

補体

Vol.60
No. 2
2023

- 会長挨拶「日本補体学会の2023年の歩み」 井上徳光
- HAEガイドライン 堀内孝彦・他
- 総説「立体構造から見る補体因子C3、その活性化と制御機構」 武田壮一・他
- 総説「補体研究と腎臓疾患～Nephritic factorからC3腎症への展開～」 遠藤守人・他
- 国際学会報告「第29回International Complement Workshopに参加して」 西岡俊彦
- 受賞寄稿「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
- 受賞寄稿「シングルセルRNAシーケンスデータを用いた腫瘍微小環境における補体関連遺伝子の解析」 今井優樹
- 受賞寄稿「MASP-1欠損MRL/lprマウスではループス様腎炎による腎機能障害の発症が遅延し、生存期間が延長する」 物江洋人
- 教室紹介「愛知医科大学医学部救急集中治療医学講座」 渡邊栄三
- 開催案内「第60回日本補体学会学術集会開催のご案内」 西村純一

一般社団法人
日本補体学会

日本補体学会

The Japanese Association for Complement Research

補体

VOL. 60. No.2 (2023)

目次

- 会長挨拶「日本補体学会の2023年の歩み」 井上徳光 … 102
 - HAE ガイドライン 堀内孝彦・他 … 103
 - 総説「立体構造から見る補体因子 C3、その活性化と制御機構」 武田壮一・他 … 132
 - 総説「補体研究と腎臓疾患～Nephritic factor から C3 腎症への展開～」 遠藤守人・他 … 153
 - 国際学会報告「第29回 International Complement Workshop に参加して」 西岡俊彦 … 165
 - 受賞寄稿「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 … 167
 - 受賞寄稿「シングルセル RNA シークエンスデータを用いた腫瘍微小環境における補体関連遺伝子の解析」 今井優樹 … 173
 - 受賞寄稿「MASP-1 欠損 MRL/lpr マウスではループス様腎炎による腎機能障害の発症が遅延し、生存期間が延長する」 物江洋人 … 178
 - 教室紹介「愛知医科大学医学部救急集中治療医学講座」 渡邊栄三 … 180
 - 開催案内「第60回日本補体学会学術集会開催のご案内」 西村純一 … 183
 - 日本補体学会優秀賞・奨励賞候補者募集のお知らせ … 187
 - 日本補体学会入会のご案内・会員登録事項変更届 … 189
 - 日本補体学会 定款 … 191
 - 日本補体学会 細則 … 206
 - 論文投稿規定 … 210
 - 利益相反規定 … 215
 - 学会誌の転載許諾基準および転載許諾申請方法 … 221
 - 一般社団法人日本補体学会賛助会員・役員一覧 … 224
 - 編集後記 … 225
-

日本補体学会の2023年の歩み

一般社団法人日本補体学会会長

和歌山県立医科大学医学部 分子遺伝学講座

井上 徳光

新型コロナウイルス感染症の拡大も、社会的にはすっかり落ち着きを取り戻し、街でマスクをしている人も少なくなってきました。学術集会も原則、現地開催で、国際会議も現地開催されるようになってきました。今年、日本補体学会学術集会は、副会長の堀内孝彦氏に、まだ日本補体学会が補体研究会であった2006年に、第43回補体シンポジウムの集会長をしていただいたのに引き続き、2回目の集会長をしていただきました。前回の時は、九州大学医学部での開催でしたが、今年は別府で開かれました。今回の第59回日本補体学会学術集会では、4年ぶりに遺伝性血管性浮腫（HAE）の診療ガイドが改定され（本紙掲載）、長年、HAEの研究に取り組んでこられました堀内孝彦氏からその診療ガイドの紹介がありました。最近数年の間に、HAEの治療は大きく進展し、発作時治療薬としてヒト血漿由来乾燥濃縮C1インヒビター（C1-INH）製剤のみであった時代から、発作時治療薬として、ブラジキニンB2受容体拮抗薬イカチバントが、侵襲を伴う処置時の発作の短期予防として、C1インヒビター製剤が、さらに、長期予防として、経口の血漿カリクレイン阻害薬ベロトラルスタット、活性型血漿カリクレインに対する完全ヒト型モノクローナル抗体ラナデルマブ、ヒト血漿由来のC1-INH皮下注射製剤が使用できる様になりました。多くの選択肢ができ、HAEの発作で苦しんでいる患者にとっては、大きな福音となることと思います。学術集会では、これからの問題として、*Plasminogen*遺伝子に見つかっている以外には、日本ではHAE III型の原因がほとんどわからないことが大きな問題であることが示されました。

また、本年3月には、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）診療の参照ガイドの改訂、6月には非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）診療ガイドの改訂も行われました。これらの診療ガイドの改定は、補体の過剰な活性化を制御する抗補体薬の増加する中、それに対応する必要性が大きく関係しています。抗補体薬の承認薬は6剤となり、適応疾患も6疾患と増えています。今後、適切な治療を患者に届けるためには、疾患、診療科を超えた補体疾患を研究する研究者、その疾患を診る医師の横断的な連携が必要と考えています。それゆえ、日本補体学会が、その連携の場として発展していくのは重要な使命と考えています。これらの状況を踏まえ、2024年9月13日、14日に開かれます記念すべき第60回の学術集会と連続して、9月15日（日）に横断的な連携を行う補体疾患シンポジウムの開催を計画しています（予定）。ぜひ、多くの皆様に参加いただけたらと思います。また、私が会長に就任してから目標に掲げております補体疾患の診断やバイオマーカーとなる様々な因子の持続可能な検査体制確立は、極めて重要な課題であり、引き続き尽力していきたいと考えています。

最後に、これらの補体疾患の臨床サポートや基盤は、これまで蓄積してきた日本の補体の基礎研究に支えられています。日本補体学会は、International Complement Society, European Complement Networkと並ぶ世界の3つの学会の1つです。日本から世界に補体研究を発信していける様、ぜひ皆さんと盛り上げていきましょう。

今後とも、日本補体学会の発展にご支援、ご鞭撻いただけますようよろしくお願い致します。

遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema: HAE)

診療ガイドライン 改訂 2023 年版

責任者

堀内孝彦 (九州大学病院別府病院 免疫・血液・代謝内科)

一般社団法人日本補体学会

大澤勲 (医療法人埼友会 埼友草加病院 腎臓内科)

宮田敏行 (国立循環器病研究センター、大阪工業大学 生命工学科)

赤津裕康 (名古屋市立大学大学院 総合診療医学・総合内科学)

井上徳光 (和歌山県立医科大学 分子遺伝学)

今井優樹 (京都橘大学 臨床検査学)

大谷克城 (酪農学園大学 臨床栄養学)

奥健志 (北里大学 膠原病・感染内科学)

関根英治 (福島県立医科大学 免疫学)

塚本浩 (国家公務員共済組合連合会 新小倉病院 リウマチ科)

中尾実樹 (九州大学大学院 農学研究院)

西村純一 (大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科)

水野正司 (名古屋大学 腎不全システム治療学)

宮川周士 (大阪大学大学院医学系研究科・小児成育外科)

村上良子 (大阪大学 微生物病研究所)

若宮伸隆 (酪農学園大学)

利益相反情報についての開示

- 堀内 孝彦 武田薬品工業及び CSL ベーリング株式会社より、会議の出席（発表）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当、講演料などの報酬として 50 万円以上 200 万円未満の授受。
- 大澤 勲 武田薬品工業より、会議の出席（発表）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当、講演料などの報酬として 50 万円以上 200 万円未満の授受。
- 赤津 裕康 森永乳業株式会社より、受託研究費として 1000 万円以上の授受。
- 井上 徳光 アレクシオンファーマ合同会社より、受託研究費として 1000 万円以上の授受。アレクシオンファーマ合同会社より、会議の出席（発表）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当、講演料としての報酬として 50 万円以上 200 万円未満の授受。
- 中尾 実樹 *Frontiers in Immunology* より編集業務に対する謝礼として 20 万円以上の授受。
- 西村 純一 アレクシオンファーマ合同会社およびサノフィより、会議の出席（発表）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当、講演料などの報酬として 50 万円以上 200 万円未満の授受。
- 水野 正司 ノバルティスファーマ株式会社よりアカデミア主導型研究に対し産学協同研究費として 1000 万円以上の授受。バクスター株式会社より寄附を受けている腎不全システム治療学寄附講座に所属。
- 宮川 周士 株式会社ポル・メド・テックが提供する奨学寄付金として 200 万円以上 1000 万円未満の授受。

(宮田敏行、今井優樹、大谷克城、奥健志、関根英治、塚本浩、村上良子、若宮伸隆については利益相反の事項は発生していない。)

はじめに

【本ガイドライン作成の目的】

一般社団法人日本補体学会では前身の補体研究会の時代から、遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema: HAE) の的確な診断と治療に役立てていただくことを目的に、広く一般の臨床医を対象に 2010 年に最初の診療ガイドライン¹⁾ を作成し、その後 2014 年²⁾、2019 年³⁾に改訂版を公開してきた。今回、HAE の病態、治療に関する進歩を反映するために 4 年ぶりの改訂となった。海外でもいくつかの HAE 診療ガイドラインが作成されている⁴⁻⁶⁾が、本ガイドラインは日本の HAE 診療実態を鑑み、かつ厚生労働省が進めている EBM 普及推進事業 Minds に準拠した形で作成されている。

【2019 年ガイドライン改訂版発表以降の状況】

2019 年の改訂版発表以降、HAE をめぐって病態解明、治療それぞれの分野でさらなる進歩が見られた。

病態解明に関する進歩は HAE3 型における新たな遺伝子異常の発見である。HAE は近年その原因となる遺伝子異常によって分類されるようになり、C1-INH 遺伝子異常を認める HAE1 型/2 型は HAE-C1-INH に分類され、HAE3 型は HAE with normal C1-INH (HAEnCI) と同義で、複数の遺伝子異常が報告されている。

治療における進歩は、発作時の治療薬として、従来用いられていた C1 インヒビター (C1 inhibitor: C1-INH) 製剤に加えて 2018 年 11 月よりブラジキニン B2 受容体拮抗薬 (イカチバント) が承認されており、長期予防薬として、2021 年 4 月に経口血漿カリクレイン阻害薬のベロトラルスタット、2022 年 5 月に血漿カリクレインに対する完全ヒト型モノクローナル抗体の皮下注射製剤であるラナデルマブが使用可能になった。さらに 2022 年 11 月には C1-INH の皮下注射製剤が承認された。HAE の長期予防の治療薬が次々に臨床の現場で使えるようになり、HAE の治療戦略も転換されつつある。これら HAE 診療をめぐる大きな進歩をふまえ、このたび HAE の診療指針を改訂することとした。

Minds 診療ガイドラインとは、厚生労働省の委託を受けた公益財団法人日本医療評価機構が推進しているものであり、診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と損のバランスなどを考慮して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示するものである。我々は Minds による「診療ガイドライン作成の手引き」⁷⁾に準拠し、HAE の疾患トピックの基本的特徴の整理 (臨床的、疫学的特徴、診療の全体的な流れの確認、診療アルゴリズム) を行い、重要な臨床課題の検討、Clinical Question (CQ) の設定を行った。それらに対し、最新情報のスコープ検索 (randomized controlled trial; RCT 論文、システマティックレビュー論文、海外の診療ガイドライン) を行い、ガイドライン作成グループによる討議を行ったうえで、推奨作成を行った。HAE の診断と治療方針についての合意 (コンセンサス) を得るとともに、同意事項に関するエビデンスのグレード分け、エビデンスの強さ、および分類を行った。コンセンサスはエビデンスグレードに基づい

て形成されており本文書はガイドラインとしての基準を満たすと考えられる。

HAEは稀な疾患であるため、医師や他の医療従事者に的確な診断と適切な治療法が周知されていない。このガイドラインの目標はHAE患者の診断と治療を改善し、すべてのHAE患者が、その所在に関係なく、同様の対応と治療を受けることができるようにすることである。

【エビデンスの強さ決定と推奨の強さ】

診療ガイドラインにおけるエビデンスの強さは、その治療効果などの推定値が推奨を指示する上でどの程度十分かを示すものである。今回用いる評価基準はこれまでの研究デザインに基づいたエビデンス評価ではなく、Mindsの指針に基づき重大なアウトカム全般（生存、QOLなど）に対する4段階評価とした。つまりランダム化試験でもアウトカム全般に対する影響が小さければエビデンスレベルは低くなり、観察研究でもアウトカムに対する影響が大きいと判断されればエビデンスレベルは高くなる。

また、推奨の強さは重大なアウトカムに関するエビデンスの強さに加えて、ベネフィットとリスクのバランスを考慮し、リスク以外の不利益についても総合的に判断し決定した。推奨の強さの指示は1:「強く推奨する」あるいは2:「弱く推奨する（提案する）」のいずれかで提示するが、どうしても推奨の強さを決められないときには「なし」とし、明確な推奨ができない場合も想定した。

今回用いる評価基準：重大なアウトカム全般に関する4段階評価

○エビデンスレベル

- A（強）：効果の推定値に強く確信がある
- B（中）：効果の推定値に中等度の確信がある
- C（弱）：効果の推定値に対する確信は限定的である
- D（とても弱い）：効果の推定値がほとんど確信できない

○推奨の強さ

- 推奨の強さ「1」：強く推奨する
- 推奨の強さ「2」：弱く推奨する（＝提案する、考慮する）
- 推奨の強さ「なし」：明確な推奨ができない

【参考文献】

1. Horiuchi T, Ohi H, Ohsawa I, et al. Guideline for hereditary angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research. *Allergol. Int.* 61 : 559-562, 2012
2. 堀内孝彦、大澤勲、岡田秀親、他. 遺伝性血管性浮腫(HAE)ガイドライン改訂 2014年版. 補体 51(2) : 24-30, 2014
3. 堀内孝彦、大澤勲、今井優樹、他. 遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema: HAE) 診療ガイドライン改訂 2019年版. 補体 57(1) : 3-22, 2020

4. Maurer M, Magerl M, Bernstein S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema- The 2021 revision and update. *Allergy* 77(7):1961-1990, 2022
5. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA medical advisory board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 9:132-150, 2021
6. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. The international/Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 15:72, 2019
7. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル https://minds.jcqh.or.jp/s/developer_manual

1章 疾患の解説

【疾患背景】

遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema; HAE) は古くから知られた遺伝性疾患である。HAE では突発性の浮腫が体のさまざまな部位に繰り返して生じる。浮腫の部位によっては激しい腹痛で救急外来を受診する可能性があり、さらに注意すべきは喉頭浮腫による窒息死が生じうることである。根治的な治療はできないものの浮腫発作に対して有効な治療薬があるので早期診断、早期治療は重要である¹⁾。

最初の HAE の報告は今から 130 年あまり前の 1888 年にさかのぼる²⁾。原因は長らく不明であったが、1963 年に補体 C1-INH の欠損であることが明らかにされた³⁾。このように HAE は古い歴史をもつ疾患であるが、2000 年以降、C1-INH 以外の複数の遺伝子異常によっても HAE が生じることがわかり疾患概念が大きく変貌した。そして HAE の病態が明らかになるにつれて、まったく新しい作用機序を有する治療薬が次々に登場している (図 1)。HAE はその病態解明と治療薬の二つの大きなトピックスについて目覚ましい進歩があり、いま改めて注目を浴びている。HAE は「古くて新しい疾患」といえる。

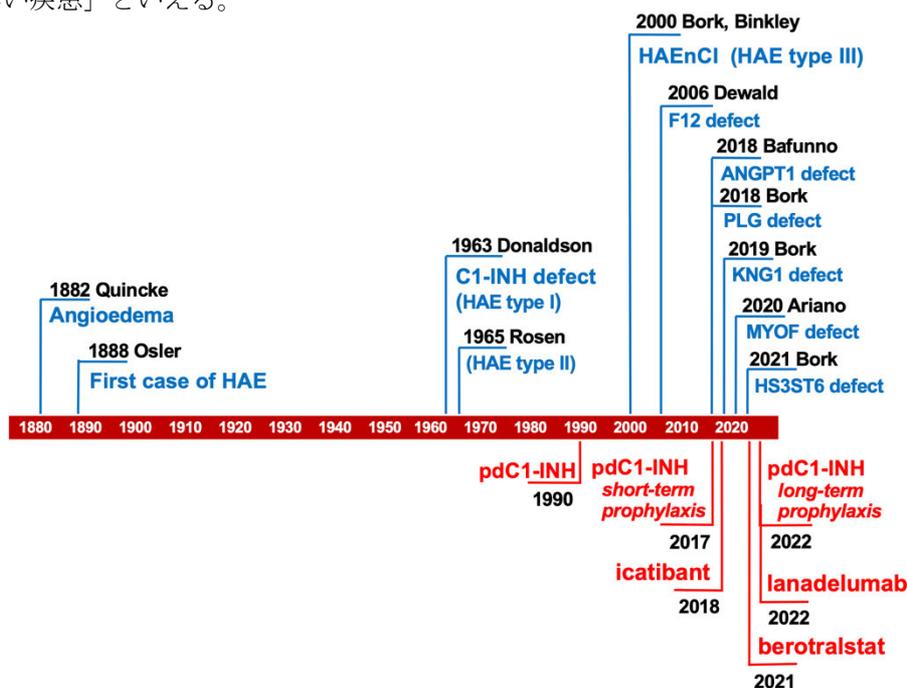


図 1. HAE 診療の歴史
病態解明のトピックス (青字) とわが国での治療薬登場 (赤字)

【原因・病態】

HAE は遺伝性疾患であり、その大部分の原因は補体 C1-INH の遺伝子異常に伴う機能低下である¹⁾。C1-INH は、C1 インアクチベーター、C1 エステラーゼインヒビター、C1 エステラーゼ抑制因子とも呼ばれる。名前の通り、補体 C1 の活性化を抑制する機能を有する補体制御分子である。一見なら関係ないように見える HAE と補体であるが、C1-INH という補体制御分子を介して密接に関連しているのである。

C1-INH などのセリンプロテアーゼインヒビター (serine protease inhibitor; SERPIN) はセルピン (SERPIN) と呼ばれるファミリーに属する。セルピンにはアンチトロンビン、 α 1-アンチトリプシン、 α 2-プラスミンインヒビターなどが含まれる⁴⁾。セルピンの特徴は標的プロテアーゼに対して不可逆的に 1:1 のモル比で共有結合し複合体を形成するところにある⁵⁾。

C1-INH は 478 アミノ酸 (シグナルペプチド 22 残基を除く) からなる分子量 105 kDa の糖蛋白質で、N 末端側に糖鎖が多数結合した機能未知の領域、C 末端側にセリンプロテアーゼの阻害能を示すセルピンドメインを有している。C1-INH のセルピンドメインは活性型と潜在型の 2 つの構造をとる^{6,7)}。

C1-INH の活性型セルピンドメインは、標的セリンプロテアーゼ (FXIIa、FXIa、血漿カリクレイン、C1r、C1s、MASP-1、MASP-2、プラスミン) により、反応中心ループ内の反応部位 Arg444-Thr445 結合が切断を受ける。その結果、C1-INH とプロテアーゼは上述したように 1:1 の安定な複合体を形成し、C1-INH は共有結合したプロテアーゼを不可逆的に失活させる⁵⁾。

2020 年の SERPING1 mutation update では、HAE-C1-INH に 748 種類の C1-INH 遺伝子 (*SERPING1*) バリエントが報告されている⁸⁾。その 97.3% がヘテロ接合性である。HAE-C1-INH のうち HAE 1 型には、短い領域の欠失・重複・delins (塩基配列が欠失し、かつ挿入したバリエント) バリエントが全体の 36.2% で最も多くみられ、ミスセンスバリエントは 32.1%、スプライスバリエントは 13.6%、ナンセンスバリエントは 9.0%、大きな領域の欠失・逆位・重複 (いわゆる structural variants/構造多型) は 8.2% であった (図 2)。SERPING1 遺伝子は反復配列である Alu 配列 17 個が 7 つのイントロンに存在する⁹⁾。これらの Alu 配列が SERPING1 の大きな欠失・逆位・重複の原因になる可能性が指摘されているが⁹⁾、多くの症例で正確な切断点は決定されていない。近年、C1-INH に異常を認めない HAE が報告されている (HAE with normal C1-INH: HAE_{NCI})^{10,11)}。C1-INH の異常を伴う HAE よりもさらにまれな病態であるが、複数の遺伝子異常が同定されている^{12,13)}。欧米からは凝固第 XII 因子遺伝子 (*F12*)、アンジオポエチン 1 遺伝子 (*ANGPT1*)、プラスミノゲン遺伝子 (*PLG*)、キニノーゲン 1 遺伝子 (*KNG1*)、ミオフィリン遺伝子 (*MYOF*)、ヘパラン硫酸 3-O-硫酸基転移酵素 6 遺伝子 (*HS3ST6*) の 6 遺伝子の遺伝子異常が報告されているが、わが国からは *PLG* 異常のみ報告されている¹⁴⁻¹⁷⁾。なお、HAE_{NCI} に認められる 6 種類の遺伝子異常について表 1 にまとめているので参照いただきたい¹⁸⁻²⁸⁾。

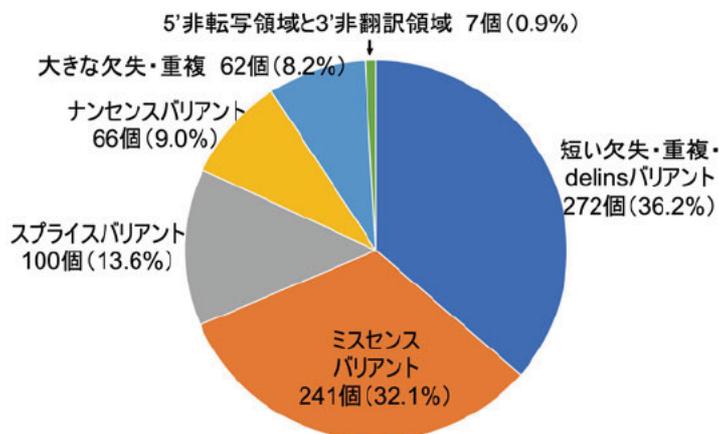


図 2. C1-INH 遺伝子 (*SERPING1*) のバリエントの種類 文献 8) より改変

HAE	遺伝子名	タンパク質名	遺伝子バリエーション	アミノ酸置換	解説	文献
HAE-FXII	<i>FXII</i>	凝固XIII因子	c.983C>A	p.Thr328Lys	機能不明のProline-rich領域に位置する。プラスミンやトロンピンで低分子型δFXIIに変換され、血漿カリクレインやプラスミンによりδFXIIaに活性化される。その結果プレカリクレインの活性化が進み過剰のブラジキニンが産生する。	18, 19
HAE-FXII	<i>FXII</i>	凝固XIII因子	c.983C>G	p.Thr328Arg		18
HAE-FXII	<i>FXII</i>	凝固XIII因子	c.971-1018+24del72	Lys324以降の16残基欠失と新規27残基挿入		20, 21
HAE-FXII	<i>FXII</i>	凝固XIII因子	c.892_909dup	p.Pro298_Pro303の重複	機能不明のProline-rich領域に位置する。	22
HAE-PLG	<i>PLG</i>	プラスミノノーゲン	c.988A>G	p.Lys330Glu	第3クリングルドメインに位置する。Glu330を有する変異プラスミンは高分子キノーゲンと低分子キノーゲンの両方を直接切断しブラジキニンを産生する。	23
HAE-ANGPT1	<i>ANGPT1</i>	アンジオポエチン1	c.355G>T	p.Ala119Ser	ブラジキニンに関係しない。変異によりアンジオポエチン1の重合化が障害され内皮細胞受容体Tie2への結合の低下により血管透過性が生じる。	24
HAE-KNG1	<i>KNG1</i>	高分子および低分子キノーゲン	c.1136T>A	p.Met379Lys	バリエーションの位置はブラジキニン配列に近接している。	25
HAE-KNG1	<i>KNG1</i>	高分子および低分子キノーゲン	c.1720C>G	p.Pro574Ala	ACE p.Arg487Cysと重複するとHAEを発症しやすい	26
HAE-Myoferlin	<i>MYOF</i>	ミオフィリン	c.651G>T	p.Arg217Ser	ブラジキニンに関係しない。VEGFR1に関連した機能亢進バリエーション。	27
HAE-HS3ST6	<i>HS3ST6</i>	ヘパラン硫酸3-O-硫酸基転移酵素6	c.430A>T	p.Thr144Ser	血管内皮細胞上のヘパラン硫酸の電荷が変化して、間接的にHMWKからのブラジキニン切断が増加する。	28

塩基番号は開始ATGのAを1とする。アミノ酸残基番号は開始Metを1とする。

表 1. HAEEnCI の分類

従来 HAE は、HAE1 型、2 型、3 型と分類されることが多かった。HAE1 型は C1-INH 蛋白質量が低下し、その結果機能も低下する。HAE2 型は C1-INH 蛋白質量は正常で機能のみ低下している。C1-INH 異常が原因ではない HAE を HAE3 型と呼んでいた。最近では HAE の原因が詳細にわかってくるにつれて原因遺伝子を HAE の後につける呼び方が広まってきている。すなわち HAE1 型、HAE2 型は HAE-C1-INH となり、HAE3 型は HAEEnCI となる。HAEEnCI のなかで原因が明らかになったものは、たとえば F12 遺伝子異常であれば HAE-F12 と表記される。HAE1 型は HAE-C1-INH の約 85%、HAE 2 型は約 15%を占める。HAE2 型はミスセンスバリエーションの中の分泌不全を示さない変異に限られる。HAE2 型を示すミスセンスバリエーションは、C1-INH のプロテアーゼ認識領域である反応中心ループに多く見られ、特に反応部位 Arg444 残基に多い⁸⁾。

HAE-C1-INH であれ、HAEEnCI であれ、浮腫を生じさせる主たるメディエーターはブラジキニンと考えられている (図 3)²⁹⁻³¹⁾。HAE ではキニン系が過剰に活性化されて強力な炎症メディエーターであるブラジキニンが生じる。ブラジキニンは血管内皮細胞にある受容体に働き、内皮細胞間の接着を崩壊させ、かつ一酸化窒素 (NO) 産生を刺激し血管平滑筋細胞を弛緩させる。これらの作用により、水分が血管外に漏出して浮腫を起こすと考えられている。最近、ブラジキニン非依存性の血管透過性の亢進が原因と考えられる HAE-ANGPT1 と HAE-MYOF が HAEEnCI として報告されている³¹⁾。

【臨床像と重症度分類】

1. 臨床症状

常染色体顕性 (優性) 遺伝形式をとるまれな遺伝性疾患である。頻度は 5 万人に 1 人という報告が多く人種差はないと考えられている。HAE-C1-INH 患者の 75% は家族歴があるが、残りの 25% は家族に同じ症状を持つ患者がいない。したがって家族歴がない場合でも HAE の可能性に留意が必要である。

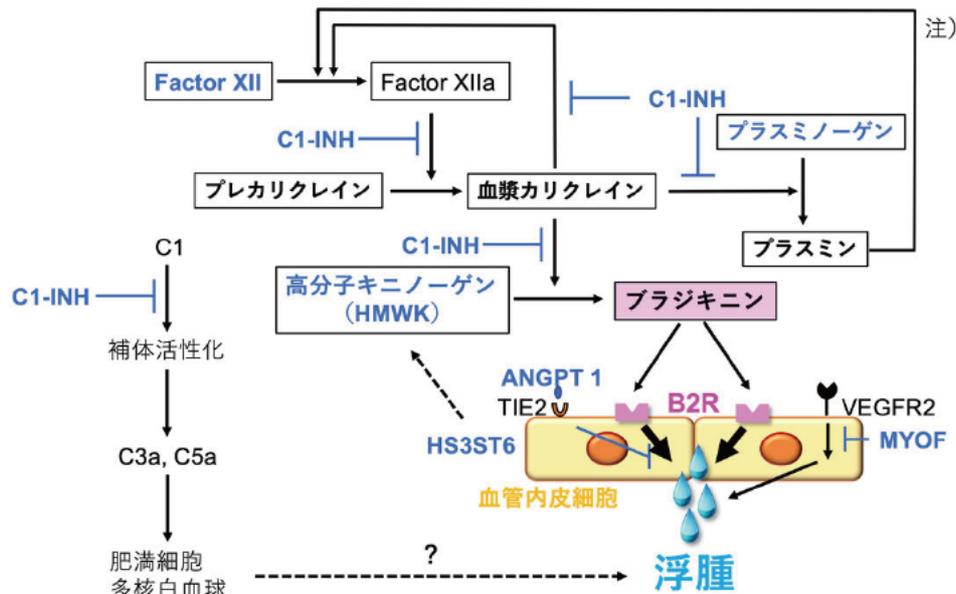


図 3. HAE の病態

HAE における血管性浮腫 (angioedema) の主たるメディエーターはブラジキニン (bradykinin; BK) である。長い間、HAE の唯一の原因であると考えられていた C1-INH は、名前のように C1 を抑制して補体活性化を制御するのみならず、そのほかにも様々な分子を抑制してブラジキニン産生を制御する。ブラジキニンは血管内皮細胞のブラジキニン B2 受容体 (bradykinin B2 receptor; B2R) に結合して血管透過性を上げる。HAE-C1-INH と HAEEnCI において遺伝子変異がみられる分子を青字で示す。

HAE における凝固 XII 因子 (FXII) の変異はトロンピン、凝固 XIa (FXIa)、プラスミンによる切断を受けた産物 δ FXII、その活性化分子 δ FXIIa の産生を亢進させる結果、過剰な血漿カリクレインの産生によりブラジキニンが多量に産生されると考えられる。変異プラスミン (Pln-Glu330) は HMWK を直接切断することが可能になってブラジキニンを多く産生させると考えられている。アンジオポエチン 1 (ANGPT1) はその受容体 TIE2 を介してブラジキニン B2 受容体 (B2R) の機能を抑制しているが、アンジオポエチン 1 の変異によってその抑制機能が障害される。ブラジキニンは高分子キノーゲン (high molecular weight kininogen: HMWK) がカリクレインによって切断されて生じるが、その過程にはキニン系のほか、凝固 XII 因子やプラスミンなどの凝固・線溶系もかかわっている。HMWK 変異はブラジキニンの切断に関連していると思われるが詳細は不明である。ミオフェリン (MYOF) の変異によって VEGF 受容体 2 (VEGFR2) の機能が亢進して浮腫を生じさせる。また HS3ST6 の変異は細胞表面のヘパラン硫酸 (HS) の異常を生じ結果的に HMWK からのブラジキニン産生を亢進させると推察されている³¹⁾。

補体活性化の結果生じる C3a, C5a などの分解産物は肥満細胞、多核白血球などに働き炎症を強力に誘導する。HAE における血管性浮腫などの病態に何らかの役割を果たしている可能性も否定できない。

注) 変異 FXII は野生型 FXII よりも効率的に活性化される。

HAE における浮腫は突発性でさまざまな部位に起こりうる。24 時間で最大になり数日で自然に消褪する発作を繰り返す。HAE-C1-INH の多くは 10 歳代から 20 歳代に初発する。浮腫がもつともわかりやすいのは四肢、顔面、躯幹や陰部などの皮膚であるが、消化管や喉頭に浮腫が生じれば腹痛や息苦しさを発症し、ひどいときには窒息によって死に至ることがある。

HAE-C1-INH と HAEEnCI の臨床所見は基本的には類似しているが相違点もある (表 2)^{12, 32-34)}。また HAEEnCI の中でも原因遺伝子によって臨床所見は微妙に異なる点に注意する。HAE-C1-INH と HAEEnCI の臨床所見で共通する最も重要な点は、発作に対して抗ヒスタミン薬、ステロイドは無効という点である。

1) 皮膚の症状

まぶたや口唇、手、足、腕、脚、躯幹、陰部などのはれが突然生じる。はれる前に皮膚の表面がピリピリすることもある。皮膚の深いところ、真皮深層の浮腫なので、境界の不明瞭な浮腫となるし、指で押しても普通の浮腫のように圧痕を残すことはない。発疹やかゆみをともなう蕁麻疹とは異なる。

	HAE-C1-INH (HAE1型/2型)	HAEnCI (HAE3型)
発症年齢	10歳代に多い	20歳代以降が多い HAE-F12はやや若い(平均20.3歳)
男女比	やや女性に多い(4:6程度)	多くは女性
頻度	5万人に1人	10万人に1人とされる
浮腫の部位	四肢>顔面	HAE-PLGでは舌が多い
遺伝形式	常染色体顕性(優性)	常染色体顕性(優性)(浸透率低い)
原因遺伝子	すべて <i>SERPING1</i>	<i>F12</i> (欧米のHAEnCIの約25%を占めるが、わが国での報告はない) <i>PLG</i> (HAE-F12に次いで多い、わが国でも報告あり) <i>ANGPT1</i> 、 <i>KNG1</i> 、 <i>MYOF</i> 、 <i>HS3ST6</i> は欧米から報告
増悪因子	外傷、抜歯、ストレス、感染、妊娠、ACE阻害薬	妊娠、エストロゲン製剤の関与が大きい(とくにHAE-F12)
治療	抗ヒスタミン薬、ステロイドは無効 C1-INH製剤、ブラジキニン受容体阻害薬、カリクレイン阻害薬など	抗ヒスタミン薬、ステロイドは無効 HAE1型/2型の治療薬が有効な場合がある

表2. HAE-C1-INH と HAEnCI の特徴

2) 消化管の症状

消化管に浮腫が生じると、腹部膨満感、腹痛、吐き気、嘔吐、下痢などの症状を起こす。腹痛はしばしば激的で、急性腹症としての鑑別が必要になることがある。腹部CTや超音波検査が有用で、腸管の限局性の浮腫を認める。女性の場合、生理痛や子宮内膜症の症状として長い間誤診されていることが多々あり、これも診断が遅れる原因のひとつと思われる。

3) 喉頭の症状

喉頭の粘膜に浮腫が生じると窒息の危険がある。喉頭浮腫による窒息死が稀ならず報告されており注意が必要である。窒息に至らなくても、嚥下困難、絞扼感、声が変わる、声がかすれる、発声しづらくなる、呼吸困難感や息苦しくなるなどのさまざまな症状を呈する。HAE患者の50%は一生のうち一度は喉頭浮腫を経験するとされている³⁵⁾。喉頭浮腫が万一起きた場合には迅速な対処が必要となる。

4) その他の部位の浮腫

頻度はきわめて少ないが、腎臓、膀胱、尿管、食道、筋肉、関節、頭蓋内などに浮腫が生じることがある³⁶⁾。

5) 増悪因子

歯科治療や外傷、妊娠や生理、エストロゲン含有薬剤、精神的・肉体的ストレス、過労、呼吸器などの感染症が発作を誘発しうる。

併用が禁忌の薬剤としてアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬がある。ACEはブラジキニンの分解作用を持った酵素であるためACE阻害によりHAEが重症化する可能性があるためである³⁷⁾。アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)、DPP-4阻害薬、アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(ARNI)も血管性浮腫の副作用が報告されているので注意が必要である。

2. 身体所見

突発性の浮腫が顔面、口腔内、四肢、躯幹、陰部などの表面の皮膚・粘膜のみならず、消化管、喉頭などの気道、その他の内臓にも生じる。浮腫は数日で跡形もなく消失する。

3. 検査所見

HAE 発作時に特異的に変化する臨床検査はない。

血液中の補体 C4 蛋白質濃度は、HAE-C1-INH では発作時に 100%、非発作時でも 98%の患者で低下しているとされる³⁸⁾が、感度が 81%とする報告もある³⁹⁾。HAE-C1-INH では C1-INH 活性は 50%以下に低下している⁴⁰⁾。

HAEnCI では検査所見で異常を呈することはない。HAEnCI の確定診断には遺伝子検査が必要になる。HAE の遺伝子検査については、日本免疫不全・自己炎症学会あるいは日本補体学会 (<http://square.umin.ac.jp/compl/HAE/HAE.html>) までお問い合わせいただきたい。

4. 鑑別診断

血管性浮腫の原因は多彩である。遺伝性以外の血管性浮腫との鑑別が必要になる (表 3)⁴¹⁾。アレルギー性血管性浮腫は、IgE を介した肥満細胞の活性化でありヒスタミンを介する。非アレルギー性薬剤性血管性浮腫は IgE の介在はない。それぞれの薬剤の薬効による副反応である。遺伝性血管性浮腫 (HAE)、後天性血管性浮腫 (AAE) はともに C1-INH 活性は低下している。HAE は遺伝子変異で、AAE は後天的に C1-INH 機能が障害されている。ともにメディエーターはブラジキニンである。後天性血管性浮腫では C1-INH 遺伝子は正常であるが、悪性腫瘍、抗 C1-INH 抗体などにより C1-INH が消費され欠乏した後天的疾患である。血管性浮腫の約半数は特発性 (原因不明) とされる。

	鑑別すべき疾患
1	アレルギー性血管性浮腫* 牛乳、卵、小麦などの食物、ペニシリンなどの薬物、ラテックスや虫刺症
2	遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema; HAE) C1-INH遺伝子の先天異常
3	後天性血管性浮腫 (Acquired angioedema; AAE)
4	非アレルギー性薬剤性血管性浮腫 アスピリン、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、 アンギオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEi)、ARBなど
5	物理的刺激による血管性浮腫**
6	好酸球増多をともなう好酸球性血管性浮腫 (Gleich's syndrome)** きわめてまれ
7	特発性血管性浮腫**

*蕁麻疹をともなう **蕁麻疹をともなう場合がある

表 3. 血管性浮腫の分類

5. 重症度分類

遺伝性血管性浮腫の診断確定した患者で、浮腫発作を生じた既往がある場合には重症と判断する。浮腫発作をまったく経験していない場合は中等症とする。発作を生じた場合、入院、死亡のリスクがあるからである。

【診断】

1. 診断フローチャート

HAE を疑った場合の診断フローチャートを図 4 に示す。

補体 C4 蛋白質定量は通常の臨床検査項目に入っており、スクリーニング検査として有用である。原因特異的な検査である C1-INH 活性は HAE-C1-INH (HAE1 型あるいは 2 型) であれば 50% 以下となる。発作のない場合でも 25% 以下となることが多い。これらの検査で異常に低値である場合は、再検査を行って診断を確定するべきである。

一方、家族歴はあり、臨床症状も HAE-C1-INH と区別がつかないが、C1-INH (蛋白質量、活性)、補体 C4 蛋白質量が正常の場合には、C1-INH に異常がない HAE (HAE_nCI) と診断する。

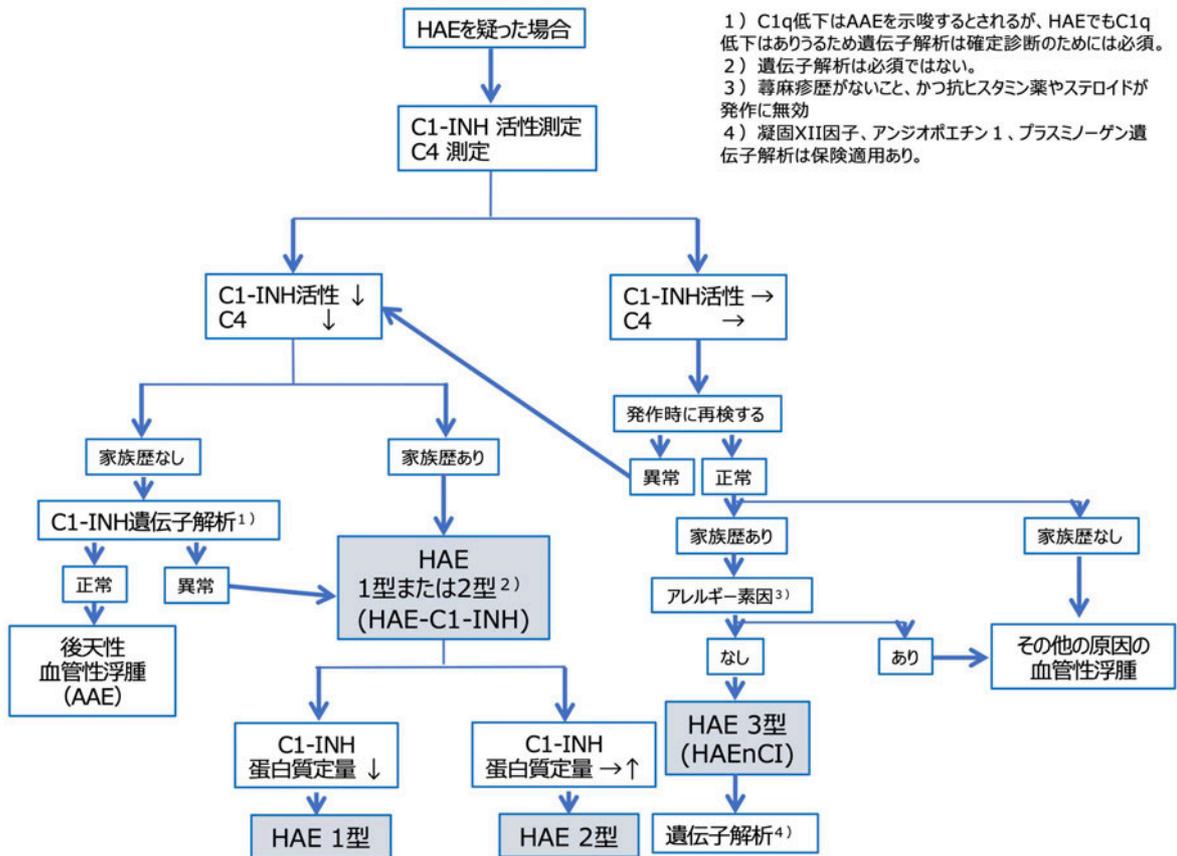


図 4. 診断フローチャート

2. 診断基準

- 1) 血管性浮腫による症状
- 2) C1-INH 活性の低下 (<50%)
- 3) 家族歴 (同一家系内に 1) を有する者が本人以外にもいる)

*以上の3つが揃えばHAE-C1-INH (HAE1 型あるいは 2 型) と診断できる。

*1) と 2) はあるが 3) の家族歴がない場合に HAE-C1-INH の孤発例か後天性血管性浮腫 (AAE) と考えられる。AAE とは C1-INH 遺伝子は正常であるが、悪性腫瘍、抗 C1-INH 抗体などにより C1-INH が消費されて血管性浮腫を発症する後天的疾患である。血清補体 C1q 蛋白質定量 (保険

適用外) が低値であれば後天性血管性浮腫とされるが、HAE-C1-INH の場合でも低値を示すことがあるため鑑別には十分ではない⁴²⁾。確定診断のためには C1-INH 遺伝子 (*SERPING1*) 異常の同定が必要である。孤発性の HAE-C1-INH では *SERPING1* のヘテロ変異を認めるが AAE では変異を認めない。

*1) と 3) はあるが 2) の C1-INH 活性が正常の場合には、蕁麻疹が本人になく、かつ抗ヒスタミン薬やステロイドが発作に無効な場合に HAE_{EnCI} (HAE3 型) と診断する。HAE_{EnCI}を疑う場合には、遺伝子検査を推奨する。補体欠損症遺伝子検査 (panel2) において、HAE 関連の4 遺伝子 (*SERPING1*、*F12*、*ANGPT1*、*PLG*) の検査が可能である (保険点数 8,000 点)。

C1-INH 蛋白質定量は HAE1 型、2 型を区別するために施行する。しかし本検査は保険適用外であること、治療方針は HAE1 型、2 型とも同じであることを考えると、臨床の現場では必須の検査とはいえない。

【治療】

発作出現時の治療と発作の予防の大きく 2 つに分けられる。

1. 発作時の治療

世界的には C1-INH 製剤、ブラジキニン B2 受容体拮抗薬、カリクレイン阻害薬の 3 系統が存在するが、わが国では 2023 年 8 月現在、ヒト血漿由来乾燥濃縮 C1-INH 製剤であるペリナート®P 静注用 500 とブラジキニン B2 受容体拮抗薬イカチバント (フィラジル®) のみに保険適用がある。C1-INH 製剤は欠損した C1-INH の補充により発作を治療する。イカチバントは HAE における浮腫形成の主たるメディエーターであるブラジキニンを競合的に阻害することによって効果を発揮する。すべての発作に対して積極的な投与を考慮することを推奨する。

2. 発作の予防

1) 短期予防

あらかじめ処置や手術がわかっている時の発作予防である。ペリナート®P 静注用 500 の効能・効果は 1990 年にわが国で承認されて以来、「遺伝性血管性浮腫の急性発作」のみであった。しかしながら侵襲を伴う処置に対する発作予防の必要性が認められ、2017 年 3 月ペリナート®P 静注用 500 の効能・効果に「侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」が追加された。抜歯などの歯科治療や侵襲を伴う手術前の 6 時間以内に C1-INH 製剤の予防的投与を検討する。

2) 長期予防

HAE 発作予防薬であるベロトラルスタット (オラデオ®) が 2021 年 4 月よりわが国でも上市された。ベロトラルスタットは経口の血漿カリクレイン阻害薬である。また 2022 年 5 月にラナデルマブ (タクザイロ®) が処方可能になった。ラナデルマブは活性型血漿カリクレインに対する完全ヒト型モノクローナル抗体で皮下注射製剤である。さらに 2022 年 11 月にはヒト血漿由来の C1-INH 皮下注射製剤 (ペリナート®皮下注用 2000) が承認された。HAE の治療環境は大きく改善した。

これら長期予防薬臨床試験の患者組み入れ基準を発作頻度でみると、ベロトラルスタットは8週間で2回以上 (APeX-2 trial)⁴³⁾ (APeX-J trial)⁴⁴⁾、ラナデルマブは4週間に1回以上 (HELP trial)⁴⁵⁾、C1-INH 皮下注射製剤では2か月で4回以上 (COMPACT study)⁴⁶⁾である。すなわちこれら3つの長期予防薬は4週間に1回ないし2回以上の発作のある患者には大きな効果が証明されているが、逆に言えばこの頻度より発作頻度の多い患者、少ない患者への効果は現時点ではエビデンスが乏しいとも言える。今後のリアルワールドデータの蓄積と活用が必要である。なお発作頻度、重症度は患者 QOL にもっとも影響を与える重要な因子であるが、実臨床における投与開始にあたっては、その他に患者の生活環境や仕事環境、肉体的・心理的な負荷、投与経路の嗜好性、医療機関へのアクセスなどの要因も考慮して患者の生活の健全化を図ることが求められる^{47,48)}。

注意しておきたいのは、これらの長期予防薬はいずれも発作を完全に消失させることはできない点である。ブレイクスルー発作の治療も準備しておく必要がある⁴⁹⁾。またいずれも高価な薬剤であり、費用対効果、長期投与した場合の効果と副作用、効果が見られた場合の減量や中止の可能性などについては今後の検証が必要である。

トラネキサム酸 (トランサミン®)、蛋白同化ホルモン (ダナゾール®) をすでに投与されていて有効な場合には投与継続を検討する。トラネキサム酸については効果のエビデンスが乏しい⁵⁰⁾。蛋白同化ホルモンは小規模の RCT を含め多くの前向き非盲検研究、後ろ向き研究があるが、多くの場合有効性が高いことが報告されている⁵¹⁾。しかしながら体重増加、生理不順、頭痛、男性化、肝障害などの副作用があるため使用する際には細心の注意が必要である。両製剤ともにわが国では HAE に対して保険適用がない。トラネキサム酸、蛋白同化ホルモンは長期予防の第一選択にはならないと思われる。

【フォローアップ指針】

気道浮腫による窒息死を防止することがもっとも重要である。イカチバント、ヒト血漿由来乾燥濃縮 C1-INH 製剤をいつでも迅速に投与できる態勢を主治医、患者、製薬会社が連携して整えておくことが重要である。

【診療上注意すべき点】

家族歴がなくても浮腫発作を繰り返す場合には、補体 C4 蛋白質定量や C1-INH 活性を測定して HAE-C1-INH の診断を進める。HAE-C1-INH では de novo mutation による孤発例を 25%に認める。

HAE-C1-INH の診断においては、家族歴があること、少なくとも本人に蕁麻疹やアレルギーがないこと、浮腫に対して抗アレルギー薬やステロイドが無効であることが条件である。

【予後、成人期の課題】

予後はおおむね良好である。診断がついていてもまったく発作を呈さない患者もある。遺伝性疾患ではあるが、思春期以降に発症することも多いことに注意が必要である。HAE の浮腫発作に

は早期診断と早期治療が重要である。喉頭浮腫は生命予後にかかわるので適切な治療が必要である。

【社会保障】

原発性免疫不全症候群（指定難病 65）の一つに遺伝性血管性浮腫が含まれており、指定難病として申請が可能である。

【参考文献】

1. 堀内孝彦、大澤勲、今井優樹、他. 遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema: HAE) 診療ガイドライン改訂 2019 年版. 補体 57(1) : 3-22, 2020
2. Osler W. Hereditary angio-neurotic oedema. *Am. J. Med. Sci.* 95: 362-367, 1888
3. Donaldson VH and Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema. Absence of serum inhibitor of C'1-esterase. *Am. J. Med.* 35: 37-44, 1963
4. Grover SP, Mackman N. Anticoagulant SERPINS: Endogenous regulators of hemostasis and thrombosis. *Front. Cardiovasc. Med.* 9:878199, 2022
5. 宮田敏行, 内田裕美子, 武田壮一. 内因系凝固反応活性化機序と遺伝性血管性浮腫. 補体. 54:4-22, 2017
6. Dijk M, Holkers J, Voskamp P, et al. How dextran sulfate affects C1-inhibitor activity: A model for polysaccharide potentiation. *Structure* 24:2182-2189, 2016
7. Beinrohr L, Harmat V, Dobo J, Lorincz Z, Gal P, Zavodszky P. C1 inhibitor serpin domain structure reveals the likely mechanism of heparin potentiation and conformational disease. *J. Biol. Chem.* 282(29):21100-21109, 2007
8. Ponard D, Gaboriaud C, Charignon D, et al. SERPING1 mutation update: Mutation spectrum and C1 inhibitor phenotypes. *Hum. Mutat.* 41:38-57, 2020
9. Germeis AE, Speletas M. Genetics of hereditary angioedema revisited. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 51(2):170-182, 2016
10. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet.* 356: 213-217, 2000
11. Binkley KE, Davis A. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 106: 546-550, 2000
12. Bork K, Machnig T, Wulff K, et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J. Rare Dis.* 15: 289, 2020
13. Bork K, Wulff K, Möhl BS, et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 148: 1041-1048, 2021

14. Yakushiji H, Hashimura C, Fukuoka K, et al. A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan. *Allergy* 73: 2244–2247, 2018
15. Horiuchi T. Hereditary angioedema from 1888 to 2018– Progress and problems. *Intern. Med.* 57: 3065–3066, 2018
16. Yakushiji H, Yamagami K, Hashimura C, Iwasaki H, Horiuchi T. A missense mutation of the plasminogen gene in a Japanese family with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Third family survey in Asia. *Intern. Med.* 62(13):2005–2008, 2023
17. Nakayama T, Tamimoto Y, Shimomura Y, Tsukamoto H. Hereditary angio-oedema with normal C1-INH, developing recurrent acute abdomen after taking low-dose oestrogen-progestin: A case report. *Mod. Rheumatol. Case Rep.* 7(2):491–494, 2023
18. Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 343:1286–1289, 2006
19. Cichon S, Martin L, Hennies HC, et al. Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am. J. Hum. Genet.* 79:1098–1104, 2006
20. Bork K, Wulff K, Meinke P, Wagner N, Hardt J, Witzke G. A novel mutation in the coagulation factor 12 gene in subjects with hereditary angioedema and normal C1-inhibitor. *Clin. Immunol.* 141:31–35, 2011
21. Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Lohse P. Characterization of a partial exon 9/intron 9 deletion in the coagulation factor XII gene (F12) detected in two Turkish families with hereditary angioedema and normal C1 inhibitor. *Haemophilia* 20:e372–375, 2014
22. Kiss N, Barabas E, Varnai K, et al. Novel duplication in the F12 gene in a patient with recurrent angioedema. *Clin. Immunol.* 149:142–145, 2013
23. Bork K, Wulff K, Steinmuller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy* 73:442–450, 2018
24. Bafunno V, Firinu D, D’Apolito M, et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 141:1009–1017, 2018
25. Bork K, Wulff K, Rossmann H, et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy* 74:2479–2481, 2019
26. Loules G, Parsopoulou F, Zamanakou M, et al. Deciphering the genetics of primary angioedema with normal levels of C1 inhibitor. *J Clin Med.* 9:3402, 2020
27. Ariano A, D’Apolito M, Bova M, et al. A myoferlin gain-of-function variant

- associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy* 75:2989-2992, 2020
28. Bork K, Wulff K, Mohl BS, et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 148:1041-1048, 2021
29. Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, et al. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J. Clin. Invest.* 109(8): 1057-1063, 2002
30. 堀内孝彦. 遺伝性血管性浮腫の治療の進歩. *炎症と免疫* 29:518-522, 2021
31. Miyata T, Horiuchi T. Biochemistry, molecular genetics, and clinical aspects of hereditary angioedema with and without C1 inhibitor deficiency. *Allergol. Int.* 72(3):375-384, 2023
32. 堀内孝彦. 遺伝性血管性浮腫の最近の話題—新しい病型と治療、そして患者レジストリー. *医学のあゆみ* 257: 861-866, 2016
33. Hashimura C, Kiyohara C, Fukushi J-I, et al. Clinical and genetic features of hereditary angioedema with and without C1-inhibitor (C1-INH) deficiency in Japan. *Allergy* 76:3529-3534, 2021
34. Riedl MA, Danese M, Danese S, Ulloa J, Maetzel A, Audhya PK. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: US survey of prevalence and provider practice patterns. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 11(8):2450-2456.e6, 2023
35. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, et al. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Ann. Intern. Med.* 163: 1229-1235, 2003
36. Bork K, Meng G, Staubach P, et al. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am. J. Med.* 119: 267-274, 2006
37. Horiuchi T. The ABC of angioedema: Ace inhibitor, Bradykinin, and C1-inhibitor are critical players. *Intern. Med.* 54(20): 2535-2536, 2015
38. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 6(1):24, 2010
39. Tarzi MD, Hickey A, Förster T, Mohammadi M, Longhurst HJ. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clin. Exp. Immunol.* 149(3):513-516, 2007
40. 堀内孝彦. 遺伝性血管性浮腫 (HAE). In: 日本免疫不全研究会編: 原発性免疫不全症候群診療の手引き. pp.130-135、診断と治療社、東京、2017
41. 堀内孝彦: 血管性浮腫 (クイんケ浮腫). In: 森山寛 監修: 今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針 第4版 pp.589-590、医学書院、東京、2018
42. Yamamoto T, Horiuchi T, Miyahara H, et al. Hereditary angioedema in Japan:

- genetic analysis of 13 unrelated cases. *Am. J. Med. Sci.* 343: 210-214, 2012
43. Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 148: 164-172, 2021
44. Ohsawa I, Honda D, Suzuki Y, et al. Oral berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan: A phase 3 randomized trial. *Allergy* 76: 1789-1799, 2021
45. Banerj A, Riedl MA, Bernstein JA, et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized clinical trial. *JAMA* 320(20):2108-2121, 2018
46. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N. Engl. J. Med.* 376(12):1131-1140, 2017
47. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA medical advisory board 2020 guideline for the management of hereditary angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 9(1): 132-150, 2021
48. Maurer M, Magerl M, Bernstein S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema- The 2021 revision and update. *Allergy* 77(7):1961-1990, 2022
49. Riedl MA, Hinds DR, Prince PM, et al. Healthcare utilization of patients with hereditary angioedema treated with lanadelumab and subcutaneous C1-Inhibitor concentrate. *Allergy Asthma Proc.* 44(4): 275-282, 2023
50. Horiuchi T, Hide M, Yamashita K, et al. The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema- A systematic review. *J. Cutan. Immunol. Allergy* 1(4):126-138, 2018
51. Riedl MA. Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a systematic review. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 114(4):281-288.e7, 2015

2章 推奨

CQ1	血縁に遺伝性血管性浮腫患者がいる場合には、血管性浮腫の症状がなくても診断のための検査を受けるべきか？
推奨文	検査を受けることを推奨する
根拠の確かさ	C
推奨の強さ	1

要約	補体 C4 蛋白質定量、C1-INH 活性の測定は HAE 診断に有用である。家族の検査は HAE の早期診断、早期治療のために行うことが勧められる。
解説	<p>HAE の大部分は C1-INH 遺伝子異常による常染色体顕性（優性）の遺伝形式をとる。この C1-INH 異常による HAE (HAE-C1-INH) の診断は、補体 C4 蛋白質定量によってスクリーニングができるが、非発作時では低下しないこともある^{1,2)}。したがって、繰り返す浮腫の家族歴がある場合など HAE を疑う場合には、たとえ補体 C4 値が正常範囲であっても C1-INH 活性を測定し 50%以下に低下していれば診断が可能である。なお発作時に補体 C4 値が正常範囲であれば HAE-C1-INH の可能性は低い²⁾。HAE-C1-INH は 50%の確率で子孫に遺伝するため、たとえ浮腫症状がない場合でも積極的に診断をおこなうべきである。ただし 12 か月以下の幼児では、補体 C4 値はしばしば生理的に低下している。診断のための補体検査は 1 歳以降に施行する³⁾。遺伝子検査であれば年齢にかかわらず診断が可能である。</p> <p>C1-INH 正常の HAE (HAE with normal C1-INH: HAE_{NCI}) も稀ではあるが報告されている。原因遺伝子として 6 遺伝子 (<i>F12</i>, <i>ANGPT1</i>, <i>PLG</i>, <i>KN1</i>, <i>MYOF</i>, <i>HS3ST6</i>) の異常が報告されているが、原因不明のことが多い。また HAE-C1-INH に比べれば HAE_{NCI} の浸透率は低く、また診断に供することのできるバイオマーカーもない。従って HAE_{NCI} を疑う場合には遺伝子解析を行う。上記 6 遺伝子のうち <i>F12</i>, <i>ANGPT1</i>, <i>PLG</i> について保険適用がある。日本補体学会、日本免疫不全・自己炎症学会が相談を受け付けている。</p> <p>HAE の診断率向上のためには家族の検査 (family study) は有力な方法である^{3,4)}。</p>
参考文献	<p>1. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. <i>Allergy Asthma Clin. Immunol.</i> 6: 24, 2010</p> <p>2. Tarzi MD, Hickey A, Förster T, et al. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. <i>Clin. Exp. Immunol.</i> 149: 513-</p>

	<p>516, 2007</p> <p>3. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. Allergy 77: 1961-1990, 2022</p> <p>4. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. The International/Canadian hereditary angioedema guideline. Allergy Asthma Clin. Immunol. 15:72, 2019</p>
--	---

CQ2	HAE の治療目標はなにか？
推奨文	疾病負荷のない日常生活を可能な限り目指すことである
根拠の確かさ	D
推奨の強さ	1

要約	<p>疾病負荷とは、発作のある時も発作のない時も患者が常に直面している肉体的、精神的、社会的な重荷、負担である。医師と患者が HAE に関する最新の情報を適宜共有し、お互いに納得したうえで治療方法を決定し、生活を健全化するように努めることが重要である。</p>
解説	<p>発作のある期間は、患者の QOL は著しく低下し疾病負荷も大きい。大澤らによる報告でも、わが国の HAE 患者の QOL が低下していることが示された。ベリナート®P 静注用 500 のみが急性発作に承認されていた時代のデータではあるが、1 年間で 21.1%の患者が 1 日以上入院を経験し、28.7%の患者が仕事や学校を休んでいた¹⁾。また発作がない期間にも患者は疾病負荷にさらされている。次の発作への恐れと不安、治療への不満、教育や仕事のキャリア形成の断念、抑うつ、トリガーを避けるため生活習慣の制限などその内容は多岐にわたる²⁾。</p> <p>2023 年 8 月の時点で HAE の治療法は、1) 急性発作に対するオンデマンド療法、2) 発作を誘発しうる処置やイベントの前の短期予防、3) 長期予防の 3 つがある。とくに長期予防の進歩は近年著しい。これら 3 つの治療法を組み合わせる患者を治療するが、画一的な基準は設定しがたい。患者ごとに、年齢や家族構成、社会的、経済的な背景、治療方法への嗜好性、医療機関へのアクセスなど状況は異なるためである。また一人の患者についても経年的に発作の回数や重症度が変化することもある。加えて今後新たな HAE 治療薬が開発されてくる可能性もある。すべての患者にこれらの治療選択肢があることを説明し、治療方針を相談、確認することが必要である^{3,4)}。ただし、一般的に言えば、発作頻度や重症度が高ければ高いほど、長期予防の良い適応と考えられる。</p>

	<p>患者が自身の発作の状況、QOL を記録することは治療方針の決定に役立つ。血管性浮腫の重症度や QOL を評価する AAS (Angioedema Activity Score) や AE-QoL (Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) の日本語版での評価が可能である⁵⁾。</p>
参考文献	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ohsawa I, Honda D, Nagamachi S, et al. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema: survey data from 94 physicians in Japan. <i>Ann. Allergy Asthma Immunol.</i> 114(6): 492-498, 2015 2. Bork K, Anderson JT, Caballero T, et al. Assessment and management of disease burden and quality of life in patients with hereditary angioedema: a consensus report. <i>Allergy Asthma Clin. Immunol.</i> 17(1): 40, 2021 3. Maurer M, Magerl M, Bernstein S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema- The 2021 revision and update. <i>Allergy</i> 77(7): 1961-1990, 2022 4. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA medical advisory board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema. <i>J. Allergy Clin. Immunol. Pract.</i> 9: 132-150, 2021 5. Morioka S, Takahagi S, Kawano R, et al. A validation study of the Japanese version of the Angioedema Activity Score (AAS) and the Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL). <i>Allergol Int.</i> 70(4): 471-479, 2021

CQ3	HAE の急性発作は早急に治療すべきか？
推奨文	HAE の浮腫発作は可能な限り早急に治療することを推奨する
根拠の確かさ	B
推奨の強さ	1

要約	<p>早期治療は、発作の重症度を問わず症状消失までの時間を短縮し、総発作期間も短縮する¹⁾。顔面、口腔、腹部、上気道の発作の治療をできるだけ早期に行うことについて疑問はない。四肢の発作については生命の危険はないものの腫れのみでなく痛みや機能障害を来たして患者の QOL を障害するため早期治療を考慮する²⁾。</p>
解説	<p>輪状紅斑などの前駆症状が浮腫発作に先行することもある。ただし前駆症状の出現が浮腫発作の前に常に出現するわけではないこと、前駆症状が必ず発作を予見</p>

	<p>できるわけではないことにも注意が必要である³⁾。</p> <p>なおHAE発作の臨床経過は予測不能であり、喉頭浮腫による死亡の可能性もあるため、症状の推移には細心の注意を払うことが重要である。</p>
参考文献	<p>1. Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al. Evidence-based recommendations for the management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. <i>Allergy</i> 67: 147-157, 2012</p> <p>2. Kusuma A, Relan A, Knulst AC, et al. Clinical impact of peripheral attacks in hereditary angioedema patients. <i>Am. J. Med.</i> 125: 937.e17-24, 2012</p> <p>3. Ohsawa I, Fukunaga A, Imamura S, et al. Survey of actual conditions of erythema marginatum as a prodromal symptom in Japanese patients with hereditary angioedema. <i>World Allergy Organ. J.</i> 14: 100511, 2021</p>

CQ4	HAEのすべての発作は治療の対象になるか？
推奨文	すべての発作について治療を考慮することを推奨する
根拠の確かさ	D
推奨の強さ	1

要約	顔面、上気道の発作は窒息に至る可能性がある。腹部の発作は疼痛を伴い患者を衰弱させる。手足などの末梢性の発作は機能障害をきたす。これらのHAE発作がもたらすすべての影響は治療により最小化することができる。
解説	上気道周辺に生じている発作は、挿管または気道への外科的介入を早期に検討しつつ迅速に対応する。Borkらは、喉頭浮腫の発作は調査した209人の患者のうち108人(51.7%)が一度は経験しており、合計131,110回の発作のうち1,229回(0.9%)であったとしている ¹⁾ 。喉頭浮腫は、頻度は稀ではあるが致命的になりうるため特に注意が必要である。
参考文献	1. Bork K, Meng G, Staubach P, et al. Hereditary angioedema: New findings concerning symptoms, affected organs, and course. <i>Am. J. Med.</i> 119(3): 267-274, 2006

CQ5	HAEの急性発作に対する第一選択薬はなにか？
推奨文	乾燥濃縮人C1-インアクチベーター製剤* (商品名：ベリナート®P 静注用 500)、

	ブラジキニン B2 受容体アンタゴニスト（一般名：イカチバント、商品名フィラジル®）は、
根拠の確かさ	HAE-C1-INH 患者に、推奨される A HAEEnCI 患者に、提案される D
推奨の強さ	HAE-C1-INH 患者に、推奨される 1 HAEEnCI 患者に、提案される 2

*C1-インアクチベーターは C1-INH の別名。

要約	HAE の急発作時治療には、わが国では 2023 年 8 月現在、ベリナート®P 静注用 500 とフィラジル®の 2 種類の製剤が使用可能である。浮腫の進展を抑え込むためにはできるだけ早い治療薬の投与が必要である。HAE-C1-INH については両製剤ともに RCT によって有効性と安全性が証明されている。HAEEnCI についてはこれら 2 剤が有効であったとするオープンラベルの報告はあるが、わが国では HAEEnCI の原因遺伝子がほとんど不明であることから投与は慎重になるべきである。
解説	HAE-C1-INH に対するベリナート®P 静注用 500 とフィラジル®の有効性と安全性は RCT やその後の長期継続試験、観察研究などでも明らかにされている ^{1,2)} 。ベリナート®P 静注用 500、フィラジル®ともわが国では薬事上の成人（15 歳以上）に承認されていたが、2022 年 8 月に 2 歳以上の患者に対してフィラジル®の適応が追加された。 米国ではほかにカリクレイン阻害剤（一般名：エカランタイド、商品名カルピトール®）が承認されているが、わが国、EU では未承認である。 HAEEnCI は少なくとも 6 種類の原因遺伝子（ <i>F12</i> , <i>ANGPT1</i> , <i>PLG</i> , <i>KNG1</i> , <i>MYOF</i> , <i>HS3ST6</i> ）が報告されているが、原因遺伝子が不明である場合が多い。また遺伝子異常が明らかになっている場合ですら、詳細な発症のメカニズムは不明である。 HAEEnCI はヘテロな疾患群でありベリナート®P 静注用 500 とフィラジル®の有効性を一概には論じることはできないと思われる。ただし HAE-F12、HAE-PLG に関していえば、ベリナート®P 静注用 500、フィラジル®が有効であったとする報告は散見される ³⁾ 。治療抵抗性の喉頭浮腫発作など窒息の恐れがある場合には HAEEnCI であってもこれら 2 剤の投与は許容される。
参考文献	1. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> 124: 801-808, 2009 2. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. <i>N. Engl. J. Med.</i> 363: 532-541, 2010 3. Bork K, Machnig T, Wulff K, et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a

	systematic review of qualitative evidence. Orphanet J. Rare Dis.15: 289, 2020
--	---

CQ6	HAE の短期予防のための第一選択薬はなにか？
推奨文	乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター製剤* (商品名：ベリナート®P 静注用 500) は、
根拠の確かさ	HAE-C1-INH 患者に、推奨される B HAEEnCI 患者に、提案される D
推奨の強さ	HAE-C1-INH 患者に、推奨される 1 HAEEnCI 患者に、提案される 2

*C1-インアクチベーターは C1-INH の別名。

要約	<p>外科手術による侵襲、抜歯などの歯科の処置、および機械的刺激（例えば、気管内挿管、気管支鏡検査、または食道・胃・十二指腸内視鏡検査）などでは、処置部位の付近で腫れが生じることがある。これらの処置に伴う腫脹は、通常 48 時間以内に起こる。わが国では 2017 年 3 月にベリナート®P 静注用 500 の予防的投与が承認されている。</p> <p>HAE-C1-INH 患者ではベリナート®P 静注用 500 による前処置による予防が強く推奨される。</p> <p>HAEEnCI 患者に現時点で推奨できる短期予防はない。ただし侵襲的処置時にはベリナート®P 静注用 500 での治療を考慮してもよい。</p>
解説	<p>HAE-C1-INH 患者 171 名の 577 抜歯の検討では、ベリナート®P 静注用 500 の短期予防を受けていない場合、21.5%で顔面浮腫あるいは喉頭浮腫が生じた。そのリスクはベリナート®P 静注用 500 の 500 単位の予防投与で 16%に、1,000 単位の予防投与で 7.5%に軽減された¹⁾。また HAE-C1-INH 患者 137 名における別の研究でも、抜歯を含む外科的処置の際のベリナート®P 静注用 500 の予防投与は発作の回避に有効であった²⁾。従ってベリナート®P 静注用 500 による予防は、外科手術による侵襲、抜歯などの歯科の処置、および機械的刺激（例えば、気管内挿管、気管支鏡検査、または食道・胃・十二指腸内視鏡検査）などに対して推奨される。ベリナート®P 静注用 500 は、処置の開始にできるだけ近い時間に発作予防のために使用すべきである。侵襲を伴う処置前の 6 時間以内に 1,000~1,500 単位を投与する。</p> <p>一方 HAEEnCI では短期予防の効果は体系的に分析されていない。HAEEnCI において侵襲を伴う処置の前のベリナート®P 静注用 500 短期予防が効果的かどうかは不明である。現時点では、HAEEnCI 患者に短期予防が推奨されるべきかは不明である。</p>

参考文献	<p>1. Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, et al. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 112: 58-64, 2011</p> <p>2. Farkas H, Zotter Z, Csuka D, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor - a long-term survey. Allergy 67: 1586-1593, 2012</p>
------	---

CQ7	HAEの長期予防のための第一選択薬はなにか？
推奨文	ベロトラルスタット（商品名：オラデオ®）、ラナデルマブ（商品名：タクザイロ®）または乾燥濃縮人C1-インアクチベーター製剤*（商品名：ベリナート®皮下注用2000）は、
根拠の確かさ	HAE-C1-INH患者に、推奨される A HAEEnCI患者に、提案される D
推奨の強さ	HAE-C1-INH患者に、推奨される 1 HAEEnCI患者に、提案される 2

*C1-インアクチベーターはC1-INHの別名。

要約	2023年8月現在、わが国ではオラデオ®、タクザイロ®、ベリナート®皮下注用2000の3製剤が承認されている。長期予防の適応については発作の重症度（発作頻度など）、患者のQOLや生活環境、治療環境などに合わせて個別に考えるべきである。
解説	<p>オラデオ®は経口の血漿カリクレイン阻害薬で150mg（1カプセル）を1日1回経口投与する。タクザイロ®は血漿カリクレインに対するモノクローナル抗体であり原則1回300mgを2週間隔で皮下注射する。症状が安定している場合には1回300mgを4週間隔で皮下注射することもできる。ベリナート®皮下注用2000は1回体重1kg当たり60国際単位を週2回皮下注射する。国内外で行われた臨床試験においてこれら3製剤は、4週間に1回ないし2回以上の発作のあるHAE-C1-INH患者のみを組み入れており、この患者群には大きな効果が証明されている¹⁻⁵⁾。しかしながらHAEEnCIは臨床試験の対象となっていない。長期予防については、発作の重症度（発作頻度など）、患者のQOLや生活環境、治療環境などの疾病負荷を患者ごとに個別に勘案して適応を決定する。</p> <p>血漿カリクレインは高分子キニノーゲンを切断してブラジキニンを生成させる。オラデオ®、タクザイロ®ともに血漿カリクレイン活性を低下させることによってブラジキニン生成を抑制して浮腫発作を予防する。ベリナート®皮下注用2000</p>

	<p>は、患者で低下している C1-INH を補充することによって浮腫発作を予防する。しかしオラデオ®、タクザイロ®、ベリナート®皮下注用 2000 は発作を完全に消失させるわけではない。従ってブレイクスルー発作に対する治療薬（フィラジル®またはベリナート®P 静注用 500）が投与できる態勢を準備しておくことも必要である。長期予防薬の費用対効果、長期投与した場合の効果と副作用、効果が見られた場合の減量や中止の可能性などについては今後の検証が必要である。副作用としてオラデオ®は下痢、腹痛、肝機能障害、QT 延長があり、タクザイロ®、ベリナート®皮下注用 2000 は注射部位反応などがある。オラデオ®、タクザイロ®は 12 歳以上の HAE 患者に承認されているが、ベリナート®皮下注用 2000 については年齢制限の記載は添付文書ではない。</p> <p>米国では 2008 年に C1-INH 製剤（商品名：シンライズ®）が長期予防薬として承認されるまで長い間アンドロゲン製剤が唯一の HAE 治療薬であった。小規模の RCT をふくめ多くの前向き非盲検研究、後ろ向き研究があるが、多くの場合有効性が高いことが報告されている⁶⁾。しかしながら、体重増加、生理不順、頭痛、男性化、肝障害などの副作用が患者の QOL を障害するため使用する際には細心の注意が必要である。わが国では未承認である。</p> <p>トラネキサム酸は基本的に長期間の予防投与には推奨されない。有効性に関するデータはほとんどないが、一部の患者では有効であるかもしれない⁷⁾。主に、C1-INH 製剤が利用できず、アンドロゲンが禁忌である場合に使用される。使用されるトラネキサム酸の用量は、1 日 30～50mg / kg（最大 1 日 6g）の範囲である。投与量の用量範囲についての研究や他の予防薬との比較は行われていない。わが国では未承認である。</p> <p>HAE_nCI の長期予防には RCT がなくエビデンスは乏しい。HAE-F12 では、とくにエストロゲンとの関連が認められるため、プロゲスチンによるホルモン療法の有効性が報告されている。トラネキサム酸も有効な場合がある⁸⁾。</p>
参考文献	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> 148: 164-172, 2021 2. Ohsawa I, Honda D, Suzuki Y, et al. Oral berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan: A phase 3 randomized trial. <i>Allergy</i> 76: 1789-1799, 2021 3. Banerj A, Riedl MA, Bernstein JA, et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized clinical trial. <i>JAMA</i> 320(20):2108-2121, 2018 4. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. <i>N. Engl. J. Med.</i>

	<p>376(12):1131-1140, 2017</p> <p>5. Riedl MA, Maurer M, Bernstein JA, et al. Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks. <i>Allergy</i> 75: 2879-2887, 2020</p> <p>6. Riedl MA. Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a systematic review. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 114:281-288e7, 2015</p> <p>7. Horiuchi T, Hide M, Yamashita K, et al. The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema- A systematic review. <i>J. Cutan. Immunol. Allergy</i> 1: 126-138, 2018</p> <p>8. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA medical advisory board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema. <i>J. Allergy Clin. Immunol. Pract.</i> 9: 132-150, 2021</p>
--	--

CQ8	妊娠 HAE 患者における発作の治療薬は何が適切か？
推奨文	妊娠 HAE-C1-INH 患者の急性発作、短期予防に、乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター製剤*（商品名：ベリナート P®静注用 500）が、推奨される
根拠の確かさ	D
推奨の強さ	1
推奨文	妊娠 HAE-C1-INH 患者の長期予防に、乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター製剤*（商品名：ベリナート®皮下注用 2000）が、推奨される
根拠の確かさ	D
推奨の強さ	1

* C1-インアクチベーターは C1-INH の別名。

要約	HAE の急性発作の治療薬、予防治療薬とも妊婦は臨床試験からは除外されており、安全性のエビデンスは十分ではない。しかしながら C1-INH 製剤は最も長い臨床での使用経験があり妊婦での安全性を支持する多数の症例集積がある。妊娠 HAE-C1-INH 患者では、急性発作、短期予防、長期予防いずれについても C1-INH 製剤が推奨される。
解説	承認された薬剤であってもその大部分は妊婦へのリスクが不明である ¹⁾ 。これは予期せぬ副作用から保護するという倫理的理由によって、被験者である妊婦と胎

	<p>児が臨床試験の対象から長らく除外されてきたことに起因する。</p> <p>妊娠 HAE 患者もその例外ではない。急性発作の治療薬、予防治療薬とも臨床試験からは除外されており、疾患の稀少性と相まって少数の観察研究や症例報告しかない。したがってわが国で承認されている HAE 治療薬はすべて、添付文書上は妊婦に対して「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」と記載されており、安全性についての言及はない。</p> <p>ただし HAE の治療薬の中でも、C1-INH 製剤は最も長い臨床での使用経験があり妊婦での安全性を支持する多数の症例集積がある。たとえば Brooks らの系統的文献レビューでは、91 患者（HAE-C1-INH が 82 名、HAE_nCI が 9 名）の 136 妊娠に 1562 回の C1-INH 静注製剤がオンデマンド治療、短期予防、あるいは長期予防目的で投与されたが、母体、出生児の安全性に問題は認められなかった²⁾。</p> <p>また COMPACT 試験の非盲検長期投与試験では、長期予防目的で C1-INH 皮下注射製剤を投与されていた患者のうち 4 名に試験中に妊娠が判明した³⁾。妊娠判明後は投与中止し、全例健康な児を出生している。少数例ではあるが、C1-INH 製剤の妊娠成立の直前、直後についての安全性が示唆される。</p> <p>C1-INH 製剤は人由来であり低下した C1-INH 活性を補うため、妊娠 HAE-C1-INH 患者において理論的には投与は問題がないと考えられる⁴⁾。妊娠した HAE_nCI に対する C1-INH 製剤投与は報告例が少ないうえに理論的にも疑問があり慎重であるべきである。</p> <p>フィラジル®については少数の症例報告を認めるのみで、オラデオ®、タクザイロ®については報告を認めない⁵⁾。これら薬剤の妊娠 HAE 患者への投与は現時点では推奨しない。トラネキサム酸は安全性では問題が指摘されていないが、効果は C1-INH 製剤に劣るため長期予防は C1-INH 製剤が使用できない場合に限られる^{5,6)}。蛋白同化ホルモンの妊婦への投与は禁忌である。</p> <p>臨床試験からの妊婦の除外はかえって妊婦への不利益となることが近年問題視され、臨床試験への参加の必要性が議論されてきている⁷⁾。さらなる知見の蓄積が望まれる。</p>
参考文献	<ol style="list-style-type: none"> 1. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. <i>Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.</i> 157C(3): 175-182, 2011 2. Brooks JP, Radojicic C, Riedl MA, Newcomer SD, Banerji A, Hsu FI. Experience with intravenous. Plasma-derived C1-inhibitor in pregnant woman with hereditary angioedema: A systematic literature review. <i>J. Allergy Clin. Immunol. Pract.</i> 8: 1875-1880, 2020 3. Levy DS, Farkas H, Riedl M, et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous C1-inhibitor in women with hereditary angioedema: subgroup analysis from an open-label extension of a phase 3 trial. <i>Allergy Asthma</i>

	<p>Clin. Immunol. 16: 8, 2020</p> <p>4. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. J. Allergy Clin. Immunol. 129(2): 308-320, 2012</p> <p>5. Riedl MA. Hereditary angioedema during pregnancy. Consideration in management. Immunol. Allergy Clin. North Am. 43(1): 145-157, 2023</p> <p>6. Maurer M, Magerl M, Bernstein S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema- The 2021 revision and update. Allergy 77(7): 1961-1990, 2022</p> <p>7. https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0126.html</p>
--	--

立体構造から見る補体因子 C3、その活性化と制御機構

武田 壮一¹⁾、宮田 敏行^{2), 3)}

¹⁾国立循環器病研究センター 先端医療技術開発部、²⁾脳血管内科部、³⁾大阪工業大学 生命工学科

Activation and regulation mechanisms of complement factor C3 based on
the three-dimensional structure

Soichi Takeda¹⁾ and Toshiyuki Miyata^{2), 3)}

¹⁾ Department of Advanced Medical Technologies, National Cerebral and Cardiovascular Center,

²⁾ Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center,

³⁾ Department of Biomedical Engineering, Osaka Institute of Technology

[抄録]

この約 20 年の間に、補体因子の活性化や阻害の機序は立体構造の観点から説明できるようになってきた。C3 に関しては、C3 およびその断片の単独の構造 (C3a、C3b、C3c、C3d) だけではなく、C3b-B 因子、C3b-Bb、C3b-B 因子-D 因子、C3b-Bb-プロペルジン、C3b-H 因子、C3b-H 因子-I 因子などの複合体の結晶構造も決定されている。これらの補体因子単独や複合体の立体構造の解析の結果、活性の発現やその制御に重要な意味を持つ劇的なコンフォメーションの変化や微細な構造の変化が観察されている。本稿では、ヒト C3 とその断片、およびそれらに関わる因子群の多彩な機能を立体構造の観点から眺めてみたい。

[Abstract]

Over the past two decades, the three-dimensional structures of complement factors have elucidated the mechanisms of activation and regulation of the complement system. Not only the structure of C3 and its fragments (C3a, C3b, C3c, and C3d) but also the structures of its complexes such as C3b-factor B, C3b-Bb, C3b-Bb-properdin, C3b-factor B-factor D, C3b-factor H, and C3b-factor H-factor I, have also been determined. The three-dimensional structures of these complement factors alone or in complex with regulatory proteins have revealed both the dramatic and subtle conformational changes that have important implications for the expression and regulation of their activity. In this paper, we review the diverse functions of human C3 and its related factors based on their three-dimensional structures.

[キーワード] C3、立体構造、コンフォメーション、セリンプロテアーゼ

[はじめに]

補体は細菌や微生物を死滅させる作用や抗原抗体複合体の機能を補う作用にとどまらず、極めて多彩な機能を有する。ヒトでは補体に関わる 48 種のタ

ンパク質の一覧表があるものの 60 種近いタンパク質が関わるとの記載もある^{1, 2)}。なかでも、C3 は血中の濃度が高く 1 mg/mL を超えており、補体系の中心となる分子である。C3 は 3 つの経路により

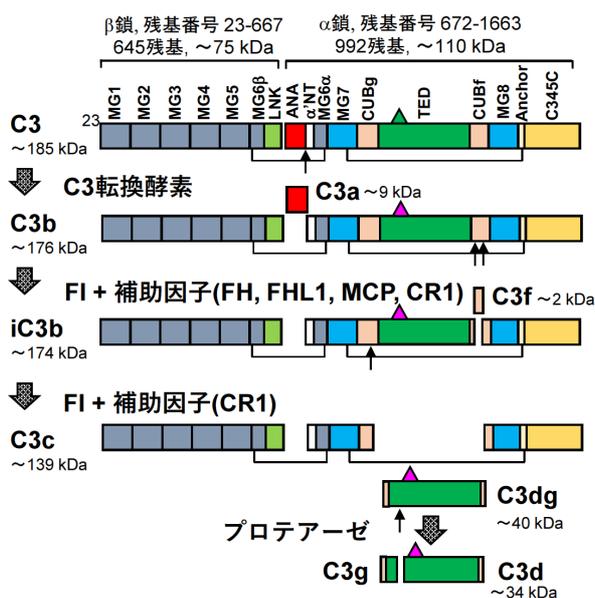


図1 補体 C3 およびその断片のドメイン構成

C3 はシグナル配列が切断除去され、かつ分子のほぼ中央の 4 残基の Arg が切断除去された血中に循環する 2 本鎖の成熟型を示している。ポリペプチド鎖は分子量が大きい方から順に α 鎖、 β 鎖と命名されている。ドメイン名の略称は以下の通り。MG: マクログロブリン様ドメイン、LNK: リンカードメイン、ANA: アナフィラトキシンドメイン、CUB: Complement C1r/C1s, Uegf, Bmp1 ドメイン、TED: チオエステル含有ドメイン、C345C: C3、C4 および C5 に見られる C 末端ドメイン。C3b を切断するプロテアーゼ FI と切断に必要なとされる補助因子 (FH: H 因子、FHL1: Factor H-like 1、MCP: membrane cofactor protein および CR1: complement receptor 1) を示す。黒線は C3 の β 鎖と α 鎖を結合するジスルフィド結合を示す。TED ドメイン内の緑色の三角形はチオエステル結合を示し、マゼンタ色の三角形は加水分解されたチオエステル結合を示す。

活性化され、生じた C3a と C3b がさまざまな生物学的応答を生み出す。C3 に結合する血漿タンパク質は C3 転換酵素しか知られていないが、C3b には実に多くの因子が結合し、その結果多彩な機能を示すようになる。これは C3b への変換の際に生じる複数のドメインの位置の移動を伴う大きなコンフォメーション変化により説明される³⁷⁾。補体因子はいくつかのドメインから成り、それらの機能は立体構造の観点から理解できるものもある。補体因子である断片 Bb、D 因子 (FD)、I 因子 (FI) はセリンプロテアーゼであるが、これらのプロテアーゼ活性の発現機序はトリプシンやキモトリプシンとは異なることが立体構造から理解される。本論文でのタンパク質のアミノ酸残基の番号は翻訳開始 Met を 1 とし、ヒトの補体因子について述べる。

1. 補体 C3 およびその主要断片の構造的特徴

1-1. C3 の構造的特徴

C3 の生化学的性質を表 1 に、ドメイン構造を図 1 に示す。C3 は主に肝細胞で合成される。プレプロ C3 はシグナル配列が切断除去されプロ C3 になり、ゴルジ体で分子中央の 4 残基の Arg が切断除去され、N 末端側の β 鎖 (645 残基) と C 末端側の α 鎖 (992 残基) が 1 つのジスルフィド結合で結合した成熟型 C3 として血中に分泌される。 β 鎖は 5 つのマクログロブリン様 (MG) ドメイン (MG1-5)、MG6 ドメインの半分、リンカー領域 (LNK) を含み、 α 鎖はアナフィラトキシンドメイン (ANA) ドメイン、MG6 ドメインの残り半分、MG7 ドメイン、CUB ドメイン、チオエステル含有ドメイン (TED)、C 末端の C345C ドメインからなる (図 1)⁵⁷⁾。MG6 は β 鎖と α 鎖に分断されていて、LNK と ANA がその間に挿入されている。

ヒト C3 の立体構造を図 2A に示す⁸⁾。C3 の立体構造は β 鎖の 6 個の MG ドメインにより形成される MG リングが核になり、その上に α 鎖の 3 つの

表 1 C3 とそれに作用する因子の生化学的性質

	C3	B因子(FB)	D因子(FD)	プロペルジン(FP)	I因子(FI)
血中での存在様式	2本鎖糖タンパク質	1本鎖糖タンパク質	1本鎖単純タンパク質	2量体、3量体、4量体	2本鎖糖タンパク質
分子量	185kDa β鎖 約 75 kDa α鎖 約 110 kDa	93 kDa	25 kDa	53 kDa	88 kDa 重鎖 51 kDa 軽鎖 37 kDa
残基数	β鎖 645残基 α鎖 992残基	739残基	228残基	442残基	重鎖 317残基 軽鎖 244残基
血清濃度	700-1300 µg/mL (5.4 µM)	200 µg/mL (2.2 µM)	1-2 µg/mL (0.083 µM)	4-25 µg/mL (0.4 µM)	35 µg/mL (0.47 µM)
主な産生部位	肝臓	肝臓	脂肪細胞、 マクロファージ	好中球、単球、 樹状細胞	肝臓
機能	補体反応の中心分子	セリンプロテアーゼ前駆体	セリンプロテアーゼ	補体活性亢進、 パターン認識分子	セリンプロテアーゼ
特徴	C3転換酵素によりアナフィラトキシンC3aとオプソニンC3bを産生	C3bに結合したFBがFDにより切断されてC3転換酵素C3bBbを形成、Bbは基質C3の切断部位周辺が結合するとプロテアーゼ活性を発揮	FD自体はプロテアーゼ活性を示さないが、C3bBIに結合するとFB切断活性を発揮	C3転換酵素およびC5転換酵素の正の制御因子	FI自体はプロテアーゼ活性を示さないが、FHなどの制御因子が結合したC3bやC4bに切断活性を発揮

ドメイン MG7, MG8, C345C がのり、上横に α 鎖の CUB ドメインと TED ドメインが付いている (図 2A, B)。MG6 ドメインは β 鎖と α 鎖に分断されているが (図 1)、立体構造上は 1 個の MG ドメインを形成することにより β 鎖と α 鎖の相互作用に寄与している。CUB ドメインは TED ドメインにより CUBg と CUBf に分断されているが (図 1)、立体構造上は 1 個の CUB ドメインを形成している。

1-2. C3 のチオエステル結合

C3 は TED ドメインにチオエステルモチーフとよばれる Cys1010-Gly-Glu-Gln1013 配列をもち、この Cys と Gln の側鎖の間に非常に不安定なチオエステル結合 (β-cysteinyl-γ-glutamyl thioester bond) を形成している (図 3)。この結合は求核基である水酸基やアミノ基に高い反応性を有する。このチオエステル結合は特異性の広い血漿プロテアーゼインヒビターである α2-マクログロブリンに最初に見出された。α2-マクログロブリンと補体因子 C3、C4、C5 は類似性の高い共通したドメイン構造を持ち進化的に近いタンパク質群である。ただし、

C5 はチオエステルモチーフ配列を持たない。

TED ドメインは 12 個の α-ヘリックスを持つ (図 2A) 8)。C3 の結晶構造では、チオエステル結合は TED ドメインと MG8 ドメインの疎水性や芳香族をもつアミノ酸残基で形成されるポケットに入り、保護されていて露出していない 8)。また、C3 では His1126 がチオエステル結合から約 12 Å と大きく離れ、チオエステル結合の切断の際に生じる acyl-imidazole 中間体を安定化できない構造をとっている 8)。一方、チオエステルモチーフを露出した C3b や C3d (p.Cys1010Ala) 変異体では、His1126 はチオエステルモチーフの Gln1013 の近傍 (約 4Å) にあり、acyl-imidazole 中間体を安定化できる位置にあった 9)。このように、C3 は反応性の高いチオエステル結合を露出しない立体構造をとり、かつチオエステル結合の切断過程で形成される中間体が形成されない構造をとっている。

C3b のチオエステル結合はその半減期が約 60 μ秒と非常に短く 10)、素早く自発的に水解し液相 C3b に変換される (図 3a)。C3b のチオエステル結合の 30 ナノメートル程度より近傍に細菌や微生物

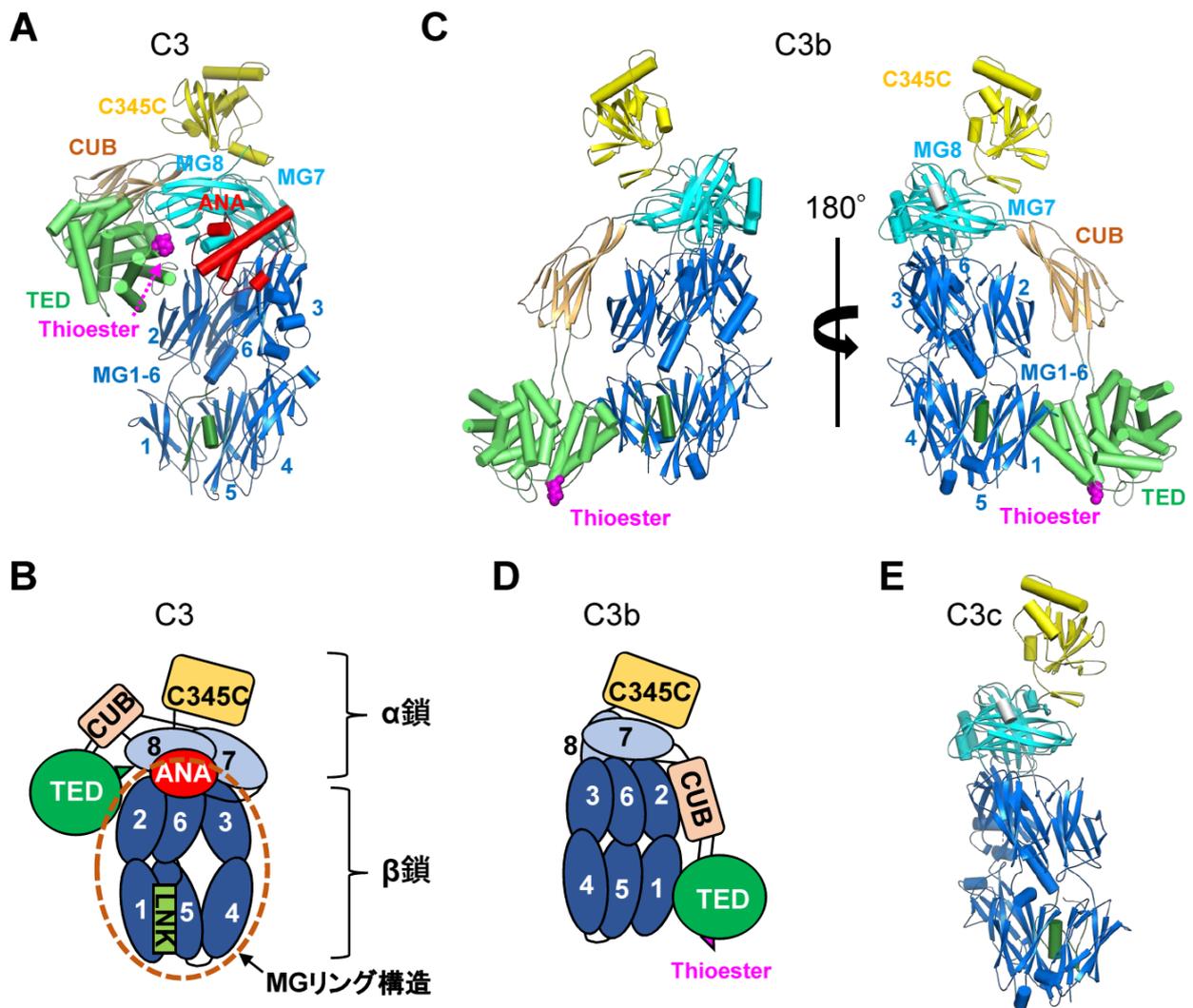


図2 C3 および断片 C3b の立体構造

(A) ヒト C3 の立体構造 (PDB ID 2A73)⁸⁾。個々のドメインの色は図1と同色にした。 α -ヘリックスは円柱、 β -ストランドは太線で表した。(B) C3 の模式図。C3 は β 鎖の6個のMGドメインにより形成されるMGリングが構造の核になっている。(C) ヒト C3b の立体構造 (PDB ID 2I07)¹⁵⁾。(D) C3b の模式図。(E) ヒト C3c の立体構造 (PDB ID 2A74)⁸⁾。

物の水酸基やアミノ基があると、これに反応して細菌や微生物に共有結合する (図 3b)¹⁰⁾。これを固相化とよぶ。固相化した C3b はオプソニンとして働き、好中球やマクロファージなどの貪食細胞が細菌や微生物を貪食する際の標識になる。微生物 1 匹に対して、2-3 分で 100 万個以上の C3b が結合し迅速にオプソニン化が進むといわれている²⁾。C3b の形成は新しい C3 転換酵素 (C3bBb 複合

体) の局所表面での形成につながり、これにより C3 がさらに切断され C3a と C3b が生じる。局所での C3bBb 複合体の濃度が十分高くなると、新しく形成された C3b は直接 C3bBb 複合体に結合して C5 転換酵素 (C3bBbC3b) を形成し、最終的に膜侵襲複合体 C5b-9 の形成につながる。

1-3. C3 のチックオーバーによる活性化

補体第二経路はチックオーバーとよばれる機序で活性化する (図 3c)。C3 のチオエステル結合は不安定で、液相中でゆっくり (C3 0.2%-0.4%/時) 自発的に水解し C3(H₂O)を形成する^{11, 12)}。これを C3 チックオーバーという。C3(H₂O)はコンフォメーション変化を起こし C3b 様の機能を獲得する。すなわち、C3(H₂O)は溶液中で FB を結合し FD により切断され、C3 転換酵素 C3(H₂O)Bb を形成する。この C3(H₂O)Bb が C3 の切断能を有する最も初期の酵素である。C3 は C3b に変換されるとチオエステル結合の反応性が極めて高くなる。C3b のほとんどは水と反応し液相 C3b となり、固相化される C3b は少ない。電子顕微鏡による単分子解析では、C3(H₂O)はチオエステル結合が水解してコンフォメーション変化を起こし、C3b 様の構造を取ることが示されている^{11, 13)}。C3(H₂O)の大きなコンフォメーション変化は定量的な架橋実験においても観察されている¹⁴⁾。C3(H₂O)の結晶構造解析は報告されていない。

1-4. C3 の切断で生じる断片 C3b の構造的特徴

C3 は C3 転換酵素により α 鎖内の Arg748-Ser749 結合が切断され、アナフィラトキシン (ANA) である C3a (分子量 約 9 kDa) が切り離される (図 1)。ANA が切り離された α 鎖を α' 鎖とよび、 β 鎖と α' 鎖からなる大きな断片が C3b (分子量 約 176 kDa) である。図 2C に 180° 異なる 2 つの向きから眺めた C3b の結晶構造を示す¹⁵⁻¹⁷⁾。図 2D は C3b をドメインの模式図で示す。

ANA が切り出された結果、C3b には残り 12 個のドメインの再配置を伴う大きなコンフォメーション変化が起こる。その中で重要な構造の変化は C3 では隠されていた TED ドメインのチオエステル結合の露出と、それに続く固相表面への結合もしくは水解である。C3b の構造変化は電子顕微鏡による単分子解析でも観察されている¹³⁾。電子顕微鏡による解析では、C3b の TED ドメインは MG リング

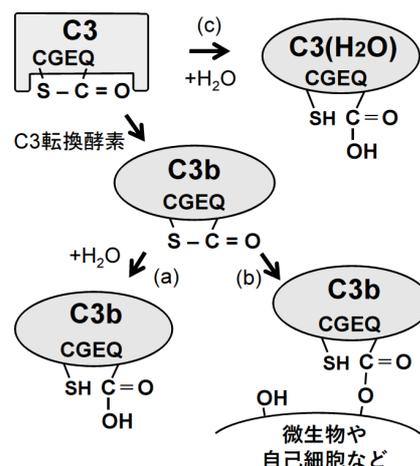


図 3 C3 と C3b のチオエステル結合に起こる反応

C3 は C3 転換酵素により C3b になり、(a) C3b のチオエステル結合は素早く自発的に水解し液相 C3b に変換される。もしくは、(b) ごく近傍の固相上の水酸基もしくはアミノ基と反応し固相化 C3b になる。(c) C3 のチオエステル結合はゆっくり自発的に水解し C3b 様の機能を有する C3(H₂O)を形成する。CGEQ:チオエステルモチーフ配列

に寄り添う構造に加え、MG リングから離された像も観察され、MG8/CUB/TED ドメイン間の柔軟性が見られる^{13, 18)}。

C3b は補体制御因子 (FH、FHL1、MCP、CR1) の存在下でセリンプロテアーゼである FI により切断を受け、CUB ドメイン中から 17 残基の小ペプチド C3f が切り出され iC3b に変換される (図 1)。iC3b はオプソニン活性を有するが C3 転換酵素複合体の形成能を持たない。FI はさらに iC3b の CUB ドメイン中の Arg954-Glu955 結合を切断し、TED ドメインを含む C3dg (分子量 約 40 kDa) と TED ドメインを持たない C3c (分子量 約 139 kDa) (図 2E) を産生する。C3dg は好中球から分泌されるエラスターゼなどのプロテアーゼによりさらに 2 つの断片 (C3g, Glu955-Lys1001 残基、およびチオエステルモチーフを含む C3d, His1002-

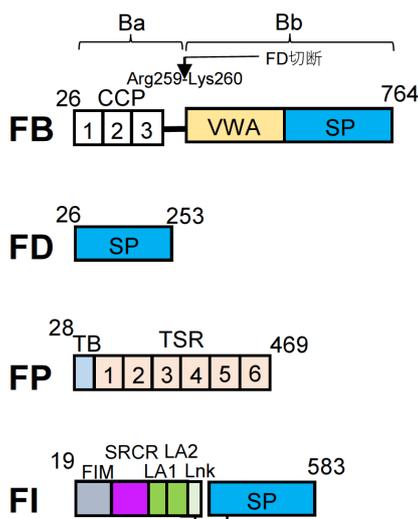


図4 血中を循環している成熟型 FB, FD, FP, FI のドメイン構造

FB はセリンプロテアーゼ FD により断片 Ba と Bb に切断される。Ba と Bb はジスルフィド結合で繋がっていないので両断片は離れる。Bb、FD、FI はセリンプロテアーゼドメインをもつが、単独では触媒活性が発揮できない前駆体様の構造をとる。FI は重鎖と軽鎖はジスルフィド結合（黒線）で繋がっている。ドメイン名の略称は以下の通り。CCP: complement control protein ドメイン、VWA: von Willebrand factor type-A ドメイン、SP: セリンプロテアーゼドメイン、TB: TGF β 結合ドメイン、TSR: thrombospondin type I repeat ドメイン、FIM: FI membrane-attack complex ドメイン、SRCR: scavenger receptor cysteine-rich ドメイン、LA: low-density lipoprotein receptor class A ドメイン。

Ser1303 残基) に切断される (図 1) ^{6, 19)}。現在、C3dg と C3d を区別できる市販の測定法はないので、最終産物として論文などに記載される C3d には C3dg を含む場合がある。

これらの一連の C3b の分解反応は α 鎖を切断し大きな構造変化をもたらす。一方、主に MG ドメインからなる β 鎖は切断されず無傷で保存される

(図 1)。C3b、iC3b、C3dg、C3d は TED ドメインを介して細菌や微生物に結合しておりオプソニン作用を示すが、C3c は TED ドメインを持たないのでオプソニン作用を示さない。

2. C3 転換酵素の形成と安定化に関する構造的特徴

第二経路の C3 転換酵素である C3bBb 複合体の形成過程とその安定化の機序は、FB、断片 Bb、コブラ毒因子 (CVF) -FB 複合体、C3bBb-黄色ブドウ球菌補体阻害タンパク質 (SCIN) 複合体、C3bBD 複合体、C3bBb-SCIN-FPc 複合体を対象にした結晶構造解析および電子顕微鏡を用いた単粒子解析より明らかになっている ^{20, 21)}。

2-1. FB の構造的特徴

FB の生化学的性質を表 1 に、ドメイン構造を図 4 に示した。FB は活性発現が厳密に制御されている 1 本鎖セリンプロテアーゼ前駆体である。FB の血中濃度は C3 の半分ほどで比較的多い。FB は C3b に結合するが、C3、iC3b、C3c には結合しない。FB が Mg^{2+} 依存性に固相上の C3b もしくは液相中の C3(H₂O) に結合すると、セリンプロテアーゼ FD が FB の Arg259-Lys260 結合を特異的に切断し、断片 Ba と断片 Bb を生成する (図 4)。FD は遊離の FB を切断しない。生成した Ba は C3b から解離し、Bb は C3 転換酵素である C3bBb 複合体を形成する。

C3bBb 複合体は不安定で崩壊 (解離) しやすい。C3bBb 複合体の崩壊による半減期は固相表面により異なり、プラスチックでは約 90 秒 ²²⁾、羊赤血球では約 4 分 ²³⁾、ヒト細胞外マトリクス成分を含む MaxGel では約 3.8 分 ²⁴⁾ と報告されている。すなわち、 Mg^{2+} 存在下で形成される C3bBb 複合体はいずれの表面上でも数分で崩壊するたいへん不安定な複合体である。後述のプロペルジン (FP) は C3bBb 複合体を安定化する能力を示す。また、

C3bBb 複合体から解離した Bb は C3b に再結合することはできない。

2-1-1. トリプシン型セリンプロテアーゼ前駆体の活性化機序

一般的なセリンプロテアーゼの活性化の機序を以下に説明する。セリンプロテアーゼでは触媒三残基と呼ばれる His57、Asp102 および Ser195 (キモトリプシン番号) の 3 つのアミノ酸残基の側鎖が連携して触媒基として働く。トリプシン型セリンプロテアーゼ前駆体の活性化では、ペプチド結合の切断により「活性化ペプチド」が放出されるとともに新たに生じる N 末端 (キモトリプシンでは Ile16) の α -アミノ基が活性中心残基 Ser195 の隣の Asp194 の側鎖とイオン結合する。これが駆動力となって活性型の触媒三残基の立体配置が誘導され、S1 ポケットとよばれる基質結合部位と反応中間体である四面体中間体を捉えるオキシアニオンホールが完成し、これらが機能することによりプロテアーゼ活性を発現する²⁵⁾。

2-1-2. 断片 Bb の構造的特徴

C3 転換酵素 C3bBb 複合体は Bb がプロテアーゼ活性を示す。この Bb は von Willebrand factor type-A (VWA) ドメインとセリンプロテアーゼ (SP) ドメインがつながっているため、「活性化ペプチド」が切り離されることがなく、プロテアーゼドメインの N 末端に新たな α -アミノ基が生じることはない (図 4)。したがって、Bb の活性化は前述の一般的なセリンプロテアーゼ前駆体の活性化機序では十分に説明できない。C3bBb 複合体の活性発現機序を説明するため、一連の立体構造の解析が行われた。

まず、Bb の VWA ドメイン内に 1 個のジスルフィド結合を人為的に導入した Bb*変異体の立体構造が決定された²⁶⁾。この Bb*変異体の SP ドメインの触媒三残基は機能連携が可能な立体配置をとって

いた。しかし、VWA ドメインと SP ドメインの間が切断されていないのでキモトリプシンの Ile16 に相当する α -アミノ基がない。その代わりに Arg730 の側鎖が内部の Asp の側鎖とイオン結合していたが、オキシアニオンホールの形成は不十分であった²⁶⁾。Bb*変異体の合成低分子基質の水解活性は Bb と同様にきわめて低く、この結果は Bb*変異体の活性中心が不活性なコンフォメーションをとるという知見とよく一致した。

2-1-3. FB の構造的特徴

次に、FB の結晶構造が決定された²⁷⁾。FB は 5 つのドメイン、complement control protein (CCP) ドメイン 1-3、VWA ドメイン、SP ドメインで構成される (図 4)。FB はリンカー配列中の Arg259-Lys260 結合が FD で切断されると、断片 Ba (CCP ドメイン 1-3) と断片 Bb (VWA ドメイン-SP ドメイン) になる。この切断は C3bBb 複合体では起こるが、遊離型 FB 単独では起こらない。その理由として、FB 単独の結晶構造では、切断される Arg259-Lys260 結合の Arg259 の側鎖は VWA ドメインの内側を向いており FD による切断から保護されていることがあげられる²⁷⁾。FB が C3b に結合すると FB のドメインが再配置され、切断されるペプチド結合が露出し FD で切断されると思われる。FB も Bb 単独の結晶構造と同様に SP ドメインの触媒部は露出して低分子化合物がアクセスできる環境にあったが、オキシアニオンホールの形成は不十分であった²⁷⁾。

2-1-4. C3bBb の構造的特徴

C3 転換酵素前駆体である C3bBb 複合体は電子顕微鏡での観察より、生理的なイオン濃度の Mg^{2+} の存在下で、closed 型 C3bBb(Mg^{2+}) (loading state) と open 型 C3bBb(Mg^{2+}) (activation state) のコンフォメーションを 35%と 65%の割合で取ると報告されている²¹⁾。C3bBb(Mg^{2+})複合体の closed 型コン

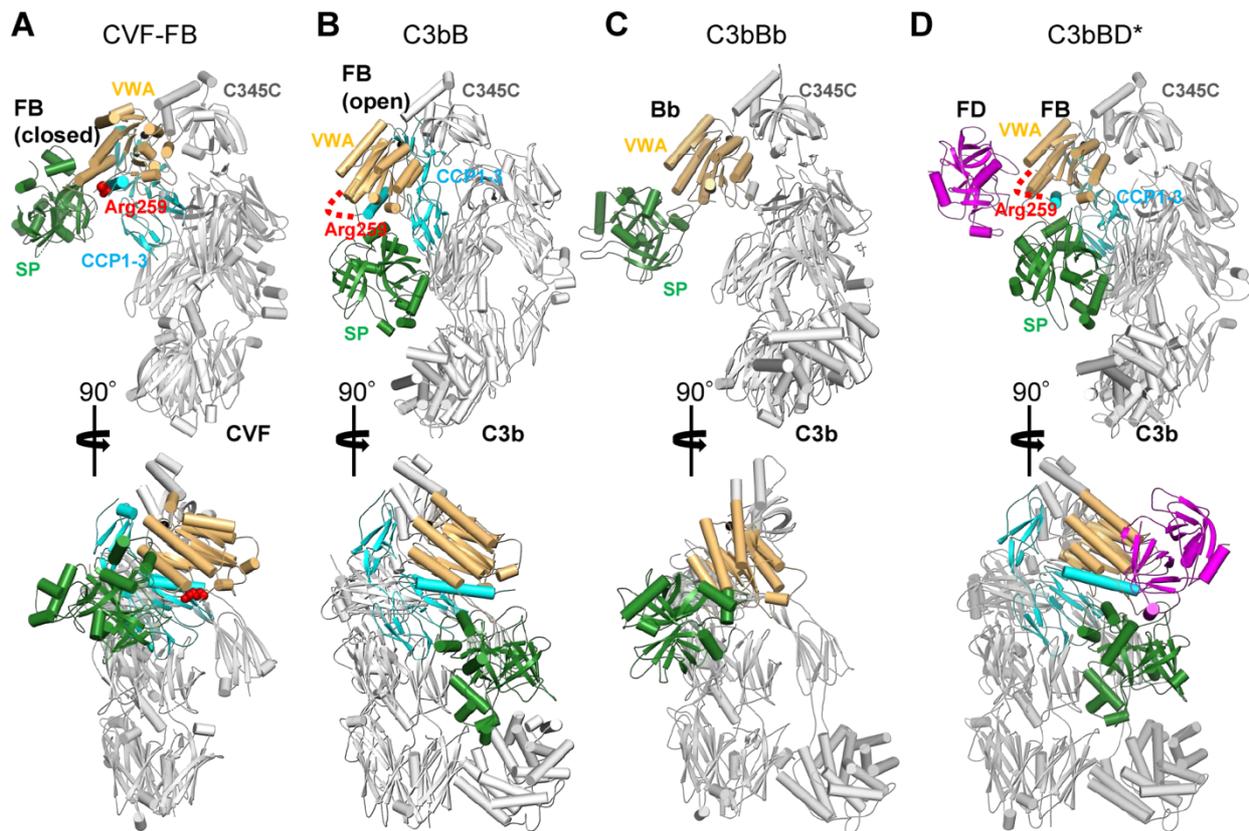


図5 第二経路のC3転換酵素：closed型CVF-FB、open型C3bB、C3bBb、C3BD*の立体構造

(A) コブラ毒因子 CVF と closed 型 FB との複合体 CVF-FB の結晶構造 (PDB ID 3HRZ)²⁹⁾。(B) open 型 FB 構造を持つ C3bB(Ni²⁺)複合体 (PDB ID 2XWJ)²⁰⁾。(C) C3bBb 複合体の結晶構造 (PDB ID 2WIN)³⁰⁾。(D) C3bBD*複合体の結晶構造 (PDB ID 2XWB)²⁰⁾。FD (マゼンタ色) は FB の Arg259 残基 (赤字) を切断し断片 Ba と Bb を生成する。FB の CCP1-3 ドメインを水色、VWA ドメインを薄茶、SP ドメインを緑色で示した。

フォメーションが C3b と FB の最初にできる複合体であり、これを loading state とよぶ。その後、結合した FB のコンフォメーションが変化して open 型コンフォメーションの activation state になり、これを認識する FD によって FB が切断される。

インドコブラ毒に含まれるコブラ毒因子 (Cobra venom factor, CVF) は 3 本のポリペプチド鎖からなるタンパク質で、C3 と 49% のアミノ酸配列の同一性を示し C3b 様の活性をもつ。CVF は TED ドメインを含まないので固相化されることはなく、液相中で FB に結合して CVF-FB 複合体を形成し、

FD により CVF-Bb 複合体に活性化され、基質 C3 と C5 を切断し補体系を消費して毒性を発揮する²⁸⁾。

FB に CVF が結合した CVF-FB 複合体は極めて安定な構造をとる (半減期 約 7 時間)。その結晶構造が決定された (図 5A)²⁹⁾。CVF-FB 複合体では、FD で切断される FB の Arg259-Lys260 結合の Arg259 の側鎖は Glu232 と Glu471 の側鎖とイオン結合を形成し、埋もれていて切断されない状態の closed 型コンフォメーションであり²⁹⁾、遊離型 FB でみられた構造と同じであった²⁷⁾。closed 型の C3bB 複合体は、コンフォメーション変化により open 型の activation state になる。open 型 C3bB

複合体では VWA と SP ドメインの間に構造変化が起こり、FD で切断される Arg259-Lys260 結合を含むループが露出し、FD で切断されて C3bBb 複合体に変換される (図 5B) ²⁰⁾。

C3bB 複合体の立体構造が Ni²⁺存在下で決定された (図 5B) ²⁰⁾。Ni²⁺存在下の C3bB(Ni²⁺)複合体は安定でほとんど (98%) が open 型のコンフォメーションをとる。open 型の C3bB(Ni²⁺)複合体の FB は CCP1-3、VWA、SP のドメイン構造がコンパクトな形を取り、FB の VWA ドメインは主に C3b の C345C ドメイン、FB の SP ドメインは主に C3b の CUB ドメインに結合していた (図 5B)。FB の CCP1-3 は C3b の MG2、MG3、MG7、C345C ドメインと新生 α' 鎖の α' NT 領域への結合に関与していた (図 5B)。これら C3b 上の FB 結合部位は C3 の構造では露出していないので、FB が C3 には結合できないことをうまく説明した。FB の VWA ドメインは金属イオン依存性接着部位 (metal-ion-dependent adhesion site, MIDAS) を持つ。この部位は C3b の C345C との間に位置し、C3bBb 複合体の Mg²⁺依存性を担っている。これらの観察より、FB の断片 Ba (CCP ドメイン 1-3) は C3b と断片 Bb に挟まれ、FB の SP ドメインを open 型に配置する足場として機能することがわかる (図 5B)。

2-1-5. C3bBb の構造的特徴

C3 転換酵素 C3bBb 複合体は前述の様に、解離しやすく不安定な複合体である。複合体の解離を避けるため、黄色ブドウ球菌由来補体阻害タンパク質 (Staphylococcal complement inhibitor, SCIN) を共存させ安定化した C3bBb-SCIN 複合体の 2 量体の結晶構造が決定された ³⁰⁾。SCIN で安定化した C3bBb 複合体の Bb は VWA ドメインを介して C3b の先端にある C345C からぶら下がっているように配置していた (図 5C)。C3bBb-SCIN 複合体の Bb の SP ドメインでは、触媒三残基は機能連携できる立体配置をとっていたが、オキシアニオンホ

ールは FB と同じように歪んでいた。したがって、Bb は C3b に結合しても触媒活性を発揮する構造を持たないことが判明した ³⁰⁾。このことから、Bb の触媒部位は基質 C3 の切断部位周辺が結合することによる誘導適合 (induced-fit) によりはじめてプロテアーゼとしての機能構造を獲得すると考えられる。基質結合による誘導適合は酵素に基質選択性を付与するメカニズムの一つでもある ³¹⁾。

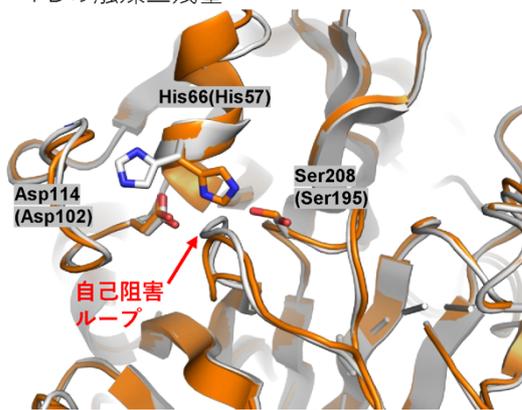
C3 転換酵素である C3bBb 複合体が基質 C3 に結合する際に、C3b の MG リング部が重要な働きをする可能性がある。2 量体化した C3bBb-SCIN 複合体の結晶構造では、2 量体の接触面は互いの C3b 分子の MG4-5 ドメインであった。MG4-5 は C3 から C3b への転換で大きな構造変化を生じない。このことは、C3 転換酵素中の C3b の MG4-5 と基質 C3 の MG4-5 とが会合体を形成すると仮定できる。これに基づいて酵素-基質複合体 C3bBb-C3 複合体のモデルが提案されている ³⁰⁾。このモデルでは C3 転換酵素 C3bBb の SP ドメインの触媒部位は基質 C3 の ANA ドメインの近くで対面し、Arg748-Ser749 結合の切断が可能な相対位置関係にあり、理に合った構造モデルと考えられた。

2-2. FD の構造的特徴

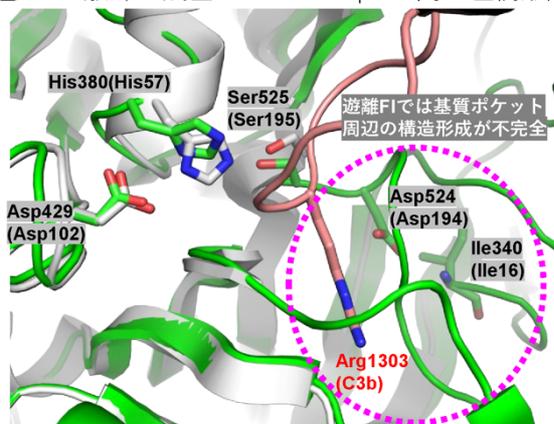
ヒトプレプロ FD は 1 本鎖の糖鎖を持たないセリンプロテアーゼ前駆体で、シグナル配列が切断除去されプロ FD になり、分泌されたプロ FD は MASP-3 により N 末端の 7 残基が切断除去され成熟型 FD (228 残基) となり、これが血中を循環している (表 1、図 4) ³²⁾。この切り出された 7 残基はトリプシン様セリンプロテアーゼの「活性化ペプチド」に相当するが、FD はこのペプチドが切り離されてもプロテアーゼ活性を示さない。FD の活性発現は次の様な特徴がある。

セリンプロテアーゼの活性発現には、先に述べたように触媒三残基の正しい立体配置とオキシアニオンホールおよび基質結合部位の形成が必要である。

A FDの触媒三残基



B FIの触媒三残基とIle340-Asp524間の塩橋形成



FDの単独の結晶構造では、活性中心のHis残基の側鎖は触媒活性を発揮する適切な場所に位置せず、かつ基質結合部位が自身のループ構造で妨害された構造をとっていた(図6A)^{20, 33)}。このため成熟型FDは単独では酵素活性を示さない。これまで、同じ様なプロテアーゼが知られている。外因系血液凝固の開始反応に関わる凝固第VII因子は血中の約1%が2本鎖活性型の構造で循環しているが、単独ではプロテアーゼ活性を示さず、組織因子に結合してはじめて凝固第X因子と凝固第IX因子の活性化能を示す²⁵⁾。外因系血液凝固反応は組織因子が発現する部位で起こるといいたいへん目的にかなった活性発現機序である。

FDがC3bB複合体のFBを特異的に切断する機序は、C3bBD*複合体の結晶構造より次の様に説明できる(図5D)。FD*は活性中心残基Ser183(キモトリプシンのSer195に相当)をAlaに置換した

図6 FDとFIの触媒三残基

(A) FD単独とC3bBD*複合体中のFD*の触媒三残基の周辺の構造。FD単独(PDB ID 1HFD)⁵⁵⁾を灰色で示す。FD単独では触媒三残基を構成するHis側鎖のイミダゾール環はAspとSerの側鎖から大きく離れ、触媒三残基の機能的連携がない。一方、茶色で示すC3bBD*複合体²⁰⁾(PDB ID 2XWB)中のFD*の触媒三残基は機能を発揮する立体配置を取る。(B)遊離型FIとC3b-miniFH-FI*複合体中のFI*の触媒三残基の周辺の構造。遊離型FI(PDB ID 2XRC)⁵²⁾を灰色、C3b-miniFH-FI*複合体(PDB ID 5O35)⁴⁴⁾中のFI*を緑色、FIで切断を受ける基質C3b Arg1303とその周辺のポリペプチド鎖を茶色で示す。C3b Arg1303の側鎖はFIのS1ポケットにはまっている。FD*およびFI*は活性中心SerをAlaに置換した不活性型変異体だが、ここではSer残基側鎖のあるべき位置に表示している。括弧内の残基番号は相当するキモトリプシン番号を示す。

不活性型変異体である。FD*はopen型C3bB複合体のFBのVWAドメインとSPドメインの境界面に結合し、これらのドメインにコンフォメーション変化を誘導する(図5D)²⁰⁾。また、FD*にもコンフォメーション変化が起こり、活性発現に適切な基質結合部位が形成され、触媒三残基が機能する立体配置を取る(図6A)²⁰⁾。このように、FDはC3bB複合体のFBに結合することによりコンフォメーション変化を起こしプロテアーゼ活性を発揮する。FDは基質FBを切断するとFBから離れるため、FDは酵素活性を示さない不活性型にもどる。

2-3. プロペルジン(FP)の構造的特徴

FPの生化学的性質を表1に示した。FPはC3b、C3bB、C3bBbに結合し、C3転換酵素およびC5転換酵素の正の活性制御因子であり、またパターン認識分子としても働く³⁴⁻³⁶⁾。FPはN末端のTGF

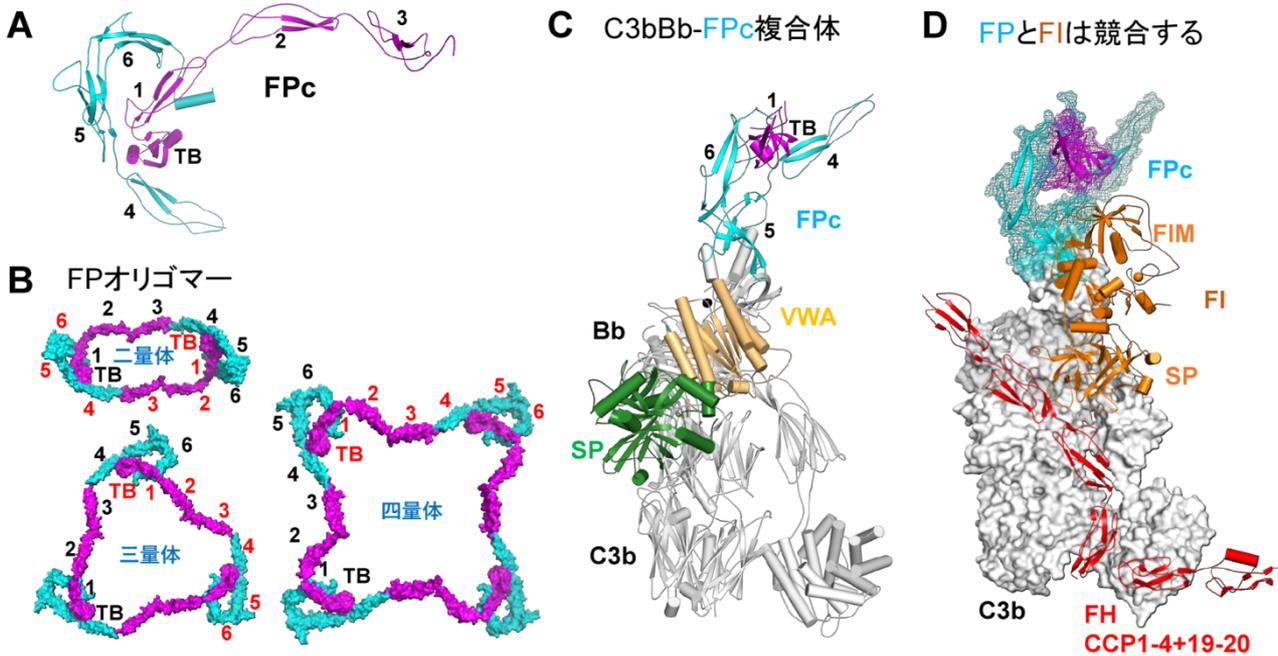


図7 FPの立体構造

(A) 二本鎖 FP 単量体 (FPc) の結晶構造 (PDB ID 6RUS)³⁸⁾、(B) FP オリゴマーの X 線溶液散乱 (SAXS) 実験から得られた構造モデル。FP 二量体 (SASDB ID SASDK4)、FP 三量体 (SASDB ID SASDKB4)、FP 四量体 (SASDB ID SASDKC4)⁴²⁾、(C) C3bBb-FPc 複合体の結晶構造 (PDB ID 6RUR)³⁸⁾。(D) C3bBb-FPc 複合体 (PDB ID 6RUR) の C3b 部分を C3b-FI-FH(CCP1-4+19-20) (PDB ID 5O32)⁴⁴⁾の C3b 部分に重ね合わせ、FPc 部分の表面を網掛けで示したモデル図。FPc の TSR5 と FI の FIM ドメインに衝突が見られることから、FP の C3b への結合は FI の結合を阻害することが分かる。しかし、FP の C3b への結合は FH の C3b への結合は妨げない。

β 結合 (TB) ドメインに続き 6 つのトロンボスポンジン I 型リピート (TSR1-6、それぞれ約 60 残基) からなる (図 4)。FP は等電点が 9.5 以上を示す塩基性糖タンパク質である。

転換酵素活性の亢進に関して、FP は i) FB の C3b への結合を高め、C3bBP 複合体の形成を促進し複合体の安定性を高め、ii) これが FD で切断され安定な C3bBbP 複合体を形成し、これにより C3 転換酵素の半減期を 5 倍から 10 倍増加させる。加えて、iii) FP は FI と競合し C3b の分解を抑える。羊赤血球上に C3bBb 複合体を形成させると、FP 存在下ではこれに FP が結合し C3bBbP 複合体になり安定性が 1.5 倍から 10 倍高くなる²³⁾。

X 染色体連鎖性疾患の遺伝性 FP 欠損症が知られ

ている³⁷⁾。本疾患は補体第二経路の活性が低下することにより病原菌に対する溶菌活性が損なわれる。その結果、遺伝性 FP 欠損症は髄膜炎菌感染による重症の髄膜炎や敗血症への感受性が高まることから、FP の生体内での重要性が理解される³⁷⁾。FP の立体構造に基づいて、遺伝性 FP 欠損症に同定された機能喪失ミスセンスバリエーションが報告されている³⁸⁾。

2-3-1. FP の WxxW モチーフによるパターン認識分子としての機能

FP は 1 つの N 結合型糖鎖と 4 つの O 結合型糖鎖を持つ。加えて、6 つの TSR 中の WxxW (W=Trp)モチーフ中の 14 個から 17 個の Trp 残基

にマンノースが結合しており、高度にマンノース化されている^{39, 40)}。このモチーフには Trp 残基の芳香族側鎖が周期的に出現するので Trp ladder とよばれ、硫酸化糖鎖に相互作用する部位といわれている³⁹⁾。FP は細胞表面に発現するヘパラン硫酸プロテオグリカンに C3 非依存性に結合しており、この結合は TSR 中の Trp ladder を介していると考えられる。このように、FP はパターン認識分子として微生物表面や血管内皮細胞上のヘパラン硫酸などへの結合能が報告されている^{35, 36)}。FP の血清濃度は 4-25 µg/mL と低い (表 1)。多くの補体因子が肝細胞で合成されるのとは異なり、FP は免疫細胞 (好中球、単球、樹状細胞) で産生され、かつ細菌や微生物で活性化された好中球では二次顆粒から放出されるので、炎症局所での FP 濃度は血漿中よりも高いと考えられる^{34, 38, 40)}。

2-3-2. FP 単量体および FP オリゴマーの構造的特徴

FP はオリゴマーとして分泌され、血中では 2 量体が約 25%、3 量体が約 50%、4 量体が約 25% で循環している。先に述べたように、C3bBb は不安定な複合体である。FP はこの不安定な C3bBb 複合体に結合し構造を安定化させるが、その活性はオリゴマーが大きいほど強い。最近 FP の立体構造が解明され、詳細な機能と構造の研究が大きく進展した^{38, 40)}。FP モノマーの結晶構造は決定されていないが、FP を N 末端領域の TB~TSR3 と C 末端領域の TSR4~TSR6 の 2 本鎖にした FP 単量体 (FPc とよぶ) の結晶構造が決定された (図 7A)³⁸⁾。また、TB~TSR1 と TSR4~TSR6 および TB~TSR2 と TSR4~TSR6 の 2 本鎖にした FP の結晶構造も決定された⁴⁰⁾。これらの 2 本鎖になった FP は、N 末端ドメイン (TB~TSR1) と C 末端ドメイン (TSR4~TSR6) が会合して環状の三角構造を作り、その 2 つの角 (頂点) から TSR4 の短い腕と TSR2~TSR3 の長い腕が伸び出した構造をと

っていた (図 7A)。電子顕微鏡像と X 線小角散乱 (Small angle X-ray scattering, SAXS) 法によると、FP オリゴマーは剛直で明確なコンフォメーションを取ることが示された⁴¹⁾。溶液中では 2 量体は湾曲した分子構造、3 量体と 4 量体は三角もしくは四角の縁からできる平面的な分子構造を持つモデルが提示されている (図 7B)⁴¹⁾。

2-3-3. C3bBb-FPc の構造的特徴

FP は C3bBb-SCIN-FPc 複合体および C3b の C345C と FP の TB~TSR1/TSR4~TSR6 の複合体で結晶構造が決定されている (図 7C)^{38, 40)}。これらの構造より、FP の TSR5 が C3b の C345C 中の 2 つの α ヘリックスに主に相互作用し、TSR5 と TSR6 のループも結合に関与することが判明した。また、モデルによると C3b に FP が結合すると、FP の TSR5 が FI の FI membrane-attack complex (FIM) ドメインの C3b への結合を競合的に妨害すると予想され、これが FP は FI と競合し C3b の分解を抑える構造上の特性であると考えられた (図 7D)⁴⁰⁾。一方、FP の C3b への結合部位は制御因子である H 因子 (FH)、membrane cofactor protein (MCP, CD46)、decay acceleration factor (DAF, CD55) の結合領域に重ならない (図 7D)⁴⁰⁾。したがって、C3bBb-FP 複合体は安定なもので FH と DAF が結合しても複合体の崩壊に抵抗性を示すと考えられた。

結晶構造解析された C3bBb-SCIN-FPc 複合体 (図 7C) には、黄色ブドウ球菌由来の SCIN を複合体の安定化のために使ったので、その影響が懸念された³⁸⁾。そこで FB の N 末端に 12 残基の BC2T ペプチド配列を挿入した BC2T-FB を調製し、BC2T と FPc に特異的に結合する低分子抗体 (ナノボディ) を連結した 2 価抗体 (BC2-hFPNb1) が作製された。この 2 価抗体を用いた C3 転換酵素前駆体複合体 C3bB-FPc-BC2-hFPNb1 の結晶構造が報告された⁴²⁾。2 価抗体を使用しているものの、

表 2 CCP ドメインを持つ補体制御因子の性質

	FH	FHL1	MCP (CD46)	DAF (CD55)	CR1 (CD35)
膜結合性	血漿タンパク質、 膜結合性あり*	血漿タンパク質	1 回膜貫通型 タンパク質	GPI**アンカー型 膜タンパク質	1 回膜貫通型 タンパク質
CCPの個数	20	7	4	4	30-44
C3bBbの崩壊促進活性	+	+	-	+	+
FIの補酵素活性	+	+	+	-	+

H 因子: Factor H、FHL1: Factor H-like 1、MCP: membrane cofactor protein、DAF: decay acceleration factor、CR1: complement receptor 1、*FH は C 末端の CCP19-20 を介して自己細胞上のシアル酸やヘパラン硫酸に結合する、**GPI: グリコシルホスファチジルイノシトール

ここで得られた結晶構造は SCIN を用いて報告された C3bBb-SCIN-FPc 複合体の構造と本質的に同じであった。また、2 価抗体は弱い結合で形成される複合体の結晶構造解析に有用なツールになることが示された⁴²⁾。

3. C3b 機能の制御に関する構造的考察

C3 の活性化が自己の細胞上で起こると細胞に危害を与える。自己細胞に C3b が結合するのは避けられないが、自己細胞上には第二経路の補体活性化反応の進展を阻止するいくつかの機序が備わっている。すでに述べたように、C3bBb は不安定な複合体であり約 90 秒で崩壊する。C3bBb から Bb が解離すると、遊離 Bb は C3b に再度結合できない不可逆的な反応なので、補体活性化に抑制的に働く。また、Regulators of Complement Activation (RCA) と呼ばれる一群の補体制御因子が補体の活性化を負に制御している。

3-1. RCA タンパク質の補体経路の抑制機構

RCA タンパク質は約 60 アミノ酸残基からなるドメインを複数個持つ可溶性もしくは膜結合性のタンパク質の総称である。このドメイン構造は complement control protein (CCP) ドメイン、もしくは short consensus repeat (SCR) ドメイン、

Sushi ドメインという名称がついている。立体構造の論文では CCP という名称が使われることが多いので、本稿では CCP を使用する。CCP の基本構造を図 8A に示す。CCP ドメインは円筒型の構造をとり、ポリペプチド鎖はこれを 5 回上下する。N 末端と C 末端は分子の反対方向を向き、2 つのジスルフィド結合は N 末端と C 末端をドメインに繋ぎ止めている (図 8A)。

補体第二経路の活性化を制御する CCP ドメインをもつタンパク質として、FH、factor H-like 1 (FHL1)、MCP、DAF、complement receptor 1 (CR1、CD35) がある (表 2)。FH とその選択的スプライシングの産物 FHL1 は血漿タンパク質である。一方、MCP と CR1 は 1 回膜貫通領域をもつ膜タンパク質で細胞膜上に発現しており、DAF はグリコシルホスファチジルイノシトールアンカー型の膜タンパク質で細胞膜上に発現している。これらのうち、MCP および FH CCP1-4 が C3b へ結合した複合体の立体構造を示す (図 8B, C)。

これらのタンパク質の中で、FH、FHL1、DAF、CR1 は C3bBb 複合体の崩壊を促進する活性を示す (表 2)^{1, 43)}。FH は FB の C3b への結合と競合することにより C3bB 複合体の形成を抑制する活性 (転換酵素前駆体形成抑制活性) を示す。また、FH、FHL1、MCP、CR1 はセリンプロテアーゼ

FI による C3b の分解を促進する補酵素活性を持つ (表 2、図 1) ^{1, 43)}。こういった活性を通してこれらの RCA タンパク質は補体第二経路を抑制する。FI により C3b が 2 カ所切断を受けて iC3b に変換されると、iC3b はもはや C3 転換酵素を形成できないので、転換酵素の形成は抑制される。FI はさらに CR1 の存在下で iC3b の Arg954-Ser955 結合を切断し C3dg を産生する (図 1)。FH と MCP で

はこの切断が起こらない。その理由として、CR1 は C3b と iC3b の両方に比較的強く結合できるが、FH と MCP は C3b に結合するが iC3b には結合しないことで説明されている ⁴⁴⁾。

3-2. FH の構造的特徴

FH は 20 個の CCP ドメインをもつ分子量 115 kDa の血漿中に豊富 (116-562 $\mu\text{g/mL}$) に存在す

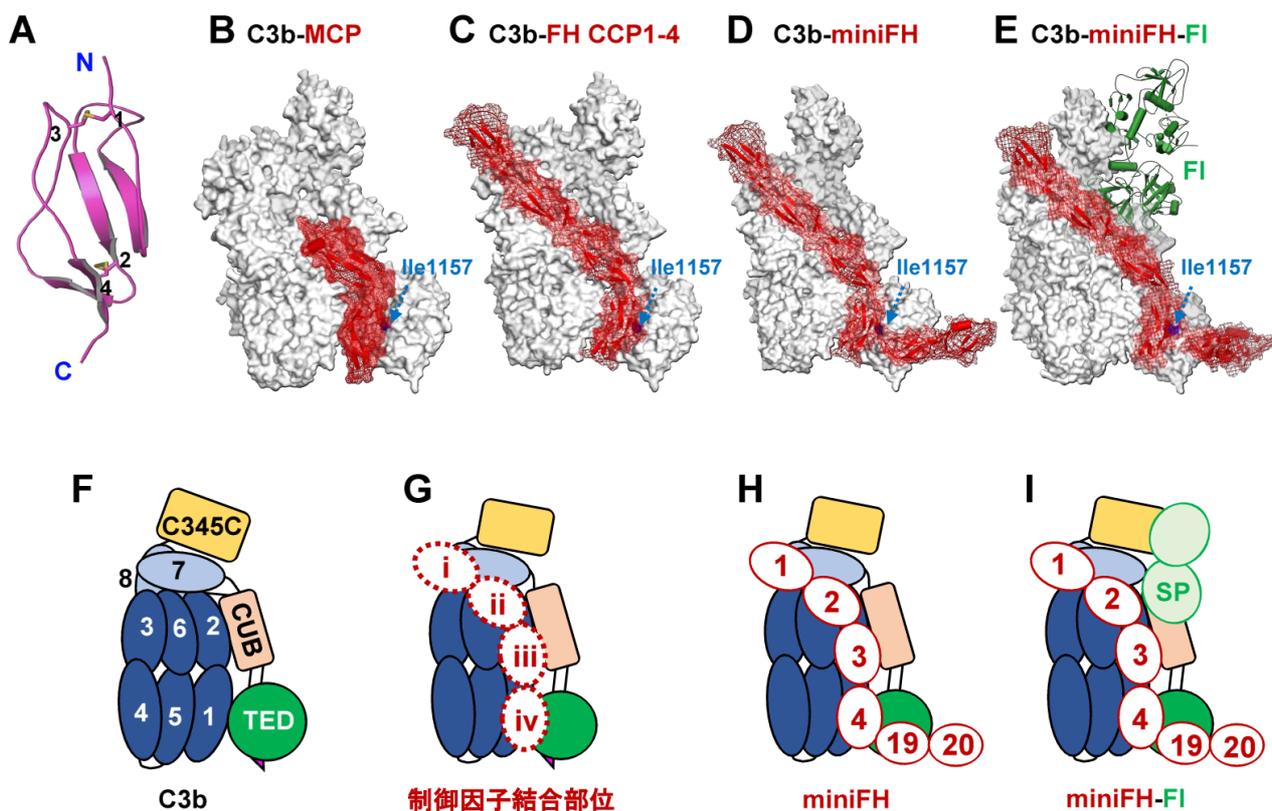


図 8 C3b-制御因子複合体の立体構造と C3b 上の補体制御因子の結合部位

(A) 単体の CCP ドメイン。ここでは典型例として FH の CCP2 の結晶構造 (PDB ID 2WII) を示す。2 つのジスルフィド結合 (数字は N 末端側からのシステイン残基の順) を示す。(B) C3b-MCP 複合体の結晶構造 (PDB ID 5FO8) ¹⁷⁾。(C) C3b-FH(CCP1-4)複合体の結晶構造 (PDB ID 2WII) ⁴⁸⁾。(D) C3b-miniFH 複合体の結晶構造 (PDB ID 5O32) ⁴⁴⁾。(E) C3b-miniFH-FI*複合体の結晶構造 (PDB ID 5O32) ⁴⁴⁾。(F) C3b の模式図。(G) C3b の 4 つの補体制御因子の結合部位、CCPi-CCPiv。(H) C3b-miniFH 複合体の模式図。(I) C3b-miniFH-FI 複合体の模式図。FI の SP ドメインが C3b の CUB ドメインのペプチド結合を切断することが理解できる。(B-E) 日本人 aHUS 患者にみられる C3 の TED ドメインの p.Ile1157Thr バリエント部位の表面を青色で示す ^{49, 50)}。このバリエントを持つ C3b は補体制御因子の親和性が低下し、その結果 FI による分解されにくくなり aHUS 発症につながると考えられる。

る補体抑制因子である。FH の N 末端の CCP1-4 ドメインは C3b の結合領域である (図 8C)。ここに機能喪失ミスセンスバリエントが生じると液相での補体活性化抑制能が低下し、加齢性黄斑変性症や C3 腎症の発症リスクが高くなる⁴⁵⁾。FH は C 末端の塩基性アミノ酸が豊富な CCP19-20 ドメインを介して、自己細胞上の糖鎖の末端にあるシアル酸やプロテオグリカン中のヘパラン硫酸といった多価陰イオンに結合し自己細胞上でも働く (図 8D)。血管内皮細胞にはヘパラン硫酸が結合する膜貫通タンパク質シンデカン 2 が多く発現する。FH はこういった多価陰イオンに結合し、チオエステル結合を介して自己細胞に結合する C3b を待ち構えている。細胞上の FH は、CCP1-4 ドメインを介して自己細胞に結合した C3b に結合し、第二経路の活性化を阻止する (表 2)。この様に FH は血管内皮細胞上で第二経路の補体活性化を抑制する際の最も重要な因子である。FH の重要性は、CCP19-20 ドメインに生じる機能喪失ミスセンスバリエントの保有者は内皮細胞上で C3b の機能が十分に抑制されず、補体介在性微小血管障害症である非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS) の発症リスクが高いことから理解される⁴⁵⁾。⁴⁶⁾ SARS-CoV-2 ウイルスは S タンパク質を介して細胞上のヘパラン硫酸に結合する。この結合は FH の細胞への結合と競合するので、SARS-CoV-2 ウイルス感染時には FH が細胞上から追い出されて C3b の不活化が進まず、細胞が補体の攻撃を受けやすくなると報告された⁴⁷⁾。

3-3. RCA タンパク質による補体活性化抑制の構造的な特色

C3b と RCA タンパク質との複合体として、C3bFH-CCP1-4、C3bMCP、C3bCR1-CCP15-17、C3bDAF、C3b-miniFH、C3b-miniFH-FI* の結晶構造が決定されている。そのうちの 4 つを図 8B-E に示す^{17, 44, 48)}。これらの複合体の立体構造より、

C3b への補体制御因子の結合の一般則が理解されるようになってきた。すなわち、C3b 上には補体制御因子の結合部位が 4 つ並んで存在する (図 8F、G)。これらを CCPi-CCPiv とよぶ¹⁷⁾。C3 から C3b への変換により、これらの結合部位は露出あるいは新たに形成され、補体制御因子の結合に関わる。4 つの結合部位はそれぞれ 2 つのドメインを跨いで形成されている。すなわち、CCPi は C3b の α' NT と MG7、CCPii は MG6 と MG7、CCPiii は MG2 と CUB、CCPiv は MG1 と TED で形成されている。結晶構造では、FH の CCP1-4 は C3b CCPi-iv に結合 (図 8C)、MCP の CCP3-4 は CCPiii-iv に結合 (図 8B)、DAF の CCP2-4 は CCPi-iii に結合、CR1 の CCP15-17 は CCPi-iii に結合していた^{17, 48)}。

これら 4 つの C3b 上の補体制御因子の結合部位は先に述べた補体第二経路を抑制する機序と関連する。すなわち、CCPi-ii は FH の CCP1-CCP2 や DAF の CCP2-CCP3 の結合部位で、かつ C3 転換酵素の C3b 上の Bb の相互作用部位なので、FH や DAF は競合により C3bBb から Bb を追い出し「崩壊促進活性」を示すと考えられる。また、CCPii-iii は FB の結合部位と重なるため、この部位への結合は「転換酵素前駆体形成抑制活性」を生む。CCPii-iv への結合は「補助因子活性」を与えると考えられる⁶⁾。

日本人 aHUS 患者 12 人に p.Ile1157Thr バリエントが同定された⁴⁹⁾。本変異を保有する患者は全員寛解し、11 人は腎機能が改善した。日本人には FH のバリエントが比較的少ない反面、C3 p.Ile1157Thr バリエントが多く (aHUS 患者 118 人中 23 人)、本バリエント保因者の多くは予後が良好であった⁵⁰⁾。本バリエントは C3 の TED ドメインにあり CCPiv 領域に位置する (図 8B-E)。in vitro の研究では、C3(H₂O) p.Ile1157Thr 変異体は FH への結合速度の低下、FH への親和性の低下、FH CCP19-20 への親和性の弱い低下が観察され、

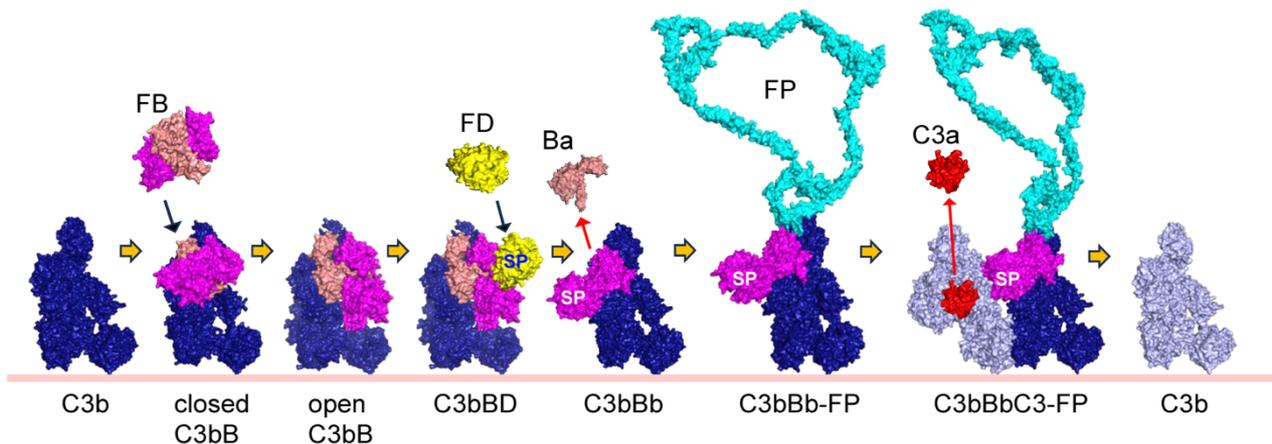


図9 C3 転換酵素 C3bBbP 複合体の多段階による形成と基質 C3 の切断

C3 転換酵素-基質複合体 C3bBbC3 の構造は C3bBb-SCIN 複合体の 2 量体構造より推定したモデル。セリンプロテアーゼ FD と Bb は、立体構造上適切な位置に結合し基質を正しく切断することが理解される。SP:セリンプロテアーゼドメイン、C3b:群青色、FB:ピンク色 (断片 Ba) とマゼンタ色 (断片 Bb)、FD:黄色、C3a:赤色、三量体プロペルジン(FP):水色、基質 C3 と新たに産生した C3b:灰色。

FI で分解されにくいことが示された⁵¹⁾。

3-4. FI による補体活性化抑制の構造的特徴

FI は N 末端領域の重鎖と C 末端領域の軽鎖がジスルフィド結合で結合した 2 本鎖構造で血中を循環している (図 4)。FI の軽鎖は SP ドメインのものであり、「活性化ペプチド」は結合していない。FI 単独の SP ドメインの結晶解析では、触媒三残基の側鎖の正しい立体配置やオキシアニオンホール形成に必要な複数のループ部分の電子密度が確認されず、これらが不安定で揺らいでいると考えられた (図 6B)⁵²⁾。すなわち、FI の SP ドメインは前駆体様の構造をとっており、そのためプロテアーゼ活性を発現しないことが明らかになった。

次いで、C3b-miniFH-FI*複合体の結晶構造が決定された (図 8D、E)⁴⁴⁾。miniFH は FH の C3b 結合ドメインである CCP1-4 と、細胞表面多価陰イオン結合ドメインである CCP19-20 を 12 残基の Gly リンカーでつないだ融合タンパク質である。ここで用いられた FI*は活性中心残基の Ser525 を Ala に置換した不活性型変異体である。複合体中の

FI*の SP ドメインは FH と C3b 双方と相互作用し、これにより SP ドメイン触媒部周辺を再配置するコンフォメーション変化が誘発されていた⁴⁴⁾。すなわち、N 末端 Ile340 (キモトリプシン番号では Ile16) の α -アミノ基は分子内部の Asp524 (キモトリプシン番号では Asp194) の側鎖カルボキシル基とイオン結合してオキシアニオンホールを形成するとともに、触媒三残基が連携して活性発現できる立体配置を形成していた (図 6B)。さらに、基質結合 S1 ポケットが形成され、切断される C3b の CUB ドメインの Arg1303 の側鎖が入り込んでいた (図 6B の茶色)。ただし、FI*は不活性型変異体なのでペプチド結合は切断されず複合体を形成している。このように、立体構造解析より FI が単独ではプロテアーゼ活性を示さず、複合体化してはじめてプロテアーゼ活性を獲得する機構が明らかになった。

補体制御因子 FH、FHL1、MCP、CR1 と複合体を形成した C3b は、FI により CUB ドメインの 2 箇所のペプチド結合 (Arg1303-Ser1304、Arg1320-Ser1321) が切断され iC3b へ変換される。C3bFH-CCP1-4 複合体の結晶構造では、FI で切断

される C3b の Arg1303-Ser1304 結合は露出しているが、Arg1320-Ser1321 結合は内部に埋もれていた⁴⁸⁾。したがって、FI はまず Arg1303-Ser1304 結合を切断し、次にそれにより惹起されるコンフォメーション変化によって露出する Arg1320-Ser1321 結合を切断すると考えられる。

4. おわりに

C3 とその断片の単独および制御因子との複合体の立体構造を紹介した。図 9 に補体第二経路の安定化した C3 転換酵素である C3bBb-FP 複合体の形成機序と C3bBb-FP 複合体による基質 C3 の切断モデルを示した。こういった多段階の反応を経て C3bBb-FP 安定複合体が形成され、その C3 転換酵素活性により C3 が活性化され反応が増幅する。一方、自己細胞上に結合した C3b は補体制御因子が結合することにより FI で切断され、転換酵素複合体形成能を失う。これらに関わる因子と複合体に関して、極めて多くの立体構造がすでに決定されており、ここに紹介できなかった構造も多い。こういった立体構造の情報は補体第二経路関連疾患の制圧に向けた新規補体抑制因子の開発に使うことができるであろう。

たとえば、紹介した miniFH は FH に基づき人工的に創成した 384 残基の補体抑制因子である⁵³⁾。miniFH は FH と同程度の C3b 結合能を有し、発作性夜間ヘモグロビン尿症様の赤血球の破壊を阻止する補体活性抑制能を示した。また、C3bBb 複合体の制御に関しては、DAF は FI による C3bBb 複合体切断の補酵素活性を持たず、MCP は C3bBb 複合体の崩壊促進活性を持たない (表 2)。そこで、DAF と MCP の CCP ドメインを入れ替えかつ変異を導入することにより、4つの CCP ドメインからなる強力な補体抑制活性を持つキメラタンパク質が報告された⁵⁴⁾。このように、機能と構造に基づいた新規の補体抑制因子の創成は既に始められていると見てよいだろう。今後も新規因子の開発に向け

て進んでいくものと思われる。

[利益相反]

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。

[文献]

- 1) Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol.* 2010;11(9):785-97.
- 2) Liszewski MK, Java A, Schramm EC, Atkinson JP. Complement dysregulation and disease: insights from contemporary genetics. *Annu Rev Pathol.* 2017;12:25-52.
- 3) Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement system part I - Molecular mechanisms of activation and regulation. *Front Immunol.* 2015;6:262.
- 4) Bajic G, Degen SE, Thiel S, Andersen GR. Complement activation, regulation, and molecular basis for complement-related diseases. *EMBO J.* 2015;34(22):2735-57.
- 5) Ricklin D, Reis ES, Mastellos DC, Gros P, Lambris JD. Complement component C3 - The "Swiss Army Knife" of innate immunity and host defense. *Immunol Rev.* 2016;274(1):33-58.
- 6) Geisbrecht BV, Lambris JD, Gros P. Complement component C3: A structural perspective and potential therapeutic implications. *Semin Immunol.* 2022;59:101627.
- 7) Zarantonello A, Revel M, Grunenwald A, Roumenina LT. C3-dependent effector functions of complement. *Immunol Rev.* 2023;313(1):120-38.

- 8) Janssen BJ, Huizinga EG, Raaijmakers HC, Roos A, Daha MR, Nilsson-Ekdahl K, et al. Structures of complement component C3 provide insights into the function and evolution of immunity. *Nature*. 2005;437(7058):505-11.
- 9) Nagar B, Jones RG, Diefenbach RJ, Isenman DE, Rini JM. X-ray crystal structure of C3d: a C3 fragment and ligand for complement receptor 2. *Science*. 1998;280(5367):1277-81.
- 10) Sim RB, Twose TM, Paterson DS, Sim E. The covalent-binding reaction of complement component C3. *Biochem J*. 1981;193(1):115-27.
- 11) Pangburn MK. Initiation of the alternative pathway of complement and the history of "tickover". *Immunol Rev*. 2023;313(1):64-70.
- 12) Ekdahl KN, Mohlin C, Adler A, Aman A, Manivel VA, Sandholm K, et al. Is generation of C3(H₂O) necessary for activation of the alternative pathway in real life? *Mol Immunol*. 2019;114:353-61.
- 13) Nishida N, Walz T, Springer TA. Structural transitions of complement component C3 and its activation products. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(52):19737-42.
- 14) Chen ZA, Pellarin R, Fischer L, Sali A, Nilges M, Barlow PN, et al. Structure of complement C3(H₂O) revealed by quantitative cross-linking/mass spectrometry and modeling. *Mol Cell Proteomics*. 2016;15(8):2730-43.
- 15) Janssen BJ, Christodoulidou A, McCarthy A, Lambris JD, Gros P. Structure of C3b reveals conformational changes that underlie complement activity. *Nature*. 2006;444(7116):213-6.
- 16) Wiesmann C, Katschke KJ, Yin J, Helmy KY, Steffek M, Fairbrother WJ, et al. Structure of C3b in complex with CRIg gives insights into regulation of complement activation. *Nature*. 2006;444(7116):217-20.
- 17) Forneris F, Wu J, Xue X, Ricklin D, Lin Z, Sfyroera G, et al. Regulators of complement activity mediate inhibitory mechanisms through a common C3b-binding mode. *EMBO J*. 2016;35(10):1133-49.
- 18) Alcorlo M, Lopez-Perrote A, Delgado S, Yebenes H, Subias M, Rodriguez-Gallego C, et al. Structural insights on complement activation. *FEBS J*. 2015;282(20):3883-91.
- 19) Carlo JR, Spitznagel JK, Studer EJ, Conrad DH, Ruddy S. Cleavage of membrane bound C3bi, an intermediate of the third component of complement, to C3c and C3d-like fragments by crude leucocyte lysosomal lysates and purified leucocyte elastase. *Immunology*. 1981;44(2):381-91.
- 20) Forneris F, Ricklin D, Wu J, Tzekou A, Wallace RS, Lambris JD, et al. Structures of C3b in complex with factors B and D give insight into complement convertase formation. *Science*. 2010;330(6012):1816-20.
- 21) Torreira E, Tortajada A, Montes T, Rodriguez de Cordoba S, Llorca O. Coexistence of closed and open conformations of complement factor B in the alternative pathway C3bB(Mg²⁺) proconvertase. *J Immunol*. 2009;183(11):7347-51.
- 22) Pangburn MK, Muller-Eberhard HJ. The C3 convertase of the alternative pathway of human complement. Enzymic properties of the bimolecular proteinase. *Biochem J*. 1986;235(3):723-30.

- 23) Fearon DT, Austen KF. Properdin: binding to C3b and stabilization of the C3b-dependent C3 convertase. *J Exp Med.* 1975;142(4):856-63.
- 24) Pisarenka S, Meyer NC, Xiao X, Goodfellow R, Nester CM, Zhang Y, et al. Modeling C3 glomerulopathies: C3 convertase regulation on an extracellular matrix surface. *Front Immunol.* 2022;13:1073802.
- 25) 東昌市. 血液凝固 VII 因子と組織因子の分子間相互作用 特に VIIa 因子触媒活性の増強機構について. *血栓止血誌.* 1999;10(1):12-21.
- 26) Ponnuraj K, Xu Y, Macon K, Moore D, Volanakis JE, Narayana SV. Structural analysis of engineered Bb fragment of complement factor B: insights into the activation mechanism of the alternative pathway C3-convertase. *Mol Cell.* 2004;14(1):17-28.
- 27) Milder FJ, Gomes L, Schouten A, Janssen BJ, Huizinga EG, Romijn RA, et al. Factor B structure provides insights into activation of the central protease of the complement system. *Nat Struct Mol Biol.* 2007;14(3):224-8.
- 28) Vogel CW, Fritzing DC. Humanized cobra venom factor: experimental therapeutics for targeted complement activation and complement depletion. *Curr Pharm Des.* 2007;13(28):2916-26.
- 29) Janssen BJ, Gomes L, Koning RI, Svergun DI, Koster AJ, Fritzing DC, et al. Insights into complement convertase formation based on the structure of the factor B-cobra venom factor complex. *EMBO J.* 2009;28(16):2469-78.
- 30) Rooijackers SH, Wu J, Ruyken M, van Domselaar R, Planken KL, Tzekou A, et al. Structural and functional implications of the alternative complement pathway C3 convertase stabilized by a staphylococcal inhibitor. *Nat Immunol.* 2009;10(7):721-7.
- 31) Nakayama D, Ben Ammar Y, Miyata T, Takeda S. Structural basis of coagulation factor V recognition for cleavage by RVV-V. *FEBS Lett.* 2011;585(19):3020-5.
- 32) Sekine H, Machida T, Fujita T. Factor D. *Immunol Rev.* 2023;313(1):15-24.
- 33) Volanakis JE, Narayana SV. Complement factor D, a novel serine protease. *Protein Sci.* 1996;5(4):553-64.
- 34) Pedersen DV, Lorentzen J, Andersen GR. Structural studies offer a framework for understanding the role of properdin in the alternative pathway and beyond. *Immunol Rev.* 2023;313(1):46-59.
- 35) Kemper C, Hourcade DE. Properdin: New roles in pattern recognition and target clearance. *Mol Immunol.* 2008;45(16):4048-56.
- 36) Harboe M, Johnson C, Nymo S, Ekholt K, Schjalm C, Lindstad JK, et al. Properdin binding to complement activating surfaces depends on initial C3b deposition. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(4):E534-E9.
- 37) Skattum L, van Deuren M, van der Poll T, Truedsson L. Complement deficiency states and associated infections. *Mol Immunol.* 2011;48(14):1643-55.
- 38) Pedersen DV, Gadeberg TAF, Thomas C, Wang Y, Joram N, Jensen RK, et al. Structural basis for properdin oligomerization and convertase stimulation in the human complement system. *Front*

- Immunol. 2019;10:2007.
- 39) Olsen JG, Kragelund BB. Who climbs the tryptophan ladder? On the structure and function of the WSXWS motif in cytokine receptors and thrombospondin repeats. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;25(3):337-41.
 - 40) van den Bos RM, Pearce NM, Granneman J, Brondijk THC, Gros P. Insights into enhanced complement activation by structures of properdin and its complex with the C-terminal domain of C3b. *Front Immunol.* 2019;10:2097.
 - 41) Pedersen DV, Pedersen MN, Mazarakis SM, Wang Y, Lindorff-Larsen K, Arleth L, et al. Properdin oligomers adopt rigid extended conformations supporting function. *Elife.* 2021;10.
 - 42) Lorentzen J, Pedersen DV, Gadeberg TAF, Andersen GR. Structure determination of an unstable macromolecular complex enabled by nanobody-peptide bridging. *Protein Sci.* 2022;31(10):e4432.
 - 43) Lucientes-Continente L, Marquez-Tirado B, Goicoechea de Jorge E. The Factor H protein family: The switchers of the complement alternative pathway. *Immunol Rev.* 2023;313(1):25-45.
 - 44) Xue X, Wu J, Ricklin D, Forneris F, Di Crescenzo P, Schmidt CQ, et al. Regulator-dependent mechanisms of C3b processing by factor I allow differentiation of immune responses. *Nat Struct Mol Biol.* 2017;24(8):643-51.
 - 45) Cantsilieris S, Nelson BJ, Huddleston J, Baker C, Harshman L, Penewit K, et al. Recurrent structural variation, clustered sites of selection, and disease risk for the complement factor H (CFH) gene family. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(19):E4433-E42.
 - 46) Fan X, Yoshida Y, Honda S, Matsumoto M, Sawada Y, Hattori M, et al. Analysis of genetic and predisposing factors in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol.* 2013;54(2):238-46.
 - 47) Yu J, Yuan X, Chen H, Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D inhibition. *Blood.* 2020;136(18):2080-9.
 - 48) Wu J, Wu YQ, Ricklin D, Janssen BJ, Lambris JD, Gros P. Structure of complement fragment C3b-factor H and implications for host protection by complement regulators. *Nat Immunol.* 2009;10(7):728-33.
 - 49) Matsumoto T, Toyoda H, Amano K, Hirayama M, Ishikawa E, Fujimoto M, et al. Clinical manifestation of patients with atypical hemolytic uremic syndrome with the C3 p.I1157T variation in the Kinki region of Japan. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(8):1301-7.
 - 50) Fujisawa M, Kato H, Yoshida Y, Usui T, Takata M, Fujimoto M, et al. Clinical characteristics and genetic backgrounds of Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22(5):1088-99.
 - 51) Schramm EC, Roumenina LT, Rybkine T, Chauvet S, Vieira-Martins P, Hue C, et al. Mapping interactions between complement

- C3 and regulators using mutations in atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2015;125(15):2359-69.
- 52) Roversi P, Johnson S, Caesar JJ, McLean F, Leath KJ, Tsiftoglou SA, et al. Structural basis for complement factor I control and its disease-associated sequence polymorphisms. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(31):12839-44.
- 53) Schmidt CQ, Bai H, Lin Z, Risitano AM, Barlow PN, Ricklin D, et al. Rational engineering of a minimized immune inhibitor with unique triple-targeting properties. *J Immunol*. 2013;190(11):5712-21.
- 54) Panwar HS, Ojha H, Ghosh P, Barage SH, Raut S, Sahu A. Molecular engineering of an efficient four-domain DAF-MCP chimera reveals the presence of functional modularity in RCA proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(20):9953-8.
- 55) Jing H, Babu YS, Moore D, Kilpatrick JM, Liu XY, Volanakis JE, et al. Structures of native and complexed complement factor D: implications of the atypical His57 conformation and self-inhibitory loop in the regulation of specific serine protease activity. *J Mol Biol*. 1998;282(5):1061-8

補体研究と腎臓疾患 ～Nephritic factor から C3 腎症への展開～

遠藤 守人¹⁾、大澤 勲²⁾

¹⁾八戸学院大学健康医療学部人間健康学科

²⁾埼玉草加病院 腎・透析内科

Research on complement system-mediated kidney diseases

～Focus on glomerulonephritis with hypocomplementemia～

Morito Endo¹⁾, Isao Ohsawa²⁾

¹⁾ Department of Human Health Science, Hachinohe Gakuin University

²⁾ Department of Nephrology, Internal Medicine, Saiyu Soka Hospital²⁾

[要旨]

腎臓疾患における補体系の関与について、低補体血症を呈する糸球体腎炎での **nephritic factor** を中心とした研究で注目されてから、補体活性化経路や補体制御因子と組織障害のメカニズムに関連して様々な観点で数多くの検討がなされてきた。近年では、補体系がその病態に関わっていることを明確に表す「C3 腎症」という概念が提唱され、広く受け入れられている。さらに、治療においても抗補体療法の臨床での有用性が示されてきている。補体系の基礎的な研究が腎臓疾患の解明に果たした役割は極めて大きく、また、腎臓疾患の病態を深く理解する上で補体系の把握は非常に魅力的な手段である。今後も補体研究の進展が、腎臓疾患の診療に大きく貢献していくことが期待される。

[Abstract]

The role of the complement system in kidney disease has attracted attention in regard to glomerulonephritis with hypocomplementemia, with a specific focus on nephritic factors. In recent years, the concept of “C3 glomerulopathy (C3G)”, which is characterized by the dysregulation of complement activation in its pathogenesis, has been proposed and widely accepted. Furthermore, the clinical usefulness of anti-complement therapy has been demonstrated in the treatment of kidney disease. Fundamental research on the complement system is necessary for a more thorough understanding of the mechanism of renal injury, and the information gathered will contribute greatly to the development of kidney disease treatment in clinical practice.

[キーワード] 低補体血症、nephritic factor、糸球体腎炎、C3 腎症

[はじめに]

補体系は、病原体の排除、アポトーシス細胞や免疫複合体の処理、さらに適応免疫反応の調節といった様々な作用を有しており、活性化物質を認識することでカスケード反応が開始される(図1)。古典経路(classical pathway)、レクチン経路(lectin pathway)、あるいは第二経路(alternative pathway)のいずれかの初期反応を介したC3転換酵素の形成がC3の活性化を生じ、続いてC5転換酵素が形成されることでC5以下の終末経路へと繋がる^{1)~5)}。また、第二経路は増幅経路としての作用を有している。これらの一連の補体反応は、我々にとって重要な生体防御機構として働くが、過度に生じた場合には炎症反応や膜侵襲複合体(membrane attack complex: MAC)形成によって自己組織傷害を惹起する可能性がある。したがって、自己の組織を損傷することの無いように各ステップで厳密にコントロールされている。ある種の腎臓疾患においては⁶⁾⁷⁾、この補体系の活性化と制御のバランスが崩れることによって生じた反応の拡大が病態形成の主要因となっているものと考えられている。

半世紀以上前に持続性低補体血症を認める糸球体腎炎が報告されて以来、補体系と腎臓疾患について数多くの研究が行われ、その成果が報告されてきた。特にC3 nephritic factor (C3NeF) についての詳細な検討は、補体第二経路の確立に大きく貢献したことが知られている。血清補体値の測定や腎組織での補体成分の沈着パターンとその強度が腎臓疾患の診断、活動性や予後の推定、そして治療方針の決定といった診療において極めて有用なツールとして用いられている。レクチン経路や膜補体制御因子の研究の進展に伴い、これらの病態への関与も各種腎臓疾患で示されてきた。近年では腎疾患の中で補体異

常が改めて注目され、C3腎症という新たな疾患概念^{9)~11)}が提唱されに至った。また、一部の腎臓疾患においても抗補体療法の有効性が明らかにされている^{12)~15)}。本稿では、腎臓疾患の病態解明および治療戦略に貢献してきた補体研究について低補体性糸球体腎炎を中心に概説する。

なお、本文と図2に用いられたC4b2a、C2a、C4b2aC3bは、多くの参考文献を紹介する観点から最近まで一般的であった表記をそのまま用いている。最新の命名法¹⁶⁾では、それぞれC4b2b、C2b、C4b2bC3bと読みかえていただきたい。

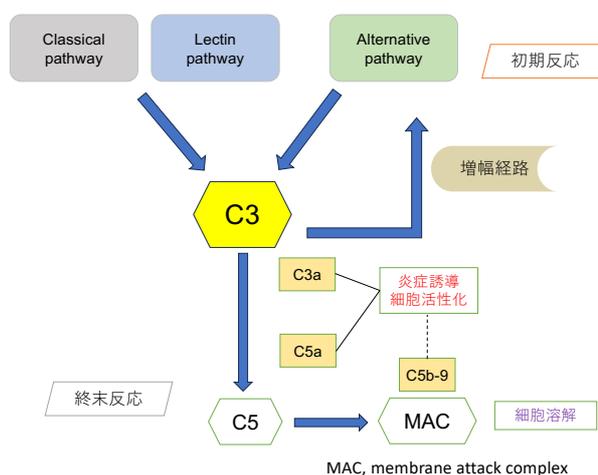


図1 補体活性化反応の概略

C3は補体活性化反応の中心に位置する。

[低補体性糸球体腎炎と Nephritic factor]

1960年代にWestらによって、持続性に低補体血症を認める糸球体腎炎が報告¹⁷⁾され、病理形態学的には膜性増殖性糸球体腎炎(membranoproliferative glomerulonephritis: MPGN)の像を呈するものとされた。患者血清中に補体成分C3の分解を促進する因子の存在を認め、その後の詳細な検討によりこの因子は第二経路のC3 convertaseに対する自己抗体であることが確認^{18)~20)}された。さらに、この因子は

IgG クラスに属するもの^{21), 22)}であり、C3NeFとして認識されるにこと²³⁾となった。C3NeFの発見は、腎臓疾患の病態と補体系の密接な関連を裏付けたのみならず、第二経路を構成するC3、B因子、D因子、Properdin (P)、そしてH因子やI因子の機能の解明と関連して第二経路の活性化のメカニズム確立に繋がっている。

補体初期反応において、古典経路では免疫複合体を認識し、レクチン経路では病原体表面の糖鎖を認識することで活性化が開始されるが、第二経路では認識機構がなくH₂O分子との反応により常にわずかな活性化状態にあって“C3 tick-over”と呼ばれる²⁴⁾。通常、C3の活性化分子であるC3bは制御因子によって速やかに不活化されるが、C3NeFの存在下ではC3Bb複合体が安定化され、また制御因子の作用も阻止されることによってC3は持続的な活性化が生じて消費されることになる。このような機序が解明されて、C3NeFは低補体血症を呈する腎臓疾患の重要な要因として注目されてきた。しかしながら、その測定法に関しては広く標準化されるには至らずに、ごく限られた施設においてのみ実施されてきた。表1は、これまでに報告²⁵⁾されている測定法をまとめ

たものである。各測定法の特徴については、Marloesら²⁶⁾のレビュー論文に詳しく解説されている。

わが国においては、大井らのグループが1978年に初めてMPGN患者血清中のC3NeFについて報告し²⁷⁾、それ以来、同グループにおいてはヒツジ赤血球による溶血アッセイを用いた検出方法を基本として実施し、精力的にC3NeFの検討を行ってきた。一連の研究を通して、MPGN症例の血清中にC3NeF以外の補体活性化因子を認めること、性質の異なったC3NeFが存在すること、古典経路およびレクチン経路のC3 convertaseであるC4b2aに対する自己抗体であるC4 nephritic factor (C4NeF)が検出されたこと等を報告²⁸⁾⁻³³⁾してきた。

C3NeF (図2. A)は第二経路の活性化に伴い形成されたC3bBbのneoepitopeに結合してC3 convertaseとしての酵素活性を安定化、さらに制御因子の作用を阻止することによって持続的な活性化を生じる。したがって、C3は著しく消費されることとなり、この状況下では通常C5以下の活性化はみられず血中C5値は正常範囲であるとされていた。しかしながら、低補体性糸球体腎炎の症例においては血中C3値のみならず血中C5値の低下を示す例

表1 C3 nephritic factor (C3NeF)測定法

Binding assay
・ ELISA : IgGとして検出
Functional assay
・ C3 conversion : immunoelectrophoresis/Western BlotにてC3の分解産物を検出
・ 溶血反応 : ヒツジ*赤血球膜上でのC3 convertase安定化によるC5b-9**を介した溶血の程度を検出
・ ELISA : マイクロプレート上でのC3 convertase安定化による活性化成分を測定
ELISA, enzyme-linked immunoabsorbent assay
*, ウサギ赤血球を使用する方法も報告されている
** , ラットまたはモルモット血清を使用する

がみられ、P の関与^{31), 34)}が考えられている。正常の状態では P は C3NeF と同様に C3bBb を安定化するが、制御因子の作用を阻止することはできないため過剰な C3 活性化は生じない。C3bBb に対する自己抗体である C3NeF とは異なる properdin-dependent C3NeF (P-dependent C3NeF) (図 2. B) として認識されている。この NeF は、C3bBbP を安定化するとともに第二経路の C5 convertase である C3bBbC3bP も安定化することから C5NeF として呼称³⁵⁾される場合もあるが、制御機構などの詳細については十分検討されていないため、C5NeF という用語が適切かどうかについては議論の余地がある²⁶⁾。

糸球体腎炎以外で C3NeF 陽性を示す疾患として部

分性脂肪萎縮症 (partial lipodystrophy : PLD) が知られている^{36), 37)}。PLD は上半身の皮下脂肪萎縮を特徴³⁸⁾とする代謝異常あり、MPGN の合併例が報告されていることから注目されてきた。しかしながら、C3NeF 陽性 PLD において腎障害を認めない症例も存在し、さらに健常人においても C3NeF が検出された³⁹⁾との報告がある。すなわち、C3 convertase あるいは C5 convertase の様々な epitope を認識する自己抗体として、C3NeF とされる因子には heterogeneity を認めることが判明しており、その作用についても多様性があるものと考えられる。

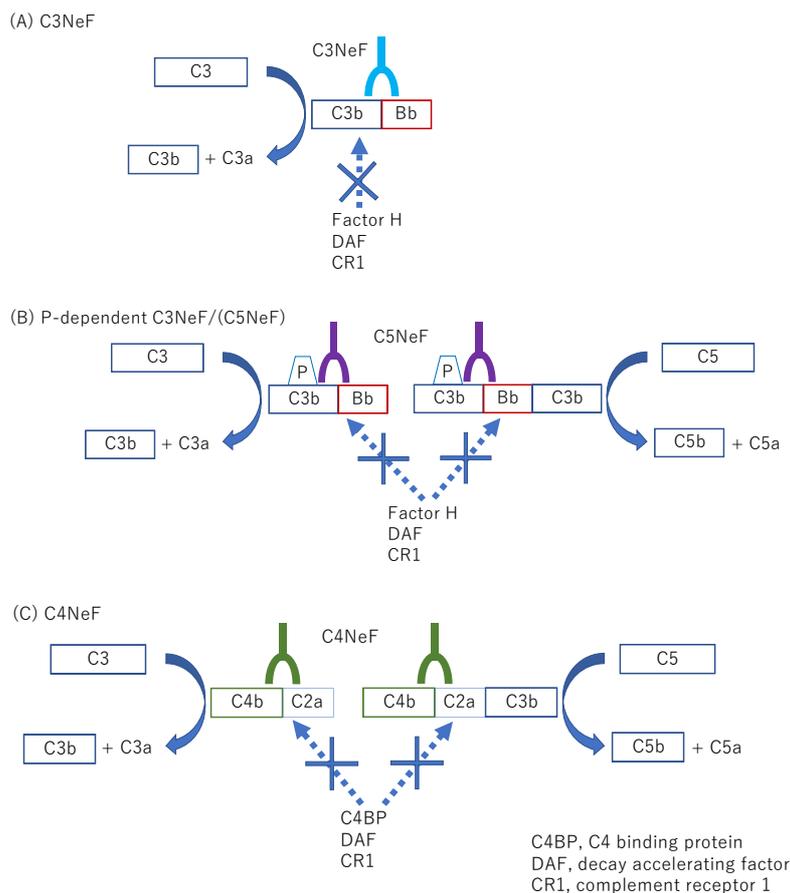


図 2 Nephritic factor (NeF) の作用

C3 転換酵素 (C3bBb、C3bBbP、C4b2a) あるいは C5 転換酵素 (C3bBbC3bP、C4b2aC3b) を安定化させる (C2 分子の表記については本文参照)。

C4b2a 複合体の自己抗体である C4NeF (図 2. C) は、古典経路、レクチン経路の C3 convertase 作用を安定化、さらに制御因子を阻止することによって C3NeF と同様に C3 の持続的な活性化を生じる^{40)~43)}。また、血中 C3 値の低下だけでなく血中 C5 値の低下が認められることから³³⁾、C5 convertase である C4b2a3b も安定化するものと考えられる。当初、C4NeF は溶連菌感染後急性糸球体腎炎 (acute post streptococcal glomerulonephritis : APSGN) とループス腎炎症例で報告されたが、その後、C3NeF との同時陽性例を含めて低補体血症を呈する MPGN 症例においても検出されている^{32),33),44)}。このような NeF (C3NeF、P-dependent C3NeF、C4NeF) が持続的な低補体血症の原因となることは明らかであるが、臨床的な疾患活動性や経過との関連性については未だ明確にされていない点も多い。治療において、自己抗体である NeF の産生阻害を目的とした免疫抑制療法が有効と考えられるが、実際には抵抗性を示す症例がみられることも知られている^{45), 46)}。

[MPGN と C3 腎症]

糸球体腎炎においては、一般に病理形態学的な診断を基本とした分類が用いられてきた。その中で MPGN は、メサンギウム細胞の増殖、メサンギウム基質の増加と糸球体係蹄の肥厚や二重化を特徴とする疾患単位^{47),48)}とされている。一次性 (特発性) の他に、C 型肝炎関連腎症、パラプロテイン腎症や膠原病、特にループス腎炎において類似の組織像が認められ、二次性 (続発性) MPGN として包括されている。一次性 MPGN はさらに高電子密度沈着物の沈着様式により、I 型、III 型、そして II 型、別名 dense deposit disease (DDD) に分類されている。

メサンギウム領域への沈着物に加えて、I 型では内皮下沈着物、III 型の Burkholder 亜型では内皮下と上皮下に、Strife & Anders 亜型では基底膜内と膜貫通性に沈着物がみられるものとされ、II 型 (DDD) では基底膜内沈着物および尿細管基底膜、ボウマン囊にも沈着物がみられる。なお、1995 年の WHO 分類改定により II 型 (DDD) は一次性 MPGN ではなく代謝性疾患に位置づけられている。このような MPGN の病理形態学的な変化と病態形成の要因を関連付けて再分類を試みた結果として、C3 腎症 (C3 glomerulopathy) という新たな疾患概念^{9)~11)}が提唱されコンセンサスレポートとして示されることとなった。

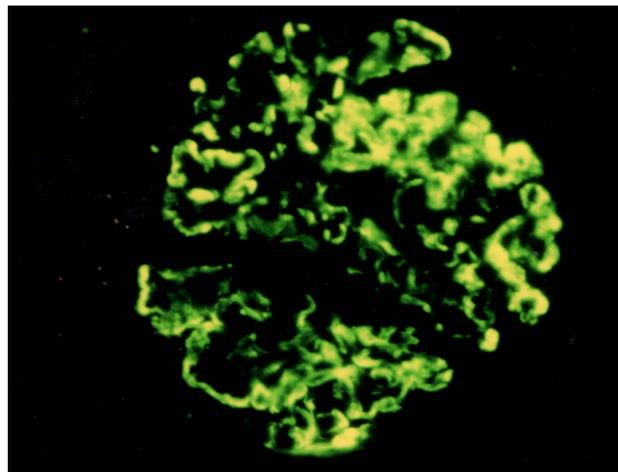


図 3 C3 腎症の蛍光抗体法所見

C3 活性化分解産物の糸球体沈着を認める。

C3 腎症は、糸球体における C3 単独あるいは優位な沈着を認める糸球体腎炎であり^{11),49)}、原則として蛍光抗体法により判定されるが、免疫グロブリン (IgG、IgA、IgM) や他の補体成分 (C1q、C4) は、陰性または 0~3+ の半定量にて 2 段階以上の強度差をもって C3 が優位なものとしてされている。ただし、感染を誘因として発症する症例等においては、発症時の生検組織での IgG、IgM や C1q の沈着が C3 と同

様に認められることから、必ずしもこの2倍優位の基準が正しいとは限らないことを念頭に置く必要がある⁵⁰⁾。C3の糸球体沈着(図3)は、通常、抗C3cポリクローナル抗体を用いて行われ、C3の活性化分解産物であるC3b、iC3bの沈着が検出されるが、この抗体では検出できない最終分解産物であるC3dgが多く蓄積していることも確認されている。C3腎症は、さらにDDDとC3腎炎(C3 glomerulonephritis)に分類される。これは電顕所見に基づくもので、DDDは前述の高電子密度沈着物の沈着様式で規定され、それ以外がMPGN I型、III型を含めC3腎炎として診断される。光顕ではメサンギウム増殖性腎炎、管内増殖性腎炎、あるいは半月体形成性腎炎の組織像の報告もある。また、MGUS(monoclonal gammopathy of undetermined significance)を含むパラプロテイン腎症やAPSGNに代表される感染関連糸球体腎炎(infection related glomerulonephritis: IRGN)を鑑別する必要がある^{11),45),51)}。

表2 C3腎症の発症要因

遺伝子変異 ・補体制御因子(～制御機能低下) H因子 I因子 MCP(CD46) H因子関連タンパク(FHR1-5) ・補体成分(～活性亢進) C3 B因子 自己抗体 NeF(C3 convertase) H因子 B因子 C3b
NeF, nephritic factor MCP, membrane cofactor protein FHR, factor H-related

このようなC3の糸球体沈着を特徴とするC3腎症は、発症要因として補体第二経路の制御異常があるものと認識^{11),45)}されている。家族内発症例および孤発例の解析から、第二経路に関連する因子の遺伝子レベルでの変異や前述のNeFを代表とした自己抗体の存在が示されており(表2)、それらの制御異常によって過剰な補体活性化反応が生じることで病態が形成される。

本疾患と同様に補体第二経路の制御異常によって惹起される腎障害として非典型溶血性尿毒症症候群(atypical hemolytic uremic syndrome; aHUS)が知られているが⁵²⁾、その病態の違いについて実験モデルや臨床所見の検討から一定の推測^{53),54)}がなされている。aHUSでは、通常、血清補体値の低下やC3の有意な糸球体沈着は認めないことから、あくまでも血管内皮細胞に局限した急性の補体活性化反応に伴う組織傷害であり、過度の活性化で生じたC3a、C5aといったアナフィラトキシンおよびMACによる局所での内皮細胞傷害が主体とされる。aHUSで多くみられるH因子の遺伝子異常がC3結合部位のあるN末端側ではなく細胞表面との結合部位であるC末端側に多く存在することや、液相中でのC3活性化を生じるNeFは検出されないことから血中での反応に乏しいことが裏付けられる。一方、C3腎症は持続的な補体活性化反応およびその結果として生じる活性化分解産物の糸球体沈着が重要であるものと考えられている。特にNeFが高頻度で見られるDDDの動物モデルの解析^{55),56)}では、C3活性化分解産物であるiC3bの沈着が必須であることが示されている。C3がメサンギウム細胞の形質転換・増殖に影響することも示唆されており⁵⁷⁾、C3分解産物を含めた補体活性化により生じる分子(図4)と糸球体細胞との間での相互作用について病態形成に

どのように関与しているのかさらなる検討が必要である。

このように C3 腎症に含まれる疾患群と aHUS 等の周辺疾患について、基礎的、臨床的研究が精力的に進められてきたが、移行例・併発例も含めてグレーゾーンが存在すること⁵⁸⁾も知られており、これら疾患群間での線引きは必ずしも明確にできるものではない。実際、IRGN における遷延例では補体第二経路の異常が指摘⁵⁹⁾されており、根底にある持続的な制御異常に加えて補体活性化反応のイニシエーションとなる要因、いわゆる“second-hit”が過剰反応を惹起して特異的な病態像形成に関係してくることも想定されている。C3 腎症は稀少疾患であるため、各症例の経過についての詳細な観察および今後の症例の蓄積により疾患への理解がより深まるものと考えられる。

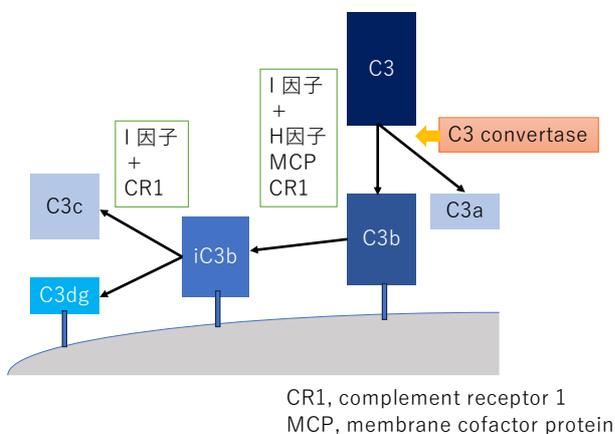


図4 C3の活性化・分解過程

活性化された C3 は細胞上で順次分解される。

[おわりに]

古くから、腎臓疾患の病態における補体活性化反応の重要性が注目されてきたが、抗補体療法の実用化には重篤な副作用を含めて様々な課題が存在した。それらを解決するために多くの時間を要してきたも

の、現在では aHUS や ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody) 関連血管炎といった急性腎傷害において C5 をターゲットにした抗補体薬の有効性が臨床的に確認されている^{13),14)}。また、主要な病態が持続的な低補体血症に起因する C3 腎症においても、C3、C5 の各ステップでの補体制御による治療方法の開発が活発に進められている^{15),45)}。さらに、レクチン経路および第二経路による活性化反応が疾患の病態進行に大きく関与する IgA 腎症に対する抗補体療法⁶⁰⁾の治療効果も検討されている。

腎臓疾患の治療が着実に進展して選択肢が広がる中で、治療戦略として補体系からのアプローチは大いに期待される領域である。これからも、基礎的分野から臨床応用まで補体研究が腎臓疾患の診療において大きく貢献していくものと確信している。

[謝辞]

我々を補体研究へと導いてくださった恩師である大井洋之先生が、2022年9月に他界されました。大井先生の業績に最大の敬意と感謝を表しますとともに、心よりご冥福をお祈りいたします。

[利益相反]

著者は、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。

[文献]

- 1) Holers VM. The spectrum of complement alternative pathway-mediated disease. *Immunol Rev* 223:300-316, (2008)
- 2) 北村 肇 (著). 補体学入門—基礎から臨床・測定法まで. 東京:学際企画 (2010年)
- 3) 大井洋之, 木下タロウ, 松下 操 (編). 補体

- への招待. 東京:メジカルビュー社 (2011 年)
- 4) Zipfel PF, Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. *Nat Rev Immunol* 9:729-740 (2009)
 - 5) Noris M, Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation. *Semin Nephrol* 33:479-492 (2013)
 - 6) Koscielska-Kasprzak K, Bartoszek D, Myszkka M, Żabińska M, Klinger M. The complement cascade and renal disease. *Arch Immunol Ther Exp* 62:47-57 (2014)
 - 7) Kaartinen K, Safa A, Kotha S, Ratti G, Meri S. Complement dysregulation in glomerulonephritis. *Semin Immunol* 45:1011331 (2019)
 - 8) 大井洋之. Nephritic factor 研究の経緯からみた膜性増殖性糸球体腎炎の病態. *日本腎臓学会誌* 54: 1006-1015 (2012)
 - 9) Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Noël LH, Cook HT, Pickering MC. C3 glomerulopathy: a new classification. *Nat Rev Nephrol* 6:494-499 (2010)
 - 10) Bomback AS, Appel GB. Pathogenesis of the C3 glomerulonephritis and reclassification of MPGN. *Nat Rev Nephrol* 8:634-642 (2012)
 - 11) Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, Smith RJ, Haas M, Appel GB, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int* 84:1079-1089 (2013)
 - 12) Bomback AS, Smith RJ, Barile GR, Zhang Y, Heher EC, Herlitz L, et al. Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:748-756 (2012)
 - 13) Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: Conclusions from a "kidney disease: Improving global outcomes" (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int* 91:539-551 (2017)
 - 14) Tesar V, Hruskova Z. Complement inhibition in ANCA-associated vasculitis. *Front Immunol* 13:888816, doi:10.3389/fimmu.2022.888816 (2022)
 - 15) Fakhouri F, Schwotzer N, Golshayan D, Frémeaux-Bacchi V. The rational use of complement inhibitors in kidney diseases. *Kidney Int Rep* 7:1165-1178 (2022)
 - 16) Bohlsón SS, Garred P, Kemper C, Tenner AJ. Complement Nomenclature-Deconvoluted. *Front Immunol* 10:1308, doi:10.3389/fimmu.2019.01308 (2019)
 - 17) West CD, McAdams AJ, MacConville JM, Davis NC, Holland NH. Hypocomplementaemic and normocomplementaemic persistent (chronic) glomerulonephritis; clinical pathologic characteristics. *J Pediatr* 67:1089-1112 (1965)
 - 18) Daha MR, Fearon DT, Austen KF. C3 nephritic factor (C3NeF): stabilization of fluid phase and cell-bound alternative pathway convertase. *J Immunol* 116:1-7 (1976)

- 19) Spitzer RE, Vallota EH, Forristal J, Sudora E, Stitzel A, Davis NC, et al. Serum C'3 lytic system in patients with glomerulonephritis. *Science* 164:436-437 (1969)
- 20) Daha MR, Van Es LA. Stabilization of homologous and heterologous cell-bound amplification convertases, C3bBb, by C3 nephritic factor. *Immunology* 43:33-38 (1981)
- 21) Davis AE 3rd, Arnaout MA, Alper CA, Rosen FS. Transfer of C3 nephritic factor from mother to fetus is C3 nephritic factor IgG? *N Engl J Med* 297:144-145 (1977)
- 22) Davis AE 3rd, Ziegler JB, Gelfand EW, Rosen FS, Alper CA. Heterogeneity of nephritic factor and its identification as an immunoglobulin. *Proc Natl Acad Sci USA* 74:3980-3983 (1977)
- 23) Scott DM, Amos N, Sissons JG, Lachmann PJ, Peters DK. The immunoglobulin nature of nephritic factor (NeF). *Clin Exp Immunol* 32:12-24 (1978)
- 24) Lachmann PJ. The amplification loop of the complement pathway. *Adv Immunol* 104:115-149 (2009)
- 25) Corvillo F, Okrój M, Nozal P, Melgosa M, Sánchez-Corral P, López-Trascasa M. Nephritic factors: An overview of classification, diagnostic tools and clinical associations. *Front Immunol* 10:886, doi:10.3389/fimmu.2019.00886 (2019)
- 26) Marloes AHM, Volokhina EB, van de Kar NCAJ, van der Heuvel LPWJ. Challenges in diagnostic testing of nephritic factors. *Front Immunol* 13:1036136, doi:10.3389/fimmu.2022.10361136 (2022)
- 27) 大井洋之. 膜性増殖性糸球体腎炎患者の血清及び腎糸球体における補体系の変動とNephritic factor について. *日本腎臓学会誌* 20: 1125-1139 (1978)
- 28) Ohi H, Watanabe S, Fujita T, Seki M, Hatano M. Detection of C3bBb-stabilizing activity (C3 nephritic factor) in the serum from patients with membranoproliferative glomerulonephritis. *Immunol Methods* 131:71-76 (1990)
- 29) Tanuma Y, Ohi H, Hatano M. Monoclonal anti-human C3d antibodies: stabilization of the alternative pathway C3 convertase. *Immunology* 68:445-448(1989)
- 30) Ohi H, Watanabe S, Fujita T, Yasugi T. Significance of C3 nephritic factor (C3NeF) in non-hypocomplementaemic serum with membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN). *Clin Exp Immunol* 89:479-484 (1992)
- 31) Tanuma Y, Ohi H, Hatano M. Two types of C3 nephritic factor: properdin-dependent C3NeF and properdin-independent C3NeF. *Clin Immunol Immunopathol* 56:226-238(1990)
- 32) Tanuma Y, Ohi H, Watanabe S, Seki M, Hatano M. C3 nephritic factor and C4 nephritic factor in the serum of two patients with hypocomplementaemic membranoproliferative glomerulonephritis.

- Clin Exp Immunol* 76:82-85 (1989)
- 33) Ohi H, Yasugi T. Occurrence of C3 nephritic factor and C4 nephritic factor in membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN). *Clin Exp Immunol* 95:316-321 (1994)
 - 34) Clardy CW, Forristal J, Strife CF, West CD. A properdin dependent nephritic factor slowly activating C3, C5, and C9 in membranoproliferative glomerulonephritis, type I and III. *Clin Immunol Immunopathol* 50:307-320 (1989)
 - 35) Marinozzi MC, Chauvet S, Le Quintrec M, Magnotet M, Pritiprez F, Legendre C, et al. C5 nephritic factors drive the biological phenotype of C3 glomerulonephritis. *Kidney Int* 92:1232-1241 (2017)
 - 36) Sissons JG, West RJ, Fallows J, Williams G, Boucher BJ, Amos N, et al. The complement abnormalities of lipodystrophy. *N Engl J Med* 294:461-465 (1976)
 - 37) Bennett WM, Bardana EJ, Wuepper K, Houghton D, Border WA, Götze O, et al. Partial lipodystrophy, C3 nephritic factor and clinically inapparent mesangiocapillary glomerulonephritis. *Am J Med* 62:757-760 (1977)
 - 38) Misra A, Peethambaram A, Garg A. Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: Report of 35 cases and review of the literature. *Med (Baltimore)* 81:18-34 (2004)
 - 39) Gewurz AT, Imherr SM, Strauss S, Gewurz H, Mold C. C3 nephritic factor and hypocomplementaemia in a clinically healthy individual. *Clin Exp Immunol* 54:253-258 (1983)
 - 40) Halbwachs L, Leveille M, Lesavre P, Wattel S, Leibowitch J. Nephritic factor of the classical pathway of complement immunoglobulin G autoantibody directed against the classical pathway C3 convertase enzyme. *J Clin Invest* 65:1249-1256 (1980)
 - 41) Daha MR, Hazevoet HM, Es LA van, Katz A. Stabilization of the classical pathway C3 convertase C42, by a factor F-42, isolated from serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Immunology* 40:417-424 (1980)
 - 42) Gigli I, Sorvillo J, Micarelli-Halbwachs L, Leibowitch J. Mechanism of action of the C4 nephritic factor. deregulation of the classical pathway of C3 convertase. *J Exp Med* 154:1-12 (1981)
 - 43) Fijita T, Sumita T, Yoshida S, Ito S, Tamura N. C4 nephritic factor in a patient with chronic glomerulonephritis. *J Clin Lab Immunol* 22:65-70 (1987)
 - 44) Zhang Y, Meyer NC, Fervenza FC, Lau W, Keenan A, Cara-Fuentes G, et al. C4 nephritic factors in C3 glomerulopathy: a case series. *Am J Kidney Dis* 70:834-843 (2017)
 - 45) Smith RJH, Appel GB, Blom AM, Cook HT, D'Agati VD, Fakhouri F, et al. C3

- glomerulopathy-understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol* 15:129-143 (2019)
- 46) Heiderscheidt AK, Hauer JJ, Smith RJH. C3 glomerulopathy: Understanding an ultra-rare complement-mediated renal disease. *Am J Med Genet* 190C:344-357 (2022)
- 47) Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis – a new look at an old entity. *N Engl J Med* 366:1119-1131(2012)
- 48) 大井洋之. 膜性増殖性糸球体腎炎. In: 日本腎臓学会. 腎臓病学の診断アプローチ. 東京: 自然科学社, P.17 (1995)
- 49) Sethi S, Vrana JA, Ferrvenza FC, Theis JD, Sethi A, Kurtin PJ, et al. Characterization of C3 in C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 32:459-465 (2017)
- 50) Vivarelli M, van de Kar NCAJ, Labbadia R, Diomedi-Camassei, Thuman JM. ,A clinical approach to children with C3 glomerulopathy. *Pediatr Nephrol* 37:521-535 (2022)
- 51) Larsen CP, Messias NC, Walker PD, Fidler ME, Cornell LD, Hernandez LH, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis with masked monotypic immunoglobulin deposits. *Kidney Int* 88:867-873 (2015)
- 52) Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 361:1676-1687 (2009)
- 53) Pickering MC, de Jorge EG, Martinez-Barricarte R, Recalde S, Garcia-Layana A, Rose KL, et al. Spontaneous hemolytic uremic syndrome triggered by complement factor H lacking surface recognition domains. *J Exp Med* 204:1249-1256 (2007)
- 54) Pickering MC, Cook HT. Translational mini-review series on complement factor H: Renal diseases associated with complement factor H: novel insights from humans and animals. *Clin Exp Immunol* 151:210-230 (2008)
- 55) Rose KI, Paixao-Cavalcante D, Fish J, Manderson AP, Malik TH, Bygrave AE, et al. Factor I is required for the development of membranoproliferative glomerulonephritis in factor H-deficient mice. *J Clin Invest* 118:608-618 (2008)
- 56) Ruseva MM, Vernon KA, Leshner AM, Schwaeble WJ, Ali YM, Botto M, et al. Loss of properdin exacerbates C3 glomerulopathy resulting from factor H deficiency. *J Am Soc Nephrol* 24:43-52 (2013)
- 57) Wan J, Fukuda N, Endo M, Tahira Y Yao E-H Matsuda H, et al. Complement 3 is involved in changing the phenotype of human glomerular mesangial cells. *J Cell Physiol* 213:495-501 (2007)
- 58) Ravindran A, Palma LMP, Fervenza FC, Sethi S. Overlap of C3 glomerulopathy and thrombotic microangiopathy: A case series. *Kidney Int Rep* 8:612-627 (2023)
- 59) Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Meyer NC, Borsa N, et al. Atypical postinfectious glomerulonephritis is associated with abnormalities in the

alternative pathway of complement. *Kidney Int* 83:293-299 (2013)

- 60) Barratt J, Lafayette RA, Zhang H, Tesar V, Rovin BH, Tumlin JA, et al. IgA nephropathy: the lectin pathway and implications for targeted therapy. *Kidney Int* 104:254-264 (2023)

第29回 International Complement Workshop に参加して

西岡 俊彦

和歌山県立医科大学 分子遺伝学講座

Report of the 29th International Complement Workshop

Toshihiko Nishioka

Department of Molecular Genetics, Wakayama Medical University

2023年8月31日から9月5日にかけて、イギリスのニューカッスルで第29回 International Complement Workshop が開催されました。

学会中の提供される昼食は美味しく、ジャンキーな食事を好む私にとって食事面での苦労はありませんでした。



写真1 29th ICW のロゴとニューカッスル大学

日本からは福島県立医科大学の藤田先生、関根先生、滋賀医科大学の澤井先生、そして和歌山県立医科大学からは、井上先生と一緒に私が参加しました。開催地のニューカッスル・アポン・タインはイギリスの北東に位置し、人口約30万人、面積は113km²で私たちの大学のある和歌山県和歌山市の約半分の大きさです。夜でも女性1人で安心して歩けるほど治安が良いとされています。また、イギリスといえば「食事が美味しくない」というイメージでしたが、



写真2 ニューカッスルの街並みと fish and chips

今回、私にとって初めての国際学会で驚いたことは、参加者の多くがスーツを着用していなかったことでした。出発前に井上先生から「ラフな格好の人も多い」と聞いていましたが、実際の光景は非常に新鮮でした。私自身、スーツを着たのは自分のポスター発表時のみでした。また、一つの会場で6日間にわたって行われる学会は、私のこれまで想像していたものとは異なりある種の一体感を感じました。

今回の学会参加で特に良かったと感じるのはティーチングデイへの参加と、ポスター発表でした。初日の午後からは、PhDや補体の初学者向けに有名な先生方からのレクチャーがあり、私は「Genetics and disease」「Non-canonical roles of complement」の2つの講義を受けました。以前の学会記では、グループディスカッションもあったようで、終始ドキドキしながら講義を受けておりましたが、今回は講義形式のみで、終了後はホッとしました。

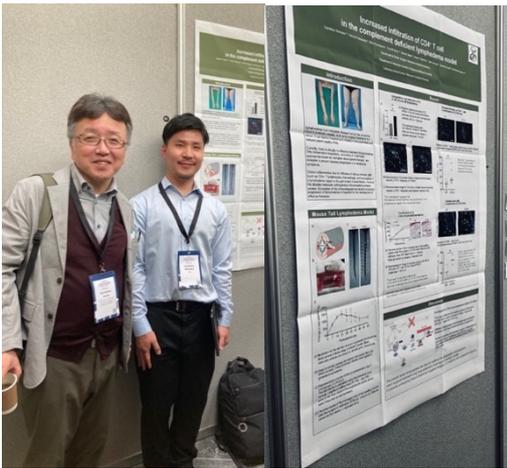
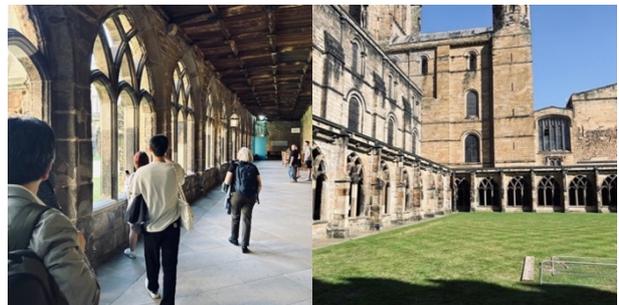


写真3 ポスター発表、左:井上徳光先生 右 私

3日目のポスター発表では、大学院で行っている研究のリンパ浮腫と補体の関連について発表しました。その内容は、マウス尾部リンパ浮腫モデルにおいて、補体C3をノックアウトするとCD4⁺T細胞の浸潤が増加するというものです。リンパ浮腫について発表している人は他にいなかったため、不安もありましたが、海外での発表経験や、様々な視点からのアドバイスを受けられたことは、今後の研究へのモチベーションに繋がりました。質問に対して、拙い英語でも熱意を持って応答できたことは良い経験

となりましたが、他の発表者の場所に向いて、もっと積極的に質問すればよかったと反省しています。

また、5日目にはSocial ExcursionやGala DinnerなどのイベントもありICWを楽しむことができました。



**写真4 Social Excursionにて
ダラム大聖堂内、ハリーポッターのロケ地**

今回、私にとって初めての国際学会で様々な刺激を受けることができました。この記事を通じて同世代や次世代の方々にICWに興味を持っていただければ幸いです。

次回第30回ICWはオーストラリア、ブリスベンで開催される予定です。

～第58回日本補体学会学術集会優秀賞受賞記念寄稿～

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¹⁾、大澤 勲^{2,3)}、宮田 敏行⁴⁾、淺沼 克彦¹⁾

¹⁾ 千葉大学大学院医学研究院 腎臓内科学、²⁾ 埼玉草加病院 腎臓内科、

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

Activation of coagulation and fibrinolytic systems in hereditary angioedema.

Daisuke Honda¹⁾, Isao Ohsawa^{2,3)}, Toshiyuki Miyata⁴⁾ and Katsuhiko Asanuma¹⁾

¹⁾ Department of Nephrology, Graduate School of Medicine, Chiba University,

²⁾ Nephrology Unit, Internal Medicine, Saiyu Soka Hospital,

³⁾ Department of Nephrology, Juntendo University Faculty of Medicine,

⁴⁾ Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

[はじめに]

遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema : HAE) は、主に補体制御因子である C1 インヒビター (C1 inhibitor : C1-INH) の遺伝的欠損あるいは機能不全により血管内で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の粘膜下組織や皮下組織に血管性浮腫を繰り返す常染色体顕性遺伝形式の希少疾患である (HAE-C1-INH)¹⁾。軽症な発作では、局所的な皮膚の血管性浮腫が数時間で自然軽快することもあるが、腸管浮腫をきたした際はイレウス様の病態となり激的な腹痛をもたらす、急性腸管膜動脈閉塞症や腸管壊死などの器質的腹部疾患との鑑別を要する。また、喉頭浮腫をきたした際は窒息死する可能性がある潜在的致死性疾患として認識しておかなければならない²⁾。

HAE は、アレルギー性疾患ではないため、抗アレルギー薬やステロイド、アドレナリンなどは無効であるが、近年日本でも HAE-C1-INH に特異的な複数の治療薬が承認され、急性発作に対して C1-INH 製剤とブラジキニン受容体阻害薬 (イカチバント)、

急性発作の発症抑制 (長期予防) を目的としてカリクレイン阻害薬 (ベロトラルスタット、ラナデルマブ)、C1-INH 製剤を疾患の病勢や患者のライフスタイルなどに応じて使用できるようになり、発展途上であったわが国の HAE 治療環境が欧米諸国並みに改善している。これらの薬剤は劇的に有効なことから、HAE と診断されていれば致死的な症状出現の予防や症状出現時の早期回復を実現し、患者 QOL の低下予防と救命率の上昇をもたらす。

しかし、HAE の大きな問題点は診断率の低さである。HAE の有病率は約 5 万人に 1 人とされ、地域差や人種差はないと考えられているため日本には人口比で約 2,500 人の患者が存在すると推定されるが、実際は 500 人程度しか診断されていない。日本においては、症状出現から診断に至るまで平均で約 14 年を要したと報告されており、40 年を経て診断された患者も存在する^{3,4)}。未診断期間には、腸管浮腫による急性腹症をきたした際には明らかな器質的疾患を見いだされずに不要な開腹術を施行されることも多く、気道浮腫によって窒息する重篤例も散見されるため、すべての HAE 患者が一刻も早く正しく診断

されることが望ましい。このような HAE を診断することの障壁と考えられる一因は、図 1 のように HAE が関連する生体内の 5 つのカスケード（カリクレイン・キニン系、接触系、補体系、線溶系、凝固系）が相互に活性化や抑制する複雑な病態において鑑別すべき病態や疾患が多いことが挙げられ、特に、HAE 患者が呈する自己免疫異常や線溶凝固系の異常に関する病態の速やかな解明が必要である⁵⁻⁸⁾。HAE-C1-INH における線溶凝固系の異常については、これまでに自験例においても、HAE-C1-INH 患者の非発作時の 41 検体中 25 検体 (61%) で D ダイマーの上昇を認め、HAE-C1-INH による線溶凝固系への影響が示唆されていた。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 患者の発作時の血液検体を用い、線溶凝固系の異常に関連するパラメーターを網羅的に解析した。

[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

間に発作時にオンデマンド治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 XI 因子、凝固第 XII 因子、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)。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 検体で上昇を認めた (図 2,3)。また、線溶凝固系カスケ

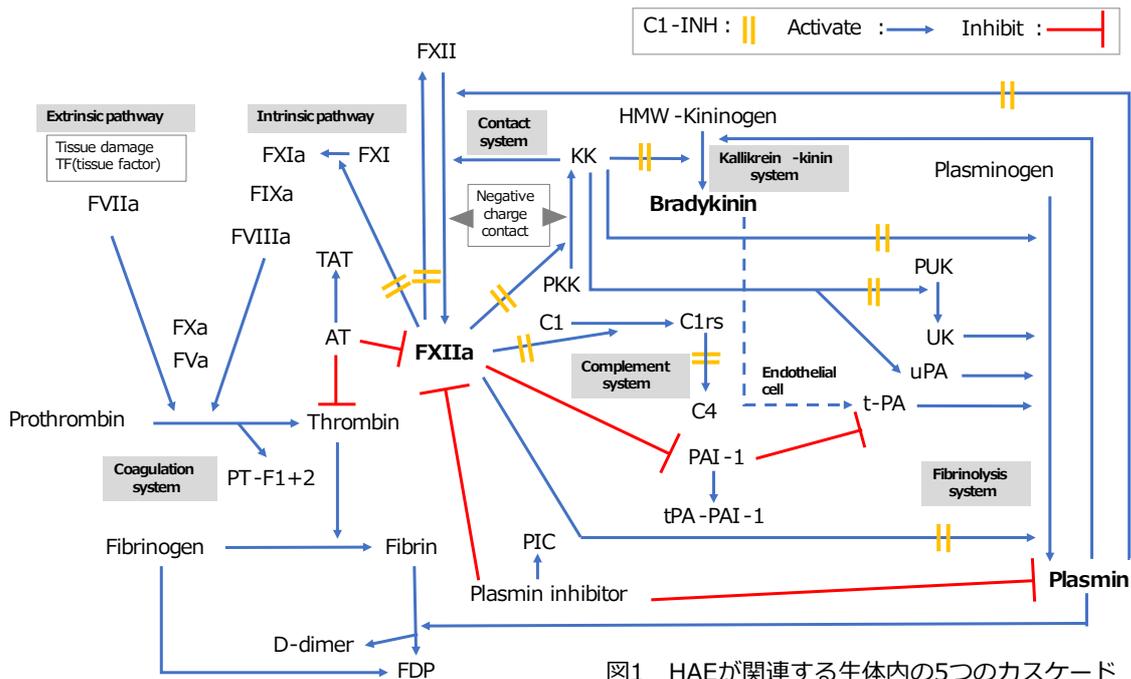


図1 HAEが関連する生体内の5つのカスケード

	FVII	FXI	FXII	PT-F1+2	AT	TAT 複合体	フィブリ ノゲン	フィブリ ンモノ マー	D ダイマー	FDP	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	C4
基準値	75-140 %	75-145 %	50-150 %	69-229 pmol/l	79-121 %	<3.0 ng/ml	150-400 mg/dl	<6.1 µg/ml	<1.0 µg/ml	<4 µg/ml	75-125 %	85-115 %	<0.8 µg/ml	<50 ng/ml	17-45 mg/dl
検体 1	145	89	56	612	104	3.1	298	3	1.2	5	103	105	1	23	1
検体 2	123	97	56	300	106	1.8	312	3	0.87	3	107	114	1.4	28	1
検体 3	92	90	52	1220	85	5.5	291	21.4	12.6	36	88	88	3.8	50	1
検体 4	114	102	54	451	99	2	267	3	1.25	5	98	102	1	41	1
検体 5	105	93	45	1430	74	5.1	264	33	17.94	48	83	79	4	59	1
検体 6	107	100	57	325	116	2.7	315	3	0.72	3	107	113	1.2	20	1
検体 7	125	94	47	338	97	2	296	3	0.57	3	96	102	0.6	35	1
検体 8	540	79	115	1160	112	5.4	341	12.2	1.16	6	115	105	1	24	5
検体 9	669	81	118	8040	95	9.6	244	14.3	1.34	6	98	87	0.9	31	6
検体 10	1120	103	129	923	116	8.4	300	19.6	0.48	4	128	103	1.4	32	9
検体 11	729	88	118	1120	98	10.9	244	33.3	4.81	19	118	90	2.4	40	4
検体 12	102	126	88	323	120	4	307	3.2	2.31	9	136	127	1	22	15
検体 13	96	126	77	332	110	1.4	278	3	1.02	4	120	115	0.8	39	7
検体 14	133	141	92	290	118	1.9	264	3	0.51	2	127	125	1.1	17	7
検体 15	118	139	122	8360	100	7.3	303	20.2	19.22	28	102	113	4.7	44	4
検体 16	427	125	110	11700	88	10.6	191	61	30.22	51	105	86	4	62	3
検体 17	110	106	109	209	117	1.2	264	3	0.1	3	105	111	1.2	13	4
検体 18	110	125	83	295	108	1.6	290	3	0.57	2	121	121	0.8	10	8
検体 19	100	103	93	596	101	3.6	283	10.7	3.74	15	99	107	2.6	21	3
検体 20	121	105	105	335	115	2.1	303	3	0.51	3	98	110	1	32	7

図2 HAE-C1-INHの発作時における線溶凝固系のパラメーター

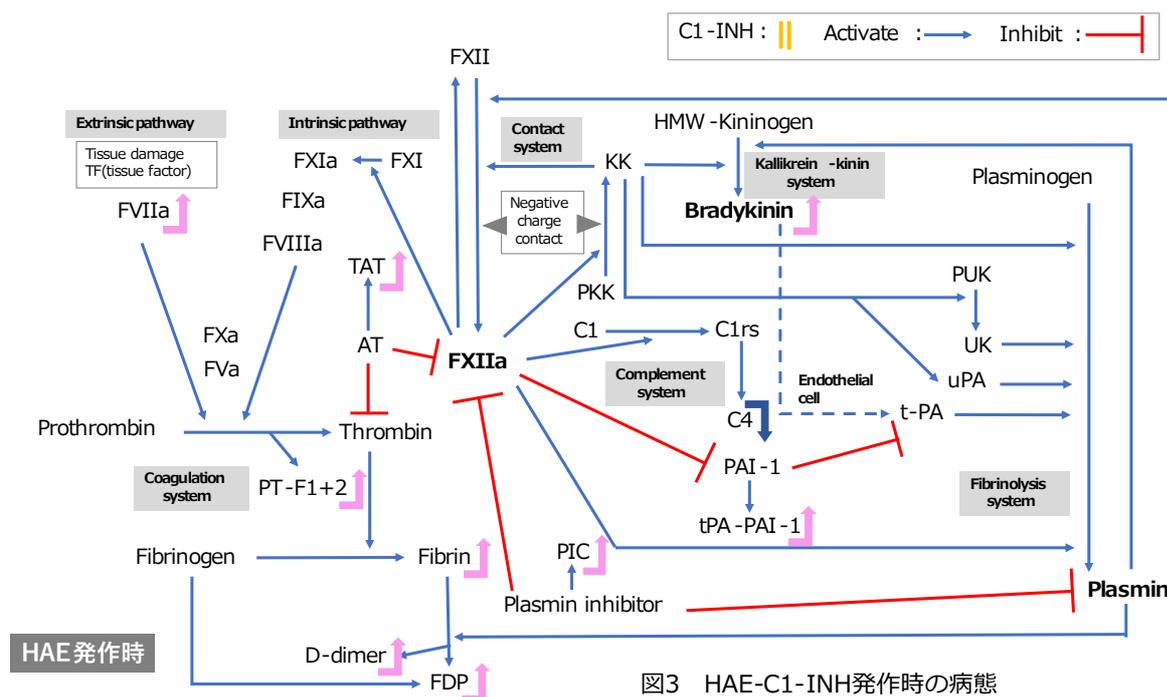


図3 HAE-C1-INH発作時の病態

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(図4)。

[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

r 相関係数 p 値	FVII	FXI	FXII	PT-F1+2	AT	TAT 複合体	フィブリ ノゲン	フィブリ ンモノ マー	D ダイマー	FDP	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	C4
FVII			0.6376 0.0025			0.7358 0.0002									
FXI											0.4603 0.0411	0.5921 0.006			0.4534 0.0447
FXII						0.5661 0.0093									0.5185 0.0192
PT-F1+2						0.6953 0.0007	-0.567 0.0091	0.6951 <0.001	0.7418 0.0002	0.5725 0.0083			0.5568 0.0108	0.5238 0.0178	
AT							0.4687 0.0371	-0.6376 0.0025	-0.6759 0.0011	-0.7914 <0.001	0.73 0.0003	0.8407 <0.001	-0.6732 0.0011	-0.7849 <0.001	0.5779 0.0076
TAT複合体							-0.4709 0.0361	0.8113 <0.001	0.5505 0.0119	0.5522 0.0116		-0.6339 0.0027	0.5224 0.0181	0.529 0.0165	
フィブリノゲン								-0.6541 0.0018	-0.519 0.019	-0.5028 0.0238		0.5102 0.0216		-0.4668 0.038	
フィブリン モノマー									0.8598 <0.001	0.865 <0.001		-0.7132 0.0004	0.75 0.0001	0.7568 0.0001	
Dダイマー										0.945 <0.001		-0.5284 0.0166	0.8961 <0.001	0.7861 <0.001	
FDP											-0.4494 0.0468	-0.667 0.0013	0.9117 <0.001	0.8196 <0.001	
プラスミノゲン												0.6466 0.0021		-0.4883 0.0289	0.7755 <0.001
プラスミン インヒビター													-0.5073 0.0224	0.5112 0.0002	0.5112 0.0213
PIC														0.7061 0.0005	
tPA- PAI-1 複合体															
C4															

図4 線溶凝固系のパラメーター2項目間における相関関係

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と考えられた。また、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。このことより、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。

このように、HAE-C1-INH における線溶凝固系全体の異常が確認されたが、一般的には D ダイマーや PT フラグメント F1+2 の上昇は血栓症や凝固性亢進を示唆するものの、HAE-C1-INH においては血栓

症を反映していないといった報告もあり、血栓形成との関連性についての一定した見解は見出されていない⁹⁾。HAE-C1-INH において、接触系の活性化に伴う内因系凝固の過度な活性化は認められず、線溶凝固系を制御する別のメカニズムによって血栓症を伴わない D ダイマーの上昇を認める、あるいは、線溶系と凝固系のバランスが崩れることによってフィブリン分解産物の D ダイマーが上昇するといった報告もなされている¹⁰⁾。また、凝固第 XII 因子やカリクレイン、ブラジキニンが、プラスミノゲンを活性化しプラスミンが産生され線溶系が活性化することも示唆されており、今後も発展的な解析を行い、病態解明を行いたいと考える¹¹⁾。

さらに、凝固第 XII 因子の翻訳が低下し、血漿凝固第 XII 因子量が低下する遺伝子多型である T アレルが存在し、白人よりもアジア人に多いという報告がなされ、さらに、HAE-C1-INH 患者においても、T アレルを認める症例は HAE の発症が 7 年遅延したという報告がみられる^{12,13)}。これらのことから、アジア人の HAE-C1-INH 患者で、T アレルによって凝固第 XII 因子量が低下することで発作頻度や治療

薬に対する治療反応性などの臨床像が異なる可能性が考えられるため、今後検証を行いたいと考える。また、現在治験施行中の薬剤も含めHAE-C1-INHの病態を形成するカスケードの中心的役割を担っていると考えられる凝固第XII因子やプラスミンを制御する機序をもつ薬剤の開発や有効性の検討が期待される。

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、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血液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、今回得られた解析データは貴重であると考えられた。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も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。

[謝辞]

第58回日本補体学会学術集会にて、日本補体学会より優秀賞を賜り、また、本受賞寄稿を発表させて頂きまして、深く感謝申し上げます。

[利益相反]

本田大介：BioCryst、KalVista、鳥居薬品、武田薬品工業、CSL Behring（講演料・アドバイザー）、大澤 勲：BioCryst、鳥居薬品、武田薬品工業、CSL Behring（講演料・アドバイザー）、宮田敏行：該当なし、浅沼克彦：該当なし

[文献]

1) Ohsawa I, Honda D, Nagamachi S, Hisada A, Shimamoto M, Inoshita H, Mano S, Tomino Y.

Clinical and laboratory characteristics that differentiate hereditary angioedema in 72 patients with angioedema. *Allergol Int.* 63(4): 595-602 (2014)

2) Honda D, Ohsawa I, Shimizu Y, Maiguma M, Hidaka T, Suzuki H, Io H, Mano S, Takahara H, Rinno H, Tomino Y, Suzuki Y. Suffocation due to Acute Airway Edema in a Patient with Hereditary Angioedema Highlighted the Need for Urgent Improvements in Treatment Availability in Japan. *Intern Med.* 57(21): 3193-3197 (2018)

3) Ohsawa I, Honda D, Nagamachi S, Hisada A, Shimamoto M, Inoshita H, Mano S, Tomino Y. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema: survey data from 94 physicians in Japan. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 114(6): 492-498 (2015)

4) Honda D, Ohsawa I, Iwanami K, Rinno H, Tomino Y, Suzuki Y. A case of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency with recurrent abdominal pain diagnosed 40 years after the occurrence of the initial symptom. *Clin J Gastroenterol.* 14(4): 1175-1179 (2021)

5) Zanichelli A, Longhurst H, Maurer M, Bouillet L, Aberer W, Fabien V, Andresen I, Caballero T, IOS Study Group. Misdiagnosis trends in patients with hereditary angioedema from the real-world clinical setting. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 117(4): 394-398 (2016)

6) Csuka D, Veszeli N, Imreh É, Zotter Z, Skopál J, Prohászka Z, Varga L, Farkas H. Comprehensive study into the activation of the plasma enzyme systems during attacks of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 10:132 (2015)

- 7) 宮田 敏行, 井上 徳光. 血栓止血誌, 32:6: 695-707 (2021)
- 8) Honda D, Ohsawa I, Sato N, Inoshita H, Mano S, Tomino Y, Suzuki Y. Diminished capacity of opsonization and immune complex solubilization, and detection of anti-C1q antibodies in sera from patients with hereditary angioedema. *Allergol Int.* 66(4): 603-609 (2017)
- 9) A Reshef A, Zanichelli A, Longhurst H, Relan A, Hack C. Elevated D-dimers in attacks of hereditary angioedema are not associated with increased thrombotic risk. *Allergy.* 70(5): 506-513 (2015)
- 10) Konings J, Cugno M, Suffritti C, Cate H, Cicardi M, Govers-Riemslog J. Ongoing contact activation in patients with hereditary angioedema. *PLoS One.* 8(8): e74043 (2013)
- 11) Stavrou E, Schmaier A. Factor XII: what does it contribute to our understanding of the physiology and pathophysiology of hemostasis & thrombosis. *Thromb Res.* 125(3): 210-215 (2010)
- 12) Kanaji T, Okamura T, Osaki K, Kuroiwa M, Shimoda K, Hamasaki N, Niho Y. A common genetic polymorphism (46 C to T substitution) in the 5'-untranslated region of the coagulation factor XII gene is associated with low translation efficiency and decrease in plasma factor XII level. *Blood.* 91(6): 2010-2014 (1998)
- 13) Speletas M, Szilágyi Á, Csuka D, Koutsostathis N, Psarros F, D Moldovan D, Magerl M, Kompoti M, Varga L, Maurer M, Farkas H, Germeis A. F12-46C/T polymorphism as modifier of the clinical phenotype of hereditary angioedema. *Allergy.* 70(12): 1661-1664 (2015)

～第 59 回日本補体学会学術集会優秀賞受賞寄稿～

シングルセル RNA シークエンスデータを用いた腫瘍微小環境における

補体関連遺伝子の解析

今井 優樹

京都橘大学健康科学部臨床検査学科

Public data analysis of complement-related genes provides in new insights into complement regulation in tumor microenvironment

Masaki Imai

Department of Medical Technology and Sciences, Kyoto Tachibana University Faculty of Health

[はじめに]

第 59 回日本補体学会学術集会において、筆者らが発表した「公開データベースを用いたヒト頭頸部癌における C5aR を介した制御性 T 細胞の制御メカニズムの解析」に対して、日本補体学会優秀賞を賜り、大変光栄に思っております。日本補体学会関係各位に深謝申し上げますと共に、受賞寄稿として、研究背景と学会発表の研究内容の一部に関して紹介させていただきます。

1. これまでのガンに対する補体研究

補体系は、感染病原体の排除のみならず、組織の恒常性や自然免疫から獲得免疫への架け橋としても重要な役割を果たしている¹⁾。病原体を排除する生体防御に寄与している補体系は、がん免疫応答にも関与している。古くは、ガン患者において、補体経路の活性化や血清補体価の上昇などが報告され、自己である主要でも補体活性化が誘導されることが明らかにされた²⁻⁵⁾。次いで、がん組織における C3、C4 及び C5b-9 の沈着⁶⁻¹⁰⁾が検出されることから、補体のがん細胞を認識し、排除することが示唆された。

また、古典経路の活性が低い慢性リンパ性白血病患者は高い患者と比べ生存期間が短いという報告¹¹⁾や、がん細胞は補体制御因子の過剰発現により免疫監視機構からエスケープし¹²⁾、補体制御因子の発現レベルの上昇は、治療抵抗性および予後不良と関連するという報告¹³⁾などから補体を活性化することが、補体を介した抗腫瘍免疫の強化の重要性が示唆された。

一方、近年、補体活性化は炎症反応の重要な要素であり、補体が関与する炎症が腫瘍形成とがんの進行のさまざまな段階に関与してがん促進に働く報告が相次いでいる¹⁴⁻¹⁶⁾。

がん細胞が発生した微小環境はがんの成長のために重要な要素であり、がん細胞の増殖を促進する環境条件は腫瘍微小環境 (TME) と呼ばれ、がんの成長をサポートする。TME の主成分は、サイトカイン、成長因子やマトリックスリモデリング酵素を分泌し、腫瘍間質を構築する線維芽細胞、血管細胞や免疫細胞などの非腫瘍細胞である¹⁷⁾。近年、腫瘍微小環境内における補体活性化が、がんの成長や制御性免疫細胞の誘導に関わっており、補体の多様なメカニズ

ムが明らかにされてきている¹⁸⁾。しかしながら、多くがマウスの研究であり、ヒトにおける知見は末梢血サンプルの解析や免疫組織染色を用いたものにとどまっているのが現状である。

2. 公開データを用いたドライ解析

がん研究における公開データベースとして最も知られているのは、アメリカ国立がん研究所(NCI)が運営するがんゲノム解析用のプラットフォーム The Cancer Genome Atlas (TCGA) である。このデータベースを探索的に利用できるようにしたプラットフォームが cBioPortal で、web 版や R パッケージなどで簡単に可視化できる。データの種類も多く、種々の癌腫における遺伝子変異、遺伝子発現や miRNA 発現などが解析可能である。また、アメリカ国立生物工学情報センター(NCBI)が管理を行っているデータベースである Gene Expression Omnibus (GEO) もある。どちらのデータベースも、当初はおもに DNA マイクロアレイで測定した遺伝子発現データであった。次世代シーケンサー(NGS)が登場後、進歩に伴いコストダウンが図られたことで、マイクロアレイに交わり、RNA シークエンス(RNA-seq)が組織や細胞の性質変化を網羅的に捉える技術として広く用いられるようになった。さらに技術が進み、1細胞のみで、その細胞の発現する遺伝子情報を網羅的に得ることができ、シングルセル RNA-seq (scRNA-seq) も現在では広く行われるようになった。これら解析されたデータは GEO やイギリスの Single Cell Expression Atlas の HCA Data Portal などデータベース化され、我々も利用可能となっている。

遺伝子解析技術、および、データベースの利用拡大とともに発達していったのが、遺伝情報のデータを解析する技術、すなわちバイオインフォマティクスである。NGS で得られた配列データをコンピュータにより数値化することで、被験者の疾患情報との関連などを見出すことができるようになった。特に scRNA-seq 解析では、1つ1つの細胞の遺伝情報が

得られるので、今まで集団でしか検出できなかった細胞情報が実は異なっていたということが検出可能となり、数が極めて少ない細胞分画や、新規細胞分画の同定も可能になった。また、異なる scRNA-seq データと統合することもできるので、研究の違いや、患者集団の違いなどを比較検討が可能である。さらに、受容体-リガンドの遺伝子発現が連動する細胞分画ペアに基づく細胞間相互作用の間接的な観測や細胞分化や推移状態を推測する解析(Trajectory 解析や RNA velocity 解析)など多くの解析手法が開発されている。今後も、ハード(実験技術)とソフト(情報解析技術)の両方ともにまだまだ発展していくはずであるので、最新情報の入手は必須である。

3. scRNA-seq データセットを用いた補体研究

がんにおける補体の関与は前述の通り、補体により腫瘍免疫が活性化から、補体のがんの生育促進に働くという報告が多い。しかしながら、遺伝子改変マウスなどを用いたマウスモデルの報告が多く、ヒトの腫瘍微小環境課での報告はほぼないのが現状である。そこで本研究では、これまでに報告されている scRNA-seq のデータを用いてヒト腫瘍浸潤免疫細胞での補体系の遺伝子発現を解析し、腫瘍微小環境下での補体活性化及び制御メカニズムの解明を試みた。

[方法]

ヒト頭頸部癌腫瘍浸潤細胞のデータは Cillo らが公開したデータセット¹⁹⁾を GEO から取得して使用した。scRNA-seq の解析は R の Seurat (ver. 4)²⁰⁾ パッケージを用いて行った。リガンド-レセプター解析は Jin らによって開発された細胞-細胞コミュニケーションツールである CellChat²¹⁾を用いた。

[結果と考察]

ヒト頭頸部癌と正常コントロールの scRNA-seq データセットを用いて解析を行った結果、抗腫瘍免疫を抑制する Treg の細胞数は頭頸部癌組織において

増加していたが、*C5ARI* の発現は検出できなかった。一方、頭頸部癌組織の単球/樹状細胞系のクラスターにおいて *C5ARI* の発現が増加していた。この *C5ARI* を発現している単球/樹状細胞が間接的に Treg を活性化しているかどうかを検討するため、CellChat で解析したところ、頭頸部癌組織の単球/樹状細胞は CD86 シグナル伝達を介して Treg と相互作用していることが見出されたが、正常コントロールでは相互作用が検出されなかった。

これらの結果から、単球/樹状細胞系の細胞が頭頸部癌微環境において C5aR を介して活性化され、それによって Treg が増加し、抗腫瘍免疫応答を抑制している可能性が示唆された。本結果は C5aR を阻害することで、腫瘍組織内の Treg の増加、もしくは浸潤を抑え、抗腫瘍免疫応答を高める可能性を示唆する。

[最後に]

名古屋市立大学医学部の岡田秀親先生の研究室に所属してから、補体研究に関わってきた私としましては、今回の受賞は大変光栄に存じます。マウス DAF のモノクローナル抗体の作製の頃からは想像できないくらい補体に関わる疾患が増え、研究対象も広がりましたが、補体制御機構は疾患毎に異なり、多くが未だ未解明です。一方で、研究方法も技術革新が進んでおります。近年は scRNA-seq 解析のみならず複数のオミックスデータを 1 細胞レベルでの解析を行うシングルセル・マルチオミックス解析が発展しています。液性因子である補体の事象を完璧に捉えることはたとえシングルセル・マルチオミックス解析を用いても明らかにすることは難しいと思いますが、細胞を介した補体系よる病態への影響はより詳細に検出することが可能であると考えます。このような新たな手法も取り入れながら、今後も腫瘍微小環境における補体系の役割を解明していきたいと考えております。今回の受賞を励みに、一層努力して参ります。

[謝辞]

本研究は、文部科学省科学研究補助金(20K09911)および、京都橘大学学術研究推進助成費の支援によって行われた。

[利益相反]

著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ない。

[文献]

- 1) Carroll MC, Isenman DE. Regulation of humoral immunity by complement. *Immunity*. 2012; 37(2):199-207.
- 2) Okada H, Baba T. Rosette formation of human erythrocytes on cultured cells of tumour origin and activation of complement by cell membrane. *Nature* 1974; 248(448): 521-2
- 3) Füst G, Miszlay Z, Czink E, Varga L, Pálóczi K, Szegedi G, Hollán SR. C1 and C4 abnormalities in chronic lymphocytic leukaemia and their significance. *Immunol Lett* 1987; 14(3): 255-9
- 4) Nishioka K, Kawamura K, Hirayama T, Kawashima T, Shimada K. The complement system in tumor immunity: significance of elevated levels of complement in tumor bearing hosts. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 276: 303-15
- 5) Carli M, Bucolo C, Pannunzio MT, Ongaro G, Businaro R, Revoltella R. Fluctuation of serum complement levels in children with neuroblastoma. *Cancer* 1979; 43(6): 2399-404
- 6) Lin K, He S, He L, Chen J, Cheng X, Zhang G, et al. Complement component 3 is a prognostic factor of nonsmall cell lung cancer. *Mol Med Rep* 2014; 10(2):811-7.

- 7) Bouwens TA, Trouw LA, Veerhuis R, Dirven CM, Lamfers ML, Al-Khawaja H. Complement activation in Glioblastoma multiforme pathophysiology: evidence from serum levels and presence of complement activation products in tumor tissue. *J Neuroimmunol* 2015; 278:271-6.
- 8) Ajona D, Pajares MJ, Chiara MD, Rodrigo JP, Jantus-Lewintre E, Camps C, et al. Complement activation product C4d in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Dis* 2015; 21(7):899-904.
- 9) Chen J, Yang WJ, Sun HJ, Yang X, Wu YZ. C5b-9 Staining Correlates With Clinical and Tumor Stage in Gastric Adenocarcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2016; 24(7):470-5.
- 10) Niculescu F, Rus HG, Retegan M, Vlaicu R. Persistent complement activation on tumor cells in breast cancer. *Am J Pathol* 1992; 140(5):1039-43.
- 11) Varga L, Czink E, Mislai Z, Pálóczi K, Bányai A, Szegedi G, Füst G. Low activity of the classical complement pathway predicts short survival of patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Clin Exp Immunol* 1995; 99(1): 112-6
- 12) Yu J, Caragine T, Chen S, Morgan BP, Frey AB, Tomlinson S. Protection of human breast cancer cells from complement-mediated lysis by expression of heterologous CD59. *Clin Exp Immunol* 1999; 115(1):13-8.
- 13) Pio R, Ajona D, Lambris JD. Complement inhibition in cancer therapy. *Semin Immunol* 2013; 25(1): 54- 64
- 14) Habermann JK, Roblick UJ, Luke BT, Prieto DA, Finlay WJ, Podust VN, et al. Increased serum levels of complement C3a anaphylatoxin indicate the presence of colorectal tumors. *Gastroenterology* 2006; 131(4):1020-9; quiz 284.
- 15) Markiewski MM, DeAngelis RA, Benencia F, Ricklin-Lichtsteiner SK, Koutoulaki A, Gerard C, et al. Modulation of the antitumor immune response by complement. *Nat Immunol* 2008; 9(11):1225-35.
- 16) Corrales L, Ajona D, Rafail S, Lasarte JJ, Riezu-Boj JI, Lambris JD, et al. Anaphylatoxin C5a creates a favorable microenvironment for lung cancer progression. *J Immunol* 2012; 189(9):4674-83.
- 17) Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell* 2012; 21(3):309-22.
- 18) Roumenina LT, Daugan MV, Petitprez F, Sautes-Fridman C, Fridman WH. Context-dependent roles of complement in cancer. *Nat Rev Cancer* 2019; 19(12):698-715.
- 19) Cillo AR, Kürten CHL, Tabib T, Qi Z, Onkar S, Wang T, Liu A, Duvvuri U, Kim S, Soose RJ, Oesterreich S, Chen W, Lafyatis R, Bruno TC, Ferris RL, Vignali DAA. Immune Landscape of Viral- and Carcinogen-Driven Head and Neck Cancer. *Immunity* 2020; 52(1):183-199.
- 20) Hao Y, Hao S, Andersen-Nissen E, Mauck WM 3rd, Zheng S, Butler A, Lee MJ, Wilk AJ, Darby C, Zager M, Hoffman P, Stoeckius M, Papalexis E, Mimitou EP, Jain J, Srivastava A, Stuart T, Fleming LM, Yeung B, Rogers AJ, McElrath JM, Blish CA, Gottardo R, Smibert P, Satija R. Integrated analysis of multimodal single-cell data. *Cell* 2021; 184(13):3573-3587
- 21) Jin S, Guerrero-Juarez CF, Zhang L, Chang I,

Ramos R, Kuan CH, Myung P, Plikus MV, Nie
Q. Inference and analysis of cell-cell

communication using CellChat. *Nature
Commun.* 2021; 12(1):1088

～第59回日本補体学会学術集会若手奨励賞受賞寄稿～

MASP-1 欠損 MRL/lpr マウスでは

ループス様腎炎による腎機能障害の発症が遅延し、生存期間が延長する

物江 洋人

福島県立医科大学 免疫学講座

Delayed onset of renal dysfunction and prolonged survival in lupus-prone MRL/lpr mice
monospecifically-deficient for MASP-1

Hiroto Monoe

Department of Immunology, Fukushima Medical University

1. はじめに

2023年8月大分県別府市で開催された第59回日本補体学術集会での筆者の演題「MASP-1 欠損 MRL/lpr マウスではループス様腎炎による腎機能障害の発症が遅延し、生存期間が延長する」に対して、日本補体学会より若手奨励賞を賜り、大変光栄に思っております。本研究をご指導いただきました関根英治主任教授、町田豪講師、藤田禎三名誉教授、石田由美専門医療技師には厚く御礼申し上げます。受賞寄稿としまして、私が大学院生として研究を始めた経緯に加え、本研究を通して得られた見識について述べさせていただきます。

2. 研究までの経緯

私は埼玉県の医科大学在籍時、臨床検査技師の国家資格取得を目標に1年生の時から授業や実習に明け暮れていました。その中で大学院への進学を考えるようになったのは、大学3年生の頃でした。卒業研究をきっかけに研究に興味を持った事と企業への就職も考えていたため、同大学の大学院について調べるようになりました。その一方で同期のほとんどが大学卒業後就職することを決めていたこともあり、

就職を見送って大学院進学が人生のステップを遅らせる可能性があることや、親への負担について考えなくてはならないため非常に悩みました。最終的には臨床検査技師として福島県立医科大学に就職することになり、同大学附属実験動物研究施設に配属されました。配属が附属実験動物研究施設になったことは私にとって幸運なことでした。施設では動物実験をしている様々な講座の動物実験や実験計画書を拝見することができ、研究が身近なものになり、再度大学院進学について考えるきっかけとなりました。福島県立医科大学の大学院について調べている中で、補体と全身性エリテマトーデス (SLE) の関係について研究している免疫学講座に目が留まりました。大学院で研究するにあたって自身が希望していた、①興味がある内容であること、②大学で学んだ知識が少しでも活かせる分野・研究内容であること、その両方に合致する免疫学講座で研究を行いたいと決心し、同講座の関根英治主任教授に承諾をいただいで、本受賞研究を開始するに至りました。

3. 結果

本研究では全身性エリテマトーデス (systemic

lupus erythematosus: SLE) モデルマウスである MRL/lpr マウスと mannose-binding lectin associated serine protease-1 (MASP-1) 欠損 MRL/lpr マウスを用いて、ループス様腎炎における MASP-1 とレクチン経路の役割について検討を行いました。経時的に採尿と採血を行い、最終解析週齢にて腎臓を採取し、得られたサンプルを用いて ELISA、腎の HE 染色・免疫蛍光染色を実施することで病態の評価を行いました。その結果、これまで不明であったループス腎炎の病態におけるレクチン経路の関与の可能性を見出しました。またこれらは、ループス腎炎に対して MASP-1 を標的とする新規治療戦略が有効である可能性を提示したことから、補体関連疾患の分野において大きな意義を持つ成果であると考えられます。

4. 得られた経験と知識

今回の研究で多くの経験や知識を得ることが出来ました。まずマウスの血清採取について、頬部に注射針を刺し静脈から出血させチューブに採取し 30 分以上室温で静置後に遠心をかけ、血清分離を行いました。遠心後確認すると、上清にフィブリンの塊ができてしまい、血餅が形成されず血清採取が困難になることが多々ありました。採血時に十分な転倒混和やガラス製パスツールピペットで血液を攪拌し凝固を促進させるなど対策を講じましたが、最後まで解決しませんでした。MASP-1 はレクチン経路の活性化以外にも、血液凝固系などの様々な生体反応に関与することが知られています。MASP-1 が欠損したことにより、血液凝固が遅延し不十分な凝固の状態に遠心したことがフィブリン形成の原因になっているかもしれません。ELISA については原理を知っている程度で、使用する試薬や緩衝液などのバ

リエーションや使い分けについては全く理解しておらず、そういったところから先生方に教えていただきました。HE 染色や免疫蛍光染色では薄切と病態の確認で苦戦しました。最終的な病理スコアは先生方をお願いしたのですが、私自身でスコア化に挑戦したところ、糸球体病変や尿細管間質領域への炎症性細胞の浸潤が生じていることを確認することは可能でしたが、度合いについて比較するのは非常に困難でした。今回の日本補体学会学術集会の抄録や発表資料の作製についても多くの時間を費やしました。学会での発表は今回が初めてであったため、右も左も分からない状態で、過去の抄録や発表資料を参考にオーディエンスに正確な情報を伝えることを心掛け作成しました。指導教員の先生方にコメントをいただき、何度も加筆修正を繰り返して納得できる抄録や発表資料を作成することができ、初の学会発表を無事終えることができました。本研究を通じて、研究の基礎を学べたことに加え、SLE をはじめ様々な疾患における補体の関与と重要性を認識することができ、改めて補体への興味が深まりました。今後も発展が期待される分野であると思いますので、本研究で得た知識や経験を今後の自身の仕事においても活かしていきたいと考えております。

[謝辞]

第 59 回日本補体学術集会にて、日本補体学会より若手奨励賞を賜り、また、本受賞寄稿を発表させていただき、心より感謝申し上げます。

[利益相反]

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。

愛知医科大学医学部 救急集中治療医学講座

教室紹介

○渡邊 栄三、尾崎 将之、苛原 隆之、勝木 竜介、大石 大、久下 祐史
愛知医科大学医学部 救急集中治療医学講座
愛知医科大学病院 高度救命救急センター

○Eizo Watanabe, Masayuki Ozaki, Yakayuki Irahara, Ryusuke Katsuki, Dai Ohishi, Yuji Kuge
Department of Emergency and Critical Care Medicine, Aichi Medical University
Advanced Critical Care Center, Aichi Medical University Hospital

愛知医科大学は、2023年の大河ドラマで注目を集めている徳川家康と豊臣秀吉が一度だけ対決した長久手小牧の戦いで有名な長久手市に立地します。長久手市は、子育て世代の比率が高く、2015年の国勢調査で平均年齢38.6歳と「日本一若いまち」として知られ、この傾向は2035年頃まで続く見込みのようです。さらに某企業が集計した「住み心地ランキング」では、2023年に4年連続で全国1位になったとのことです。また名古屋市東部の東部、名東区に隣接することもあり、当高度救命救急センターでは、管轄2次医療圏である尾張東部のみならず、名古屋市からも多くの救急搬送を受け入れ、2023年の年間救急車受け入れ台数は、全体で7000台を超えています。

本学は2022年に創立50周年を迎えましたが、救急部門は初代教授の野口宏先生の下、1979年に厚生省による救急医療対策事業実施要綱の公布に基づき、愛知県下第1号の認可を受け7月1日付で開設された救命救急センターに端を発します。1996年に高度救命救急センターとして認定され、2015年には災害医療研究センターも設置されました。2022年6月に現教授の渡邊栄三が主任教授に着任し、2023年4月より、本学

医学部に救急集中治療医学講座として講座化され、研究に一層力を注げる環境が整ってきました。同年には愛知県初の重症外傷センターとして試行運用が開始され、県内の救急災害医療で中心的な役割を担っています。ドクターヘリでも長きにわたる実績があり、折しも2023年12月10日には、運航20周年記念シンポジウムを開催する運びです。高度救命救急センターでは、常勤医師スタッフ18名（2023年11月現在）に加え、本学病院院内各診療科からの専修医が常時7から8名、さらに臨床研修医らが共にone teamで日夜診療、教育、研究に励んでいます（写真1）。そして研究室には、当講座所属の2名のバングラデシュ人研究員が在籍し、うち1名は今後本学大学院進学を視野に研究に励んでいます。

当講座では基礎研究の成果を臨床に応用するトランスレーショナルリサーチに力を入れており、とくに敗血症を中心とした免疫系の研究をターゲットに据えています。主に（写真2）に示す大学研究棟で研究しており、大学病院や大学本館からも比較的アクセスのよい研究室です。現在は、生物学の武内恒成教授や臨床感染症学の三嶋廣繁教授に大学院生の研究指導でご協力



愛知医科大学 高度救命救急センター スタッフ集合写真
(2022年10月ドクターヘリ EC-135の前で)

頂きながら、緊密な連携を取って共同研究を行っています。現主任教授の渡邊は、本学着任前、千葉大学救急集中治療医学（平澤博之名誉教授主宰）と同（旧）分化制御学講座（徳久剛史前学長主宰）で、主に敗血症侵襲における病態生理、とくに高サイトカイン血症や、免疫麻痺、それにかかわる免疫担当細胞の細胞死などの研究を行ってきました。そしてあらゆる高度侵襲下での臨床的個体差に影響する遺伝子多型や変異を広く探索しました。当時千葉大学病院救急科・集中治療部ICUでは、敗血症症例を年間150例以上診療しており、重症感染症をトリガーとする血栓性微小血管症（TMA）とも少なからず遭遇しました。したがって、補体関連遺伝子の病的バリエーションによって発症する非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）の診断・治療経験も幾度か得られ、その病態の背景に潜む遺伝学的因子は、持ち続けてきた *critical care genomics* というリサーチインタレストにも合致するものでした。ICUにおける血小板減少症としては、TMAより高頻度に遭遇する播種性血管

内凝固症候群（DIC）と、TMAの一つであるaHUSは、凝固系と補体系という感染症への生体防御反応として、セリンプロテアーゼによるタンパク質の一連の活性化を伴うことから、進化的な類似性が指摘され（共通の祖先ということ）、臨床所見や検査所見も類似します。その複雑な病態を的確かつ迅速に診断・治療に結び付けることはチャレンジングです。そこで、当講座では、千葉大学から継続している文部科学省科学研究(21K09065)「敗血症病態における血



黒川紀章デザインの美しいフラクタル構造の研究棟

小板減少症への補体系活性化の関与とその治療戦略の開発」という多施設施設研究や、旭化成ファーマ株式会社との共同研究「敗血症病態における血小板減少症への補体系活性化の関与の研究」などの遂行を現時点で目標としています。そして今後は、敗血症における補体過剰活性化制御を目的とした急性血液浄化法などの基礎・臨床研究にも着手しようとしているところです。このような新規治療はあくまで、エビデンスにとらわれず、本邦独自の治療戦略（non-renal CRRT（腎代替療法）など）を駆使し、本邦患者独自の遺伝的背景を有した患者の重症病態に適用することを目的とした研究であり、**Critical Care** 領域でのいわゆる **Precision Medicine** を先導する意気込みで行っております。

補体系は、感染や炎症に伴い **universal** に活性化を生じます。敗血症以外の重症病態、熱傷や外傷においても広く関与していることが推定されます。敗血症のみならずこれらの病態における補体活性化の役割についても研究をすすめていく予定です。一方で、当講座では **aHUS** だけでなく、感染症に伴う **STEC-HUS** においても補体活性化が関与していると考え、動物モデルを用いてその病態について検討を行っています（令和6年度 愛知医科大学学内研究ユニット創出支援事業「**HUS** の病態解明と新規治療法の開発」（代表）尾崎）。

今後も、前教授の武山直志先生が取組んできた研究テーマである「侵襲後の免疫応答に関する研究」を継承し、医学生や大学院生にも、救急集中治療医学・侵襲学の魅力をより一層伝えてゆきたいと考えています。そして、科学的根拠を基に一人でも多くの重症救急患者を救う”**Academic Critical Care**” を実践してゆく所存です。今後ともご指導のほど宜しくお願い申し上げます。

参照：愛知医科大学救急集中治療医学講座 HP
URL: <https://aichi-med-u.com/>

第 60 回日本補体学会学術集会開催のご案内

下記要項にて、第 60 回日本補体学会学術集会を大阪府大阪市にて開催致します。
大勢の方々のご参加をお待ち申し上げております。



大阪南港グランドプリンスホテル大阪ベイと、道頓堀、大阪城

1. 会 期 :

2024年9月13日(金)～14日(土)

2024年9月15日(日) 別途第1回補体疾患シンポジウムを計画しております
(無料) 可能な限り会員の皆様にもスケジュール調整いただけましたら幸甚です

2. 会 場 :

グランドプリンスホテル大阪ベイ

〒559-0034 大阪市住之江区南港北 1-13-11

3. 集 会 長 :

大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科 西村 純一

4. 運 営 事 務 局 :

第 60 回日本補体学会学術集会 運営事務局

(株式会社メセナフィールドアークス内)

〒103-0025 東京都中央区日本橋茅場町 1-9-2 稲村ビル 3F

TEL : 03-5651-7105 FAX : 03-5651-7106

E-mail : hotai60@mecenat-net.co.jp

5. 参加費：

会員（一般）： 5,000 円
非会員（一般）： 11,000 円（税込）
学生、研修医（非学会員を含む）： 無料
懇親会費： 3,000 円

6. 日程（予定）：

2024年9月13日（金） 12:00～18:00 学術集会
18:30～20:30 懇親会
2024年9月14日（土） 09:00～17:00 学術集会
（11:40～12:00 総会）
2024年9月15日（日） 詳細未定（第1回補体疾患シンポジウム）

7. 開催概要（予定）：

招待講演、特別講演、教育講演、シンポジウム、一般・依頼演題（口演）
共催セミナー（モーニング・ランチョン・イブニング）、企業展示等

8. 開催形式：

現地開催およびLIVE配信
（質問に回答するなど、双方向性が持てるように配慮致します）

9. 発表方法：

すべて口頭発表（予定）
一般演題は質疑を含めて15分
詳細は講演集にてご案内致します

10. 日本補体学会優秀賞ならびに奨励賞

優秀賞（1名）： 補体または関連する分野で優れた業績を挙げており、かつ本学術集会に演題を応募した学会員を対象とします。候補者は推薦性です。自薦、他薦は問いません。

奨励賞（1名）： 本学術集会に特に優秀な演題を応募した学会員（原則、大学生、大学院生または35歳以下）を選考します。

詳しい応募要項は日本補体学会ホームページをご参照下さい。

11. 交通費補助

学生（発表者）には、交通費を補助致します。
演題応募の際に「交通費補助希望」と明記下さい・

12. アクセス

グランドプリンスホテル大阪ベイのホームページをご参照下さい。

<https://www.princehotels.co.jp/osakabay/access/>

◆ 電車でお越しの場合は

地下鉄

御堂筋線 梅田駅から本町駅へ。本町駅にて中央線に乗り換え、コスモスクエア駅経由、ニュー
トラム南港ポートタウン線 中ふ頭駅下車、徒歩約 3 分。

JR 線

新大阪駅から JR 線 無料シャトルバスへお乗り換え。

在来線 7 番、8 番のりばから JR 大阪駅へ。JR 大阪駅からはホテルの無料シャトルバスをご利用
ください。

◆ お車・タクシーでお越しの場合は

お車

阪神高速湾岸線、南港北出口（南行き）から約 5 分・南港南出口（北行き）から約 10 分。

大阪港咲洲トンネル道路ご利用で、大阪港の築港交差点よりホテルまで約 4km。

330 台収容の駐車場完備。

タクシー

無料シャトルバスや地下鉄の運行時間外は、タクシーをご利用ください。

所要時間は約 25 分で、料金はおよそ ¥7,000 となります。（所要時間、料金は交通状況により
変動します）

◆ バスでお越しの場合は

JR 大阪駅（梅田）－ ホテル間の無料シャトルバス

JR 大阪駅とホテルを結ぶ無料シャトルバスをご用意いたしております。

午前 8:00（ホテル発）～ 午後 9:30（JR 大阪駅発）の間、60 分間隔で毎日運行しており、
所要時間は約 25 分です。

ホテル発 午前 8:00 ～ 午後 9:00 （出発時刻：毎時 0 分発）

JR 大阪駅発 午前 8:30 ～ 午後 9:30 （出発時刻：毎時 30 分発）

※ホテル発シャトルバスにご乗車の場合は、ロビー内ベルデスクにて整理札をお受取ください

◆ **飛行機でお越しの場合は**

関西国際空港（KIX）から

エアポートリムジンバス

グランドプリンスホテル大阪ベイ行き（大阪南港行き）のエアポートリムジンバスは、関西国際空港 第1ターミナル 1F リムジンバスのりば3番、第2ターミナル リムジンバスのりば7番より出発いたします。所要時間は約50分となります。

○乗車料金：おとな¥1,600/こども（6～12歳）¥800。往復割引乗車券：おとな¥2,800。

大阪国際空港（伊丹空港）から

エアポートリムジンバス から 無料シャトルバスへのお乗換え

大阪空港南ターミナル9番のりばからエアポートリムジンバスで大阪駅前へ。

JR大阪駅からホテルの無料シャトルバスをご利用ください。

日本補体学会優秀賞候補者募集のお知らせ

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

日本補体学会優秀賞候補者募集要項

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

選考対象者：以下の項目に該当するもの

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

推薦要項：以下の1~3を電子媒体にて事務局に送付してください。

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

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

一般社団法人 日本補体学会会長
井上 徳光

日本補体学会奨励賞候補者募集のお知らせ

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

日本補体学会奨励賞候補者募集要項

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

選考対象者: 以下の項目に該当するもの

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

推薦要項: 以下の1~3を電子媒体にて事務局に送付してください。

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

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

一般社団法人 日本補体学会会長
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

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 <input type="checkbox"/> 退会		
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		
	<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		
	<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
令和4年8月20日改定

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種とする。

- 2 正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。正会員については、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、正会員をもって構成する。

2 社員総会における議決権は、正会員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) 正会員のうち5分の1以上の数の正会員から、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、すべての正会員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、正会員に対し、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（正会員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正会員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 正会員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正会員の中から議長を選出する。

(定足数)

第19条 社員総会は、正会員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、総正会員の議決権の過半数を有する正会員が出席し、出席した正会員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、総正会員の半数以上であって、総正会員の議決権の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正会員は、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、又は他の正会員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、当該正会員又は代理人は、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正会員は、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 理事又は正会員が、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、正会員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 理事が正会員の全員に対し、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、正会員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、総正会員の半数以上であって、総正会員の議決権の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正会員に通知しなければならない。

- 3 学会は、外部役員第1項の賠償する責任について、当該外部役員が職務を行うにつき

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

第5章 理事会

(構成)

第33条 理事会は、すべての理事をもって構成する。

(権限)

第34条 理事会は、この定款に別に定めるもののほか、次の職務を行う。

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

(種類及び開催)

第35条 理事会は、通常理事会と臨時理事会の2種とする。

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

理事が招集したとき

(4) 監事が必要と認めて会長に招集の請求があったとき

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

(招集)

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

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

(議長)

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

(議決)

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

(議決の省略)

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

(報告の省略)

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

(議事録)

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

第6章 基金

(基金の抛却)

第42条 学会は、会員又は第三者に対し、基金の抛却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。

(基金の抛却者の権利)

第44条 基金の抛却者は、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、総正会員の半数以上であって、総正会員の議決権の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、総正会員の半数以上であって、総正会員の議決権の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、正会員及び学識経験者のうちから理事会が選任する。

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

第10章 事務局

(設置等)

第58条 学会の事務を処理するため、事務局を設置する。

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

第11条 情報公開及び個人情報の保護

(情報公開)

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

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

(個人情報の保護)

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

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

第12章 附則

(委任)

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

(最初の事業年度)

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

(設立時役員)

第63条 学会の役員は次のとおりである。

設立時	理事	若宮	伸隆
設立時	理事	堀内	孝彦
設立時	理事	大澤	勲

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

(設立時社員の氏名及び住所)

第64条 設立時社員の氏名又は名称及び住所は、次のとおりである。

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

(法令の準拠)

第65条 本定款に定めのない事項は、すべて一般法人法その他の法令に従う。

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

平成26年8月18日

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

上記設立時社員の定款作成代理人 司法書士 増田正子

一般社団法人日本補体学会 細則

第1章 総則

(目的)

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

第2章 会員

(入会)

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

2 会員の資格は、細則第5条に定める会費の入金が確認された日に発効する。

(学生会員)

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

(名誉会員)

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

第3章 会費

(会費金額)

第5条 会員の会費金額は次の通りとする。なお、会費は前納制とする。

会費年額

正会員 5,000円

学生会員 3,000円

(賛助会員会費)

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

第4章 役員

(構成)

第7条 本会に次の役員をおく。

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

(選挙)

第8条 役員を選出は次の規定に従って行う。

- (1) 選挙事務は事務局において行う。
- (2) 理事の選挙にあたり、理事候補者名簿を作成する。
- (3) 事務局は理事候補者名簿および投票用紙を、正会員に総会開催2ヶ月前までに郵送し、会員はそれにもとづき、所定の日時までに6名連記で投票を行う。
- (4) 開票には、少なくとも監事1名の立会いを必要とする。監事は、開票結果にもとづいて、得票数の上位者から理事と次点者1名を定め、理事会および総会に報告する。理事候補者が12名以下の場合、最低得票数は10票以上とする。
- (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。

(理事候補者選出)

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

(監事候補者の選出)

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

第5章 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、学会員意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。
 - 4 名誉会員および学生・研修医の参加費は無料とする。

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。

本細則は理事会で改定し、令和4年8月20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會集会長、事務局長、及び前にあげる編集委員によって指名を受けたもの）によって査読を受ける。

6) 論文の採択

投稿論文の採否は編集委員によって決定する。

7) 論文の様式

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

8) 原稿の長さ

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

9) 原稿の書式

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

また、作成した MS-Word ファイルと共に PDF 化したファイルも一緒に提出すること。図表は執筆者により原稿の適切な位置に組み込むと共に、JPEG・TIFF（300dpi 以上）または PowerPoint ファイルとして提出すること。

2. 論文本体の言語は、日本語を基本とするが、英語も可とする。ただし、英語の校正については、編集の過程で行われないため、著者の責任において、英文校閲を受けたものに限る。
3. 別紙の見本を参考に、題名、著者名、所属、題名（英語記載）、著者名（英語記載）、所属（英語記載）、[抄録]、5語以内のキーワードを一段組みで記載する。改行して、[背景]、[方法]、[結果]、[考察]、[結論]、[謝辞]、[利益相反]、[文献]の順番で、2段組で記載する。抄録は日本語 400 字以内、及び英語 250words 以内を加える。英語の抄録の英文校正は、原則著者の責任で行う。図、表は、適切な位置に見本を参考に挿入する。大きさを考慮の上、鮮明な原図あるいは写真（白黒）を原稿中に添付する。（縮小あるいは拡大の指定はご遠慮下さい）

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

4. 図表の説明は、日本語は MS ゴシック、英語と数字は Arial、文字サイズは、10 pt とする。図表の表題は、太字とする。
5. 度量衡は CGS 単位とし、kg、g、mg、km、mm、L、dL、mL、mEq/L、mg/dL などを用い、数字は算用数字（1,2,3 など）を用いる。
6. 略語を使用する場合には、最初に表記された箇所で（）内に適切な略語を表記する。
7. 引用文献は、本文中では引用順に右肩に番号をつけ、[文献]の項では Vancouver style で記載する。著者名は最初の 6 名まで記載し、それ以上は省略する（下記の例を参照）。尚、文献数は、原書は 30 以内、その他は 10 以内とする。総説においては、制限はない。

例) 雑誌の場合

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

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

3) 書籍の場合

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

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

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

1 0) 利益相反について

著者は投稿論文の内容に関わる内容について、利益相反状況を開示する必要がある。謝辞のあとに利益相反について記載する。

記載方法

(1) 開示すべき COI がない場合：

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

(2) 開示すべき COI がある場合：

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

1 1) 送付先

日本補体学会学会誌「補体」編集委員長

名古屋大学大学院医学系研究科 腎不全システム治療学

水野正司 E-mail: mmizu@med.nagoya-u.ac.jp

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○。

本研究は、○○○による研究費によって行われた。
○○○に○○○を供給していただいた。

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
○○○○○○○○○○。

[利益相反]

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。

[考察]

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
○○○○。

[文献]

- 1) Hotai S, Hotai J, ○○○○○, Heisei T. L upus nephritis ○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○. *J. Immunol.* 2029;98:8403-8415.
- 2) 補体五郎、補体研究が及ぼす医療への影響、医療経済、2000;144:400-408.
- 3) ○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○。

[結論]

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
○○○○○○。

[謝辞]

日本補体学会利益相反規程

第1条 定義

本会会員が、産学連携による研究をなす場合には、学術的・倫理的責任を果たすことによって得られる成果の社会への還元（公的利益）だけでなく、産学連携に伴って取得する金銭・地位・利権等（私的利益）が発生する場合がある。本会では、この状況が研究者個人の中に生じる状態を利益相反（conflict of interest: COI）と定義する。

第2条 利益相反事項の開示について

開示は、活動内容が、それに関連する企業や営利を目的とする団体にかかわる利益と関連する場合に限定し、関連のない場合は必要としない。関連する場合は、事業を行う本人、配偶者および住居を一にする1親等の者、生計を共にする者が、過去1年間において以下の第3条の（1）～（7）の事項に定める基準を超えて経済的利益関係をもつ場合に開示を行う。なお、企業や営利を目的とする団体に所属する者が、活動時にその所属を明らかにする場合は、開示を必要としない。

第3条 開示または自己申告が必要な事項と申告基準額は、以下の通りとする。

- (1) 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職については、一つの企業・団体からの報酬額が年間100万円以上はこれを申告する。
- (2) 株式の保有については、一つの企業についての1年間の株式による利益（配当、売却益の総和）が100万円以上の場合、あるいは当該全株式の5%以上を所有する場合はこれを申告する。
- (3) 企業や営利を目的とした団体からの特許権使用料については、一つの特許権使用料が年間100万円以上の場合にはこれを申告する。
- (4) 企業や営利を目的とした団体から、会議の出席（発表）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当（講演料等）については、一つの企業・団体からの年間の講演料等が合計50万円以上の場合にはこれを申告する。
- (5) 企業や営利を目的とした団体がパンフレット等の執筆に対して支払った原稿料については、一つの企業・団体からの年間の原稿料が合計50万円以上の場合にはこれを申告する。
- (6) 企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（受託研究費、奨学寄付金、委任経理金等）及び寄附講座について、発表内容に関連して一つの企業から支払われた受託研究或いは共同研究経費の総額が年間200万円以上の場合には申告する。奨学（奨励）寄附金については、一つの企業・組織や団体から、申告者個人または申告者が所属する部局（講座・分野）あるいは研究室の代表者に支払われた総額が年間200万円以上の場合とする。寄附講座については、企業・組織や団体が提供する寄附講座に申告者らが所属している場合とする。申告者が本項に定める企業や組織から個人的に受け取って

る対価がある場合には別途申告する。

- (7)その他の報酬（研究とは直接無関係な、旅行、贈答品等）については、一つの企業・団体から受けた報酬が年間5万円以上の場合は申告する。

第4条 学会学術集会等における利益相反事項の申告と開示

筆頭発表者及び責任研究者（非学会員を含む）は、本会が主催する学術集会、シンポジウム等で発表・講演を行う場合、本規程第3条に定める事項に関して、演題登録時から遡って過去1年間における発表演題に関連する企業との利益相反状態の有無を、発表・講演時にこれを開示する。

第5条 学会誌『補体』等における利益相反事項の申告と開示

本会の学会誌『補体』等の発表を行う著者は、発表論文に関連する企業との利益相反状態について、本規程に沿い様式2によって開示する。「開示」の記載内容は論文に掲載される。

第6条 役員等の利益相反事項の申告と開示

本会役員（理事・監事）、学術集会会長、倫理・利益相反委員会委員ならびに学会誌編集委員長は、本規程第3条に定める申告を行う。「役員利益相反自己申告書」（様式3）にもとづき、就任時にこれを会長に提出する。様式2にて申告する利益相反状態は、本規程第3条記載の申告が必要な事項、及び申告基準額と同一とする。また、就任時から遡って過去1年間分を記入し、その期間を明示する。申告内容は、学会が行う事業に関連する企業や営利を目的とする団体に関わるものに限定する。在任中に利益相反事項に変更が生じたときは、すみやかに様式3にもとづき申告する。

第7条 利益相反事項の取り扱い

本会に提出された利益相反申告書は、会長を管理責任者とし、学会事務局内において、個人情報として厳重に保管・管理する。役員及び委員の任期を終了した者、又は委嘱の撤回あるいは辞任が確定した者等に関する利益相反申告書は、最終の任期満了等その職を辞した日から2年経過したときに、管理責任者の監督下において削除・廃棄される。但し、理事会が削除・廃棄することが適当でないとした場合には、当該申告者の利益相反申告書の削除・廃棄を保留できるものとする。学術集会会長に関する利益相反申告書に関しても学会役員の場合と同様の扱いとする。

2 利益相反内容は、本会の役員・関係役職者・関係機関役職者に対し、当該個人と本会の活動との間における利益相反の有無・程度を判断の上、管理責任者の書面による許可のもとに、本規程に従い、随時開示することができるものとする。開示は、利用目的に必要な限度を超えてはならず、また、開示が必要とされる者に対してのみ開示する。

3 利益相反内容は、原則として非公開とするが、必要があるときは、理事会の議を経て、必要な範囲で本会の内外に開示若しくは公開することが可能である。この場合、利益相反内容が開示若しくは公開される当事者は、理事会に対して、事前に意見を述べることができる。

第8条 倫理・利益相反委員会

理事会が指名する理事若干名、および外部委員1名以上により、倫理・利益相反委員会を構成する。委員長は会長が指名する。倫理・利益相反委員会は、理事会、出版委員会との連携にて、本規程に定めるところにより、本会におけるCOIに関わる事項を取り扱う。

第9条 申告違反への措置

本学会誌などで発表を行う著者、および学術集会等の発表予定者が提出した利益相反自己申告事項について、疑義もしくは社会的・道義的問題が発生した場合、理事会は、倫理・利益相反委員会に対し、学会として社会的説明責任を果たすため、その問題に関して事実関係の調査と審議を行い、答申するよう諮問する。理事会は、倫理・利益相反委員会からの答申にもとづき、措置内容について決定する。理事会は、深刻な利益相反状態が見込まれ、かつ説明責任が果たせない虞がある場合には、緊急の措置として、当該発表予定者の学会発表や論文発表の差止め等の措置を講じることができる。

既に発表された後に同様の問題が発生した場合には、事実関係を倫理・利益相反委員会が調査し、掲載論文の撤回等の処分をなすことができる。また、理事会は、本会の社会的信頼性を著しく損なう場合には、本学会の定款にしたがい、会員資格などに対する措置を講ずる。

2 倫理・利益相反委員会が、役員、学術集会会長及び本規程において利益相反情報の自己申告が定められている委員等のなした利益相反申告内容に疑義が有ることを指摘した場合、同委員会委員長は会長に対し、文書をもって報告し、理事会は、役員及び委員の委嘱撤回等を含めた適切な措置を取ることができる。

第10条 措置に対する不服申し立て

審査請求と審査手続は以下のとおりとする。第9条の措置に対して不服のある者は、理事会議決の結果の通知を受けてから7日以内に、会長宛てに審査請求の申立てをすることができる。審査請求書には、理事会が文書で示した措置に対する具体的な反論・反対意見を、簡潔に記載するものとする。その場合、会長に開示した情報に加えて、異議理由の根拠となる関連情報を文書で示すことができる。

審査手続

(1) 会長は審査請求を受けた場合、速やかに利益相反問題管理委員会（以下、管理委員会という）を設置しなければならない。管理委員会は会長が指名する理事若干名、外部委員

1名以上により構成され、委員長は会長が指名する。倫理・利益相反委員会委員は管理委員会委員を兼ねることはできない。管理委員長は、審査請求書を受領してから30日以内に管理委員会を開催し、その審査を行う。

- (2) 管理委員会は、当該審査請求にかかる倫理・利益相反委員会・委員長、並びに審査請求者から、直接意見を聞くものとする。但し、定められた意見聴取の期日に出頭しない場合は、その限りではない。
- (3) 管理委員会は、特別の事情がない限り、審査に関する第1回の委員会開催日から2ヶ月以内に審査請求に対する答申書をまとめ、会長に提出し、理事会でその処分又はその取消を決定する。

第11条 本規程の変更

本規程は原則として、数年ごとに見直しを行うこととし、倫理・利益相反委員会で本規程の見直しのための審議を行い、理事会の承認を得るものとする。

附則

- 1 本規程は、平成28年1月1日から施行する。
- 2 本規程施行のときに既に役員に就任している者については、本規程を準用して速やかに所要の報告等を行わせるものとする。

様式 2

日本補体学会学会誌：自己申告によるCOI報告書

著者名： 日本太郎、富士山花子 (著者全員の名前を記載)
 (共著者を含む)

論文題名： 論文タイトルを記載

(著者全員とその対象者の配偶者、一親等の親族、収入・財産を共有する者が、投稿時から遡って過去1年間以内での発表内容に係る企業・組織または団体とのCOI状態を記載)

項目	該当の状況	有であれば、著者名：企業名などの記載
① 報酬額 1つの企業・団体から年間100万円以上	有・ <input checked="" type="radio"/> 無	
② 株式の利益 1つの企業から年間100万円以上、あるいは当該株式の5%以上保有	有・ <input checked="" type="radio"/> 無	
③ 特許使用料 1つにつき年間100万円以上	有・ <input checked="" type="radio"/> 無	
④ 講演料 1つの企業・団体からの年間合計50万円以上	<input checked="" type="radio"/> 有・無	例：日本太郎：〇〇製薬
⑤ 原稿料 1つの企業・団体から年間合計50万円以上	有・ <input checked="" type="radio"/> 無	
⑥ 研究費・助成金などの総額 1つの企業・団体からの研究経費を共有する所属部局（講座、分野あるいは研究室など）に支払われた年間総額が200万円以上	<input checked="" type="radio"/> 有・無	例：日本太郎：〇〇製薬 富士山花子：□□□製薬
⑦ 奨学(奨励)寄附などの総額 1つの企業・団体からの奨学寄附金を共有する所属部局（講座、分野あるいは研究室など）に支払われた年間総額が200万円以上	有・ <input checked="" type="radio"/> 無	
⑧ 企業などが提供する寄附講座 (企業などからの寄附講座に所属している場合に記載)	有・ <input checked="" type="radio"/> 無	
⑨ 旅費、贈答品などの受領 1つの企業・団体から年間5万円以上	有・ <input checked="" type="radio"/> 無	

(本COI申告書は論文掲載後2年間保管されます)

(申告日) 20XX 年 XX 月 XX 日

(必ず押印)

Corresponding author (署名)

日本太郎



著者名：_____

(共著者を含む)

論文題名：_____

(著者全員とその対象者の配偶者、一親等の親族、収入・財産を共有する者が、投稿時から遡って過去1年間以内での発表内容に関する企業・組織または団体とのCOI状態を記載)

項目	該当の状況	有であれば、著者名・企業名などの記載
① 報酬額 1つの企業・団体から年間100万円以上	有・無	
② 株式の利益 1つの企業から年間100万円以上、あるいは当該株式の5%以上保有	有・無	
③ 特許使用料 1つにつき年間100万円以上	有・無	
④ 講演料 1つの企業・団体からの年間合計50万円以上	有・無	
⑤ 原稿料 1つの企業・団体から年間合計50万円以上	有・無	
⑥ 研究費・助成金などの総額 1つの企業・団体からの研究経費を共有する所属部局(講座、分野あるいは研究室など)に支払われた年間総額が200万円以上	有・無	
⑦ 奨学(奨励)寄附などの総額 1つの企業・団体からの奨学寄附金を共有する所属部局(講座、分野あるいは研究室など)に支払われた年間総額が200万円以上	有・無	
⑧ 企業などが提供する寄附講座 (企業などからの寄附講座に所属している場合に記載)	有・無	
⑨ 旅費、贈答品などの受領 1つの企業・団体から年間5万円以上	有・無	

(本COI申告書は論文掲載後2年間保管されます)

(申告日) 年 月 日

Corresponding author (署名) _____ (印)

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 _____ @ _____ 印

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
Rx Healthcare
アレクシオンファーマ合同会社
KalVista Pharmaceuticals Inc.
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
Swedish Orphan Biorvitrum Japan 株式会社
武田薬品工業株式会社
中外製薬株式会社
鳥居薬品株式会社
株式会社日本臨牀社
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
副 会 長	水野 正司
事務局長	関根 英治

理 事	赤津 裕康
(五十音順)	今井 優樹
	大谷 克城
	奥 健志
	塚本 浩
	中尾 実樹
	西村 純一
	村上 良子

監 事	宮川 周士
	若宮 伸隆

集 会 長	西村 純一
次期集会長	今井 優樹

今年の第 59 回日本補体学会学術集会では、近年の新規の抗補体薬開発の進歩により、関連するシンポジウムが生まれ、また、HAE のガイドラインの改訂に伴い、HAE の教育セッションが行われました。一般演題においても、HAE の臨床研究が数多く報告される一方で、興味深い基礎研究の成果も発表がされました。昨年と異なる点は、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) が 5 類となり、日本補体学会学術集会の懇親会が開催されました。各々の先生方も、久しぶりに会食を伴いながら「密」に交流ができたことと思います。

学会誌「補体」Vol. 60, No. 2 についても、今年は HAE ガイドライン改訂版の掲載をはじめ、総説等、内容を充実させることができました。著者、査読者の先生方には深く御礼申し上げます。来年以降も、充実した学会誌「補体」を皆様にお届けするべく、編集委員会一同頑張っていきたいと思っております。会員の皆様には今後とも暖かいご支援を賜り様に、よろしくお願い致します。

第 60 巻第 2 号企画編集責任者、編集委員長
名古屋大学大学院医学系研究科
腎不全システム治療学寄附講座

水野正司

補体 第 60 巻 第 2 号 (2023)

令和 5 年 12 月 20 日 発行

編集委員長 水野正司

副編集委員長 赤津裕康、 編集委員 今井優樹

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

Tel: 024-547-1148 Fax: 024-547-1148

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

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

印刷所 名古屋大学消費生活協同組合 印刷部

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65

Tel: 052-732-5169

広告掲載会社一覧

日本補体学会の学会誌「補体 Vol. 60, No. 2」へのご支援を承りましたこと、厚くお礼申し上げます。

編集委員長 水野 正司

【広告】

(五十音順)

アステラス製薬

アレクシオンファーマ合同会社

キッセイ薬品工業株式会社

サノフィ株式会社

中外製薬株式会社

テルモ株式会社

田辺三菱製薬株式会社

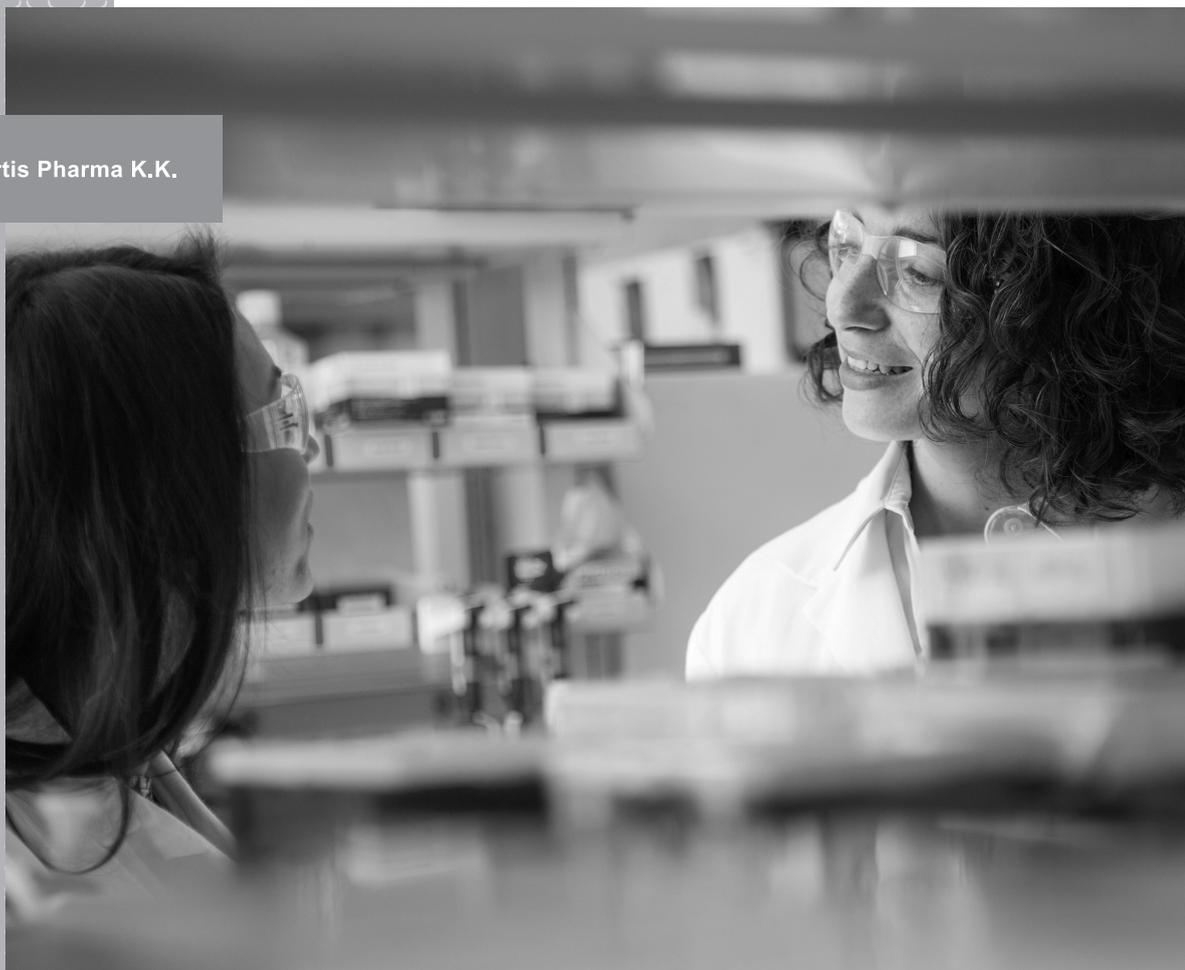
鳥居薬品株式会社

ノバルティスファーマ株式会社

バイエル薬品株式会社

バクスター株式会社

Novartis Pharma K.K.



新しい発想で医療に貢献します

ノバルティスのミッションは、より充実した、
すこやかな毎日のために、新しい発想で医療に貢献することです。
イノベーションを推進することで、
治療法が確立されていない疾患にも積極的に取り組み、
新薬をより多くの患者さんにお届けします。

 NOVARTIS

ノバルティス ファーマ株式会社

<http://www.novartis.co.jp/>



ALEXION®
AstraZeneca Rare Disease

製造販売元【文献請求先及び問い合わせ先】
アレクシオンファーマ合同会社

〒108-0023 東京都港区芝浦3丁目1番1号 田町ステーションタワーN
フリーダイヤル:0120-577-657
受付時間:9:00~18:00(土、日、祝日及び当社休業日を除く)

抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤

薬価基準収載

ユルトミリス® 点滴静注 300mg
HI点滴静注 300mg/3mL
(ラブリズマブ) HI点滴静注 1100mg/11mL

一般名: ラブリズマブ(遺伝子組換え)

生物由来製品・劇薬・処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

効能又は効果、用法及び用量、警告・禁忌を含む注意事項等
情報等については電子添文をご参照ください。

2022年11月改訂

sanofi

生物由来製品・劇薬・処方箋医薬品:注意—医師等の処方箋により使用すること
遺伝子組換えファブリー病治療剤 薬価基準収載

ファブラザイム® 点滴静注用 5mg
点滴静注用 35mg

アガルシダーゼ ベータ(遺伝子組換え)製剤

★効能又は効果、用法及び用量、警告・禁忌を含む使用上の注意
については、電子化された添付文書をご参照ください。

★資料は当社医薬情報担当者にご請求ください。

【製造販売元】 **サノフィ株式会社** 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
【文献請求先及び問い合わせ先】 **サノフィ株式会社** コールセンター くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03) 6301-3010

2023年4月作成
MAT-JP-2102665-1.0-04/2023

選択肢をつくる。
希望をつくる。

なんでも選べるこの時代に、

まだ選択肢が足りない世界があります。

そこでは、たったひとつの選択肢が生まれることが、
たくさんの希望につながります。

だから、田辺三菱製薬はつくります。

病と向き合うすべての人に、希望ある選択肢を。

この国でいちばん長く培ってきた

薬づくりの力を生かして、

さまざまな分野で、挑みつけていきます。

そこに待っている人がいるかぎり。

 **田辺三菱製薬**
<https://www.mt-pharma.co.jp/>

 **MITSUBISHI
CHEMICAL
GROUP**

Baxter



環境の多様化に、「情報」で貢献する。
バクスタープロは、医療従事者の良きパートナーをめざします。



患者さん一人ひとりのニーズに寄り添った医療を提供し続ける。そうした医療従事者の皆さまを支えるパートナーでありたい、とバクスターは考えています。医療関係者向けウェブサイト「バクスタープロ」は、そんな私たちの想いをカタチにしたものです。疾患に関する基本情報から製品情報まで、臨床に役立つさまざまなコンテンツをラインナップ。変化する環境の中で、必要な情報を必要ときにご提供することで、医療の現場に貢献します。



製品情報
領域別情報
特集/エキスパート医師からのメッセージ
学会・セミナー情報
製品に関するお知らせ
資料ダウンロード

医療関係者向けウェブサイト
バクスタープロ
<https://www.baxterpro.jp>

バクスター株式会社 JP-210064-01

TERUMO MEDICAL CARE SOLUTIONS



Quality time for better care
Quality time for better care is Terumo Medical Care Solutions のブランドメッセージです。

カチッと手ごたえ、
カチッと接続。

キャブデイール™
トランスファアチューブセット
カチットタイプ

一般的名称：腹部静脈用チューブ及び四肢静脈用セット
商品名：キャブデイール トランスファアチューブセット
医師登録承認番号：162008Z200326000

キャブデイール™
保護キャップセット
ウイングタイプ

一般的名称：腹部静脈用回路
商品名：キャブデイール 保護キャップセット
医師登録承認番号：224008Z200243000

テルモ医療革新システム 手動接続方式
CLICKSAFE™

ご使用の際は、電子添文、および取扱説明書、その他使用上の注意等をよくお読みの上、正しくお使いください。

敬請御注意 テルモ株式会社 〒151-0072 東京都渋谷区幡ヶ谷 2-44-1 www.terumo.co.jp
©テルモ株式会社2022年4月

まだないくすりを
創るしごと。

明日は変えられる。



astellas
アステラス製薬株式会社

www.astellas.com/jp/

選択的C5a受容体拮抗薬

薬価基準収載

タブネオス® カプセル 10mg
アバコパンカプセル TAVNEOS® Capsules 10mg
処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)

効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む注意事項等情報等につきましては
電子化された添付文書をご参照ください。

製造販売元  **キッセイ薬品工業株式会社**
松本市芳野19番48号
<https://www.kissei.co.jp>

文献請求先および問い合わせ先
〈文献請求先〉くすり相談センター
東京都文京区小石川3丁目1番3号 TEL 0120-075-168 (タブネオス専用)
〈販売情報提供活動問い合わせ先〉0120-115-737



TV015-03
2023年6月作成

病気だけでなく、創業の常識にも立ち向かう。
未知のイノベーションで、病気より先に未来へ行く。
できそうもない薬でなければ私たちが生み出す意味はない。

創造で、想像を超える。



Roche ロシュグループ



より良い明日へ

患者さんとそのご家族の「満たされない願い」に応えるため、
革新的な新薬をいち早くお届けすることが私たちの使命です。
医薬品の開発を通じて人々のクオリティ・オブ・ライフの向上に貢献していきます。

バイエル薬品株式会社 <https://pharma.bayer.jp>

Science for a better life



PR-OTH-JP-0432-02-06

ここからはじまる…鳥居の挑戦



鳥居薬品は長年にわたり、医療関係者の方々や患者様に信頼される医療品を提供してきました。

これまで築き上げた信頼と伝統を生かし、これからも先の時代をしっかりと見据え、新たな成長を目指します。

鳥居薬品株式会社

〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1

URL <http://www.torii.co.jp>

