

補体

Vol. **56**
No. 2
2019

- 会長挨拶「日本補体学会の1年の歩み」 若宮伸隆
- 総説「補体と全身性エリテマトーデス」 塚本浩
- 原著「日本補体学会における、補体検査系10項目の構築と
それらの基準値策定」 大谷克城・他
- 国際学会報告「第17回 European Meeting on Complement in
Human Disease EMCHD 2019参加報告」・金恒秀
- 優秀賞受賞記念「MRL/lprマウスのループス様系球体腎炎に
おける補体系の役割」 関根英治
- 教室紹介「和歌山県立医科大学分子遺伝学講座から発信する補体研究」
. 井上徳光
- 開催案内「第57回日本補体学会学術集会開催のご案内」
. 村上良子



日本補体学会

The Japanese Association for Complement Research

補体

VOL. 56. No.2 (2019)

目 次

- 会長挨拶「日本補体学会の1年の歩み」若宮伸隆 … 1
 - 総説「補体と全身性エリテマトーデス」塚本浩 … 3
 - 原著「日本補体学会における、補体検査系10項目の構築とそれらの基準値策定」
大谷克城 他 … 13
 - 国際学会報告「第17回 European Meeting on Complement in Human Disease
EMCHD 2019 参加報告」金恒秀 … 23
 - 優秀賞受賞記念「MRL/lpr マウスのループス様系球体腎炎における補体系の役割」
関根英治 … 27
 - 教室紹介「和歌山県立医科大学分子遺伝学講座から発信する補体研究」井上徳光 … 35
 - 開催案内「第57回日本補体学会学術集会開催のご案内」村上良子 … 37
 - 論文投稿規定… 40
 - 利益相反規定… 45
 - 日本補体学会入会のご案内… 51
 - 学会誌の転載許諾基準および転載許諾申請方法… 53
 - 編集後記… 56
-

日本補体学会の1年の歩み

一般社団法人日本補体学会会長

若宮伸隆

酪農学園大学 農食環境学群 食と健康学類

今年度も、昨年度同様、日本国中にいろいろな自然災害がありました。とくに、超大型台風19号は10月中旬の関東・東北直撃により、多くの人命が失われ、同時に多くの地域のインフラが破壊されました。被災地の皆様におかれましては、一日も早い通常への復興をお祈り申し上げます。そのような、大変な1年でありましたが、今年も年末報告の時期が来しました。

第56回日本補体学会学術集会が2019年8月23日ー24日、久しぶりに東京で埼玉草加病院院長大澤勲集会長のもと、JR東京駅近くのコングレスクエア日本橋で開催されました。さて、出席者の内訳ですが一般会員53名、学生会員5名、招待参加者7名、非会員80名、総計145名でした。学会は、本年も、抗補体薬が今まで投与対象ではなかった補体関連疾患に適応になる可能性ができて、多くの企業関係者やマスコミ関係者が参集しました。今回は、2つの招待講演として、

Professor Hilary Longhurst による「Hereditary angioedema: from treatment of symptoms to restoration of health」と Professor Sanjay Ram による「The risk of infection in congenital and acquired deficiencies of complement」、ランチョンセミナーとしては、堀内副会長から「遺伝性血管性浮腫」で、我が国のHAE診療状況と改定予定の診療ガイドラインについての講演がありました。また、シンポジウム1「広がる補体の可能性ー

基礎研究・病態ー」とシンポジウム2「広がる補体の可能性ー臨床研究ー」では、基礎医学的な補体研究から、臨床的な多様な疾患における補体関連科学の現状と治療の最新情報が提示され、活発な質疑や討論が行われました。さらに、一般演題では、多くの診療科の若い先生方からの発表があり、学会に新鮮な空気をもたらしてくれたと感じました。

第56回日本補体学会学術集会での表彰に関しては、第56回日本補体学会優秀賞は該当者無しでしたが、第56回日本補体学会奨励賞には、日下部治郎氏「肝虚血再灌流障害における補体制御の有効性」が選出されました。日下部氏には、今後のますますの研究のご進展を期待しております。本学術集会は大澤集会長と順天堂大学医学部の先生方を含む多くの集会事務局の皆様の献身的なサポートで大変快適なものになりました。ここに深くお礼申し上げます。

今年2019年は、ヨーロッパ補体学会(17th EMCHD)が、スペイン・マドリードにて開催されました。日本からの17th EMCHD参加は12名で、4つの発表がありました。残念ながら、今回の日本からの発表ではTravel AwardやPoster Prizeはありませんでした。2020年9月13ー17日は、ドイツのベルリンで28th ICW2020が開催されます。若手はもちろんすべての研究者の皆様には、補体関連の国際学会や国内の補体学会の発

表に関して日本補体学会独自の **Japanese Travel Award** 等を考えておりますので、今後もより一層補体研究を進め、研究の発表を積極的に行っていただきたいと考えております。

以下に、簡単に、2018－2019 年の日本補体学会の歩みをお知らせします。

1. 学術集会、講演会等の開催

- 1) 第 56 回日本補体学会学術集会を集会長大澤勲氏（埼玉草加病院）により、2019 年 8 月 23 日－8 月 24 日、コンgresクエア日本橋で開催。
- 2) 第 57 回日本補体学会学術集会は、集会長村上良子氏（大阪大学微生物病研究所）により、2020 年 8 月 7 日－8 月 8 日、千里ライフサイエンスセンターにて開催予定。
- 3) 第 58 回日本補体学会学術集会は、集会長大谷克城氏（酪農学園大学）により、開催予定。

2. 学会誌等の発行に関して

- 1) 学会誌「補体」第 56 巻第 1 号を 2019 年 7 月 26 日に発行。
- 2) 学会誌「補体」第 56 巻第 2 号を 2019 年 12 月に発行予定。
- 3) FOCUS「補体」シリーズを 2018 年 12 月 1 日発行（学会ウェブサイト）。

3. 補体関連疾患の診断指針の作成と検査法向上の推進として

- 1) 研究課題「新しい補体検査システムの構築による補体関連疾患の包括的登録と治療指針確立への展開」を推進。
- 2) 「補体関連疾患に関する病態解明、それら疾患に対する新規診断方法および治療法の開発に関わる疫学研究、基礎研究、臨床研究」のテーマで、平成 30 年度委託研究を公募し、3 名を

採択。全体予算の縮小のため、2019 年度に関しては、現時点では中止となっている。

- 3) 補体タンパク質検査や補体関連遺伝子変異検査を継続して行う。
- 4) アレクシオンファーマ合同会社と第一期事業を 2019 年 4 月 30 日終了し、2019 年 7 月 1 日より第二期事業を開始。
- 5) CSL ベーリング社との第三期事業を 2019 年 6 月 30 日に終了し、次期事業継続の話し合いを進める。

4. 国際的な研究協力の推進として

- 1) 2019 年 9 月 14 日～17 日、スペイン・マドリードで行われた 17th EMCHD に参加し、補体関連疾患に関する情報収集と日本補体学会の補体検査の取り組みを発表した。また、同時に EQA 関連情報の収集と国際標準化についての協議に参加した。
- 2) 日本補体学会が推進する「新しい補体検査システムの構築による補体関連疾患の包括的登録と治療指針確立」事業において、補体関連タンパク質の測定システム事業について、国際補体学会の外部精度評価（External Quality Assessment 2019）に参加し、2019 年 4 月 5 日付で新たな妥当性評価書(Certificate)を受領。

日本補体学会は、本年も着実に、「日本学術会議協力学術研究団体」指定の学会としての活動を進めることができいております。これも、皆様方の温かいご支援とご協力の賜物であると考えております。今後も、皆様方のますますのご支援をよろしくお願い申し上げます。

補体と全身性エリテマトーデス

塚本 浩

国家公務員共済組合連合会新小倉病院 リウマチ科

Complement and systemic lupus erythematosus

Hiroshi Tsukamoto

Department of Rheumatology, Shin-Kokura Hospital

1. はじめに

全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)は代表的全身性自己免疫疾患である。本症の好発年齢は20～30歳代であり、男女比は1:9で、若年女性に多い特徴がある。臨床所見は蝶形紅斑、脱毛、口腔内潰瘍、関節炎、心膜炎、胸膜炎、腎炎、精神神経症状、血球減少等と多彩であり、疾患特異的自己抗体として抗DNA抗体や抗Sm抗体が出現する¹⁾。病因について、複数の疾患感受性遺伝子の存在などから、遺伝的素因を背景に環境要因が加わり発症すると考えられている。環境要因としては感染、紫外線、喫煙、ホルモン、妊娠・出産、薬剤などが挙げられる。

SLEにおける補体の役割には二面性があり、産生された抗DNA抗体などの自己抗体と抗原により形成された抗原抗体複合体が組織に沈着後、補体活性化により組織障害が惹起され、SLEの病態形成を促進すると考えられている一方、ヒト補体古典経路の欠損症ではSLEを高頻度に合併するため、ループスパラドックスと呼ばれている。

本稿ではSLEについて先天性補体欠損症との関連、先天性補体欠損症における発症メカニズム、病態形成における補体の役割、補体系検査結果の解

釈、補体制御を介した治療の可能性につき概説する。

2. 先天性補体欠損症とSLE

ヒト補体古典経路の先天性欠損症においてSLEを高頻度に合併する。

2-1. C1qおよびC1r、C1s欠損症

先天性C1q欠損症の報告例74例のうち65例(88%)がSLEまたはSLE様症状を合併していた^{2,3)}。C1q欠損の影響は強力で多くが幼少期にSLEを発症し、SLEの特徴である男女差もなくなる。臨床所見では光線過敏症や口腔内潰瘍、関節炎、腎炎、神経症状などを認める。C1q欠損症では血清C3、C4濃度は正常範囲である。抗核抗体は75%の症例で陽性となるが、抗DNA抗体陽性例は少ない。一方、抗Sm抗体、抗RNP抗体、抗SS-A抗体などにあたる抗ENA抗体は70%で陽性となる^{2,3)}。

C1rまたはC1sの先天性欠損症は20例報告されており、13例(65%)がSLEまたはSLE様症状を合併していた³⁾。臨床所見では男女比は1:1、皮膚症状が顕著で、関節炎や腎炎も認める。血清C3、C4濃度は上昇する。C1q欠損症と同様に抗核抗

体や抗 ENA 抗体は多く見られるが、抗 DNA 抗体陽性例は少ない³⁾。

治療では、先天性 C1q 欠損症による SLE に対し、標準療法が奏功しない場合、血漿輸注による C1q 補充療法が施行され有効性が報告された。また C1q の産生細胞は単球-マクロファージであるため、同種骨髄移植の有効性も報告されている⁴⁾。

2-2. C4 および C2、C3 欠損症

先天性 C4 欠損症では 28 例中 22 例 (78.6%) で SLE または SLE 様症状を合併していた³⁾。男女比は 1:1、皮膚症状が顕著で、増殖性糸球体腎炎を認める。抗 SS-A 抗体陽性例が多く、抗核抗体の力価も高い³⁾。

C4 は *C4A* と *C4B* という 2 種類の遺伝子にコードされており、それぞれの産物 C4A、C4B に欠損症(C4 部分欠損症)が存在する。このうち C4A 欠損症は SLE 発症と関連している。C4A、C4B ともに欠損すると C4(完全)欠損症となる。

C4A と *C4B* 遺伝子にはコピー数多型が存在し、それぞれ 0 から 5、0 から 4 のコピー数保持例が存在する。SLE 患者では健常人と比較し *C4A* 遺伝子のコピー数が有意に少ないと報告されている⁵⁾。

先天性 C2 欠損症は欧米では 1/20,000 と高頻度に認められ、原因は *C2* 遺伝子内 exon 6 -intron 6 境界領域の 28 塩基欠損が最も多く、エクソン 2 内の 2 塩基欠失が 2 番目に多い³⁾。SLE または SLE 様症状の合併頻度は 10~20%で他の古典経路欠損症と異なり女性の頻度が高い。一方わが国では先天性 C2 欠損症は極めて少なく、明らかな人種差がみられる。先天性 C2 欠損症に合併する SLE は抗 C1q 抗体や抗カルジオリピン抗体の陽性率が高いと報告されている⁶⁾。

先天性 C3 欠損症では SLE または SLE 様症状の合併頻度は 28%である。また 26%で糸球体腎炎を合併する⁷⁾。

2-3. 第二経路成分の欠損症

先天性 B 因子欠損症は 1 例、先天性 D 因子欠損症は数家系報告されているが、SLE または SLE 様症状の合併例はない。第二経路である B 因子や D 因子を欠損した MRL/lpr マウス(SLE のモデルマウス)では腎症が軽症化するため^{8,9)}、第二経路は古典経路と異なり SLE の病態形成においてむしろ促進的な役割を果たしていると考えられる。

2-4. レクチン経路成分の欠損症

レクチン経路においてマンノース結合レクチン(Mannose-binding lectin: MBL)をコードする *MBL-2* 遺伝子にはプロモーターからエクソン 1 にかけて 6 つの一塩基多型が存在し、連鎖不平衡により 7 つのハプロタイプを形成する。このハプロタイプは血清 MBL 濃度と関連し、一部は欠損症となる。MBL 欠損症の頻度は高く、全ての人種に 5~10%存在する¹⁰⁾。MBL 欠損症と SLE の関連を示唆する報告は多く、SLE 患者の中では MBL 欠損症を有する場合、腎障害や感染症、動脈血栓症の合併が多いと報告されている。一方で有意な関連を認めなかったとする報告も散見される¹¹⁾。メタ解析では MBL 欠損の原因となる一塩基多型の 1 つが、相対危険率は 1.406 と低いものの有意に SLE と関連することが示されている¹²⁾。レクチン経路におけるその他の成分、フィコリンやマンノース結合蛋白質関連セリンプロテアーゼ(Mannose binding protein-associated serine protease: MASP)の欠損症は少数例の報告があるが SLE との関連は認めていない。

2-5. 終末経路の欠損症

終末経路の先天性欠損症は SLE の発症を促進しないと考えられている。前期補体成分(C1q、C4)と終末経路(C5、C7、C8)が共に欠損した症例が報告されており、これらの症例よりそれぞれの補体成分の SLE 発症に関する相対的な役割を考察する事ができる。例えば C1q と C8B の欠損症例では SLE の発症が 49 才と C1q 単独欠損における SLE 平均発症年齢の 6 才と比較して遅く、症状や臓器障害も C1q 単独欠損に合併する SLE に比較し、より軽微だったと報告された¹³⁾。この事は C1q 欠損症に終末経路欠損症が加わることにより SLE が軽症化したと考えられ、終末経路は SLE の病態形成において促進的な役割を果たしていると推察できる。

3. 先天性補体欠損症における SLE 発症のメカニズム

3-1. waste-disposal 仮説

先天性 C1q 欠損症では、アポトーシスに陥った細胞(アポトーシス細胞)の処理能の低下が SLE 発症に関与すると考えられている。C1q 欠損マウスでは自己抗体の出現や糸球体腎炎の発症等ループス様症状を呈し、腎には免疫複合体やアポトーシス細胞が沈着する。これらをもとに waste-disposal 仮説が提唱された(図 1)¹⁴⁾。生体内ではアポトーシス細胞の表面には C1q、IgM、血清アミロイド P (serum amyloid P: SAP)等が結合しておりこれらを介してマクロファージは効率よくアポトーシス細胞を貪食し、その後抗炎症サイトカインである TGF- β を分泌する。そのため通常は自己免疫現象や

炎症は起こらない。ところが C1q や SAP が欠損すると、この処理機構が破綻し、アポトーシス細胞の構成成分は一部が樹状細胞を介して、自己抗原として T 細胞に抗原提示され、また一部は直接 B 細胞レセプターに結合し自己免疫現象が引き起こされるというものである。C4 欠損マウスでも C1q 欠損マウスよりは程度が軽いもののアポトーシスに陥った

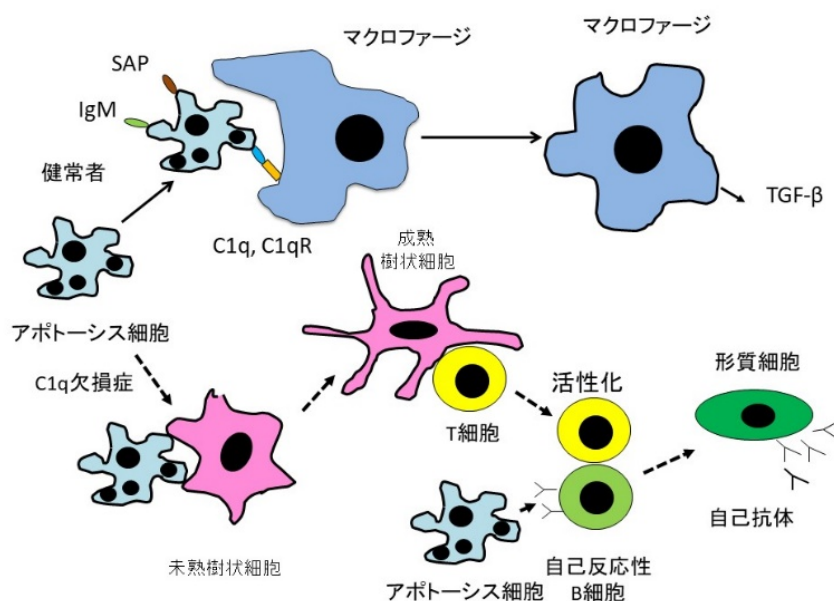


図1 Waste-disposal 仮説

生体内ではアポトーシス細胞の表面には C1q、IgM、SAP 等が結合しており、これらを介してマクロファージは効率よくアポトーシス細胞を貪食し、その後抗炎症サイトカインである TGF- β を分泌するため通常は自己免疫現象や炎症は起こらない(実線矢印)。ところが C1q が欠損すると(点線矢印)、アポトーシス細胞はマクロファージに貪食されず、その構成成分は一部が樹状細胞を介して、自己抗原として T 細胞に抗原提示され、また一部は直接 B 細胞レセプターに結合することにより、自己反応性 B 細胞の増殖や活性化を引き起こし、分化した形質細胞が自己抗体を産生する。(文献 14 を改変)

細胞の処理能の低下があり、ループス様症状を呈すると報告されている。

細胞がアポトーシスに陥ると、細胞表面の糖鎖の組成が変化し、MBL が結合可能となりマクロファージによる処理能が向上する。MBL 欠損症においてもアポトーシス細胞の処理能の低下が SLE 発症の機序と考えられている。

3-2. B 細胞に対する自己抗原提示能の低下による自己寛容の破綻

B 細胞の成熟過程におけるアポトーシス細胞由来の自己抗原提示において、補体は役割を果たしている(図 2)。骨髓や脾臓の間質細胞には C1q 受容体や補体レセプター 1 (Complement Receptor 1: CR1)が発現しており、それぞれに C1q や C4b が自己抗原と複合体を形成して結合し、B 細胞に抗原提示している。自己抗原に強く結合した B 細胞は細胞死やレセプターエディティングにより、自己反応性を失う。C4 欠損マウスでは自己反応性 B 細胞が増加する¹⁵⁾。C1q や C4 などの前期成分欠損症では B 細胞に対する自己抗原提示能が低下し、自己反応性 B 細胞が細胞死やレセプターエディティングを回避して生存

した結果、自己抗体を産生するようになると考えられる。

3-3. 形質細胞様樹状細胞によるインターフェロン- α 産生の亢進

近年の SLE 研究の進歩により、病因として形質細胞様樹状細胞(plasmacytoid dendritic cell: pDC)によるインターフェロン- α (interferon- α :IFN- α)産生が重要であることが明らかになった。免疫複合体は pDC からの IFN- α 産生を刺激するが、免疫複合体に C1q が含まれると pDC 上の白血球関連免疫グロブリン様受容体-1 (leukocyte-associated immunoglobulin-like receptor-1: LAIR-1, CD305)と結合し、IFN- α 産生が抑制される¹⁶⁾。C1q 欠損症ではこの抑制作用がなくなるため、インターフェロン- α の産生量が増加し、SLE の誘因となる。

4. SLE の病態形成における補体の役割

補体は SLE の病態形成における促進因子の一つであり、抗 DNA 抗体などの自己抗体が自己抗原と抗原抗体複合体を形成後、腎糸球体や関節などの組織に沈着し、補体の活性化を引き起こして組織障害

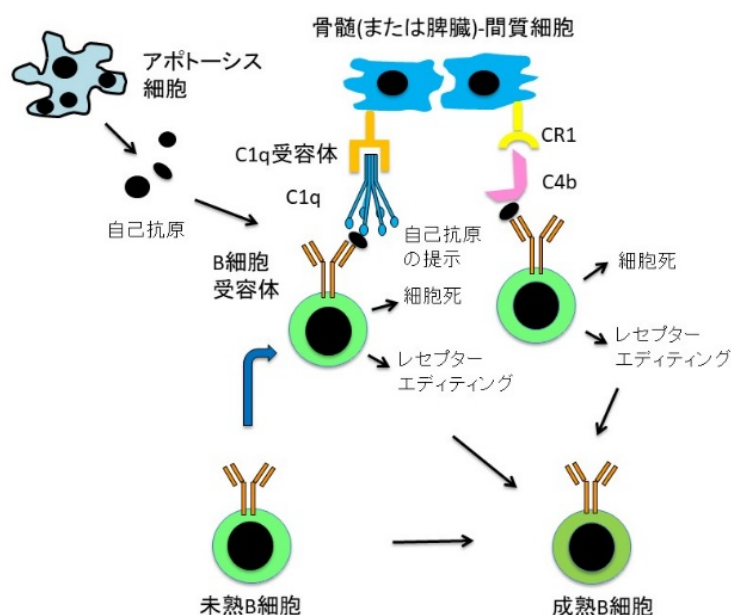


図 2 B 細胞による自己抗原の認識における補体の役割

骨髓や脾臓の間質細胞には C1q 受容体や CR1 が発現している。それぞれに C1q や C4b がアポトーシス細胞などからの自己抗原と複合体を形成して結合し、B 細胞に効率よく抗原提示している。骨髓や脾臓で自己抗原に強く結合した未熟 B 細胞は細胞死やレセプターエディティングなどにより自己反応性を失い、自己反応性を有さない成熟 B 細胞が末梢へ移動する。

を生じる。

ループス腎炎における腎生検所見では間接蛍光抗体法にて、糸球体への IgG、C3、C1q 等の沈着が認められるが、古典経路が活性化されるため C1q の沈着が特徴的である⁴⁾。一方、レクチン経路の MBL、L-フィコリンと第二経路のプロペルジンが腎組織に沈着した症例では蛋白尿が高度であったと報告されている¹⁷⁾。また MASP-1/3 が欠損するとレクチン経路と第二経路が阻害されるが、MASP-1/3 欠損 MRL/lpr マウスにおいて腎障害が軽減することより、レクチン経路と第二経路がループス腎炎の増悪因子であることが示唆されている¹⁸⁾。

また紅斑等の皮膚病変では蛍光抗体法にて真皮と上皮の境界に免疫グロブリンと共に補体の沈着がみられ(ループスバンドテスト陽性)、皮膚病変の

形成に補体系の活性化が関与している事が示されている。

古典経路は補体経路活性化とアポトーシス細胞の処理という二面性があり、前者では SLE の病態形成に促進的に働き、後者では保護的に働くが、後者の作用が優位であると思われる。レクチン経路にも同様の二面性があり、SLE の病態形成において後者がやや優位であるものの、両者は拮抗していると思われる。前述のごとくマウスモデルを用いた解析より、第二経路は SLE の病態形成において促進的に働いている。前述の C1q 欠損と C8B 欠損等古典経路と終末経路の両方の補体欠損症を有する患者の解析等より¹³⁾、諸臓器における終末経路の活性化は SLE の病態形成において促進的に働くと考えられる。

SLE 患者の約 3 分の 1 で抗 C1q 抗体が陽性になり、増殖性ループス腎炎と強く関連している¹⁸⁾。中でも活動性の腎炎を有する症例ではかなり高率に抗 C1q 抗体が陽性になる。抗 C1q 抗体は C1q が免疫複合体に結合する時にコラーゲン様部位に出現する新しいエピトープを認識する(図 3)。従って、抗 C1q 抗体は液相中の C1q には結合せず、主に腎等の組織内の免疫複合体に結合している C1q のコラーゲン様部位に結合し、補体の活性

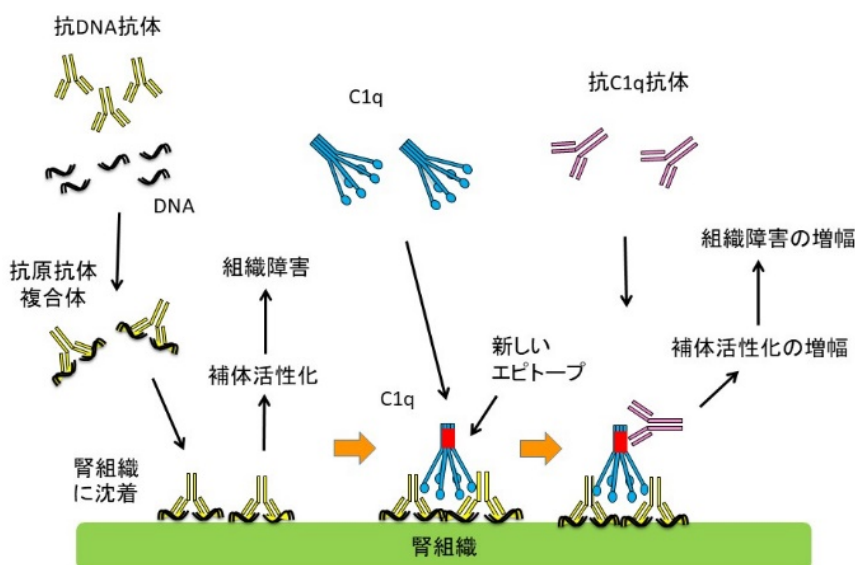


図 3 抗 C1q 抗体を介した過剰な補体活性化による組織障害の増幅

抗 DNA 抗体は DNA と結合し、抗原抗体複合体となって腎組織に沈着すると、補体が活性化され、組織障害が起こる。抗 C1q 抗体には液層中の C1q への結合力はなく、C1q が抗原抗体複合体に結合する時にコラーゲン様部位に出現する新しいエピトープを認識する。抗 C1q 抗体が存在すると主に腎組織内の抗原抗体複合体に結合している C1q のコラーゲン様部位に結合する事により、補体活性化が増幅され、組織障害も増幅する。

化を増幅することにより、組織障害を増幅すると考えられる¹⁹⁾。

赤血球上の CR1 は免疫複合体に結合した C3b を捕捉し、網内系に運搬して処理する。SLE では赤血球上に存在する CR1 の発現が低下していることから、SLE の病因としての CR1 発現低下について一時期精力的に検討された。現在は SLE で増加している免疫複合体の処理の際に CR1 が消費された結果、二次的に赤血球上 CR1 が減少していると考えられている²⁰⁾。

SLE では数%の症例でレクチン経路の前期成分である H-フィコリンに対する自己抗体が出現するが²¹⁾、その病態形成に関する意義は不明である。

5. SLE 診療における補体系検査結果の解釈

SLE では抗原抗体複合体により古典経路が活性化され、補体成分が消費されることにより血清補体値が低下すると考えられている。実臨床では CH50、C3、C4 を測定するが活動期ではいずれも低下する。臨床所見では、口腔潰瘍、腎炎やネフローゼ症候群、溶血性貧血、抗 DNA 抗体高値、免疫複合体陽性等の所見が低補体血症と関連しており、SLE におけるこれらの病態の形成に補体系がより強く関与していると考えられる²²⁾。

米国リウマチ学会の 1997 年改訂 SLE 分類基準では含まれていなかったが、2012 年の分類基準では免疫項目の 1 つとして低補体血症が追加された²³⁾。リウマチ性疾患では悪性関節リウマチやクリオグロブリン血症性血管炎でも低補体血症をきたすため、診断の際にはこれらの疾患との鑑別が重要である。

SLE では活動期には血清補体値が低下し、非活動期には正常化するので、血清補体値の測定は疾患活動性の把握、治療効果の判定や再発の予測に有用で

ある。国際的に用いられている SLE 疾患活動性指数でも低補体血症は活動性に関連する項目として含まれている。抗 DNA 抗体高値を伴った低補体血症の活動期 SLE を副腎皮質ステロイド等により治療すると、抗 DNA 抗体価の低下より血清補体値はやや遅れて上昇する事が多い。

補体の分解産物の測定により、SLE の活動性をより高感度に評価する事ができる。血中の C3a、C4a、C5a、C4d、Bb、Ba の濃度は疾患活動性と良く相関し、再燃の予測にも有用である。また尿中 C3d の測定はループス腎炎の活動性の評価に有用である。

SLE では補体の消費は亢進しており、一方補体の産生については低下、正常あるいは亢進と一定の見解が得られていない。血中免疫複合体と CH50、C3、C4 は負の相関を示す事から SLE では抗原抗体複合体による古典経路の活性化が起こっていると考えられる。また分解産物を測定してみると SLE では C3a、C4a のみならず Ba や膜侵襲複合体形成の指標である SC5b-9 も上昇しており、第二経路の活性化や補体終末経路の活性化が起こっている事も示されている。

SLE では非活動期でも低補体血症が持続する症例が存在するが血中の補体成分の分解産物濃度は上昇しており、潜在的な補体活性化が持続していると考えられる。低補体血症が持続する症例は補体値が正常範囲に回復した症例に比較し再発率が高い。但し、C4 のみ持続低値を示す場合には C4A 遺伝子または C4B 遺伝子のコピー数低値の可能性も念頭に置いておかねばならない。

6. 補体の制御を介した治療

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)、重症筋無力症(Myasthenia Gravis: MG)、リウマチ性疾患、糸球体腎炎、臓器移植、心筋梗塞等において補体の過剰な活性化が病態形成に重要な影響を及ぼしていることが明らかにされており、これらを背景に、補体を標的とした治療法が開発され臨床応用が始まった。このうちヒト化モノクローナル抗 C5 中和抗体エクリズマブは PNH および aHUS、MG における有効性が確認され、国内でも保険適用となった。エクリズマブは SLE の促進因子である終末経路の活性化を抑える一方、防御因子である古典経路の活性化には影響を及ぼさないため、SLE に対する有効性が期待される。SLE のモデルマウスである NZBW/F1 マウスでは抗 C5 抗体の投与により、腎炎が改善し、生存期間も延長したと報告されている²⁴⁾。

海外では SLE24 例を対象に臨床試験が行われた。エクリズマブ 0.1~8mg/kg の単回投与にて、重篤な有害事象は認めず、8mg/kg 投与群では 10 日間にわたり、CH50 をベースラインから 80%以上抑制出来た。しかしながら、臨床症状やパラメータに大きな改善は認められなかった²⁵⁾ため、その後 SLE 単独に対するエクリズマブの臨床試験は施行されていない。

一方、SLE に合併した血栓性微小血管障害に対するエクリズマブの有効性が報告されている²⁶⁾。

C5a 受容体拮抗剤は血管炎に対して有効性が報告されているが²⁷⁾、動物モデルではループス腎炎や中枢神経ループスに対して有効である事が示されており SLE への臨床応用が期待される²⁸⁾。

7. おわりに

SLE は病態形成において補体系が大きく関与する代表的自己免疫疾患である。SLE において補体系は活性化による組織障害の促進作用とアポトーシ

ス細胞の処理や IFN- α の産生抑制などの保護的な作用という二面性を持っており、これらを理解した上で診療を行うが必要である。今後 SLE においても補体系を標的とした治療法の開発と臨床応用が期待される。

[利益相反]

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

[文献]

- 1) Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 384:1878-1888 (2014)
- 2) Stegert M, Bock M, Trendelenburg M. Clinical presentation of human C1q deficiency: How much of a lupus? *Mol Immunol* 67: 3-11 (2015)
- 3) Lintner KE, Wu YL, Yang Y, Spencer CH, Hauptmann G, Hebert LA, Atkinson JP, Yu CY. Early Components of the Complement Classical Activation Pathway in Human Systemic Autoimmune Diseases. *Front Immunol* 7: 36 (2016)
- 4) Leffler J, Bengtsson AA, Blom AM. The complement system in systemic lupus erythematosus: an update. *Ann Rheum Dis* 73:1601-1606 (2014)
- 5) Yang Y, Chung EK, Wu YL, Savelli SL, Nagaraja HN, Zhou B, Hebert M, Jones KN, Shu Y, Kitzmiller K, Blanchong CA, McBride KL, Higgins GC, Rennebohm RM, Rice RR, Hackshaw KV, Roubey RA, Grossman JM, Tsao BP, Birmingham DJ, Rovin BH, Hebert

- LA, Yu CY. Gene copy-number variation and associated polymorphisms of complement component C4 in human systemic lupus erythematosus (SLE): low copy number is a risk factor for and high copy number is a protective factor against SLE susceptibility in European Americans. *Am J Hum Genet* 80: 1037-1054 (2007)
- 6) Jonsson G, Sjöholm AG, Truedsson L, Bengtsson AA, Braconier JH, Sturfelt G. 2007. Rheumatological manifestations, organ damage and autoimmunity in hereditary C2 deficiency. *Rheumatology* 46: 1133-1139 (2007)
 - 7) Pettigrew HD, Teuber SS, Gershwin ME. Clinical significance of complement deficiencies. *Ann NY Acad Sci* 1173: 108-123 (2009)
 - 8) Watanabe H, Garnier G, Circolo A, Wetsel RA, Ruiz P, Holers VM, Boackle SA, Colten HR, Gilkeson GS. Modulation of renal disease in MRL/lpr mice genetically deficient in the alternative complement pathway factor B. *J Immunol* 164: 786-794 (2000)
 - 9) Elliott MK, Jarmi T, Ruiz P, Xu Y, Holers VM, Gilkeson GS. Effects of complement factor D deficiency on the renal disease of MRL/lpr mice. *Kidney Int* 65: 129-138 (2004)
 - 10) Bryan AR, Wu EY. Complement deficiencies in systemic lupus erythematosus. *Curr Allergy Asthma Rep* 14: 448 (2014)
 - 11) Horiuchi T, Tsukamoto H, Morita C, Sawabe T, Harashima S, Nakashima H, Miyahara H, Hashimura C, Kondo M. Mannose binding lectin (MBL) gene mutation is not a risk factor for systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA) in Japanese. *Genes Immun* 1: 464-466 (2000)
 - 12) Lee YH, Witte T, Momot T, Schmidt RE, Kaufman KM, Harley JB, Sestak AL. The mannose-binding lectin gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus: two case-control studies and a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 52: 3966-3974 (2005)
 - 13) Pickering MC, Macor P, Fish J, Durigutto P, Bossi F, Petry F, Botto M, Tedesco F. Complement C1q and C8beta deficiency in an individual with recurrent bacterial meningitis and adult-onset systemic lupus erythematosus-like illness. *Rheumatology* 47: 1588-1589 (2008)
 - 14) Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med* 344:1140-1144 (2001)
 - 15) Chatterjee P, Agyemang AF, Alimzhanov MB, Degn S, Tsiftoglou SA, Alicot E, Jones SA, Ma M, Carroll MC. Complement C4 maintains peripheral B-cell tolerance in a myeloid cell dependent manner. *Eur J Immunol* 43: 2441-2450 (2013)
 - 16) Son M, Santiago-Schwarz F, Al-Abed Y, Diamond B. C1q limits dendritic cell differentiation and activation by engaging LAIR-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109: E3160-3167 (2012)
 - 17) Sato N, Ohsawa I, Nagamachi S, Ishii M, Kusaba G, Inoshita H, Toki A, Horikoshi S, Ohi H, Matsushita M, Tomino Y. Significance of glomerular activation of the alternative

- pathway and lectin pathway in lupus nephritis. *Lupus* 20: 1378-1386 (2011)
- 18) Machida T, Sakamoto N, Ishida Y, Takahashi M, Fujita T, Sekine H. Essential roles for mannose-binding lectin-associated serine protease-1/3 in the development of lupus-like glomerulonephritis in MRL/lpr mice. *Front Immunol* 9: 1191 (2018).
 - 19) Pickering MC, Botto M. Are anti-C1q antibodies different from other SLE autoantibodies? *Nat Rev Rheumatol* 6:490-493 (2010)
 - 20) Arora V, Verma J, Dutta R, Marwah V, Kumar A, Das N. Reduced complement receptor 1 (CR1, CD35) transcription in systemic lupus erythematosus. *Mol Immunol* 41: 449-456 (2004)
 - 21) Andersen T, Munthe-Fog L, Garred P, Jacobsen S. Serum levels of ficolin-3 (Hakata antigen) in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 36: 757-759 (2009)
 - 22) 堀内孝彦, 塚本浩. 膠原病検査の進歩と病態解明 補体. 日内会誌 87: 2427-2433 (1998)
 - 23) Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, Bruce IN, Isenberg D, Wallace DJ, Nived O, Sturfelt G, Ramsey-Goldman R, Bae SC, Hanly JG, Sanchez-Guerrero J, Clarke A, Aranow C, Manzi S, Urowitz M, Gladman D, Kalunian K, Costner M, Werth VP, Zoma A, Bernatsky S, Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Jacobsen S, Buyon JP, Maddison P, Dooley MA, van Vollenhoven RF, Ginzler E, Stoll T, Peschken C, Jorizzo JL, Callen JP, Lim SS, Fessler BJ, Inanc M, Kamen DL, Rahman A, Steinsson K, Franks AG, Jr., Sigler L, Hameed S, Fang H, Pham N, Brey R, Weisman MH, McGwin G, Jr., Magder LS. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 64: 2677-2686 (2012)
 - 24) Wang Y, Hu Q, Madri JA, Rollins SA, Chodera A, Matis LA. Amelioration of lupus-like autoimmune disease in NZB/WF1 mice after treatment with a blocking monoclonal antibody specific for complement component C5. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 8563-8568 (1996)
 - 25) Barilla-Labarca ML, Toder K, Furie R. Targeting the complement system in systemic lupus erythematosus and other diseases. *Clin Immunol* 148:313-321 (2013)
 - 26) de Holanda MI, Porto LC, Wagner T, Christiani LF, Palma LMP. Use of eculizumab in a systemic lupus erythemathosus patient presenting thrombotic microangiopathy and heterozygous deletion in CFHR1-CFHR3. A case report and systematic review. *Clin Rheumatol* 36: 2859-2867 (2017)
 - 27) Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, Burst V, Grundmann F, Jadoul M, Szombati I, Tesar V, Segelmark M, Potarca A, Schall TJ, Bekker P, Group CS. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-

Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 28:
2756-2767 (2017)

- 28) Jacob A, Hack B, Bai T, Brorson JR, Quigg
RJ, Alexander JJ. Inhibition of C5a receptor
alleviates experimental CNS lupus. *J*
Neuroimmunol 221: 46-52 (2010)

日本補体学会における、補体検査系 10 項目の構築とそれらの基準値策定

大谷 克城^{1,4)}、井上 徳光^{3,4)}、日高 義彦^{3,4)}、若宮 伸隆^{2,4)}

¹⁾酪農学園大学 農食環境学群 食と健康学類 栄養生理学研究室、²⁾医学・生理学研究室、

³⁾和歌山県立医科大学 医学部 分子遺伝学講座、⁴⁾日本補体学会

The analysis of complement factors and activation markers in normal Japanese individuals

Ohtani Katsuki^{1,4)}, Hidaka Yoshihiko^{3,4)}, Inoue Norimitsu^{3,4)}, Wakamiya Nobutaka^{2,4)}

¹⁾Department of Clinical Nutrition, ²⁾Department of Medicine and Physiology, Rakuno Gakuen University, ³⁾Department of Molecular Genetics, Wakayama Medical University,

⁴⁾The Japanese Association for Complement Research

[要約]

日本補体学会では、「新しい補体検査システムの構築による補体関連疾患の包括的登録と治療指針確立」を 2014 年に決議し、補体検査の構築と補体関連疾患のレジストリー構築を開始した。本論文では、10 項目（①補体の機能解析：CH50、②補体因子：C3、C4、③補体制御因子：CFH、CFI、C1 インヒビター活性、④補体活性化物：Ba, sC5b-9、C5a、⑤補体に対する自己抗体：Anti-CFH IgG）の補体検査系構築の概要と、それらの基準値の作成を試みたことを報告する。

[はじめに]

補体は、抗体の働きを補助する血清タンパク質として 100 年以上前に発見された。補体系の特徴は、補体の主な成分である補体成分 1～9 (C1～9) が中心となり、タンパク質分解により断片化され次の活性化反応を呼び込むカスケード反応を引き起こすことである。その他の補体関連因子としては、B 因子、D 因子などを含めた約 20 種類のタンパク質、8 種類の液性調節因子 (I 因子、H 因子、C4 結合タンパク質 (C4 binding protein: C4bp)、C1 インヒビター (C1-INH)、properdin、C3a/C5a インヒビター、ビトロネクチン、クラスタリン)、細胞膜上に存在する

調節因子 (CR1、MCP(CD46)、DAF(CD55)、CD59、トロンボモジュリン(THB)) と補体レセプター (C1qR、C3aR、C5aR1、C5aR2、CR1、CR2、CR3、CR4) などがあり、これらの分子が構成する複雑な反応系を補体系と呼んでいる (表 1、2) ¹⁻³⁾。

補体は、生物の進化の過程で、3 つの活性化経路を有するようになった。歴史的には最初に発見されたが、生物学的にはもっとも進化型である、抗体により発動される古典経路 (CP)、加水分解により低レベルで常時活性化が起こり発動される第 2 経路 (AP)、レクチンにより発動されるレクチン経路 (LP) の 3 つが存在する (図 1) ^{1,3)}。第 2 経路は、古典経路やレクチン経路による補体活性化の過程に組み込まれ、増幅ループ (amplification loop) と呼ばれる連続した補体活性化の増幅を引き起こし、外来由来の微生物や体内でできた異物をより効率よく排除する。

補体系の検査としては、個々の補体タンパク質を測定する検査と、補体系の活性化を測定する 2 種類の検査系が主に構築されてきた ⁴⁾。その後、補体の活性化物質や、補体制御因子の自己抗体を測定することが可能となり、現在までに多くの検査法が生み出されている ⁵⁾。補体検査は、以前日本でも、C1～C9 の全補体成分タンパク質の定量検査ができる時

表 1. 補体系タンパク質

	成分の略号	分子量 (kDa)	血漿中濃度 (μg/mL)
古典経路	C1q	460	180
	C1r	83	50
	C1s	83	50
	C4	205	600
	C2	102	25
レクチン経路	MBL	400~600	1
	Ficolin	400~600	25
	CL-LK		0.34
	MASP1	97	6
	MASP2	83	0.5
	MASP3	100	5
第2経路	B因子	90	300
	D因子	24	1~2
	プロパージン	159	25
各経路共通	C3	185	1200
	C5	190	75
	C6	120	60
	C7	110	50
	C8	150	80
	C9	71	60
主な制御因子	C1インヒビター	105	275
	I因子	88	35
	H因子	150	500
	C4bp	600	250

表 2. 補体制御因子と補体レセプター

	分子名称	機 能
液性補体制御因子	I因子	コファクター存在下C3b, C4bの分解
	H因子	I因子のコファクター、C3転換酵素C3bBbからBb解離
	C4bp	I因子のコファクター、C3転換酵素の解離
	C1インヒビター	C1r、C1s、MASP1、MASP2の不活化
	プロパージン	C3転換酵素C3bBbに結合し酵素活性安定化
	ビトロネクチン(S蛋白)	C5b-9不活化
	クラスタリン	C5b-9不活化
	C3a/C5aインヒビター	C3a、C5aの分解
膜性補体制御因子	MCP (CD46)	I因子のコファクター
	DAF (CD55)	C3転換酵素の解離
	CD59	自己細胞上でのTCC形成阻害
	CR1 (CD35)	I因子のコファクター、C3転換酵素C4b2aの解離
補体レセプター	CR1 (CD35)	C3b、C4bレセプター、貪食、免疫複合体の輸送
	CR2 (CD21)	C3d、C3dgレセプター、B細胞活性化
	CR3 (CD11b/CD18, Mac-1)	iC3bレセプター、貪食、細胞接着
	CR4 (CD11c/CD18)	iC3bレセプター、貪食、細胞接着
	C3aR	C3aレセプター、血管透過性亢進、白血球遊走
	C5aR (CD88)	C5aレセプター、化学伝達物質の放出
	C1qR	C1qのコラーゲン様ドメインに結合するcC1qRと球状ドメインに結合するgC1qRが存在、貪食

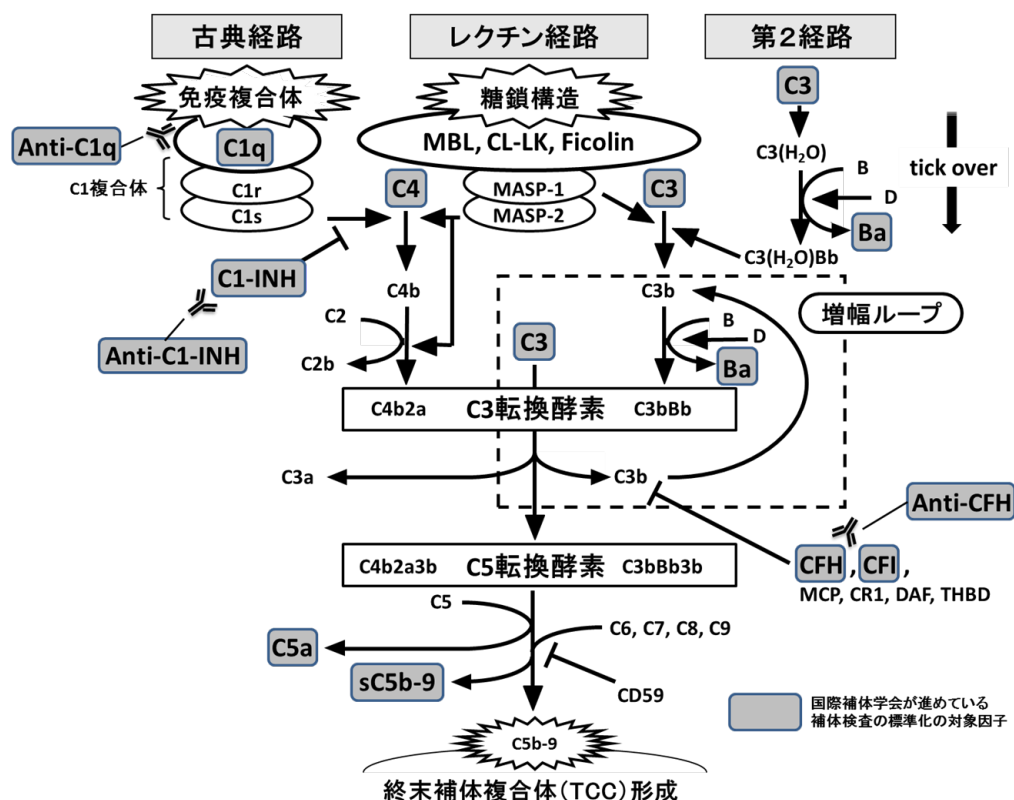


図1. 補体系の活性化経路と補体検査の標準化の対象因子

代があったが、現在、補体関連疾患が疑われる際の検査として C3, C4, CH50, C1 インヒビター活性などの測定系のみが臨床で利用されている。実際、aHUS（非典型溶血性尿毒症症候群）や HAE（遺伝性血管性浮腫）などの補体関連疾患に対して、通常の C3, C4, CH50 の検査では、これらの補体関連疾患の局所の補体活性化の程度を十分に把握できない^{6,7)}。つまり、抗補体薬が利用できる環境になったにもかかわらず、適正な投与時期を見極めるための検査が存在せず、新規の検査法の開発が喫緊の課題となっている。そこで、日本補体学会理事会では、「新しい補体検査システムの構築による補体関連疾患の

包括的登録と治療指針確立」を掲げたプロジェクトを 2014 年に決議し、1) 血液等を用いる補体因子及び補体機能測定検査、2) 補体関連遺伝子検査、の 2 つの補体検査系の構築を開始した (<http://square.umin.ac.jp/compl/compl-examination/>)⁸⁾。国際補体学会 (ICS) においては、補体検査の国際標準化を目的として、約 20 項目の補体関連検査を提案している (表 3) が⁵⁾、日本補体学会は ICS の取り組みに参加しつつ、その第一段階として、検体採取等の輸送系の構築と以下の 10 項目の補体検査系を日本補体学会センターラボで構築し、それらの基準値の作成を試みた。

表3. ICS が進める標準化補体検査

種類	測定項目
① 補体の機能解析	CH50(古典経路)・AH50(第2経路)・レクチン経路
② 補体因子	C3・C4・C1q
③ 補体制御因子	CFH・CFI・C1インヒビター活性・C1インヒビタータンパク質
④ 補体活性化物	C3a・C3dg・Bb(Ba)・(C5a)・sC5b-9
⑤ 補体に対する自己抗体	抗C1q抗体・抗C1インヒビター抗体(G/A/M)・抗CFH抗体・C3Nef

下線は日本補体学会センターラボで構築し、それらの基準値の作成を試みた検査項目

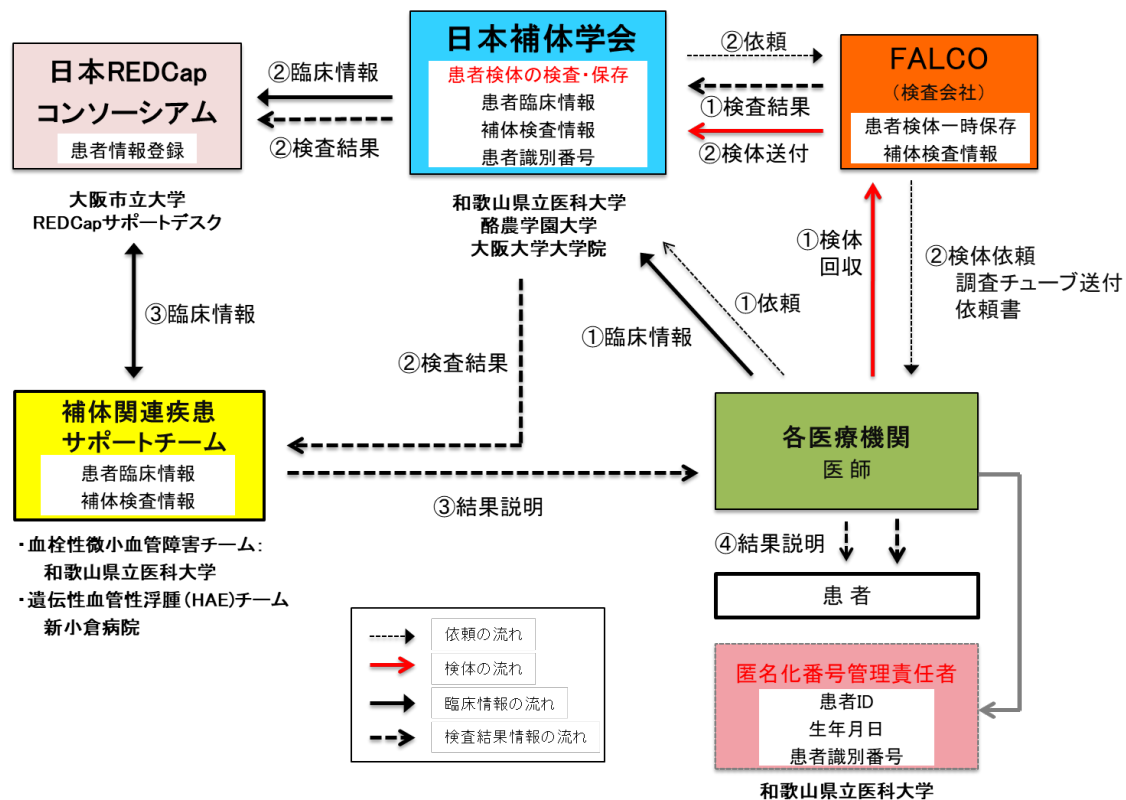


図 2. 補体検査の流れ

- ① 補体の機能解析：CH50
- ② 補体因子：C3, C4
- ③ 補体制御因子：CFH, CFI, C1 インヒビター活性
- ④ 補体活性化物：Ba, sC5b-9, C5a
- ⑤ 補体に対する自己抗体：Anti-CFH IgG

[対象と方法]

日本補体学会における「新しい補体検査システムの構築による補体関連疾患の包括的登録と治療指針確立」の全体研究計画書は、2015 年旭川医科大学倫理委員会に申請され承認された（旭川医科大学倫理委員会承認番号：14151）。その後、いくつかの変遷をへて、現在は図 2 のように、複数の機関にて、血液は採取、輸送、管理、保存されている（図 2：補体検査の流れ）。補体検査では、血液は補体の活性化を抑制することが重要な鍵になるので、血液の採取とその輸送、管理、保存について説明する。

まず、健常者の血液採取を行うそれぞれの各医療

機関で、倫理委員会の承認を得る。承認の後、補体検査用チューブが FALCO（検査会社）より送付され、そのチューブを用いて健常人からの検体採取を行った。血液は、血漿としては、EDTA-2Na もしくはクエン酸入りの採血管にて採取し、採血後ただちに 3000 回転/5 分間遠心を行い、分離した。血漿サンプルは、ただちにドライアイス包埋にて FALCO（検査会社）へ輸送され、その後、血液タンパク質測定センターラボである酪農学園大学で、さらに小さなチューブに分注し、酪農学園大学と和歌山県立医科大学の 2 か所で、検査測定時まで同じ型の超低温冷凍庫にて -80°C で管理・凍結保存を行った。

健康成人 70 名の血液を用いて、10 項目（補体の機能解析：CH50、補体因子：C3, C4、補体制御因子：CFH, CFI, C1 インヒビター活性、補体活性化物：Ba, sC5b-9, C5a、補体に対する自己抗体：Anti-CFH IgG）の補体検査を行った。補体検査としては、CH50 は、ワンポイント CH50「生研」（デンカ生研株式会社）、C3, C4 定量は、N-アッセイ TIA



図 3. 安定性・再現性試験

C3-SH ニットーボー, N-アッセイ TIA C4-SH ニットーボー (ニットーボーメディカル株式会社), CFI, CFH, anti-CFH IgG は、CFI (Human) ELISA Kit, CFH (Human) ELISA Kit, CFH IgG ELISA Kit (Avnova 社)、Ba, sC5b-9, C5a は MicroVue Ba EIA Kit, MicroVue sC5b-9 Plus EIA Kit, MicroVue C5a EIA Kit (Quidel 社)、C1 インヒビター活性は、ベリクローム C1-インアクチベーター (シスメックス株式会社) を用いて、それぞれのマニュアルに沿って、測定を行った (表 3)。

安定性試験や再現性試験では、もっとも影響を受けやすいと考えられる補体活性化物の終末産物である sC5b-9 検査を用いて試験を行った (図 3)。つまり、補体検査サンプル運搬における検体の補体活性化の変化や検体の凍結融解や分注作業による活性化の変化、さらに検査作業自体の信頼性や再現性を確認する目的で、5 人分の血清と血漿を用いて、5 回の凍結・融解負荷試験を行い、各血清と血漿サンプルについて sC5b-9 の測定を行った。

統計解析：各群の平均値の検定には、Student's t

test または analysis of variance (ANOVA) と Student-Newman-Keul's test を用いた。P<0.05 をもって、有意差ありとした。成績は、平均値±SD (標準偏差) で示した。

[結果]

5 人の血清と血漿についての sC5b-9 検査における安定性試験では

(図 4)、血清では、サンプル No.43 は凍結融解の回数が増えるにしたがって、sC5b-9 値の上昇が認められたが、それ以外の 4 検体では、5 回の凍結融解では顕著な上昇は認められなかった。さらに、血漿では、5 回の凍結・融解負荷試験において、血清ほどの変化は認められなかった。また、5 人の血漿の各測定値においても、全体に大きなバラツキは認めず、検査自体の再現性は非常に高いと考えられた。

健康成人の 70 名の血液を用いた、表 3 の 10 項目における補体検査測定では、健康人の集団は、年齢 26 歳から 75 歳 (平均 45.2 歳) であり、男女比は、35:35 (それぞれ平均 44.7 歳と 45.7 歳) であった。最初に 24 名分の測定で、各測定の分布を見た (図 5)。24 名の C3, C4, CH50 は、ほぼ正規分布を示し、平均値±2SD の範囲に収束されていることが認められた。そこで、中央値から 95% の範囲とした、各検査の基準値を策定した。さらに、その後 46 名分を追加測定し、同様の方法で 70 名における基準値を策定した (表 4)。本方法で採取後、輸送、保存された

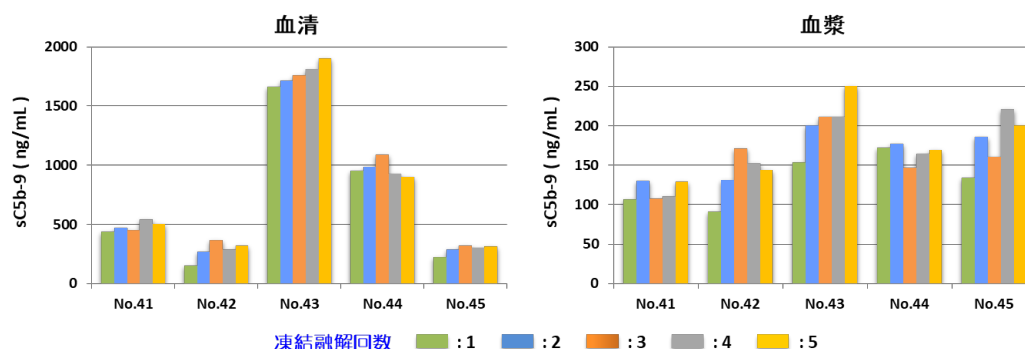


図 4. 安定試験の結果

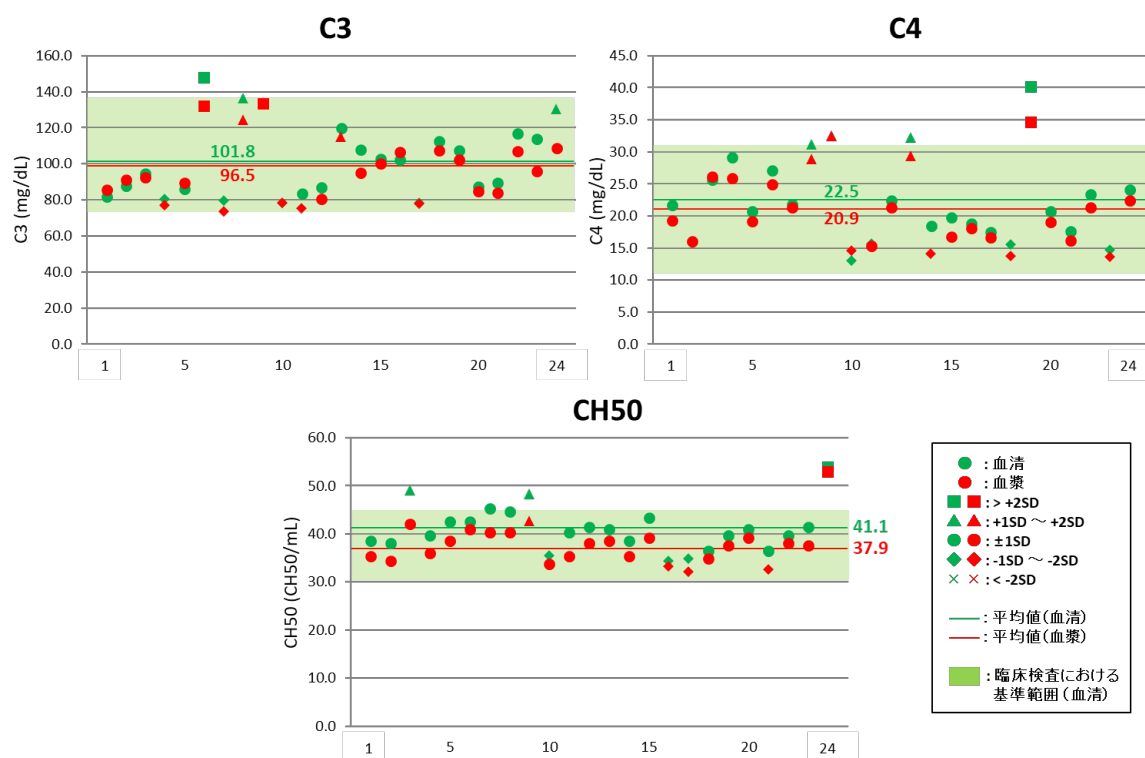


図 5. C3, C4, CH50 のばらつき度

血液サンプルにおいて、C3, C4, CH50 では、血清と血漿における基準値の差異はほとんど認められなかった。また、補体活性化制御因子である CFH, anti-CFH IgG についても、大きな差異はなかったが、CFI は、血清と血漿で大きく差があった。これは、血清では、補体活性化がおこり補体の消費によって減少したのではないかと考えられた。一方、補体活性化分解物である Ba, sC5b-9, C5a については、

血清と比較して EDTA-2N 血漿において、有意に低値を認めた。この原因としては、血漿中に補体活性化制御因子が多く残っていることで活性化が制御されていることや、さらに EDTA-2Na の添加により Ca イオンの機能が抑制されて、補体活性化が血清に比較してより抑制されている可能性が考えられた。

表 4. 基準値

		血清		血漿	
		n = 24	n = 70	n = 24	n = 70
sC5b-9	ng/ml	148.0 - 1243.6	181.0 - 1265.8	37.0 - 260.6	58.4 - 311.2
Ba	ng/ml	419.6 - 1714.0	438.1 - 1545.7	275.6 - 685.2	245.5 - 648.7
CFH	μg/ml	285.9 - 710.7	237.7 - 662.9	229.8 - 714.6	209.9 - 654.3
anti-CFH IgG	AU/ml	393.9 - 1069.0	393.9 - 1476.4	393.9 - 1183.0	393.9 - 1438.5
C5a	ng/ml	0.50 - 32.33	1.25 - 27.33	0.20 - 15.62	0.20 - 14.22
C3	mg/dL	60.4 - 143.2	61.6 - 138.8	61.3 - 131.7	60.8 - 130.0
C4	mg/dL	9.1 - 35.9	11.0 - 35.0	8.7 - 33.1	10.8 - 33.2
CH50	CH50/ml	31.7 - 50.5	32.4 - 49.6	31.2 - 43.2	31.3 - 44.5
CFI	μg/ml	28.8 - 55.6	11.2 - 41.6	72.0 - 139.2	44.7 - 202.7
C1-inhibitor (activity)	%			77.6 - 144.0	79.1 - 139.5

[考察]

日常の診療で利用される主な補体検査は、血漿もしくは血清における C3, C4, CH50 の 3 つである。臨床現場では、これらの測定値から、どの補体系が活性化され、どんな疾患が関与するかを即座に判断することが必要になる。「補体異常解析のフローチャート」は、北野らによるものが多く利用されているが、関根らはさらに発展させて「補体値からみた診断のためのフローチャート」を作成している⁹⁻¹¹⁾。しかしながら、これらのフローチャートを用いても、補体制御系因子の遺伝子異常に由来する aHUS や HAE などの補体関連疾患では、局所の異常補体活性化のために、C3, C4, CH50 の測定値はあまり顕著な変化はしない¹¹⁾。その後、これらの補体制御系因子を直接測定してみると、当該補体タンパク質の機能不全であり、タンパク質濃度の低下が顕著でないことが報告された。これらの疾患では、補体制御因子の量的な測定よりは、補体制御系の機能不全でおこる補体活性化に付随した、補体活性化分解物の検査が理に適っていると考えられる。特に、aHUS では、第 2 経路の活性化分解物 Bb (Ba) や、Terminal complement complex (TCC) 形成を示唆する sC5b-9, C5a などが有用であるとする検査結果が報告されている^{12, 13)}。また、補体制御系因子 (CFH や MCP) に対する自己抗体が高値になると、抗体により補体制御系の機能が抑制され、補体活性化が亢進する可能性がある¹⁴⁾。aHUS では、これら制御因子の自己抗体値が低下すると疾患の病状が軽快する報告もあり、これら自己抗体の定量検査も重要な検査項目とみなされるようになっている。

従来から、日本人における補体因子については、特に補体後期成分 (C7-9) の欠損症や特徴的な MBL の遺伝子多型が報告されている^{15, 16)}。このように、欧米人とアジア人は補体因子の血中濃度や補体活性化のレベルが一部で異なることが予想される。そこで、日本における世界標準の補体検査の必要性が出てくる。世界標準の補体検査のなかで、今回は、重

要な 10 項目について日本人における一次基準値 (70 名) を策定した。現在 70 名での基準値であるが、例数が多いとさらに、基準値の値が正確なものになると考えられるので、今後さらに人数を増やした基準値を策定することを計画している。従来健常人においては、通常の C3, C4, CH50 については、性別、年齢などの影響はあまり受けないと考えられているが、妊娠などは、斎藤らによると補体因子の上昇を認めた報告がある¹⁷⁾。妊娠に関しても、世界標準の補体検査の項目について、基準値の策定をすることが、妊娠に関与する補体関連疾患の評価の際には必要になると考えられる。

補体検査については、一般の血液検査とは異なり、その輸送・管理が非常に重要である。通常、補体検査用の血液は、できる限り速やかに血漿に分離後凍結し、ドライアイスでの輸送が求められる。つまり、補体は常温では速やかに活性化する可能性があるため、特に補体活性化分解物の測定では、その検査値については血漿分離までの時間や温度条件、さらに輸送に注意が必要であることが推測できる。Zhang らは、aHUS や C3 腎症の補体検査に対して、血液検体の輸送条件に補体因子定量や補体検査がどのくらい影響を受けるのか、前向き試験を全米で行った¹⁸⁾。その結果、C3, C4, C5, CFB, CFH, CFI, プロパーゼンは、輸送に関して比較的安定であるが、CH50 では 5% 程度の低下がおこり、補体活性化分解物については、Ba は 10% 程度増加がおこり、sC5b-9 や C3c に関しては 50% 程度の増加が認められたことを報告している。日本は、商品の輸送や医療検査試料等の輸送に関しても、その確実さと安定性では、世界で高い信頼を得ている。しかしながら、補体検査、とくに、補体活性化分解物等の測定値においては、Smith らの研究結果と本論文の基準値を踏まえて、一定の配慮をもって評価することが重要であると考えている。このような補体検査の脆弱性を考慮して、各国では血液サンプルをそれぞれの国や地域のセンターラボへ、最大限の慎重さをもって輸送し、

集中的な補体検査体制を組むことが行われている¹⁹⁾。しかし、このような検査管理体制にも大きな欠陥が見逃されている。現在ほとんどの検査ラボでは、 -80°C の超低温冷凍庫が整備され、血漿についても本冷凍庫で保存されている。しかし、Morgan らによると、 -80°C の超低温冷凍庫では、血漿に関して6 - 10 年間の保存は、血液の補体活性化の制御に問題があると報告している²⁰⁾。日本補体学会でも、長時間の -80°C の超低温冷凍庫での血漿保存に関し、補体活性化レベルとその安定性について今後検証する必要性を感じている。

近年、新規の補体検査の必要性が高まり、ICSでは、補体検査の標準化会議 External Meeting on Standardization of Complement Measurements を毎年の国際補体会議の際に開催している。2015 年の本会議では、2010 年から始まった外部精度評価 (External Quality Assessment: EQA) 1~5 からの教訓と EQA5 の成果が示された¹⁴⁾。EQA6/2016 からは、各国の参加者が INSTAND 社に検査項目を登録し、ブラインドサンプルが参加者へ送付され、測定値を報告する方法で行われている。それぞれの検査に対しての測定値が、主催者側の基準値の範囲内に収まっていた場合、その評価系が、ある一定期間 (12 か月または 24 か月) 妥当性があるとする証明書 (Certificate) が発行される。各国の補体検査の地域センターラボは、本 EQA に参加し毎年その精度管理を行っている。日本補体学会センターラボも2016 年から、本論文の 10 項目を含む補体検査系について、毎年 EQA に参加し証明書を受けている。今後は、さらに、10 項目以外の補体検査について、順次基準値を策定し、公開することを計画している (<http://square.umin.ac.jp/compl/compl-examination/>)⁸⁾。ぜひ、補体検査に携わる医療関係の皆様には、本基準値を含めて、補体学会の基準値やその他の情報を参考に、補体検査値を評価していただくことを期待する。

[謝辞]

本研究に対して、補体検査の意義、基準値の作り方、補体検査のシステム構築に有益な助言をいただいた、北村肇氏、伊藤喜久氏、和田道彦氏に感謝いたします。本研究は、日本補体学会の委託研究費 (アレクシオンファーマ合同会社及び CSL ベーリング社)、文部科学省科学研究補助金 (大谷克城: 17K08615, 若宮伸隆: 17H04108)、喫煙科学研究財団助成金により行われました。

[利益相反]

本研究に関わる著者の COI 開示を以下に行う。若宮伸隆 講演謝礼 (アレクシオンファーマ合同会社、武田薬品工業株式会社)

[文献]

- 1) 大谷克城. 第3編 感染防御と免疫, 2. 自然免疫. 小熊恵二、堀田博、若宮伸隆編集. シンプル微生物学 改訂第5版. 東京: 南江堂, 92-98 (2018)
- 2) 北村 肇. 第3章 補体制御因子, 第4章 補体レセプター. 補体学入門: 東京学際企画, 45-58 (2010)
- 3) 大谷克城、井上徳光、若宮伸隆. 補体関連検査とその考え方. 腎と透析 83(4): 538-543 (2017)
- 4) 北村 肇. 第11章 補体測定法の種類と意義. 補体学入門. 東京: 学際企画, 146-157 (2010)
- 5) 井上徳光. 補体の病気と検査. FOCUS「補体」シリーズ: 日本補体学会, 40-44 (2018)
- 6) Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Nephrol*. 33(6): 508-530 (2013)
- 7) Gower RG, Busse PJ, Aygören-Pürsün E, Barakat AJ, Caballero T, Davis-Lorton M, Farkas H, Hurewitz DS, Jacobs JS, Johnston DT, Lumry W, Maurer M. Hereditary angioedema caused by c1-esterase inhibitor deficiency: a literature-based analysis and

- clinical commentary on prophylaxis treatment strategies. *World Allergy Organ J.* 4(2 Suppl): S9-S21 (2011)
- 8) 日本補体学会の検査 : <http://square.umin.ac.jp/compl/compl-examination/>
 - 9) 北村肇. 日常の臨床で補体異常をみつけたらどうしたらよいか. 補体学への招待: 補体研究会, 69-79 (2002)
 - 10) 北野悦子, 内堀恵美, 北村肇, 畑中美千代. 神戸常磐大学で測定依頼を受けた各種補体異常について. 補体 51: 4-12 (2014)
 - 11) 関根英治, 大森智子, 町田豪. 補体異常値を示す疾患とそのメカニズム. 補体 52: 14-26 (2015)
 - 12) Cataland SR, Holers VM, Geyer S, Yang S, Wu HM. Biomarkers of terminal complement activation confirm the diagnosis of aHUS and differentiate aHUS from TTP. *Blood* 123(24): 3733-3738 (2014)
 - 13) Cofield R, Kukreja A, Bedard K, Yan Y, Mickle AP, Ogawa M, Bedrosian CL, Faas SJ. Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS. *Blood* 125(21): 3253-3262 (2015)
 - 14) Prohászka Z, Nilsson B, Frazer-Abel A, Kirschfink M. Complement analysis 2016: Clinical indications, laboratory diagnostics and quality control. *Immunobiology.* 221(11): 1247-1258 (2016)
 - 15) Inai S, Kitamura H, Hiramatsu S, Nagaki K. Deficiency of the ninth component of complement in man. *J Clin Lab Immunol.* 2(1): 85-87 (1979)
 - 16) 芥子 宏行, 大谷 克城, 坂本 隆志, 岸 雄一郎, 荒木 宏昌, 鈴木 定彦, 若宮 伸隆. 日本人における MBL (mannan-binding lectin) 遺伝子変異と血中濃度の検討. 医学の歩み 194: 957-958 (2000)
 - 17) 斎藤 滋, 中西 彰, 一条 元彦. 正常妊娠及び流産における補体系及び血中免疫複合体の変動. 日本産科婦人科学会雑誌(0300-9165) 35(11): 1981-1990 (1983)
 - 18) Zhang Y, May KS, Shao D, Keenan A, Nester CM, Smith RJH. Recommendations on biomarker analysis for alternative pathway-mediated renal diseases. XXVIth Int. Complement Workshop, late breaking abstracts 51 (2016)
 - 19) Prohászka Z, Kirschfink M, Frazer-Abel A. Complement analysis in the era of targeted therapeutics. *Mol Immunol.* 102: 84-88 (2018)
 - 20) Morgan AR, O'Hagan C, Touchard S, Lovestone S, Morgan BP. Effects of freezer storage time on levels of complement biomarkers. *BMC Res Notes.* 10(1): 559 (2017)

The analysis of complement factors and activation markers in normal Japanese individuals

Katsuki Ohtani, Norimitsu Inoue, Yoshihiko Hidaka, Nobutaka Wakamiya

The Japanese Complement Research Association has resolved in 2014 to establish comprehensive registration and treatment guidelines for complement-related diseases by constructing several new complement examinations, and is working to build complement examinations and to build a registry for complement-related diseases. As the first step of this complement examination, in this paper, the examination system of 10 items (①Function analysis: CH50, ②Complement factors: C3, C4, ③Complement regulators: CFH, CFI, C1-inhibitor (activity), ④Activation products: Ba, sC5b-9, C5a, ⑤Anti-CFH IgG) has been constructed and we report to create the reference values for an individual complement analysis system.

Key words: complement factor, complement system, complement related-diseases, complement examinations

第 17 回 European Meeting on Complement in Human Disease EMCHD 2019 参加報告

金 恒秀

ペンシルバニア大学 薬理学講座

名古屋大学大学院医学系研究科 腎臓内科

Report of The 17th European Meeting on Complement in Human Disease (EMCHD 2019)

Hangsoo Kim

Department of Pharmacology, University of Pennsylvania

Department of Nephrology, Nagoya University Graduate School of Medicine

名古屋大学腎臓内科から現在ペンシルバニア大学 Song 教授のラボに留学中の金と申します。今回スペインのマドリッドで開催されました EMCHD2019 に参加しましたので報告します。

学会報告の前に少しでも自己紹介させていただきます。名古屋大学医学部を平成 13 年に卒業し、臨床業務に 8 年ほど従事した後博士課程に入りました。大学院の時は脂肪由来間葉系幹細胞に関する研究をしており、その際水野先生のご指導の下、補体に関する研究に触れる機会を得ました。早朝から深夜まで実験を行ったり、ライデンやクレタ島での補体学会と一緒に参加したりと、忙しいながらも楽しい日々を過ごさせて頂いたことを記憶しております。卒業後は留学を希望しておりましたので、臨床を行いつつ渡航先を検討しておりました。そして、水野先生からの紹介もあり、Song 教授の研究室に 2016 年夏からお世話になっております。現在 3 年が過ぎ、日本が恋しくなってきた今日この頃です。

さて、EMCHD の参加は 2011 年にライデン以来なのでずいぶん前の話になりますが、日本からの参加はロングフライトで大変だったことを覚えています。今回はアメリカからなので楽かなと昨年の段階では思っておりま



Song 先生と私

したが、実際は今年 8 月末に日本へ家族と帰国しており、アメリカから日本、2 週間開けて時差ボケが収まって来た頃に日本からスペインと当初の予想に反してかなり大変なスケジュールでした。

到着翌日、学会初日に参加したのは Satellite meeting : C3 glomerulopathy です。診断、バイオマーカー、腎移植における C3 腎症の現状、問題点などがまず総論的に述べられ、次に病態の話になり、ここで新たな C3 腎症の mutant mouse model がスペインのグループから紹介されました。これまでのマウスモデルは FH の欠損に起因する Alternative pathway の制御機能破綻を背景にしたものでしたが、今回のモデルは C3 の点変異による gain of function が原因となって発症するというものでした。C3 主体の染色パターンではあるものの、以前のモデルとは異なり沈着部位がメサンギウム領域中心で、今後の詳しい解析、ヒトの病態との関わりなどが明らかにされてくるのが楽しみです。その後は新たな知見ということで、GLOSEN からの免疫抑制療法の効果や臨床における有用なバイオマーカーの検討などが報告されました。個人的には、プログラムにはあった Mayo clinic, Sethi 教授の講演を聞くことができなかった事が残念でした。最後のセッションでは、患者会の代表の方の講演があり、疾患をもつ子供やその家族の声を聞くことができました。臨床の現場からしばらく離れている私にとって、研究を行う意義を再確認でき、今回の学会の中で一番の収穫であると感じております。この satellite meeting は初めて参加したのですが、

基礎研究、臨床研究、患者、製薬会社の人々と C3 腎症を克服するために関わる全ての人が作り上げている meeting ですごく良かったので、次回も必ず参加しようと思っております。

2 日目です。この日最も印象に残ったのは Botto 教授の key note lecture です。タイトルは C1q—Lecture from the past and new insights for the future. Alternative Pathway の話が多い昨今、C1q のまとまった講演を聴くことは私にとって初めてでしたので非常に新鮮かつ興味深かったです。前半は C1q の研究の歴史や、実験モデルでの役割など Classical Pathway の話で、後半は complement pathway 以外との関わりについてでした。ヒトの様々な癌病理組織において C1q の沈着を認めることから、マウス melanoma モデルを用いてその役割を探った研究や、C3 や C5 deficient マウスでは生存期間や腫瘍のサイズに変化はないが、C1q deficient マウスでは改善傾向を認めることから C1q が complement pathway とは関係なく腫瘍の進展に関わることを示した研究など興味深かったです。また、C1q 欠損が SLE の疾病素因となるのは、アポトーシス細胞のクリアランス不良による自己免疫活性化の促進が原因であろうという仮説が以前からあるが、同時に C3 欠損では素因とはならないという点が、この仮説の不十分なところと感じました。このある種の矛盾に対して、C1q の補体古典経路以外の役割に focus し、CD8 陽性細胞の代謝変化を介して C1q が SLE 発症のメカニズムに関与するという説を提唱した研究に関しても話されておりました。講演の最後

は Botto 教授から Alternative pathway ではなく、C1q や classical pathway をもっと研究しましょうよという audience へのお誘いで締めくくられました。長年 focus されてきた研究対象へのこだわりと、他分野での最新の研究結果を取り入れる柔軟性の双方が重要であることが伝わり、非常に勉強になりました。また、talk そのものもテンポが良く、理想的な講演だなあと感じました。この日は他にも、complement-related disease, HAE, structure and function, genetics, animal model に関するセッションなどがありました。

3 日目。この日プログラムで一番興味を持ったのは、David Jayne 教授の keynote lecture, "Complement inhibition in ANCA vasculitis"です。ANCA vasculitis は腎臓内科医である私にとっても馴染みが深い疾患です。C5a レセプター阻害薬である Avacopan が日本でも希少疾病用医薬品に指定されたようであるので、近い将来実際に自分自身が使用する可能性のあることから興味深く拝聴させていただきました。3 日目は、他にも私自身の研究発表も行いました。紙面をお借りして簡単に内容を説明させていただきます。初めに、研究室より以前に publish している、FH の遺伝子点変異から腎臓における thrombotic microangiopathy (TMA)および多臓器の血栓症を引き起こすマウスモデルを別の補体成分遺伝子改変マウスと交配させダブルミュータントマウスを作成しました。その後マウスの phenotype を解析したところ、オリジナルの FH mutant マウスは致死率が 50%ほどあるのですが、ダブルミュータントマウスはその

半分からの致死率でした。しかし、性別で解析をし直すと、雄のマウスはほぼ死ななかったのですが、雌に関してはオリジナルと同等の致死率を示しました。そこで雌に関して臓器変化などを進めたのですが、元々の phenotype である腎臓の TMA 病変や肝臓の血栓症、その他神経症状といった主要なものは消失あるいは非常に軽くなっており死因とは考えられませんでした。そこでさらに詳細に死因を調べていくと腸管に重篤な病変を認めその機序を探ったという話です（投稿準備中）。

4 日目、学会最終日です。この日は午前中だけでしたが、最後のセッションにおいて、intracellular complement に関してパネリストおよび参加者の方々の意見交換が行われました。Intracellular complement という概念が最初に提唱されてから 5-6 年経過したと思われれます。complement の systemic だけでなく、local な産生・活性の役割が見出された際も大きな変化であったと思われますが、いずれも細胞外での現象を捉えたものでした。しかし、今回の Intracellular complement の概念は complement の活性化が細胞内でも起こっており、さらに complement pathway 以外の cell effector system とも相互作用しているという話のようなので、研究対象は細胞内ということでより小さな世界となりますが、complement の役割自体は大きく広がっていくイメージがします。これまでに、complement と TLR、凝固経路、発生や再生など様々な分野との crosstalk が発見されていますが、今後、intracellular complement の

研究を通してさらに新しく予想外の complement の役割が提唱される可能性があります。この比較的新しい概念に対して、学会参加されている補体専門家の人達の立場はどのようなものなのであろうと興味深くこのセッションを聞いておりました。様々な意見が出ておりましたが、全体としては実験データをしっかりと検証する必要がある、論文で公表されていないネガティブデータも提示すべきだといった慎重な意見が多かった印象です。この研究が数年後どのように道を進んでいくのかフォローしていきたいと感じました。

4 日間の日程に沿って内容、感想などを述べてきましたが、ポスターも含めた学会全体を通しては、8 年前のライデンの時のプログラムと見比べてみると、研究テーマが様々な領域に広がっている(crosstalk)、新規の遺伝

子改変モデルが継続的に開発されている、C3 腎症や ANCA vasculitis など臨床のデータが速いスピードで蓄積されているという印象を持ちました。補体研究の流れや知識の update のためにも今後も継続的にこの学会に参加していければ良いと思います。

最後にスペインマドリードの街並みなども少し書き添えたかったのですが、学会当日の深夜に到着、学会中は飛行機疲れなのか体調不良でホテルにこもりきり、学会終了後は翌日にビザ更新のための面接を控えておりましたのですぐに空港にタクシーで移動という事で全く観光しておらず書けませんでした。マドリードでまた開催されることがあるのかどうかは分かりませんが、次回の学会はもう少しゆとりのある日程で参加できることを願います。

～第55回日本補体学会学術集会 優秀賞受賞記念寄稿～

MRL/*lpr* マウスのループス様糸球体腎炎における MASP-1/3 の役割

関根 英治

福島県立医科大学 免疫学講座

Roles of the complement system in the development of lupus-like glomerulonephritis in MRL/*lpr* mice

Hideharu Sekine

Department of Immunology, Fukushima Medical University

1. はじめに

2018年8月北九州市小倉で開催された第55回日本補体学会学術集会での筆者の演題「MRL/*lpr* マウスのループス様糸球体腎炎における MASP-1/3 の役割」に対して、日本補体学会より優秀賞を賜りました。これまで本研究に携わっていただきました多くの関係者の皆様に厚く御礼申し上げますとともに、今後とも補体関連疾患の病態機構の解明に努めて参りたいと思います。この誌面をお借りして、受賞演題の研究に至るまでの背景を述べさせていただきます。

2. SLE のモデル動物「MRL/*lpr* マウス」

本研究で用いられた MRL/*lpr* マウスとは、自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス(SLE)のモデル動物として広く用いられている動物です。SLE につきましては、本誌他頁の塚本浩氏の総説に詳しく掲載されておりますので、そちらをご参照頂きたいと思います。MRL/*lpr* マウスは、1978 年に米国 Jackson 研究所の Murphy らにより、LG、AKR、C57BL/6、C3H の計 4 系統の交雑を経て近交系として確立されました¹⁾。このマウスではリンパ球の著しい増殖がみられ、その原因遺伝子は当初 *lpr*

(*lymphoproliferation*) 遺伝子と命名されました。

後に *lpr* 遺伝子は *Fas* 遺伝子と同一であることが証明されています²⁾。従いまして、MRL/*lpr* マウスは *Fas* 遺伝子の突然変異を原因とする自己免疫性リンパ増殖症候群(autoimmune lymphoproliferative syndrome; ALPS)のモデル動物としても用いられています。MRL/*lpr* マウスが全身性自己免疫疾患の SLE のモデル動物として用いられる理由は、*Fas* 遺伝子に突然変異があるからではなく、SLE の疾患特異的自己抗体である抗 dsDNA 抗体や抗 Sm 抗体をはじめ、多彩な自己抗体が自発的に産生されるからです。また、これらの自己抗体によって形成された抗原抗体複合体が、血管壁や糸球体などの組織に沈着し、古典経路から開始される補体系の活性化により、SLE でみられるものと類似した臓器障害が引き起こされることも重要な根拠です。このマウスの腎障害の形成には補体系が大きく関与していますが、糸球体への抗原抗体複合体の沈着により、好中球やメサングウム細胞などが Fc 受容体を介して直接活性化され、病態形成に関与していることも指摘されています。また、血小板の凝集や凝固系の活性化に伴う血管内皮の障害など、ループス様糸球体腎炎の病態形成には複雑な階層構造が存在します。

3. MRL/lprマウスの腎障害と補体

1) C3欠損 MRL/lprマウスの腎障害

筆者のこれまでの研究歴を述べさせていただきます。筆者は1993年に福島県立医科大学を卒業後、同大学名誉教授の粕川禮司先生が主催する第二内科学講座(現リウマチ膠原病内科)に大学院生として入局しました。研究テーマは、脊索動物のホヤでレクチン経路の認識分子の同定を行うことで、同大学第二生化学講座(現免疫学講座)で藤田禎三先生に指導して頂きました。研究の結果、MBLの原型とも言えるGlucose-binding lectin(GBL)を同定し、生物進化上、古典経路に先んじてレクチン経路が出現したことを証明することができました³⁾。それ以上に私にとって意義が大きかったことは、藤田先生から補体学の薫陶を受けることができたことです。大学院修了後、臨床研修2年目の1999年に、SLEの大家であるGary Gilkeson教授が主催する米国サウスカロライナ医科大学のリウマチ・免疫学部門に留学するチャンスが巡って来ました。先にそこに留学していた医局の先輩の渡辺浩志先生が、B因子ノックアウトのMRL/lprマウスで糸球体腎炎が改善することを報告し⁴⁾、私はその後釜としての留学でした。それまでループス腎炎のメカニズムは、古典経路の活性化がメインとなって引き起こされるという考え方が主流でしたが、渡辺先生の報告は、第二経路の活性化の貢献度も大きいのではないかという考え方へのターニングポイントになりました。もしそうであれば、C3の活性化を抑制すれば腎炎が改善するはずとの考えから、留学先で私に与えられた最初の研究テーマは、C3ノックアウトのMRL/lprマウスの解析でした。結果は意外にも、野生型よりC3ノックアウトのMRL/lprマウスの方が、糸球体障害の指標となるタンパク尿が悪化するというもので

した⁵⁾。その原因を詳しく調べてみると、糸球体へのIgG(抗原抗体複合体)の沈着量は、野生型よりC3ノックアウトのMRL/lprマウスの方が多いということが判明しました。その理由として、C3ノックアウトのMRL/lprマウスでは、C3による免疫複合体の可溶化作用が失われたために、糸球体で目詰まりを起こし、結果的に糸球体障害が強く発現されたことが推測されました。つまりC3は、炎症を引き起こすという増悪因子としての側面と、免疫複合体を可溶化し生体内からのクリアランスを促すという良性因子としての側面を有するということになります。その当時の1998年にはMarina Botto氏が、C1qノックアウトマウスでは糸球体にアポトーシス小体が多量に沈着し、血清中の抗核抗体が高値になるという衝撃的な論文をnature genetics誌で報告していました⁶⁾。C3ノックアウトのMRL/lprマウスの解析結果を2000年のICWで報告した時には多くの参加者から病態機構の解釈について質問され、拙い英語で必死に答えていたことを思い出します。SLEでは、補体系の活性化は抗原抗体複合体の形成に伴い古典経路から開始されますが、古典経路の補体成分の欠損者はSLEを高率に発症します⁷⁾。この現象はlupus paradoxとして知られており、SLEにおける補体の役割の二面性を如実に表しています。

米国留学中にはこの研究以外にも、MRL/lprマウスの腎臓に浸潤しているB細胞が作る自己抗体が体細胞高頻度変異により、多彩なアフィニティを獲得していることを見出した研究や⁸⁾、MRL/lprマウスのMHC領域にIgG3へのクラススイッチに必要な遺伝子が存在することを見出した研究などを行いました⁹⁾。私の研究生活はまさにMRL/lprマウスと共にあると言って過言では無いほどです。

2) 選択的第二経路阻害薬 CR2-fH による MRL/lpr マウスの治療効果

4年間の留学を終え、2003年に旧第二内科に帰局しましたが、留学中に粕川先生が退官された後でした。時代は細胞性免疫が全盛期(今もそうかもしれません)を迎え、医局での私の場所はありませんでした。1年半、これまでの留学経験が全く活かされない日々が続いていたのを救ってくれたのは Gilkeson 教授で、Faculty のポジションまで用意して再度迎え入れてくださいました。再渡米後、私は留学していた時の研究の続きを行うことができ、思いっきり補体学に没頭することができました。

MRL/lpr マウスの腎障害で第二経路が増悪因子としてはたらいっているのであれば、第二経路の活性化を抑制すれば、腎障害が改善するはずです。折しもサウスカロライナ医科大学の Steve Tomlinson 教授が、第二経路を選択的に抑制する H 因子と補体受容体 2 (CR2) との融合タンパク質 CR2-fH を完成させ、その効能を調べ始めたところでした。そこで私は Gilkeson 先生の仲介で、Tomlinson 先生と共同研究を開始し、第二経路の選択的抑制薬である CR2-fH を MRL/lpr マウスに投与し腎障害が改善するかどうか調べました。結果は狙い通り、MRL/lpr マウスの腎障害が見事に改善され¹⁰⁾、別の SLE モデル動物である NZB/W F1 マウスでも同様な効果が確認できました¹¹⁾。つまり、ループス腎炎の治療法として、古典経路を温存し、第二経路を選択的に抑制する治療法が有効であることが強く示唆されました。ちょうどその頃、藤田先生から帰国のお誘いを頂きました。NIH のグラントも獲得でき研究も波にのっていましたが、家族の事情も鑑み帰国することを決意し、米国での約 10 年間の研究生活に別れを告げました。帰国することを Gilkeson 先生に

伝えた時の彼の大きなため息は、今でも忘れることができません。Gilkeson 先生には本当にお世話になりました。

3) MASP-1/3 欠損 MRL/lpr マウスの腎障害

2010 年に藤田先生の免疫学講座に加入させて頂いた当時は、故高橋実先生が *Masp1* 遺伝子をノックアウトした mannose-binding lectin-associated serine protease (MASP)-1 と MASP-3 の二重欠損マウスでは、レクチン経路の活性化能に加えて第二経路の活性化能も喪失することを発見した時でした¹²⁾。その当時は、ループス腎炎にレクチン経路が関与するかどうかはまだ手付かずの状態でしたので、九州大学から講座に加入した町田豪先生との共同研究で MASP-1/3 欠損の MRL/lpr マウスを作成し、解析を進めました。今回受賞対象となった研究です。解析の結果、野生型と比較して MASP-1/3 欠損の MRL/lpr マウスではタンパク尿がほとんどみられず、腎臓の組織学的なダメージも改善されました¹³⁾。その改善度は、第二経路の活性化能を喪失した B 因子や D 因子欠損の MRL/lpr マウスよりも高いことから、MRL/lpr マウスの腎障害にはレクチン経路を通じた補体の活性化が少なからず関与することが推測されました^{4,14)}。

MRL/lpr マウスの腎臓でレクチン経路が活性化されるメカニズムは、その存在自体も含めて不明です。しかし、糸球体への MBL の沈着が観察されることから、糸球体に沈着している抗原抗体複合体の糖鎖を MBL が認識している可能性も考えられますが、古典経路から開始され、第二経路の活性化を通じてダメージを受けた糸球体のネオエピトープを MBL が認識し、レクチン経路が二次的に活性化している可能性も考えられます。

一方、MASP-1にはレクチン経路の補体因子としてMASP-2を活性化する役割がありますが、プロトロンビンやフィブリノーゲンなどの凝固因子に作用してフィブリンの形成を促すことで凝固系に関与することも報告されています¹⁵⁾。MASP-1/3欠損のMRL/lprマウスで腎障害が著明に抑制された理由は、凝固因子としてのMASP-1の機能が失われたためなのかもしれません。

4. おわりに

SLEのループス腎炎の病態形成に、どの補体経路がどのくらい関与しているのか、その全容はまだ解明されていません。筆者らのグループは、さまざまな補体成分をノックアウトしたSLEのモデル動物の解析や、SLEモデル動物への選択的第二経路阻害薬の投与を通じて、その解明に関わってきました。特にMASPやレクチン経路の関与については、今回の研究成果はその入り口に辿り着いた程度であり、本格的な解明はこれからです。Masp1遺伝子から転写されるMASP-1は1992年に藤田先生と松下操先生によって報告され、レクチン経路の存在が初めて世に示されました¹⁶⁾。それから10年、同じMasp1遺伝子からMASP-3というスプライシングバリエントが存在することが報告され、その機能は長らく不明のままでした¹⁷⁾。そして2010年、高橋

実先生がMASP-1とMASP-3の共通エクソンを破壊することにより、MASP-1/3二重欠損マウスを作成し、MASP-1とMASP-3のどちらか、または両方が第二経路のD因子の活性化にも必須であることを報告し¹²⁾、この時作成されたマウスが今回の研究成果に結びつきました。そして本年、CRISPR/Cas9システムを用いたゲノム編集により、MASP-1単独欠損マウスとMASP-3単独欠損マウスが作成され、当講座の大学院生の林学氏が、MASP-1はMASP-2を活性化することでレクチン経路の活性化に作用し、MASP-3はD因子を活性化することで第二経路の活性化にそれぞれ独立して作用することを報告しました¹⁸⁾。補体成分欠損のSLEのモデル動物を用いたこれまでの報告を、表1にまとめましたので、ご参照いただけますと幸いです。

今回の受賞にあたりまして、Gilkeson先生と藤田先生の2人の恩師、MRL/lprマウスの解析につきまして深遠なるご助言を賜りました愛媛大学名誉教授の能勢眞人先生、ノックアウトマウスの作成とその解析につきまして多大なご助言とご協力を賜りました遠藤雄一先生と石田由美様、そしてこれまでの研究に関わりました多くの関係者の皆様に深く感謝と敬意を表しますとともに、今後ともループス腎炎の病態機構と補体系の全容解明に向けて努めて参りたいと思います。

表1 補体遺伝子ノックアウトによるSLEモデルマウスの表現型の変化

Knockout genes	古典経路				C3		レクチン経路+ 第二経路	第二経路	
	C1q		C4				MASP-1/3	Factor B	Factor D
	マウス系統	129 × B6*	MRL+/+	B6 129×B6 BALB/c×129× B6	(129×B6)lpr	(129×B6)lpr	MRL/lpr	MRL/lpr	MRL/lpr
ANA titer	上昇 (55%)	上昇	上昇	上昇	不変	不変	不変	低下	不変
抗DNA抗体値		上昇	上昇	上昇	不変	不変	改善	改善	改善
血清C3レベル							不変	低下	不変
糸球体IgG沈着レベル			増悪	増悪	不変	増悪	低下	低下	低下
糸球体C3沈着レベル							著明に改善	改善	不変
蛋白尿			不変			増悪	改善	改善	改善
糸球体腎炎	発症 (25%)	悪化	不変	発症	不変	不変	改善	改善	改善
生存率	悪化	悪化				不変	不変		不変
文献	3	19	20	21	21	5	13	4	14

*B6 = C57BL/6

[謝辞]

第 55 回日本補体学会学術集会にて、日本補体学会より優秀賞を賜り、また、本受賞寄稿を発表させて頂き、感謝致します。

[利益相反]

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

[文献]

- 1) Murphy ED, Roths JB. Autoimmunity and lymphoproliferation: Induction by mutant gene *lpr*, and acceleration by a male-associated factor in strain BXSB mice. In: Rose NR, Bigazzi PE, Werner NI eds. Genetic Control of Autoimmune Disease. Elsevier North Holland Inc., New York; p207-220 (1978)
- 2) Watanabe-Fukunaga R, Brannan CI, Copeland NG, Jenkins NA, Nagata S. Lymphoproliferation disorder in mice explained by defects in Fas antigen that mediates apoptosis. *Nature* 356: 314-317 (1992)
- 3) Sekine H, Kenjo A, Azumi K, Ohi G, Takahashi M, Kasukawa R, Ichikawa N, Nakata M, Mizuochi T, Matsushita M, Endo Y, Fujita T. An ancient lectin-dependent complement system in an ascidian: novel lectin isolated from the plasma of the solitary ascidian, *Halocynthia roretzi*. *J Immunol* 167: 4504-4510 (2001)
- 4) Watanabe H, Garnier G, Circolo A, Wetsel RA, Ruiz P, Holers VM, Boackle SA, Colten HR, Gilkeson GS. Modulation of renal disease in MRL/*lpr* mice genetically deficient in the alternative complement pathway factor B. *J Immunol* 164: 786-794 (2000)
- 5) Sekine H, Reilly CM, Molano ID, Garnier G, Circolo A, Ruiz P, Holers VM, Boackle SA, Gilkeson GS. Complement component C3 is not required for full expression of immune complex glomerulonephritis in MRL/*lpr* mice. *J Immunol* 166: 6444-6451 (2001)
- 6) Botto M, Dell'Agnola C, Bygrave AE, Thompson EM, Cook HT, Petry F, Loos M, Pandolfi PP, Walport MJ. Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. *Nat Genet* 19: 56-59 (1998)
- 7) Lintner KE, Wu YL, Yang Y, Spencer CH, Hauptmann G, Hebert LA, Atkinson JP, Yu CY. Early Components of the Complement classical activation pathway in human systemic autoimmune diseases. *Front Immunol* 7: 36 (2016)
- 8) Sekine H, Watanabe H, Gilkeson GS. Enrichment of anti-glomerular antigen antibody-producing cells in the kidneys of MRL/MpJ-Fas^{lpr} mice. *J Immunol* 172: 3913-3921 (2004)
- 9) Sekine H, Graham KL, Zhao S, Elliott MK, Ruiz P, Utz PJ, Gilkeson GS. Role of MHC-linked genes in autoantigen selection and renal disease in a murine model of systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 177: 7423-

- 7434 (2006)
- 10) Sekine H, Kinser TT, Qiao F, Martinez E, Paulling E, Ruiz P, Gilkeson GS, Tomlinson S. The benefit of targeted and selective inhibition of the alternative complement pathway for modulating autoimmunity and renal disease in MRL/*lpr* mice. *Arthritis Rheum* 63: 1076-1085 (2011)
 - 11) Sekine H, Ruiz P, Gilkeson GS, Tomlinson S. The dual role of complement in the progression of renal disease in NZB/W F₁ mice and alternative pathway inhibition. *Mol Immunol* 49: 317-323 (2011)
 - 12) Takahashi M, Ishida Y, Iwaki D, Kanno K, Suzuki T, Endo Y, Homma Y, Fujita T. Essential role of mannose-binding lectin-associated serine protease-1 in activation of the complement factor D. *J Exp Med* 207: 29-37 (2010)
 - 13) Machida T, Sakamoto N, Ishida Y, Takahashi M, Fujita T, Sekine H. Essential roles for mannose-binding lectin-associated serine protease-1/3 in the development of lupus-like glomerulonephritis in MRL/*lpr* mice. *Front Immunol* 9: 1191 (2018)
 - 14) Elliott MK, Jarri T, Ruiz P, Xu Y, Holers VM, Gilkeson GS. Effects of complement factor D deficiency on the renal disease of MRL/*lpr* mice. *Kidney Int* 65: 129-138 (2004)
 - 15) Kozarcanin H, Lood C, Munthe-Fog L, Sandholm K, Hamad OA, Bengtsson AA, Skjoedt MO, Huber-Lang M, Garred P, Ekdahl KN, Nilsson B. The lectin complement pathway serine proteases (MASPs) represent a possible crossroad between the coagulation and complement systems in thromboinflammation. *J Thromb Haemost* 14: 531-545 (2016)
 - 16) Matsushita M, Fujita T. Activation of the classical complement pathway by mannose-binding protein in association with a novel C1s-like serine protease. *J Exp Med* 176: 1497-1502 (1992)
 - 17) Dahl MR, Thiel S, Matsushita M, Fujita T, Willis AC, Christensen T, Vorup-Jensen T, Jensenius JC. MASP-3 and its association with distinct complexes of the mannan-binding lectin complement activation pathway. *Immunity* 15: 127-135 (2001)
 - 18) Hayashi M, Machida T, Ishida Y, Ogata Y, Omori T, Takasumi M, Endo Y, Suzuki T, Sekimata M, Homma Y, Ikawa M, Ohira H, Fujita T, Sekine H. Cutting Edge: Role of MASP-3 in the Physiological Activation of Factor D of the Alternative Complement Pathway. *J Immunol* 203: 1411-1416 (2019)
 - 19) Mitchell DA, Pickering MC, Warren J, Fossati-Jimack L, Cortes-Hernandez J, Cook HT, Botto M, Walport MJ. C1q deficiency and autoimmunity: the effects of genetic background on disease expression. *J Immunol*, 168: 2538-2543 (2006)
 - 20) Paul E, Pozdnyakova OO, Mitchell E, Carroll MC. Anti-DNA autoreactivity in C4-deficient mice. *Eur J Immunol* 32: 2672-2679 (2002)
 - 21) Einav S, Pozdnyakova OO, Ma M, Carroll

MC. Complement C4 is protective for lupus disease independent of C3. *J Immunol* 168: 1036-1041 (2002)

和歌山県立医科大学分子遺伝学講座から発信する補体研究

井上徳光

和歌山県立医科大学医学部 分子遺伝学講座

和歌山県立医科大学分子遺伝学講座は、先端医学研究所分子医学研究部から、最近のクリニカルシーケンス、がんや難病の遺伝子診断などの分子遺伝学的な技術の急速な臨床応用を受け、分子生物学・遺伝医学を担当する基幹講座として新たに開講し、2019年1月より、私が初代教授として赴任しました。

私は、岐阜大学大学院時代に、世界初症例の先天性 CD59 欠損症解析を通じて大阪大学微生物病研究所の木下タロウ教授と出会い、補体制御異常症である発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) の研究を行ってきました。そこで、なぜ、CD55 と DAF を欠損した Glycosylphosphatidylinositol (GPI) 欠損細胞が、末梢血のほとんどを占めるほど増加するのかという研究を行ってきました。

2001年に、日本の多くの補体研究者が所属され活躍された大阪府立成人病センター研究所（現大阪国際がんセンター研究所）に、免疫学部門部長として研究室を立ち上げる機会をいただきました。2009年には、長年事務局長をしてこられた野中勝先生の後を引き継ぎ、木下タロウ補体研究会会長の元、日本補体研究会の事務局長をさせていただき、さらに、木下タロウ会長の後を引き継がれた若宮伸隆会長の元、2014年の一般社団法人日本補体学会への移行、2016年には、藤田禎三先生の前、金沢で開かれた国際補体学会の事務局長として尽力させていただきました。

私が、このように補体学会活動に積極的に関わるようになったのは、もちろん、多くの先生方に貴重な機会をいただいたからであります。2007年にアメリカで PNH に対する治療薬として認可された抗 C5 モノクローナル抗体 (エクリズマブ) の登場でした。そして、エクリズマブは、2011年に非典型溶血性尿毒症症候群に対しても認可されました。この補体関連疾患に対する治療薬の登場は、補体研究の方向性を大きく転換させ、私に衝撃を与えました。補体の分子がほとんど同定された現在においても、補体が実際に関与する病気の理解が、まだまだ、未熟であることを痛感させられました。

そこで、2015年から日本補体学会のプロジェクトとして、若宮伸隆会長とともに、日本の補体検査体制の確立を目指して「新しい補体検査システムの構築による補体関連疾患の包括的登録と治療指針確立」を立ち上げました。これは、世界が着々と補体関連の病気を正確に理解するために、標準検査体制を整え、多くの国で 20 項目以上の補体タンパク質検査ができるように整備している一方で、日本では、C3, C4, CH50, C1 inhibitor しかできない状況であったからでした。長年、北村肇先生、畑中道代先生たちが、研究室で補体検査をしておりましたが、継続は困難で、また、世界は急速に進展していました。

今回、私は、和歌山県立医科大学に研究室を立ち上げるにあたり、まず、補体検査体制の充実、補

体関連疾患における補体科学の浸透を目指し、それによって、まだ、原因不明の多くの補体の関連する疾患の解明につなげたいと考えています。さらに、補体関連疾患の集積は、新しい診断薬の開発、治療薬の出現につながると考えています。そのため、本年4月から分子遺伝学講座に日高義彦講師に加わってもらい、今後も精力的に活動していきます。

補体研究に関しても、着々と準備を進めています。補体の関わる病気は、多彩で、あらゆる診療領域に関わっていますし、マウスとヒトでは、補体の仕組みが異なるため、解析を困難にしています。また、補体のコンポーネントが蓄積する疾患は極めて多いにもかかわらず、その分子メカニズムは、ほとんど分かっていません。最近、神経疾患など、補体が主要な働きをしていないと考えられてきた疾患の病態にも、補体の重要性が指摘さ

れてきています。私たちの研究室では、補体関連疾患の集積の中で、新たな補体の役割や機能を発見しようと考えています。まだ、研究室を立ち上げて間もなく、これからのスタートですが、多くの補体に興味のある方に参加していただき、新しい補体研究を和歌山から世界に発信していきたいと思っています。

なお、和歌山県立医科大学分子遺伝学講座では2019年4月以降にスタッフ（助教または講師）を募集する予定です。また、やる気のある大学院生も常に募集しています。ぜひ、私のところまでお問い合わせください(E-mail: inoue-no@wakayama-med.ac.jp)。また、日本補体学会の皆様との連携を大切にして、日本の補体研究を牽引していきたいと思っていますので、よろしくお願いいたします。



第 57 回 日本補体学会学術集会開催のご案内

下記の要領で、第 57 回日本補体学会学術集会を大阪で開催致します。
多くの皆様方のご参加をお待ちしております。

1. 会 期： 2020 年 8 月 7 日 (金)、8 月 8 日 (土)
2. 会 場： 千里ライフサイエンスセンター5F サイエンスホール
(<http://www.senrilc.co.jp>)
〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町 1-4-2 TEL：06-6873-2010
3. 運営事務局(集会長)：大阪大学微生物病研究所 村上良子
Email：yoshiko@biken.osaka-u.ac.jp TEL：06-6879-8329
4. 参 加 費： 一 般 5,000 円
学 生 2,000 円
懇親会費 3,000 円
5. 集 会 日 程： 以下を予定しております。
確定後日程は学会ホームページでご確認ください。
8 月 7 日(金) 12：30 ～ 17：45 集会
18：00 ～ 20：00 懇親会(5F レストラン Port5)
8 月 8 日(土) 9：30 ～ 17：00 集会
11：40 ～ 12：00 総会
6. 内 容：
招待講演 Daniel Ricklin (University of Basel)
特別講演 荒瀬 尚
(大阪大学 Immunology Frontier Research Center/微生物病研究所)
ランチョンセミナー 企画
教育講演シリーズ(仮名) 企画
7. 抄録締め切り： 2020 年 5 月 20 日 (水) 必着
8. 発 表 方 法： すべて口頭発表、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 分程度を予定しています。
詳細は講演集にてご案内いたします。
9. 抄録作成と送付方法：
日本補体学会のホームページ
<http://square.umin.ac.jp/compl/Symposium/symposium05.html> の Microsoft Word サンプルをテンプレートに作成し、Word ファイルと PDF ファイルの両方を運営事務局村上まで E-mail(yoshiko@biken.osaka-u.ac.jp) でお送り下さい。電子媒体のみで行いますので、ギリシャ文字などの特殊文字にご注意ください。なお、送信の際には、発信者の氏名、会員番号と受領書の送付先(E-mail アドレス)を明記してください。
10. 日本補体学会優秀賞および奨励賞募集について：
日本補体学会学術集会に、応募された演題発表者の中から、原則各 1 名を「優秀賞」「奨励賞」として選考し、顕彰します。詳しい応募要項が決定次第、日本補体学会のホームページに掲載予定です。奮ってご応募ください。

11. 交通費補助： 学生参加者(演題発表者) には、交通費の補助があります。
演題送付の際に「交通費補助希望」と明記してください。

12. 会場へのアクセス：

● 地下鉄(北大阪急行電鉄)

御堂筋線 千里中央行 終点
「千里中央」駅下車(北出口すぐ)

● 伊丹空港からお越しの方

大阪モノレール 門真市行
「千里中央」駅下車(徒歩約5分)

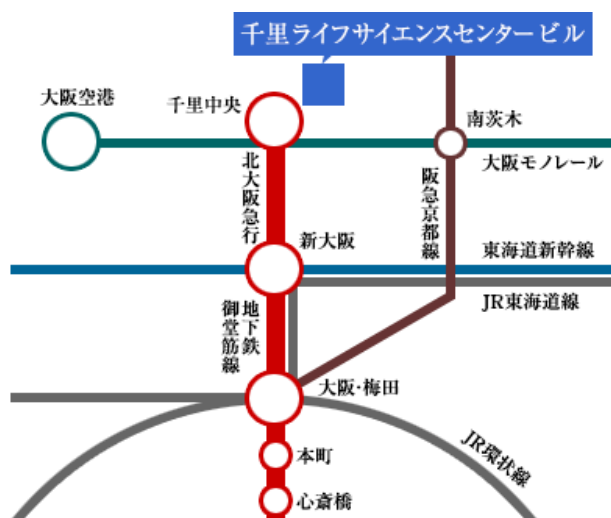
● 関西空港からお越しの方

(1) JR

「新大阪」駅から地下鉄
御堂筋線「千里中央」行に
お乗り換えください。

(2) 南海電気鉄道

「難波」駅から地下鉄御堂筋線
「千里中央」行にお乗り換え下さい。



第 57 回 日本補体学会学術集会



2020 年 8月7日(金) 8日(土)

千里ライフサイエンスセンター サイエンスホール

補体を制御する

招待演者

Daniel Ricklin

荒瀬 尚

University of Basel

IFReC, Osaka University

演題募集

4月1日

~5月20日



運営事務局

集会長 村上 良子 大阪大学微生物病研究所 難本難病解明寄附研究部門

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1

TEL; 06-6879-8329 FAX; 06-6875-5233 e-mail; yoshiko@biken.osaka-u.ac.jp

日本補体学会学会誌 論文投稿規定

1) 論文内容について

論文内容は、補体研究ならびにこれに関連する研究分野に関わる内容で、他誌に発表されていないもの、または投稿中でないものに限る。論文投稿者は、論文の題名、執筆者名、内容など、関連する事項すべてに責任を負う。

2) 投稿資格について

投稿論文の筆頭著者および責任著者は、一般社団法人日本補体学会の普通会员（正会員、名誉会員、学生会員）、かつ年会費を滞納していないものとする。ただし、編集者が依頼した原稿についてはこの限りでは無い。

3) 著作権の保護について

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

4) 倫理的配慮とプライバシーの保護、動物実験についての配慮

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

5) 論文査読について

投稿された論文は、編集委員（編集委員長、日本補体学会会長、副会長、当期および次期学術集会集会長、事務局長、及び前にあげる編集委員によって指名を受けたもの）によって査読を受ける。

6) 論文の採択

投稿論文の採否は編集委員によって決定する。

7) 論文の様式

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

8) 原稿の長さ

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

9) 原稿の書式

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

2. 論文本体の言語は、日本語を基本とするが、英語も可とする。ただし、英語の校正については、編集の過程で行われないため、著者の責任において、英文校閲を受けたものに限る。

3. 別紙の見本を参考に、題名、著者名、所属、題名（英語記載）、著者名（英語記載）、所属（英語記載）、[抄録]、5語以内のキーワードを一段組みで記載する。改行して、[背景]、[方法]、[結果]、[考察]、[結論]、[謝辞]、[利益相反]、[文献]の順番で、2段組で記載する。抄録は日本語 400 字以内とし、英語の場合は 250words 以内とする。図、表は、適切な位置に見本を参考に挿入する。大きさを考慮の上、鮮明な原図あるいは写真（白黒）を原稿中に添付する。（縮小あるいは拡大の指定はご遠慮下さい）

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

4. 図表の説明は、日本語は MS ゴシック、英語と数字は Arial、文字サイズは、10 pt とする。図表の表題は、太字とする。

5. 度量衡は CGS 単位とし、kg、g、mg、km、mm、L、dL、mL、mEq/L、mg/dL などを用い、数字は算用数字（1,2,3 など）を用いる。

6. 略語を使用する場合には、最初に表記された箇所で（）内に適切な略語を表記する。

7. 引用文献は、本文中では引用順に右肩に番号をつけ、[文献]の項では著者名（すべて記載）、論文名、雑誌名、巻数、ページ（初め-終わり）、および西暦年号（括弧内に入れる）を、この順に記載する。尚、文献数は、原書は 30 以内、その他は 10 以内とする。総説においては、制限はない。

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

2) Matsushita M, Mizuno M, ..., Fujita T. OOOOOOO. *Mol. Immunol.* 44: 197-203 (2012)

3) 書籍の場合

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

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

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

10) 利益相反について

著者は投稿論文の内容に関わる内容について、利益相反状況を開示する必要がある。謝辞

のあとに利益相反について記載する。

記載方法

(1) 開示すべき COI がない場合：

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

(2) 開示すべき COI がある場合：

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

1 1) 送付先

日本補体学会学会誌「補体」編集委員長

名古屋大学大学院医学系研究科 腎不全システム治療学

水野正司 E-mail: mmizu@med.nagoya-u.ac.jp

演題名、氏名、所属は、
中央に揃える

演題名から1行あけて氏名を記入し、その下に所属を記入。→

ループス腎炎における血清補体蛋白の解析

←演題名の文字サイズは、
14 point

所属より1行あけて、英字のタイトル、氏名、および所属を、それぞれ行を変えて印字。 →

補体 一郎¹⁾、補体 花子¹⁾、○○ ○○²⁾、・・・、補体 次郎²⁾

←氏名、所属、
本文の文字サイ
ズは、10 point

1)補体大学大学院医学系研究科 免疫学、2)補体大学附属病院 内科学

Analysis of serum complement components in patients with lupus nephritis.

〔目的〕(あるいは〔はじめに〕)、〔方法〕、〔結果〕、〔考察〕、〔結論〕(あるいは〔総括〕)、および〔文献〕

¹⁾ Immunology, Complement University Graduate School of Medicine,

²⁾ Internal Medicine, Complement University Hospital

英語の所属より
1行あけてから
←本文を印字

〔抄録〕

ループ腎炎は、
（400 字以内）
であった。
キーワードより

キーワードより
1行あけてから
←本文を印字

「キーワード」 補体、ループス腎炎、〇〇〇

← キーワードより
1行あけてから
本文を印字

「はじめに」

[illegible]

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
○○○○○○○○○○○○○○○○ (图 1)。○○○○○○○○
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○。

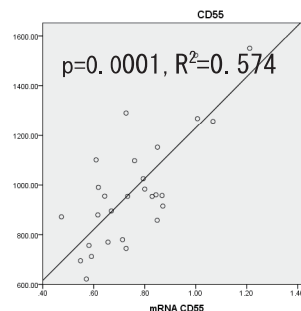
←引用文献は、本文中
では引用順に右肩に
番号をつける。

[方法]

[illegible]

図1 CD55の発現および mRNA の産生

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



O
O
O
O O O O O O O O O

〔結果〕

活動性の高いループス腎炎患者において、〇〇〇
〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇

[考察]

日本補体学会利益相反規程

第1条 定義

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

第2条 利益相反事項の開示について

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

第3条 開示または自己申告が必要な事項と申告基準額は、以下の通りとする。

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

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

第4条 学会学術集会等における利益相反事項の申告と開示

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

第5条 学会誌『補体』等における利益相反事項の申告と開示

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

第6条 役員等の利益相反事項の申告と開示

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

第7条 利益相反事項の取り扱い

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

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

3 利益相反内容は、原則として非公開とするが、必要があるときは、理事会の議を経て、必要な範囲で本会の内外に開示若しくは公開することが可能である。この場合、利益相反内容が開示若

しくは公開される当事者は、理事会に対して、事前に意見を述べることができる。

第8条 倫理・利益相反委員会

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

第9条 申告違反への措置

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

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

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

第10条 措置に対する不服申し立て

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

審査手続

- (1) 会長は審査請求を受けた場合、速やかに利益相反問題管理委員会（以下、管理委員会という）を設置しなければならない。管理委員会は会長が指名する理事若干名、外部委員1名以上により構成され、委員長は会長が指名する。倫理・利益相反委員会委員は管理委員会委員を兼ねることはできない。管理委員長は、審査請求書を受領してから30日以内に管理委員会を開催し、その審査を行う。
- (2) 管理委員会は、当該審査請求にかかる倫理・利益相反委員会・委員長、並びに審査請求者

から、直接意見を聞くものとする。但し、定められた意見聴取の期日に出頭しない場合は、その限りではない。

- (3) 管理委員会は、特別の事情がない限り、審査に関する第1回の委員会開催日から2ヶ月以内に審査請求に対する答申書をまとめ、会長に提出し、理事会でその処分又はその取消を決定する。

第11条 本規程の変更

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

附則

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

様式 2

日本補体学会学会誌：自己申告によるCOI報告書

著者名：日本太郎、富士山花子 (著者全員の名前を記載)
(共著者を含む)

論文題名：論文タイトルを記載

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

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

(本COI申告書は論文掲載後2年間保管されます)

(申告日) 20XX 年 XX 月 XX 日

(必ず押印)

Corresponding author (署名)

日本太郎



著者名：_____

(共著者を含む)

論文題名：_____

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

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

(本COI 申告書は論文掲載後2年間保管されます)

(申告日) 年 月 日

Corresponding author (署名) _____ (印)

一般社団法人日本補体学会入会のご案内

日本補体学会では随時入会を受け付けております。

日本補体学会入会申込書（日本補体学会ホームページからダウンロードできます。

<http://square.umin.ac.jp/compl/Admission/admission.html>）に必要事項をご記入の上、日本補体学会事務局宛にファックスしていただくか、または必要事項を E メールでお知らせ下さい。折り返し年会費納入のご案内をさせていただきます。

年会費（7月～翌年の6月）は、一般会員 5,000 円、学生会員 3,000 円、賛助会員 30,000 円/1 口となっており、年会費を納入されると同時に会員となります。会員の皆様には、日本補体学会学術集会の開催案内をはじめ、いろいろなご連絡を差し上げるほか、日本補体学会学会誌「補体」（日本補体学会学術集会講演集を含む）をお送りいたします。

<連絡先>

一般社団法人日本補体学会事務局（事務局長：井上徳光）

〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1

和歌山県立医科大学

分子遺伝学講座内

Tel & FAX: 073-488-5775

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

<必要事項>

ご氏名（ふりがな）、Name（ローマ字）

ご連絡先（ご所属先名前、ご住所、電話、FAX、Eメール）

郵便等送付先ご住所（連絡先と異なる場合）

学生の方は学年と学生証番号（学生証の写し）、指導教員の氏名と所属

一般社団法人日本補体学会入会申込書

〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1

和歌山県立医科大学

分子遺伝学講座内

一般社団法人日本補体学会事務局宛

Tel & FAX: 073-488-5775

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

一般社団法人日本補体学会に入会いたします。

申込日(西暦) 年 月 日

ふりがな

氏名

Name(ローマ字)

所属

所属先住所 〒

郵便等送付先住所 〒

(所属先と異なる場合)

TEL

FAX

E-mail

☐ 学生 (学年: 学生証番号:)

☐ 指導教員氏名・所属 ()

☐ 学生証のコピーをお送りください。

学会誌の転載許諾基準および転載許諾申請方法

一般社団法人 日本補体学会
2017 年 2 月 9 日 施行

学会誌「補体」に掲載された著作物の著作権は一般社団法人日本補体学会に帰属しています。本誌に掲載された著作物を利用する者は、以下の規約を遵守することが求められます。

著者以外が利用する場合

<非営利目的の研究、教育目的のために引用する場合>

許諾を求めることなく、「補体」に掲載された論文について、以下を利用することができます。

1. テキストの抜粋
 - ・ 出典を明示すること。
 - ・ 引用する必然性があり、引用部分が明確に区分されていること。
2. 図表の転載
 - ・ 文献記載例に倣い、出典を明示すること。
 - ・ 改変は不可とする。
 - ・ 1 論文単位図表 3 点までの転載を可とする。

<商業目的に利用する場合>

転載許諾の申請を行い、規定の料金をお支払ください。

1. 許諾対象
 - ・ 図表に限る。
 - ・ 本文の転載は原則不可。
 - ・ 改変は原則不可。ただし、改変が必要な場合は事前に事務局に内容を明示して、申請を行い、会長、事務局、編集委員長がこれを許可した場合に限り、改変することができる。なお、改変した内容についての記載を図表の説明文に加えるものとする。
2. 許諾条件 ※転載許諾願*（別紙）の提出を必須とする。
 - (a) 以下の各媒体への利用は有料とする。
 - (1) パンフレット等の紙媒体
 - (2) プレゼンテーション（パワーポイント等での上映）
 - (3) Web への掲載
 - ・ コピーおよびダウンロードできない形式で掲載すること。
 - ・ URL を編集部まで連絡すること。
 - ・ 6 ヶ月を超えての掲載は不可とする。転載許諾願の「5. 使用開始予定日」の項目に掲載開始年月日及び終了日を明記すること。
 - (4) その他
 - (b) 筆頭著者の確認を得ること。
3. 利用者による料金
 - (a) 図表 1 点につき 10 円とし、これに紙媒体の複写数を乗じる金額（税別）とする。
 - (b) プレゼンテーション（パワーポイント等での上映）および Web 等への掲載など複写数が正確に把握できないものについては、1 点につき 50,000 円（税別）とする。
 - (c) 転載許諾料は請求書送付後 1 ヶ月以内に指定の口座に振り込むこととする。
4. 転載申請方法

転載希望の場合は、上記転載許諾基準を確認し、転載許諾願*（別紙）に必要事項を記入の上、転載元論文コピー、転載先原稿コピー、返信用封筒を同封して、事務局まで 2 部郵送してください。転載元論文及び転載先原稿コピーは、転載箇所及び引用文献（出典）の記載内容が確認出来るものをご用意ください。

転載許諾願受領後、会長、事務局、編集委員長がその判断で許諾するかどうかを決定し、許諾する場合、転載許諾書（請求書も同封）を郵送しますので、受領後 1 ヶ月以内に指定口座まで転載料金のお振込みを

お願いします。

著者が再利用する場合

「補体」に論文が掲載された著者は、科学活動、授業、および学術コミュニケーションを支援する目的に限定した範囲で、自分の論文を使う権利を保有します。著者は、学会誌に掲載された著作物（以下、「論文」といいます。）の著作権を学会に譲渡した後も学会の事前の許諾なしに、以下のことを行うことができます。なお、以下に規定されていない事項は許諾されていませんのでご注意ください。

※ただし、営利目的または組織的な利用は認められていません。

※著者が作成したバージョンの最終原稿の利用のみ認めます。雑誌・Online Journal 掲載用に出版社が作成した原稿の使用は認めません。

- ① 個人的な使用または著者自身の授業での使用のために、著者の論文のコピー（紙または電子）を作成すること。
- ② 論文のコピーを作成し、個人的な使用の目的で配布すること（電子メールによる配信も含む）。
- ③ ミーティングあるいはカンファレンスで論文を紹介し、コピーを出席者に配布すること。
- ④ 著者の雇用主が、論文の全部または一部を社内または学内の研修などで使用すること。
- ⑤ 論文に記載されている特許、商標登録、工程または手順に対する権利を保持すること。
- ⑥ 論文の全部または一部を使用して他の派生的な著作物を作成すること（論文を書籍の長さに拡張することを含む）。各著作物には、出典として、オリジナルの論文が「補体」に掲載されたことを記載する必要があります。
- ⑦ 著者個人や著者が属する機関などの Web ページなどに掲載すること*。

*「機関リポジトリへの登録について」参照

機関リポジトリへの登録について

「補体」に掲載された論文について、下記条件を遵守することにより、著者によるインターネット公開を認めます。

1. 下記 Web ページに限り、公開を認める。

- ① 著者個人の Web ページ
- ② 著者が属する機関等の Web ページ（機関リポジトリも含む）
- ③ 研究資金助成機関の Web ページ

但し、③の研究資金助成機関の公開については、出版後 12 ヶ月経過後を条件とする。

2. インターネット上で公開する場合の形態

- ① 著者が作成したバージョンの（最終）原稿であれば認める。
- ② 雑誌・Online Journal 掲載用に出版社が作成した原稿の使用は認めない。

3. インターネット上で公開する場合の条件について

●「補体」掲載論文

- ① 事前に下記日本補体学会事務局および水野正司 編集委員長に連絡をし、会長の許諾を得ること。
日本補体学会事務局：hotai-gakkai@umin.ac.jp
「補体」水野正司 編集委員長：mmizu@med.nagoya-u.ac.jp
- ② 論文とともに、掲載されていた雑誌の情報を表示する（出典表示）
且つ、下記、電子ジャーナルのサイトへのリンクを表示する。
<http://square.umin.ac.jp/compl/activity/>

令和 年 月 日

一般社団法人 日本補体学会 御中

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

転載許諾願

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

1. 転載許諾を希望する誌名および該当箇所

誌名（掲載年・巻号も明記）：

筆頭著者名：

（該当頁，図表： ）

（図表の場合は，図表番号を明記すること）

2. 転載先媒体等

☐利用形態（書籍名、パンフレット、CD・R、ウェブサイト等）

（ ）

※配布物の場合は配布部数を明記： 部

3. 利用者名

4. 利用目的

5. 使用開始予定日

（※ウェブサイト掲載の場合、掲載開始年月日及び終了日を明記）

以 上

転載許諾書

上記申請につきまして、転載を許可いたします。

なお、下記の条件に必ず従ってください。

■筆頭著者に必ず確認すること。

■引用元の出典を明確に記載すること。

令和 年 月 日

一般社団法人 日本補体学会

会長 若宮 伸隆 印

・・・・編集後記・・・・

今年も一年が終わりを迎えようとしています。今年は、大型台風上陸とその後の豪雨により、北関東から東北、中部の一部でも多くの方々が水害に遭われるという大変な年でした。災害で被災された方々には心からお見舞い申し上げるとともに、復興に尽力されている方々の安全と、被災地の一日も早い復興を心よりお祈り申し上げます。

月日が過ぎるのは早いもので、学会誌の編集を任せられ早 5 年が過ぎました。本号の編集にあたり、今井先生、井上先生、関根先生、事務局の方々にご尽力いただき、心より感謝を申し上げます。

年の瀬が近づくと毎年今年の 10 大出来事を上げたりしますよね。今年も色々な出来事がありましたが、私にとって今年の大きな出来事の一つとして、本号に学会誌「補体」として初めての記念すべき原著掲載ができたことを上げたいと思います。来年はどのような出来事が待っているのでしょうか？来年は、令和初めてのお正月を迎えることになります。皆様が素晴らしい新年を迎えられることを心よりお祈り申し上げます。

編集委員長

名古屋大学大学院医学系研究科

腎不全システム治療学寄附講座

水野正司

補体 第 56 巻 第 2 号 (2019)

令和元年 12 月 20 日 発行

編集委員長 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

〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1

和歌山県立医科大学 分子遺伝学講座内

一般社団法人日本補体学会事務局

Tel & FAX: 073-488-5775

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

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

印刷所 中和印刷紙器株式会社

〒640-8225 和歌山市久保丁 4 丁目 53 番地

TEL: 073-431-4411 Fax: 073-431-5025