

第 59 回日本補体学会学術集会の演題発表について重要なお知らせ

早速ですが、下記演題について発表日時の変更がありますので、お知らせをいたします。

宮本 勝一先生 「抗 C5 抗体製剤を導入した視神経脊髄炎の 2 症例」

変更前 8/25 (金) セッション B (演題番号 B-3) 16:35~16:50

⇒ 変更後 8/26 (土) セッション E (演題番号 E-1) 15:35~15:50

宮本先生のご発表は、セッション E の最初の演題 (E-1) になります。

従いまして、抄録集にすでに記載の (E-1~E4) はひとつずつ後ろにずれて (E-2~E-5) となります。

奨励賞の表彰、閉会の辞の開始は、16:35⇒16:50 予定となります。

訂正した **Program at a glance** を同封しております。

皆様にはご迷惑をおかけしまして申し訳ありません。どうかよろしくお願い申し上げます。

令和 5 年 8 月 7 日

第 59 回日本補体学会学術集会集会長

堀内孝彦

Program at a glance

2023年8月25日(金) 11:30 開場 別府国際コンベンションセンター 3F 国際会議室

| 演題番号 | 時間 | 発表者 | 演題 | 座長 |
|---|-------------|--------------------|---|----------------|
| プレオープニング・ ランチョンセミナー (共催 ノバルティスファーマ株式会社) | 12:00-13:00 | 鈴木 祐介 | IgA 腎症の原因解明と臨床応用 | 要 伸也 |
| 開会の辞 | 13:05-13:10 | 堀内 孝彦 | 開会の挨拶 | |
| 追悼講演 | 13:10-13:25 | 塚本 浩 | Volanakis教授の思い出 | 木下 タロウ |
| セッションA (補体価の変動しうる病態) | 13:25 | 綾野 雅宏 | 全身性エリテマトーデスにおける血清補体蛋白の経時的変化 | 高橋 令子 小野 伸之 |
| | 13:40 | 八木 正典 | COVID-19 mRNA ワクチン開発の軌跡 | |
| | 13:55 | 柏戸 佑介 | 全身性エリテマトーデスの mRNA ワクチン接種前後における血清補体蛋白の解析 | |
| | 14:10 | 辻本 弘 | 妊産婦における補体タンパク質濃度の測定とその推移についての検討 | |
| break | 14:25-14:30 | | | |
| 教育講演シリーズ (HAE) (共催 武田薬品工業株式会社) | 14:30 | 宮田 敏行 | 遺伝性血管性浮腫の病態解析・発症機序 | 大澤 勲 |
| | 15:00 | 本田 大介 | HAE における治療目標の変遷とその意義の再認識 | |
| | 15:30 | 堀内 孝彦 | 遺伝性血管性浮腫(Hereditary angioedema: HAE) 診療ガイドライン改訂 2023 年版 | |
| break | 16:00-16:05 | | | |
| セッションB (腎疾患) | 16:05 | 小島 糾 | 補体欠損症に糸球体腎炎を合併した2症例 | 関根 英治 赤津 裕康 |
| | 16:20 | 金子 仁彦 | 抗 MOG 抗体関連疾患における髄液補体活性化の解析 | |
| break | 16:35-17:00 | | | |
| 特別講演 | 17:00-18:00 | 磯部 紀子 | 神経免疫疾患における補体の役割 | 堀内 孝彦 |
| 懇親会 | 18:15-20:00 | 同センター 2F レセプションホール | | |

2023年8月26日(土) 8:30 開場 別府国際コンベンションセンター 3F 国際会議室

| 演題番号 | 時間 | 発表者 | 演題 | 座長 |
|-------------------------------|-------------|----------------|--|----------------|
| セッションC (HAE) | 9:00 | 宮田 敏行 | HAE と C1 インヒビターに関連した血栓症に関する文献的考察 | 塚本 浩 今井 優樹 |
| | 9:15 | 本田 大介 | 遺伝性血管性浮腫の急性発作時における FDP/D-dimer 比 | |
| | 9:30 | 松浦 幸 | 反復する腹痛を認め、新規の変異を確認した、遺伝性血管性浮腫の一例 | |
| | 9:45 | 柴富 和貴 | 腹痛の鑑別診断に苦慮した HAE の姉妹例 | |
| | 10:00 | 三苫 弘喜 | 頻回な発作を呈する遺伝性血管性浮腫症例における長期的な発作抑制治療 | |
| | 10:15 | 中山 剛志 | 低用量ビル服用後に腹痛発作を繰り返した遺伝性血管性浮腫の一例 | |
| | 10:30 | 薬師寺 泰匡 | 本邦における HAE-PLG の実態 | |
| break | 10:45-10:50 | | | |
| 総会・優秀賞表彰 | 10:50-11:50 | | | 井上 徳光 |
| ランチョンセミナー (共催 サノフィ株式会社) | 12:00-13:00 | Michael Storek | The discovery and development of sutimlimab, first-in-class complement C1s inhibitor | 西村 純一 |
| | | 植田 康敬 | 寒冷凝集素症治療における抗 C1s 抗体療法の実際 | |
| break | 13:00-13:10 | | | |
| セッションD (基礎研究) | 13:10 | 金田 誠正 | コイ血清中の溶血反応阻害タンパク質の精製と同定 | 大谷 克城 中尾 実樹 |
| | 13:25 | 今井 優樹 | 公開データベースを用いたヒト頭頸部癌におけるC5aR を介した制御性 T 細胞の制御メカニズムの解析 | |
| | 13:40 | 物江 洋人 | MASP-1欠損MRL/lprマウスではループス様腎炎による腎機能障害の発症が遅延し、生存期間が延長する | |
| | 13:55 | 金 恒秀 | factor H点変異マウスにおける補体副経路依存性臓器障害へのMASP3欠損の影響 | |
| break | 14:10-14:15 | | | |
| シンポジウム (新しい補体疾患と 抗補体薬の可能性) | 14:15 | 奥 健志 | 抗C1q抗体と周産期の組織剪定異常・流産と自閉症について | 井上 徳光 水野 正司 |
| | 14:40 | 日和 良介 | ANCA 関連血管炎の病態における補体の役割と、C5a 阻害薬の有効性 | |
| | 15:05 | 西村 純一 | 溶血性貧血の新規抗補体薬 | |
| break | 15:30-15:35 | | | |
| セッションE (新規治療薬) | 15:35 | 宮本 勝一 | 抗 C5 抗体製剤を導入した視神経脊髄炎の 2 症例 | 村上 良子 若宮 伸隆 |
| | 15:50 | 植田 康敬 | Oral complement factor B inhibitor iptacopan monotherapy improves hemoglobin to normal /near-normal levels in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients naive to complement inhibitors: Phase III APPOINT-PNH Trial | |
| | 16:05 | 植田 康敬 | Oral iptacopan monotherapy has superior efficacy to anti-C5 therapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and residual anemia: Results from the Phase III APPLY-PNH Study | |
| | 16:20 | 田中 宏昌 | 好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎患者における補体異常 | |
| | 16:35 | 西村 純一 | 発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)に対するクロバリマブ長期投与: COMPOSER 試験非盲検継続投与の結果 | |
| 奨励賞表彰 閉会の辞 | 16:50 | | | 井上 徳光 堀内 孝彦 |

注) 諸事情により変更の可能性があります。

第59回日本補体学会学術集会の開催によせて

第59回日本補体学会学術集会集会長

堀内孝彦

地方独立行政法人福岡市立病院機構

副理事長／福岡市民病院院長

この度、令和5年8月25日（金）26日（土）に大分県別府市の別府国際コンベンションセンターにて第59回日本補体学会学術集会を開催させていただくことになりました。

3年余りの長きにわたって猛威を振るった新型コロナウイルス感染症（COVID-19）も令和5年5月8日には、感染症法上の「2類相当」から「5類」に引き下げられました。少しずつではありますが、日常生活はもちろのこと学会や研究活動も元に戻りつつあります。今回の学術集会では3年ぶりに現地開催を原則と致しました。海外を除くすべての国内の演者の方には会場でご発表いただきます。多くの皆さんに直接会場にお運びいただき、「Face-to-Face」で議論していただくことを切望しております。COVID-19の第9波の兆しもないわけではありませんが、現地開催、懇親会開催にはこだわりたいと思います。

しかしどうしても会場にお越しになれない方には、Zoom配信での参加も可能にしております。次の世代を担う学生・研修医（非会員を含む）の参加費は今回の学術集会では無料と致しました。

本学術集会のテーマは「いま補体がおもしろい～その多面性と可能性」と致しました。補体は生体の恒常性を保つための「多面的」な働きがあります。感染防御はもちろんのこと、凝固・線溶系、接触系、発生や器官形成に関わり、過剰に活性化が起きれば炎症や浮腫などの病態を惹き起こします。2007年、抗補体薬ではfirst-in-classのエクリズマブが登場し、さらにアバコパン、スチムリマブと抗補体薬が承認されるにいたって、補体をめぐる状況は大きく変化しました。加えて言えば、C1インヒビター欠損で生じる遺伝性血管性浮腫への多様な作用機序の治療薬が次々に実用化されてきています。補体の「多面性」が改めて明らかになり、補体を制御することによる「可能性」が広がってきています。120年以上前に発見され知見が出尽くして古いと思われていた補体の研究は、いままさに新しい、そしておもしろい時代を迎えました。

本学術集会では、特別講演、教育講演シリーズ、ランチョンセミナー、シンポジウムを予定しており、抗補体薬で制御される病態、疾患をできるだけ網羅できる企画にしています。2日間ご参加いただければ、「補体のおもしろさ」を実感していただけると確信しています。一般演題では、最近の診断と治療の進歩が著しい遺伝性血管性浮腫に関連したご発表が目立ちますが、その他にも抗補体薬、腎疾患、自己免疫疾患、COVID-19に関連した臨床研究、魚やマウスを使った基礎研究など、多彩な演題をいただいております。

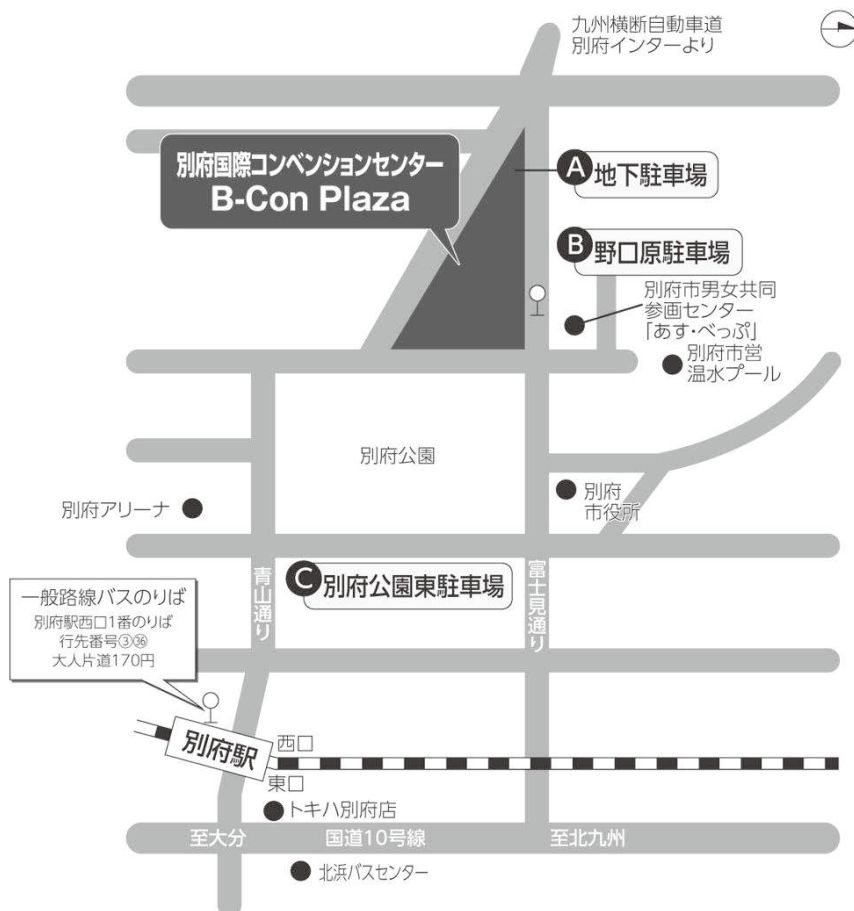
最後に、本学術集会の開催に当たり、共催セミナーや広告、展示などご協力をいただきました企業の皆様方には、この場をお借りしてお礼を申し上げます。日本有数の温泉地、湯けむりたなびく別府の地で、皆様とじかにお会いし、ホットな討論を交わせることを楽しみにしております。

第 59 回日本補体学会学術集会 参加案内

- 会 場** 別府国際コンベンションセンター B-Con Plaza
3F 国際会議室
<https://www.b-conplaza.jp/>
〒874-0828 大分県別府市山の手町 12-1
TEL : 0977-26-7111
- 事務局** 九州大学病院別府病院 免疫・血液・代謝内科医局
horiuichi.takahiko.191@m.kyushu-u.ac.jp
TEL : 0977-27-1640
- 受 付** 3F 国際会議室前
1 日目 : 8 月 25 日 (金) 9 : 30 ~ 17 : 00
2 日目 : 8 月 26 日 (土) 8 : 30 ~ 15 : 00
- 参加費**
- | | |
|--------|----------|
| 会 員 | 5,000 円 |
| 非 会 員 | 10,000 円 |
| 学生・研修医 | 無料 |
| 懇親会費 | 3,000 円 |
- 発表方法**
- ・全て口頭発表、PC プレゼンテーションで行います。
 - ・一般演題は発表 10 分、討論 5 分です。
 - ・演者はセッション開始 30 分前までに、PC 受付・試写をお済ませください。PC 受付は会場内のため、セッション中は受付できません。ブレイク、開演前の時間に受付をお願いいたします。
 - ・Zoom 配信対応のため、データ持込 (USB メモリ) にてお願いいたします。
 - ・発表データのファイル名は〔演題番号+氏名〕としてください。
 - ・会場には PC (OS : Windows 10 : PowerPoint 2019) を準備いたします。
 - ・メディアを介したウイルス感染の事例がありますので、最新のウイルス駆除 ソフトでチェックしてください。
 - ・発表者ツールのご使用はできませんので予めご了承ください。
 - ・スライドには COI の開示を掲載してください。
- 詳細は日本補体学会ホームページの以下のサイトを参考にしてください。
- <http://square.umin.ac.jp/compl/about/index.html#teikan>

- 理事会 8月25日(金) 10:00~11:30 (3F 小会議室 31)
(会場は受付にてご案内いたします)
- 総会 8月26日(土) 10:50~11:50 (3F 国際会議室:学会場)
- 懇親会 8月25日(金) 18:15~20:00 (2F レセプションホール)
- 優秀賞 第59回日本補体学会学術集会に応募された演題発表者の中から、原則1名を「優秀賞」として選考し顕彰します。優秀賞受賞者には、賞状と副賞(10万円:複数の場合は折半)を賞与します。総会の中で表彰式を行います。
- 奨励賞 第59回日本補体学会学術集会に応募された学生(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、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。閉会の辞の前に表彰式を行います。
- 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」と明記いただいた方が対象です。なお明記いただかずに演題登録された方で、補助を希望される方は、開催前日までに上記の事務局までご連絡ください。

交通のご案内



| 駐車場名称 | | 収容台数 | 駐車料金 |
|-------|---------------|------|------------------------|
| A | ビーコンプラザ地下駐車場 | 58台 | 有料(1時間無料 以後1時間につき100円) |
| B | ビーコンプラザ野口原駐車場 | 138台 | 無料 |
| C | 別府公園東駐車場 | 360台 | 無料 |

| JRをご利用の方 | お車でお越しの方 |
|--|---------------------------------|
| JR日豊本線別府駅より ●徒歩 15分 ●路線バス 運賃 170円/約5分 JR別府駅西口→ビーコンプラザ前 (路線バスお問合せ: 亀の井バス(株) TEL0977-23-0141) [JR別府駅西口1番のりば] 行先番号③または行先番号⑥ ●タクシー 約5分 | 大分自動車道 (別府インターより) ●車で約10分 |

会場へのアクセス

飛行機

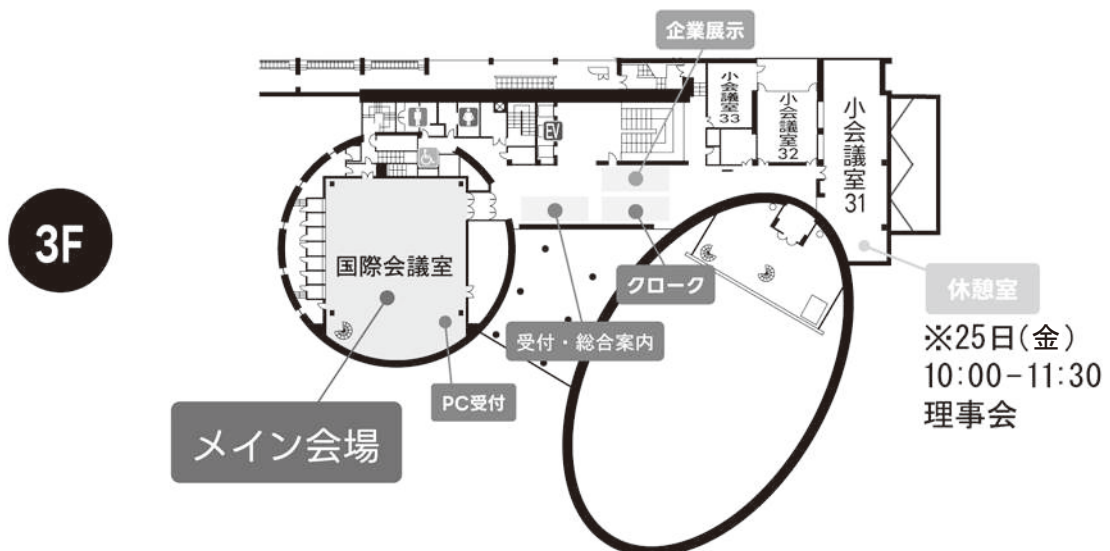
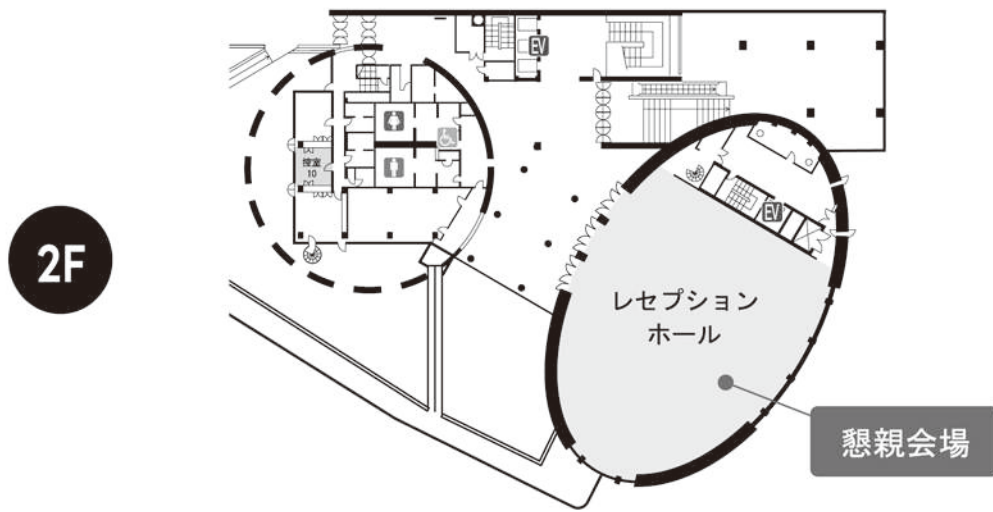
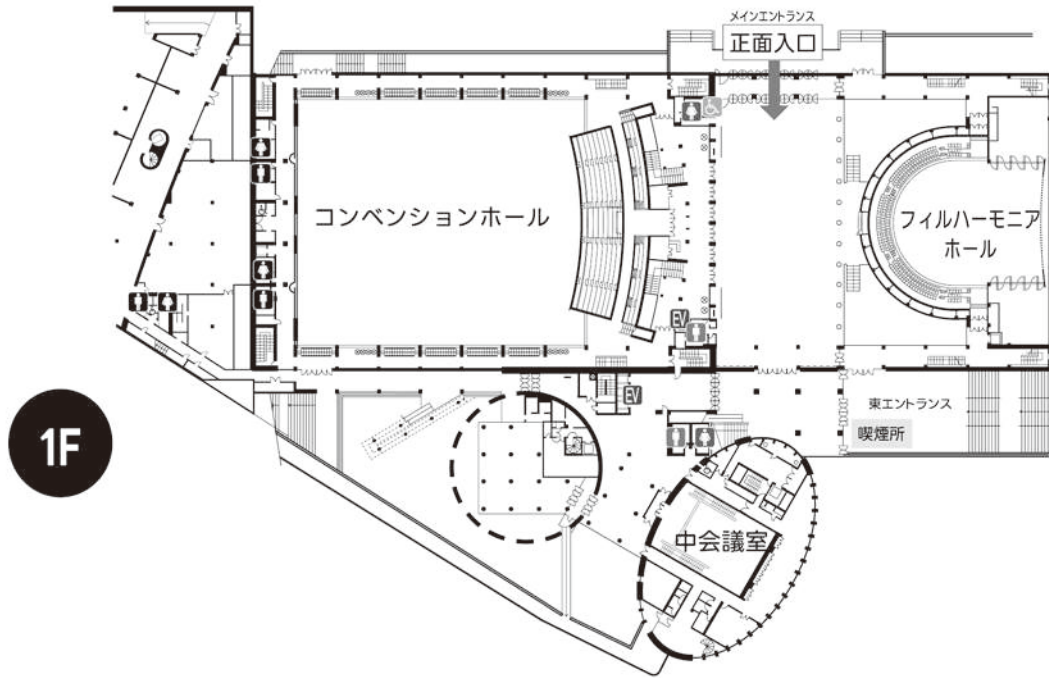
| | | | |
|-----|--|-----------|------|
| 羽田 |  ANA・JAL・SNA | 1 時間 45 分 | 大分空港 |
| 成田 |  JJP | 2 時間 | |
| 中部 |  IBEX | 1 時間 15 分 | |
| 伊丹 |  ANA・JAL・IBEX | 1 時間 5 分 | |
| 関西 |  JJP (運休) | 1 時間 5 分 | |
| ソウル |  KAL・TWB | 1 時間 40 分 | |

空港バス（エアライナー）

| 【大分空港⇒別府】 | |
|-----------|--|
| バス乗り場 | 【1番乗り場】 大分・別府 【2番乗り場】 別府・大分、別府駅前 |
| 下車場所 | 【別府・大分行き】 別府北浜で下車 【別府駅前行き】 別府駅前で下車（※運休することがあります。） |
| 時間・運賃 | 【時間】 約45分 【運賃】 片道: 1,550円 2枚券: 2,600円 4枚券: 4,200円 |

| 【別府⇒大分空港】 | |
|--------------------------------------|--|
| バス乗り場 「別府北浜バス停」: トキハ別府前のバス停でご乗車ください。 | |

会場のご案内



Proceedings of the 59th Japanese Complement Symposium
(2023)



会 期：2023年8月25日（金）・26日（土）
会 場：別府国際コンベンションセンター B-Con Plaza
〒874-0828 大分県別府市山の手町12-1
集 会 長：福岡市立病院機構 福岡市民病院 院長
堀内 孝彦
運営事務局：九州大学病院別府病院 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
E-mail：horiuchi.takahiko.191@m.kyushu-u.ac.jp

Program at a glance

2023年8月25日(金) 11:30 開場 別府国際コンベンションセンター 3F 国際会議室

| 演題番号 | 時間 | 発表者 | 演題 | 座長 |
|---|-------------|--------------------|--|----------------|
| プレオープニング・ランチョンセミナー (共催 ノバルティスファーマ株式会社) | 12:00-13:00 | 鈴木 祐介 | IgA 腎症の病因解明と臨床応用 | 要 伸也 |
| 開会の辞 | 13:05-13:10 | 堀内 孝彦 | 開会の挨拶 | |
| 追悼講演 | 13:10-13:25 | 塚本 浩 | Volanakis教授の思い出 | 木下 タロウ |
| セッションA (補体価の変動しうる病態) | 13:25 | 綾野 雅宏 | 全身性エリテマトーデスにおける血清補体蛋白の経時的变化 | 高橋 令子 小野 伸之 |
| | 13:40 | 八木 正典 | COVID-19 mRNA ワクチン開発の軌跡 | |
| | 13:55 | 柏戸 佑介 | 全身性エリテマトーデスの mRNA ワクチン接種前後における血清補体蛋白の解析 | |
| | 14:10 | 辻本 弘 | 妊産婦における補体タンパク質濃度の測定とその推移についての検討 | |
| break | 14:25-14:30 | | | |
| 教育講演シリーズ「HAE」 (共催 武田薬品工業株式会社) | 14:30 | 宮田 敏行 | 遺伝性血管性浮腫の病態解析・発症機序 | 大澤 勲 |
| | 15:00 | 本田 大介 | HAE における治療目標の変遷とその意義の再認識 | |
| | 15:30 | 堀内 孝彦 | 遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema: HAE) 診療ガイドライン改訂 2023 年版 | |
| break | 16:00-16:05 | | | |
| セッションB (神経疾患・腎疾患) | 16:05 | 小島 糾 | 補体欠損症に糸球体腎炎を合併した2症例 | 関根 英治 赤津 裕康 |
| | 16:20 | 金子 仁彦 | 抗 MOG 抗体関連疾患における髄液補体活性化の解析 | |
| | 16:35 | 宮本 勝一 | 抗 C5 抗体製剤を導入した視神経脊髄炎の 2 症例 | |
| break | 16:50-17:00 | | | |
| 特別講演 | 17:00-18:00 | 磯部 紀子 | 神経免疫疾患における補体の役割 | 堀内 孝彦 |
| 懇親会 | 18:15-20:00 | 同センター 2F レセプションホール | | |

2023年8月26日(土) 8:30 開場 別府国際コンベンションセンター 3F 国際会議室

| 演題番号 | 時間 | 発表者 | 演題 | 座長 |
|----------------------------|-------------|----------------|--|----------------|
| セッションC (HAE) | 9:00 | 宮田 敏行 | HAE と C1 インヒビターに関連した血栓症に関する文献的考察 | 塚本 浩 今井 優樹 |
| | 9:15 | 本田 大介 | 遺伝性血管性浮腫の急性発作時における FDP/D-dimer 比 | |
| | 9:30 | 松浦 幸 | 反復する腹痛を認め、新規の変異を確認した、遺伝性血管性浮腫の一例 | |
| | 9:45 | 柴富 和貴 | 腹痛の鑑別診断に苦慮した HAE の姉妹例 | |
| | 10:00 | 三苫 弘喜 | 頻回な発作を呈する遺伝性血管性浮腫症例における長期的な発作抑制治療 | |
| | 10:15 | 中山 剛志 | 低用量ピル服用後に腹痛発作を繰り返した遺伝性血管性浮腫の一例 | |
| | 10:30 | 薬師寺 泰匡 | 本邦における HAE-PLG の実態 | |
| break | 10:45-10:50 | | | |
| 総会・優秀賞表彰 | 10:50-11:50 | | | 井上 徳光 |
| ランチョンセミナー (共催 サノフィ株式会社) | 12:00-13:00 | Michael Storek | The discovery and development of sutimlimab, first-in-class complement C1s inhibitor | 西村 純一 |
| | | 植田 康敬 | 寒冷凝集素症治療における抗 C1s 抗体療法の実際 | |
| break | 13:00-13:10 | | | |
| セッションD (基礎研究) | 13:10 | 金田 誠正 | コイ血清中の溶血反応阻害タンパク質の精製と同定 | 大谷 克城 中尾 実樹 |
| | 13:25 | 今井 優樹 | 公開データベースを用いたヒト頭頸部癌におけるC5aR を介した制御性 T 細胞の制御メカニズムの解析 | |
| | 13:40 | 物江 洋人 | MASP-1欠損MRL/lprマウスではルーブス様腎炎による腎機能障害の発症が遅延し、生存期間が延長する | |
| | 13:55 | 金 恒秀 | factor H点変異マウスにおける補体副経路依存性臓器障害へのMASP3欠損の影響 | |
| break | 14:10-14:15 | | | |
| シンポジウム (新しい補体疾患と抗補体薬の可能性) | 14:15 | 奥 健志 | 抗C1q抗体と周産期の組織剪定異常・流産と自閉症について | 井上 徳光 水野 正司 |
| | 14:40 | 日和 良介 | ANCA 関連血管炎の病態における補体の役割と、C5a 阻害薬の有効性 | |
| | 15:05 | 西村 純一 | 溶血性貧血の新規抗補体薬 | |
| break | 15:30-15:35 | | | |
| セッションE (新規治療薬) | 15:35 | 植田 康敬 | Oral complement factor B inhibitor iptacopan monotherapy improves hemoglobin to normal /near-normal levels in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients naïve to complement inhibitors: Phase III APPOINT-PNH Trial | 村上 良子 若宮 伸隆 |
| | 15:50 | 植田 康敬 | Oral iptacopan monotherapy has superior efficacy to anti-C5 therapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and residual anemia: Results from the Phase III APPLY-PNH Study | |
| | 16:05 | 田中 宏昌 | 好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎患者における補体異常 | |
| | 16:20 | 西村 純一 | 発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)に対するクロバリマブ長期投与: COMPOSER 試験非盲検継続投与の結果 | |
| 奨励賞表彰 閉会の辞 | 16:35 | | | 井上 徳光 堀内 孝彦 |

注) 諸事情により変更の可能性があります。

第 59 回日本補体学会学術集会・学術プログラム

第 1 日 8 月 25 日 (金)

プレオープニング・ランチョンセミナー

12:00 ~ 13:00

座長：要 伸也 (杏林大学)

IgA 腎症の病因解明と臨床応用

鈴木 祐介

順天堂大学医学部腎臓内科学

共催 ノバルティス ファーマ株式会社

追悼講演

13:10 ~ 13:25

座長：木下 タロウ (大阪大学)

Volanakis 教授の思い出

塚本 浩

新小倉病院

セッション A: 補体価の変動しうる病態

13:25 ~ 14:25

座長：高橋 令子 (北野病院)

小野 伸之 (九州大学)

A-1 全身性エリテマトーデスにおける血清補体蛋白の経時的変化

綾野 雅宏¹⁾、木本 泰孝¹⁾、三苦 弘喜²⁾、小野 伸之¹⁾、有信 洋二郎¹⁾、堀内 孝彦³⁾、新納
宏昭⁴⁾

¹⁾九州大学病院 免疫・膠原病・感染症内科、²⁾九州大学病院別府病院 免疫・血液・代謝内科、

³⁾福岡市民病院、⁴⁾九州大学大学院医学研究院 医学教育学講座

A-2 COVID-19 mRNA ワクチン開発の軌跡

八木 正典

モデルナ・ジャパン株式会社 メディカルアフェアーズ部

A-3 全身性エリテマトーデスの mRNA ワクチン接種前後における血清補体蛋白の解析

柏戸 佑介¹⁾、木本 泰孝²⁾、日浦 淳貴³⁾、堀内 孝彦⁴⁾

¹⁾九州大学病院別府病院 内科、²⁾九州大学病院 免疫・膠原病・感染症内科

³⁾株式会社麻生飯塚病院 膠原病・リウマチ内科、⁴⁾福岡市民病院

A-4 妊産婦における補体タンパク質濃度の測定とその推移についての検討

辻本 弘¹⁾、大谷 克城²⁾、山下 隆博³⁾、安達 知子³⁾、若宮 伸隆⁴⁾、井上 徳光¹⁾

¹⁾和歌山県立医科大学 分子遺伝学講座、²⁾酪農学園大学 臨床栄養学、

³⁾愛育病院 産婦人科、⁴⁾酪農学園大学 医学・生理学

教育講演シリーズ「HAE」

14 : 30 ~ 16 : 00

座長：大澤 勲（埼玉草加病院）

1 遺伝性血管性浮腫の病態解析・発症機序

宮田 敏行^{1),2)}

¹⁾国立循環器病研究センター 脳血管内科部、²⁾大阪工業大学 生命工学科

2 HAE における治療目標の変遷とその意義の再認識

本田 大介

千葉大学大学院医学研究院 腎臓内科学

3 遺伝性血管性浮腫（Hereditary angioedema: HAE）診療ガイドライン改訂 2023 年版

堀内 孝彦、大澤 勲、宮田 敏行、赤津 裕康、今井優樹、大谷 克城、奥 健志、関根 英治、

塚本 浩、中尾 実樹、西村 純一、水野 正司、村上 良子、井上 徳光

一般社団法人日本補体学会 HAE ガイドライン作成委員会

共催 武田薬品工業株式会社

セッション B（神経疾患・腎疾患）

16 : 05 ~ 16 : 50

座長：関根 英治（福島県立医科大学）

赤津 裕康（名古屋市立大学）

B-1 補体欠損症に糸球体腎炎を合併した 2 症例

小島 紂¹⁾、青木 健¹⁾、岩間 佐智子¹⁾、浅海 隆司²⁾、岡野 彩葉¹⁾、小泉 美波¹⁾、迎 光矢¹⁾、

酒井 敬史¹⁾、山田 斉毅¹⁾、小島 亜希¹⁾、内田 貴大¹⁾、富安 朋宏¹⁾、山田 宗治¹⁾、尾田 高志¹⁾

¹⁾東京医科大学八王子医療センター 腎臓病センター 腎臓内科 血液浄化療法室

²⁾同中央検査科

B-2 抗 MOG 抗体関連疾患における髄液補体活性化の解析

金子 仁彦¹⁾、黒田 宙^{1) 2)}、小野 紘彦¹⁾、松本 勇貴^{1) 2) 3)}、山崎 直也¹⁾、山本尚輝¹⁾、梅澤 周¹⁾、生田目 知尋¹⁾、高井 良樹¹⁾、高橋 利幸⁴⁾、藤盛 寿一⁵⁾、中島一郎⁵⁾、藤原 一男^{1) 2)}、三須 建郎¹⁾、青木 正志¹⁾

¹⁾ 東北大学 脳神経内科、²⁾ 総合南東北病院 脳神経内科、³⁾ NHO 宮城病院 脳神経内科、
⁴⁾ NHO 米沢病院 脳神経内科、⁵⁾ 東北医科薬科大学病院 脳神経内科

B-3 抗 C5 抗体製剤を導入した視神経脊髄炎の 2 症例

宮本 勝一¹⁾、阪田 麻友美¹⁾、伊東 秀文¹⁾、井上 徳光²⁾

¹⁾ 和歌山県立医科大学 脳神経内科、²⁾ 和歌山県立医科大学 分子遺伝学

特別講演

17:00 ~ 18:00

座長：堀内 孝彦（福岡市民病院）

神経免疫疾患における補体の役割

磯部 紀子

九州大学大学院医学研究院神経内科学

座長：塚本 浩（新小倉病院）
今井 優樹（京都橘大学）

C-1 HAEとC1インヒビターに関連した血栓症に関する文献的考察

宮田 敏行^{1), 2)}

1) 国立循環器病研究センター 脳血管内科部、2) 大阪工業大学 生命工学科

C-2 遺伝性血管性浮腫の急性発作時におけるFDP/D-dimer比

本田 大介¹⁾、大澤 勲^{2), 3)}、宮田 敏行⁴⁾、尾崎 将之⁵⁾、浅沼 克彦¹⁾

1) 千葉大学大学院医学研究院 腎臓内科学、2) 埼玉草加病院 腎臓内科

3) 順天堂大学 腎臓内科学講座、4) 国立循環器病研究センター 脳血管内科

5) 愛知医科大学病院 救急集中治療医学講座

C-3 反復する腹痛を認め、新規の変異を確認した、遺伝性血管性浮腫の一例

松浦 幸¹⁾、薬師寺 泰匡²⁾、植田 智恵¹⁾、堀内 孝彦³⁾

1) 岸和田徳洲会病院 消化器内科、2) 薬師寺慈恵病院、3) 福岡市民病院

C-4 腹痛の鑑別診断に苦慮したHAEの姉妹例

柴富 和貴

大分県立病院 膠原病リウマチ内科

C-5 頻回な発作を呈する遺伝性血管性浮腫症例における長期的な発作抑制治療

三苫 弘喜¹⁾、木本 泰孝²⁾、堀内 孝彦³⁾

1) 九州大学病院別府病院 内科、2) 九州大学病院 免疫・膠原病・感染症内科

3) 福岡市民病院

C-6 低用量ピル服用後に腹痛発作を繰り返した遺伝性血管性浮腫の一例

中山 剛志¹⁾、民本 泰浩¹⁾、下村 裕²⁾、塚本 浩³⁾

1) 総合病院山口赤十字病院 膠原病内科、2) 山口大学医学部附属病院 皮膚科、

3) 新小倉病院 リウマチ科

C-7 本邦におけるHAE-PLGの実態

薬師寺 泰匡¹⁾、堀内 孝彦²⁾

1) 薬師寺慈恵病院、2) 福岡市民病院

座長：西村 純一（大阪大学）

1 The discovery and development of sutimlimab, first-in-class complement C1s inhibitor

Michael Storek

Head of Complement Cluster, Immunology and Inflammation, Sanofi, Cambridge, MA USA

2 寒冷凝集素症治療における抗 C1s 抗体療法の実際

植田 康敬

大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

共催 サノフィ株式会社

セッション D（基礎研究）

13:10 ~ 14:10

座長：大谷 克城（酪農学園大学）

中尾 実樹（九州大学）

D-1 コイ血清中の溶血反応阻害タンパク質の精製と同定

金田 誠正¹⁾、長澤 貴宏²⁾、杣本 智軌²⁾、中尾 実樹²⁾

¹⁾ 九州大学大学院生物資源環境科学府、²⁾ 九州大学大学院農学研究院

D-2 公開データベースを用いたヒト頭頸部癌における

C5aR を介した制御性 T 細胞の制御メカニズムの解析

今井 優樹¹⁾²⁾、山崎 小百合²⁾

¹⁾ 京都橘大学健康科学部臨床検査学科、²⁾ 名古屋市立大学大学院医学系研究科免疫学分野

D-3 MASP-1 欠損 *MRL/lpr* マウスでは

ループス様腎炎による腎機能障害の発症が遅延し、生存期間が延長する

物江 洋人、町田 豪、石田 由美、藤田 禎三、関根 英治

福島県立医科大学 免疫学講座

D-4 factor H 点変異マウスにおける補体副経路依存性臓器障害への MASP3 欠損の影響

金 恒秀^{1) 2)}、Damodar Gullipalli¹⁾、三輪 隆史¹⁾、Wen-Chao Song¹⁾

¹⁾ ペンシルバニア大学医学部システム薬理学・トランスレーショナル治療学

²⁾ 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

座長：井上 徳光 (和歌山県立医科大学)
水野 正司 (名古屋大学)

1 抗 C1q 抗体と周産期の組織剪定異常：流産と自閉症について

奥 健志

北里大学医学部 膠原病・感染内科学

2 ANCA 関連血管炎の病態における補体の役割と、C5a 阻害薬の有効性

日和 良介

京都大学医学部附属病院 免疫・膠原病内科

3 溶血性貧血の新規抗補体薬

西村 純一

大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

セッション E (新規治療薬)

15:35 ~ 16:20

座長：村上 良子 (大阪大学)
若宮 伸隆 (北海道健康科学 DX 社)

E-1 Oral complement factor B inhibitor iptacopan monotherapy improves hemoglobin to normal/near-normal levels in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients naïve to complement inhibitors: Phase III APPOINT-PNH Trial

Antonio Maria Risitano^{1,2}, Bing Han³, Yasutaka Ueda⁴, Jaroslaw Maciejewski⁵, Rong Fu⁶, Li Zhang⁷, Austin Kulasekararaj^{8,9,10}, Alexander Röth¹¹, Lee Ping Chew¹², Jun Ho Jang^{13,14}, Lily Lee Lee Wong¹⁵, Jens Panse¹⁶, Eng-Soo Yap¹⁷, Luana Marano^{1,2}, Flore Sicre de Fontbrune¹⁸, Chen Yang³, Partha Banerjee¹⁹, Zhixin Wang²¹, Christine Thorburn²², Shujie Li²¹, Marion Dahlke²⁰, Régis Peffault de Latour^{18,23}

¹AORN Moscati, ²University of Naples Federico II, ³Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, ⁴Osaka University Graduate School of Medicine, ⁵Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic, ⁶Tianjin Medical University General Hospital, ⁷Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, ⁸King's College Hospital NHS, ⁹National Institute for Health and Care Research and Wellcome King's Research Facility, ¹⁰King's College London, ¹¹West German Cancer Center, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, ¹²Hospital Umum Sarawak, ¹³Samsung Medical Center, ¹⁴Sungkyunkwan University School of Medicine, ¹⁵Queen Elizabeth Hospital, ¹⁶University Hospital RWTH

Aachen, ¹⁷National University Cancer Institute, ¹⁸French Référence Center for Aplastic Anemia and Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, ¹⁹Novartis Healthcare Private Limited, ²⁰Novartis Pharma AG, ²¹China Novartis Institutes for BioMedical Research Co Ltd, ²²Novartis Pharmaceuticals UK Limited, ²³Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Université Paris Cité

E-2 Oral iptacopan monotherapy has superior efficacy to anti-C5 therapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and residual anemia: Results from the Phase III APPLY-PNH Study

Antonio Maria Risitano^{1,2}, Alexander Röth³, Austin Kulasekararaj^{4,5,6}, Phillip Scheinberg⁷, Yasutaka Ueda⁸, Carlos de Castro⁹, Eros Di Bona¹⁰, Morag Griffin¹¹, Saskia MC Langemeijer¹², Hubert Schrezenmeier^{13,14}, Wilma Barcellini¹⁵, Vitor AQ Mauad¹⁶, Jens Panse¹⁷, Philippe Schafhausen¹⁸, Suzanne Tavitian¹⁹, Eloise Beggiato²⁰, Anna Gaya²¹, Wei-Han Huang²², Toshio Kitawaki²³, Abdullah Kutlar²⁴, Jaroslaw Maciejewski²⁵, Rosario Notaro^{26,27}, Vinod Pullarkat²⁸, Jörg Schubert²⁹, Louis Terriou³⁰, Michihiro Uchiyama³¹, Flore Sicre de Fontbrune³², Luana Marano^{1,2}, Ferras Alashkar³, Shreyans Gandhi⁴, Cecile Kerloeguen³³, Rakesh Kumar³⁴, Christine Thorburn³⁵, Samopriyo Maitra³⁴, Marion Dahlke³³, Régis Peffault de Latour^{32,36}

¹AORN Moscati, ²University of Naples Federico II, ³West German Cancer Center, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, ⁴King's College Hospital NHS, ⁵National Institute for Health and Care Research and Wellcome King's Research Facility, ⁶King's College London, ⁷Hospital A Beneficência Portuguesa, ⁸Osaka University Graduate School of Medicine, ⁹Duke University School of Medicine, ¹⁰UOC Oncoematologia, AULSS7 Pedemontana, ¹¹St James's University Hospital, ¹²Radboud University Medical Center, ¹³University of Ulm, ¹⁴German Red Cross Blood Transfusion Service Baden-Württemberg-Hessen and University Hospital Ulm, ¹⁵Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, ¹⁶ABC Medical School, ¹⁷University Hospital RWTH Aachen, ¹⁸Medical Center Hamburg-Eppendorf, ¹⁹Toulouse University Hospital Center, Toulouse-Oncopole University Cancer Institute, ²⁰University of Torino, ²¹Hospital Clinic of Barcelona, ²²Hualien Tzu Chi Hospital, ²³Kyoto University, ²⁴Medical College of Georgia, ²⁵Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic, ²⁶Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, ²⁷Instituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica, ²⁸City of Hope Medical Center, ²⁹Elblandklinikum Riesa, ³⁰CHU Lille, Université de Lille,

³¹Japanese Red Cross Society Suwa Hospital, ³²French Référence Center for Aplastic Anemia and Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, ³³Novartis Pharma AG, ³⁴Novartis Healthcare Private Limited, ³⁵Novartis Pharmaceuticals UK Limited, ³⁶Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Université Paris Cité

E-3 好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎患者における補体異常

田中 宏昌¹⁾、進藤 理沙²⁾、奥 健志²⁾、山岡 邦宏²⁾

¹⁾ 北里大学医学部 ²⁾ 北里大学医学部膠原病・感染内科学

E-4 発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) に対するクロバリマブ長期投与 :

COMPOSER 試験非盲検継続投与の結果

植田 康敬¹⁾、Alexander Röth²⁾、Miklos Egyed³⁾、市川 聡⁴⁾、伊藤 良和⁵⁾、Jin Seok Kim⁶⁾、Zsolt Nagy⁷⁾、小原 直⁸⁾、Jens Panse⁹⁾、Hubert Schrezenmeier¹⁰⁾、Simona Sica¹¹⁾、Juliette Soret¹²⁾、臼杵 憲祐¹³⁾、Sung-Soo Yoon¹⁴⁾、Khaled Benkali¹⁵⁾、Muriel Buri¹⁶⁾、Pontus Lundberg¹⁶⁾、Himika Patel¹⁷⁾、四宮 賢治¹⁸⁾、Sasha Sreckovic¹⁶⁾、西村 純一¹⁾

¹⁾大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学、²⁾University Hospital Essen, Department of Hematology and Stem Cell Transplantation, West German Cancer Center, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany、³⁾Kaposi Mor Oktato Korhaz, Kaposvar, Hungary、⁴⁾東北大学大学院医学系研究科 血液内科学分野、⁵⁾東京医科大学 血液内科学分野、⁶⁾Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital, Seoul, South Korea、⁷⁾Semmelweis University, Budapest, Hungary、⁸⁾筑波大学 医学医療系 血液内科、⁹⁾University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Germany、¹⁰⁾Institute of Transfusion Medicine, University Hospital Ulm, Ulm, Germany、¹¹⁾Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli-Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), Rome, Italy、¹²⁾Centred'Investigation Clinique, Hôpital Saint-Louis, Paris, France、¹³⁾NTT 東日本 関東病院 血液内科、¹⁴⁾Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, South Korea、¹⁵⁾Certara Inc., Paris, France、¹⁶⁾F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland、¹⁷⁾Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA、¹⁸⁾中外製薬株式会社

LONG-TERM CROVALIMAB TREATMENT FOR PNH: RESULTS FROM THE COMPOSER TRIAL OPEN-LABEL EXTENSION

Yasutaka Ueda¹⁾、Alexander Röth²⁾、Miklos Egyed³⁾、Satoshi Ichikawa⁴⁾、Yoshikazu Ito⁵⁾、Jin Seok Kim⁶⁾、Zsolt Nagy⁷⁾、Naoshi Obara⁸⁾、Jens Panse⁹⁾、Hubert Schrezenmeier¹⁰⁾、Simona Sica¹¹⁾、Juliette Soret¹²⁾、Kensuke Usuki¹³⁾、Sung-Soo Yoon¹⁴⁾、Khaled Benkali¹⁵⁾、Muriel Buri¹⁶⁾、Pontus Lundberg¹⁶⁾、Himika Patel¹⁷⁾、Kenji Shinomiya¹⁸⁾、Sasha Sreckovic¹⁶⁾、Jun-Ichi Nishimura¹⁾

¹⁾Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan. ²⁾University Hospital Essen, Department of Hematology and Stem Cell Transplantation, West German Cancer Center, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany. ³⁾Kaposi Mor Oktato Korhaz, Kaposvar, Hungary. ⁴⁾Tohoku University Hospital, Miyagi, Japan. ⁵⁾First Department of Internal Medicine, Hematology Division, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan. ⁶⁾Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital, Seoul, South Korea. ⁷⁾Semmelweis University, Budapest, Hungary. ⁸⁾Department of Hematology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan. ⁹⁾University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Germany. ¹⁰⁾Institute of Transfusion Medicine, University Hospital Ulm, Ulm, Germany.

¹¹⁾Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli–Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico(IRCCS), Rome, Italy. ¹²⁾Centre d'Investigation Clinique, Hôpital Saint-Louis, Paris, France. ¹³⁾NTT Medical Center Tokyo, Tokyo, Japan. ¹⁴⁾Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, South Korea. ¹⁵⁾Certara Inc., Paris, France. ¹⁶⁾F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland. ¹⁷⁾Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA. ¹⁸⁾Chugai Pharmaceutical Co., Tokyo, Japan.

特別講演
シンポジウム
教育講演
ランチオンセミナー

神経免疫疾患における補体の役割

磯部 紀子

九州大学大学院医学研究院神経内科学

Role of complement in neuroimmunological diseases

Noriko Isobe

Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

神経免疫疾患において、現在、様々な新規治療法が利用可能となり、特に分子標的薬の適応疾患が大幅に広がっている。

神経免疫疾患で自己抗体が病態に関わる疾患のうち、補体の活性化を伴う IgG1 サブクラスの自己抗体を有するものとして、抗アキアポリン 4 (aquaporin 4; AQP4) 抗体陽性視神経脊髄炎スペクトラム障害 (neuromyelitis optica spectrum disorders; NMOSD) と、抗アセチルコリン受容体 (Acetylcholine receptor; AChR) 抗体陽性重症筋無力症が挙げられる。

AQP4 は、グリア細胞の一つ、アストロサイトの足突起に発現する膜蛋白である。NMOSD では、血液中の抗 AQP4 抗体が血液脳関門を越えてアストロサイトの足突起上の AQP4 に結合すると、補体の活性化が起こり、C5a によるアナフィラトキシン作用と共に、膜侵襲複合体 (membran attack complex; MAC) が形成され、アストロサイト障害が起こる。これに伴い、二次的に脱髄、神経軸索障害が生じ、重篤な神経症状を呈する。最後野と呼ばれる延髄背側部で

は血液脳関門は緩く、他の脳部位に比べ容易に抗 AQP4 抗体がアクセスできることから、最後野に中枢が存在する、嘔気や嘔吐、吃逆が持続し、消化器内科等で精査入院となることが多い。

抗 AChR 抗体陽性重症筋無力症では、抗 AChR 抗体が AChR に結合することにより補体経路の活性化、運動終板の破壊が生じる。症状としては、日内変動を伴う眼瞼下垂、複視の他、構音障害、嚥下障害、四肢脱力、呼吸障害 (クリーゼ) を呈する場合もある。

両疾患において、従来は、経口ステロイド剤、免疫抑制剤の併用が広く行われてきたが、ステロイド長期内服に伴う短期・長期の副作用が問題であった。近年、抗補体 C5 製剤であるエクリズマブ、ラブリズマブが使用可能となり、髄膜炎菌感染症に注意が必要であるが、ステロイドを減量しつつ、病勢を十分に抑え込むことができるようになってきている。

実症例も含めつつ、神経免疫疾患における補体の役割と治療についてお話する。

抗 C1q 抗体と周産期の組織剪定異常：流産と自閉症について

奥 健志

北里大学医学部 膠原病・感染内科学

Anti-C1q Antibodies and Perinatal Pruning Abnormalities: Miscarriage and Autism

Kenji Oku

Department of Rheumatology and Infectious Diseases,

Kitasato University School of Medicine

胎盤形成や胎児の脳形成に補体が関与することが報告されており、そのうちでも C1q は組織剪定に関与すると想定されている¹⁾²⁾。とりわけ神経の発達過程で不要な神経細胞間シナプスを減少させ、より効率的な神経回路の形成と機能の最適化を可能にする。

一方、C1q に対する自己抗体が(抗 C1q 抗体; aC1q)、補体活性化が特徴的な全身性エリテマトーデス (SLE) で高率に出現しており、補体古典経路の活性化を亢進するとの報告がある³⁾。我々は SLE の類縁疾患である抗リン脂質抗体症候群 (APS) でも同様に aC1q が高発現して、補体活性化と関連することを報告した⁴⁾。

ところで、APS や SLE では流産をはじめとした妊娠合併症が高頻度に認められるが、児に自閉症スペクトラムが多いとの報告もある。我々は aC1q の存在が、流産をはじめとする妊娠合併症と、児の発達障害に関与していると仮説をたてて検証している。このシンポジウムでは、ヒトやマウスモデルの検討結果を報告する。

APS や SLE 患者のみならず原因不明の不育症 (2 回以上連続した流産) 患者での検討では aC1q 発現率は有意に高値であった。また、モノクローナル aC1q (JL-1) を投与した妊娠 BALB/c マウスでは高度な流産を認め、胎盤への補体沈着や血清アナフィ

ラトキシン高値と相関した (aC1q を用いた不育症モデルマウス)。さらに、aC1q を用いた不育症モデルマウスが出産した仔マウスでは、自閉症モデルマウスに特徴的な異常行動 (コミュニケーションの低下や新奇環境での不安行動など) を認めており、現在解析を進めている。

これらの結果から、aC1q が C1q の組織剪定能を直接的に、もしくは補体活性化に伴う局所炎症を介して間接的に胎盤機能不全や神経発育不全に関与している想定している。

[文献]

- 1) Sugiura-Ogasawara M et al, Hum Reprod 10:2711(2006)
- 2) Zhang W et al, Front Immunol. eCollection (2023)
- 3) Katsumata Y et al, Arthritis Rheum. 63(8): 2436 (2011)
- 4) Oku K et al, Rheumatology (Oxford). 55(8): 1403 (2016)
- 5) Abisror N et al, Semin Arthritis Rheum. 43(3): 348 (2013)
- 6) Lee H et al, Eur Child Adolesc Psych. 32(2):283 (2023)

ANCA 関連血管炎の病態における補体の役割と、C5a 阻害薬の有効性

日和 良介

京都大学医学部附属病院 免疫・膠原病内科

The role of complement in the pathogenesis of ANCA-associated vasculitis
and the therapeutic potential of C5a antagonist

Ryosuke Hiwa

Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Kyoto University Hospital

ANCA 関連血管炎 (AAV) は、小型血管炎に分類される血管炎症候群の一つである。AAV には、顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) が含まれる。

AAV では、自己抗体である ANCA の産生、C5a による好中球のプライミング、プライミングされた好中球の ANCA による活性化、という 3 つの病態が相互に関与していると考えられている。

ANCA の病原性は、MPO ノックアウトマウスが産生した MPO-ANCA を他のマウスに移入することで糸球体腎炎が誘導されることで証明された¹⁾。

MPO は好中球の細胞質内に存在しているので、定常状態では MPO-ANCA が結合することはできない。しかし、C5a でプライミングされた好中球では MPO が細胞表面に移動し²⁾、MPO-ANCA が活性化を引き起こす。

AAV の病態における C5 の重要性は、ノックアウトマウスによって明らかにされた。C5 ノックアウトマウスに MPO-ANCA を移入しても糸球体腎炎が起らないことが示された³⁾。C5a 受容体ノックアウトマウスでも同様の結果が得られたことから²⁾、C5b ではなく C5a が AAV の病態にキーとなる因子であることが判明した。

また、活動性の AAV 患者では健常人と比較して血漿 C5a 濃度が高く、寛解期には低下する⁴⁾。

さらに、ADVOCATE trial によって、C5a 受容体拮抗薬であるアバコパンの有効性が証明された⁵⁾。

MPA と GPA の標準的な寛解導入療法は、ステロイドと免疫抑制薬 (リツキシマブもしくはシクロホスファミド) を併用することであったが、この試験はステロイドをアバコパンに置き換えるようなデザインで行われた。結果、アバコパン群はステロイド群と比較して 26 週時点での寛解で非劣性、52 週時点での寛解で優越性を示した。

以上のように、AAV の病態には C5a が重要な役割を果たしており、新たな治療標的として期待されている⁶⁾。

[文献]

- 1) Hong Xiao, et al. *J Clin Invest.* 110:955-63 (2002)
- 2) Adrian Schreiber, et al. *J Am Soc Nephrol.* 20:289-98(2009).
- 3) Hong Xiao, et al. *Am J Pathol.* 170:52-64. (2007)
- 4) Shen-Ju Gou, et al. *Kidney Int.* 83(1):129-37 (2013).
- 5) David RW Jayne, et al. *N Engl J Med.* 384(7):599-609 (2021)
- 6) V. Michael Holers. *Nat Rev Rheumatol.* doi: 10.1038/s41584-023-00981-x. Epub ahead of print (2023)

溶血性貧血の新規抗補体薬

西村 純一

大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

Novel Anti-Complement Agents for Hemolytic Anemia

Jun-ichi Nishimura

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

近年、さまざまな疾患が補体（関連分子）異常により発症（補体異常症）、または増悪（補体関連疾患）することが明らかとなり、補体を標的とした新規抗補体薬が開発されている。

発作性夜間ヘモグロビン尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; PNH）は、補体制御因子が欠損することによる、補体介在性の血管内容血を主徴とする、造血幹細胞疾患であるので、抗補体薬のまさに好適疾患であると言える。2007年に初の抗補体薬として抗C5抗体 Eculizumab が、PNH 溶血に対して承認された。Eculizumab の適応疾患が拡大する一方で、PNH のみならずさまざまな疾患において、新規抗補体薬の開発が精力的に展開されている。PNH においては、Eculizumab の改良版である抗C5リサイクル抗体 Ravulizumab が開発され、投与間隔

が2週間から8週間に延長されたことにより、利便性が大いに向上した。PNH を終末補体阻害薬（Eculizumab、Ravulizumab）で治療することにより、血管外溶血という新たな課題が発生した。この課題を克服するために、近位補体阻害薬であるC3阻害薬 Pegcetacoplan が米欧に次いで本邦でも承認された。さらに、増幅ループに作用するB因子阻害薬 Iptacopan、D因子阻害薬 Danicopan などが開発途上にある。

また、昨年、自己免疫性溶血性貧血（AIHA）の一病型である寒冷凝集素症（CAD）の治療薬として、抗C1s抗体 Sutimlimab が承認された。

本講演では、これら溶血性貧血に対する新規抗補体治療薬について概説する。

遺伝性血管性浮腫の病態解析・発症機序

宮田 敏行¹⁾²⁾

¹⁾国立循環器病研究センター 脳血管内科部、²⁾大阪工業大学 生命工学科

Molecular genetics and clinical aspects of hereditary angioedema.

Toshiyuki Miyata¹⁾²⁾

¹⁾ Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center,

²⁾ Department of Biomedical Engineering, Osaka Institute of Technology

C1 インヒビター (C1 inhibitor : C1-INH) はセリンプロテアーゼインヒビター(セルピン)であり、活性型凝固 XII 因子、血漿カリクレイン、活性型補体 C1s、活性型凝固 XI 因子、プラスミンなどと 1:1 の複合体を形成して阻害することにより、内因系凝固反応、カリクレイン・キニン系、補体系、線溶系を抑制する。C1-INH 活性が 5% から 30% に低下すると、常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) 形式をとるまれな遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema : HAE) を発症する。これを HAE-C1-INH とよぶ。HAE-C1-INH の患者では内因系凝固反応が十分に抑制されずブラジキニンの産生が増加し血管性浮腫が起こると考えられる。

C1-INH は 478 アミノ酸残基 (分子量約 105 kDa) の血漿糖タンパク質で、糖鎖が豊富に結合する機能未知の N 末端領域 (約 100 アミノ酸残基) とセルピンファミリーと相同性を示す C 末端領域 (約 380 アミノ酸残基) からなる。血漿濃度は 0.21-0.39 g/L (1.5-2.0 μM) である。

HAE-C1-INH 患者は活性と抗原量がともに低下する 1 型と、活性は低下するが抗原量は正常域を示す 2 型に分類される。HAE-C1-INH 患者は C1-INH 遺伝子 *SERPING1* の 1 つのアレルに機能喪失バリエーションを持つので、血中の C1-INH 活性は 50% 程度

に低下するが、HAE の発症はより低い活性で発症する。50% よりより低い活性を示す機序として 2 つ挙げられる。まず、C1-INH ヘテロ接合体バリエーションを保有する患者では、C1-INH 活性の低下により補体経路の活性化が亢進しやすく、それを抑制のために C1-INH が消費され、C1-INH 活性が 50% を下回る低値になると考えられる。また、1 型 HAE を示す C1-INH バリエーションの中には、細胞で生合成される際に小胞体内で正常分子を巻き込んだ重合体/凝集体を形成し、正常 C1-INH の細胞からの分泌を低下させ、その結果正常 C1-INH の分泌が 50% より低下するものがある。これを Dominant negative 効果とよぶ。

C1-INH 活性が正常域を示す HAE_{EnCI} が知られている。これらは、凝固 XII 因子、プラスミノゲン、アンジオポエチン 1、キノノーゲン、myoferlin、ヘパラン硫酸 3-O-硫酸基転移酵素 6 の遺伝子バリエーションにより、ブラジキニンの産生増加もしくは血管透過性の亢進が報告されている。

[文献]

- 1) Miyata T, Horiuchi T. *Allergol Int.* 72(3):(2023), in press.

HAE における治療目標の変遷とその意義の再認識

本田 大介

千葉大学大学院医学研究院 腎臓内科学

Changes in HAE treatment goals and re-recognition of the significance.

Daisuke Honda

Department of Nephrology, Chiba University Graduate School of Medicine

わが国で最初に使用可能となった HAE 治療薬は、急性発作時に経静脈的に投与するオンデマンド治療薬の C1 インアクチベーター製剤であり、1990 年に遡る。当初、HAE に対する最大の治療目標は「急性発作出現時に救命することや症状を軽快させること」であった。その後、長らくわが国の HAE 治療環境は変化することなく経過した。医療処置や歯科処置が HAE 急性発作発症の誘因となり得ることが報告され、これらに伴う事前に防ぎ得る急性発作は可能な限り発症を予防するという観点から、「侵襲を伴う処置による急性発作の発症抑制」(短期予防)を目的とする C1 インアクチベーター製剤の使用が 2017 年に追加承認された。次第に、「急性発作出現時の症状増悪予防と早期回復を可能にする早期治療の重要性」が強く認識されるようになり、2018 年に皮下投与にて自己投与可能なブラジキニン受容体拮抗薬のイカチバントがオンデマンド治療薬として使用可能になった。そして、近年の主要な HAE ガイドライン^{1,2)}では、急性発作時の疾患コントロールのみならず、「非発作時をも含めた疾患の長期的かつ完全なコントロール」を治療目標として掲げるようになった。これは、急性発作時とともに非発作時にも HAE 患者は疾患負荷を抱え、QOL が大きく低下していることが報告されるようになったことに基づく^{3,4)}。HAE は、常染色体顕性遺伝性疾患であるため疾患を完全に排除した生活 (Normal life) を送ることは難しいものの、「急性発作の発症抑制」(長期予防)

を目的とする薬剤とオンデマンド治療薬を組み合わせることによって疾患を完全にコントロールした生活 (Near normal life) を送ることが重要であると考えられるようになった。2021 年に経口剤型であるカリクレイン阻害薬のペロトラルスタット、2022 年に皮下投与するカリクレイン阻害薬のラナデルマブと C1-インアクチベーター製剤が長期予防薬として使用可能となった。長期予防薬の使用により発作出現頻度の減少や発作重症度の軽減を認める一方で、急性発作出現の可能性を完全に消失させることは困難であるため、これまで通り急性発作出現に対して早期治療可能な環境を整えておくことの重要性を再認識する必要がある。

このように、ここ数年でわが国を含む世界の HAE 治療環境は劇的に変化しており、HAE 患者はこれらの治療薬の恩恵を受け、Near normal life の実現が可能となった。HAE の実臨床における情報を交えながら HAE 治療目標の変遷、現在わが国で使用可能な HAE 治療薬について概説する。

[文献]

- 1) Maurer M, et al. Allergy. 77(7):1961-90 (2022).
- 2) 堀内 孝彦, ほか. 補体. 57(1): 3-22 (2020).
- 3) Bork K, et al. Allergy Asthma Clin Immunol. 17(1):40 (2021).
- 4) Yamamoto B, et al. Intractable Rare Dis Res. 12(1): 35-44 (2023).

遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema: HAE) 診療ガイドライン改訂 2023 年版

堀内 孝彦、大澤勲、宮田敏行、赤津裕康、今井優樹、大谷克城、奥健志、関根英治、塚本浩、
中尾実樹、西村純一、水野正司、村上良子、井上徳光
一般社団法人日本補体学会 HAE ガイドライン作成委員会

Guideline for hereditary angioedema (HAE) by the Japanese Association for Complement Research: The 2023 revision and update

Takahiko Horiuchi, Isao Ohsawa, Toshiyuki Miyata, Hiroyasu Akatsu, Masaki Imai, Katsuki Ohtani,
Kenji Oku, Hideharu Sekine, Hiroshi Tsukamoto, Miki Nakao, Jun-ichi Nishimura, Masasi Mizuno, Yoshiko Murakami,
Norimitsu Inoue

An expert committee of the Japanese Association for Complement Research to develop HAE guideline.

[はじめに]

血管性浮腫は、突発的に起こる皮下組織・真皮深層の浮腫であり遺伝性に生じるものを遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema; HAE) とよぶ。顔面、四肢、消化管、咽頭・喉頭など全身に生じて、激しい腹痛や時として窒息を生じうる。

2021 年 2 月厚労省原発性免疫不全症候群研究班 (研究代表者: 森尾友宏 東京医科歯科大学教授) において堀内を中心に Minds に準拠して HAE 診療ガイドラインを Update して班会議で提案した (令和 3 年 2 月 10 日東京)。しかしその後も HAE 診療における進歩は著しく、複数の新しい治療薬が登場して HAE の治療戦略においてパラダイムシフトが起こりつつあるため、さらなる改訂が必要不可欠となった。本講演では 2021 年 2 月以降の注目すべきトピックスを紹介するとともに、日本補体学会が 4 年ぶりに改訂した HAE 診療ガイドライン改訂 2023 年版を紹介する。

[トピックス]

「遺伝性血管性浮腫 (HAE) の急性発作の発症抑制」を効能・効果とする薬剤が最近相次いで発売された。すなわち 2022 年 5 月 30 日にラナデルマブ

(商品名タクザイロ)、2022 年 11 月 16 日に乾燥濃縮人 C1-インアクチベーター製剤 (商品名ベリナー ト皮下注用 2000) が、わが国で発売を開始された。2021 年 4 月に登場したベロトラルスタット (商品名オラデオ) と併せて、わが国では長期予防薬が 3 剤使える体制が整った。

[HAE 診療ガイドライン]

わが国初の HAE 診療ガイドラインは 2010 年補体研究会 (現、一般社団法人日本補体学会) によって作成された。これは大井洋之先生 (日本補体学会名誉会員) の強いリーダーシップのもとで誕生した¹⁾。2014 年改訂²⁾、2019 年改訂³⁾をへて、今回の Minds 準拠新ガイドライン 2023 年改訂版が作成された。HAE の病因についての最新の知見を紹介するとともに、オンデマンド療法、短期予防、長期予防について、HAE の病型別に CQ 形式でエビデンス、推奨度を記載した。

[文献]

- 1) Horiuchi T, et al. Allergol. Int. 61:559 (2012)
- 2) 堀内孝彦他. 補体 51(2):24 (2014)
- 3) 堀内孝彦他. 補体 57(1):3 (2020)

IgA 腎症の病因解明と臨床応用

鈴木 祐介

順天堂大学医学部腎臓内科学

Elucidation of the pathogenesis of IgA nephropathy and its clinical application.

Yusuke Suzuki

Department of Nephrology, Juntendo University Faculty of Medicine

IgA 腎症は、世界で最も頻度の高い原発性糸球体腎炎である。特に、東アジアに極めて多い腎疾患である。厚生労働省研究班によれば、新規に診断される IgA 腎症患者は年間約 5,000~6,000 人で、外来通院中 IgA 腎症患者は約 4 万人と想定されている。初発症状は血尿が多く、本邦における発見動機は、健康診断時の血尿が約 70%と大半を占める。確定診断には腎生検による病理診断を要するため、尿所見異常はあるが、腎生検未施行・未診断の患者を考えると、この数倍、患者は存在すると推測される。さらに、コロナワクチン接種後の肉眼的血尿のエピソードなどから、subclinical な IgA 腎症患者も相当数いると予想されている。

本疾患は、治療未介入の場合、約 4 割は末期腎不全に至る予後不良の疾患で、2015 年より指定難病に認定されている。本疾患の病因は未だ不明ではあるが、近年、糖鎖修飾異常を有する異常 IgA 及びその関連免疫複合体が補体活性化、特に alternative pathway や lectin pathway を介して腎炎を惹起して

いるであろうことが判明している。また、異常 IgA の産生に関わる粘膜免疫異常とその分子機序や遺伝背景等も明らかになりつつある。さらに、ごく最近になり、本症における糸球体 IgA は、糸球体メサンギウム細胞表面に発現する抗原蛋白を認識する自己抗体である可能性も示された。

責任粘膜や人種差等未だ不明な点も多いが、欧州では、腸管作用型ステロイド薬の有効性が示されている一方、本邦では、口蓋扁桃摘出+ステロイドパルス併用療法の良好な治療成績も相次いで報告されている。さらに、異常 IgA の産生抑制や糸球体沈着後の炎症抑制等、異なる作用機序を有する複数の分子標的薬の国際治験も進行中である。また、バイオマーカーを用いた健診から早期診断に向けた試みや、適正治療のための予後予測モデル等多様な臨床研究も進行中であり、IgA 腎症の診断・治療パラダイムが大きく変わろうとしている。本口演では自験例を交えて、この現況を概説したい。

The discovery and development of sutimlimab, first-in-class complement C1s inhibitor.

Michael Storek

Head of Complement Cluster, Immunology and Inflammation, Sanofi, Cambridge, MA USA

The complement system plays a key role in the pathophysiology of many disorders and complement inhibition has quickly become a new treatment paradigm for these indications. However, first generation complement inhibitors block key nodal proteins of complement (C5, C3) resulting in near-complete inhibition of the terminal pathway. In contrast, second generation complement inhibitors are specific for one of the three proximal complement pathways (classical, alternative, or lectin) and only block the terminal membrane attack complex formed by the targeted pathway. Sutimlimab, a monoclonal antibody specific for complement component C1s, is a first-in-class, second generation inhibitor that selectively inhibits the classical pathway (CP). Targeting only the classical pathway gives sutimlimab key advantages over first generation inhibitors. One advantage is potential for an enhanced safety profile because the lectin and alternative pathways are left uninhibited for immunosurveillance. Second, because sutimlimab inhibits a complement protein at the beginning of the pathway, it blocks production of a wider variety of complement fragments than other inhibitors, including opsonins (C4b, C3b, iC3b) and anaphylatoxins (C3a and C5a), as well as the membrane attack complex.

Sutimlimab was designed to treat CP-driven diseases, such as cold agglutinin disease (CAD). In CAD,

patients have autoantibodies that bind to red blood cell antigens at temperatures below 37°C. These autoantibodies, known as cold agglutinins, are usually of the IgM type and are potent activators of the CP. Complement activation on the RBC surface coats the cells with C3b and other opsonins. These RBCs are then destroyed by Kupffer cells in the liver in a process termed extravascular hemolysis.

Sutimlimab was tested as a therapy for CAD in several clinical trials. In designing these studies, vaccinations against *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae* type b were administered (or not) based on the guidelines for vaccination of complement-deficient patients in each specific region. After a Phase 1b study with a small number of patients, the effectiveness of sutimlimab was examined in two larger Phase 3 trials, CARDINAL and CADENZA. CARDINAL was an open-label, single arm study in CAD patients with a recent history of transfusion, while CADENZA was a placebo-controlled study in patients without a recent transfusion history. Both studies yielded positive outcomes, including a decrease in hemolysis and an improvement of anemia in sutimlimab-treated patients. These clinical studies led to the approval of sutimlimab as a treatment for CAD, demonstrating the benefit of a CP-specific complement inhibitor.

寒冷凝集素症治療における抗 C1s 抗体療法の実際

植田 康敬

大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

Anti-C1s inhibitor therapy for cold agglutinin disease: current experiences and unresolved issues.

Yasutaka Ueda

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

[はじめに]

寒冷凝集素症 (Cold agglutinin disease: CAD) は自己免疫性溶血性貧血の一つで、赤血球膜抗原 (i/I 抗原) を認識する IgM を主体とする自己抗体が体温以下で赤血球を凝集させ、主に血管外溶血を惹き起こす疾患である¹⁾。これまで特異的な治療薬が無かったが、抗補体薬の登場により治療戦略が大きく変わりつつある。

[CAD に対する治療]

CAD 患者に対しては寒冷回避が推奨されるが、貧血や末梢循環不全が十分に改善しない患者も多い²⁾。寒冷回避でも改善しない溶血性貧血に対し、本邦では抗補体 C1s 抗体薬 (スチムリマブ) または B 細胞を標的とした薬剤 (適応外) が推奨されている²⁾。副腎皮質ステロイドはこれまで広く使用されてきたが、有効性の乏しさと副作用のため、投与を避けることが推奨されている²⁾。リツキシマブ単剤は全奏効率 45~54%とされ、比較的副作用が少ないが、完全寛解率が 4~5%と低く、効果の持続が 6.5 ヶ月~11 ヶ月と短い。リツキシマブとベンダムスチンの併用は全奏効率 71~78%、完全寛解率 40~53%、Hb 回復の中央値は 4.0g/dL と有効性が高く、効果持続期間も 88 ヶ月以上と長かったが、Grade3-4 の血球減少を約 33%で認め、高齢者や合併症のある患者では使いにくいという問題点があった³⁾。

またこれらの薬剤はいずれも本邦で保険適用がない。こうした中、2022年にスチムリマブが CAD に対して保険適用となった。

[スチムリマブ]

スチムリマブは補体 C1s に対するヒト型モノクローナル抗体薬で、補体古典経路の活性化を抑制することで CAD における貧血を改善する。初回投与の 1 週後に投与した後は、2 週毎に 1~2 時間の点滴投与を治療期間中継続する。

[スチムリマブの有効性]

6 ヶ月以内の輸血歴があるヘモグロビン (Hb) 濃度 10g/dL 以下の CAD (原発性) 患者 24 例を対象とした前方非盲検単群試験 (CARDINAL 試験) では、13 例 (54.2%) において Hb 濃度が 12g/dL 以上、またはベースラインから 2g/dL 以上上昇し、輸血及び CAD に対する規定外の治療を行わなかった。プライマリーエンドポイントを達成しなかった症例においても 5 例 (20.8%) では 1g/dL のヘモグロビン上昇が認められた⁴⁾。直近の輸血歴がない Hb 濃度 10g/dL 以下の CAD (原発性) 患者 42 例を対象に行われた無作為化プラセボ対照二重盲検試験 (CADENZA 試験) では、Hb 濃度がベースラインから 1.5g/dL 以上上昇した患者の割合が、スチムリマブ投与群において 16 例 (72.7%) と、プラセボ

群の3例(15%)に対して有意に高かった。また倦怠感の指標である FACIT-Fatigue スコア平均値についても、スチムリマブ投与群で有意に高かった(参考情報)⁵⁾。また CARDINAL 試験の2年に及ぶ延長試験でも、同様の有効性が維持されたことが報告された⁶⁾。これらの結果から、スチムリマブは CAD において貧血のみならず倦怠感も有意に改善することが明らかとなった。

[スチムリマブの安全性]

CAD の臨床試験を通して、スチムリマブは許容可能な安全性プロファイルを示しており、頭痛や高血圧、尿路感染症、上気道炎、鼻咽頭炎、吐き気、腹痛、注射関連反応、末梢循環不全などが良く見られたがいずれも軽度であった^{4), 5), 6)}。

補体古典経路の先天性欠損家系では、自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス (SLE) 発症リスクや、髄膜炎菌や肺炎球菌といった莢膜菌感染症のリスク上昇が知られている。これまでの臨床試験では SLE の発症や関連した血液検査の異常は報告されていない。またスチムリマブ投与前には肺炎球菌ワクチンと髄膜炎菌ワクチン接種が必須とされ、これまでのところ髄膜炎菌感染症例は報告されていない。しかし莢膜を持つ大腸菌や肺炎球菌、肺炎桿菌による重篤な感染症が報告されており、注意を要する⁶⁾。

[スチムリマブ効果不十分例]

臨床試験に参加した CAD 患者のうち約 30~40%

において、スチムリマブによる貧血改善が目標値を達成しなかった^{4,5)}。患者間のスチムリマブ反応性の違いの原因は分かっていない。

[CAD における抗補体薬治療の今後の課題]

CAD に対する初の特異的治療薬として登場したスチムリマブにより、CAD の治療戦略は大きく変わりつつある。しかし現時点で効果不十分例の原因は分かっておらず、その対処法も不明である。

CAD における血栓症リスクの高さが近年明らかとなり、CAD 患者の予後に大きく影響すると考えられているが、スチムリマブの血栓症予防効果、また予後改善効果があるのかについては今後の長期的なデータが待たれる。

[文献]

- 1) Berentsen S et al. *N Engl J Med* 385(15): 140-147 (2021).
- 2) 三谷 絹子 他、自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド 令和4年度改訂版
- 3) Berentsen S et al., *Blood* 137(10):1295-303 (2021)
- 4) Roth A et al. *N Engl J Med* 384(14):1323-34 (2021)
- 5) Roth A et al. *Blood* 140(9):980-991 (2022)
- 6) Roth A et al. *Am J Hematol* May 20 (2023) Online ahead of print

一般演題

全身性エリテマトーデスにおける血清補体蛋白の経時的変化

綾野 雅宏¹⁾、木本 泰孝¹⁾、三苦 弘喜²⁾、小野 伸之¹⁾、有信 洋二郎¹⁾、堀内 孝彦³⁾、新納 宏昭⁴⁾

¹⁾九州大学病院 免疫・膠原病・感染症内科、²⁾九州大学病院別府病院 免疫・血液・代謝内科、

³⁾福岡市民病院、⁴⁾九州大学大学院医学研究院 医学教育学講座

Longitudinal changes in serum complement protein in patients with systemic lupus erythematosus.

Masahiro Ayano¹⁾, Yasutaka Kimoto¹⁾, Hiroki Mitoma²⁾, Nobuyuki Ono¹⁾, Yojiro Arinobu¹⁾,

Takahiko Horiuchi³⁾ and Hiroaki Niiro⁴⁾

¹⁾ Department of Medicine and Biosystemic Science, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences,

²⁾ Department of Internal Medicine, Kyushu University Beppu Hospital,

³⁾ Fukuoka City Hospital,

⁴⁾ Department of Medical Education, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences

[はじめに]

全身性エリテマトーデス (SLE) は、多彩な自己抗体の産生および免疫複合体の形成を特徴とする代表的な全身性自己免疫疾患である¹⁾。補体は SLE の病態形成に重要な役割を果たしており、組織に沈着した免疫複合体を介した補体活性化が組織障害をきたす²⁾³⁾⁴⁾。これらの補体を介した病態を反映して、血液検査での補体濃度低下や組織検査での補体沈着は SLE の日常診療で一般的に使用されており⁵⁾、特に血清 C3・C4 濃度は SLE 分類基準⁶⁾や疾患活動性指標⁷⁾にも含まれる有用なバイオマーカーである。SLE 診断時やフォロー時に血清補体濃度を測定し評価することは重要であるが、日常診療で蓄積する検査データの経時的変化に着目した評価は十分行われておらず、その臨床的意義は明らかではない。

本研究では、SLE 患者の血清 C3・C4 濃度の経時的変化の特徴を明らかにし、疾患活動性および再燃との関連を明らかにすることを目的とした。

[方法]

2018 年 1 月 1 日時点で当科外来に通院していた

SLE 患者 340 名のうち、2018 年 1 月～2022 年 10 月に 5 時点以上で C3・C4・抗 dsDNA 抗体価・CRP の測定がある 318 名を対象とした。患者背景、疾患活動性、グルココルチコイド投与量、免疫抑制薬および生物学的製剤、再燃を診療録から調査し、血清 C3・C4 濃度の経時的変化の特徴、紫外線 (福岡県の日最大 UV インデックスの月平均値) との関連、再燃との関連を解析した。

[結果]

9,230 時点 (患者毎測定回数 29±12 回) の測定データが得られ、C3 86.1±20.6 mg/dl、C4 17.7±7.5 mg/dl であった。低補体血症は 2,733 時点 (29.6%) で見られ、C3 単独低下 (<73 mg/dl) 16.5%、C4 単独低下 (<10 mg/dl) 3.3%、両者低下 9.8%であった。

患者毎の測定データの変動係数は C4 で高値 (C3 9.4±4.3%、C4 16.2±8.8%) であったが、スロープ (傾き) は同等で大きな変動は見られなかった (C3 0.3±2.9、C4 0.1±1.1)。経過中に低補体血症を一度も認めなかった患者は 146 名 (45.8%) である一方、C3 低下持続が 16 名、C4 低下持続が 9 名に見られ

た。また C3・C4 とともに明らかな季節変動はなく、紫外線との関連は示唆されなかった。

2020 年内の再燃の有無について情報のある 230 名のうち、21 名 (9.1%) で再燃が見られた。2019 年最終評価時点での C3・C4 について、血清濃度、基準値以下の有無、低下傾向の有無に再燃群と非再燃群で明らかな差は認めなかったが、2019 年内 (12 時点) の経時的変化パターンは C3・C4 とともに両群で有意に異なっていた。

[結論]

SLE 再燃を予測する血清 C3・C4 濃度の経時的変化パターンの存在が示唆された。

[文献]

- 1) Fanouriakis A. et al. *Ann. Rheum. Dis.* 80: 14 (2021)
- 2) Weinstein A. et al. *Curr. Rheumatol. Rep.* 23: 4 (2021)
- 3) Leffler J. et al. *Ann. Rheum. Dis.* 73: 1601 (2014)
- 4) Sharma M. et al. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 16: 397 (2020)
- 5) Ayano M. et al. *Biomolecules* 13: 367 (2023)
- 6) Aringer M. et al. *Arthritis Rheumatol.* 71: 1400 (2019)
- 7) Touma Z. et al. *J. Rheumatol.* 40: 733 (2013)

COVID-19 mRNA ワクチン開発の軌跡

八木 正典

モデルナ・ジャパン株式会社 メディカルアフェアーズ部

History of COVID-19 mRNA Vaccine Development

Masanori Yagi

Medical Affairs, Moderna Japan Co., Ltd.

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は、2019 年末に中国中部の武漢市で流行が始まり、わずか数か月で世界各地に広まるパンデミックを引き起こして、我々の生活を一変させた。しかし、人類の歴史を振り返ると、天然痘、ペスト、コレラなど、洋の東西を問わず、人々は幾度となく感染症の大流行に苦しめられてきた。先進国においても、衛生環境の改善、病原体の発見、抗生物質、ワクチン、治療薬の普及などの医学の進歩により、様々な感染症が効果的に制御できるようになったのは 20 世紀以降のことである。一方で、20 世紀後半にも AIDS、21 世紀に入ってから SARS、MERS、新型インフルエンザなど新たな感染症は断続的に発生・流行している^{1),2)}。

COVID-19 パンデミックにおいては、流行開始からわずか1年でワクチンが開発され、実用化に至ったが、それを可能にした mRNA ワクチンの技術は決して一朝一夕でできたものではない。20 世紀半ばの DNA や RNA の発見から近年の次世代シーケンサーの普及など分子生物学の発展、SARS や MERS の経験も踏まえたコロナウイルスに関する知見の蓄

積、mRNA を効率よく細胞に届けるドラッグデリバリーシステムの改良、そして免疫学では自然免疫と獲得免疫の活性化に関する理解が進み、修飾 RNA による免疫応答の回避が示されるなど、数多くの研究成果の積み重ねがあり、それらの知見を結集させた mRNA 医薬品の実用化に向けて、パンデミック以前からすでに動き出していたことが背景にある^{3),4)}。

本発表では、mRNA ワクチンの特徴とそれを支える技術について紹介するとともに、COVID-19 パンデミックにおけるワクチン開発や感染状況の推移についても振り返る。

[文献]

- 1) Laura Vitiello, et al. *J. Clin. Med.* 11:1960 (2022)
- 2) Tatsuo Sakai and Yuh Morimoto. *Pathogenesis.* 11:1147 (2022)
- 3) Arturo Casadevall. *J. Clin. Invest.* 131:e153721 (2021)
- 4) Elie Dolgin. *Nature.* 597: 318-324 (2021)

全身性エリテマトーデスの mRNA ワクチン接種前後における 血清補体蛋白の解析

柏戸 佑介¹⁾、木本 泰孝²⁾、日浦 淳貴³⁾、堀内 孝彦⁴⁾

¹⁾ 九州大学病院別府病院 内科、²⁾ 九州大学病院 免疫・膠原病・感染症内科

³⁾ 株式会社麻生飯塚病院 膠原病・リウマチ内科、⁴⁾ 福岡市民病院

Analysis of serum complement proteins before and after mRNA vaccination
for systemic lupus erythematosus.

Yusuke Kashiwado¹⁾, Yasutaka Kimoto²⁾, Kenji Oku³⁾, Takahiko Horiuchi⁴⁾

¹⁾ Internal Medicine, Kyushu University Beppu Hospital,

²⁾ Department of Medicine and Biosystemic Sciences, Kyushu University Graduate School of Medical
Sciences,

³⁾ Department of Rheumatology, Aso Iizuka Hospital

⁴⁾ Fukuoka City Hospital

[はじめに]

COVID-19 の mRNA ワクチンは、今後、定期接種が予定されている。mRNA ワクチン接種後の全身性エリテマトーデス (SLE) の再燃率についての報告はあるが¹⁾²⁾³⁾、補体の推移について詳細に検討したものはない。

[方法]

日本人のリウマチ性疾患患者の 1 回目、2 回目の mRNA ワクチン接種前後の経過を観察した「リウマチ性疾患患者に対する SARS-CoV-2 ワクチンに関する研究」³⁾ のコホート研究から、SLE 患者の情報を抽出し、解析した。同研究では、ワクチン接種前 (T0)、2 回接種後 1 回目の外来 (T1)、接種後 2 回目の外来 (T2) について疾患活動性の評価等を行っている。

[結果]

354 例の SLE 患者における有害事象として、自発痛 75.7%、局所の圧痛 79.7%、発熱 41.2%、局所の硬結 28.0%、局所の発赤 20.6%を認めた。SLE の治療強化を要する再燃を認めた症例は 10 例 (2.8%)

であり、再燃した症例では、ステロイドが非投与の症例が多く (50.0% vs 10.5%, $p < 0.01$)、抗 DNA 抗体陽性率が高かった (87.5% vs 44.6%, $p = 0.02$) が、低補体血症の頻度については有意な差がなかった。C3 の中央値 (四分位範囲) の推移は、T0 83.8 (71.9, 98.5) mg/dl、T1 84 (72.1, 98.2) mg/dl、T2 84 (74.2, 99) mg/dl と変化がなかった。C4 は、T0 17 (12.4, 22.2) mg/dl、T1 17 (13, 22) mg/dl、T2 17.1 (13.3, 21.9) mg/dl と変化がなかった。この傾向は、事前に低補体血症 (C3 < 70 mg/dl、C4 < 10 mg/dl) の症例のみ抽出しても同様であった。

[考察]

リウマチ性疾患は元々の疾患活動性が高いとワクチン接種後の再燃率が高いとされているが、本研究と同様に米国における SLE 患者においても、ワクチン接種前、接種後の補体価に変化がなかったと報告されている¹⁾。

[結論]

mRNA ワクチン接種により補体活性に対する長

期の影響はないものと考えられた。

[文献]

1) Izmirly PM. et al. *Arthritis Rheumatol.* 74: 284-294 (2022)

2) Moyon Q. et al. *Ann Rheum Dis.* 81:575-583. (2022)

3) 木本泰孝 他、日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 (2022)

妊産婦における補体タンパク質濃度の測定とその推移についての検討

辻本 弘¹⁾、大谷 克城²⁾、山下 隆博³⁾、安達 知子³⁾、若宮 伸隆⁴⁾、井上 徳光¹⁾

¹⁾和歌山県立医科大学 分子遺伝学講座、²⁾酪農学園大学 臨床栄養学、

³⁾愛育病院 産婦人科、⁴⁾酪農学園大学 医学・生理学

Measurement of complement protein levels in pregnant women.

Hiroshi Tsujimoto¹⁾, Katsuki Ohtani²⁾, Takahiro Yamashita³⁾, Tomoko Adachi³⁾,

Nobutaka Wakamiya⁴⁾, and Norimitsu Inoue¹⁾

¹⁾ Molecular genetics, Wakayama Medical University,

²⁾ Department of Clinical Nutrition, Rakuno Gakuen University,

³⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Aiku Hospital.

⁴⁾ Department of Medicine and Physiology, Rakuno Gakuen University.

[目的]

妊娠高血圧症候群の一病型として知られるHELLP症候群は重要な周産期合併症である。その病態に補体第二経路の活性化と、これに引き続く血栓性微小血管障害 (thrombotic microangiopathy: TMA) の関与が示唆されている¹⁾。また、出産後に補体介在性 TMA である atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) が誘発され、発症することも知られている。しかし、合併症を伴わない正常妊婦においても妊娠期間中は血中補体タンパク質及び一部の補体活性化物質濃度が上昇する事が報告されており²⁾、上記疾患において補体の活性化状態を正確に把握するためには、正常妊婦における補体タンパク質濃度・活性の基準範囲を明らかにする必要がある。そこで我々は、健常妊婦を対象に、妊娠初期から産後までの血中補体タンパク質濃度・活性を経時的に測定し統計学的に解析を行った。

[方法]

2018年12月から2020年4月までの期間に社会福祉法人恩賜財団母子愛育会総合母子医療センター愛育病院産婦人科で妊娠管理を行った20歳以上の

妊婦で、妊婦および新生児に異常を認めない者を対象とした。妊娠前期(6-13週)、妊娠中期(22-26週)、妊娠後期(34-37週)、分娩前(分娩第一期)、分娩後(分娩後1-3日)、産後1週間(分娩後5-7日)、産後1か月、の7点で末梢血を採取し、血漿を用いてC3、C4、CFH、CFI、Ba、sC5b-9、C5a、CH50の濃度およびC1インヒビター(C1-INH)活性値を酪農学園大学で測定した。測定値の経時変化と、日本補体学会が示す健常女性(以下、非妊婦)における基準値との差について統計学的解析を行った。妊婦の臨床情報は診療録から収集した。本研究は愛育病院、酪農学園大学、和歌山県立医科大学の倫理委員会の承認を得て実施した。

[結果]

1. 研究に参加した妊婦の背景

115名の妊婦が本研究に参加した。流早産例や合併症妊娠例を除外し、7点で採血を実施できた36名について検討した。妊婦の登録時年齢は平均35.4歳で、出生時の平均在胎週数は39.4週であった。

2. 補体タンパク質の経時的変化と非妊婦との違い

9 項目の補体タンパク質について、各時点における平均値の推移を検討した。C3 は妊娠前期から産後 1 か月まで全期間を通して非妊婦より有意に高値であった ($P<0.01$)。C4、CH50、sC5b-9、Ba は分娩前と比べ産後 1 週時点で有意に高値であった ($P<0.001$)。CFH は妊娠後期に高値となるが、分娩後は有意に低下した ($P<0.01$)。CFI は妊娠中期から産後 1 週まで非妊婦よりも有意に高値であったが ($P<0.05$)、その後低下し産後 1 か月時点では非妊婦との間に差は認めなかった。C5a は出産直後に非妊婦よりも有意に高値であったが ($P<0.01$)、他の時点では差を認めなかった。C1-INH 活性は妊娠中期以降、非妊婦よりも低値であった ($P<0.001$) が、分娩後に上昇し産後 1 週間では非妊婦に比べ有意に高値を示した ($P<0.001$)。

次に、合併症のない妊婦で、妊娠後期、分娩後、産後 1 週間の 3 時点の血中補体タンパク質濃度を測定し得た 24 例を加え、計 60 例について解析した。sC5b-9、Ba、C1-INH は妊娠後期と比べ分娩後と産後 1 週間で有意に高値であった ($P<0.001$)。CFH は妊娠後期から分娩後にかけて有意に低下し ($P<0.01$)、産後 1 週間時に再上昇 ($P<0.001$) した。

[考察]

妊婦では、妊娠後期までに C3 をはじめ sC5b-9、CFH、CFI など複数の血中補体関連タンパク質濃度が非妊婦よりも高値であった。一部の補体成分の産生量の増加と終末経路の活性化が示唆された。

また、複数の補体タンパク質において分娩を境に血中濃度の変動を認めた。特に、補体制御因子である CFH は分娩後に低下し、Ba は急上昇した。その

後 sC5b-9 が徐々に上昇した。補体制御因子である CFH の低下が補体系の活性化をもたらしたと考えられる。血管内皮細胞上での第二経路の活性化は、補体介在性 TMA の発症に大きく関与し、血管内皮細胞上での補体制御に働く CFH の減少は第二経路の補体活性化を促進することが予想される。妊娠関連 TMA は産褥期に発症することが多く³⁾、分娩後の補体活性の変動が病態形成に大きく関与している可能性が考えられる。

今回の検討で、分娩後早期の Ba 上昇と、それに引き続く sC5b-9 の上昇がみられた。造血幹細胞移植後にみられる移植関連 TMA 患者でも、移植後 7 日目の Ba 値の上昇がその後の TMA 発症を予測するマーカーとなることが報告されている⁴⁾。Ba 値の急激な上昇を妊娠関連 TMA 患者の予後予測に用いることができるかもしれない。

[結論]

妊娠中は補体が活性化している。分娩後は CFH の低下に引き続く補体系のさらなる活性化が起こっており、このことが妊娠関連 TMA の発症に関与している可能性が示唆された。

[文献]

- 1) Fakhouri F. et al. Blood. 112: 4542 (2008)
- 2) Saitoh S. et al. Acta Obst Gynaec Jpn. 35: 1981 (1983)
- 3) Fakhouri F. et al. J Am Soc Nephrol. 21: 859 (2010)
- 4) Okamura H. et al. Front. Immunol. 12: 695037 (2021)

補体欠損症に糸球体腎炎を合併した 2 症例

小島 糾¹⁾、青木 健¹⁾、岩間 佐智子¹⁾、浅海 隆司²⁾、岡野 彩葉¹⁾、小泉 美波¹⁾、迎 光矢¹⁾、
酒井 敬史¹⁾、山田 齊毅¹⁾、小島 亜希¹⁾、内田 貴大¹⁾、富安 朋宏¹⁾、山田 宗治¹⁾、尾田 高志¹⁾

¹⁾東京医科大学八王子医療センター 腎臓病センター 腎臓内科 血液浄化療法室

²⁾同中央検査科

Two cases of complement deficiency complicated by glomerulonephritis.

Tadasu Kojima, Ken Aoki, Sachiko Iwama, Takashi Asami, Iroha Okano, Minami Koizumi,
Mitsuya Mukae, Takashi Sakai, Seiki Yamada, Aki Kojima, Takahiro Uchida,
Tomohiro Tomiyasu, Muneharu Yamada, Takashi Oda

¹⁾ Department of Nephrology and Blood Purification, Kidney Disease Center,
Tokyo Medical University Hachioji Medical Center, ²⁾ Department of Central Laboratory

【目的】

各種腎疾患における組織障害因子として補体が注目されている。補体による腎障害機序を解明する上で、補体欠損症を伴った腎臓病患者の血清・組織所見の情報は非常に貴重である。最近我々は尿所見異常を伴う患者を評価する中で、補体終末経路の補体因子(それぞれ C7 および C9)欠損による CH50 著明低値を呈した症例 2 例を見出した。これら症例に腎生検を実施し組織学および血清学的検討を行ったので報告する。

【方法】

2 症例はいずれも尿所見異常のルーチン検査で、CH50 の著明な低下が見られるものの C3、C4 が軽度の異常～正常であることから、cold activation を除外したうえで補体欠損症を疑い検討を進めた。

症例 1: 50 歳代男性。蛋白尿と腎機能障害を指摘され当院を受診。髄膜炎菌など特徴的な感染症の既往は無い。Cre 1.2mg/dL の腎機能障害に加え、UP 1.99g/gCr, U-RBC 10-19/HPF

と蛋白尿および糸球体型血尿を認めた。また血清の C3 および C4 は正常であったが、CH50 18.3 U/mL と低補体活性を認めた。腎生検を実施し、活動性病変を伴う IgA 腎症の診断に至った。

症例 2: 40 歳台女性。持続する蛋白尿のため当院を受診。髄膜炎菌など特徴的な感染症の既往は無い。腎機能は正常であったが、UP 1.0 g/gCr, U-RBC 5-9/HPF と蛋白尿および糸球体型血尿を認めた。また、C3 は正常であったが C4 14.5 mg/dL, CH50 17.4 U/mL と低下を認め、mRF 法による血中免疫複合体が持続陽性であった。腎生検の通常観察下での評価は微小糸球体病変 (MGA) であり現時点で確定診断はできていない。

これら 2 症例に対して、ELISA 法で血清 C5a、C5b-9、C7、C9 を測定し、各患者血清に十分な量の C7 および C9 の補充を行い、補充前後の CH50 の変化を確認した。さらに組織学的評価として、蛍光抗体法で C3、C5、C4d、C5b-9、C6、C7、C8、C9 の糸球体沈着有無を確認した。

【結果】

症例 1：血清 C7 は 73.96 μ g/mL（正常値 40-110）と正常であったが、C9 は 0（測定感度未満）であった。この結果に矛盾せず C5b-9 も 0（測定感度未満）であったが、C5a は 24.84ng/mL と通常通り検出された。患者血清に C7 を補充した際には CH50 に変化がなかったものの、C9 を補充したところ CH50 は完全に正常化した。組織学検討では C4d、C3、C5、C6～C8 のメサンギウム領域への強い沈着が確認されたものの、C9 および C5b-9 は完全に陰性であった。以上の点より C9 単独の完全欠損症と診断した。

症例 2：血清 C9 は 97.12 μ g/mL（正常値 30-100）と正常であったが、C7 は 22.7 μ g/mL と低下していた。C5a および C5b-9 はそれぞれ、18.36ng/mL、833.8ng/mL と通常通り検出された。一方、患者血清への補充検討では C9 の補充では CH50 に全く変化がみられなかったのに対し、C7 の補充では CH50 は完全に正常化した。以上の所見から C7 単独の部分欠損症と診断した。組織学検討では C4d、C3、C5、C6～C9、および C5b-9 全ての軽度沈着を認めた。

【考察】

C9 欠損症と IgA 腎症の合併例は過去に少数報告され¹⁾、一般に軽症例が多いとされているが、症例 1 は比較的高度の尿所見異常と明らかな腎機能障害を伴っていた。C9 欠損症では CH50 は完全に陰性化せず低値となること、すなわち部分的な溶血・溶菌が可能である事が知られており²⁾、これは C5b-8 による機能と考えられている。症例 1 でも血清中で C5b-9 は全く検出されなかったものの C5a は十分検出されていることから C5b の生成が予測され、組織学的にもメサンギウム領域に C5 から C8

までの沈着が認められたことから、C5b-8 が沈着し組織障害へ関与している可能性が示唆された。一方、症例 2 は C7 単独の部分欠損症に合併した腎炎である。C7 欠損症と腎炎との合併例の報告は極めて稀であるが、症例 2 においては血中免疫複合体が持続陽性であったことが病因を考える上で興味深かった。C7 欠損と免疫複合体との関連に関しては Zeitz らが C7 欠損に合併した SLE 症例に関して患者血清による免疫複合体の *vitro* での可溶化能の解析を報告しているが、彼らの結果では C7 欠損症と免疫複合体の可溶化能との直接的な関連性は無かった³⁾。

【結論】

補体の腎疾患への関与を考える上で示唆に富む 2 症例と考えられるため、組織学的追加解析と文献的考察を加え報告する。

【文献】

- 1) Yoshioka K et al. *Kidney Int.* Nov;42(5):1253-8(1992)
- 2) 原 寿郎 他. *日本臨床免疫学会会誌.* 22(2):53-62(1999)
- 3) Zeitz H, et al. *Arthritis Rheum.* 24:87-93(1981)

抗 MOG 抗体関連疾患における髄液補体活性化の解析

金子仁彦¹⁾、黒田宙^{1) 2)}、小野紘彦¹⁾、松本勇貴^{1) 2) 3)}、山崎直也¹⁾、山本尚輝¹⁾、梅澤周¹⁾、生田目知尋¹⁾、高井良樹¹⁾、高橋利幸⁴⁾、藤盛寿一⁵⁾、中島一郎⁵⁾、藤原一男^{1) 2)}、三須建郎¹⁾、青木正志¹⁾

¹⁾ 東北大学 脳神経内科、²⁾ 総合南東北病院 脳神経内科、³⁾ NHO 宮城病院 脳神経内科、⁴⁾ NHO 米沢病院 脳神経内科、⁵⁾ 東北医科薬科大学病院 脳神経内科

Analysis of CSF complement profile in myelin oligodendrocyte glycoprotein associated disease.

Kimihiko Kaneko¹⁾, Hiroshi Kuroda¹⁾²⁾, Hirohiko Ono¹⁾, Yuki Matsumoto¹⁾²⁾³⁾, Naoya Yamazaki¹⁾, Naoki Yamamoto¹⁾, Shu Umezawa¹⁾, Chihiro Namatame¹⁾, Yoshiki Takai¹⁾, Toshiyuki Takahashi⁴⁾, Juichi Fujimori⁵⁾, Ichiro Nakashima⁵⁾, Kazuo Fujihara¹⁾²⁾, Tatsuro Misu¹⁾, Masashi Aoki¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Tohoku University Hospital, ²⁾Southern Tohoku General Hospital, ³⁾NHO Miyagi Hospital, ⁴⁾NHO Yonezawa Hospital, ⁵⁾Tohoku Medical and Pharmaceutical University

[はじめに]

近年、多発性硬化症(multiple sclerosis; MS)とは異なる新たな中枢神経系脱髄疾患の概念として、抗 MOG 抗体関連疾患(myelin oligodendrocyte glycoprotein associated disease; MOGAD)が注目を集める。近年の研究で、その臨床的特徴は明らかになりつつあるが、その病態解明は不十分である。抗 Aquaporin(AQP)4 抗体陽性視神経脊髄炎(neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD))と MOGAD は視神経炎/脊髄炎を発症しうる点で共通する。補体は抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD の病態に大きく関わる¹⁾が MOGAD での役割は不明である。

[方法]

当院・関連病院の MOGAD、抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD、MS、疾患対症例の脳脊髄液で C3a、C4a、C5a(Beads based array)及び C5b9 濃度(ELISA)を測定した。

[結果]

MOGAD12 例、抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD11 例、MS4 例、疾患対症 3 例で検討した。MOGAD12 例の年齢中央値は 32 歳(18-62)で抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD(59 歳(34-76))より有意に若かった。MOGAD の 7 名が女性、7 名は初発時治療前の採取、1 名は NMDAR 抗体共陽性、

1 名は髄液のみ陽性であった。MOGAD と抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD 間で、髄液採取までの期間、髄液細胞数に差はなかった。C3a、C4a、C5a 濃度は両群に差を認めず、髄液の C5b9 濃度(pg/ml)は、MOGAD で 4.433(0.469-89.67)、抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD で 41.86(10.58-121.8)と有意な差を認めた(p=0.0019)。C4a は抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD との比較で、C5a は MOGAD との比較で MS は有意に低値であった。C5 は C5a・C5b に等量に開裂し、C5b9 は C5b の最終産物であるが、C5b9/C5a(×1000)比は、MOGAD(1.178(0.145-26.39))は抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD(31.79 (3.187-737.3))より有意に低値であった(p=0.006)

[考察]

MOGAD では抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD と比べて C5b→C5b9 の活性化が起きにくく、補体制御因子が大きくかかわっている可能性がある。

[結論]

MOGAD の補体活性化に MAC 形成は大きく関与しない可能性があり、良い予後と関連するかもしれない。

[文献]

1) Kuroda Hiroshi, et al. *J Neuroimmunol.* 254 178-82, 2013

抗 C5 抗体製剤を導入した視神経脊髄炎の 2 症例

宮本 勝一¹⁾、阪田 麻友美¹⁾、伊東 秀文¹⁾、井上 徳光²⁾

¹⁾和歌山県立医科大学 脳神経内科、²⁾和歌山県立医科大学 分子遺伝学

Two cases of neuromyelitis optica treated with anti-C5 antibody

Katsuichi Miyamoto¹⁾, Mai Minamino¹⁾, Hidefumi Ito¹⁾, Norimitsu Inoue²⁾

¹⁾ Neurology, Wakayama Medical University,

²⁾ Molecular Genetics, Wakayama Medical University

[はじめに]

視神経脊髄炎 (NMOSD) はアストロサイトに発現する水分子を通すタンパク質 aquaporin-4 (AQP4) に対する自己抗体によって、アストロサイトが破壊され、視神経や脊髄に障害を引き起こす神経疾患である¹⁾。

近年 NMOSD の再発予防治療として生物学的製剤が次々と登場している。従来の治療薬で効果不十分だった症例に対しても効果があり、その有効性の高さから導入症例が増えている²⁾。本邦では 2019 年 11 月に抗 C5 抗体製剤の Eculizumab、2020 年 8 月に抗 IL-6 受容体抗体製剤の Satralizumab、2021 年 3 月に抗 CD19 抗体製剤の Inebilizumab、2022 年 6 月に抗 CD20 抗体製剤の Rituximab、2023 年 5 月に抗 C5 抗体製剤の Ravulizumab が保険承認されている。

NMOSD は抗 AQP4 抗体の産生を抑えることが有効な再発予防治療であり、B 細胞、形質細胞、形質芽細胞などは抗 AQP4 抗体産生に関与するため治療標的となる。Rituximab、Inebilizumab、Satralizumab はこれらの細胞の機能を抑制することで治療効果を発揮する。また、NMOSD の病態には補体の活性化が必須であることから、補体 C5 に対する抗体製剤である Eculizumab と Ravulizumab が再発予防薬として臨床応用されている³⁾。

本発表では、抗補体薬による再発予防を行っている 2 症例を提示し、抗補体治療による利点と問題点について検討する。

[症例]

症例 1 : 60 歳代女性

主訴 : 左視力低下

既往歴 : 帯状疱疹

現病歴 : 20XX-7 年、難治性吃逆を認めたが自然軽快した。20XX-5 年、両眼視力低下、左下肢の感覚障害、両下肢筋力低下を認め、MRI 画像で両側視神経、延髄最後野、頸胸髄に病変を認め、抗 AQP4 抗体陽性により NMOSD と診断された。

検査所見 : 血液検査では抗 AQP4 抗体以外の自己抗体は陰性だった。脳脊髄液検査では蛋白 (64 mg/dl) と細胞数 (14/ μ l) の軽度上昇と、オリゴクローナル IgG バンド陽性だった。ステロイドパルス 3 回と IAPP7 回実施後、再発予防治療として経口 PSL 50 mg/日 + AZT 100 mg/日を開始した。しかし PSL 漸減中の翌年 (20XX-4 年)、PSL 5 mg/日 + AZT 50 mg/日の時点で両側視神経炎を再発した。ステロイドパルス 1 回と IAPP7 回実施後、PSL 40 mg/日 + AZT 100 mg/日を開始した。その後は順調に PSL を漸減できたが、20XX-1 年、PSL 3.75 mg/日 + AZT 100 mg/日の時点で右視床病変を再発、PSL 5 mg/日 + AZT 100 mg/日へ増量したが、20XX 年に左視神経炎を再発した。

経過 : IAPP7 回 + IVIg 後、再発予防治療として、IL-6 受容体抗体である Satralizumab を開始した。PSL 30 mg/日を併用し、漸減予定であったが、Satralizumab 開始 2 カ月後に両眼視力低下を訴え、

入院となった。MRI 画像と脳脊髄液検査は再発を示す所見を認めなかったが、入院 3 日目に腎盂腎炎による敗血性ショックに至った。集中治療室で治療を行い、後遺症なく回復したが、その後の再発予防治療について患者と相談し、Satralizumab を中止し、Eculizumab へ切り替えとなった。Eculizumab 開始後、2 カ月半で経口 PSL は漸減中止できた。その後も再発なく経過している。

症例 2 : 10 歳代女性

主訴 : 四肢筋力低下

既往歴 : 特記事項なし

現病歴 : 20XX-1 年、3 回目の COVID-19 ワクチンを接種した。その翌日から発熱を認め、以後 10 日間持続した。頭痛や嘔気も生じるようになり、ワクチン接種 2 週間後から、両下肢の筋力低下と感覚障害、膀胱直腸障害が出現した。さらにその 1 週間後には両上肢にも筋力低下や感覚障害が出現したため当院に入院となった。頭部 MRI では大脳白質、脳梁、視床、脳幹、頸胸髄と散在性に病変を認め、血液検査にて抗 AQP4 抗体陽性が確認されたため NMOSD と診断された。

検査所見 : 血液検査では抗 AQP4 抗体以外に、抗サイログロブリン抗体陽性、および甲状腺機能亢進が確認された。脳脊髄液検査では、蛋白 33 mg/dl、糖 52 mg/dl、細胞数 $2/\mu\text{l}$ 、IgG index 0.69、オリゴクローナル IgG バンド陰性であった。

治療および経過 : ステロイドパルス 1 回施行したところ症状は軽快傾向となり、再発予防としてステロイド Free を希望されたため、Eculizumab を選択し開始した。現在 (20XX 年)、NMOSD 診断後 1 年経過しているが、臨床的再発も画像的再発もなく経過している。

[考察]

NMOSD は、神経組織内の疾患であるが、血液中

の補体活性化が疾患の活動性に強く関与していることが推定される。NMOSD の臨床治験では、Eculizumab も Ravulizumab も、抗 C5 抗体製剤は全例に再発予防効果があることが示されており、NMOSD の病態において補体活性化が必須であることを表している。

症例 1 は、疾患活動性の高い症例であり、IL-6 阻害療法では効果不十分であったが、補体阻害療法によって病勢が抑制され、ステロイド治療も中止することができた。この症例からも、NMOSD の病態において補体活性化がより重要であることが示唆された。

症例 2 は、急性散在性脳脊髄炎のような病態で発症し、急性期に近い病態での抗補体薬の導入になったが極めて良好な経過に至った。この症例からは、抗補体療法の効果が速やかに発揮されることが示された。ただし、この症例は甲状腺疾患も合併しているため、補体阻害治療によって甲状腺機能も安定するのかどうかを慎重に経過観察する必要がある。

我々は NMOSD において、Ba や sC5b-9 といった補体第 2 経路および終末経路の活性化が、疾患活動性と関連することを報告している⁴⁾。本症例においてもこれらのマーカーを評価する必要がある。

[結論]

抗補体治療は疾患活動性の高い NMOSD に対しても十分、かつ迅速に効果を発揮した。今後の症例蓄積が必要である。

[文献]

- 1) Weinshenker BG, et al. Mayo Clin Proc. 92: 663-679 (2017)
- 2) Holmøy T, et al: J Neurol 268: 4522-36 (2021)
- 3) Pittock SJ. et al: N Engl J Med 381: 614-625 (2019)
- 4) Miyamoto K, et al: Front Immunol 14: 1090548 (2023)

HAE と C1 インヒビターに関連した血栓症に関する文献的考察

宮田 敏行¹⁾²⁾

¹⁾国立循環器病研究センター 脳血管内科部、²⁾大阪工業大学 生命工学科

Literature review of thrombosis associated with HAE and C1 inhibitor.

Toshiyuki Miyata¹⁾²⁾

¹⁾ Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center,

²⁾ Department of Biomedical Engineering, Osaka Institute of Technology

遺伝性血管性浮腫 (HAE) や C1 インヒビター (C1 inhibitor: C1-INH) と血栓症との関連を示唆する論文が相次いで報告された¹⁻⁴⁾。

スウェーデンの研究は、239 人の HAE 患者群と年齢・性別・居住国を一致させた 2383 人のコントロール群を用いて、国際疾病分類(ICD)の疾病合併症の発症率を調べた¹⁾。その結果、HAE 群は静脈血栓塞栓症 (VTE) (OR 4.20, 95%CI 2.42-7.23) および動脈血栓塞栓症 (ATE) (OR 6.74; 95% CI 1.89–24.06) のリスクが有意に増加していた。

次に、U of North Caroline at Chapel Hill の研究者らはスウェーデンの研究者と共同で、同じ HAE 患者 239 人群とコントロール群 2383 人の ICD10 コードを用いて、composite VTE と composite ATE の再解析を行なった²⁾。この解析では HAE 患者群は composite VTE の有意なリスクの増加を認めた (OR 3.59, 95%CI 2.17-5.84)。一方、composite ATE のリスクの増加を認めなかった (OR 1.3; 95%CI 0.81–2.09)。

C1-INH ノックアウトマウスを用いた血栓症の研究が発表された³⁾。欠損ホモ体マウスでは、1) 血中プロトロンビンフラグメント 1+2(F1+2) およびトロンビン-アンチトロンビン複合体(TAT)の量が有意に増加、2) 全血を用いる接触経路介在性トロンビン生成は有意に増加、3) 静脈血栓形成が有意に増大、4) 動脈血栓形成には影響しない、5) 精製ヒト C1-INH

投与は接触経路介在性のトロンビン生成と静脈血栓形成を正常化した。このように、C1-INH ノックアウトマウスは血栓傾向を示すことが判明した。ヘテロ接合体(+/-)マウスは C1-INH 量が半分程度ではなく 20%程度にまで低下している。このヘテロ体マウスにはホモ体マウスに観察される血栓傾向は全く認められず、野生型と差がなかった。

VTE 患者 405 名と年齢と性別を一致させた 829 人を、血中 C1-INH 活性値に基づき 4 群に分け、VTE のリスクを評価した⁴⁾。活性が最も高い四分位のヒトは最も低い四分位のヒトより VTE リスクが有意に低かった (OR 0.68; 95%CI 0.49–0.96)。これをサブグループ解析すると、DVT (OR 0.60; 95%CI 0.39–0.89)、PE (OR 0.85; 95%CI 0.52–1.38)、誘因のない VTE (OR 0.57; 95%CI 0.34–0.92) であった。

以上のデータより HAE 患者の血栓症を議論したい。

[文献]

- 1) Sundler Björkman L. *et al. Clin. Transl. Allergy.* e12135 (2022)
- 2) Grover SP. *et al. J. Thromb. Haemost.* 20: 2703 (2022)
- 3) Grover SP. *et al. Blood.* 141:2390 (2023)
- 4) Grover SP. *et al. J. Thromb. Haemost.* 21: 1849 (2023)

遺伝性血管性浮腫の急性発作時における FDP/D-dimer 比

本田 大介¹⁾、大澤 勲^{2,3)}、宮田 敏行⁴⁾、尾崎 将之⁵⁾、浅沼 克彦¹⁾

¹⁾ 千葉大学大学院医学研究院 腎臓内科学、²⁾ 埼玉草加病院 腎臓内科

³⁾ 順天堂大学 腎臓内科学講座、⁴⁾ 国立循環器病研究センター 脳血管内科

⁵⁾ 愛知医科大学病院 救急集中治療医学講座

FDP/D-dimer ratio during acute attacks in hereditary angioedema.

Daisuke Honda¹⁾, Isao Ohsawa^{2,3)}, Toshiyuki Miyata⁴⁾ Masayuki Ozaki⁵⁾ and Katsuhiko Asanuma¹⁾

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

²⁾ Nephrology Unit, Internal Medicine, Saiyu Soka Hospital,

³⁾ Department of Nephrology, Juntendo University Faculty of Medicine,

⁴⁾ Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center,

⁵⁾ Department of Emergency and Critical Care Medicine, Aichi Medical University

[目的]

遺伝性血管性浮腫 (HAE) は、主に C1 インヒビター (C1-INH) の遺伝的な欠損によりカリクレイン・キニン系においてブラジキニンが発作性に過剰産生されることで血管透過性が亢進し、皮下組織や粘膜下組織に反復性の血管性浮腫をもたらす疾患である¹⁾。腸管浮腫は強い腹痛をきたし、喉頭浮腫は致死的となるが、有効な薬剤が存在するため早期診断が重要である²⁾。しかし、HAE の診断率の低さが臨床的問題点である。

C1-INH は、カリクレイン・キニン系以外にも線溶凝固系、接触系、補体系のカスケードを抑制的に制御している。そのため、C1-INH の欠損を伴う HAE の急性発作時には線溶凝固系の活性化を認め、血液検査で異常所見を呈することを筆者らは 2022 年度日本補体学会学術集会にて報告した。

一般的に、局所的な浮腫を主訴とする患者が血液検査で線溶凝固系の異常を示す場合は、主に血栓性疾患が想起されやすく、HAE 急性発作との鑑別が重要となる。しかし、これまでに HAE と血栓性疾患の鑑別を可能にする線溶凝固系に関する血液検査所

見異常の特徴は報告されていない。

HAE では線溶凝固系の異常を呈するも血栓形成を認めないという報告³⁾がなされていることから、HAE の急性発作時における線溶凝固系異常の病態は一次線溶の相対的活性化が示唆される。FDP は一次線溶と二次線溶を反映し、D-dimer は二次線溶のみを反映することから DIC の病型診断の際に一次線溶と二次線溶活性化のバランスの指標として FDP/D-dimer 比が用いられる。本研究では、この FDP/D-dimer 比を用いて HAE と血栓性疾患の鑑別が可能か探索することを目的とした。

[方法]

HAE 患者 8 名 (女:男=6:2、平均年齢 49.8 歳) が、2017 年 10 月から 2019 年 1 月の期間に発作時に加療のために来院した際に採取した 20 血液検体を用いて線溶凝固系パラメーターを測定した (PT フラグメント F1+2、TAT 複合体、フィブリノゲン、フィブリンモノマー複合体定量、FDP、D ダイマー、PIC)。また、これらのパラメーターのうち 2 項目間の相関関係を解析した。さらに、それぞれの検体に

における FDP/D-dimer 比を算出し、これまでに報告された血栓性疾患における FDP/D-dimer 比⁴⁾と比較検討した。

[結果]

PT フラグメント F1+2 は 19 検体で基準値よりも高値、TAT 複合体は 11 検体で基準値よりも高値、フィブリンモノマー複合体定量は 9 検体で基準値よりも高値、FDP は 13 検体で基準値よりも高値、D ダイマーは 12 検体で基準値よりも高値、PIC は 19 検体で基準値よりも高値を示した。また、線溶凝固系パラメーターの各 2 項目間において多数の有意な相関関係が認められた。さらに、血栓性疾患の FDP/D-dimer 比の中央値は 1.07~1.28 と報告されていた⁴⁾のに対し、本研究で得られた HAE 急性発作時の FDP/D-dimer 比は 1.46~30.00 (中央値: 3.94) であった。

[考察]

HAE の急性発作時に C1-INH の欠損に起因すると考えられる線溶凝固系全体の活性化が示唆された。

また、血栓性疾患の FDP/D-dimer 比と比較して HAE 急性発作時の FDP/D-dimer 比は高値を示し、一次線溶の相対的亢進が示唆された。この結果は、HAE では線溶凝固系の血液検査異常所見を呈するも血栓形成を認めないというこれまでの既報³⁾の結果を裏付けると考えられた。

[結論]

致命的疾患である HAE の急性発作時における FDP/D-dimer 比は、血栓性疾患と鑑別可能な有用なマーカーとなり得る。

[文献]

- 1) Ohsawa I, et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 114:6 (2015)
- 2) Honda D, et al. Clin J Gastroenterol. 14(4): 1175-9 (2021).
- 3) Reshef A, et al. Allergy. 70:506-13 (2015).
- 4) Ikeda N, et al. Clin Appl Thromb Hemost. 28:10760296211070584 (2022).

反復する腹痛を認め、新規の変異を確認した、遺伝性血管性浮腫の一例

松浦 幸¹⁾、薬師寺 泰匡²⁾、植田 智恵¹⁾、堀内 孝彦³⁾

¹⁾岸和田徳洲会病院 消化器内科、²⁾薬師寺慈恵病院、³⁾福岡市立病院機構 福岡市民病院

A case of hereditary angioedema with recurrent abdominal pain in a patient with a novel mutation.

Ko Matsuura¹⁾, Hiromasa Yakushiji²⁾, Chie Ueda¹⁾, and Takahiko Horiuchi³⁾

¹⁾ Department of Gastroenterology, Kishiwada Tokushukai Hospital,

²⁾ Yakushiji Jikei Hospital, ³⁾ Fukuoka City Hospital

[はじめに]

遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema; HAE) は皮膚、消化管粘膜、気道粘膜などに反復性、一過性、限局性に血管性浮腫をきたす遺伝性疾患である。C1 インヒビター (C1-INH) 遺伝子 (*SERPING1*) の異常により、C1-INH 活性の量的または質的欠損が生じる。今回、新規の変異が判明した HAE を経験したため、発作時の下部内視鏡所見と合わせて報告する。

[方法]

患者に同意を得た上で、*SERPING1* の DNA 解析を行った。Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) 法、polymerase chain reaction (PCR) / Single Strand Conformation Polymorphism (SSCP) 法で解析した。

[結果]

30 歳の女性が、10 年前から、原因不明の腹痛と下痢を繰り返していた。発作時の下部内視鏡検査で回腸末端に浮腫を認めた。血液検査では C4、C1 インヒビター (C1-INH)、C1q ともに低値であり、浮腫の家族歴がなく、当初は後天性血管性浮腫を疑った。しかし後日、父親にも同様の病歴があった事が判明した。また後天性血管性浮腫としては発症年齢が若

過ぎる点が合致しなかった¹⁾。C1-INH 遺伝子検査を施行したところ、Exon5 の 8490-8491 塩基の間に T Frameshift 変異を認め、HAE 1 型の確定診断となった。父親にも同様の Frameshift を認めた。なお、これは過去に報告のない変異であった。

[考察]

来院 2 ヶ月前に小腸カプセル内視鏡検査が施行されていたが、非発作時であったため異常は認められず、HAE の診断に至らなかった。当院での発作時の下部内視鏡検査では終末回腸に浮腫が認められ、HAE の診断に繋がった。HAE を診断する際には、非発作時は画像検査で異常所見が認められない点に注意が必要である。皮膚症状がほとんどなく、消化器症状を繰り返す場合、HAE を他の消化器疾患と区別することは困難である。喉頭浮腫を来した場合は致命的になる可能性もあるため早期診断が望まれる。

[結論]

新規の変異が判明し、発作時の下部内視鏡所見が診断に繋がった HAE 症例を経験したため報告した。

[文献]

1) Jolles S. et al. *Clin Exp Immunol* .175: 59–67(2014)

腹痛の鑑別診断に苦慮した HAE の姉妹例

柴富 和貴

大分県立病院 膠原病リウマチ内科

Case of Sisters with HAE Causing Difficulty in Differential Diagnosis of Abdominal Pain

Department of Rheumatology, Oita Prefectural Hospital

〔はじめに〕

HAE において腹痛は頻度の高い症候であり、疼痛の程度も強く早期の治療が求められる。しかし、HAE の腹痛発作の診断については以下の問題点が挙げられる

- ① 未診断の患者さんが HAE の腹痛発作を起こしたとき、鑑別診断としての HAE を想起するのはかなりの困難がある。
- ② HAE の腹痛発作を繰り返している患者さんが、他の原因の腹痛で来院したとき診断が遅れる可能性がある

本発表では当院で経験した姉妹の HAE 症例を供覧し、腹痛発作の鑑別診断について考察する

〔症例 1〕 40 歳台女性（姉）

主訴：右手の腫脹

家族歴：初診時は HAE の家族歴不明、妹に SLE

既往歴：特記事項なし

現病歴：22 歳頃から年に 2 回ほど手足の腫脹が出現していたが 1-2 日で自然軽快していた。34 歳時腹痛あり腸管浮腫といわれたが原因不明で自然軽快した

37 歳時初回妊娠 9 週、右前腕から手の腫脹が出現し次第に両手となり当院皮膚科を受診し

た。数日で改善したが妊娠 11 週時に再発し膠原病の疑いで当科紹介となった。

局所的浮腫で熱感、疼痛はなく血管性浮腫と考えた

C4 低下があり HAE を疑い C1 インヒビター活性を測定したところ 25%以下であり HAE と診断した。自己抗体は陰性であった

その後無事に出産したが、四肢の浮腫、腹痛発作を繰り返すようになり C1 インヒビター製剤の点滴を月に一回程度使用していた。イカチバント発売後は自己注射でコントロール可能となりイカチバント自己注射を月一回程度使用していた

39 歳時朝 10 時ごろ腹痛あり、HAE 発作と自己判断しイカチバントを自己注射するも今一つ改善せず午後に当科を受診した。上腹部痛であったため輸液。PPI 処方して帰宅したが、腹痛は収まらず、イカチバントを追加で注射したがやはり奏功せず翌日当科を再受診した。CT 上虫垂炎と診断し C1 インヒビター製剤を点滴後肘膵切除術で改善した。

〔症例 2〕 30 歳台女性（妹）

主訴：手の腫脹・浮腫

現病歴：12 歳時頬部紅斑、発熱で当院小児科を受診し、抗核抗体陽性、抗 Ds-DNA 抗体陽

性、抗 Sm 抗体陽性、低補体血症あり SLE と診断されていた。18 歳時より当科にてフォローとなっていた。

21 歳時および 28 歳時にループス腸炎と思われる腹痛発作があり外来でのメチルプレドニゾロン点滴で改善している

分娩は 2 回経験し特に問題は無かった。30 歳時姉が HAE と診断され、本症例についても C1 インヒビター低値を指摘されていた。

32 歳時 第 3 子妊娠中に初めて左手の腫脹浮腫を自覚し受診し HAE の初回症状と診断した。特に治療せず自然に症状は改善し第 3 子を出産しその後は無症状であった。

35 歳時 2 日前より下腹部を中心とした腹痛が持続し当院救急外来を受診した。

下痢はなく、腹部圧痛著明であったが腹膜刺激徴候なし。一旦帰宅した。翌日も腹痛は持続し当科受診となった。CT 上著明な腸管浮腫があり、ループス腸炎あるいは HAE の腹痛発作を疑った。

高価な C1 インヒビター製剤よりステロイドをまず試してみることとして、MPSL250mg を点滴後に帰宅したが、腹痛はさらに悪化し翌日当科受診となった。C1 インヒビター製

剤の点滴により一時間ほどで腹痛は改善した。

〔考察〕

症例 1 において診断が遅くなった要因としてイカチバントの効果がわずかにみられたように自覚されていたことがあげられる。イカチバントの一回目の奏効率は非常に高く約 90% であり¹⁾ 一回目で今一つの効果であった時点で画像診断を考えるべきであったと思われた。HAE の腹痛発作は様々な疾患と誤診される可能性があり胃腸炎、虫垂炎、膵炎、腎結石などがあげられる²⁾ 症例 2 のようなループス腸炎との鑑別は画像診断的にも非常に難しく注意が必要である。

〔結語〕

HAE における腹痛発作の鑑別診断は時に非常に難しく、症例ごとの基礎疾患や、HAE に対する薬剤の奏効率なども加味して考える必要がある。

〔文献〕

1) Longhurst et al. *Allergy Asthma Proc* 36:399-406(2015)

2) Yang Cao BS et al. *Allergy Asthma Proc* 42(2):131-135(2021)

頻回な発作を呈する遺伝性血管性浮腫症例における長期的な発作抑制治療

三苫 弘喜¹⁾、木本 泰孝²⁾、堀内孝彦³⁾

¹⁾九州大学病院別府病院 内科、²⁾九州大学病院 免疫・膠原病・感染症内科、³⁾福岡市民病院

Long-term prophylaxis for patients with hereditary angioedema presenting with frequent attacks.

Hiroki Mitoma¹⁾, Yasutaka Kimoto²⁾, and Takahiko Horiuchi³⁾

¹⁾ Department of Internal Medicine, Kyushu University Beppu Hospital,

²⁾ Department of Clinical Immunology and Rheumatology/Infectious Disease, Kyushu University Hospital, ³⁾ Fukuoka City Hospital

〔はじめに〕

遺伝性血管性浮腫（HAE）は C1 インアクチベーター活性の低下やその他の要因によりブラジキニンによる血管透過性が亢進し、浮腫発作を繰り返す遺伝性疾患である。これまで急性発作に対する治療が中心であったが、2021 年以降長期的な発作の抑制薬が承認された¹⁾。我々は頻回な発作を伴う HAE 症例に対して長期的な発作の抑制治療を導入したため、経過を報告する。

〔方法〕

症例は 43 歳女性。12 歳時に繰り返す悪心、嘔吐、全身倦怠感を伴う腹痛発作が出現した。遺伝子解析で C1-INH に変異を認めた（家族歴なく孤発例）。C1-INH タンパク低値、活性低値であり、HAE I 型と診断された。喉頭浮腫の既往（31 歳時）、シェーグレン症候群の合併がある。発作抑制の目的でアンドロゲン製剤（200mg/day）の定期内服を行っている。発作時にはイカチバント自己注射を行い、治まらない時はヒト C1 インアクチベーターの点滴静注を受けている。発作が週に 1-2 回と頻回であったため、完全ヒト型抗ヒト血漿カリクレインモノクローナル抗体ラナデルマブの定期的な皮下注射を導入した。発作の抑制がえられたものの、本人の希望で新たに承認された C1 インアクチベーターの定期的自己注射へスイッチした。

〔結果〕

ラナデルマブの定期投与によって急性発作の頻度

は徐々に減少した。C1 インアクチベーターの定期的皮下注射への切り替えで一時的に急性発作が増加した。しかし C1 インアクチベーター活性が徐々に上昇し、それに伴って急性発作の頻度が減少した。また、急性発作時のイカチバント自己注射によって、発作で緊急受診する回数、発作の持続時間も減少した。いずれの製剤も注射部位の疼痛がみられたが、重篤な有害事象はない。

〔考察〕長期的な発作抑制として、血漿カリクレイン阻害剤と C1 インアクチベーター製剤が使用可能となったが、両者をどう選択するかについては明確な基準はない。補体の消費性の低下が自己免疫疾患の一因と考えられており、本例のような自己免疫疾患合併例では後者を選択する意義があるかもしれない。

〔結論〕

発作が頻回な症例に対して長期的な発作抑制治療および急性発作時の自己注射が可能となった。発作の頻度が減少し、さらに発作の持続時間が短縮することにより、生活の質の向上がえられる。高額な薬剤であるため、今後症例の適応を議論していく必要があると考えられる。

〔文献〕

- 1) 堀内孝彦 他、補体、57:3 (2020)
- 2) Banerji A et al. *JAMA*. 320:2108 (2018)
- 3) Longhurst H et al. *N Engl J Med*. 376:1131 (2017)

低用量ピル服用後に腹痛発作を繰り返した遺伝性血管性浮腫の一例

中山 剛志¹⁾、民本 泰浩¹⁾、下村 裕²⁾、塚本 浩³⁾

¹⁾総合病院山口赤十字病院 膠原病内科、²⁾山口大学医学部附属病院 皮膚科、³⁾新小倉病院 リウマチ科

Hereditary angioedema with normal C1-INH, developing recurrent acute abdomen after taking low-dose estrogen-progestin: A case report..

Tsuyoshi Nakayama¹⁾, Yasuhiro Tamimoto¹⁾, Yutaka Shimomura²⁾, and Hiroshi Tsukamoto³⁾

¹⁾ Rheumatology, Japanese Red Cross Yamaguchi Hospital,

²⁾ Dermatology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

³⁾ Rheumatology, Shin-Kokura Hospital

[はじめに]

遺伝性血管浮腫 (HAE) はブラジキニンの調節機構の障害により真皮深層および皮下組織に重度の浮腫を繰り返す稀な常染色体優性遺伝疾患である¹⁾。I型およびII型HAEはC4の低下とC1-INH活性の低下などで診断可能だが、III型では検査値異常が乏しく診断が困難となる。今回、低用量エストロゲン・プロゲスチン (LEP) を服用後から腹痛を繰り返し、プラスミノゲン遺伝子に変異を認めたHAE患者を経験したので報告する。

[症例]

26歳女性、X-2年より月経不順のためLEPの服用が開始された。3ヶ月後に腹痛を訴えて当院救急外来を受診。CTにて高度の腸管浮腫を認め、精査されたが異常はなく、症状は1日程度で軽快した。その後も腹痛を繰り返し、重度の腹痛のためX年当院救急外来を再診された。診察では、顔面や四肢の浮腫は認めず、腹部に筋性防御を認め、採血では白血球増多とD-dimer高値を認めたが、その他の所見には乏しかった。CTで前回と同様の高度の腸管浮腫を認めた。HAEが鑑別に上がったが、C4値やC1-INH活性は正常であった。その後も腹痛発作を繰り返

したため遺伝子検査を行ったところ、プラスミノゲン(PLG)遺伝子にヘテロミスセンス変異が認められ、臨床症状と併せて遺伝性血管性浮腫と診断した。トラネキサム酸による予防投与と発作時のイカチバント酢酸塩にて加療継続している。

[考察]

PLG遺伝子異常を伴うHAEは顔や舌の腫れをきたすことが多いとされるが²⁾、本症例のように腹痛発作が主症状となる患者もいる。また一部の症例ではエストロゲンとの関連が示されており、月経時の腹痛についてもHAEについて注意を要する³⁾。

[結論]

急性腸管浮腫を繰り返す患者においては、C4、C1-INHを検査し、陰性であれば積極的に遺伝子検査を検討するべきである。

[文献]

- 1) Donaldson VH. et al, AM J Med. 35:37(1963)
- 2) Bork K. et al, Allergy. 73:442(2018)
- 3) Bork K. et al, JDDG. 18:215(2020)

本邦における HAE-PLG の実態

薬師寺 泰匡¹⁾、堀内 孝彦²⁾

¹⁾薬師寺慈恵病院、²⁾福岡市立病院機構 福岡市民病院

HAE-PLG in Japan.

Hiromasa Yakushiji¹⁾, Takahiko Horiuchi²⁾

¹⁾Yakushiji Jikei Hospital

²⁾Fukuoka City Hospital

[はじめに]

一般的に遺伝性血管性浮腫(HAE)は遺伝的背景から C1 インヒビター(C1-INH)の活性が低下することが原因とされるが、近年 C1-INH の活性に問題はないが、HAE と同様の症状を示す疾患群が報告されており、C1-INH 正常の HAE(HAE-nCI)と分類され、様々な遺伝子変異が原因として指摘されている¹⁾。本法で遺伝子背景が明らかになっている HAE-nCI は、プラスミノゲン遺伝子変異を背景とする HAE(HAE-PLG)の 3 家系のみである^{2,3)}。病態として不明な点も多い HAE-PLG について、本邦症例をまとめ、疾患の特徴や治療法について考察する。

[方法]

これまでに報告されている HAE-PLG の 3 家系について、遺伝形式、臨床症状の特徴、治療への反応性の考察を行う。

[結果]

3 家系 9 名の患者が対象となった。夫婦で遺伝子検査を受けた家系は現時点で存在していない。男女共に発症していた。発症年齢は 18 歳から 94 歳までと幅があり、無症状例はいなかった。臨床症状は顔面領域が 7 例で最も多く、舌や咽頭に発作が出現する頻度が高い。また腹部症状も 5 例で認められてい

るが、四肢の浮腫は認められていない。6 例でトラネキサム酸(TXA)が投与されており、2 例で有効と考えられた。

[考察]

疾患の頻度と、男女ともに比較的高確率に遺伝している状況を見ると、海外の報告でも指摘がある通り、常染色体顕性遺伝であると考えられる。症状は顔面領域の浮腫と腹部症状が中心となり、四肢には症状が出現しにくいようである。病態背景としては不明な点が多く、TXA の効果を証明するには症例が不足している。他の薬剤の効果について今後検討する必要がある。

[結論]

本邦の HAE-PLG の状況をまとめた。

[文献]

- 1) Maurer M, et al. Allergy. 77(7):1961-1990 (2022)
- 2) Yakushiji H, et al. Allergy. 73(11):2244-2247 (2018)
- 3) Yakushiji H, et al. Intern Med. 10.2169/intermalmedicine.0645-22 (2022)

コイ血清中の溶血反応阻害タンパク質の精製と同定

金田 誠正¹⁾、長澤 貴宏²⁾、杣本 智軌²⁾、中尾 実樹²⁾

¹⁾九州大学大学院生物資源環境科学府、²⁾九州大学大学院農学研究院

Purification and identification of a carp serum protein that inhibits hemolytic reaction of carp complement.

Takamasa Kanada¹⁾, Takahiro Nagasawa¹⁾, Tomonori Somamoto²⁾, and Miki Nakao¹⁾

¹⁾ Graduate School of Bioresource and Bioenvironmental Sciences, Kyushu University

²⁾ Faculty of Agriculture, Kyushu University

[はじめに]

補体制御因子は、補体系の過剰な活性化による宿主組織の障害を防ぐ役割を持ち、哺乳類では血漿中に存在する H 因子等の可溶性因子と CD46 等の膜結合性因子に大別される。硬骨魚類では、膜結合制御因子として CD46 様因子が同定されているが^{1,2)}、可溶性因子に関しては、数魚種からヒト H 因子様遺伝子が³⁻⁴⁾、スズキからヒト C3b/C4b を不活化する H 因子・C4bp 様タンパク質⁵⁾が同定された程度で、機能解析や血清中からの活性を持ったネイティブな因子の単離はほとんど試みられていない。そこで本研究では、補体の溶血活性に対する阻害能を指標として、コイ血清から可溶性補体制御因子を検出・精製し、その構造と機能を解析した。

[方法]

補体制御因子の精製：精製の際の指標として、ウサギ赤血球を用いた溶血阻害活性試験を利用し、制御因子による溶血反応阻害を検出した。コイ血清をポリエチレングリコール(PEG)分画、ゲルろ過クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィーおよび吸着クロマトグラフィーに供試することによって精製を試みた。また、精製コイ補体制御因子が補体成分 C3 のザイモサンへの結合に及ぼす影響を、フローサイトメリーで解析した。

[結果]

精製を進めた結果、最終精製品は非還元条件下 SDS-PAGE で分子量約 115,000 の単一のバンドを、還元条件下 SDS-PAGE では、分子量約 47,000、約 45,000 および約 15,000 の 3 本のバンドを示した。各ポリペプチドの質量分析によって、本阻害因子は、コイフィブリノーゲンの D 断片様分解産物であることが判明した。またこの阻害因子は補体活性化による C3 のザイモサンへの沈着に対して弱い抑制効果を示したので、その作用点が補体反応経路において C3 活性化よりも前にあることが示唆された。

[考察]

フィブリノーゲンには、これまで補体に対する直接的な制御作用は報告されていない。今後、コイ補体に対して、未分解の (intact) フィブリノーゲンが阻害活性を示すかを確認するとともに、フィブリノーゲンによる補体活性化制御機構の系統発生を検討する必要がある。

[結論]

コイ補体に対して、フィブリノーゲンの D 断片様フラグメントが制御活性をもつことが示唆された。

[文献]

- 1) Wu J. et al., *Funct. Integr. Genomics* 12:367 (2012)
- 2) Tsujikura M. et al. *J. Immunol.* 194:262 (2015)
- 3) Sun G. et al. *Funct. Integr. Genomics* 10:577 (2010)
- 4) Najafpour B et al. *Front Immunol.* 11:558631 (2020)
- 5) Kemper C et al. *J. Biol. Chem.* 273:19398 (1998)

公開データベースを用いたヒト頭頸部癌における C5aR を介した制御性 T 細胞の制御メカニズムの解析

今井 優樹^{1,2)}、山崎 小百合²⁾

¹⁾京都橋大学健康科学部臨床検査学科、²⁾名古屋市立大学大学院医学系研究科免疫学分野

Public data analysis of C5aR-mediated control mechanisms of regulatory T cells
in head and neck squamous cell carcinoma.

Masaki Imai^{1,2)} and Sayuri Yamazaki²⁾

¹⁾Department of Medical Technology and Sciences, Kyoto Tachibana University Faculty of Health Sciences, ²⁾Department of Immunology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences,

[はじめに]

自然免疫を担う補体タンパク質である C5a は補体活性化によって産生され、そのレセプター (C5aR) を発現する免疫細胞を遊走または活性化することで、病原微生物の侵入を防いでいる。一方、腫瘍に対しては負の働きが多く、がん細胞の産生した C5 が癌組織局所で C5a に分解され、がん細胞の増殖・転移を促進することが報告されている¹⁾。また、C5aR の阻害剤を用いたマウス腫瘍モデルの研究では、C5aR 阻害剤投与により、細胞障害性 T 細胞 (CTL) の活性化をはじめとする抗腫瘍免疫を高めるとともに、癌組織中の制御性 T 細胞 (Treg) や骨髄由来抑制細胞 (MDSC) の比率および抑制性サイトカインや CTLA-4 の発現が減少する報告が多数ある²⁻⁴⁾。しかしながら、ヒト腫瘍組織内で C5aR が Treg に対してどのように作用するかは、未だに不明のままである。そこで本研究では、これまでに報告されている Cancer Genome Atlas (TCGA) やシングルセル RNA シークエンス (scRNA-seq) などの公開データを用いて、ヒト頭頸部癌における腫瘍浸潤リンパ球における C5aR の発現を解析するとともに、腫瘍微小環境下での C5aR を介した Treg の制御メカニズムの解明を試みた。

[方法]

ヒト頭頸部癌における mRNA の発現レベル解析は Cancer Genome Atlas (TCGA) Pan-Cancer Atlas の公開データセット (n = 523) を用いた。ヒト頭頸部癌腫瘍浸潤細胞のデータは Cillo らが公開したデータセット⁵⁾を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。scRNA-seq の解析は R の Seurat (ver. 4)⁶⁾パッケージを用いて行った。リガンド-レセプター解析は CellChat⁷⁾を用いた。

[結果]

TCGA データセットを用いたヒト頭頸部癌組織における *C5AR1* の mRNA の発現は、Treg 関連遺伝子 *FOXP3* の発現と正の相関関係があり、頭頸部癌組織における C5aR と Treg の関連が示唆された。次に、ヒト頭頸部癌と正常コントロールの scRNA-seq データセットを用いて解析を行った。その結果、Treg の細胞数は頭頸部癌組織において増加していたが、*C5AR1* の発現は検出できなかった。一方、*C5AR1* の発現は頭頸部癌組織において増加していたが、発現している細胞は単球/樹状細胞系のクラスターであることを見出した。この *C5AR1* を発現し

ている単球/樹状細胞が間接的に Treg を活性化しているかどうかを検討するため、細胞間相互作用を CellChat で解析したところ、頭頸部癌組織の単球/樹状細胞は CD86 シグナル伝達を介して Treg と相互作用していることが見出されたが、正常コントロールでは相互作用が検出されなかった。

[考察]

これらの結果から、単球/樹状細胞系の細胞が頭頸部癌微環境において C5aR を介して活性化され、それによって Treg が増加し、抗腫瘍免疫応答を抑制している可能性が示唆された。本結果は C5aR を阻害することで、腫瘍組織内の Treg の増加、もしくは

浸潤を抑え、抗腫瘍免疫応答を高める可能性を示唆する。

[文献]

- 1) Cho MS et al. *Cell Rep* 6: 1085 (2014)
- 2) Corrales L et al. *J Immunol.* 189: 4674 (2012)
- 3) Vadrevu SK et al. *Cancer Res.* 74: 3454 (2014)
- 4) Pio R et al. *Front Immunol.* 10: 774 (2019)
- 5) Cillo AR et al. *Immunity.* 52: 183 (2020)
- 6) Yuhan Hao. et al. *Cell.* 184: 3573 (2021)
- 7) Suoqin Jin. et al. *Nature Commun.* 12:1088 (2021)

MASP-1 欠損 MRL/lpr マウスでは

ループス様腎炎による腎機能障害の発症が遅延し、生存期間が延長する

物江 洋人、町田 豪、石田 由美、藤田 禎三、関根 英治
福島県立医科大学 免疫学講座

Delayed onset of renal dysfunction and prolonged survival in lupus-prone MRL/lpr mice
monospecifically-deficient for MASP-1

Hiroto Monoe, Takeshi Machida, Yumi Ishida, Teizo Fujita and Hideharu Sekine
Department of Immunology, Fukushima Medical University

〔目的〕

補体は、古典経路、第2経路、レクチン経路とよばれる3つの異なる酵素カスケード反応を通じて活性化され、病原微生物による感染からの生体防御や、アポトーシス細胞のクリアランスなどを行い、生体恒常性の維持に作用している。抗 dsDNA 抗体をはじめ細胞核成分などに対する自己抗体が産生される全身性エリテマトーデス (SLE) の病態において、補体系は保護と増悪の相反する役割を担う。後者の役割において、補体は諸臓器に沈着した抗原抗体複合体により古典経路を通じて活性化される。さらに第2経路を通じて C3 の活性化が増幅され、C3a/C5a の産生や膜侵襲複合体 (C5b-9) の形成などによりループス腎炎などの臓器障害が引き起こされると考えられている。一方、古典経路に属する C1q、C1r、C1s、C2、C4 の欠損症では高率に SLE を合併し、C1q または C4 欠損マウスでは抗核抗体レベルが高値となるため、古典経路は SLE の発症に対して保護的な役割も担うと考えられている¹⁾。

SLE モデルマウスを用いたこれまでの報告において、C1q 欠損 MRL+/+ マウスでは、ループス様腎炎の増悪が報告されている¹⁾。一方、第2経路の D 因子欠損 MRL/lpr マウスでは腎炎の改善が認めら

れ、第2経路はループス様腎炎の増悪にはたらくことが報告されている²⁾。レクチン経路の関与については、ヒト SLE 患者を対象とした研究で、腎糸球体へのレクチン経路の認識分子 (MBL および L-ficolin) の沈着量高値群が蛋白尿高値を示すことが報告されているが³⁾、ループス腎炎の病態においてレクチン経路の関与を実証した報告はない。近年我々のグループは、レクチン経路の補体因子 Mannose-binding lectin-associated serine protease-1 (MASP-1) と第2経路の補体因子 MASP-3 の二重欠損 MRL/lpr マウスを作製し、ループス様腎炎の病態を評価した。その結果、MASP-1/3 欠損 MRL/lpr マウスでは、野生型 MRL/lpr マウスと比較して、24 週齢において腎糸球体病変が著明に改善し、また D 因子欠損 MRL/lpr マウスでは改善が認められなかった尿中アルブミン 1 日排泄量の有意な改善を認めた⁴⁾。以上の結果から、MASP-1 は MRL/lpr マウスのループス様腎炎の病態に関与する可能性が示唆された。MASP-1 は MASP-2 を活性化することでレクチン経路の活性化に関与し、fibrinogen を fibrin に変換することで血液凝固系の活性化にも関与する。そこで本研究では、MASP-1 を単独欠損した MRL/lpr マウスを作製し、本マウス系統のループス様腎炎に

における MASP-1 ならびにレクチン経路の関与を明らかにすることを目的とした。

[方法]

CRISPR/Cas9 システムを用いて作製した MASP-1 欠損 C57BL/6 マウス⁵⁾を MRL/lpr マウスに 8 世代戻し交配することで、MASP-1 欠損 MRL/lpr マウスを作製した。MASP-1 欠損 MRL/lpr マウス ($n = 11$) と野生型 MRL/lpr マウス ($n = 13$) を対象に 12 週齢から 24 週齢まで 2 週ごとに採尿と採血を行い、24 週齢で屠殺し腎臓を採取した。血清サンプルを用いて C3、抗 dsDNA IgG 抗体、循環免疫複合体、尿素窒素のレベルを、尿サンプルを用いて尿中アルブミン 1 日排泄量を、ELISA または比色法で測定した。また、腎のパラフィン切片を用いて HE 染色による病理組織学的解析を行い、腎の凍結切片を用いて免疫蛍光染色による糸球体への C3、IgG ならびにレクチン経路認識分子 (MBL-A、MBL-C、ficolin-A、CL-11) の沈着レベルを評価した。

[結果]

血清 C3、抗 dsDNA IgG 抗体、および循環免疫複合体レベルは、24 週までの各週齢において、野生型 MRL/lpr マウスと MASP-1 欠損 MRL/lpr マウス間で有意差は認められなかった。尿中アルブミン 1 日排泄量は、各週齢で両群間に有意差は認められなかったが、野生型 MRL/lpr マウスでは 12 週齢からアルブミン尿の増悪を示した一方で、MASP-1 欠損 MRL/lpr マウスでは 16 週齢前後から増悪が見られた。血清尿素窒素レベルは、各週齢で両系統間に有意差は認められなかったが、野生型 MRL/lpr マウスは 12 週齢から上昇を示した一方で、MASP-1 欠損 MRL/lpr マウスではアルブミン尿と同様に 16 週齢前後から上昇が見られた。モータリティ (mortality) の評価において、野生型 MRL/lpr マウスは 16 週齢から死亡が確認された一方で、MASP-1 欠損 MRL/lpr マウスでは 19 週齢まで死亡

例が確認されなかった ($p = 0.024$; 19 週齢時点)。24 週齢で採取した腎の HE 染色による病理組織学的解析の結果、両系統共に同程度の糸球体病変像 (細胞増殖性変化、半月体形成など) ならびに尿細管間質領域への炎症性細胞浸潤像などのループス様腎炎の所見が認められたが、両系統間で明確な差異は見られなかった。また、腎の免疫蛍光染色による解析の結果、両系統共に糸球体への C3、IgG、レクチン経路認識分子 (MBL-A、MBL-C、ficolin-A、CL-11) の沈着が認められたが、両系統間で有意差は認められなかった。

[考察]

MASP-1 欠損 MRL/lpr マウスでは、野生型 MRL/lpr マウスと比較して、血清中の尿素窒素レベルと尿中アルブミン 1 日排泄量の増悪の遅延が認められ、また生存期間の延長が認められたことから、MASP-1 は腎機能障害を増悪させることで、MRL/lpr マウスのモータリティに関与することが示唆された。上記の結果に MASP-1 がどのように関与しているかは不明であるが、糸球体におけるレクチン経路の認識分子の沈着が認められたことから、同マウスのループス様腎炎の病態にレクチン経路が関与している可能性が示唆された。

[結論]

MASP-1 は、レクチン経路の活性化を通じて、MRL/lpr マウスのループス様腎炎の増悪とモータリティに関与することが示唆された。

[文献]

- 1) Mitchell D.A. et al. *J. Immunol.* 168: 2538 (2002)
- 2) Elliott M.K. et al. *Kidney Int.* 65: 129 (2004)
- 3) Sato N. et al. *Lupus* 20: 1378 (2011)
- 4) Machida T. et al. *Front. Immunol.* 9: 1191 (2018)
- 5) Hayashi M. et al. *J. Immunol.* 990: 8403 (2019)

factor H 点変異マウスにおける補体副経路依存性臓器障害への

MASP3 欠損の影響

金 恒秀^{1), 2)}, Damodar Gullipalli¹⁾, 三輪 隆史¹⁾, Wen-Chao Song¹⁾

¹⁾ペンシルバニア大学医学部システム薬理学・トランスレーショナル治療学

²⁾名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

The effect of MASP3 deficiency on complement alternative pathway dependent organ injury in a factor H point mutation mouse.

Hangsoo kim^{1), 2)}, Damodar Gullipalli¹⁾, Takashi Miwa¹⁾, Wen-Chao Song¹⁾

¹⁾Department of Systems Pharmacology and Translational Therapeutics,
Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania

²⁾Department of Nephrology, Nagoya University Graduate School of Medicine

[はじめに]

pro-factor D (FD) を mature FD へ変換させる Mannan binding lectin-associated serine protease 3 (MASP3) は、mature FD だけが補体の活性化能を持つと考えられていたため、補体副経路(AP)に重要な分子、また治療標的として捉えられてきている。しかし、ヒトおよびマウス双方で、MASP3 が欠損していても AP 活性を認めたという報告もあり、MASP3 の AP における役割は未だ確定的なものではない。最近我々は、新規作製した MASP3 欠損マウス(MASP3^{-/-})において AP 活性を認め、その活性が pro-FD に由来するものであることを示した¹⁾。

本研究では、MASP3^{-/-} マウスにおけるこの残存する AP 活性が、補体異常を認める疾患モデルマウスの AP 依存性臓器障害にどの程度影響するのかを評価した。

[方法]

我々が以前報告した非典型溶血性尿毒症症候群および全身性血栓症を示す factor H 遺伝子改変マウス(FH^{R/R})²⁾ を MASP3^{-/-} と交配した。そして、生存

率・腎障害・貧血・血小板減少・大血管の血栓症などを FH^{R/R} と FH^{R/R}MASP3^{-/-} 間で比較することにより、MASP3 欠損の影響を評価した。

[結果]

FH^{R/R}MASP3^{-/-} は FH^{R/R} マウスと比較して有意に早期死亡が少なかった。また、血小板減少・貧血・腎障害が軽減していた。大血管の血栓症の発症も抑制されていた。しかし、約 3 割 (5/17 匹) の FH^{R/R}MASP3^{-/-} は腸管障害・肺出血・脳虚血といった腎外病変によって死亡した。

LPS 刺激による AP 活性の測定を高い血漿濃度 (20%)で行ったところ、FH^{R/R}MASP3^{-/-} は FH^{R/R} よりも低値を示したが、FH^{R/R}FD^{-/-} と比較すると有意に高値であった。

[考察]

MASP3 欠損により、FH^{R/R} マウスの生存率、臓器障害は部分的に改善を認めたが、FH^{R/R}RC3^{-/-} や FH^{R/R}FD^{-/-} のように完全なものではなかった。これは、FH^{R/R}MSAP3^{-/-} にはマイナーではあるが致死性的

な表現型を示すのに十分な AP 活性が残存していることを示唆している。

[結論]

MASP3 を標的とした治療は、残存する AP 活性のため、あらゆる AP 介在性疾患の全ての条件で有効というわけではないかもしれない。

[文献]

- 1) Gullipalli D et al. J Immunol. 210(10): 1543 (2023)
- 2) Ueda Y et al. Blood. 129(9):1184 (2017) 2;129(9):1184-1196.

Oral complement factor B inhibitor iptacopan monotherapy improves hemoglobin to normal/near-normal levels in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients naïve to complement inhibitors: Phase III APPOINT-PNH Trial

Antonio Maria Risitano^{1,2)}, Bing Han³⁾, Yasutaka Ueda⁴⁾, Jaroslaw Maciejewski⁵⁾, Rong Fu⁶⁾, Li Zhang⁷⁾, Austin Kulasekararaj^{8,9,10)}, Alexander Röth¹¹⁾, Lee Ping Chew¹²⁾, Jun Ho Jang^{13,14)}, Lily Lee Wong¹⁵⁾, Jens Panse¹⁶⁾, Eng-Soo Yap¹⁷⁾, Luana Marano^{1,2)}, Flore Sicre de Fontbrune¹⁸⁾, Chen Yang³⁾, Partha Banerjee¹⁹⁾, Zhixin Wang²¹⁾, Christine Thorburn²²⁾, Shujie Li²¹⁾, Marion Dahlke²⁰⁾, Régis Peffault de Latour^{18,23)}

¹⁾AORN Moscati, ²⁾University of Naples Federico II, ³⁾Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, ⁴⁾Osaka University Graduate School of Medicine, ⁵⁾Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic, ⁶⁾Tianjin Medical University General Hospital, ⁷⁾Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, ⁸⁾King's College Hospital NHS, ⁹⁾National Institute for Health and Care Research and Wellcome King's Research Facility, ¹⁰⁾King's College London, ¹¹⁾West German Cancer Center, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, ¹²⁾Hospital Umum Sarawak, ¹³⁾Samsung Medical Center, ¹⁴⁾Sungkyunkwan University School of Medicine, ¹⁵⁾Queen Elizabeth Hospital, ¹⁶⁾University Hospital RWTH Aachen, ¹⁷⁾National University Cancer Institute, ¹⁸⁾French Référence Center for Aplastic Anemia and Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, ¹⁹⁾Novartis Healthcare Private Limited, ²⁰⁾Novartis Pharma AG, ²¹⁾China Novartis Institutes for BioMedical Research Co Ltd, ²²⁾Novartis Pharmaceuticals UK Limited, ²³⁾Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Université Paris Cité

[Introduction]

First-line treatment for hemolytic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patients comprises intravenous anti-C5 monoclonal antibodies. Recently, the first-in-class, oral, selective complement factor B inhibitor iptacopan demonstrated efficacy and safety in PNH patients with residual anemia despite anti-C5 treatment in the Phase III randomized APPLY-PNH trial. We report primary efficacy and safety data from the 24-week core treatment period of the single-arm, open-label, multicenter, Phase III APPOINT-PNH trial in complement inhibitor-naïve, hemolytic PNH patients (data cut-off: 2 November 2022)¹⁾.

[Method]

Complement inhibitor-naïve adult PNH patients with mean hemoglobin <10 g/dL and lactate dehydrogenase (LDH) >1.5 × upper limit of normal received iptacopan monotherapy 200 mg bid. The primary endpoint was response defined as a ≥2 g/dL hemoglobin increase from baseline in the absence of red blood cell transfusions (RBCTs); the response probability was described as proportions of responders with 95% confidence intervals (95% CIs) computed using bootstrap; missing data were accounted for using Bayesian multiple imputation. Secondary efficacy endpoints (Table 1) and safety were also assessed.

[Result]

Forty patients were enrolled (mean age: 42.1 years); 42.5% were female. Mean time since diagnosis was 4.7 (standard deviation [SD] 5.5) years; RBCTs were received by 70% of patients in the 6 months prior to receiving iptacopan. At baseline, mean (SD) hemoglobin and LDH levels were 8.16 (1.09) g/dL and 1698.8 (683.3) U/L, respectively. The study met its prespecified success criterion with an estimated 92.2% of patients (95%CI: 82.5, 100) achieving a ≥ 2 g/dL hemoglobin increase from baseline. Hemoglobin ≥ 12 g/dL and transfusion avoidance were achieved in an estimated 62.8% (95%CI: 47.5, 77.5) and 97.6% (95%CI: 92.5, 100) of patients, respectively. Adjusted mean hemoglobin change from baseline was +4.28 (95%CI: 3.87, 4.70) g/dL; mean hemoglobin level at 24 weeks was 12.56 (SD 1.49) g/dL (Figure 1). Adjusted mean percentage LDH change from baseline was -83.55% (95%CI: -84.90, -82.08); mean LDH at 24 weeks was 261.3 (SD 89.16) U/L. Adjusted mean change from baseline in Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue score was +10.75 (95%CI: 8.66, 12.84). No clinical breakthrough hemolysis events or major adverse vascular events were observed. There were no deaths. Four serious adverse events were reported: bacterial pneumonia, COVID-19, cataract, and type II diabetes mellitus. Infections/infestations (40.0% of patients, mainly COVID-19 [15.0%]), headache (27.5%) and diarrhea (7.5%) were the most frequent adverse events. No patients discontinued

iptacopan. Notably, the estimated proportion of patients who achieved hemoglobin ≥ 12 g/dL was consistent with observations in the APPLY-PNH trial.

[Conclusion]

In this single-arm Phase III trial in complement inhibitor-naïve hemolytic PNH patients, oral iptacopan monotherapy resulted in clinically meaningful hemoglobin increases with good control of intravascular hemolysis in most patients; consequently, transfusion avoidance and patient-reported fatigue also improved. Iptacopan monotherapy demonstrated a favorable safety profile with no clinical breakthrough hemolysis events. APPOINT-PNH is the first study to report a mean increase from baseline in hemoglobin of such magnitude, leading to a majority of PNH patients achieving hemoglobin of ≥ 12 g/dL. Oral iptacopan monotherapy represents a potentially practice-changing outpatient treatment that could become a preferred therapeutic option for hemolytic PNH patients.

[Reference]

- 1) Study of Efficacy and Safety of Twice Daily Oral Iptacopan (LNP023) in Adult PNH Patients Who Are Naive to Complement Inhibitor Therapy (APPOINT-PNH). ClinicalTrials.gov identifier: NCT04820530.

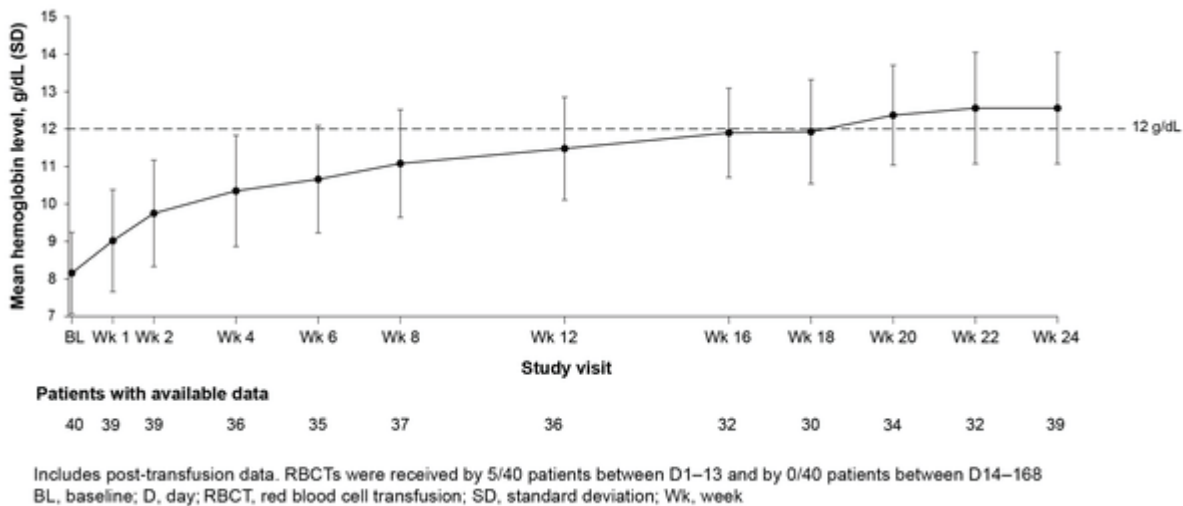
Table 1. Summary of efficacy and quality of life endpoints after the 24-week core treatment period of APPOINT-PNH

| | Endpoints | Proportion of patients | Summary statistic |
|------------------|---|-------------------------|---|
| | | n/M* | Estimated proportion [†] (% [95%CI]) |
| Primary | Response defined as increase from baseline in hemoglobin of ≥ 2 g/dL [‡] in the absence of RBCTs [§] | 31/33 | 92.2 (82.5, 100) |
| Secondary | Response defined as hemoglobin level ≥ 12 g/dL [‡] in the absence of RBCTs [§] | 19/33 | 62.8 (47.5, 77.5) |
| | Transfusion avoidance [§] | 40/40 | 97.6 (92.5, 100) |
| | | M/N[¶] | Adjusted mean change from baseline (95%CI) |
| | Change from baseline in hemoglobin level (g/dL) ^{‡,¶} | 40/40 | +4.28 (3.87, 4.70) |
| | Change from baseline in FACIT-Fatigue score ^{‡,¶¶} | 40/40 | +10.75 (8.66, 12.84) |
| | Change from baseline in ARC ($10^9/L$) ^{‡,¶¶} | 40/40 | -82.48 (-89.33, -75.62) |
| | Percentage change from baseline in LDH level (U/L) ^{‡,¶¶} | 39/40 | -83.55 (-84.90, -82.08) |
| | | n/N^{**} | Adjusted annual rate (% [95%CI]) |
| | Rate of clinical breakthrough hemolysis | 0/40 | 0 (0.00, 0.17) |
| | Rate of MAVEs | 0/40 | 0 (0.00, 0.17) |

*n=number of patients with response, M=number of patients with evaluable/non-missing data; [†]Estimated proportions reflect the population average probability of a patient meeting the endpoint criteria; [‡]Assessed between D126–168 – evaluable if at least one value is non-missing; [§]Between D14–168; [¶]M=number of patients with evaluable/non-missing data, N=overall number of patients; ^{¶¶}Mean (SD) baseline hemoglobin level was 8.16 (1.09) g/dL; ^{¶¶¶}Mean (SD) baseline FACIT-Fatigue score was 32.78 (10.17); ^{¶¶¶¶}Mean (SD) baseline ARC was 154.33 (63.67) x 10⁹/L; ^{¶¶¶¶¶}Mean (SD) baseline LDH level was 1698.8 (683.3) U/L; ^{**}n=number of patients with at least one event, N=overall number of patients; ^{||}Events that met the protocol-specified criteria for clinical breakthrough hemolysis

95%CI, 95% confidence interval; ARC, absolute reticulocyte count; D, day; FACIT-Fatigue, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; LDH, lactate dehydrogenase; MAVE, major adverse vascular event; RBCT, red blood cell transfusion; SD, standard deviation

Figure 1. Mean hemoglobin level (SD) during the 24-week core treatment period of APPOINT-PNH



Oral iptacopan monotherapy has superior efficacy to anti-C5 therapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and residual anemia: Results from the Phase III APPLY-PNH Study

Antonio Maria Risitano^{1,2}, Alexander Röth³, Austin Kulasekararaj^{4,5,6}, Phillip Scheinberg⁷, Yasutaka Ueda⁸, Carlos de Castro⁹, Eros Di Bona¹⁰, Morag Griffin¹¹, Saskia MC Langemeijer¹², Hubert Schrezenmeier^{13,14}, Wilma Barcellini¹⁵, Vitor AQ Mauad¹⁶, Jens Panse¹⁷, Philippe Schafhausen¹⁸, Suzanne Tavitian¹⁹, Eloise Beggiato²⁰, Anna Gaya²¹, Wei-Han Huang²², Toshio Kitawaki²³, Abdullah Kutlar²⁴, Jaroslaw Maciejewski²⁵, Rosario Notaro^{26,27}, Vinod Pullarkat²⁸, Jörg Schubert²⁹, Louis Terriou³⁰, Michihiro Uchiyama³¹, Flore Sicre de Fontbrune³², Luana Marano^{1,2}, Ferras Alashkar³, Shreyans Gandhi⁴, Cecile Kerloeguen³³, Rakesh Kumar³⁴, Christine Thorburn³⁵, Samopriyo Maitra³⁴, Marion Dahlke³³, Régis Peffault de Latour^{32,36}

¹AORN Moscati, ²University of Naples Federico II, ³West German Cancer Center, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, ⁴King's College Hospital NHS, ⁵National Institute for Health and Care Research and Wellcome King's Research Facility, ⁶King's College London, ⁷Hospital A Beneficência Portuguesa, ⁸Osaka University Graduate School of Medicine, ⁹Duke University School of Medicine, ¹⁰UOC Oncoematologia, AULSS7 Pedemontana, ¹¹St James's University Hospital, ¹²Radboud University Medical Center, ¹³University of Ulm, ¹⁴German Red Cross Blood Transfusion Service Baden-Württemberg-Hessen and University Hospital Ulm, ¹⁵Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, ¹⁶ABC Medical School, ¹⁷University Hospital RWTH Aachen, ¹⁸Medical Center Hamburg-Eppendorf, ¹⁹Toulouse University Hospital Center, Toulouse-Oncopole University Cancer Institute, ²⁰University of Torino, ²¹Hospital Clinic of Barcelona, ²²Hualien Tzu Chi Hospital, ²³Kyoto University, ²⁴Medical College of Georgia, ²⁵Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic, ²⁶Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, ²⁷Instituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica, ²⁸City of Hope Medical Center, ²⁹Elblandklinikum Riesa, ³⁰CHU Lille, Université de Lille, ³¹Japanese Red Cross Society Suwa Hospital, ³²French Référence Center for Aplastic Anemia and Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, ³³Novartis Pharma AG, ³⁴Novartis Healthcare Private Limited, ³⁵Novartis Pharmaceuticals UK Limited, ³⁶Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Université Paris Cité

[Introduction]

Intravenous (IV) anti-C5 therapies are the standard of care (SoC) for treating paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patients. However, residual anemia is common, secondary to C3-mediated extravascular hemolysis. Iptacopan is a first-in-class, oral, selective

complement factor B inhibitor that showed promising safety and efficacy in Phase II trials enrolling anti-C5-treated and -naïve PNH patients. We report data from the 24-week randomized period of the open-label, multicenter, Phase III APPLY-PNH trial (data cut-off: 26 September 2022)¹.

[Method]

Ninety-seven adult PNH patients with mean hemoglobin (Hb) <10 g/dL on stable SoC therapy (eculizumab/ravulizumab) for ≥ 6 months were randomized 8:5 to receive iptacopan monotherapy 200 mg twice daily (N=62) or to continue their SoC regimen for 24 weeks (N=35). Randomization was stratified by prior SoC therapy and red blood cell transfusions (RBCTs) in the preceding 6 months. Primary endpoints were response defined as a ≥ 2 g/dL Hb increase from baseline and response defined as Hb ≥ 12 g/dL, each in the absence of RBCTs. A prespecified testing procedure adjusted for multiplicity; two-sided, unadjusted P values are reported for significant endpoints.

[Result]

Baseline disease characteristics were balanced between arms. RBCTs were received by 57.7% of patients in the 6 months before randomization; 64.9% and 35.1% had received prior eculizumab and ravulizumab, respectively (mean duration: 4 years). Iptacopan monotherapy was superior for both primary endpoints vs. SoC (both $P < 0.0001$; Table); 51/60 iptacopan-treated vs. 0/35 SoC-treated patients with evaluable/non-missing data had a ≥ 2 g/dL Hb increase from baseline and 42/60 vs. 0/35, respectively, achieved Hb ≥ 12 g/dL. Iptacopan monotherapy was superior for transfusion avoidance, changes from baseline in Hb level, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue score and absolute reticulocyte count, and rate of clinical breakthrough hemolysis (Table 1). Mean Hb levels (standard deviation, SD) at 24 weeks, irrespective of RBCTs, were 12.6 (1.4) vs. 9.2 (1.4) g/dL with iptacopan vs. SoC (Figure 1). There were no

deaths. One iptacopan-treated patient had a major adverse vascular event (transient ischemic attack; considered unrelated to iptacopan; iptacopan is ongoing). Headache (iptacopan: 16.1% vs. SoC: 2.9%) and diarrhea (14.5% vs. 5.7%) were more commonly reported with iptacopan, whereas COVID-19 (8.1% vs. 25.7%) and breakthrough hemolysis (3.2% vs. 17.1%) were more commonly observed with SoC. Two SoC-treated patients had serious adverse events of hemolysis vs. no iptacopan-treated patients. No patients discontinued study treatment because of adverse events.

[Conclusion]

In PNH patients with residual anemia on IV anti-C5 SoC therapy, single-agent, oral iptacopan resulted in a significant majority of patients achieving clinically meaningful Hb increases and Hb ≥ 12 g/dL via resolution of extravascular hemolysis and maintenance of intravascular hemolysis control. These hematological benefits were associated with transfusion independence in most patients and meaningful improvements in patient-reported fatigue. Iptacopan monotherapy was well tolerated with a favorable safety profile. Single agent iptacopan may represent a practice-changing, oral, outpatient treatment for PNH patients who have an inadequate response to IV anti-C5 SoC therapy, potentially becoming a preferred treatment option for patients with hemolytic PNH.

[Reference]

- 1) Peffault de Latour et al. Blood 140 (Supplement 2): LBA-2 (2022)

Figure 1 Mean Hb (SD) over time during the 24-week randomized treatment period of APPLY-PNH

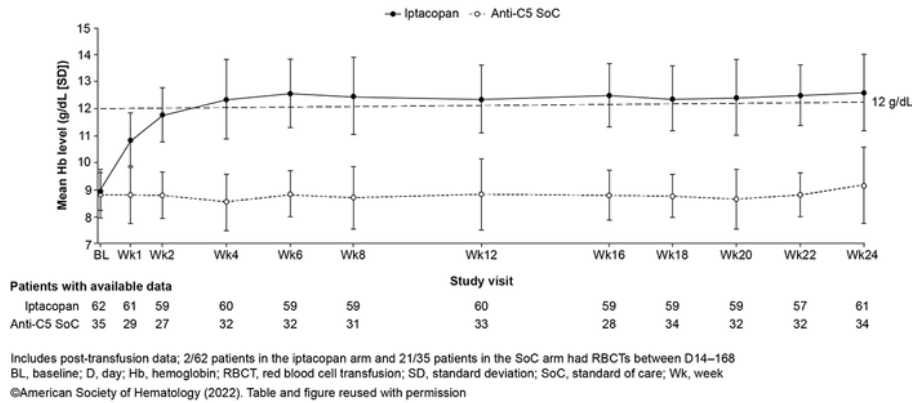


Table 1 Summary of primary endpoints and secondary efficacy and QoL endpoints after the 24-week randomized treatment period of APPLY-PNH

| | Endpoints | Arm | Proportion of patients | Summary statistic | Comparative statistic | Two-sided, unadjusted P value |
|-----------|---|-----------|------------------------|----------------------------------|--|-------------------------------|
| | | | n/M* | Marginal proportion (% [95% CI]) | Difference in marginal proportion (% [95% CI]) | |
| Primary | Response defined as increase from baseline in Hb of ≥2 g/dL† in the absence of RBCTs‡ | Iptacopan | 51/60 | 82.3 (73.4, 90.2) | 80.3 (71.3, 87.6) | <0.0001 |
| | | SoC | 0/35 | 2.0 (1.1, 4.1) | | |
| | Response defined as Hb level ≥12 g/dL† in the absence of RBCTs‡ | Iptacopan | 42/60 | 68.8 (58.3, 78.9) | 67 (56.3, 76.9) | <0.0001 |
| | | SoC | 0/35 | 1.8 (0.9, 4.0) | | |
| Secondary | Transfusion avoidance‡ | Iptacopan | 60/62 | 96.4 (90.7, 100.0)§ | 70.3 (52.6, 84.9)§ | <0.0001§ |
| | | SoC | 14/35 | 26.1 (12.4, 42.7)§ | | |
| | Change from baseline in Hb (g/dL)†,¶ | Iptacopan | 62/62 | +3.59 (3.32, 3.86) | +3.63 (3.18, 4.08) | <0.0001 |
| | | SoC | 30/35 | -0.04 (-0.42, 0.35) | | |
| | Change from baseline in FACIT-F score†,¶ | Iptacopan | 62/62 | +8.59 (6.72, 10.47) | +8.29 (5.28, 11.29) | <0.0001 |
| | | SoC | 31/33 | +0.31 (-2.20, 2.81) | | |
| | Change from baseline in ARC (10 ⁹ /L)†,¶ | Iptacopan | 62/62 | -115.89 (-126.49, -105.30) | -116.26 (-132.17, -100.36) | <0.0001 |
| | | SoC | 35/35 | +0.37 (-13.03, 13.77) | | |
| | Ratio to baseline in log-transformed LDH (U/L)†,¶ | Iptacopan | 62/62 | 0.96 (0.90, 1.03) | 1.15 (-10.18, 11.32) | No superiority |
| | | SoC | 35/35 | 0.98 (0.89, 1.07) | | |
| | Rate of clinical breakthrough hemolysis | Iptacopan | 2/62 | 0.07 (0.02, 0.31) | 0.10 (0.02, 0.61) | 0.0118 |
| | | SoC | 6/35 | 0.67 (0.26, 1.72) | | |
| | Rate of MAVEs | Iptacopan | 1/62 | 0.03 (0.00, 0.25) | Not estimable | No superiority |
| SoC | | 0/35 | 0 | | | |

*n=number of patients with response, M=number of patients with evaluable/non-missing data; †Assessed between D126-168; ‡Between D14-168; §The prespecified methodology for handling of missing data may have underestimated transfusion avoidance in the SoC arm, so a *post hoc* sensitivity analysis was conducted using a different approach. In this analysis, marginal proportions (95% CI) were 96.7% (91.3, 100.0) vs. 38.9% (23.1, 55.8) for iptacopan and SoC, respectively (P<0.0001); ¶M=number of patients with evaluable/non-missing data, N=overall number of patients; †Excluding values within 30 days of RBCT. Mean (SD) baseline Hb levels were 8.93 (0.70) and 8.85 (0.90) g/dL in the iptacopan and SoC arms, respectively; ††Mean (SD) baseline FACIT-F scores were 34.7 (9.8) and 30.8 (11.5) in the iptacopan and SoC arms, respectively; †††Mean (SD) baseline ARCs were 193.2 (83.6) and 190.6 (80.9) x 10⁹/L in the iptacopan and SoC arms, respectively; ††††Mean (SD) baseline LDH levels were 269.1 (70.1) and 272.7 (84.8) U/L in the iptacopan and SoC arms, respectively; †††††n=number of patients with at least one event, N=overall number of patients; ††††††Events that met the protocol-specified criteria for clinical breakthrough hemolysis

ARC, absolute reticulocyte count; CI, confidence interval; D, day; Hb, hemoglobin; FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue; LDH, lactate dehydrogenase; MAVE, major adverse vascular event; QoL, quality of life; RBCT, red blood cell transfusion; SD, standard deviation; SoC, standard of care

一般演題 8月26日(土)

好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎患者における補体異常

田中宏昌¹⁾、進藤理沙²⁾、奥健志²⁾、山岡邦宏²⁾

¹⁾ 北里大学医学部、²⁾ 北里大学医学部膠原病・感染内科学

Complement abnormalities in patients with ANCA associated vasculitis

Hiromasa Tanaka¹⁾, Risa Shindo²⁾, Kenji Oku²⁾ and Kunihiko Yamaoka²⁾

¹⁾ Kitasato University School of Medicine

²⁾ Department of Rheumatology and Infectious Diseases Kitasato University School of Medicine

[はじめに]

ANCA 関連血管炎 (AAV) は、病原性自己抗体である ANCA が好中球活性化とそれに続く血管内皮細胞障害を惹起する全身性の細小血管炎である。細小血管炎のうち、免疫複合体形成性血管炎は補体古典経路の活性化を伴いやすく、中でも低補体血症性蕁麻疹様血管炎は抗 C1q 抗体が高率に出現し低補体血症が顕著である。一方、AAV は代表的な非免疫複合体形成性血管炎であり補体系の病態関与は乏しいと考えられてきた。しかし近年、AAV の進展に C5a が受容体 (C5aR1) を介し好中球プライミングを促すとして、C5aR1 阻害剤である avacopan が AAV の治療に応用され、一定の成績を収めている。一方、AAV の補体異常の実態は不明で、AAV 患者で C5a が発現し avacopan が効果的と考えられる症例の頻度や特徴は不明である。

[方法]

2023 年 1～6 月に北里大学病院膠原病外来を受診した AAV 患者で寛解導入治療前に同意を得て血清を採取し C3、C4、CH50、抗 C1q 抗体、C3a desArg、C5a desArg、可溶性 C5b-9 (sC5b-9) を市販の ELISA キットで測定し、疾患活動性 (BVAS) や ANCA 力価などとの関係を検討した。

[結果]

AAV 患者 9 例 (年齢 71(21-80)、女性 8 例) で検討が行われ、2 例で avacopan が CD20 抗体製剤 rituximab の併用下で投与された。血液採取時の疾

患活動性は BVAS 13.3±11.4 で ANCA は全例で MPO-ANCA が陽性 (71.0±57.9 U/ml) であった。C3、C4、CH50 値は 1 例で低 C4 及び低 CH50 血症を認めた他は全例基準値内であった (C3 133±52.4mg/dl、C4 28.9±24.9 mg/dl、CH50 51.4±39.6U/ml)。抗 C1q 抗体価は 12.4±18.2U/ml で 3 例で陽性化していた。C3a desArg、C5adesArg、sC5b-9 値はそれぞれ 578±1130 ng/ml、66.5±278 ng/ml、437±439 ng/ml で、基準値以上の上昇はそれぞれ 7/9、2/9、2/9 例で認めた。これらはいずれも BVAS や ANCA 力価と相関せず、C5a desArg と C3、C4、CH50 値も相関を認めなかった。Avacopan 投与例 2 例は治療前の C5adesArg が陰性であり、治療効果が乏しく途中で従来の寛解導入療法に切り替えられていた。4 例では寛解後の採血で、補体各検査値が再検され、抗 C1q 抗体、C3a desArg、C5a desArg、sC5b-9 の各値が全症例で基準値内に改善していた。

[結論]

活動性 AAV の 2/9 例で C5a desArg 高値を認めた。C3a desArg 高値や抗 C1q 抗体陽性は、より多数例で認め、AAV における古典経路や代替経路活性化が示唆されたが、疾患活動性や ANCA 力価、その他の臨床データから補体活性化が特徴的な症例を類推することはできなかった。

[文献]

1) Jayne DRV et al. *N Eng J Med* 384(7):599 (2021)

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）に対するクロバリマブ長期投与：

COMPOSER 試験非盲検継続投与の結果

植田 康敬¹⁾、Alexander Röth²⁾、Miklos Egyed³⁾、市川 聡⁴⁾、伊藤 良和⁵⁾、Jin Seok Kim⁶⁾、Zsolt Nagy⁷⁾、小原 直⁸⁾、Jens Panse⁹⁾、Hubert Schrezenmeier¹⁰⁾、Simona Sica¹¹⁾、Juliette Soret¹²⁾、臼杵 憲祐¹³⁾、Sung-Soo Yoon¹⁴⁾、Khaled Benkali¹⁵⁾、Muriel Buri¹⁶⁾、Pontus Lundberg¹⁶⁾、Himika Patel¹⁷⁾、
四宮 賢治¹⁸⁾、Sasha Sreckovic¹⁶⁾、西村 純一¹⁾

¹⁾大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学、²⁾University Hospital Essen, Department of Hematology and Stem Cell Transplantation, West German Cancer Center, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany、³⁾Kaposi Mor Oktato Korhaz, Kaposvar, Hungary、⁴⁾東北大学大学院医学系研究科 血液内科学分野、⁵⁾東京医科大学 血液内科学分野、⁶⁾Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital, Seoul, South Korea、⁷⁾Semmelweis University, Budapest, Hungary、⁸⁾筑波大学 医学医療系 血液内科、⁹⁾University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Germany、¹⁰⁾Institute of Transfusion Medicine, University Hospital Ulm, Ulm, Germany、¹¹⁾Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli–Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), Rome, Italy、¹²⁾Centre d'Investigation Clinique, Hôpital Saint-Louis, Paris, France、¹³⁾NTT 東日本 関東病院 血液内科、¹⁴⁾Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, South Korea、¹⁵⁾Certara Inc., Paris, France、¹⁶⁾F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland、¹⁷⁾Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA、¹⁸⁾中外製薬株式会社

LONG-TERM CROVALIMAB TREATMENT FOR PNH: RESULTS FROM THE COMPOSER TRIAL OPEN-LABEL EXTENSION

Yasutaka Ueda¹⁾、Alexander Röth²⁾、Miklos Egyed³⁾、Satoshi Ichikawa⁴⁾、Yoshikazu Ito⁵⁾、Jin Seok Kim⁶⁾、Zsolt Nagy⁷⁾、Naoshi Obara⁸⁾、Jens Panse⁹⁾、Hubert Schrezenmeier¹⁰⁾、Simona Sica¹¹⁾、Juliette Soret¹²⁾、Kensuke Usuki¹³⁾、Sung-Soo Yoon¹⁴⁾、Khaled Benkali¹⁵⁾、Muriel Buri¹⁶⁾、Pontus Lundberg¹⁶⁾、Himika Patel¹⁷⁾、Kenji Shinomiya¹⁸⁾、Sasha Sreckovic¹⁶⁾、Jun-Ichi Nishimura¹⁾

¹⁾Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan. ²⁾University Hospital Essen, Department of Hematology and Stem Cell Transplantation, West German Cancer Center, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany. ³⁾Kaposi Mor Oktato Korhaz, Kaposvar, Hungary. ⁴⁾Tohoku University Hospital, Miyagi, Japan. ⁵⁾First Department of Internal Medicine, Hematology Division, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan. ⁶⁾Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital, Seoul, South Korea. ⁷⁾Semmelweis University, Budapest, Hungary. ⁸⁾Department of Hematology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan. ⁹⁾University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Germany. ¹⁰⁾Institute of Transfusion Medicine, University Hospital Ulm, Ulm, Germany. ¹¹⁾Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli–Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

(IRCCS), Rome, Italy. ¹²Centre d'Investigation Clinique, Hôpital Saint-Louis, Paris, France. ¹³NTT Medical Center Tokyo, Tokyo, Japan. ¹⁴Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, South Korea. ¹⁵Certara Inc., Paris, France. ¹⁶F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland. ¹⁷Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA. ¹⁸Chugai Pharmaceutical Co., Tokyo, Japan.

[目的]

PNH 患者におけるクロバリマブの長期有効性、安全性、薬物動態 (PK) 及び薬力学 (PD) の結果を報告する。

[方法]

第 I/II 相 COMPOSER 試験 (NCT03157635) において、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) 患者 (未治療又はエクリズマブから切替え) にヒト化抗 C5 リサイクリング抗体クロバリマブを皮下投与した ¹⁾。長期的な有効性、安全性、薬物動態 (PK) 及び薬力学 (PD) データを示した。

[結果]

20 週間の投与期間を終了した 44 例中 43 例が非盲検継続投与 (OLE) 期間へ移行した (38 例は 2021 年 11 月 1 日の臨床カットオフ時に投与を継続中)。OLE の評価可能な被験者の 80~100% は、各来院時の乳酸脱水素酵素値が基準値上限の 1.5 倍以下であった。OLE の 24 週ごとの各投与区間において被験者の 83~92% で輸血が回避され、79~88% でヘモグロビンが安定した。溶血発作は 5 件 (投与中止例なし) 発生し、OLE での総発現率は 0.05 (95% CI :

0.01-0.11) 件/患者年であった。中央値 3.0 年 (範囲 0.4~4.4) の投与期間中、ベースライン後にいずれかの Grade の有害事象 (AE) を発現した患者は 95% (44 例中 42 例) で、AE による投与中止例はなかった。重篤な AE は 32% (44 例中 14 例) に発現したが、クロバリマブと関連ありと判断されたのは 5% (44 例中 2 例) であった。髄膜炎菌感染又は死亡の報告はなかった。クロバリマブ濃度は予測の範囲内で安定していた。終末補体活性及び遊離 C5 濃度は大部分の被験者で低値に維持された。PK/PD の関係より、クロバリマブ濃度約 100µg/mL で終末補体を完全に阻害したことが確認された。

[結論]

クロバリマブを投与した PNH 患者では長期追跡期間全体を通して病勢コントロールが維持され、忍容性は良好であることが示された。これらのデータは、PNH におけるクロバリマブの臨床開発継続を支持している。

[文献]

1) Alexander Röth et al. Blood. 135 (12): 912–920. (2020)

日本補体学会学術集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。

日本補体学会学術集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、優秀賞候補者を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. 補体研究会又は日本補体学会会員として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ます。受賞者は日本補体学会学術集会にて受賞者講演を行い、会長がこれを顕彰します。

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

日本補体学会学術集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。

日本補体学会学術集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、奨励賞候補者を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。選考は理事会により行います。受賞者は日本補体学会学術集会にて受賞者講演を行い、会長がこれを顕彰します。

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 メールでお知らせください。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）をお送り致します。

<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メール：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 | | <input type="checkbox"/> 済 (年 月 日) | <input type="checkbox"/> 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

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 | | |
| 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) 役員を選任及び解任
- (4) 役員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が、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 役員を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) 通常総会終了後、最初に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

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）に必要な事項を記入の上、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ない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：〒 _____ 印
依頼事業者名 _____ 印
部署名 _____ 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
Rx Healthcare
アレクシオンファーマ株式会社
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
Swedish Orphan Biovitrum Japan 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
ノバルデ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 |
| | 奥 健志 |
| | 関根 英治 |
| | 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 |
| 事務局 長 | 関根 英治 |
| 集 会 長 | 堀内 孝彦 |
| 次期集会長 | 西村 純一 |

・・・編集後記・・・

いきなり私事で恐縮ですが、私が大学を卒業した1982年、九州大学では補体の研究が盛んでした。第一内科の草場公宏先生、上田章先生、第三内科の酒井好古先生、心療内科の手嶋秀毅先生、第一外科の鳥巢要道先生ら懐かしいお名前を思い出します。

卒業したての私にとって補体は遠い存在でしたが、はからずも1987年に米国アラバマ大学 John E. Volanakis (ジョン・E・ボラナキス) 教授の研究室へ留学する機会を得ました。それ以来30数年間、補体とは何らかの形でかかわり続けてきました。

昨年12月、尊敬するボラナキス教授の訃報に接しました。今回の第59回日本補体学会学術集会で理事の塚本浩先生がボラナキス教授追悼の発表をしてくださいませ。誠に有難うございます。塚本浩先生もボラナキス教授の薫陶を受けたお一人です。補体学のレジェンド、ボラナキス教授の足跡をたどることで、ご聴講の皆様がさらに補体に興味を持っていただくことを期待しています。

最後になりましたが、学術集会の準備にあたり、会長の井上徳光先生、理事の村上良子先生、九大別府病院内科秘書竹島智子さまには大変お世話になりました。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

(文責 堀内孝彦)

補体 第60巻 第1号 (2023)

2023年8月1日 発行

編集長 堀内 孝彦

発行者 井上 徳光

発行所 一般社団法人日本補体学会

〒960-1295

福島県福島市光が丘1

福島県立医科大学 免疫学講座内

一般社団法人日本補体学会事務局

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

E-mail : horiuchi.takahiko.191@m.kyushu-u.ac.jp

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

印刷所 小野高速印刷株式会社

協賛企業・団体一覧

第 59 回日本補体学会学術集会の開催にあたり、ご支援いただきました企業・団体に深くお礼申し上げます。

第 59 回日本補体学会学術集会
集会長 堀内孝彦

<ランチョンセミナー>

サノフィ株式会社

ノバルティス ファーマ株式会社

<教育講演シリーズ>

武田薬品工業株式会社

<付設展示>

株式会社ベリタス

<広告>

アステラス製薬株式会社

アッヴィ合同会社

アレクシオンファーマ合同会社

KalVista Pharmaceutical Inc

CSL ベーリング株式会社

Swedish Orphan Biovitrum Japan (Sobi Japan)

DENIS ファーマ株式会社

鳥居薬品株式会社

日本イーライリリー株式会社

ユーシービージャパン株式会社

2023 年 8 月 1 日現在

