

補体

Vol. **57**
No. 1
2020

- 会長挨拶「日本補体学会のさらなる飛躍をめざして」・井上徳光
- HAEガイドライン 堀内孝彦・他
- 総説「魚類の免疫学・補体学と水産養殖」
. 中尾実樹
- 受賞寄稿「肝虚血再灌流障害における補体制御の有効性」
. 日下部治郎
- 教室紹介「大阪大学微生物病研究所数本難病解析寄附研究部門」
. 村上良子
- 開催案内「第57回日本補体学会学術集会の開催のご案内」
. 村上良子

一般社団法人
日本補体学会

補体

VOL. 57. No.1 (2020)

目次

■ 会長挨拶「日本補体学会のさらなる飛躍をめざして」	井上徳光 … 1
■ HAE ガイドライン	堀内孝彦・他 … 3
■ 総説「魚類の免疫学・補体学と水産養殖」	中尾実樹 … 23
■ 受賞寄稿「肝虚血再灌流障害における補体制御の有効性」	日下部次郎 … 35
■ 教室紹介「大阪大学微生物病研究所藪本難病解析寄附研究部門」	村上良子 … 41
■ 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 … 45
■ 日本補体学会優秀賞候補者募集のお知らせ	… 49
■ 日本補体学会奨励賞候補者募集のお知らせ	… 50
■ 日本補体学会入会のご案内	… 51
■ 会員登録事項変更届	… 52
■ 一般社団法人日本補体学会 定款	… 53
■ 一般社団法人日本補体学会 細則	… 69
■ 論文投稿規定	… 73
■ 利益相反規定	… 79
■ 学会誌の転載許諾基準および転載許諾申請方法	… 85
■ 一般社団法人日本補体学会賛助会員・役員一覧	… 88
■ 編集後記	… 89

日本補体学会のさらなる飛躍をめざして

—日本補体学会会長就任のあいさつ—

井上 徳光

和歌山県立医科大学 分子遺伝学講座



去る9月6日に開催されました理事会及び第57回日本補体学会総会におきまして、酪農学園大学若宮伸隆教授の後任として、一般社団法人日本補体学会会長を務めるよう推挙されました。

私は、小児科医として世界初症例の先天性CD59欠損症の患者様との出会いをきっかけに、発作性夜間ヘモグロビン尿症の病態を解明するために、1991年から大阪大学微生物病研究所の木下タロウ教授のご指導のもとで、特別研究学生として補体研究を始めました。それから約30年間、補体研究に何らかの形で関わってきました。2009年からは、木下タロウ前々会長のもと事務局長を野中勝氏より引き継ぎ、11年に渡って日本補体学会の事務局運営に携わってきました。この間に、木下タロウ前々会長から若宮伸隆前会長に引き継がれ、2014年に企業からの研究サポートが受けやすい形態にするために、補体研究会から一般社団法人日本補体学会に組織再編が行われました。さらに、2016年には藤田禎三氏をChairとして、26th International Complement Workshop (ICW)のSecretaryとして金沢市での開催のお手伝いをさせていただきました。そして、この度、日本補体学会のさらなる発展のために会長に推挙されましたので、微力ながら精一杯がんばっていく所存です。

1964年に第1回の補体シンポジウムが東京で開かれてから毎年開かれてきた補体シンポジウム・学術集会でしたが、今年は、新型コロナウイルスの感染拡大により、第57回日本補体学会学術集会の開催の1年延期を余儀なくされました。ドイツベル

リンで開かれる予定だった28th ICWも同様に1年延期となり、人類にとって大きな危機に直面しています。しかし、補体研究の世界では、新型コロナウイルス感染症の重症化に補体の関与が示され、これまでのC5を標的にした治療薬のみならず、他の補体経路や補体タンパク質を標的にしたいくつかの抗補体薬の治験も進んでおり、今後、ますます多くの補体を標的にした治療薬が登場してくると思えます。そのため、世界的に補体に対する注目度は上昇しています。日本補体学会の会員数も、年々少しずつ増加し、補体や補体が関連する疾患に対する医師や研究者の関心は少しずつですが高まりつつあります。臨床的に、抗C5モノクローナル抗体eculizumabの適応疾患が、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)(2010年)に加え、第2経路の制御異常が原因の非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)(2013年)、自己抗体が原因の免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な全身型重症筋無力症(2017年)、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防(2019年)に拡大しています。さらに、長時間作用型の抗C5モノクローナル抗体ravulizumabがPNH(2019年)とaHUS(2020年)に適応となりました。遺伝性血管性浮腫(HAE)に対しても、血液製剤である乾燥濃縮ヒトC-1インアクチベーターのみでしたが、新たにブラジキニンB2受容体遮断薬(icatibant)が加わりました。このように、この10年間で多くの抗補体薬が日本で承認され、今後も補体関連疾患の適応拡大や、新規抗補体薬の承認が続くと思います。これら

の薬の登場によって、日本の補体関連疾患に対する注目度は高まってきていますが、多くは、これまでの日本も含めた世界の補体研究の進歩に支えられています。この先 10 年～20 年後の発展のためには、基礎的な補体研究の底上げが必要と考えられます。確かに、日本補体学会の会員数は毎年増加してきていますが、まだまだ日本から ICW や European Meeting on Complement in Human Disease などの国際学会に参加する研究者が少ないのが現状です。今後、日本から世界に日本の補体研究が発信できるよう、日本補体学会を発展させていきたいと思っています。

今回、日本補体学会会長に就任するにあたり、日本補体学会を発展させるためには、日本補体学会を牽引する新体制の構築が極めて重要と考えています。第 57 回日本補体学会総会で新たに赤津裕康氏（名古屋市立大学医学研究科 教授）を加えた 12 人の

新理事が選出されました。さらに、これまで日本補体学会の発展に寄与いただいた堀内孝彦氏（九州大学病院別府病院 院長）には引き続き副会長として日本補体学会をサポートしていただくと共に、新たに、水野正司氏（名古屋大学大学院医学系研究科 教授）に副会長になっていただきました。また、私が長年務めさせていただきました事務局長の後任は、関根英治氏（福島県立医科大学 教授）にお願いしました。これからの日本補体学会を発展させる強力な布陣を作る事ができたのではないかと考えています。

2021 年度は、大阪大学 村上良子氏を集会長として延期となっておりました第 57 回日本補体学会学術集会が大阪で 9 月 10 日（金）・11 日（土）に開かれます。皆様、来年、大阪で会いましょう。今後とも、皆様のご指導ご鞭撻をよろしくお願いいたします。

理事会メンバー

会長	井上 徳光（和歌山県立医科大学）
副会長	堀内 孝彦（九州大学病院別府病院）
副会長	水野 正司（名古屋大学）
事務局長	関根 英治（福島県立医科大学）

理事	赤津 裕康（名古屋市立大学）
	今井 優樹（名古屋市立大学）
	大谷 克城（酪農学園大学）
	塚本 浩（新小倉病院）
	中尾 実樹（九州大学）
	西村 純一（大阪大学）
	村上 良子（大阪大学）
	若宮 伸隆（酪農学園大学）

監事	木下 タロウ（大阪大学）
----	--------------

遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema : HAE)

診療ガイドライン 改訂 2019 年版

責任者

堀内孝彦 (九州大学病院別府病院院長／免疫・血液・代謝内科)

一般社団法人日本補体学会

大澤勲 (埼友会草加病院院長／腎臓内科)
今井優樹 (名古屋市立大学免疫学)
大谷克城 (酪農学園大学臨床栄養学)
関根英治 (福島県立医科大学免疫学)
塚本浩 (国家公務員共済新小倉病院院長／内科)
中尾実樹 (九州大学大学院農学研究院)
西村純一 (大阪大学血液・腫瘍内科)
水野正司 (名古屋大学腎不全システム治療学)
村上良子 (大阪大学微生物病研究所)
山本哲郎 (熊本総合医療リハビリテーション学院)
木下タロウ (大阪大学微生物病研究所)
大井洋之 (名誉会員)
井上徳光 (和歌山県立医科大学分子遺伝学)
若宮伸隆 (日本補体学会理事長) (酪農学園大学医学・生理学)

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究」研究班

野々山恵章 (研究代表者) (防衛医科大学小児科)

利益相反情報についての開示

若宮 伸隆	アレクシオンファーマー合同会社より、会議の出席（発表）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当、講演料などの報酬として50万円以上200万円未満の授受。 公益財団法人 喫煙科学研究財団が提供する奨学（奨励）寄付金として200万円以上1000万円未満の授受。
水野 正司	バクスター株式会社より寄附を受けている腎不全システム治療学寄付講座に所属。
村上 良子	医療法人錦秀会より寄附を受けている 籾本難病解明寄附研究部門に所属。
中尾 実樹	Frontiers in Immunology誌の編集業務に対する謝礼として、5万円以上20万円未満の授受。
堀内 孝彦	CSLベーリング株式会社より、会議の出席（発表）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当、講演料などの報酬として50万円以上200万円未満の授受。
山本 哲郎	医療法人弘仁会 熊本総合医療リハビリテーション学院より顧問報酬として100万円以上500万円未満の授受。
大澤 勲	シャイアー ジャパンの会議の出席（発表）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当、講演料などの報酬として、50万円以上200万円未満の授受。
西村 純一	アレクシオンファーマ合同会社、中外製薬株式会社より、会議の出席（発表）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当、講演料などの報酬として50万円以上200万円未満の授受。 アレクシオンファーマ合同会社が提供する産学共同研究費として200万円以上1000万円未満の授受。

（井上徳光、今井優樹、大井洋之、木下タロウ、関根英治、塚本浩、野々山恵章 については利益相反の事項は発生していない。）

本ガイドラインの目的

一般社団法人補体学会では前身の補体研究会の時代から、遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema: HAE) の的確な診断と治療に役立てていただくことを目的に、広く一般の臨床医を対象に 2010 年に最初の診療ガイドライン¹⁾、2014 年に改訂版²⁾を作成してきた。今回、厚労省「原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究」研究班と協力して改訂 2019 年版を作成した。最近の HAE に関する進歩を反映するために 5 年ぶりの改訂となった。本ガイドラインは厚労省が進めている EBM 普及推進事業 Minds に準拠した形で作成されている。

背景

近年、HAE をめぐって病態解明と治療のそれぞれの分野において大きな進歩が見られた。

病態解明の進歩は HAE3 型という新しい疾患概念が確立されたことである。HAE3 型は補体 C1 インヒビター (C1-INH) 遺伝子に異常はないにもかかわらず C1-INH 遺伝子異常を有する HAE1 型/2 型と同様に血管性浮腫を呈する疾患である³⁾⁴⁾。C1-INH の蛋白質量低下をきたす場合には HAE1 型、C1-INH の蛋白質量は正常であるが機能異常を呈する場合に HAE2 型と従来呼ばれてきた。HAE は近年その原因となる遺伝子異常によって分類される傾向にあり、HAE1 型/2 型はまとめて HAE-C1-INH と呼ばれることが多い。一方、HAE3 型は HAE with normal C1-INH (HAE_{NCI}) と同義である。

治療における進歩は、従来の C1-INH 製剤に加えてブラジキニン B2 受容体拮抗薬 (イカチバン ト) が 2018 年 11 月にわが国でも承認されたことである。また C1-INH 製剤についても 2017 年 3 月に侵襲を伴う処置の前に予防投与が可能になった。これら HAE 診療をめぐる近年のめざましい進歩によって HAE の新たな診療指針が必要となった⁵⁾。

Minds 診療ガイドラインとは、厚労省の委託を受けた公益財団法人日本医療評価機構が推進しているものであり、診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示するものである。我々は Minds による「診療ガイドライン作成の手引き」⁶⁾に準拠し、HAE の疾患トピックの基本的特徴の整理 (臨床的、疫学的特徴、診療の全体的な流れの確認、診療アルゴリズム) を行い、重要な臨床課題の検討、Clinical Question (CQ) の設定を行った。またそれらに対し、最新情報のスコープ検索 (Randomized Controlled Trial; RCT 論文、システマティックレビュー論文、海外の診療ガイドライン) を行い、ガイドライン作成グループによる討議を行ったうえで、推奨作成を行った。HAE の診断と治療方針についての合意 (コンセンサス) を得るとともに、同意事項に関するエビデンスのグレード分け、エビデンスの強さ、および分類を行った。コンセンサスはエビデンスグレードに基づいて形成されており本文書はガイドラインとしての基準を満たすと考えられる。

HAE は稀な疾患であるため、医師や他の医療従事者に的確な診断と適切な治療法が周知されて

いない。このガイドラインの目標はHAE患者の診断と治療を改善し、すべてのHAE患者が、その所在に関係なく、同様の対応と治療を受けることができるようにすることである。

疾患背景

血管性浮腫は、突発的に起こる皮下組織・真皮深層（皮下の深い組織）に発生する浮腫で、いくつかの原因で起こることが知られている。血管性浮腫はHAE以外にも薬剤性、アレルギー性、物理的な刺激などいくつかの原因で起きるが、原因がわからないことも多く原因不明の場合にはクインケ浮腫とも呼ばれる。血管性浮腫を最初に報告したとされるドイツの医師クインケにちなんでいる⁷⁾。遺伝性で生じる血管性浮腫はHAE(エイチ・エイ・イー)と呼ばれる。遺伝性であれその他の原因であれ血管性浮腫では血管から水分が漏れ出て浮腫が生じる。HAEは稀な疾患であり5万人に1人との報告が多い。厚労省特定難病に指定されている。

原因・病態

名前のとおり遺伝性、つまり遺伝子の異常によって生じる先天的な疾患である。最初にHAEを報告したのは米国の有名な内科医オスラーである。オスラーは今からさかのぼること130年前、5世代にわたって血管性浮腫を呈した1家系を発表している⁸⁾。当時は原因がわからなかったが、1963年になって補体C1-INHの機能低下によることが明らかにされた⁹⁾。C1-INHは、C1インアクチベーター、C1エステラーゼインヒビターとも呼ばれ、補体C1の活性化を抑制する補体制御分子である。一見なんら関係ないように見えるHAEと補体であるが、C1-INHという補体制御分子を介して密接に関連しているのである。近年、C1-INHに異常を認めないHAEが報告されている(HAE with normal C1-INH; HAE_{NCI})。C1-INHの異常を伴うHAE(HAE-C1-INH)よりもさらに稀な病態で複数の遺伝子異常が報告されている。HAE-C1-INHは常染色体優性の遺伝形式をとる。欧米から2006年に凝固XII因子(F12)10)、2018年にアンギオポエチン1(ANGPT1)11)、2018年にプラスミノゲン(PLG)12)、そして2019年にキニノーゲン1(KNG1)13)の4遺伝子の異常が報告されており、それぞれHAE-F12、HAE-ANGPT1、HAE-PLG、HAE-KNG1と呼ばれる。これらも基本的には常染色体優性遺伝形式であるが浸透率が低い。残りの原因不明(Unknown)についてはHAE-UNKとされる。すなわちHAE_{NCI}は少なくともこれら5つの疾患にサブグループ化できることになる。欧米ではHAE_{NCI}の25%程度がHAE-F12と考えられている¹⁴⁾。我々のグループは2018年、アジアでは初めてHAE-PLG患者の2家系を同定した¹⁵⁾。HAE_{NCI}においてはバイオマーカーがないため診断は難しいが、遺伝子解析の結果わが国にもHAE_{NCI}という疾患が存在することが明確になった。HAEをめぐる病態解明の進歩、わが国における治療の進歩の概要は図1を参照いただきたい。

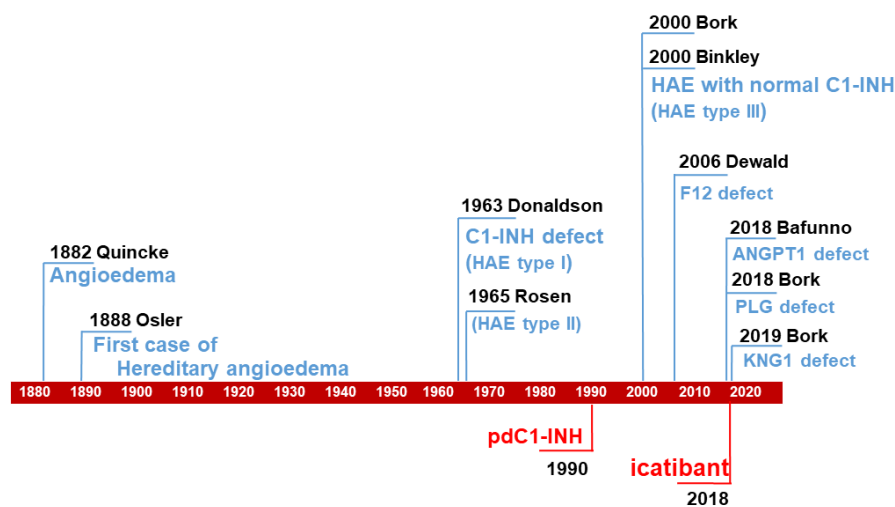


図1. HAE の病態
解明(青字)とわが
国での治療薬登
場(赤字)の歴史

表1. HAE の病型

特徴	HAE 1型/2型 (HAE-C1-INH)	HAE 3型 (HAEnCI)
発症年齢	10歳代に多い	20歳代以降が多い HAE-F12はやや若い(平均20.3歳)
男女比	やや女性に多い(4:6程度)	多くは女性 とくにHAE-F12では99%女性
頻度	5万人に1人	10万人に1人
浮腫の部位	四肢>顔面	HAE-F12 皮膚(含む顔面)・腹部が多い HAE-ANGPT1 皮膚・腹部が多い HAE-PLG 舌が多い
遺伝形式	常染色体優性	常染色体優性(浸透率低い) HAE-UNKについては不明
原因遺伝子	すべてC1-INH	25%はFactor XIIの異常 ANGPT1異常、KNG1異常は1家系 PLG異常は複数家系で報告
増悪因子	外傷、抜歯、ストレス、感染、妊娠、ACE阻害薬	妊娠、エストロゲン製剤の関与が大きい (とくにHAE-F12)
治療	抗ヒスタミン薬、ステロイドは無効 C1-INH製剤、ブラジキニン受容体阻害薬、カルクレイン阻害薬など	抗ヒスタミン薬、ステロイドは無効 HAE1型、2型の治療薬が有効な場合がある

HAE-C1-INH と HAEnCI の臨床症状、所見の特徴を表1に示す。この二つの疾患の症状は概ね類似しており発作性の浮腫が顔面や四肢の皮膚、消化管や喉頭に反復する。相違点として HAEnCI は女性に多く顔面・舌に症状が出現する頻度が比較的高い¹⁶⁾。

HAE の病態を図2に示す。HAE-C1-INH の場合にはC1-INH低下の結果ブラジキニンやC3a、C5aの産生が亢進するが、この中でもブラジキニンが浮腫を惹起する主たるメディエーターであることが証明されている¹⁷⁾。HAEnCI において浮腫が生じる病態はいまだ不明な点が多いが、臨床症状や増悪因子、有効な治療法など多くの点がHAE-C1-INH と類似することから、HAEnCI のメディエーターも主にブラジキニンであると推測されている。事実、凝固XII因子を含めて既知の4遺伝子の異常はそれぞれブラジキニンの産生亢進あるいは機能亢進に関連することが示唆されている。HAE-UNK の中にはさらなる未知の遺伝子異常が隠れていると考えられる。

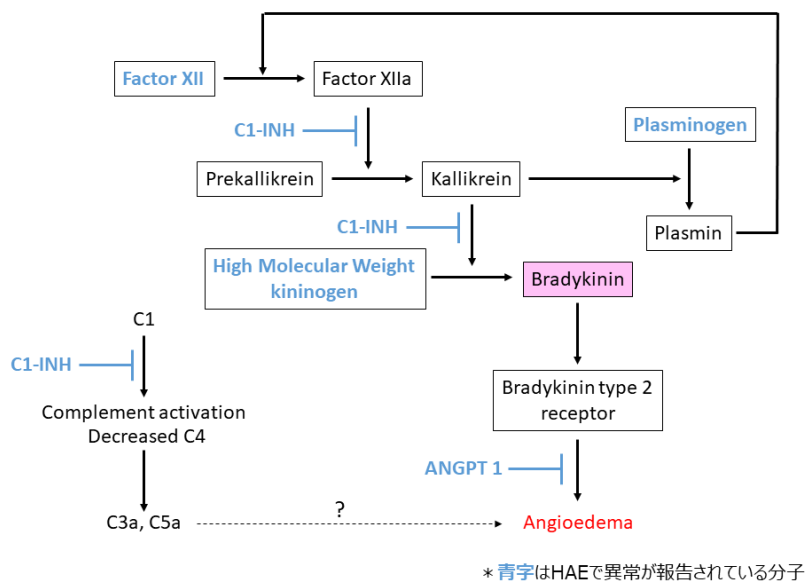


図2. HAE の病態

青字の分子の変異が、最終的に Bradykinin の産生を亢進させると考えられている。High Molecular Weight Kininogen は *KNG1* によってコードされている。

診断

発作性の浮腫が全身に反復して生じる。通常 24 時間で最大となり数日で自然に跡形もなく消える。浮腫がもっともわかりやすいのは皮膚であるが、消化管や喉頭に浮腫が生じれば腹痛や息苦しさが生じ、ひどいときには窒息によって死に至ることがある。こうした症状を本人あるいは家族が有している場合に HAE を疑う。HAE を疑った場合の診断フローチャートを図 3 に示す。

血液中の補体 C4 蛋白質量は HAE1 型/2 型であれば発作時にはほぼ 100% の症例で低下し、発作がない時でも 98% の症例で低下している¹⁸⁾ ためスクリーニング検査として有用である。C1-INH がより原因特異的な検査であり HAE1 型/2 型であれば 50% 以下となる¹⁹⁾。発作のない場合でも 25% 以下となることが多い。

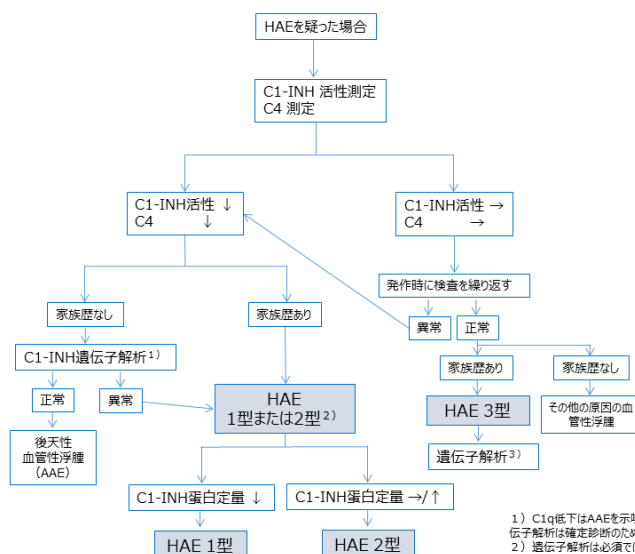


図3. HAE 診断
アルゴリズム

1) C1q低下はAAEを示唆するとされるがHAEでもC1q低下はありうるため遺伝子解析は確定診断のためには必須
2) 遺伝子解析は必須ではない
3) 補因子XII因子、アンギオテンシン1、プラスミノゲン、キニノーゲン1遺伝子異常を解析する

診断基準

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

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

*1 と 2 はあるが 3 の家族歴がない場合に HAE-C1-INH の孤発例か後天性血管性浮腫と考えられる。後天性血管性浮腫とは C1-INH 遺伝子は正常であるが、悪性腫瘍、抗 C1-INH 抗体などにより C1-INH が消費されて血管性浮腫を発症する後天的疾患である。血清補体 C1q 蛋白質定量 (保険適用外) が低値であれば後天性血管性浮腫とされるが、HAE-C1-INH の場合でも低値を示すことがあるため鑑別には十分ではない²⁰⁾。確定診断のためには C1-INH 遺伝子 (*SERPING1*) 異常の同定が望ましい。HAE-C1-INH では *SERPING1* のヘテロ変異を認める。

*1 と 3 はあるが 2 の C1-INH 活性が正常の場合には、アレルギー・蕁麻疹が本人になく、かつ抗ヒスタミン薬やステロイドが発作に無効な場合に HAEhCI (HAE3 型) と診断する。

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

治療

HAE-C1-INH については治療法が確立している。HAEhCI については病態の解明が遅れており明確な指針はない。

HAE-C1-INH の治療は発作出現時の治療と発作の予防の 2 つに分けられる。

1) 発作出現時の治療

世界的には C1-INH 製剤、ブラジキニン B2 受容体拮抗薬、カリクレイン阻害薬の 3 系統が存在するが、わが国では 2019 年 3 月現在、ヒト血漿由来濃縮 C1-INH 製剤であるベリナート P[®] 静注とブラジキニン B2 受容体拮抗薬 (イカチバント; 商品名フィラジル[®]) に保険適用がある。イカチバントは HAE における浮腫形成の主たるメディエーターであるブラジキニンを競合的に阻害する。

2) 発作の予防

・短期予防

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

討する。

- ・長期予防

1 か月に 1 回以上あるいは 1 か月に 5 日以上発作がある場合、または喉頭浮腫の既往がある場合には、トラネキサム酸（トランサミン®）、蛋白同化ホルモン（ダナゾール®）の投与が検討される。トラネキサム酸の効果は限定的である²¹⁾。蛋白同化ホルモンは有効であることも稀ではないが、副作用が多く、肝障害、高血糖、多毛、男性化などがある。保険適用がない点にも注意が必要である。欧米ではヒト血漿由来の C1-INH 製剤（シンライズ®）の予防投与（週 2 回、静注）が認められているが、わが国では未承認である。

重症度

HAE の診断が確定した患者については、発作のない症例は中等症、発作のある症例を重症例とする。軽症がない理由は、発作がいつ起こるか予測が困難で、発作が起これば重篤であるためである。発作の起こる場所や重症度は症例によってある程度の傾向はあるものの、軽度の発作を繰り返していた症例が突然重篤な発作を起こすことも知られている²²⁾。

予後

おおむね良好であるが、喉頭浮腫は生命予後にかかわるので適切な治療が必須である。

診断がついていても発作を呈さないこともある。発作を併発した場合には早期診断と早期治療が重要である。

社会保障

原発性免疫不全症候群（指定難病 65）の一つに HAE が含まれており、指定難病として申請が可能である。

本疾患の関連資料・リンク

コンサルト先として一般社団法人日本補体学会（<http://square.umin.ac.jp/compl/>）が存在する。

代表的な海外の HAE ガイドラインとして WAO/EAACI (World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology) が作成したものがあるが、HAE-C1-INH のみ扱っており、HAEnCI (HAE3 型) については記載がない²³⁾。

参考文献)

- 1) Horiuchi T, Ohi H, Ohsawa I, et al. Guideline for hereditary angioedema (HAE) 2010 by the Japanese Association for Complement Research. *Allergol. Int.* 61: 559-562 (2012) <http://square.umin.ac.jp/compl/common/images/disease-information/hae/HAEGuideline2010.pdf>
- 2) 堀内孝彦、大澤勲、岡田秀親、他. 遺伝性血管性浮腫 (HAE) ガイドライン改訂 2014 年版. 補体 51 : 24-30 (2014) <http://square.umin.ac.jp/compl/HAE/HAEGuideline2014.html>
- 3) Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet.* 356: 213-217 (2000)
- 4) Binkley KE, DAVIS A 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 106: 546-550 (2000)
- 5) Horiuchi T. Hereditary angioedema from 1888 to 2018 -progress and problems. *Intern Med.* 57: 3065-3066 (2018)
- 6) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル https://minds.jcqhc.or.jp/s/developer_manual
- 7) Quincke HI. Über akutes umschriebenes Hautödem. *Monatsh. Prakt. Dermatol.* 1: 129-131 (1882)
- 8) Osler W. Hereditary angio-neurotic oedema. *Am. J. Med. Sci.* 95: 362-367 (1888)
- 9) Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema. Absence of serum inhibitor of C1-esterase. *Am. J. Med.* 35: 37-44 (1963)
- 10) Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 343: 1286-1289 (2006)
- 11) Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 141: 1009-1017 (2018)
- 12) Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy.* 73: 442-450 (2018)
- 13) Bork K, Wulff K, Rossmann H, et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy.* 74: 2479-2481 (2019)
- 14) Zuraw BL. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: four types and counting. *J. Allergy Clin. Immunol.* 141: 884-885 (2018)
- 15) Yakushiji H, Hashimura C, Fukuoka K, et al. A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan. *Allergy.* 73: 2244- 2247

(2018)

16) Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc.* 33: S145-156

(2012)

17) Zuraw BL. The pathophysiology of hereditary angioedema. *World Allergy Organ J.* 3: S25-28 (2010)

18) Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 6: 24 (2010)

19) 堀内孝彦. 遺伝性血管性浮腫 (HAE). In: 日本免疫不全症研究会編. ” 原発性免疫不全症候群診療の手引き” . 東京、診断と治療社、130-135 (2017)

20) Yamamoto T, Horiuchi T, Miyahara H, et al. Hereditary angioedema in Japan: Genetic analysis of 13 unrelated cases. *Am. J. Med. Sci.* 343: 210-214 (2012)

21) Horiuchi T, Hide M, Yamashita K, Ohsawa I. The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema- a systematic review. *J. Cutan. Immunol. Allergy.* 1: 126-138 (2018)

22) Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 130: 692-697 (2012)

23) Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EACCI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy.* 73: 1575-1596 (2018)

推奨

CQ1

CQ1	遺伝性血管性浮腫患者の発作時の治療は必要か？
推奨文	1 型、2 型、3 型において、発作は部位によらず可能な限り早期に治療することを推奨する。特に上気道に生じている発作は、挿管または気道への外科的介入を早期に検討しつつ、迅速に対応する。
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さ	強い；実施することを推奨する。

コメント	顔面、上気道の発作は窒息に至る可能性がある。腹部の発作は疼痛を伴い患者を衰弱させる。手足などの末梢性の発作は機能障害をきたす。 これらの HAE 発作がもたらすすべての影響は、治療により最小化することができる。HAE 発作の臨床経過は予測不能であり、喉頭浮腫による死亡の可能性もあるため、細心の注意を払うことが重要である。 ヒト血漿由来 C1-INH 製剤（商品名：ベリナート P など）、カリクレイン阻害剤（一般名：エカランタイド）またはブラジキニン B2 受容体アンタゴニスト（一般名：イカチバント）による早期治療は、発作の重症度を問わず症状消失までの時間を短縮し、総発作期間も短縮する。
------	---

CQ1-1	遺伝性血管性浮腫患者(1 型、2 型)の発作時の治療は何を使用すべきか？
推奨文	発作に対しては 2019 年 12 月現在、1 種類の C1-INH 製剤（商品名：ベリナート P [CSL Behring 社]）もしくはブラジキニン B2 受容体アンタゴニスト（一般名：イカチバント，商品名：フィラジル[武田薬品工業株式会社]）での治療が推奨される。
エビデンスの強さ	A（とても強い）
推奨の強さ	強い； 実施することを提案する。

コメント	HAE1 型、2 型の発作時治療には、日本において、現在 2 種類の製剤が使用可能で
------	--

	ある C1-INH 製剤 ベリナート P®：ヒト血漿由来濃縮 C1-INH 製剤である。平均血漿半減期は 30 時間より長い。わが国では 1990 年から発売されている。安全性および忍容性は良好であり、ウイルス感染やプリオン病などの重篤な有害事象は 1 例も報告されていない。C1-INH 濃縮物を用いた前処置による予防について、利点があるにもかかわらず、有効性についての証拠は乏しい。症例報告およびシリーズでは、予防を行ったにもかかわらず、比較的小さな処置の後でさえも腫脹が起こる可能性があることを示唆している。しかし、いくつかの報告では、前処置による予防を行った成人と小児の両方における腫脹の発生率低下が報告されており、奏効は用量に相関するようである。通常の発作では 1000 単位 (2 バイアル) または 20 単位/ kg の用量のベリナート P®を使用する。 ブラジキニン B2 受容体アンタゴニスト イカチバント：ブラジキニンは、ブラジキニン B2 受容体に結合してこれを刺激することにより血管拡張および毛細血管透過性を亢進させる。イカチバントは 10 アミノ酸合成ペプチドであり、ブラジキニンがブラジキニン B2 受容体に結合することを特異的選択的に競合阻害する。イカチバントは、大人 (18 歳以上) におけるあらゆるタイプの HAE 発作への投与が可能であり、発作時の自己注射が認められている。皮下注射製剤であり、1～2 時間の血漿半減期を有する。一過性の局所注射部位反応 (紅斑、喘息、掻痒、および灼熱感) が起こるが、イカチバントの安全性および忍容性は良好である。アレルギー反応は報告されていない。成人には通常プレフィルド・シリンジ 1 本 (イカチバント 30 mg/3mL) を皮下注射する。 【我が国における留意点】 ・2019 年 12 月現在、ベリナート P®の投与方法は点滴静脈注射のみである ・日本では 2018 年 11 月にフィラジル® (一般名:イカチバント) が発売され、自己注射が可能となった。
【引用文献】	Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. <i>Arch. Intern. Med.</i> 163:1229-1235 (2003) Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al. Efficacy of human C1 esterase

	inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 124: 801-808 (2009) 秀 道広他. 遺伝性血管性浮腫の急性発作を生じた日本人患者を対象としたイカチバントの有効性, 薬物動態および安全性評価のための第 III 相非盲検試験. <i>アレルギー</i>. 67 : 139-147 (2018) Aberer W, Maurer M, Reshef A, et al. Open-label, multicenter study of self-administered icatibant for attacks of hereditary angioedema. <i>Allergy</i> 69: 305-314 (2014)
--	--

CQ1-2	遺伝性血管性浮腫患者 (3 型) の発作時の治療は何を使用すべきか？
推奨文	基本的に対症療法ではあるが、個々の症例に応じて C1-INH 製剤もしくはブラジキニン受容体アンタゴニストを使用してもよい
エビデンスの強さ	D (とても弱い)
推奨の強さ	弱い；実施することを推奨する。

コメント	C1-INH 製剤 HAE3 型の患者では C1-INH の欠損はないが、C1-INH 製剤による治療は多くの場合有効であるようである。ただし HAE1 型、2 型患者に対する高い有効性に比べて効果は様々である。 カリクレイン阻害剤 ブラジキニン B2 受容体アンタゴニスト 海外では、カリクレイン阻害剤（一般名：エカランタイド）、ブラジキニン B2 受容体アンタゴニスト（一般名：イカチバント）については有効であったとする報告もある。 抗線溶剤（例：トラネキサム酸） HAE3 型の発作に対するオンデマンド治療としての使用は勧めない。
【引用文献】	Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). <i>Allergy</i> 72: 320-324 (2016)

	Bouillet L, Boccon-Gibod I, Launay D, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in a French cohort: clinical characteristics and response to treatment with icatibant. <i>Immun. Inflamm. Dis.</i> 5: 29-36 (2017)
--	--

CQ2

CQ2	遺伝性血管性浮腫患者の短期予防的治療は？
推奨文	侵襲的処置前の短期予防と普段の非発作時の長期予防に分ける。 【短期予防について：短期補充】 発作を誘発する可能性のある侵襲的処置の前に、短期的な予防を行うことを推奨する。
エビデンスの強さ	C（弱い）
推奨の強さ	強い；実施することを提案する。

コメント	【短期予防に関して】 外科手術による侵襲、歯科手術、および上部消化管に対する機械的刺激（例えば、気管内挿管、気管支鏡検査、または食道・胃・十二指腸内視鏡検査）などでは、処置部位の付近で腫れが生じることがある。これらの処置に伴う腫脹は、通常 48 時間以内に起こる。日本では 2017 年 3 月にベリナート P®の予防的投与が承認されている。
------	--

CQ2-1	1 型、2 型における侵襲的処置時の予防治療（短期予防）は？
推奨文	C1-INH 製剤による前処置による予防は、上部の気道・消化管への機械的刺激に関連するすべての内科的、外科的、および歯科的処置に対して推奨される。 発作に対しては 2019 年 12 月現在、C1-INH 製剤（ベリナート P®[CSL Behring 社]）での治療が推奨される。
エビデンスの強さ	A（とても強い）
推奨の強さ	強い；実施することを提案する。

コメント	外科手術による外傷、歯科手術、および上部消化管に対する機械的刺激（例えば、
------	---------------------------------------

	気管内挿管、気管支鏡検査、または食道・胃・十二指腸内視鏡検査) などでは、処置部位の付近で腫れが生じることがある。これらの処置に伴う腫脹は、通常 48 時間以内に起こる。歯の抜去後、処置前による予防を受けていない患者の 3 分の 1 以上が局所的な血管浮腫を発症し、その 50% が 10 時間以内に発生し、75% が 24 時間以内に発症する。前処置による予防は、上述の処置後の血管性浮腫のリスクを低減する。前処置による予防的を行ってもなお、突発的な発作が起こる可能性があるため、患者を続けて経過観察すべきであり、オンデマンド治療が可能な状態である必要がある。 C1-INH 製剤 侵襲を伴う処置に対する C1-INH 製剤を用いた発作予防について、有効性についての証拠は認められる。症例報告では、予防を行ったにもかかわらず、比較的小さな処置の後でさえも腫脹が起こる可能性があることを示唆している。しかし、いくつかの報告では、前処置による予防を行った成人と小児の両方における腫脹の発生率低下が報告されており、奏効は用量に相関するようである。従って、C1-INH 製剤による予防は、上部の気道・消化管への機械的刺激に関連するすべての内科的、外科的、および歯科的処置に対して推奨される。C1-INH 製剤は、処置の開始にできるだけ近い時間に発作予防のために使用すべきである。侵襲を伴う処置前の 6 時間以内に 1000～1500 単位を投与する。 カリクレイン阻害剤 ブラジキニン B2 受容体アンタゴニスト 有効とする報告はない。 抗線溶剤（例：トラネキサム酸） トラネキサム酸は、侵襲後の発作の予防に用いられてきた。効果があるとする報告もあるが、エビデンスは乏しい。
【引用文献】	Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. <i>Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.</i> 112: 58-64 (2011) Farkas H, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor – a long-term survey. <i>Allergy</i> 67: 1586–1593

	(2012) Horiuchi T, Hide M, Yamashita K, Ohsawa I. The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema – a systematic review. <i>J. Cutan. Immunol. Allergy</i>. 1: 126-138 (2018)
--	--

CQ2-2	3型における侵襲的処置時の予防治療（短期予防）は？
推奨文	現時点で強く推奨できる治療はなく、個々の症例に対し侵襲的処置時には C1-INH 製剤（ベリナート P [®] [CSL Behring 社]）での治療をしてもよい。
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さ	弱い；実施することを提案する。

コメント	HAE1 型、2 型では、医療や外科手術中に発作を予防するために用いられているような短期予防が、HAE3 型では、体系的に分析されていない。HAE1 型、2 型と同様に、HAE3 型の発作は歯科処置を含めた機械的外傷によって引き起こされる可能性がある。 しかし、HAE3 型における医療処置によって引き起こされる発作の誘発頻度に関するデータはなく、C1-INH 製剤の前処理が効果的かどうか、またはその手順によって発作が誘発されなかったかどうかは、推測にとどまる。今のところ、HAE3 型患者にどの短期予防が推奨されるべきかは不明である。
【引用文献】	Pinero-Saavedra M, et al. Hereditary angioedema with F12 mutation: Clinical features and enzyme polymorphisms in 9 southwestern Spanish families. <i>Ann. Allergy Asthma Immunol.</i> 117: 520–526 (2016) Yu SK, Callum J, Alam A. C1-esterase inhibitor for short-term prophylaxis in a patient with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function. <i>J. Clin. Anesth.</i> 35: 488–491 (2016)

CQ3

CQ3	遺伝性血管性浮腫患者の長期予防的治療は？
推奨文	侵襲的処置前の短期予防と普段の非発作時の長期予防に分ける。

	【長期予防について：定期補充】 病気の負担と患者の好みを考慮しながら、受診ごとに長期予防の評価を受け、かつ、疾患活動性の悪化に関連する事象に直面している患者（1 カ月に 1 回以上、1 カ月に 5 日以上発作期間、喉頭浮腫の既往歴がある場合など）には、主治医の裁量により長期的な予防を考慮することを推奨する。
エビデンスの強さ	C（弱い）
推奨の強さ	強い；実施することを提案する。

コメント	【長期予防に関して】 疾患の活動性、発作の頻度、患者の生活の質、医療資源の利用可能性、および適切な管理ができないことなどを考慮して、上記のように頻度が多い場合や喉頭浮腫の既往がある HAE 患者すべてにおいて長期予防は考慮されるべきである。これらの判断要因はすべて時間とともに変化する可能性があるため、すべての患者は、少なくとも 1 年に 1 回、受診ごとに長期予防についての評価を受けるべきである。 長期予防を受けている患者は、治療の有効性および安全性について定期的に評価されなければならない、投与量および/または治療間隔は臨床的な効果によって検討されるべきである。
------	---

CQ3-1	1 型、2 型における非発作時の予防治療（長期予防）は？
推奨文	長期予防については患者の重症度（発作頻度など）に合わせて個別になされるべきである。 C1-INH 製剤（ベリナート P[®] [CSL Behring 社]）での治療が推奨されるが日本では長期予防については未承認である。 抗線溶剤やアンドロゲン製剤（一般名：ダナゾールなど）も考慮されるが、前者は副作用は少ないが効果が弱く、後者は副作用が多くまた未承認である。
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さ	弱い：実施することを提案する。

コメント	C1-INH 製剤 HAE 発作の長期的予防に対して望ましい予防法であり、半減期に基づいて、週に 2 回投与されるべきであるとされる。 最近の研究によれば、C1-INH 製剤を体重 1kg 当り 40 もしくは 60 単位を、週に 2 回皮下注射することで、極めて良好にかつ用量依存的に HAE 発作を予防できるという報告がある。皮下投与は、静脈内投与による予防に比べ、簡便であり、C1-INH の血漿濃度をより定常的に保てる。定期的にまたは繰り返しヒト血漿由来の製剤の投与を受ける患者には、一般的に A 型肝炎と B 型肝炎のワクチンを適切に接種することが勘案されるべきである。日常的な C1-INH 製剤による予防は安全かつ効果的であることが示されており、HAE 発作が起こる度に急性期治療を行う場合に比べて患者の QOL を改善する。 カリクレイン阻害剤 ブラジキニン B2 受容体アンタゴニスト 有効とする報告はない。 アンドロゲン製剤 米国では 2008 年に C1-INH 製剤（商品名：シンライズ）が長期予防薬として承認されるまで長い間アンドロゲン製剤が唯一の HAE 治療薬であった。小規模の RCT をふくめ多くの前向き非盲検研究、後ろ向き研究があるが、多くの場合有効性が高いことが報告されている。しかしながら、体重増加、生理不順、頭痛、男性化、肝障害などの副作用が患者の QOL を障害するため使用する際には細心の注意が必要である。わが国では未承認である。 抗線溶剤（例：トラネキサム酸） 基本的に抗線溶剤は、長期間の予防投与には推奨されない。有効性に関するデータはほとんどないが、一部の患者では有効であるかもしれない。それらは主に、C1-INH 製剤が利用できず、アンドロゲンが禁忌である場合に使用される。使用されるトラネキサム酸の用量は、1 日 30～50mg/kg（最大 1 日 6g）の範囲である。投与量の用量範囲についての研究や他の予防薬との比較は行われていない。
【引用文献】	Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 Internatinal consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. <i>Allergy Athma Clin. Immunol.</i> 6: 24 (2010) Riedl MA. Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a

	systematic review. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 114: 281-288 (2015) Horiuchi T, Hide M, Yamashita K, Ohsawa I. The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema – a systematic review. <i>J. Cutan. Immunol. Allergy</i> 1: 126-138 (2018)
--	--

CQ3-2	3 型における非発作時の予防治療（長期予防）は？
推奨文	長期予防については患者の重症度（発作頻度など）に合わせて個別になされるべきである。 トラネキサム酸は使われる場合がある。
エビデンスの強さ	D（とても弱い）
推奨の強さ	弱い：実施することを提案する。

コメント	C1-INH 製剤 一部の報告では HAE3 型のうち凝固 XII 因子異常を有する患者での長期予防に有効であるとされている。しかしわが国では HAE1 型、2 型での長期予防投与に対しても認められていないため現時点では非現実的である。 カリクレイン阻害剤 ブラジキニン受容体アンタゴニスト 有効とする報告はない 抗線溶剤（例：トラネキサム酸⁺） HAE3 型患者におけるトラネキサム酸の治療効果は、この治療の信頼性が低い HAE1 型、2 型患者よりも優れているようである。HAE3 型患者の患者に対して、1 日に 1.5～4g のトラネキサム酸が有効であったとする報告が複数ある。例えば、Vitrat-Hincky らは、HAE3 型患者 26 人のフランスのコホートにおける発作頻度または重症度の 50%以上の低下を報告している。Bork らは、HAE-F12 と診断された 4 人の女性患者において、平均 98.3%の発作頻度の減少を示した。Deroux らは、トラネキサム酸での長期予防を試みた HAE-F12 患者 10 人では、予防的治療を開始する前の発作の数と比較して、発作の頻度が 64%減少していることを報告し、Firinu らは 6 名の患者における発作数の 50%の減少を示した。Horiuchi らのグループは、日本人 HAE-PLG についてトラネキサム酸の著効
------	--

	例を報告している。 しかし他の研究者らは、患者集団の一部においてトラネキサム酸による長期予防の失敗を報告している。 アンドロゲン製剤 HAE3 型に対する有効性については不明である。
【引用文献】	Vitrat-Hincky V, Gompel A, Dumestre-Perard C, et al. Type III hereditary angio-oedema: Clinical and biological features in a French cohort. <i>Allergy</i>. 65: 1331-1336 (2010) Deroux A, Boccon-Gibod I, Fain O, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and factor XII mutation: a series of 57 patients from the French National Center of Reference for Angioedema. <i>Clin. Exp. Immunol.</i> 185: 332-337 (2016) Firinu D, Bafunno V, Vecchione G, et al. Characterization of patients with angioedema without wheals: the importance of F12 gene screening. <i>Clin. Immunol.</i> 157: 239-248 (2015) Bork K, Wulff K, Witzke G, et al. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). <i>Allergy</i>. 72: 320-324 (2016) Yakushiji H, Hashimura C, Fukuoka K, et al. A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan. <i>Allergy</i>. 73: 2244-2247 (2018)

魚類の免疫学・補体学と水産養殖

中尾実樹

九州大学大学院農学研究院・生命機能科学部門

Fish immunology, complementology, and aquaculture.

Miki Nakao

Department of Bioscience and Biotechnology, Faculty of Agriculture, Kyushu University

1. はじめに

なぜ魚の免疫系を、それもよりによって補体を研究するのか？という質問がこれまでたくさん寄せられてきた。単純に表現すれば、理由の一つは免疫系・補体の進化を理解し、あわよくば哺乳類では見られないような新奇な免疫因子・免疫機構を魚類から見つけてみたい、というものである。もう一つの理由は、水産科学的立場から、魚類の病害防除法を開発して魚病（主に感染症）による養殖魚の大量死を免疫学的に防止するためである。医学的・基礎生物学的見地から補体系を研究する皆様とは、前者の興味は比較的容易に共有できるのではないかと考えられるが、特に本学会において、魚類免疫研究の応用的な側面をご紹介する機会は少なかった。本稿では、基礎・応用の両面から、魚類養殖におけるバイオテクノロジー技術の成果、魚類の免疫機構に関する最近の研究の目立った進展、そして主にコイ科魚類をモデルとした我々の研究室における補体、栓球、T細胞に関する研究例を概説したい。

2. 産業としての魚類養殖

国連食糧農業機関（FAO）の統計によれば、1990年代から天然魚を天然海域で獲る漁業（Capture fisheries）の漁獲高は横ばいであるのに対し、養殖（Aquaculture）による生産高は順調に伸び続け、今や天然魚漁獲高を超えている（図1）¹⁾。今後も養殖

業の隆盛は続くと期待されるが、潜在的な阻害要因として、養魚用の餌（特に魚粉などの動物性タンパク質）の不足、細菌・ウイルス・寄生虫感染のパンデミックによる養魚の大量損失や商品価値低下などが挙げられている。魚類の免疫系を正しく理解して病害防除に資することは、健全な養殖魚を安定的に生産し、人類に良質な動物性タンパク資源を供給するために重要である。

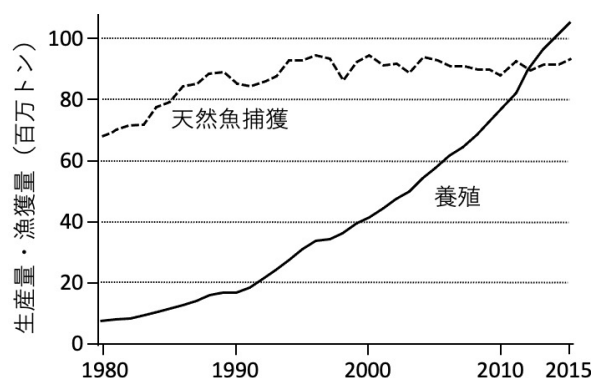


図1 世界の漁業生産量の経年変化

3. 魚類養殖のバイオテクノロジー

ゼブラフィッシュやメダカなどの小型モデル魚は、充実したゲノム情報や豊富なミュータントが利用可能であることから、魚類の発生や免疫機構の遺伝学的な解析に大きく貢献してきた。近年は、小型モデル魚から得られた知見を基に様々な技術が養殖対象魚にも応用され、近年の魚類養殖では、成長速度、

抗病性、性および性成熟の制御、味など、多様な表現型を指標とした育種が可能となっているほか、抗生物質などの薬剤に頼らない免疫学的な病害防除法の開発が進められている。この節では、近年養殖魚への応用が進んでいる主なバイオテクノロジーを概説する。

3-1. 染色体操作による性の制御

ほとんどの養殖魚種では、雄よりも雌が高い経済的価値を持つので、古くから全雌の生産が試みられてきた。たとえば、遺伝的な雌を雄性ホルモン投与によって人為的に雄に性転換させた「偽雄」と通常の雌を交配することにより、全雌の子どもが得られる。別法として、紫外線で遺伝能力を不活化させた精子で卵を受精させ、その第一卵割を高圧あるいは高温処理で阻害しても、卵由来の染色体のみを引き継いだ全雌二倍体魚を作り出せる²⁾。さらにサケ・マスでは、第一卵割阻止によって四倍体化させた雌と、二倍体の偽雄を交配させることによって全雌の三倍体魚の作出が可能となっている(図2)³⁾。全雌三倍体は不稔であるので、性成熟にエネルギーを使わないので高成長で肉質も良いことに加えて、環境中に逃げ出しても野生種との交雑によって生態系を攪乱するリスクが低い利点をもつ。

一方、雄が雌より高い価値をもつ数少ない例がトラフグである。フグの卵巣はテトロドトキシンを蓄積して強毒となるが、精巣は毒化せず美味しい白子として珍重される。全雄トラフグ生産を達成するために、まず雌性ホルモン投与によって遺伝的な雌を偽雌に性転換させ、これを通常の雄と交配させる。理論上は、こうして生み出された卵の1/4は、YYの性染色体組成を持つ超雄である。超雄を育てて通常の雌(染色体組成XX)と交配させれば、全て雄のトラフグが生まれる。これを開発した東京大学は、2013年より超雄精子の有償分与を開始している。この技術開発を支えたのは、トラフグの性決定遺伝子を同定した基礎研究である。一般に魚類の性染色体(XY)

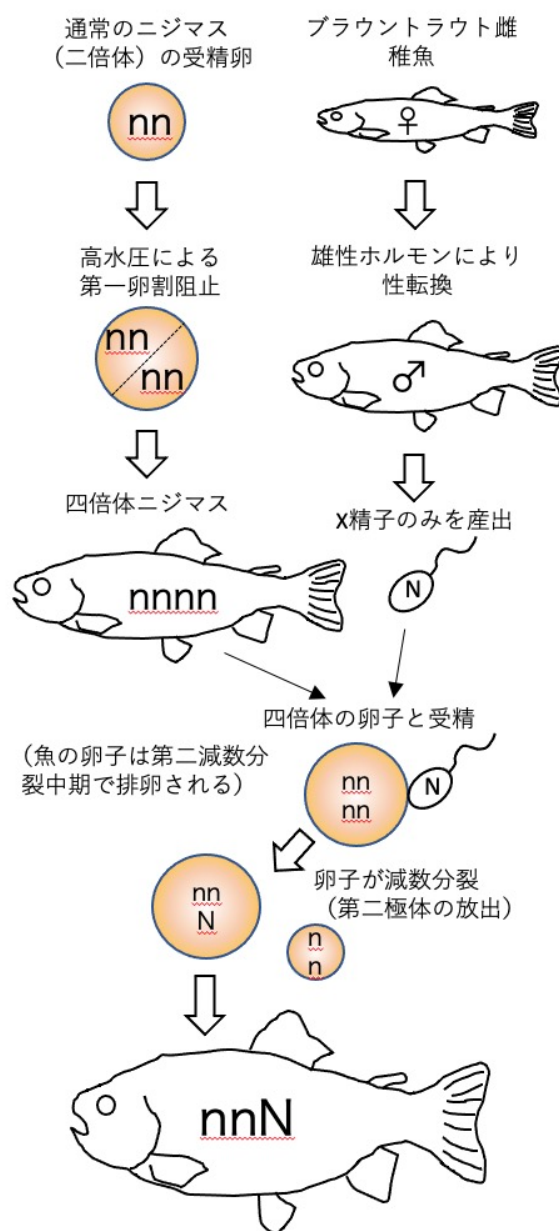


図2 信州サーモン™の作出（四倍体ニジマスとブラウントラウトとの交雑種）

はともに常染色体とほとんど同じサイズで顕微鏡下では判別不能である。魚種によって性決定遺伝子は異なるが、トラフグの性を決めるのは、抗ミューラー管ホルモンII型受容体遺伝子(Amhr2)上にある1塩基置換であることが解明され、そのSNP解析によって発生の早い段階で雌雄判別が可能となった⁴⁾。

3-2. 遺伝子組換えサケ

魚類でも外来の遺伝子を導入する遺伝子組換えは

実験的には可能であるが、食用魚における遺伝子組換えの実用化例は少ない。現在唯一、食用として米国 FDA に認可されている遺伝子組換え魚は、AquaBounty 社の AquaAdvantage Salmon である。これは、キングサーモンの成長ホルモン遺伝子を、冷水性魚種 Ocean Pout (ゲンゲの仲間) に由来する抗凍結タンパク遺伝子プロモーターに接続した遺伝子カセットを導入した、トランスジェニック大西洋サケである⁵⁾。野生型の 1.5 倍のスピードで出荷サイズ (約 4 kg) に成長する。ただし、このような組換え魚は日本では未承認・未流通である。

3-3. 量的形質遺伝子座 (Quantitative trait loci) 解析による抗病性魚の育種

ニジマスやヒラメなど、高密度遺伝子地図 (物理的地図および連鎖地図) が利用可能な水産対象魚種で、伝染性脾臓壊死症 (IPN)⁶⁾、伝染性造血器壊死症 (IHN)⁷⁾、扁形動物ハダムシ寄生⁸⁾など、治療・予防が困難な感染症について、抵抗性の高さとよく連鎖する遺伝子マーカーが解明されている。特に、我が国の養殖ヒラメに重篤な被害を与えてきたリンホスチス病については、その原因ウイルスに耐性のヒラメが育種されており⁹⁾、広く養殖種苗として流通している。

3-4. ゲノム編集による付加価値付与

CRISPR-Cas9 を中心としたゲノム編集技術は、近年、魚類に広く応用されつつある。これまでは遺伝子破壊による新規表現型の付与が進められている。例えば、ミオスタチン遺伝子の破壊による肉厚 (Double Muscle) マダイ¹⁰⁾の生産はほぼ実用化の段階にこぎつけている。サバやマグロの養殖において、食欲抑制の解除や攻撃性 (共食いなど) の消去がゲノム編集で試みられるなど¹¹⁾、様々な表現型を狙った、ゲノム編集による養殖魚の育種研究が加速している。

4. そもそも魚類とは？

ここで、我々が魚として扱う分類群を改めて確認しておきたい。魚類は、脊索動物門・脊椎動物亜門 (脊索の周囲に脊椎を発達させたグループ) に属する動物のうち、四肢動物 (両生類、爬虫類、鳥類、哺乳類の総称) を除くグループを指す。脊椎動物亜門は、無顎類 (ヤツメウナギのように顎のない原始的なグループ) と顎口類 (軟骨魚類と硬骨魚類) に大別されるが、魚類は両者にまたがって分布する。また、硬骨魚の祖先から肉鰭類と条鰭類が分かれ、肉鰭類から四肢動物が派生した。これら主な分類群の系統発生は図 3 のように表すことができる。タイ、ヒラメ、コイ、サケなど我々が海や川で、あるいは鮮魚店で目にする魚の殆どは分類学的には条鰭類の中で比較的新しく出現した真骨魚類 (Teleost) に属する。脊椎動物の進化の過程で、無顎類と顎口類の共通祖先から、全ゲノムの重複を経て顎口類が生まれ、さらに真骨魚類の祖先がもう 1 回全ゲノム重複を経験したと信じられている¹²⁾。この真骨魚特異的な全ゲノム重複は、現存する真骨魚類の形態・生理・生態に著しい多様性を生んだと考えられるが、同時に、免疫因子の遺伝子の多様性拡大にも大きく貢献したことも確実視されている。

5. 魚類免疫系の特徴を概観する

魚類は脊椎動物の系統で最も原始的な位置を占めるので、その免疫因子には、四肢動物で高度に分化・多様化しているものの祖先形とみなされる構造と機能が認められることが多い。一方で、魚類の各分類群が独自の進化を遂げたものもある。ここでは、私達がよく知る哺乳類の免疫系との比較を中心に、魚類免疫系の構造的・機能的特徴を、大まかな分類群ごとに概説する。

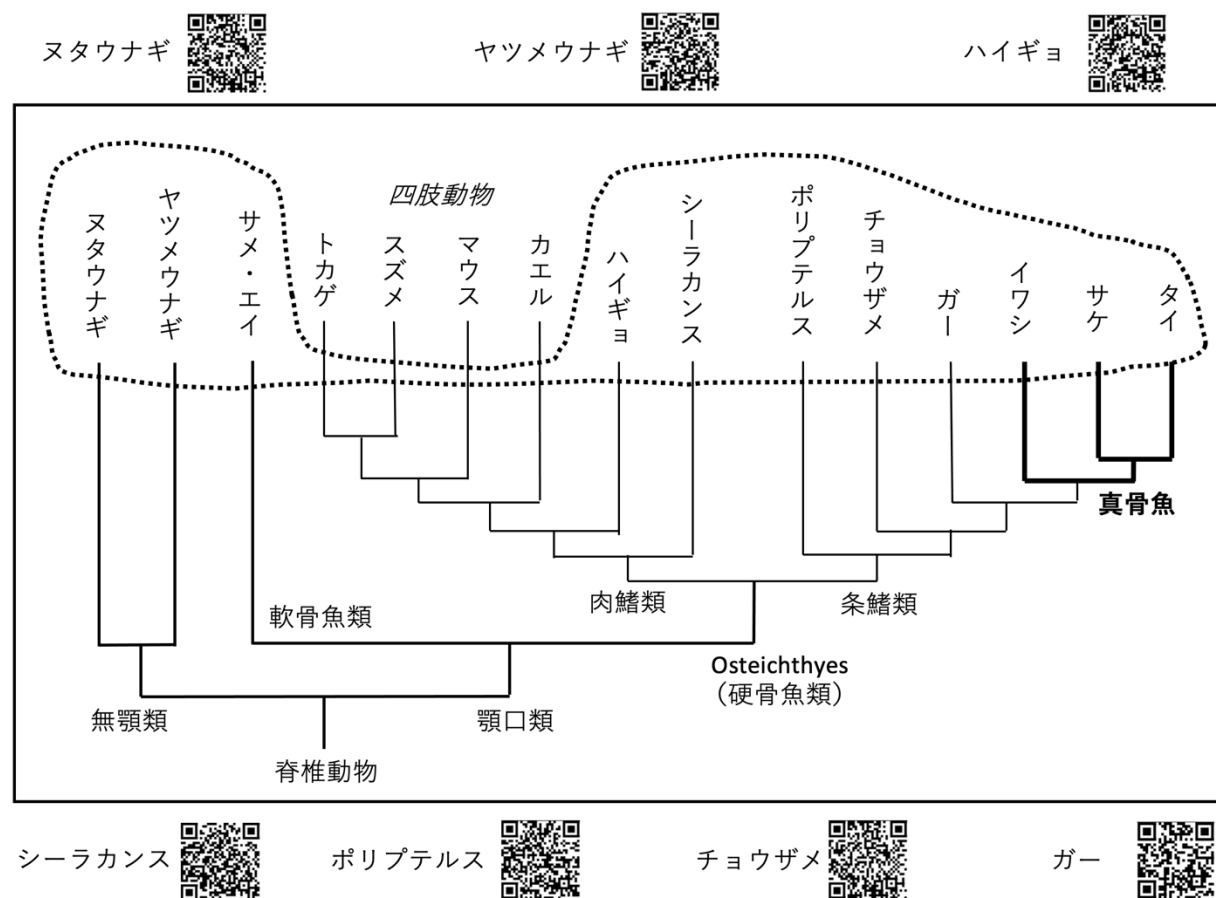


図3 脊椎動物の大まかな系統樹。点線で囲んだ範囲が魚類。太線の系統は真骨魚。一般にはなじみの薄い魚種について、Wikipedia（写真あり）へのリンクをQRコードで示す。

5-1. 無顎類

無顎類にもリンパ球に似た血球が観察されたことから、免疫グロブリン (Ig) を代表とする獲得免疫因子の進化的起源を求める研究は 1960 年代から行われていたが^{13,14}、無顎類血清から精製された Ig 様タンパク質の部分配列を基に単離された cDNA が、実は補体 C3 をコードすることが報告され¹⁵、以後、無顎類には抗体すなわち獲得免疫は未発達であると信じられてきた。しかしながら、遺伝子変換によって後天的に高度な多様化を遂げる新奇抗原受容体 Variable lymphocyte receptor (VLR) が 2004 年にヤツメウナギで発見されて以来、無顎類には Ig とは異なる独自の抗原受容体からなる獲得免疫が備わっていることが明らかとなっている¹⁶。VLR は Toll や

Toll-like receptor と同じく Leucine-rich repeats で構成される。そのサブタイプ VLR-A、VLR-B、VLR-C は、それぞれ機能的には有顎脊椎動物の $\alpha\beta$ 型 T 細胞受容体 (TCR)、B 細胞受容体 (BCR, Ig)、 $\gamma\delta$ 型 TCR に相当すると考えられる¹⁷。VLR-B による補体活性化を示唆する報告もあり¹⁸、Ig・VLR と全く異なるタンパク質ファミリーを抗原受容体として利用した獲得免疫系が、機能的にはよく保存されている点は、免疫系の進化を理解する上で極めて興味深い。ちなみに、無顎類の補体系には、哺乳類の補体系に見られる溶解経路を構成する成分は存在せず、レクチン経路と第二経路を介したオプソニン化が、補体系の主要な生体防御機能であると考えられる¹⁹。ただし、近年、これら活性化経路依存的な血清

の細胞障害活性も報告されており¹⁸⁾、無顎類補体の機能には解明すべき点が多く残されている。

5-2. 軟骨魚類

軟骨魚類は、Ig, TCR, MHC を備えた獲得免疫系を確立している²⁰⁾。Ig には IgNAR (Novel Antigen Receptor, H 鎖のみからなる) といった軟骨魚類特異的なアイソタイプが含まれる。また、それらの抗原結合部位の多様性は、Rag (Recombination activating genes) による VDJ 組換えでなく、哺乳類 Ig の L 鎖 (λ) の J/C クラスタと同様に、高度に多重化した VDJ カセットのクラスタから 1 組を選択して得られる²¹⁾。また、補体系は古典経路、第二経路、レクチン経路、溶解経路を完備する²²⁾。ただし、遺伝的に C5 を欠損し、細胞障害活性をまったく示さない種 (ドチザメ) が存在する点²³⁾は、C5a アナフィラトキシンを欠損することを意味し、補体に依存しない炎症反応機構がどのように機能しているのかなど、興味深い研究テーマを提示している。

5-3. 硬骨魚類

硬骨魚類の中でもっとも研究が進んでいるのは真骨魚類である。これは、真骨魚類が多くの変殖対象種を含み産業的に高い価値を持つこと、遺伝子地図や全ゲノム情報などが整備された小型モデル魚種を含むことに起因する。1960 年代から硬骨魚の Ig が同定され、続いて TCR、MHC、各種サイトカインの同定も進み、現在は、硬骨魚類は哺乳類に匹敵するほどに発達した獲得免疫機構を備えていることが明らかとなっている。ただし、哺乳類と比較して、硬骨魚類に特徴的な因子や機能が明らかとなっている。次節では真骨魚類に焦点を絞り、近年明らかになってきた、このグループの免疫系が持つユニークな特徴を紹介する。

6. 真骨魚類免疫系に見る祖先形質と派生形質

6-1. 補体成分の多重化

前述した真骨魚類特異的な全ゲノム重複により、補体成分遺伝子を含む多くの遺伝子が真骨魚では倍加している²⁴⁾。魚種によっては、全ゲノム重複による倍加から更にコピー数を増やした成分もある²⁵⁾。そのような補体成分遺伝子の多重化が真骨魚類の生体防御において果たす役割は、原始的な脊椎動物における自然免疫と獲得免疫の役割分担を理解する上で非常に興味深い。著者らは、コイなどの数種の真骨魚類について補体溶血活性を測定したところ、古典経路補体価はヒトと同等かやや低いのに対し、第二経路補体価はヒトの 5~50 倍高いことを認めた²⁶⁾。この結果から、魚類の補体による生体防御は、抗体依存的な獲得免疫よりも、抗体非依存的な自然免疫により大きく依存しているという仮説を提唱した。

また、ニジマスの補体成分 C3 にはアイソタイプが存在し、これらが溶血活性や赤血球・酵母に対する結合特異性において異なる挙動を示すことが報告された^{27,28)}。これ以後、様々な魚種から C3 遺伝子の多重化や C3 アイソタイプタンパク質の機能的多様性が報告されている²⁴⁾。さらに、C4、B 因子、C7 など様々な真骨魚で重複しており^{29,30)}、補体成分の多重化によって補体の異物認識能や活性化能が強化された可能性が示唆されている。

6-2. 真骨魚類特異的な抗体クラス IgZ/IgT

真骨魚類の Ig クラスとしては、IgM と IgD が知られていたが、2005 年に、ゼブラフィッシュ全ゲノムシーケンスデータを活用して、真骨魚類特異的な Ig クラスとして IgZ (Zebrafish に因んだ命名) が発見された³¹⁾。図 4 に示すように、IgZ 重鎖 (γ 鎖) の可変部は、IgM と共通の V 断片と IgZ 専用の D 断片 (Dγ) および J 断片 (Jγ) を、Rag によって組み換えて多様化する。Dγ クラスタ、Jγ クラスタおよび γ 鎖定常域遺伝子 (Cγ) は、Germ Line のゲノム中では IgM・IgZ 共通の V 断片クラスタ

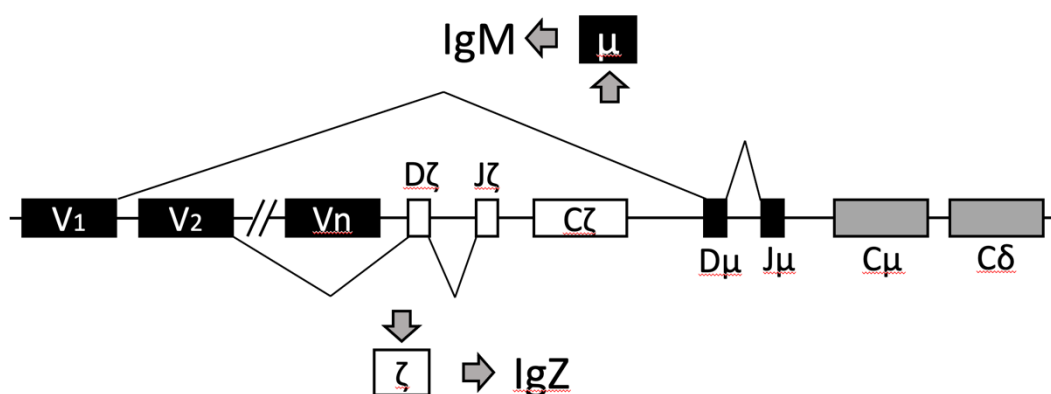


図4 ゼブラフィッシュ Germ Line の Ig 重鎖遺伝子座から IgM/IgD または IgZ のいずれかを生む仕組み。ζ、μ、δ はそれぞれ IgZ、IgM、IgD の重鎖をコードする。

と μ 鎖の D 断片 (Dμ) クラスターの間に配置されている。そのために、一つの B 細胞は Rag による VDJ 組換え時に μ 鎖か ζ 鎖のいずれかを選択することになり、IgM から IgZ へのクラススイッチは起こらない。IgZ の発見後、同様の抗体がニジマスやコイなど他の真骨魚類でも次々に発見され、現在、この IgZ に相当するクラスは、より一般的な名称として IgT (teleost に由来) と呼ばれている。IgT は、血清中では主に単量体として存在するが、消化管や体表の粘液中には IgM と同様に四量体として分泌される。近年の機能解析によって、IgT は哺乳類の IgA と相同の機能を担い、特に消化管などの外界との境界部における寄生虫感染において主要な防御を担うことが明らかとなっている³²⁾。

6-3. B 細胞による食作用

2000 年代初頭に、ペンシルベニア大学においてニジマス補体系の機能解明を進めていた Sunyer 博士は、補体活性化で生じるアナフィラトキシン様ペプチドがニジマス食細胞の異物取り込みを著しく促進することを報告した³³⁾。その実験中に、彼らは通常 of 食細胞 (好中球・マクロファージ) よりも遥かに小型の白血球までもが食作用を示すことに気づき、詳細な解析を加えた結果、それらが B 細胞であるこ

とを突き止め、Nature Immunology の表紙を飾る論文として発表した³⁴⁾。B 細胞 1 細胞あたりの異物取り込み量は単球・マクロファージに及ばないが、魚類血液中の B 細胞数は、哺乳類よりも遥かに多く、B 細胞の食作用が生体防御に有意な役割を果たすことが明らかとなった。この知見は、B 細胞とマクロファージの系統発生学的な近さを示唆したが、河本宏博士らが新たに提唱した血球分化モデル³⁵⁾ともよく一致し、原始的な脊椎動物では B 細胞が食細胞としてのマクロファージの性質を色濃く残していることが明らかとなった。

6-4. 栓球による食作用

哺乳類以外の脊椎動物では、血小板でなく栓球という有核細胞が血液凝固反応を開始させる。古くから魚類や鳥類の栓球が食作用を示すのではないかと疑われてきたが、技術的な問題から、観察された食食像の真偽には議論が残されていた³⁶⁾。著者らのグループは、コイ、ギンブナ、ヒラメの栓球に特異的なモノクローナル抗体を活用し、栓球の高純度精製と遺伝子発現解析、および精度の高いフローサイトメトリーなどの解析を進めた。その結果、これら真骨魚の栓球は、IL-1β、iNOS、MHC class II、CR3 などを発現すること、蛍光ラテックスビーズや細菌、

酵母を活発に貪食してファゴリソゾームを形成し、活性酸素による殺菌反応を起動することが明らかとなった³⁷⁾。ただし、高純度に精製した栓球単独では食作用を示さず、標的異物によって刺激を受けた他の白血球から分泌される液性成分によって栓球による貪食が活性化する³⁸⁾。栓球が貪食と血液凝固という2つの異なる機能にどのようにコミットされるのかなど、その分子機構に興味尽きない。

6-5. CD8⁺ T細胞による寄生虫感染防御

金魚、コイ、フナなどの淡水魚にとって白点病は頻発する病気の一つで、白点虫と呼ばれる繊毛虫 (*Ichthyophthirius multifiliis*) が体表に感染して発病し、特に観賞魚には甚大な被害を与える。著者らの研究室では、ギンブナの体表における白点虫に対する細胞性防御機構の解析を進め、CD8⁺ T細胞が、MHC 非拘束的に直接白点虫を認識し、パーフォリンおよびグランザイム様セリンプロテアーゼ依存的に殺すことを見出した³⁹⁾。これらの結果から、魚類では、T細胞がTCRに依存しない異物のパターン認識能も保持していると考えられ、原始T細胞としての多面的な機能を垣間見ることができた。

6-6. Rag1欠損ゼブラフィッシュの免疫応答

Rag1はIgやTCRの可変部遺伝子のVDJセグメントを組換える酵素である。ヒトで機能的なRag1を遺伝的に欠損すると著しく易感染性の重症複合免疫不全症となり、根治的治療には造血幹細胞移植を要する。この酵素を欠損するゼブラフィッシュ突然変異体が、Tilling (Target-Selected Mutagenesis) によって樹立された⁴⁰⁾。このrag1^{-/-}ゼブラフィッシュは、ヒトのように重篤な免疫不全には陥らず、病原菌の人為的感染に対しては野生型より弱いものの、無菌でもSPFでもない通常の飼育環境で生育し、世代交代も可能である。これは、真骨魚類の感染防御は、哺乳類ほどには獲得免疫に依存せず、むしろ自然免疫への依存度が高いことを示唆している。ただ

し、前述のように真骨魚類では様々な遺伝子の重複があり、rag1^{-/-}系統が本当に獲得免疫機能を欠損しているのかは未検証であった。

この点を確認するために、著者らのグループはrag1^{-/-}ゼブラフィッシュの分与を受け、血清IgMが検出されないこと、魚病菌 *Vibrio anguillarum* の不活化ワクチンを投与しても血清の凝集抗体価が全く上がらず、*V. anguillarum* 生菌による感染試験でワクチン効果が無いこと、さらに同種異系 (allogeneic) 移植赤血球を排除できないことを確認した。これにより、rag1^{-/-}ゼブラフィッシュにおいては液性および細胞性の獲得免疫応答能が欠損しているという表現型を確定することができた⁴¹⁾。興味深いことに、感染刺激に対するいくつかのサイトカイン発現応答と発現臓器が、野生型とrag1^{-/-}ゼブラフィッシュの間で異なることが判明した。これは、Rag1の欠損に対するゼブラフィッシュの適応変化の一種とも解釈されるが、獲得免疫出現以前のサイトカインの原始的な機能を表現しているのかもしれない。

7. モデル魚・非モデル魚を用いた補体研究: CD46を例に

魚類を免疫学の基礎研究に用いるには、マウスやラットに匹敵するモデル魚種の確立が望まれるが、現状では実験の目的に応じて適した魚種を使い分けが必要である。筆者らの研究室では、ゼブラフィッシュ、ギンブナ、およびコイを実験動物モデルとして利用している。これらはすべてコイ科 (Cyprinid) に属する近縁種である。ここでは、これらコイ科3魚種を組み合わせることによって効果を上げることができた、CD46ホモログの同定、機能解析の研究例を紹介する (図5)。

7-1. ゼブラフィッシュからコイへ⁴²⁾

C3やC4の活性化を制御するRegulators of complement activation (RCA)の系統発生をたどる目的で、ゼブラフィッシュの全ゲノム配列データベ

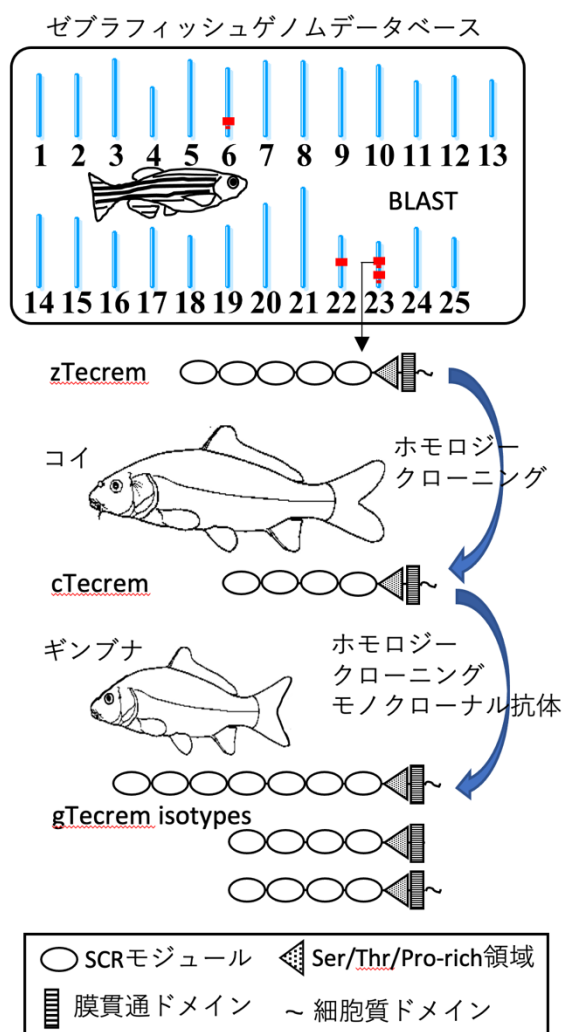


図5 コイ科3魚種を用いた、CD46様補体制御因子のクローニングと構造・機能解析. ゼブラフィッシュゲノムデータベースのBLAST検索で4箇所のRCA様遺伝子座が見つかり、そのうちの一つ (zTecrem) がCD46様ドメイン構造を保持していた。zTecremの配列を基に、コイとギンブナからTecremをホモロジークローニングした。

ースの BLAST 検索によって、RCA 遺伝子群を網羅的に検索した。発見された RCA 様遺伝子群の中に、それまで魚類では報告のなかった CD46 様の I 型膜タンパク質をコードする遺伝子を見つけ、Teleost Complement Regulatory Membrane protein (Tecrem) と名付けた。次に、この配列を元に設計したプライマーを用いた RT-PCR でコイからホモログ

をクローニングした。コイ Tecrem の補体活性化制御能をタンパク質・細胞レベルで調べるために、組換えコイ Tecrem を発現する CHO 細胞を樹立し、これを標的としたコイ血清の細胞障害反応の系を立ち上げた。また、コイ Tecrem による自己の C3b および C4b の沈着阻害活性を測定するために、コイ赤血球で近縁種ギンブナを免疫して抗体を作成した。ギンブナ IgM はコイの補体古典経路を活性化できるので、ギンブナ IgM を介してコイ赤血球をコイ補体で溶血する系が確立され、別途作成していた抗コイ C3 および抗コイ C4 を用いたフローサイトメトリーにより、コイ Tecrem が C4b および C3b の沈着を阻害することを証明できた。また、コイ Tecrem 発現 CHO 細胞を免疫原として用い、抗コイ Tecrem モノクローナル抗体 (1F12) を樹立した。

7-2. コイからギンブナへ

筆者らの研究室では、天然にクローン繁殖していた雌性発生三倍体ギンブナに由来する 2 クローン (OB1、S3N) と、S3N にキンギョを交雑させて生じた四倍体クローン (S4N) をモデル魚として維持している。これらギンブナクローンは、同種異系間の細胞性獲得免疫応答の実験に供することができる点で、近交系マウス・ラットに匹敵する実験魚である。

哺乳類において CD46 による T 細胞の分化や活性化への関与が報告されていたが⁴³⁾、このような補体制御因子による獲得免疫制御機能の系統発生を調べるために、筆者らはクローンギンブナを用いた解析を開始した⁴⁴⁾。幸運だったのは、上述のモノクローナル抗体 1F12 がギンブナ Tecrem にもきれいに交差反応したことであった。ギンブナの CD4⁺ T 細胞および CD8⁺ T 細胞を用いた解析により、両 T 細胞が Tecrem を発現し、その発現量は T 細胞マイトジェンである PHA による刺激で上昇すること、さらに PHA 刺激による T 細胞増殖が、1F12 抗体処理で阻害を受けることが判明した⁴⁵⁾。これにより、CD46

による T 細胞活性化・増殖の制御は、有顎脊椎動物の出現初期から今日に至るまで、進化的によく保存された機能であることが示唆された。

さらに、コイやギンブナの鰭から樹立された上皮細胞株（それぞれ KF-1、CFS）にも Tecrem の発現が確認されたので、これら上皮細胞による細胞シート形成における Tecrem の役割を解析することにより、CD46 の恒常性維持的な生理機能についても、その系統発生を遡ることが可能となっている⁴⁶⁾。

7-3. コイ・ギンブナからゼブラフィッシュへ

ゼブラフィッシュの実験魚としての優位性は、ゲノム編集による逆遺伝学的解析への適合性の高さが挙げられる。未着手ではあるが、CRISPR-Cas9 による Tecrem ノックアウトゼブラフィッシュを作出し、CD46 の多様な機能を個体レベルで解明したいと考えている。

8. 今後の展望

魚類は、獲得免疫・自然免疫の進化を理解するために有用な実験動物である。今後は、ゲノム情報が整備された小型魚種を中心に、ゲノム編集を駆使した遺伝子機能解析が普及し、新奇遺伝子機能の発見が進むと期待される。一方で、産業動物である養殖対象魚種は世界で多様化が進んでおり、すべての養殖対象魚種で、詳細な免疫研究を進めることには大きな労力と時間を要する。今後は、限られたモデル魚種で得られた基礎研究の成果を養殖対象魚種に種を跨いでスムーズに応用するための研究戦略が、さらに重要性を増すと予想される。

9. 謝辞

本稿で紹介した筆者らの研究には、共同研究者である柚本智軌博士、長澤貴宏博士（九州大学大学院農学研究院）が大きく貢献した。

10. 利益相反

筆者には、本論文内容に関連した開示すべき COI 関係にある企業等はない。

【文献】

- 1) Ritchie H. Seafood Production. Published online at *OurWorldInData.org*. Retrieved from: 'https://ourworldindata.org/seafood-production' (2019) [Online Resource]
- 2) 荒井克俊. 水産増養殖における染色体操作の現状. 水産増殖 45: 411-416 (1997)
- 3) 長野県水産試験場. 信州サーモンができるまで. <https://www.pref.nagano.lg.jp/suisan/jisseki/salmon/dekirumade.html> (2017)
- 4) Kamiya T, Kai W, Tasumi S, Oka A, Matsunaga T, Mizuno N, Fujita M, Suetake H, Suzuki S, Hosoya S, Tohari S, Brenner S, Miyadai T, Venkatesh B, Suzuki Y, Kikuchi K. A trans-species missense SNP in Amhr2 is associated with sex determination in the tiger pufferfish, *Takifugu rubripes* (fugu). *PLOS Genet.* 8: e1002798 (2012)
- 5) Rasmussen RS, Morrissey MT. Biotechnology in aquaculture: transgenics and polyploidy. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 6: 2-16 (2007)
- 6) Ozaki A, Sakamoto T, Khoo S, Nakamura K, Coimbra MR, Akutsu T, Okamoto N. Quantitative trait loci (QTLs) associated with resistance/susceptibility to infectious pancreatic necrosis virus (IPNV) in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Mol Genet Genomics.* 265: 23-31 (2001)
- 7) Barroso, RM, Wheeler PA, LaPatra SE, Drew RE, Thorgaard GH. QTL for IHNV resistance and growth identified in a rainbow (*Oncorhynchus mykiss*) × Yellowstone cutthroat (*Oncorhynchus clarki bouvieri*)

- trout cross. *Aquaculture*. 277: 156-163 (2008)
- 8) Ozaki A, Yoshida K, Fuji K, Kubota S, Kai W, Aoki J, Kawabata Y, Suzuki J, Akita K, Koyama T, Nakagawa M, Hotta T, Tsuzaki T, Okamoto N, Araki K, Sakamoto T. Quantitative trait loci (QTL) associated with resistance to a monogenean parasite (*Benedenia seriolae*) in yellowtail (*Seriola quinqueradiata*) through genome wide analysis. *PLOS ONE*. 8: e6498 (2013)
 - 9) Fuji K, Hasegawa O, Honda K, Kumasaka K, Sakamoto T, Okamoto N. Marker-assisted breeding of a lymphocystis disease-resistant Japanese flounder (*Paralichthys olivaceus*). *Aquaculture*. 272: 291-295 (2007)
 - 10) Ohama M, Washio Y, Kishimoto K, Kinoshita M, Kato K. Growth performance of myostatin knockout red sea bream *Pagrus major* juveniles produced by genome editing with CRISPR/Cas9. *Aquaculture*. 529: 735672 (2020)
 - 11) 玄 浩一郎. ゲノム編集による"養殖しやすい"マダロの育種素材の開発. 養殖ビジネス 56: 58-62 (2019)
 - 12) 佐藤行人, 西田 睦. 全ゲノム重複と魚類の進化. 魚類学雑誌 56: 89-109 (2009)
 - 13) Finstad J, Good RA. The evolution of the immune response. 3. Immunologic responses in the lamprey. *J Exp Med*. 120: 1151-1168 (1964)
 - 14) Raison RL, Hull CJ, Hildemann WH. Characterization of immunoglobulin from the Pacific hagfish, a primitive vertebrate. *Proc Natl Acad Sci USA*. 75: 5679-5682 (1978)
 - 15) Ishiguro H, Kobayashi K, Suzuki M, Titani K, Tomonaga S, Kurosawa Y. Isolation of a hagfish gene that encodes a complement component. *EMBO J*. 11: 829-837 (1992)
 - 16) Pancer Z, Amemiya CT, Ehrhardt GR, Ceitlin J, Gartland GL, Cooper MD. Somatic diversification of variable lymphocyte receptors in the agnathan sea lamprey. *Nature*. 430: 174-180 (2004)
 - 17) 須藤洋一, 笠原正典. 脊椎動物における抗原受容体の選択 相同リンパ球に発現される由来の異なる受容体. 化学と生物 50: 624-626 (2012)
 - 18) Wu F, Chen L, Liu X, Wang H, Su P, Han Y, Feng B, Qiao X, Zhao J, Ma N, Liu H, Zheng Z, Li Q. Lamprey variable lymphocyte receptors mediate complement-dependent cytotoxicity. *J Immunol*. 190: 922-930 (2013)
 - 19) Matsushita M. The Complement system of agnathans. *Front Immunol*. 9:1405 (2018)
 - 20) Smith NC, Rise ML, Christian SL. A Comparison of the innate and adaptive immune systems in cartilaginous fish, ray-finned fish, and lobe-finned fish. *Front Immunol*. 10: 2292 (2019)
 - 21) Dooley H, Flajnik MF. Antibody repertoire development in cartilaginous fish. *Dev Comp Immunol*. 30: 43-56 (2006)
 - 22) Nonaka M, Smith SL. Complement system of bony and cartilaginous fish. *Fish Shellfish Immunol*. 10: 215-228 (2000)
 - 23) 南雲浩之, 林 晋平, 野中 勝. サメ補体 C5 遺伝子の構造解析. 補体シンポジウム講演集 44: 39-40 (2007)
 - 24) Nakao M, Tsujikura M, Ichiki S, Vo TK, Somamoto T. The complement system in teleost fish: progress of post-homolog-hunting researches. *Dev Comp Immunol*. 35: 1296-1308 (2011)
 - 25) Forn-Cuní G, Reis ES, Dios S, Posada D, Lambris JD, Figueras A, Novoa B. The

- evolution and appearance of C3 duplications in fish originate an exclusive teleost C3 gene form with anti-inflammatory activity. *PLOS ONE*. 9: e99673 (2014)
- 26) Nakao M, Yano T. Structural and functional identification of complement components of the bony fish, carp (*Cyprinus carpio*). *Immunol Rev*. 166: 27-38 (1998)
 - 27) Nonaka M, Nonaka M, Irie M, Tanabe K, Kaidoh T, Natsuume-Sakai S, Takahashi M. Identification and characterization of a variant of the third component of complement (C3) in rainbow trout (*Salmo gairdneri*) serum. *J Biol Chem*. 260: 809-815 (1985)
 - 28) Sunyer JO, Zarkadis IK, Sahu A, Lambris JD. Multiple forms of complement C3 in trout that differ in binding to complement activators. *Proc Natl Acad Sci USA*. 93: 8546-8551 (1996)
 - 29) Nakao M, Mutsuro J, Nakahara M, Kato Y, Yano T. Expansion of genes encoding complement components in bony fish: biological implications of the complement diversity. *Dev Comp Immunol*. 27: 749-762 (2003)
 - 30) Wang S, Gao Y, Shu C, Xu T. Characterization and evolutionary analysis of duplicated C7 in miiuy croaker. *Fish Shellfish Immunol*. 45: 672-679 (2015)
 - 31) Danilova N, Bussmann J, Jekosch K, Steiner LA. The immunoglobulin heavy-chain locus in zebrafish: identification and expression of a previously unknown isotype, immunoglobulin Z. *Nat Immunol*. 6: 295-302 (2005)
 - 32) Zhang YA, Salinas I, Li J, Parra D, Bjork S, Xu Z, LaPatra SE, Bartholomew J, Sunyer JO. IgT, a primitive immunoglobulin class specialized in mucosal immunity. *Nat Immunol*. 11: 827-835 (2010)
 - 33) Li J, Peters R, Lapatra S, Vazzana M, Sunyer JO. Anaphylatoxin-like molecules generated during complement activation induce a dramatic enhancement of particle uptake in rainbow trout phagocytes. *Dev Comp Immunol*. 28: 1005-1021 (2004)
 - 34) Li J, Barreda DR, Zhang YA, Boshra H, Gelman AE, Lapatra S, Tort L, Sunyer JO. B lymphocytes from early vertebrates have potent phagocytic and microbicidal abilities. *Nat Immunol*. 7: 1116-1124 (2006)
 - 35) 河本 宏、桂 義元. 造血における前駆細胞の系列決定の過程 古典的なミエロイド系／リンパ球系二分法からの脱却. *化学と生物* 50: 584-591 (2012)
 - 36) Meseguer J, Esteban MA, Rodriguez A. Are thrombocytes and platelets true phagocytes? *Microsc Res Tech*. 57: 491-497 (2002)
 - 37) Nagasawa T, Nakayasu C, Rieger AM, Barreda DR, Somamoto T, Nakao M. Phagocytosis by thrombocytes is a conserved innate immune mechanism in lower vertebrates. *Front Immunol*. 5: 445 (2014)
 - 38) Nagasawa T, Somamoto T, Nakao M. Carp thrombocyte phagocytosis requires activation factors secreted from other leukocytes. *Dev Comp Immunol*. 52: 107-111 (2015)
 - 39) Sukeda M, Shiota K, Kondo M, Nagasawa T, Nakao M, Somamoto T. Innate cell-mediated cytotoxicity of CD8⁺ T cells against the protozoan parasite *Ichthyophthirius multifiliis* in the ginbuna crucian carp, *Carassius auratus langsdorffii*. *Dev Comp Immunol*. 115: 103886 (2020)
 - 40) Wienholds E, Schulte-Merker S, Walderich B, Plasterk RH. Target-selected inactivation of

- the zebrafish *rag1* gene. *Science*. 297: 99-102 (2002)
- 41) Tokunaga Y, Shirouzu M, Sugahara R, Yoshiura Y, Kiryu I, Ototake M, Nagasawa T, Somamoto T, Nakao M. Comprehensive validation of T- and B-cell deficiency in *rag1*-null zebrafish: Implication for the robust innate defense mechanisms of teleosts. *Sci Rep*. 7: 7536 (2017)
 - 42) Tsujikura M, Nagasawa T, Ichiki S, Nakamura R, Somamoto T, Nakao M. A CD46-like molecule functional in teleost fish represents an ancestral form of membrane-bound regulators of complement activation. *J Immunol*. 194: 262-272 (2015)
 - 43) Kemper C, Verbsky JW, Price JD, Atkinson JP. T-cell stimulation and regulation: with complements from CD46. *Immunol Res*. 32: 31-43 (2005)
 - 44) Nur I, Harada H, Tsujikura M, Somamoto T, Nakao M. Molecular characterization and expression analysis of three membrane-bound complement regulatory protein isoforms in the ginbuna crucian carp *Carassius auratus langsdorfii*. *Fish Shellfish Immunol*. 35: 1333-1337 (2013)
 - 45) Nur I, Abdelkhalek NK, Motobe S, Nakamura R, Tsujikura M, Somamoto T, Nakao M. Functional analysis of membrane-bound complement regulatory protein on T-cell immune response in ginbuna crucian carp. *Mol Immunol*. 70: 1-7 (2016)
 - 46) Prakash H, Motobe S, Nagasawa T, Somamoto T, Nakao M. Expression and homeostatic functions of Tecrem, a CD46-like complement regulatory protein, on epithelial cells in bony fish. *Immunobiology*. 221: 1209-1210 (2016)

第56回日本補体学会学術集会奨励賞受賞寄稿

～肝虚血再灌流障害における補体制御の有効性～

日下部 治郎¹⁾、秦 浩一郎¹⁾、Yi Wang²⁾、玉木 一路¹⁾、田嶋 哲也¹⁾、宮内 英孝¹⁾、上本 伸二¹⁾

¹⁾京都大学大学院医学研究科肝胆膵・移植外科、²⁾Alexion Pharmaceuticals Inc., New Haven, CT

Complement modulation ameliorates hepatic ischemia / reperfusion injury in mice

Jiro Kusakabe¹⁾, Koichiro Hata¹⁾, Yi Wang²⁾, Ichiro Tamaki¹⁾, Tetsuya Tajima¹⁾,

Hidetaka Miyauchi,¹⁾ Shinji Uemoto¹⁾

¹⁾ Division of Hepato-biliary-Pancreatic Surgery and Transplantation

Kyoto University Graduate School of Medicine

²⁾ Alexion Pharmaceuticals Inc., New Haven, CT, USA

[はじめに]

第56回日本補体学会学術集会奨励賞を受賞させて頂き、大変光栄に思っております。日本補体学会関係各位に深謝申し上げますと共に、受賞寄稿として、学会発表の研究内容の一部に関して紹介させていただきます¹⁾。

[背景]

肝虚血再灌流障害(Hepatic ischemia/reperfusion injury: IRI)は、虚血状態にある肝臓に血液再灌流が起きた際に、ROS (Reactive oxygen species) 等の毒性物質の産生が惹起され引き起こされる組織障害を指す。この病態は肝切除や肝移植で遭遇し、術後肝不全・晩期胆管障害・拒絶反応、腫瘍手術の術後再発との関連が報告されている²⁾。補体系の肝IRIへの影響が報告されつつあるが³⁾、具体的に補体系のどの経路・分子を抑えれば最適なのかは解明されていない。

近年、抗C5 monoclonal抗体、Eculizumabは、発作性夜間血色素尿症、非典型溶血性尿毒症症候群、全身型重症筋無力症に適応が拡大され、ギランバレー症候群や視神経脊髄炎に対する臨床試験でも

良好な成績が得られている^{4),5)}。今回我々は

Eculizumabによる補体抑制効果に着目し、マウス実験により肝IRIに対するC5制御の有効性を確認した上で、その制御機構を検証した。

[方法]

野生型 (B10D2/nSn) 及び C5欠損マウス (B10D2/oSn) に抗C5抗体 (BB5.1) 40mg/kg あるいは Control IgG (MOPC21) を経静脈投与し、中左葉に対する70%部分肝虚血 (90分) /再灌流を施行、2, 6時間後に各群の肝障害を検討した。C5aとC5b-9 (MAC) の病態関与を比較するため、C5a受容体阻害剤 (PMX53, 1mg/kg 経静脈投与) を野生型マウスに別個に投与し、上記と同様に肝障害を評価した (各群n=8)。 (図1)

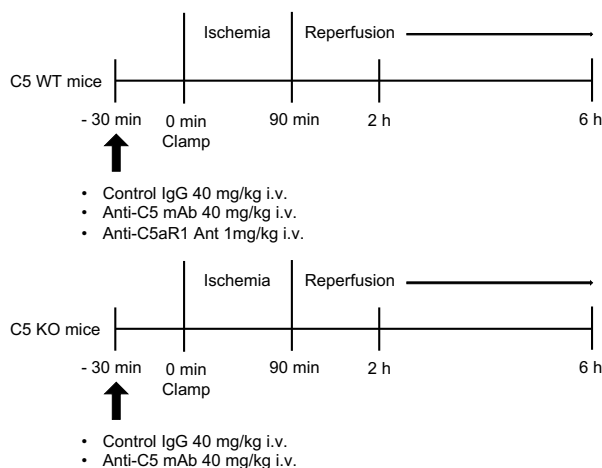


図1. マウス虚血再灌流障害(IRI)モデル

Anti-C5 mAb: マウスモノクローナル抗C5抗体

Anti-C5aR1 Ant: 抗C5a受容体阻害剤

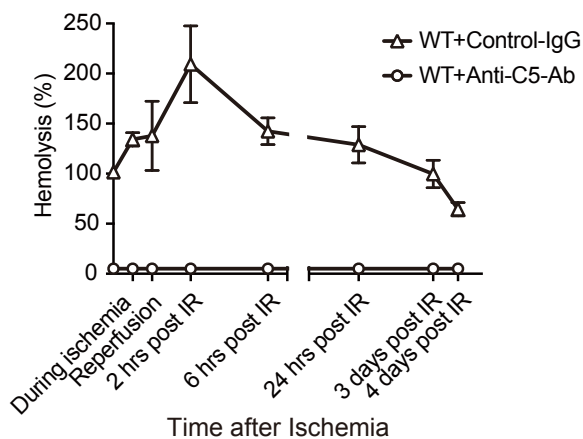


図2. マウス溶血活性の経時的推移

[結果]

ザイモザンを用いたマウス溶血活性測定により、BB5.1単回静脈投与により補体活性は再灌流後4日目まで完全に阻害された(図2)。BB5.1を投与しなかった群では、再灌流後2時間で補体活性はピークとなり、その後徐々に低下した。血清ALT及びHE染色を用いた病理学的スコア(Suzuki Score)は、虚血再灌流後2, 6時間共に抗C5抗体或いはC5欠損で有意に抑制された(図3及び図4)。

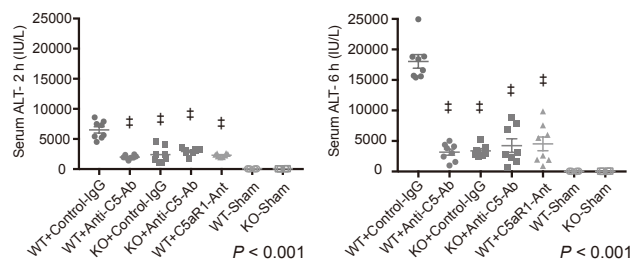


図3. 再灌流後2, 6時間における血清ALTの変化

One-way ANOVA: $P < 0.001$ each

Post-tests†: $P < 0.001$ vs. Control

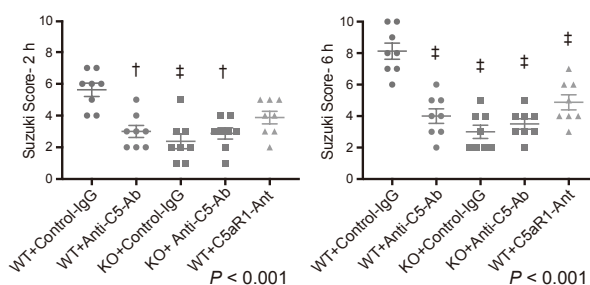


図4. 再灌流後2, 6時間における病理学的スコア

One-way ANOVA: $P < 0.001$ each

Post-tests†: $P < 0.01$ vs. Control

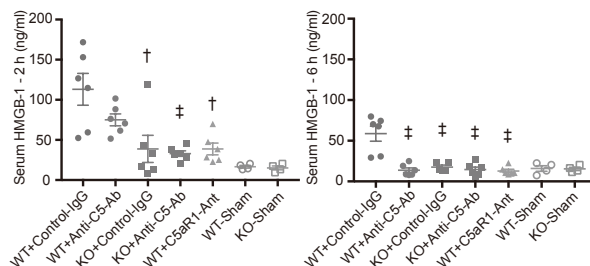


図5. 再灌流後2, 6時間における血中HMGB-1 (ELISA)

One-way ANOVA: $P < 0.001$ each

また C5a受容体阻害抗体により血清ALTはC5阻害とほぼ同等に抑制された。ALTの上昇は再灌流6時間で顕著であったのに対して、HMGB-1の放出は2時間で既に顕著であり、C5欠損及びC5a受容体阻害抗体で有意に抑制された(図5)。

再灌流後2時間では、C5/C5a阻害によりIRIによる類洞内血小板凝集が有意に抑制され（CD41免疫染色: $P < 0.01$ ）、総マクロファージ（MΦ）は維持され

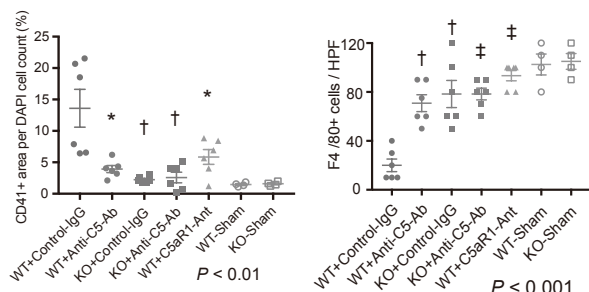


図6. 再灌流後2時間における免疫染色の定量評価（CD41, F4/80染色）

Post-tests*: $P < 0.05$ vs. Control

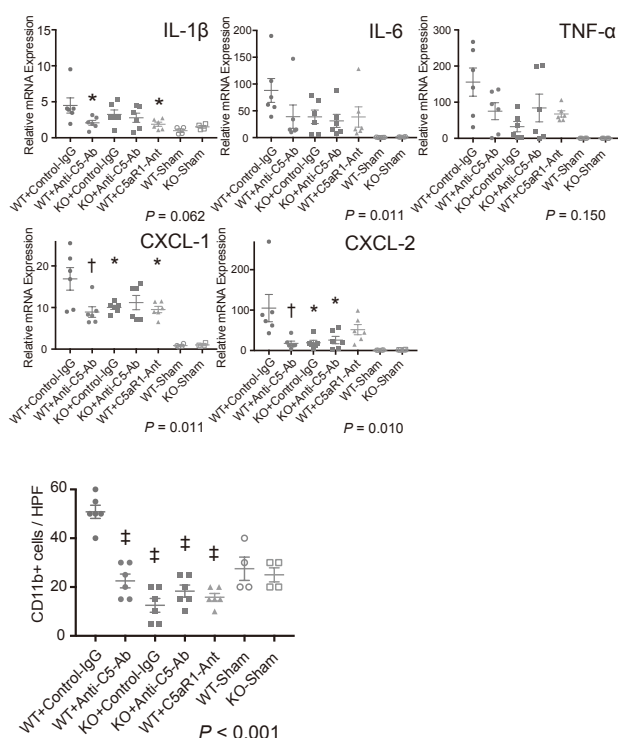


図7. 再灌流後6時間におけるRT-PCR（炎症性サイトカイン）および免疫染色（CD11b）の定量評価

た（F4/80免疫染色、図6）。6時間後では、CD11b+細胞（炎症性MΦ）の浸潤が、各種炎症性サイトカイン（IL-1β, IL-6, TNF-α）と共に有意に抑制された（ P

< 0.001 、図7）。C5/C5a制御は、肝恒常性維持にも寄与するResident MΦ（Kupffer細胞）を維持する一方で、再灌流障害の主役となる炎症性MΦの浸潤を抑

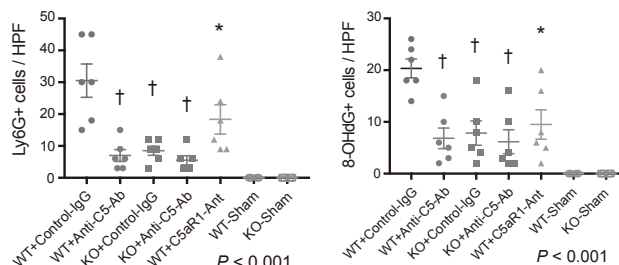


図8. 再灌流後6時間における免疫染色の定量評価（Ly6G, 8-OHdG染色）

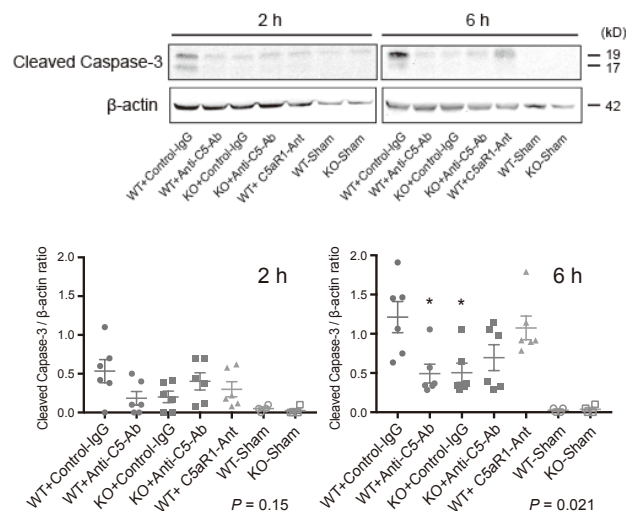


図9. 再灌流後2, 6時間におけるCleaved Caspase-3の評価

制すると考えられた。好中球浸潤（Ly6G免疫染色: $P < 0.001$ ）、酸化ストレス（8-OHdG免疫染色: $P < 0.001$ ）や、アポトーシス（Cleaved Caspase-3: $P < 0.05$ ）も6時間後で有意に改善していた（図8及び9）。

[考察]

C5阻害は、マウス肝IRIを有意に改善した。特異的C5a受容体阻害による肝障害軽減効果はC5抗体

やC5欠損による効果と同等であった。マウスIRIに関しては、その障害メカニズムにおいてC5a/C5aRを介した下流経路が非常に重要であることが示された。但し、好中球浸潤やアポトーシスは、C5抗体及びC5欠損でより抑制される傾向にあり、Membrane Attack Complex阻害の有無が影響していると考えられた。

また、再灌流後2時間の段階で各治療群においてResident MΦの抑制、類洞における血小板血栓の形成抑制が認められ、これらの早期の変化がIRI抑制のメカニズムにおいて重要な役割を果たしていることが示唆された。近年、IRI等の侵襲下で

receptor-interacting protein 1 (RIP-1) 依存性に、Resident MΦ (F4/80⁺ / CD11b⁺) が減少し、炎症性MΦ (F4/80⁺ / CD11b⁺)が増加することが報告されている⁶⁾。前者の絶対数が大きい (Kupffer細胞は全身の組織MΦの80-90%を占める) ため、F4/80陽性細胞が減少し、CD11b陽性細胞は増加すると報告されている。今回の我々の検討では、F4/80陽性細胞の減少は再灌流後2時間の段階で既に確認され、CD11b陽性細胞は再灌流後6時間で顕著に増加していた。これらの変化はいずれもC5及びC5a阻害で有意に抑制されていた。

学術集会の発表では、第二経路と肝IRIの関係性、補体制御が部分肝切除後の肝再生に与える影響に関しても報告させて頂いたが、今回は割愛させて頂く。

今後、古典経路、レクチン経路と肝IRIの関連性の評価、及びラット肝移植モデルを用いたC5阻害剤による肝IRIの軽減効果の検討を予定している。

[結論]

C5阻害により、肝IRIが有意に改善した。

[最後に]

この度の受賞は、補体研究に魅了された者として大変光栄に存じます。補体制御による肝虚血再灌流障害の抑制は非常に顕著であり、マウスを犠牲させ

た際、ほとんど障害を受けていない肝臓を見て驚嘆したことを鮮明に覚えております。肝虚血再灌流障害に関する研究は世界中で盛んに行われておりますが、補体制御と同様に、目に見える程顕著に障害を抑制できるMethod/ Agentsは限られています。補体系は、自然免疫に限らず様々な免疫機構に横断的に関与していますが、その詳細に関しては依然未解明な事象も多く、非常に魅力的な研究分野であると実感しております。今回の受賞を励みに、補体研究の発展に少しでも寄与できるよう、微力ながらより一層努力して参ります。

[謝辞・利益相反]

マウスの溶血活性測定に関して多くの助言を頂きました神戸常盤大学、北村肇先生、北野悦子先生に心より感謝申し上げます。

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 創薬基盤推進研究事業 (No. 16ak0101031h0003) の支援によって行われ、マウス抗 C5 抗体は、アレクシオンファーマより共同研究として供与されました。

[文献]

- 1) Kusakabe J, Hata K, et al. Complement 5 Inhibition Ameliorates Hepatic Ischemia/reperfusion Injury in Mice, Dominantly via the C5a-mediated Cascade. *Transplantation*. 104: 2065–2077 (2020)
- 2) Zhai Y, Petrowsky H, et al. Ischaemia-reperfusion injury in liver transplantation--from bench to bedside. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 10: 79–89 (2013)
- 3) Diepenhorst GMP, et al. Complement-Mediated Ischemia-Reperfusion Injury. *Ann Surg*. 249(6): 889–899 (2009)
- 4) Misawa S, Kuwabara S, et al. Articles Safety and efficacy of eculizumab in Guillain-Barré

- syndrome: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 4422: 1–11 (2018)
- 5) Pittock SJ, Berthele A, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 381: 614–625 (2019)
 - 6) Yue S, Zhou H, Wang X, et al. Prolonged Ischemia Triggers Necrotic Depletion of Tissue-Resident Macrophages To Facilitate Inflammatory Immune Activation in Liver Ischemia Reperfusion Injury. *J Immunol.* 198: 3588–3595 (2017)

大阪大学微生物病研究所 藪本難病解明寄附研究部門の紹介

村上 良子

大阪大学微生物病研究所 藪本難病解明寄附研究部門

[構成員]

寄附研究部門教授 木下タロウ

同上 村上良子

ポスドク 1 テクニシャン 2

大学院生 2 研究生 1 招へい教授

[藪本難病解明寄附研究部門について]

私たちの研究室は、木下教授の定年退職に伴って、2017 年、免疫不全疾患研究分野から、医療法人錦秀会の寄附講座として再出発しました。以前のラボに比べると少人数で、研究環境も厳しいですが、1 年間の短期間トレーニング目的でラボに参加する人や留学生もいて、楽しく研究をしています。

<http://yabumoto.biken.osaka-u.ac.jp> (HP)

[研究内容について]

細胞膜上には GPI と呼ばれる糖脂質によって細胞膜にアンカーされる GPI アンカー型タンパク質 (GPI-AP) という一群のタンパク質が 150 種類以上発現しており、様々な生理機能に重要な役割を果たしています¹⁾。補体制御因子である CD59 や DAF が GPI-AP であるということで、当研究室が補体研究と接点があるのですが、今まであまり補体研究には関わっていませんでした。GPI-AP の生合成とその修飾には 27 個の遺伝子が関わっており、それらの遺伝子変異により GPI-AP の発現量が低下したり、GPI の構造が異常になると、GPI 欠損症を発症します。当研究室では GPI-AP の生合成経路や機能を解

析し、その欠損や機能低下によって起こる GPI 欠損症の病態を解明し、診断、治療に繋げるべく研究を展開しています。各テーマに沿って紹介します。

1. GPI の生合成

GPI のコア構造は全ての真核生物で保存されています。哺乳動物では GPI の完全欠損は胎生致死になりますが、細胞レベルでは増殖には影響がありません。ところがマラリアやトキソプラズマなどの原虫や酵母では細胞レベルで生存に必須で、細胞表面が GPI-AP で覆われた構造をしています。この複雑なステップを経て合成される GPI-AP が高等生物に至ってもまだ役割を担っている理由は、その特殊な性質に依っています。細胞膜上のコレステロールリッチなラフト (筏) と呼ばれるドメインに局在し、ラフトに乗って膜上でスイスイと集まったり離れたりして受容体としてシグナルを伝え、酵素として働き、リパーゼで脂質部分から切り離されて遊離してリガンドとして働きます。GPI 生合成遺伝子のほとんどが同定され、やり尽くした感があるのではと思われるかもしれませんが、まだまだ次々と新しいテーマが湧き上がっています。タンパク質が付かない GPI アンカー (フリーGPI) の側鎖を認識する抗体が得られたことから、前駆タンパク質に GPI を付加するステップを担う GPI トランスアミダーゼの欠損ではフリーGPIが細胞表面に発現していることが明らかになりました²⁾。その発現量をフローサイトメトリーで定量することにより現在は GPI 生合成の調節機構の解明に取り組んでいます。最近

CRISPR/Casの系で網羅的なスクリーニングができるようになり的確なアッセイ系さえあれば目的の遺伝子が簡単に同定できるアイデア勝負の時代になりました。私たちもこの便利なツールを最大限に利用して新規の遺伝子の同定を目指しています。

2. 発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)

木下研の最初の大仕事が 1993 年発表の PNH の責任遺伝子 PIGA の同定でしたので、PNH への思いはひとしおです。PIGA は GPI 生合成経路で初めてクローニングされた遺伝子でもありアルファベットの最初の文字を添えて命名されました³⁾。PNH は溶血発作・深部静脈血栓症・骨髓不全を 3 主徴とする後天性の血液疾患です。PIGA の体細胞突然変異により GPI 欠損となった造血幹細胞がクローナルに拡大し、異常赤血球が増加すると、感染などで補体が活性化したときに、赤血球上に GPI-AP である補体制御因子 CD59, DAF が欠損しているので活性化補体を制御できず溶血発作を起こして発症します。PIGA 変異のみではクローナルな拡大は起こらないので、PNH 細胞の拡大機序は未だに解明されていない謎として残っています。是非とも私たちの手で解明したいものです。

PNH は、造血幹細胞の後天的な突然変異で起こるので、1 度のヒットで GPI 欠損になる X 染色体上の遺伝子 PIGA が責任遺伝子であるケースが大多数なのですが、最近 PIGT⁴⁾や PIGB⁵⁾を責任遺伝子とする PNH が発見されました。それらは片方のアレルに生殖系列の変異があるところに、もう一方のアレルの構造的な突然変異によって PNH 細胞となったケースでした。これらは興味深いことに、従来の PNH (PIGA-PNH)に見られない自己炎症症状が特徴的です。この症状の違いは、PIGA 欠損では GPI

合成の最初のステップで止まるのに対し、PIGT は前駆タンパク質に GPI アンカーを付加する反応に関わり、PIGB は 3 つ目のマンノース付加に関わるため、これらの欠損では蓄積したフリー GPI や GPI 中間体が細胞表面に発現し、補体活性化と共にインフラマソームの活性化をきたし炎症を呈していると考えて、その機序の解明を目指しています。これらは PNH の新しい病型であり、今後は他の遺伝子を責任遺伝子とする PNH がみつかる可能性があります。

3. 先天性 GPI 欠損症(IGD)

PNH が後天的な疾患であるのに対し、IGD は劣性遺伝性疾患で 2006 年に世界で最初の 2 家系を報告しました⁶⁾。以降次世代シーケンサーの普及で現在は 22 種類の遺伝子の変異による IGD が国内では約 50 例、海外で 300 例以上報告されています。完全欠損は胎生致死になるので、ほとんどの患者さんは活性の低下した部分欠損症で、PNH と違って溶血症状はなく、知能低下、運動発達異常、てんかんなどの神経症状が主症状です。変異遺伝子のステップや活性低下の程度により、様々な症状を示します。確定診断は遺伝子解析ですが、顆粒球の CD16 が低下することでスクリーニングすることができ、当研究室に連絡いただければ、エス・アール・エル社で検査ができます。先天性グリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) 欠損症として指定難病・小児慢性特定疾病に認定されています。最近 IGD もその一部である先天性糖鎖異常症 (CDG) に疾患範囲を広げてスクリーニング系を立ち上げています。
<http://igd.biken.osaka-u.ac.jp/> (疾患 HP)

前述したように、細胞表面に発現する GPI 中間体

やフリーGPI・補体活性化・インフラマソーム活性化の三者の関わる自己炎症の発症機序の解析には、補体研究に深く関わっていく必要があると考えています。補体学会の先生方のアドバイスをいただきながら、解明していきたいと思っていますので今後ともどうぞよろしくお願いいたします。

[文献]

- 1) Kinoshita T: Biosynthesis and biology of mammalian GPI-anchored proteins. *Open Biol.* 10: 190290 (2020)
- 2) Wang Y, Maeda Y, Liu YS, et al.: Cross-talks of glycosylphosphatidylinositol biosynthesis with glycosphingolipid biosynthesis and ER-associated degradation. *Nat Commun.* 11: 860 (2020)
- 3) Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, et al.: Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the

PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell.* 73: 703-711 (1993)

- 4) Höchsmann B, Murakami Y, Osato M, et al.: Complement and inflammasome overactivation mediates paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with autoinflammation. *J Clin Invest.* 129: 5123-5136 (2019)
- 5) Langemeijer S, Schaap C, Preijers F, et al.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria caused by CN-LOH of constitutional PIGB mutation and 70-kb microdeletion on 15q. *Blood Advances* in press (2020)
- 6) Almeida AM, Murakami Y, Layton DM, et al.: Hypomorphic promoter mutation in PIGM causes inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Nat Med.* 12: 846-851 (2006)



研究室メンバー

第 57 回



日本補体学会学術集会

2021 年 9月10日(金) 11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

招待講演

Daniel Ricklin University of Basel

荒瀬 尚 IFRc, 大阪大学

鏑田 武志 東京医科歯科大学

教育講演シリーズ 1-4

演題募集

5月6日
～6月23日

運営事務局

集会長 村上 良子 大阪大学微生物病研究所 難病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

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： **2021 年 9 月 10 日（金）、9 月 11 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。
9 月 10 日（金） 12 : 30～17 : 45 集会
18 : 00～20 : 00 懇親会（5F レストラン Port5）
9 月 11 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 1 荒瀬 尚 (大阪大学 Immunology Frontier Research Center/微生物病研究所)
特別講演 2 鏑田 武志 (東京医科歯科大学)

ランチョンセミナー 企画中
教育講演シリーズ 1-4
7. 抄録締め切り： **2021 年 6 月 23 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/symposium57.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）

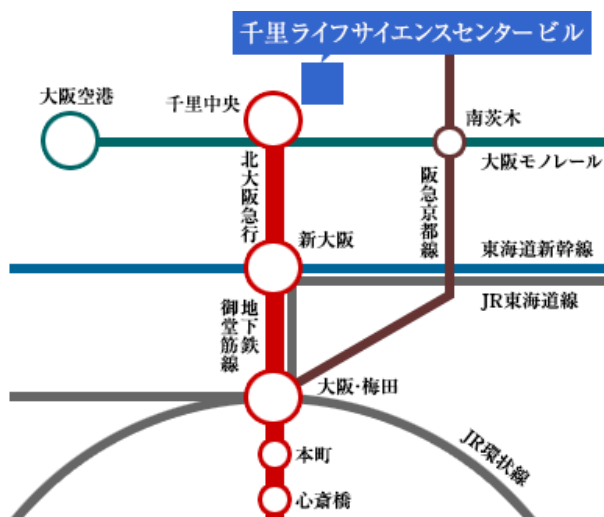
● 関西空港からお越しの方

(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。



日本補体学会優秀賞候補者募集のお知らせ

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

日本補体学会優秀賞候補者募集要項

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

選考対象者：以下の項目に該当するもの

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

推薦要項：以下の 1~3 を電子媒体にて事務局に送付してください。

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

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

一般社団法人 日本補体学会会長
井上 徳光

日本補体学会奨励賞候補者募集のお知らせ

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

日本補体学会奨励賞候補者募集要項

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

選考対象者：以下の項目に該当するもの

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

推薦要項：以下の1~3を電子媒体にて事務局に送付してください。

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

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

一般社団法人 日本補体学会会長
井上 徳光

一般社団法人日本補体学会入会のご案内

日本補体学会では随時入会を受け付けております。

日本補体学会入会申込書（日本補体学会ホームページからダウンロードできます。

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

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

<連絡先>

一般社団法人日本補体学会事務局 （事務局長：関根英治）

〒960-1295

福島市光が丘 1

福島県立医科大学 免疫学講座内

Tel : 024-547-1148 Fax : 024-548-6760

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

<必要事項>

ご氏名（ふりがな）、Name（ローマ字）

ご連絡先（ご所属先名前、ご住所、電話、FAX、E-メール）

郵便等送付先ご住所（連絡先と異なる場合）

学生の方は学年と学生証番号（学生証の写し）、指導教員の氏名と所属

会員登録事項変更届

日本補体学会 御中

年 月 日

氏名		(姓)	(名)	会員番号
ふりがな				
漢字				

※変更した項目に✓をお願いいたします。

変更内容	☐	☐ 勤務先	☐ 送付先	☐ E-mailアドレス	☐ 改姓・名	☐ その他	
会員種別変更	☐	☐ 学生会員から一般会員へ変更					
	☐	☐ 一般会員から学生会員へ変更					
		学生証番号		有効期限	・ ・		
		指導教員氏名・所属					
	※学生証コピー又はPDFをお送り下さい。(郵送・メール・FAX 可)						
(新) 所属機関 ・ 送付先	☐	ふりがな					
		機関名					
		所属部署名					
		所在地	〒 - 都・道・府・県 市				
	☐	TEL					
	☐	FAX					
	☐	E-mail					
	☐	職名					
	(旧) 所属機関 ・ 送付先	☐	ふりがな				
			機関名				
所属部署名							
所在地			〒 - 都・道・府・県 市				
☐		TEL					
☐		FAX					
☐		E-mail					
☐		職名					

..... 事務局記入欄

入会日	会員番号		
年 月 日			

〒960-1295 福島市光が丘1
 福島県立医科大学 免疫学講座内
 一般社団法人日本補体学会 事務局宛
 TEL : 024-547-1148 FAX : 024-548-6760
 E-mail : hotai-gakkai@umin.ac.jp

定 款

一般社団法人日本補体学会

平成26年8月18日作成

一般社団法人日本補体学会 定款

第1章 総則

(名称)

第1条 当法人は、一般社団法人日本補体学会（以下「学会」という。）という。英文では、
The Japanese Association for Complement Research と表示する。

(主たる事務所等)

第2条 学会は、主たる事務所を大阪市に置く。

2 学会は、理事会の議決により従たる事務所を必要な場所に設置することができる。

(目的)

第3条 学会は、補体研究についての研究成果の公表、内外の関連学術団体との連携及び協力等により、補体研究ならびにこれに関連する分野の進歩発展を図り、もって学術及び科学技術の振興を目的とし、その目的を達成するため次の事業を行う。

1. 学術集会、講演会等の開催
2. 学会機関誌その他の刊行物の発行
3. 研究の奨励及び研究業績の表彰
4. 関連学術団体との連絡及び協力
5. 補体関連疾患の診断指針の作成と検査法向上の推進
6. 国際的な研究協力の推進
7. その他目的を達成するために必要な事業

(公告)

第4条 学会の公告は、電子公告とする。ただし、電子公告ができない事故その他のやむを得ない事由が生じたときは、官報に掲載する方法により行う。

(機関の設置)

第5条 学会は、理事会及び監事を置く。

第2章 会員

(種別)

第6条 学会の会員は、次の4種とし、正会員、学生会員及び名誉会員を普通会員とする。

2 普通会員をもって一般社団法人及び一般財団法人に関する法律（以下「一般法人法」という。）上の社員とする。

（1）正会員 学会の目的に賛同して入会した個人又は団体

（2）学生会員 学会の目的に賛同して入会した学生

（3）賛助会員 学会の事業を賛助するため入会した個人又は団体

（4）名誉会員 学会に功労のあった者又は学識経験者で理事2名以上に推薦され、理事会で選考の上、社員総会において承認された者

(入会)

第7条 正会員、学生会員又は賛助会員として入会しようとする者は、理事会が別に定める入会申込書により申し込み、理事会の承認を受けなければならない。その承認があったときに正会員、学生会員又は賛助会員となる。

(入会金及び会費)

第8条 正会員は、社員総会において別に定める入会金及び会費を納入しなければならない。

2 学生会員は、社員総会において別に定める会費を納入しなければならない。

3 賛助会員は、社員総会において別に定める賛助会費を納入しなければならない。

4 特別の費用を要するときは、社員総会の議決を経て臨時会費を徴収することができる。

(任意退会)

第9条 会員は、理事会において別に定める退会届を提出することにより、任意にいつでも退会することができる。

(除名)

第10条 会員が次のいずれかに該当するに至ったときは、第20条第2項に定める社員総会の特別決議によって当該会員を除名することができる。この場合において、当該会員に対し、社員総会の1週間前までにその旨を通知し、議決の前に弁明の機会を与えなければならない。

（1）この定款その他の規則に違反したとき

（2）学会の名誉を傷つけ、又は目的に反する行為をしたとき

（3）その他の除名すべき正当な事由があるとき

2 社員総会で除名したときは、除名した会員にその旨を通知しなければならない。

(会員資格の喪失)

第11条 前2条の場合のほか、会員は、次のいずれかに該当するに至ったときは、その資格を喪失する。

- (1) 会費の納入が継続して2年以上されなかったとき
- (2) 後見開始又は保佐開始の審判を受けたとき
- (3) 死亡し、又は失踪宣告を受けたとき
- (4) 解散し、又は破産したとき

(会員資格喪失に伴う権利及び義務)

第12条 会員が前3条の規定によりその資格を喪失したときは、学会に対する会員としての権利を失い、義務を免れる。普通会员については、一般社団法人の社員としての地位を失う。ただし、未履行の義務はこれを免れることはできない。

2 学会は、会員がその資格を喪失しても、既納の入会金、会費その他の拠出金品は、これを返還しない。

第3章 社員総会

(種類)

第13条 学会の社員総会は、定時社員総会及び臨時社員総会の2種とする。

(構成)

第14条 社員総会は、普通会员をもって構成する。

2 社員総会における議決権は、普通会员1名につき1個とする。

(権限)

第15条 社員総会は、次の事項を議決する。

- (1) 入会の基準並びに会費及び入会金の金額
- (2) 会員の除名
- (3) 役員の選任及び解任
- (4) 役員の報酬等の額又はその規定
- (5) 各事業年度の決算報告
- (6) 定款の変更
- (7) 重要な財産の処分及び譲受
- (8) 解散
- (9) 合併並びに事業の全部及び事業の重要な一部の譲渡

(10) 理事会において社員総会に付議した事項

(11) 前各号に定める事項のほか、一般法人法に規定する事項及び定款に定める事項

(開催)

第16条 定時社員総会は、毎年1回、毎事業年度終了後3か月以内に開催する。

2 臨時社員総会は、次に掲げるときに開催する。

(1) 理事から請求があったとき

(2) 普通会员のうち5分の1以上の数の普通会员から、総会の目的である事項及び招集の理由を示して総会の開催の招集の請求があったとき

(3) 監事から総会の目的である事項を示して請求があったとき

(招集等)

第17条 社員総会は、法令に別段の定めがある場合を除き、理事会の議決に基づき会長が招集する。ただし、すべての普通会员の同意がある場合には、書面又は電磁的方法により議決権の行使を認める場合を除き、その招集手続を省略することができる。

2 社員総会を招集する場合は、普通会员に対し、次に掲げる事項を理事会で議決し、当該事項並びに書面によって議決権を行使することができること及び法令に定められた事項を記載した書面（普通会员の承諾がある場合には、記載した電磁的記録）により、少なくとも開催の2週間前までに通知しなければならない。

(1) 総会の日時及び場所

(2) 付議すべき事項

3 前項の通知に際して、議決権の行使について参考となるべき事項を記載した書類及び普通会员が議決権を行使するための書面を交付しなければならない。

4 普通会员の承諾がある場合には、前項の書類及び書面の交付に代えて、同項の書類及び書面に記載する事項を電磁的方法により提供することができる。

5 会長は、前条第2項第2号の請求があったときには、請求があったときから6週間以内の日を総会の日として招集しなければならない。

(議長)

第18条 社員総会の議長は、会長がこれにあたる。会長に事故等その他のやむを得ない事由が生じたときは、その社員総会において出席した普通会员の中から議長を選出する。

(定足数)

第19条 社員総会は、普通会员の過半数の出席がなければ開催することができない。

(議決)

第20条 社員総会の議決は、法令又はこの定款に別段の定めがある場合を除き、総普通会員の議決権の過半数を有する普通会員が出席し、出席した普通会員の議決権の過半数をもって行う。

2 前項の規定にかかわらず、次の議決は、総普通会員の半数以上であって、総普通会員の議決権の3分の2以上に当たる多数をもって行わなければならない。

(1) 会員の除名

(2) 監事の解任

(3) 定款の変更

(4) 解散

(5) 公益目的事業を行うために不可欠な特定の財産の処分

(6) その他法令で定めた事項

3 理事又は監事を選任する議案を議決するに際しては、各候補者ごとに第1項の議決を行わなければならない。理事又は監事の候補者の合計数が第24条に定める定数を上回る場合には、過半数の賛成を得た候補者の中から得票数の多い順に定数の枠に達するまでの者を選任することとする。

(書面表決等)

第21条 社員総会に出席できない普通会員は、あらかじめ通知された事項について書面をもって議決権を行使し、又は他の普通会員を代理人として議決権の行使を委任することができる。この場合において、当該普通会員又は代理人は、代理権を証明する書類を学会に提出しなければならない。

2 前項に基づき、書面をもって議決権を行使し、又は議決権の行使を委任した普通会員は、前2条の適用について社員総会に出席したものとみなす。

(議決及び報告の省略)

第22条 理事又は普通会員が、社員総会の目的である事項について提案した場合において、その提案について、普通会員の全員が書面又は電磁的記録により同意の意思表示をしたときは、その提案を可決する旨の社員総会の議決があったものとみなす。

2 理事が普通会員の全員に対し、社員総会に報告すべき事項を通知した場合において、その事項を社員総会に報告することを要しないことについて、普通会員の全員が書面又は電磁的記録により同意の意思表示をしたときは、その事項の社員総会への報告があったものとみなす。

(議事録)

第23条 社員総会の議決については、法令で定めるところにより、議事録を作成する。

2 議長及び出席した理事は、前項の議事録に署名又は記名押印する。

第4章 役員等

(役員)

第24条 学会に、次の役員をおく。

- (1) 理事 3名以上
 - (2) 監事 1名以上
- 2 理事のうち、1名を代表理事とし、代表理事をもって会長とする。また、2名以内を副会長とすることができる。

(選任等)

第25条 理事及び監事は、社員総会によって選任する。

- 2 会長及び副会長は、理事会の議決によって理事の中から定める。
- 3 監事は、学会の理事もしくは使用人を兼ねることができない。
- 4 理事のうち、理事のいずれかの1名とその配偶者又は3親等内の親族その他特別の関係にある者の合計数は、理事の総数の3分の1を超えてはならない。監事についても同様とする。
- 5 他の同一団体（公益法人を除く。）の理事又は使用人である者その他これに準ずる相互に密接な関係にある者である理事の合計数は、理事の総数の3分の1を超えてはならない。監事についても同様とする。

(理事の職務権限)

第26条 会長は学会を代表し、その業務を執行する。

- 2 副会長は、会長を補佐する。
- 3 代表理事及びこの学会の業務を執行する理事は、毎事業年度に4か月を超える間隔で2回以上、自己の職務の執行の状況を理事会に報告しなければならない。

(監事の職務権限)

第27条 監事は、理事の職務の執行を監査し、法令で定めるところにより監査報告を作成する。

- 2 監事は、いつでも、理事及び使用人に対して事業の報告を求め、学会の業務及び財産の状況を調査することができる。

(役員の任期)

第28条 理事の任期は、選任後2年以内に終了する事業年度のうち最終のものに関する定時社員総会の終結の時までとする。理事の重任は妨げないが、会長の重任は3回を超えることができない。

- 2 監事の任期は、選任後4年以内に終了する事業年度のうち最終のものに関する定時社員総会終結の時までとする。また、重任はできない。
- 3 補欠又は増員として選任された役員の任期は、前任者又は現任者の残任期間とする。
- 4 役員は、第24条に定める定数に足りなくなる時は、任期の満了又は辞任により退任した後も、新たに選任された者が就任するまでの間は、その職務を行う。

(解任)

第29条 役員は、社員総会の議決によって解任することができる。ただし、監事を解任する場合は、総普通会员の半数以上であって、総普通会员の議決権の3分の2以上に当たる多数をもって行わなければならない。

(報酬等)

第30条 理事及び監事は、無報酬とする。ただし、常勤の理事及び監事に対しては、社員総会において別に定める総額の範囲内で、社員総会において別に定める報酬等の支給の基準に従って算定した額を、報酬等として支給することができる。

- 2 前項にかかわらず、理事及び監事は、その職務の執行において必要な実費弁償を受けることができる。

(取引の制限)

第31条 理事が次に掲げる取引をしようとする場合は、その取引について重要な事実を開示し、理事会の承認を得なければならない。

- (1) 自己又は第三者のためにする学会の事業の部類に属する取引
 - (2) 自己又は第三者のためにする学会との取引
 - (3) 学会がその理事の債務を保証することその他理事以外の者との間における学会とその理事との利益が相反する取引
- 2 前項の取引をした理事は、その取引の重要な事実を遅滞なく理事会に報告しなければならない。

(責任の免除)

第32条 学会は、役員的一般法人法第111条第1項の賠償責任について、法令に定める要件に該当する場合には、理事会の議決によって、賠償責任額から法令に定める最低責任限度額を控除して得た額を限度として免除することができる。

- 2 前項の免除を行った時は、会長は、遅滞なく、一般法人法で定める事項及び責任を免除することに異議がある場合には1か月以内に当該異議を述べるべき旨を普通会员に通知しなければならない。
- 3 学会は、外部役員の第1項の賠償する責任について、当該外部役員が職務を行うにつ

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

第5章 理事会

(構成)

第33条 理事会は、すべての理事をもって構成する。

(権限)

第34条 理事会は、この定款に別に定めるもののほか、次の職務を行う。

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

(種類及び開催)

第35条 理事会は、通常理事会と臨時理事会の2種とする。

2 通常理事会は、毎事業年度内に2回以上開催する。

3 臨時理事会は、次の各号の一に該当する場合に開催する。

- (1) 会長が必要と定めたとき
- (2) 会長以外の理事から会議の目的である事項を記載した書面をもって会長に招集の請求があったとき
- (3) 前号の請求があった日から5日以内に、その請求があった日から2週間以内の日を理事会の日とする理事会の招集通知が発せられない場合において、その請求をし

た理事が招集したとき

(4) 監事が必要と認めて会長に招集の請求があったとき

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

(招集)

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

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

(議長)

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

(議決)

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

(議決の省略)

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

(報告の省略)

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

(議事録)

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

第6章 基金

(基金の抛却)

第42条 学会は、会員又は第三者に対し、基金の抛却を求めることができるものとする。

(基金の募集等)

第43条 基金の募集、割当て及び振込み等の手続については、理事会の議決を経て会長が別に定める基金取扱い規定によるものとする。

(基金の抛却者の権利)

第44条 基金の抛却者は、前条の基金取扱い規定に定める日までその返還を請求することができない。

(基金の返還の手続き)

第45条 基金の返還は、定時社員総会の議決に基づき、一般法人法第141条第2項に定める範囲内で行うものとする。

(代替基金の積立)

第46条 基金の返還を行うため、返還される基金に相当する金額を代替基金として積み立てるものとし、これを取り崩すことはできない。

第7章 財産及び会計

(財産の構成及び管理)

第47条 学会の基本財産は、次のとおりとする。

- (1) 設立当初の財産目録に記載された財産
- (2) 入会金及び会費
- (3) 寄附金品
- (4) 事業に伴う収入
- (5) 財産から生ずる収入
- (6) その他の収入

2 前項の財産は、社員総会において別に定めるところにより、学会の目的を達成するために善良な管理者の注意をもって管理しなければならない、処分するときは、あらかじめ理事会及び社員総会の承認を要する。

(経費の支弁)

第48条 学会の経費は、財産をもって支弁する。

(事業年度)

第49条 学会の事業年度は、毎年7月1日に始まり翌年6月30日に終わる。

(事業計画及び収支予算)

第50条 学会の事業計画書及び収支予算書については、毎事業年度開始の日の前日までに、会長が作成し、理事会の承認を得なければならない。これを変更する場合も同様とする。

2 前項の書類については、主たる事務所及び従たる事務所に当該事業年度が終了するまでの間備え置く。

(事業報告及び決算)

第51条 学会の事業報告及び決算については、毎事業年度終了後、会長が次の書類を作成し、監事の監査を受けた上で、理事会の承認を経て、定時社員総会に報告（第2号及び第5号の書類を除く。）しなければならない。

(1) 事業報告

(2) 事業報告の附属明細書

(3) 貸借対照表

(4) 損益計算書（正味財産増減計算書）

(5) 貸借対照表及び損益計算書（正味財産増減計算書）の附属明細書

2 前項第3号及び第4号の書類については、一般社団法人及び一般財団法人に関する法律施行規則第48条に定める要件に該当しない場合には、定時社員総会への報告に替えて、定時社員総会の承認を受けなければならない。

3 第1項の書類のほか、次の書類を主たる事務所に5年間、従たる事務所に3年間備え置き、一般の閲覧に供するとともに、定款を主たる事務所及び従たる事務所に、社員名簿を主たる事務所に備え置き、一般の閲覧に供するものとする。

(1) 監査報告

(2) 理事及び監事の名簿

(3) 理事及び監事の報酬等の支給の基準を記載した書類

(4) 運営組織及び事業活動の状況の概要及びこれらに関する数値のうち重要なものを記載した書類

(剰余金の分配の禁止)

第52条 学会は、剰余金を分配することができない。

(特別の利益の禁止)

第53条 学会は、学会に財産の贈与もしくは遺贈をする者、学会の会員、役員もしくは使用人又はこれらの親族等に対し、施設の利用、金銭の貸付、資産の譲渡、給与の支給、役員等の選任その他財産の運用及び事業に関して特別の利益を与えることができない。

2 学会は、株式会社その他の営利事業を営む者又は特別の個人もしくは団体の利益を図る活動を行う者に対し、寄附その他の特別の利益を与えることができない。ただし、公益社団法人又は公益財団法人に対し、当該法人が行う公益目的事業のために寄附その他の特別の利益を与える場合を除く。

第8章 定款の変更 解散及び清算

(定款の変更)

第54条 この定款は、社員総会において、総普通会员の半数以上であつて、総普通会员の議決権の3分の2以上に当たる多数をもって変更することができる。

(解散)

第55条 学会は、一般法人法第148条第1号、第2号及び第4号から第7号までに規定する事由によるほか、社員総会において、総普通会员の半数以上であつて、総普通会员の議決権の3分の2以上に当たる多数の議決により解散することができる。

(残余財産の帰属等)

第56条 学会が清算をする際に有する残余財産は、社員総会の議決を経て、公益社団法人及び公益財団法人の認定等に関する法第5条第17号に掲げる法人又は国もしくは地方公共団体に寄附するものとする。

第9章 委員会

(委員会)

第57条 学会の事業を推進するために必要があるときは、理事会は、その議決により、委員会を設置することができる。

2 委員会の委員は、普通会员及び学識経験者のうちから理事会が選任する。

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

第10章 事務局

(設置等)

第58条 学会の事務を処理するため、事務局を設置する。

2 事務局には、事務局長及び所要の職員を置く。

3 事務局長及び重要な職員は、会長が理事会の承認を得て任免する。

4 事務局の組織及び運営に関し必要な事項は、会長が理事会の議決により別に定める。

第11条 情報公開及び個人情報の保護

(情報公開)

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

2 情報公開に関する必要な事項は、理事会の議決により別に定めるものとする。

(個人情報の保護)

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

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

第12章 附則

(委任)

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

(最初の事業年度)

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

(設立時役員)

第63条 学会の役員は次のとおりである。

設立時	理事	若宮	伸隆
設立時	理事	堀内	孝彦
設立時	理事	大澤	勲

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

(設立時社員の氏名及び住所)

第64条 設立時社員の氏名又は名称及び住所は、次のとおりである。

設立時社員	住所	
	氏名	若宮 伸隆
	住所	
	氏名	井上 徳光

(法令の準拠)

第65条 本定款に定めのない事項は、すべて一般法人法その他の法令に従う。

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

平成26年8月18日

設立時社員	住所	
	氏名	若宮 伸隆
	住所	
	氏名	井上 徳光

上記設立時社員の定款作成代理人 司法書士 増 田 正 子



一般社団法人日本補体学会 細則

第1章 総則

(目的)

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

第2章 会員

(入会)

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

2 会員の資格は、細則第5条に定める会費の入金が確認された日に発効する。

(学生会員)

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

(名誉会員)

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

第3章 会費

(会費金額)

第5条 会員の会費金額は次の通りとする。なお、会費は前納制とする。

会費年額

正会員 5,000円

学生会員 3,000円

(賛助会員会費)

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

第4章 役員

(構成)

第7条 本会に次の役員をおく。

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

(選挙)

第8条 役員の選出は次の規定に従って行う。

- (1) 選挙事務は事務局において行う。
- (2) 理事の選挙にあたり、理事候補者名簿を作成する。
- (3) 事務局は理事候補者名簿および投票用紙を、正会員、学生会員、名誉会員に総会開催2ヶ月前までに郵送し、会員はそれにもとづき、所定の日時までに6名連記で投票を行う。
- (4) 開票には、少なくとも監事1名の立会いを必要とする。監事は、開票結果にもとづいて、得票数の上位者から理事と次点者1名を定め、理事会および総会に報告する。
- (5) 次点者は理事会に欠員が生じた場合に、その任に当たる。

(理事候補者選挙)

第9条 理事候補者は、以下の手続きにより選出する。

- (1) 理事候補者は、学会(補体研究会を含む)に5年以上在籍している正会員とする。
- (2) 理事候補者は5人以上の推薦者を必要とする。
- (3) 推薦者は、正会員または名誉会員とする。

(会長及び副会長の選任)

第10条 会長および副会長は、以下の手続きにより選出する。

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

(監事候補者の選出)

第 1 1 条 理事会は、正会員の中から監事候補者を選定する。監事候補者は社員総会の承認後、監事になるものとする。

第 5 章 学術集会

(年次大会)

第 1 2 条 学会は、日本補体学会学術集会（以下「大会」という）等の会合を企画開催し、会員に研究発表及びそれらに関する討議を行う機会を提供する。

2 大会開催候補地及び集会長候補者の選定は理事会で行う。

3 大会の運営費にあてるため、参加費を徴収することができる。

第 6 章 細則の変更

(改廃)

第 1 3 条 本細則を変更する場合は理事会の承認を得なければならない。ただし、会費金額の変更は社員総会の承認を得なければならない。

(補足)

第 1 4 条 この細則の実施に関し必要な事項は、理事会の決議により別に定めるものとする。

第 7 章 附則

第 1 5 条 本細則は平成 2 6 年 9 月 3 日よりこれを実施する。

本細則は理事会で改定し、平成 2 7 年 8 月 1 日よりこれを実施する。

本細則は理事会で改定し、平成 2 8 年 4 月 1 日よりこれを実施する。

本細則は理事会で改定し、平成 2 8 年 9 月 5 日よりこれを実施する。

本細則は理事会で改定し、平成 2 9 年 3 月 2 日よりこれを実施する。

日本補体学会学会誌 論文投稿規定

1) 論文内容について

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

2) 投稿資格について

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

3) 著作権の保護について

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

4) 倫理的配慮とプライバシーの保護、動物実験についての配慮

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

5) 論文査読について

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

6) 論文の採択

投稿論文の採否は編集委員によって決定する。

7) 論文の様式

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

8) 原稿の長さ

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

9) 原稿の書式

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

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（初めー終わり）（発行年, 西暦）

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

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

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. 楠体太郎 奨学寄付金 (oooo 製薬株式会社)、2. 楠体次郎 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

日本補体学会利益相反規程

第1条 定義

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

第2条 利益相反事項の開示について

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

第3条 開示または自己申告が必要な事項と申告基準額は、以下の通りとする。

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

る対価がある場合には別途申告する。

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

第4条 学会学術集会等における利益相反事項の申告と開示

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

第5条 学会誌『補体』等における利益相反事項の申告と開示

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

第6条 役員等の利益相反事項の申告と開示

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

第7条 利益相反事項の取り扱い

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

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

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

第8条 倫理・利益相反委員会

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

第9条 申告違反への措置

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

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

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

第10条 措置に対する不服申し立て

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

審査手続

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

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

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

第11条 本規程の変更

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

附則

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

様式 2

日本補体学会学会誌：自己申告によるCOI 報告書

著者名：日本太郎、富士山花子 (著者全員の名前を記載)
(共著者を含む)

論文題名：論文タイトルを記載

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

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

(本 COI 申告書は論文掲載後 2 年間保管されます)

(申告日) 20XX 年 XX 月 XX 日

(必ず押印)

Corresponding author (署名)

日本太郎



著者名：_____

(共著者を含む)

論文題名：_____

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

項目	該当の状況	有であれば、著者名・企業名などの記載
① 報酬額 1つの企業・団体から年間100万円以上	有 ・ 無	
② 株式の利益 1つの企業から年間100万円以上、あるいは当該株式の5%以上保有	有 ・ 無	
③ 特許使用料 1つにつき年間100万円以上	有 ・ 無	
④ 講演料 1つの企業・団体からの年間合計50万円以上	有 ・ 無	
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) _____ ⑩

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下さい。

※ただし、営利目的または組織的な利用は認められていません。

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

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

*「機関リポジトリへの登録について」参照

機関リポジトリへの登録について

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

1. 下記 Web ページに限り、公開を認める。

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

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

2. インターネット上で公開する場合の形態

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

3. インターネット上で公開する場合の条件について

●「補体」掲載論文

- ① 事前に下記日本補体学会事務局および水野正司 編集委員長に連絡をし、会長の許諾を得ること。

日本補体学会事務局：hotai-gakkai@umin.ac.jp

「補体」水野正司 編集委員長：mmizu@med.nagoya-u.ac.jp

- ② 論文とともに、掲載されていた雑誌の情報を表示する（出典表示）
且つ、下記、電子ジャーナルのサイトへのリンクを表示する。

<http://square.umin.ac.jp/compl/activity/>

令和 年 月 日

一般社団法人 日本補体学会 御中

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

転載許諾願

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

1. 転載許諾を希望する誌名および該当箇所
誌名（掲載年・巻号も明記）：
筆頭著者名：
（該当頁，図表： ）
（図表の場合は，図表番号を明記すること）

2. 転載先媒体等

☐利用形態（書籍名、パンフレット、CD-R、ウェブサイト等）
（ ）

※配布物の場合は配布部数を明記： 部

3. 利用者名

4. 利用目的

5. 使用開始予定日
（※ウェブサイト掲載の場合、掲載開始年月日及び終了日を明記）

以 上

転載許諾書

上記申請につきまして、転載を許可いたします。
なお、下記の条件に必ず従ってください。

- 筆頭著者に必ず確認すること。
- 引用元の出典を明確に記載すること。

令和 年 月 日
一般社団法人 日本補体学会
会長 井上 徳光 印

補体学会賛助会員

(五十音順)

旭化成ファーマ株式会社

アレクシオンファーマ合同会社

サノフィ株式会社

CSLベーリング株式会社

重松貿易株式会社

武田薬品工業株式会社

ノバルティスファーマ株式会社

一般社団法人日本補体学会役員

会 長	井上 徳光
副 会 長	堀内 孝彦
	関根 英治

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

監 事	木下タロウ
集 会 長	村上 良子
次期集会長	大谷 克城

・・・編集後記・・・

まず最初に、井上徳光先生、新会長へご就任、おめでとうございます。また、前会長の若宮伸隆先生、お疲れ様でした。

今年は、COVID-19 感染にはじまり COVID-19 感染に終わった一年でした。予定されていた学会が次々と延期、中止、もしくは web 開催に変更される中、日本補体学会学術集也会も来年に延期となりました。ご準備いただいていた次期集會長である村上先生も大変であったであろうことが容易に想像できます。

学会誌「補体」も、本年学術集會の開催が無かったため抄録集が無くなり、本号が Vo.57, No.1 となります。このような状況の中でも、HAE ガイドライン改訂版を掲載でき、その他多くの先生方のご協力により、充実したものができたのではないかと思います。皆様も今年一年大変であったと思いますが、来年は皆様にとって良い年であります様に心よりお祈りしております。

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 57 卷 第 1 号 (2020)

令和 2 年 12 月 23 日 発行

編集委員長 水野正司

発行者 井上徳光

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

公立大学法人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