

補体

Vol.59
No. 2
2022

- 会長挨拶「日本補体学会の2022年の歩み」 井上徳光
- 総説「アルツハイマー病病理における神経炎症と補体」
. 内田和彦
- 国際学会報告「第18回European Meeting on Complement in Human
Diseaseに参加して」 澤井俊宏
- 受賞寄稿「魚類の粘膜免疫と補体」 中尾実樹
- 受賞寄稿「医学生の研究生活」 草刈浩平
- 受賞寄稿「補体欠損はマウスリンパ浮腫の進展には関与しないが
炎症を増強する」 西岡俊彦・他
- 受賞寄稿「我が国の HAE with normal C1-INH(HAE3 型)の特徴」
. 日浦惇貴
- 開催案内「第59回日本補体学会学術集会開催のご案内」
. 堀内孝彦



日本補体学会

The Japanese Association for Complement Research

補体

VOL. 59. No.2 (2022)

目 次

■ 会長挨拶「日本補体学会の 2022 年の歩み」	井上徳光 …	93
■ 総説「アルツハイマー病病理における神経炎症と補体」	内田和彦 …	95
■ 国際学会報告「第 18 回 European Meeting on Complement in Human Disease に参加して」	澤井俊宏 …	105
■ 受賞寄稿「魚類の粘膜免疫と補体」	中尾実樹 …	108
■ 受賞寄稿「医学生の研究生活」	草刈浩平 …	114
■ 受賞寄稿「補体欠損はマウスリンパ浮腫の進展には関与しないが炎症を増強する」	西岡俊彦・他 …	117
■ 受賞寄稿「我が国の HAE with normal C1NH(HAE3 型)の特徴」	日浦惇貴 …	120
■ 開催案内「第 59 回日本補体学会学術集会開催のご案内」	堀内孝彦 …	125
■ 日本補体学会優秀賞候補者募集のお知らせ		… 127
■ 日本補体学会奨励賞候補者募集のお知らせ		… 128
■ 日本補体学会入会のお知らせ		… 129
■ 日本補体学会入会申込書		… 130
■ 日本補体学会 定款		… 131
■ 日本補体学会 細則		… 146
■ 論文投稿規定		… 150
■ 利益相反規定		… 155
■ 学会誌の転載許諾基準および転載許諾申請方法		… 161
■ 一般社団法人日本補体学会賛助会員・役員一覧		… 164
■ 編集後記		… 165

日本補体学会の 2022 年の歩み

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

2020 年初頭から始まった新型コロナウイルス感染症の拡大も、比較的弱毒なウイルスに変異し、まだまだ課題も多いですが、社会全体は少しずつですが落ち着きを取り戻してきているのではないのでしょうか。SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス薬の内服薬が緊急承認され、さらに、沈静化することを願っています。私が、2020 年 9 月に若宮伸隆前会長から日本補体学会の代表理事・会長を引き継いでから、あっという間の 2 年間でしたが、2022 年 8 月の理事会で、引き続き 2 年間、会長を務めさせていただくことになりました。理事・監事・会員の皆様のお力をお借りしながら、日本の補体研究がさらに飛躍するよう尽力していきたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

さて、2022 年度の第 58 回日本補体学会学術集会は、新型コロナ感染の拡大が心配される中、2022 年 8 月 19 日、20 日に、酪農学園大学の大谷克城集会長のもと、酪農学園大学内の学生ホールでハイブリッド形式で開催されました。2022 年の締めくくりとして、第 58 回日本補体学会学術集会を振り返ってみたいと思います。酪農学園大学は、北海道の広大な自然に囲まれた素晴らしい環境にあり、好天にも恵まれ、90 人以上が現地参加、30 人以上が Web 参加され、非常に活発な会になりました。大谷克城集会長は、これまで、若宮前会長と共に、世界標準の補体検査の確立をめざして、日本の補体検査システムの構築に尽力されてきました。そして、今回、「考えよう！これからの補体検査」をテーマに学術集会を企画されました。海外からの招待講演者としては、世界の補体検査の標準化を牽引して来られたドイツ

ハイデルベルグ大学の Michael Kirshfink 教授にご講演いただきました。ドイツでは、30 項目以上の検査が複数の機関で行えるシステムが整っており、臨床における補体検査体制は、日本が大きく遅れをとっていることがはっきりし、今後の日本の補体検査の問題点が浮き彫りになりました。第 2 日目は、さらに、特別講演として、日本補体学会の補体検査体制確立に向けて科学的基盤をご助言いただいた伊藤喜久氏、長い間、日本の補体検査を支えてこられた北村肇氏、そして、若宮前会長が中心になって進められた現在の補体検査について私からご紹介させていただきました。若宮前会長が牽引して確立した補体検査を利用して、日本から世界に発信していくことの重要性を再認識するとともに、持続的な補体検査体制確立に向け取り組んでいきたいと考えています。第 1 日目には、大谷集会長が研究を推進して来られたレクチン経路の教育講演がありました。Mannose-binding lectin (MBL) の発見者の川寄敏祐氏、レクチン経路の確立をもたらしました MBL-associated serine proteases (MASPs) を発見した藤田禎三氏、そして、大谷集会長と共に、レクチン経路を活性化することが知られているコレクチンファミリー CL-L1 (Colec10), CL-K1 (Colec11) の発見者の若宮伸隆前会長にご講演いただきました。日本が、世界の補体研究を牽引してきたことが再認識できる講演でした。ランチョンセミナーとスイーツセミナーでは、2022 年に 3 番目の抗補体薬として承認された古典経路の C1S をターゲットにした治療薬 Sutimlimab とその適応疾患である寒冷凝集素症について、大阪大学の植田康敬氏にご紹介いただきました。古典経

路の C1S を標的としていることから、今後、自己抗体による他の疾患に対する適応拡大が期待されると同時に、長期の使用による全身性エリテマトーデス (SLE) などの疾患発症の危険性が考えられ、今後の注意深い観察が重要と考えられました。スイーツセミナーでは、抗 C5 抗体が適応となっている非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) と発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) の最近の話題を、aHUS 事務局を担当している名古屋大学の加藤規利氏、PNH に関して熊本大学の川口辰哉氏にそれぞれ講演していただきました。2010 年の日本での Eculizumab の登場から 12 年が経ち、その対象疾患に対する効果やリスクが明らかとなり、抗補体薬も新しい段階に進んだことを実感しました。

今年の優秀賞は、HAE の臨床研究に取り組んでこられた本田大介氏が受賞されました。また、奨励賞 (次回からは若手奨励賞と名前が変更となります) には、HAE3 型の臨床データを集め解析しました日浦惇貴氏と 2 次性浮腫のマウスモデルにおける補体の関与について解析しました西岡俊彦氏が受賞しました。若い研究者の今後の活躍を期待しています。

さて、次回 2023 年の第 59 回日本補体学会学術集会は、日本補体学会の副会長として、日本補体学会を牽引してこられた九州大学別府病院院長の堀内孝彦理事を集会長として、別府国際コンベンションセンターで 2023 年 8 月 25 日 (金)、26 日 (土) の 2 日間開かれます。堀内理事が取り組んで来られた遺伝性血管性浮腫 (HAE) に対して、長い間、治療の選択肢が血液製剤の C1-inhibitor しかありませんでしたが、最近、新たな薬剤が次々と開発されました。HAE の発作を抑制するする薬剤に加え、発作を予防する薬剤が登場したのは患者の QOL を大きく向上させることは間違いありません。堀内集会長がどんな学術集会を企画されるか楽しみだけでなく、多くの若い補体研究者に学会で発表してもらいたいと考えています。特に、次回の学術集会からは、学生・大学院生・初期研修医は、参加費無料で参加できる

ことが理事会で決定しました。若い研究者に、学術集会に参加してもらい、補体研究の面白さや補体自体に興味を持っていただくことを目的としています。ぜひ、現会員の皆様は、若い学生や研究者と一緒に温泉の街、別府に集まっていただけたらと思います。また、2024 年の第 60 回は、大阪大学の西村純一理事を集会長として、大阪で開かれることになりました。西村純一理事は、PNH 研究の分野で、世界で活躍し、日本の PNH 研究を推進してきました。抗補体薬の扉を開いた疾患 PNH 研究の総括となる学術集会になるのではと思います。

今年度、日本補体学会の取り組みとして、「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てきました。残念ながら、今年度中の完成は難しくなりましたが、2022 年 11 月に、堀内孝彦副会長が企画しました「特集 補体と疾患—いま補体がおもしろい—」(日本臨牀)が発刊されました。補体の基礎と補体疾患を網羅的に含んだ特集号になりました。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。教科書「補体学入門」は、「特集 補体と疾患」と発刊が重なり、遅れてしまいましたが、教科書編集委員会で準備を進めています。早期に完成したいと思っています。

最後に、昨年も書きましたが、今後の日本補体学会の大きな使命として、日本の補体研究の底上げと補体が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。特に、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確立が必須と考えています。引き続き、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。

アルツハイマー病病理における神経炎症と補体

内田 和彦

株式会社 MCBI, 医科学研究所

Neuroinflammation and complement proteins in Alzheimer's disease pathophysiology.

Kazuhiko Uchida

Institute for Biomedical Research, MCBI

[抄録]

アルツハイマー病 (AD) などの神経変性疾患には脳内の免疫機構が深く関わっている。中枢神経はもはや免疫特権のある器官・immune-privileged organ ではない。神経炎症 (neuroinflammation) が AD 病理の中心にあり、今ミクログリアが注目されている。これまで AD の主要因といわれてきたアミロイドβやタウタンパク質は AD 病理においては下流と考えられ、neuroinflammation の制御をターゲットにした創薬が始まっている。neuroinflammation の背景にある自然免疫、炎症にともなう細胞死 (パイロトーシス)、さらに末梢組織の炎症の AD 病理への関与について次第に明らかになりつつある。ミクログリアの活性化に必要な補体と補体受容体が、どのように AD の病態進行に関わっているか不明な点が多いが、免疫・炎症のキーレギュレーターであることは間違いない。本ミニレビューでは、AD の病理における血管の老化と、それにとまなう neuroinflammation についての最近の知見を紹介し、補体の神経変性疾患への関与を理解する一助とした。

[Abstract]

Neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease (AD) are closely related to immune mechanisms in the brain. The central nervous system was once thought to be an immune-privileged organ. Neuroinflammation is involved in AD pathology, and glial cells are now entering the limelight in AD research. Recent studies have revealed age-related vasculature as an issue at the forefront of AD pathogenesis. A background of neuroinflammation, including innate immunity, inflammation-associated cell death (pyroptosis), and peripheral tissue inflammation appears to be involved in AD pathology. How complement protein and complement receptors, which are necessary for the activation of microglia, are involved in the pathological progression of AD remains unclear. This mini-review introduces recent findings on brain vasculature in AD pathogenesis and associated damage to the blood-brain barrier, induction of neuroinflammation, and neuronal cell death to advance the understanding of the involvement of immunity and the complement system in neurodegenerative diseases.

[キーワード] 補体、アルツハイマー病、neuroinflammation、パイロトーシス、バイオマーカー

[はじめに]

アルツハイマー病 (AD) は、病因が不均一な多因子疾患と考えられつつある。AD は単一の原因による疾患ではなく、多くの因子が関わる。老年期に発症し、糖尿病や高血圧が明らかなリスク因子であることから、生活習慣病の成れの果てともいえる。AD の病態は、アミロイド β ($A\beta$) とリン酸化タウによって特徴付けられ、これらは病態進行に関与していることは明らかなが、これらをターゲットにした AD の疾患修飾薬に関する多くの臨床試験は、その臨床的有用性を十分に示すことができていない。

‘Silver Bullet for AD (AD 特効薬) を期待する声は無理もないが、マルチターゲットの創薬戦略がこの悲惨な病気を克服することにつながる。

65 歳以上で発症する晩発性 AD は、臨床症状のない前臨床期から、認知症前段階、軽度認知障害 (MCI)、日常生活障害を伴う AD へと連続的に進行する。 $A\beta$ プラークと神経原線維変化 (NFT) におけるタウのリン酸化は、AD 病理の主要かつ典型的な特徴である。 $A\beta$ 凝集体は神経毒性があり、神経変性を引き起こす。そこで、免疫・炎症にかかわる分子についての研究が行われてきた。

最近の基礎研究の進歩により、神経炎症が AD において重要な病理学的役割を担っていることが指摘されている^{1,2)}。持続する慢性炎症と老化の関連は古くから指摘されているが、免疫機能の老化のメカニズムについてはよくわかっていない。免疫は、本来は正常な反応であるが、異所的、すなわち時間的・空間的に本来働いてはいけないうきに過剰に反応すると、生体にとって害となる。AD 病理においてはこの免疫の脱制御がキーであり、補体はこの制御における重要な液性因子である。

中枢神経系と末梢組織は密接に関連し合っている。AD は神経変性疾患であり、中枢神経系における認知機能の低下が臨床症状となって現れる病気ではあるが、その病態・病因を考えると全身病と捉えられつつある。まだ不明な点も多いが、中枢神経系のみ

ならず、末梢組織における炎症が AD の発症に関わっていることが示唆されている^{3,4)}。本稿では、これらの免疫反応とミクログリア、補体の関与、さらに最新の AD 治療薬の開発についても述べる。

[$A\beta$ とタウ病理の上流にある脳毛細血管の老化]

AD では、血管の老化が AD 病理の初期イベントであることが最近の研究で明らかになった。プレクリニカル期では、老化に伴う動脈硬化による血管構造リモデリングと持続する慢性炎症が、血液脳関門 (BBB) の上皮細胞間のタイトジャンクションの破壊を引き起こし、脳におけるバリア機能不全が脳実質内の炎症につながる^{5,6)}。

健全な脳機能は、健全な脳血管に依存する。ここでいう脳血管とは毛細血管である。ヒトの脳にある血管の長さをすべて含めると約 400 マイル (64 km) にもなるが、その 85% は毛細血管である。表面積でいえば 12 m² にも達する⁷⁾。脳の恒常性は酸素とブドウ糖を供給する脳血管と血流に依存している。脳は全血流の 20%、酸素の 20% を必要とする⁸⁾。BBB は、解剖学的には脳の毛細血管にある。毛細血管内皮細胞がタイトジャンクション、周皮細胞 (ペリサイト)、平滑筋細胞、アストロサイトエンドフィートと結合した層で形成されている (neuro-vascular unit)⁹⁾。BBB を介した酸素とブドウ糖の輸送は、アストロサイトと血管の連携によって脳内の恒常性を維持している。

血管の老化は BBB の損傷を引き起こす。BBB 透過性の亢進は、血液由来の高分子、白血球、ヘモグロビン、および病原体が産生する神経毒性物質の浸潤を可能にする。BBB の損傷により、フリーラジカルが産生され、白血球からプロテアーゼやサイトカインが脳実質に放出される。ダイナミック造影磁気共鳴画像法 (dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging : DCE-MRI) を用いた脳神経画像研究により、初期の認知機能障害患者の海馬で BBB の破壊が明らかになっている¹⁰⁾。また、アポリ

ポ蛋白 E (APOE) -4 キャリアにおいて、その BBB 破綻と認知機能低下は A β の蓄積に依存しないことから、APOE 遺伝子型が BBB の健全性に関与している可能性がある。

このように脳の恒常性を維持するために、BBB は、脳実質と血液を分離し、病原体、血球、神経毒性成分の脳への浸潤を防いでいる一方で、BBB を介して末梢と中枢神経の情報伝達が行われていることが明らかになりつつある^{3,4,11)}。脳内に病原体が侵入して炎症を引き起こすのではなく、BBB を介して末梢の炎症シグナルが脳実質に伝えられる。後述する敗血症に伴う sepsis-associated encephalopathy (SAE)は、病原体が侵入して脳内炎症を引き起こすことが原因ではなく、重篤な末梢炎症による 2 次的な病変と考えられている¹²⁾。末梢免疫と中枢免疫のクロストークについては後述する。

[Neuroinflammation と炎症に伴う細胞死パイロトーシス]

炎症に伴うカスパーゼ-1 依存性のプログラム細胞死は、pyroptosis パイロトーシスと名付けられた新しいタイプの細胞死である。パイロトーシスは細胞膜孔形成とサイトカイン放出を伴う細胞死を特徴としている¹³⁾。A β やリン酸化タウタンパク質の凝集体は、インフラマソームを活性化し、パイロトーシスを誘導して、グリア細胞や神経細胞の死をもたらす^{14,15)}。

カスパーゼ 1 依存性のパイロトーシスのプライミングシグナルとしては、リポポリサッカライド、細菌性病原体、毒素、二本鎖 DNA などがある。A β はヌクレオチドオリゴマー化ドメイン様受容体 3 (Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family, pyrin domain-containing 3; NLPR3) などのパターン認識受容体であるに結合してそれを刺激し、NLPR3 はプロカスパーゼ-1 を動員して、インフラマソームを形成する¹⁶⁾。インフラマソーム形成により活性化されたカスパーゼ-1 は、プロインターロイキン (IL) -1 β とプロ IL-18 を成

熟型に切断し、さらにガスダミン D を切断して 31kDa の N 末端断片を生成し、細胞膜孔を形成する。このように、A β やタウのようなミスフォールドしたタンパク質凝集体や病原体や宿主由来の物質が、パイロトーシスに至る炎症反応のトリガーとなっていることが考えられる。

一方、これらの病原体や宿主由来のシグナルは脳内で自然免疫を誘導する。核因子 κ B (NF κ B) シグナルを活性化して、A β や炎症性サイトカインの産生をもたらす¹⁷⁾。A β に曝されたアストログリアは、NF κ B と補体成分を放出する。貪食作用を持つミクログリアは、脳内で病原体や A β 凝集体を低密度リポタンパク質 (LDL) 受容体関連タンパク質-1 (LRP-1) を介して除去する。この貪食作用は、補体受容体 1 (CR1)や補体成分 3a 受容体 (C3aR) などのミクログリア上の補体受容体と補体タンパク質に依存する。

このように、A β の産生は、老化による脳内の病原体関連危険パターン (PAMP) や損傷関連危険パターン (DAMP) など、病原体や宿主由来の危険信号 (danger signals) を介して、AD の病態における神経炎を引き起こす。神経細胞にとって A β の産生は、いくつかの危険信号に対する反応的な代償反応である可能性がある¹⁸⁾。BBB の機能障害が老廃物の蓄積をもたらす。老化とともに BBB の損傷が蓄積され、その結果、脳内では PAMP、DAMP への暴露にさらされる機会が多くなる。プレクリニカル期においては、このような状態が長年にわたって存在し、何らかのトリガーとなって過剰な免疫反応が引き起こされ、インフラマソームを介して脳神経細胞の細胞死が誘導される。トリガーが何かはよくわかっていないが、このようなプロセスが AD の病態の背景にあると考えられる (図1)。

PAMP、DAMP などの老廃物の排出経路として、グリンファティック経路がある。脳の恒常性に寄与しており、その機能不全は血管系疾患と関連している。脳脊髄液 (CSF) が動脈周囲の経路を通して脳

実質に入り、静脈に向かって流れる。動脈周囲の CSF の実質への移動は、間質液 (ISF) にある A β などの老廃物を perivascular space へ排出 (クリアランス) することを促進する^{19,20)}。グリンファティック系による CSF フラックスは、加齢によって減少する。放射性標識 A β を用いた解析では、加齢マウスでは若齢マウスに比べ CSF の流入・流出が減少している²¹⁾。血管の老化によってこの CSF の流れが悪くなり、老廃物が脳内に滞留することが神経炎症を誘導すると考えられる²⁰⁾。

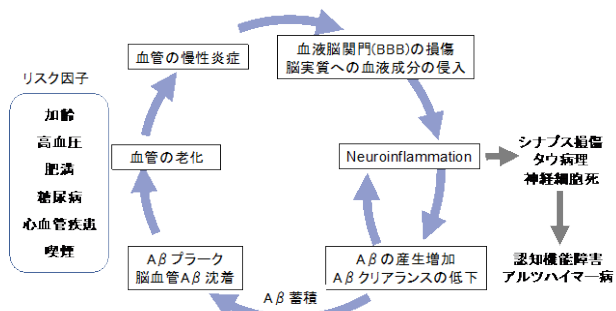


図1. AD おける血管変性, 脳内炎症, A β 蓄積の負の連鎖

〔AD 病態における末梢免疫と中枢免疫のクロストーク〕

AD 病態における免疫・炎症の関与を議論する時には、脳内の神経炎症と末梢組織における炎症をそれぞれ整理しておく必要がある。末梢免疫系と中枢免疫系のクロストークを支持するいくつかの報告が、AD における全身性炎症の関与を示唆している^{3,22,23)}。まず末梢組織における炎症 systemic inflammation の関与について述べたい。

AD における感染の役割については、30 年以上議論されてきた²⁴⁾。最近の研究の進展により、AD における感染・炎症の関与について新しい知見が得られている。敗血症 (sepsis) は、重篤な感染によって誘導される致死的な全身の炎症状態である。敗血症の急性期における脳機能障害は、sepsis-associated encephalopathy (SAE) として知られて

おり、回復直後から認知機能低下が認められる。敗血症の重症化からの回復者の 56% は 65 才以上であり、認知機能の低下は日常生活レベルに大きな影響がある。2010 年の JAMA の報告で、敗血症の回復者に長期にわたる認知機能低下が認められることが示された²⁵⁾。1998-2006 年にわたる 1,677 名を対象とした縦断研究において、623 名の敗血症の回復者を調べたところ、中程度から重度の認知機能の低下が 10.6% に認められ、敗血症が認知機能低下のリスク (オッズ比 3.34, 95% 信頼区間 1.53-7.25, P 値 0.002) であることが示された。

マウス、ラットを用いて末梢炎症と認知症の関連が調べられてきた^{3,23,26)}。APPswe トランスジェニックマウスに細菌の細胞壁成分の LPS を腹腔内に注入し、末梢炎症を誘導したところ、脳内 A β の産生が 3 倍増加した。LPS (1 mg/kg) の腹腔内投与により誘導した末梢炎症が脳内のミクログリアの活性化を誘導した²⁷⁾。また APP/PS マウスにおいて LPS を投与したところミクログリアによる A β の排除が低下した。さらに、NLRP3 ノックアウトマウスを用いたところ、LPS で誘導した末梢炎症によるミクログリアの変化がブロックされたことから、これらが NLRP3 インフラマソームを介していることが明らかになった。

血液中のサイトカイン (IL-1 α , IL-1 β , IL-6) はトランスポーターを介して BBB を通過することが知られている^{28,29)}。サイトカインの脳内移行により、グリア細胞にある IL-1 受容体 1 (IL-1R1) が活性化され、プロスタグランジン E2、サイクロオキシナーゼ 2 などが誘導される³⁰⁾。敗血症のマウスモデルを用いた脳機能障害についての詳細は、Heneka らのレビューを参照にいただきたい³¹⁾。

新型コロナウイルス感染症 Covid-19 における後遺症としてブレインフォグと呼ばれて認知機能の一部が低下することが知られている。その詳細は不明であるが、Covid-19 においても末梢組織における免疫反応と炎症が関わっていることが示唆されている

31,32)。

A β は病原体など異物に結合し、抗菌ペプチド anti-microbial peptide (AMP)としてそれをアミロイドプラークに閉じ込めて感染防御に働いているのではという Anti-microbial Protection Hypothesis がある³³⁾。AMP は自然免疫における最初のエフェクタータンパク質であり、よく知られるものに defensin があり、6つの α -defensin、数種類の β -defensin などがある。Defensin は自然免疫において病原性微生物と作用する因子であり、腸内細菌叢の制御にも関与しているという報告がある³⁴⁾。A β が AMP として機能しているかは定かではないが、腸内細菌叢と AD 病理との関連は最近注目されており興味深い。

「ミクログリアを標的にした AD 治療薬開発戦略」
ここ数十年、A β を標的とした数多くの研究と臨床試験が行われてきた。2022 年において AD 治療薬として 143 の薬剤で 172 の第三相臨床試験が進行中であり、AD の根本的な病理生物学を標的とする新しいタイプの疾患修飾薬も開発されつつある³⁵⁾。2021 年には、抗 A β ヒトモノクローナル抗体である aducanumab が、米国食品医薬品局から早期 AD を対象に加速承認経路の下で承認された³⁶⁾。しかし、AD の病因・病態の不均一性のためか、投与時期が遅すぎるのか、A β を標的とした免疫療法の臨床試験の多くは、脳内の A β の蓄積を顕著に減少させたにもかかわらず、期待されるほど有効な治療効果が示されていない³⁷⁾。そこで今注目されているのが神経炎症とミクログリアの制御である^{1,38)}。

AD のゲノムワイド関連研究 (GWAS) により、免疫系、脂質代謝、シナプス機能に関連するいくつかのバリエーションが同定されている。APOE が AD の遺伝的リスク因子として同定された後、CLU、CR1、PICAM、ABCA7、CD33、TREM2 などが同定された³⁹⁻⁴¹⁾。これらの遺伝子は自然免疫やミクログリア、BBB などに関与していることから、GWAS の

結果と、quantitative trait loci (QTL)解析、脳組織や iPS 細胞における遺伝子発現、CSF と血漿におけるバイオマーカー情報を用いた 'Spatial Multi-Omics'による創薬が行われつつある⁴²⁻⁴⁴⁾。

補体の活性化には 3 つの経路があるが、いずれの経路でも中心的に働く補体タンパク質が C3 である。活性化はプロテアーゼにより C3 は C3a と C3b に分解される。C3b は貪食細胞の受容体と結合することによりマクロファージのオプソニン化に必要な重要な補体成分である。C3b はミクログリアによるエンドサイトーシスに必要である。C1q と C3 が正常な中枢神経系の発生においてシナプスプルーニング (枝打ち) に関与している⁴⁵⁾。

CR1 はミクログリアの膜上に発現する糖タンパク質で C3b ならびに C4b をリガンドとしてミクログリアを活性化する。また末梢では CR1 はマクロファージ、白血球、赤血球に発現しており、末梢の A β のクリアランスに働いており、AD 病理にはむしろ末梢における機能が重要ではないかといわれている^{46,47)}。AD 病理においても、PAMPs、DAMPs により C1q を介した補体の古典的経路を介して、C1R 依存的にミクログリアが活性化される。補体-ミクログリアのカスケードは、一方で A β の蓄積を抑制するように防御的に働き、一方で異常な活性化によってシナプス障害を引き起こすという二面性を有している。

骨髄系細胞に発現するトリガー受容体-2 (TREM2) はミクログリアに発現し、自然免疫に関与している³⁸⁾。TREM2 の R47H ポリモルフィズムは免疫・神経炎症プロセスを介して AD のリスクとなっている (オッズ比 2.92, 95% 信頼区間 2.09-4.09, P 値 3.42×10^{-10})⁴⁸⁾。TREM2 はミクログリアのチェックポイント受容体といわれており、その機能を調節している重要なタンパク質であり、ホモで欠失すると 40 才までに神経変性が起き、ヘテロ欠失は AD リスクを 3 倍に上げる。TREM2 の活性化は AD など神経変性疾患で防御的であることから、現在 AD 治療薬として TREM2 アゴニストが開発さ

れつつある。今後の治験に期待したい。

[AD バイオマーカーと補体]

我々は、 $A\beta$ クリアランスや血管の健全性に関与するアポリポタンパク質 AI (apolipoprotein A-I; ApoA-I)、トランスサイレチン (transthyretin; TTR)、補体タンパク質 C3 (C3) の血中レベルが認知機能障害で低下していることを見出し、多施設臨床研究によりこれら 3 つのタンパク質からなるコンボジットマーカーにより、MCI、AD と認知機能健常者 (NDC) を識別する臨床有効性を明らかにした^{49,50)}。

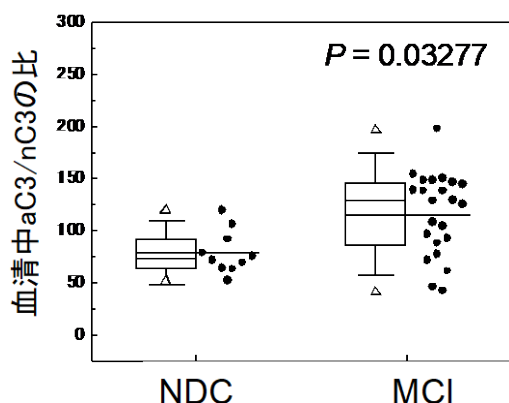


図2. NDC、MCI における血清中の活性型 C3 と native form C3 濃度の比。MCI においては native form C3 がプロテアーゼにより切断され減少し、活性型 C3 が増加する。

これらの血中タンパク質は、臨床検査で用いられている測定項目であるが、C3 については、活性化によりプロテアーゼによって分解される前の全長の C3 タンパク質 (native form) のみを検出できるように ELISA の系を構築した。図2は、native form C3 (nC3) に対する活性型 C3 (active form C3; aC3) の比を示したものである。

従来の補体の検査では、自己免疫疾患などを対象にした補体の活性化状態を測るものあり、炎症によ

り検査値は上昇するが、このアッセイにおける C3 は炎症によってその量が減少することから、補体タンパク質のリザーブ能を測っていると考えられる。

Native form C3 の血中量は、NDC と比較して MCI において低下するが、前述のように AD 病態進行においては、末梢における補体の役割が重要といわれていることから^{46,47)}、認知機能障害のリスクとなる持続的な活性化を反映していると考えられる^{2,49)}。血中の C3 レベルの低下が AD のリスクとなることは、95,442 名からなるコホート研究 Copenhagen General Population Study により示されている⁵¹⁾。APOE ϵ 4/4 の場合、C3 低値では標準値と比較してハザード比が 1.66 (95%信頼区間 1.33-3.99)、全例を対象としたときその値は 1.11 (95%信頼区間 1.04-1.19) であった。

CSF、血液では前述のミクログリア上の受容体 TREM2、CR1 由来の可溶型のタンパク質 sTREM2、sCR1 が検出される。CSF や血清を用いた解析で sTREM2、sCR1 量が AD 病態進行で変化することが見出されている⁵²⁻⁵⁴⁾。385 名の 4 年間の縦断研究によりベースラインにおける髄液中の sTREM2 の高値は MCI、AD への進行と関連した⁵⁵⁾。CSF 中の sTREM2 の増加は CSF 中 $A\beta$ と関連することから、AD 病態早期におけるミクログリアの活性化を反映していると考えられ、TREM2 をターゲットとした創薬とともに sTREM2 はコンパニオン診断薬として期待されている。

[結論]

末梢組織と中枢神経のクロストークがプレクリニカル期における AD の病態進行におけるキーといえる。補体は液性因子として自然免疫の中心にある。AD を脳神経系の病変としてとらわれるのではなく、末梢組織と中枢神経の免疫・炎症が関わる全身病としてその病態研究を行う必要がある。今後、マクロファージ、ミクログリアの制御機構、末梢と脳におけるクロストークにおける補体の役割が注目される。

[謝辞]

補体のバイオマーカーについては、赤津裕康、松川則之（名古屋市立大学医学部）、新井哲朗（筑波大学医学医療系）、朝田隆（創知会メモリークリニック）らとの共同研究の成果であり、各先生に深謝いたします。

[利益相反]

筆者は、株式会社 MCBI の取締役である。

[文献]

- 1) Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nat Rev Neurol*. 2020;17:157–72.
- 2) Uchida K. Waste Clearance in the Brain and Neuroinflammation: A Novel Perspective on Biomarker and Drug Target Discovery in Alzheimer's Disease. *Cells*. 2022;11:919.
- 3) Semmler A, Okulla T, Sastre M, Dumitrescu-Ozimek L, Heneka MT. Systemic inflammation induces apoptosis with variable vulnerability of different brain regions. *J Chem Neuroanat*. 2005;30:144–57.
- 4) Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, de Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases. *Alzheimers Dement*. 2008;4:242–50.
- 5) Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Blood–brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:133–50.
- 6) Sweeney MD, Montagne A, Sagare AP, Nation DA, Schneider LS, Chui HC, et al. Vascular dysfunction-The disregarded partner of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2019;15:158–67.
- 7) Abbott NJ, Patabendige AAK, Dolman DEM, Yusof SR, Begley DJ. Structure and function of the blood–brain barrier. *Neurobiol Dis*. 2010 Jan 1;37(1):13–25.
- 8) Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013;80:844–66.
- 9) Iadecola C. The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron*. 2017;96:17–42.
- 10) Montagne A, Nation DA, Sagare AP, Barisano G, Sweeney MD, Chakhoyan A, et al. APOE4 leads to blood–brain barrier dysfunction predicting cognitive decline. *Nature*. 2020;581:71–6.
- 11) Holmes C, Cunningham C, Zotova E, Woolford J, Dean C, Kerr S, et al. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology*. 2009;73:768–74.
- 12) Gofton TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy. *Nat Rev Neurol*. 2012;8:557–66.
- 13) Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT. Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7:99–109.
- 14) Voet S, Srinivasan S, Lamkanfi M, van Loo G. Inflammasomes in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases. *EMBO Mol Med*. 2019;11:e10248.
- 15) Tan M-S, Tan L, Jiang T, Zhu X-C, Wang H-F, Jia C-D, et al. Amyloid- β induces NLRP1-dependent neuronal pyroptosis in models of Alzheimer's disease. *Cell Death Dis*. 2014;5:e1382–e1382.

- 16) Zhang Y, Zhao Y, Zhang J, Yang G. Mechanisms of NLRP3 Inflammasome Activation: Its Role in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Neurochem Res.* 2020;45:2560–72.
- 17) Jha NK, Jha SK, Kar R, Nand P, Swati K, Goswami VK. Nuclear factor-kappa β as a therapeutic target for Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2019;150:113–37.
- 18) Panza F, Lozupone M, Logroscino G, Imbimbo BP. A critical appraisal of amyloid- β -targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2019;15:73–88.
- 19) Nedergaard M. Direct signaling from astrocytes to neurons in cultures of mammalian brain cells. *Science.* 1994;263:1768–71.
- 20) Jessen NA, Munk ASF, Lundgaard I, Nedergaard M. The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochem Res.* 2015;40:2583–99.
- 21) Kress BT, Iliff JJ, Xia M, Wang M, Wei HS, Zeppenfeld D, et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Ann Neurol.* 2014;76:845–61.
- 22) Bettcher BM, Tansey MG, Dorothée G, Heneka MT. Peripheral and central immune system crosstalk in Alzheimer disease - a research prospectus. *Nat Rev Neurol.* 2021;17:689–701.
- 23) Qin L, Wu X, Block ML, Liu Y, Breese GR, Hong J-S, et al. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia.* 2007;55:453–62.
- 24) Itzhaki RF, Lin WR, Shang D, Wilcock GK, Faragher B, Jamieson GA. Herpes simplex virus type 1 in brain and risk of Alzheimer's disease. *Lancet.* 1997;349:241–4.
- 25) Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA.* 2010;304:1787–94.
- 26) Semmler A, Frisch C, Debeir T, Ramanathan M, Okulla T, Klockgether T, et al. Long-term cognitive impairment, neuronal loss and reduced cortical cholinergic innervation after recovery from sepsis in a rodent model. *Exp Neurol.* 2007;204:733–40.
- 27) Tejera D, Mercan D, Sanchez - Caro JM. Systemic inflammation impairs microglial A β clearance through NLRP 3 inflammasome. *EMBO J.* 2019;38:e101064
- 28) Banks WA, Kastin AJ, Gutierrez EG. Penetration of interleukin-6 across the murine blood-brain barrier. *Neurosci Lett.* 1994;179:53–6.
- 29) Banks WA, Ortiz L, Plotkin SR, Kastin AJ. Human interleukin (IL) 1 alpha, murine IL-1 alpha and murine IL-1 beta are transported from blood to brain in the mouse by a shared saturable mechanism. *J Pharmacol Exp Ther.* 1991;259:988–96.
- 30) Liu X, Nemeth DP, McKim DB, Zhu L, DiSabato DJ, Berdysz O, et al. Cell-Type-Specific Interleukin 1 Receptor 1 Signaling in the Brain Regulates Distinct Neuroimmune Activities. *Immunity.* 2019;50:764–6.
- 31) Manabe T, Heneka MT. Cerebral dysfunctions caused by sepsis during ageing. *Nat Rev Immunol.* 2022;22:444–58.
- 32) Vanderheiden A, Klein RS. Neuroinflammation and COVID-19. *Curr Opin Neurobiol.* 2022;76:102608.
- 33) Moir RD, Lathe R, Tanzi RE. The

- antimicrobial protection hypothesis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14:1602–14.
- 34) Ostaff, M.J.; Stange, E.F.; Wehkamp, J. Antimicrobial Peptides and Gut Microbiota in Homeostasis and Pathology. *EMBO Mol. Med.* **2013**;5, 1465–83.
 - 35) Cummings J, Lee G, Nahed P, Kambar MEZN, Zhong K, Fonseca J, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2022. *Alzheimers Dement.* 2022;8:e12295.
 - 36) Alexander GC, Knopman DS, Emerson SS, Ovbiagele B, Kryscio RJ, Perlmutter JS, et al. Revisiting FDA Approval of Aducanumab. *N Engl J Med.* 2021;385:769–71.
 - 37) Karran E, De Strooper B. The amyloid hypothesis in Alzheimer disease: new insights from new therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21:306–18.
 - 38) Ulland TK, Colonna M. TREM2 - a key player in microglial biology and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2018;14:667–75.
 - 39) Lambert J-C, Heath S, Even G, Campion D, Sleegers K, Hiltunen M, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet.* 2009;41:1094–9.
 - 40) Kunkle BW, Grenier-Boley B, Sims R, Bis JC, Damotte V, Naj AC, et al. Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A β , tau, immunity and lipid processing. *Nat Genet.* 2019;51:414–30.
 - 41) Hollingworth P, Harold D, Sims R, Gerrish A, Lambert J-C, Carrasquillo MM, et al. Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet.* 2011;43:429–35.
 - 42) Vickovic S, Lötstedt B, Klughammer J, Mages S, Segerstolpe Å, Rozenblatt-Rosen O, et al. SM-Omics is an automated platform for high-throughput spatial multi-omics. *Nat Commun.* 2022;13:795.
 - 43) Fattorelli N, Martinez-Muriana A, Wolfs L, Geric I, De Strooper B, Mancuso R. Stem-cell-derived human microglia transplanted into mouse brain to study human disease. *Nat Protoc.* 2021;16:1013–33.
 - 44) Gadd DA, Hillary RF, McCartney DL, Shi L, Stolicyn A, Robertson NA, et al. Integrated methylome and phenome study of the circulating proteome reveals markers pertinent to brain health. *Nat Commun.* 2022;13:4670.
 - 45) Hong S, Beja-Glasser VF, Nfonoyim BM, Frouin A, Li S, Ramakrishnan S, et al. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science.* 2016;352:712–6.
 - 46) Crane A, Brubaker WD, Johansson JU, Trigunaitė A, Ceballos J, Bradt B, et al. Peripheral complement interactions with amyloid β peptide in Alzheimer's disease: 2. Relationship to amyloid β immunotherapy. *Alzheimers Dement.* 2018;14:243–52.
 - 47) Brubaker WD, Crane A, Johansson JU, Yen K, Garfinkel K, Mastroeni D, et al. Peripheral complement interactions with amyloid β peptide: Erythrocyte clearance mechanisms. *Alzheimers Dement.* 2017;13:1397–409.
 - 48) Jonsson T, Stefansson H, Steinberg S, Jonsdottir I, Jonsson PV, Snaedal J, et al. Variant of TREM2 associated with the risk of

- Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2013;368:107–16.
- 49) Uchida K, Shan L, Suzuki H, Tabuse Y, Nishimura Y, Hirokawa Y, et al. Amyloid- β sequester proteins as blood-based biomarkers of cognitive decline. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2015;1:270–80.
 - 50) Liu S, Suzuki H, Ito H, Korenaga T, Akatsu H, Meno K, et al. Serum levels of proteins involved in amyloid- β clearance are related to cognitive decline and neuroimaging changes in mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2019;11:85–97.
 - 51) Rasmussen KL, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R, Nielsen SF. An updated Alzheimer hypothesis: Complement C3 and risk of Alzheimer's disease—A cohort study of 95,442 individuals. *Alzheimers Dement*. 2018;14:1589–601.
 - 52) Ohara T, Hata J, Tanaka M, Honda T, Yamakage H, Yoshida D, et al. Serum Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2 as a Biomarker for Incident Dementia: The Hisayama Study. *Ann Neurol*. 2019;85:47–58.
 - 53) Morgan AR, Touchard S, Leckey C, O'Hagan C, Nevado-Holgado AJ, NIMA Consortium, et al. Inflammatory biomarkers in Alzheimer's disease plasma. *Alzheimers Dement*. 2019;15:776–87.
 - 54) Suárez-Calvet M, Kleinberger G, Araque Caballero MÁ, Brendel M, Rominger A, Alcolea D, et al. sTREM 2 cerebrospinal fluid levels are a potential biomarker for microglia activity in early - stage Alzheimer's disease and associate with neuronal injury markers. *EMBO Mol Med*. 2016;8:466–76.
 - 55) Ewers M, Franzmeier N, Suárez-Calvet M, Morenas-Rodriguez E, Caballero MAA, Kleinberger G, et al. Increased soluble TREM2 in cerebrospinal fluid is associated with reduced cognitive and clinical decline in Alzheimer's disease. *Sci Transl Med*. 2019;11:aav6221

第 18 回 European Meeting on Complement in Human Disease に参加して

澤井 俊宏

滋賀医科大学 小児科学講座

Report of the 18th European Meeting on Complement in Human Disease

Toshihiro Sawai

Department of Pediatrics, Shiga University of Medical Science

8 月 26 日から 29 日に、スイスの首都ベルン市で開催された EMCHD (18th European Meeting on Complement in Human Disease) に参加しました。このたび名古屋大学の水野正司先生にお声かけいただき学会参加を報告いたします。新型コロナウイルス感染症拡大の影響で 2020 年に予定されていた国際補体ワークショップ (ICW) が一年延期され、翌年にオンラインで開催されましたので、世界の補体研究者が一堂に会する学術集会は三年ぶりとなりました。

2022 年春の欧州での COVID19 はやや小康状態でしたが、日本国内では依然として第六波の影響が残り、学会などへの出張は許可が得難い状況が続いていました。感染症との共存を目指す「ウィズコロナ」へ向け、徐々に社会活動が広まる雰囲気が浸透するのを見計らって、大学の事務部門と交渉を繰り返し、ようやく出張が許可されました。

まず手始めは、往復の航空便手配です。欧州域内の空港は旅客の急な増加に対応できず、ロストバゲージが頻発し混乱していたことから、ドバイ経由でスイス入りすることにしました。乗り換えのドバイ空港では混雑ぶりに驚き、マスクなしで行き交う人の多さに尻込みして、社会的活動が戻りつつあることを実感しました。

ベルン市はチューリッヒ空港の南西に位置し、スイス国鉄の特急で約一時間の距離です。チケットを事前に購入してスマホにダウンロードを済ませ、時刻表通りの正確さでベルン中央駅に到着しました。

スイスではホテル料金が高額だと聞いていたので、学会の web サイトから会場に近くてリーズナブルな宿を探して予約したところ、偶然にも 2015 年にスペイン国立生物學研究所 (Centro de Investigaciones Biológicas) でお世話になった Rodríguez de Córdoba 教授のグループと同宿で、久しぶりの再会を喜びました。

1834 年に設立されたベルン大学の von Roll キャンパスが学会会場で、長い歴史のある建物を改修したホールで 4 日間の充実した集会が開催されました。日本からは名古屋大学の水野正司先生と私の 2 名が参加しました。水野先生は最終日に口演で研究成果を発表されました。慢性腎不全患者の治療に用いる腹膜透析を長期間継続する際に問題になる腹膜炎と腹膜傷害の伸展に、補体最終経路が関与することをマウスモデルで示された研究で、臨床の clinical question と基礎研究を結びつけたエキサイティングな発表でした。私はポスター発表で新しい遺伝子治療薬による血栓性微小血管症の二症例を提示しました。ポスター発表の時間帯には、大御所の先生方が入れ替わりポスター前にやって来て、鋭いコメントや興味深い質問がとんできます。至近距離でディスカッションできることに興奮して汗をかきながら、一生懸命に説明しました。

EMCHD は「補体系の基礎研究を、ヒトの疾病を克服するためのツールとして利活用すること」を目的とする学術集会で、私のような臨床医にとっても興

味深いプログラムが用意されています。今回の集会では、やはり COVID19 における補体の役割に関連する研究報告が多かったようです。私自身も大学の病理学講座で行われているカニクイザルを用いた SARS-CoV2 感染実験に参加していますので、海外の研究者が取り組むプロジェクトについての情報が得られ、貴重な機会となりました。

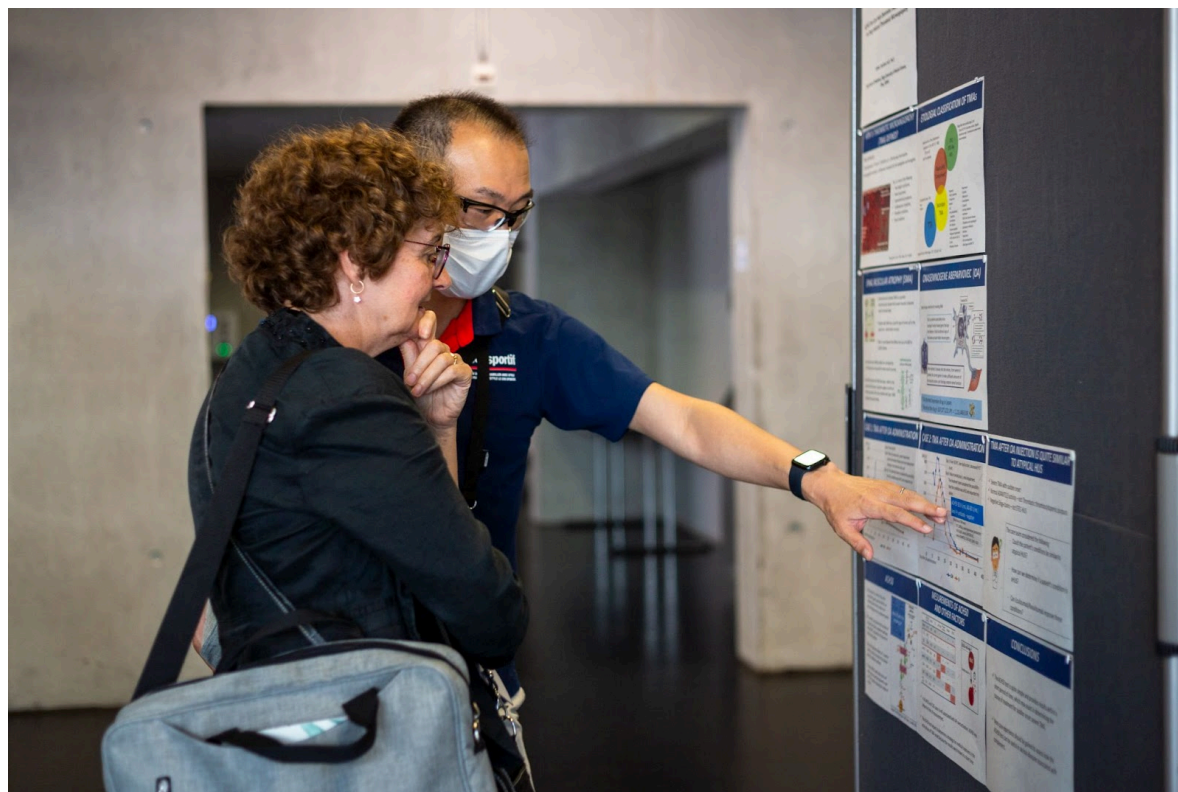
学会のウェルカムレセプションは、学会初日の 18 時から、ベルン旧市街のコルンハウスケラー (<https://kornhaus-bern.ch/>) で開催されました。穀物倉庫の地下室を改装した「ガイドブックに必ず掲載される」レストランで、高い天井と美しい壁画で優雅な空間... なはずが、盛り上がる多数の学会参加者で文字通り「密閉・密集・密接」のハイリスクな状況でしたので、乾杯のあとは早々に退散してしまいました。

学会三日目のカンファレンスディナーは、中央スイス地方の代表的な湖であるルツェルン湖に移動して、クルーズ船上で開催されました。四方を山に囲まれ、複雑な入江が見せる美しい景色は、夕暮れの

光で湖面に影を落としながら幻想的に変化し、船上の私たちを魅了しました。

さて、五日間に渡った EMCHD を終えた後、ベルン中央駅からチューリッヒを経由してオーストリア・インスブルックに向かいました。2016 年の金沢での国際補体ワークショップでご縁ができたインスブルック医科大学の Reinhard Würzner 教授から「補体制御異常が発症に関与する TMA (血栓性微小血管症)」について話す貴重な機会をいただきました。当初は研究室の表敬訪問だったはずが、研究室の大学院生へのレクチャーになり、そのうち附属病院の腎臓内科医まで参加されて、緊張しながらも楽しく話すことができました。

日本へ帰国する際、9 月 5 日から PCR 検査が不要になりましたが、9 月 2 日の出発でしたので事前に SARS-CoV2 の PCR 陰性を証明する必要がありました。光栄にも Würzner 教授に鼻腔スワブで容赦なくグリグリされ、隣のラボで PCR 検査をしていただきました。検査結果を待っている間、インスブルック市の北部に位置するノルトケッテ連峰へのハイクに誘わ



抗 H 因子抗体による aHUS を初めて報告した Dr. Dragon-Durey と

れて、標高 860m までフンガーブルグバーン (Hungerburgbahn) と呼ばれるケーブルカーで登り、イン川と美しい街並みを眺めながら三時間ほど山歩きを楽しみました。ちょうど昼休憩の途中で陰性との電話連絡があり、その場で検査証明書を作成してもらい、ソーセージとビールで乾杯しました。

インスブルックからミュンヘンに鉄道で移動し帰国の途につきましたが、ミュンヘン→関空の直行便がキャンセルになってフランクフルト・羽田経由の遠回りになり、預けた荷物がフランクフルト空港で置き去りになってしまったなど、久しぶりの海外出張でマイナートラブルはいくつかありましたが、充実した時間となりました。

最先端の研究成果に触れられること、若手からベテランまで多くの研究者から刺激を受けること、同じ領域に興味をもつ知り合いが広がるのが、国際学会に参加する醍醐味だと思います。2023 年は英国・ニューカッスルで ICW、2024 年にはドイツ・リューベックで EMCHD が予定されていますので、Google マップで現地を予習しつつ、今から準備を進めたいと思います。

魚類の粘膜免疫と補体

中尾実樹

九州大学大学院農学研究院・生命機能科学部門

Complement system in mucosal immunity of fish

Miki Nakao

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

1. はじめに

2021年8月に千里ライフサイエンスセンター(大阪府)で開催された第58回日本補体学会学術集会において、筆者らの発表「コイ体表粘液中に存在する補体成分と粘液における補体活性化」に対して、日本補体学会優秀賞を賜りました。これまで「魚の補体」研究を暖かく励ましてくださいました補体学会の皆様、学会賞選考委員の先生方に厚く御礼申し上げます。

粘膜免疫はヒトを含めた哺乳類でも近年ホットな研究領域となっています。一方、空気中よりも比較的高濃度に微生物を含む水中に生息し、外界と接するほぼすべての表面を粘膜組織が占める魚類にとっても、粘膜免疫は感染防御の最前線として極めて重要であると考えられます。この理解は、1970年代から多くの魚類免疫学研究者で共有され、粘液中のIgM^{1,2)}だけでなく、多様なレクチン³⁾、抗菌ペプチド⁴⁾などの構造と機能が研究されてきました。特に2005年に発見された硬骨魚類特有の抗体クラスIgZ/IgTが、粘膜組織における抗寄生虫免疫応答において特に重要な役割を果たす⁵⁻⁷⁾ことが報告されて以来、魚類でも粘膜免疫研究の隆盛期が続いています。

感染防御の最前線としての粘膜免疫を理解するためには、自然免疫・獲得免疫および体液性免疫・細胞性免疫の両視点からの免疫応答の解析が必要です。

我々は、近年、魚類体表における細胞性の免疫応答および補体関連因子の生体防御・恒常性維持機能に着目した研究を進めています。本稿では、受賞演題に関連した、魚類における粘膜免疫研究と補体研究について、その背景と最近の進展について紹介させていただきます。

2. 粘膜におけるT細胞の自然免疫機能

金魚、鯉、鮒などの淡水魚に頻発する病気に白点病があります。白点病は、白点虫と呼ばれる繊毛虫(*Ichthyophthirius multifiliis*)の感染症です。白点虫が鰓に寄生すると、呼吸困難で魚が死ぬことがあるほか、体表に寄生された魚は痒がって体を岩や網に擦りつけ、それによって生じた傷(擦れ)が新たな病原微生物の体表からの侵入を許してしまいます。白点病はマダイやトラフグなどの海産魚にも発生しますが、海産白点虫は淡水とは別種の繊毛虫(*Cryptocaryon irritans*)です。特に淡水白点虫(*I. multifiliis*)に対する魚の防御には、体表粘液中に分泌されたIgTなどの抗体が重要であるとの報告がありますが⁸⁾、白点虫への魚類の免疫応答には不明な点が多く残っており、白点虫を防御するワクチンは未開発のままです。

そこで筆者の研究室では、*I. multifiliis*に対する局所免疫応答の解析を、ギンブナをモデルとして開始しました。ギンブナは、3系統のクローンとして

維持されており、CD4、CD8、IgM に対するモノクローナル抗体も樹立されているために、ワクチン開発を見据えた獲得免疫応答を詳細に解析できる優れたモデル魚種です⁹⁾。

このようなクローンギンブナの利点を活かす意味で、筆者らはまず、白点虫に対する細胞性免疫応答に着目しました。その結果、腎臓（魚類の造血組織）と鰓から分離した白血球が、白点虫に対して殺傷活性を示すことを見出しました¹⁰⁻¹¹⁾。CD4⁺ T 細胞、CD8⁺ T 細胞、および CD4/CD8 Double Negative の細胞群に分けると、殺傷活性が最も高いのは CD8⁺ T 細胞で、その活性は、白点虫との接触を必要とし、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によって媒介されることが判明しました（表 1）。特に興味深い点は、この CD8⁺ T 細胞による殺傷活性は、MHC 非拘束的であることです。すなわち、CD8⁺ T 細胞は、T 細胞受容体に依存しない、異物のパターン認識機構を備えていることが示唆されます。

表 1 腎臓、鰓から分離した白血球の白点虫に対する殺傷活性（白点虫の致死率（%））

細胞集団	腎臓	鰓
未分画	48	39
CD4 ⁺ T 細胞	41	55
CD8 ⁺ T 細胞	100	100
CD4/CD8 double negative	11	3

* 文献⁹⁾ より改変

3. CD46 ホモログによる上皮細胞バリアの制御

筆者らは、進化的に原始的な膜型補体制御因子として、ゼブイラフィッシュ、コイおよびギンブナの CD46 ホモログを同定し、Teleost complement regulatory membrane protein (Tecrem) と命名しました。Tecrem は、C3b や C4b の自己細胞への沈着を抑制する補体活性化制御能だけでなく、哺乳類の CD46 で知られるように、T 細胞の増殖・活性化にも関与することがわかりました¹²⁻¹⁴⁾。さらに、哺

乳類の CD46 は腸管上皮細胞株 (Caco-2) にも発現し、Caco-2 の増殖とそれによる創傷治癒反応を制御することが報告され¹⁵⁾、CD46 の恒常性維持機能に注目が集まりました。

筆者らは、コイやギンブナの Tecrem が鰓から樹立された上皮細胞株(それぞれ KF-1、CFS)にも発現することを確認していましたので、これら細胞における Tecrem の役割を、創傷治癒の観点から調べてみました。具体的には、KF-1 や CFS 細胞上の Tecrem を抗 Tecrem モノクローナル抗体で刺激し、これら上皮細胞株による細胞シートの形成に対する影響を解析しました。まず、Gap closure assay によって、Tecrem 刺激が上皮細胞株の増殖を促進することがわかりました。また、上皮細胞が in vitro でシートを形成する際に Tecrem を刺激すると、細胞中の Tight junction 構成タンパク質の一つ Zonula occludens 1 (ZO1) の発現が上昇すること、および形成されたシートにおける上皮細胞の密集度が高まることが観察されました¹⁵⁾。これらの結果から、魚類の上皮細胞に発現する CD46 ホモログは、上皮細胞シートの健全性の維持に貢献していることが示唆されます。

4. 体表における補体活性化

魚類において多くの補体成分が肝臓以外にも多様な部位で発現していることが、10 年以上前から報告されていました¹⁷⁾。我々もコイやゼブラフィッシュをモデルとして、様々な補体成分について mRNA の組織分布を定量的・半定量的 PCR で調べましたが、皮膚で発現する補体成分は C1q, C4, MASP3, B 因子, C5, C7, I 因子, プロパージンなど、比較的限られていることがわかりました（未発表）。したがって、古典経路、第二経路、レクチン経路、溶解経路を構成できるほどの補体成分は皮膚には存在せず、皮膚で産生された補体タンパクは、体表では体液中での補体系の機能とは異なる未知の役割を担うのではないか、という仮説を立てていました。これを検

証する研究計画が幸いにも科研費 挑戦的萌芽研究 (16K14985) の採択を得ることができましたので、実際にコイの体表粘液中にはどんな補体成分が存在するのか、さらに体表粘液中で補体活性化が起こるのかを、タンパク質レベルで検討しました。

近年、いくつかの魚種で体表粘液のプロテオーム解析によって、C3 などの補体成分が検出されていますが^{18,19)}、我々は、これまでに作成・樹立してきた、各種補体成分に対する特異抗体を活用したアプローチを選択しました。

表 2 コイ補体成分 mRNA・タンパク質の体表・皮膚における存在

補体成分	体表粘液 (タンパク質)	皮膚 (mRNA)
C1q-A 鎖	±	+
C4-1	+	+
C4-2	+	-
C2	+	-
MBL	-	-
C3-H1	+	-
C3-S	+	-
C5-I	+	±
プロパージン	+	+

*タンパク質はウエスタンブロッティング、mRNA は半定量的・定量的 PCR によって検出した。

まず、コイ粘液中補体成分の存在については、表 2 に示すような補体成分が体表粘液からウエスタンブロッティングで検出されました。この中には、皮膚から mRNA としては検出されない成分も含まれています。これらの補体成分タンパク質が、どこで産生され、どのように体表粘液中に運搬・分泌されたのかは不明ですが、魚類は、タンパク質を上皮細胞シートの基底膜側からアピカル側に通過させる新奇メカニズムを備えているのかもしれませんが。これは大変興味ある研究課題だと思います。

体表粘液中で補体が活性化されるか否かについては、まず、古典経路について検討しました。具体的には、淡水魚に鱗赤病、立鱗病、穴あき病などを引き起こす *Aeromonas hydrophila* と *A. salmonicida* それぞれに対するコイの特異抗体を作成し、これら抗体 (IgM) で感作した菌体をコイ体表粘液とインキュベート後に、菌体に沈着した補体成分のウエスタンブロッティングによる検出を試みました。

表 3 コイ血清・体表粘液とインキュベートした抗体感作・非感作 *A. salmonicida* への補体成分の沈着

補体成分	体表粘液		正常血清	
	感作 菌体	非感作 菌体	感作 菌体	非感作 菌体
C1q-A	+	+	+++	+++
C4-1	+	+	++	++
C4-2	+	+	++	++
C3	+	+	+++	++
C5	-	-	++	+

**A. hydrophila* への沈着も同様の傾向を示した。

*C3 は、C3-H1 と C3-S の α 鎖を認識するモノクローナル抗体で検出した。主に iC3b として検出された。

その結果、表 3 に示す補体成分の沈着が認められ、体表粘液中でも古典経路を介して少なくとも C3 までは活性化が進行することが示唆されました。一方、粘液中に検出されていた C5 の菌体への沈着は検出されず、溶解経路の活性化は証明できませんでした。溶解経路活性化の有無 (膜侵襲複合体の形成・非形成) については、抗 C9 や抗 C8 を用いて補強データを得る必要がありますが、溶解経路が働いていないとすれば、体表粘液中における補体のエフェクター機能としては、C3b や iC3b によるオプソニン効果が考えられます。この点は今後、コイの好中球やマクロファージを使って検証する必要があります。もう一点、興味深いのは、本実験では抗体による感作の

有無に関係なく、C1q の沈着が認められたことです。哺乳類の C1q は、Ig 以外にリポ多糖の Lipid A や Pentraxin にも結合することが知られています²⁰⁾。今後、これらの分子を含めて、魚類の体表粘液中で C1q が認識するリガンドの特定を進める必要があります。また、魚類体表粘液中でのレクチン経路や第二経路の活性化についても、現在、検討を進めています。

5. 考察

魚類の白血球には、その原始的な機能を色濃く残した多能性が認められます。たとえば、魚種にもありますが、凝固系において哺乳類の血小板に相当する役割を果たす有核細胞である栓球や、イムノグロブリン産生を担う B 細胞が、魚類では活発な貪食活性を示します²¹⁻²³⁾。これらの細胞は、各 lineage の祖先形と考えられるマクロファージの機能を依然として保持したまま、血液凝固や抗体産生に向けた機能を分科の途中にあると解釈されます。本稿で紹介した T 細胞による白点虫の MHC 非依存的認識と殺傷活性からは、魚類の T 細胞が兼ね備える原始的な機能を垣間見ることができます。

哺乳類 CD46 の最も代表的なリガンドは C3b と C4b です。魚類においても、Tecrem は C3b や C4b と相互作用することが示唆されています¹¹⁾。本稿で紹介した、Tecrem の上皮細胞に対する恒常性維持機能と体表粘液中で観察された C3 の活性化を総合すると、体表粘液中での古典経路を介した補体活性化は、C3b による異物のオプソニン化に加えて、体表の上皮細胞シートの健全性維持にも貢献している可能性が考えられます(図 1)。今後、粘液中補体の多面的な生体防御能をさらに解析することにより、魚類における感染防御の最前線の分子・細胞メカニズムをさらに深く理解することが可能になると期待されます。

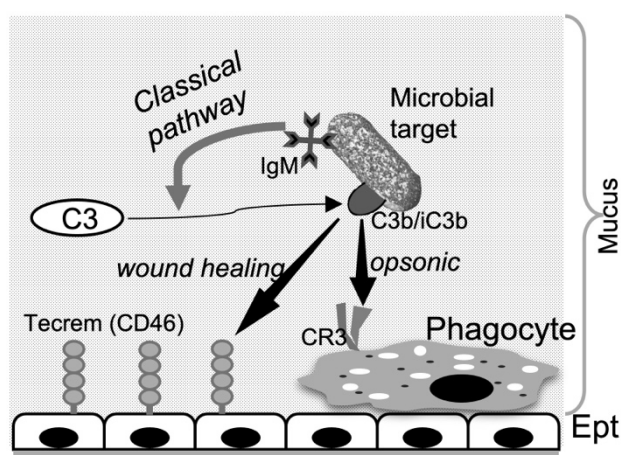


図 1 魚類体表粘液中における補体活性化の役割(推定図) 略号: CR3 (C3 レセプタータイプ 3)、Ept (上皮細胞)

6. おわりに

本寄稿文を個人的な回顧で終えることをご容赦ください。1983 年に指導教員の矢野友紀 助教授(当時)から「卒論テーマを自由に決めて良い」と言われて、私の頭に真っ先に浮かんだテーマは、「魚類の体表粘液中の抗体産生応答にも二次応答があるか?」という疑問でした。折しもその年は、魚の免疫系を新たな研究室のメインテーマに据え、矢野先生を含めてたった 4 人のラボメンバーで免疫学の勉強をゼロから始めたところでした。そんな中、論文の輪読で出会った「ヒラメの血清中および体表粘液中の免疫グロブリン」という 1969 年の論文²⁴⁾に着想を得たのです。さっそく、毎週 1 回コイの腹腔内にヒツジ赤血球を打ちこみ、体表粘液を拭き取っては赤血球凝集活性を測定しました。結局、これを 3 ヶ月繰り返しても、粘液抽出液には一次応答の凝集活性さえ現れず、この卒論テーマはボツとなりました。忸怩たる思いで粘膜抗体の研究を諦め、かたちだけでも卒論をまとめることができるようにとの温情で矢野先生から渡された「コイ血清の補体溶血反応の指摘条件の決定と反応の Kinetics 解析」というテーマに晩秋から取り組み、なんとか 3 月に卒業することができました。これを機に私は粘液のことなどすつ

かり忘れてしまい、補体研究に夢中になり、コイ血清中の補体成分の単離や補体遺伝子の解析に没頭してきてのですが、その後 30 年余りの時を経て、再び体表粘液の研究に吸い寄せられたことを、とても感慨深く感じています。今度こそ、研究がボツにならないように、新たな視点で魚類の粘膜免疫における補体の役割を解明して行きたいと思います。今後とも、補体学会の皆様にはさらにご指導とご鞭撻をいただければ幸いです。

[謝辞]

本稿で紹介した筆者らの研究には、農学研究院水族生化学研究室の杣本智軌准教授、長澤貴宏助教が大きく貢献しました。また、同研究室の助田将樹博士、塩田昂明氏（T 細胞による抗白点虫防御）、Dr. Harsha Prakash、元部詩織氏（Tecrem の恒常性維持機能）、吉迫郁子氏、黒木将武氏（体表粘液中の補体活性化）は、粘り強く実験に取り組み、各プロジェクトで鍵となるデータをとってくれました。

また、本原稿の入稿に際し、「補体」の編集委員長 水野正司先生には格別のご配慮を賜りました。深く御礼申し上げます。

[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ありません。

[文献]

- 1) Bradshaw CM, Richard AS, Sigel MM. IgM antibodies in fish mucus. *Proc Soc Exp Biol Med* 136:1122-1124 (1971)
- 2) Hamuro K, Suetake H, Saha NR, Kikuchi K, Suzuki Y. A teleost polymeric Ig receptor exhibiting two Ig-like domains transports tetrameric IgM into the skin. *J Immunol* 178: 5682-5689 (2007)
- 3) Suzuki Y, Tasumi S, Tsutsui S, Okamoto M, Suetake H. Molecular diversity of skin mucus lectins in fish. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 136: 723-730 (2003)
- 4) Okella H, Ikiriza H, Ochwo S, Ajayi CO, Ndekezi C, Nkamwesiga J, Kaggwa B, Aber J, Mtewa AG, Koffi TK, Odongo S, Vertommen D, Kato CD and Ogwang PE. Identification of Antimicrobial peptides isolated from the skin mucus of African catfish, *Clarias gariepinus* (Burchell, 1822). *Front Microbiol* 12: 794631 (2021)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) Salinas I, Fernández-Montero Á, Ding Y, Sunyer JO. Mucosal immunoglobulins of teleost fish: A decade of advances. *Dev Comp Immunol* 121: 104079 (2021)
- 8) Buchmann K. Immune response to *Ichthyophthirius multifiliis* and role of IgT. *Parasite Immunol* 42: e12675 (2020)
- 9) 中西照幸. クローンギンブナを用いた免疫学・遺伝学研究. *細胞工学* 11: 569-574 (1992)
- 10) Sakeda 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 (2021)

- 11) Shiota K, Sukeda M, Prakash H, Kondo M, Nakanishi T, Nagasawa T, Nakao M, Somamoto T. Local immune responses to two stages of *Ichthyophthirius multifiliis* in ginebuna crucian carp. *Fish Shellfish Immunol* 118: 19-24 (2021)
- 12) 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)
- 13) 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 ginebuna crucian carp *Carassius auratus langsdorfii*. *Fish Shellfish Immunol* 35: 1333-1337 (2013)
- 14) 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 ginebuna crucian carp. *Mol Immunol* 70: 1-7 (2016)
- 15) Cardone J, Al-Shouli S, Kemper C. A novel role for CD46 in wound repair. *Front Immunol* 2: 28 (2011)
- 16) Prakash H, Motobe S, Nagasawa T, Somamoto T, Nakao M. Homeostatic functions of Tecrem, a CD46-like regulatory protein of complement activation, on epithelial cells in carp fish. *J Mar Sci Eng* 9: 687 (2021)
- 17) 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)
- 18) Cordero H, Brinchmann MF, Cuesta A, Meseguer J, Esteban MA. Skin mucus proteome map of European sea bass (*Dicentrarchus labrax*). *Proteomics* 15: 4007-4020 (2015)
- 19) Brinchmann MF. Immune relevant molecules identified in the skin mucus of fish using omics technologies. *Mol Biosyst* 12: 2056-2063 (2016)
- 20) Ghai R, Waters P, Roumenina LT, Gadjeva M, Kojouharova MS, Reid KBM, Sim RB, Kishore U. C1q and its growing family. *Immunobiology* 212: 253-266 (2007)
- 21) 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)
- 22) Nagasawa T, Somamoto T, Nakao M. Carp thrombocyte phagocytosis requires activation factors secreted from other leukocytes. *Dev Comp Immunol* 52: 107-111 (2015)
- 23) 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)
- 24) Fletcher TC, Grant PT. Immunoglobulins in the serum and mucus of the plaice (*Pleuronectes platessa*). *Biochem J* 115: 65P (1969)

第 57 回日本補体学会奨励賞受賞寄稿

～医学生の研究生活～

草刈 浩平

福島県立医科大学 免疫学講座

My research life as a medical student

Kohei Kusakari

Department of Immunology, Fukushima Medical University School of Medicine

この度は、日本補体学会奨励賞を頂き誠に有難うございます。発表にあたり御指導して下さいました先生方、今回の発表を評価頂いた皆様に感謝申し上げます。今回、私の研究についてお話をさせて頂く機会を頂きましたので、研究を始めた経緯についてお話しさせて頂きたいと思います。

私は現在医学部に在籍しておりますが、卒業と同時に大学院に進学し、基礎医学の研究に従事したいと考えております。そもそも私が基礎研究を志すようになったのは、高校時代に書店で見つけた医学雑誌を読み、その面白さに気づいたことがきっかけです。大学入学と同時に研究したいと考えていたため、入学前から医学部生が授業で使う教科書や参考書を調べ、数冊の本を受験勉強の合間に少しずつ勉強するようになりました。入学時には一冊を写経し終わり、学生に必要な知識はついたと感じていたため、MD-PhD コースへ志願しようと考えておりました。MD-PhD コースとは医学部生のためのコースで、学部生のうちから研究室で研究に従事し、ポスター発表など大学院のカリキュラムを学生のうちから行うものです。この MD-PhD コースに入学し、免疫学講座で研究したいと考えていたため、講座の方に相談に伺おうかと考えておりましたが、MD-PhD コースの説明会で、免疫学の授業を終えている 3 年生以降の学生のみ募集しているとのことで、1 年生での研究は

諦め、再度免疫学の勉強をする 1 年に決めました。2 年生になり、もう一度説明会に伺うと学年についての条件が記載されていなかったため、すぐに免疫学講座の門を叩きました。初めて講座の先生とお会いするため、アポも何も取らずに伺ったのですが、先生は快く研究室についての説明をして下さいました。私は緊張してしまいやすい性格なため、伺う前は厳しくないか、怖くないかと考えておりましたが、関根先生の御対応に安心し、補体の研究もとても興味深かったため、免疫学講座で研究をさせて頂くことになりました。無事 MD-PhD コースの試験に合格し、2 年生の夏休みから研究を始めたのですが、初めてのことで何もわからない状態からのスタートとなりました。研究を始める際に、今までの研究や今回の研究の概要について教えて頂きましたが、実際に何をしていくのか分からず、とても苦勞しておりました。技師の方にまずはウェスタンブロットや ELISA などの基本的な手技について教えて頂いたのですが、手法を覚えることはできても 1 つ 1 つの手順が何故そうしているのか、何を知りたいからこの手法をしているのか、得られた結果をどう捉えるのかは全く分かりませんでした。そのため、1 日が終わると図書館へ行き、その日にやった実験をノートにまとめ、その手法はどのようなものなのかを参考書で調べ、まとめていました。絵を描いたり、分

からないことを調べたりと苦勞したことが多かったですが、繰り返し何度も行ったことで自分一人でもできるようになり、理解も深まりました。普段は大学の授業や実習、部活で忙しいため、活動は長期休暇中心の研究でしたが、毎日集中して行うことで短い期間でも研究を進めることができました。

2年生の後期になり、大学でも免疫学の講義が始まりました。前述の通り大学入学前から免疫学に興味を持っており一通りの勉強はしていましたが、初めて大学の講義で免疫学について学ぶことで知識が整理されていきました。自分一人で勉強している際には難しくあまり理解できていなかった補体系についても、授業で教えて頂くことでその歴史や私たちの体の中での重要性を理解することができました。この頃から補体について、そして今までの研究内容がどう今の研究に繋がっているのかを理解することができて、研究がさらに楽しくなってきました。

3年生になる春に研究が軌道に乗りさらに集中して研究したいと考えていた中、コロナが流行しました。大学の授業がオンラインになり、部活などの学生活動も全て中止になりました。多くの制約を受けるようになりましたが、この状況が逆に私には有利に働きました。部活などがなくなることで、より多くの時間を研究に割くことができたのです。長期休暇でなくとも放課後など空いた時間を使って研究することができるようになったので毎日実験をし、研究を進めることができました。東医体や友人とのコミュニケーションの機会が減ってしまいましたが、毎日条件検討など四苦八苦しながらも継続して実験することで少しずつ新たなことが分かっていく研究の醍醐味を知ることができ、充実した時間を過ごすことができました。そのような状況が約1年続き、4年生の春に研究がひとまとまりできるようになりました。また、この時期は大学のカリキュラムの一貫で学生は研究室配属されるため、私は免疫学講座を選ばせて頂き、一日中研究に従事できるようになりました。別の学生も研究室配属されるため、そち

らの方で実験をしたり、友人に教えたりする傍ら、2年間の研究をスライドにまとめる作業も並行して行いました。自分でなんとか作成しましたが、適したフォントの大きさや図やグラフの見せ方、発表原稿、発表時の注意する点など先生方に教えて頂き、なんとかまとめることができました。ここでスライドをまとめ、何度も発表の練習をしたことで、秋の日本補体学会での発表や、冬の学内のポスター発表では緊張することなく自信を持って発表することができました。また、病院実習でのスライド作成や発表も今までよりも上手くなり、教えて頂いたことや練習したことが病院実習でも発揮できるようになっていました。4年生の冬から5年生の夏にかけてはいよいよ論文作成に取り掛かりました。**Result, Materials and Methods, Introduction** など書けるものから順番に書いていき、先生に直して頂き、自分が書いたものとどこが違うのかを毎回チェックしていきました。大学受験の際に英作文は十分勉強し自信はありましたが、実際に書くとなると一文が長くなりすぎたり、動詞の使い分けができていなかったりと経験のなさを実感しました。その後は、先生方でのやり取りや直しを見ながら細かい表現などをどう伝えるべきかを学んでいきました。実習で外の病院に行っている期間もあり、少し離れてしまう期間もありましたが、論文の作成から、ジャーナルとのやりとり、追加実験まで全てを間近で見ることができ、非常に貴重な経験を学生のうちからさせて頂きました。最終的に今回の論文は **Frontiers in Immunology** に掲載されましたが、論文を作成することの大変さから、その楽しさを知ることができ、自分も早く一人前の研究者になり、新たな発見を論文として発表できるようになりたいと思いました。

このように私は約3年研究を続けることができましたが、それも研究が楽しく好きだったからだと思います。1つのプロジェクトを継続する中で様々な実験手法を学び、試行錯誤しながらも結果を出し、それらから今までわからなかったことを発見するこ

とはとても楽しいものでした。また、私が研究に集中できる環境を先生方が作って下さったことも大きな要因だと思います。先生方がそのような環境を用意してくださっているからこそ、私は継続することができましたし、今まで以上に大学の勉強をしっかりと頑張らなければいけないと思うことができました。学生が一番にすべきことは試験に合格することであり、それができなければ研究をする資格がないと思います。研究という学生にとってはプラスアルファのことをするには試験には必ず合格し、周りに恥ずかしいことにならないようにしていました。試験、部活、バイト、研究も上手く配分してやりたいだけやるのが私の理想であり、授業はしっかりと聞き、テスト前に慌てないように空いている時間は医学の勉強に割いていました。これを読んでいる学生の方がいましたら、まずは大学の試験に合格することを第一にした上で、研究も頑張っていってほしいと思います。

最後になりますが、この度は多くの人のサポートのおかげで日本補体学会奨励賞を受賞することができました。非常に嬉しく思うと同時に、大変身が引き締まる思いです。また、受賞により将来立派な研究者として研究に携わっていきたいという思いがより一層強くなりました。学生生活も残り2年を切りましたが、医師国家試験の勉強だけでなく、大学院、そしてその先のことも見据えて、研究に必要な知識や技術、語学力を身につけていきたいと思います。この度は本当に有難うございました。

補体欠損はマウスリンパ浮腫の進展には関与しないが炎症を増強する

西岡 俊彦^{1,2)}、片山 圭一¹⁾、岩淵 禎弘³⁾、橋本 真一³⁾、朝村 真一²⁾、井上 徳光¹⁾

¹⁾ 和歌山県立医科大学 分子遺伝学講座、²⁾ 和歌山県立医科大学 形成外科学講座、

³⁾ 和歌山県立医科大学 分子病態解析研究部

Complement deficiency does not contribute to the development of mouse lymphoedema
but enhances inflammation.

Toshihiko Nishioka^{1,2)}, Kei-ichi Katayama¹⁾, Sadahiro Iwabuchi³⁾,
Shinichi Hashimoto³⁾, Shinichi Asamura²⁾ and Norimitsu Inoue¹⁾

¹⁾ Molecular Genetics, Wakayama Medical University

²⁾ Plastic Surgery, Wakayama Medical University

³⁾ Molecular Pathophysiology, Institute of Advanced Medicine, Wakayama Medical University

〔はじめに〕

第 58 回日本補体学会学術集会奨励賞を賜り、大変光栄に思っております。日本補体学会関係各位に深く感謝申し上げますとともに、受賞寄稿としまして、研究内容の一部や研究に至った背景を述べさせていただきます。

1. リンパ浮腫とは

リンパ浮腫は原因不明の原発性リンパ浮腫と続発性リンパ浮腫に大別される。本邦では、がん治療に伴うリンパ節郭清や術後放射線照射などによりみられる続発性リンパ浮腫が多くを占めている。主に婦人科がんや乳がん術後にみられることが多いが、膀胱がんや前立腺がんの術後にもみられる。また、乳がん術後や婦人科がんの術後約 30%にリンパ浮腫が発症すると言われている^{1,2)}。本邦では、1 年間に新たにがんと診断された罹患数はおおよそ 100 万人³⁾と年々増加しており、それに伴いリンパ浮腫患者も増加していくことが予想される。

2. リンパ浮腫の問題

術後のリンパ浮腫の発症時期は患者により様々で、

術後すぐに発症する場合や 10 年以上経過してから発症する場合もある。リンパ浮腫は一度発症すると根治が難しく、蜂窩織炎を繰り返したり、浮腫による四肢の変形によって運動障害などが出現したりすることで、心理的・社会的問題が生じ QOL が低下する⁴⁾。また、社会全体の認知度が低いことや医師自体の関心が薄いということも問題点であったが、最近では、発症早期から治療に介入する施設も多くなっている。

3. リンパ浮腫治療の現状

リンパ浮腫治療の基本は、日常生活指導とともに用手的リンパドレナージ、圧迫療法を用いた複合的理学療法を中心とする保存的治療である。近年では、リンパ管細静脈吻合術 (LVA) などの外科治療も行われており、症状の軽減は認める症例はあるものの、複合的治療から離脱できる症例は少ない⁵⁾。薬物治療に関しては、いまだ確立されたものはないのが現状である。

4. リンパ浮腫の分子メカニズム

リンパ浮腫では慢性的な炎症性変化に伴って、線

維化や脂肪組織の沈着を起こし病期が進行していく。リンパ浮腫患者の患部皮膚および皮下組織において、リンパ球やマクロファージ、好中球などの免疫細胞の浸潤が見られることが分かっている⁶⁾。動物モデルにおいては、 $CD4^+$ T 細胞の Th2 細胞への分化は、線維化やリンパ管機能障害に関わっていることが知られているが、詳細な分子メカニズムは未だ不明な点も多い^{7,8)}。

近年、抗 C5 抗体であるエクリズマブの登場により、補体はさまざまな疾患の治療における重要なターゲットとして注目され、抗補体薬の適応が拡大してきている。われわれは、補体欠損マウスを用いてリンパ浮腫進展における補体活性化の関与や抗補体薬の可能性について検討した。

[方法]

リンパ浮腫モデルについて

広く用いられているマウスリンパ浮腫モデルには、大きく分けて尾部リンパ浮腫モデルと膝窩リンパ節郭清モデルがある。両者それぞれ、長所・短所があり、尾部リンパ浮腫モデルは、手術操作の煩雑さが欠点であるが、比較的長期間の浮腫を再現できる。一方、膝窩リンパ節郭清モデルは、実際の臨床に近いモデルではあるが、浮腫の期間が短い⁹⁾。

われわれは、前者の尾部リンパ浮腫モデルを用いておこなった。実際には、9-11 週齢のマウスを用いて、顕微鏡下で尾部より 10mm 遠位の皮膚を 3mm 幅で取り除いた。その後、尾部末梢よりパテントブルーを皮下注射すると、左右の静脈（図 1.赤色）に伴走する 2 本のリンパ管（図 1.黒矢印）が可視化され、それら合計 4 本のリンパ管（図 1. 青色）を 10-0 ナイロンで結紮した。

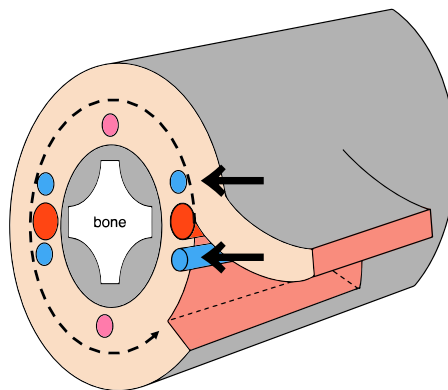


図 1：尾部リンパ浮腫モデルのシェーマ

[結果・考察]

今回、マウスリンパ浮腫において、補体活性化の関与は示唆されたが、補体欠損マウスではかえって組織の炎症を増強しているようであった。実際、C3KO マウスのリンパ浮腫組織では、死細胞の増加や $CD4^+$ T 細胞の増加を認めていた。

このことから、抗補体薬はリンパ浮腫の治療としては用いることは難しいが、抗補体薬を使用する際には、リンパ浮腫の有無やリンパ節郭清を伴うがん手術の既往に注意する必要があると考えている。

[おわりに]

私は、臨床では形成外科医として従事しており、形成外科では実際に顕微鏡下でのリンパ管細静脈吻合術（LVA）や血管吻合術を行っています。実際に形成外科の技術を臨床だけでなく、研究の分野にも活かすことで目の前の患者だけではなく、医学全体にも貢献できる可能性があると考えております。

今回、研究に携わって、臨床と研究を両立させることがいかに大変かということを実感しました。またそれが、今後臨床と研究を両立していくうえでの課題でもあります。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これからも努力していく所存です。なお、本研究は現在論文投稿中です¹⁰⁾。

[謝辞]

第 58 回 日本補体学会学術集会にて、日本補体学会より奨励賞を賜り、また本受賞記念寄稿を発表させて頂き、感謝申し上げます。

〔利益相反〕

筆者は、本論文内容に関する開示すべき COI 関係にある企業はありません。

〔文献〕

- 1) 北村薫、赤澤宏平. 乳癌術後のリンパ浮腫に関する多施設実態調査と今後の課題. 脈管学 50: 715-720 (2011)
- 2) 飯田泰志、佐々木寛. リンパ浮腫に関する新たな検討と試み. 参加と婦人科 77: 1083-1088 (2010)
- 3) 厚生労働省. 全国がん登録 罹患数・率 報告. 国立がん研究センターがん対策情報センター. 厚生労働省健康局がん・疾病対策課, 17-24 (2018)
- 4) McWayne J, Heiney SP. Psychologic and social sequelae of secondary lymphedema: a review. *Cancer*. 104: 457-466 (2005)
- 5) Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema: a comprehensive review. *Ann Plast*

Surg. 59: 464-72 (2007)

- 6) Olszewski WL. Pathophysiological aspects of lymphedema of human limbs: I. Lymph protein composition. *Lymphat Res Biol*. 1: 235-43 (2003)
- 7) Zampell JC, Yan A, Elhadad S, Avraham T, Weitman E, Mehrara BJ. CD4(+) cells regulate fibrosis and lymphangiogenesis in response to lymphatic fluid stasis. *PLoS One*. 7: e49940 (2012)
- 8) Avraham T, Zampell JC, Yan A, Elhadad S, Weitman ES, Rockson SG, et al. Th2 differentiation is necessary for soft tissue fibrosis and lymphatic dysfunction resulting from lymphedema. *Faseb j*. 27: 1114-1126 (2013)
- 9) Zhou C, Su W, Han H, Li N, Ma G, Cui L. Mouse tail models of secondary lymphedema: fibrosis gradually worsens and is irreversible. *Int J Clin Exp Pathol*. 13: 54-64 (2020)
- 10) Nishioka T, Katayama K, Kumegawa S, Isono K, Baba T, Tsujimoto H, Yamadda G, Inoue N, Asamura S. Increased infiltration of CD4+ T cell in the complement component C3 deficient lymphedema model. (Under preparation)

我が国の HAE with normal C1-INH (HAE3 型) の特徴

日浦 惇貴

九州大学病院別府病院内科

Clinical and genetic features of hereditary angioedema with normal C1-INH in Japan.

Junki Hiura

Internal Medicine, Kyushu University Beppu Hospital

[抄録]

遺伝性血管性浮腫(HAE)は稀な遺伝性疾患で時に致死性である。C1-INH に異常のある 1/2 型と異常を認めない 3 型に分類されるが、3 型はさらに稀な疾患である。3 型の遺伝的背景は海外とは異なり、臨床的・遺伝的特徴は不明である。全国疫学調査によって HAE の患者数、臨床的特徴を明らかにするとともに、HAE3 型患者 35 家系 35 人の全エクソーム解析を行った。HAE3 型患者では有意に女性が多く($p=0.021$)、父親の家族歴が少なく($p=0.002$)、母親の家族歴が多く($p=0.027$)、顔面浮腫が多く($p=0.023$)、下肢浮腫が少なかった($p<0.001$)。全エクソーム解析では、これまでに報告されていた HAE3 型の遺伝子異常は認めなかった。プラスミノーゲン、アンジオポエチン 1、ミオフェリンの既報と異なる稀なバリエントの他、病態に関与する可能性のある、Tie-2、カリクレイン、ネプリライシンなどに稀なバリエントを認めた。HAE3 型の日本における遺伝的背景は海外と大きく異なるが、臨床的特徴は共通点がみられた。

[Abstract]

Hereditary angioedema (HAE) is a disabling and potentially fatal condition. HAE can be classified into two types: type 1/2 with C1-INH deficiency (HAE-C1-INH), and type 3 with normal C1-INH (HAE-nC1-INH). HAE-nC1-INH is the rarer type. The genetic background of HAE-nC1-INH in Japan differs from that in other countries, and its clinical and genetic features are unknown. We conducted a nationwide questionnaire survey in 2019 to clarify the incidence and clinical characteristics of HAE in Japan, and performed whole exome sequencing of 35 families with HAE-nC1-INH. HAE-nC1-INH patients included significantly more females ($p=0.021$), had a less paternal family history ($p=0.002$), a greater maternal family history ($p=0.027$), more facial edema ($p=0.023$), and less lower extremity edema ($p<0.001$). Whole exome sequencing showed no previously-reported variant. The genetic background of HAE-nC1-INH in Japan differs significantly from that in other countries, although the clinical features are somewhat similar.

[キーワード] 遺伝性血管性浮腫 3 型、HAE-nC1-INH

[はじめに]

遺伝性血管性浮腫(hereditary angioedema;HAE)は稀な常染色体顕性遺伝疾患で、発作性の皮下浮腫、消化管浮腫を繰り返し、気道浮腫は時に致死的である¹⁾。その頻度は、人種を問わず5万人に1人程度と考えられており、我が国には約2500人の患者がいると推計できるが、治療を受けていることが把握されているのは400人程度である²⁾。HAEはC1-INH(SERPING1遺伝子)に異常のある1/2型とC1-INH正常の3型に分類され、3型は1/2型より更に稀である³⁾。

HAE3型患者について、欧米では約25%に凝固Ⅻ因子(F12)の遺伝子異常がみられ³⁾、その他アンジオポエチン1(ANGPT1)⁴⁾、プラスミノゲン(PLG)⁵⁾⁶⁾、キニノーゲン1(KNG1)⁷⁾、ミオフェリン(MYOF)⁸⁾、ヘパラン硫酸-グルコサミン3-スルホトランスフェラーゼ6(HS3ST6)⁹⁾の遺伝子異常が原因となると報告されている。日本では、F12遺伝子異常の報告はなく、PLG遺伝子異常が3家系¹⁰⁾¹¹⁾報告されているのみである。

実臨床におけるHAEの患者数、臨床像を明らかにするために、日本補体学会、日本免疫不全・自己炎症学会、厚生省原発性免疫不全症候群研究班は共同で全国疫学調査を行った。

また、我々は日本におけるHAE3型の遺伝子異常を調べるため、HAE3型患者の全エクソーム解析を行った。

[方法]

<全国疫学調査>

HAEについての全国疫学第一次調査票を作成し発送する。調査対象診療科は小児科、内科、皮膚科とし、2016年1月1日から2018年12月31日に当該機関を受診したHAEの患者の有無、人数(確診例、疑診例)を調査した。全病院を対象とし、層化無作為抽出した。①大学病院②500床以上の一般病院③400-499床の一般病院④300-399床の一般病院⑤

200-299床の一般病院⑥100-199床の一般病院⑦99床以下の一般病院をそれぞれ100%、100%、80%、40%、20%、10%、5%抽出し、抽出率は全体の20%とした。

第一次調査で該当患者ありと回答した施設に第二次調査票を発送した。第二次調査票では、HAE患者の病型、臨床症状(皮下浮腫、腹部症状、ICU治療歴、喉頭浮腫歴)、治療内容、家族歴、検査値(C1-INH活性、C1-INH定量、C3、C4、CH50)を調査した。

<全エクソーム解析>

HAE3型の診断基準を満たす35家系35患者について全エクソーム解析(whole exome sequencing:WES)を行った。解析はかずさDNA研究所へ依頼した。ExAC、gnomAD、ToMMoの各データベースを用い、HAE3型の疾患頻度に矛盾のない頻度のバリエーションを検索した。GATK4、UG、VarDictの3種類のクオリティフィルターによって有意なバリエーションを検出した。Scale-Invariant Feature Transform、Protein Variation Effect Analyzerを用いて変異のin silico解析フィルタリングを行った。

[結果]

<全国疫学調査>

第一次調査は4515通の調査票を送付し、返信数は2227通(49.3%)だった。HAE患者184例が報告された。第二次調査を110施設に依頼し、HAE140例について回答を得た。1/2型が107例、3型が19例、病型不明が14例であった。全HAE患者の94%に皮下浮腫、76%に消化器症状を認めた。各病型では男女比はHAE1/2型で女性が65%、HAE3型で94%($p=0.021$)と有意に3型で女性が多かった。またHAE3型では有意に父の家族歴が少なく(31.0% vs. 94.7%, $p=0.002$)、母の家族歴が多かった(35.7% vs. 63.2%, $p=0.027$)。皮下浮腫、消化器症状、喉頭浮腫に有意差はなかった。皮下浮腫の部位別では顔面浮腫がHAE1/2型で40.2%、HAE3型で

表1 HAE1/2型と3型の臨床的特徴			Fisher's exact test	
		HAE1/2型	HAE3型	p
男女比	女性	65.4%(70/107)	93.8%(15/16)	0.021
家族歴	全家族歴	79.8%(67/84)	94.7%(18/19)	0.181
	父	31.0%(26/84)	0%(0/19)	0.002
	母	35.7%(30/84)	63.2%(12/19)	0.027
	兄弟	34.5%(29/84)	36.8%(7/19)	0.523
	子供	32.1%(27/84)	26.3%(5/19)	0.421
	その他	13.1%(11/84)	36.8%(7/19)	0.022
皮下浮腫	全皮下浮腫	92.5%(99/107)	100%(18/18)	0.6
部位	顔面	40.2%(43/107)	55.6%(10/18)	0.023
	頰部	3.74%(4/107)	5.56%(1/18)	0.547
	口唇	12.9%(17/107)	33.3%(6/18)	0.08
	手	32.7%(35/107)	22.2%(4/18)	0.276
	腕	32.7%(35/107)	11.1%(2/18)	0.051
	下肢	57.0%(61/107)	5.56%(1/18)	<0.001
	胴	10.3%(11/107)	0%(0/18)	0.167
	殿部	4.67%(5/107)	0%(0/18)	0.453
	性器	4.67%(5/107)	0%(0/18)	0.453
消化器症状	全消化器症状	72.4%(76/105)	83.3%(15/18)	0.252
	腹痛	72.4%(76/105)	77.8%(14/18)	0.438
	嘔気	34.3%(36/105)	22.2%(4/18)	0.234
	嘔吐	21.9%(23/105)	27.8%(5/18)	0.389
	下痢	17.1%(18/105)	33.3%(6/18)	0.104
発作時治療	ICU治療	5.21%(5/96)	5.56%(1/18)	0.671
	気道確保	6.25%(6/96)	5.56%(1/18)	0.674
	C1-INH補充	32.4%(34/105)	55.6%(10/18)	0.054
	トラネキサム酸	25.0%(24/96)	11.1%(2/18)	0.163
	イカチバント	36.4%(36/99)	38.9%(7/18)	0.518
長期予防	トラネキサム酸	40.2%(41/102)	52.9%(9/17)	0.503
	ダナゾール	6.25%(6/96)	0%(0/18)	0.348
検査値	C1-INH活性低下	100%(107/107)	0%(0/18)	<0.001
	C1-INH定量低下	90.5%(38/42)	0%(0/18)	<0.001
	C3低下	1.96%(2/102)	0%(0/18)	0.721
	C4低下	99.1%(105/106)	0%(0/18)	<0.001
	CH50低下	56.2%(41/73)	0%(0/15)	<0.001

55.6%(p=0.023)と有意に HAE3 型で多く、下肢浮腫が HAE1/2 型で 61%、HAE3 型で 6% (p<0.001) と有意に HAE3 型に少なかった。ICU 入室を必要とする重症患者は病型間で有意差はなかった。発作時の治療は C1-INH 補充、イカチバント、トラネキサム酸が用いられており、病型間に有意差はなかった。長期予防薬はトラネキサム酸とダナゾールが用いられていた。有意差はなかったが、HAE3 型患者でダナゾール使用の報告はなかった。HAE1/2 型では 100%で C1-INH 活性低下を認め、HAE3 型では認めなかった。また、HAE1/2 型の 99%に C4 低下を認め、3 型では認めなかった。(表 1)

<全エクソーム解析>

HAE3 型患者、35 家系 35 患者の WESを行った。

表2 HAE3型の遺伝子異常

既報の原因遺伝子 ¹²⁾	変異
F12	T328K T328R c.971_1018 + 24del72 c.892_909dup
PLG	K330E
ANGPT1	A119S A8V? Q370H?
KNG1	M379K
MYOF	R217S
HS3ST6	T144S

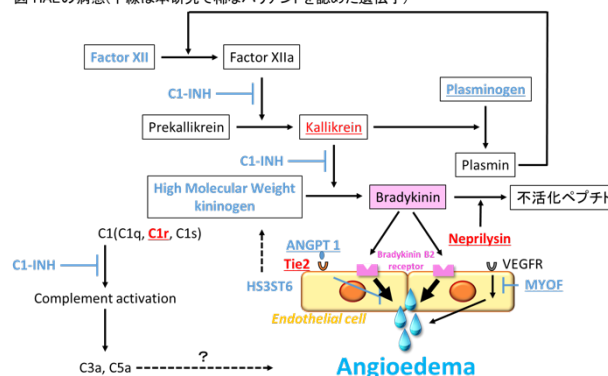
これまでに報告¹²⁾されている HAE3 型の遺伝子異常は認めなかった。PLG、MYOF、ANGPT1、Tie-2、カリクレイン、ネプリライシンなど病態に関与する可能性のある遺伝子の稀なバリエーションを認めた。

[考察]

HAE3 型は女性に多く、より浸透率が低く稀であるとされる。HAE1/2 型では四肢の浮腫が顔面浮腫より多く、HAE3 型では F12 遺伝子異常で顔面浮腫や腹部症状が、PLG 遺伝子異常で舌浮腫が多いなど背景となる遺伝子異常によって臨床症状が異なると報告されている一方で、日本では海外で最も多い F12 遺伝子異常の報告はなく、HAE3 型の遺伝的背景は諸外国と異なっている³⁾。

橋村ら¹³⁾は日本人の HAE1/2 型、3 型の臨床的特徴を比較し、HAE3 型はより女性に多く、若年時に診断され、顔面・喉頭浮腫が多いと報告している。本調査では、橋村らと同様に HAE3 型は有意に女性に多く、顔面浮腫が多かった一方で、喉頭浮腫については有意差がなかった。また、四肢（特に下肢）浮腫が HAE3 型で有意に少なかったが、橋村らの報告では有意差を認めなかった。

図 HAEの病態(下線は本研究で稀なバリエントを認めた遺伝子)



診断基準³⁾通り、HAE1/2型では全例でC1-INH活性低下を認めた。HAE1/2型では98%でC4低値を認めるとされ¹⁴⁾、本調査でも同様に99%でC4低値を認めた。HAE3型でC4低値となる例は少ないとされており¹⁵⁾、本調査では0%だった。

HAEの治療は発作時の治療と長期予防治療の2つに分けられる。調査時点で発作時の治療として日本で保険適用があるのはC1-INH製剤とブラジキニンB2受容体拮抗薬のイカチバントで、HAE1/2型、3型のいずれの発作時の治療としても用いられていた。HAE3型でもC1-INH補充¹⁶⁾、イカチバント¹⁷⁾は有効例が報告されており、実臨床における効果を元を選択されていると考えられた。2022年11月現在、長期予防薬としてC1-INH製剤皮下注、ベロトラルスタット、ラナデルマブに保険適用があるが、調査時点ではHAEの長期予防薬として認められたものではなく、トラネキサム酸、ダナゾールが使用されていた。HAEに対するトラネキサム酸予防効果は限定的とされており¹⁸⁾、新規薬剤による治療の発展が期待される。HAE3型に対する長期予防効果についても今後の検証が必要である。

35症例のWESではこれまでに報告されていたC1-INH、F12、PLG、KNG、ANGPT1、MYOF、HS3ST6のバリエントを認めなかった。今回のWESでは病態(図)に関与すると考えられるANGPT1、PLG、MYOFの他、Tie-2やネプリライシン、カリクレインなどの既報と異なる稀なバリエントを認めた。今後、変異の機能的意義についてさらに解析を

すすめていく。

[結論]

日本におけるHAE3型の遺伝的背景は海外と大きく異なり、臨床像については男女比や顔面浮腫が多く四肢浮腫が少ないなど共通点がみられた。

[謝辞]

全国疫学調査に御協力いただきました全国の先生方に感謝申し上げます。

また第58回日本補体学会学術集会(集会長 大谷克城 酪農学園大学教授)におきまして、奨励賞を賜りましたことを心より御礼申し上げます。

[利益相反]

筆者は、本論文内容に関連した開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

[文献]

- 1) Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1136-1148.
- 2) 堀内孝彦. 遺伝性血管性浮腫(HAE). In: 日本免疫不全研究会編: 原発性免疫不全症候群診療の手引き pp.130-135、診断と治療社、東京、2017
- 3) 堀内孝彦、大澤勲、今井優樹、他. 遺伝性血管性浮腫(Hereditary angioedema:HAE)診療ガイドライン 改訂2019年版.補体2020;57(1): 3-22.
- 4) 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*. 2018;141(3):1009-1017.
- 5) Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene *Allergy*.

- 2018;73(2):442-450.
- 6) Dewald G. A missense mutation in the plasminogen gene, within the plasminogen kringle 3 domain, in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;498(1):193-198.
 - 7) 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.* 2019;74(12):2479-2481.
 - 8) Ariano A, D'Apolito M, Bova M, et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy.* 2020;75(11):2989-2992.
 - 9) Bork K, Wulff K, Möhl BS, et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(4):1041-1048.
 - 10) 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.* 2018;73(11):2244-2247.
 - 11) 薬師寺泰匡、橋村知波、堀内孝彦. O-8. Plasminogen 遺伝子に変異を持つ遺伝性血管性浮腫：新たな一家系の報告. 補体 2019;56(1): 44-45.
 - 12) Santacroce R, D'Andrea G, Maffione AB, Margaglione M, d'Apolito M. The Genetics of Hereditary Angioedema: A Review. *J Clin Med.* 2021;10(9):2023.
 - 13) Hashimura C, Kiyohara C, Fukushi JI, et al. Clinical and genetic features of hereditary angioedema with and without C1-inhibitor (C1-INH) deficiency in Japan. *Allergy.* 2021;76(11):3529-3534.
 - 14) Bowen T, Cicardi M, Bork K, et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(1 Suppl 2):S30-S40.
 - 15) Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations. *Allergy.* 2015;70(8):1004-1012.
 - 16) 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). *Allergy.* 2017;72(2):320-324.
 - 17) 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. *Immun Inflamm Dis.* 2017;5(1):29-36.
 - 18) 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.* 2018; 1: 126-138.

第 59 回日本補体学会学術集会開催のご案内

下記の要領で、第 59 回日本補体学会学術集会を大分県別府市で開催いたします。
たくさんの方々のご参加をお待ち申し上げます。



(別府のゆけむりの写真)

1. 会期：

2023 年 8 月 2 5 日 (金)、8 月 2 6 日 (土)

2. 会場：

別府国際コンベンションセンター

〒874-0828 大分県別府市山の手町 12-1 TEL0977-26-7111

3. 集会長：

九州大学別府病院 堀内孝彦

4. 学会事務局：

九州大学別府病院 免疫・血液・代謝内科医局

〒874-0840 大分県別府市鶴見原 4546

TEL：0977-27-1640

5. 参加費：

会員（一般）： 5,000 円

非会員（一般）： 10,000 円

学生、研修医（非学会員を含む）： 無料

懇親会費： 3,000 円

6. 日程（予定）：

2023 年 8 月 2 5 日（金）	12：30～17：45 学術集会
	18：00～20：00 懇親会（新型コロナの状況による）
2023 年 8 月 2 6 日（土）	09：30～17：00 学術集会
	（11：40～12：00 総会）

7. 内容：

特別講演、教育講演、ランチョンセミナー（予定）
一般演題

8. 発表方法：

すべて口頭発表（予定）
一般演題は質疑を含めて 15 分
詳細は講演集にてご案内いたします。

9. 日本補体学会優秀賞ならびに奨励賞：

優秀賞（1 名）：補体または関連する分野で優れた業績を挙げており、かつ本学術集会に演題を応募した学会員を対象とします。候補者は推薦制です。自薦、他薦は問いません。

奨励賞（1 名）：本学術集会にとくに優秀な演題を応募した学会員（原則、大学生・大学院生または 35 歳以下）を選考します。
詳しい応募要項は日本補体学会ホームページをご参照ください。

10. 交通費補助：

学生（発表者）には、交通費を補助します。
演題応募の際に「交通費補助希望」と明記してください。

11. アクセス：別府国際コンベンションセンターのホームページをご参照ください。

最寄駅：JR 別府駅

西口より

■徒歩：約 15～20 分

■車：約 6 分

■バス：亀の井バス：約 5 分

・（系統番号 3・扇山線・扇山団地 行き）→「ビーコンプラザ前」バス停

・（系統番号 3 6・湯布院線（別府ロープウェイ経由）・由布院駅前バスセンター 行き）
→「ビーコンプラザ前」バス停

最寄新幹線駅：・JR 小倉駅（JR 特急ソニック・大分 方面行き：71 分）→JR 別府駅

・JR 博多駅（JR 特急ソニック・大分 方面行き：128 分）→JR 別府駅

最寄空港：大分空港

・（空港特急バス「エアライナー」別府・大分行き：約 40～45 分）→JR 別府駅前バス停
（一部停車しない。その場合は「別府北浜」バス停で下車、徒歩約 5 分で JR 別府駅に到着）

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

一般社団法人日本補体学会入会申込書

日本補体学会 御中

申込日（西暦） 年 月 日

会員種別	一般 ・ 学生	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）

氏名	(姓)	(名)	性別
ふりがな			(いずれかを○で囲む)
漢字			男 ・ 女
生年月日	西暦	年 月 日生	() 歳

所属機関	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	

●郵便物送付先……所属先と異なる場合のみご記入下さい。

送付先	名称	
	部署名	
	所在地	
	Tel/Fax	
	職名	
	送付先	自 宅 ・ その他

..... 事務局記入欄

入会日	会員番号	年会費納入日	会員番号通知
年 月 日		□済 (年 月 日)	□済 (年 月 日 発送)

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

定 款

一般社団法人日本補体学会

平成26年8月18日作成
令和4年8月20日改定

一般社団法人日本補体学会 定款

第1章 総則

(名称)

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

(主たる事務所等)

第2条 学会は、主たる事務所を大阪市に置く。

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

(目的)

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

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

(公告)

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

(機関の設置)

第5条 学会は、理事会及び監事を置く。

第2章 会員

(種別)

第6条 学会の会員は、次の4種とする。

- 2 正会員をもって一般社団法人及び一般財団法人に関する法律（以下「一般法人法」という。）上の社員とする。
 - (1) 正会員 学会の目的に賛同して入会した個人又は団体
 - (2) 学生会員 学会の目的に賛同して入会した学生
 - (3) 賛助会員 学会の事業を賛助するため入会した個人又は団体
 - (4) 名誉会員 学会に功労のあった者又は学識経験者で理事2名以上に推薦され、理事会で選考の上、社員総会において承認された者

(入会)

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

(入会金及び会費)

- 第8条 正会員は、社員総会において別に定める入会金及び会費を納入しなければならない。
- 2 学生会員は、社員総会において別に定める会費を納入しなければならない。
 - 3 賛助会員は、社員総会において別に定める賛助会費を納入しなければならない。
 - 4 特別の費用を要するときは、社員総会の議決を経て臨時会費を徴収することができる。

(任意退会)

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

(除名)

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

- (1) この定款その他の規則に違反したとき
 - (2) 学会の名誉を傷つけ、又は目的に反する行為をしたとき
 - (3) その他の除名すべき正当な事由があるとき
- 2 社員総会で除名したときは、除名した会員にその旨を通知しなければならない。

(会員資格の喪失)

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

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

(会員資格喪失に伴う権利及び義務)

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

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

第3章 社員総会

(種類)

第13条 学会の社員総会は、定時社員総会及び臨時社員総会の2種とする。

(構成)

第14条 社員総会は、正会員をもって構成する。

2 社員総会における議決権は、正会員1名につき1個とする。

(権限)

第15条 社員総会は、次の事項を議決する。

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

(10) 理事会において社員総会に付議した事項

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

(開催)

第16条 定時社員総会は、毎年1回、毎事業年度終了後3か月以内に開催する。

2 臨時社員総会は、次に掲げるときに開催する。

(1) 理事から請求があったとき

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

(3) 監事から総会の目的である事項を示して請求があったとき

(招集等)

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

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

(1) 総会の日時及び場所

(2) 付議すべき事項

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

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

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

(議長)

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

(定足数)

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

(議決)

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

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

- (1) 会員の除名
- (2) 監事の解任
- (3) 定款の変更
- (4) 解散
- (5) 公益目的事業を行うために不可欠な特定の財産の処分
- (6) その他法令で定めた事項

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

(書面表決等)

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

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

(議決及び報告の省略)

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

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

(議事録)

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

2 議長及び出席した理事は、前項の議事録に署名又は記名押印する。

第4章 役員等

(役員)

第24条 学会に、次の役員をおく。

(1) 理事 3名以上

(2) 監事 1名以上

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

(選任等)

第25条 理事及び監事は、社員総会によって選任する。

2 会長及び副会長は、理事会の議決によって理事の中から定める。

3 監事は、学会の理事もしくは使用人を兼ねることができない。

4 理事のうち、理事のいずれかの1名とその配偶者又は3親等内の親族その他特別の関係にある者の合計数は、理事の総数の3分の1を超えてはならない。監事についても同様とする。

5 他の同一団体（公益法人を除く。）の理事又は使用人である者その他これに準ずる相互に密接な関係にある者である理事の合計数は、理事の総数の3分の1を超えてはならない。監事についても同様とする。

(理事の職務権限)

第26条 会長は学会を代表し、その業務を執行する。

2 副会長は、会長を補佐する。

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

(監事の職務権限)

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

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

(役員の任期)

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

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

(解任)

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

(報酬等)

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

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

(取引の制限)

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

- (1) 自己又は第三者のためにする学会の事業の部類に属する取引
- (2) 自己又は第三者のためにする学会との取引
- (3) 学会がその理事の債務を保証することその他理事以外の者との間における学会とその理事との利益が相反する取引

- 2 前項の取引をした理事は、その取引の重要な事実を遅滞なく理事会に報告しなければならない。

(責任の免除)

第32条 学会は、役員一般の一般法人法第111条第1項の賠償責任について、法令に定める要件に該当する場合には、理事会の議決によって、賠償責任額から法令に定める最低責任限度額を控除して得た額を限度として免除することができる。

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

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

第5章 理事会

(構成)

第33条 理事会は、すべての理事をもって構成する。

(権限)

第34条 理事会は、この定款に別に定めるもののほか、次の職務を行う。

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

(種類及び開催)

第35条 理事会は、通常理事会と臨時理事会の2種とする。

- 2 通常理事会は、毎事業年度内に2回以上開催する。
- 3 臨時理事会は、次の各号の一に該当する場合に開催する。
 - (1) 会長が必要と定めたとき
 - (2) 会長以外の理事から会議の目的である事項を記載した書面をもって会長に招集の請求があったとき
 - (3) 前号の請求があった日から5日以内に、その請求があった日から2週間以内の日を理事会の日とする理事会の招集通知が発せられない場合において、その請求をした

理事が招集したとき

(4) 監事が必要と認めて会長に招集の請求があったとき

(5) 前号の請求があった日から5日以内に、その請求があった日から2週間以内の日を理事会の日とする理事会の招集の通知が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、総正会員の半数以上であって、総正会員の議決権の3分の2以上に当たる多数をもって変更することができる。

(解散)

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

(残余財産の帰属等)

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

第9章 委員会

(委員会)

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

2 委員会の委員は、正会員及び学識経験者のうちから理事会が選任する。

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

第 10 章 事務局

(設置等)

第 58 条 学会の事務を処理するため、事務局を設置する。

2 事務局には、事務局長及び所要の職員を置く。

3 事務局長及び重要な職員は、会長が理事会の承認を得て任免する。

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

第 11 条 情報公開及び個人情報の保護

(情報公開)

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

2 情報公開に関する必要な事項は、理事会の議決により別に定めるものとする。

(個人情報の保護)

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

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

第 12 章 附則

(委任)

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

(最初の事業年度)

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

(設立時役員)

第 63 条 学会の役員は次のとおりである。

設立時	理事	若宮	伸隆
設立時	理事	堀内	孝彦
設立時	理事	大澤	勲

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

(設立時社員の氏名及び住所)

第64条 設立時社員の氏名又は名称及び住所は、次のとおりである。

設立時社員	住所	
	氏名	若宮 伸隆
	住所	
	氏名	井上 徳光

(法令の準拠)

第65条 本定款に定めのない事項は、すべて一般法人法その他の法令に従う。

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

平成26年8月18日

設立時社員	住所	
	氏名	若宮 伸隆
	住所	
	氏名	井上 徳光

上記設立時社員の定款作成代理人 司法書士 増田正子

一般社団法人日本補体学会 細則

第1章 総則

(目的)

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

第2章 会員

(入会)

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

2 会員の資格は、細則第5条に定める会費の入金が確認された日に発効する。

(学生会員)

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

(名誉会員)

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

第3章 会費

(会費金額)

第5条 会員の会費金額は次の通りとする。なお、会費は前納制とする。

会費年額

正会員 5,000円

学生会員 3,000円

(賛助会員会費)

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

第4章 役員

(構成)

第7条 本会に次の役員をおく。

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

(選挙)

第8条 役員の選出は次の規定に従って行う。

- (1) 選挙事務は事務局において行う。
- (2) 理事の選挙にあたり、理事候補者名簿を作成する。
- (3) 事務局は理事候補者名簿および投票用紙を、正会員に総会開催2ヶ月前までに郵送し、会員はそれにもとづき、所定の日時までに6名連記で投票を行う。
- (4) 開票には、少なくとも監事1名の立会いを必要とする。監事は、開票結果にもとづいて、得票数の上位者から理事と次点者1名を定め、理事会および総会に報告する。理事候補者が12名以下の場合、最低得票数は10票以上とする。
- (5) 次点者は理事会に欠員が生じた場合に、その任に当たる。

(理事候補者選出)

第9条 理事候補者は、以下の手続きにより選出する。

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

(会長及び副会長の選任)

第10条 会長および副会長は、以下の手続きにより選出する。

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

(監事候補者の選出)

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

第5章 委員会の設置

(組織)

第12条 委員会は委員長、委員をもって組織する。

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

3 委員長は理事から選出し、理事会で承認する。

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

(任期)

第13条 委員長と委員の任期は2年とする。ただし、再任を妨げない。

第6章 学術集会

(年次大会)

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

2 大会開催候補地及び集会長候補者の選定は理事会で行う。

3 大会の運営費にあてるため、参加費を徴収することができる。

4 名誉会員および学生・研修医の参加費は無料とする。

第7章 細則の変更

(改廃)

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

(補足)

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

第 8 章 附則

第 17 条 本細則は平成 26 年 9 月 3 日よりこれを実施する。

本細則は理事会で改定し、平成 27 年 8 月 1 日よりこれを実施する。

本細則は理事会で改定し、平成 28 年 4 月 1 日よりこれを実施する。

本細則は理事会で改定し、平成 28 年 9 月 5 日よりこれを実施する。

本細則は理事会で改定し、平成 29 年 3 月 2 日よりこれを実施する。

本細則は理事会で改定し、令和 3 年 1 月 5 日よりこれを実施する。

本細則は理事会で改定し、令和 4 年 8 月 20 日よりこれを実施する。

日本補体学会学会誌 論文投稿規定

1) 論文内容について

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

2) 投稿資格について

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

3) 著作権の保護について

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

4) 倫理的配慮とプライバシーの保護、動物実験についての配慮

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

5) 論文査読について

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

6) 論文の採択

投稿論文の採否は編集委員によって決定する。

7) 論文の様式

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

8) 原稿の長さ

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

9) 原稿の書式

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

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年間に於いて以下の第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어링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
株式会社日本臨牀社
ノバルティスファーマ株式会社

一般社団法人日本補体学会役員

会 長	井上 徳光
副 会 長	堀内 孝彦
副 会 長	水野 正司
事務局長	関根 英治

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

監 事	宮川 周士
	若宮 伸隆

集 会 長	堀内 孝彦
次期集会長	西村 純一

今年は Covid-19 のパンデミックに加え、ロシアのウクライナ侵攻、エネルギー危機、円安、物価高と厳しい年だった様に思います。しかし、夏には北の大地、酪農学園大学 大谷克城 会長の下、素晴らしいホールでの学会学術集会が盛大に行われました。私自身は、業務の関係で日帰りの北海道とはなりましたが、それでも有意義な時間を過ごす事が出来ました。

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に赤津も加えていただきました。足を引っ張ってばかりではありますが、何とか第2号の発刊に辿り着けました。水野委員長、今井委員にご指導いただきながらこれからもより良い雑誌にしていきたいと考えております。

補体の立ち位置も分子標的治療薬の臨床応用で大きく様変わりしてきています。基礎・臨床を含め、今後ますます注目度が上がるものと思っています。その様な世の動きの中でしっかりと情報発信していければと思っています。これからも原稿依頼等をお願いさせていただく事が多いかと思います。その節はどうかよろしくお願い申し上げます。

第59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
地域医療教育学分野

赤津裕康

補体 第59巻 第2号 (2022)

令和4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. 59, 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

株式会社JMS

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

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

非典型溶血性尿毒症症候群

血栓性微血管症

aHUSは、補体制御異常によるTMAです

aHUS患者さんの予後改善には 早期診断及び治療が重要です

補体制御異常によるaHUSでは、
持続性の制御不能な補体の活性化が起こり、
継続的に血管内皮細胞が損傷します
その結果、進行性の臓器障害が生じることから、
死亡のリスクが高まる可能性があります^{1,2}

aHUS: atypical hemolytic uremic syndrome TMA: thrombotic microangiopathy

1. Legendre CM, et al. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2169-2181.

〔利益相反：本試験はAlexion Pharmaceuticals, Inc. の支援によって実施された。〕

2. Norris M, et al. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(11):622-633.

〔文献請求先及び問い合わせ先〕

アレクシオンファーマ合同会社

〒108-0023 東京都港区芝浦3丁目1番1号 田町ステーションタワーN

フリーダイヤル: 0120-577-657

受付時間: 9:00~18:00(土、日、祝日及び当社休業日を除く)

ALEXION[®]
AstraZeneca Rare Disease

2022年1月改訂

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。

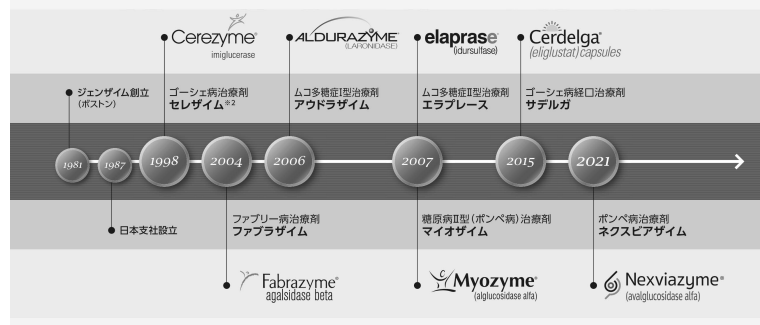
イノベーションを推進することで、治療法が確立されていない疾患にも
積極的に取り組み、新薬をより多くの患者さんにお届けします。

 **NOVARTIS**

ノバルティス ファーマ株式会社

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

サノフィジェンザイムは、今後も
スペシャルティケアのリーダーとして、
患者さんとそのご家族に
希望をお届けしていきます。



ジェンザイム^{※1}として始まり30余年、
希少疾患の患者さんと共に これからも。

※1：現・サノフィジェンザイムビジネスユニット ※2：セレザイム静注用400単位は2011年販売開始

2021年11月作成
MAT-JP-2110484-1.0

サノフィ株式会社 SANOFI GENZYME

選択肢をつくる。
希望をつくる。

なんでも選べるこの時代に、
まだ選択肢が足りない世界があります。
そこでは、たったひとつの選択肢が生まれることが、
たくさんの希望につながります。
だから、田辺三菱製薬はつくります。

病と向き合うすべての人に、希望ある選択肢を。

この国でいちばん長く培ってきた
薬づくりの力を生かして、
さまざまな分野で、挑みつけていきます。
そこに待っている人がいるかぎり。



田辺三菱製薬
<https://www.mt-pharma.co.jp/>

MITSUBISHI
CHEMICAL
GROUP



医療に進化を 患者さんにより良い人生を
医療の最前線で力を尽くす人々と、世界のパートナーとともに
テルモは100年の品質と技術を基盤に、患者さんのかけがえのない人生を支えていく。

さあ、ともに医療の未来へ

TERUMO

テルモ株式会社
www.terumo.co.jp



テルモは世界160以上の国や地域の医療を支えています。

CAPD 接続システム
ZERO SYSTEM

使いやすさとは何か？を追求し、
CAPDの原点に帰り、手動式の良さを見直しました。

接続チューブ

安全・安心機構 セプタムの採用により流路のクローズド化を実現

- セプタムのスリットを押し広げながら流路を確認し、セプタムとコネクタの2箇所で気密を確保。
- コネクタの接続を解除するとセプタムが自動的に閉鎖となるため、チューブクランプ閉め忘れによる液漏れも防止。

簡単操作

- コネクタを90度回転させるだけで簡単に接続でき、クリック感で接続完了の確認が可能。

APD回路

- セプタム採用
- クランプ操作の簡略化
- コネクタの色を変えて識別化



※このほかにも ZEROSYSTEM の関連製品として多数の規格を取り揃えています。



製造販売業者
株式会社 ジェイエムエス <http://www.jms.cc/>
お問い合せ先 東京本社 TEL 03-6404-0602
〒140-0013 東京都品川区南大井1丁目13番5号 新南大井ビル



販売名：JMS CAPD接続チューブ
販売名：APD回路 PD-Mini
販売名：CAPDバッグフリー交換セット
販売名：ペリセート360N腹膜透析液

医療機器承認番号：21600BZZ00352000
医療機器承認番号：21000BZZ00218000
医療機器承認番号：20100BZZ00880000
承認番号：22100AMX00523000

まだないくすりを
創るしごと。

明日は変えられる。



アステラス製薬株式会社

www.astellas.com/jp/



選択的C5a受容体拮抗薬

タブネオス®カプセル10mg

アバコパンカプセル TAVNEOS® Capsules 10mg

処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

薬価基準収載

新発売

効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む注意事項等情報等に
つきましては電子化された添付文書をご参照ください。

製造販売元 **キッセイ薬品工業株式会社**
松本市芳野19番48号
<https://www.kissei.co.jp>

文献請求先および問い合わせ先
〈文献請求先〉くすり相談センター
東京都文京区小石川3丁目1番3号 TEL 0120-075-168（タブネオス専用）
〈販売情報提供活動問い合わせ先〉0120-115-737

TV015-02
2022年5月作成



// より良い明日へ

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

バイエル薬品株式会社 <https://pharma.bayer.jp>

Science for a better life

私たちがつくっている薬の多くは、ふだん接することはあまりない。
けれどその薬があることで守られているふつうの暮らしが、きっとある。
病気になってしまったとき、ちゃんと治療法があること。
それはこの世界になくてはならない希望。
当たり前の日々を守り抜くために、今日も新たなイノベーションを。

なんでもない1日を守れ。

創造で、想像を超える。



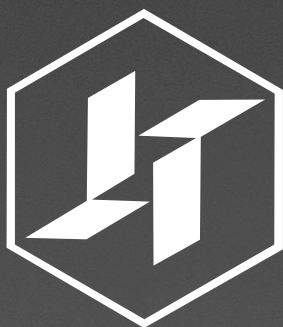
中外製薬

Roche ロシュグループ



Chugai Innovation Lab

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>

