sup>, Kazuhito  
Tsutsumi<sup>1)</sup>, Michiko Ichii<sup>1)</sup>, Jun-ichi Nishimura<sup>1)</sup>, Atsushi Kumanogoh<sup>2),3),4),5)</sup>, Naoki Hosen<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Hematology and Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine

<sup>2)</sup> Immunopathology, WPI, Immunology Frontier Research Center (iFReC), Osaka University

<sup>3)</sup> Department of Respiratory Medicine and Clinical Immunology, Osaka University Graduate School of  
Medicine

<sup>4)</sup> Integrated Frontier Research for Medical Science Division, Institute for Open and Transdisciplinary  
Research Initiatives (OTRI), Osaka University

<sup>5)</sup> Center for Infectious Diseases Education and Research (CiDER), Osaka University

[はじめに]

2020年初頭に発生した新型コロナウイルス(SARS-Cov-2)は現在に至るも変異を繰り返し、世界的な感染収束の目処は未だ立っていない。様々な治療薬が開発・承認されており、重症化リスクの低減などの効果が報告されているが、特に変異株に対する効果は十分とは言えない状況がある。こうした中でSARS-Cov-2に対するワクチンとしてアデノウイルスワクチン、mRNAワクチン、そして組換えタンパクワクチンが承認され、感染予防、重症化阻止、死亡率改善に大きな役割を果たしている。本邦ではmRNAワクチンが主に用いられており、注射後副反応として発熱、倦怠感などが報告されているが、心筋炎などの重篤な副反応も報告されている。発作性

夜間ヘモグロビン尿症(PNH)は、主にPIGA変異をもった造血幹細胞がクローン性に増殖して発症する造血幹細胞疾患で、補体の制御異常による血管内溶血、血栓症、造血不全を主徴とする。血管内溶血に対して抗補体薬が有効で、開始後は継続し続ける必要があり、また合併する造血不全に免疫抑制剤を継続している患者も多い。PNH患者に対してもCOVID-19ワクチンを接種することが推奨されているが、副反応による溶血発作を起こすことが報告されており<sup>1)</sup>、免疫抑制剤治療中のワクチンの効果についても不明な点が多い。今回我々は当施設に通院中のPNH患者に関し、COVID-19ワクチン接種の有効性と副反応について検討したので報告する。

### [方法]

2021年4月から2022年3月までに大阪大学医学部附属病院を受診したPNH患者のうち、同意が得られた計23名を対象とした。PNHクローンサイズについては高感度フローサイトメトリー法により評価した。ワクチンの安全性と副反応について問診と血液検査により評価し、ワクチンの有効性についてはSARS-Cov-2に対する中和抗体価をワクチン接種後評価した。

### [結果]

23名の患者の年齢中央値は53歳(41.5-63)で、男性が13名であった。16名は古典的PNHで、7名は骨髄不全を伴うPNHで、PNHクローンサイズの中央値は顆粒球で98.2(92.2-99.1)%,赤血球で69.4(43.6-91.3)%であった。17名はBNT162B2(BioNTech/Pfizer)を接種し、6名はmRNA-1273(Moderna)を接種した。16名は抗補体薬を投与中で、7名は無治療であった。ワクチン接種後に4例で、ヨーロッパ骨髄移植学会の基準による無症候性の溶血発作を来した。1名は軽度のヘモグロビン尿を認めしたが、血清LDH値上昇、ヘモグロビン(Hb)値低下を認めなかった。抗補体薬投与中の8名においてSARS-Cov-2に対する中和抗体価が測定され、いずれも基準値以上の上昇を認めた。2名がワクチン接種後にCOVID-19と診断されたが、発熱のみで呼吸器症状を認めなかった。うち1名は溶血症状を認めHb値が11.4g/dLから8.4g/dLに低下したが、輸血を含む特異的な治療無く回復した。

### [考察]

PNH患者では、COVID-19ワクチン接種により溶血発作を来す恐れがあるが<sup>1)</sup>、抗補体薬投与下ではそのリスクが低いと報告されている<sup>2)</sup>。当院ではワクチン接種により、未治療の2例を含む5例で溶血発作を来したが、何れも軽度で自然軽快した。抗補体薬投与はワクチン抗体価に影響しないことが示唆された。

### [結論]

PNH患者に対するCOVID-19ワクチンは有効で安全性が高いと考えられた。

### [文献]

- 1) Gerber GF et al. *Blood* 137 (26):3670-3673 (2021)
- 2) Kamura Y et al. *Int J Hematol* 116(1):55-59 (2022)

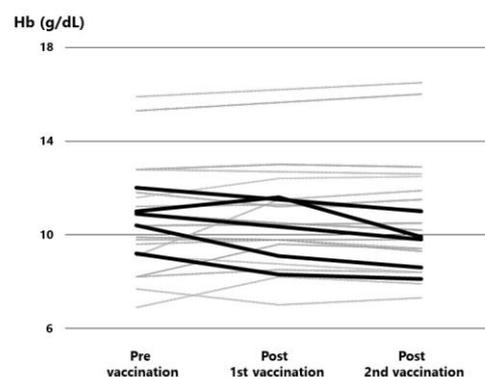


図1 PNH患者に対するワクチン接種後のHb値の推移

## 新型コロナウイルス感染症重症例における補体タンパクの解析

尾崎 将之<sup>1)</sup>、春日井 大介<sup>2)</sup>、西田 樹生<sup>1)</sup>、中村 元気<sup>1)</sup>、安田 祐真<sup>1)</sup>、井上 卓也<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>小牧市民病院 救急集中治療科、<sup>2)</sup>名古屋大学医学部附属病院 救急科

Analysis of serum complement components in critically ill COVID-19 patients.

Masayuki Ozaki<sup>1)</sup>, Daisuke Kasugai<sup>2)</sup>, Kisho Nishida<sup>1)</sup>, Genki Nakamura<sup>1)</sup>,

Yuma Yasuda<sup>1)</sup>, and Takuya Inoue<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Emergency and Critical Care Medicine, Komaki City Hospital

<sup>2)</sup> Emergency and Critical Care Medicine, Nagoya University Hospital

### 〔はじめに〕

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の病態において重症化と血栓形成が関連していることが知られている。しかしヘパリン増量では対処できない血栓症の存在が問題となっており、このことから通常とは異なる機序によって凝固系の活性化が惹起されていることが推定される。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]。これまでに我々は重症 COVID-19 症例における血清補体価の推移を報告した[2]。今回我々は重症 COVID-19 症例における血中 C3, C4 の濃度の推移を検証した。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 月以降の重症 COVID-19 症例を対象とし、気管挿管後の時点と挿管から 5～15 日後に血清補体 C3, C4 の濃度を測定し、生存群と死亡群とで比較を行った。

### 〔結果〕

当院における 2021 年 1 月以降血清補体濃度を測定した重症 COVID-19 症例数は 24 例であった。う

ち生存例が 17 例、死亡例が 7 例であった。C3 濃度は人工呼吸開始直後の時点においても 2 回目の採血の時点においても死亡群は有意に低い値であった。C4 濃度は人工呼吸器開始直後の時点では生存群と死亡群に有意差はなかった。C4 濃度は死亡群で 2 回目の測定値が有意に低値であった。C4 濃度に関して基準値最低値(11mg/dL)を境界として生存群、死亡群で  $\chi^2$  乗検定を行ったところ死亡群では基準値以下であった割合が優位に高かった。C4 濃度を用いて生存・死亡についての ROC 曲線を作成したところカットオフ値 14.1mg/dl のとき感度 0.6, 特異度 0.88 であった。

### 〔結論〕

新型コロナウイルス感染症重症例において血清 C4 濃度の低下は予後不良を示唆する可能性がある。

### 〔文献〕

- 1) Santiesteban-Lores LE. et al. *Life Sci.* 1; 272:119245. (2021)
- 2) Kasugai D. et al. *J Clin Med.* 6;10(11):2513. (2021)

## 日本補体学会学術集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。

### 日本補体学会学術集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

## 日本補体学会学術集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。

### 日本補体学会学術集会奨励賞候補者募集要項

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

**選考対象者：**以下の項目に該当するもの

1. 独自の視点から生物の生体防御応答を解析し、補体またはそれに関連する分野で優れた研究を行っている新進気鋭の大学生・大学院生または35歳以下の研究者を対象とする。
2. 日本補体学会の正会員または学生会員であること。
3. 候補者は、推薦制とします。推薦者は日本補体学会会員とし、自薦他薦は問いません。選考は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			
		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"/>	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"/>	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



# 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  
鳥居薬品株式会社  
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
	水野 正司

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

監 事	木下 タロウ
	宮川 周士
事務局 長	関根 英治
集 会 長	大谷 克城
次期集会長	堀内 孝彦

・・・編集後記・・・

2019年12月に新型コロナウイルス感染症の感染者が報告されてもうすぐ3年になります。一昨年開催予定の学術集会が1年延期になり、昨年開催されましたが、ハイブリッド開催となり皆様が顔を合わせる機会もなく、今年度の開催を迎えることになりました。今年はワクチン接種も進み、感染状況も落ち着いてきたこともあり、現地開催を計画してきました。しかし7月、ここに来てこれまでにない感染者の急増、開催まで1か月を切って昨年同様、現地参加とオンライン参加のハイブリッド開催に変更することになりました。久しぶりに皆様と交流できる機会をと懇親会も計画しておりましたが中止となりました。開催まで見通しが立ちませんが、感染が落ち着くことを願い、1人でも多くの方々に現地またはオンラインにてご参加いただき、有意義な時間を過ごせるよう、準備を進めていきたいと思っております。

(文責 大谷克城)

---

補体 第59巻 第1号 (2022)

---

2022年8月1日 発行

編集長 大谷 克城

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 有限会社 協同アドコム

## 協賛企業・団体一覧

第 58 回日本補体学会学術集会の開催にあたり、ご支援いただきました企業・団体に深く御礼申し上げます。

第 58 回日本補体学会学術集会  
集会長 大谷克城

### <ランチョンセミナー>

サノフィ株式会社

### <スイーツセミナー>

アレクシオンファーマ合同会社

### <寄附>

旭化成ファーマ株式会社

株式会社ラボエイド

北海道和光純薬株式会社

北海ケミー株式会社

### <広告>

重松貿易株式会社

株式会社日本臨牀社

CSL ベーリング株式会社

デンカ株式会社

2022 年 8 月 1 日現在



# 補体関連試薬・キット

Quidel Corporation

QUIDEL®

重松貿易株式会社 化学品部

## Quidel 社について

Quidel 社は米国 San Diego に本社を置く臨床検査薬メーカーですが、現在では臨床検査薬だけではなく、設立以来 30 年にわたる臨床検査薬メーカーとしての経験を活かして独自に開発された試薬やキット類を「Quidel Specialty Products」として研究市場向けに販売しています。

弊社では Bone Health や Tissue remodeling、ならびに Autoimmune、補体研究 (Complements) などの分野における研究用として独自に開発された EIA キットや抗血清、抗体、各種補体を販売しています。

### EIA KITS FOR COMPLEMENT ACTIVATION ANALYSIS

血清、プラズマ、生体液における補体システムにおける主要タンパク質や特定のパスウェイ活性化分析用として使用可能なEIAキットです。

Catalog #	Qty	Description
A006	1 kit	MicroVue iC3b EIA* (For C3 activation)
A009	1 kit	MicroVue C4d Fragment EIA* (For C4 and classical pathway)
A020	1 kit	MicroVue SC5b-9 Plus EIA* (For MAC assembly, TCC, C5 and terminal pathway activation)
A021	1 kit	MicroVue C5a EIA*
A031	1 kit	MicroVue C3a Plus EIA* (For C3 activation)
A033	1 kit	MicroVue Ba Fragment EIA*
A035	1 kit	MicroVue C4a Fragment EIA*
A039	1 kit	MicroVue Factor H EIA*
20261	1 kit	MicroVue Pan-Specific C3 Reagent Kit*
BP029	1 kit	MBL Oligomer EIA*
TE1038	1 kit	C3a Mouse*

### SPECIAL COMPLEMENT REAGENTS

Catalog #	Vol./Vial	Description
A100	1.0 mL	Human Complement Standard †† (normal human serum)
A112	2.5 mL	Normal Human Serum Complement
A113	5.0 mL	Normal Human Serum Complement
A114	0.2 mL	Complement Activator (heat aggregated gamma globulin)
A115	1 Panel	Complement Sample Panel (10 Samples x 25 µL)
A119	5.0 mL	Guinea Pig Serum Complement
A121	2.0 mL	Guinea Pig Serum Complement
A600	1.0 mg	CVF, Cobra Venom Factor (Naja naja kaouthia) †
A9576	25.0 mL	Specimen Stabilizing Solution

† >350 units/vial

†† The Human Complement Standard comes with a data sheet indicating the functional activity and antigen levels of each of the major complement proteins.

### HUMAN COMPLEMENT REAGENTS: PROTEINS

試験研究用

各補体タンパクは溶血試験で活性を、SDS-PAGEで生化学純度を測定されています。各補体タンパクの濃度はFactor DとC3a以外は約1.0mg/mlです。

Catalog #	Vol./Vial	Description
A400	1.0 mL	C1q †
A401	250 µL	C3
A402	250 µL	C4
A403	250 µL	C5
A404	250 µL	C6
A405	250 µL	C7
A406	250 µL	C8
A407	250 µL	C9
A408	250 µL	Factor B
A409	250 µL	Factor D ††
A410	250 µL	Factor H
A411	250 µL	Factor I
A412	250 µL	Factor P
A413	50 µL	C3b
A414	100 µL	C3a
A415	100 µL	SC5b-9 Complex
A416	250 µL	Bb

† In phosphate buffered saline containing 40% glycerol.

†† The protein concentration for Factor D is 0.1 mg/mL.

### HUMAN COMPLEMENT REAGENTS: MONOCLONAL ANTIBODIES

試験研究用

マウス由来のモノクローナル抗体でSDS-PAGEで純度測定されています。それぞれのタンパク濃度は約1mg/mlです。

Catalog #	Vol./Vial	Description
A201	100 µL	Anti-human C1q
A203	100 µL	Anti-human C3a
A205	100 µL	Anti-human C3 (C3c)
A207	100 µL	Anti-human C3 (C3d)
A209	100 µL	Anti-human iC3b (neoantigen)
A211	100 µL	Anti-human C4 (C4c)
A213	100 µL	Anti-human C4 (C4d)
A215	100 µL	Anti-human C4 binding protein
A217	100 µL	Anti-human C5
A219	100 µL	Anti-human C6
A221	100 µL	Anti-human C7
A223	100 µL	Anti-human C9
A225	100 µL	Anti-human Factor B (Ba)
A227	100 µL	Anti-human Factor B (Bb)
A229	100 µL	Anti-human Factor H#1
A231	100 µL	Anti-human Factor I#2
A233	100 µL	Anti-human Factor P#1
A235	100 µL	Anti-human Factor P#2
A237	100 µL	Anti-human S-Protein (vitronectin)
A239	100 µL	Anti-human SC5b-9 (TCC neoantigen)

# 内分泌症候群(第3版)



—その他の内分泌疾患を含めて—

## 特 長

- 2006年第2版発刊から12年間の各種内分泌疾患の診断治療の進歩につき、それぞれご専門の先生方に解説いただきました。
- I巻では視床下部・下垂体と甲状腺の各種疾患を取り上げています。  
II巻では副腎と副甲状腺・骨・ミネラル代謝の各種疾患を取り上げています。  
III巻では男性性機能、女性性機能、性分化・発育の各種疾患を取り上げています。  
IV巻では糖代謝、腫瘍とホルモン、低身長や性機能低下を伴う先天性疾患等の各種疾患を取り上げています。
- 薬剤師など医師以外のメディカル・スタッフで内分泌疾患診療に携わる医療従事者にも役立つ内容になっています。
- ご利用に便利な「邦語・欧語索引」を付け事典的な機能も兼ね備えました。

**I** B5判・127項目 定価(本体17,000円+税)

序文

I 視床下部・下垂体 II 甲状腺

**II** B5判・106項目 定価(本体17,000円+税)

序文

III 副腎 IV 副甲状腺・骨・ミネラル代謝

**III** B5判・95項目 定価(本体17,000円+税)

序文

VI 女性性機能

V 男性性機能 VII 性分化・発育

**IV** B5判・137項目 定価(本体17,000円+税)

序文

VIII 糖代謝

IX ホルモン異常による先天性肥満症

X 腫瘍とホルモン

XI 低身長を伴う遺伝性(先天性)症候群

XII 性機能低下を伴う遺伝性(先天性)症候群

XIII 内分泌性高血圧

XIV 電解質異常を伴う内分泌疾患

XV その他

XVI トピックス

日本臨牀  
増刊号

# 内分泌腺腫瘍(第2版)

—基礎・臨床研究のアップデート—

## 特 長

- 2011年の初版発刊から9年、各種診療ガイドラインも改訂され、内分泌腺腫瘍に関する最新の基礎研究や臨床における診断・治療につき、それぞれご専門の先生方に解説いただきました。
- 薬剤師など医師以外のメディカル・スタッフで内分泌腺疾患の診療に携わる医療従事者にも役立つ内容になっています。
- ご利用に便利な「邦語・欧語索引」を付け事典的な機能も兼ね備えました。

序文

I 総論

II 内分泌腺の解剖学と生理学

III 間脳・下垂体腫瘍

IV 甲状腺腫瘍

V 副甲状腺腫瘍

IX その他の神経内分泌腫瘍

VI 副腎腫瘍

X 多発性内分泌腺腫瘍症

VII 膵神経内分泌腫瘍

XI 異所性ホルモン産生腫瘍

VIII 消化管神経内分泌腫瘍

XII 特論

B5判・146項目定価(本体20,000円+税)

株式会社 日本臨牀社

〒105-0001 東京都港区虎ノ門3-8-21 虎ノ門33森ビル7階 TEL(03)6841-4549 FAX(03)6841-4558  
E-mail info@nippon-rinsho.co.jp URL http://www.nippon-rinsho.co.jp

---

## Driven By **Our Promise**<sup>™</sup>

CSLベーリングは、革新的な生物学的製剤を開発し、それを届けることで、希少疾患や重篤な症状を持つ患者さんが健康的な生活を送れるよう支えています。

すべては患者さまやご家族の笑顔のために—



**CSLベーリング株式会社**

〒107-0061 東京都港区北青山一丁目2番3号 青山ビル8階  
<https://www.cslbehring.co.jp/>

**CSL Behring**

血清補体価CH<sub>50</sub>キット

# オートCH50-L「生研」Ⅱ

●Ⅱ型・Ⅲ型アレルギー機序が関与する疾患の検査に有用

## 特長

- 1.混和後の測定可能時間が8時間から24時間に延長
- 2.粘度の低減により、多機種への搭載が可能
- 3.Mayer法との相関が良好
- 4.試薬の調製は不要

## 測定原理

感作ヒツジ赤血球と検体を反応させると、検体中の補体により感作ヒツジ赤血球が溶血します。この溶血反応を吸光度変化としてとらえたとき、その変化量は検体中の補体価に比例しますので既知濃度の補体価を有する標準補体を用いて検量線を作成し、検体中の補体価を求めます。

## 包装単位

オートCH50-L「生研」Ⅱ

商品番号	内容及び包装	適用機種
400468	R-1 希釈液 30mL×1	キャンノン
	R-2 感作ヒツジ赤血球 9mL×1	
400475	R-1 希釈液 43mL×1	日立7180用
	R-2 感作ヒツジ赤血球 8mL×1	
400482	R-1 希釈液 12mL×1	日本電子用
	R-2 感作ヒツジ赤血球 3mL×1	

貯蔵方法：2～10℃に保存 有効期間：3箇月

## 標準液・コントロール(別売品)

標準補体HC

商品番号	製品名	内容及び包装	備考
400253	標準補体HC-T	0.5mL用×6	凍結乾燥品

貯蔵方法：遮光して2～10℃に保存 有効期間：1年

補体コントロール「生研」HC

商品番号	製品名	内容及び包装	備考
400260	補体コントロール「生研」HC	0.5mL用×5	凍結乾燥品
400376	補体コントロール「生研」HC(H)	0.5mL用×5	凍結乾燥品

貯蔵方法：遮光して2～10℃に保存 有効期間：1年

デンカ株式会社 試薬学術担当 〒103-8338 東京都中央区日本橋室町2丁目1番1号 フリーダイヤル 0120-206-072 受付時間 9:00～17:00(土日祝日・弊社休業日を除く)



