

補体

Vol.58
No. 2
2021

- 会長挨拶「日本補体学会の2021年の歩み」・・・・・・・・井上徳光
- 総説「Carboxypeptidase R による生体制御」・・・・・・・・河村剛至
- 原著「シングルセルRNAシーケンスデータを用いたヒト腎細胞
癌の腫瘍微小環境下における補体関連遺伝子の発現解析」
・・・・・・・・今井優樹
- 教室紹介「熊本大学大学院生命科学研究部免疫学講座」
・・・・・・・・押海裕之
- 開催案内「第58回日本補体学会学術集会開催のご案内」
・・・・・・・・大谷克城

一般社団法人
日本補体学会

日本補体学会
The Japanese Association for Complement Research

補体

VOL. 58. No.2 (2021)

目 次

■ 会長挨拶「日本補体学会の 2021 年の歩み」	井上徳光 …	1
■ 総説「Carboxypeptidase R による生体制御」	河村剛至 …	3
■ 原著「シングルセル RNA シークエンスデータを用いたヒト腎細胞癌の 腫瘍微小環境下における補体関連遺伝子の発現解析」	今井優樹 …	15
■ 教室紹介「熊本大学大学院生命科学研究部免疫学講座」	押海裕之 …	24
■ 開催案内「第 58 回日本補体学会学術集会開催のご案内」	大谷克城 …	27
■ 日本補体学会優秀賞候補者募集のお知らせ		… 29
■ 日本補体学会奨励賞候補者募集のお知らせ		… 30
■ 日本補体学会入会のお知らせ		… 31
■ 会員登録事項変更届		… 32
■ 日本補体学会 定款		… 33
■ 日本補体学会 細則		… 48
■ 論文投稿規定		… 52
■ 利益相反規定		… 57
■ 学会誌の転載許諾基準および転載許諾申請方法		… 63
■ 一般社団法人日本補体学会賛助会員・役員一覧		… 66
■ 編集後記		… 67

日本補体学会の 2021 年の歩み

一般社団法人日本補体学会学会会長

井上 徳光

和歌山県立医科大学医学部 分子遺伝学講座

昨年、世界中が新型コロナウイルス感染症の拡大に翻弄され、大阪で開催されるはずだった第 57 回日本補体学会は、1964 年以来初めて延期されました。ベルリンで開かれる予定だった第 28 回 International Complement Workshop (ICW) も延期となり、2020 年は人との交流が制限される重苦しい 1 年でした。しかし、2021 年 7 月から始まった第 5 波も、一時期 1 日に 25000 人以上の日本人が感染者として登録されましたが、7 割以上の方がワクチンをうけたこともあり、少し落ち着きを取り戻してきています。第 6 波の到来やインフルエンザウイルス流行の可能性もあり、まだまだ、予断を許さない状況ではありますが、人類にとって試練の年であった 2021 年ももうすぐ終わろうとしています。

日本補体学会運営に関しては、2020 年に若宮伸隆先生から日本補体学会の代表理事・会長を引き継いでから、まず、各専門委員会を設置することにより、各理事に学会運営を引っ張っていただくシステムを確立しました。

既存の倫理・利益相反委員会に加え、

研究推進委員会

学術委員会

学会誌編集委員会

国際委員会

教科書編集委員会

広報委員会

の 6 つの委員会を組織し、それぞれの委員会に責任者をおきました。特に、学術委員会を組織することにより、学術集会の運営をスムーズに継承できるよ

うにしました。また、日本補体学会では学術集会の際に発行される講演集に加え、毎年 12 月に学会誌「補体」を発行していますが、その編集をより魅力的で、理事の知恵を出し合って発行できるように、学会誌編集委員会を組織しました。さらに、「補体への招待」、「補体学入門」が発刊されてから 10 年が経ち、抗補体薬の開発が進む中、補体の専門家による教科書の作成を計画しました。来年の完成を目指して、現在教科書編集委員会で準備を進めています。多くの医師や研究者、大学生や大学院生に読んでいただき、補体の基礎や関連する疾患の理解につながればと思っています。これらの活動を通して、補体学会の更なる発展を目指していきたいと思っています。

さて、2020-2021 年の日本補体学会活動としては、延期となっていた第 57 回日本補体学会学術集会を 2021 年 9 月 10 日、11 日に、大阪大学微生物病研究所教授の村上良子集会長のもと、大阪の千里中央駅の千里ライフセンターサイエンスホールにてハイブリッド形式で開催しました。新型コロナウイルスの感染状況もあり、本当にハイブリッドで開催することができたか危惧されましたが、35 名の現地参加を含む合計 141 名の参加者で行うことができました。本学術集会では、補体疾患の研究をこれから開始して勉強しようという若い医師や研究者のために、補体の基礎から疾患や治療薬を含む内容に関し、5 名の教育講演が行われました。海外からは、抗補体薬開発のエキスパートの University of Basel の Daniel Ricklin 教授に招待講演をしていただきました。今後、さまざまなステップをターゲットにした

抗補体薬の開発が期待される講演で非常に興味深く聞くことができました。特別講演では、2人の先生にご講演いただきました。一人目は、大阪大学微生物病研究所の荒瀬尚先生で、自己免疫疾患における自己抗体がMHCクラスIIに結合したミスフォールドしたタンパク質を認識するという驚くべき発見と新型コロナウイルスによって誘導された抗体の作用機序に関する最新の研究をご紹介いただきました。二人目は、血栓・止血分野をご専門とする国立循環器病研究センターの宮田敏行先生で、血栓・止血と補体のクロストークとそのクロストークが関連する疾患の病態メカニズムに関して非常に詳しく解説いただき大変勉強になりました。ランチョンセミナーでは、鏑田武志先生から、補体経路と獲得免疫システム特に抗体産生とのクロストークを聴くことができました。新型コロナ感染症の拡大によって、研究者同士が交流を深めることができないという大きなデメリットがある一方、Web開催によって、移動時間を節約できるため、気楽に学会に参加できるというメリットもあります。特に、海外からの研究者には講演を非常にお願いしやすいという利点もあり、今後、新型コロナウイルス感染症が完全に収束しても、一部をハイブリッドで行うという多様な形式も可能になると考えられます。

第58回日本補体学会は、2022年8月19日(金)と20日(土)に、酪農学園大学の大谷克城教授を会長として、北海道江別市の酪農学園大学で開催されます。次回は、新型コロナウイルス感染症が完全に収束し、現地参加がメインの学会になることを祈るばかりです。また、2023年は、九州大学別府病院院長の堀内孝彦

先生を集会長として、別府市で開かれることが決定しました。両集会長がどのような学術集会を開催していただけるか今から非常に楽しみです。随時、ホームページに広報していきたいと考えていますので、ご覧ください。

世界に目を向けると、延期されていた第28回ICWは、2021年9月に予定されていましたが、再延期され、12月7~10日に、ハイブリッド形式で開催されます。久しぶりに開催される国際学会で、2年間で世界の補体研究がどのように発展したか楽しみにしています。ただ、meetingが、日本時間の夜22時から始まるため、日本人には非常に厳しくなりそうです。

今後の日本補体学会の大きな使命として、補体に関与する疾患の診断やバイオマーカーとなる様々な因子の持続可能な検査体制構築があげられます。これまで、アレクシオン合同会社やCSLベーリング株式会社とともに確立してきた検査体制を母体にして、日本補体学会は、かずさDNA研究所や日本免疫不全・自己炎症学会、日本腎臓学会と協力して、補体関連の遺伝子検査体制の構築に尽力してきました。今後、増加してくることが予想される抗補体薬の適切な使用のためには、新しい補体関連タンパク質や補体機能解析システムの樹立が必須と考えています。そのためには、公的研究費や企業からの研究費の獲得も重要なポイントと考えています。これから理事や学会員のお力を借りながら進めていきたいと思っています。今後とも、日本補体学会の発展にご支援、ご鞭撻いただけますようよろしくお願い致します。

Carboxypeptidase R による生体制御

河村 剛至

帝京大学薬学部 臨床薬学講座 病院薬学研究室

Biological Regulation by Carboxypeptidase R

Takeshi Kawamura

Teikyo University Faculty of Hospital Pharmacy

[抄録]

プロカルボキシペプチダーゼ R (proCPR)は別名 TAFI (Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor)として知られている。血液中にある proCPR は、トロンビン、プラスミン等のトリプシン様酵素で活性化され、カルボキシペプチダーゼ R (CPR)が生成される。生じた CPR は、プラスミンの生成を抑えて線溶を抑制する作用 (plasminogen が結合する fibrin 上のリジンを切除して Plasmin への活性化を抑制する) とアナフィラトキシン C5a 等を不活性化して炎症を抑制する作用の両方を働かせることで生体を制御している。補体の過剰な活性化は、血栓を形成し血栓症悪化に関与することが知られ、血栓症、敗血症や播種性血管内凝固症候群などにおいて CPR の働きがカギとなる可能性が考えられる。我々は、活性化好中球から放出されるエラスターゼが proCPR を活性化することを報告しており、過剰炎症時の血栓症悪化にこの活性化機構が関与する可能性について紹介する。

[Abstract]

Procarboxypeptidase R (proCPR), also known as thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, is activated in the blood by trypsin-like enzymes such as thrombin and plasmin to produce carboxypeptidase R (CPR). The CPR thus generated has been shown to: a) inhibit fibrinolysis by suppressing plasmin production from plasminogen which requires lysine residue on fibrin (CPR removes the lysine on fibrin) for its activation to plasmin; and b) suppress inflammation by inactivating anaphylatoxin C5a by removing the C-terminal arginine, which is essential for stimulation. Complement activation is known to be involved in the generation of thrombin and the aggravation of thrombosis, and the function of CPR may be key in thrombosis, sepsis, and disseminated intravascular coagulation syndrome. We have previously reported that elastase released from activated neutrophils activates proCPR, and introduce the possibility that this activation mechanism may be involved in exacerbation of thrombosis during excessive inflammation.

[キーワード] プロカルボキシペプチダーゼ R、アナフィラトキシン、炎症、線溶

はじめに

カルボキシペプチダーゼ R(EC 3.4.17.20; CPR)は、新鮮な血清中に存在する不安定な塩基性カルボキシペプチダーゼで、安定した酵素であるカルボキシペプチダーゼ N(CPN)とは別の酵素である。新鮮な血清中の CPR は、凝固の際にトロンビンやトロンビン/トロンボモジュリン複合体 (T/TM)、プラスミンなどのトリプシン様酵素により前駆体であるプロカルボキシペプチダーゼ R(proCPR)から生成される。proCPR は分子量約 60kDa、401 アミノ酸からなる糖タンパク質で、血液中を 70~275 nmol/L で循環する。proCPR の活性化はトリプシン様酵素により 92 番目アルギニンのカルボキシ側の切断で生じる。生成した CPR は CPN と同様、C3a や C5a の C 末端のアルギニンを除去して、アナフィラトキシン活性を消失あるいは大幅に減弱させ、動物実験でも CPR と CPN は生体内でアナフィラトキシンを不活性化する酵素であることが明らかになってきた。proCPR は通常、炎症抑制と線溶抑制の両面で恒常性を保って働いていると考えられるが、エンドトキシン(LPS)などによって引き起こされる炎症反応の際に proCPR の発現が増強することから、急性期において CPR は炎症の抑制や血流の制御などの生体制御への関与も示唆された。今回 proCPR の発見から CPR の生体内における働き、敗血症性ショック、パンデミックによる患者重篤化への関与について紹介する。また、我々は好中球が放出するエラスターゼが proCPR を活性化することを報告しており、過剰炎症時において好中球エラスターゼによる proCPR の活性化と消費が生体制御に大きく影響する可能性についても紹介する。

proCPR 発見の歴史

カルボキシペプチダーゼ B 様酵素 (CPB) は、ペプチドやタンパク質の C 末端塩基性残基 (リジン、アルギニン) の加水分解を触媒する酵素である。当時、血漿中に存在するアナフィラトキシン、ブラジ

キニンを不活性化する酵素としてカルボキシペプチダーゼ N (CPN) が知られていた。1989 年、ヒトの血液から調製した新鮮な血清中に CPN とは異なる CPB が、2 つの研究室で独自に同定された^{2),3)}

Campbell と Okada²⁾は、血漿および血清中のブラジキニンの分解に関する文献にある、ブラジキニン (Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg) の血漿と血清中におけるアンジオテンシン変換酵素による切断片の違いに着目した。CPN に対する抗体を調製して CPN を除去した血清と血漿を作製し、カルボキシペプチダーゼ (CP) 活性の有無を調べた。1989 年、血清に有意な CP 活性が認められたことから、解明されていない CP の存在が見出された。この CP は、合成基質であるヒプリル-アルギニンとヒプリル-リジンから、アルギニンとリジンの両方を除去するが、リジンよりアルギニンを迅速に除去することから、CPR と命名された。

同年、D Hendriks らはヒプリル-アルギニンを基質とした測定で、ヒト血清中の CP 活性が、ヒト血漿中の約 3 倍であることを見出した。新鮮な血清を 30℃でインキュベートすると、CP 活性が低下した。この不安定な CP 活性は、pH-最適値、エステラーゼ活性、基質特異性などの特徴が CPN とは異なるため、解明されていない CP の存在が確認された³⁾。室温や 37℃では不安定であることから、unstable carboxypeptidase (CPU) と命名された。

1991 年には、Eaton らによって単離された分子量 60,000 のプラスミノゲン結合タンパク質が、新規の CPB の前駆体であることが判明し、pCPB と命名され⁴⁾、1995 年に proCPR は、線維素溶解を調節するトロンビン活性化線溶阻害因子 (TAFI) と同じ分子であることが判明した。その後のアミノ末端配列の決定により、CPU、CPR、血漿 CPB、TAFI は同一であることが明らかになった⁵⁾。従って、CPR は炎症だけでなく、線溶も制御していることが示唆された。

トロンビンによって活性化される線溶を抑制する

働きを表現した、TAFI という用語が広く受け入れられたが、複数の名称は煩雑であるため、血栓症・ヘモスタシスに関する国際社会科学標準化委員会 (SSC ; Subcommittee on Fibrinolysis) は、TAFI に関する出版物には遺伝子名 (CPB2) を記載するよう強く推奨している。今回は、TAFI を proCPR、TAFIa を CPR として統一して記載する。

proCPR の構造と熱安定性

ヒト *CPB2* (proCPR) 遺伝子は第 13 染色体 (13q14.11) に位置し、11 個のエクソンから構成されており、423 個のアミノ酸のプレペプチドとして合成され、22 個のシグナルペプチドが切断されて 401 アミノ酸である proCPR が血中に放出される。proCPR は主に肝臓で発現されるが、血小板からも放出されることが報告されている⁹⁾。proCPR の活性化は、トロンビンやプラスミンなどのトリプシン様酵素によって、Arg92 の C 末側が切断され、触媒ドメインから N 末側の活性化ペプチド (Phe1~Arg92) が除去されることによって起こる⁷⁾。proCPR 活性化の概略図と立体構造を図 1 に示す。トロンビンはトロンボモジュリンと結合し、形成されたトロンビン・トロンボモジュリン複合体 (T/TM) がトロンビンによる proCPR の活性化を約 1250 倍に加速する⁸⁾。一方、プラスミンはグリコサミノグリカンと結合して proCPR の活性化を上昇させる⁹⁾。proCPR はトロンビンによって切断され、35kDa、25kDa、14kDa の生成物が得られる。35kDa の生成物は、溶解時間の延長と CPR 活性の両方に相関し、触媒ドメインと考えられた。60kDa のタンパク質が切断されて最初に 35kDa と 14kDa のバンドが現れ、35kDa のフラグメントはさらに 25kDa と 14kDa に分解される¹⁰⁾。CPR は熱的に不安定な酵素で、体温では半減期が 10 分程度であることが知られている¹¹⁾。CPR の不安定性は、活性化ペプチド (Phe1~Arg92) が放出されると、触媒ドメインのダイナミックフラップ (55 残基のセグメント Phe296~

Trp350) の動きが活発になり、構造変化が生じて触媒部位が破壊される。続いて Arg302 に存在するトロンビン切断部位が露出することになり、再度切断される。温度に依存して CPR の立体構造が崩壊して活性が自己消失することが分かっている¹²⁾。プラスミンも T/TM と同様に proCPR を Arg92 の C 末側で切断して CPR が形成される。その後生成された CPR は、C 末端の Arg302/Lys327/Arg330 におけるタンパク質の切断により分解される。

proCPR の遺伝子多型として、*CPB2* のコード領域に、Ala147Thr をコードする G505A と Thr325Ile をコードする C1040T の 2 か所の SNP が報告されている。2 つのアミノ酸置換を伴う計 4 つの proCPR アイソフォーム^{13),14)}が存在するが、Ile325 CPR は、147 位の残基にかかわらず、37℃での TAFIa の半減期を 8 分から 15 分に延長したため、線溶を阻害する効果が高いとされている。

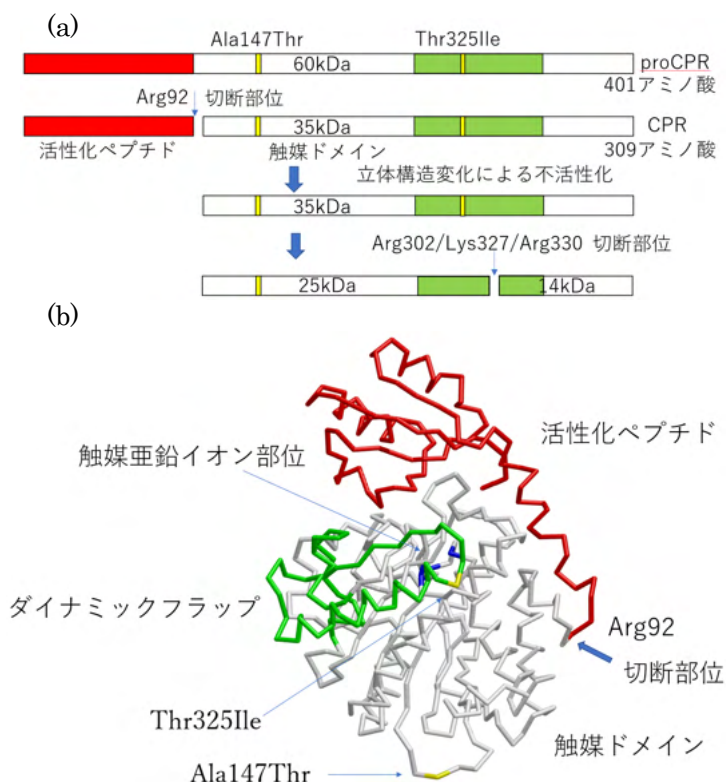


図 1 proCPR の活性化と構造 (a) proCPR のトリプシン様酵素による活性化と安定性: 活性化ドメイン (赤)、遺伝子多型 2 か所 (黄)、ダイナミックフラップ (黄緑: 55 残基のセグメント Phe296~Trp350) が示す。 (b) proCPR の立体構造 (PDB:3D66¹⁰⁾)

CPR の線溶抑制作用と炎症抑制作用

proCPR が活性化されて生じた CPR は線溶抑制と炎症抑制作用の2つの役割を持つことが知られている。血液凝固カスケード反応で生成されたトロンビンが血管内皮細胞のレセプターとされるトロンボモジュリンと結合した T/TM によって proCPR が活性化される。生じた CPR はプラスミノゲンが反応する足場となる血栓フィブリンの C 末端のリジンを切断する。よって、プラスミノゲンがフィブリンに結合できなくなり、組織型プラスミノゲンアクチベータ (tPA) が働かないため、プラスミンの生成が抑えられ線溶が抑制される。プラスミンも同様に proCPR を活性化して CPR が生成され、線溶抑制作用を誘導することが知られている。proCPR 濃度が高いと深部静脈血栓症¹⁵⁾、冠動脈疾患¹⁶⁾を発現するリスクが高くなるという報告があることから、血漿中の proCPR 濃度が高いほど CPR が多く生成されると考えられる。また、慢性血栓性肺高血圧症患者では、血漿中の proCPR 濃度が有意に上昇し、CPR の濃度は 10 倍に増加するという報告がある^{17),18)}。

一方、CPR は炎症抑制効果も示唆されている。微生物が生体内に侵入すると、補体活性化で生じるアナフィラトキシン C3a や C5a がその炎症部位で増加する。好中球は C5a 等で集積され活性化される。proCPR が活性化され CPR が生じると、CPR は C5a 等のカルボキシ末端のアルギニンを切断して C5a を不活性化する。これにより炎症が抑制されることが知られている¹⁹⁾。マウスやラットへ LPS を投与すると、誘発される炎症に応じて、肝細胞の *Cpb2* mRNA レベルが増加する。また、ラットへ LPS の致死量を投与すると、血漿で CPR 活性が 2 倍に増加する²⁰⁾。さらに、*Cpb2* 欠損はコンカナバリン A 誘発性肝炎による致死率を雌マウスにおいて増大させた、との報告がある²¹⁾。よって CPR は C5a または他の炎症性ペプチドによって誘発される過剰炎症を抑制する重要な役割があることが示唆さ

れる。

好中球エラスターゼによる proCPR 活性化

CPR は不安定な酵素であることから、炎症反応の抑制効果を十分に発揮するためには、炎症部位で proCPR の活性化が起こる機序が考えられる。我々は炎症部位に集積し活性化した好中球が放出する酵素の中に proCPR を切断 (活性化) する酵素が存在すると考え、ヒト好中球をサイトカラシン B と fMLP で刺激した培養上清を proCPR 画分に添加したところ、CPR 活性が得られた。その活性化を担う酵素は好中球エラスターゼであることを見出した¹⁾。ヒト血漿から粗精製した proCPR 画分に様々な酵素の阻害剤と活性化好中球の培養上清を添加したところ、エラスターゼ特異的阻害剤である N-methoxysuccinyl-Ala-Ala-Pro-Val-chloromethyl ketone (MSAAPVCK) によって CPR の生成活性が阻害された。proCPR 画分に精製した好中球エラスターゼを添加したところ、proCPR は活性化し、MSAAPVCK で阻害された。

proCPR 画分に活性化好中球の上清と MSAAPVCK を添加すると、proCPR 活性化は完全に阻害されたが、トロンビン特異的阻害剤である p-Nitrophenyl-p'-amidinophenyl-methanesulfonate hydrochloride を添加すると、proCPR 活性化は $6.8 \pm 3.9\%$ しか阻害しなかった。したがって、活性化好中球の分泌するエラスターゼが proCPR を活性化し、トロンビンは必須の役割ではないと考えられた。proCPR 活性化に、T/TM と好中球エラスターゼの相乗効果は検出されず、相加的であった。

補体活性化で生じた C5a は、好中球の強力な走化性因子であり、感染部位への好中球の集積と活性化を引き起こす。好中球は、炎症部位における生体防御、創傷治癒などに重要な役割を果たしている。しかし、生体の恒常性を維持するためには、ある程度の段階で炎症を制御する必要がある。炎症部位に集積して活性化した好中球が、proCPR を CPR に変

換する好中球エラスターゼによって、C5a を介した過剰な炎症を抑制するネガティブフィードバックシステムの役割を果たしていると考えられる（図2）。

CPR と CPN の基質

精製した酵素を使用し、CPR は、CPN より C5a オクタペプチドからアルギニンを除去でき、一方 CPN は C3a オクタペプチドへの作用が強いことが分かっている²²⁾。その後、CPR の C5a への作用は、*in vitro* でオプタペプチドではなく、C5a による好中球の活性化を消失させることが証明された²³⁾。T/TM による proCPR 活性化で生じた CPR とヒト

C5a を作用させた溶液を、サイトカラシン B 処理した好中球に添加して、上清に放出されたミエロペルオキシダーゼを測定する方法で行われたところ、CPR の増加に伴い、ミエロペルオキシダーゼの活性が消失した。また、CPR が、ブラジキニン、C5a だけでなくトロンビンで切断されたオステオポンチンの炎症性機能を調節する効果があることも示された。

CPR は急性期において炎症亢進の制御に重要であることが示された。リポ多糖（LPS）投与における動物実験において *Cpb2*^(+/+)、*Cpb2*^(+/-)、*Cpb2*^(-/-) の各マウスの致死率にほとんど差はなかったが、C5a 受容体の発現を上昇させる作用がある LPS に

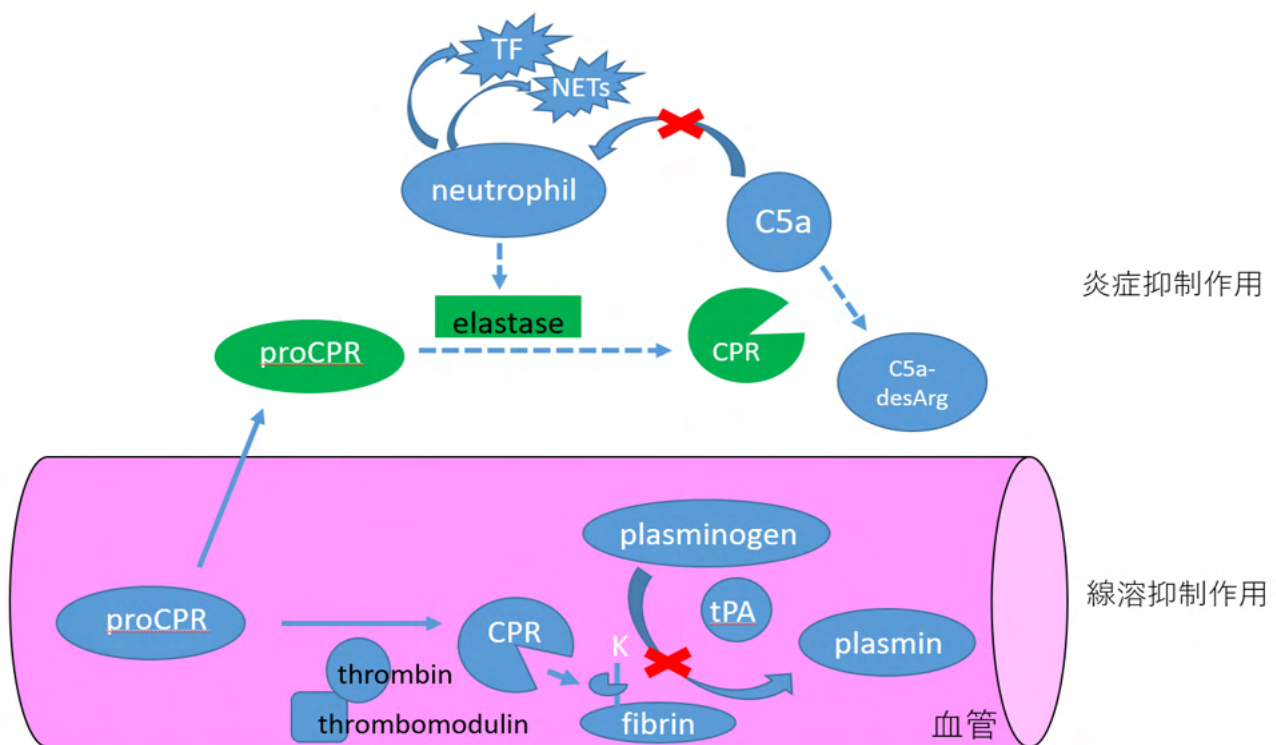


図2 proCPR 活性化と CPR の働き

proCPR がトロンビン・トロンボモジュリン複合体によって活性化されて生じた CPR は、プラスミノーゲンが反応する足場となる血栓フィブリンの C 末端のリジン切断する。よって、プラスミノーゲンがフィブリンに結合できなくなり、tPA が働かないため、プラスミンの生成が抑えられ線溶反応が抑制される。一方、炎症部位において補体活性化により生じた C5a によって好中球が集積し、好中球から放出されるエラスターゼが proCPR を活性化する。生じた CPR は C5a を不活性化し、炎症反応を抑制する。CPR の働きによって C5a による好中球活性化を介した TF や NETs の放出が抑制され、血栓形成が阻止される。好中球による proCPR の活性化機序は点線で示した。TF:組織因子、NETs: 好中球細胞外トラップ、tPA: 組織型プラスミノーゲンアクチベータ

よって感作した後、補体を活性化させるコブラ毒因子を投与すると *Cpb2*^(+/+)マウスおよび *Cpb2*^(+/+)マウスは耐えられたが、*Cpb2*^(-/-)マウスは致死であることが報告されている²⁴⁾。CPN ノックアウトマウスを用いた実験で、CPN がアナフィラトキシンを介したショックの致死効果を制御するのに必要な役割を果たしていることは明らかになっている²⁵⁾。これらから CPN も生体内で炎症性ペプチドの不活性化に役割を果たしていることが示されている。

proCPR と疾患

敗血症は大きな外傷後に発症し補体を介した凝固系の亢進と密接に関連している。重症外傷患者を対象に、救急部への入院時とその後の proCPR と C5a の血中濃度が測定された報告によると、敗血症で proCPR の低下と白血球と C5a の上昇がみられている。proCPR と C5a は、SOFA (Sequential organ failure assessment) スコアとの相関解析により、早期敗血症の予測因子としての可能性が示された²⁶⁾。また、外傷後の感染症などの炎症に関連した合併症の発症した患者は、非合併症群に比べて proCPR レベルが有意に低いという報告²⁷⁾もあり、炎症に関連した合併症によって proCPR が消費、あるいは分解する可能性が考えられる。

血漿中の proCPR は様々な疾患で測定されている。肺癌^{28,29)}や乳癌³⁰⁾患者の血漿中 proCPR は高値を示し、癌における血栓症病態へ関与が示唆されている。さらに、肺癌細胞、特に小細胞肺癌細胞が proCPR の mRNA およびタンパク質を発現していることが報告されている²⁸⁾。また、乳癌細胞株では siRNA による proCPR の抑制が、乳癌細胞の浸潤と移動を阻害し、proCPR の癌転移への関与も示唆されている³¹⁾。その他、進行した肝細胞性肝疾患³²⁾、播種性血管内凝固症候群 (DIC)^{33),34)}、小児の髄膜炎菌敗血症の敗血症性ショックでは、血漿中の proCPR 濃度が低下したという報告がある³⁵⁾。

しかしながら、DIC や敗血症で有意な差は認めら

れなかったという報告³⁶⁾も存在する。炎症性腸疾患では、proCPR の上昇と低下ともに報告されている^{37),38)}。明確な結論を出すのが難しい原因は proCPR の個体差も大きいことが挙げられる³⁹⁾。急性期には proCPR が生産され、過剰な炎症が生じて proCPR が消費される報告が蓄積されており、患者個人レベルでの proCPR に関連する詳細な解析は、将来、炎症性病態と予後の予測が可能となるかもしれない。

炎症局所における CPR の役割と proCPR 産生

関節炎モデルマウスを用いて、CPR は C5a に作用して自己免疫性関節炎の炎症反応を抑制することが示された¹⁹⁾。*Cpb2*を欠損したマウスに抗コラーゲン抗体を注射した関節炎の動物モデルでは、*Cpb2*^(-/-)マウスは *Cpb2*^(+/+)マウスよりも重度の関節炎を示し、C5 活性化を阻止する抗 C5 抗体は、*Cpb2*^(-/-)マウスの重篤な関節炎の発症を阻止した。また、マウス腹腔に C5a des-Arg を、対照として C5a を注入し、C5a の走化性が消失すること、マウスの膝関節に同様に注射し、C5a des-Arg で滑膜炎の誘発が低下することが調べられた。CPR が C5a に作用することで炎症性関節炎の発症を防ぐことを示している。

関節リウマチ(RA)患者において血漿 proCPR レベルは、炎症マーカーである C 反応性タンパク質 (CRP) レベルが上昇した RA 患者で有意に高かったという報告がある。一方、血漿 proCPR レベルは RA 患者と非 RA 患者対照群で差はないが、滑液において RA 患者は高値を示し、滑膜組織で *CPB2* mRNA が発現されていることが報告されている。肝臓以外の炎症局所において必要に応じて proCPR が発現している可能性が考えられる。

補体活性化と血液凝固

敗血症は、組織因子 (TF) の発現増加を介した凝固異常により、死に至ることがある症候群であるが、その TF の発現増加に補体活性化が関与しているこ

とが報告されている^{41), 42), 43), 44)}。補体活性化で生成した C5a が好中球に作用して、好中球が TF を放出し、TF 依存性の凝固促進作用を引き起こすことが明らかになってきた。黄色ブドウ球菌に反応した補体による TF 発現を介した凝固反応は、抗 C5 抗体であるエクリズマブにより減少した⁴⁵⁾。その他、補体の過剰活性化により血栓症を引き起こす疾患がいくつか知られており、髄膜炎菌敗血症⁴⁶⁾、発作性夜間ヘモグロビン尿症⁴⁷⁾、非定型溶血性尿毒症症候群⁴⁸⁾においてもエクリズマブ投与により血栓塞栓症を減少できることが報告されている。C5a を介した好中球の TF 発現あるいは、neutrophil extracellular traps (NETs) 放出に応じた TF 発現に CPR が関与することが考えられるが、CPR が枯渇することにより C5a が不活化されず TF が生成され続け、血液凝固が促進することは明らかになっていない。一方、proCPR の大量消費による CPR の線溶抑制作用により血栓形成が生じて血液凝固が起こることも考えられる。

COVID-19 と proCPR

重症急性呼吸器症候群・コロナウイルス-2 (COVID-19) がパンデミックを起こし、急性呼吸窮迫の病態を引き起こすが、致死の原因は肺障害だけではない。感染が確認された死亡者の剖検において深部静脈血栓症が 40% の症例で認められている⁴⁹⁾。COVID-19 患者において、循環血液中のプラスミノーゲンアクチベーターインヒビター1 (PAI-1) レベルの上昇に加えて、tPA と CPR と活性化後に不活性化された CPR のレベルが上昇していることが報告された⁵⁰⁾。proCPR が消費されて線溶が抑制され、フィブリン沈着が起こっている可能性が考えられる。

補体による好中球の過剰な活性化が、細菌感染や致死性のウイルス感染症の発症に関与していることが報告されている^{51), 52)}。COVID-19 において、血漿中の補体と NETs のレベルが疾患の重症度と関連し

ていることが報告された。NETs は、活性化好中球が放出する自身の核内 DNA とヒストン、好中球エラスターゼ、ミエロペルオキシダーゼなどの抗菌蛋白が結合した構造物であり、NETs の血小板、血栓形成への関与から、新たな immunothrombosis という概念が提唱されている。

COVID-19 患者の血漿中のアナフィラトキシンが、NETs 形成を強く誘導し、免疫血栓症を引き起こす物質となることが明らかとなった⁵³⁾。アナフィラトキシンは炎症と血栓症を橋渡しすると考えられる。CPR は C3a および C5a から活性に不可欠なカルボキシル末端のアルギニンを除去することで、NETs の形成を抑えることが報告された⁵⁴⁾。これらの知見から、CPR がアナフィラトキシン C5a によって好中球から誘導される TF や NETs 産生を抑制し、血栓形成を抑制できることが示唆される。CPR に着目した治療薬を開発することにより、COVID-19 における過剰炎症による患者の重篤化予防に役立つかもしれない。

終わりに

CPR は生体内における炎症の制御と線溶の抑制作用による血栓の制御に関与し、炎症の治癒の過程を含めて、恒常性を維持する生体制御に関わっていると考えられる。炎症部位における過剰な炎症状態では C5a レベル、白血球が上昇しており、proCPR の過剰な活性化が想定されるため、それに伴う proCPR 不足を補うため、発現が増強していることが考えられる。

補体活性化によるアナフィラトキシンが好中球を刺激し、活性化好中球から TF や NETs 形成が放出されて、血栓形成に関与することが明らかになってきた。好ましくない血栓形成を抑制するためには、アナフィラトキシンを制御する CPR の役割が重要である可能性がある。

我々が見出した過剰炎症時に集積した活性化好中球が放出するエラスターゼによる proCPR 活性化は、

それが異常をきたすと多臓器不全に見られるような深刻な血栓症や過剰炎症を引き起こす可能性がある。さらに proCPR 活性化による消費は、proCPR の枯渇などを引き起こし、生体制御に大きな影響を与えるかもしれない。生体内で過剰炎症時における proCPR 活性化機構を解明し、生成した CPR がどのように働くかを明らかにすることは、今後起こることが予想されるパンデミックによる過剰炎症に続く血栓症の予防はもとより、様々な病態解明につながることを期待される。特に注目すべきことは、SARS-CoV2 感染で重症化する感染者と不顕性感染で治まる感染者との間で、血漿中の proCPR 濃度の比較解析のデータである。proCPR が低値で重症化した患者には、新鮮凍結血漿(FFP: fresh frozen plasma)の静注投与で proCPR を補給することが有効な治療法になると期待できる。

[利益相反]

著者は本論文内容に関連した開示すべき COI 関係にある企業等はない。

[文献]

- 1) Kawamura T, Okada N, Okada H. Elastase from activated human neutrophils activates procarboxypeptidase R. *Microbiol Immunol.* 2002;46(3):225-30.
- 2) Campbell W, Okada H. An arginine specific carboxypeptidase generated in blood during coagulation or inflammation which is unrelated to carboxypeptidase N or its subunits. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;162(3):933-9.
- 3) Hendriks D, Scharpé S, van Sande M, Lommaert MP. Characterisation of a carboxypeptidase in human serum distinct from carboxypeptidase N. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1989;27(5):277-85.
- 4) Eaton DL, Malloy BE, Tsai SP, Henzel W, Drayna D. Isolation, molecular cloning, and partial characterization of a novel carboxypeptidase B from human plasma. *J Biol Chem.* 1991;266(32):21833-8.
- 5) Vanhoof G., Wauters J., Schattelman K., Hendriks D., Goossens F., Bossuyt P, et al.. The gene for human carboxypeptidase U (CPU)—A proposed novel regulator of plasminogen activation—maps to 13q14.11. *Genomics.* 1996;38:454–455.
- 6) Mosnier LO, Buijtenhuijs P, Marx PF, Meijers JC, Bouma BN. Identification of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in human platelets. *Blood.* 2003;101(12):4844-6.
- 7) Marx PF, Dawson PE, Bouma BN, Meijers JCM. Plasmin-mediated activation and inactivation of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *Biochemistry.* 2002;41(21):6688-96.
- 8) Bajzar L, Morser J, Nesheim M. TAFI, or plasma procarboxypeptidase B, couples the coagulation and fibrinolytic cascades through the thrombin-thrombomodulin complex. *J Biol Chem.* 1996;271(28):16603-8.
- 9) Mao SS, Cooper CM, Wood T, Shafer JA, Gardell SJ. Characterization of plasmin-mediated activation of plasma procarboxypeptidase B. Modulation by glycosaminoglycans. *J Biol Chem.* 1999;274(49):35046-52.
- 10) Bajzar L, Manuel R, Nesheim ME. Purification and characterization of TAFI, a thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem.* 1995;270(24):14477-84.
- 11) Boffa M.B., Wang W., Bajzar L., Nesheim M.E. Plasma and recombinant thrombin-activable

- fibrinolysis inhibitor (TAFI) and activated TAFI compared with respect to glycosylation, thrombin/thrombomodulin-dependent activation, thermal stability, and enzymatic properties. *J. Biol. Chem.* 1998;273:2127–2135.
- 12) Marx PF, Brondijk T, Harma C, Plug T, Romijn RA, Hemrika W, et al.. Crystal structures of TAFI elucidate the inactivation mechanism of activated TAFI: a novel mechanism for enzyme autoregulation. *Eric G Huizinga. Blood.* 2008;112(7):2803-9.
 - 13) Brouwers GJ, Vos HL, Leebeek FW, Bulk S, Schneider M, Boffa M, et al. A novel, possibly functional, single nucleotide polymorphism in the coding region of the thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) gene is also associated with TAFI levels. *Blood.* 2001;98(6):1992-3.
 - 14) Schneider M, Boffa M, Stewart R, Rahman M, Koschinsky M, Nesheim M. Two naturally occurring variants of TAFI (Thr-325 and Ile-325) differ substantially with respect to thermal stability and antifibrinolytic activity of the enzyme. *J Biol Chem.* 2002;277(2):1021-30.
 - 15) Eichinger S, Schönauer V, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, H Mirko, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for recurrent venous thromboembolism. *Blood.* 2004;103(10):3773-6.
 - 16) Silveira A, Schattelman K, Goossens F, Moor E, Scharpé S, Strömqvist M, Hendriks D, et al. Plasma procarboxypeptidase U in men with symptomatic coronary artery disease. *Thromb Haemost.* 2000; 84(3): 364-8.
 - 17) Yaoita N, Satoh K, Satoh T, Sugimura K, Tatebe S, Yamamoto S, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016; 36(6): 1293-301.
 - 18) Satoh T, Satoh K, Yaoita N, Kikuchi N, Omura J, Kurosawa R, et al. Activated TAFI Promotes the Development of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Possible Novel Therapeutic Target. *Circ Res.* 2017; 120(8): 1246-1262.
 - 19) Song JJ, Hwang I, Cho KH, Garcia MA, Kim AJ, Wang TH. Plasma carboxypeptidase B downregulates inflammatory responses in autoimmune arthritis. *J Clin Invest.* 2011;121(9):3517-27.
 - 20) Sato T, Miwa T, Akatsu H, Matsukawa N, Obata K, Okada N, et al. Procarboxypeptidase R is an acute phase protein in the mouse, whereas carboxypeptidase N is not. *J Immunol.* 2000;165(2):1053-8.
 - 21) Asai S, Kimbara N, Tada T, Imai M, Campbell W, Okada H, et al. Procarboxypeptidase R deficiency causes increased lethality in concanavalin A-induced hepatitis in female mice. *Biol Pharm Bull.* 2010;33(7):1256-9.
 - 22) Campbell WD, Lazoura E, Okada N, Okada H. Inactivation of C3a and C5a octapeptides by carboxypeptidase R and carboxypeptidase N. *Microbiol Immunol.* 2002;46(2):131-4.
 - 23) Myles T, Nishimura T, Yun TH, Nagashima M, Morser J, Patterson AJ, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, a potential regulator of vascular inflammation. *J Biol*

- Chem. 2003;278(51):51059-67.
- 24) Asai S, Sato T, Tada T, Miyamoto T, Kimbara N, Motoyama N, et al. Absence of procarboxypeptidase R induces complement-mediated lethal inflammation in lipopolysaccharide-primed mice. *J Immunol.* 2004;173(7):4669-74.
 - 25) Mueller-Ortiz S L, Wang D, Morales JE, L Li, Chang JY, Wetsel RA. Targeted disruption of the gene encoding the murine small subunit of carboxypeptidase N (CPN1) causes susceptibility to C5a anaphylatoxin-mediated shock. *J Immunol.* 2009;182(10):6533-9.
 - 26) Vollrath J T, Marzi I, Herminghaus A, Lustenberger T, Relja B. Post-Traumatic Sepsis Is Associated with Increased C5a and Decreased TAFI Levels. *J Clin Med.* 2020;9(4):1230.
 - 27) Relja B, Lustenberger T, Puttkammer B, Jakob H, Morser J, Gabazza EC, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) is enhanced in major trauma patients without infectious complications. *Immunobiology.* 2013 Apr;218(4):470-6.
 - 28) Hataji O, Taguchi O, Gabazza EC, Yuda H, D'Alessandro-Gabazza CN, Fujimoto H, et al. Increased circulating levels of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in lung cancer patients. *Am J Hematol.* 2004 Jul;76(3):214-9
 - 29) Koldas M, Gummus M, Seker M, Seval H, Hulya K, Dane F et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels in patients with non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2008 Mar;9(2):112-5.
 - 30) Kaftan O, Kasapoglu B, Koroglu M, Kosar A, Yalcin SK. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in breast cancer patients. *Med Princ Pract.* 2011;20(4):332-5.
 - 31) Yu C, Luan Y, Wang Z, Zhao J, Xu C. Suppression of TAFI by siRNA inhibits invasion and migration of breast cancer cells. *Mol Med Rep.* 2017;16(3):3469-3474.
 - 32) Van Thiel DH, George M, Fareed J. Low levels of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in patients with chronic liver disease. *Thromb Haemost.* 2001;85(4):667-70.
 - 33) Watanabe R, Wada H, Watanabe Y, Sakakura M, Nakasaki T, Mori Y, et al. Activity and antigen levels of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in plasma of patients with disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res.* 2001;104(1):1-6.
 - 34) Wada H, Nobori T, Watanabe R, Shiku H, Sakuragawa N. Plasma Levels of Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) and Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) in Patients with Disseminated Intravascular Coagulation (DIC). *Turk J Haematol.* 2002;19(2):235-7.
 - 35) Emonts M, de Bruijne EL, Guimarães AH, Declerck PJ, Leebeek FW, de Maat MP, et.al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor is associated with severity and outcome of severe meningococcal infection in children. *J Thromb Haemost.* 2008;6(2):268-76.
 - 36) Chen CC, Lee K-D, Gau JP, Yu YB, You JY, Lee SC, et al. Plasma antigen levels of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor did not differ in patients with or without disseminated intravascular coagulation. *Ann Hematol.* 2005;84(10):675-80.
 - 37) Özcan MA, Akarsu M, Demirkan F, Akpınar H, Yüksel F, Özsan GH, et al. Plasma levels

- of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor antigen in active and inactive inflammatory bowel disease. *Turk J Haematol.* 2006;23(2):94-9.
- 38) Koutroubakis IE, Sfiridaki A, Tsiolakidou G, Coucoutsis C, Theodoropoulou A, Kouroumalis EA. Plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and plasminogen activator inhibitor-1 levels in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20(9):912-6.
 - 39) Gils A, Alessi MC, Brouwers E, Peeters M, Marx P, Leurs J, et al. Development of a genotype 325-specific proCPU/TAFI ELISA. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Jun 1;23(6):1122-7.
 - 40) Song JJ, Hwang I, Cho KH, Garcia MA, Kim AJ, Wang TH. Plasma carboxypeptidase B downregulates inflammatory responses in autoimmune arthritis. *J Clin Invest.* 2011;121(9):3517-27.
 - 41) Abe T, Sasaki A, Ueda T, Miyakawa Y, Ochiai H. Complement-mediated thrombotic microangiopathy secondary to sepsis-induced disseminated intravascular coagulation successfully treated with eculizumab: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(6):e6056.
 - 42) Kambas K, Markiewski MM, Pneumatikos IA, Rafail SS, Theodorou V, Konstantonis D, et.al. C5a and TNF-alpha up-regulate the expression of tissue factor in intra-alveolar neutrophils of patients with the acute respiratory distress syndrome. *J Immunol.* 2008;180(11):7368-75.
 - 43) Ritis K, Doumas M, Mastellos D, Micheli A, Giaglis S, Magotti P, et al. A novel C5a receptor-tissue factor cross-talk in neutrophils links innate immunity to coagulation pathways. *J Immunol.* 2006;177(7):4794-802.
 - 44) Ikeda K, Nagasawa K, Horiuchi T, Tsuru T, Nishizaka H, Niho Y. C5a induces tissue factor activity on endothelial cells. *Thromb Haemost.* 1997;77(2):394-8.
 - 45) Skjeflo EW, Christiansen D, Fure H, Ludviksen JK, Woodruff TM, Espevik T, et al. Staphylococcus aureus-induced complement activation promotes tissue factor-mediated coagulation. *J Thromb Haemost.* 2018;16(5):905-918.
 - 46) Øvstebø R, Hellum M, Aass HCD, Trøseid AM, Brandtzaeg P, Mollnes TE, et.al. Microparticle-associated tissue factor activity is reduced by inhibition of the complement protein 5 in Neisseria meningitidis-exposed whole blood. *Innate Immun.* 2014;20(5):552-60.
 - 47) Devos T, Meers S, Boeckx N, Gothot A, Deeren D, Chatelain B, et al. Diagnosis and management of PNH: Review and recommendations from a Belgian expert panel. *Eur J Haematol.* 2018;101(6):737-749
 - 48) Zhang K, Lu Y, Harley KT, Tran MH. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Brief Review. *Hematol Rep.* 2017;9(2):7053.
 - 49) Fletcher-Sandersjö A, Bellander BM. Is COVID-19 associated thrombosis caused by overactivation of the complement cascade? A literature review. *Thromb Res.* 2020;194:36-41.
 - 50) Nougier C, Benoit R, Simon M, Desmurs-Clavel H, Marcotte G, Argaud L, et al. Hypofibrinolytic state and high thrombin

generation may play a major role in SARS-COV2 associated thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2215-2219.

- 51) Garcia CC, Weston-Davies W, Russo RC, Tavares LP, Rachid MA, Alves-Filho JC, et al. Complement C5 activation during influenza A infection in mice contributes to neutrophil recruitment and lung injury. *PLoS One.* 2013;8(5) :e64443.
- 52) Palmer LJ, Damgaard C, Holmstrup P, Nielsen CH. Influence of complement on neutrophil extracellular trap release induced by bacteria. *J Periodontal Res.* 2016;51(1):70-

6.

- 53) Skendros P, Mitsios A, Chrysanthopoulou A, Mastellos DC, Simeon M, Rafailidis P, et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *Clin Invest.* 2020;130(11):6151-6157.
- 54) Zhang Y, Han K, Du C, Li R, Liu J, Zeng H, et al. Carboxypeptidase B blocks ex vivo activation of the anaphylatoxin-neutrophil extracellular trap axis in neutrophils from COVID-19 patients. *CritCare.* 2021;25(1):51

シングルセル RNA シークエンスデータを用いたヒト腎細胞癌の 腫瘍微小環境下における補体関連遺伝子の発現解析

今井 優樹

名古屋市立大学大学院医学系研究科免疫学分野

Single-cell transcriptomics of complement components provide new insights into complement regulation in the tumor microenvironment of renal cell carcinoma.

Masaki Imai

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

[抄録]

補体系は、自然免疫を担う血液中タンパク質及びその断片であり、感染免疫のみならず、がん免疫にも寄与していることが明らかになってきた。一方、がん組織は、がん細胞、間質細胞及び免疫細胞が相互に影響しあうことにより腫瘍微小環境が構築され、がん細胞に対する多様な免疫抑制が働く。この腫瘍微小環境下において C3 や C5 が腫瘍増殖や免疫抑制に寄与することはマウスモデルで報告されているが、ヒトでは未だ明らかにされていない。また、がん組織に浸潤した免疫細胞が産生する補体系の寄与もまだよくわかっていない。そこで、本論文ではヒト腎細胞癌と末梢血リンパ球のシングルセル RNA シークエンスのデータを用いて、腫瘍浸潤免疫細胞が特徴的に産生する補体関連遺伝子を明らかにしたので報告する。

[Abstract]

The complement system is responsible for innate immunity, and contributes to immunity against not only infections, but also cancers. The tumor microenvironment (TME), including the interactions of malignant cells with stromal cells and immune cells, is highly influential on tumor growth, thus impacting clinical outcomes. C3 and C5 are well documented as influencing tumor growth and immunosuppression in the TME in mouse models, but the contributions of complement components in human cancers are poorly understood in most cases. This study reports on the complement-related genes characteristically produced by tumor-infiltrating immune cells using data from single-cell RNA sequences of human renal cell carcinoma and peripheral blood lymphocytes.

[キーワード] 補体、シングルセル RNA シークエンス、腫瘍微小環境

[背景]

免疫機構で、血清中の 30 種類以上のタンパク質とその断片で構成され、補体活性化より、オプソニン
補体は、自然免疫における最前線の防御網を担う

化や MAC (membrane attack complex) 形成により病原体を排除する^{1,2)}。また、補体系は、感染病原体の排除のみならず、組織の恒常性や自然免疫から獲得免疫への架け橋としても重要な役割を果たしている³⁾。病原体を排除する生体防御に寄与している補体系は、がん免疫応答にも関与している。がん組織における C3、C4 及び C5b-9 の沈着⁴⁻⁸⁾が検出されることから、補体のがん細胞を認識し、排除することが示唆される。これに対し、がん細胞は補体制御膜因子の過剰発現により免疫監視機構からエスケープすると考えられている⁹⁾。一方、近年、補体活性化は炎症反応の重要な要素であり、補体に関与する炎症が腫瘍形成とがんの進行のさまざまな段階に関与してがん促進に働く報告が相次いでいる¹⁰⁻¹²⁾。

がん細胞は無秩序に増殖する細胞だけではなく、周囲の微小環境と絶えず相互作用し¹³⁾、突然変異の蓄積により変化する悪性の細胞である¹⁴⁾。がん細胞が発生した微小環境はがんの成長のために重要な要素であり、がん細胞の増殖を促進する環境条件は腫瘍微小環境 (TME) と呼ばれ、がんの成長をサポートする。TME の主成分は、サイトカイン、ケモカイン、成長因子、炎症性およびマトリックスリモデリング酵素を分泌して修飾された腫瘍間質を構築する線維芽細胞、血管細胞や免疫細胞などの非腫瘍細胞である¹⁵⁾。近年、腫瘍微小環境内における補体活性化が、がんの成長や制御性免疫細胞の誘導に関わっており、補体の多様なメカニズムが明らかにされている¹⁶⁾。しかしながら、多くがマウスの研究であり、ヒトにおける知見は末梢血サンプルの解析や免疫組織染色を用いたものととどまっている。そこで本研究ではこれまでに報告されているシングルセル RNA シークエンス (scRNA-seq) のデータを用い

てヒト腫瘍浸潤免疫細胞での補体系の遺伝子発現を解析し、腫瘍微小環境下での補体活性化及び制御メカニズムの解明を試みた。

[方法]

ヒト腎細胞癌の公開データセット取得

ヒト腎細胞癌浸潤細胞及び末梢血細胞のデータは米国国立バイオテクノロジー情報センターが管理する Gene Expression Omnibus (GEO) から取得したデータセットを用いた (GSE139555 : 表 1)¹⁷⁾。

scRNA-seq データの処理と視覚化

ダウンロードされた遺伝子発現マトリックスは、R 上で稼働する Seurat 4.0.1¹⁸⁾ ワークフロー (バージョン 4.0.4) を使用して Seurat オブジェクトに変換した。発現遺伝子が 200 未満または 2500 を超え、ミトコンドリアゲノム転写産物が 5% を超える細胞は解析に適していない細胞として除去した。次いで、デフォルトのパラメーターで NormalizeData を使用して、遺伝子発現行列の正規化を行った。統合、細胞のクラスタリング、および次元削減は、Seurat の標準な方法を用いて行った¹⁹⁾。各クラスターは、*CD3E*、*CD4*、*CD8* (T 細胞)、*FOXP3* (Treg)、*GZMB*、*GNLY*、*NKG7* (細胞傷害性 T、NK 細胞)、*MS4A1*、*CD19* (B 細胞)、*XBPI* (プラズマ細胞)、*FCN1*、*S100A9* (CD14+ 単球)、*FCGR3A*、*LST1*、*LILRB2* (CD16+ 単球)、*CLEC9A*、*FLT3* (コンベンショナル樹状細胞 : cDC1)、*CD1C*、*FCER1A* (コンベンショナル樹状細胞 : cDC2)、*GZMB*、*LILRA4*、*SERPINF1* (プラズマサイトイド樹状細胞 : pDC)、*SEPP1*、*C1QC* (マクロファージ) などの細胞特異的マーカーで細胞腫を決定した。

表 1. 今回使用したヒト腎細胞癌と PBMC のデータ情報

Patient	Selection	Age	Sex	Race	Pathology	TNM stage	scRNA-seq cell number	
							Blood	Tumor
Renal1	CD45+	65	M	White	Renal cell carcinoma, clear cell	T3a N0 MX	4800	7356
Renal2	CD45+	45	F	White	Renal cell carcinoma, clear cell	T1a N0 MX	8552	5025
Renal3	CD45+	62	M	White	Renal cell carcinoma, clear cell	T1a N0 MX	3941	6587

[結果]

細胞腫の同定と細胞分布の比較

末梢血とがん組織に浸潤した細胞の組成変化を調

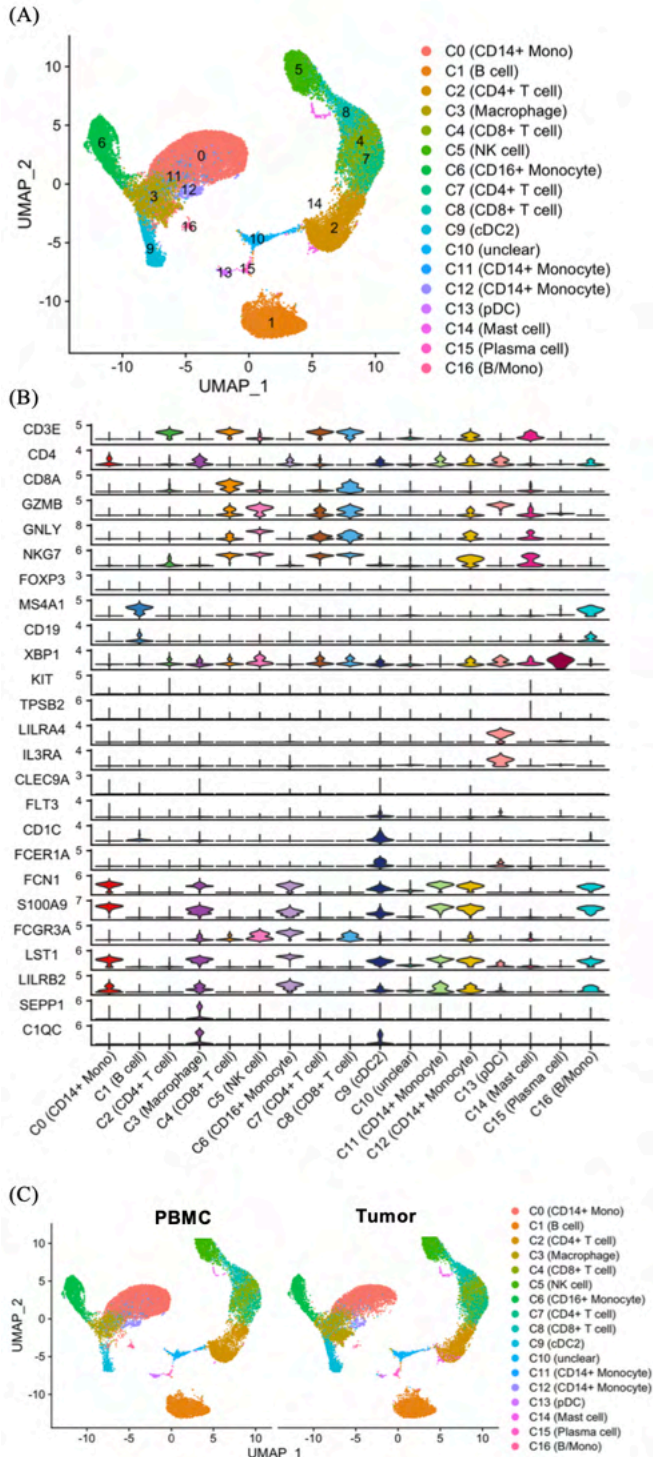


図 1. ヒト腎細胞癌と PBMC のトランスクリプトーム解析。
(A) UMAP プロット、(B) 細胞特異的マーカーのバイオリン
プロット、(C) PBMC と腫瘍浸潤細胞の UMAP プロットの比較

べるため、CD45+細胞をソートした末梢血単核細胞 (PBMC) 及び腎細胞癌浸潤血球細胞の scRNA-seq データ (表 1) を統合し、Seurat で解析を行った。方法で示した標準的な細胞マーカーを用いて細胞腫の同定を試みたところ、T、B、NK 細胞、マクロファージや樹状細胞等を含む 17 の細胞クラスターが検出された (図 1 A 及び B)。クラスター C10 はマーカー遺伝子が検出されず、細胞種が確定できなかったため unclear クラスターとし、クラスター C16 は B 細胞と単球のマーカーが混在したため B 細胞と単球混在クラスターとした (図 1 A 及び B)。PBMC と腫瘍浸潤血球細胞の細胞分布を比較したところ、ほぼ同じ細胞分布であった (図 1 C)。

初期活性化経路関連遺伝子の発現比較

まず、古典経路 (CP)、第 2 経路 (AP) 及びレクチン経路 (LP) の 3 つの補体初期活性化経路に關与する遺伝子発現を比較した。古典経路関連遺伝子は腫瘍浸潤マクロファージ、cDC2 および C16 クラスターで *C1QA*、*C1QB*、*C1QC* が高発現し、PBMC ではほとんど発現していなかった (図 2A)。他の遺伝子は血球細胞では発現が低かった。次いで第 2 経路では、*C3* の発現は古典経路の *C1Q* 遺伝子と同様に腫瘍浸潤マクロファージ、cDC2 および C16 クラスターで高かった。対照的に、*CFP* の発現は PBMC 中のマクロファージ、cDC2 および C16 クラスターで発現が高かった。また、C0、C11 及び C12 の CD14+ 単球でも PBMC の方で発現が高かった。*CFD* はミエロイド系の細胞で発現が認められたが、PBMC と腫瘍浸潤免疫細胞との間で発現の差は認められなかった (図 2B)。最後にレクチン経路では、*FCN1* の発現が PBMC 中のマクロファージや cDC2 で発現が高く、*CFP* と同様の発現パターンであった。その他のレクチン経路関連遺伝子はどの細胞腫でも発現は低く、*MBL2*、*FCN3* は遺伝子が全く検出されなかった (図 2C)。

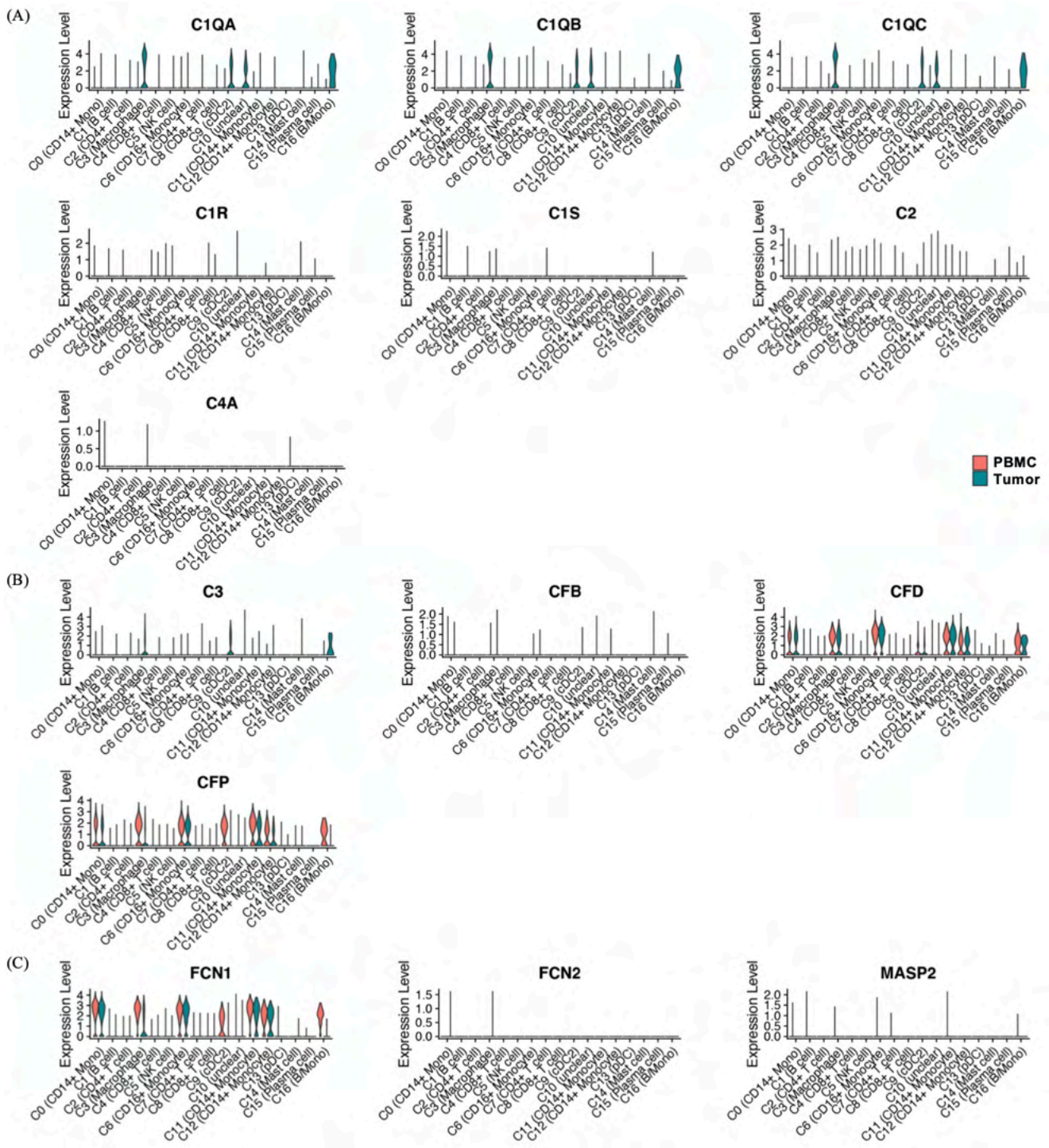


図 2. (A) 古典経路、(B) 第二経路および(C) レクチン経路に関連する遺伝子の各細胞クラスターにおける発現比較。左側（ピンク）が PBMC、右側（緑）が腫瘍浸潤細胞の遺伝子発現を示している。

後期経路関連遺伝子の発現比較

後期経路は MAC 形成や C5a 産生に重要な遺伝子群であるが、PBMC と腫瘍浸潤免疫細胞共に *C5*、*C7*、*C8G*、*C9* は非常に低発現で、*C6*、*C8A*、*C8B* は全

く検出されなかった（図 3）。

補体制御関連遺伝子の発現比較

補体制御関連遺伝子はしばしばがん細胞で高発現す

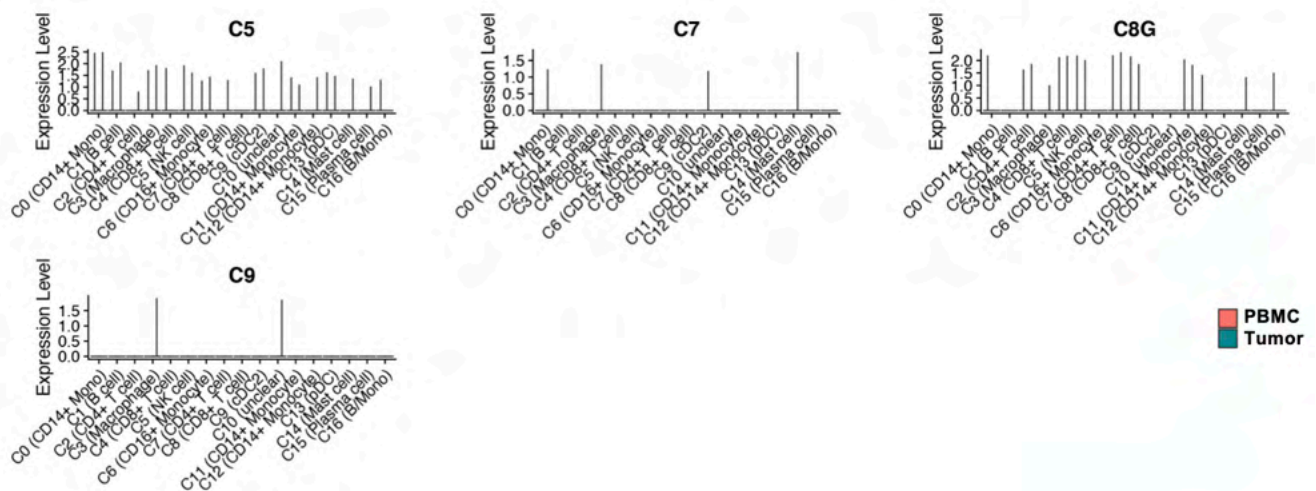


図 3. 後期経路に関連する遺伝子の各細胞クラスターにおける発現比較。

る⁹⁾。しかし、PBMCと腫瘍浸潤免疫細胞での発現の違いを報告した例はほとんどない。今回のデータ解析で、その発現の違いを検討したところ、腫瘍組織に浸潤した単球やcDC2等といったミエロイド系の細胞やB細胞において*CD55*が高発現していた(図4A)。*CD46*および*CD59*の発現は限定的で、*CD46*はマクロファージ、*CD59*は腫瘍浸潤細胞の

マスト細胞で高い傾向が見られたが、他のクラスターではPBMCと腫瘍浸潤免疫細胞との間で大きな差は認められなかった。

一方、*CFI*、*CFH*、*C4BPB*、*SERPING1*といった液性補体制御因子は、PBMCと腫瘍浸潤免疫細胞共に低発現であった(図4B)。

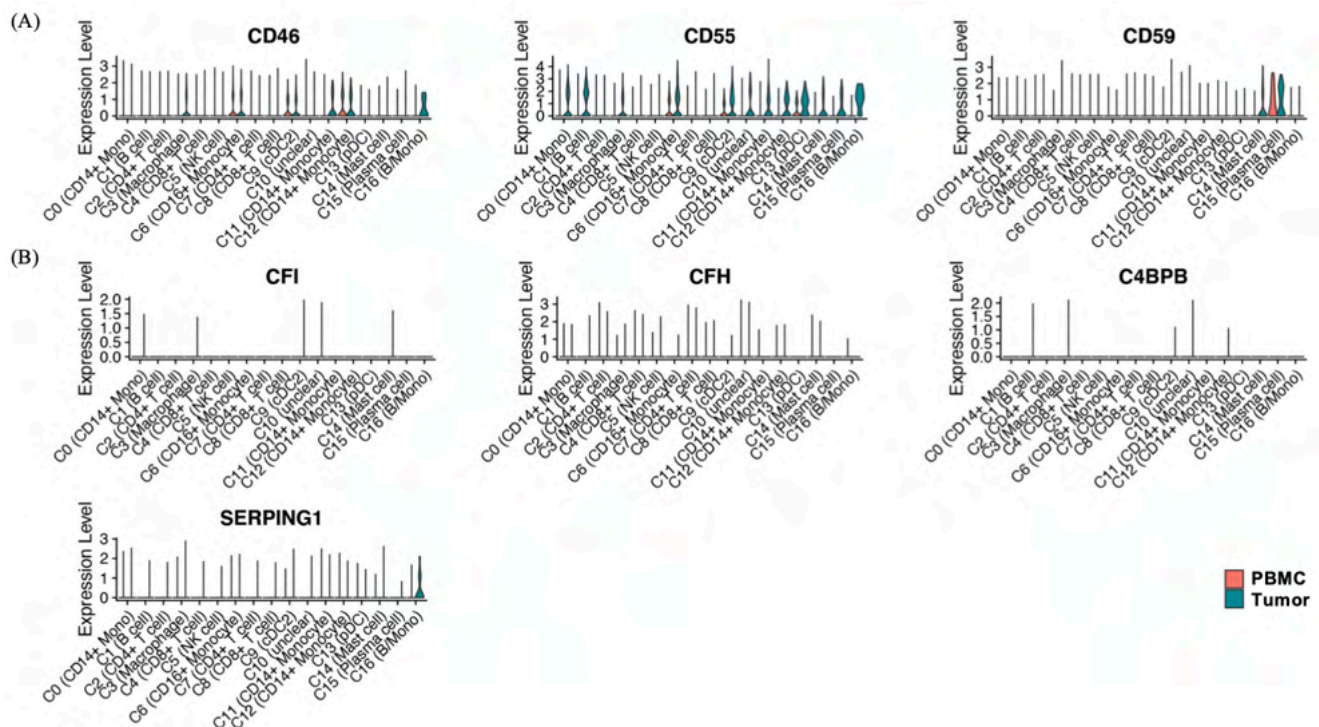


図 4. (A)膜型補体制御因子および(B)液性補体制御因子に関連する遺伝子の各細胞クラスターにおける発現比較。

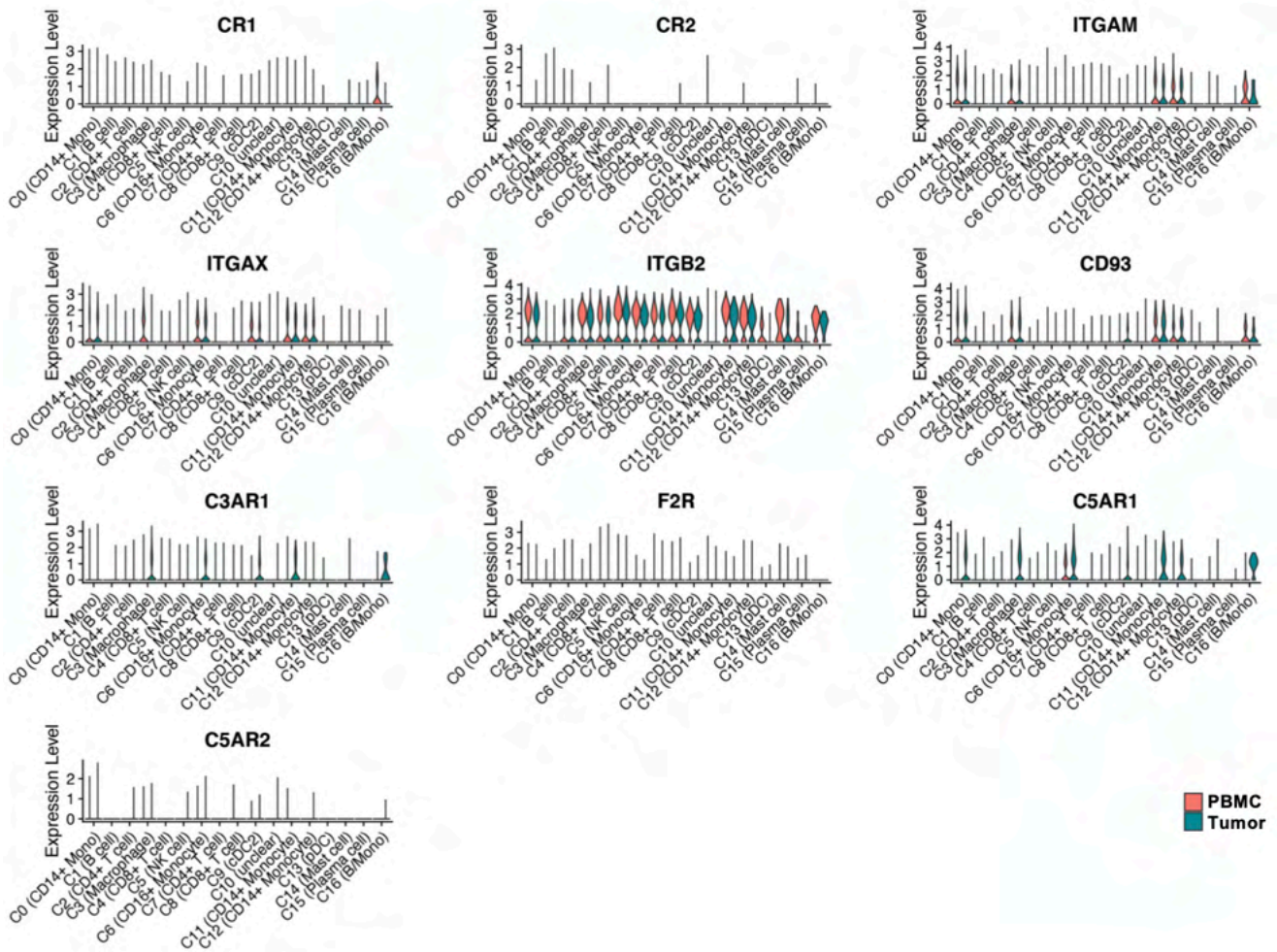


図 5. 補体レセプターに関連する遺伝子の各細胞クラスターにおける発現比較。

補体レセプター関連遺伝子の発現比較

C4b や C3b とその分解産物のレセプターである CR1~CR4 関連遺伝子の発現は、*ITGB2*(CD18)がミエロイド系の細胞と T、NK 細胞で、*ITGAM*(CD11b)、*ITGAX*(CD11c)はミエロイド系細胞で発現していたが、マクロファージにおいて *ITGAX* が若干 PBMC で発現が強い程度のみで、PBMC と腫瘍浸潤免疫細胞との間で大きな差は認められなかった(図 5)。C1q のレセプターである *CD93*の発現は単球やマクロファージに発現が認められたが、PBMC と腫瘍浸潤免疫細胞との間で差は認められなかった(図 5)。アナフィラトキシンレセプターでは、腫瘍組織に浸潤したミエロイド系の細胞 (C0、C3、C6、C9、C11、C12 および C16) において *C5AR1*が高発現してい

た。発現は低い、*C3AR1*も同様の傾向が認められた(図 5)。腫瘍微小環境におけるこれら 2 つのレセプターの発現上昇は腫瘍の慢性炎症状態を保つためにこれらのレセプターを発現している単球や樹状細胞が呼び寄せられている可能性が示唆された。

[考察]

腫瘍免疫応答は抗腫瘍免疫と免疫抑制のバランスにより排除か成長かが決定されると考えられ、この考え方はがん免疫編集 (Cancer Immunoediting) と呼ばれ、現在のがん免疫の主流となっている²⁰⁾。免疫系によって認識されて排除される状態 (排除相)、次第に免疫系によって排除されにくいがん細胞が発生し、増殖しないが排除もできない状態 (平衡相)、

さらにがん細胞は、免疫系の攻撃を抑制する分子を取り込むことにより、免疫監視をくぐり抜けて増殖する状態（逃避相）となり、臨床的に診断される「がん」になる。このように腫瘍微小環境では、がん細胞に対する免疫系の攻撃は、さまざまなメカニズムによって抑制された状態となっていく。自然免疫を担う補体系も活性化によるがん細胞を排除する報告^{4,8)}と逃避する報告があることから、がん免疫編集に寄与していると考えられる¹⁰⁻¹²⁾。本研究は血清中の補体ではなく、腫瘍微小環境における免疫応答変化への補体系の寄与を検討するために、オープンソースである scRNA-seq のデータを用いて腫瘍に浸潤した免疫細胞の補体関連遺伝子発現変化を解析した。腫瘍微小環境下では、それぞれの細胞種毎に異なる変化が観察されるが、補体遺伝子も細胞毎に発現変動を示し、腫瘍微小環境下での補体系の関与が示唆された。

補体活性化関連遺伝子は腫瘍浸潤マクロファージ及び cDC2 で *C1QA*、*C1QB*、*C1QC* が高発現していた。*C1q* はがん細胞への沈着が多く報告されていることから^{5,11)}、腫瘍に浸潤したマクロファージなどの細胞が産生する *C1q* が腫瘍局所での補体活性化に寄与している可能もある。また、*C1q* は、オートクリンまたはパラクリンによるシグナル伝達によって、アポトーシス細胞の排除やサイトカイン産生を誘導する^{21,22)}。腫瘍浸潤マクロファージ及び cDC2 は、*C1q* レセプターである *CD93* も発現していたことから、腫瘍微小環境ではオートクリンでアポトーシスしたがん細胞を排除している可能性も示唆された。一方、第 2 経路やレクチン経路はマウスレベルの解析では腫瘍への沈着やがんの成長促進に関与していない¹¹⁾。今回の解析においても、PBMC では *CFP* や *FCN1* の発現が高いミエロイド系のクラスターが検出されたが、腫瘍微小環境下では発現が低く補体活性化への寄与の可能性は低いことが示唆された。

補体制御因子は、がん細胞が補体依存性の細胞傷

害反応から逃れるべく、高発現している^{9,23)}。そのため、制御因子の高発現と治療抵抗性や予後不良と関連も数多く報告される^{24,25)}。今回の解析結果では、腫瘍に浸潤したミエロイド系のクラスターや B 細胞において *CD55* が高発現していたことから、補体系が活性化している腫瘍微小環境下^{4,8)}では、がん細胞だけでなく免疫系細胞も *CD55* の発現によって補体を制御している可能性が示唆された。

補体関連レセプターは貪食や抗体関連などに関わる、CR1~CR4 関連遺伝子については PBMC と腫瘍浸潤免疫細胞との間に差は見られなかった。しかしながら、*C5AR1* の発現は腫瘍浸潤ミエロイド細胞で高発現していた。これは、近年報告されている *C5aR* を発現している骨髄由来抑制細胞 (MDSC) が腫瘍局所に集積し、がん免疫の抑制に寄与していることと合致する。その細胞クラスターに MDSC が含まれるかは本研究の解析解像度では明らかにできなかったが、ほとんどのミエロイド系の細胞で *C5AR1* の発現が高かったのは興味深い。がん細胞自身が *C5* を産生し、*C5a*-*C5aR* シグナルを介してオートクリンで増殖させる報告²⁶⁾があることから、腫瘍微小環境は *C5aR* を発現しているミエロイド系の細胞が集積しやすい環境にあるのかもしれない。一方、Wang らはマウスモデルでメラノーマ及び乳がん浸潤 CD8+T 細胞に発現する *C3aR* 及び *C5aR* が CD8+T 細胞の抗腫瘍免疫を抑制することを報告している²⁷⁾。しかしながら、今回のデータ解析からは、CD8+T 細胞は *C3aR* および *C5aR* を発現していなかった。この理由は、マウスとヒトの種の違いか、癌腫による違いかははっきりしないが、今後議論の余地があると思われる。

以上のように補体系の反応は産生されたタンパクが分解し、様々な活性を得ることから遺伝子発現のみではすべての事象を捉えることは難しいが、scRNA-seq のデータを用いた解析は、限られたヒト臨床サンプルデータを解析することで新たな発見が可能なツールであり、今回の結果のように補体系の

解析においても非常に有用なツールであった。また、今回の解析結果は、ヒトの腫瘍微小環境でも補体系が動いていることを示しており、補体を標的とした治療法の標的分子を見出すのに役立つ可能性もあると考える。

[結論]

scRNA シークエンスのデータを用いてヒト腎細胞癌における腫瘍浸潤免疫細胞が特徴的に産生する補体関連遺伝子を明らかにした。

[謝辞]

本研究は、文部科学省科学研究補助金(20K09911)により行われた。

[利益相反]

著者は本論文内容に関連した開示すべき COI 関係にある企業等はない。

[文献]

- 1) Zipfel PF, Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(10):729-40.
- 2) Sjöberg AP, Trouw LA, Blom AM. Complement activation and inhibition: a delicate balance. *Trends Immunol*. 2009;30(2):83-90.
- 3) Carroll MC, Isenman DE. Regulation of humoral immunity by complement. *Immunity*. 2012;37(2):199-207.
- 4) Lin K, He S, He L, Chen J, Cheng X, Zhang G, et al. Complement component 3 is a prognostic factor of nonsmall cell lung cancer. *Mol Med Rep*. 2014;10(2):811-7.
- 5) Bouwens TA, Trouw LA, Veerhuis R, Dirven CM, Lamfers ML, Al-Khawaja H. Complement activation in Glioblastoma multiforme pathophysiology: evidence from serum levels and presence of complement activation products in tumor tissue. *J Neuroimmunol*. 2015;278:271-6.
- 6) Ajona D, Pajares MJ, Chiara MD, Rodrigo JP, Jantus-Lewintre E, Camps C, et al. Complement activation product C4d in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Dis*. 2015;21(7):899-904.
- 7) Chen J, Yang WJ, Sun HJ, Yang X, Wu YZ. C5b-9 Staining Correlates With Clinical and Tumor Stage in Gastric Adenocarcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2016;24(7):470-5.
- 8) Niculescu F, Rus HG, Retegan M, Vlaicu R. Persistent complement activation on tumor cells in breast cancer. *Am J Pathol*. 1992;140(5):1039-43.
- 9) Yu J, Caragine T, Chen S, Morgan BP, Frey AB, Tomlinson S. Protection of human breast cancer cells from complement-mediated lysis by expression of heterologous CD59. *Clin Exp Immunol*. 1999;115(1):13-8.
- 10) Habermann JK, Roblick UJ, Luke BT, Prieto DA, Finlay WJ, Podust VN, et al. Increased serum levels of complement C3a anaphylatoxin indicate the presence of colorectal tumors. *Gastroenterology*. 2006;131(4):1020-9; quiz 284.
- 11) Markiewski MM, DeAngelis RA, Benencia F, Ricklin-Lichtsteiner SK, Koutoulaki A, Gerard C, et al. Modulation of the antitumor immune response by complement. *Nat Immunol*. 2008;9(11):1225-35.
- 12) Corrales L, Ajona D, Rafail S, Lasarte JJ, Riezu-Boj JI, Lambris JD, et al. Anaphylatoxin C5a creates a favorable

- microenvironment for lung cancer progression. *J Immunol.* 2012;189(9):4674-83.
- 13) Hui L, Chen Y. Tumor microenvironment: Sanctuary of the devil. *Cancer Lett.* 2015;368(1):7-13.
 - 14) Bozic I, Antal T, Ohtsuki H, Carter H, Kim D, Chen S, et al. Accumulation of driver and passenger mutations during tumor progression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(43):18545-50.
 - 15) Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell.* 2012;21(3):309-22.
 - 16) Roumenina LT, Daugan MV, Petitprez F, Sautes-Fridman C, Fridman WH. Context-dependent roles of complement in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2019;19(12):698-715.
 - 17) Wu TD, Madireddi S, de Almeida PE, Banchereau R, Chen YJ, Chitre AS, et al. Peripheral T cell expansion predicts tumour infiltration and clinical response. *Nature.* 2020;579(7798):274-8.
 - 18) Hao Y, Hao S, Andersen-Nissen E, Mauck WM, 3rd, Zheng S, Butler A, et al. Integrated analysis of multimodal single-cell data. *Cell.* 2021;184(13):3573-87 e29.
 - 19) https://satijalab.org/seurat/articles/pbmc3k_tutorial.html.
 - 20) Ward JP, Gubin MM, Schreiber RD. The Role of Neoantigens in Naturally Occurring and Therapeutically Induced Immune Responses to Cancer. *Adv Immunol.* 2016;130:25-74.
 - 21) Fraser DA, Laust AK, Nelson EL, Tenner AJ. C1q differentially modulates phagocytosis and cytokine responses during ingestion of apoptotic cells by human monocytes, macrophages, and dendritic cells. *J Immunol.* 2009;183(10):6175-85.
 - 22) Ghebrehiwet B, Hosszu KH, Peerschke EI. C1q as an autocrine and paracrine regulator of cellular functions. *Mol Immunol.* 2017;84:26-33.
 - 23) Fishelson Z, Donin N, Zell S, Schultz S, Kirschfink M. Obstacles to cancer immunotherapy: expression of membrane complement regulatory proteins (mCRPs) in tumors. *Mol Immunol.* 2003;40(2-4):109-23.
 - 24) Terui Y, Sakurai T, Mishima Y, Mishima Y, Sugimura N, Sasaoka C, et al. Blockade of bulky lymphoma-associated CD55 expression by RNA interference overcomes resistance to complement-dependent cytotoxicity with rituximab. *Cancer Sci.* 2006;97(1):72-9.
 - 25) Liu M, Yang YJ, Zheng H, Zhong XR, Wang Y, Wang Z, et al. Membrane-bound complement regulatory proteins are prognostic factors of operable breast cancer treated with adjuvant trastuzumab: a retrospective study. *Oncol Rep.* 2014;32(6):2619-27.
 - 26) Cho MS, Vasquez HG, Rupaimoole R, Pradeep S, Wu S, Zand B, et al. Autocrine effects of tumor-derived complement. *Cell Rep.* 2014;6(6):1085-95.
 - 27) Wang Y, Sun SN, Liu Q, Yu YY, Guo J, Wang K, et al. Autocrine Complement Inhibits IL10-Dependent T-cell-Mediated Antitumor Immunity to Promote Tumor Progression. *Cancer Discov.* 2016;6(9):1022-35.

熊本大学大学院生命科学研究部免疫学講座の紹介

押海 裕之

熊本大学大学院生命科学研究部

熊本大学大学院生命科学研究部の免疫学講座では2015年から自然免疫を中心として、ウイルス感染症に対する生体防御、ワクチン、自己免疫疾患、アレルギーなどを研究対象とし、抗体医薬の開発などを含めた研究をしています。

1. ウイルス感染に対する自然免疫応答

細胞に感染したウイルスは細胞質内のウイルスセンサーとして知られる RIG-I や MDA5 により認識されます。私たちの研究室では、この RIG-I や MDA5 の制御機構について研究を進め、RIG-I 依存的なサイトカイン産生に関与する新たな因子として Zyxin 分子を同定し[1]、逆に、RIG-I による過剰なサイトカイン産生を抑制する分子として ZNF598 分子を発見し、これがウイルス感染後の過剰なサイトカイン産生を抑制することを明らかにしました[2]。また、2020年にパンデミックを引き起こした新型コロナウイルスに関連した研究として、RIG-IとMDA5の両方の分子がウイルス RNA の認識に関与することを私たちは報告しました[3]。

ウイルスと補体との関連として、以前から、補体受容体である MCP が麻疹ウイルスのいくつかの株でウイルス受容体となることが報告されています。私たちはウイルス感染に対する自然免疫応答と補体との新たな関連として細胞外小胞の役割にも着目し研究を進めています。細胞外小胞は直径 100 nm ほどの大きさのエクソソームと呼ばれる小胞や、それよりも少し大きい微小小胞などを含みます[4]。ウイルス感染細胞から放出される細胞外小胞は、ウイルス由来の核酸を含むため、これがマク

ロファージや樹状細胞のパターン認識受容体に認識されることで自然免疫応答が誘導されます。私たちは B 型肝炎ウイルスに感染した肝細胞から放出される細胞外小胞のウイルス RNA などが、マクロファージに発現する NKG2D リガンドの発現を上昇させることで、NK 細胞依存的な IFN- γ の産生を誘導し、これが肝細胞の DDX60 分子依存的なウイルス RNA 分解を誘導することを示しました[5]。この細胞外小胞がどのようにマクロファージなどにより取り込まれるのかについて十分には解明されていませんが、補体の成分が関連するのではないかと考え研究をしています。これまでの研究から私たちは C1q が細胞外小胞に結合することを発見し、C1q が結合することで、逆に、細胞外小胞内の microRNA が細胞質に取り込まれることを防ぐことを発見しました。その詳細なメカニズムはまだ不明ですが、細胞外小胞に C1q が結合することで、microRNA の運搬経路ではなく分解経路へと移行することが原因ではないかと仮説を立てています。

2. 免疫における細胞外小胞の役割

細胞外小胞は機能的な RNA を細胞から細胞へと運搬することが知られています。私たちはヒトの血液中に存在する細胞外小胞には非常に高濃度の免疫制御性 microRNA が存在することをマイクロアレイ法により明らかにし、その中でも miR-451a はインフルエンザワクチン接種後の副反応や[6]、マウスの実験的自己免疫性脳脊髄炎の重症度とも関連することを発見しました[7]。また、細胞外小胞内の miR-192 は、加齢とともに増加し、

これが老齢個体のワクチン予防効果を改善する役割を果たすことを発見しています[8]。

細胞外小胞内の microRNA がワクチンの成分に対する免疫応答に影響を与えるメカニズムとして、細胞外小胞により伝達された microRNA が I 型インターフェロンやその他の炎症性サイトカインの産生を制御することを報告しています[9]。

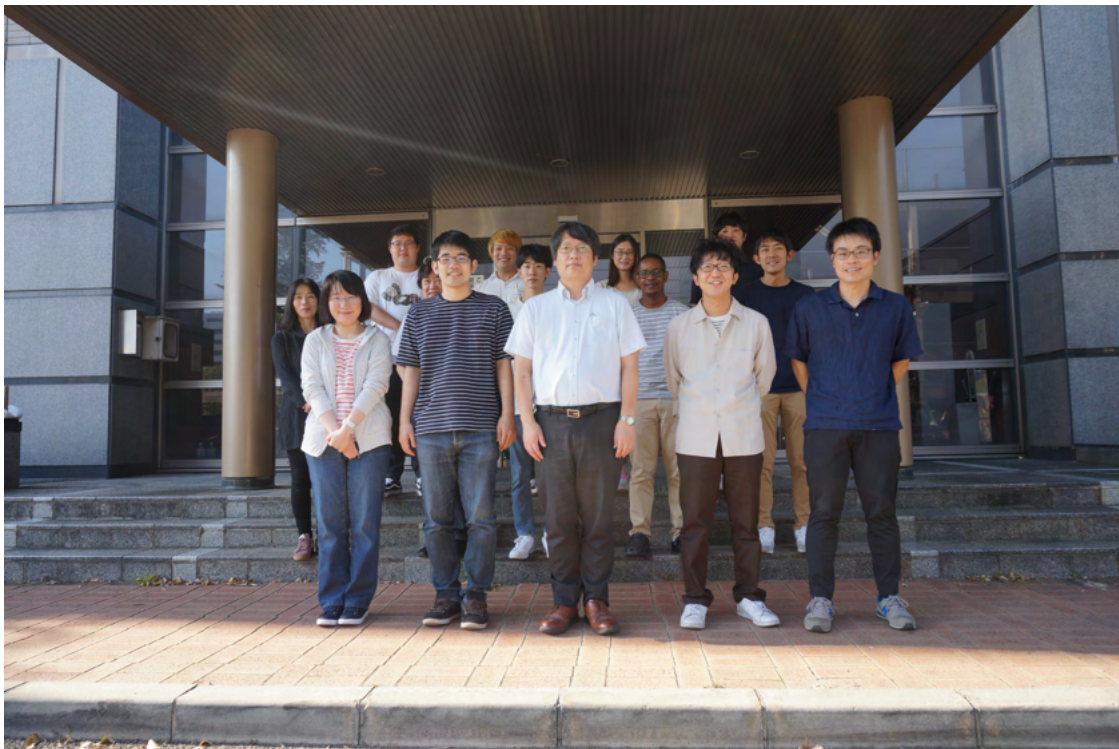
今後、補体と細胞外小胞との関連を明らかにすることで、我々が発見した細胞外小胞内の免疫制御性 microRNA による免疫制御機構に、C1q がどのように関与するのかについても明らかにしていきたいと考えています。

免疫応答における補体の役割として古典経路などを介した生体防御応答だけに止まらず、ウイルス受容体としての役割や、あるいは細胞外小胞を介した免疫応答を制御する役割など、多様な免疫応答に関与することが今後明らかにされると期待されます。補体学会の先生方から様々なご支援をいただき深く感謝しております。今後ともご指導ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。

[文献]

1. Kowaki, T., et al., *Zyxin stabilizes RIG-I and MAVS interactions and promotes type I interferon response*. Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 11905.
2. Wang, G., et al., *Attenuation of the Innate Immune Response against Viral Infection Due to ZNF598-Promoted Binding of FAT10 to RIG-I*. Cell Rep, 2019. **28**(8): p. 1961-1970 e4.
3. Kowaki, T., et al., *RIG-I-Like Receptor-Mediated Recognition of Viral Genomic RNA of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 and Viral Escape From the Host Innate Immune Responses*. Front Immunol, 2021. **12**: p. 700926.
4. Kowaki, T., et al., *Extracellular Vesicles Deliver Host and Virus RNA and Regulate Innate Immune Response*. Int J Mol Sci, 2017. **18**(3): p. 666.
5. Kowaki, M., et al., *Extracellular Vesicles Including Exosomes Regulate Innate Immune Responses to Hepatitis B Virus Infection*. Frontiers in Immunology, 2016. **7**: p. 335.
6. Miyashita, Y., et al., *Immune-regulatory microRNA expression levels within circulating extracellular vesicles correspond with the appearance of local symptoms after seasonal flu vaccination*. PLoS One, 2019. **14**(7): p. e0219510.
7. Nakashima, M., et al., *miR-451a levels rather than human papillomavirus vaccine administration is associated with the severity of murine experimental autoimmune encephalomyelitis*. Sci Rep, 2021. **11**(1): p. 9369.
8. Tsukamoto, H., T. Kowaki, and H. Oshiumi, *Aging-Associated Extracellular Vesicles Contain Immune Regulatory microRNAs Alleviating Hyper-inflammatory State and Immune Dysfunction in the Elderly*. iScience, 2020. **23**(9): p. 101520.
9. Okamoto, M., et al., *MicroRNA-451a in extracellular, blood-resident vesicles attenuates macrophage and dendritic cell responses to influenza whole-virus vaccine*. J Biol Chem,

2018. **293**(48): p. 18585-18600.



第 58 回 日本補体学会学術集会開催のご案内

下記の要領で、第 58 回日本補体学会学術集会を北海道で開催致します。
多くの皆様方のご参加をお待ちしております。

1. 会 期： **2022 年 8 月 19 日（金）、8 月 20 日（土）**
2. 会 場： 酪農学園大学 中央館 学生ホール
(<https://www.rakuno.ac.jp>)
〒069-8501 北海道江別市文京台緑町 582 TEL：011-386-1111（代表）
3. 運営事務局(集会長)： 酪農学園大学 大谷克城
Email：ohtani@rakuno.ac.jp TEL：011-388-4855
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 19 日（金） 12：30～17：45 集会
18：00～20：00 懇親会（企画中）
8 月 20 日（土） 9：30～17：00 集会
11：40～12：00 総会
6. 内 容：
招待講演、特別講演、ランチョンセミナー、教育講演（企画中）
7. 抄録締め切り： **2022 年 6 月 1 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/symposium58.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
大谷まで E-mail (ohtani@rakuno.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：



① 新千歳空港から

空港地下の JR 新千歳空港駅から「快速エアポート」で

- ・ JR 札幌駅 (約 40 分) 下車 → ②参照
- ・ JR 新札幌駅 (約 30 分) 下車 → ③参照

② JR 札幌・札幌市営地下鉄さっぽろ駅から

- ・ JR 札幌駅から函館本線江別・岩見沢方面行き「普通列車」(約 15 分) に乗車し JR 大塚駅下車 → 大塚駅南口から徒歩約 15 分
- ・ 札幌市営地下鉄さっぽろ駅から南北線真駒内方面行き (約 2 分) に乗車し大通駅下車 → 東西線新さっぽろ方面行き (約 19 分) に乗車し新さっぽろ駅下車 → ③参照

③ JR 新札幌・札幌市営地下鉄新さっぽろ駅から

- ・ バス会社：ジェイ・アール北海道バス
下車停留所：酪農学園前 (国道 12 号沿いのバス停)
新札幌バスターミナル・北レーン 10 番乗り場より [新 25]、[新 26]、[新 27]、[新 29] のバスにご乗車ください。
(乗車時間は約 15 分、下車後、徒歩約 10 分にて本学に到着)
- ・ バス会社：夕鉄バス
下車停留所：酪農学園前 (構内) (本学敷地内のバス停)
新札幌バスターミナル・北レーン 12 番乗り場より [札幌線]、[札幌代行線] (行先／南幌東町駅) のバスにご乗車ください。
(乗車時間は約 15 分)
- ・ バス会社：夕鉄バス
下車停留所：酪農学園前 (国道 12 号沿いのバス停)
新札幌バスターミナル・北レーン 12 番乗り場より [札幌代行線] (行先／栗山駅前) のバスにご乗車ください。
(乗車時間は約 15 分、下車後、徒歩約 10 分にて本学に到着)

日本補体学会優秀賞候補者募集のお知らせ

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

日本補体学会優秀賞候補者募集要項

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

選考対象者：以下の項目に該当するもの

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

推薦要項：以下の 1~3 を電子媒体にて事務局に送付してください。

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

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

一般社団法人 日本補体学会会長
井上 徳光

日本補体学会奨励賞候補者募集のお知らせ

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

日本補体学会奨励賞候補者募集要項

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

選考対象者：以下の項目に該当するもの

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

推薦要項：以下の1~3を電子媒体にて事務局に送付してください。

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

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

一般社団法人 日本補体学会会長
井上 徳光

一般社団法人日本補体学会入会のご案内

日本補体学会では随時入会を受け付けております。

日本補体学会入会申込書（日本補体学会ホームページからダウンロードできます。

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

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

<連絡先>

一般社団法人日本補体学会事務局 （事務局長：関根英治）

〒960-1295

福島市光が丘 1

福島県立医科大学 免疫学講座内

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

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

<必要事項>

ご氏名（ふりがな）、Name（ローマ字）

ご連絡先（ご所属先名前、ご住所、電話、FAX、E-メール）

郵便等送付先ご住所（連絡先と異なる場合）

学生の方は学年と学生証番号（学生証の写し）、指導教員の氏名と所属

会員登録事項変更届

日本補体学会 御中

年 月 日

氏名	(姓)	(名)	会員番号
ふりがな			
漢字			

※変更した項目に✓をお願いいたします。

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

..... 事務局記入欄

変更事項受付日	会員番号	手続き完了日	手続き完了通知日
年 月 日		年 月 日	年 月 日

〒960-1295 福島市光が丘1

公立大学法人福島県立医科大学 免疫学講座内

一般社団法人日本補体学会 事務局宛

TEL : 024-547-1148 FAX : 024-548-6760

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

定 款

一般社団法人日本補体学会

平成 2 6 年 8 月 1 8 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、役員の一般法人法第111条第1項の賠償責任について、法令に定める要件に該当する場合には、理事会の議決によって、賠償責任額から法令に定める最低責任限度額を控除して得た額を限度として免除することができる。

- 2 前項の免除を行った時は、会長は、遅滞なく、一般法人法で定める事項及び責任を免除することに異議がある場合には1か月以内に当該異議を述べるべき旨を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

(基金の拠出)

第42条 学会は、会員又は第三者に対し、基金の拠出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。

(基金の拠出者の権利)

第44条 基金の拠出者は、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11条 理事会は、正会員の中から監事候補者を選定する。監事候補者は社員総会の承認後、監事になるものとする。

第5章 委員会の設置

(組織)

第12条 委員会は委員長、委員をもって組織する。

2 委員会は委員の中から副委員長を選出することができる。なお、副委員長は委員長を補佐する。

3 委員長は理事から選出し、理事会で承認する。

4 委員は、学会員から選出し、理事会で承認する。ただし、倫理・利益相反委員会の委員は、学会員以外であることを妨げない。

(任期)

第13条 委員長と委員の任期は2年とする。ただし、再任を妨げない。

第6章 学術集会

(年次大会)

第14条 学会は、日本補体学会学術集会（以下「大会」という）等の会合を企画開催し、会員に研究発表及びそれらに関する討議を行う機会を提供する。

2 大会開催候補地及び集会長候補者の選定は理事会で行う。

3 大会の運営費にあてるため、参加費を徴収することができる。

第7章 細則の変更

(改廃)

第15条 本細則を変更する場合は理事会の承認を得なければならない。ただし、会費金額の変更は社員総会の承認を得なければならない。

(補足)

第16条 この細則の実施に関し必要な事項は、理事会の決議により別に定めるものとする。

第8章 附則

第17条 本細則は平成26年9月3日よりこれを実施する。

本細則は理事会で改定し、平成27年8月1日よりこれを実施する。

本細則は理事会で改定し、平成28年4月1日よりこれを実施する。

本細則は理事会で改定し、平成28年9月5日よりこれを実施する。

本細則は理事会で改定し、平成29年3月2日よりこれを実施する。

本細則は理事会で改定し、令和3年1月5日よりこれを実施する。

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

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

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

例) 雑誌の場合

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

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

3) 書籍の場合

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

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

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

1 0) 利益相反について

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

記載方法

(1) 開示すべき COI がない場合：

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

(2) 開示すべき COI がある場合：

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

1 1) 送付先

日本補体学会学会誌「補体」編集委員長

名古屋大学大学院大学医学系研究科 腎不全システム治療学

水野正司 E-mail: mmizu@med.nagoya-u.ac.jp

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○。

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

[考察]

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

[結論]

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

[謝辞]

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

[利益相反]

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

[文献]

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

日本補体学会利益相反規程

第1条 定義

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

第2条 利益相反事項の開示について

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

第3条 開示または自己申告が必要な事項と申告基準額は、以下の通りとする。

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

る対価がある場合には別途申告する。

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

第4条 学会学術集会等における利益相反事項の申告と開示

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

第5条 学会誌『補体』等における利益相反事項の申告と開示

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

第6条 役員等の利益相反事項の申告と開示

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

第7条 利益相反事項の取り扱い

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

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

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

第8条 倫理・利益相反委員会

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

第9条 申告違反への措置

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

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

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

第10条 措置に対する不服申し立て

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

審査手続

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

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

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

第11条 本規程の変更

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

附則

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

様式 2

日本補体学会学会誌：自己申告によるCOI報告書

著者名：日本太郎、富士山花子 (著者全員の名前を記載)
(共著者を含む)

論文題名：論文タイトルを記載

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

項目	該当の状況	有であれば、著者名：企業名などの記載
① 報酬額 1つの企業・団体から年間100万円以上	有・ <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	<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・ <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) _____ (印)

学会誌の転載許諾基準および転載許諾申請方法

一般社団法人 日本補体学会

2021 年 6 月 25 日 施行

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

著者以外が利用する場合

<非営利目的の研究、教育目的のために引用する場合>

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

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

<商業目的に利用する場合>

転載許諾の申請を行い、規定の料金をお支払ください。

1. 許諾対象
 - ・図表に限る。
 - ・本文の転載は原則不可。ただし、事前に事務局に転載部分を明示して、申請を行い、会長、事務局、編集委員長がこれを許可した場合に限り、転載することができる。
 - ・改変は原則不可。ただし、改変が必要な場合は事前に事務局に内容を明示して、申請を行い、会長、事務局、編集委員長がこれを許可した場合に限り、改変することができる。なお、改変した内容についての記載を図表の説明文に加えるものとする。
2. 許諾条件 ※転載許諾願*（別紙）の提出を必須とする。
 - (a) 以下の各媒体への利用は有料とする。
 - (1) パンフレット等の紙媒体
 - (2) プレゼンテーション（パワーポイント等での上映）
 - (3) Web への掲載
 - ・コピーおよびダウンロードできない形式で掲載すること。
 - ・URL を編集部まで連絡すること。
 - ・6 ヶ月を超えての掲載は不可とする。転載許諾願の「5. 使用開始予定日」の項目に掲載開始年月日及び終了日を明記すること。
 - (4) その他
 - (b) 筆頭著者の確認を得ること。
3. 利用者による料金
 - (a) 図表の転載利用は図表 1 点につき 1 転載とし、本文の転載利用は 1,000 字ごとに 1 転載とする。
 - (b) 使用料は、紙媒体の複写数に応じて 1 転載につき以下の金額（税別）とする。

1～5,000 部	： 50,000 円
5,001～10,000 部	： 75,000 円
10,001 部以上	： 75,000 円から 5,000 部毎に 25,000 円ずつ増加図表 1 点につき 10 円とし、これに紙媒体の複写数を乗じる金額（税別）とする。
 - (c) プレゼンテーション（パワーポイント等での上映）および Web 等への掲載など複写数が正確に把握できないものについては、1 点につき 50,000 円（税別）とする。
 - (d) 転載許諾料は請求書送付後 1 ヶ月以内に指定の口座に振り込むこととする。

4. 転載申請方法

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

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

著者が再利用する場合

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

※ただし、営利目的または組織的な利用は認められていません。

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

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

*「機関リポジトリへの登録について」参照

機関リポジトリへの登録について

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

1. 下記 Web ページに限り、公開を認める。

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

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

2. インターネット上で公開する場合の形態

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

3. インターネット上で公開する場合の条件について

●「補体」掲載論文

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

令和 年 月 日

一般社団法人 日本補体学会 御中

住所：〒 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
鳥居薬品株式会社
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
	水野 正司
理 事	赤津 裕康
(五十音順)	今井 優樹
	大谷 克城
	関根 英治
	塚本 浩
	中尾 実樹
	西村 純一
	村上 良子
	若宮 伸隆
監 事	木下タロウ
	宮川 周士
事 務 局 長	関根 英治
集 会 長	大谷 克城
次期集会長	堀内 孝彦

今年も昨年に続き Covid-19 のパンデミックにふり回された一年でした。しかし、中止か一方的なオンデマンド発信しかできなかった学術集会も、オンラインやハイブリッドといった新しい形式が広がる中で、今年の日本補体学会学術集会はハイブリッド形式で執り行われました。通常の集会の運営でも大変ですが、会場のセッティングのみならず web 上での発表や質疑応答まで対応された集会長の村上先生は多大な労力を要したことでしょう。また、参加者の皆様のご協力も大きかったと思います。学会運営の一部を担う者としてここでお礼申し上げます。

昨年井上先生が日本補体学会会長に就任され、学会を発展させるため複数の委員会が立ち上げられました。この学会誌「補体」も水野正司先生を委員長とした学会誌編集委員会で作成されることとなり、今号が新生第 1 号です。新体制になりましたが、これまで通り総説や教室紹介などの執筆を学会員の皆様をお願いさせて頂き、より良い雑誌にしていきたいと考えております。皆様方の原著や総説の投稿や学会誌をよりよくするためのご意見などがありましたら、学会までご連絡して頂ければと存じます。これからも末永くよろしくお願い致します。

第 58 巻第 2 号企画編集責任者
名古屋市立大学大学院医学系研究科
免疫学分野

今井優樹

補体 第 58 巻 第 2 号 (2021)

令和 3 年 12 月 20 日 発行

編集委員長 水野正司

副編集委員長 赤津裕康、編集委員 今井優樹

発行者 井上徳光

発行所 一般社団法人日本補体学会

〒960-1295 福島市光が丘 1

公立大学法人福島県立医科大学 免疫学講座内

一般社団法人日本補体学会事務局

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

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

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

印刷所 名古屋大学消費生活協同組合 印刷部

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65

Tel: 052-732-5169

広告掲載会社一覧

日本補体学会の学会誌「補体 Vol. 58, No. 2」へのご支援を承りましたこと、
厚くお礼申し上げます。

編集委員長 水野 正司

【広告】

(五十音順)

アステラス製薬

アボットジャパン合同会社

アレクシオンファーマ合同会社

キッセイ薬品工業株式会社

サノフィ株式会社

田辺三菱製薬株式会社

中外製薬株式会社

テルモ株式会社

東和薬品株式会社

鳥居薬品株式会社

ノバルティスファーマ株式会社

バイエル薬品株式会社

Baxter株式会社

ALEXION®



抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤 薬価基準収載

効能又は
効果追加※

※非典型型溶血性尿毒症症候群

ユルトミリス® 点滴静注 300mg
(ラブリズマブ)

一般名：ラブリズマブ(遺伝子組換え)

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

効能又は効果、用法及び用量、警告・禁忌を含む使用上の注意等については添付文書
をご参照ください。

製造販売元[文献請求先及び問い合わせ先]


アレクシオンファーマ合同会社

〒150-0013 東京都渋谷区恵比寿一丁目18番14号 恵比寿ファーストスクエア

フリーダイヤル:0120-577657

受付時間:9:00～18:00(土、日、祝日及び当社休業日を除く)

2020年9月作成



Novartis Pharma K.K.

新しい発想で医療に貢献します


ノバルティスのミッションは、より充実した、すこやかな毎日のために、新しい発想で医療に貢献することです。

イノベーションを推進することで、治療法が確立されていない疾患にも積極的に取り組み、新薬をより多くの患者さんにお届けします。

 NOVARTIS

ノバルティス ファーマ株式会社

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



私だけの治療法をください。

同じ病気だとしても、
私たち患者はそれぞれ別の人間です。
病気の性格も、
薬の効き方も、みんな違う。
治し方は、人の数だけ
あるべきじゃないですか。


一人ひとりの遺伝子情報に基づいた
「個別化医療」の実現に貢献しています。

創造で、想像を超える。

すべての革新は患者さんのために



中外製薬

 ロシュグループ

力強く、前へ

その一歩が、より良い未来の医療へ繋がると信じて。
この先の100年も、熱い想いで明日の医療を変えていく。
私たちはテルモです。

Stride Ahead
100th

2021年、テルモは創立100周年を迎えます。

テルモ株式会社

100周年記念サイト
www.terumo.co.jp/100th/



TERUMO

東和薬品は、 ジェネリックに +αの価値を。

「せっかく後から出すのだから、
もっといいお薬を目指したい。」

東和薬品は、

その思いを大切に、新薬と

同じ効き目であることはもちろん、

飲みやすさや見分けやすさ、

品質にいたるまで、お薬に

“+α”の価値を追求しています。



医薬品情報に関するお問い合わせは

東和薬品 学術部
DIセンター

医療関係者様用
24時間受付



トーフ クスリニ
0120-108-932



くすりのあしたを考える。

東和薬品

Baxter



患者さんの生命を守る

SAVE AND SUSTAIN LIVES

すべての人は病のない、可能性に溢れた健康な生活を
送る機会を与えられるべきだとバクスターは信じています。

医療従事者の皆さまが、患者さん一人ひとりの

ニーズに寄り添った医療を提供できるよう、

予防や治療、回復へのそれぞれの道のりをイノベーションで支えます。

バクスター株式会社
www.baxter.co.jp



NUTRITION

経腸栄養剤(経口・経管両用)

薬価基準収載

インシュア[®]・H



バニラ味 コーヒー味 メロン味 黒糖味 バナナ味 ストロベリー味 抹茶味

※味の違いは香料によるもので、本剤にはバニラ、コーヒー、メロン、黒糖、バナナ、ストロベリー、抹茶などの成分は含まれておりません。

「効能・効果」、「用法・用量」、禁忌を含む「使用上の注意」等については製品添付文書をご参照ください。

製造販売元 アボットジャパン合同会社 株式会社 明治
東京都港区三田三丁目5番27号

【資料請求先】アボットジャパン合同会社 お客様相談室 フリーダイヤル 0120-964-930

2020年1月作成

KAITEKI Value for Tomorrow
三菱ケミカルホールディングスグループ

田辺三菱製薬

この手で、
未来を。
感じる 描く 動かす
創る 育てる 届ける
そして 抱きしめる
健康で長生きできる未来を
病とその不安を乗り越える未来を
理想のその先にある未来を
一人ひとりの手で
みんなの手で
希望を信じるこの手で



田辺三菱製薬のシンボルマークは手のひらをモチーフにしています。

www.mt-pharma.co.jp



Empowering Life

サノフィは、ヘルスジャーニー・パートナーとして、
私たちを必要とする人々に寄り添い支えます。

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号 東京オペラシティタワー www.sanofi.co.jp



まだないくすりを
創るしごと。

www.astellas.com/jp/

明日は変えられる。



明日のいのちの為に。
くすりの未来を切り拓く。



キッセイ薬品は世界の人々の健康に貢献する、
創薬研究開発型企业です。

<https://www.kissei.co.jp>

◎本社 〒399-8710 長野県松本市芳野19番48号 TEL:0263-25-9081
◎東京本社 〒103-0022 東京都中央区日本橋室町1丁目8番9号 TEL:03-3279-2761
〒112-0002 東京都文京区小石川3丁目1番3号 TEL:03-5684-3530

KISSEI
キッセイ薬品工業株式会社

ここからはじまる…鳥居の挑戦



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

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

鳥居薬品株式会社

〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1

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

より良い明日へ

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

バイエル薬品株式会社 <https://pharma.bayer.jp>



Science for a better life

PR-OTH-JP-0432-02-05

