

補体

Vol. **52**
No. **1**
2015

■第52回日本補体学会学術集会講演集 …… 集会長 水野正司
Proceeding of the 52nd Japanese Complement Symposium

特別講演「リボソームタンパク質S19多量体
—C5a受容体システムの多彩な役割」
………… 山本哲郎

招待講演「The complotype in health and disease.」
…B.Paul Morgan

ランチョンセミナー「非典型溶血性尿毒症症候群の診断と治療」
………… 日高義彦

補体学会企画「補体関連疾患研究のための
補体検査システムの構築」
………… 若宮伸隆

ミニシンポジウム「抗補体治療の臨床応用へ向けた取り組み」
… 今長谷尚史・渡井至彦・黒田 宙・今井優樹



2015年8月 名古屋

日本補体学会

The Japanese Association for Complement Research

補体

VOL. 52. No.1 (2015)

目 次

■ 第 52 回日本補体学会学術集会講演集

日本補体学会学術集会の開催によせて	水野正司 …	1
参加案内	…	2
日程表・プログラム	…	9
特別講演 「リボソームタンパク質 S19 多量体-C5a 受容体システムの多彩な役割」	山本哲郎 …	21
招待講演 「The complement in health and disease.」	B. Paul Morgan …	23
ランチョンセミナー「非典型溶血性尿毒症症候群の診断と治療」	日高義彦 …	24
補体学会企画「補体関連疾患研究のための補体検査システムの構築」	若宮伸隆 …	26
ミニシンポジウム「抗補体治療の臨床応用へ向けた取り組み」	今長谷尚史・渡井至彦・黒田 宙・今井優樹 …	29
一般演題	…	37

■ 日本補体学会優秀賞候補者募集のお知らせ	…	91
■ 日本補体学会入会のご案内	…	92
■ 会員登録事項変更届	…	94
■ 一般社団法人日本補体学会定款	…	95
■ 一般社団法人日本補体学会補体学会細則	…	110
■ 一般社団法人日本補体学会賛助会員・理事一覧	…	113
■ 編集後記	…	114

第 52 回 日本補体学会学術集会の開催によせて

第 52 回日本補体学会学術集会 集会長

水野 正司

名古屋大学大学院医学系研究科 腎不全システム治療学寄附講座・腎臓内科

この度、平成 27 年 8 月 21 日（金曜日）、22 日（土曜日）に、名古屋大学医学部附属病院において、第 52 回日本補体学会学術集会を開催させていただく運びになりました。今回は、補体学会となつてからの初めての学術集会となります。名称は、これまでの伝統ある補体シンポジウムから日本補体学会学術集会と変更なりますが、開催回数はそのまま継承されましたので、第 52 回となっております。内容としましても、これまでの伝統を引き継ぎつつ、更に躍進できれば、という願いをこめて、テーマを「今こそ補体から主体へ」とさせていただきます。

本会では、補体学の基礎的な研究から、臨床研究まで、幅広く演題を応募いただきました。たくさんのご応募、ありがとうございました。応募演題の傾向として、今回特に注目すべきは、近年、C1 インヒビターや抗 C5 抗体といった、抗補体薬が臨床で使用できるようになり、臨床研究が例年以上に増えております。本学術集会では、臨床系の先生方には抗補体薬の臨床使用経験の共有を、基礎系研究に携わる先生方には実際の臨床の場でどのように生かされているのか知る機会がもてればと思い、新たに独立した症例検討セッションを作りました。

プログラムの概要ですが、招待講演には前 International complement society 会長の B. Paul Morgan 先生（カーディフ大学、UK）をお招きして御講演いただく予定です。また、ランチョンセミナーを信州大学 日高義彦先生に、特別講演には、山本哲郎先生にご講演をお願いしております。本学術集会で予定しておりますミニシンポジウムは、先日お配りしたポスターでは紙面とデザインの関係で載せることができませんでしたが、「抗補体治療の臨床応用へ向けた取り組み」をテーマに、今長谷尚史先生、黒田宙先生、渡井至彦先生、今井優樹先生の各先生方に、既に使用されている抗補体薬の新たな臨床応用の可能性について、また近未来の臨床応用に向けて開発が進められている新たな抗補体薬について、お話を頂く予定です。また、学会企画として、若宮伸隆先生より、補体学会主体で今後予定している補体の検索の検査の構築状況について、お話を頂く予定です。

懇親会は、第 51 回補体シンポジウムの準備状況の報告の際、そして学会誌「補体」Vol.51、No.2 に予告しましたように、名古屋めしを盛り込んだ内容にできれば、と企画しております。また、余興も企画しておりますので、本会参加と共に是非ご参加ください。

8 月の名古屋はとても暑い日が続くことが予想されますが、会場は JR 鶴舞駅から道一つ越えるとすぐ目の前にあり、公共機関との連絡も良い環境にあります。多数の皆様のご参加を心よりお待ちしております。

第 52 回日本補体学会学術集会参加案内

1. 会 場： 名古屋大学医学部附属病院 中央診療棟 3 階 講堂
〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65
TEL：052-741-2111（代）、052-744-2205（ダイヤルイン）
2. 受 付： 第 1 日目 8 月 21 日（金） 11:00 より
第 2 日目 8 月 22 日（土） 8:30 より
名古屋大学医学部附属病院 中央診療棟 3 階 講堂
参加費 一般 5,000 円 学生（研修医） 2,000 円
懇親会費 3,000 円
3. 発 表 方 法： 全て口頭発表、PC プレゼンテーションで行います。一般演題は討論も含めて 15 分間を予定しています。演題は、ご自身の PC または PowerPoint で作成したプレゼンテーションファイルで受付することができます。
集会事務局で準備できる PC 及び PowerPoint のバージョンは、以下の通りです。
Windows：PowerPoint 2010
ファイルは USB メモリーでお持ちください。
（ファイル名は、演題番号＋氏名）
動画を含む場合、あるいはファイルの互換性に問題が予想される場合は、ご自身の PC をお持ちくださるようお願いいたします。必ず発表があるセッションが始まる前までにお済ませください。
4. 理 事 会： 8 月 22 日（土） 7:30 ～ 8:30（中央診療棟 3 階 会議室）
5. 総 会： 8 月 22 日（土） 13:15 ～ 13:40（中央診療棟 3 階 講堂）
6. 懇 親 会： 8 月 21 日（金） 18:30 ～ 21:00
招待講演終了後、無料貸切バスにて出発
メルパーク名古屋
〒461-0004 名古屋市東区葵 3-16-16 TEL 052-937-3535
7. 優 秀 賞： 第 52 回日本補体学会学術集会に応募された演題発表者の中から、原則 1 名を優秀賞として選考し、顕彰します。優秀賞受賞者には、賞状と副賞(10 万円:複数の場合は折半)を賞与します。今回は、懇親会で表彰式を行います。
8. 交通費補助： 学生参加者（筆頭発表者）には交通費の補助があります。該当者は、第 52 回日本補体学会学術集会事務局にご連絡ください。
(mmizu@med.nagoya-u.ac.jp または、nagoya2-pd@med.nagoya-u.ac.jp)

9. 年 会 費： 会員で年会費未納の方、および新たに入会される方は、学術集会会場受付に、日本補体学会事務局受付を併設致しますので、そちらでご納入ください。
一般：5,000 円 学生：3,000 円（学生証身分証明書をご用意ください）

【一般社団法人日本補体学会 事務局】

〒537-8511 大阪市東成区中道 1-3-2

地方独立行政法人大阪府立病院機構

大阪府立成人病センター研究所・腫瘍免疫学部門内

事務局長 井上徳光 E-mail : hotai-gakkai@umin.ac.jp

TEL:06-6972-1181(ext.4101) FAX:06-6973-5691

10. 会場アクセス案内：

名古屋大学医学部附属病院

詳細は、名古屋大学医学部附属病院ホームページ内

(<http://http://www.med.nagoya-u.ac.jp/hospital/>)「交通アクセス」をご参照下さい。

・新幹線 名古屋駅から

(1) JR 中央本線に乗換え「鶴舞駅」(北改札口・名大病院口側)下車 徒歩 3 分

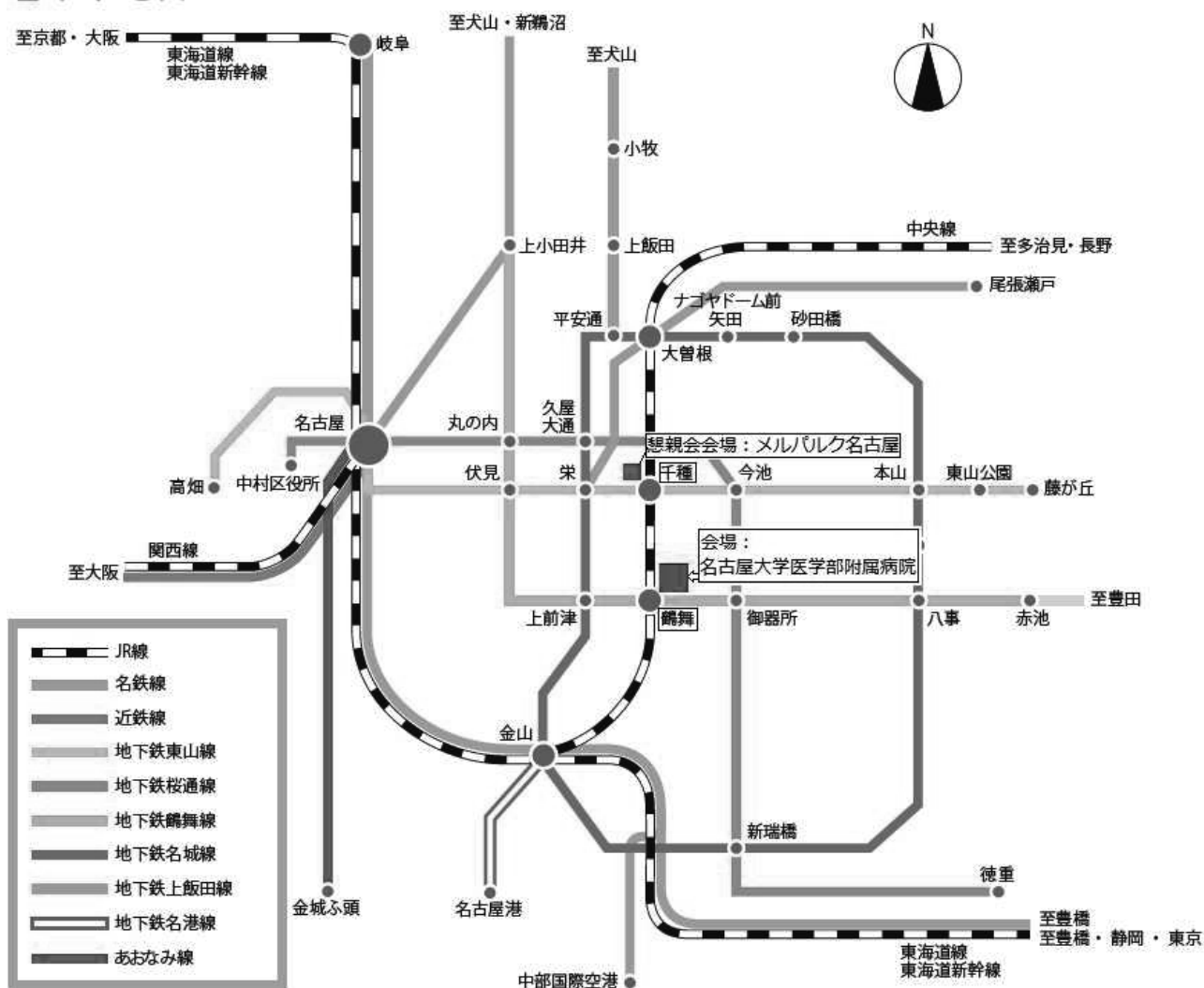
(2) 市営地下鉄線に乗換え (東山線「伏見駅」にて鶴舞線に乗換え)、
「鶴舞駅」下車 徒歩 8 分

(4 番出口より、鶴舞公園内を通じても越してください)

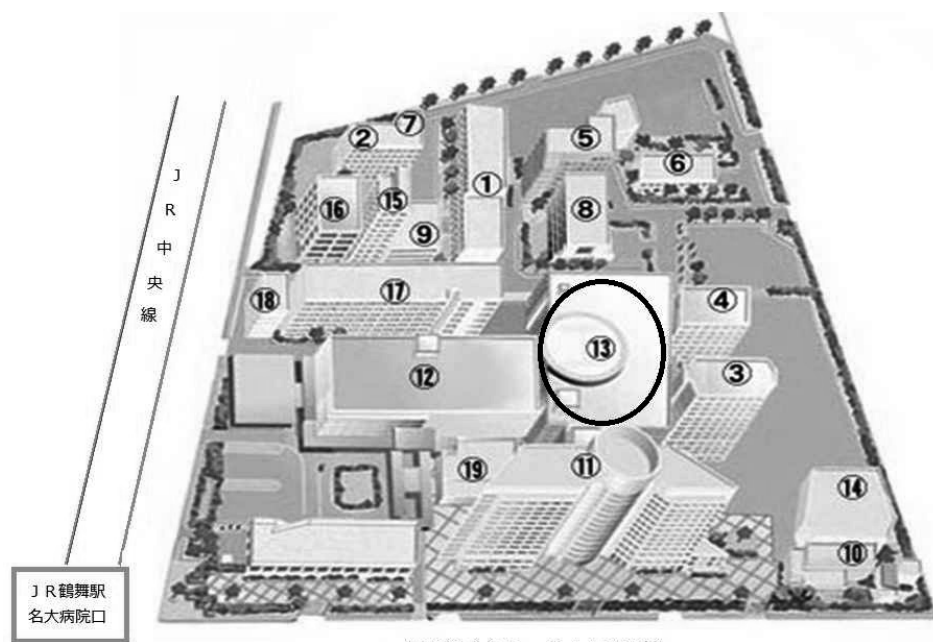
(3) 名古屋駅よりタクシー (乗車時間約 25 分、運賃約 2,200 円)

<交通機関路線図>

■ アクセス

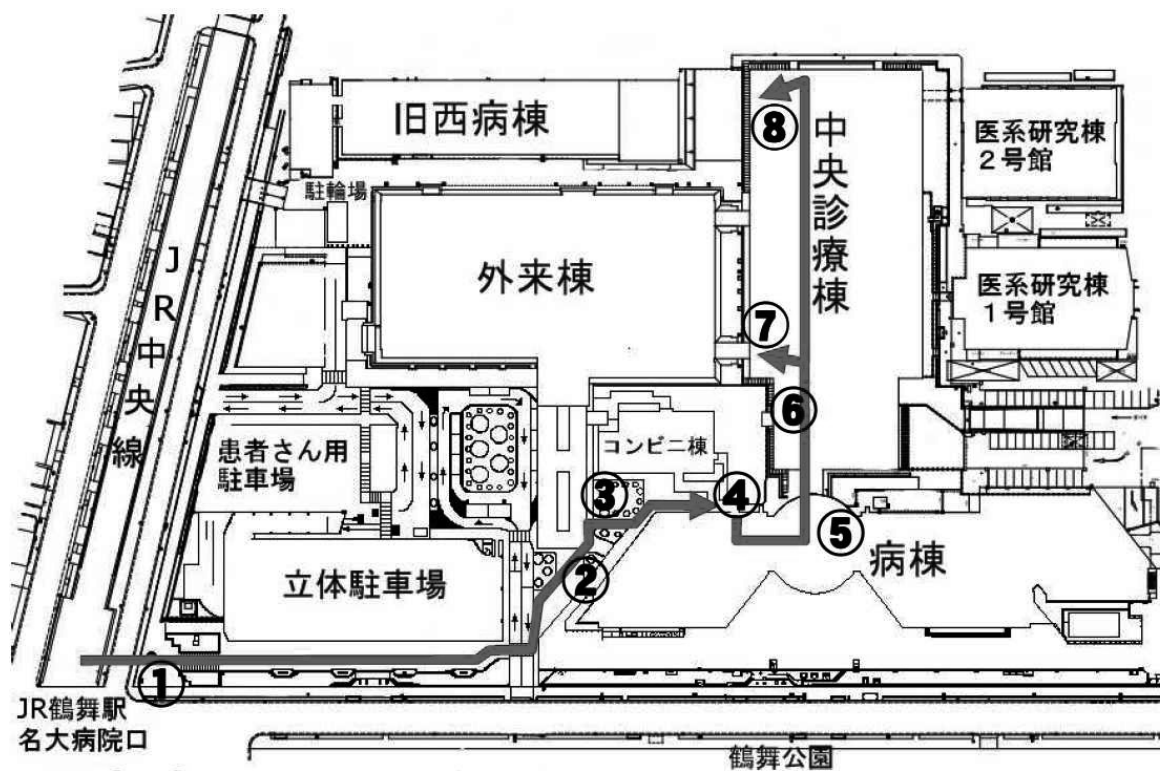


<名古屋大学医学部附属病院内 中央診療棟 案内図>



学術集会会場：⑬中央診療棟

<名古屋大学医学部附属病院内 中央診療棟3階講堂 案内図>





階段を登り、病棟方面にお進み下さい。



看板に従い、病棟方面にお進み下さい。



夜間救急入口方面にお進み下さい。



正面の自動ドアからお入り下さい。



このエレベータホールは通り過ぎて下さい。※病棟のエレベータです。



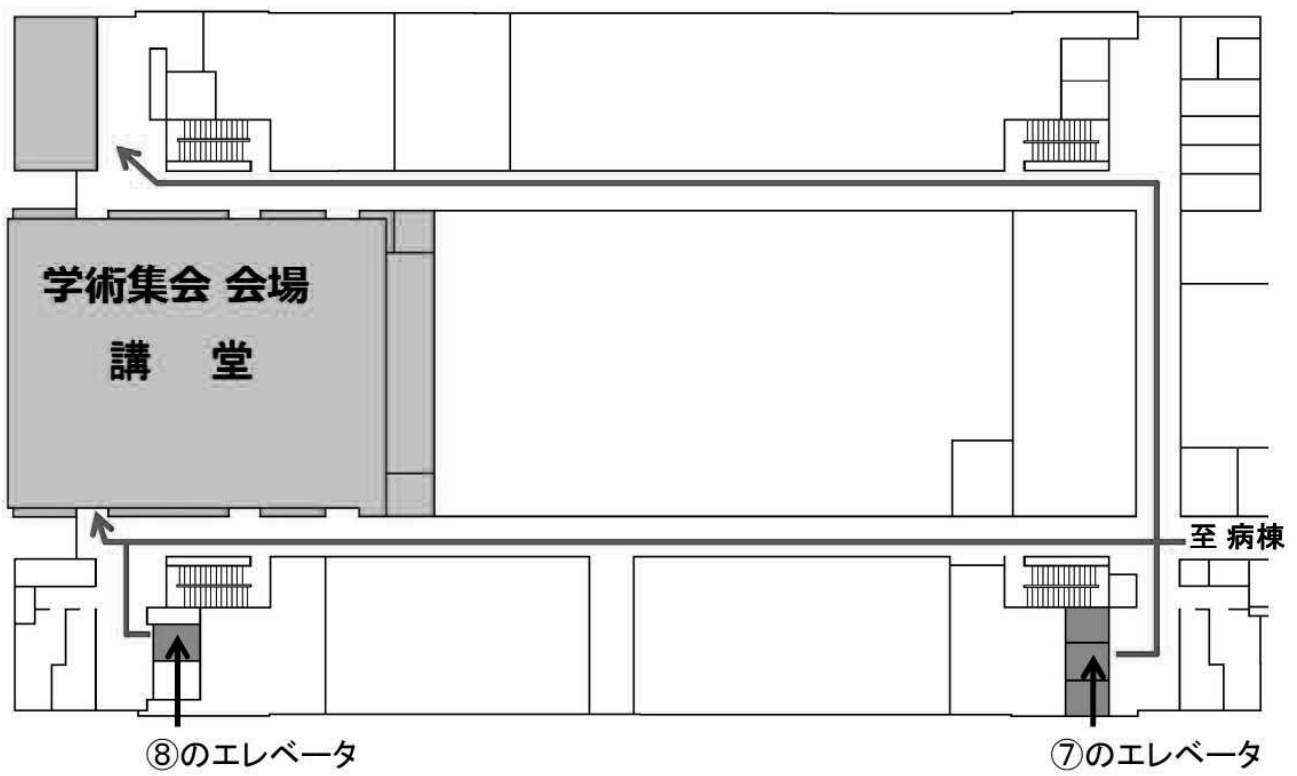
このエレベータも通り過ぎて下さい。



3階会議室に行く場合は、このエレベータにお乗り下さい。



3階講堂に行く場合は、このエレベータにお乗り下さい。



Proceeding of the 52nd Japanese Complement Symposium
(2015)



会 期 : 2015 年 8 月 21 日 (金)・22 日 (土)

会 場 : 名古屋大学医学部附属病院 中央診療棟 3 階講堂
(名古屋市昭和区鶴舞町 65)

集会長 : 名古屋大学医学系研究科

腎不全システム治療学寄附講座・腎臓内科

水野 正司

〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65

TEL : 052-741-2111 (代)、052-744-2205 (ダイヤルイン)

FAX : 052-744-2205

E-Mail : mmizu@med.nagoya-u.ac.jp,

nagoya2-pd@med.nagoya-u.ac.jp

日 程 表

8 月 21 日（金） 11：00 開場

12:00－12:10	開会の辞 水野正司
12:10－13:10	セッション A：発生・免疫 1 座長：松下 操、宮川周士
13:10－13:15	休憩
13:15－14:15	セッション B：免疫 2 座長：高橋和枝、大谷克城
14:15－14:25	休憩
14:25－15:25	特別講演：リボソームタンパク質 S19 多量体－C5a 受容体システムの多彩な役割 演者：山本 哲郎 座長：藤田禎三
15:25－15:30	休憩
15:30－16:45	セッション C：PNH(その 1)・その他の疾患 座長：村上良子、赤津裕康
16:45－16:55	休憩
16:55－17:55	招待講演：The complotype in health and disease. 演者：B. Paul Morgan 座長：松尾清一
17:55－18:25	(バスで懇親会会場に移動)
18:30－21:00	懇親会&優秀賞表彰式 「メルパルク名古屋」

8月22日(土) 8:30 開場

9:00-10:00	セッションD：動物モデル 座長：高橋 実、今井優樹
10:00-10:05	休憩
10:05-11:05	セッションE：TMA 座長：宮田敏行、井上徳光
11:05-11:10	休憩
11:10-12:10	セッションF：PNH(その2)・HAE 座長：遠藤守人、西村純一
12:10-12:30	休憩
12:30-13:15	ランチョンセミナー：非典型溶血性尿毒症症候群の診断と治療 演者：日高 義彦 座長：堀内孝彦 (昼食はご用意いたしています。)
13:15-13:40	総会
13:40-13:45	休憩
13:45-14:15	補体学会企画：補体関連疾患研究のための補体検査システムの構築 演者：若宮 伸隆 座長：水野正司
14:15-14:25	休憩
14:25-16:25	ミニシンポジウム：抗補体治療の臨床応用へ向けた取り組み 演者：今長谷尚史 渡井至彦 黒田 宙 今井優樹 座長：塚本 浩、関根英治
16:25-16:30	休憩
16:30-17:45	セッションG：症例検討 座長：大澤 勲、日高義彦
17:45-17:50	閉会の辞 水野正司

第 52 回日本補体学会学術集会・学術プログラム

第 1 日 8 月 21 日 (金)

セッション A：発生・免疫 1

12:10~13:10

座長：松下 操、宮川周士

A-1 RNA seq 法によるシロシュモクザメの補体系遺伝子の網羅的解析

五島 正幸¹⁾、関口 玲生²⁾、松下 操¹⁾、野中 勝²⁾

¹⁾東海大学大学院 総合理工学研究科 総合理工学専攻、

²⁾東京大学大学院 理学系研究科生物科学専攻

A-2 Complement Receptor 4 (CR4) を介した樹状細胞ターゲット 抗がんアジュバントの更なる改変

井上 徳光¹⁾、赤澤 隆¹⁾

¹⁾大阪府立成人病センター研究所 腫瘍免疫学部門

A-3 好中球エラスターゼにより活性化する新規カルボキシペプチダーゼ R の解析

河村剛至¹⁾、太田里永子²⁾、今井優樹³⁾、大澤真以¹⁾、塩見友祐¹⁾、羽二生久夫⁴⁾、

岡田秀親⁵⁾、岡田則子⁵⁾、松田佳和¹⁾

¹⁾日薬大・薬・臨床薬学教育センター、²⁾愛知県がんセンター研究所・腫瘍免疫、

³⁾名古屋市大・医・免疫、⁴⁾信州大・バイオメディカル研、⁵⁾(株)蛋白科学研究所

A-4 C5a第2レセプターC5L2の発現解析

辻村幸平¹⁾、太田里永子^{1,2)}、今井優樹¹⁾、山崎小百合¹⁾

名古屋市立大学・医・免疫¹⁾ 愛知県がんセンター研究所・腫瘍免疫部²⁾

座長：高橋和枝、大谷克城

B-1 自己免疫疾患発症における補体第二経路特異的制御因子CTRP6の役割

村山 正承¹⁾、吉田 佳織¹⁾、松尾 謙蔵¹⁾、岩倉 洋一郎¹⁾

¹⁾東京理科大学 生命医科学研究所 実験動物学研究部門

B-2 スカベンジャー受容体CL-P1は、CRPを介して古典的経路を活性化する

ロイ ニタイ、大谷 克城、松田 泰幸、森 健一郎、黄 仁秀、若宮 伸隆

旭川医科大学 医学部 微生物学

B-3 Intricate interactions of the complement pathways and coagulation cascades

Kazue Takahashi ¹⁾, Nirmal K. Banda ²⁾, Elizabeth Van Cott ³⁾

¹⁾Department of Radiology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School,

²⁾Department of Medicine, University of Colorado School of Medicine,

³⁾ Department of Pathology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School

B-4 Surface-glycopolymers are crucial for anti-WTA IgG-mediated complement activation and opsonophagocytosis of *Staphylococcus aureus*

Jong-Ho Lee¹⁾, Na-Hyang Kim¹⁾, Kenji Kurokawa²⁾, and Bok Luel Lee¹⁾

¹⁾National Research Laboratory of Defense Proteins, College of Pharmacy, Pusan National University, Jangjeon Dong, Geumjeong Gu, Busan, 609-735, Korea;

²⁾Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagasaki International University, 2825-7 Huis Ten Bosch, Sasebo, Nagasaki 859-3298, Japan.

座長：藤田禎三

リボソームタンパク質 S19 多量体－C5a 受容体システムの多彩な役割

山本哲郎

熊本総合医療リハビリテーション学院

座長：村上良子、赤津裕康

C-1 16 年間延べ 121 回にわたる反復性無菌性髄膜炎に PIGT 変異による PNH を合併し
Eculizumab が著効した一例 その 1 臨床的側面から

川本 未知¹⁾、村瀬 翔、吉村 元¹⁾、村上 良子²⁾、木下 タロウ²⁾、幸原 伸夫¹⁾

¹⁾神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科、

²⁾大阪大学微生物病研究所免疫不全疾患研究分野

C-2 16 年間延べ 121 回にわたる反復性無菌性髄膜炎に PIGT 変異による PNH を合併し
Eculizumab が著効した一例 その 2 分子メカニズム

村上 良子¹⁾、井上 徳光²⁾、川本 未知³⁾、村瀬 翔³⁾、吉村 元³⁾、幸原 伸夫³⁾、

木下 タロウ¹⁾

¹⁾大阪大学微生物病研究所 免疫不全疾患研究分野、大阪大学免疫学フロンティア研究センター・糖鎖免疫学

²⁾大阪府立成人病センター研究所 腫瘍免疫学部門、³⁾神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科

C-3 妊娠腎では、C4d が糸球体基底膜に、プロテイン S に伴われ C4b-結合蛋白が内皮下
に沈着する

桑原 隆¹⁾、吉田 寿幸²⁾、田中 敬雄²⁾、菅原 照³⁾

¹⁾済生会茨木病院 腎臓内科、²⁾済生会中津病院 腎臓内科、³⁾大阪赤十字病院 腎臓内科

C-4 人工心肺使用症例における C1 - インアクチベーター投与の効果について

宮本隆司 吉竹修一 笹原聡豊 内藤祐次

群馬県立小児医療センター 心臓血管外科

C-5 アルツハイマー病脳における補体 C3 の発現解析

赤津 裕康^{1,2,3)}、鈴木 秀昭⁴⁾、小川 倫弘³⁾、兼坂 岳志³⁾、橋詰 良夫³⁾、松川 則之²⁾、
大原 弘隆¹⁾、朝田 隆⁵⁾、内田 和彦⁴⁾

¹⁾名古屋市立大学大学院医学研究科地域医療教育学、

²⁾名古屋市立大学大学院医学研究科神経内科学、³⁾福祉村病院神経病理研究所、

⁴⁾MCBI 研究開発部、⁵⁾東京医科歯科大学医学部

座長：松尾清一

The complotype in health and disease.

Prof. B. Paul Morgan

Cardiff University, UK

第2日 8月22日(土)

セッションD：動物モデル

9:00~10:00

座長：高橋 実、今井優樹

D-1 マウス型リコンビナントタンパク rmMAp44-PA, rmMAp44-Ig の作成と補体レクチン経路の阻害作用

高住 美香¹⁾、高橋 実¹⁾、大森 智子¹⁾、町田 豪¹⁾、坂本 夏美¹⁾、石田 由美¹⁾、
関根 英治¹⁾

¹⁾福島県立医科大学医学部 免疫学講座

D-2 免疫介在性糸球体腎炎における組織トランスグルタミナーゼの役割

水野智博^{1,2)}、高橋和男^{1,2)}、水野正司³⁾、尾之内高慶⁴⁾、加藤彰浩^{1,2)}、原かをり¹⁾、
辰川英樹⁵⁾、永松 正¹⁾、人見清隆⁵⁾、湯澤由紀夫²⁾

¹⁾名城大学薬学部 薬効解析学、²⁾藤田保健衛生大学医学部 腎内科学、

³⁾名古屋大学医学部 腎不全システム治療学、⁴⁾藤田保健衛生大学医学部 病理学、

⁵⁾名古屋大学大学院創薬研究科 細胞生化学分野

D-3 ラット腎移植急性細胞性拒絶反応の増悪には補体因子の活性化と補体制御因子の低下が関与する

山中和明¹⁾、中澤成晃¹⁾、角田洋一¹⁾、阿部豊文¹⁾、今村亮一¹⁾、前田晃²⁾、宮川周士²⁾、
野々村祝夫¹⁾

¹⁾ 大阪大学大学院 医学系研究科 器官制御外科学（泌尿器科）

²⁾ 大阪大学大学院 医学系研究科 小児成育外科・移植臓器学

D-4 被嚢性変化を伴うラット腹膜炎モデルの作成と AcPepA 効果の検討

井口大旗¹⁾、水野正司^{1,2)}、重本絵実¹⁾、坂田史子^{1,2)}、鈴木康弘^{1,2)}、岡田亜蘭³⁾、岡田秀親³⁾、
丸山彰一¹⁾、松尾清一¹⁾、伊藤恭彦^{1,2)}

¹⁾名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科、

²⁾名古屋大学腎不全システム治療学寄附講座、³⁾長寿医学研究所・福祉村病院

座長：宮田敏行、井上徳光

E-1 Thrombotic microangiopathy における抗 CFH 抗体の解析

大塚泰史¹⁾、岡政史¹⁾、陣内久美子¹⁾、佐藤忠司¹⁾、進藤岳郎²⁾、木村晋也²⁾、川崎誠二³⁾、末岡榮三朗³⁾、松尾宗明¹⁾

¹⁾佐賀大学医学部小児科、²⁾佐賀大学医学部血液・呼吸器・腫瘍内科、

³⁾佐賀大学医学部附属病院検査部

E-2 本邦における非典型溶血性尿毒症症候群の臨床像

大塚泰史¹⁾、岡政史¹⁾、陣内久美子¹⁾、佐藤忠司¹⁾、進藤岳郎²⁾、川崎誠二³⁾、末岡榮三朗³⁾、木村晋也²⁾、松尾宗明¹⁾

¹⁾佐賀大学医学部小児科、²⁾佐賀大学医学部血液・呼吸器・腫瘍内科、

³⁾佐賀大学医学部附属病院検査部

E-3 日本人の非典型溶血性尿毒症症候群患者の遺伝子解析補体系因子と DGKE の遺伝子変異

宮田敏行¹⁾、加藤秀樹²⁾、内田裕美子¹⁾、吉田瑤子²⁾、小亀浩市¹⁾、福岡利仁³⁾、要 伸也³⁾、大田敏之⁴⁾、浦山耕太郎⁴⁾、藤永周一郎⁵⁾、櫻谷浩志⁵⁾、喜瀬智郎⁶⁾、渡邊栄三⁷⁾、織田成人⁷⁾、永田裕子⁸⁾、玉井宏史⁹⁾、小松真太郎⁹⁾、前沢浩司¹⁰⁾、川村尚久¹¹⁾、永野幸治¹²⁾、河野智康¹²⁾、松本雅則¹³⁾、藤村吉博¹³⁾、南学正臣²⁾

¹⁾国立循環器病研究センター、²⁾東京大学医学部、³⁾杏林大学医学部、⁴⁾県立広島病院、

⁵⁾埼玉県立小児医療センター、⁶⁾沖縄県立南部医療センター・こども医療センター、

⁷⁾千葉大学医学部、⁸⁾熊本赤十字病院、⁹⁾JA 愛知県厚生連安城更生病院、

¹⁰⁾日赤和歌山医療センター、¹¹⁾大阪労災病院、¹²⁾熊本中央病院、¹³⁾奈良県立医大

E-4 腸管出血性大腸菌感染に伴う溶血性尿毒症性症候群の病態における補体系レクチン経路の関与

尾崎将之¹⁾、下澤信彦¹⁾、森澤健一郎¹⁾、柳井真知¹⁾、和田崇文¹⁾、Gregory L. Stahl²⁾、平泰彦¹⁾

¹⁾聖マリアンナ医科大学救急医学

²⁾ブリガム・アンド・ウィメンズ病院麻酔科

座長：遠藤守人、西村純一

F-1 OPTIMA 試験：高精度フローサイトメトリー法による GPI アンカー膜蛋白欠損血球測定 of 臨床的意義—2015 年中間報告(続報)—

林 悟¹⁾、植田康敬¹⁾、西村純一¹⁾、細川晃平²⁾、杉盛千春²⁾、米村雄士³⁾、小原直⁴⁾、
中村嘉彦⁵⁾、野地秀義⁶⁾、七島勉⁶⁾、安藤潔⁵⁾、二宮治彦⁴⁾、千葉滋⁴⁾、川口辰哉³⁾、金倉譲¹⁾、
中尾眞二²⁾

¹⁾大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学、²⁾金沢大学、³⁾熊本大学、⁴⁾筑波大学、
⁵⁾東海大学、⁶⁾福島県医科立大学

F-2 PNH 溶血に対する抗補体薬効果判定におけるヘモジデリン測定 of 有用性

植田 康敬¹⁾、堀田 真希²⁾、小林 渉²⁾、西村 純一¹⁾、大里 真幸子¹⁾、林 悟¹⁾、日高 洋²⁾、
金倉 譲¹⁾

¹⁾大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学、
²⁾大阪大学医学部附属病院 臨床検査部

F-3 遺伝性血管性浮腫におけるブラジキニン分解酵素活性 of 解析

本田 大介¹⁾、大澤 勲^{1,2)}、井下 博之¹⁾、佐藤 信之¹⁾、眞野 訓¹⁾、堀越 哲¹⁾、
富野康日己^{1,3)}

¹⁾順天堂大学 腎臓内科、²⁾埼玉草加病院、³⁾医療法人社団 松和会

F-4 患者レジストレーションシステムから見たわが国の遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema; HAE) of 現状

堀内孝彦

九州大学別府病院内科

座長：堀内孝彦

非典型溶血性尿毒症症候群 of 診断と治療

日高義彦¹⁾

¹⁾信州大学医学部小児医学教室

座長：水野正司

補体関連疾患研究のための補体検査システムの構築

若宮伸隆

旭川医大・医・微生物

ミニシンポジウム

14:25~16:25

「抗補体治療の臨床応用へ向けた取り組み」

座長：塚本 浩、関根英治

ミニシンポジウム-1

敗血症における抗補体治療が果たす役割は？

今長谷尚史¹⁾、阪本雄一郎¹⁾、宮庄拓²⁾、山下和人³⁾、田村純³⁾、河村芳朗³⁾、
佐野忠士²⁾、井上聡¹⁾

¹⁾佐賀大学医学部附属病院救命救急センター、

²⁾酪農学園大学獣医看護学類、³⁾酪農学園大学獣医学類

ミニシンポジウム-2

腎移植における抗補体治療の現状と可能性

渡井 至彦、山本 貴之、永井 崇敬、二村 健太、岡田 学、辻田 誠、平光 高久、後藤 憲彦、
鳴海俊治

名古屋第二赤十字病院 腎臓病総合医療センター 移植外科

ミニシンポジウム-3

補体系を標的とした免疫性神経疾患治療

黒田 宙

東北大・医・大学院・神経内科

ミニシンポジウム-4

C5a-C5a 受容体を標的にした創薬の展望

今井優樹¹⁾、岡田秀親²⁾

¹⁾名古屋市立大学・医、²⁾糖蛋白科学研究所

座長：大澤 勲、日高義彦

G-1 繰り返す感染症を契機に診断に至った先天性 C2 欠損症の 1 例

扇原 義人¹⁾、江波戸 孝輔¹⁾、緒方 昌平¹⁾、坂東 由紀¹⁾、石井 正浩¹⁾、今井 耕輔²⁾、
森尾 友宏²⁾、北野 悦子³⁾、北村 肇³⁾

¹⁾北里大学小児科、²⁾東京医科歯科大学小児科、³⁾神戸常盤大学保健科学部医療検査学科

G-2 非志賀毒素産生性菌による腸炎を契機に発症しエクリズマブが奏功した血栓性微小血管症の一例

大村 拓¹⁾、渡邊 栄三¹⁾、大塚 泰史²⁾、吉田 瑤子³⁾、加藤 秀樹³⁾、南学 正臣³⁾、
織田 成人¹⁾

¹⁾千葉大学大学院医学研究院 救急集中治療医学、²⁾佐賀大学医学部小児科講座、
³⁾ 東京大学大学院医学系研究科腎臓・内分泌内科

G-3 Eculizumab が奏功した aHUS(atypical hemolytic uremic syndrome)の一例

永原靖子^{1,2)}、佐藤由香¹⁾、鈴木康弘¹⁾、加藤規利¹⁾、勝野敬之¹⁾、尾崎武徳^{1,3)}、小杉智規¹⁾、
坪井直毅¹⁾、水野正司¹⁾、丸山彰一¹⁾、伊藤恭彦¹⁾、松尾清一¹⁾

¹⁾名古屋大学附属病院腎臓内科、²⁾春日井市民病院、³⁾板文種報徳會病院

G-4 ステロイドパルス療法が奏効した抗 FH 抗体陽性 dense deposit disease の 1 例

増田 俊樹、奥田 雄介、大林 聡子、坂井 智行、澤井 俊宏
滋賀医科大学 小児科学講座

G-5 再燃後に低補体血症が持続している C3 腎炎の 1 例

松岡大輔、日高義彦、千葉奈央、小池健一
信州大学医学部小児医学教室

リボソームタンパク質 S19 多量体-C5a 受容体システムの多彩な役割

山本 哲郎

熊本総合医療リハビリテーション学院

Diverse roles of ribosomal S19 oligomer-C5a receptor system

Tetsuro Yamamoto

Kumamoto College of Medical Care & Rehabilitation

[リボソームタンパク質 S19 多量体-C5a 受容体系]
慢性期の関節リウマチの白血球浸潤像には、関節液では多核球が、滑膜肉芽巣では単球/マクロファージが主体をなすという特徴がある。関節液の遠心上清中には、多核球と単球を共に走化させる因子と単球だけの走化を阻害する因子とが共存していた。白血球走化因子は C5a で、単球走化抑制因子は C4a であった。

滑膜肉芽巣の抽出液からは、単球選択的な走化因子が分離された。この因子は、リボソームタンパク質 S19 (RP S19)が、トランスグルタミナーゼにより分子間架橋されて多量体化したものだった。これは「リボソームタンパク質のリボソーム外機能」の代表例であるといえる。

多量体化 RP S19 には抗 C5a 抗体が交差反応した。RP S19 多量体の受容体も C5a 受容体であった。RP S19 多量体は、単球の C5a 受容体にはアゴニストとして作用する一方で、多核球の C5a 受容体にはアンタゴニストとして作用する。アンタゴニスト作用に切り替えるスイッチは、RP S19 の C 末端の 12 アミノ酸残基が担っていた。この部分を C5a につないだ C5a/RPS19 組換え体は、RP S19 多量体と同じように、単球に選択的な走化性を発揮した。

本講演では、主として RP S19 多量体-C5a 受容体系の多彩な役割について紹介する。

[凝血塊の貪食処理]

RP S19 は、単量体として、正常の血漿中に、凝固因子であるプロトロンビンと複合体を形成して存在している。プロトロンビンは血液凝固の過程で活性化血小板の表面上でトロンビンに活性化される。トロンビンはフィブリノーゲンをフィブリンに変換すると共に XIII 因子を活性化する。活性型 XIII 因子は、フィブリンを架橋化すると共に、RP S19 を架橋多量体化する。生成された RP S19 多量体は単球/マクロファージを凝血塊に動員して凝血塊を貪食処理させる。つまり、血液凝固機構には、後に凝血塊を処理させる分子機序が埋め込まれている。

[アポトーシスの促進、アポトーシス細胞の貪食処理と、応答免疫の惹起]

アポトーシスの過程では細胞内の 2 型トランスグルタミナーゼ活性が上昇し、RP S19 は多量体化されて細胞外に放出される。アポトーシス刺激を受けた細胞は C5a 受容体遺伝子を発現させる。RP S19 多量体はこれを介してアポトーシスを促進する一方で、単球/マクロファージを動員する。つまり、アポトーシス刺激を受けた細胞は、RP S19 多量体の放出を介して、自らのアポトーシスの実行と貪食処理細胞の動員とを同期させている。アポトーシス細胞が速やかに貪食処理されるゆえんである。

アポトーシス細胞を貪食したマクロファージはリンパ管を通して局所のリンパ節に移行し、T リンパ球に対する抗原提示能により応答免疫を惹起する。

RP S19 多量体-C5a 受容体系は、自然免疫反応と応答免疫反応とを連結させて効果的な生体防御反応に仕立て上げている。

[急性炎症の制御]

多核球は生体から分離すると自動的にアポトーシスに陥り、RP S19 多量体を遊離する。急性炎症の終焉においても、浸潤した多核球は現場でアポトーシスに陥り、浸潤したマクロファージに貪食処理される。

RP S19 の分子間架橋化は 122 番目のリジン残基と 137 番目のグルタミン残基の間で起きる。マウスの RP S19 遺伝子を、137 グルタミンをグルタミン酸に変異させた人工遺伝子に置き換えたノック・イン・マウスでは、リボソームの機能は正常で、RP S19 のリボソーム外機能だけが選択的に失われていると考えられる。このマウスのカラゲニン胸膜炎では、野生型マウスに比べて、胸水中に多核球がより長時間残存し、肺実質にまで炎症が拡大する。RP S19 多量体と同じ機能を持つ上記の C5a/RPS19 はこれらの拡大をキャンセルする。RP S19 多量体-C5a 受容体系は、急性炎症を終焉させ、残存多核球による過剰な組織破壊を防止する役割も持つ。

[赤血球成熟の促進]

赤血球成熟において赤芽球は脱核する。この過程でアポトーシス機構が一部活用されているという説がある。この前赤芽球から赤芽球そして網状赤血球になる成熟過程は、骨髄のマクロファージの表面に接触した状態、すなわち赤芽球造血島で進行し、放出された核はマクロファージが貪食処理する。赤芽球はトランスグルタミナーゼを持ち、RP S19 多量体を生成し遊離する一方で、C5a 受容体も産生している。つまり、赤芽球とマクロファージ間の造血島の形成には RP S19 多量体-C5a 受容体系が関与している。事実、ヒト、ブタ、モルモットの骨髄組織液中には RP S19 多量体が存在しており、モルモット

やマウスにおけるその抑制は貧血症をもたらす。

[海馬における成人性神経細胞新生]

脳海馬の第 3 アンモン角の神経細胞と歯状回顆粒状神経細胞の軸策突起が作るシナプスの前シナプス領域に C5a 受容体が存在しているという報告がある。歯状回顆粒状神経細胞は、成体になっても再生して入れ替わっていて、空間認識に関する記憶に関与している。モルモットの海馬と大脳皮質の抽出液を調べると、海馬にだけ RP S19 多量体が存在していた。上記の RP S19 多量体を生成できないノック・イン・マウスの海馬の重量は、野生型マウスの 70% だった。行動学観察においても、ノック・イン・マウスには空間記憶障害が観察された。海馬における成人性神経細胞新生においても RP S19 多量体-C5a 受容体系が役割を果たしていると考えられる。

[単球/マクロファージと多核球間で RP S19 多量体の機能が異なる分子メカニズム]

以上の RP S19 多量体-C5a 受容体系の多彩な機能は、RP S19 多量体-C5a 受容体系からのシグナルを受け取る細胞内分子機構が、多核球や赤芽球の場合と単球/マクロファージ（及びおそらく歯状回顆粒状神経細胞）の場合では異なるということに起因していると考えられる。講演においては、現在までに明らかになっている知見を基に、この異なる細胞内分子機構についても議論したい。

The complotype in health and disease.

B. Paul Morgan

Institute of Infection and Immunity School of Medicine Cardiff University

Complement is a key component of immune defence against infection; it potently drives inflammation at sites of pathology and is essential for killing of pathogens. Genetic linkage of common complement polymorphisms to disease has advanced the concept that subtle changes in complement activity significantly affect disease risk. Functional analyses of disease-linked polymorphic variants demonstrate that, although individual polymorphisms cause only small changes in activity, when combined, the aggregate effects are large. The inherited set of common variants, the complotype, thus has a major impact on susceptibility to inflammatory and infectious diseases. Early work has focussed on the alternative pathway amplification loop and shown the impact of polymorphisms in alternative pathway components and regulators on complement activity; however, the complotype extends beyond the alternative pathway and impacts all parts of the system. The emerging data suggest that assessing the complotype of an individual will aid prediction of disease risk and inform intervention to reduce or eliminate risk.

非典型溶血性尿毒症症候群の診断と治療

日高義彦¹⁾

¹⁾信州大学医学部小児医学教室

A diagnosis and treatment of atypical hemolytic uremic syndrome.

Yoshihiko Hidaka¹⁾

¹⁾ Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine

[はじめに]

溶血性尿毒症症候群（HUS）は、破碎赤血球を伴う微小血管障害性溶血性貧血、消費による血小板減少、急性腎傷害を3主徴とする疾患で、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）とともに血栓性微小血管障害（TMA）に分類されている。原因の約90%は志賀毒素産生性大腸菌（STEC）によるもので、それ以外のHUSをわが国では非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）と呼んでいる。

1998年にWarwickerらが家族性HUSの原因が補体制御因子であるfactor H（CFH）の遺伝子変異であることを報告して以降、これまでにaHUSの60～70%が補体第二経路の制御異常に起因することが明らかとなっている。また近年、凝固線溶系に関与するPlasminogen（PLG）やDiacylglycerol kinase ϵ （DGKE）の異常もaHUSを惹起すると報告されており、今後さらに原因蛋白の増加が予想される。

[診断]

2013年に日本腎臓学会と日本小児科学会の合同委員会より「非典型溶血性尿毒症症候群 診断基準」が示され、aHUSと診断するにはSTECによるHUS

（STEC-HUS）とADAMTS13異常によるTTPを除外する必要がある。TTPの鑑別はADAMTS13の活性やインヒビターの測定により難しくないが、STEC-HUSは時として診断に苦慮する。STECの分離培養、便中の志賀毒素やO157抗原の検出、血清中のO157LPS抗体検査などは各医療機関や外注検査で可能だが、O111やO26などのO157以外の血清学的検索が可能な施設は限られており、診断に時間を要することもまれではない。欧米ではSTEC-HUSの10～30%はO157以外の血清型によると報告されている。

aHUSの病因分類を表に示す。補体制御異常によるものか否かは、治療選択において重要である。補体制御異常によるaHUSの場合、後述するエクリズマブが第一選択薬となるが、補体制御異常以外に起因する場合は効果が期待されない。補体制御異常の検索では、血清・細胞学的検査として、C3、C4、CH50、CFH蛋白量、factor I（CFI）蛋白量、factor B（CFB）蛋白量、抗CFH抗体、末梢血白血球上のMCP（CD46）発現量の測定を、遺伝子検査として、CFH、CFI、MCP、CFB、C3、Thrombomodulin（THBD）の遺伝子変異有無の検索を行う必要がある。近年、凝固線溶機能に関与するPLGやDGKE

の遺伝子変異による aHUS が報告され、検索対象遺伝子は今後も増加することが予想される。

補体制御異常や凝固線溶異常以外の aHUS の原因検索としては、表に示す病因について検索する必要がある。

[治療]

2011 年頃までの aHUS 治療は血漿交換や血症輸注などの血漿療法が主流だったが効果は不十分だった。aHUS に対する治療薬として、2011 年に欧米で、2013 年にわが国で抗 C5 モノクローナル抗体であるエクリズマブが承認され、治療成績は飛躍的に向上した。エクリズマブは C5 に結合し、膜侵襲複合体 (MAC、C5b-9) 形成を阻害することにより血管内皮細胞傷害を抑制し aHUS の病態を沈静化させる。体重により投与量が規程されており、2 週間毎の投与が推奨されている。エクリズマブの適応疾患としては添付文書上「発作性夜間ヘモグロビン尿症、非典型尿毒症症候群」となっており、補体制御異常による aHUS に限定されているわけではない。しかし、同薬の保険適応取得のための治験は補体制御異常による aHUS 患者群で行われたことやその薬理作用から、エクリズマブ投与は補体制御異常による aHUS に限られるべきで、実際わが国の保険審査において補体制御異常以外の aHUS に対しては原則承認されていない。2014 年 6 月に日本腎臓学会、日本小児科学会から aHUS に対するエクリズマブ投与についての注意喚起文書が出されており、同薬投与に際しては注意されたい。また、エクリズマブの薬理作用の特性上、莢膜を有する細菌感染症の危険性が高まるため、投与に際して髄膜炎菌ワクチン接種は必須で、他に肺炎球菌、インフルエンザ菌 b 型に対するワクチンの接種または接種歴の確認も必

要である。

補体制御異常以外に起因する aHUS ではそれぞれの病因に対する治療が基本となるが、背景に補体制御異常が隠れた症例も存在すると考えられ、充実した診断体制の構築が望まれる。

表. aHUS の病因分類

(1) 補体制御異常
(ア) 先天性:補体蛋白の遺伝子変異
CFH、CFI、MCP、CFBC3、THBD
(イ) 後天性
抗 CFH 抗体
(2) 凝固線溶機能異常
遺伝子変異: PLG、DGKE
(3) コバラミン代謝異常
(4) 感染症
肺炎球菌、HIV、百日咳、水痘
インフルエンザなど
(5) 薬剤性
抗悪性腫瘍薬、免疫抑制薬、抗血症板薬
(6) 妊娠関連
HELLP 症候群、子癇
(7) 自己免疫疾患・膠原病
SLE、抗リン脂質抗体症候群
(8) 骨髄移植・臓器移植関連
(9) その他

補体関連疾患研究のための補体検査システムの構築

若宮伸隆

旭川医大・医・微生物

Establishment of the new examination system for the complement-related diseases

Nobutaka Wakamiya

Department of Microbiology and Immunochemistry, Asahikawa Medical University,

Asahikawa, Japan

日本における補体研究は、約 50 年前、医学系研究者が中心となって補体研究会が組織されてから、本格的に始まった。黎明期以降、種々の補体因子が発見され、日本人がこれらの発見に多大な貢献を行ってきた。しかし、この 50 年の間に、補体の活性化異常や欠損が、さまざまな疾患に関与する事が明らかにされたが、補体学という分野の特殊性や効果的な補体関連薬が長らく市場にでなかったせいで、徐々に臨床医学系補体研究者が減少してきた。一方、補体学会会員は、研究会の発足以来、ボランティアでそれぞれの医師の依頼に応じて検査、臨床的相談に応じてきた歴史がある。しかし、それらが個人のボランティアで担われてきたために、研究者個々の退職によって、技術や知識の継承ができなくなる危機に直面している。そのような状況のなか、近年補体関連薬が相次いで開発され、HAE (Hereditary angioedema)、PNH (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)、aHUS (Atypical hemolytic uremic syndrome) などの難治性疾患の治療に使用され、画期的効果を示すことが明らかになり注目されている。しかしながら、上記のような補体関連疾患では、現在保険収載されている C4、C3、CH50 のような検査だけでは、疾患診断に対する決定的な

情報がほとんど得られない。また、上記の補体疾患が、小児や成人において全身の多様な臓器で発症するため、種々の診療科が独自に患者を発見し、独自の検査を行い、独自の判断で治療する現状になっている。

そこで、一般社団法人日本補体学会では、これらの補体関連疾患に関して、補体関連検査の再整備と開発を行い、補体疾患に関与する医療者に、補体検査を含む補体関連情報を提供してサポートすることを理事会で決定した。つまり、無くなりつつある補体検査システムの再整備と新規検査の構築を行い、次に補体関連疾患患者の検査結果や臨床情報をデータベース化する。また、検査やレジストリーの過程で、補体関連疾患患者の実態を把握しながら、補体関連薬が安全に且つ、適切に使用されるための情報を、医療関係者や患者に対して発信することを計画している。そのため、日本補体学会は、以下の4つの観点からその充実を計ることを決定した。

(1) 補体血清検査システムの構築

現在、2つのプランで、新しい補体検査システムの構築を計画している。一つは、検査会社や検査キット開発企業が日本補体学会と共同研究または受委託研究というスタイルで、一般臨床検査会社では測定

できない検査の開発を行い、これを補体学会がサポートするプランである。二つ目のプランは、新たな検査システムの開発を目的とした研究費供給システムを構築し、大学等の研究機関にサポートする体制の整備である。この2つのプランにより、補体関連疾患に有効な検査方法を整備・開発する。

（２）補体関連遺伝子検査システムの構築

最近、遺伝性血管性浮腫血栓性微小血管障害（TMA）、加齢黄斑変性（AMD）や C3 腎症を呈する症例の中に、補体関連遺伝子の異常が同定されている。しかし、これらの症例は（i）2 遺伝子以上の遺伝子異常を含む症例やハプロ不全や獲得変異等の複雑な遺伝形式を示す。（ii）TMA では、補体異常が疑われる aHUS と診断された疾患においてさえ、60% 程度しか遺伝子異常が見つからない。（iii）同じ遺伝子の遺伝子異常を持っていたり、さまざまな臨床症状を呈する。（iv）抗 C5 抗体が効果を示さない、補体系の機能異常のない二次性の TMA 症例が存在する、など非常に病態は複雑で、適切な診断をするには、高度な理解と多くの情報が必要になる。

そこで、遺伝子解析では、補体関連遺伝子（63 遺伝子）と、凝固・線溶系関連遺伝子等を含む 98 遺伝子を解析し、これらの疾患における遺伝子異常の全容を解明する必要があると考えている。遺伝子解析については、既に他の疾患において遺伝子解析技術を確立しているファルコバイオシステムズ社等と受託または共同で、遺伝子解析システムの開発を行うことを計画している。すでに、（１）、（２）を含む、本研究全体の研究計画書は、若宮が所属する旭川医科大学倫理委員会へ審査申請を行い 2015 年 2 月 7 日付けで承認を受けている。今後、他施設で倫理審査申請を迅速に審査できるように、倫理審査サポート体制の整備を行う。また、倫理審査申請を行うた

めの書式とマニュアルを補体学会ホームページ上に置いているが、今後それらに関して必要となる関連情報を適時このサイトから発信する。

（３）補体関連疾患患者登録システムの構築

血清等の補体因子検査や補体関連遺伝子検査等の検査値だけでは、実際の医療関係者が、補体疾患の複雑な病態を理解し、適切な診断を行うことはできない。種々の検査値を解釈するには、多くの臨床データを蓄積し、日本人患者の総合的な把握が求められる、つまり患者登録システムの構築が必要となる。これらの補体関連疾患は、一般に稀な遺伝子疾患であるためにその数も少なく、類似の二次性疾患も含むので、日本全体の施設で共同して、データを収集し、それらのデータを共有する必要がある。現在、日本補体学会では、大阪大学未来医療開発部データセンターと共同で、適切な患者登録システムを構築しようと考え、共同研究を開始している。

（４）医療関係者へのサポートシステムの構築

補体系は、60 以上の蛋白からなる複雑な生体防御システムで、その検査データが得られても、その解釈は容易ではない。その上、これまで解析されてきた補体関連遺伝子異常は、単純なメンデル遺伝を示さず、その遺伝子異常と疾患との関連性を判断し、的確な病態解釈は非常な困難を伴う。また、疾患が様々な臨床症状を示すために、それを扱う領域も多岐にわたる。また、長い間の日本での医学関係者に対する補体教育の遅れが、医師の補体関連疾患に関する理解力を極めて低下させている。そのため、様々な疾患領域の専門家がかつ「補体」をよく理解する専門家（補体学会会員）がサポートチームを組んで、レジストリー化された補体関連疾患の患者データを解釈し、正確な診断と適切な病状分析を行うことを計画している。つまり、日本補体学会は、上記の（１）

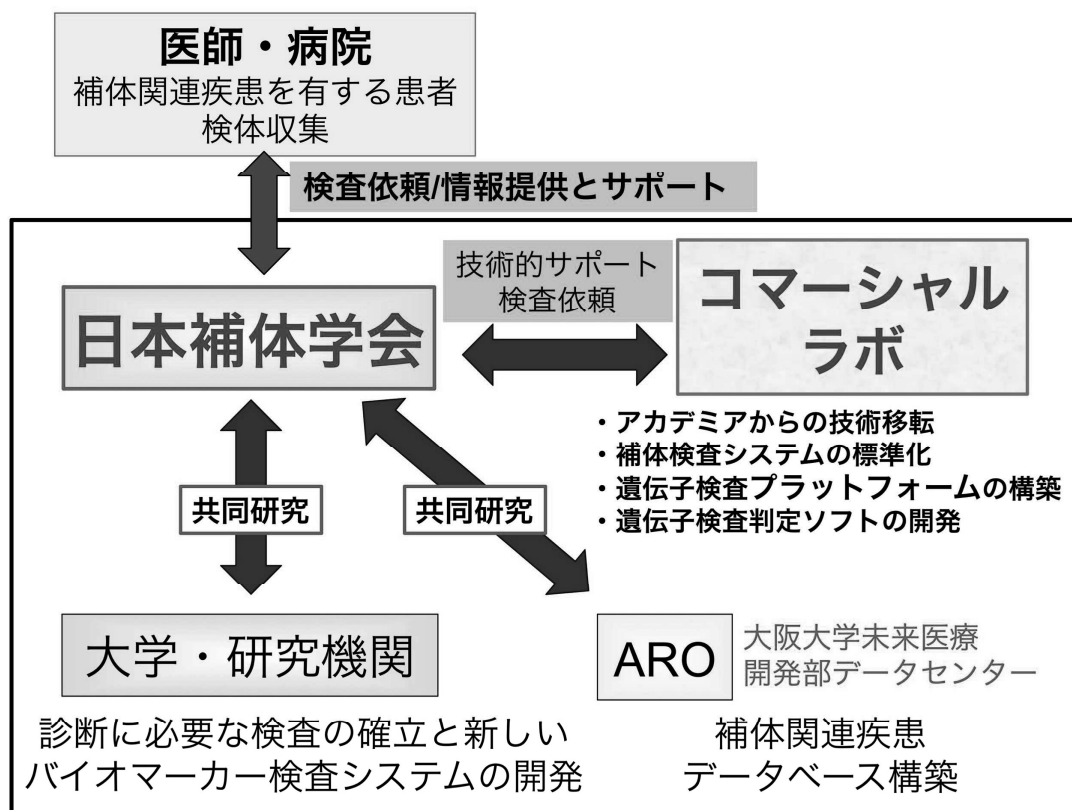
ー（３）により得られた情報を、単に現場に提供するのみならず、臨床医を支援するチームを組み、正確な診断や適切な病状分析ができるようサポートする。

「日本補体学会」は、昨年度から本計画のために、複数の企業との間で話し合いをすすめ、平成２７年度は、既に複数企業との間で、契約を結び、１）補

体血清検査、２）補体関連遺伝子検査、３）補体関連疾患患者登録システム、４）医療関係者へのサポートシステムの構築に向かって、新しい第一歩を歩み始めた。

今後、本研究計画推進の為に、皆様方のますますのご支援をお願いします。

補体検査システムの構築



敗血症における抗補体治療が果たす役割は？

今長谷尚史¹⁾、阪本雄一郎¹⁾、宮庄拓²⁾、山下和人³⁾、田村純³⁾、
河村芳朗³⁾、佐野忠士²⁾、井上聡¹⁾

¹⁾佐賀大学医学部附属病院救命救急センター、
²⁾酪農学園大学獣医看護学類、³⁾酪農学園大学獣医学類

The role of complement treatment for sepsis.

Hisashi Imahase¹⁾, Yuichiro Sakamoto¹⁾, Taku Miyasho²⁾, Kazuto Yamashita³⁾,
Jun Tamura³⁾, Yoshio Kawamura³⁾, Tadashi Sano²⁾, Satoshi Inoue¹⁾

¹⁾ Emergency and Critical Care Center, Saga University Hospital

²⁾ Department of Veterinary Science, Rakuno Gakuen University

³⁾ Department of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University

〔はじめに〕

敗血症、特に臓器障害を合併した重症敗血症や敗血症性ショックに対する治療により、敗血症患者の予後を改善することは、救急・集中治療医学で非常に重要なテーマの一つである。

敗血症は、感染症により炎症反応・抗炎症反応が惹起され、組織灌流低下から臓器障害を起こしてくる病態である。感染症に対する治療は進んできたが、炎症反応・抗炎症反応や臓器障害に対する治療で有効なものはいまだなく、様々な薬剤や血液浄化など治療方法が検討されている。

C1-inhibitor（ベリナート®P）は、遺伝性血管性浮腫に対し使用されるが、敗血症に対しても有効である可能性が示唆されている(1, 2)。また、nafamostat mesilate（フサン®）は、抗凝固薬やDICに対する治療薬として使用される他に、カリクレイン-キニン系と補体系 C1r, C1s, B, D に対する強力な阻害作用を有していることが、*in vitro* で示されている(3, 4)。抗補体治療は敗血症に対する効果が期待されている。

我々は、様々なブタ敗血症モデルを作成し、C1-inhibitor や nafamostat mesilate を投与した効果について、検討を行ってきた。この結果を踏まえて、敗血症における抗補体療法の役割を考察する。

〔方法〕

約 10kg のブタに、LPS（大腸菌 O55 B5）40 μ g/kg を 30 分かけて投与するのと同時に、C1-inhibitor を投与する群、nafamostat mesilate を持続投与する群、生理食塩水を投与する群を作成した。また、ブタ敗血症モデルについて、体重を 40kg にし、肺保護を意識した人工呼吸器設定にしたモデルを作成し、同様の実験を行った。

〔結果〕

C1-inhibitor は循環動態を安定させる傾向にあるが、腹水・胸水量については、有意な差をもって、減少させることはできなかった。nafamostat mesilate は、腹水量を増加させ、転帰も悪化させており、投与効果を示せなかった。

約 40kg のブタ敗血症モデルではあるが、肺保護を

行ったモデルでは、転帰良好であり、心拍数の増加は抑えられ、平均動脈圧の変動も抑えられていた。

〔結論〕

LPSをはじめとした PAMPs から惹起される炎症反応のコントロール以上に、臓器障害（肺傷害）を軽減することが重要であることが示唆された。敗血症の臨床において、補体系を含めた、炎症・凝固系の制御以上に、肺傷害をはじめとした臓器障害を軽減することが、有効性が高いと考えられる。

〔文献〕

- 1) C. Caliezi et al. Pharmacol Rev. 2000 Mar;52(1):91-112.
- 2) Ignin AA et al. Crit Care Med. 2012 Mar;40(3):770-7.
- 3) Takuo Aoyama et al. Japan. J. Pharmacol. 35: 203-227. (1984)
- 4) 上原総一郎. 炎症. 3(4): 590-592. (1983)

腎移植における抗補体治療の現状と可能性

渡井 至彦、山本 貴之、永井 崇敬、二村 健太、岡田 学、
辻田 誠、平光 高久、後藤 憲彦、鳴海俊治
名古屋第二赤十字病院 腎臓病総合医療センター 移植外科

Update and Perspectives of anti-complement therapy in Kidney Transplantation.

Yoshihiko Watarai, Takayuki Yamamoto, Takahiro Nagai, Kenta Futamura, Manabu Okada, Makoto Tsujita, Takahisa Hiramitsu, Norihiko Goto and Shunji Narumi

[はじめに]

腎移植における抗補体療法の報告は、腎移植後の atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) に対する Eculizumab 投与、腎移植後抗体関連拒絶反応 (AMR) に対する Eculizumab 投与共に 2009 年が最初である。現在までの腎移植における抗補体療法について文献的考察を行うと共に我々の施設で経験した腎移植後 aHUS 再発例の治療経験を紹介する。

[方法]

1) 腎移植後 aHUS 再発後治療及び再発予防における Eculizumab 療法

腎移植後に aHUS が再発した際の治療法で血漿交換療法や血漿注入療法の効果は限定的で Eculizumab の投与によって長期に渡って腎機能が安定したとの報告が多く認められる¹⁾。一方で、Eculizumab の中止の可否については、中止後の aHUS 再発をきっかけに移植腎機能廃絶となった症例報告もあり²⁾ 注意を要する。

また、factor H (CFH), C3, factor B(CFB) の補体系遺伝子変異は腎移植後に再発しやすいことが知られている^{3,4)}。当施設で経験した腎移植後 aHUS 再発症例も CFH の異常を認めた。治療開始後 3 年経過した現在も Eculizumab は継続中で安定した移植腎機能で経過中である。

腎移植後 aHUS 再発予防目的で Eculizumab を投与した報告は 2011 年が最初である⁵⁾。以降、その有

効性が多数報告されている¹⁾。

2) 腎移植における AMR に対する抗補体療法

腎移植に際して、妊娠・輸血・以前の移植によって産生された既存抗体は移植後早期に AMR の原因となり、その移植腎機能障害のプロセスに補体活性化が強く関係していることが報告されている⁶⁾。従来の AMR 治療法は血漿交換・ステロイドパルス療法・Rituximab, anti-thymocyte globulin, High dose IVIG であったが⁷⁾、確立した治療法には至らずな、現在は Eculizumab による治療も試みられている⁸⁾。

また、既存抗体陽性腎移植において Eculizumab による AMR の予防効果を検討した報告が増加している。

当施設で経験した腎移植後 aHUS 再発症例は、妊娠・輸血による既存抗体陽性例で AMR の病理組織学的所見の一つが TMA であることから移植腎機能が悪化した早期は AMR と aHUS の鑑別は困難⁹⁾で AMR として血漿交換や High dose IVIG 等の治療を行った。その後に Eculizumab を使用しているが、両疾患の治療法は共通することが多い。

一方で AMR 予防に関しては、最近では C1-inhibitor の AMR 予防効果について検討が開始されている¹⁰⁾。

[結論]

aHUS の再発予防・再発後治療としての Eculizumab の有効性はすでに明らかであり、今後はその投与量や投与法の適正化・移植腎機能が安定した時期での中止が可能性や適応の検討が必要と考えられる。

AMR の発症予防・発症後治療法としての Eculizumab を含めた抗補体療法の有効性・役割は今後の臨床研究結果によって明らかになると考えられる。

[文献]

- 1) Barnett ANR, et al. *Clin. Transplantation* 27:E216 (2013)
- 2) Alachkar N, et al. *Transpl. Int.* 25:e93 (2012)
- 3) Le Quintrec M, et al. *Am. J. Transpl.* 13: 663 (2013)
- 4) Noris M, et al. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens* 22(6):704 (2013)
- 5) Weitz M, et al. *Pediatr. Nephrol.* 26 : 1325 (2011)
- 6) Colvin RB. *J. Am. Soc. Nephrol.* 18:1046 (2007)
- 7) Archdeacon P, et al. *Am. J. Transpl.* 11:896 (2011)
- 8) Burton SA, et al. *Clin. Transplantation* 29:118 (2015)
- 9) Stevenson S, et al. *Nephrology* 19:22 (2014)
- 10) Ashley A, et al. *Transplantation* 99:299 (2015)

補体系を標的とした免疫性神経疾患治療

黒田宙

東北大・医・大学院・神経内科

The treatment for neuroimmunological diseases focusing on the complement system

Hiroschi Kuroda

Neurology, Graduate School of Medicine, Tohoku University

[はじめに]

発作性夜間ヘモグロビン尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH)や非典型溶血性尿毒症症候群(atypical hemolytic uremic syndrome: aHUS)に対する抗 C5 モノクローナル抗体 eculizumab の有効性報告がなされるなど、抗補体療法は血液疾患を中心に適応を広げつつある。免疫性神経疾患の中には自己抗体および活性化補体が病態に関わるものが存在するが、それらに対する抗補体療法はいまだ一般的ではない。

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

[結果] 視神経脊髄炎(neuromyelitis optica: NMO)は重度の視神経炎と脊髄炎を主症状とする炎症性神経疾患であり、その病態には水チャネル蛋白アควaporin 4 (AQP4)に対する自己抗体や活性化補体など液性免疫が深く関与している¹⁾。我々の施設でもこれまでに病理学的検討および脳脊髄液を用いた検討で NMO 病態における補体系の関与について報告してきた²⁾³⁾。また、重症筋無力症(myasthenia gravis: MG)は骨格筋の易疲労性を主症状とする神経筋接合部疾患であり、その病態には神経筋接合部信号伝達を担うアセチルコリン受容体に対する自己抗体と活性化補体が関与している⁴⁾。

従来 NMO や MG の治療として副腎皮質ステロイド

投与や血漿浄化療法が行われていたが、近年難治性 NMO に対する eculizumab の有効性を検証するオープンラベル臨床試験の結果が報告され、年間再発率の低下および身体機能障害進行抑制効果が示された⁵⁾。また難治性 MG についても少数例に対する二重盲検試験で eculizumab の安全性および有効性が示された⁶⁾。これらの結果をふまえ、難治性 NMO を対象とした eculizumab 第 III 相国際共同試験が現在進行中であり、難治性 MG についても多施設国際共同試験が進行中である。その他、自己免疫性炎症性末梢神経障害であるギラン・バレー症候群に対しても抗補体療法の治験が計画されている。

[結論]

補体系を標的とした治療が免疫性神経疾患の新たな治療選択肢になりうる。

[文献]

- 1) Fujihara K. et al. *J. Clin. Exp. Neuroimmunol.* 3:58(2012)
- 2) Misu T et al. *Brain.* 130:1224(2007)
- 3) Kuroda H et al. *J. Neuroimmunol.* 254:178(2013)
- 4) Tuzun E et al. *Autoimmun. Rev.* 12:904(2013)
- 5) Pittock SJ et al. *Lancet Neurol.* 12:554(2013)
- 6) Howard JF et al. *Muscle Nerve* 48:76(2013)

C5a-C5a 受容体を標的にした創薬の展望

今井優樹¹⁾, 岡田秀親²⁾¹⁾ 名古屋市立大学・医, ²⁾ 株式会社蛋白質科学研究所

A perspective on therapeutic drugs to block C5a-C5aRs axis.

Masaki Imai¹⁾, Hidechika Okada²⁾¹⁾ Department of Immunology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences²⁾ Institute for Protein Science Co.

C5a は補体活性化反応の中間生成物であり、アナフィラトキシンと呼称されるごとく、血管透過性を高めてショック症状を引き起こす。また、単球やマクロファージを活性化して炎症局所に遊走集積させ、IL-18、IL-6、TNF- α などの炎症性サイトカインを放出させる。通常ではこのような免疫応答で炎症を引き起こされた後、炎症性サイトカインやそれらを放出するマクロファージや好中球は時間の経過と共に沈静化されるが、過剰な炎症反応では C5a レセプターを介してマクロファージ、好中球や血管内皮細胞から大量の炎症性サイトカインが放出され、サイトカイン・ストームを誘発する。サイトカイン・ストームの誘導には C5a のセカンドレセプター C5L2 を介したダメージ関連分子パターン(DAMPs)の 1 つである HMGB1 放出も寄与している。このような免疫過剰応答が敗血症や多臓器不全等の重篤な病態の要因のひとつであると考えられ、その他の多くの炎症性免疫関連疾患においても C5a 過剰産生が報告されている (表)。

C5aが増加する主な疾患

- | | |
|-------------|---------------|
| • 敗血症 | • 糸球体腎炎 |
| • 関節リウマチ | • 全身性エリテマトーデス |
| • 変形性関節症 | • 乾癬 |
| • 成人呼吸窮迫症候群 | • 歯肉炎 |
| • 炎症性腸疾患 | • 粥状動脈硬化症 |
| • 慢性肺閉塞疾患 | • 髄膜炎 |
| • 腹膜炎 | • 脾炎 |
| • 喘息 | • 神経変性と黄斑変性症 |
| • アレルギー | • 囊胞性線維症 |

以上のように、C5a の過剰活性は多くの疾患に影響することから、C5a の機能を阻害する創薬研究が盛んに試みられている。

C5a-C5a 受容体系を阻害するためには、1.C5 から C5a と C5b への分解阻害、2.C5a を不活化もしくは中和、3.C5a 受容体阻害、の大きく 3 つのステータスが考えられる。1 はエクリズマブを代表とする抗 C5 抗体、2 は C5a の相補性ペプチドである AcPepA、3 は非ペプチド系 C5aR アンタゴニストである CCX168 や環状ペプチドの 3D53/PMX53 など多くの薬剤が報告され、敗血症モデルなどで効果が認められている。このような研究の中で、我々は、AcPepA が致死量の LPS を投与してショック症状を呈したカニクイザルでの治療実験で救命治療効果を発揮することを明らかにした。また、AcPepA が脳梗塞で課題となる虚血再還流障害を防止する効果を発揮することをカニクイザルの脳梗塞モデルで認めた。さらに、AcPepA は腹膜炎の抑制効果や脾臓移植生着促進があることが本学会で報告されている。

C5a 阻害ペプチドや C5aR アンタゴニストは、いろいろな炎症性疾患に有用であると期待できる。しかしながら、C5a-C5a 受容体系の阻害は、その本来の機能である生体防御反応の低下を誘導するのみな

らず、神経細胞のアポトーシス、肝臓の再生低下などを引き起こす可能性がある。その点において、C5a 阻害ペプチドは生体内での半減期が短いために、長期の治療には向かないが、SIRS 病態の緊急時にペプチド剤を投与して救命する際に、残留副作用にリスクが少なく臨床現場では使い易いはずである。一方、関節リウマチやがんの治療では低分子化合物の C5a 受容体アンタゴニストを使用することで、効果が持続することが考えられる。それぞれの薬剤の研究開発がさらに進められ、炎症性疾患に対する C5a-C5a 受容体系を制御することの重要性を明らかにし、疾患を効果的に制御しうる治療法が開発されることを期待する。

RNA seq 法によるシロシュモクザメの補体系遺伝子の網羅的解析

五島 正幸¹⁾、関口 玲生²⁾、松下 操¹⁾、野中 勝²⁾

¹⁾東海大学大学院 総合理工学研究科 総合理工学専攻、²⁾東京大学大学院 理学系研究科生物科学専攻

Comprehensive analysis of the complement system genes of hammerhead shark by RNA-seq.

Masayuki Goshima¹⁾, Reo Sekiguchi²⁾, Misao Matsushita¹⁾, and Masaru Nonaka²⁾

¹⁾ Graduate School of Science and Technology, Tokai University

²⁾ Department of Biological Sciences, Graduate School of Science, The University of Tokyo

[はじめに]

軟骨魚類の補体系については、古くから複数成分の関与する溶血活性の存在が知られており、また補体系遺伝子は、数種からの報告を合わせてこれまでに C1r/s、factor B/C2、MASP-3、C3、C4、C5、C6、C8、C9、factor I が同定されている。このことから軟骨魚類は、古典的経路、レクチン経路、第二経路を備えると考えられているが、レクチン経路の生体防御レクチンである MBL、ficolin などの分子は同定されていない。本研究ではシロシュモクザメ *Sphyrna zygaena* を材料に RNA-seq 法で 1 種の軟骨魚類からの補体系遺伝子の網羅的同定を試みた。

[方法]

静岡県静岡市由比漁港の定置網に入網したシロシュモクザメの肝臓から ISOGEN を用い total RNA を抽出した。Illumina TruSeq RNA library preparation kits を用いた cDNA ライブラリーの構築、およびペアエンドシーケンシング (2×90bp) は北京ゲノム研究所 (BGI 社) にて行われた。Trinity program でアセンブルを行いデータベース化したシロシュモクザメのコンティグの配列に対し、ヒト補体系成分のアミノ酸配列をクエリーとしての local BLAST (tblastn) でシロシュモクザメの補体系成分を網羅的に検索した。それぞれの成分について分子系統樹を作成し同定した。また eXpress (ver. 1.5.1) を用いて発現量も求めた。

[結果]

C1r/s、MASP 遺伝子について分子系統樹を作成したところ、C1r、C1s 遺伝子はそれぞれ 1 つずつ同定できたが、MASP 遺伝子は見つからなかった。また、レクチン経路成分である MBL、ficolin 遺伝子も見つからなかった。C3、C5 遺伝子については 2 つ、C4 遺伝子は 3 つ同定された。溶解経路成分の C6、C7、C8 α 、C9 遺伝子はそれぞれ 1 つずつ、C8 β 遺伝子は 2 つ同定された。factor B/C2 遺伝子は 2 つ同定できたが、哺乳類 factor B/C2 との対応関係は明らかにならなかった。C1qB 様の遺伝子は 1 つ同定されたが、C1qA、C は見つからなかった。また、補体成分以外では IgM、IgW、重鎖抗体遺伝子が同定された。

[考察]

MBL、ficolin、MASP が存在しないことからシロシュモクザメにはレクチン経路が存在しないと考えられる。他のサメでは MASP が確認されていることからシロシュモクザメの系統でレクチン経路の喪失が生じた可能性が高い。高発現量を示す IgM をはじめとする各種抗体遺伝子の存在、およびほぼ完全な古典的経路遺伝子の存在がシロシュモクザメにおいて強力な古典的経路がレクチン経路の不在を補償している可能性を示唆している。

Complement Receptor 4 (CR4) を介した樹状細胞ターゲット 抗がんアジュバントの更なる改変

井上 徳光¹⁾、赤澤 隆¹⁾

¹⁾大阪府立成人病センター研究所 腫瘍免疫学部門

Further development of antitumor adjuvant targeting dendritic cells through complement receptor 4

Norimitsu Inoue¹⁾ and Takashi Akazawa¹⁾

¹⁾ Tumor Immunology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases,

[はじめに]

抗がん免疫療法は、抗 PD1 抗体、抗 CTLA4 抗体などの免疫チェックポイント阻害剤の登場で、大きく進展し、がんの治療法としてその地位を固めつつある。しかし、メラノーマのように既に抗がん免疫が誘導されているがんには効果が認められるが、リンパ球浸潤の少ない場合には効果が認められない事も多い。それ故、免疫チェックポイント阻害剤の治療効果を高めるためには、積極的な抗がん免疫誘導が必要である。

Complement Receptor 4 (CR4) は、CD11c と CD18 からなり、iC3b に対する補体レセプターや ICAM1 等と相互作用して接着分子として働く。CR4 は、樹状細胞に主に発現している事が知られており、マウスにおいてもヒトにおいても古くから樹状細胞のマーカーとして使用されてきた。我々は、効果的な抗がん免疫を誘導する事を目的として、樹状細胞を選択的に活性化する CR4 等をターゲットにした免疫アジュバントを開発してきた^{1),2)}。CR4 をターゲットにする事により、樹状細胞への選択性と抗原取り込み能の促進の両方が期待できると予想された。我々は、Toll-like receptor 2 (TLR2) のリガンドであるリポペプチドを基本構造として、システインの N 末に2つのパルミチン酸と CR4 ターゲットペプチドをもつ低侵襲性抗がん免疫アジュバント h11c (Pan2Cys-ATPEDNGRSFS) を開発した。h11c は、

マウス腫瘍モデルにおいて、これまで最も有効である事が知られていた Pam2CSK4 (P2C-SK4) と同等の高い抗がん活性と CTL 誘導能をもち、一方、投与部位の好ましくない炎症を著しく抑制した²⁾。しかし、CR4 ターゲットによる抗原の取り込みの促進効果は認められなかった。今回、より CTL 誘導能を高めるために、がん抗原の取り込みを促進する試みとして、腫瘍細胞に TLR2 リガンドを付加・修飾させるツールを開発した。

[方法]

陽電荷を持つペプチドは、負に帯電した生体膜に対して親和性を持つ。この静電的親和性を応用して、塩基性アミノ酸の繰り返し配列を P2C 構造に連結した2つのリポペプチド P2C-SK11 (P2C-SKKKKKKKKKKKK) および P2C-SR11 (P2C-SRRRRRRRRRRR) を作製した。マイコプラズマ由来リポペプチド MALP2 と P2C-SK4 を比較対象として、樹状細胞活性化、食食サポート能、抗がん効果を評価した。

[結果]

最初に、ビオチン化した陽電荷ペプチドと腫瘍細胞 (EG7-OVA) の親和性を検討した。短い SK4 ペプチドに腫瘍細胞接着性はほとんど認められなかったが、SK11 および SR11 陽電荷ペプチドには高い

腫瘍細胞接着性が認められた。次に、各リポペプチドの樹状細胞・脾臓細胞活性化能を検討したところ、成熟化マーカーである CD80/CD86 の発現誘導はほぼ同レベルであったが、樹状細胞からの IL12p40 産生、脾臓細胞からの IFN 産生において P2CSR11 は他のリポペプチドよりも低活性であった。一方、これらのリポペプチドで修飾した EG7-OVA 細胞の貪食と OVA 抗原の MHC クラス I 提示能を検討したところ、P2CSK11 と P2CSR11 で高い活性が認められた。放射線照射した腫瘍細胞とリポペプチドを混合して担がんマウスに投与した所、P2CSK11 と P2CSR11 は、P2CSK4 とほぼ同等の高い抗がん活性と CTL 誘導能を示した。

[考察]

腫瘍細胞を修飾可能な抗原提示誘導能の高い人工アジュバントの開発に成功した。P2CSR11 は

P2CSK4 と比較して、十分なサイトカイン誘導を起こさないが、P2CSR11 によって腫瘍細胞を修飾する事により、優れた抗原捕獲・貪食サポート能を示し、効果的な抗原提示・抗がん効果を示した。

[結論]

抗原を人工リポペプチドで修飾する事により、高い抗がん活性を付加する事が可能であった。今後、CR4 ターゲットによる低侵襲性、抗原修飾による高い貪食サポート能の両方の性質を持つリポペプチドを開発したい。

[文献]

- 1) Akazawa T, et al. *Cancer science*. 101:1596 (2010)
- 2) Akazawa T, et al. *Int. J. Cancer*. 135:2847 (2014)

好中球エラスターゼにより活性化する 新規カルボキシペプチダーゼ R の解析

河村剛至¹⁾、太田里永子²⁾、今井優樹³⁾、大澤真以¹⁾、塩見友祐¹⁾、羽二生久夫⁴⁾、
岡田秀親⁵⁾、岡田則子⁵⁾、松田佳和¹⁾

¹⁾日薬大・薬・臨床薬学教育センター, ²⁾愛知県がんセンター研究所・腫瘍免疫, ³⁾名古屋市大・医・免疫,
⁴⁾信州大・バイオメディカル研, ⁵⁾(株)蛋白科学研究所

Analysis of the new carboxypeptidase R by neutrophil elastase

Takeshi Kawamura¹⁾, Rieko ohta²⁾, Masaki Imai³⁾, Mai Ohsawa¹⁾, Yuusuke Shiomi¹⁾, Hisao Haniu⁴⁾,
Noriko Okada⁵⁾ and Hidechika Okada⁵⁾, Yoshikazu Matsuda¹⁾

¹⁾Clinical Pharmacology Educational Center, Nihon Pharmaceutical University

²⁾Division of Immunology, Aichi Cancer Center Research Institute

³⁾Department of Immunology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

⁴⁾Institute for Biomedical Sciences, Shinshu University

⁵⁾Research Institute for Protein Science Co.Ltd

[はじめに]

血液中に存在するプロカルボキシペプチダーゼ R (ProCPR) はトロンビン・トロンボモジュリン複合体(T/TM)により切断され、活性型であるカルボキシペプチダーゼ R (CPR) が生じる。ProCPRは別名でTAFI (Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor)として知られている。生成したCPRはフィブリンのPlasminogen結合部位であるC末端リジン切断してtPA (Tissue plasminogen activator) によるPlasminへの活性化を阻害し、Plasminによる線溶反応を抑制する。さらにCPRは生体内でアナフィラトキシン等の炎症性ペプチドのC末端アルギニンを除去して不活性化を行い、炎症反応を制御することが示唆されている¹⁾²⁾。以前、動物実験で急性期にproCPRの発現が増強することから、好中球から放出される物質中にproCPRを活性化する酵素があると考え、その酵素の同定を試みた。結果とし

て我々は好中球から放出されたエラスターゼがproCPRを活性化することを見出した³⁾。好中球エラスターゼの基質特異性がT/TMとは異なることから、T/TMにより切断されたCPRとは異なるCPRが生成されていると考えられる。そこで、T/TMで活性化されず、エラスターゼで活性化される点変異型proCPRを作製して、炎症部位で効率よく炎症を制御、線溶を促進すると考えられる変異型proCPRの作製を試みた。さらに、エラスターゼによるProCPR切断部位の同定を試みた。

[方法]

<wild type 及び点変異型 proCPR の作成>

HepG2細胞よりRNAを抽出し、cDNAを作成した。wild typeのproCPRをN末又はC末FLAG tagをつけたプライマーで増幅した。点変異型proCPRは、wild typeを鋳型に点変異を加えたプライマーで

増幅した。発現ベクターに組み込んだ後、COS 細胞に遺伝子導入し、培養上清を得た。

<proCPR の活性化測定>

proCPR 活性化測定は、proCPR に好中球エラスターゼ、あるいはトロンビン・トロンボモジュリン複合体を加え、室温で proCPR 活性化反応を行った。CPR の基質（ヒプリルアルギニン）を加えて 1 時間反応を行い、基質分解により生成した馬尿酸量を塩化シアヌルを加えて、405 nm の吸光度で測定した。

<proCPR の切断断片の解析>

エラスターゼ又はトロンビン・トロンボモジュリン複合体による proCPR の切断された断片を SDS-PAGE 及び Western blotting により解析した。また、エラスターゼによる切断断片は、アミノ酸シーケンサーで配列を調べた。

[結果]

proCPR の 92 番目のアルギニンをグリシンに換えた変異体は T/TM で活性化されず、エラスターゼによって活性化された。エラスターゼによる proCPR の切断された断片は、SDS-PAGE で T/TM で切断された断片パターンが異なっていた。エラスターゼによる ProCPR 切断部位の同定を試みたが、アミノ酸シーケンスとウエスタンブロットの結果や立体構造から切断予想部位のアミノ酸を変えた変

異体はエラスターゼにより活性化した。

[考察]

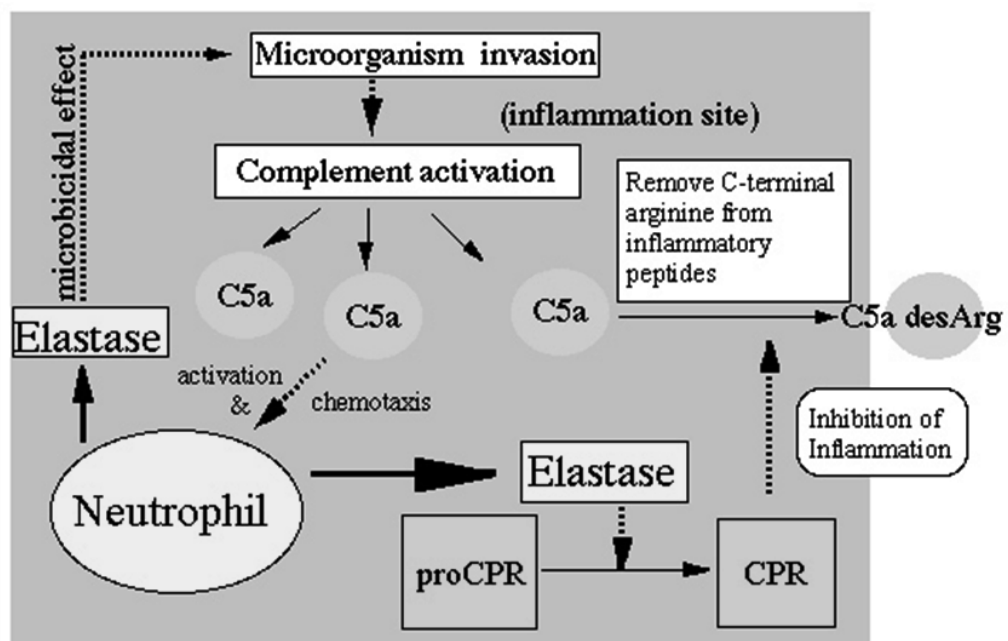
proCPR の 92 番目のアルギニンをグリシンに換えた変異体は、T/TM で活性化されず、エラスターゼによって活性化された。T/TM で活性化されないため、広範囲な線溶を抑制することなく、炎症部位でエラスターゼにより生成した CPR は炎症抑制効果を発揮することが期待される。

[結論]

T/TM で活性化されず、好中球エラスターゼで活性化される proCPR 変異体を作製することに成功した。エラスターゼによる ProCPR 切断部位は 92 番目のアルギニン以外で切断されていることがわかった。このことから好中球エラスターゼによる活性化で新規 CPR が生成されることが示唆された。

[文献]

- 1) W. Campbell et al., *Microbiol. Immunol.* 46, 131 (2002)
- 2) R. Park et al., *Korean J. Hematol.* 45, 264 (2010)
- 3) T. Kawamura et al., *Microbiol. Immunol.* 46, 225 (2002)



Neutrophil Elastase Suppress Excessive Inflammation

C5a 第 2 レセプター C5L2 の発現解析

辻村幸平¹⁾, 太田里永子^{1,2)}, 今井優樹¹⁾, 山崎小百合¹⁾

¹⁾名古屋市立大学・医・免疫, ²⁾愛知県がんセンター研究所・腫瘍免疫部

Expression analysis of human C5L2.

Kohei Tsujimura¹⁾, Rieko Ohta²⁾, Masaki Imai¹⁾, Sayuri Yamazaki¹⁾

¹⁾ Department of Immunology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

²⁾ Division of Immunology, Aichi Cancer Center Research Institute

[はじめに]

C5a アナフィラトキシンは、敗血症や多臓器不全等の重篤な炎症病態の要因であると考えられ、その解析を進めている。敗血症や多臓器不全等を治療するために、C5a receptor (C5aR) 阻害剤が開発されたがレセプターブロックでは治療効果を発揮できなかった。さらに敗血症においては C5a レセプターに加えて新たに発見された第 2 レセプターである C5L2 (C5a-like receptor 2) が相乗的に寄与していることが、最近のノックアウトマウスを用いた解析で明らかにされている¹⁾。

C5L2 は C5a 及び C5adesArg と結合するが、C5adesArg のアフィニティは C5aR より C5L2 の方が高い²⁾。また、C5L2 は好中球などの免疫細胞や、副腎、脾臓、及び心臓などの異なる組織に発現している³⁾。さらに、C5aR とは異なり、C5L2 は細胞内 G タンパク質に結合することができない decoy 受容体で、細胞内にシグナルは伝えないと報告されていた^{4,5)}。しかし、C5L2 は C5aR か C3aR とヘテロダイマーを形成し、正のシグナルを誘導することが明らかになり⁶⁾、アナフィラトキシンに関わる正負両方を調整している可能性が高いが、生体内の機能はまだ不明な点が多い。

一方、癌に対する免疫応答における C5a の機能は、腫瘍部位に骨髄由来サプレッサー細胞 (Myeloid derived suppressor cell) を誘引し、他の免疫細胞を抑え、腫瘍の破壊を止めさせる⁷⁾。また、腫瘍組織での C5aR の発現が上昇しているとの報告もある⁸⁾。しかしながら、これら作用において C5aR に対する C5a の作用は考察されているが、C5L2 の関与は不明のままである。

そこで、我々は、C5a を介した抗腫瘍免疫応答の抑制に C5L2 が直接的又は間接的に関与しているのではないかと考え、各癌細胞株での C5L2 発現を調べた。

[方法]

癌細胞株は急性骨髄性白血病細胞株及び脾臓癌細胞株を用いた。ヒト C5aR の検出は、FITC 標識マウス抗ヒト C5aR モノクローナル抗体、C5L2 はウサギ抗ヒト C5L2 抗体に FITC 標識ヤギ抗ウサギ IgG 抗体で染色し、フローサイトメトリーで解析を行った。

[結果]

ヒト健常人末梢血細胞での C5aR の発現は顆粒球

で高発現、単球で中程度の発現がみられたのに対し、C5L2 は僅かに発現していた。リンパ球においてはC5aR 及び C5L2 は発現していなかった。次に脾臓癌細胞株 SW1990、Panc1、BxPC-3、AsPC1 の C5aR 及び C5L2 の発現を検討したところ、C5aR の発現は全く発現していない一方、C5L2 は僅かな発現が検出された。さらに急性骨髄性白血病細胞株でC5aR 及び C5L2 の発現を検討したところ、C5aR の発現は KG-1 など一部の細胞株で発現していた。しかしながら、C5L2 はすべての細胞株で発現し、そのうち50%以上の細胞株がC5L2を高発現がしていた。C5L2 を高発現している癌細胞株があったため、現在 C5L2 に対するモノクローナル抗体を作製し、各癌細胞株の C5L2 発現及び抗腫瘍活性があるか検討を行っている。

[考察]

ヒト C5L2 が癌細胞株上に発現していることを明らかにした。更なる解析が必要であるが、C5L2 がC5aR と同様に癌の転移や浸潤などに重要な役割を果たしている可能性がある。

[文献]

- 1) Rittirsch D, et al. *Nat. Med.* 14: 551 (2008)
- 2) Cain SA, et al. *J. Biol. Chem.* 277: 7165 (2002)
- 3) Monk PN, et al. *Br. J. Pharmacol.* 152: 429 (2007)
- 4) Okinaga S, et al. *Biochemistry.* 42: 9406 (2003)
- 5) Johswich K, et al. *J. Biol. Chem.* 281: 39088 (2006)
- 6) Chen NJ, et al. *Nature.* 446: 203 (2007)
- 7) Markiewski MM, et al. *Nat, Immunol.* 9: 1225 (2008)
- 8) Nitta H, et al. *Clin, Cancer Res.* 19: 2004 (2013)

自己免疫疾患発症における補体第二経路特異的制御因子 CTRP6 の役割

村山 正承¹⁾、吉田 佳織¹⁾、松尾 謙蔵¹⁾、岩倉 洋一郎¹⁾

¹⁾東京理科大学 生命医科学研究所 実験動物学研究部門

CTRP6 is a complement alternative pathway-specific regulator

Masanori A. Murayama¹⁾, Kaori Yoshida¹⁾, Matsuo Kenzo¹⁾ and Yoichiro Iwakura¹⁾

¹⁾ Center for Animal Disease Models, Research Institute for Biomedical Sciences,
Tokyo University of Science

[はじめに]

関節リウマチ (RA)は関節の変形や骨破壊を主徴とする自己免疫疾患である。当研究室では2系統のRAモデルマウスを用いた網羅的遺伝子発現解析から、多くの補体関連遺伝子の発現が亢進していることを見出している。*C1qtnf6*は2系統のRAモデルマウスの関節局所において発現が亢進していた機能未知の遺伝子であり、補体C1qに類似したCTRP6をコードする。本研究では、独自に樹立した*C1qtnf6*遺伝子改変マウスを用いて、自己免疫疾患発症におけるCTRP6の役割および生理機能の解析を行った。

[方法]

C1qtnf6 KO マウスおよび*C1qtnf6* Tg マウスを用いて、コラーゲン誘導関節炎 (CIA)を実施し、関節炎発症におけるCTRP6の役割を評価した。*C1qtnf6* KO、Tg マウスの血清および組換え体CTRP6を用いた生化学的解析を実施し、補体活性化経路におけるCTRP6の影響を検討した。また、関節炎を誘導した野生型および*C3* KO マウスへの組換え体CTRP6投与により、関節炎に対する治療薬としての可能性を評価した。また、他の自己免疫疾患モデルにおけるCTRP6の役割の解析も行った。

[結果と考察]

CIA を実施した結果、野生型マウスに比べ*C1qtnf6* KO マウスは有意に関節炎が増悪化した

一方、*C1qtnf6* Tg マウスは関節炎を抑制した。これらの結果から、関節炎発症においてCTRP6は抑制的に機能していることが明らかになった。また生化学的解析より、CTRP6は古典経路およびレクチン経路の活性化には影響しないが、B因子と競合的にC3(H₂O)に結合することで第二経路の活性化を特異的に阻害することが明らかになった。組換え体CTRP6投与により、野生型マウスの関節炎病態は著しく改善されたが、*C3* KO マウスの関節炎病態には影響が見られなかったため(図1)、CTRP6は過剰な補体活性化を制御することで関節炎に対する治療効果を有することが明らかになった。

本研究の成果から、CTRP6がRAをはじめとする補体関連疾患に対する治療標的として有用であることが明らかになった。

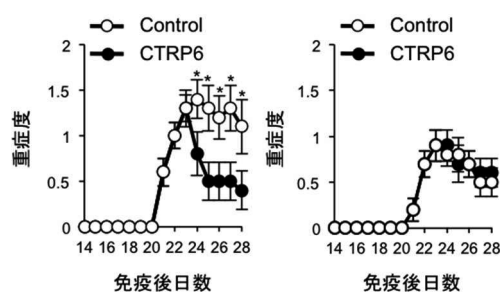


図1 関節炎に対するCTRP6の治療効果
関節炎を誘導した野生型マウス(左図)および*C3* KO マウス(右図)の膝関節腔に組換え体CTRP6を投与し、関節炎の重症度を観察した。

スカベンジャー受容体 CL-P1 は、CRP を介して古典的経路を活性化する

ロイ ニタイ、大谷 克城、松田 泰幸、森 健一郎、黄 仁秀、若宮 伸隆

旭川医科大学 医学部 微生物学

CL-P1 utilizes CRP for a classical complement activation pathway

Nitai Roy, Katsuki Ohtani, Yasuyuki Matsuda, Kenichiro Mori, Insu Hwang, Nobutaka Wakamiya

Microbiology and Immunochemistry, Asahikawa Medical University

[はじめに]

C-reactive protein (CRP) は、炎症性疾患や組織の破壊によって主に肝細胞において産生され、血液中で増加する急性期応答タンパク質の代表的な分子である。また、CRP は、古典経路やレクチン経路を介して補体系を活性化することが明らかになっている。近年、血管内皮細胞やマクロファージに主に発現するとされるスカベンジャー受容体 lectin-like oxidized LDL receptor 1 (LOX-1) に、CRP が結合し、さらに抗体非依存的に C1q が結合することにより補体系が活性化され、血管透過性が亢進されることが報告された¹⁾。一方、我々のグループは、スカベンジャー受容体 SR-AI と類似のドメイン構造を有するコレクチン CL-P1 を、reverse genetics の方法により発見し、本コレクチンが糖認識領域 (CRD)、コラーゲン様領域を有すること、さらにコレクチンとスカベンジャー受容体の両分子の機能を併せ持つ膜タンパク質であることを明らかにした²⁾。さらに、CL-P1 は血管内皮をはじめとした多様な臓器に発現していることから、本研究では、CL-P1 が、CRP を介した補体活性化に寄与する可能性を想定し、以下の検討を行った。

[方法]

大腸菌の発現系を用いてヒト CL-P1 の細胞外領域の遺伝子発現を行い、CRP や C3 等の補体系因子との結合を ELISA 法にて検討した。さらに、

CHO-IIdA7 細胞および HEK293 細胞に完全長ヒト CL-P1 の遺伝子発現を行い、補体欠損血清や精製補体等の添加実験を行い、細胞上での各因子の関与を蛍光顕微鏡観察により検討を行った。

[結果と考察]

ヒト由来 CRP を用いた結合実験により、CRP と CL-P1 との結合を認め、C3 deposition アッセイにより補体系を活性化することが明らかとなった。さらにヒト正常血清と C1q 欠損血清を用いた検討により、活性化に C1q が不可欠であることから、CL-P1 に CRP が結合することにより古典経路を介して補体系を活性化することが示唆された。宿主細胞上での補体活性化であることから、補体制御因子の関与や、後期経路についても検討を行ったので報告する。

[結論]

CL-P1 は、CRP を介し、抗体非依存的に C1q による補体活性化の古典経路を活性化することを明らかにした。

[文献]

- 1) Yoshiko Fujita, et al. *Clin. Chem.* 57:1398 (2011)
- 2) Katsuki Ohtani, et al. *J. Biol. Chem.* 276: 44222 (2001)

Intricate interactions of the complement pathways and coagulation cascades

Kazue Takahashi ¹⁾, Nirmal K. Banda ²⁾, Elizabeth Van Cott ³⁾

¹⁾Department of Radiology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School,

²⁾Department of Medicine, University of Colorado School of Medicine, ³⁾ Department of Pathology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School

[Introduction]

Mechanical stress, such as supposedly life saving ventilation, can unwontedly activate serine proteases, such as complement proteins and coagulation enzymes, resulting in tissue injury. We have previously reported the involvement of complement 3 (C3) activation in a mouse model of ventilator-induced lung injury (VILI). The study concluded that C3 activation was associated with increased aggregation of bronchial alveolar lavage (BAL) cells, which was further correlated with enhanced thrombin activity in BAL fluid¹⁾, suggesting interactions between complement and coagulation. In current investigation, we investigated such interactions of complement activation and thrombin activity using biochemical analysis.

[Materials and Methods]

Murine plasma of wild type C57Black/6J (WT) and those lacking variety of complement component as well as purified complement proteins were assayed for thrombin activity. These assays were performed using enzyme selective synthetic fluorogenic substrates, by which enzymatic kinetics were recorded by Molecular Device M5.

Enzyme inhibitors and fluorescent conjugated

anti-C3 antibody were also used.

[Results]

C3 deposition on zymosan, a C3 activator, in WT plasma was reduced by preincubation with cobra venom factor (CVF), which depletes complement proteins downstream of C3, including C3 itself as expected. In this assay, thrombin activity was also similarly reduced. To complement the experiment, hirudin, an inhibitor of thrombin, was examined in the assay and it inhibited thrombin activity as expected and also reduced C3 deposition.

Accordingly, C3 lacking plasma showed markedly reduced thrombin activity. Furthermore, purified C3 possesses thrombin-like activity.

In addition, murine plasma lacking either factor B (Bf), factor D (Df) or factor H (Hf) also showed significantly reduced thrombin activity.

[Discussion]

These results suggest that C3 and thrombin tightly interact. In addition, other complement proteins, including Bf, Df and Hf are also involved with modulation of thrombin activity, suggesting that complement and coagulation pathways interfere each other. Taken together along with previous findings²⁾, there is an intricate

interaction between complement cascades and coagulation networks, both of which consist of serine proteases, and disconcert in these two pathways may lead to pathogenicity of diseases, including tissue injury.

[Conclusion]

Well-orchestrated balance among serine proteases of complement and coagulation networks, which play key roles in the innate immune system, may be important in maintaining homeostasis that is essential to provide healthy status.

[References]

- 1) Takahashi K, et al. *Int. Immunopharmacol.* 11: 2138 (2011)
- 2) Thiel S, et al. *Encyclopedia of Life Sciences.* John Wiley & Sons, Ltd, Chichester (2013)

Surface-glycopolymers are crucial for anti-WTA IgG-mediated complement activation and opsonophagocytosis of *Staphylococcus aureus*

Jong-Ho Lee¹⁾, Na-Hyang Kim¹⁾, Kenji Kurokawa²⁾, and Bok Luel Lee¹⁾

¹⁾National Research Laboratory of Defense Proteins, College of Pharmacy, Pusan National University, Jangjeon Dong, Geumjeong Gu, Busan, 609-735, Korea; ²⁾Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagasaki International University, 2825-7 Huis Ten Bosch, Sasebo, Nagasaki 859-3298, Japan.

The cell envelopes of many Gram-positive bacteria contain wall teichoic acids (WTA). *Staphylococcus aureus* WTAs are composed of ribitol phosphate (RboP) or glycerol phosphate (GroP) backbones substituted with D-alanine and *N*-acetyl-D-glucosamine (GlcNAc) or *N*-acetyl-D-galactosamine (GalNAc). Two WTA glycosyltransferases, TarM and TarS, are responsible for modifying RboP WTA with α -GlcNAc and β -GlcNAc, respectively. Recently we reported that purified human serum anti-WTA IgG specifically recognizes β -GlcNAc of staphylococcal RboP WTA and then facilitates complement C3 deposition and opsonophagocytosis of *S. aureus* laboratory strains ⁽¹⁻⁵⁾. This prompted us to examine whether anti-WTA IgG can induce C3 deposition on a diverse set of clinical *S. aureus* isolates. To this end, we compared anti-WTA IgG-mediated C3 deposition and opsonophagocytosis abilities using 13 different staphylococcal strains. Of note the majority of *S. aureus* strains tested was recognized by anti-WTA IgG, resulting in C3 deposition and opsonophagocytosis. A minority of strains was not recognized by anti-WTA IgG,

which correlated either with extensive capsule production or alteration in the WTA glycosylation pattern. Our results demonstrate that the presence of TarS-mediated β -GlcNAcylated WTA in clinically isolated *S. aureus* strains is an important factor for induction of anti-WTA IgG-mediated C3 deposition and opsonophagocytosis.

References

- 1) Park KH, et al., *J. Biol. Chem.* 285:27167 (2010)
- 2) Jung DJ, et al., *J. Immunol.* 189:4951 (2012)
- 3) Kurokawa K, et al., *J. Biol. Chem.* 288:30956 (2013)
- 4) An JH, et al., *J. Immunol.* 191:3319 (2013)
- 5) Takahashi K, et al., *PLoS One.* 8:e69739 (2013)

16 年間延べ 121 回にわたる反復性無菌性髄膜炎に PIGT 変異による PNH を合併し Eculizumab が著効した一例 その 1 臨床的側面から

川本 未知¹⁾、村瀬 翔、吉村 元¹⁾、村上 良子²⁾、木下 タロウ²⁾、幸原 伸夫¹⁾

¹⁾神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科、²⁾大阪大学微生物病研究所免疫不全疾患研究分野

A case of recurrent aseptic meningitis and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, caused by mutations in PIGT, successfully treated with eculizumab. Part1, Clinical report

Michi Kawamoto¹⁾, Sho Murase¹⁾, Hajime Yoshimura¹⁾, Yoshiko Murakami²⁾,
Taro Kinoshita²⁾, Nobuo Kohara¹⁾

¹⁾ Department of Neurillogy, Kobe City Medical Center General Hospital,

²⁾ Research Institute for Microbial Disease and World Premier International Immunology Frontier
Research Center, Osaka University

〔はじめに〕

PNH は通常 GPI アンカー生合成に関与する PIGA 変異により生じるが、2013 年 GPI アンカーとタンパクの結合に関与する PIGT の生殖細胞系変異と体細胞系変異に基づく PNH 症例が報告された¹⁾。この症例では血管内溶血以外に蕁麻疹や関節炎をともなっていた。今回我々は、PIGA に変異を認めず PIGT に報告例同様の変異を認めた PNH 症例を経験した。本例も溶血症状に先行する蕁麻疹、関節痛の他、好中球優位の無菌性髄膜炎を合併しており、eculizumab が溶血及び髄膜炎のいずれの症状にも著効した。PNH として非典型的な遺伝子変異であること、特異な臨床症状を呈していることより、貴重と考え報告する¹⁾。

〔方法〕

69 歳男性の 16 年間延べ 121 回にわたる反復性無菌性髄膜炎および後半に合併した PNH の臨床経過、検査値の変遷、遺伝子変異、治療経過について検討した。

〔結果〕

30 才より不定期に四肢関節痛が、36 才より週 1-2 回蕁麻疹が出現。53 才より微熱、全身倦怠感、関節痛、蕁麻疹に引き続き、高熱、頭痛を伴う無菌性髄膜炎を年数回反復するようになった。

髄膜炎時は炎症反応上昇と多核球優位の髄液細胞数増多を認め、7-10 日で自然軽快する。細菌、真菌、結核菌培養陰性、各種ウイルス PCR 陰性、各種自己抗体陰性。蕁麻疹出現時の皮膚生検では好中球優位の細胞浸潤を認めた。ステロイド治療は病期短縮に有効であるが予防投与による再発防止効果は認めず。再発時血清、髄液で IL6、IL1 等のサイトカイン上昇がみられ、遺伝性周期性発熱症候群等の自己炎症性疾患疑い検査施行。家族性地中海熱原因遺伝子 MEFV の変異 (L110P ヘテロ E148Q ホモ) を認めたが浸透率の低い変異のため診断的治療としてコルヒチンを 2 年間投与するも再燃頻度変わらず。

発症 14 年目より再発頻度が 2-4 週に 1 回と増加、意識変容も伴い、髄膜炎に先行する褐色尿が増加。16 年目に高度の溶血発作に引き続き腎不全を生じ、精査にて PNH 型顆粒球及び赤血球の増加を認め PNH と診断した。遺伝子検査では PIGA に変異を認めず、生殖細胞系変異として PIGT に

(c.250G>T:pE84X)をヘテロで認め、GPI 欠損細胞では PIGT を含む約 18Mbp の欠失が体細胞系変異として加わっていた。以後 eculizumab 定期投与開始し、1 年後の現在まで溶血、蕁麻疹、関節炎、髄膜炎いずれの再燃も認めていない。

[考察]

PIGT 異常に基づく PNH の報告は調べ得た限りでは 2013 年に 1 例報告を認めるのみであり、本例同様、生殖細胞系の変異と体細胞系の欠失による PIGT 変異が見られ、補体による溶血にとどまらず蕁麻疹、関節炎、炎症性腸疾患を合併していた¹⁾。蕁麻疹、関節炎で発症し後に髄膜炎、溶血を伴う本例の特異な経過も、報告例同様、PIGT 変異により生じている可能性がある。本例では髄膜炎発症時の髄液所見や皮膚生検で好中球優位の細胞増多が見られていたが、C5a が強い好中球遊走能を持つことから、これらの所見も補体の関与を支持すると思われる。

本例の髄膜炎発症の原因として MEFV 変異の関与は否定できないが、症状、治療経過から家族性地中海熱が主たる要因とは考えにくい。補体活性化を阻害する eculizumab が溶血のみならず蕁麻疹、関節

痛、髄膜炎治療にも有効であったことから、補体制御経路の異常が周期性発熱等の自己炎症性疾患と同様の症状を引き起こす可能性が示唆された。

[結論]

蕁麻疹、関節炎で発症、16 年間に延べ 121 回の無菌性髄膜炎を繰り返し、後に溶血を伴い、PIGT 変異を認めた症例を経験した。エクリズマブ投与により全ての症状が消失しており、PIGT 変異は溶血のみならず、反復する蕁麻疹、発熱、髄膜炎の発症に関与している可能性があり、さらなる検討が必要と考えられた。

[謝辞]

MEFV 遺伝子検査を施行していただいた九州大学病院別府病院 堀内孝彦先生、宮崎県立宮崎病院 上田尚靖先生に深謝いたします。

[文献]

- 1) Peter M, Krawitz, et al. *Blood*. 122:1312 (2013)

16 年間延べ 121 回にわたる反復性無菌性髄膜炎に PIGT 変異による PNH を合併し Eculizumab が著効した一例

その 2 分子メカニズム

村上 良子¹⁾、井上 徳光²⁾、川本 未知³⁾、村瀬 翔³⁾、吉村 元³⁾、幸原 伸夫³⁾、木下 タロウ¹⁾

¹⁾大阪大学微生物病研究所 免疫不全疾患研究分野、大阪大学免疫学フロンティア研究センター・糖鎖免疫学

²⁾大阪府立成人病センター研究所 腫瘍免疫学部門、³⁾神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科

A case of recurrent aseptic meningitis and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, caused by mutations in PIGT, successfully treated with eculizumab. Part 2, Molecular mechanism

Yoshiko Murakami¹⁾, Norimitsu Inoue²⁾, Michi Kawamoto³⁾, Sho Murase³⁾,

Hajime Yoshimura³⁾, Nobuo Kohara³⁾ and Taroh Kinoshita¹⁾,

¹⁾ Research Institute for Microbial Disease and World Premier International Immunology Frontier Research Center, Osaka University, ²⁾ Osaka Medical Center for Cancer, ³⁾ Department of Neurology, Kobe City Medical Center General Hospital

[はじめに]

PNH は 1 個あるいは数個の造血幹細胞において後天的に突然変異が起こって GPI 欠損細胞となり、その異常細胞がクローナルに増殖して発症する血液疾患である。大多数の患者は X 染色体上の遺伝子である PIGA を責任遺伝子とし(以後 PIGA-PNH と表記)、溶血性貧血・深部静脈血栓症・骨髄不全を 3 主徴とする。今回見つかった PIGT を原因遺伝子とする PNH (以後 PIGT-PNH と表記)は、片方の PIGT アレルに生殖細胞系突然変異がある患者の造血幹細胞において、もう一方の 20 番染色体に PIGT 遺伝子を含む 18Mbp の欠損が体細胞突然変異によって起こった症例である。本例は溶血発作の他に PIGA-PNH に見られない強い炎症症状が特徴的で、2013 年の報告例と症状が極めて類似している¹⁾。さらに突然変異による欠損部位も両者は完全にオーバーラップしており、この部分の遺伝子が異常細胞のクローナルな拡大に関係している可能性がある。

[方法]

1) 末梢血を密度勾配遠心分離法により顆粒球と

単核球に分離して FACS 解析を行い、さらに各々からゲノムを抽出して Halo-Plex キット (アジレント社)を用いたターゲットエクソームシーケンスによる遺伝子解析を行った。

- 2) 次に血球を GPI に結合する FLAER で染色し、ソーティングにより GPI 欠損顆粒球と正常顆粒球に分離してその各々よりゲノムを抽出し 1) で見つかった変異をサンガー法で確認した。また体細胞として頬粘膜細胞を採取してゲノムを抽出し同様にサンガー法で確認した。
- 3) さらに微細欠損部位の同定のため 2) で得られた GPI 欠損顆粒球と正常顆粒球のゲノムを SNP アレイで解析した。
- 4) GPI 欠損顆粒球のゲノム欠損部に存在するインプリンティング遺伝子の発現を qPCR で確認した。

[結果]

- 1) 末梢血の FACS 解析では顆粒球において約 50%、単球において約 65%の欠損細胞がみられたが赤血球では 20%程度であった。ターゲ

ットエクソームシーケンスでは PIGA に変異は見られず、PIGT に c.250G>T (p.E84X) のヘテロの変異を認めた。

- 2) ソーティング後の GPI 欠損顆粒球のゲノム DNA では上記変異が一見ホモの変異として見られ、正常顆粒球と頬粘膜細胞のゲノム DNA ではヘテロの変異として認められた。これはすなわち GPI 欠損顆粒球ゲノムにおいてはこの部位のもう一方のアレルが欠損していることを示唆する。
- 3) SNP アレイで確認したところ、GPI 欠損顆粒球のゲノムでは体細胞突然変異により PIGT を含む 18Mbp の欠損が起こっていることがわかった。
- 4) 欠損部位に存在する父性インプリンティング遺伝子の発現が消失していた。

[考察]

GPI 生合成経路の中で PIGA は最初のステップに働く酵素、PIGT は GPI トランスアミダーゼの 1 コンポーネントでタンパク質の C 末端の GPI 付加シグナルを認識して切断し、完成した GPI アンカーに結合させる働きがある²⁾。両者の違いは、前者は GPI 中間体が合成されないのに対し、後者では完成した GPI 前駆体を利用されないので小胞体に蓄積され、一部は細胞表面に出ることが知られている。トリパノソーマの細胞表面を覆う GPI アンカー型タンパク質であるプロサイクリン蛋白の欠損株ではタンパク質が付いていない遊離の GPI が細胞表面を覆っている³⁾。この GPI 前駆体が PIGT-PNH に特徴的な炎症症状の惹起に関係していると考えている。またこれらの症状が抗 C5 抗体であるエクリズマブによって消失したことから GPI 欠損による補体の活性化が炎症に深く関与していることは明らかである。これらがどのように関与しているか、今後解析する予定である。

一方 1 個から数個の造血幹細胞が突然変異によって GPI 欠損細胞になるが、その後どのようなメカニズムで異常細胞がクローナルに拡大して PNH を発症するのか明らかになっていない。2013 年の報告例の、PIGT 遺伝子を含む 8Mbs の欠損部位は今回の 18Mbs の欠損部位の中に含まれており両者は完全にオーバーラップしている。この領域は骨髄増殖性疾患や骨髄異形成症候群、骨髄性悪性疾患に共通してみられる欠損領域を含んでおり、この領域内のインプリンティング遺伝子の欠損が骨髄性増殖に関与していると報告されている⁴⁾。PIGT-PNH においては同様にこれらの欠損遺伝子が異常細胞のクローナルな増殖に関与している可能性がある。

[結論]

このように PIGT-PNH は蕁麻疹や自己炎症疾患を思わせる炎症症状が長期に持続したのちに溶血発作を呈して PNH の診断が確定している。また骨髄不全のエピソードもなく、従来の PIGA-PNH とは異なる病態を呈しているので、非典型的な PNH として別個に扱うことを提唱する。

[文献]

- 1) Krawitz PM, et al. *Blood*. 122:1312 (2013)
- 2) Kinoshita T, et al. *J. Biochem.* 144 :287 (2008)
- 3) Vassella E, et al. *Mol. Biol. Cell.* 14:1308 (2003)
- 4) Aziz A, et al. *J Clin. Invest.* 123:2169 (2013)

妊娠腎では、C4d が糸球体基底膜に、プロテイン S に伴われ C4b-結合蛋白が内皮下に沈着する

桑原 隆¹⁾、吉田 寿幸²⁾、田中 敬雄²⁾、菅原 照³⁾

¹⁾済生会茨木病院 腎臓内科、²⁾済生会中津病院 腎臓内科、³⁾大阪赤十字病院 腎臓内科

C4bBP conducted by Protein S control the Complement activation in Preeclampsia (Glomerular Capillary Endotheliosis)

Takashi Kuwahara¹⁾, Toshiyuki Yoshida²⁾, Atsuo Tanaka²⁾ and Akira Sugawara³⁾

¹⁾ Department of Nephrology, Saiseikai Ibaraki Hospital, ²⁾ Department of Nephrology, Saiseikai Nakatsu Hospital, ³⁾ Department of Nephrology, Osaka Red Cross Hospital

[はじめに]

一般に妊娠腎で糸球体には、免疫グロブリン・補体の特異的な沈着を認めない¹⁾とされているが、小泉らは、妊娠腎で糸球体基底膜 (GBM) 下に、C4d、C4bBP の強い、プロテイン S の弱い沈着を認めた²⁾と報告している。糸球体での免疫グロブリン・補体と C4d、C4bBP、プロテイン S の沈着の関係につき済生会中津病院で経験したプロテイン S 欠損症の剖検腎と妊娠腎 3 例の腎生検で検討した。

[方法]

済生会中津病院でのプロテイン S 欠損症 1 例の剖検腎と腎生検を行った妊娠腎 3 例の未固定凍結 2 μ 切片で免疫グロブリン・補体 (C1q, C4c, C3c, C3d, Properdin, MAC) の沈着を蛍光抗体直説法で観察した。C4、C4bBP、プロテイン S は酵素抗体直説法で、MBL, C4d は蛍光抗体間接法で行った。妊娠腎 case1³⁾で、C4、C4bBP の免疫電顕を凍結 8 μ 切片で行った。

[結果]

プロテイン S 欠損症は、IV型ループス腎炎像を呈し⁴⁾、GBM 内皮下に IgG, C1q の強い沈着を、C4bBP の弱い沈着を認めた。プロテイン S は認めなかった。

妊娠腎では、GBM 内皮下に C1q, MBL, C4c, C3c, MAC 沈着を (IgM 強陽性だった case2 の MBL, C4c, C3c 陽性以外) 認めなかったが、IgM, C4d, Properdin, C4bBP, プロテイン S の沈着を認めた。免疫電顕では、C4 が GBM に沿って (図 1)、C4bBP が GBM 内皮下 (図 2) に認められた。

[考察]

血管内皮細胞障害で特徴づけられる Preeclampsia では、補体の活性化が起こり胎盤 syncytiotrophoblast に C4d の沈着を認める⁵⁾とされる。妊娠腎腎生検でも糸球体内皮下に C4d の沈着を認めるが、C1q はなく、C3 以後の補体活性化は軽微である。沈着免疫グロブリンは IgM だった。妊娠腎では、虚血により障害された血管内皮細胞に沈着する IgM がレクチン系を活性化⁶⁾させ、又、生体膜脂質二重層を構成するホスファチジルコリンが障害内皮細胞表面に露出し、プロテイン S と結合、その結果 C4bBP が障害内皮細胞表面に集まり C3 以後の補体活性化を抑制すると思われた。

[結論]

妊娠腎では、GBM 内皮下に IgG, IgA, 補体 (C1q, C4c, C3c, MAC) の沈着を認めないが、IgM, C4d,

Properdin, C4bBP, プロテイン S が沈着する。虚血により血管内皮下に沈着した IgM が補体を活性化するが、プロテイン S に誘導された C4bBP が、補体活性化を抑制すると思われる。

[文献]

- 1) Stillman IE, Karumanchi SA. *J. Am. Soc. Nephrol.* 18:2281 (2007)
- 2) Mitsuteru Koizumi et al. *Intern Med.* 52:1943 (2013)
- 3) Saori Joyama et al. *Am. J. Kidney Dis.* 37:E6 (2001)
- 4) Kenji Kasuno et al. *Am. J. Kidney Dis.* 29:931 (1997)
- 5) Aletta Buurma et al. *Hypertension.* 60:1332 (2012)
- 6) Ming Zhang et al. *J. Immunol.* 77:4727 (2006)

図 1 C4 が GBM に沿って認められる。

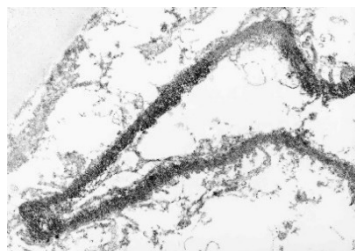
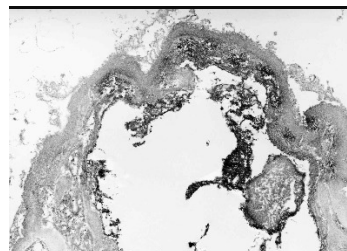


図 2 C4bBP を内皮下に認める。



人工心肺使用症例における C1 - インアクチベーター投与の効果について

宮本隆司 吉竹修一 笹原聡豊 内藤祐次
群馬県立小児医療センター 心臓血管外科

Effect of C1-inactivator after pediatric cardiopulmonary bypass surgery

Takashi Miyamoto, Syuichi Yoshitake, Akihiro Sasahara, Yuji Naitou

Cardiovascular Surgery, Gunma Children's Medical Center

[背 景]

補体経路は生体防御において重要な役割を担っており、炎症反応の急性期には産生亢進にて補体値は上昇することが知られている。しかし、人工心肺を用いた小児開心術前後では手術侵襲に伴う消費亢進の結果、補体値が減少することを当科では以前より報告してきた。また、小児開心術後の稀な合併症である capillary leak syndrome の発症に補体値の浪費減少が関与しているとの論文報告も散見されている。そこで、今回の研究では、人工心肺使用後の補体活性経路抑制と補体消費回避を目的として術後早期に C1 - インアクチベーター（商品名：ベリナート）を投与し投与 24 時間後の補体値を非投与群と比較検討したので報告する。

[方 法]

2010 年 4 月より 2014 年 3 月までに、当院で人工心肺を使用した心臓血管外科手術を対象に、人工心肺使用前後に補体値(C1q、血清補体価、C1 inactivator 活性、C3、C4)が測定できた 300 例を対象に後方視的に調査した。C1 - インアクチベーター投与に関しては、当院倫理委員会の承認を得た説明書・同意書を用いて患者家族への informed consent を行い、同意を得た症例に対してのみ使用した。投与量は遺伝性血管性浮腫症の投与量に準じて 20 単

位/kg とした。

[結 果]

C1 - インアクチベーター投与症例は 10 例（C1 群）であった。C1 群は全例が体重 10kg 未満で人工心肺時間が 3 時間以上であったため、非投与群(N 群)として体重 10kg 未満、人工心肺時間 3 時間以上の 70 症例を用いて比較検討を行った。平均年齢、平均体重、平均大動脈遮断時間、平均人工心肺時間、平均手術時間、平均麻酔時間、平均術中水分バランスに両群に有意差は認められなかった。人工心肺前後での補体値の減少変化率を調べたところ、N 群での平均値は C1q ; 21.9±24.8%、C1inactivator ; 26.5±16.5%、C3 ; 31.7±16.7%、C4 ; 31.7±22.9%であった。一方、C1 群での平均値は、C1q ; 10.1±18.0%、C1 inactivator ; 15.2±23.9%、C3 ; 18.1±26.4%、C4 ; 25.6±16.8%であった。全ての項目で C1 群の減少率が N 群より低値であり、C3(P<0.03)においては有意差が認められた。

[考 察]

人工心肺使用により補体値は多くの症例で減少することが判明した。人工心肺時間や手術時間の長短は減少率の程度には無関係であった。一方、C1 - インアクチベーター投与によって、補体値減少率が抑

制できることが示唆された。今後も引き続き症例を積み重ね、補体値減少に影響する因子を同定したいと考えている。

[参考文献]

- 1) 北村 肇 補体学入門 基礎から臨床・測定法
まで 学際企画(2010)
- 2) 大井洋之,木下タロウ,松下操 補体への招待
Medical View (2011)

アルツハイマー病脳における補体 C3 の発現解析

赤津 裕康^{1,2,3)}, 鈴木 秀昭⁴⁾, 小川 倫弘³⁾, 兼坂 岳志³⁾, 橋詰 良夫³⁾, 松川 則之²⁾, 大原 弘隆¹⁾,
朝田 隆⁵⁾, 内田 和彦⁴⁾

¹⁾名古屋市立大学大学院医学研究科地域医療教育学、²⁾名古屋市立大学大学院医学研究科神経内科学、³⁾福祉村病院神経病理研究所、⁴⁾MCBI 研究開発部、⁵⁾東京医科歯科大学医学部

Analysis of complement C3 components in patients with Alzheimer's disease.

Hiroyasu Akatsu^{1,2,3)}, Hideaki Suzuki⁴⁾, Norihiro Ogawa³⁾, Takeshi Kanesaka³⁾, Yoshio Hashizume³⁾,
Hirotaka Ohara¹⁾, Noriyuki Matsukawa²⁾, Takashi Asasa⁵⁾ and Kazuhiko Uchida⁴⁾

¹⁾Department of Medicine for Aging in Place and Community-Based Medical Education, ²⁾

Department of Neurology and Neuroscience, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Aichi, Japan, ³⁾Department of Neuropathology, Choju Medical Institute, Fukushima Hospital, ⁴⁾MCBI, ⁵⁾Tokyo Medical and Dental University, Faculty of Medicine

[はじめに]

アルツハイマー病 (AD) は老人斑と神経原線維変化を 2 大病変とする。しかし、いまだその病因、老人斑と神経原線維変化との関係性、診断法は確立されていない。本学会において共同研究者の内田らが補体 C3 の血液濃度が AD 診断に応用できる可能性を報告するが、我々は改めてヒト脳を用いて C3 の沈着状況の検討を行った。

[方法]

福祉村病院において病理解剖を行った症例の 4% パラフォルムアルデヒド固定脳を用いて免疫染色を行い、一部凍結脳から蛋白抽出を行い Western blotting を行った。抗体は市販品 (C3 fragment を認識) と独自に作成した C3 fragment を認識せず full-length のみを認識する抗体を用いた。

[結果]

Western blotting においては半定量的に AD 症例脳で C3 fragment の増加を認めた。免疫染色におい

ては non AD 症例においては full-length C3 が神経細胞胞体内に弱いながら陽性所見を認めた。AD においては老人斑で C3 の強い染色性を認めたが anti-C3 full length 抗体での陽性所見を見出すことはできなかった。

[考察]

AD 脳内では C3 が活性化し老人斑に沈着している可能性が示唆された。

[結論]

老人斑に沈着している C3 fragment は脳内での産生か、血液由来かの結論は出しえないが昨今、NFkB/C3/C3aR シグナルが AD シナプス障害に影響している可能性が報告されており ¹⁾ C3 の脳内活性が AD へ与える悪影響が注目されつつある。

[文献]

1) Hong Kian, et al. *Neuron* 85: 101 (2015)

マウス型リコンビナントタンパク rmMAp44-PA, rmMAp44-Ig の作成と補体レクチン経路の阻害作用

高住 美香¹⁾、高橋 実¹⁾、大森 智子¹⁾、町田 豪¹⁾

坂本 夏美¹⁾、石田 由美¹⁾、関根 英治¹⁾

¹⁾福島県立医科大学医学部 免疫学講座

Production of recombinant proteins rmMAP44-IgG and rmMAP44-PA, and their functions in the complement lection pathway inhibition.

Mika Takasumi¹⁾, Minoru Takahashi¹⁾, Tomoko Omori¹⁾, Takeshi Machida¹⁾,

Natsumi Sakamoto¹⁾, Yumi Ishida¹⁾, and Hideharu Sekine¹⁾

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

[はじめに]

セリンプロテアーゼ MASP-1 と MASP-3 は、*Masp1* 遺伝子の選択的スプライシングバリエーションとして産生され、レクチン経路または第二経路の活性化に作用する (図 1)。もう一つの選択的スプライシングバリエーションである MAp44 (MAP-1) は、MASP-1/3 と一部共通の Heavy chain を有するため MBL に結合できるが、Light chain (セリンプロテアーゼドメイン; SPD) を欠くため MASP-1/3 の作用を阻害する内因性調節因子として働くことが示唆されている¹⁾。

近年、抗Ⅱ型コラーゲン抗体誘導性関節炎モデルマウスや心虚血・再還流モデルマウスを対象に、ヒト型 MAp44 発現アデノウイルスベクターやヒト型リコンビナント MAp44 (rhMAp44) の投与による予防的治療が試行された。その結果、組織障害の抑制効果がそれぞれ認められ、それらの疾患に対して MAp44 を用いる新規治療法の可能性が示されている²⁾³⁾。

本研究では、レクチン経路または第二経路が病態機構に関与する慢性炎症性疾患モデルマウスへの rMAp44 の長期投与や、rMAp44 タンパクの安定化を目的に、①PA-tag を付加したマウス型リコンビナント MAp44 (rmMAp44-PA) と、②マウ

ス IgG1-Fc ドメインを融合したマウス型リコンビナント MAp44 (rmMAp44-Ig) を作製し、それらによるレクチン経路の阻害作用を検証した。

[方法と結果]

マウス肝臓由来の cDNA より PCR 法で MAp44 遺伝子をクローニングし、2 種類の発現ベクター (① pCAG-Bsd PA tag-C, ② pFUSE-mIgG1-Fc1) へそれぞれ組み込んだ。

発現ベクターを CHO 細胞へトランスフェクションし、培養後の上清を回収した。

リコンビナントタンパクを①抗 PA-tag 抗体ビーズカラム、または②4M NaCl 条件下で Protein A カラムにそれぞれ吸着させ、溶出バッファーでリコンビナントタンパクを回収した。

リコンビナントタンパクを SDS-PAGE で展開し、CBB 染色下で目的に相当するバンドを回収してマスペクトル解析し、作製したリコンビナントタンパクがそれぞれ rmMAp44-PA と rmMAp44-Ig であることが確認された。

作製した rmMAp44-PA と rmMAp44-Ig を野生型マウス血清に加え、マンナンコートプレートを用いた C3 deposition assay にてレクチン経路阻害作用を検証した結果、コントロール (リコンビナント

タンパク非添加血清)と比較して両者とも C3 depositon の減少が確認され、マウス型 rMAp44-PA と rMAp44-Ig によるレクチン経路の阻害作用が認められた。

[考察]

今回、2種類の融合タンパクを作成し、補体経路阻害作用の検証を行った。それぞれのタンパクの長所・短所として、rmMAp44-IgG はマウスに投与後の中和抗体の産生を回避できるが、精製効率がやや悪いこと、rmMAp44-PA はリコンビナントの精製がしやすいが、マウスへ投与した際にタグである PA に対する中和抗体が出来てしまう可能性が挙げられる。また今回、レクチン経路阻害作用の検証として C3 depositon を検出したが、その結果はレクチン経路のみならず第二経路も反映していると考えられる。今後、どちらの経路を阻害しているかを検証するために、mannan-coated plate を用いた C4 depositon assay や、Zymosan assay を行うことを考えている。さらに、*in vivo*での効果検証のため、レクチン経路または第二経路が病態機構に関与していると考えられる各種疾患モデルマウスへの投与も検討している。

[結論]

マウス型リコンビナントタンパク rmMAp44-PA と rmMAp44-Ig はレクチン経路または第二経路の阻害作用を有しており、それらの補体経路が病態機構に関与している疾患の治療に応用できる可能性があると考えられた。

[文献]

- 1) Degen S E. et al. *J. Immunol.* 183:7371 (2009)
- 2) Banda N K., et al. *J. Immunol.* 193:2455 (2014)
- 3) Pavlov V I., et al. *Circulation.* 126:2227 (2012)

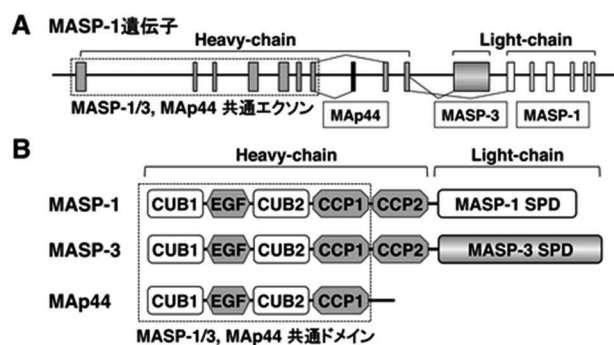


図 1 A. MASP1 遺伝子。B. MASP1 遺伝子の選択的スプライシングによる転写産物。

免疫介在性糸球体腎炎における組織トランスグルタミナーゼの役割

水野智博^{1,2)}, 高橋和男^{1,2)}, 水野正司³⁾, 尾之内高慶⁴⁾, 加藤彰浩^{2),1)}, 原かをり¹⁾, 辰川英樹⁵⁾, 永松 正¹⁾,
人見清隆⁵⁾, 湯澤由紀夫²⁾

¹⁾名城大学薬学部 薬効解析学、²⁾藤田保健衛生大学医学部 腎内科学、³⁾名古屋大学医学部 腎不全システム治療学、⁴⁾藤田保健衛生大学医学部 病理学、⁵⁾名古屋大学大学院創薬研究科 細胞生化学分野

Role of tissue transglutaminase in immune-mediated glomerulonephritis.

Tomohiro Mizuno^{1),2)}, Kazuo Takahashi^{2),1)}, Masashi mizuno³⁾, Takanori Onouchi⁴⁾, Akihiro Kato^{2),1)}, Kaori Hara¹⁾, Hideki Tasukawa⁵⁾, Tadashi Nagamatsu¹⁾, Kiyotaka Hitomi⁵⁾ and Yukio Yuzawa²⁾.

¹⁾ Analytical Pharmacology, Meijo University faculty of pharmacy,

²⁾ Nephrology, Fujita Health University School of Medicine,

³⁾ Renal Replacement Therapy, Nagoya University Graduate School of Medicine,

⁴⁾ Pathology, Fujita Health University School of Medicine,

⁵⁾ Cellular Biochemistry, Nagoya University Graduate School of Pharmaceutical Sciences

[はじめに]

近年、IgA 腎症 (IgAN) の動物モデルにおいて、TG2 が IgA 沈着及び腎炎惹起に関与すると報告された¹⁾。メサンギウム細胞は正常でも TG2 を持つが、通常は細胞内に分布し酵素活性を持たないため、ヒトにおける TG2 の役割の解明には、活性型 TG2 の検出が必要である。我々は、TG2 特異的 FITC ラベル高反応性基質ペプチドを用いた腎生検組織における TG2 活性の検出法を確立し、ヒト腎生検組織の TG2 活性を検討したところ、IgAN において、メサンギウム領域の TG2 活性は、蛋白尿及びメサンギウム細胞増多に関連し、ループス腎炎 (LN) では血尿と組織学的活動性に関連することを見出した。

メサンギウム TG2 活性を高率に持つ IgAN、LN、二次性 IgAN に共通する点は、メサンギウムへの免疫グロブリンと補体の沈着を伴うメサンギウム増殖性腎炎である。TG2 は通常細胞内では酵素活性を持たないため、上記疾患におけるメサンギウム領域における TG2 の活性化は、細胞内から細胞外にシフトすることにより生じると推察し、そのメカニズムに

ついて、ヒト培養メサンギウム細胞 (Human Glomerular Mesangial Cells: HGMC) を用い、検討を行った。

[方法]

4-6 代目の HGMC を用い、以下の実験を行った。

①正常および非動化済みのヒト血清を 0-10% の濃度に希釈し、1 時間 (37℃) HGMC に負荷させ、細胞表面における C3b 沈着および細胞内の TG2 について、蛍光染色法を用いて検出した。検出された C3b および TG2 は、画像解析によって陽性面積、蛍光強度について定量した。

②正常および非動化済みのヒト血清を 0-10% の濃度に希釈し、1 時間 (37℃) HGMC に負荷させ、負荷前および負荷後の細胞上清を採取し、上清中の TG2 濃度変化について、ELISA 法による定量を行った。

③ヒト IgA を無血清培地 (RPMI) にて希釈し (100mg/dL)、24 時間刺激を行い、上清中の TG2 濃度変化について、ELISA 法による定量を行った。

④HGMC に対して、ヒトリコビナント TG2 を負荷

させ (0-200nM)、スクラッチアッセイを行い、タイムラプス顕微鏡下にて 12 時間、画像解析を行った。

[結果]

非動化を行っていない正常ヒト血清 (Active serum:AS) を HGMC に対して負荷したところ AS 濃度依存的な C3b の沈着増加が認められ、細胞内 TG2 の発現は低下した (図 1)。非動化済みの血清では下記の所見は消失した。

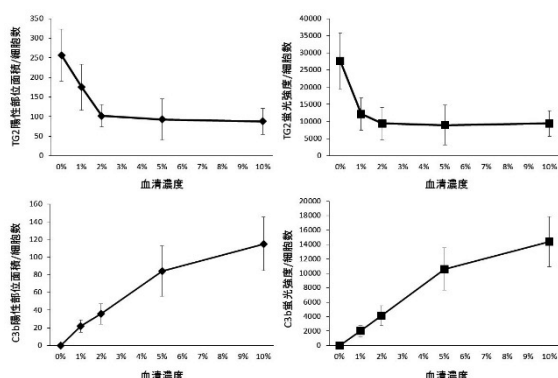


図 1. 血清刺激後の C3b および TG2 発現変化

培養上清中の TG2 濃度は、刺激前に比し、刺激後で有意に増加した (図 2)。非動化済みの血清では TG2 濃度の変化は認められなかった。

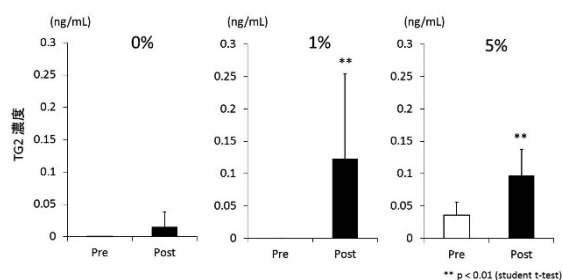


図 2. 血清刺激前後 (Pre-Post) の TG2 濃度変化

以上より、補体活性増大に伴う TG2 のメサンギウム細胞外シフトが確認された。これらの反応は、非動化済みの正常ヒト血清では完全に消失した。ヒト IgA 単独刺激では、TG2 の細胞外シフトは認められなかった。

ヒトリコピナント TG2 を負荷させたところ、TG2 濃度依存的に、HGMC の細胞増殖が亢進した (図 3)。

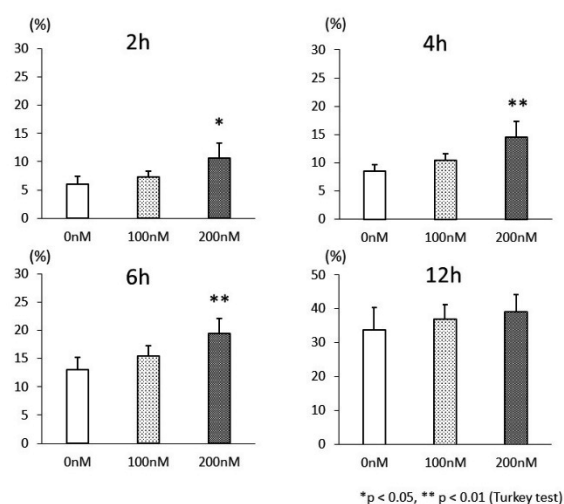


図 3. TG2 負荷による細胞増殖率

[考察]

LN は、メサンギウム領域において高頻度に C3b 沈着を認め、IgAN についても補体活性を伴うケースが多い。両者に共通する組織所見として、メサンギウム増生が上げられる。我々は、メサンギウム増生部位に活性型 TG2 が発現しており、IgAN では蛋白尿、LN では腎炎の活動性に TG2 発現が関与していることを確認しているが、メサンギウム領域に活性型 TG2 (細胞外 TG2) が発現するメカニズムについては不明であった。

本研究では、HGMC 表面において補体活性を惹起させたところ、活性増大に伴って、細胞内から細胞外への TG2 のシフトが認められた。さらに、細胞外 TG2 は、メサンギウム細胞の増殖促進に関与していた。以上の結果から、細胞膜が補体活性により障害を受け、細胞質から TG2 が流出し、細胞外 TG2 がメサンギウム細胞増生を促進する、新規メカニズムの存在が示唆された。

[参考文献]

1) Laureline, et al. *J. Exp. Med.* 209:793

ラット腎移植急性細胞性拒絶反応の増悪には 補体因子の活性化と補体制御因子の低下が関与する

山中和明¹⁾、中澤成晃¹⁾、角田洋一¹⁾、阿部豊文¹⁾、今村亮一¹⁾、前田晃²⁾、宮川周士²⁾、野々村祝夫¹⁾

¹⁾大阪大学大学院 医学系研究科 器官制御外科学（泌尿器科）

²⁾大阪大学大学院 医学系研究科 小児成育外科・移植臓器学

Activation of complement factors and depression of complement regulatory factors in rat renal grafts in association with progress of acute cellular rejection.

Kazuaki Yamanaka¹⁾, Shigeaki Nakazawa¹⁾, Yoichi Kakuta¹⁾, Toyofumi Abe¹⁾, Ryoichi Imamura¹⁾, Akira Maeda²⁾, Shuji Miyagawa²⁾, Norio Nonomura¹⁾

¹⁾ Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

²⁾ Division of Organ Transplantation, Department of Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

〔はじめに〕

以前より腎移植の分野では、抗体関連型拒絶反応（AMR）における補体因子の関与が知られ、傍尿細管毛細血管へのC4dの沈着が、AMRの診断基準の一つとして用いられている。そのため、AMRに対する抗C5抗体の有効性を示す報告もされている。近年、急性細胞性拒絶反応（ACR）でも、補体の関与を示唆する報告が散見されるが、ACRの進展過程において補体因子や補体制御因子がどのように関与するかは十分に解明されていない。そのため、昨年我々はラット腎移植ACRモデルを作成し、腎移植ACRにはcentral complement componentではなくlocal complement componentの活性化が関与していることを発表した。また移植腎における補体制御因子が低下することも示した。本発表では、さらに移植腎における補体因子および補体制御因子の働きについて詳細な検討を行った。

〔方法〕

MHCのフルミスマッチの組み合わせであるDark AgoutiラットからLEWISラット（LEW）に腎移植を施行し、急性T細胞関連型拒絶反応を発症

するallogeneicモデル（n=6）を作成した（LEW固有腎は両側共に摘出）。またLEW同士で腎移植を施行したsyngeneicモデル（n=3）を作成した。それぞれ移植後1日目、3日目、5日目に移植腎と肝臓を採取し、allogeneicモデルとsyngeneicモデルのC1q、C3、C3aR、C4、C5、C5aR、C9、factor B（fB）、Crry、CD55、CD59の発現についてreal-time PCRにて比較検討した。さらに免疫組織染色にて、移植腎におけるCrry・CD59の発現について検討を行った。またCrryとCD59のそれぞれの抗体をドナー腎に投与したのち、腎移植を施行したallogeneicモデルの生存期間について検討した。

〔結果〕

Allogeneicモデルの移植腎におけるC1q、C3、C3aR、C5aR、C9、fBのmRNAはsyngeneicモデルと比較し、移植5日目に有意な発現の上昇を認めた（いずれも $p < 0.05$ ）。またallograftモデルのCrry、CD55、CD59のmRNAはsyngeneicモデルと比較し、移植5日目では有意な発現の低下を認めた（いずれも $p < 0.05$ ）。移植腎の免疫組織染色にて、糸球体におけるCrryの発現と尿細管におけるCD59の発

現が移植 5 日目に有意な低下を認めた ($P<0.05$)。Allogeneic モデルの平均生存期間は 7.9 日 ($n=7$) であるが、抗 Crry 抗体を投与すると 4.4 日 ($n=5$) へ有意に短縮した ($P<0.01$)。抗 CD59 抗体投与では 6.2 日 ($n=6$) であり、有意な短縮は認めなかった ($p=0.08$)。

[考察]

補体は主に肝臓で産生され则认为られているが、ラット腎移植 ACR モデルにおいて、移植腎での補体因子の活性化が示唆された。また、補体カスケードの活性化には、ACR の進行とともに補体制御因子の低下することが関与していると考えられた。ACR においても補体制御が新たな治療ターゲットとなりうる可能性が示唆された。

被囊性変化を伴うラット腹膜炎モデルの作成と AcPepA 効果の検討

井口大旗¹⁾, 水野正司^{1,2)}, 重本絵実¹⁾, 坂田史子^{1,2)}, 鈴木康弘^{1,2)}, 岡田亜蘭³⁾,
岡田秀親³⁾, 丸山彰一¹⁾, 松尾清一¹⁾, 伊藤恭彦^{1,2)}

¹⁾名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科,

²⁾名古屋大学腎不全システム治療学寄附講座, ³⁾長寿医学研究所・福祉村病院

Severe peritonitis with encapsular peritoneal injuries in rat and the effect of AcPepA

Daiki Iguchi¹⁾, Masashi Mizuno^{1,2)}, Emi Shigemoto¹⁾, Fumiko Sakata^{1,2)}, Yasuhiro Suzuki^{1,2)}, Alan
Okada³⁾, Hidechika Okada³⁾, Shoichi Maruyama¹⁾, Seiichi Matsuo¹⁾, Yasuhiko Ito^{1,2)}

¹⁾Nephrology, ²⁾Renal Replacement Therapy, Nagoya University Graduate School of Medicine,

Nagoya, Japan, ³⁾Choju Medical Institute, Fukushima Hospital, Toyohashi, Japan

[はじめに]

腹膜透析の重大な合併症として被囊性腹膜硬化症 (EPS) が知られているが、発症機序に不明な点が多く、病態の更なる解明や、予防・治療法の確立は重要な課題である。

これまで我々はラットの壁側腹膜を擦過した後、補体活性化を惹起する真菌由来成分ザイモザン (Zy) を投与するラット真菌性腹膜炎モデル(擦過/Zy)において、補体活性化を伴う著明な腹膜傷害が生じることを示した¹⁾。また同モデルにおいて膜補体制御因子 (Creg) の抑制が傷害を悪化させ、EPS の初期反応の一部と考えられている腹膜表面へのフィブリン析出を確認した²⁾。これらの検討により、補体活性化が腹膜傷害に関与し、EPS の誘因となる可能性を示してきたが、傷害が擦過した壁側腹膜に局限していたため、腸管側腹膜の評価が難しかった。またこれまで様々な EPS モデルが報告されているが、その評価は壁側腹膜に限定したものが多く、腸管側・臓側腹膜に言及した報告は少ない。

本研究では、臓側腹膜に傷害の及ぶ真菌性腹膜炎モデルの作成を試みて、補体の関与と C5a 阻害ペプチドによる治療効果を検討した。

[方法]

MGO/Zy によるラット真菌性腹膜炎モデルの作成と経時的変化の観察

Sprague Dawley ラット(雄, ~250g)を使用した。壁側腹膜のみでなく、臓側腹膜にも腹膜表層の傷害を惹起するため、擦過の代わりにブドウ糖主体の透析液に含有され、GDP の一つとして知られるメチルグリオキサール (MGO) を Zy の前処置に用いた。SD ラットの腹腔内に MGO を投与し、その 24 時間後より Zy を 5 日間連続投与した群 (MGO/Zy) と vehicle 群 (MGO/vehicle) で、その後の壁側・臓側腹膜の変化を肉眼的、組織学的に day1, 3, 5, 14 で比較検討した。

MGO/Zy モデルでの C5a 阻害薬の有効性の検討

C5a を選択的に阻害するペプチドである AcPepA を Zy 投与と同時に 5 日間投与した治療群 (MGO/Zy/AcPepA) とコントロール群 (MGO/Zy) 群において、同様に day5 で比較検討した。

検体採取と組織評価項目

壁側腹膜から 4 箇所、臓側腹膜から 8 箇所ずつランダムに切片を採取し、その半分をパラフィン切片、

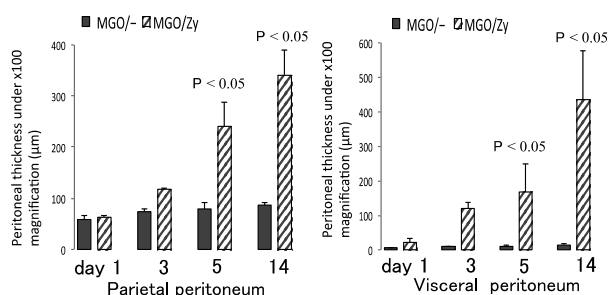
残り半分を凍結切片用に用いた。パラフィン切片を用いて、HE・MT 染色で組織傷害(腹膜下組織肥厚, 線維化), 炎症細胞浸潤 (ED-1, Esterase 染色), フィブリン析出 (PTAH 染色) の評価を行い, 凍結切片を用いて補体 (C3, C5b-9) の沈着を評価した。

[結果]

MGO/Zy によるラット真菌性腹膜炎モデルの作成と経時的变化の観察

肉眼的所見にて, vehicle 群では明らかな変化を認めなかったのに対し, MGO/Zy 群では day1 より腹水貯留, day3 より腸管癒着を認めた。癒着は経時的に強まり, day14 では EPS で認める繭状の腸管癒着に類似した像を呈した。組織学的所見では MGO/Zy 群で壁側腹膜, 臓側腹膜共に腹膜肥厚 (図 1), 炎症細胞浸潤, フィブリン析出, 補体沈着を有意に認め, day14 では腹膜の線維化を認めた。

図 1. MGO/vehicle, MGO/Zy における腹膜厚の経時的变化



MGO/Zy モデルでの C5a 阻害薬の有効性の検討

肉眼的所見にて, AcPepA 群ではコントロール群に比し, 腸管癒着が軽度であった。顕微鏡的所見では AcPepA 群において腹膜肥厚, 炎症細胞浸潤, 補体沈着が軽度であった。

[考察]

Zy が Alternative pathway を介して補体を活

性化することが知られている。本研究において, グルコース主体の透析液に含有され, 腹膜傷害を惹起する MGO の前処置後に Zy 刺激を行うことで, 臓側腹膜にも傷害を生じる真菌性腹膜炎を惹起させることに成功した。腸管は EPS 様の高度な癒着を呈し, 障害部位に著明な炎症細胞浸潤, 補体の沈着を認めた。腹膜炎は EPS の重要なリスクファクターであり, 中でも真菌性腹膜炎との関連が強いとする報告があるが, 本研究結果からも真菌性腹膜炎とそれに伴う補体の活性化が EPS の誘因となる可能性が示唆された。

補体活性化に伴い放出される C5a は炎症細胞の浸潤や, サイトカインの誘導, 血管透過性亢進をもたらすことで組織傷害の原因となる。MGO/Zy モデルにおいて, C5a 阻害ペプチドの投与により, 腸管癒着や組織傷害, 補体沈着の軽減を認めており, 真菌性腹膜炎による EPS への進展抑制に抗補体療法が有効な可能性を示した。

[結論]

MGO/Zy 投与により, EPS 様腸管癒着を呈し, 臓側腹膜評価が可能な動物真菌性腹膜炎モデルの作成に成功し, 補体の関与と C5a 阻害薬による傷害軽減を示した。真菌感染症が EPS 発症の誘因となる可能性, EPS の予防・進展抑制に抗補体療法が有効な可能性が示唆された。

[文献]

- 1) Mizuno M, et al. *J. Immunol.* 183:1403 (2009)
- 2) Mizuno M, et al. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 302:1245 (2012)
- 3) Okada N, et al. *Microbiol. Immunol.* 51:439 (2008)

Thrombotic microangiopathy における抗 CFH 抗体の解析

大塚泰史¹⁾、岡政史¹⁾、陣内久美子¹⁾、佐藤忠司¹⁾、進藤岳郎²⁾、木村晋也²⁾、川崎誠二³⁾、

末岡榮三朗³⁾、松尾宗明¹⁾

¹⁾佐賀大学医学部小児科、²⁾佐賀大学医学部血液・呼吸器・腫瘍内科、³⁾佐賀大学医学部附属病院検査部

An analysis of anti-complement factor H antibody in thrombotic microangiopathy

¹⁾Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Saga University, ²⁾ Department of Hematology, Respiratory Medicine and Oncology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Saga University, ³⁾Laboratory of Microbiology, Saga University Hospital

[はじめに]

非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) の 60～70% の症例は、補体第二経路の異常に起因する。Complement Factor H (CFH) は補体第二経路で抑制的に作用する蛋白であり、抗 CFH 抗体は補体経路の過剰反応を惹起し aHUS を発症させる。抗 CFH 抗体陽性と、*CFHR1* 遺伝子(1q32) のホモ接合体性欠失、またその蛋白欠損を認める aHUS を、DEAP-HUS (Deficiency of complement factor H-related plasma proteins and Autoantibody Positive form of Hemolytic Uremic Syndrome) という¹⁾。82% に *CFHR1* 遺伝子のホモ接合体性欠失を認める²⁾。日本人では *CFHR1* 遺伝子のホモ接合体性欠失は稀であることから、DEAP-HUS の発症は少ないことが予想された。今回我々は、本邦での Thrombotic microangiopathy (TMA) における抗 CFH 抗体の関与について検討した。

[方法]

2014 年 4 月から 12 月までに、多施設で STEC-HUS、TTP が否定された aHUS 症例および、既に抗 CFH 抗体陽性と診断されていた症例で、研究に同意いただいた患者を対象とした。抗 CFH 抗体は、血清を用いて ELISA 法で解析した。

正常値は、コントロール 12 名の血清を用いた。

正常は OD の平均 $\pm$ 3SD を算定し、正常を 5.05AU/ml 以下とした。

抗 CFH 抗体陽性症例の *CFHR1* タンパク発現を、抗ヒト *CFHR1* マウスモノクローナル抗体を用いた Western-Blot 法 (WB 法) にて解析した³⁾。

抗 CFH 抗体陽性症例の末梢血 DNA にて、MLPA 法を用いた *CFHR1* および *CFHR3* 遺伝子の欠失を解析した³⁾。また同遺伝子異常が疑われた対象について Sanger 法を用いて解析した。

[結果]

症例数 47 例、のべ 61 検体を解析した。対象は 38.56 ± 27.5 歳 (平均年齢 $\pm$ SD)、男女比は 19 対 28 であった。11 例の症例で抗 CFH 抗体陽性であり、急性期は平均 $9,153 \pm 5,660$ AU/ml と、寛解期 ($805 \pm 2,273$ AU/ml) よりも高値であった。寛解期は、13 AU/ml から 2,522 AU/ml と幅広く認めた (表)。

CFHR1 タンパクの発現を認めなかった 6 例は、5 例が *CFHR1* 遺伝子ホモ接合体性欠失を認め、典型的な DEAP-HUS であった。1 例は、*CFHR1* 遺伝子のヘテロ接合体性欠失と Frameshift mutation (c.104delA, p.Asp35ValfsTer36) を認

めた⁴⁾。

CFHR1 タンパクの発現を認めた 5 例については、抗体価高値であった 2 症例のうち 1 例は CFHR1 遺伝子のコピー数は正常であった。

抗体価低値であった 3 例において、1 例は CFHR1 遺伝子のコピー数は正常であり、偽陽性の可能性を考えた。造血幹細胞移植後 TMA (HSCT-TMA) の 1 例は、他施設での解析で CFHR1 遺伝子のヘテロ接合性欠失が確認されており、既報の抗 CFH 抗体陽性を示す HSCT-TMA と同様のケースと考えられる⁶⁾。

[考察]

本邦における DEAP-HUS6 例が明らかになった。CFHR1 遺伝子欠失のある典型例、また CFHR1 遺伝子異常を伴う例を確認できた。さらに Moore らが報告した CFHR1 遺伝子以外の原因が疑われる 1 例もあり、今後第二経路に関与する 6 因子の遺伝子異常についても解析を進める必要がある⁵⁾。また Jodele らが報告した抗 CFH 抗体が関与する HSCT-TMA と類似する例は、DEAP-HUS のような抗体価高値でないことから、さらに病因究明が必要である⁶⁾。

抗 CFH 抗体価は、これまでの報告同様に急性期に著しい上昇を認める一方で、寛解期には減少し、寛解期は様々な値を呈した⁷⁾。ACFHA2 および 44 は 10 年以上の経過があり、長期経過によっ

ては抗体価が非常に低下する可能性も考慮された。

抗 CFH 抗体が低値の場合、WB 法や遺伝子解析で異常を認めない症例も含まれており、Cut-off 値はさらに厳密にする必要がある。

[結論]

本邦においても DEAP-HUS などの抗 CFH 抗体を有する TMA は発症しており、その遺伝学的背景は様々であることから、詳細な解析が必要である。

[文献]

- 1) Peter F. Zipfel et al. *Pediatr. Nephrol.* 25: 2009 (2010)
- 2) Marie-Agne`s Dragon-Durey et al. *J. Am. Soc. Nephrol.* 21: 2180 (2010)
- 3) 岡政史、大塚泰史他、小児腎臓病学会誌、26:285 (2013)
- 4) Cynthia Abarrategui-Garrido. *Blood.* 114: 4261 (2009)
- 5) Iain Moore et al. *Blood.* 115: 379 (2010)
- 6) Sonata Jodele et al. *Blood.* 122: 2003 (2013)
- 7) Aditi Sinha et al. *Kidney International.* 85, 1151 (2013)

疾患分類	Case	抗CFH抗体 (AU/ml)		CFHR1タンパク発現	遺伝子解析
		急性期	寛解期		
aHUS	ACFHA50	18,100	93	欠失	実施
aHUS	ACFHA97	12,213	2,522	正常	実施
aHUS	ACFHA76	6,710	179	欠失	実施
aHUS	ACFHA1	6,091	113	欠失	実施
aHUS	ACFHA102		92	欠失	実施
aHUS	ACFHA34	-	301	正常	不同意
aHUS	ACFHA2	-	35	欠失	実施
aHUS	ACFHA33	16.4	-	正常	不同意
aHUS	ACFHA44	-	13	欠失	実施
HSCT-TMA	ACFHA66	9.1	-	正常	不同意
aHUS	ACFHA64	6.2	5.4	正常	実施

表 抗CFH抗体陽性症例の結果

本邦における非典型溶血性尿毒症症候群の臨床像

大塚泰史¹⁾、岡政史¹⁾、陣内久美子¹⁾、佐藤忠司¹⁾、進藤岳郎²⁾、川崎誠二³⁾

末岡榮三朗³⁾、木村晋也²⁾、松尾宗明¹⁾

¹⁾佐賀大学医学部小児科、²⁾佐賀大学医学部血液・呼吸器・腫瘍内科、³⁾佐賀大学医学部附属病院検査部

Clinical features of atypical hemolytic uremic syndrome in Japanese patients

¹⁾Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Saga University, ²⁾ Department of Hematology, Respiratory Medicine and Oncology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Saga University, ³⁾Laboratory of Microbiology, Saga University Hospital

[はじめに]

非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) は、志賀毒素による STEC-HUS と ADAMTS13 不全による TTP 以外の血栓性微小血管障害 (TMA) である。本邦では aHUS 診断基準が 2013 年に作成され、本疾患について認知されるようになった¹⁾。

一方で aHUS の一つである補体介在性 TMA に対して、ヒト化抗 C5 抗体製剤の治療が可能となり、その効果が期待されている。治療導入には補体介在性 TMA の診断が必要であるが、保険収載された検査では不十分な現状がある。今回、本邦における aHUS の臨床像と、診断および治療における問題点を検討した。

[方法]

2014 年 4 月～2014 年 12 月まで佐賀大学小児科に多施設から依頼があった aHUS 疑い 47 例について、11 項目の検査結果および簡単な臨床情報を得た。3 か月以降に、最終診断および治療と予後について二次調査を行った。以上の結果をもとに、臨床情報、補体介在性 TMA に関する検査、治療、予後について検討した。また二次性 TMA との鑑別が必要となる、基礎疾患を有する群について臨床情報、治療について解析した。統計解析は、 χ^2 検定および Mann-Whitney 検定を用いた。

[結果]

一次調査は 47 例で得られた。対象は平均年齢 (±SD) 38.56±27.5 歳、男女比は 19 対 28 であった。二次調査は 27 例 (57%) で回答を得た。

対象は男性 19 名、女性 28 名、年齢 38.56 歳±27.5 (平均±SD) (3.9 か月～88 歳) であった。貧血 (Hb6.43±1.825 g/dL)、血小板減少 (21,980±1,668 / μ L)、腎障害 (4.08±2.64 mg/dL) でり、破碎赤血球を 82.8%に認め、TMA 所見を示していた。また ADAMTS13 活性 63±23.28%、インヒビター陽性は全例陰性であった(表 1)。また基礎疾患を 47.8%の症例で有しており、腫瘍性疾患、膠原病、免疫不全、造血幹細胞移植後であった。補体介在性 TMA に関する検査を実施されていた症例は、わずか 31%であった。

TMA 発症の契機は 50%に認め、感染症、手術、移植や化学療法、基礎疾患の増悪であった。

治療において血漿輸注は 36.4% (平均 4.5 回) で施行され、41.7%に効果を認めた。血漿交換は 76.3% (平均 6.3 回) で施行され、効果は 53.8%にみられた。腎代替療法は 58.8%で施行されていた。抗 C5 抗体製剤は 50%の症例で使用され、その他、抗 CD20 抗体製剤が 11.1%、ステロイドが 63.3%、ステロイドパルスが 38.9%の症例で実施されていた。

予後については、生存例は77.5%であり、12.5%にTMA再発を生じた。また25%で慢性透析となっていた。

基礎疾患を有した群の特徴は、基礎疾患のない群と比べ、女性が多く、発症契機を多く有していた。また高血圧、血尿、神経症状を多く合併していた ($p<0.01$)。C₅抗体製剤は両群それぞれ50%で使用されており、その効果は基礎疾患のない群が70%、有した群が80%で効果ありの回答を得た。

[考察]

今回検討した対象はSTEC-HUS、TTPが除外されており、aHUS診断基準に基づくTMAの臨床像を呈していた。しかし基礎疾患が約半数に認められ、二次性aHUSと考えられる病態であった。補体関連タンパクや遺伝子解析が実施できた例は約3割であり、本邦において補体介在性TMAの困難な現状を表している。

一方で、症例の約8割には血漿交換が実施されており、補体介在性TMAとしての効果が期待され、治療的診断がなされていたと推察される。また抗C₅抗体製剤が半数で使用されていた実態があり、様々な治療の結果、補体介在性TMAを主

病態と考えられた。興味深いことは、基礎疾患を有した群においても80%に抗C₅抗体製剤の効果がみられ、二次性aHUSにおいても何らかの補体病態の関与を疑う結果であった。二次性aHUSと考えられる症例における補体介在性TMAの存在は、臓器移植や妊娠、免疫不全に合併したTMAで報告され、抗C₅抗体製剤の治療が期待されている²⁾。しかしながら、この点については、適正な補体介在性TMAの診断が必要であり、治療についても慎重な検討をすべきである。

TMAにおける補体因子の網羅的解析とレジストリーの設立は、様々な病態での補体の関与を追及できるだけでなく、治療に導くことができる可能性があり、本邦でのシステム構築が望まれる。

[結論]

本邦においてaHUSは広く知られるようになった。しかし補体介在性TMAの評価が不十分なのが、診断や治療に影響を及ぼしている。

- 1) Sawai T et al. *Clin. Exp. Nephrol.* 18:4 (2014)
- 2) Magdalena Riedl· *Semin. Thromb. Hemost.* 40:444 (2014)

表1. aHUS対象の特徴

	割合	平均±SD
高血圧あり (n=40)	67.50%	
蛋白尿陽性 (n=44)	81.80%	
血尿陽性 (n=41)	80.50%	
神経症状(n=28)	35.70%	
貧血Hb(n=43)		6.43±1.825 g/dL
血小板数 (n=43)		21,980±1,668/μL
破碎赤血球あり (n=29)	82.80%	
腎障害Cr (n=41)		4.08±2.64 mg/dL
LDH (n=43)		1731±1793 IU/L
C3 (n=38)		65.28±32.54 mg/dL
C4 (n=38)		21.60±11.62mg/dL
CH50 (n=33)		36.66±13.47 /ml
ADAMTS13インヒビター陰性 (n=30)	100%	
ADAMTS13活性(n=35)		63±23.28%

日本人の非典型溶血性尿毒症症候群患者の遺伝子解析 補体系因子と DGKE の遺伝子変異

宮田敏行¹⁾、加藤秀樹²⁾、内田裕美子¹⁾、吉田瑤子²⁾、小亀浩市¹⁾、福岡利仁³⁾、要 伸也³⁾、大田敏之⁴⁾、
浦山耕太郎⁴⁾、藤永周一郎⁵⁾、櫻谷浩志⁵⁾、喜瀬智郎⁶⁾、渡邊栄三⁷⁾、織田成人⁷⁾、永田裕子⁸⁾、玉井宏史⁹⁾、
小松真太郎⁹⁾、前沢浩司¹⁰⁾、川村尚久¹¹⁾、永野幸治¹²⁾、河野智康¹²⁾、松本雅則¹³⁾、藤村吉博¹³⁾、南学正臣²⁾
¹⁾国立循環器病研究センター、²⁾東京大学医学部、³⁾杏林大学医学部、⁴⁾県立広島病院、⁵⁾埼玉県立小児医療セ
ンター、⁶⁾沖縄県立南部医療センター・こども医療センター、⁷⁾千葉大学医学部、⁸⁾熊本赤十字病院、⁹⁾JA 愛
知県厚生連安城更生病院、¹⁰⁾日赤和歌山医療センター、¹¹⁾大阪労災病院、¹²⁾熊本中央病院、¹³⁾奈良県立医大

Genetic analysis of Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome

Genetic mutations in complement factors and DGKE

Toshiyuki Miyata¹⁾, Hideki Kato²⁾, Yumiko Uchida¹⁾, Yoko Yoshida²⁾, Koichi Kokame¹⁾,
Kazuhito Fukuoka³⁾, Shinya Kaname³⁾, Toshiyuki Ota⁴⁾, Kotaro Urayama⁴⁾, Shuichiro Fujinaga⁵⁾, Koji
Sakuraya⁵⁾, Tomoo Kise⁶⁾, Eizo Watanabe⁷⁾, Shigeto Oda⁷⁾, Hiroko Nagata⁸⁾, Hirofumi Tamai⁹⁾, Shintaro
Komatsu⁹⁾, Koji Maezawa¹⁰⁾, Naohisa Kawamura¹¹⁾, Koji Nagano¹²⁾, Tomoyasu Kawano¹²⁾, Masanori
Matsumoto¹³⁾, Yoshihiro Fujimura¹³⁾, Masaomi Nangaku²⁾

¹⁾National Cerebral and Cardiovascular Center, ²⁾The University of Tokyo School of Medicine, ³⁾Kyorin
University School of Medicine, ⁴⁾Hiroshima Prefectural Hospital, ⁵⁾Saitama Children's Medical Center,
⁶⁾Okinawa Prefectural Nanbu Medical Center & Children's Medical Center, ⁷⁾Graduate School of
Medicine, Chiba University, ⁸⁾Japanese Red Cross Kumamoto Hospital, ⁹⁾Anjo Kosei Hospital,
¹⁰⁾Japanese Red Cross Wakayama Medical Center, ¹¹⁾Osaka Rosai Hospital, ¹²⁾Kumamoto Chuo Hospital,
¹³⁾Nara Medical University

[はじめに]

非 典 型 HUS (atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS)では、補体調節因子である CFH, MCP, CFI, THBD 遺伝子の機能消失型変異、補体因子である C3 と CFB 遺伝子の機能亢進型変異、CFH に対する自己抗体により、主に血管内皮細胞が補体の攻撃を受け微小血管障害を生じ急性腎障害などの病態を示すことが明らかになっている。最近では、diacylglycerol kinase epsilon (DGKE) の遺伝子変

異の劣性遺伝も aHUS 患者に報告され¹⁾、その遺伝的背景はますます多様性を示している。これらの遺伝子変異や自己抗体は aHUS 患者の半数程度にしは見られないことから、aHUS の発症には多様な病因が考えられる。本研究では、昨年の補体シンポジウムでの発表以降の日本人 aHUS 患者の補体系因子の塩基配列解析結果を報告する。

[方法]

本コホート研究でのaHUSの診断は、日本のaHUS診断基準にしたがって古典的3徴候（溶血性貧血、血小板減少、腎障害）を示し、かつADAMTS13活性著減のTTP、志賀毒素関連のSTEC-HUS、感染や移植などに伴う二次性TMAを除外したものとした。本診断基準に基づき、奈良県立医科大学輸血部及び東京大学腎臓内分科でaHUSと診断された患者22家系22人の補体関連因子(CFH, MCP, CFI, THBD, C3, CFB)のタンパク質をコードする領域の塩基配列解析を行った。また、CFHに対する自己抗体の有無を調べた。これまで収集したaHUS患者の中から、2歳未満でaHUSを発症した患者17人を対象にDGKE遺伝子の塩基配列解析を行った。遺伝子解析は施設の倫理委員会で研究計画の承認を受けた。

[結果と考察]

同定されたミスセンス変異のうち、1)すでに欧米のaHUS患者に同定されている変異、2)稀な頻度の変異を、aHUS発症にかかわる変異(predisposing mutation)とした。その結果、患者22人の45%にあたる10人(C3:3人、CFH:2人、MCP:2人、CFB:2人、DGKE:1人)にpredisposing mutationを同定した。また、CFHに対する自己抗体保有者は4人であり、この4人は変異非保有者であった。研究開始から現在までで解析を行なった患者は合計73人66家系となり、このうち変異が見つかったのは44人(60%)となった。

次に、それぞれの遺伝子に同定された特徴を示す。
C3: p.I1157T, p.S562L, p.P214S 変異を同定した。
p.S562Lは京都大学で公開されている日本人データベース(京大DB)によると、アレル頻度は0.008であった。
CFH: p.H651Y, p.S1191W, p.E1198V を同定した。

p.S1191W と p.E1198V は SCR20 ドメインに位置している。p.E1198V は新規変異であるが、同じ残基に別変異 p.E1198K, p.E1198Stop および p.S1191L が報告されている。p.H651Y と p.E1198V は同じ患者が保有していた。家族の遺伝子を調べたところ、p.E1198V は溶血試験で陽性を示す患者、兄弟、母が保有し、p.H651Y は溶血試験陽性と一致しなかったため、p.E1198V が aHUS 発症と関連し p.H651Y は関連しないと考えた。

MCP: p.A311V と p.N170Mfs*9 変異(ホモ体)を同定した。p.A311V の京大DBでのアレル頻度は0.008であった。

CFB: p.R74H 変異を同定した。京大DBではアレル頻度は0.012であった。

4人のaHUS患者に同定された京大DBでアレル頻度0.008や0.012を示す3つのミスセンス変異をpredisposing mutationとするかは判断が難しい。

DGKE: aHUS患者17人のDGKE遺伝子の塩基配列解析を行い、生後4ヶ月時に血漿交換に抵抗性を示すaHUSを発症し、極めて重篤な高血圧症を示す患者に複合ヘテロ変異(p.L24Cfs*145, c.1213-2A>G)を同定した^{2,3)}。日本人では初のDGKE変異によるaHUS発症例である。本患者はエクリズマブ投与により、腹膜透析からの離脱、血小板数の増加、C3値の上昇、LDH値の低下が観察された²⁾。DGKE変異保有aHUS患者は、エクリズマブで病態が改善しないと報告されているが¹⁾、本患者はエクリズマブが著効した点が特筆に値する。

[文献]

- 1) Lemaire et al, *Nat Genet*, 45: 531-536 (2013)
- 2) Ohta et al, *Pediatr Nephrol*, 30: 603-608 (2015)
- 3) Miyata et al, *Thromb Haemost*, in press, (2015)

腸管出血性大腸菌感染に伴う溶血性尿毒症性症候群の病態における 補体系レクチン経路の関与

尾崎将之¹⁾, 下澤信彦¹⁾, 森澤健一郎¹⁾, 柳井真知¹⁾, 和田崇文¹⁾, Gregory L. Stahl²⁾, 平泰彦¹⁾

¹⁾聖マリアンナ医科大学救急医学

²⁾ブリガム・アンド・ウィメンズ病院麻酔科

Masayuki Ozaki¹⁾, Nobuhiko Shimozaawa¹⁾, Kenichiro Morisawa¹⁾, Takafumi Wada¹⁾, Gregory L. Stahl²⁾,
Yasuhiko Taira¹⁾

¹⁾ Department of Emergency and Critical Care, St. Marianna University School of Medicine

²⁾ Department of Anesthesiology, Brigham and Women's Hospital

[はじめに]

腸管出血性大腸菌感染に伴う溶血性尿毒症性症候群 (STEC-HUS) の病態は依然解明されていない。しかしながら 2011 年に発生したヨーロッパでの STEC-HUS のアウトブレイクに際してエクリズマブが奏功した症例が報告されており、その病態に補体活性化が関与していることが推察される¹⁾。我々はマンノース結合レクチン (MBL) により活性化される補体系レクチン経路がその病態に関与すると考え、マウスを用いて STEC-HUS の病態についての研究を行った。

[方法]

ヒトのレクチン経路を再現するため、野生型マウスの MBL (MBL-A, MBL-C) をノックアウトし、ヒトの MBL (MBL2) をノックインしたマウスが作成されている (MBL2^{+/+}Mbl1^{-/-}Mbl2^{-/-})²⁾。このマウスに志賀毒素を腹腔内投与 (125pg/g) し、4 日後に腎機能マーカー測定、糸球体濾過量 (GFR) 測定、腎臓組織の採取をおこなった。また MBL2 に対するモノクローナル抗体 3F8 を前投与したマウスに対し、志賀毒素投与をおこない、同様に腎機能及び腎組織の評価を行った。

[結果]

志賀毒素投与マウスでは血清クレアチニン値及びシスタチン C 値の上昇と、GFR の低下を示した。腎の組織学的所見として、HE 染色では近位尿細管の脱落、抗フィブリン抗体を用いた免疫染色では糸球体へのフィブリン沈着を認めた。MBL2 に対するモノクローナル抗体 3F8 の前投与によりこの STEC-HUS 疾患モデルにおける腎機能マーカー値上昇、GFR 低下、腎病理異常所見はいずれも改善を示した。

[結語]

本研究では MBL2 をノックインしたマウスにおいて MBL2 の阻害が志賀毒素による腎機能障害の重症化を軽減することが示された。STEC-HUS 重症化には補体系レクチン経路の活性化が関与している可能性がある。今後 3F8 が STEC-HUS の治療にに应用される可能性が示された。

[文献]

- 1) Lapeyraque AL, et al. *N. Engl. J. Med.* 364:2561 (2011)
- 2) Pavlov VI, et al. *Am. J. Pathol.* 185:347 (2015)

OPTIMA 試験：高精度フローサイトメトリー法による GPI アンカー膜蛋白欠損血球測定の臨床的意義 —2015 年中間報告(続報)—

林 悟¹⁾、植田康敬¹⁾、西村純一¹⁾、細川晃平²⁾、杉盛千春²⁾、米村雄士³⁾、小原直⁴⁾、中村嘉彦⁵⁾、
野地秀義⁶⁾、七島勉⁶⁾、安藤潔⁵⁾、二宮治彦⁴⁾、千葉滋⁴⁾、川口辰哉³⁾、金倉譲¹⁾、中尾眞二²⁾

¹⁾大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学、²⁾金沢大学、³⁾熊本大学、

⁴⁾筑波大学、⁵⁾東海大学、⁶⁾福島県医科立大学

OPTIMA: Identification of GPI-anchored protein deficient cells by high resolution flow cytometry.
Satoru Hayashi¹⁾, Yasutaka Ueda¹⁾, Jun-ichi Nishimura¹⁾, Kohei Hosokawa²⁾, Chiharu Sugimori³⁾,
Yuji Yonemura³⁾, Naoshi Obara⁴⁾, Yoshihiko Nakamura⁵⁾, Hideyoshi Noji⁶⁾, Tsutomu Shichishima⁶⁾,
Kiyoshi Ando⁵⁾, Haruhiko Ninomiya⁴⁾, Shigeru Chiba⁴⁾, Tatsuya Kawaguchi³⁾,
Yuzuru Kanakura¹⁾, and Shinji Nakao²⁾

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

²⁾ Kanazawa University, ³⁾ Kumamoto University, ⁴⁾ University of Tsukuba,

⁵⁾ Tokai University, and ⁶⁾ Fukushima Medical University

[はじめに]

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH) は、造血幹細胞の glycosylphosphatidylinositol (GPI) アンカー膜蛋白の合成障害を来す疾患である。CD55 や CD59 などの補体制御因子もこの GPI アンカー膜蛋白であるため、これらの膜蛋白が欠損する PNH 型血球は補体活性化に伴い血管内容血を起こす。

高精度フローサイトメトリー法を用いて再生不良性貧血 (aplastic anemia: AA)、低リスク骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS) 患者の末梢血を検索すると 0.01% 前後の微少 PNH 型血球がしばしば検出可能される。この PNH 型血球陽性群は PNH 型血球が存在しない群と比較して免疫抑制療法に対する反応性が良好であると報告されている

¹⁾。これを確認するため、日本 PNH 研究会が主体となり、事前登録された症例について、高精度フローサイトメトリー法により PNH 型血球を測定し、臨床所見との関連性を前向きに観察する「OPTIMA 試験」を開始したことを一昨年、及び昨年の本シンポジウムで紹介をした。

今回は更に症例数を追加して得た成績を報告する。

[方法]

2011 年 7 月より PNH、AA、MDS および診断未確定な骨髄不全症候群 (未確定例) など対象に OPTIMA 試験の症例受付を開始した。国内を 6 ブロックに分け、それぞれの拠点大学の 6 施設で測定を実施した。PNH 細胞の測定は金沢大学が開発した高精度フローサイトメトリー法を用いた¹⁾。また、

2014 年 4 月からは株式会社エスアールエル(東京)を加えた 7 施設で測定を施行している。

精度管理のため、陰性検体と約 0.02%の PNH 型血球を含む陽性検体を各施設にブラインドで定期的に送付し、測定結果を比較した。

PNH 型血球の検出は、顆粒球には FLAER(0.003%以上を陽性)を、赤血球には抗 CD55 抗体と抗 CD59 抗体を用いたカクテル法(0.005%以上を陽性)を用いて行った。

[対象]

2011 年 7 月から 2015 年 5 月までに登録された症例を中間解析した。2,212 例が登録された。内訳は男性 1,079 例、女性 1,133 例。年齢分布は 16 歳から 96 歳で平均年齢は 61.4 歳であった。

症例の内訳は AA が 690 例、MDS 592 例、PNH 74 例、856 例は診断未確定の骨髄不全群(未確定例)であった。

[成績]

定期的なブラインドによる精度管理では、施設間における PNH 型血球割合の差異は常に 0.02%以内であった。

スクリーニングした 2,212 例中 755 例(34.1 %)が PNH 型血球陽性であった。1 %以上の PNH 型血球が検出されたのは 181 例(8.2 %)のみであり、1 %未満の陽性例 574 例(25.9 %)の約 3 分の 1 であった。

PNH 型顆粒球は、AA では 361 例(52.3 %)が陽性であり、1 %以上の陽性例は 132 例(19.1 %)であった。MDS では 107 例(18.1%)陽性、1%以上は 33 例(5.6%)、PNH では 71 例(95.9%)陽性で、1%以上は 70 例(94.6%)、診断未確定例では 212 例(24.8 %)陽性、1%以上は 54 例(6.3%)であった。

PNH 型赤血球は、AA では 342 例(49.6%)、1%以上は 72 例(10.4%)。MDS では 102 例(17.2%)、1%以上 23 例(3.9%)。PNH では 71 例(95.9%)、1%以上は 68 例(91.9%)。未確定例では 193 例(22.5%)、1%以上は 26 例(3.0%)であった。

1%以上の PNH 型血球が検出された陽性例のうち、LDH が施設基準の 1.5 倍以上であったのは半数のみであった。

MDS の病型別の PNH 型血球の成績は RCUD 153 例で 28 例が陽性(18.3%)。RARS 24 例では全て陰性(0.0%)。RCMD 275 例では 56 例が陽性(20.4%)。RAEB-1 37 例、RAEB-2 23 例は共に全て陰性(0.0%)。MDS-U 38 例中 12 例が陽性(31.6%)。5q- の 4 例では 2 例が陽性(50.0%)。また RARS と高リスクの RAEB-1、RAEB-2 では PNH 型血球を認めなかった。

[まとめ]

高精度フローサイトメトリー法を用いた場合、1%未満の微少 PNH 型血球の測定が 7 施設で可能であり、多くの骨髄不全患者が同じ精度で検査が受けられることが示された。

今回の中間報告でも PNH 型血球は、低リスクの骨髄不全症例で検出されるという以前の結果が確認された。

今後は PNH 型血球の有無と、免疫抑制療法に対する反応性や予後との関係を明らかにするため更に登録数を増やし、症例を継続的に観察する予定である。

[文献]

1) Sugimori C, et al. *Blood*. 107:1308-1314 (2006)

PNH 溶血に対する抗補体薬効果判定におけるヘモジデリン測定の有用性

植田 康敬¹⁾、堀田 真希²⁾、小林 渉²⁾、西村 純一¹⁾、大里 真幸子¹⁾、林 悟¹⁾、日高 洋²⁾、金倉 譲¹⁾

¹⁾大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学、²⁾大阪大学医学部附属病院 臨床検査部

Screening of hemosiderin granules in urinary sediment in PNH on anti-complement treatment

Yasutaka Ueda¹⁾, Masaki Hotta²⁾, Wataru Kobayashi²⁾, Jun-ichi Nishimura¹⁾, Makiko

Osato¹⁾, Satoru Hayashi¹⁾, Yoh Hidaka²⁾, and Yuzuru Kanakura¹⁾

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

²⁾ Laboratory for Clinical Investigation, Osaka University Hospital

[はじめに]

発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)は *PIGA* 変異による GPI アンカー型タンパクの欠損により、補体感受性の赤血球が血管内溶血をきたす造血幹細胞疾患である¹⁾。抗 C5 補体薬であるエクリズマブの登場により、血管内溶血に伴う貧血、倦怠感、血栓症など様々な症状が大幅に改善された²⁾。しかし補体 C5 の多型により溶血症状がまったく改善しない症例が報告されている他、効果が不十分な症例も認められる³⁾。こうした症例では、補体 C3 の赤血球膜上への蓄積による血管外溶血の関与が報告されているが、血管内溶血の寄与も否定できない。尿沈渣中のヘモジデリンは、PNH など基本的に血管内溶血を診断するもので、治療効果判定にはこれまで用いられてこなかった。今回我々は、エクリズマブ治療におけるヘモジデリン顆粒検出の意義について検討した。

[方法]

大阪大学医学部附属病院に通院中の PNH 患者 15 例（うち 9 例はエクリズマブ投与中）を対象に、血清 LDH、Hb とともに、尿沈渣におけるヘモジデリン顆粒の有無を検証した。尿沈渣中ヘモジデリン顆粒が 100/HPF 以上を「多数」、99～1 個/HPF を「中等度」、1/HPF 未満を「少数」、認めないものを

「認めず」と判定した。

[結果]

エクリズマブ未投与かつ血清 LDH 値が施設上限値の 1.5 倍以上の PNH 患者 5 症例では、多数のヘモジデリン顆粒が尿沈渣で認められた。エクリズマブ投与中 9 症例中 8 症例は LDH 値に関わらずヘモジデリン顆粒を認めなかった。エクリズマブ投与中の 3 症例では、LDH は 300 – 500 IU/L と高値で、うち 1 症例では継続的に少数のヘモジデリン顆粒を認めた。

[考察]

エクリズマブ投与による溶血阻止効果は、LDH 低下とともにヘモジデリン顆粒の消失が良く相関した。エクリズマブ投与後も LDH 高値(300～500 IU/L)が続いているにも関わらず、ヘモジデリン顆粒が検出されない症例があり、血管外溶血や無効造血などの関与が示唆された。尿沈渣におけるヘモジデリン顆粒の評価は、エクリズマブ効果不十分例における血管内溶血の寄与の程度を反映している可能性がある。

[結論]

抗補体薬治療中の PNH 患者において、その効果

判定に尿沈渣中のヘモジデリン測定は有用である。
また、PNH に対する抗補体薬の効果が不十分な症
例における病態解析にも有用である可能性がある。

[文献]

- 1) Junji Takeda, et al. *Cell*. 73:703 (1993)
- 2) Peter Hillmen, et al. *N. Engl. J. Med.* 350 : 552
(2004)
- 3) Jun-ichi Nishimura, et al. *N. Engl. J. Med.* 370:
632 (2014)

遺伝性血管性浮腫におけるブラジキニン分解酵素活性の解析

本田 大介¹⁾、大澤 勲^{1,2)}、井下 博之¹⁾、佐藤 信之¹⁾、眞野 訓¹⁾、堀越 哲¹⁾、富野康日己^{1,3)}

¹⁾順天堂大学 腎臓内科、²⁾埼玉草加病院、³⁾医療法人社団 松和会

Analysis of cleavage enzymes' activities for bradykinin in patients with hereditary angioedema.

Daisuke Honda¹⁾, Isao Ohsawa^{1,2)}, Hiroyuki Inoshita¹⁾, Nobuyuki Sato¹⁾,

Satoshi Mano¹⁾, Satoshi Horikoshi¹⁾ and Yasuhiko Tomino^{1,3)}

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

²⁾Saiyu Soka Hospital, ³⁾Medical Corporation SHOWAKAI

[はじめに]

遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema: HAE) は、発作時に局所でブラジキニン (bradykinin: BK) が産生されることにより全身に浮腫をもたらす疾患で、症状の出現・消褪には、BK の産生と消失が関与している。しかし、BK の半減期は数十秒であり、局所の BK 量を直接測定することは困難である。今回、BK の分解という観点から、発作時の HAE の病態解明を行うことを目的に、HAE (非発作時・発作時) における BK 分解酵素活性を測定した。

[方法]

順天堂醫院に通院加療中の HAE 患者 15 名 19 検体 (非発作時: 11 検体、発作時: 8 検体) と健常人の血清を採取し冷凍保存した。対象患者には、2 回の非発作時血清を採取した 1 名、1 回の非発作時血清と 1 回の発作時血清を採取した 1 名、2 回の発作時血清を採取した 2 名が含まれていた。

ELISA 法にて BK 分解酵素である neprilysin (NEP)、angiotensin-converting enzyme (ACE)、carboxypeptidase N (CPN)、dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) の酵素活性を測定した¹⁾。また、全患者の血清 C4・C1-inhibitor・C1q 値を測定し、酵素活性の結果と比較検討した。

[結果]

HAE の非発作時と発作時において、NEP 活性と ACE 活性は有意な差を認めなかったが、発作時の CPN 活性は非発作時に比べて有意に高く ($p < 0.05$)、発作時の DPP-4 活性は非発作時に比べて有意に低かった ($p < 0.0005$)。この 4 つの酵素活性のうち、NEP 活性と ACE 活性の間には有意な正の相関が認められた ($p < 0.005$)。さらに、発作時 (8 検体) において、ACE 活性は、腹痛症例 (3 検体) に比較し非腹痛症例 (5 検体) で有意に高かった ($p < 0.05$)。血清 C4・C1-inhibitor・C1q 値と BK 分解酵素活性の間には、有意な相関は認められなかった。

[考察]

HAE 患者において、発作時と非発作時での CPN 活性および DPP-4 活性の有意な変化、また発作時でも腹痛症例と非腹痛症例における ACE 活性に有意な差がみられたことは、大変興味深い結果であった。つまり、種々の BK 分解酵素活性を測定することにより、BK 分解という側面から HAE 発作の閾値や重症度を解明することが可能となり、さらには HAE における新規治療薬開発の一助となる可能性が示唆されたためである。しかし、これら BK 分解酵素の体内における活性の変化は、発作が起こる過程や発作が消褪する過程、あるいは発作の出現部位によ

て影響を受けている可能性はあるものの、今回の検討では不明な点が多い。今後、さらに検討を重ねたい。

〔結論〕

HAE 患者の血管性浮腫の出現・消退に BK 分解酵

素活性が関与している可能性が考えられた。

〔文献〕

- 1) D. Charignon D., et al. *Allergy*. 69:1659 (2014)

患者レジストレーションシステムから見た わが国の遺伝性血管性浮腫（Hereditary angioedema; HAE）の現状

堀内孝彦

九州大学別府病院内科

Investigation of the actual situation of HAE in Japan by analyzing the data of our HAE registration system

Takahiko Horiuchi

Kyushu University Beppu Hospital, Department of Internal Medicine

The Center for Research, Education, and Treatment of AngioEdema (CREATE), a specified Non-profit Corporation

[はじめに]

遺伝性血管性浮腫(HAE)は、わが国では 1969 年に最初の学会報告がなされて以来、多くの症例報告はあるが、その実態が解明されているとは言い難い。我々は、2012 年に最初の報告がなされた 1969 年から 2010 年までに学会や論文で報告されたすべての患者 132 例の HAE について、性別、家族歴、臨床症状、誘発因子、合併症、治療法などについて整理し 2012 年に報告し、また補体学会においてもガイドラインを作成した¹⁾³⁾。

しかしながら、過去の文献に当たるといふ私どもの解析にはいくつかの弱点がある。まず症例報告であることから、重症の症例や珍しい症例などが報告されるというバイアスがかかっている可能性がある。また今から 20 年以上前の症例も多く含んでおり、当時と今とでは治療環境も大きく異なっている。HAE の特効薬といえる C1 インヒビター製剤（商品名ベリナート）のわが国での販売開始は 1990 年である。また遺伝子解析まで施行された症例がきわめて少ないため遺伝疾患である HAE にもかかわらず遺伝子異常の実態が不明である。

[方法]

NPO 法人血管性浮腫情報センター（The Center

for Research, Education, and Treatment of AngioEdema: CREATE) を 2011 年 1 月に設立した。その機能は大きく分けて、1) 患者の登録（レジストレーション）システムの運営、管理、2) 原因となる遺伝子異常の解析、3) HAE 患者会「くみーむ」の運営、からなっている。今回は、患者レジストレーションシステムから得られた Up-to-date な HAE 患者の現状を報告する。

[結果ならびに考察]

全部で 91 名の HAE 患者を 2015 年 6 月 30 日現在で登録している。これら患者は NPO 法人 CREATE による遺伝子解析を施行されており、すべて C1INH 遺伝子に異常を確認している。91 名のうち 86% は発症しているが、残りの 14% は未発症であった。男女比は 3:7 である。登録時点での患者年齢は 30 歳代が 38% と最も多く、40 歳代、60 歳代が続いた。発症年齢は 20 歳代が最も多く、次に 10 歳代が多かった。50 歳代以上の発症はなかった。家族歴は 73% に見られたが残りの 27% は孤発例であった。その他、発作部位、最近 1 年間の発作回数、前駆症状の有無、誘因などについても結果を報告する。検査では、HAE を発症した患者の 72% は C1INH 活性が測定感度以下であったが未発症例では 8% であ

った。治療ではベリナート使用が 35%であったが、トラネキサム酸、抗ヒスタミン薬、エピネフリンなどの投与例もあり、一方で無加療も 31%あった。気管切開の既往を 4%に認めた。

わが国初の、そしてアジア初の nation- wide な患者レジストレーションシステムが稼働しはじめて約 4 年経過した。このシステムを用いてわが国の HAE 患者の基礎的、臨床的データを解析する環境が整いつつある。得られた情報を、わが国の実態に沿った HAE の診断と治療法の構築に役立てたい。

[文献]

- 1) Yamamoto T, Horiuchi T, Miyahara H, et al. Hereditary angioedema in Japan: Genetic analysis of 13 unrelated cases. *Am. J. Med. Sci.* 343: 210 (2012)
- 2) Horiuchi T, Ohi H, Ohsawa I, et al. Guideline for Hereditary Angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research – secondary publication. *Allergol. Int.* 61: 559 (2012)
- 3) Horiuchi T. The *ABC* of Angioedema: *A*ce inhibitor, *B*radynin, and *C*1-inhibitor are critical players (Editorial). *Intern. Med.* (in press)

繰り返す感染症を契機に診断に至った先天性 C2 欠損症の 1 例

扇原 義人¹⁾、江波戸 孝輔¹⁾、緒方 昌平¹⁾、坂東 由紀¹⁾

石井 正浩¹⁾、今井 耕輔²⁾、森尾 友宏²⁾、北野 悦子³⁾、北村 肇³⁾

¹⁾北里大学小児科、²⁾東京医科歯科大学小児科、³⁾神戸常盤大学保健科学部医療検査学科

A case of C2 deficiency with repeated infections

Yoshihito Ogihara¹⁾, Takasuke Ebato¹⁾, Shohei Ogata¹⁾, Yuki Bando¹⁾

Masahiro Ishii¹⁾, Kohsuke Imai²⁾, Tomohiro Morio²⁾, Etsuko Kitano³⁾, Hajime Kitamura³⁾

¹⁾ Pediatrics, Kitasato University

²⁾ Pediatrics, Tokyo Medical and Dental University

³⁾ Medical Technology Faculty of Health Sciences, Kobe Tokiwa University

[はじめに]

先天性補体成分欠損症は補体活性の低下により易感染症や SLE 類似の病態を発症することが多い。遺伝性 C2 欠損症は欧米諸国で報告されているが、本邦では報告されていない。今回繰り返す肺炎球菌感染症のため免疫不全を疑っていた男児が本疾患の診断に至ったので報告する。

[現病歴・家族歴・現症]

症例は 5 歳 1 か月男児。3 歳時の PSSP 敗血症、繰り返す感染症と IgG 値下限あり、他院で免疫不全が疑われていたが転居に伴い 4 歳時に当院紹介。父：米国籍（白人）、母：日本人。身体所見上明らかな異常なし、外表奇形なし。

[検査]

WBC 7600/μl (Neu 35.3/Lym 52.4%), Hb 11.4g/dl
Plt 33.6×10⁴/μl, IgG 685mg/dl (IgG1 437, IgG2 134, IgG3 26.8, IgG4 5.1)

[経過]

当初 IgG (IgG2) 下限であり、分類不全型免疫不全症 (CVID) または IgG2 低下症の回復過程と考え経過観察したところ徐々に上昇し 4 歳以降は重篤な病態には至っていない。

[補体検査]

当初、CH50 感度以下であったので、精査を行っ

たところ、CH50 検出できず、C3 及び C4 のタンパク濃度正常、cold activation なし、成分活性値 C1、C4、C8 および C9 正常、C2 活性検出不可。ACH50 正常、精製 C2 を添加した CH50 値は回復した。以上より、C2 欠損症と考えられた。現在 C2 蛋白測定、遺伝子検査を施行中である。

[考察]

C2 欠損症は *Caucasian* での報告が多いが本邦では報告は無く、明らかな人種差がみられる¹⁾。古典経路 C1, 2, 4 の欠損症は細菌感染症と自己免疫性疾患の合併が知られているが、本症例では後者は認めていない。C2 欠損症のワクチン抗体価は正常だが古典経路・レクチン経路によるオプソニン効果が減少する²⁾との報告もあるが、その他の獲得免疫機能は不明な点も多い。治療法は予防接種や合併する感染症、自己免疫疾患への対症療法であるため、慎重に経過を観察する方針である。

[文献]

- 1) Pickering MC. *Adv. Immunol.* 76:227 (2000)
- 2) Goran Jonsson. *Clin. Immunol.* 144:214 (2012)

非志賀毒素産生性菌による腸炎を契機に発症し エクリズマブが奏功した血栓性微小血管症の一例

大村 拓¹⁾、渡邊 栄三¹⁾、大塚 泰史²⁾、吉田 瑤子³⁾、加藤 秀樹³⁾、南学 正臣³⁾、織田 成人¹⁾

¹⁾ 千葉大学大学院医学研究院 救急集中治療医学、²⁾ 佐賀大学医学部小児科講座、

³⁾ 東京大学大学院医学系研究科腎臓・内分泌内科

An adult case of thrombotic microangiopathy due to non-Shiga toxin escherichia coli associated
enterocolitis successfully treated with eculizumab

¹⁾Department of Emergency and Critical Care Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University,

²⁾Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Saga University,

³⁾Division of Nephrology and Endocrinology, The University of Tokyo Graduate School of Medicine

[はじめに]

Atypical hemolytic uremic syndrome(aHUS)は、hemolytic uremic syndrome (HUS) と thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) を除いた thrombotic microangiopathy (TMA) であると定義される¹⁾。近年、補体の制御異常が原因の aHUS に対して、C5 モノクローナル抗体であるエクリズマブが使用されている。今回、消化管感染を契機に発症した TMA に対してエクリズマブを使用し、奏功した一例を経験した。

改善しなかった。PE 施行前の患者血漿において ADAMTS 13 活性が 25.1%であり、便培養にて志賀トキシン産生性大腸菌が陰性であったため、aHUS が疑われた。転院後第 26 病日からエクリズマブを投与し、尿量、血小板数ともに速やかに回復し、腎補助療法も離脱しえた。補体関連 aHUS を疑い患者血清における抗 Complement Factor H(CFH)抗体を測定したが陰性であった。しかし、羊赤血球溶血試験において溶血が認められ、CFH 関連以外の機能異常が本病態を惹起している可能性も示唆された。

[症例]

62 歳、男性。1 か月前から粘血便を自覚し 2 週間前から増悪したため近医を受診した。血小板減少($6.4 \times 10^4/\mu\text{L}$)、腎機能障害(尿素窒素 71mg/dL, 血清 Cr 2.56mg/dL)を認め、腹腔内感染症と診断し抗菌薬を投与したものの改善せず、入院 7 日目に当院に転院した。抗菌薬治療に加え持続的血液濾過透析を開始したが症状は増悪し無尿となった。転院後第 9 病日に末梢血スミアにおいて破碎赤血球(0.5%)を認めたため TMA と診断し血漿交換療法 (PE) を開始した。計 8 回 PE を施行したが無尿と血小板減少は

[結論]

消化管感染症を契機に発症した TMA に対してエクリズマブが奏功した一例を経験した。CFH 関連の補体制御異常が原因である可能性があり、原因遺伝子の有無について現在精査中である。

[文献]

1) Sawai T. et al. *Clin. Exp. Nephrol.* 18: 4 (2014)

Ecilizumab が奏功した aHUS(atypical hemolytic uremic syndrome)の一例

永原靖子^{1,2)}, 佐藤由香¹⁾, 鈴木康弘¹⁾, 加藤規利¹⁾, 勝野敬之¹⁾, 尾崎武徳^{1,3)}, 小杉智規¹⁾, 坪井直毅¹⁾,
水野正司¹⁾, 丸山彰一¹⁾, 伊藤恭彦¹⁾, 松尾清一¹⁾

¹⁾名古屋大学附属病院腎臓内科, ²⁾春日井市民病院, ³⁾板文種報徳會病院

Treatment with Ecilizumab in plasma exchange-refractory atypical hemolytic uremic syndrome and the following clinical course

Yasuko Nagahara¹⁾, Yuka Sato¹⁾, Yasuhiro Suzuki¹⁾, Noritoshi Kato¹⁾, Takayuki Katsuno¹⁾, Takenori Ozaki¹⁾, Tomoki Kosugi¹⁾, Naotake Tsuboi¹⁾, Masashi Mizuno¹⁾, Shoichi Maruyama¹⁾, Yasuhiko Ito¹⁾,
Seiichi Matsuo¹⁾

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

²⁾Department of Nephrology, Kasugai Municipal Hospital

³⁾Department of Nephrology, Banbuntane Hotokukai Hospital

[はじめに]

非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS) は、広義には、志賀毒素による HUS と ADAMTS13 活性著減による血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) 以外の血栓性微小血管障害(thrombotic microangiopathy, TMA)であり、微小血管症性溶血性貧血・血小板減少・急性腎障害を三主徴とする疾患である。このため、様々な病態が混在する。そのうち補体制御異常による(狭義の)aHUS に対し、抗 C5 モノクローナル抗体(Eculizumab)が有効であると考えられ、この場合、本邦で保険適応となっている。

[症例]

33 歳男性。既往歴無し。家族に腎疾患の既往無し。高血圧(170/110 mmHg)と倦怠感、微熱、浮腫を主訴に前医を受診し、血小板数減少、貧血、LDH 上昇、ハプトグロビン感度以下、BUN/Creatinine 上昇など TMA を示唆する所見を認めた。ステロイド療法(パルス 1mg/day を 3 日間、後療法として 80mg/day

から開始)と全血漿交換療法(計 25 回)を行うも、血小板減少、貧血、腎機能障害など病態の改善を認めなかった。その後、ADAMTS13 111%, C3 と C4 の軽度低下、免疫学的検査陰性を確認し、aHUS を疑い、Ecilizumab 導入目的に当院へ転院。発症後約 6 週目から Ecilizumab を導入。第一回目の Ecilizumab 投与後 2 日目から、血小板数および貧血の改善を認め、28 日目から LDH の低下を認めた。Ecilizumab を導入後は一度も血漿交換を要することなく、血液、生化学、血清学的指標の正常化(血小板数上昇、赤血球上昇、LDH 低下、ハプトグロビン上昇、C3 と C4 の上昇、腎機能改善)、および臨床的症状(微熱、倦怠感、頻脈、動悸、紫斑)の改善を認めた。その後、Ecilizumab の投与間隔を延長し、導入 14 ヶ月後に投与終了。最終投与から半年経過した現在、aHUS の再燃は認めず経過している。aHUS 発症原因の検索については、抗 H 因子抗体は陰性であり、奈良県立大学の協力により行った、補体因子(C3)および制御因子(H 因子, I 因子, B 因子, CD46 など)のメジャーな遺伝子検索では aHUS 発症に関

連する異常は認めておらず,現在,追加で H 因子関連蛋白, 遺伝子検索を行っている.

[考察]

本症例では Eculizumab が著効しており, 補体異常の関与が疑われた. 本例は, Eculizumab 治療が中断できる可能性を示唆し, 今後の Eculizumab による治療計画を考える上で貴重な症例と考え, 報告する.

ステロイドパルス療法が奏効した抗 FH 抗体陽性 dense deposit disease の 1 例

増田 俊樹、奥田 雄介、大林 聡子、坂井 智行、澤井 俊宏

滋賀医科大学 小児科学講座

Steroid pulse therapy in a patient with dense deposit disease associated with Anti-factor H antibody

Toshiki Masuda, Yusuke Okuda, Satoko Obayashi, Tomoyuki Sakai, Toshihiro Sawai

Department of Pediatrics, Shiga University of Medical Science

〔はじめに〕

Dense deposit disease (DDD) は電顕で糸球体基底膜 (GBM) 緻密層に帯状の electron dense deposit (EDD) の沈着を特徴とする、進行性の腎疾患である。補体第 2 経路の制御機構の破綻による、経路の異常な活性化が発症に関与している。その腎予後は不良とされ、確立された治療法はないが、ステロイドおよび免疫抑制剤での治療が奏効した症例も散見される¹⁾。今回、抗 FH (Factor H) 抗体陽性、C3 nephritic factor (C3Nef) 陰性 DDD の女児例に対し、ステロイドパルス療法 (methylprednisolone pulse therapy: MPT) が奏効した症例を経験したため報告する。

〔症例〕 12 歳女児

〔主訴〕 検尿異常

〔既往歴・家族歴〕 既往歴は特記すべき事なし。母親が幼少期に IgA 腎症に罹患。

〔現病歴〕 9 歳時より学校検尿にて尿潜血を指摘されていたが、軽度であり経過観察とされていた。12 歳時の学校検尿にて尿潜血 3+ および尿蛋白 2+ を指摘され、精査のため当科を紹介受診となった。

〔初診時現症〕 身長: 159.0 cm、体重 79.1 kg (BMI 31.3)、血圧 128/72 mmHg、全身状態良好、浮腫なし。

〔初診時検査所見〕 尿検査: 赤血球 10-19 /hpf、蛋白クレアチニン比 3.06 g/g Cr

血液検査: Alb 3.3 g/dL、BUN 13 mg/dL、Cr 0.69 mg/dL、C3 49 mg/dL、C4 32 mg/dL、CH50 38.1 IU/mL

腎臓超音波検査では腎輝度上昇、腎サイズ異常なし。

〔経過〕 高度蛋白尿と C3 低値が持続するため、初診時より 2 か月後に腎生検を実施した。光顕では糸球体の分葉化、軽度から中等度のメサンギウム増殖性変化および GBM の二重化が見られた。蛍光抗体法では糸球壁、メサンギウム領域に C3 を強陽性(2+)に認めた。IgG は陰性、IgA、IgM、C4、C1q は陽性(1+)であった。電顕では GBM 内に EDD の帯状沈着を認め、DDD と診断した。診断確定後に MPT を 2 クール実施した。MPT2 クール後、尿蛋白量は 0.4~0.5 g/g Cr へと改善し、血清 C3 も 59 mg/dL と上昇傾向が見られた。精査の結果抗 FH 抗体が陽性であり、MPT 治療前の抗 FH 抗体が 747.5 UI/mL と高値であった。MPT1 クール目終了後に 293.95 UI/mL、2 クール目終了後に 117 UI/mL と、治療に伴い低下していた。C3Nef は陰性であった。

〔考察〕

抗 FH 抗体陽性 DDD に対して MPT を選択し、治療による抗 FH 抗体の低下とともに明らかな臨床的改善を得た。抗 FH 抗体陽性 DDD は稀ではあるが、ステロイドおよび免疫抑制剤での治療にて、抗 FH 抗体の低下および血清 C3 の改善を認めたとする報告がある²⁾。一般に DDD は腎予後不良とされるが、

自己抗体などの病因により治療反応性が異なる可能性がある。DDD そのものの患者数が少ない点、国内での自己抗体の測定が困難である点など課題は多いが、今後も症例を蓄積し、DDD の病態把握に努める必要がある。

〔結論〕

抗 FH 抗体陽性、C3Nef 陰性 DDD の女児例を経験した。MPT への治療反応性は良好であり、治療に伴い抗 FH 抗体は低下し、尿蛋白量の低下、C3 の上昇を認めた。DDD の治療反応性は病因により異なる可能性がある。

〔文献〕

- 1) Samih H. Nasr. et al. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 4:22 (2009)
- 2) Pilar Nozal, et al. *Clin. Kidney J.* 5: 133 (2012)

再燃後に低補体血症が持続している C3 腎炎の 1 例

松岡大輔、日高義彦、千葉奈央、小池健一

信州大学医学部小児医学教室

A case of C3 glomerulonephritis with persistent hypocomplementemia after recurrence

Daisuke Matsuoka, Yoshihiko Hidaka, Nao Chiba and Kenichi Koike

Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine

[はじめに]

近年 C3 腎症 (C3G) という概念が新たに提唱されている。腎糸球体に C3 の単独または優位な沈着を認める糸球体疾患とされ、原因として補体第二経路の制御異常が考えられている。C3G は、MPGN II 型とされてきた dense deposit disease (DDD) と、主に膜性増殖性変化やメサングウム増殖性変化を呈する C3 腎炎 (C3GN) とに分類されている¹⁾。

C3G の治療法は確立されていない。今回、初回治療開始後は良好な経過をとったが、怠薬を契機に再燃し低補体血症が持続している C3GN の 1 例を報告する。

[症例]

10 歳、男児。3 歳児検尿や保育園検尿で異常を指摘されたことはなかった。小学校 1 年生 (7 歳) の学校検尿で血尿・蛋白尿を指摘され近医を受診し、精査加療目的に当院へ紹介となった。尿沈渣赤血球 20-29/HPF (糸球体性) の血尿と尿蛋白/クレアチニン比 (TP/Cr) 2-3 g/gCr の蛋白尿を認め、さらに血液検査にて低アルブミン血症 (Alb 3.0 g/dL) と低補体血症 (C3 25 mg/dL、C4 36.9 mg/dL、CH50 33.4 IU/mL) を認めた。腎生検を行い電顕で MPGN3 型、蛍光抗体法で C3 のみの沈着を認めたため C3GN と

診断した。慢性腎炎治療に準じてカクテル療法 (prednisolone (PSL) 1mg/kg 連日 2 週間、その後から隔日投与 + mizoribine + 抗血小板薬) を開始し、尿所見や低アルブミン血症、低補体血症は改善した。治療開始 10 か月後に低補体血症、尿蛋白増加を認め、怠薬が判明した。PSL を増量し低補体血症は改善したがその後再び悪化したため methylprednisolone pulse 療法 (MPT) 2 クールと mycophenolate mofetil (MMF) 内服を開始した。初回腎生検から 2 年 4 か月後の二回目の腎生検では C3 沈着は増強していたが、その他の所見に変化はなかった。その後も低補体血症は持続し、さらに MPT 1 クールと cyclosporine (CyA) の内服を追加し治療効果を追っている。

[考察]

C3GN は形態学的に MPGN と診断されることが多い。C3GN が提唱される以前の小児特発性 MPGN 治療は、長期的なステロイド隔日投与や MPT が有益とする報告や、ステロイド抵抗例で MMF や CyA などの免疫抑制薬が併用されているが、いずれもエビデンスレベルは高くはない。Okuda らは、MPGN 例の後方視的検討で、C3GN は免疫グロブリン沈着による MPGN と比べ MPT+PSL や免疫抑制薬に対

する反応は乏しいと報告している²⁾。免疫グロブリン沈着によるMPGNは補体古典経路活性化により、C3GNは第二経路制御異常により引き起こされるとされ、臨床経過や治療反応性、予後も異なると考えられている。本症例では再燃後にMPTや免疫抑制薬投与にても低補体血症が持続しており、二回目腎生検では腎糸球体でのC3沈着が増強していた。治療開始後もC3の糸球体への沈着が持続していたことが示唆され、再燃後の治療反応性に影響している可能性が考えられた。

本症例では、MPGNの病態に関与しているとされるC3 nephritic factorや補体第二経路制御異常の検索は行えていない。国内ではそれらの検査体制が確立されておらず、今後病態解明や診断に向けた検査体制の構築が望まれる。

[文献]

- 1) Pickering MC, et al. *Kidney Int.* 84:1079 (2013)
- 2) Okuda Y, et al. *Nephrology* 20:286 (2015)

補体学会賛助会員

(五十音順)

旭化成ファーマ株式会社

アレクシオンファーマ株式会社

CSL ベーリング株式会社

田辺三菱製薬株式会社

Meiji Seika ファルマ株式会社

一般社団法人日本補体学会役員

会 長 若宮 伸隆

副会長 堀内 孝彦

理 事 大澤 勲
(五十音順) 岡田 秀親
木下 タロウ
関根 英治
高橋 実
塚本 浩
中尾 実樹
野中 勝
松下 操
山本 哲郎

監 事 藤田 禎三

事務局長 井上 徳光

集会長 水野 正司

次期集会長・ICW2016 集会長 藤田 禎三

・・・編集後記・・・

ようやく学術集会の抄録集（補体 Vol.52、No.1）が終わり、皆様のお手元に届けることができました。早めに準備を進めて、早めに抄録をお手元に、とのポリシーで、早くから用意を始めたつもりでしたが、結局ギリギリに皆様にお届けすることになってしまいました。これまで、補体シンポジウムの抄録集をはじめ、複数の学会の抄録集を拝見しては、こういったものを実際に作る時きっと大変だろうな、とは思っていましたが、何とか学術集会開催に間に合わせることができてホッとしております。学術集会参加の際には是非この抄録集をお持ちください。

尚、本文のチェックは行ったつもりですが、もし、不適當な点がございましたら、何卒、お許しください。

（文責 水野正司）

補体 第 52 卷 第 1 号 (2015)

平成 27 年 8 月 21 日 発行

編集長 水野正司

発行者 若宮伸隆

発行所 一般社団法人日本補体学会

〒537-8511 大阪市東成区中道 1-3-2

大阪府立成人病センター研究所 腫瘍免疫学部門内

一般社団法人日本補体学会事務局

TEL: 06-6972-1181 (ext. 4101) Fax: 06-6973-5691

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

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

印刷所 名古屋大学消費生活協同組合

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65

TEL: 052-732-5169 Fax: 052-732-1571

賛助・広告掲載会社一覧

第 52 回日本補体学会学術集会へのご支援を賜りました。
厚く御礼申し上げます。

第 52 回日本補体学会学術集会
集会長 水野 正司

【共催・広告】

(五十音順)

アステラス製薬株式会社
アレクシオンファーマ合同会社
エーザイ株式会社
協和発酵キリン株式会社
C S L ベーリング株式会社
ジェンザイム・ジャパン株式会社
塩野義製薬株式会社
第一三共株式会社
大日本住友製薬株式会社
武田薬品工業株式会社
中外製薬株式会社
テルモ株式会社
鳥居薬品株式会社
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
バイエル薬品株式会社
バクスター株式会社
持田製薬株式会社

