

補体

Vol.61
No. 2
2024

- 会長挨拶「日本補体学会の2024年の歩み」 井上徳光
- 総説「補体古典経路C1複合体の立体構造と抗体による活性化機序」 . . . 武田壮一・他
- 総説「補体関連疾患としての寒冷凝集素症」 植田康敬
- 国際学会報告「19th European Meeting on Complement in Human Diseases 参加報告」 菅谷竜朗
- 受賞寄稿「免疫性血小板減少症における補体異常」 奥 健志
- 教室紹介「京都橘大学健康科学部臨床検査学科今井ゼミの紹介」 今井優樹
- 開催案内「第61回日本補体学会学術集会開催のご案内」 今井優樹



補体

VOL. 61. No.2 (2024)

目 次

■ 会長挨拶「日本補体学会の 2024 年の歩み」	井上徳光 … 135
■ 総説「補体古典経路 C1 複合体の立体構造と抗体による活性化機序」	武田壮一・他 … 136
■ 総説「補体関連疾患としての寒冷凝集素症」	植田康敬 … 154
■ 国際学会報告「19th European Meeting on Complement in Human Diseases 参加報告」	菅谷竜朗 … 168
■ 受賞寄稿「免疫性血小板減少症における補体異常」	奥 健志 … 170
■ 教室紹介「京都橘大学健康科学部臨床検査学科今井ゼミの紹介」	今井優樹 … 176
■ 開催案内「第 61 回日本補体学会学術集会開催のご案内」	今井優樹 … 178
■ 日本補体学会優秀賞・奨励賞候補者募集のお知らせ	… 181
■ 日本補体学会入会のご案内・会員登録事項変更届	… 183
■ 日本補体学会 定款	… 185
■ 日本補体学会 細則	… 200
■ 論文投稿規定	… 204
■ 利益相反規定	… 209
■ 学会誌の転載許諾基準および転載許諾申請方法	… 215
■ 一般社団法人日本補体学会賛助会員・役員一覧	… 219
■ 編集後記	… 220

日本補体学会の2024年の歩み

一般社団法人日本補体学会学会会長
和歌山県立医科大学医学部 分子遺伝学講座
井上 徳光

本年の第60回日本補体学会におきまして、引き続き日本補体学会の代表理事（会長）をもう2年間務めることになりました。私は、2020年のコロナ下の波乱の中で、会長をスタートしました。抗補体薬の開発が進む中、会長としての貴重な4年間があったという間に過ぎてしまいました。残り2年間、将来の日本の補体研究の発展のために尽力していきたいと考えています。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。

さて、1964年に日本補体学会の前身である第1回補体シンポジウムが箱根小涌園で開催されてから60年、2024年9月13日~15日の3日間、第60回日本補体学会学術集会が大阪で開かれました。今年の集会長を、日本のPNHの臨床研究を牽引してきた西村純一氏が務められ、世界から多くのPNH研究者を招待し、講演いただきました。古くからPNH研究を始められ、多くの研究者を育てられたLucio Luzzatto教授、世界のPNHレジストリーを進めるJeffery Szer教授、PNHのブレイクスルー溶血メカニズムを解明したChristoph Schmidt教授にご講演いただきました。そして、PNHの原因遺伝子*PIGA*を発見された木下タロウ教授の講演も聞くことができ、PNHという疾患を網羅的に知る有意義な会でした。さらに、記念すべき第60回企画として、補体研究の60年の歴史を、前半をレクチン経路を確立された藤田禎三氏、後半を日本補体学会の法人化と補体検査体制の確立に尽力された若宮伸隆氏にご講演いただきました。日本の補体研究を牽引してこられた方々のご講演は、日本の補体研究を次の世代に引き継ぐべく、尽力すべきことを再認識させられ

ました。また、柚崎通介教授の神経シナプス形成におけるC1qファミリータンパク質のご講演は補体の広がりを感じさせる魅力的な話でした。

今回の第60回の学術集会では、疾患、診療科横断的な特別企画「補体疾患シンポジウム」を西村純一集会長のご尽力で行いました。現在抗補体薬を扱っているほぼ全ての企業に協賛いただき、PNH、神経免疫疾患、腎疾患、遺伝性血管性浮腫、膠原病などの診療科を超えた討論の場を設けていただきました。このような画期的な討論の場を作ることができたのも集会長のご尽力のおかげと感謝しております。特に、昨年から今年にかけて、4つの抗補体薬がPNHで承認され、現在6種類となり、PNHの治療薬は大きな転換点を迎えています。B因子、D因子、C3に対する阻害剤が開発されることにより、C5転換酵素の形成までを含む近位補体「proximal complement」という言葉を生みました。今後、近位補体阻害薬と終末補体阻害薬をどの様に使いわけるか、大きな課題かと思いますが、日本補体学会でも重要なテーマにしていきたいと思っています。

来年の第61回学術集会は、2025年8月22日、23日に京都で開催されます。集会長は、昨年、京都橘大学の教授にご就任された今井優樹氏です。第61回はどのような会になるのか楽しみです。また、2026年の第62回は和歌山で私が集会長を務めることに決まりました。基礎と臨床が融合できる様な会にできたらと考えています。日本から世界に補体研究を発信していける様、皆さんと盛り上げていきたいと思っていますので、よろしくお願い致します。

補体古典経路 C1 複合体の立体構造と抗体による活性化機序

武田 壮一¹⁾、植田 康敬²⁾、宮田 敏行^{3), 4)}

¹⁾国立循環器病研究センター 先端医療技術開発部、²⁾大阪大学大学院 医学系研究科 血液・腫瘍内科、

³⁾国立循環器病研究センター 脳血管内科部、⁴⁾大阪工業大学 工学部 生命工学科

Structures of the complement C1 complex and its mechanism of activation by antibodies

Soichi Takeda¹⁾, Yasutaka Ueda²⁾, and Toshiyuki Miyata^{3), 4)}

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

²⁾ Department of Hematology and Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine,

³⁾ Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center,

⁴⁾ Department of Biomedical Engineering, Osaka Institute of Technology

[抄録]

近年めざましい発展を遂げているクライオ電子顕微鏡技術を用いて、超巨大タンパク質複合体である抗体・C1 複合体・C4b の立体構造が相次いで報告された。補体古典経路の活性化において、抗原に結合した IgG 抗体が Fc 部分を介して 6 量体として会合し Fc プラットフォームを形成し、それに C1 複合体が多価で結合することが分かり、膜上での抗原抗体反応から C4 活性化に繋がる仕組みの分子基盤が明らかになってきた。これら立体構造解析から得られた新しい知見に加え、IgG 抗体の多量体化により発症する疾患や補体依存性の細胞障害を抑制する構造的知見などについても紹介する。

[Abstract]

The structures of antibody-C1-C4b complexes have been solved using cryo-electron microscopy, a powerful technique for determining the three-dimensional structures of biological macromolecules. In activating the classical complement pathway, immunoglobulin (Ig)G antibodies bound to antigen undergo a conformational change and polymerize via Fc fragments to form a hexameric Fc platform. IgM antibodies also undergo conformational change upon binding to antigen to form an Fc platform. The C1 complex then binds multivalently to this platform, initiating C1 activation. This review addresses the molecular basis of classical complement pathway activation and autoantibody diseases caused by IgG multimerization.

[キーワード] クライオ電子顕微鏡、抗原抗体複合体、プロテアーゼ、補体、立体構造

[はじめに]

補体古典経路は C1 複合体の活性化で始まる¹⁻⁴⁾。C1 複合体は 1 分子の C1q とそれぞれ 2 分子のセリンプロテアーゼ前駆体 C1r と C1s から構成され、C1qr2s2 と表記される。C1q が抗原抗体複合体、病原体、アポトーシス細胞、多価陰電荷構造などに結合すると、C1r と C1s が順次活性化される (図 1)。こうして形成された活性型 C1s は C4 を切断し、生

成した C4b は大きなコンフォメーション変化を起こし、内部に隠れていたチオエステル結合が露出し、自発的に水解するか、ごく近傍のアミノ基 (例えば Lys 残基の側鎖) もしくは水酸基 (例えば糖鎖や Ser/Thr 残基の側鎖) に反応し、固相表面 (病原菌などの表面やタンパク質など) に結合する。固相化された C4b に Mg²⁺依存性に結合したプロテアーゼ前駆体 C2 は、活性型 C1s により切断活性化されて

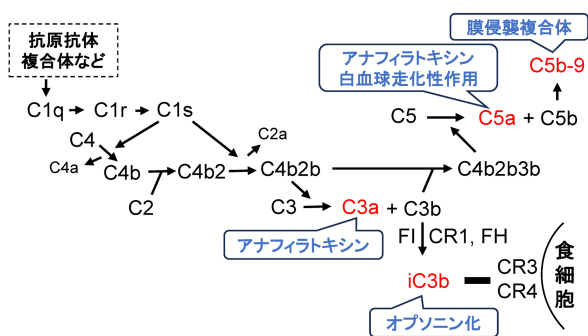


図 1. 補体古典経路と下流のイベント

C2a と C2b に変換される。C2a は遊離し、プロテアーゼ C2b は C4b に結合したまま残り、C3 転換酵素 C4b2b を形成する。C4b2b は C3 を C3a と C3b に変換し、C3b が C4b2b に結合して C5 転換酵素 C4b2b3b を形成する。C5 転換酵素は C5 を C5a と C5b に切断し、最終的に膜侵襲複合体 C5b-9 を形成し病原体を殺傷する (図 1)。

C5a と C3a はアナフィラトキシンとして働き、C5a は白血球の走化性因子としての作用も持つ。病原体表面に結合した C3b は、補体制御因子 CR1 や H 因子に結合すると、プロテアーゼ I 因子で切断され iC3b に変換される (図 1)。iC3b は転換酵素形成能を持たないもののオプソニンとして働き、iC3b や C3b が結合した病原体は補体受容体 (CR3, CR4) を有するマクロファージや好中球といった食細胞により貪食される。このオプソニン化は極めて重要な補体の機能である。

C1 複合体の立体構造の解析は今世紀に入り大きな進展を遂げた。電子顕微鏡での観察より、プロテアーゼ前駆体 C1r と C1s は C1r₂s₂ の 4 量体で複合体を形成することが報告され⁵⁾、2000 年代初頭には、C1r と C1s のプロテアーゼドメインを含む複数のドメイン、および C1q の球状ドメインの立体構造が X 線結晶構造解析法により決定された⁶⁻¹³⁾。その後、C1r と C1s の N 末端領域ドメインの会合状態の立体構造の解明もなされ、分子全体のモデルが提出された^{14, 15)}。2018 年以降は、抗原に結合し 6 量体化した IgG1 (IgG1₆) および IgG3 (IgG3₆) と C1 との複合体の立体構造、並びに抗原に結合した 6 量体 IgM と C1 との複合体の立体構造がクライオ電子顕

微鏡を用いて明らかにされた¹⁶⁻¹⁹⁾。C1-抗原抗体複合体に C4b が結合した複合体の構造も解明され、補体古典経路の活性化機序は新しい展開を見せている。

本稿では、C1 の立体構造を軸にその進展と抗体による活性化機構について解説する。本稿ではアミノ酸の残基番号は開始 Met を 1 とする。成熟タンパク質の残基番号が必要である場合は括弧内に示した。

1. C1q の構造

C1q は分子量約 450 kDa の糖タンパク質で、相同性の高い A 鎖 (223 残基)、B 鎖 (226 残基)、C 鎖 (217 残基) の 3 本のポリペプチド鎖からなるヘテロ 3 量体を基本構成単位としている (図 2A)。3 本のポリペプチド鎖の主な産生部位は単球やマクロファージなどの骨髄系細胞である。C1q の N 末端領域にはジスルフィド結合があり、3 本鎖の安定化に寄与している。C1q の特徴は、N 末端領域の 6 本のコラーゲン様 3 重らせん構造と、C 末端領域のパターン認識分子として働く 6 個の球状ドメイン (globular C1q, gC1q) である (図 2B)。

1-1. C1q のコラーゲン様らせん構造：束と茎

3 本のポリペプチド鎖からなる C1q は、N 末端領域にコラーゲンに見られる 3 残基 (Gly-Xaa-Yaa) の繰り返し配列の 3 重らせん構造をもつ。この繰り返し配列の領域内で、A 鎖と C 鎖にはこの配列を取らない部位が 1 つずつあり (kink 部位)²⁰⁾、この部位でらせん構造は約 60°折れ曲がる (図 2A, B)。すなわち、N 末端から kink 部位までは 18 本のポリペプチド鎖が 1 本のらせん構造を取り、これを束構造とよぶ (図 2B)。次いで、kink 部位から C 末端の球状ドメイン gC1q の手前までの 3 本のポリペプチド鎖のらせん構造を茎構造とよぶ。茎は 6 本ある。C 末端領域には 3 本鎖からなる球状ドメイン gC1q が位置している (図 2B)。

1-2. C1q の球状ドメイン gC1q の立体構造

C1q の 6 個の球状ドメイン gC1q (図 2B) はパターン認識分子として機能し、多様な分子構造を認識・結合して補体古典経路を活性化する。C1q の多くの標的因子の中で、最も重要な因子は IgG 抗体や

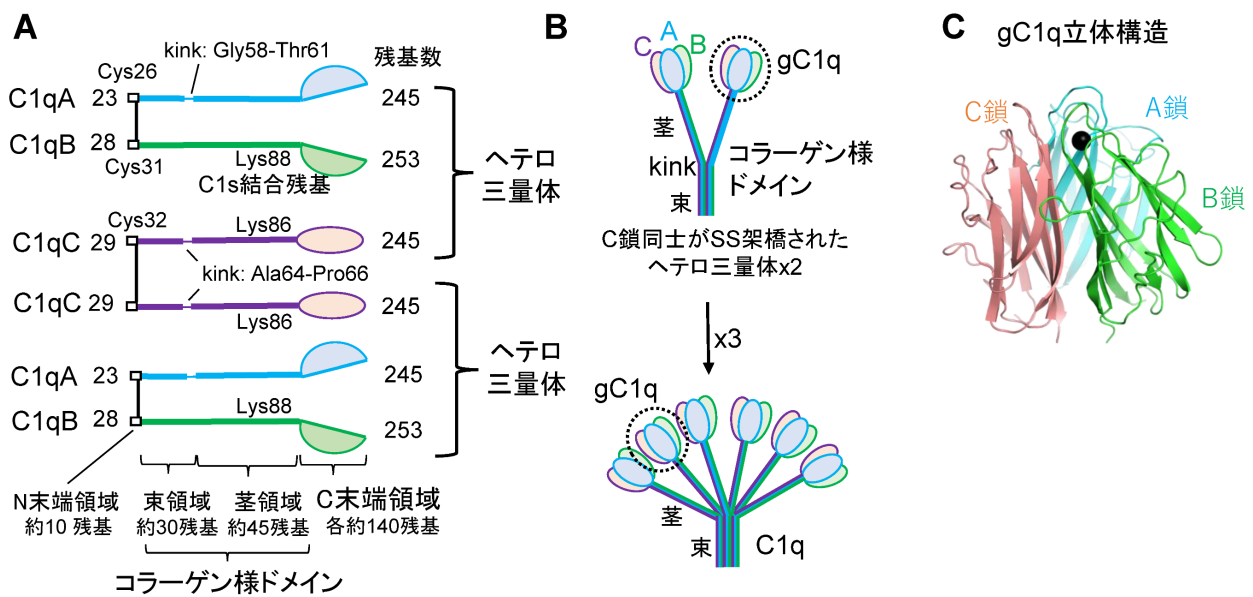


図 2. C1q の構造と球状ドメインの立体構造

(A) C1q を構成する各鎖の構造。(B) C1q の束構造、茎構造および球状ドメイン (gC1q)。(C) gC1q の立体構造 (PDB 番号 1PK6) ⁹⁾。黒丸: Ca^{2+} 。

IgM 抗体が抗原に結合した抗原抗体複合体である。また、標的分子として、C-reactive protein、ペントラキシン 3、リポ多糖、ポリリンなども知られている ⁴⁾。

gC1q の立体構造が X 線結晶構造解析法で決定されている (図 2C) ⁹⁾。gC1q は 3 本のポリペプチド鎖で構成され、1 分子の Ca^{2+} が結合しており、ほぼ球状のコンパクトな構造を取る。gC1q は荷電性残基と疎水性残基からなる表面パターンを示し、これが多様なパターン認識分子の特性を与えている ⁹⁾。

2. セリンプロテアーゼ C1r, C1s と C1 インヒビター

C1 複合体を構成する C1r と C1s は、それぞれ 688 残基 (分子量約 86.5 kDa) と 673 残基 (分子量約 79.8 kDa) からなる肝細胞で合成される 1 本鎖のタンパク質で、極めて相同性が高いセリンプロテアーゼ前駆体である (図 3A)。両分子はともに N 末端より CUB1 ドメイン、EGF ドメイン、CUB2 ドメイン、CCP1 ドメイン、CCP2 ドメインが並び、C 末端領域にセリンプロテアーゼ (serine protease, SP)

ドメインが位置している。C1r および C1s の分子全体の立体構造は決定されていないが、構成するドメインの立体構造は決定されている。C1r では CUB2-CCP1 ドメインの折れ曲がり構造は不確定であるものの ^{7, 15)} (図 3B)、C1s では CUB2 ドメインで L 型に曲がった全体の構造モデルが発表されている (図 3C) ^{12, 15)}。

C1r と C1s はそれぞれ Arg463-Ile464 結合および Arg437-Ile438 結合が切断され活性化する (図 3A)。C1r の活性化は補体古典経路の開始に繋がるので、たいへん重要な反応である。前駆体 C1r がどのようにして初発の活性を示すのかは明らかになっていない。組織プラスミノゲン活性化因子 (tissue plasminogen activator, tPA) では、1 本鎖の状態でも高い酵素活性 (2 本鎖 tPA の 15% の活性) を示し、基質であるプラスミノゲンを活性化できることが立体構造から明らかになっている ²¹⁾。また、内因系凝固反応の開始因子である 1 本鎖 FXII は、ポリリン酸などの陰性荷電物質の存在下で活性を示し、FXII とプレカリクレインを活性化し内因系凝固反応を開始する能力を示す ²²⁾。このように、最近の研究から幾つかのセリンプロテアーゼ前駆体は、1 本

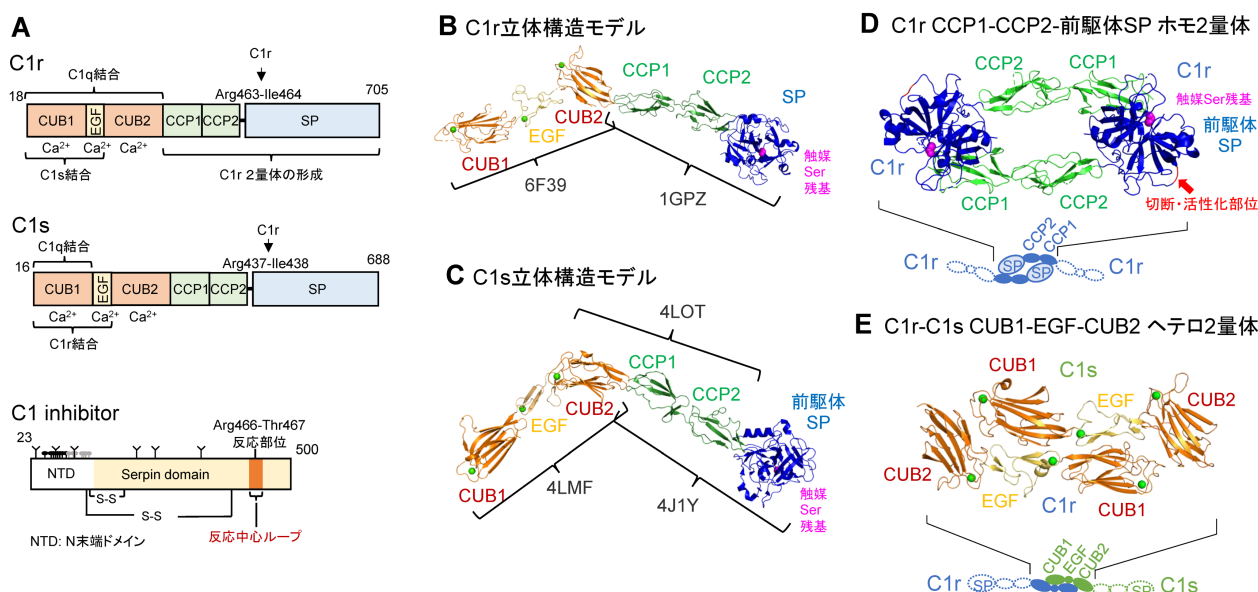


図 3. C1r、C1s および C1 インヒビターのドメイン構造と C1r と C1s の立体構造モデル

(A) C1r、C1s および C1 インヒビターのドメイン構造。相互作用領域および Ca^{2+} 結合部位を示した。C1 インヒビターの糖鎖結合部位（N 型を Y 字、O 型を黒丸棒、推定 O 型を灰色丸棒）を示した。(B) C1r 立体構造モデル。C1r の CUB1-EGF-CUB2 の立体構造（PDB 番号 6F39）¹⁵⁾ と CCP1-CCP2-前駆体 SP の立体構造（PDB 番号 1GPZ）⁷⁾ より作成したモデル。(C) C1s 立体構造モデル。C1s の CUB1-EGF-CUB2 の立体構造（PDB 番号 4LMF）¹²⁾、CUB2-CCP1-CCP2 の立体構造（PDB 番号 4LOT）¹²⁾ および CCP1-CCP2-SP の立体構造（PDB 番号 4J1Y）¹³⁾ より作成したモデル。(D) C1r の C 末端領域 CCP1-CCP2-SP ドメインのホモ 2 量体の立体構造（PDB 番号 1GPZ）^{7, 45)}。C1r ホモ 2 量体構造のドメインのモデルも示した。(E) C1r と C1s の N 末端領域 CUB1-EGF-CUB2 ドメインのヘテロ 2 量体の立体構造（PDB 番号 6F1C）¹⁵⁾。C1rs ヘテロ 2 量体構造のドメインのモデルも示した。緑丸： Ca^{2+} 、赤丸：活性触媒 Ser 残基。

鎖でもプロテアーゼ活性を示すことが明らかになっている。

C1r では、C1 複合体が抗体の Fc 部分に結合すると、1 本鎖前駆体 C1r がコンフォメーション変化を起こして初発の活性を示すと考えられる（後述）。この活性を有した C1r が隣接する C1r 分子を切断し活性化し、こうして生成した 2 本鎖活性型 C1r が前駆体 C1r と C1s を切断・活性化し、補体古典経路が始まるのであろう。こうして生成した活性型 C1s は C4 と C2 を切断し補体経路の活性化に導く。

活性化した C1r と C1s の血中の阻害タンパク質として C1 インヒビター（C1 inhibitor [C1-INH]、遺伝子名：*SERPING1*）が知られている（図 3A）。C1 インヒビターは、機能未知の N 末端ドメインと C 末端領域のセルピンドメインから構成される²³⁾。

N 末端ドメインには多くの糖鎖が結合している。標的となるプロテアーゼが C1 インヒビターの反応部位である Arg466-Thr467 結合を切断すると、プロテアーゼとインヒビターはモル比 1:1 で不可逆的に安定な複合体を形成し、プロテアーゼは失活する。C1 インヒビターの標的酵素は、C1r と C1s に加え、補体系プロテアーゼの Mannose-binding lectin-associated serine protease (MASP)-1、MASP-2、凝固系プロテアーゼの XIIa、XIa、トロンビン、カリクレイン-キニン系の血漿カリクレイン、線溶系酵素のプラスミンが知られている²³⁾。C1 インヒビターが C1r と C1s のそれぞれに結合すると、C1rs-(C1 インヒビター)₂ 複合体を形成し、C1 複合体より解離する。C1r と C1s が解離した後の C1q は、IgG1 と IgG3 の抗原抗体複合体には結合した状

態を保つが、IgG2 の抗原抗体複合体では C1q の結合が弱いので解離する²⁴⁾。IgG4 の抗原抗体複合体は C1q を結合しない。

2-1. C1r と C1s のドメインの立体構造と C1q 結合部位

セリンプロテアーゼ前駆体 C1r と C1s は C1r₂s₂ ヘテロ 4 量体 (分子量約 330 kDa) の形を取り⁵⁾、C1 複合体である C1qr₂s₂ (分子量約 766 kDa) に組み込まれている。C1r₂s₂ は超遠心法で得られた沈降係数や電子顕微鏡による観察から、伸びた円筒状の構造 (直径 3.3 nm、長さ 51-64 nm) を取る²⁵⁾ことが明らかになっている。C1r と C1s については複数のドメインの結晶構造が決定されている^{6-8, 10-15)}。

C1r のプロテアーゼドメインを含む C 末端領域の 3 つのドメイン (CCP1-CCP2-前駆体 SP) のホモ 2 量体の立体構造が決定された (図 3D) ⁷⁾。この結晶中では 2 分子の CCP1-CCP2-SP ドメインが対称的に向き合い、1 つの SP ドメインが別分子の CCP1 ドメインと相互作用していた。

次いで、C1r と C1s の N 末端領域の CUB1-EGF-CUB2 ドメインのヘテロ 2 量体の立体構造が決定された (図 3E) ¹⁵⁾。C1r と C1s の N 末端ドメインは逆並行にならんで会合していた。ヘテロ 2 量体の接触面は C1r¹⁵⁾ と C1s¹²⁾ それぞれの N 末端領域 3 ドメインのホモ 2 量体よりも広範囲に及んでいた¹⁶⁾ので、C1rs ヘテロ 2 量体 (図 4A) が C1r₂ や C1s₂ のホモ 2 量体より形成されやすいことを示唆していた。N 末端の 3 ドメインにはそれぞれ 1 分子の Ca²⁺ が結合していた (図 3E) ¹⁵⁾。すなわち、C1r₂s₂ では 12 分子の Ca²⁺ が結合することになる。なかでも、EGF ドメインは Ca²⁺ を極めて強く結合しており¹⁾、C1r₂s₂ ヘテロ 4 量体の形成に必須である²⁵⁾。

C1r₂s₂ は CUB ドメインを介して C1q の 6 本の茎に結合している (図 3A、図 4B、4D)。C1r の CUB1 ドメインと CUB2 ドメインは 1 個ずつ高親和性の C1q 結合部位をもち、C1s の CUB1 ドメインには 1 個の低親和性 C1q 結合部位がある。したがって、C1r₂s₂ ヘテロ 4 量体はこれら 6 個の結合部位で C1q の 6 本の茎に結合している (図 4B、4D) ²⁶⁾。

2-2. ヘテロ 4 量体セリンプロテアーゼ C1r₂s₂ の 2 つの異なる立体構造モデル

2-2-1. C1r₂s₂ の立体構造モデル 1 (伸長型モデル)

C1r の C 末端領域を介したホモ 2 量体 (図 3D) と C1r と C1s の N 末端領域を介したヘテロ 2 量体 (図 3E) という 2 つの構造モデルを基にして、伸長型 C1r₂s₂ モデルが作成された (図 4B)。このモデルでは、N 末端領域で相互作用する 2 つの C1rs ヘテロ 2 量体が、C1r の C 末端領域での相互作用を中心として会合し、ヘテロ 4 量体を形成するというものである (図 4B)。伸長型モデルでは、C1r の C 末端領域の相互作用 (図 3D) および C1r と C1s の N 末端領域の相互作用 (図 3E) を維持したまま N 末端部分を分子中心部へ折り畳み、コンパクト型 (図 4B) として C1q の茎に結合することが可能である¹⁵⁾。C1q とコンパクト型 C1r₂s₂ で形成される伸長型 C1 複合体モデルを例示した (図 4C)。この状態では C1r の SP ドメインともう一方の C1r 分子の切断・活性化部位とが互いに離れて固定され、不活性な状態が保たれる。

伸長型 C1 複合体モデルでの C1r の自己活性化は、Almitairi らの考え¹⁵⁾を取り入れて、次のように考えられるだろう (図 4C)。すなわち、C1 複合体が標的分子に結合すると機械的ストレスが生じ、C1q の茎に結合する C1r の CUB1-EGF-CUB2 領域に構造変化が起こる。これに連動して C1r の C 末端領域の CCP1 と SP ドメイン間の結合が乖離し、1 本鎖前駆体 C1r にコンフォメーション変化が生じ、初発の活性を示すことになる。この C1r の活性が C1 複体内のもう 1 分子の C1r を切断し活性化することで、分子内での自己活性化 (intramolecular C1 activation) が生じる。

伸長型 C1 複合体モデルでは C1s の SP ドメインは C1q の 6 本の茎の外に位置し、N 末端領域と C 末端領域の間の柔軟性により C4 や C2 の活性化を可能であるとした (図 4C) ¹⁵⁾。

2-2-2. C1r₂s₂ の立体構造モデル 2 (積層型モデル)

次に C1r と C1s の分子全体を使った研究を紹介する。C1r と C1s の活性触媒 Ser 残基の変異体の

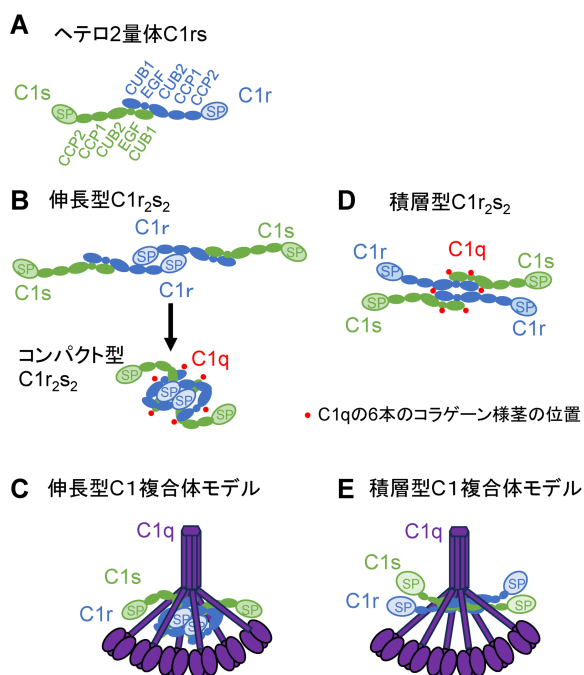


図 4. C1r₂S₂4 量体の 2 つのモデル（伸長型と積層型）とそれに基づく C1 複合体モデル

(A) C1rs ヘテロ 2 量体モデル。(B) 伸長型 C1r₂S₂ 4 量体モデルとコンフォメーション変化により生じるコンパクト型 C1r₂S₂ 4 量体モデル。(C) 伸長型 C1 複合体モデル^{15, 26, 45}。(D) 積層型 C1r₂S₂ 4 量体モデル: プロテアーゼ 4 分子が N 末端領域で積み重なっている¹⁴。(E) 積層型 C1 複合体モデル¹⁴。C1q の 6 本の茎の位置を赤点で示した。

C1r₂S₂ ヘテロ 4 量体を用いて、X 線小角散乱 (small angle X-ray scattering, SAXS) と電子顕微鏡解析を行い、積層型 C1r₂S₂ モデルが発表された (図 4D)¹⁴。このモデルでは、C1r₂S₂ あるいは C1 複合体中でも、C1r および C1s のそれぞれ 2 分子ずつが N 末端領域の主に CUB1-EGF ドメイン間の相互作用で平面上に交互に向きを変えて重なる (積層型 C1r₂S₂) (図 4D、4E)。後述するクライオ電子顕微鏡による解析で C1 複合体中に C1r₂S₂ の積層構造が観察され¹⁷⁻¹⁹、結合する C4b への密度マップの連続性から C1s の配置が特定された^{18, 19}。これらの結果を考慮して、図 4D では 2 つの C1rs ヘテロ 2 量体が C1r どうしで接触するモデルを示した。

積層型モデルでは、積層した N 末端ドメインは C1q の 6 本の茎の円錐形の内側に位置するが、4 量体分子全体としては伸びた構造 (長さ: 電子顕微鏡で 43 nm、SAXS で 45 nm) を取るので、4 つの C 末端領域の SP ドメインは C1q の茎の外に位置する (積層型 C1 複合体モデル) (図 4E)¹⁴。この構造モデルでは、C1r の 2 つの SP ドメインの触媒部位および C1s の 2 つの触媒部位は、それぞれ 39 nm および 28 nm 離れていた。したがって、この積層型 C1 複合体モデルでは自己活性化は起こらない。そこで、C1r の活性化は隣接する C1 複合体の C1r が活性化を触媒すると考え、C1 複合体の分子間での C1r のタンパク質切断による活性化 (intermolecular C1 activation) を考えた。

ここに述べた 2 つの C1 複合体の立体構造推定モデル (図 4C、4E)、すなわち 2 つの C1r の SP ドメインが C1q の 6 本の茎の内側にあるのか、C1r と C1s の 4 つすべての SP ドメインが茎の外に突き出しているのかは、C1 の活性化機序 (intramolecular vs intermolecular) に影響する大きな課題である。この両モデルの妥当性は Proc Natl Acad Sci 誌で議論された^{27, 28}。

2-3. C1s 抗体薬

寒冷凝集素症 (cold agglutinin disease, CAD) はまれな自己免疫性溶血性貧血で、体温以下で赤血球膜の自己抗原に結合する寒冷凝集素によって引き起こされる。CAD では IgM 自己抗体が寒冷凝集素で、32°C 以下で赤血球の I/i 抗原に結合し凝集を引き起こす²⁹。IgM 自己抗体に起因した補体古典経路の活性化により生成した C3b が赤血球に結合すると、膜侵襲複合体による血管内溶血につながり、C3b/iC3b/C3d でオプソニン化した赤血球が肝臓のクッパー細胞に貪食されると血管外溶血になる。

スチムリマブ (sutimlimab) は C1s を選択的に阻害するヒト化モノクローナル IgG4 抗体である²⁹。輸血を受けた CAD 患者を対象にしたスチムリマブのシングルアーム CARDINAL 試験では、溶血が急速に抑制され、ヘモグロビン濃度が上昇し、疲労が軽減したと報告された³⁰。6 ヶ月以内に輸血歴のない CAD 患者を対象にしたスチムリマブの無作為化

プラセボ対照第3相試験（CADENZA 試験）では、有害事象は高齢で医療的に複雑な患者集団に一致して見られたが、スチムリマブ群は溶血、貧血、疲労を軽減し、治療の忍容性は概して良好であったと報告された³¹⁾。

3. 免疫グロブリンによる補体古典経路の活性化

補体古典経路は抗原抗体複合体により活性化する。最近、抗原に結合した IgG1₆-C1 複合体、IgG3₆-C1 複合体、および6量体 IgM-C1 複合体の立体構造がクライオ電子顕微鏡を用いて明らかにされた。

3-1. 免疫グロブリン IgG と IgM

免疫グロブリンは軽鎖と重鎖の定常部にアミノ酸配列の異なるアイソタイプ（クラス）がある。軽鎖のアイソタイプはκもしくはλで、重鎖のアイソタイプはγ、μ、α、δ、εであり、これらは IgG、IgM、IgA、IgD、IgE のクラスを決定付けている（図5）。IgG はさらに4つのサブクラスに分かれている^{32,33)}。IgG1、IgG3、IgM の模式図を図5に示す。

IgG は2本の重鎖（V_Hは重鎖の可変部ドメイン、C_H1、C_H2、C_H3は重鎖の定常部ドメイン）と2本の軽鎖（V_Lは軽鎖の可変部ドメイン、C_Lは軽鎖の定常部ドメイン）からなり、Fabフラグメント、ヒンジ部、Fc部分で構成されている（図5A、B）。IgG1とIgG3はヒンジ部の長さに違いがある。IgG1の重鎖（γ1鎖）のヒンジ部（15残基程度）に比べ（図5A）、IgG3の重鎖（γ3鎖）のヒンジ部は長く（62

残基程度）、プロリン21残基、15残基の3回繰り返し配列、11個のジスルフィド結合、3個のO型糖鎖結合を含んでいる（図5B）³³⁾。このようにIgG3は、抗原が結合するFabフラグメントとエフェクター機能をもつFc部分が他のサブクラスより距離が離れているので、Fab-FcおよびFab-Fabの間の柔軟性が最も高く、これがIgG3の補体活性化能など高いエフェクター機能を与える1つの理由と考えられている。

IgM プロトマーの構造を図5Cに示す。IgM重鎖のアイソタイプはμなので、重鎖のFabフラグメントはV_μとC_μ1であり、Fc部分はC_μ2、C_μ3、C_μ4である。C_μ2はIgM特有のドメインであり、IgGにはこれに相当するドメインはない。IgMの重鎖であるμ鎖のC末端領域には18アミノ酸残基からなる短い尾部（C_μ尾部）が存在する（図5C）。IgMプロトマーはC_μ3ドメイン間およびC_μ尾部間にジスルフィド結合がある（図5C）。全てのC_μ尾部はIgM構造の中央に集まり1つのβシート構造を形成している。これらの構造的な特徴により、IgMは放射状の5量体もしくは6量体の多量体構造をとることができる（図5D、E）³²⁾³⁴⁾。

5量体IgMには1つの大きな「割れ目」があり、ここにJ鎖（Joining chain、分子量15 kDa）が結合し両隣のプロトマーの橋渡しを行っている（図5D）。最近、5量体IgM-J鎖にさらにCD5L（別名apoptosis inhibitor of macrophage, AIM、分子量38 kDa）が共有結合していることが立体構造解析で

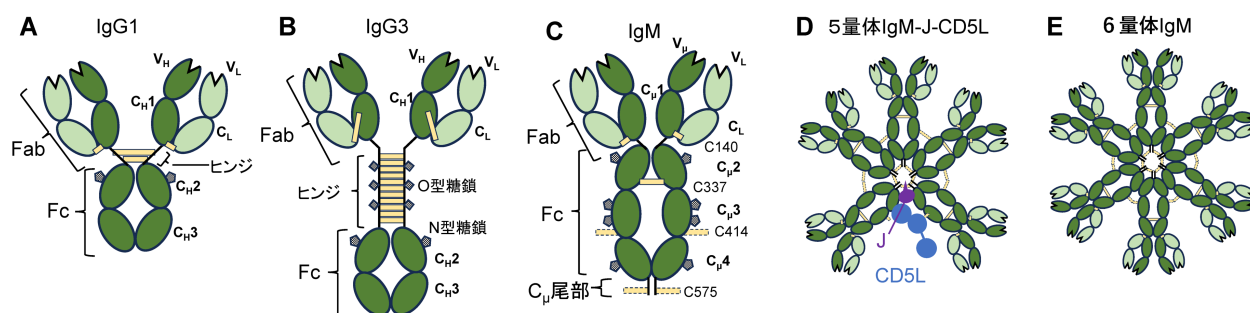


図5. IgG1、IgG3、IgM プロトマー、5量体IgMおよび6量体IgMのドメイン構造

(A) IgG1：重鎖はγ1鎖。(B) IgG3：重鎖はγ3鎖。(C) IgM プロトマー：重鎖はμ鎖。(D) 5量体IgM。ジスルフィド結合したJ鎖とCD5Lをもつ。(E) 6量体IgM。N型糖鎖およびO型糖鎖の結合位置を五角形と4角形で示す。ジスルフィド結合は黄色線で示す。濃緑：重鎖、淡緑：軽鎖

明らかにされた^{35,36)}。CD5Lは血中のほとんど全ての5量体IgMに結合している。5量体IgMはJ鎖とCD5Lが結合しているので対称性ではない。

6量体IgMは5量体IgMより効率的に補体を活性化する³²⁾。これはIgMとC1qとの結合が5価であるか6価であるかの違いに加え、J鎖とCD5Lの結合が5量体IgMのC1qへの結合に影響する可能性も考えられる。血中循環型の主要なIgMは5量体であり、6量体は全IgMのうちの5%以下である。5量体と6量体を構成するそれぞれのプロトマーの位置は構造的に同じである³⁴⁾。

3-2. 6量体化IgG (IgG₆) とIgMのFcプラットフォーム形成とC1複合体の結合

免疫グロブリンIgG1, IgG3, IgMが病原体などの抗原に結合すると、C1複合体が免疫グロブリンのFc部分に結合し補体古典経路を活性化する。IgG2の補体活性化能は弱い。IgG4, IgA, IgD, IgEは補体を活性化しない³²⁾。C1複合体はパターン認識分子であるgC1qドメインを6個もつ(図2B)が、C1qの1つのIgG Fc部分に対する親和性は非常に弱い(解離定数*K_d*約0.1 mM)¹⁶⁾。したがって、補体経路を活性化するためC1複合体がIgGに結合するには、IgGが多量体を形成しFc部分とC1qが複数で結合する必要がある。

IgG1とIgG3は次のような機序で補体C1複合体を活性化する(図6A-C, G-I)。IgG1とIgG3は固相化表面の抗原に結合する(図6A, G)と構造変化

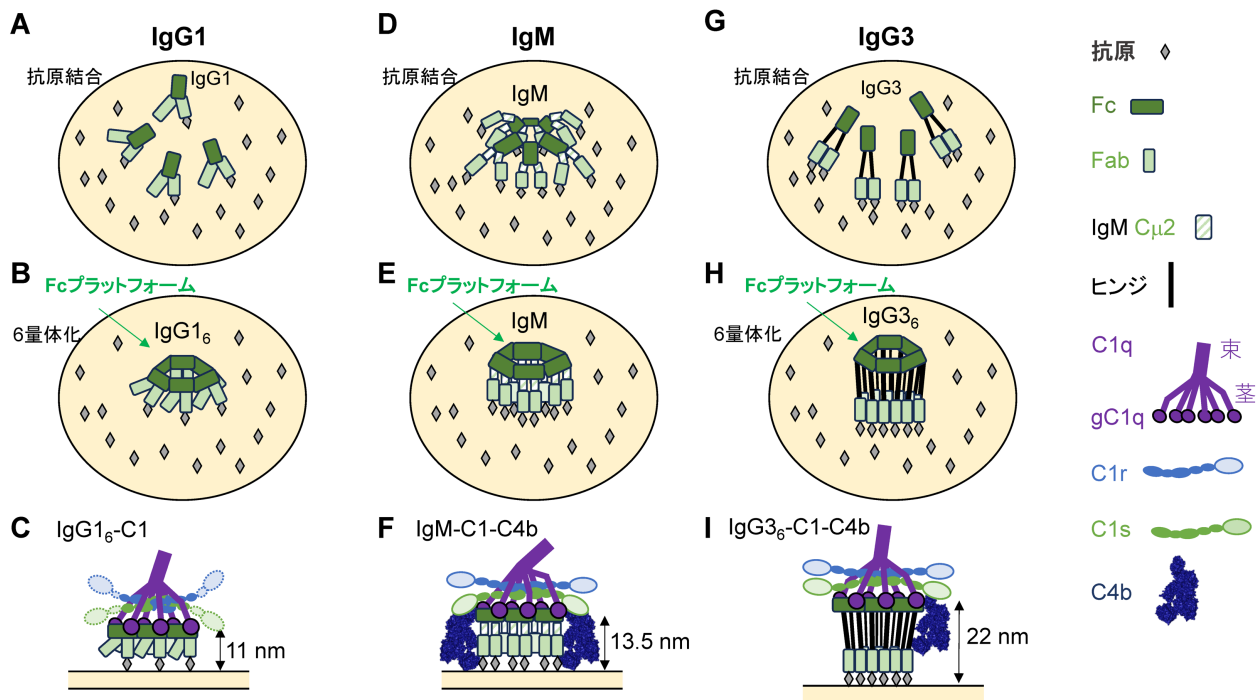


図6. 3種の免疫グロブリンの抗原抗体複合体とC1およびC4bの結合

(A) IgG1のリポソーム上抗原への結合。1つのFabフラグメントが抗原に結合する(1価の結合)。(B) 抗原に結合したIgG1の6量体化。IgG1₆はFabフラグメントとFc部分の間のヒンジ部で折れ曲がる。(C) IgG1₆-C1複合体¹⁷⁾。C1rとC1sのC末端領域CCP2-SPドメインは点線で示す。(D) 6量体IgMの構造。Fabフラグメントが放射状に周辺にあり、Fc部分がリング状に中央に位置する。(E) 6量体IgMのリポソーム上抗原への結合。固相表面の抗原に結合するとFabフラグメントとFc部分の間で折れ曲がる。2つのFabフラグメントがそれぞれ抗原に結合する(2価の結合)。(F) IgM-C1-C4b₂複合体¹⁸⁾。(G) IgG3のリポソーム上抗原への結合。2つのFabフラグメントが抗原に結合する(2価の結合)。(H) 抗原に結合したIgG3の6量体化。IgG3₆は長いヒンジ部で折れ曲がる。(I) IgG3₆-C1-C4b複合体¹⁹⁾。C4bはDNPをハプテンとしたリポソーム膜に結合できないので、膜から離れた位置でFabに結合している。

を起こし、Fab フラグメントと Fc 部分のつなぎ部分であるヒンジ部でホチキスの針のように折れ曲がり、Fc 部分を介して 6 量体 (IgG₆) を形成する (図 6B、H)。この 6 個の Fc 部分で構成される平面構造を Fc プラットフォームという。この構造変化により、Fc プラットフォームの C_H2 ドメイン上に C1 複合体の qC1q ドメインへの結合部位が露出する。これにより 1 つの Fc 部分に 1 つの gC1q ドメインが結合する。すなわち、1 つの Fc プラットフォームに 6 個の C1q ドメインが結合するようになる (図 6C、I)。また、5 量体もしくは 6 量体の IgM も固相化表面の抗原に結合すると IgG と同じように折れ曲がり、Fc プラットフォームを形成するとともに、Fc 部分の C_μ3 ドメイン上に gC1q ドメインへの結合部

位が露出し C1 複合体が結合できるようになる (図 6D-F)。C1 複合体中の C1q ドメインが Fc プラットフォームに結合すると、前述のような機序で C1r が活性化され補体古典経路が活性化される。

このように、免疫グロブリンは抗原に結合すると折れ曲がり C1 結合部位が露出し、結合した C1 により補体が活性化するが、この補体活性化の機序は立体構造から得られたものである。抗 HIV-1 gp120 抗体 IgG1-b12 は結晶中でヒンジ部で折れ曲がっており、Fc 部分は Fc プラットフォームを形成し 6 量体を形成していた (図 7A) ¹⁶⁾。この Fc プラットフォームの C_H2 ドメインに C1 複合体の qC1q ドメインが結合した立体構造が明らかになっている (図 7B) ^{16, 17)}。

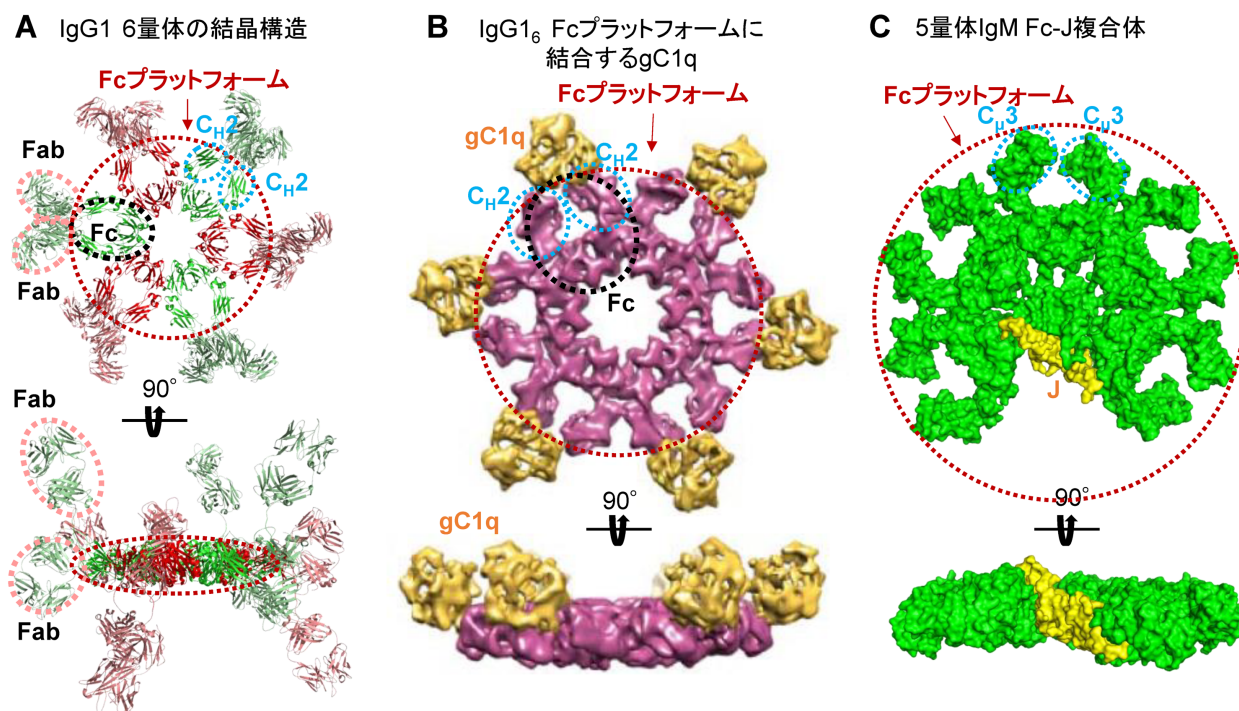


図 7. IgG と IgM の Fc プラットフォームの構造

(A) IgG の 6 量体の立体構造 (PDB 番号 1HZH)。抗 HIV-1 gp120 抗体 IgG1-b12 は結晶中で Fc 部分を介して 6 量体化し、Fc 部分が平面的な Fc プラットフォームを形成していた ¹⁶⁾。Fab フラグメントは溶液中では比較的自由的な方位を取りえると考えられる。(B) IgG1₆ Fc プラットフォーム-gC1q 複合体の立体構造 ¹⁷⁾。クライオ電子顕微鏡単粒子解析による。ピンク色 : Fc プラットフォーム、黄色 : gC1q。文献 17 (Ugurlar D et al., Science 359, 794-797 (2018)) より Fig.2D を著者と AAAS から許可を得て改変して転載。(C) 5 量体 IgM Fc-J 複合体の立体構造 (PDB 番号 7K0C) ³⁴⁾。クライオ電子顕微鏡単粒子解析法による。5 量体 IgM Fc: C_μ3-C_μ4-C_μ 尾部の 5 量体。黄緑色 : Fc 部分、黄色 : J 鎖。赤色点線 : Fc プラットフォーム、黒色点線 : プロトマーの 1 つの Fc 部分、水色点線 : IgG C_H2 ドメインと IgM C_μ3 ドメイン。

5 量体 IgM の C_μ3-C_μ4 ドメインと J 鎖の複合体の立体構造 (図 7C)³⁴⁾と、5 量体 IgM 全長と J 鎖の複合体の立体構造³⁷⁾から、IgM は膜上の抗原に結合すると C_μ2 と C_μ3 のドメインの境界がヒンジとして折れ曲がり、Fc 部分の C_μ3-C_μ4 ドメインから成る Fc プラットフォームを形成することが明らかになった (図 6E、図 7C)。IgM の全体の構造で重要なことは、中心部から放射状周辺部にかけて柔軟性が増している点である³⁷⁾。具体的には、C_μ3 ドメインは C_μ4 ドメインより自由度が高く、C_μ2 はより自由度が高く、2 本の Fab フラグメントは極めて自由度が高い。したがって、クライオ電子顕微鏡で得られた像の密度レベルを下げると C_μ2 ドメインや 2 本の Fab フラグメントが確認された。

ここで述べたように、補体の活性化は抗体が病原体などの固相化表面に結合し構造変化を起こし gC1q 結合部位が露出した場合だけに観察される。溶液中では IgG と IgM の構造変化が起こらないので qC1q 結合部位は露出せず、液相では補体古典経路は活性化されない。

3-3. IgG の多量体化と疾患

視神経脊髄炎 (Neuromyelitis optica, NMO) は中枢神経系の炎症性疾患である³⁸⁾。NMO はアストロサイトの水チャネルである 4 量体膜タンパク質アクアポリン-4 (aquaporin-4, AQP4) に対する自己抗体 (AQP4-IgG) により、補体依存性および補体非依存性の細胞傷害が生じ神経傷害を起こす^{38, 39)}。AQP4 は 2 つのアイソフォームがあり、N 末端の 22 残基を欠損する M23 アイソフォームと、22 残基を有する M1 アイソフォームがある。いずれも 4 量体を形成するが、M1 アイソフォームは細胞膜上で小さなクラスターを形成し、M23 アイソフォームは膜上で巨大なクラスター構造 OAPs (orthogonal arrays of tetrameric AQP4 particles) を形成する。AQP4 抗体は M23 OAP に対して、M1 アイソフォーム四量体より約 50 倍高い親和性を示し、強い補体活性化を惹起する。一方、血清の AQP4-IgG タイターと補体活性化は相関しない。そこで患者由来の組換え AQP4-IgG を用いた研究が行われ、AQP4 の細胞外領域を標的とする一群の AQP4 自己抗体が膜

上で多量体を形成することで補体古典経路を活性化し、補体依存性の細胞傷害を惹起することが明らかになった³⁸⁾。AQP4 自己抗体に変異を導入し細胞傷害能に対する影響を調べたところ、C1q の結合、もしくは IgG の C_H3 ドメインにおける Fc-Fc 相互作用 (Fc プラットフォームの形成) を増強させる変異体は C1q 結合とそれによる細胞傷害能を増強し、これらの作用を減弱させる変異は細胞傷害能を低下させた。また抗体の Fc-Fc 相互作用を阻害するペプチドは細胞傷害能を阻害した。これらの結果から、AQP4-IgG どうしが OAPs 上で Fc 部分を介して多量体を形成し、C1 複合体が結合するプラットフォームとなることで補体古典経路を効率良く活性化し、強い細胞傷害能を発揮すると考えられた³⁸⁾。

M1 アイソフォーム 4 量体の立体構造がクライオ電子顕微鏡法で決定され、さらに 2 種の自己抗体の Fab フラグメントとの複合体の立体構造も決定された³⁹⁾。これらの構造を用いて、M23 アイソフォーム 4 量体の立体構造モデルを作成し、AQP4 抗体の結合による M23 の構造変化を推定した。この知見は AQP4 への自己抗体の結合を阻害する低分子化合物やペプチド阻害剤の設計に繋がり、細胞傷害を最小限に抑える薬剤の開発に繋がると考えられる。

抗体を介した肺傷害は、輸血関連急性肺傷害、自己免疫性肺疾患、肺移植後の一次移植片機能不全で観察されるが、抗原抗体複合体が補体を活性化して肺傷害を誘導する機序は不明であった。Cleary らは肺微小血管におけるアロ抗体の沈着によって引き起こされる急性肺傷害のマウスモデルを用いて、MHC-クラス I 抗原に対するアロ抗体が 6 量体を形成し補体依存性の急性肺傷害を惹起することを示した⁴⁰⁾。すなわち、抗体のカルバミル化や Fc 部分の p.Lys439Glu 変異導入などで IgG の 6 量体化を阻害すると、アロ抗体による急性肺傷害が減少し、6 量体化を促進する Fc 部分の変異体は急性肺傷害が増大することを示した。C1q ノックアウトマウスでは急性肺傷害は軽減した。Fc 部分の 6 量体化阻害デコイ治療薬 (IgM 尾部と p.Leu309Cys 変異をもつヒト IgG1 Fc 部分の 6 量体) である CSL777、および Fc-Fc 相互作用部位近傍に結合して IgG 6 量体形成阻害能を有する *S. aureus* protein A 由来の SpA-B

のマウスへの投与は、いずれも急性肺傷害を軽減し肺傷害より保護した。このように、生体内で抗原に結合した IgG 抗体が多量体化し補体 C1 を活性化させ、血管内皮細胞傷害を惹起し組織傷害を引き起こすことが示された。これらの結果より、アロ抗体によって引き起こされる補体依存性臓器傷害に対する新しい治療法として、IgG の 6 量体化を阻害し補体活性化を低減する機序が考えられるだろう。

3-4. 立体構造から見る抗原抗体複合体による補体古典経路の活性化

3-4-1. 巨大タンパク質複合体の立体構造解析法：クライオ電子顕微鏡

これまでタンパク質の立体構造の多くは X 線結晶構造解析法により決定されてきたが、膜タンパク質や複雑な分子の解析は難しかった。近年、クライオ電子顕微鏡を用いた構造解析法が飛躍的に進歩を遂げ、2017 年にはノーベル化学賞が「クライオ電子顕微鏡法の開発」に与えられた。タンパク質の立体構造データベースの登録数全体に占めるクライオ電子顕微鏡解析法での解析数の割合は年々増加している。

クライオ電子顕微鏡解析は、水溶液試料を「グリッド」上に薄い層として急速凍結して電子線をあてて拡大像を取得し、これを多数平均化して S/N をあげて 3 次元像を再構成する方法で、試料が少なくすみ、結晶化の必要がなく、大きい分子も解析できるなどの利点がある。電子線検出器の感度と画像処理技術が飛躍的に進んだ。クライオ電子顕微鏡の単粒子解析法では、ランダムな方位にある二次元の粒子像のなかから似たものを探してクラス分けして平均化し、それらから三次元像を再現する⁴¹⁾。特にこの方法では、X 線結晶構造解析と同じ程度の原子分解能の構造が得られることも珍しくなくなった。クライオ電子線トモグラフィー法では、急速凍結した試料を連続的に傾斜して多数の撮影像を取得することで、単一の対象物から三次元構造を得ることができる。単粒子解析法ほどの高い分解能は得られないことが多いが、均一でないタンパク質の超巨大複合体や細胞内のさまざまな構造をタンパク質のドメインが識別できる程度の分解能で観察でき、X 線結晶構造解析などで決定された立体構造を当てはめて議

論することが可能となった⁴²⁾。これらの手法を用いることにより、これまでの X 線結晶構造解析法では困難だった巨大タンパク質複合体の立体構造が次々と明らかになっている。

最近、本法を用いて分子量がメガダルトン級の補体の超巨大タンパク質複合体である IgG1₆-C1 複合体、IgG3₆-C1-C4b 複合体、IgM-C1-C4b₂ 複合体の立体構造解析が相次いで報告された¹⁷⁻¹⁹⁾。

3-4-2. 6 量体化 IgG1-C1 複合体の立体構造

IgG1₆ に C1 が結合した複合体 (IgG1₆-C1 複合体：分子量約 1.7 MDa) の構造が、クライオ電子顕微鏡を用いて解明された (図 8A)¹⁷⁾。本研究ではハプテンとしてジニトロフェノール (DNP、分子量 184 Da) をもつリポソームに anti-DNP IgG1 抗体と C1 を加え、リポソーム表面の全体に IgG1₆-C1 複合体を形成させ、電子線トモグラフィー法で立体構造を解析した (図 8A 左)。また、6 量体を形成しやすい変異を導入した IgG1 を用いて、溶液中の IgG1₆-C1 複合体を単粒子解析法で解析した (図 8A 右)¹⁷⁾。得られたクライオ電子顕微鏡データはそれ自体で分子構造モデルを構築する分解能を持たなかったが、既知の結晶構造を当てはめることにより C1q と C1r₂s₂ および IgG1₆ との相互作用が明らかにされた (図 8A 右)。決定された IgG1₆-C1 複合体の立体構造の模式化した図も示した (図 6C)。以下、模式図を用いて彼らの実験結果を紹介する。

IgG1₆-C1 複合体と C1 単独の構造を比べると、C1 が抗体に結合すると、C1q の腕が凝縮し、C1r₂s₂ の再配置が起こり、C1q の束構造が傾くことが判明した¹⁷⁾。IgG1₆-C1 複合体では、C1q の束構造は垂直軸から 15°傾いて上部に突き出し、この束構造から 6 本のコラーゲン様の茎が円錐形で下方に伸び、その先に球状の gC1q が位置し、抗体 Fc 部分の C_H2 ドメインに結合していた (図 8A 右)¹⁷⁾。6 本の茎はそれぞれ C1r と C1s と接触しており、2 本は顕著に曲がっていた。C1r₂s₂ は N 末端の 3 つのドメイン (CUB1-EGF-CUB2) が図 4D に示すような積層型構造を取ることが示された^{18, 19)}。C 末端の CCP2-SP ドメインの密度は観察されなかった。C1r と C1s の CCP2-SP ドメインは C1q の 6 本の茎の円錐形の外

に突き出していたので、C1r は隣の C1 複合体の C1r で活性化することを示唆した (図 6C)¹⁷⁾。活性化した C1r は近傍の C1s を活性化し、C1s は C4 を切断する。後のクライオ電子顕微鏡による解析では、IgG1₆-C1 複合体には 1 分子の C4b が結合していた¹⁹⁾。

IgG1 は Fc 部分の CH2 ドメイン内の C1q 結合部位 (Ala327-Leu-Pro-Ala-Pro331 配列) を介して qC1q に結合する。この C1q 結合配列は IgG 抗体で露出しているが、前述のように単独では親和性が低いため十分に C1 を結合できない。クライオ電子顕微鏡による解析により Fc プラットフォームと C1q の詳細な結合様式が明らかになった (図 7B)¹⁷⁾。これまで C1 との結合に関わるとされていた CH2 ドメインの Lys322 は C1q の C 鎖 Asp195 に結合していた。これらの結合に関わる残基に変異を導入すると

C5b-9 による補体依存性細胞傷害能が大きく低下した。IgG が補体古典経路を活性化するには、IgG がクラスター化し多価で C1 と結合し複合体を形成することの重要性が改めて示された。

3-4-3. 抗原結合 IgM-C1 複合体の立体構造

3-4-3-1. リポソーム上の IgM-C1 複合体の構造

CD52 の抗原決定基アナログペプチド (ミモトープ) をコレステロールに結合させた CD52-コレステロールハプテンを持つリポソームに、ラット抗 CD52 IgM 抗体とヒト血清を添加し、クライオ電子顕微鏡電子線トモグラフィー法を用いて像を取得したところ、IgG1₆-C1 複合体の場合より構造的に均質な IgM-C1 複合体像を得ることができた (図 8B)¹⁸⁾。リポソーム表面に結合した 5 量体および 6 量体の IgM-C1 複合体は、IgM、C1q、C1r₂s₂ だけでなく

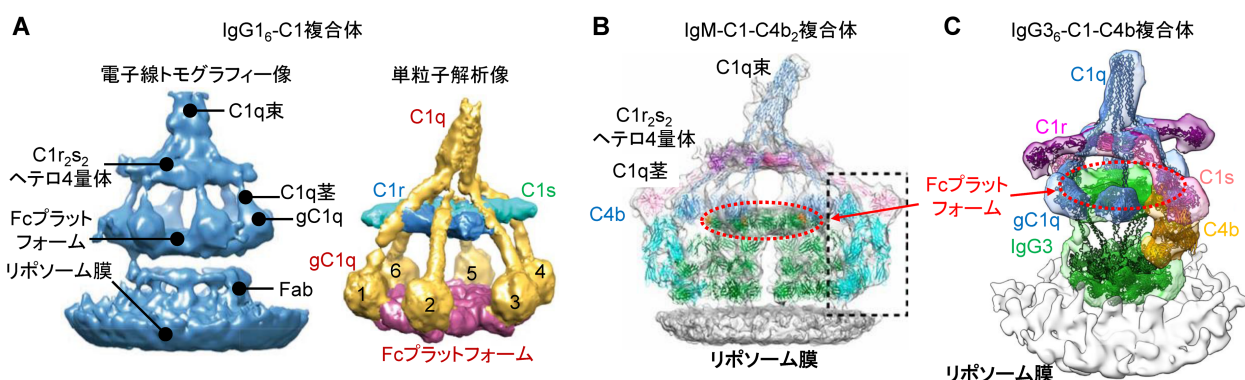


図 8. クライオ電子顕微鏡による抗原抗体-C1 複合体の立体構造

(A) 膜上の抗原に結合した IgG1₆-C1 複合体のクライオ電子線トモグラフィー像 (左) と単粒子解析法により得られた像 (右)¹⁷⁾。3 層構造 (C1r₂s₂、gC1q が結合した Fc プラットフォーム、リポソーム膜) が確認できる。図は文献 17 (Ugurlar D et al., Science 359, 794-797 (2018)) より Fig.1C および Fig.2C を著者と AAAS から許可を得て改変して転載。(B) 膜上の抗原に結合した 6 量体 IgM-C1-C4b₂ 複合体のクライオ電子線トモグラフィー像¹⁸⁾。得られたマップ (薄いグレー) に各構成分子の既知の結晶構造を組み込み、複合体全体の構造モデルが構築されている。四角点線内は結合した C4b を示し、チオエステルドメインがリポソーム膜に結合する様子が観察される。図は文献 18 (Sharp TH et al., Proc Natl Acad Sci 116(24), 11900-11905 (2018)) より Fig.5A を許可を得て改変して転載。(C) 膜上の抗原に結合した IgG3₆-C1 複合体のクライオ電子線トモグラフィー像¹⁹⁾。得られた密度マップに IgG3 と C1 および C4b の既知の結晶構造を当てはめている。IgG3 の 2 つの Fab フラグメントはそれぞれリポソーム膜上の抗原に結合し密に秩序だてて整列していた。図は文献 19 (Abendstein L et al. Nat Commun 14:4027 (2023)) より Fig.3e を Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.) に従い改変して転載。

C4b も結合していた。彼らが密度マップ上に構築した構造モデル (図 8B) を分かりやすく模式化した図を示す (図 6F)。以下、模式図を用いてクライオ電子顕微鏡解析より明らかになった IgM、C1 および C4b の相互作用の詳細を紹介する。

溶液中の 6 量体 IgM は 6 個のプロトマーが放射状に位置する。IgM は 10 個または 12 個の自由度の高い Fab フラグメントを持ち、IgM-C1 複合体ではすべての Fab フラグメントが表面抗原に結合していた (図 6D)。抗原に結合した IgM は階層構造を示し、最上段は Fc プラットフォーム ($C_{\mu}3$ - $C_{\mu}4$ ドメイン) で、その下に $C_{\mu}2$ ドメインと Fab フラグメントが続く、表面抗原に結合していた (図 6E)¹⁸⁾。IgM の Fc プラットフォームは IgG1₆ と同様の構造であった。IgM Fc 部分の $C_{\mu}3$ ドメインには C1q の結合部位 (Asp432-Leu-Pro-Ser-Pro436 配列) がある。IgM が抗原に結合するとこの部位が Fc プラットフォームの端に露出し¹⁸⁾、C1 が Fc プラットフォームに結合できるようになり補体経路が活性化する (図 6F)。

3-4-3-2. C1 の IgM への結合と C1 活性化

6 量体 IgM-C1 複合体の密度マップから、C1 複合体のすべての構成要素である C1qr₂s₂ の密度が明らかになった (図 8B)¹⁸⁾。C1 の 6 個の gC1q は Fc プラットフォームを構成する各プロトマーの $C_{\mu}3$ ドメインペアに 1:1 で結合していた。C1r₂s₂ は前述の積層型構造モデル (図 4D)¹⁴⁾ とよく一致した構造を取っていた。C1r と C1s の SP ドメインは C1q の 6 本の茎から突き出しており、C1s の SP ドメインは C4b に向かって屈曲し、C1s による C4 の切断をうまく説明した (図 8B)。さらに C1s の SP ドメインは Fab フラグメントおよび gC1q と相互作用していた。C1 の頭頂部の束構造は IgG1₆-C1 複合体や IgG3₆-C1 複合体と比べ最も斜めになっていた (図 8)。

3-4-3-3. IgM-C1 複合体に結合した C4b

C4 と C4b は単独の結晶構造が報告されており⁴³⁾、それぞれ C3 および C3b とよく似た立体構造を取ることが分かっている。C3 と C3b の立体構造は本誌で解説した⁴⁴⁾。C4 は C1s で切断されて C4b に転換

する際に、チオエステルドメイン内の反応性の高いチオエステル結合を露出する。このチオエステル結合は自発的に水解するか、ごく近傍のアミノ基もしくは水酸基に反応して共有結合する (図 1)。

粒子像の分類の結果、5 量体 IgM-C1 複合体には 1 分子または 2 分子の C4b がリポソーム膜上の抗原ペプチドに垂直に結合し、6 量体 IgM-C1 複合体には 2 分子の C4b が結合する構造が得られた (図 8B)¹⁸⁾。いずれの場合でも、C1q の 1 本の束構造は C4b が結合する側に傾いており、2 分子の C4b が結合している場合は強い密度を持つ C4b の側に傾いていた。C4b が結合していない IgM-C1 複合体には突き出している C1s の CCP1-CCP2-SP ドメインは見られなかった。したがって、C1s のこれらのドメインは C4b と相互作用しない場合は柔軟であることを示しており、これは IgG1₆-C1 複合体で観察された知見と一致していた¹⁷⁾。IgM-C1-C4b 複合体では、C4b は gC1q ドメイン、C1s の CCP1-CCP2 ドメインと SP ドメイン、IgM の Fab フラグメントと相互作用していた (図 8B)。しかし、C1r との相互作用は見られなかった。

3-4-4. IgG3₆-C1 複合体の立体構造

3-4-4-1. 抗原結合 IgG3 Fab フラグメントの秩序化された整列

IgG3₆-C1 複合体の立体構造が IgG1₆-C1 複合体と比較しながら報告された (図 8C)¹⁹⁾。抗原抗体複合体の解析のため、ハプテンとして DNP をもつリポソームに anti-DNP IgG1 抗体もしくは anti-DNP IgG3 抗体を結合させ、これらの抗原抗体複合体をクライオ電子線トモグラフィー法で解析した¹⁹⁾。得られた密度マップ上に構築した構造モデル (図 8C) に基づいて模式化した図を示す (図 6I)。IgG3 抗体と IgG1 抗体では、リポソーム DNP への結合の違いが観察された。

IgG3 抗体はリポソーム抗原に結合すると 6 量体化し、IgG3₆ の 12 個の Fab フラグメントは密に秩序だてて整列し、すべての Fab フラグメントが抗原に結合していた (2 価の結合) (図 6H、図 8C)¹⁹⁾。一方、IgG1 抗体はリポソーム表面の抗原に多数結合し凝集塊も見られ、6 量体化した IgG1 も観察され

た。しかし、IgG1 の Fab フラグメントには秩序化した構造は見られず、2 つの Fab フラグメントのうちの 1 つを使って抗原表面に結合し、残りの 1 つの Fab フラグメントは抗原に結合しなかった (1 価の結合) (図 6B)。このように、抗原に結合した IgG3 と IgG1 の Fab フラグメントの様子は大きく異なっていた。IgG3 と IgG1 の Fab フラグメントのアミノ酸配列はわずか 3 残基しか異なっておらず、これらはいずれも Fab フラグメントの整列に影響を与える部位ではなかった。したがって、IgG3 の Fab フラグメントの秩序だった整列は、長いヒンジ部により 2 つの Fab フラグメントに抗原結合への自由度が与えられた結果であろう。IgG3 の Fab フラグメントは IgG1 より密に秩序だって抗原上に整列するので、IgG3 は IgG1 より病原体をより効率的に覆い囲み中和できると考えられる。

3-4-4-2. IgG3₆ の高い位置にある Fc プラットフォームによる補体活性化

IgG1₆ と IgM の 6 角形の Fc プラットフォームは、リポソーム表面からそれぞれ 11 nm と 13.5 nm の位置にある (図 6C、F) ^{16, 18)}。一方、IgG3₆ の Fc プラットフォームも 6 角形であり、今回の解析でリポソーム表面から 22 nm の位置にあることが判明した (図 6I) ¹⁹⁾。高い位置にある IgG3₆ Fc プラットフォームは病原体の細胞膜上などで IgG1₆ Fc プラットフォームより露出度が高い。補体成分のオプソニン化は C3b とその分解産物の iC3b が病原体などに共有結合することで行われるが (図 1)、IgG3₆ の Fc プラットフォームは C3b/iC3b より高い。したがって、オプソニン化された膜上でも、IgG3₆ Fc プラットフォームは C1 複合体や食細胞に発現している Fcγ レセプターへ結合能を示す。一方、IgG1₆ の Fc プラットフォームはオプソニン化補体成分 C3b/iC3b の高さと同程度である。

3-4-4-3. IgG3₆-C1 複合体中の C1 の構造

IgG3₆-C1 複合体の C1 と Fc プラットフォームとの結合構造は IgG1₆-C1 複合体や IgM-C1 複合体と非常によく似ていた (図 8)。IgG3 は IgG1 より C1q が結合しやすく、C4 沈着および膜侵襲複合体の形成

もより効率的であった。IgG3₆-C1 複合体の C1q の頂上の 1 本の束は IgG1₆ や IgM の場合より直立していた (図 8)。C1r₂s₂ の N 末端ドメインは積層構造を成し、C1q の 6 本の茎の内側に位置していた。2 つの C1r 分子の C 末端 SP ドメインは C1q の茎の外側にあり、リポソーム膜に平行に配向していた。1 つの C1s 分子の SP ドメインは Fc プラットフォームに向かって下向きに配向して C4b と相互作用し、もう 1 本は C1r SP ドメインに近い位置に配置していた (図 8C)。

3-4-4-4. C4b の IgG3₆-C1 複合体への結合

IgG3 で被われた抗原リポソームに血清を添加したところ、抗原抗体複合体に結合する C1 複合体と C4b の結合が観察された (図 6I、図 8C) ¹⁹⁾。IgG3₆-C1-C4b 複合体では、C4b はリポソーム膜から離れて、IgG3 のヒンジ部と Fab フラグメントにある複数の Ser/Thr 残基の水酸基、および Fc 部分の Lys 残基のアミノ基に共有結合していた (図 8C) ¹⁹⁾。IgG1-C1-C4b 複合体においても、C4b は Fc 部分の同位置にある Lys 残基に共有結合していた。一方で C4b が共有結合していた Ser/Thr 残基のうちの 2 残基は IgG3 に特有のヒンジ部に位置し IgG1 にはない。これらの C4b が結合する残基を考えると、IgG3 を基にした免疫治療薬の設計や開発では、ヒンジ部の長さや水酸基をもつアミノ酸残基を考慮する必要があるかもしれない。本研究では抗原として水酸基やアミノ基を持たない DNP をハプテンとして用いたので、C4b は抗原に結合することができない。こういった制限があったため C4b は IgG に共有結合したのかもしれない

4. おわりに

抗体による補体 C1 複合体の活性化の機序を立体構造から解説した。ここで述べたクライオ電子顕微鏡の解析は、リポソーム膜上に人工的な抗原 (DNP やミモトープ) を密に提示させた実験系を用いている。この固相化した抗原に、IgG や IgM が結合し構造変化を起こして Fc プラットフォームを形成し、それに C1 複合体が結合して補体系が活性化される。こういった抗体の構造変化は、細菌の細胞壁上の多

糖体などでも起こると思われる。最近になり、IgGの多量体形成は自己免疫疾患において疾患発症に関わることが示された³⁸⁻⁴⁰⁾。抗体の多量体化の阻害は病態を軽減し、促進は病態を誘発すると発表された⁴⁰⁾。このように、ある種の病態下では抗原に結合したIgG抗体が多量体化し補体古典経路を活性化させ、細胞や組織の傷害を引き起こすことが示された。抗体の多量体化を阻害する低分子化合物などの薬剤は補体依存性の細胞傷害を抑制し疾患の治療に役立つ可能性を示している。

[利益相反]

本稿に関わる著者のCOI開示を以下に行う。植田康敬 講演謝礼(サノフィ株式会社)、研究費(中外製薬)。

[文献]

- 1) Gaboriaud C, Ling WL, Thielens NM, Bally I, Rossi V. Deciphering the fine details of C1 assembly and activation mechanisms: "mission impossible"? *Front Immunol.* 2014; 5: 565.
- 2) Thielens NM, Tedesco F, Bohlson SS, Gaboriaud C, Tenner AJ. C1q: A fresh look upon an old molecule. *Mol Immunol.* 2017; 89: 73-83.
- 3) Lu J, Kishore U. C1 complex: an adaptable proteolytic module for complement and non-complement functions. *Front Immunol.* 2017; 8: 592.
- 4) Reid KBM. Complement component C1q: historical perspective of a functionally versatile, and structurally unusual, serum protein. *Front Immunol.* 2018; 9: 764.
- 5) Villiers CL, Arlaud GJ, Colomb MG. Domain structure and associated functions of subcomponents C1r and C1s of the first component of human complement. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985; 82(13): 4477-81.
- 6) Gaboriaud C, Rossi V, Bally I, Arlaud GJ, Fontecilla-Camps JC. Crystal structure of the catalytic domain of human complement c1s: a serine protease with a handle. *EMBO J.* 2000; 19(8): 1755-65.
- 7) Budayova-Spano M, Lacroix M, Thielens NM, Arlaud GJ, Fontecilla-Camps JC, Gaboriaud C. The crystal structure of the zymogen catalytic domain of complement protease C1r reveals that a disruptive mechanical stress is required to trigger activation of the C1 complex. *EMBO J.* 2002; 21(3): 231-9.
- 8) Budayova-Spano M, Grabarse W, Thielens NM, Hillen H, Lacroix M, Schmidt M, et al. Monomeric structures of the zymogen and active catalytic domain of complement protease C1r: further insights into the C1 activation mechanism. *Structure.* 2002; 10(11): 1509-19.
- 9) Gaboriaud C, Juanhuix J, Gruez A, Lacroix M, Darnault C, Pignol D, et al. The crystal structure of the globular head of complement protein C1q provides a basis for its versatile recognition properties. *J Biol Chem.* 2003; 278(47): 46974-82.
- 10) Gregory LA, Thielens NM, Arlaud GJ, Fontecilla-Camps JC, Gaboriaud C. X-ray structure of the Ca²⁺-binding interaction domain of C1s. Insights into the assembly of the C1 complex of complement. *J Biol Chem.* 2003; 278(34): 32157-64.
- 11) Kardos J, Harmat V, Pallo A, Barabas O, Szilagyi K, Graf L, et al. Revisiting the mechanism of the autoactivation of the complement protease C1r in the C1 complex: structure of the active catalytic region of C1r.

- Mol Immunol. 2008; 45(6): 1752-60.
- 12) Venkatraman Girija U, Gingras AR, Marshall JE, Panchal R, Sheikh MA, Harper JA, et al. Structural basis of the C1q/C1s interaction and its central role in assembly of the C1 complex of complement activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110(34): 13916-20.
 - 13) Perry AJ, Wijeyewickrema LC, Wilmann PG, Gunzburg MJ, D'Andrea L, Irving JA, et al. A molecular switch governs the interaction between the human complement protease C1s and its substrate, complement C4. *J Biol Chem*. 2013; 288(22): 15821-9.
 - 14) Mortensen SA, Sander B, Jensen RK, Pedersen JS, Golas MM, Jensenius JC, et al. Structure and activation of C1, the complex initiating the classical pathway of the complement cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017; 114(5): 986-91.
 - 15) Almitairi JOM, Venkatraman Girija U, Furze CM, Simpson-Gray X, Badakshi F, Marshall JE, et al. Structure of the C1r-C1s interaction of the C1 complex of complement activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018; 115(4): 768-73.
 - 16) Diebolder CA, Beurskens FJ, de Jong RN, Koning RI, Strumane K, Lindorfer MA, et al. Complement is activated by IgG hexamers assembled at the cell surface. *Science*. 2014; 343(6176): 1260-3.
 - 17) Ugurlar D, Howes SC, de Kreuk BJ, Koning RI, de Jong RN, Beurskens FJ, et al. Structures of C1-IgG1 provide insights into how danger pattern recognition activates complement. *Science*. 2018; 359(6377): 794-7.
 - 18) Sharp TH, Boyle AL, Diebolder CA, Kros A, Koster AJ, Gros P. Insights into IgM-mediated complement activation based on in situ structures of IgM-C1-C4b. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019; 116(24): 11900-5.
 - 19) Abendstein L, Dijkstra DJ, Tjokrodirjo RTN, van Veelen PA, Trouw LA, Hensbergen PJ, et al. Complement is activated by elevated IgG3 hexameric platforms and deposits C4b onto distinct antibody domains. *Nat Commun*. 2023; 14(1): 4027.
 - 20) Kilchherr E, Hofmann H, Steigemann W, Engel J. Structural model of the collagen-like region of C1q comprising the kink region and the fibre-like packing of the six triple helices. *J Mol Biol*. 1985; 186(2): 403-15.
 - 21) Madison EL, Kobe A, Gething MJ, Sambrook JF, Goldsmith EJ. Converting tissue plasminogen activator to a zymogen: a regulatory triad of Asp-His-Ser. *Science*. 1993; 262(5132): 419-21.
 - 22) Ivanov I, Matafonov A, Sun MF, Cheng Q, Dickeson SK, Verhamme IM, et al. Proteolytic properties of single-chain factor XII: a mechanism for triggering contact activation. *Blood*. 2017; 129(11): 1527-37.
 - 23) Miyata T, Horiuchi T. Biochemistry, molecular genetics, and clinical aspects of hereditary angioedema with and without C1 inhibitor deficiency. *Allergol Int*. 2023; 72(3): 375-84.
 - 24) Zwarthoff SA, Widmer K, Kuipers A, Strasser J, Ruyken M, Aerts PC, et al. C1q binding to surface-bound IgG is stabilized by C1r(2)s(2) proteases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021; 118(26): e2102787118.
 - 25) Tschopp J, Villiger W, Fuchs H, Kilchherr E, Engel J. Assembly of subcomponents C1r and

- C1s of first component of complement: electron microscopic and ultracentrifugal studies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980; 77(12): 7014-8.
- 26) Bally I, Rossi V, Lunardi T, Thielens NM, Gaboriaud C, Arlaud GJ. Identification of the C1q-binding sites of human C1r and C1s: a refined three-dimensional model of the C1 complex of complement. *J Biol Chem*. 2009; 284(29): 19340-8.
 - 27) Mortensen SA, Sander B, Jensen RK, Pedersen JS, Golas MM, Thiel S, et al. Models of the complement C1 complex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018; 115(17): E3866.
 - 28) Almitairi JOM, Venkatraman Girija U, Furze CM, Simpson-Gray X, Badakshi F, Marshall JE, et al. Reply to Mortensen et al.: The zymogen form of complement component C1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018; 115(17): E3867-E8.
 - 29) West EE, Woodruff T, Fremeaux-Bacchi V, Kemper C. Complement in human disease: approved and up-and-coming therapeutics. *Lancet*. 2024; 403(10424): 392-405.
 - 30) Roth A, Barcellini W, D'Sa S, Miyakawa Y, Broome CM, Michel M, et al. Sutimlimab in cold agglutinin disease. *N Engl J Med*. 2021; 384(14): 1323-34.
 - 31) Roth A, Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Jilma B, Michel M, et al. Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: results of the randomized placebo-controlled phase 3 CADENZA trial. *Blood*. 2022; 140(9): 980-91.
 - 32) Janeway's 免疫生物学 原書第 9 版: 南江堂; 2019.
 - 33) Damelang T, Brinkhaus M, van Osch TLJ, Schuurman J, Labrijn AF, Rispens T, et al. Impact of structural modifications of IgG antibodies on effector functions. *Front Immunol*. 2023; 14: 1304365.
 - 34) Li Y, Wang G, Li N, Wang Y, Zhu Q, Chu H, et al. Structural insights into immunoglobulin M. *Science*. 2020; 367(6481): 1014-7.
 - 35) Hiramoto E, Tsutsumi A, Suzuki R, Matsuoka S, Arai S, Kikkawa M, et al. The IgM pentamer is an asymmetric pentagon with an open groove that binds the AIM protein. *Sci Adv*. 2018; 4(10): eaau1199.
 - 36) Oskam N, den Boer MA, Lukassen MV, Ooijevaar-de Heer P, Veth TS, van Mierlo G, et al. CD5L is a canonical component of circulatory IgM. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023; 120(50): e2311265120.
 - 37) Chen Q, Menon R, Calder LJ, Tolar P, Rosenthal PB. Cryomicroscopy reveals the structural basis for a flexible hinge motion in the immunoglobulin M pentamer. *Nat Commun*. 2022; 13(1): 6314.
 - 38) Soltys J, Liu Y, Ritchie A, Wemlinger S, Schaller K, Schumann H, et al. Membrane assembly of aquaporin-4 autoantibodies regulates classical complement activation in neuromyelitis optica. *J Clin Invest*. 2019; 129(5): 2000-13.
 - 39) Gupta M, Khandelwal NK, Nelson A, Hwang P, Pourmal S, Bennett JL, et al. Structural basis of aquaporin-4 autoantibody binding in neuromyelitis optica. *bioRxiv*. 2024.
 - 40) Cleary SJ, Seo Y, Tian JJ, Kwaan N, Bulkley DP, Bentlage AE, et al. IgG hexamers initiate complement-dependent acute lung injury. *J Clin Invest*. 2024; 134(11): e178351.
 - 41) 橋本翼, 横山武司, 田中良和. クライオ電子顕微鏡単粒子解析の実際、試料調製から画像解析

- まで. 日本結晶学会誌. 2021; 63: 89-96.
- 42) 柳澤春明, 吉川雅英. クライオ電子線トモグラフィ法の実際. 日本結晶学会誌. 2021; 63: 184-8.
- 43) Mortensen S, Kidmose RT, Petersen SV, Szilagyi A, Prohaszka Z, Andersen GR. Structural basis for the function of complement component C4 within the classical and lectin pathways of complement. *J Immunol.* 2015; 194(11): 5488-96.
- 44) 武田壮一, 宮田敏行. 立体構造から見る補体因子 C3、その活性化と制御機構. 補体. 2023; 60(2): 132-52.
- 45) Gaboriaud C, Frachet P, Thielens NM, Arlaud GJ. The human C1q globular domain: structure and recognition of non-immune self ligands. *Front Immunol.* 2012; 2: 92.

補体関連疾患としての寒冷凝集素症

植田 康敬¹⁾¹⁾大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

Cold agglutinin disease as a complement-mediated disease

Yasutaka Ueda¹⁾¹⁾Department of Hematology and Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine

[要旨]

寒冷凝集素症（CAD）は、体温以下で赤血球抗原に反応する冷式抗体（寒冷凝集素）により引き起こされる自己免疫性溶血性貧血の一種である。末梢循環不全と補体による血管外・内容血を特徴とし、貧血や血栓症のリスクを伴う。CAD の原因となる寒冷凝集素は主に IgM で、赤血球上の I/i 抗原を認識する。CAD の病態には補体古典経路の活性化が深く関与しており、これが溶血や血栓症のリスクにつながる。治療の基本は保温だが、重症例には薬物療法が必要となり、B 細胞を標的とした治療や、補体を標的としたスチムリマブなどの新規治療薬が開発されている。スチムリマブは補体 C1s を阻害し、CAD の貧血や倦怠感を改善する効果が臨床試験で示されたが、末梢循環不全には効果がない。また、投与継続の必要性や効果不十分例の存在など、課題も残されている。CAD の治療は進歩したが、病態のさらなる解明と新たな治療法の開発が求められている。

[Abstract]

Cold agglutinin disease (CAD) is a type of autoimmune hemolytic anemia caused by cold-reactive antibodies (cold agglutinins) that react with red blood cell antigens at temperatures below body temperature. CAD is characterized by peripheral circulatory disturbance and complement-mediated extra- and intravascular hemolysis, accompanied by a risk of thrombosis. The cold agglutinins causing CAD are primarily immunoglobulin M, recognizing I/i antigens on red blood cells. CAD has recently been recognized as a type of monoclonal gammopathy.

The pathogenesis of CAD involves significant activation of the classical complement pathway, leading to risks of hemolysis and thrombosis. While the basic treatment involves keeping the patient warm, severe cases require pharmacological intervention. New treatments have been developed, including agents targeting B cells and sutimlimab targeting complement.

Sutimlimab inhibits complement C1s and has shown efficacy in clinical trials for improving anemia and fatigue in CAD patients, but is ineffective against peripheral circulatory insufficiency. Remaining

challenges include the need for continuous administration and the fact that some cases show insufficient response. Although CAD treatment has advanced, further elucidation of the pathogenesis and the development of new therapies are required. Future research is expected to improve quality of life and prognosis for patients.

[キーワード] 寒冷凝集素症、寒冷凝集素症候群、Cold agglutinin disease、古典経路、スチムリマップ

[はじめに]

寒冷凝集素症 (Cold agglutinin disease) は自己免疫性溶血性貧血 (Autoimmune hemolytic anemia: AIHA) のうち 15~30%を占め、体温以下で赤血球抗原に反応する冷式抗体により惹き起こされる。末梢循環不全と補体による血管外を主体とした溶血を特徴とし、貧血のほか血栓症のリスクが知られている¹⁾。

本稿では CAD の病態と補体の関与、抗補体薬の治療の進歩と、今後の課題について述べる。

[寒冷凝集素症と寒冷凝集素症候群]

AIHAはその抗体の温度作動域により、体温(37℃)で反応する温式と、体温以下で反応する冷式に分けられる。冷式はさらに寒冷凝集素症 (Cold agglutinin disease: CAD) と発作性寒冷ヘモグロビン尿症 (Paroxysmal cold hemoglobinuria: PCH)に分けられるが、その違いは病態を惹き起こす原因抗体の違いによる。CADの原因となる抗体は寒冷凝集素と呼ばれ、古くから研究の対象とされてきた。

CADのうち、原疾患を持たないものは原発性(特発性)CAD、なんらかの疾患に伴うものは二次性CADと呼ばれていた。しかし近年、原発性CADとされる患者の多くで、これまでに知られているリンパ腫とは異なるクローン性のB細胞の増殖が見られることが明らかとなり²⁻⁴⁾、WHO分類第5版におい

て単クローン性免疫グロブリン血症の一種として記載されるに至った⁵⁾。寒冷凝集素症 (CAD) とだけ記載した場合はこうしたリンパ増殖性疾患を指し、続発性に CAD となった疾患群を寒冷凝集素症候群 (Cold agglutinin syndrome: CAS) とすることが提唱されている⁶⁻⁹⁾。

[寒冷凝集素 (Cold agglutinin: CA)]

低温 (0~4℃) で自己あるいはO型赤血球を凝集させる自己抗体で、ほとんどがIgMからなる。CAが認識する抗原は1) Ii抗原、2) Pr、Sa抗原、3) Sia-11, Sia-b1, Sia-1b1抗原の3つのグループに分けられるが、多くの症例では赤血球上の糖鎖であるI/i抗原を認識する。I/i抗原はN-アセチルラクトサミンの繰り返し配列からなる多糖類が、直鎖状(i抗原)あるいは分岐鎖状(I抗原)に結合したもので、赤血球膜上のBand3蛋白やグリコフォリン、様々な膜糖タンパク質に結合して発現している。胎児や新生児の赤血球ではi抗原が主に認められるが、生後12~20ヶ月すると成人同様ほとんどが分岐したI抗原となる¹⁰⁾。この分岐にはglucosaminyl(N-acetyl) transferase 2遺伝子(*GCNT2*)が関与しており、変異を持つ家系では成人となっても赤血球上にi抗原が認められ、先天性の白内障を来すことが報告されている¹¹⁾。原発性のCADの場合、CAはモノクローナルIgMでκ鎖のものからなりI抗原

		CAD	LPL/WM	MZLの骨髄への2次浸潤
組織像	骨髄浸潤像	骨髄実質内での結節形成	骨髄実質内での結節形成、骨髄間質、傍骨梁域、血管内への浸潤など多様	骨髄実質内での結節形成/ 骨髄の血管内への浸潤
	細胞学的特徴	核が丸い小リンパ球（時に大型）。形質細胞は典型的にはリンパ球と混在せず、骨髄のびまん性浸潤は限定的	小リンパ球と形質細胞様細胞が混在した骨髄浸潤像で、ダッチャー小体や形質細胞を伴う	淡い細胞質に富む小型から中型のリンパ球で、僅かな形質細胞を伴う
免疫表現型	リンパ球	CD20+, IgKs+(主に), IgMs+, IgDs+, CD27+, CD5±	CD20+, IgMs+, IgDs+, CD27+, CD5±	CD20+, IgMs+, IgDs±, CD5-
	形質細胞様細胞	-	CD20+, CD138-, IgMc+, IgKc+(殆ど)	-
	形質細胞	CD20-, CD138+, IgMc+, IgKc+(主に)	CD20+, CD138-, CD38+, IgMc+, IgKc+(主に)	-
遺伝学	<i>IGHV</i> (重鎖)	<i>IGHV</i> 4-34(85~100%)	<i>IGHV</i> 3(77~83%), <i>IGHV</i> 3-23(24~35%), <i>IGHV</i> 3-7(29%)	<i>IGHV</i> 1-2 (脾臓) <i>IGHV</i> 3-4(節性)
	<i>IGLV</i> (軽鎖)	<i>IGKV</i> 3-20 (59%)	不詳	不詳
	免疫グロブリン体細胞変異率	中 (5%)	高 (>5%)	病型や部位による (5-10%)
	<i>MYD88 L265P</i> 変異	なし	あり(>90%)	あり (30%)
	<i>CARD11</i>	機能獲得変異 5/16(31%)	不詳	5-10%
	<i>KMT2D</i>	機能喪失変異 11/16(69%)	24% (16/260)	9% (脾臓) 28-34%(節性)

CAD:寒冷凝集素症、LPL/WM: リンパ形質細胞性リンパ腫/ Waldenström マクログロブリン血症、MZL:辺縁帯リンパ腫

Randen et al. Haematologica 2014; 99(3)p.502, Table 2を改変

表 1. CAD と B 細胞性腫瘍の鑑別

を認識するが、まれに i 抗原に反応するものがあり、こちらは λ 鎖からなる。

[寒冷凝集素の産生]

健常者でも IgM からなる CA がしばしば検出されるが、力価が低く、病的意義を持たない。これらは Ig 遺伝子のランダムな組換えや何からの感染した病原体の表面構造の類似から産生されたものと考えられている¹²⁾。CAD や悪性リンパ腫に続発する CAD (CAS) における CA はモノクローナルだが、感染症や自己免疫疾患に伴う CAS ではポリクローナルで、原病の改善とともに軽快する一過性のことが多い。

CAD におけるクローン性の B 細胞は CD5±、CD19+、CD20+、CD22+、CD23-、CD38-、CD79b+を示し、ほとんど (90%) で IgM kappa を発現する²⁾。このクローン性の IgM は Ig 重鎖遺伝子の特定の組換え (V4-34) のみで構成され、フレームワーク領域 1 (FR1) がコードする Gln⁶-Trp⁷ (QW モチー

フ) と Ala²³-Val²⁴-Tyr²⁵ (AVY モチーフ) が I 抗原に結合する¹³⁾。

同様に IgM 型モノクローナル抗体を産生するものとして Waldenstrom マクログロブリン血症 (WM) があるが、WM 症例の 90%以上に *MYD88* 遺伝子変異 (L265P) や約 1/3 に *CXCR4* 変異を認める一方¹⁴⁾、CAD では認められない^{2),4)}。また CAD では *KMT2D* や *CARD11* の変異が多く見られるほか、3 番、12 番、18 番染色体の獲得変異 (gain) が高率に見られる点で^{4),15)}、WM と異なる。WM では通常骨髄中に 10%以上の腫瘍細胞増殖を認めるが¹⁶⁾、CAD では 10%以下で、これまで IgM 型の意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症 (Monoclonal gammopathy of undetermined significance : MGUS) と考えられてきた疾患群に CAD が含まれている可能性がある。ほかにも中高度悪性度の B 細胞リンパ腫や、慢性リンパ性白血病などの B 細胞リンパ腫に続発する CAS が知られており^{7),17-19)}、主な鑑別点を表にまとめる。(表 1)

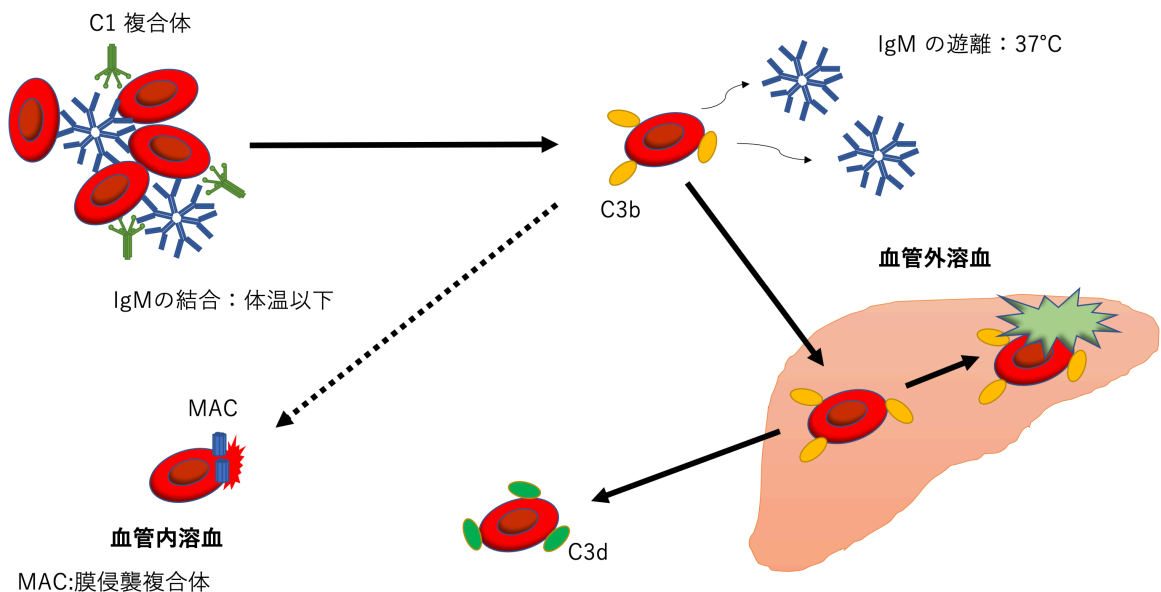


図 1. CAD における溶血の機序

健常者の IgM のほとんど(95%以上)は 5 量体だが、CAD 患者における IgM は 6 量体のものも含まれる。6 量体の IgM は 5 量体の IgM の 15~20 倍補体を活性化しやすく、CAD の病態に寄与していると考えられる²⁰⁾。

CAS を続発する感染症としてマイコプラズマ肺炎、サイトメガロウイルス感染症、EB ウィルス感染症、SARS-Cov2 などが知られており、いずれも基本的に感染症の改善と共に CAS も改善し、慢性化することは稀である。

[末梢循環不全]

CA は 5 量体、または 6 量体の IgM からなるため、赤血球膜上の I/i 抗原との結合は非共有結合性で可逆的である。体温以下でこの結合は強くなるが、複数の抗原と結合することで赤血球同士を IgM が架橋する形となり、赤血球が凝集 (agglutination) する。凝集した赤血球により末梢循環障害を来し、レイノー現象や先端チアノーゼのほか、頻度は低いものの四肢末端の壊死を起こすこともある²¹⁾。

[溶血性貧血]

CA は赤血球膜上の I 抗原に体温以下で結合し、赤血球を凝集させる。同時に赤血球膜上で抗原と結合した IgM は補体古典経路を活性化させる。血液循環の中枢で体温付近に温度が上昇すると、この IgM は赤血球から乖離するが、補体古典経路の活性化で形成された C3 転換酵素である C4b2b は赤血球膜上で引き続き働き、赤血球膜上に補体 C3b が蓄積する。C3b によってオプソニン化された赤血球は主に肝臓の Kupffer cell によって貪食され、血管外溶血を来す^{22),23)}。これは Kupffer cell には補体レセプターである CRIg が発現している一方、脾臓のマクロファージには発現していないためと考えられる²⁴⁾。赤血球膜上に C3b の蓄積が多い場合は、赤血球膜上の補体制御因子である DAF、CD59 では補体活性化を抑えきれず、最終的に MAC が形成され、血管内溶血を来す。一方、赤血球上の C3b が補体制御因子である I 因子によって C3d に変換されると、貪食細胞に貪食されにくくなり、溶血に抵抗性となる。(図 1)

[倦怠感]

倦怠感は CAD 患者の 90%以上に認められ、うち半数以上は中等度あるいは重度の倦怠感を訴えている^{25),26)}。原因として貧血のほか、補体経路の活性化、慢性の炎症などが考えられているが、詳細については今後の研究が待たれる。

[血栓症]

CAD 患者は健常者に比べ、1.7～2.4 倍血栓症リスクが高いことが報告されている^{3),27),28)}。静脈系、動脈系いずれもリスクが上昇するとされるが、日本のデータベース解析によると、特に心筋梗塞などの動脈系血栓閉塞症のリスクが高いことが報告されている²⁹⁾。また CAD における血栓症リスクは年間を通じて認められ、夏と比較して秋、冬、または春で有意な差は見られていない^{29),30)}。CAD において血栓症リスクが上昇する機序について詳細は不明だが、①血管内溶血、②補体系と凝固系や血小板の相互作用(クロストーク)、③寒冷凝集素による血流うっ滞などが考えられている。

補体による血管内溶血を特徴とする発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)において、血栓症のリスクは血管内溶血の程度に相関することが知られており³¹⁾、抗 C5 抗体阻害薬による血管内溶血阻止によりそのリスクが大幅に低下することが報告されている³²⁾。温式自己免疫性溶血性貧血(wAIHA)では 10～20%に血栓症が報告されており、多くが深部静脈血栓症(DVT)だが、動脈性のものも認められる³³⁻³⁵⁾。AIHA における血栓症のリスクは、DVT のリスク評価としてよく知られる Padua スコア³⁶⁾に関係せず^{34),37)}、Hb 値の低さや LDH 値の高さなどの溶血の程度に相関し³⁴⁾、特に血管内溶血が高度な場合に重篤な転帰を辿る傾向にあった³³⁾。またほとんどが溶血増悪時に血栓症を発症していることから^{33),34),38)}、血

管内溶血が血栓症のリスクの大きな要因となっていることが示唆される。血管内溶血を来すと、赤血球から damage-associated molecular patterns: DAMPs と呼ばれる様々な物質が血漿中に放出され、特に遊離ヘモグロビンは凝固を促進するほか、平滑筋弛緩作用を持つ一酸化窒素(NO)を強力に吸着することで血管の平滑筋を収縮させ、微小血管における血流うっ滞の原因となる³⁹⁾。また赤血球膜から露出したフォスファチジルセリンや、赤血球から放出されたアデノシン二リン酸(Adenosine diphosphate: ADP)は血小板を活性化し、血栓傾向を来す⁴⁰⁾。

補体の活性化は CAD における血管外・内容血に重要な役割を果たすが、補体系は凝固系との密接なクロストークにより、活性化そのものが血栓形成に影響を与える⁴¹⁻⁴³⁾。また補体と凝固系の活性化は血球や血管内皮細胞の活性化を通じ、thromboinflammation と呼ばれる⁴⁴⁾血栓傾向をもたらす。

[季節性]

CAD は典型的には冬期に末梢循環不全、貧血が増悪し、気温の上昇する夏季には軽快する⁴⁵⁾。しかし近年臨床データベースを元に行われた解析では、溶血の指標である血清 LDH 値は夏に比べ冬、春は有意に高値だったが、ヘモグロビン値やビリルビン値は季節毎の有意な差は見られなかった³⁰⁾。また季節毎の血栓症の発生率は季節間で有意な差が無く^{29),30)}、年間を通じた補体の活性化が影響していることが伺える。

[予後]

かつては他の AIHA に比べ CAD は経過が安定し、

予後が良好と考えられてきた。しかし近年 CAD は一般集団に比べ有意に予後が悪いと報告され⁴⁶⁾、一般集団に比べ死亡率が高い（調整ハザード比 1.84, 95%信頼区間: 1.32-3.89, $p = .003$ ）ことがデンマークにおけるコホート研究で報告された²⁸⁾。CAS を除外した CAD 患者における死亡率が高い（調整ハザード比 2.35, 95%信頼区間: 1.34-4.13, $p = .003$ ）ことから、背景にある悪性疾患以外の要因が予後に影響していることが考えられた。詳細は不明だが、CAD における血栓症リスクが影響している可能性がある。

[治療]

CAD/CAS の治療の基本は保温である。冬期に症状が増悪することが多いが、一方溶血や血栓症を含め、年間を通じて慢性的な補体の活性化は起こっており³⁰⁾、夏季でも空調機からの冷風に直接当たらないよう長袖を着用したり、多量の冷水の飲用を避けたりなどの注意が必要である。一方保温の効果は個人差が大きく、十分なエビデンスがあるわけではない^{18),47)}。プレドニゾロンなどのステロイドは、温式 AIHA に比べて有効性に乏しく、副作用の問題から推奨されていない^{1),8),17)}。また CAD/CAS における血管外溶血が主に肝臓で起こることから、脾摘は有効性が低く、推奨されない。保温により臨床症状が軽度に留まる場合は経過観察とするが、輸血が必要な貧血を伴っていたり、末梢循環不全により日常生活に支障が出る場合は、治療介入を検討する。

CAD の治療は、①B細胞を標的とした治療と、②補体を抑制する治療に大きく分けられる。①は CAD の病因である CA を減らすことで末梢循環障害と貧血を改善させる可能性がある。②は CA そのものを減らすわけではないため、末梢循環不全の改

善は期待できないが、貧血や補体活性化に伴う倦怠感の改善が期待できる。

① B細胞を標的とした治療

Rituximab は B 細胞に発現する CD20 を標的としたモノクローナル抗体薬で、悪性リンパ腫などの B 細胞の腫瘍のほか、免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) などに用いられている。CAD に対して単剤（375mg/m² /週 x4 週投与）療法は全奏効率 45～54%、完全寛解率 4～5%で Hb 回復の中央値は 3～4.5g/d、効果持続期間は 6.5 ヶ月～11 ヶ月と比較的短いが、目立った副作用は認められなかった^{48),49)}。rituximab と bendamustin の併用は、全奏効率 71～78%、完全寛解率 40～53%、Hb 回復の中央値は 4.0g/dL と有効性が高く、効果持続期間も 88 ヶ月以上と長かった^{3),50)}。Grade 3-4 の好中球減少が 33%(15/45)に見られ、感染症は 11%(5/45)に留まるものの、高齢者や感染リスクの高い患者には注意が必要で、CAD の臨床症状が強い症例や、合併症の少ない症例に推奨される。rituximab に fludarabine を併用すると、全奏効率 76%、完全寛解 21%、奏功期間の中央値は 66 ヶ月以上と有効性は向上するが、Grade 4 の血液学的毒性が 14%に見られ、45%で毒性から fludarabine が減量、または中止されるなど毒性が高いため⁵¹⁾、第 1 選択としては推奨されていない。形質細胞の腫瘍である多発性骨髄腫の治療薬でプロテアソーム阻害剤である bortezomib の有効性が 21 例の既存治療に抵抗性の CAD に検討され、32%が輸血からの離脱、または Hb 2.0g/dL 以上の回復が認められた。奏功期間は 16 ヶ月で、Grade 3 以上の有害事象は 1 例だけで、忍容性も比較的良好であった⁵²⁾。また B 細胞腫瘍の治療薬として用いられるブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤である

ibrutinib⁵³⁾や多発性骨髄腫の治療薬として用いられている daratumumab も有効性が報告されている⁵⁴⁾。

② 補体を標的とした治療

・スチムリマブ (エジャイモ®)

スチムリマブは C1s に対するヒト化 IgG4 モノクローナル抗体薬で、古典経路の活性化を阻害することで赤血球膜上の C3b 蓄積を抑制し、血管外・内容血を抑制する⁵⁵⁾。第2経路、レクチン経路には影響しない。2週に1度の点滴治療が必要で、基本的に投与の継続が必要である。

スチムリマブの有効性を評価した2つの臨床試験の結果が報告されている。

CARDINAL 試験は、過去に輸血を受けた CAD 患者 24 名を対象とした前方視的単群試験である⁵⁶⁾。治療評価期間 (23、25、26 週の平均) において、54% (13 名) の患者が追加の輸血や規定外の治療なしに、ヘモグロビン値 12g/dL 以上への正常化、もしくはベースラインから 2g/dL 以上の上昇を達成した。また、最小二乗平均で 2.6g/dL のヘモグロビン値の改善が観察された。

CADENZA 試験は、輸血歴のない CAD 患者 42 名を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験である⁵⁷⁾。輸血や CAD に対する規定外の治療を行わずに、ヘモグロビン値がベースラインから 1.5g/dL 以上上昇した患者の割合は、スチムリマブ群で 73% (16/22 例)、プラセボ群で 15% (3/20 例) であり、統計学的に有意な差が認められた。両試験において患者の疲労感が FACIT-Fatigue スコアを用いて評価され、CARDINAL 試験ではベースラインからの推定平均値で 10.9 ポイント、CADENZA 試験では最小二乗平均値 10.8 ポイントの改善が観察された。

注目すべき点として、両試験ともにヘモグロビン値と FACIT-Fatigue スコアが投与開始後 1 週間という短期間で有意に改善したことが挙げられる。この結果は、スチムリマブの効果発現が迅速であることを示唆している

・Pegcetacoplan

Pegcetacoplan はファージディスプレイ法により、C3 に結合する環状ペプチドとしてスクリーニングされた compstatin 類の一つで、二つの環状ペプチドを polyethylene glycol (PEG) で結合した構造をしている⁵⁸⁾。本邦では PNH 患者に対し、C5 阻害薬による適切な治療を行っても十分な効果が得られない場合の使用が承認されている。AIHA に対する第2相試験において、CAD 患者 2 名に 8 週から 12 週投与され、Hb の回復が認められた⁵⁹⁾。これは赤血球の C3b によるオプソニン化を防ぎ、血管外溶血と血管内容血を阻害したことによるものと考えられた。これを受けて日本でも第3相試験が進んでいたが (NCT05096403)、2024 年 1 月、治験参加者の登録が予定通り進まないことから開発中止となった。

・Riliprubart (SAR445088、BIVV020)

補体 C1s に対する IgG4 モノクローナル抗体だが、Fc 部分の配列を変化させることで、胎児性 Fc レセプター (FcRn) に対する親和性を高め、抗体のリサイクルシステムを利用することで薬剤としての半減期を大幅に延長した製剤である⁶⁰⁾。スチムリマブは活性化、非活性化 C1s 両者に結合するが、Riliprubart は活性化 C1s のみに結合し、より良い薬物動態が示されている⁶¹⁾。第1相試験が健常者⁶¹⁾と CAD 患者⁶²⁾を対象に行われ、1 回の点滴投与後 15 週にわたって効果が持続したと報告されたが、

2024 年 7 月、「他のプロジェクトの優先順位付け」を理由として CAD に対する開発は中止されることが発表された。

[CAD に対する抗補体薬の課題]

CAD において CA が補体古典経路の活性化を来とし、溶血ほか様々な臨床症状を来していることから、CAD における治療として補体古典経路を阻害する事は合理的と考えられる。しかし様々な課題が残されている。

・末梢循環不全

CAD における赤血球凝集は、多量体である IgM 抗体が体温以下で赤血球に結合することで生じるため、抗補体薬は凝集そのものを止めることは出来ない。そのため末梢循環不全の症状が強い患者に対しては、CA を減らすような、即ち IgM を産生する B 細胞を標的とした治療を考える必要がある。rituximab や bendamustin、ibrutinib などが試されているが、IgM 値が低下しても末梢循環不全や溶血が改善しない患者もあり、今後さらなる研究の進展が待たれる。

・投与継続の必要性

スチムリマブの有効性は、投与期間中は持続するが、中止すると投与前と同程度の貧血に戻る。規定の投与間隔（14 日毎）を延長すると貧血増悪のリスクがあるため、患者には十分注意しておく必要がある。実際に CARDINAL 試験で投与間隔が 17 日を超えた患者 10 名において貧血の再発が 6 例（60%）に見られ、5 例（50%）で輸血が実施された⁶³⁾。ただし PNH に対する抗補体薬投与時の様に、中止により重症の血管内溶血発作を来すわけではなく、治療前の状態に戻る⁶⁴⁾。このため、貧血が改善する夏季

は投与を休止する患者もいるが、CAD において年間を通じて補体の活性化が生じているという報告もあり³⁰⁾、個々の症例毎に慎重に判断する必要がある。

・効果不十分例

CARDINAL 試験では 24 例中 3 例で血液学的改善が認められず、CADENZA 試験では 22 例中 3 例が 1.5g/dL 以上の Hb 値改善を達成しなかった。現時点でこれらの症例でスチムリマブの効果が十分に得られなかった理由については不明であるが、CADENZA 試験での反応不良例では、経過中に貧血の進行や血清 LDH 値の上昇などが見られる⁵⁷⁾。スチムリマブの薬物動態について民族間差が明らかとなり、日本人集団は非日本人集団に比べ、スチムリマブの血中濃度が高くなる傾向が示されたが、規定の投与量では有効性に差が無かったとされ⁶⁵⁾、有効性との関連は明らかでない。また何れの臨床試験においても、Hb 値が正常化（12 g/dL 以上）したものは少ない。古典経路活性化の程度が極めて強い場合にスチムリマブで十分に抑制出来ていない可能性がある。

・血栓症リスクは低下するか？

CAD における血栓症リスクは、①末梢循環不全②血管内溶血③補体活性化など複数の要素が関係しているものと考えられる。このうち②、③については抗補体薬で改善が期待できるが、①については抗補体薬による効果は期待できない。CAD に対するスチムリマブの血栓症への影響についてはまだ十分なデータが無く、今後の解析が待たれる。

・自己免疫性疾患のリスク

C1q 欠損症のほぼ全例⁶⁶⁾、C1r、C1s 欠損症の 57%

に⁶⁷⁾全身性エリテマトーデス (SLE) や類似症状が見られることから、C1s を継続的に阻害することは、理論上自己免疫疾患の発症リスクが懸念される。これまでのところ、スチムリマブの長期使用 (中央値 99 週) 報告では、SLE などの新たな自己免疫疾患発症は報告されていない⁶⁸⁾。一方スチムリマブ承認に至った臨床試験において、抗核抗体が陽性で SLE などの自己免疫疾患をもつ患者は除外され、また新たに自己免疫疾患を発症した患者はいなかったが、66 例中 3 例 (4.5%) において自己免疫疾患の既往の再発、または増悪が見られたと FDA の添付文書に記載されており⁶⁹⁾、スチムリマブ投与前の自己免疫疾患既往の確認と、投与開始後の臨床症状の出現に注意が必要である。

・実際の治療選択

上記の治療薬による特性の違いから、その症状に応じた治療薬選択法が提案されている⁷⁰⁾。すなわち貧血が強い場合や、早急に貧血を改善させる必要がある場合はスチムリマブを、末梢循環不全症状が強い場合はリツキシマブなど B 細胞を標的とした治療薬を、その他患者の状態に合わせて選択することが推奨されている。本邦においても貧血に対してはスチムリマブ、B 細胞標的薬 (適応外) が、末梢循環不全症状に対しては B 細胞標的薬 (適応外) が推奨されている⁷¹⁾。

[おわりに]

現在 CAD に対して認可された治療薬はスチムリマブのみであるが、効果不十分例の存在や末梢循環不全など、未解決の課題が多く残されている。B 細胞を標的とした治療薬は、循環不全や貧血など、CA を減少させることで根本的な治療が期待できるが、

副作用の問題もあり、長期的に病状をコントロールすることは難しい。今後患者の生活の質と予後の改善をめざし、さらなる病態の理解と治療薬の開発が待たれる。

[利益相反]

本稿に関わる著者の COI 開示を以下に行う。植田 康敬 講演謝礼 (サノフィ株式会社)。

[文献]

- 1) 三谷絹子. 自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド 令和 4 年度改訂版. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班 2023.
- 2) Randen U, Troen G, Tierens A, et al. Primary cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease: a B-cell lymphoma of the bone marrow distinct from lymphoplasmacytic lymphoma. *Haematologica* 2014; **99**(3): 497-504.
- 3) Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. *Blood* 2020; **136**(4): 480-8.
- 4) Malecka A, Delabie J, Ostlie I, et al. Cold agglutinin-associated B-cell lymphoproliferative disease shows highly recurrent gains of chromosome 3 and 12 or 18. *Blood Adv* 2020; **4**(6): 993-6.
- 5) Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid

- Neoplasms. *Leukemia* 2022; **36**(7): 1720-48.
- 6) Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune Hemolytic Anemias. *The New England journal of medicine* 2021; **385**(15): 1407-19.
 - 7) Berentsen S, Randen U, Tjonnfjord GE. Cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015; **29**(3): 455-71.
 - 8) Hill QA, Stamps R, Massey E, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2017; **176**(3): 395-411.
 - 9) Hill QA, Stamps R, Massey E, et al. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2017; **177**(2): 208-20.
 - 10) Marsh WL. Anti-i: a cold antibody defining the Ii relationship in human red cells. *Br J Haematol* 1961; **7**: 200-9.
 - 11) Reid ME. The gene encoding the I blood group antigen: review of an I for an eye. *Immunohematology* 2004; **20**(4): 249-52.
 - 12) Potter KN. Molecular characterization of cold agglutinins. *Transfus Sci* 2000; **22**(1-2): 113-9.
 - 13) Potter KN, Hobby P, Klijn S, Stevenson FK, Sutton BJ. Evidence for involvement of a hydrophobic patch in framework region 1 of human V4-34-encoded Igs in recognition of the red blood cell I antigen. *J Immunol* 2002; **169**(7): 3777-82.
 - 14) Hunter ZR, Xu L, Yang G, et al. The genomic landscape of Waldenstrom macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood* 2014; **123**(11): 1637-46.
 - 15) Malecka A, Troen G, Tierens A, et al. Frequent somatic mutations of KMT2D (MLL2) and CARD11 genes in primary cold agglutinin disease. *Br J Haematol* 2018; **183**(5): 838-42.
 - 16) Kapoor P, Ansell SM, Fonseca R, et al. Diagnosis and Management of Waldenstrom Macroglobulinemia: Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Guidelines 2016. *JAMA Oncol* 2017; **3**(9): 1257-65.
 - 17) Jager U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev* 2020; **41**: 100648.
 - 18) Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood* 2013; **122**(7): 1114-21.
 - 19) Zagorski E, Pawar T, Rahimian S, Forman D. Cold agglutinin autoimmune haemolytic anaemia associated with novel coronavirus (COVID-19). *Br J Haematol* 2020; **190**(4): e183-e4.
 - 20) Hughey CT, Brewer JW, Colosia AD, Rosse

- WF, Corley RB. Production of IgM hexamers by normal and autoimmune B cells: implications for the physiologic role of hexameric IgM. *J Immunol* 1998; **161**(8): 4091-7.
- 21) Nakagawa H, Kato C, Miyata Y. Necrosis secondary to cold agglutinin disease. *Cmaj* 2022; **194**(14): E528.
 - 22) Jaffe CJ, Atkinson JP, Frank MM. The role of complement in the clearance of cold agglutinin-sensitized erythrocytes in man. *J Clin Invest* 1976; **58**(4): 942-9.
 - 23) Berentsen S, Sundic T. Red blood cell destruction in autoimmune hemolytic anemia: role of complement and potential new targets for therapy. *Biomed Res Int* 2015; **2015**: 363278.
 - 24) Helmy KY, Katschke KJ, Jr., Gorgani NN, et al. CRiG: a macrophage complement receptor required for phagocytosis of circulating pathogens. *Cell* 2006; **124**(5): 915-27.
 - 25) Joly F, Schmitt L, Watson PM, Pain E, Testa D. PRO55 Impact of Cold Agglutinin Disease and Its Related Fatigue on Patients' Daily Life: An Online Survey Among 50 US Patients. *Value in Health* 2021; **24**: S207.
 - 26) 26. Joly F, Dasmahapatra P, Su J, DiBenedetti D, Kosa K, Hill Q. Development of a cold agglutinin disease-specific patient-reported outcome symptom measure. *Blood* 2021; **138**: 4057.
 - 27) Broome CM, Cunningham JM, Mullins M, et al. Increased risk of thrombotic events in cold agglutinin disease: A 10-year retrospective analysis. *Res Pract Thromb Haemost* 2020; **4**(4): 628-35.
 - 28) Bylsma LC, Gulbech Ording A, Rosenthal A, et al. Occurrence, thromboembolic risk, and mortality in Danish patients with cold agglutinin disease. *Blood Advances* 2019; **3**(20): 2980-5.
 - 29) Kamesaki T, Nishimura JI, Wada H, et al. Demographic characteristics, thromboembolism risk, and treatment patterns for patients with cold agglutinin disease in Japan. *Int J Hematol* 2020; **112**(3): 307-15.
 - 30) Roth A, Fryzek J, Jiang X, et al. Complement-mediated hemolysis persists year round in patients with cold agglutinin disease. *Transfusion* 2021.
 - 31) Lee JW, Jang JH, Kim JS, et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol* 2013; **97**(6): 749-57.
 - 32) Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007.
 - 33) Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic

- anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood* 2014; **124**(19): 2930-6.
- 34) Lecouffe-Desprets M, Neel A, Graveleau J, et al. Venous thromboembolism related to warm autoimmune hemolytic anemia: a case-control study. *Autoimmun Rev* 2015; **14**(11): 1023-8.
 - 35) Barcellini W, Zaninoni A, Fattizzo B, et al. Predictors of refractoriness to therapy and healthcare resource utilization in 378 patients with primary autoimmune hemolytic anemia from eight Italian reference centers. *Am J Hematol* 2018; **93**(9): E243-E6.
 - 36) Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010; **8**(11): 2450-7.
 - 37) Audia S, Bach B, Samson M, et al. Venous thromboembolic events during warm autoimmune hemolytic anemia. *PloS one* 2018; **13**(11): e0207218.
 - 38) Hendrick AM. Auto-immune haemolytic anaemia--a high-risk disorder for thromboembolism? *Hematology* 2003; **8**(1): 53-6.
 - 39) Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA* 2005; **293**(13): 1653-62.
 - 40) Gerber GF, Brodsky RA. ADP: the missing link between thrombosis and hemolysis. *Blood Adv* 2023; **7**(20): 6364-6.
 - 41) Conway EM. Reincarnation of ancient links between coagulation and complement. *J Thromb Haemost* 2015; **13 Suppl 1**: S121-32.
 - 42) Keragala CB, Draxler DF, McQuilten ZK, Medcalf RL. Haemostasis and innate immunity – a complementary relationship. *British Journal of Haematology* 2018; **180**(6): 782-98.
 - 43) Oikonomopoulou K, Ricklin D, Ward PA, Lambris JD. Interactions between coagulation and complement—their role in inflammation. *Seminars in Immunopathology* 2012; **34**(1): 151-65.
 - 44) Ekdahl KN, Teramura Y, Hamad OA, et al. Dangerous liaisons: complement, coagulation, and kallikrein/kinin cross-talk act as a linchpin in the events leading to thromboinflammation. *Immunological Reviews* 2016; **274**(1): 245-69.
 - 45) Lyckholm LJ, Edmond MB. Seasonal Hemolysis Due to Cold-Agglutinin Syndrome. *New England Journal of Medicine* 1996; **334**(7): 437-.
 - 46) Hansen DL, Möller S, Frederiksen H. Survival in autoimmune hemolytic anemia remains poor, results from a nationwide cohort with 37 years of follow-up. *Eur J Haematol* 2022; **109**(1): 10-20.
 - 47) Berentsen S. How I manage patients with cold agglutinin disease. *Br J Haematol* 2018;

- 181(3): 320-30.
- 48) Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood* 2004; **103**(8): 2925-8.
 - 49) Schollkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum OW, et al. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. *Leukemia & lymphoma* 2006; **47**(2): 253-60.
 - 50) Berentsen S, Randen U, Oksman M, et al. Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial. *Blood* 2017; **130**(4): 537-41.
 - 51) Berentsen S, Randen U, Vagan AM, et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. *Blood* 2010; **116**(17): 3180-4.
 - 52) Rossi G, Gramegna D, Paoloni F, et al. Short course of bortezomib in anemic patients with relapsed cold agglutinin disease: a phase 2 prospective GIMEMA study. *Blood* 2018; **132**(5): 547-50.
 - 53) Jalink M, Berentsen S, Castillo JJ, et al. Effect of ibrutinib treatment on hemolytic anemia and acrocyanosis in cold agglutinin disease/cold agglutinin syndrome. *Blood* 2021; **138**(20): 2002-5.
 - 54) Zaninoni A, Giannotta JA, Galli A, et al. The Immunomodulatory Effect and Clinical Efficacy of Daratumumab in a Patient With Cold Agglutinin Disease. *Frontiers in Immunology* 2021; **12**.
 - 55) Shi J, Rose EL, Singh A, et al. TNT003, an inhibitor of the serine protease C1s, prevents complement activation induced by cold agglutinins. *Blood* 2014; **123**(26): 4015-22.
 - 56) Roth A, Barcellini W, D'Sa S, et al. Sutimlimab in Cold Agglutinin Disease. *The New England journal of medicine* 2021; **384**(14): 1323-34.
 - 57) Roth A, Berentsen S, Barcellini W, et al. Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: results of the randomized placebo-controlled phase 3 CADENZA trial. *Blood* 2022; **140**(9): 980-91.
 - 58) Mastellos DC, Ricklin D, Sfyroera G, Sahu A. From discovery to approval: A brief history of the compstatin family of complement C3 inhibitors. *Clin Immunol* 2022; **235**: 108785.
 - 59) Grossi F, Shum MK, Gertz MA, et al. Inhibition of C3 with APL-2 Results in Normalisation of Markers of Intravascular and Extravascular Hemolysis in Patients with Autoimmune Hemolytic Anemia (AIHA). *Blood* 2018; **132**(Supplement 1): 3623-.
 - 60) Simmons KT, Chan J, Hussain S, et al. Anti-C1s humanized monoclonal antibody SAR445088: A classical pathway complement inhibitor specific for the active

- form of C1s. *Clinical Immunology* 2023; **251**: 109629.
- 61) Chow T, Shamszad P, Vinnard C, et al. First-in-human study with SAR445088: A novel selective classical complement pathway inhibitor. *Clin Transl Sci* 2023; **16**(4): 673-85.
 - 62) D'Sa S, Vos JMI, Barcellini W, et al. Classical Complement Inhibition By SAR445088 (BIVV020) in Adults with Cold Agglutinin Disease: Safety, Tolerability and Activity Results from the Open-Label, Non-Randomized, Single-Dose Phase 1b Study. *Blood* 2023; **142**(Supplement 1): 1069-.
 - 63) 医薬品医療機器総合機構 独. エンジャイモ申請資料概要. 2022.
<https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220616001/index.html> (accessed Nov14 2024).
 - 64) Röth A, Barcellini W, D'Sa S, et al. Sustained inhibition of complement C1s with sutimlimab over 2 years in patients with cold agglutinin disease. *Am J Hematol* 2023; **98**(8): 1246-53.
 - 65) Frank T, Kovar A, Strougo A, Vage C, Teuscher N, Wong N. Sutimlimab Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Patients with Cold Agglutinin Disease. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2023; **386**(2): 143-55.
 - 66) Walport MJ, Davies KA, Botto M. C1q and systemic lupus erythematosus. *Immunobiology* 1998; **199**(2): 265-85.
 - 67) Carneiro-Sampaio M, Liphaus BL, Jesus AA, Silva CA, Oliveira JB, Kiss MH. Understanding systemic lupus erythematosus physiopathology in the light of primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2008; **28 Suppl 1**: S34-41.
 - 68) Röth A, Berentsen S, Barcellini W, et al. Long-term efficacy and safety of continued complement C1s inhibition with sutimlimab in cold agglutinin disease: CADENZA study Part B. *eClinicalMedicine* 2024; **74**.
 - 69) Administration FaD. ENJAYMO Full prescribing information 2023.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761164s003lbl.pdf.
 - 70) Berentsen S, Fattizzo B, Barcellini W. The choice of new treatments in autoimmune hemolytic anemia: how to pick from the basket? *Front Immunol* 2023; **14**: 1180509.

19th European Meeting on Complement in Human Diseases 参加報告

菅谷 竜朗

福島県立医科大学 医学部 免疫学講座

A report on the 19th European Meeting on Complement in Human Diseases

Tatsuro Sugaya

Department of Immunology, Fukushima Medical University School of Medicine

今回、福島県立医科大学免疫学講座の助成を頂き、ドイツの Lübeck で 2024 年 9 月 2 日～6 日まで開催された 19th European Meeting on Complement in Human Diseases (EMCHD 2024)に参加した。以下に参加報告を記載する。

隔年で開催される EMCHD は、前回スイスの Bern で開催された後、今年度はドイツの Lübeck で開催された。Lübeck という都市についてだが、トラヴェ川沿岸、バルト海に面する北ドイツの代表都市であり、かつてはハンザ同盟の盟主として繁栄を誇り、「ハンザの女王」(Queen of Hanse)と称される非常に美しく、かつ、歴史を感じる事が出来る都市であった。

個人的には、人生初のヨーロッパ渡航かつ、人生初の単身での海外渡航となったために不安も大きく、また台風 10 号により出発自体危ぶまれたが、無事にドイツへは到着できた。しかし、台風の影響でドイツへの到着が遅延したため、予定していた乗り継ぎ便へ乗ることは出来ず、また航空会社のトラブルで乗り換え便の変更が行われていなかったために、経由地の Munich 空港で途方にくれることとなった。最終的には現地の航空会社の職員と交渉して、何とか別の乗り継ぎ便へ乗ることが出来、目的地の Lübeck Hbf へは羽田空港出発から 27 時間後に到着することとなった。



図 1 Lübeck Hbf (リューベック中央駅)

EMCHD の初日は、Teaching Day という若手補体研究者のための教育や交流を行う会に参加し、午前は各補体経路の解説や、補体が関連する疾患の検査や治療について最新の知見のレクチャーが行われた。昼食の休憩中には expert tutors と呼ばれる先生方を中心に小グループを作成して、学生やポスドクとの交流イベントが行われた。その後、Kidney diseases, Genetics, Tools to explore anaphylatoxin receptors signaling and functions, Complement and infection, Complement and cancer の 5 分野に分かれて、それぞれの分野毎に小グループを作成して brain storming を行うものであった。私は Complement and cancer の分野に参加し、研究方法についてのレクチャーを受けた後に、いくつかの論文の Abstract とグラフを見て、ディスカッションを行った。Teaching Day を通じて、若手補体研究者の

研究に対してのモチベーションの高さや、問題解決に向けての論理的思考を用いたディスカッション能力の高さにかなり刺激を受け、国際学会へ参加する意義を実感した。

2日目以降は、全部で11のセッションの口演、及び、2日目と4日目にポスターセッションが開催された。免疫学講座の大学院生として入学してから3年目のため、臨床医として専門としている消化器疾患や、現在研究している collectin 以外の補体学の知識は乏しく、発表の大部分については理解することが困難であった。しかし、海外の研究者の卓越したプレゼンテーションの技術を間近に見ることが出来、かつ、遺伝子や癌と補体の関連、レクチン経路と疾患の関与など、今後の研究に関わるとされる多くの分野について、学習することが出来た。

3日目に口演で発表する機会を頂き、我々は、collectin-10とcollectin-11を単独欠損したマウスをそれぞれ作成し、それぞれのマウスに対して肝虚血再灌流（IRI）モデルを作成したことに関して発表した。発表に際して、Peter Garred 先生をはじめ、著明な先生方から質問をいただき、また、貴重なアドバイスをいただくことが出来たため、帰国後の研究に活用していきたいと考えている。



図2 St. Marien Church (聖マリア教会)

4日目は午前中に観光をすることとし、青年時代の Johann Sebastian Bach が訪れ感銘を受けたという St. Marien Church や、世界で最も古い既存の社会福祉施設の一つである聖霊養老院（Heiligen Geist Hospital）を訪れることが出来、海外学会を満喫した。夕方からは、バルト海に面した Maritim Travemünde というホテルで開催された Hanseatic Dinner に参加させていただいた。その際に、ペンシルバニア州立大学の三輪先生に案内していただき、全くの偶然ではあるが、腎臓虚血再灌流障害において collectin-11 がレクチン経路の活性化を介して、腎障害を増悪することを証明された Steven Sacks 先生と同じテーブルで夕食をご一緒させていただいた。また、Hanseatic Dinner では、自分の発表を自分が思っている以上に覚えていて下さった先生が多く、幾人かの先生から声をかけていただいたために、自分の研究内容が十分に興味を引くことのできる内容であることを再認識し、今後の研究におけるモチベーション向上の一因となった。

人生初の出来事が多かった今回の国際学会は、最初はトラブルが続いたものの、現地に到着してからは、日本で経験することはできない経験を数多く経験することが出来た。具体的には、補体学者の多さや、補体研究に対する熱量の高さを肌で実感し、また、交流を深めることが出来たことは、かけがえない経験であると考えている。補体研究は日々進歩し続けており、近い将来自分が臨床医として日々研鑽を積んでいる消化器疾患領域でも、薬剤が次々に臨床応用される日がくると思われる。補体研究を続けつつ、同僚や後輩へ補体研究の魅力を伝えていき、今度はもっと多い人数で国際学会に参加することを目標にしたいと考えている。

第 60 回日本補体学会学術集会優秀賞受賞寄稿

免疫性血小板減少症における補体異常

奥 健志

北里大学医学部 リウマチ膠原病・感染内科学

Complement abnormalities in immune thrombocytopenia

Kenji Oku

Department of Rheumatology and Infectious Diseases, Kitasato University School of Medicine

[はじめに]

この度、大阪で行われました第 60 回日本補体学会学術集会優秀賞をいただきました。改めてご推薦いただいた井上徳光理事長および理事の皆様、本研究に携わっていただきました多くの関係者、とりわけ実質的に研究を行ってくれた北里大学医学部進藤理沙大学院生に感謝いたします。受賞演題は、「免疫性血小板減少症における補体異常」ですが、本演題も含めた今までの業績をご評価頂いての受賞であると理解しております。それら研究の過程で、多くの諸先輩方にお世話になっており、誌面をお借りして、改めて謝意を表させていただき、受賞演題の研究に至るまでの背景をのべさせていただきます。

1. 抗リン脂質抗体症候群 (APS) と抗リン脂質抗体 (APL) の病原性

著者は、北海道大学医学部を平成 13 年に卒業して当時の第 2 内科 (膠原病・代謝内分泌・腎臓・血液・消化器) の膠原病グループに入門いたしました。藤田禎三先生は大先輩で、医局員は皆、藤田先生のような免疫学に大きく貢献する仕事ができるように、と目標にしておりました。大学院に入学した平成 17 年に、全身性エリテマトーデス (SLE) の亜型疾患である APS を研究テーマに選びました。APS

は、病原性自己抗体である APL によっておこる動静脈血栓症、妊娠合併症、血小板減少症を 3 大病態とする自己免疫性疾患であり¹⁾、まずは APL の病原性の検討をすることから始めました。

APL 陽性者では、血中の凝固蛋白の発現が亢進していることが報告されており、2 次的な生体刺激によって血栓症を発症します (2nd hit theory)。APL には血中の凝固蛋白産生能があり、その本体は何なのか解析することが最初の大学院での研究テーマでした。モノクローナル APL を作成し、in vitro での血球細胞や血管内皮細胞の刺激実験の結果から、APL はこれら細胞に対する直接的な活性化能を有し、凝固蛋白を産生させることを報告しました²⁾。産生される組織因子 (tissue factor) は凝固外因系の initiator protein であり強力な凝固活性を有します。これは pro-coagulation cell (血管内皮細胞、単球細胞など向凝固機能を有する細胞群) activation theory として APS の病態発症機序の一つと考えられております³⁾。

2. APS と低補体血症

一方、APS は 3 大病態以外にも SLE と類似する特徴を持っており、その最たるものは低補体血症でした。それまでは SLE に合併した APS (2 次性 APS) に

特徴的と考えられていましたが、SLE が合併しない原発性 APS でも高頻度に低 C3, C4, CH50 血症が出現して、C3a や C4a の発現を伴い補体系が実際に活性化していることや、活性は主に補体古典経路までであり、C5a の出現や低 C5 血症を認めないことなどをまとめて報告しました⁴⁾。さらに補体活性化には C1q に対する自己抗体が関与している可能性が高いことを患者データとモノクローナル抗 C1q 抗体を用いた in vitro での解析により報告しております⁵⁾。APL は IgG2 タイプが多くを占め、APS 患者の血中にある(古典的な)APL 以外の自己抗体が補体を活性化している可能性は以前から指摘されてきました⁶⁾。ちょうどその頃、SLE で高頻度に出現する抗 C1q 抗体が中和抗体ではなく、補体の異常活性化をきたすと報告されてきました⁷⁾。さらに、抗 C1q 抗体が APL に特徴的な性質を持っていることにも興味を持ちました。C1q は、免疫複合体非介在性に陰性荷電リン脂質に結合することで⁸⁾、構造変化をきたして、構造変化によって表出する neoepitope が病的な抗 C1q 抗体のエピトープとなります⁹⁻¹¹⁾。APL の標的蛋白は主に β 2-glycoprotein I (β 2GPI) とプロトロンビンですが、この2つの蛋白はいずれも陰性荷電リン脂質に結合する蛋白であり、リン脂質に結合することによって構造変化をきたし、表出する epitope が自己抗体のターゲットとなるため、抗 C1q 抗体を広義の APL と呼ぶこともできるかもしれません。

3. APS と C5a/代替経路異常

さらに、APS 患者の補体データを経年的に追跡することによって、感染症などを契機に C5a が出現するケースが認められ、いずれもその後に主要な血栓症(脳梗塞や肺梗塞など)を来したことを報告しました。SLE でも同様の報告があり¹²⁾、寛解維持期には制御因子によって産生が抑制されている C5a が再燃時に出現して高炎症状態をきたすとされていますので、APS と SLE 両者において補体のコントロールとりわけ C5a 発現の抑制が重要であるということに

なります。そうすると APS における補体制御因子、とりわけ C5a 発現抑制機構に重要な H 因子と MCP の発現を確認しようと考えまして、これらを APS 患者の血清で検索したところ、MCP は他の膠原病患者と比べて同程度の発現であったのに対して、H 因子の発現は他の膠原病患者や SLE と比べてもなお低値を示しておりました。こういった現象について以下の様に考察しました¹³⁾。補体活性化例では、補体制御因子によって C5a 産生が認められないが、C3a 産生は寛解期から認められている。感染症など生体ストレスが加わると補体系の活性化が促進され、制御系での抑制が不十分となり C5a が産生されることで pro-coagulant cell activation が亢進したり、血管内皮細胞障害をきたして血栓を惹起する。補体活性化例において再発率が高いこと⁵⁾はこの仮説の機序が一因であると考えております。

H 因子低下や補体代替経路活性化が関与する血栓症としては aHUS が典型的ですが、実際、劇症型 APS、APS 全体の 1%程度を占める稀な病態、は、こういった知見の積み重ねから aHUS 様の病態であると考えられています¹⁴⁾。

これらの仕事や北海道大学医学部免疫学講座の教授でいらした瀬谷司先生にご指導いただいていたものです。当時神戸常盤大学教授でいらした畑中道代先生にも多数の検体測定をしていただきました。更に、福島県立医科大学免疫学講座の関根英治教授にも、以前より多くのご指導をいただき、レクチン経路の評価など実験手法について大学院生のご指導もいただきました。今後さらにレクチン経路について、APS や SLE 患者での関与も検討するなど関根先生にご指導をいただきながら研究を広げることができたら、と考えております。

4. 希少性疾患から一般的疾患へ: 不育症における補体異常

希少性疾患を研究する重要な目的の一つは、一般的な疾患にその研究成果を帰納することだと考えて

おります。

原発性 APS における補体活性化の存在が確認できた時、流産での病態関与が大きいだろうと予測いたしました。ちょうどその頃、妊娠の維持において胎盤局所における補体の適切な活性化が重要であり、亢進してしまった補体活性化は流産につながる¹⁵⁾ことや、APS 患者 IgG を妊娠マウスに投与する APS 流産モデルでは胎盤病理における補体活性化が顕著である¹⁶⁾などの報告が続いておりました。

一方、不育症 (2 回以上続く流産) における APS の頻度はおよそ 1 割程度であり、多くは染色体異常によって起こりますが、30%程度に原因不明とされる一群があり、その少なくとも一部は自己免疫的機序が疑われることから¹⁷⁾、APS 流産のみならず不育症一般においても抗 C1q 抗体が原因となって補体異常をきたし発症する例がいるだろうと推測しました。名古屋市立大学産婦人科 杉浦真弓教授、北折珠央講師との共同研究で原因不明とされる不育症患者で抗 C1q 抗体を測定したところ、およそ 30%に同抗体の陽性を認めました。さらに、抗 C1q 抗体の病的意義を確認するために、モノクローナル抗 C1q 抗体 JL-1¹¹⁾を妊娠 BALB/c マウスに投与するモデル動物を作成しました。その結果、JL-1 投与マウスは高度の流産を認め、胎盤病理では著明な広汎性の補体沈着を認め、それらは抗補体抗体の投与によって改善しました¹⁸⁾。つまり、不育症患者の中に免疫抑制療法が抗補体治療によって改善して挙児を得ることが可能な一群がいるのかもしれないと推測しており前向きの検討をしたいと存じております。

5. 希少性疾患から一般的疾患へ:免疫性血小板減少症における補体異常

流産など妊娠合併症は、動静脈血栓症と同様に APS の主要な病態ですが、もう一つの主要な病態が血小板減少症です¹⁹⁾。実際に、以前に特発性血小板減少性紫斑病と称した免疫性血小板減少症 (ITP) ではしばしば抗リン脂質抗体が陽性化しており、これ

ら症例では有意に血栓症発症のリスクが高いと報告されています。また、ITP は APS の類縁疾患である SLE への移行率が高い疾患でもあります。APS と SLE に共有の免疫異常である補体活性化が ITP でも認められることは以前より指摘されておりました。しかし、病態機序との関与はいまだに不明な点が多いです。一方、寒冷凝集素症で治療効果が認められる抗 C1s 抗体である sutimulimab が ITP でも治療効果を示したとの第 II 層試験の結果が報告されて²⁰⁾、クローズアップされております。既報では補体古典経路の前期成分の活性化が主に報告されておりますが²¹⁾、ITP での補体経路および代替経路、共通経路の活性化について、埼玉医科大学血液内科の宮川義隆先生に共同研究者になっていただき、北里大学医学部の進藤理沙大学院生が中心となって、原発性 ITP 患者 23 例について、血清中の抗 C1q 抗体、C3a desArg、C5a desArg、H 因子、Bb、sC5b-9 を検討いたしました。SLE/APS を補体活性化・低補体血症をきたす対照疾患と設定し、また、患者は血小板数 $3.0 \times 10^4/\text{ml}$ 未満、寛解期の血小板数から 50%以上の低下、治療強化を有するものを急性期に分類して評価しました。また、寛解期 (安定期) を $10.0 \times 10^4/\text{ml}$ をカットオフとして、部分寛解 (PR) と完全寛解 (CR) に分類しました。

その結果、血清 C3/C4 値の低下は原発性 ITP 群で明らかではありませんでしたが、血清 C3a desArg 値や sC5b-9 は原発性 ITP 群は SLE や APS と同様に高値を認めました。一方、抗 C1q 抗体や血清 C5a desArg 値は健常人と比べても明らかな上昇を認めず、血清 Bb 値の上昇や H 因子低下は認めませんでした。さらに、C3adesArg や sC5b-9 は寛解期においても特に PR 症例では高値であり、また高値例では再発回数が多いという結果が得られました。

特に C3a desArg 高値は、貪食細胞の走化、遊走作用やオプソニン化を強化しうるが、再発を惹起する可能性が高いことが大きな問題である。寛解期に高い血清 C3adesArg 値を認める例で再燃が多いのは

ITP の類縁疾患である SLE でも報告されており²²⁾、感染症など炎症性病態が追加されることによって、C5a が産生されやすく、それが SLE 再燃時の高炎症状態につながると結論づけられています。

原発性 ITP では免疫抑制療法とともにトロンボポエチン受容体作動薬による血小板産生促進が治療の主体です²³⁾。これらにより血小板産生と破壊のバランスが拮抗し、表面上は血小板数が維持されていますが、ITP では比較的軽微な感染症でも、重症の血小板減少症を惹起することがしばしばあり、その点が大きな問題です。抗補体治療や補体値をマーカーとした ITP 治療は、血小板減少症の再燃を抑制することで、ITP の予後や QOL を大きく改善する可能性があると思います。

[おわりに]

補体活性化は SLE やいくつかの希少性疾患で明らかにされてきましたが、自己免疫性疾患やその周辺疾患における補体の関与は、まだ解析すらされていないケースも多くあります。私たちはこれまで APS の主要病態でもある血栓症、流産、血小板減少症を中心に研究テーマを決めて、主に臨床的なデータ解析をしてまいりました。これからも自己免疫疾患患者における補体の活性化をテーマに研究を続けていきたいと思っています。

今回の受賞にあたりまして、補体学会入会の頃から多くの研究について実践的で的確なご指導をいただいている井上徳光先生や北海道大学時代に多くのご指導をいただいた瀬谷司先生、北海道大学医学部第2内科同門の大先輩でいらっしゃる藤田禎三先生、そして SLE を研究対象としていることを共通項として以前からご指導をいただいている関根英治先生に特に感謝を申し上げます。また、最後に本研究を行ってくれた北里大学医学部進藤理沙大学院生に感謝と敬意を表します。

これからも微力ながら補体学会と補体学に貢献していけるよう研鑽を積んでまいりますのでどうぞご

指導ください。

[謝辞]

第60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いただき、感謝いたします。

[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) Oku K, Amengual O, Atsumi T. Pathophysiology of thrombosis and pregnancy morbidity in the antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2012;42(10):1126-35.
- 2) Oku K, Amengual O, Zigon P, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. Essential role of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway in tissue factor gene expression mediated by the phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(10):1775-84.
- 3) Patsouras M, Alexopoulou E, Foutadakis S, Tsiki E, Karagianni P, Agelopoulos M, et al. Antiphospholipid antibodies induce proinflammatory and procoagulant pathways in endothelial cells. *J Transl Autoimmun.* 2023;6:100202.
- 4) Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Amengual O, Kataoka H, Horita T, et al. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):1030-5.
- 5) Oku K, Amengual O, Hisada R, Ohmura K, Nakagawa I, Watanabe T, et al.

- Autoantibodies against a complement component 1 q subcomponent contribute to complement activation and recurrent thrombosis/pregnancy morbidity in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(8):1403-11.
- 6) Seshan SV, Franzke CW, Redecha P, Monestier M, Mackman N, Girardi G. Role of tissue factor in a mouse model of thrombotic microangiopathy induced by antiphospholipid antibodies. *Blood*. 2009;114(8):1675-83.
 - 7) Katsumata Y, Miyake K, Kawaguchi Y, Okamoto Y, Kawamoto M, Gono T, et al. Anti-C1q antibodies are associated with systemic lupus erythematosus global activity but not specifically with nephritis: a controlled study of 126 consecutive patients. *Arthritis Rheum*. 2011;63(8):2436-44.
 - 8) Gaboriaud C, Frachet P, Thielens NM, Arlaud GJ. The human c1q globular domain: structure and recognition of non-immune self ligands. *Front Immunol*. 2011;2:92.
 - 9) Kleer JS, Rabatscher PA, Weiss J, Leonardi J, Vogt SB, Kieninger-Grafitsch A, et al. Epitope-Specific Anti-C1q Autoantibodies in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2021;12:761395.
 - 10) Csorba K, Schirmbeck L, Dubler D, Trendelenburg M. Anti-C1q Autoantibodies: Standard Quantification and Innovative ELISA. *Methods Mol Biol*. 2021;2227:107-14.
 - 11) Trouw LA, Groeneveld TW, Seelen MA, Duijs JM, Bajema IM, Prins FA, et al. Anti-C1q autoantibodies deposit in glomeruli but are only pathogenic in combination with glomerular C1q-containing immune complexes. *J Clin Invest*. 2004;114(5):679-88.
 - 12) Belmont HM, Hopkins P, Edelson HS, Kaplan HB, Ludewig R, Weissmann G, et al. Complement activation during systemic lupus erythematosus. C3a and C5a anaphylatoxins circulate during exacerbations of disease. *Arthritis Rheum*. 1986;29(9):1085-9.
 - 13) Oku K, Nakamura H, Kono M, Ohmura K, Kato M, Bohgaki T, et al. Complement and thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2016;15(10):1001-4.
 - 14) Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Antiphospholipid syndrome: Complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications. *J Thromb Haemost*. 2021;19(3):607-16.
 - 15) Sugiura-Ogasawara M, Nozawa K, Nakanishi T, Hattori Y, Ozaki Y. Complement as a predictor of further miscarriage in couples with recurrent miscarriages. *Hum Reprod*. 2006;21(10):2711-4.
 - 16) Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med*. 2004;10(11):1222-6.
 - 17) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Kitaori T, Mizutani E. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2012;27(8):2297-303.
 - 18) Ohmura K, Oku K, Kitaori T, Amengual O, Hisada R, Kanda M, et al. Pathogenic roles of anti-C1q antibodies in recurrent pregnancy loss. *Clin Immunol*. 2019;203:37-44.
 - 19) Abe N, Oku K, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Bohgaki T, et al. Potential therapeutics for

antiphospholipid antibody associated thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *Mod Rheumatol.* 2020;30(1):116-24.

- 20) Broome CM, Roth A, Kuter DJ, Scully M, Smith R, Wang J, et al. Safety and efficacy of classical complement pathway inhibition with sutimlimab in chronic immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2023;7(6):987-96.
- 21) Shindo R, Abe R, Oku K, Tanaka T, Matsueda Y, Wada T, et al. Involvement of the complement system in immune thrombocytopenia: review of the literature. *Immunol Med.* 2023;46(4):182-90.
- 22) Hopkins P, Belmont HM, Buyon J, Philips M, Weissmann G, Abramson SB. Increased levels of plasma anaphylatoxins in systemic lupus erythematosus predict flares of the disease and may elicit vascular injury in lupus cerebritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(5):632-41.
- 23) Neunert CE, Arnold DM, Grace RF, Kuhne T, McCrae KR, Terrell DR. The 2022 review of the 2019 American Society of Hematology guidelines on immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2024;8(13):3578-82.

京都橘大学健康科学部臨床検査学科今井ゼミの紹介

今井 優樹

京都橘大学 健康科学部 臨床検査学科

Masaki Imai

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

京都橘大学は、人文、教育、社会、工学、医療と多様な 9 学部 15 学科 5 研究科を擁する総合大学で、2022 年には、学園創立 120 周年、大学開学 55 周年を迎えた歴史ある大学です。私が京都橘大学に異動すると伝えた方々から多く言われたのが、「オレンジの悪魔ですね」と返されるほど京都橘高校の吹奏楽部が有名です。医療系の学部の一つである健康科学部は、「理学療法学科」、「作業療法学科」、「救急救命学科」、「臨床検査学科」の 4 学科で構成されて、私の所属する臨床検査学科は、2018 年に開設され、京都橘大学では非常に新しい学科の 1 つで、臨床検査技師と細胞検査士の 2 つの資格を同時に取得できるカリキュラムが組まれているユニークな学科です。臨床検査学科では講座制はとらず、教員一人が配属学生を指導する体制（本学ではゼミと呼ばれる）で研究が行われており、私は 2023 年 4 月に、免疫検査学・輸血移植検査学を担当する教員として赴任しました。今井ゼミ初年度の 2024 年度は 8 名の学生が所属し、卒業研究を行っております。誌面をお借りして、私の研究バックグラウンドと現在の研究を紹介させていただきます。

私は、名古屋市立大学大学院時代に補体研究をスタートさせました。学位論文の主たるテーマは HIV-1 の研究で、補体とは異なりましたが、研究室を主宰しているのは当時の補体研究会会長を務められていた岡田秀親名誉教授でしたので、マウス DAF の抗体作成、CD59 のシグナル解析、CPR の解析など膜制

御因子を中心に多くの研究の基礎を学ぶことができました。

2001 年に米国サウスカロライナ医科大学への留学し、Stephen Tomlinson 教授のもと、動物モデルを中心とした腫瘍免疫に関わる補体研究を行ってきました。2006 年に帰国後は、腫瘍免疫の研究を継続しつつ、多く臨床医の先生方と共同研究を行う機会が得られ、疾患と補体の関わりを、臨床検体を用いて研究してきました。この間に、動物実験や in vitro の実験から得られた仮説が、臨床検体では当てはまらないケースを多々経験し、その仮説とのギャップを埋める手技はないかと考えをめぐらせていました。

2015 年からしばらく補体研究から離れる機会がありましたが、その時期に The Cancer Genome Atlas Program (TCGA) や scRNA-seq などのオミクス解析データを含む公開データベースを活用することで、補体に関するいくつかの知見が得られましたので、データ解析を駆使し、ヒト疾患における補体分子を明らかにすることを試み、そのデータを元に疾患マーカーなどの探索を行うことができるのではないかと考えました。補体 58 巻で発表させていただきましたように、ヒトの腎臓がんの scRNA-seq のデータベースの解析では、マウスの研究と同様に腫瘍浸潤ミエロイド細胞で *C5AR1* の発現が上昇し、骨髄由来抑制細胞が腫瘍局所に集積することが、がん免疫の抑制に寄与している可能性を示しました。その一方で、ほとんど報告されていない腫瘍浸潤マクロフ

アージが *CIQ* 遺伝子を高発現し、その受容体である *CD93* も高発現しており、腫瘍微小環境ではオートクリンでアポトーシスしたがん細胞を排除している可能性も報告しました¹⁾。このように、本方法を駆使し、補体の関与があまり報告されていない疾患の補体関与を明らかにするとともに、疾患マーカーや治療薬の開発につなげていけたらと考えています。

研究室を立ち上げて間もなく、まだどれほど日本補体学会に貢献できるかはわかりませんが、臨床検査学科である特性を活かし、補体に関わる検査の分野にも積極的に関与していきたいと考えております。

また、臨床検査技師の教育の中では輸血検査学など補体に関わる分野が多いことから、教育の中でも補体の重要性を学生たちにしっかりと伝え、その魅力を感じてもらえるようにしたいと考えています。そして、将来的には補体検査を理解し、補体研究を推

進する人材を育成したいと考えています。補体検査に関しては日々技術が進歩しているため、新しい補体の検出法（遺伝子解析やタンパク質解析など）の開発にも取り組んでいく所存です。

折しも複数の抗補体薬が上市された時期と重なり、ヒト補体系の疾患への関与の解明は大変ホットな領域になっています。日本の補体研究者として、新たな方法で、基礎と臨床の橋渡しができる成果が出せるよう研究に励んでいきたいと思ひます。今後ともご指導のほど宜しくお願ひ申し上げます。

[文献]

- 1) 今井優樹. シングルセル RNA シークエンスデータを用いたヒト腎細胞癌の腫瘍微小環境下における補体関連遺伝子の発現解析. 補体. 2021; 58(2): 15-23



第 60 回日本補体学会学術集会にてゼミ配属学生と

第 61 回日本補体学会学術集会開催のご案内

下記要項にて、第 61 回日本補体学会学術集会を京都府京都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ます。

1. 会 期 :

2025 年 8 月 22 日 (金) ～23 日 (土)

2. 会 場 :

京都リサーチパーク・バズホール (4 号館地下 1 階)

〒600-8813 京都府京都市下京区中堂寺南町 134

3. 運営事務局(集会長) :

京都橘大学健康科学部臨床検査学科 今井 優樹

E-mail: imai-ma@tachibana-u.ac.jp TEL: 075-574-4309

4. 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

5. 日 程 (予 定) :

2025 年 8 月 22 日 (金) 12:00～18:00 学術集会

18:30～20:30 懇親会

2025 年 8 月 23 日 (土) 09:00～17:00 学術集会

(11:40～12:00 総会)

6. 開 催 概 要 (予 定) :

招待講演、特別講演、共催セミナー (ランチョン・イブニング)

教育講演、シンポジウム、一般・依頼演題 (口演)、企業展示等

7. 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)

8. 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

9. 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。

10. 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

11. アクセス

京都リサーチパークのホームページをご参照下さい。

<https://www.krp.co.jp/access/>

京都駅からのアクセス

JR：JR嵯峨野線（山陰線） 2駅（約5分） 丹波口駅下車 西へ徒歩5分

バス：京都市営バス 73、75号系統 約13分「京都リサーチパーク前」下車 徒歩5分

京都バス 81、83号系統 約13分「京都リサーチパーク前」下車 徒歩5分

京阪京都交通バス 21、21A、27号系統 約13分「京都リサーチパーク前」下車
徒歩5分

京阪京都交通バス 直行93号系統 約10分「京都リサーチパーク4号館前」下車
すぐ

※京阪京都交通バスの直行便は平日通勤時間帯のみの運行。

タクシー：約10分

阪急 西院駅・大宮駅からのアクセス

・阪急西院駅より

徒歩：約20分

バス：京都市営バス 75系統「京都駅前」行き 約5分「京都リサーチパーク前」下車 徒歩5分

タクシー：約10分

・阪急大宮駅より

バス：京都市営バス 32 系統「京都外大前」行き 約 5 分「京都リサーチパーク前」下車

西へ徒歩 5 分

タクシー：約 10 分

車でのアクセス

「京都南 IC」または「京都東 IC」より約 20 分

京都リサーチパーク地区内には 5 ヶ所（Pista 立体駐車場、西屋外駐車場、西地下駐車場、丹波口立体駐車場、東地下駐車場）時間貸駐車場があります。



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	☐	☐ 勤務先 ☐ 送付先 ☐ E-mailアドレス ☐ 改姓・名 ☐ その他 ☐ 退会				
会員種別変更	☐	☐ 学生会員から一般会員へ変更				
	☐	☐ 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	☐	ふりがな				
		機関名				
		所属部署名				
		所在地	〒 - 都・道・府・県 市			
	☐	TEL				
	☐	FAX				
	☐	E-mail				
	☐	職名				
	(旧) 所属機関 ・ 送付先	☐	ふりがな			
			機関名			
所属部署名						
所在地			〒 - 都・道・府・県 市			
☐		TEL				
☐		FAX				
☐		E-mail				
☐		職名				

..... 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) 役員の選任及び解任
- (4) 役員の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。

(役員の任期)

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、役員一般の一般法人法第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、外部役員の第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發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發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ず、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 役員の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员（正会員、名誉会員、学生会員）、かつ年会費を滞納していないものとする。ただし、編集者が依頼した原稿についてはこの限りでは無い。

3) 著作権の保護について

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

4) 倫理的配慮とプライバシーの保護、動物実験についての配慮

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

5) 論文査読について

投稿された論文は、編集委員（編集委員長、日本補体学会会長、副会長、当期および次期学術集会集会長、事務局長、及び前にあ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

演題名、氏名、所属は、
中央に揃える

演題名から1行あけて氏名を記入し、その下に所属を記入。→

ループス腎炎における血清補体蛋白の解析

←演題名の文字サイズは、
14 point

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
変えて印字。 →

補体 一郎¹⁾、補体 花子¹⁾、○○ ○○²⁾、・ ・ ・、補体 次郎²⁾

←氏名、所属、
本文の文字サイ
ズは、10 point

1)補体大学大学院医学系研究科 免疫学、2)補体大学附属病院 内科学

Analysis of serum complement components in patients with lupus nephritis.

Ichiro Hotai¹⁾, Hanako Hotai¹⁾, ○○ ○○²⁾, · · · and Jiro Hotai¹⁾

¹⁾ Immunology, Complement University Graduate School of Medicine,

²⁾ Internal Medicine, Complement University Hospital

英語の所属より
1行あけてから
← 抄録を印字

[抄録]

ループス腎炎は、
（400字以内）
であった。
[抄録]より

[抄録]より
← 1行あけてから
英文 abstract
を印字

[Abstract]

[illegible]

[Abstract] より
1 行あけてから
←本文を印字

[キーワード] 補体、ループス腎炎、〇〇〇

キーワードより
1行あけてから
←本文を印字

「はじめに」

○○○○○

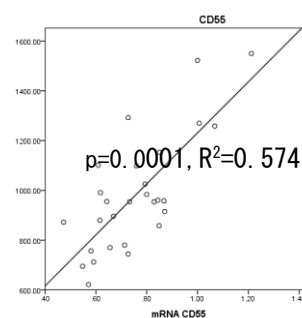
[illegible]

←引用文献は、本文中
では引用順に右肩に
番号をつける。

〔方法〕

補体大学附属病院に通院中のループス腎炎患者の血清を5年間集めて、ELISAでC3、C4の測定を行った²⁾。

図1 CD55の発現およびmRNAの産生



図表も、大きさを考慮の上、鮮明な原図あるいは写真(白黒)を原稿中に添付して下さい。(縮小あるいは拡大の指定はご遠慮下さい) →

〔結果〕

[illegible]

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○。

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

[考察]

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

[結論]

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

[謝辞]

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。

[文献]

- 1) Hotai S, Hotai J, ○○○○○, Heisei T. L
upus nephritis ○○○○○○○○○○○○. *J. Imm
unol.* 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) ○○○○○○○○○○○○.

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い

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。「役員の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認めた場合には、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関係する企業・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	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・ ☒ 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	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・ ☒ 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) 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
2024 年 3 月 1 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）
 - ・ 上映期間は原則として 6 ヶ月までとし、最長で 1 年まで可とする。転載許諾願の「5. 使用開始予定日」の項目に上映開始年月日及び終了日を明記すること。
 - (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。
 - ・ 掲載期間は原則として 6 ヶ月までとし、最長で 1 年まで可とする。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) 原著論文等の別刷の発行
 - ・ 本文・図表を含め、オリジナルの内容を変更しないこと。
 - ・ 社名のロゴ等を加える場合は、別ページに掲載すること。
 - (5) 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。6ヶ月を超えてパワーポイント等で上映、またはWebへ掲載する場合は最長1年間まで可とし、その際の利用料は6ヶ月までの利用料(税別)に1.5を乗ずる。

(d) 別刷の発行の許諾は、10ページまでは1部につき100円(税別)とし、それを超えるページ数の発行は1ページにつき10円(税別)を加算とする。

また、別ページに社名のロゴ等を加える場合の使用料は、1,000部までは以下の金額(税別)とし、それを超える部数の発行は、1,000部毎につき以下の金額(税別)を加算とする。

A4 全面 : 100,000円

A4 半面 : 80,000円

A4 1/4面 : 60,000円

*学会に別冊の印刷を委託する場合には、印刷および輸送に係る経費を別途加算する。

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

転載許諾願

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

1. 転載許諾を希望する誌名および該当箇所

誌名（掲載年・巻号も明記）：

筆頭著者名：

（該当頁，図表： ）

（図表の場合は，図表番号を明記すること）

2. 転載先媒体等

☐利用形態（書籍名、パンフレット、CD・R、ウェブサイト等）

（ ）

※配布物の場合は配布部数を明記： 部

3. 利用者名

4. 利用目的

5. 使用開始予定日

（※ウェブサイト掲載の場合、掲載開始年月日及び終了日を明記）

以 上

転載許諾書

上記申請につきまして、転載を許可いたします。

なお、下記の条件に必ず従ってください。

■筆頭著者に必ず確認すること。

■引用元の出典を明確に記載すること。

令和 年 月 日

一般社団法人 日本補体学会

会長 井上 徳光 印

補体学会賛助会員

(五十音順)

旭化成ファーマ株式会社
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
DENISファーマ株式会社
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	今井 優樹
次期集会長	井上 徳光

今年の第60回日本補体学会学術集会では、記念すべき60回の節目を迎え、これまでの歴史を振り返る特別企画が行われました。藤田先生のご講演では、補体発見からの歩みとともに、日本補体学会（旧補体研究会）の歴史も紹介され、補体のメカニズムが解明されていく過程と、その発見に携わった人物にまつわる逸話が語られ、大変興味深く拝聴しました。また、特別企画の一つである「補体疾患シンポジウム」も盛況に開催され、従来の2日間の開催が3日間に延長されました。シンポジウムでは、補体関連疾患の最新の研究成果や、その治療に貢献する抗補体薬の開発・臨床での位置づけに関する講演が多数行われ、まさに「Tipping point in complement therapeutics」と題された通り、抗補体薬が治療の中心となる転換点に立っていることを実感する内容でした。この勢いを今後どのように発展させていくかが重要な課題であり、来年度の集会長を拝命した私は、その責任の重さを深く感じております。

今回の学会誌『補体』も著者や査読者の先生方のおかげで充実した内容に仕上がりました。特に、武田先生の総説は非常に興味深く、ぜひ一読いただきたい一篇です。現在の免疫学の教科書では、補体古典経路の活性化において、IgMが1分子、IgGが2分子必要とされていますが、実際にはそれとは異なることが詳細に説明されています。今後とも、学会誌『補体』の充実を目指して、会員の皆様からのご意見・ご感想をお寄せいただければ幸いです。引き続きご支援・ご協力を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

第61巻第2号企画編集責任者

京都橘大学健康科学部臨床検査学科

今井優樹

補体 第61巻 第2号 (2024)

令和6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 株式会社 山誠社

〒460-0012 名古屋市中区千代田5-11-16

広告掲載会社一覧

日本補体学会の学会誌「補体 Vol. 61, 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

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

中外製薬株式会社

DENISファーマ株式会社

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

寒冷凝集素症

CAD治療における新しい選択肢

“補体C1活性化による溶血”を抑制



抗補体(C1s)モノクローナル抗体

薬価基準収載



エジャイモ[®] 点滴静注1.1g

Enjaymo[®] for I.V. infusion スチムリマブ(遺伝子組換え)製剤

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)

1. 警告

- 1.1 本剤は古典的補体経路を阻害するため、髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による重篤な感染症を発症することがあり、特に髄膜炎菌感染症は急激に重症化し、死亡に至るおそれもあるため、以下の点に十分注意すること。[5.、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2 参照]
- 1.1.1 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌等による感染症の初期徴候(発熱、頭痛、項部硬直等)に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌等の感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 1.1.2 原則、本剤投与前に髄膜炎菌及び肺炎球菌に対するワクチンを接種すること。必要に応じてワクチンの追加接種を考慮すること。
- 1.1.3 髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で投与すること。
- 1.1.4 髄膜炎菌等の感染症のリスクについて患者に説明し、感染症の初期徴候を確実に理解させ、感染症に関連する症状が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- 1.2 本剤は、寒冷凝集素症に十分な知識を持つ医師のもとで、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。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与すること。[5. 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 髄膜炎菌感染症に罹患している患者[症状を悪化させるおそれがある]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

4. 効能又は効果

寒冷凝集素症

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は、古典的補体経路を阻害するため、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症が発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用すること。また、本剤投与に際しては、原則、本剤投与開始の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌及び肺炎球菌に対するワクチンを接種すること。[1.1.、1.2.、9.1.1.、9.1.2.、11.1.1.、11.1.2 参照]

6. 用法及び用量

通常、成人にはスチムリマブ(遺伝子組換え)として、1回6.5g又は7.5gを点滴静注する。初回投与後は、1週後に投与し、以後2週間の間隔で投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤の投与量は、体重75kg未満の場合は6.5g、体重75kg以上の場合は7.5gを目安にすること。
- 7.2 規定の投与間隔を超えた場合は、可能な限り早期に投与し、その後は用法及び用量の投与間隔を遵守すること。最終投与からの期間が17日を超える場合は、本剤の血中濃度の低下によりプレイクスルー溶血をきたすおそれがあり、初回投与に準じた用法及び用量の投与スケジュールで治療を再開すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 髄膜炎菌感染症の既往のある患者
髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなるおそれがある。[1.1.、5.、11.1.2 参照]
- 9.1.2 感染症の患者又は感染症が疑われる患者
特に莢膜形成細菌(髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等)による感染症が悪化するおそれがある。[1.1.、5.、11.1.1.、11.1.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。IgGモノクローナル抗体は胎盤関門を通過することが知られている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症(頻度不明)

肺炎球菌、インフルエンザ菌等による重篤な感染症があらわれることがある。[1.1.、5.、9.1.2 参照]

11.1.2 髄膜炎菌感染症(頻度不明)

髄膜炎又は敗血症を発症し、急激に重症化し、死亡に至るおそれもあるため、本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候(発熱、頭痛、項部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、悪心・嘔吐、紫斑、点状出血等)等の観察を十分に行うこと。髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.1.、5.、9.1.1.、9.1.2 参照]

11.1.3 Infusion reaction(頻度不明)

ショック、アナフィラキシー等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

主な副作用は、高血圧、注入に伴う反応等が報告されている。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での試験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

21.3 本剤の投与が、寒冷凝集素症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

22. 包装

エジャイモ点滴静注1.1g 22mL[1バイアル]

2023年6月改訂(第4版)

★「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂には十分ご留意ください。

★その他詳細は電子化された添付文書をご参照ください。

製造販売元: サノフィ株式会社

2024年4月作成
MAT-JP-2401218-1.0-04/2024

〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

詳しくは製品情報
サイトをご覧ください。
サノフィ e-MR 検索

くすり相談室 0120-109-905
月～金 9:00-17:00



●
we bring
something rare
to rare diseases

At Sobi, we're dedicated to transforming the lives of people with rare diseases. This is why we specialise in rare diseases, in developing ground-breaking treatments, and in strong partnerships with patients and other stakeholders.

sobi.com



Sobi and Rare Strength are trademarks of Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). © 2022 Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) – All rights reserved
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) SE-112 76 Stockholm, Sweden +46(0)8 697 20 00
Date of preparation: Month Year. NP-XXX

Reimagining medicine, together

ともに、医薬の未来を描く





MicroVue™ Complement MULTIPLEX

ELISA 法で最大 **10** 補体タンパクおよび関連因子 / well 同時測定可能！！

(既存パネルの他に、ご希望の組み合わせでカスタマイズも可能)



- 対象検体（ヒト）
血清，血漿，細胞培養上清^{*}，髄液^{*}，尿^{*}，硝子体液^{*}
- その他の動物種交差性^{*}
カニクイザル，アカゲザル

^{*} 詳細やデータについてはお問合せください。



D E N I S
MAISON FONDÉE EN 1862

DENISファーマ株式会社

営業部 研究試薬課

〒100-0013 東京都千代田区霞が関 3-6-7 霞が関プレイス

TEL: 03-5510-2932 / FAX: 03-5510-0130

Email: info@denispharma.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: 9:00~17:30(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® 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。

2024年9月改訂



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



// 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-2432-02-06

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

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。



中外製薬

Roche ロシュ グループ

“健康”という名の“しあわせ”を守りたい

一人でも多くの人に健康としあわせをお届けしたい。
それは創業以来150年… わたしたちの変わらぬ想いです。
わたしたちは良き医薬品の提供を通じて
患者様へしあわせを届けるお手伝いをしています。



鳥居薬品株式会社

〒103-8439 東京都中央区日本橋本町 3-4-1
<https://www.torii.co.jp>

