

# 補体

Vol. **61**  
No.1  
2024

■ 第 60 回日本補体学会学術集会講演集 ..... 集会長 西村純一  
Proceedings of the 50th Japanese Complement Symposium

特別講演「PNH: A RARE DISEASE HAS PROVIDED INNOVATIVE CONCEPTS  
IN PATHOGENESIS AND INNOVATIONS IN THERAPY」

..... Lucio Luzzatto

記念講演「C1q ファミリーによる中枢神経系シナプスの制御」

..... 柚崎通介

第 60 回補体学会記念企画：60 回を振り返る

1. 「補体研究の歴史—補体シンポジウムから補体学会へ」

..... 藤田禎三

2. 「補体研究の歴史—展開期（臨床サイドへ）」

..... 若宮伸隆

プレオープニング・ランチョンセミナー 1

「Expanded possibilities in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)  
patient care -Real world evidence for C3 inhibition-」 ..... Jeffery Szer

ランチョンセミナー 2 「補体経路 ～その歴史と最新研究～」 ..... Christoph Q. Schmidt

ランチョンセミナー 3 「希少疾患 (PNH) におけるグローバルな支援体制」

..... 西村 純一・村上早代子・Antonio Risitano・Jeffrey Szer・Lucio Luzzatto

イブニングセミナー 1 「PNH の診断と治療 Update」 ..... 細川晃平

イブニングセミナー 2 「補体制御と PNH」 ..... 木下タロウ

「PNH における抗補体薬の進歩」 ..... 臼杵憲祐

特別企画 補体疾患シンポジウム

血液疾患 1. PNH / 2. CAD / 3. aHUS

神経・筋疾患：gMG/NMOSD

アレルギー・膠原病 1 MPA/GPA / 2 HAE

9 月 15 日 (日)



日本補体学会

The Japanese Association for Complement Research

# 補体

Vol. 61. No. 1 (2024)

## 目 次

---

■ 第 60 回日本補体学会学術集会講演集	会長 西村純一	1
参加案内		2
日程表		10
プログラム		13
特別講演「PNH: A RARE DISEASE HAS PROVIDED INNOVATIVE CONCEPTS IN PATHOGENESIS AND INNOVATIONS IN THERAPY」	Lucio Luzzatto	27
記念講演「C1q ファミリーによる中枢神経系シナプスの制御」	柚崎通介	31
第 60 回補体学会記念企画：60 回を振り返る		
1. 「補体研究の歴史—補体シンポジウムから補体学会へ」	藤田禎三	35
2. 「補体研究の歴史—展開期（臨床サイドへ）」	若宮伸隆	36
プレオープニング・ランチョンセミナー 1		
「Expanded possibilities in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patient care Real world evidence for C3 inhibition-」	Jeffery Szer	39
ランチョンセミナー 2「補体経路 ～その歴史と最新研究～」	Christoph Q. Schmidt	43
ランチョンセミナー 3「希少疾患（PNH）におけるグローバルな支援体制」	西村 純一・村上早代子・Antonio Risitano・Jeffery Szer・Lucio Luzzatto	94
イブニングセミナー 1「PNH の診断と治療 Update」	細川晃平	41
イブニングセミナー 2「補体制御と PNH」	木下タロウ	44
「PNH における抗補体薬の進歩」	臼杵憲祐	44
特別企画 補体疾患シンポジウム（9 月 15 日（日））		
「血液疾患 1. PNH / 2. CAD / 3. aHUS」		85
「神経・筋疾患：gMG/NMOSD」		96
「アレルギー・膠原病 1 MPA/GPA / 2 HAE」		97
一般演題		47
■ 日本補体学会優秀賞・奨励賞候補者募集のお知らせ		101
■ 一般社団法人日本補体学会 入会のご案内		103
会員登録事項変更届		104
■ 一般社団法人日本補体学会 定款		106
細則		121
■ 日本補体学会学会誌 論文投稿規定		125
■ 学会誌の転載許諾基準および転載許諾申請方法		128
■ 一般社団法人日本補体学会賛助会員・役員		132
■ 編集後記		133

---



# 第 60 回日本補体学会学術集会の開催によせて

第 60 回日本補体学会学術集会 集会長

西村 純一

大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科 招聘教授

この度、令和 6 年 9 月 13 日（金）から 15 日（日）の 3 日間、グランドプリンスホテル大阪ベイにて第 60 回日本補体学会学術集会を開催させていただくこととなりました。

ちょうど 10 年前の大きな節目であります第 50 回日本補体学会学術集会は、若宮伸隆集会長のもと旭川にて開催されましたが、旭山動物園の名物園長の解説付きでの貸切拝観など趣向を凝らしたイベントとともに、個人的には長年、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）オタクとして取り組んできた PNH 研究にて、優秀賞の荣誉に預かるなど大変思い出深い会となりました。当時は、PNH 治療の Gold Standard であった抗 C5 抗体エクリズマブに対して不応のメカニズムを解明した研究でありましたが、その後の 10 年の進歩はめざましく、PNH 治療を取り巻く状況は大きく変革致しました。エクリズマブは、PNH 溶血を劇的に抑制し、QOL のみならず生命予後をも改善し、この領域に大きな恩恵をもたらしました。ただ、2 週毎の点滴静注が課題となっていました。リサイクル型の抗 C5 抗体が開発され、ラブリズマブでは 8 週毎の点滴静注、クロバリマブでは 4 週毎の皮下注を実現し、利便性は大いに向上致しました。新たに出現した血管外溶血という課題に対処すべく、C5 よりも上流の近位補体阻害薬である、C3 阻害薬ペグセタコプラン、D 因子阻害薬ダニコパン、B 因子阻害薬イブタコパンがこの 1～2 年で承認に至り、多くの選択肢が生まれました。このエクリズマブ、ラブリズマブは、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）、全身型重症筋無力症（gMG）、視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）などに適応を拡大しておりますし、寒冷凝集素症（CAD）、顕微鏡的多発血管炎（MPA）と顕微鏡的多発血管炎（GPA）に対しては、それぞれ抗 C1s 抗体スチムリマブ、C5a 受容体阻害薬アバコパンが承認されています。さらに、遺伝性血管性浮腫（HAE）においては、C1 インヒビター ベリナート P の開発に続き、ブラジキニン受容体拮抗薬イカチバント、カリクレイン阻害薬ラナデルマブ、ベロトラルスタットと開発され多くの選択肢が生まれるなど、抗補体薬の開発は活況を呈しています。そういった意味合いから、今回のテーマを「Tipping point in complement therapeutics」とし、補体異常症、補体関連疾患における抗補体薬の位置付けを整理する場として、最終日の 9 月 15 日（日）に、特別企画として「補体疾患シンポジウム」を計画致しました。

本学術集会では、多彩な内容の一般演題に加え、特別講演、60 回記念講演、60 回記念企画、ランチョンセミナー、イブニングセミナーを企画し、補体の多様な機能（diversity）と制御することの可能性（dynamism）を実感していただけるものと確信致します。

最後に、本学術集会の開催にあたり、共催セミナーをはじめ、寄付、広告、展示などで多大なご協力を頂戴致しました企業の皆様方には、この場をお借りし御礼申し上げます。来年開催されます大阪万博のすぐお膝元であります大阪南港エリアにおいて、その熱量を感じつつ、皆様と熱い議論を交わせることを楽しみにしております。

## 第 60 回 日本補体学会学術集会 参加案内

会 場：グランドプリンスホテル大阪ベイ 3F  
<https://www.princehotels.co.jp/osakabay/>  
〒 559-0034 大阪市住之江区南港北 1-13-11 TEL：06-6612-1234

集 会 長：西村 純一（大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科）

運営事務局：第 60 回日本補体学会学術集会 運営事務局  
株式会社メセナフィールドアークス内  
〒 103-0025 東京都中央区日本橋茅場町 2-17-5-302 CANALL 日本橋 2175  
TEL：03-5651-7105 FAX：03-5651-7106 E-mail：hotai60@mecenat-net.co.jp

参 加 費（補体疾患シンポジウム参加費を含む）：

会 員（一般）： 5,000 円  
非会員（一般）：11,000 円（税込）  
学生、研修医（非学会員を含む）：無料  
懇親会費：3,000 円

日 程：2024 年 9 月 13 日（金）12:00 ～ 18:00 学術集会  
18:30 ～ 20:30 懇親会  
2024 年 9 月 14 日（土）09:00 ～ 17:00 学術集会  
（11:30 ～ 12:10 総会）  
18:30 ～ 20:30 懇親会  
2024 年 9 月 15 日（日）補体疾患シンポジウム

理 事 会：2024 年 9 月 13 日（金）10：00 ～ 11：30

総 会：2024 年 9 月 14 日（土）11：30 ～ 12：10（グランドプリンスホテル大阪ベイ 3F）

懇 親 会：2024 年 9 月 13 日（金）18：30 ～ 20：30（グランドプリンスホテル大阪ベイ 2F）  
2024 年 9 月 14 日（土）18：30 ～ 20：30（グランドプリンスホテル大阪ベイ 2F）

優 秀 賞：第 60 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。9 月 14 日（土）総会の中で表彰式を行います。

奨 励 賞：第 60 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。9 月 14 日（土）懇親会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。  
演題応募の際に「交通費補助希望」と明記いただいた方が対象です。尚、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。

## 発表についてのご案内

### ■座長の皆様へのお願い

- ・ご担当のセッション開始予定時刻の 10 分前までに会場内右前方の次座長席にご着席ください。
- ・プログラムは非常にタイトなスケジュールで行われます。計時装置をご用意いたしますので、円滑な進行管理をお願いいたします。

### ■演者の皆様へのお願い

- ・次演者は、発表 10 分前までに会場内左前方の次演者席にご着席ください。

### ・PC 受付について

発表者は、ご発表セッション開始 30 分前までに PC 受付（3 階）まで発表用メディアをご持参いただき、発表データの登録および内容・動作のチェックを行ってください。

- お持ち込みいただけるメディアは USB メモリのみとさせていただきます。PC 本体のお持ち込みも可能です。
- 会場に用意する PC は、Windows10 です。
- 対応可能なアプリケーションは Windows 版 PowerPoint2010・2013・2016・2019 です。
- 動画ファイルを含む場合、Mac で作成したデータの場合、PC 本体をお持ち込みください。
- その際は、一般的な 15pin モニターケーブルに接続しますので、必ず変換コネクタはお持ちくださいますようご注意ください。
- 事務局で用意した PC 内にコピーした発表データにつきましては、発表終了後、学会事務局が責任を持って削除いたします。

### ■発表時における利益相反（COI）の開示

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。

<https://square.umin.ac.jp/compl/common/images/about/riekisouhan.pdf>

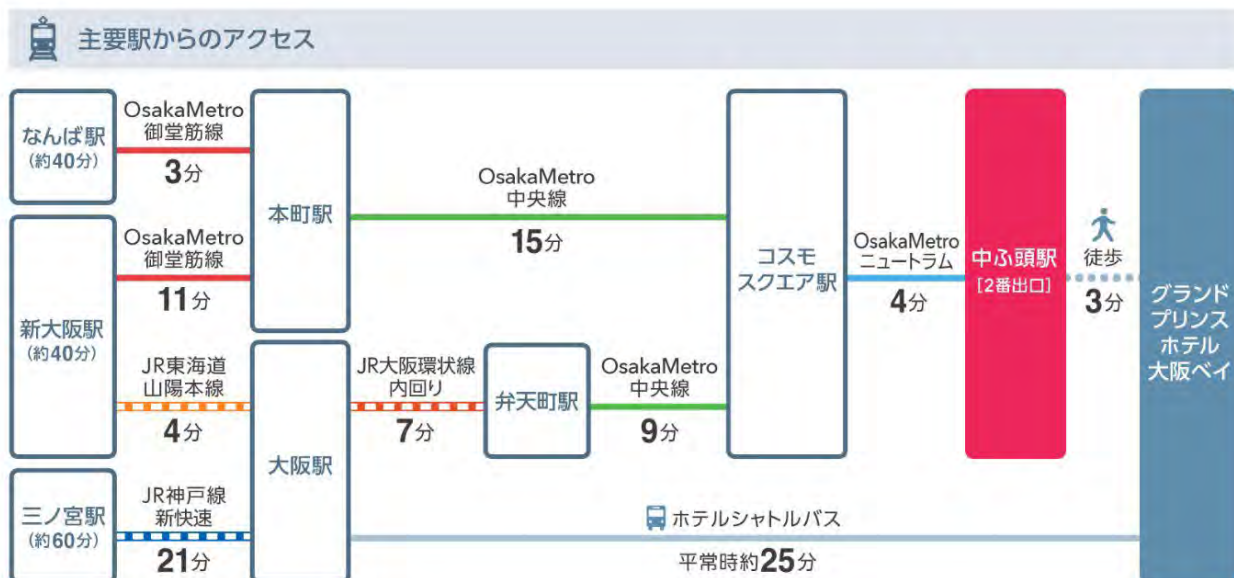


## 会場へのアクセス



### ●電車でお越しの場合

ニュートラム「中ふ頭駅」2番出口から徒歩3分。



※所要時間は、時間帯や交通事情により異なる場合もございます。

JR 大阪駅（梅田）から、ホテルの無料シャトルバスをご利用いただけます。

\*ホテルまでの所要時間約 25 分（一部の時間を除き約 60 分間隔で運行）

\*座席数に限りがございます。（予約不要）

状況によりお乗りいただけない場合がございますので、あらかじめご了承ください。

#### 【大阪駅乗り場 MAP】

#### 【シャトルバス時刻表】



ホテル発 From Hotel			JR大阪駅発 From JR Osaka Station		
時刻 Time	平日 Weekdays	土休日 Sat, Sun and Holidays	時刻 Time	平日 Weekdays	土休日 Sat, Sun and Holidays
8	00	00	8	30	30
9	00 30	00	9	30	30
10	00 30	00 30	10	00 30	30
11	00 30	00 30	11	00 30	00 30
12	00 30	00 30	12	00 30	00 30
13	00 30	00 30	13	00 30	00 30
14	00 30	00 30	14	00 30	00 30
15	00	00 30	15	00 30	00 30
16	00	00	16	30	00 30
17	00	00	17	30	30
18	00	00	18	30	30
19	00	00	19	30	30
20	00	00	20	30	30
21	00	00	21	30	30

**JR大阪駅発：先着順**

**ホテル発：ロビー内ベルデスクで整理札をお渡し・先着順**



**1** JR大阪駅のシャトルバス乗り場では、青いコーンがございますので、そちらの前で並んでお待ちください。

シャトルバス乗り場につきまして、諸般の事情により案内を設置することができないため、ご不便をおかけいたしますが、ご理解のほど、よろしくお願いいたします。

乗り場がわからない場合は、エキマルシェのインフォメーションカウンターにご相談ください。

#### ●お車でお越しの場合

○タクシー JR 大阪駅からホテルまで

所要時間：約 25 分、料金は約 7,000 円程度となります。（所要時間、料金は交通状況により変動いたします。）

#### 🚗 お車・タクシーでお越しの方



※所要時間は、時間帯や交通事情により異なる場合がございます。

駐車場のご案内

\*精算方法 [file.jsp \(princehotels.co.jp\)](file.jsp(princehotels.co.jp))



## ●空港からお越しの場合

### 大阪国際空港(伊丹空港)からのアクセス



### 関西国際空港からのアクセス



## 伊丹空港

### ○リムジンバス \*予約不要

大阪空港南ターミナル 9 番乗り場からエアポートリムジンバスで大阪駅へ  
 JR 大阪駅からホテルの無料シャトルバスをご利用ください。

### ○タクシーの場合

所要時間約 40 分、料金は約 11,000 円となります。(所要時間、料金は交通状況により変動いたします。)

## 関西国際空港

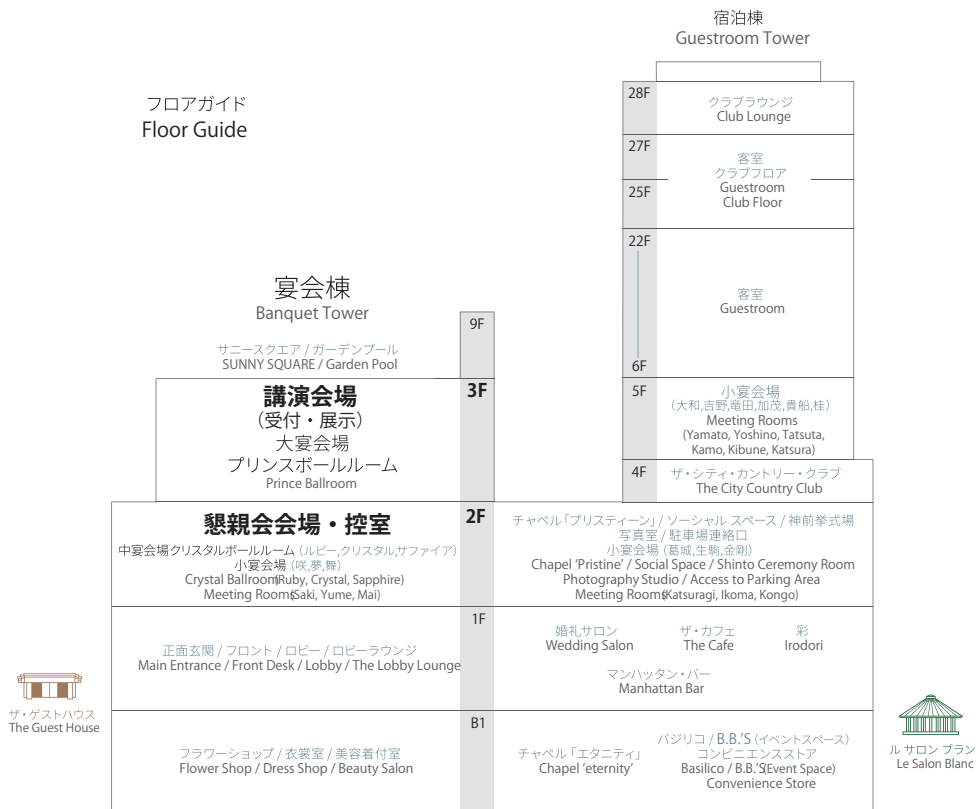
### ○リムジンバス \*予約不要

空港発：第 1 ターミナル 1F 3 番のりば、第 2 ターミナル 7 番のりば（乗車券は券売機にてご購入ください）  
 ホテル発：正面玄関（乗車券は 1F ヘルプデスクでも販売しております。）

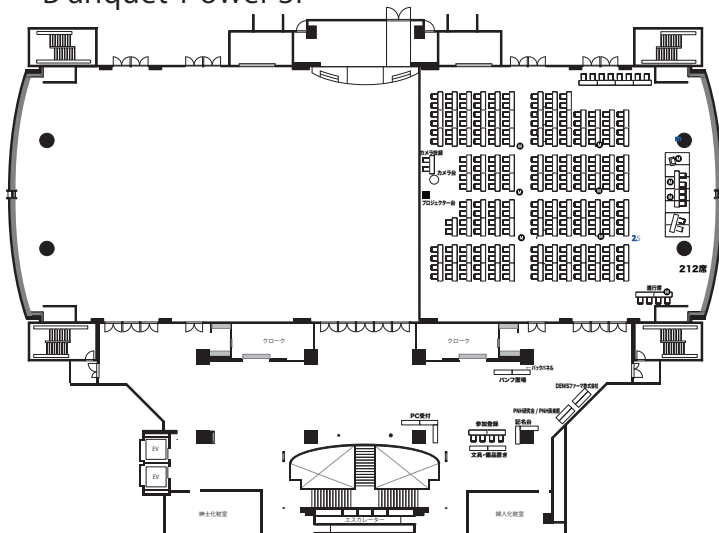
### ○タクシー

所要時間約 45 分、料金は約 17,000 円となります。(所要時間、料金は交通状況により変動いたします。)

# 会場配置図



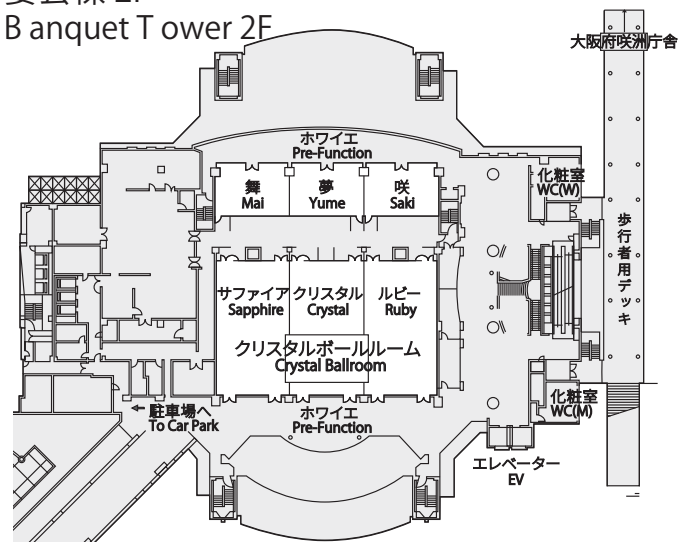
宴会棟 3F  
Banquet Tower 3F



プリンスボールルーム (A+B+C)  
9月13日～15日講演会場

ロビー：参加受付、PC 受付、企業展示

宴会棟 2F  
Banquet Tower 2F



クリスタルボールルーム：9/13 (金) 懇親会会場  
9/14 (土) 懇親会会場

舞：9/13 (金) ～ 9/15 (日) 控室



Proceeding of the 60<sup>th</sup> Japanese Complement Symposium  
(2024)



会 期 : 2024 年 9 月 13 日 (金) ~ 15 日 (日)

会 場 : グランドプリンスホテル大阪ベイ

集会長 : 西村 純一

大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科



## Program at a glance

2024 年 9 月 13 日 (金) 【1 日目】 11:30 開場

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 1 (共催 Swedish Orphan Biovitrum Japan (株))	12:00-13:00	Jeffery Szer	Expanded possibilities in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patient care -Real world evidence for C3 inhibition-	金倉 譲
開会の辞	13:10	西村 純一	開会のあいさつ	
セッション A (基礎・臨床研究)	13:20	中尾 実樹	コイ補体第二経路の D 因子非依存的活性化	中尾 実樹 今井 優樹
	13:35	菅谷 竜朗	肝臓虚血再灌流障害における collectin-10 と collectin-11 の役割	
	13:50	小網 博之	感染に伴う血清補体価 (CH50) の低下は、臨床転帰の悪化と関連するか？	
	14:05	田岡 優芽	潰瘍性大腸炎にかかわる補体系遺伝子発現の解析	
break	14:10-14:40			
第 60 回補体学会 記念企画 60 回を振り返る	14:40	藤田 禎三	補体研究の歴史—補体シンポジウムから補体学会へ	関根 英治 堀内 孝彦
	15:20	若宮 伸隆	補体研究の歴史—展開期 (臨床サイドへ)	
break	15:50-16:10			
セッション B(腎疾患)	16:10	水野 正司	C3 腎症における血中 C3a と properdin	大谷 克城 水野 正司
	16:25	高橋 陽和	ANCA 関連腎炎患者血清中の循環免疫複合体の抽出と機能解析	
break	16:40			
イブニングセミナー 1 (共催 ノバルティスファーマ (株))	17:00	細川 晃平	PNH の診断と治療 Update	西村 純一
懇親会	18:30-20:30			

9月14日(土)【2日目】8:30 開場

演題番号	時間	発表者	演題	座長
セッションC (神経疾患)	9:30	黒田 宙	視神経脊髄炎スペクトラムの生物学的製剤治療によるCH50変化	塚本 浩 赤津 裕康
	9:45	村上 圭秀	補体因子による視神経脊髄炎の再発予測	
break	10:00-10:10			
第60回補体学会 記念講演 神経疾患と補体	10:10	柚崎 通介	C1qファミリーによる中枢神経系シナプスの制御	井上 徳光
総会・優秀賞表彰	11:30-12:10			井上 徳光
ランチョンセミナー2 (共催 サノフィ(株))	12:10-13:10	Christoph Q. Schmidt (W)	補体経路～その歴史と最新研究～	村上 良子
break	13:10-13:20			
特別講演	13:20-14:20	Lucio Luzzatto	PNH: A RARE DISEASE HAS PROVIDED INNOVATIVE CONCEPTS IN PATHOGENESIS AND INNOVATIONS IN THERAPY	木下 タロウ
break	14:20-14:30			
セッションD (血液疾患)	14:30	辻本 弘	CFH::CFHR1 融合遺伝子と CFHR3-1-4-2 遺伝子重複を同定した非典型的溶血性尿毒症症候群の一家系	奥 健志 宮田 敏行
	14:45	進藤 理沙	免疫性血小板減少症と補体系について	
	15:00	Yasutaka Ueda	Efficacy of Sutimlimab Stratified by Baseline Hemoglobin in Patients With Cold Agglutinin Disease: A Post Hoc Analysis From CARDINAL and CADENZA	
break	15:15			
セッションE (PNH)	15:20	高森 弘之	PNHにおける造血クローンの軌跡	植田 康敬 若宮 伸隆
	15:35	Ioannis Athanasiou (堂地 越生)	Health and Socioeconomic burden of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) in patients using anti-c5 treatments: A real-world, incidence-based analysis in the Japan healthcare system setting.	
	15:50	三瓶 全次郎	リサイクリング抗体®を超えて：皮下投与による PNH 治療を実現させるクロバリマブの分子デザイン	
	16:05	後藤 明彦	第Ⅲ相 COMMODORE 1 試験：補体阻害剤既治療 PNH 患者を対象としたクロバリマブとエクリズマブのランダム化比較	
	16:20	小原 直	第Ⅲ相 COMMODORE 2 試験：補体阻害剤未治療 PNH 患者を対象としたクロバリマブとエクリズマブの無作為化比較	
	16:35	Yasutaka Ueda	Effects of Oral Iptacopan Monotherapy are Sustained in Anti-C5-Treated Patients with Anemia: Final Apply-PNH Data	
break	16:50			
イブニングセミナー2 (共催 アレクシオン ファーマ(合))	17:00	木下 タロウ	補体制御と PNH	保仙 直毅
	17:30	臼杵 憲祐	PNHにおける抗補体薬の進歩	後藤 明彦
奨励賞表彰	18:00			井上 徳光
懇親会	18:30-20:30			

諸事情により変更の可能性があります。(W) WEBでの発表

特別企画 補体疾患シンポジウム

9月15日（日）【3日目】8:00 開場

演題番号	時間	発表者	演題	座長
開会の辞	8:30-8:35	井上 徳光		
シンポジウム： 血液疾患 1. PNH	8:35	西村 純一	PNH 総論：エクリズマブ、ラブリズマブが切り開いた希少疾患治療薬開発の道	
	9:05	櫻井 政寿	クロバリマブによる PNH 治療の新たなアプローチ ～皮下注可能な C5 阻害薬の登場～ 共催：中外製薬株式会社	西村 純一
	9:35	鈴木 隆浩	PNH の新たな治療戦略 － C3 阻害薬の意義－ 共催：旭化成ファーマ株式会社	西村 純一
	10:05	植田 康敬	PNH に対するダニコパンと C5 阻害薬の combination therapy	西村 純一
	10:35	北脇 年雄	チクッとせずに血管内も血管外も抑えます： 経口近位補体阻害薬イプタコパン単独による PNH 治療 共催：ノバルティス ファーマ株式会社	小原 直
	11:05	植田 康敬	総合討論	
break	11:25-11:40			
血液疾患 2. CAD	11:40	和田 秀穂	寒冷凝集素症：最新の診断と治療 ～ CAD の多彩な症状と抗 C1s 抗体スチムリマブ～ 共催：サノフィ株式会社	植田 康敬
ランチョンセミナー 3	12:10-13:30	希少疾患（PNH）におけるグローバルな支援体制		木下 タロウ Lucio Luzzatto
		西村 純一 村上 早代子 Antonio Risitano (W) Jeffery Szer Lucio Luzzatto	JPSG（日本 PNH 研究会） PNH 倶楽部 IPIG（International PNH Interest Group） PNH Global Registry Worldwide Drug Deliver Project	
血液疾患 3. aHUS	13:30	松本 雅則	aHUS 診断ガイド 2023 と抗 C5 抗体薬の使い方	井上 徳光
神経・筋疾患 gMG/NMOSD	14:00	渡邊 充	神経・筋疾患における補体標的治療	磯部 紀子 堀内 孝彦
アレルギー・膠原病 1 MPA/GPA	14:30	日和 良介	補体疾患としての ANCA 関連血管炎の病態と、 C5a 受容体拮抗薬の有効性 共催：キッセイ薬品工業株式会社	藤井 隆夫
break	15:00-15:40			
シンポジウム： アレルギー・膠原病 2 HAE	15:40	堀内 孝彦	HAE 総論	
	16:00	宮田 敏行	C1 インヒビターの接触系／補体系／凝固系／線溶系 における役割と HAE 発症における補充の意義 共催：CSL ベーリング株式会社	家子 正裕
	16:30	本田 大介	HAE 治療の根底を支える『オンデマンド治療』 ～今こそ原点回帰～ 共催：武田薬品工業株式会社	堀内 孝彦
	17:00	木本 泰孝	経口カリクレイン阻害薬 ベロトラルスタット 共催：バイオクリスト・ジャパン株式会社	堀内 孝彦
	17:30	大澤 勲	総合討論	
閉会の辞	17:50	西村 純一		

# 第 60 回日本補体学会学術集会・学術プログラム

## 特別企画 補体疾患シンポジウム

第 1 日・9 月 13 日（金）

プレオープニング・ランチョンセミナー 1

12:00 ~ 13:00

座長：金倉 譲（住友病院）

Expanded possibilities in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patient care

-Real world evidence for C3 inhibition-

Jeffery Szer

Department of Clinical Haematology, Peter MacCallum Cancer Centre & The Royal Melbourne Hospital and Department of Medicine, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia

共催：Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

開会の辞

13:10 ~ 13:20

集会長：西村 純一（第 60 回日本補体学会学術集会／大阪大学）

セッション A：基礎・臨床研究

13:20 ~ 14:20

座長：中尾 実樹（九州大学）  
今井 優樹（京都橋大学）

### A-1 コイ補体第二経路の D 因子非依存的活性化

中尾 実樹<sup>1)</sup>、Akhil Kizhakkumatt<sup>1)</sup>、中原 マキ子<sup>2)</sup>、荒瀬 健太郎<sup>2)</sup>、長澤 貴宏<sup>1)</sup>、杉本 智軌<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>九州大学大学院 農学研究院、<sup>2)</sup>九州大学大学院 生物資源環境科学府

### A-2 肝臓虚血再灌流障害における collectin-10 と collectin-11 の役割

菅谷 竜朗<sup>1),2)</sup>、石田 由美<sup>1)</sup>、町田 豪<sup>1)</sup>、吉田 大貴<sup>3)</sup>、林 学<sup>2)</sup>、関亦 正幸<sup>3)</sup>、大平 弘正<sup>2)</sup>、  
関根 英治<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>福島県立医科大学 免疫学講座、<sup>2)</sup>福島県立医科大学 消化器内科講座、

<sup>3)</sup>福島県立医科大学 附属放射性同位元素研究施設

### A-3 感染に伴う血清補体価（CH50）の低下は、臨床転帰の悪化と関連するか？

小網 博之<sup>1),2)</sup>、古川 祐太郎<sup>1)</sup>、廣田 祐里<sup>1)</sup>、佐々木 彰<sup>1)</sup>、小川 弘貴<sup>1)</sup>、松岡 綾華<sup>1)</sup>、  
品田 公太<sup>1)</sup>、中山 賢人<sup>1)</sup>、櫻井 良太<sup>1)</sup>、岩永 幸子<sup>1)</sup>、鳴海 翔悟<sup>1)</sup>、木庭 真由子<sup>1)</sup>、森 博隆<sup>2),3)</sup>、  
梅村 穰<sup>2),4)</sup>、山川 一馬<sup>2),5)</sup>、岡本 好司<sup>2),6)</sup>、阪本 雄一郎<sup>1),2)</sup>

<sup>1)</sup>佐賀大学医学部 救急医学講座、<sup>2)</sup>LOCOMOCO 研究グループ、<sup>3)</sup>北海道大学 医療統計学教室、

<sup>4)</sup>大阪急性期・総合医療センター 救急診療科、<sup>5)</sup>大阪医科大学 救急医学教室、

<sup>6)</sup>北九州市立八幡病院 外科

### A-4 潰瘍性大腸炎にかかわる補体系遺伝子発現の解析

田岡 優芽、片岡 柊輔、森川 悠生、佐々木 流空、岡田 光貴、今井 優樹  
京都橋大学健康科学部 臨床検査学科



座長：関根 英治（福島県立医科大学）  
堀内 孝彦（福岡市民病院）

補体研究の歴史—補体シンポジウムから補体学会へ

藤田 禎三  
福島県立医科大学

補体研究の歴史—展開期（臨床サイドへ）

若宮 伸隆  
旭川医科大学

## セッション B：腎疾患

16：10～16：40

座長：水野 正司（名古屋大学）  
大谷 克城（酪農学園大学）

### B-1 C3 腎症における血中 C3a と properdin

水野 正司<sup>1),2)</sup>、辻本 弘<sup>3)</sup>、鈴木 真史<sup>1),2)</sup>、大谷 克城<sup>4)</sup>、中川 直樹<sup>5)</sup>、加藤 佐和子<sup>2)</sup>、  
金 恒秀<sup>1),2)</sup>、丸山 彰一<sup>2)</sup>、猪阪 善隆<sup>6)</sup>、日高 義彦<sup>3)</sup>、井上 徳光<sup>3)</sup>、  
日本一次性膜性増殖性糸球体腎炎／C3 腎症コホート研究グループ<sup>7)</sup>、  
日本補体学学会検査プロジェクトグループ<sup>8)</sup>

<sup>1)</sup> 名古屋大学大学院医学系研究科 システム治療学、<sup>2)</sup> 同 腎臓内科、  
<sup>3)</sup> 和歌山県立医科大学 分子遺伝学講座、<sup>4)</sup> 酪農学園大学 臨床栄養学、  
<sup>5)</sup> 旭川医科大学 内科学講座 循環器・腎臓内科学分野、<sup>6)</sup> 大阪大学 腎臓内科、  
<sup>7)</sup> 日本一次性膜性増殖性糸球体腎炎／C3 腎症コホート研究グループ、  
<sup>8)</sup> 日本補体学学会検査プロジェクトグループ

### B-2 ANCA 関連腎炎患者血清中の循環免疫複合体の抽出と機能解析

高橋 陽和<sup>1),3)</sup>、岡野 彩葉<sup>2),3)</sup>、小島 糾<sup>3)</sup>、岩間 佐智子<sup>3)</sup>、内田 貴大<sup>3)</sup>、山田 宗治<sup>3)</sup>、  
山上 和夫<sup>3)</sup>、尾田 高志<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 東京薬科大学 薬学部薬学実務実習教育センター、<sup>2)</sup> 東京薬科大学 薬学部臨床評価学教室、  
<sup>3)</sup> 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

## イブニングセミナー ES-1

17:00～18：00

座長：西村 純一（大阪大学）

### PNH の診断と治療 Update

細川 晃平  
金沢大学附属病院 血液内科

共催：ノバルティス ファーマ株式会社

第2日・9月14日（土）

セッションC：神経疾患

9:30～10:00

座長：塚本 浩（新小倉病院）  
赤津 裕康（国立長寿医療研究センター）

C-1 視神経脊髄炎スペクトラムの生物学的製剤治療による CH50 変化

黒田 宙<sup>1,2),3)</sup>、金子 仁彦<sup>3)</sup>、松本 勇貴<sup>3)</sup>、生田目 千尋<sup>3)</sup>、小野 紘彦<sup>3)</sup>、高井 良樹<sup>3)</sup>、  
高橋 利幸<sup>3)</sup>、三須 建郎<sup>3)</sup>、藤原 一男<sup>1,2),3)</sup>、青木 正志<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 福島県立医科大学 多発性硬化症治療学、<sup>2)</sup> 脳神経疾患研究所、<sup>3)</sup> 東北大学大学院 神経内科

C-2 補体因子による視神経脊髄炎の再発予測

村上 圭秀<sup>1)</sup>、宮本 勝一<sup>1)</sup>、伊東 秀文<sup>1)</sup>、井上 徳光<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 和歌山県立医科大学 脳神経内科、<sup>2)</sup> 和歌山県立医科大学 分子遺伝学

第60回補体学会記念講演

10:10～11:30

座長：井上 徳光（和歌山県立医科大学）

C1q ファミリーによる中枢神経系シナプスの制御

柚崎 通介

慶應義塾大学 医学部生理学、WPI-Bio2Q

ランチョンセミナー（Web 発表） LS-2

12:10～13:10

座長：村上 良子（大阪大学）

補体経路～その歴史と最新研究～

Christoph Q. Schmidt

Institute of Experimental and Clinical Pharmacology, Toxicology and Pharmacology of  
Natural Products, University of Ulm Medical Center, Germany

共催：サノフィ株式会社

特別講演

13:20～14:20

座長：木下 タロウ（大阪大学 感染症総合教育研究拠点）

PNH: A RARE DISEASE HAS PROVIDED INNOVATIVE CONCEPTS IN PATHOGENESIS AND  
INNOVATIONS IN THERAPY

Lucio Luzzatto

University of Florence, Firenze, Italy

座長：奥 健志（北里大学）  
宮田 敏行（国立循環器研究センター）

- D-1 *CFH::CFHR1* 融合遺伝子と *CFHR3-1-4-2* 遺伝子重複を同定した非典型的溶血性尿毒症症候群の一家系  
辻本 弘<sup>1)</sup>、田崎 優子<sup>2)</sup>、横山 忠史<sup>2)</sup>、日高 義彦<sup>3)</sup>、加藤 規利<sup>4)</sup>、和田 泰三<sup>2)</sup>、井上 徳光<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup> 和歌山県立医科大学 分子遺伝学講座、<sup>2)</sup> 金沢大学 小児科、<sup>3)</sup> 松本市立病院 小児科、  
<sup>4)</sup> 名古屋大学 腎臓内科
- D-2 免疫性血小板減少症と補体系について  
進藤 理沙<sup>1)</sup>※、奥 健志<sup>1)</sup>※、安部涼平<sup>2)</sup>、鈴木 康大<sup>2)</sup>、大崎 篤史<sup>2)</sup>、宮川 義隆<sup>2)</sup>、宍戸 瑛理<sup>1)</sup>、  
朝倉 啓友<sup>1)</sup>、伊野 和馬<sup>1)</sup>、金山 芳郎<sup>1)</sup>、長谷川 靖浩<sup>1)</sup>、田中 知樹<sup>1)</sup>、松枝 佑<sup>1)</sup>、和田 達彦<sup>1)</sup>、  
田中 住明<sup>1)</sup>、山岡 邦宏<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup> 北里大学病院 リウマチ膠原病・感染内科、<sup>2)</sup> 埼玉医科大学 血液内科  
※ equally contributed to this work
- D-3 Efficacy of Sutimlimab Stratified by Baseline Hemoglobin in Patients With Cold Agglutinin Disease: A Post Hoc Analysis From CARDINAL and CADENZA  
Yasutaka Ueda<sup>1)</sup>, Catherine M. Broome<sup>2)</sup>, Wilma Barcellini<sup>3)</sup>, Marc Michel<sup>4)</sup>, Josephine MI Vos<sup>5)</sup>,  
Umer Khan<sup>6)</sup>, Ronnie Yoo<sup>7)</sup>, Marek Wardęcki<sup>8)</sup>, Alexander Röth<sup>9)</sup>  
<sup>1)</sup> Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan;  
<sup>2)</sup> Division of Hematology, MedStar Georgetown University Hospital, Washington, DC, USA;  
<sup>3)</sup> Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy;  
<sup>4)</sup> Henri-Mondor University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, UPEC, Créteil, France;  
<sup>5)</sup> Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Department of Hematology and Sanquin, Amsterdam, The Netherlands;  
<sup>6)</sup> Sanofi, San Diego, CA, USA; <sup>7)</sup> Sanofi, Cambridge, MA, USA; <sup>8)</sup> Sanofi, Warsaw, Poland;  
<sup>9)</sup> Department of Hematology and Stem Cell Transplantation, West German Cancer Center, University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany

座長：植田 康敬（大阪大学）  
若宮 伸隆（旭川医科大学）

- E-1 PNH における造血クローンの軌跡  
高森 弘之<sup>1), 2)</sup>、植田 康敬<sup>1)</sup>、松岡 良和<sup>3)</sup>、藤岡 龍哉<sup>3)</sup>、牧島 秀樹<sup>4)</sup>、村上 良子<sup>5)</sup>、  
木下 タロウ<sup>6)</sup>、宮野 悟<sup>7)</sup>、金倉 譲<sup>1), 8)</sup>、西村 純一<sup>1)</sup>、保仙 直毅<sup>1)</sup>、小川 誠司<sup>9)</sup>、南谷 泰仁<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup> 大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科、<sup>2)</sup> 東京大学医科学研究所 造血病態制御学分野、  
<sup>3)</sup> 関西医科大学医学部 iPS・幹細胞再生医学講座、<sup>4)</sup> 信州大学 血液・腫瘍内科学、  
<sup>5)</sup> 大阪大学微生物研究所 糖鎖免疫グループ、<sup>6)</sup> 大阪大学感染症総合教育研究拠点、  
<sup>7)</sup> 東京医科歯科大学 M&D データ科学センター、<sup>8)</sup> 住友病院、  
<sup>9)</sup> 京都大学医学研究科 腫瘍生物学講座

- E-2 Health and Socioeconomic burden of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) in patients using anti-c5 treatments: A real-world, incidence-based analysis in the Japan healthcare system setting.  
Ioannis Athanasiou<sup>1)</sup>, Yoshinobu Kanda<sup>2)</sup>, Vassilis Fragoulakis<sup>1)</sup>, Michel Kroes<sup>3)</sup>, Takeo Dochi<sup>3)</sup>, Yasmin Taylor<sup>4)</sup>, Niall Hatchell<sup>4)</sup>  
<sup>1)</sup>WifOR Institute, Athens, Greece, <sup>2)</sup>Division of Hematology, Department of Medicine, Jichi Medical University, Tochigi, Japan, <sup>3)</sup>Novartis Pharma K.K., Tokyo, Japan, <sup>4)</sup>Adelphi Real World, Bollington, United Kingdom
- E-3 リサイクリング抗体<sup>®</sup>を超えて：皮下投与による PNH 治療を実現させるクロバリマブの分子デザイン  
三瓶 全次郎<sup>1),2)</sup>、原谷 健太<sup>1),2)</sup>、Siok Wan Gan<sup>2)</sup>、村岡 優<sup>1),2)</sup>、早坂 昭<sup>1)</sup>、福澤 拓<sup>1),2)</sup>、川添 明里<sup>1),2)</sup>、坪井 良徳<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup> 中外製薬株式会社、<sup>2)</sup> 中外ファーマボディリサーチ
- E-4 第III相 COMMODORE 1 試験：補体阻害剤既治療 PNH 患者を対象としたクロバリマブとエクリズマブのランダム化比較  
後藤 明彦<sup>1)</sup>, Authors: Phillip Scheinberg<sup>2)</sup>, Diego Villa Clé<sup>3)</sup>, John Edwards<sup>4)</sup>, Valentina Giai<sup>5)</sup>, Marek Hus<sup>6)</sup>, Jin Seok Ki<sup>7)</sup>, Cristina Barrenetxea Lekue<sup>8)</sup>, Zsolt Nagy<sup>9)</sup>, Erfan Nur<sup>10)</sup>, Jens Panse<sup>11)</sup>, Mustafa N. Yenerel<sup>12)</sup>, Anita Appius<sup>13)</sup>, Nadiesh Balachandran<sup>14)</sup>, Sammy Chebon<sup>13)</sup>, Brittany Gentile<sup>15)</sup>, Simon Buatois<sup>13)</sup>, Austin G Kulasekararaj<sup>16)</sup>, 植田 康敬<sup>17)</sup>  
<sup>1)</sup> 東京医科大学 血液内科学分野, <sup>2)</sup>Division of Hematology, Hospital A, Beneficência Portuguesa, São Paulo, Brazil, <sup>3)</sup>Ribeirão Preto School of Medicine, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil, <sup>4)</sup>Indiana Blood and Marrow Transplantation, Indianapolis, IN, USA, <sup>5)</sup>Department of Hematology and Oncology, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Turin, Italy, <sup>6)</sup>Department of Hematooncology and Bone Marrow Transplantation, Medical University of Lublin, Lublin, Poland, <sup>7)</sup>Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital, Seoul, South Korea, <sup>8)</sup>Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, Spain, <sup>9)</sup>Department of Internal Medicine and Hematology, Semmelweis University, Budapest, Hungary, <sup>10)</sup>Department of Hematology, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands, <sup>11)</sup>Department of Oncology, Hematology, Hemostaseology and Stem Cell Transplantation, University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Germany; Centre for Integrated Oncology (CIO), Aachen, Bonn, Cologne, Düsseldorf (ABCD), Germany, <sup>12)</sup>Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey, <sup>13)</sup>F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland, <sup>14)</sup>F. Hoffmann-La Roche Ltd, Welwyn Garden City, United Kingdom, <sup>15)</sup>Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA, <sup>16)</sup>Department of Haematological Medicine, King's College Hospital; National Institute for Health Research and Wellcome King's Clinical Research Facility and King's College London, London, UK, <sup>17)</sup> 大阪大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学



E-5 第III相 COMMODORE 2 試験：補体阻害剤未治療 PNH 患者を対象としたクロバリマブとエクリズマブの無作為化比較

小原 直<sup>1)</sup>, Authors: Alexander Röth<sup>2)</sup>, Guangsheng He<sup>3)</sup>, Andres Brodsky<sup>4)</sup>, Chatree Chai-Adisaksopha<sup>5)</sup>, Teresita E. Dumagay<sup>6)</sup>, Roberta Demichelis Gómez<sup>7)</sup>, Martin Höglund<sup>8)</sup>, Richard J. Kelly<sup>9)</sup>, Je-Hwan Lee<sup>10)</sup>, Antonio Risitano<sup>11)</sup>, Anna Gaya<sup>12)</sup>, Anita Appius<sup>13)</sup>, Brittany Gentile<sup>14)</sup>, Raluca Negricea<sup>15)</sup>, Zilu Zhang<sup>16)</sup>, Simon Buatois<sup>13)</sup>, Bing Han<sup>17)</sup>, 西村 純一<sup>18)</sup>

<sup>1)</sup> 筑波大学 医学医療系 血液内科 . <sup>2)</sup>University Hospital Essen, Department of Hematology and Stem Cell Transplantation, West German Cancer Center, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany.

<sup>3)</sup>The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Provincial People's Hospital in Nanjing, Key Laboratory of Hematology of Nanjing Medical University, Collaborative Innovation Center for Cancer Personalize, Nanjing, China. <sup>4)</sup>Hospital de Clínicas “José de San Martín” Hematology Division, University of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. <sup>5)</sup>Faculty of Medicine Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand. <sup>6)</sup>Division of Hematology, Department of Medicine, University of the Philippines, Philippine General Hospital, Manila, Philippines. <sup>7)</sup>Department of Hematology, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico. <sup>8)</sup>Department of Medical Sciences, Uppsala University Hospital, Uppsala, Sweden.

<sup>9)</sup>Department of Haematology, St James's University Hospital, Leeds, UK. <sup>10)</sup>Department of Hematology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, South Korea. <sup>11)</sup>Hematology and BMT Unit, AORN San Giuseppe Moscati, Avellino, Italy.

<sup>12)</sup>Hematology Department, Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, Spain. <sup>13)</sup>F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland. <sup>14)</sup>Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA. <sup>15)</sup>Roche Products Ltd, Welwyn Garden City, UK. <sup>16)</sup>Roche Product Development, Shanghai, People's Republic of China. <sup>17)</sup>Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking, People's Republic of China. <sup>18)</sup> 大阪大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学

E-6 Effects of Oral Iptacopan Monotherapy are Sustained in Anti-C5-Treated Patients with Anemia: Final Apply-PNH Data

Yasutaka Ueda<sup>1)</sup>, Régis Peffault de Latour<sup>2)–4)</sup>, Austin Kulasekararaj<sup>4)–7)\*</sup>, Alexander Röth<sup>8)\*</sup>, Phillip Scheinberg<sup>9)</sup>, Carlos de Castro<sup>10)</sup>, Eros Di Bona<sup>11)</sup>, Morag Griffin<sup>4),12)</sup>, Saskia MC Langemeijer<sup>13)</sup>, Hubert Schrezenmeier<sup>14)–16)</sup>, Wilma Barcellini<sup>4),17)</sup>, Vitor AQ Mauad<sup>18)</sup>, Jens Panse<sup>19),20)</sup>, Philippe Schafhausen<sup>21)</sup>, Suzanne Tavitian<sup>4),22)</sup>, Eloise Beggiato<sup>23)</sup>, Anna Gaya<sup>24)</sup>, Wei-Han Huang<sup>25),26)</sup>, Toshio Kitawaki<sup>27)</sup>, Abdullah Kutlar<sup>28)</sup>, Jaroslaw P Maciejewski<sup>29)</sup>, Rosario Notaro<sup>30),31)</sup>, Vinod Pullarkat<sup>32)</sup>, Jörg Schubert<sup>33)</sup>, Louis Terriou<sup>4),34)</sup>, Michihiro Uchiyama<sup>35)</sup>, Flore Sicre de Fontbrune<sup>2),4)</sup>, Camilla Frieri<sup>4),36),37)</sup>, Ferras Alashkar<sup>8)</sup>, Shreyans Gandhi<sup>4)</sup>, Richard J Kelly<sup>12)</sup>, Britta Höchsmann<sup>14)–16)</sup>, Rakesh Kumar<sup>38)</sup>, Christine Thorburn<sup>39)</sup>, Samopriyo Maitra<sup>38)</sup>, Susan Solar-Yohay<sup>40)</sup>, Tomasz Lawniczek<sup>41)</sup>, Aurelie Verles<sup>42)</sup>, Marion Dahlke<sup>41)</sup>, Antonio M Risitano<sup>4),36),37)</sup>

\*Drs Kulasekararaj and Röth contributed equally as authors

<sup>1)</sup>Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan; <sup>2)</sup>French Reference Center for Aplastic Anemia and Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, Saint-Louis Hospital, Paris, France; <sup>3)</sup>Université Paris Cité, Paris, France; <sup>4)</sup>The Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation; <sup>5)</sup>King's College Hospital NHS Foundation Trust, London, UK; <sup>6)</sup>National Institute for Health and Care Research and Wellcome King's Clinical Research Facility, London, UK; <sup>7)</sup>King's College London, London, UK; <sup>8)</sup>West German Cancer Center, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany; <sup>9)</sup>Hospital A Beneficência Portuguesa, São Paulo, Brazil; <sup>10)</sup>Duke University School of Medicine, Duke Cancer Institute, Durham, NC, USA; <sup>11)</sup>UOC Oncoematologia, AULSS7 Pedemontana, Bassano del Grappa (VI), Vicenza, Italy; <sup>12)</sup>St James's University Hospital, Leeds, UK; <sup>13)</sup>Radboud University Medical Center, Nijmegen, Netherlands; <sup>14)</sup>University of Ulm, Institute of Transfusion Medicine and Immunogenetics, Ulm, Germany; <sup>15)</sup>German Red Cross Blood Transfusion Service Baden-Württemberg-Hessen, Ulm, Germany; <sup>16)</sup>University Hospital Ulm, Ulm, Germany; <sup>17)</sup>Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy; <sup>18)</sup>ABC Medical School, Santo André, Brazil; <sup>19)</sup>University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Germany; <sup>20)</sup>Center for Integrated Oncology (CIO) Aachen Bonn Cologne Düsseldorf, Aachen, Germany; <sup>21)</sup>University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; <sup>22)</sup>Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse-OncoPole, Toulouse, France; <sup>23)</sup>University of Torino, Città della Salute e della Scienza, Torino, Italy; <sup>24)</sup>Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>25)</sup>Hualien Tzu Chi Hospital, Buddhist Tzu Chi Medical Foundation, Hualien, Taiwan; <sup>26)</sup>Institute of Medical Sciences, Tzu Chi University, Hualien, Taiwan; <sup>27)</sup>Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan; <sup>28)</sup>Medical College of Georgia, Augusta, GA, USA; <sup>29)</sup>Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA; <sup>30)</sup>Instituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze, Italy; <sup>31)</sup>Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze, Italy; <sup>32)</sup>City of Hope Medical Center, Duarte, CA, USA; <sup>33)</sup>Elblandklinikum Riesa, Riesa, Germany; <sup>34)</sup>CHU Lille, Université de Lille, Lille, France; <sup>35)</sup>Japanese Red Cross Society Suwa Hospital, Suwa, Japan; <sup>36)</sup>AORN Moscati, Avellino, Italy; <sup>37)</sup>University of Naples Federico II, Naples, Italy; <sup>38)</sup>Novartis Healthcare Private Limited, Hyderabad, India; <sup>39)</sup>Novartis Pharmaceuticals Limited, London, UK; <sup>40)</sup>Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, USA; <sup>41)</sup>Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; <sup>42)</sup>Novartis BioMedical Research, Basel, Switzerland

---

座長：保仙 直毅（大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学）

補体制御と PNH

木下 タロウ

大阪大学 感染症総合教育研究拠点

座長：後藤 明彦（東京医科大学 血液内科学分野）

PNH における抗補体薬の進歩

臼杵 憲祐

NTT 東日本関東病院 血液内科

共催：アレクシオンファーマ合同会社

---

奨励賞表彰

18:00 ~ 18:30

---

座長：井上 徳光（一般社団法人日本補体学会会長）

第3日・9月15日（日） 特別企画「補体疾患シンポジウム」

開会の辞

8:30～8:35

井上 徳光（一般社団法人日本補体学会会長）

シンポジウム：血液疾患 1. PNH

8:35～11:25

PNH 総論：エクリズマブ、ラブリズマブが切り開いた希少疾患治療薬開発の道

西村 純一

大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科

座長：西村 純一（大阪大学）

SY-1 クロバリマブによる PNH 治療の新たなアプローチ ～皮下注可能な C5 阻害薬の登場～

櫻井 政寿

慶應義塾大学医学部 血液内科

共催：中外製薬株式会社

座長：西村 純一（大阪大学）

SY-2 PNH の新たな治療戦略－C3 阻害薬の意義－

鈴木 隆浩

北里大学医学部 血液内科学

共催：旭化成ファーマ株式会社

座長：西村 純一（大阪大学）

SY-3 PNH に対するダニコパンと C5 阻害薬の combination therapy

植田 康敬

大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

座長：小原 直（筑波大学）

SY-4 チクッとせずに血管内も血管外も抑えます：経口近位補体阻害薬イブタコパン単独による PNH 治療

北脇 年雄

京都大学医学部附属病院 血液内科

共催：ノバルティス ファーマ株式会社

総合討論

植田 康敬

大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学



## 血液疾患 2. CAD

11:40 ~ 12:10

座長：植田 康敬（大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学）

SY-5 寒冷凝集素症：最新の診断と治療 ～ CAD の多彩な症状と抗 C1s 抗体スチムリマップ～

和田 秀穂

川崎医科大学 血液内科学

共催：サノフィ株式会社

## ランチョンセミナー LS-3

12:10 ~ 13:30

座長：木下 タロウ（大阪大学 感染症総合教育研究拠点）

Lucio Luzzatto（University of Florence, Firenze, Italy）

希少疾患（PNH）におけるグローバルな支援体制

西村 純一

JPSG（日本 PNH 研究会）

村上 早代子

PNH 倶楽部

Antonio Risitano (Web 発表)

IPIG (International PNH Interest Group)

Jeffery Szer

PNH Global Registry

Lucio Luzzatto

Worldwide Drug Deliver Project

## 血液疾患 3. aHUS

13:30 ~ 14:00

座長：井上 徳光（和歌山県立医科大学）

SY-6 aHUS 診断ガイド 2023 と抗 C5 抗体薬の使い方

松本 雅則

奈良県立医科大学 血液内科・輸血部

## 神経・筋疾患：gMG/NMOSD

14:00 ~ 14:30

座長：磯部 紀子（九州大学）

堀内 孝彦（福岡市民病院）

SY-7 神経・筋疾患における補体標的治療

渡邊 充

九州大学病院 脳神経内科

座長：藤井 隆夫（和歌山県立医科大学）

SY-8 補体疾患としての ANCA 関連血管炎の病態と C5a 受容体拮抗薬の有効性

日和 良介

京都大学医学部附属病院 免疫・膠原病内科

共催：キッセイ薬品工業株式会社

HAE 総論

堀内 孝彦

福岡市民病院

座長：家子 正裕（札幌保健医療大学）

SY-10 C1 インヒビターの接触系／補体系／凝固系／線溶系における役割と HAE 発症における補充の意義

宮田 敏行

国立循環器病研究センター 脳血管内科／大阪工業大学 工学部 生命工学科

共催：CSL ベーリング株式会社

座長：堀内 孝彦（福岡市民病院）

SY-11 HAE 治療の根底を支える『オンデマンド治療』～今こそ原点回帰～

本田 大介

千葉大学医学部附属病院 腎臓内科

共催：武田薬品工業株式会社

座長：堀内 孝彦（福岡市民病院）

SY-12 経口カリクレイン阻害薬 ベロトラルスタット

木本 泰孝

九州大学病院 免疫・膠原病・感染症内科

共催：バイオクリスト・ジャパン株式会社

総合討論

大澤 勲

埼玉草加病院

閉会の辞

17:50 ~ 18:00

集会長：西村 純一（第 60 回日本補体学会学術集会／大阪大学）



# 特別講演



## PNH: A RARE DISEASE HAS PROVIDED INNOVATIVE CONCEPTS IN PATHOGENESIS AND INNOVATIONS IN THERAPY

**Lucio Luzzatto**

University of Florence, Firenze, Italy  
lucio.luzzatto@unifi.it

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is an ultra-rare disease that has been defined clinically since the end of the 19<sup>th</sup> century as a chronic hemolytic anemia with recurrent exacerbations. Subsequently it became clear (i) that hemolysis is intravascular and complement-dependent, (ii) that there is a risk of severe thrombosis, and (iii) that there is an associated element of bone marrow failure: this triad can be regarded as highly characteristic of PNH <sup>1</sup>. It was then discovered that PNH is a non-malignant clonal disorder <sup>2</sup>, and that the exquisite susceptibility to activated complement of red cells belonging to the abnormal clone <sup>3</sup> was due to the fact that lacked the regulatory GPI-anchored molecules CD55 and CD59 <sup>4</sup>; and later that the lack of these was due to inactivating mutations of the X-linked gene *PIGA* – a discovery made here in Osaka <sup>5</sup>. These mutations do not confer to the PNH clone an intrinsic growth advantage: however, it is clear that the clone must undergo expansion before it can cause disease. The most prevalent mechanism relates to the fact that PNH often evolves in the context of aplastic anemia (AA) <sup>6</sup>: indeed, several lines of evidence support the notion that the same T cell-mediated auto-immune attack that causes AA <sup>7</sup> spares the cells belonging to the *PIGA* mutant clone, because they lack GPI <sup>8</sup>. Thus, a non-malignant clone can rescue a patient from AA, but at the price of having red cells that are at the mercy of complement: this has stimulated the development of complement-inhibition therapy. Within the short period of twenty years patients with PNH have had extraordinary benefit from medicines that target either the proximal <sup>9</sup> or the terminal pathway <sup>10</sup> of complement, and we already have glimpses of targeting both at a time; even though these medicines are not yet available in all parts of the world. Thus, from somatic cell genetics on one hand, and from anti-complement drugs on the other hand, we have a better understanding of the pathogenesis and of the pathophysiology of PNH. This can be only a stimulus to solving issues still outstanding, such as the origin of the T cells that exert positive selection favoring the expansion of an abnormal somatic cell clone <sup>11</sup>.

### References

1. Dacie, J.V. (1954) *The Haemolytic Anaemias*. J. & A. Churchill, Ltd., London.
2. Oni, S.B., Osunkoya, B.O. & Luzzatto, L. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: evidence for monoclonal origin of abnormal red cells. *Blood* 1970;36:145-52.
3. Rosse, W.F. & Dacie, J.V. Immune lysis of normal human and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria red blood cells. *Journal of Clinical Investigation* 1966;45:736-48.
4. Wilcox, L.A., Ezzell, J.L., Bernshaw, N.J. & Parker, C.J. Molecular basis of the enhanced susceptibility of the erythrocytes of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria to hemolysis in acidified serum. *Blood* 1991;78:820-9.
5. Takeda, J., Miyata, T., Kawagoe, K. & Kinoshita, T. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the *PIG-A* gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell* 1993;73:703-11.
6. Lewis, S.M. & Dacie, J.V. The aplastic anaemia-paroxysmal nocturnal haemoglobinuria syndrome. *British Journal of Haematology* 1967;13:236-51.
7. Young, N.S. & Maciejewski, J. The pathophysiology of aplastic anemia. *NEJM* 1997;336:1365-72.
8. Luzzatto, L., Bessler, M. & Rotoli, B. Somatic mutations in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a blessing in disguise? *Cell* 1997;88:1-4.
9. Hillmen, P., Young, N.S., Schubert, J., Brodsky, R.A., Socie, G., Muus, P., *et al.* The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *NEJM* 2006;355:1233-43.
10. Hillmen, P., Szer, J., Weitz, I., Roth, A., Hochsmann, B., Panse, J., *et al.* Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *NEJM* 2021;384:1028-37.
11. Gargiulo, L., Zaimoku, Y., Scappini, B., Maruyama, H., Ohumi, R., Luzzatto, L., *et al.* Glycosylphosphatidylinositol-specific T cells, IFN-gamma-producing T cells, and pathogenesis of idiopathic aplastic anemia. *Blood* 2017;129:388-92.



## Education

- 1953 Maturità Classica, Liceo D'Oria, Genova, Italy,  
1959 University of Genova Medical School M.D., Genova, Italy,  
1968 Libera Docenza (PhD) in Biochemistry, Ministry of Education, Italy,



## Postgraduate Clinical and Research Training

- 1959-62 Resident, Department of Infectious Diseases, Ospedale S. Martino, Genova; Research Fellow (part-time), Department of Biochemistry (2 years), then Department of Biophysics (1 year), University of Genova, Genova, Italy.  
1963-64 Fellow in Haematology, Department of Medicine, College of Physicians & Surgeons, Columbia Presbyterian Hospital, New York, NY, USA.  
1964-67 Lecturer in Haematology, in charge of Blood Transfusion Unit Department of Pathology, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria.

## Positions and Appointments

- 1967-68 Senior Lecturer in charge of Sub-Department of Haematology, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria; Consultant Haematologist, UCH, Ibadan, Nigeria.  
1968-1974 Professor of Haematology (from 1970 Head of Department) University of Ibadan, Ibadan, Nigeria.  
1974-1981 Director, International Institute of Genetics and Biophysics, CNR, Napoli, Italy.  
1981-1994 Professor of Haematology (University of London), and Director of Haematology Department, Royal Postgraduate Medical School (now Imperial College), London; Consultant Haematologist, Hammersmith Hospital.  
1994-2000 Chairman, Department of Human Genetics, Courtney Steel Chair, Attending Physician in Genetics and Hematology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; Member of the Cell Biology and Genetics Programme, Sloan-Kettering Institute, Professor of Medicine and Human Genetics, Cornell-Weill University Medical College, New York, NY, USA.  
2000-2004 Scientific Director, National Institute for Cancer Research, Genova, Italy.  
2002-2006 Professor of Haematology, DOBIG, University of Genova, Genova, Italy.  
2005-2015 Scientific Director, Istituto Toscano Tumori, Florence, Italy.  
2015-2022 Professor of Haematology, Muhimbili University College of Health and Allied Sciences (MUHAS), Dar-es-Salaam, Tanzania.  
2006- Professor of Haematology (Honorary since 2008), University of Florence, Italy.

## Award (Partial List):

- Pius XI Medal, 1976
- Sanremo International Prize for Human Genetics, 1982
- Premio Napoli, 1995
- James Blundell Award, British Society of Blood Transfusion, 2001
- Montalenti Medal, University of Rome, 2007.
- Scientific Prize Accademia delle Scienze of Torino, 2011.
- Accademia dei Lincei Annual Scientific Prize for Biology, 2015.
- Environmental Mutagenesis and Genomics Society PIG-A Award, 2016

## Publications

444 scientific papers listed in PubMed. Many chapters in major textbooks.

1 Book for lay people: CAPIRE IL CANCRO (UNDERSTANDING CANCER), Publ. Rizzoli, 2006; Paperback edition (BUR), 2009.

# 記念講演



## C1q ファミリーによる中枢神経系シナプスの制御

柚崎 通介

慶應義塾大学 医学部生理学、WPI-Bio2Q

Regulation of central nervous system synapses by C1q family proteins

Michisuke Yuzaki

Department of Physiology, Keio University School of Medicine, Keio University WPI-Bio2Q

ヒトの脳は、約  $10^{11}$  個の神経細胞が約  $10^{14}$  個のシナプスによってお互いに繋がることによって形成されている。シナプスの異常は、統合失調症・自閉スペクトラム症・アルツハイマー病など、様々な精神神経疾患や発達障害に関与していると考えられている。そのため、膨大な数のシナプス結合が正確に形成され、生涯にわたって維持あるいは再編されるメカニズムを明らかにすることは、基礎生物学的にも臨床医学的にも極めて重要な課題となっている。

シナプス形成・維持を制御する分子群はシナプスオーガナイザーと総称され、Neurexin や Neuroligin などの細胞接着分子と、Wnt や FGF など分泌性拡散因子とに分類される。私たちは、第三のシナプスオーガナイザーとして、分泌型細胞外足場タンパク質 (ESP) という概念を提唱している<sup>1)</sup>。ESP は神経細胞やグリアから分泌されるが、ほとんど拡散せず、シナプス前後の膜タンパク質の足場として機能する。補体 C1q と同様のドメインを C 末端に持つ「C1q ファミリータンパク質」が ESP の典型例であり、ヒト遺伝子には少なくとも 32 種類のタンパク質がコードされている。

小脳では、C1q ファミリーに属する Cbln1 と C1ql1 が、それぞれ平行線維—プルキンエ細胞シナプス、登上線維—プルキンエ細胞シナプスにおいてシナプス形成と維持を強力に制御する<sup>2)3)</sup>。C1ql2 や C1ql3 は海馬苔状線維—CA3 シナプスにおいてカイ

ニン酸型グルタミン酸受容体を特定のシナプスに集積させるために必須の役割を果たす<sup>4)</sup>。一方、C1q は神経活動の低いシナプスに蓄積し、不要なシナプス除去に関与することが報告されている<sup>5)</sup>。

本講演では、C1q ファミリーを中心に、シナプスオーガナイザーについて概括し、近年の研究の展開について紹介する。

[文献]

- 1) Yuzaki M. *Annu Rev Physiol.* 80:243, 2018.
- 2) Matsuda K et al. *Science* 328:363, 2010.
- 3) Kakegawa W et al. *Neuron* 85:316, 2015.
- 4) Matsuda et al. *Neuron* 90:752, 2016.
- 5) Stevens B et al. *Cell* 131:1164, 2007.

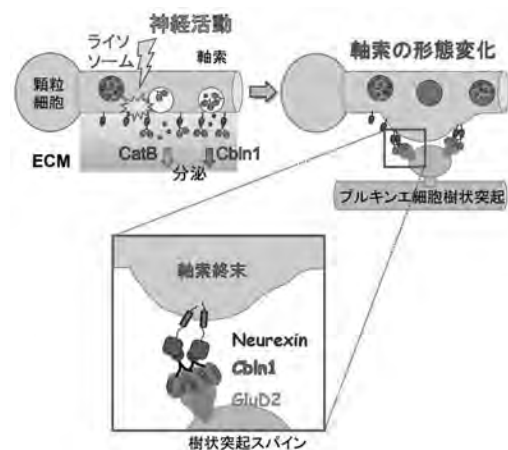


図 1 Cbln1 によるシナプス形成 Cbln1 は神経活動によって小脳顆粒細胞軸索からライソソーム酵素 CatB とともに分泌される。Cbln1 はシナプス前部の受容体 Neurexin と、シナプス後部の受容体 GluD2 に同時に結合し、三者複合体を形成する。



第 60 回補体学会 記念企画  
60 回を振り返る





補体研究の歴史—補体シンポジウムから補体学会へ  
藤田 禎三  
福島県立医科大学

記念企画

補体研究の歴史—展開期（臨床サイドへ）

若宮 伸隆

旭川医科大学

共催セミナー



**Expanded possibilities in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patient care**  
**-Real world evidence for C3 inhibition-**

Jeffery Szer

Department of Clinical Haematology, Peter MacCallum Cancer Centre & The Royal Melbourne Hospital and Department of Medicine, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare and potentially life-threatening hematological disease characterized by chronic complement-mediated hemolysis with multiple clinical consequences all of which impair quality of life.

Pegcetacoplan, the first proximal complement inhibitor approved by FDA/EMA in 2021 for the treatment of adults with PNH. Pegcetacoplan demonstrated sustained improvements in hematologic and clinical parameters in the phase 3 PEGASUS trial (study 302; NCT03500549) in patients with PNH who remained anemic despite C5 inhibitor therapy. Subsequent open-label extension (study 307; NCT03531255) evaluated the long-term efficacy and safety of Pegcetacoplan for PNH treatment for Up to 3 Year. In addition, experience in Real World is accumulating and the safety and efficacy of Pegcetacoplan is being clarified. Based on these findings, the goals of PNH treatment will be redefined, considering the control of intravascular and extravascular hemolysis as well as the patient's quality of life.

**References**

N/A



## Education/Training

Monash University Medical School



## Positions and Honors

- Professorial Fellow, University of Melbourne
- Member Melbourne Health, Human Research and Ethics Committee
- Department of Clinical Haematology, Peter MacCallum Cancer Centre & The Royal Melbourne Hospital and Department of Medicine, University of Melbourne
- Chair, Cancer Council Victoria Human Research and Ethics Committee

FRACP - Fellow of the Royal Australasian College of Physicians 2004

Member in the Order of Australia 2014

## Selected Publications

- 1) Hillmen P., Szer J., Weitz I., Röth A., Höchsmann B., Panse J., Usuki K., Griffin M., Kiladjian J. J., de Castro C., Nishimori H., Tan L., Hamdani M., Deschatelets P., Francois C., Grossi F., Ajayi T., Risitano A., de Latour R. P. Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine* 384.11 (2021): 1028-1037
- 2) Brodsky R. A., Lee J. W., Nishimura J. I., Szer J. Lactate dehydrogenase versus haemoglobin: which one is the better marker in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria? *British journal of haematology* 196.2 (2022): 264-265.
- 3) de Latour R. P., Szer J., Weitz I. C., Röth A., Höchsmann B., Panse J., Usuki K., Griffin M., Kiladjian J. J., de Castro C. M., Nishimori H., Ajayi T., Al-Adhami M., Deschatelets P., Francois C., Grossi F., Risitano A. M., Hillmen P. Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *The Lancet Haematology* 9.9 (2022): e648-659.
- 4) Patriquin C. J., Bogdanovic A., Griffin M., Kelly R. J., Maciejewski J. P., Mulherin B., de Latour R. P., Röth A., Selvaratnam V., Szer J., Al-Adhami M., Horneff R., Tan L., Yeh M., Panse J. Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria over 48 Weeks: 307 Open-Label Extension Study. *Advances in Therapy* 41.5 (2024): 2050-2069.
- 5) Griffin M., Kelly R. J., Panse J., de Castro C., Szer J., Horneff R., Tan L., Yeh M., de Latour R. P. Management of acute breakthrough hemolysis with intensive pegcetacoplan dosing in patients with PNH. *Blood Advances* 8.7 (2024): 1776-1786.
- 6) Szer, J. Thrombosis in PNH: largely gone, but not forgotten. *Blood* 144.2 (2024): 125-126.
- 7) de Latour R. P., Griffin M., Kelly R. J., Szer J., de Castro C., Horneff R., Tan L., Yeh M., Panse J. Hemolysis events in the phase 3 PEGASUS study of pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Advances* 8.11 (2024): 2718-2725.

## PNH の診断と治療 Update

細川 晃平

金沢大学附属病院 血液内科

### Update on the Diagnosis and Treatment of PNH

Kohei Hosokawa

Department of Hematology, Faculty of Medicine, Institute of Medical Pharmaceutical and Health Sciences,  
Kanazawa University, Kanazawa, Japan

【緒言】発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)は、*PIGA*を含むGPIアンカー合成に関わる遺伝子変異を有する造血幹細胞がクローン性に拡大し、補体介在性血管内溶血を引き起こす疾患である。再生不良性貧血(AA)などの後天性骨髄不全症と合併することがある。PNH クローンの拡大には 1)*PIGA* 変異が造血幹細胞に起こる 2)免疫学的攻撃による正常造血幹細胞の減少と PNH 幹細胞が相対的増加 3)第 2 の異常による PNH 幹細胞のクローン性拡大が必要である。近年の NGS 解析により、健常人にもごく少数の *PIGA* 変異幹細胞が存在することが確認された。

PNH 診療の参照ガイドが令和 4 年に改訂された。溶血性貧血やヘモグロビン尿、原因不明の血栓症、骨髄機能不全を認めれば PNH を疑う。診断基準は A.検査所見、B.補助的検査所見、C.参考所見に分かれ、A.検査所見には、1)GPI アンカー型膜蛋白の欠損赤血球 (PNH タイプ赤血球) の検出と定量が含まれ、PNH タイプ赤血球が 1%以上かつ 2)血清 LDH 値が正常上限の 1.5 倍以上で臨床的 PNH と診断される。

一次性(*de novo*)PNH は古典的 PNH (血小板数が 15 万/ $\mu$ l 以上)と骨髄不全型 PNH(血小板数が 15 万/ $\mu$ l 未満)に分類され、後者は速やかに免疫抑制療法を行う必要があるが、MDS と誤認されることがある。高感度フローサイトメトリーを用いると、未治

療 AA 患者の 50%以上で PNH 型血球が検出され、二次性 PNH に移行する割合は 8%であった。OPTIMA 試験では、PNH 型顆粒球の割合が 1%以上の症例でその後 PNH クローンが拡大する傾向が認められた。

溶血の程度や合併症により軽症、中等症、重症に分類し、必要に応じて指定難病登録を行う。中等症以上の場合に抗補体療法の適応となる。抗補体療法開始後に LDH が正常化しても貧血が残存する場合、網状赤血球数が高値であれば血管外溶血を考慮する必要がある。Iptacopan は補体 B 因子の活性を阻害し、C3 転換酵素の C3 から C3b への分解を阻害して補体第二経路の活性化を阻害することで、血管内溶血・血管外溶血の両方を抑制する効果が期待される。

<sup>1)</sup>Iptacopan の臨床試験は、補体 C5 阻害剤投与下で貧血を有する PNH 患者を対象に Iptacopan へ切り替えたときの有効性及び安全性を評価する実薬対照国際共同第Ⅲ相試験 (APPLY-PNH 試験)、補体阻害剤未治療で溶血及び貧血を有する PNH 患者を対象とする非対照国際共同第Ⅲ相試験 (APPOINT-PNH 試験) が実施された。これらの結果に基づき、Iptacopan 200mg1 日 2 回単独投与が日本で 2024 年 6 月に「発作性夜間ヘモグロビン尿症」の適応症として承認された。効能又は効果に関連する注意に「補体(C5)阻害剤による適切な治療を行っても、十

分な効果が得られない場合に投与すること」と記載されている。

【結果】APPLY-PNH 試験の主要評価項目は無輸血で Hb 値がベースラインから 2g/dl 以上の増加、および無輸血で Hb 値 12g/dl 以上を定義とする奏効の有無で評価した。Iptacopan 群で対象群である補体 C5 阻害剤に対して優越性が検証された。安全性に関しては、副作用発現率は Iptacopan 群で 25.8% (16/62 例)、補体 C5 阻害剤群で 8.6% (3/35 例) で、重篤な副作用は、Iptacopan 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 例に報告されたが、投与中止や死亡に至った副作用は両群ともに報告されなかった。

APPOINT-PNH 試験の主要評価項目は無輸血で Hb 値がベースラインから 2g/dl 以上の増加と定義する奏効の有無で評価した。副次的評価項目は無輸血で Hb 値 12g/dl 以上を定義とする奏効の有無、輸血回避、FACIT-fatigue スコア、LDH 値のベースラインからの変化率、臨床的 BTH の発現などを評価した。副作用の発現率は、35.0% (14/40 例) であり、死亡や投与中止に至った副作用は報告されなかった。

【考察】Iptacopan は補体 B 因子を阻害することで血管内容血・血管外溶血の両方を抑制することが可能な経口単剤治療であり、Hb や疲労感の改善が期待される。最近、複数の近位補体薬が登場したことにより、それぞれの薬剤の作用機序や投与経路を正確に理解したうえで使用する必要がある。

【文献】1) R. Latour. et al. N Engl J Med. 2024 Mar 14;390(11):994-1008

補体経路 ～その歴史と最新研究～

Christoph Q. Schmidt

Institute of Experimental and Clinical Pharmacology, Toxicology and Pharmacology of Natural Products, University of Ulm Medical Center, Germany

次ページに別紙あり。

## **The Complement system – its history and the latest findings**

Christoph Schmidt

Institute of Experimental and Clinical Pharmacology,  
Toxicology and Pharmacology of Natural Products,  
University of Ulm Medical Center, Germany

The bactericidal effect of the complement cascade in serum was discovered more than 130 years ago. The groundbreaking work of the following decades defined the various complement paths as we know them from the textbook. It took about 120 years after the first discovery of the bactericidal effects of complement until the first complement inhibitor, the anti-C5 antibody eculizumab, was approved in 2007 for the treatment of the complement disease paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH).

C5 inhibition transformed the treatment of PNH and resulted in remarkable clinical benefits. However, doctors soon noticed that some unexplained complement-mediated effects remained active during this therapy. These effects were extravascular haemolysis and pharmacodynamic breakthrough haemolysis. The first is caused by opsonins of the central complement protein C3, which are deposited on PNH erythrocytes and lead to phagocytosis of erythrocytes by macrophages of the reticuloendothelial system. A pharmacodynamic breakthrough haemolysis reflects complement-mediated lysis that occurs despite excess amounts of eculizumab above C5. The mechanistic analysis of pharmacodynamic breakthrough events revealed that C5 activation occurs differently than suggested in the textbook. Experiments demonstrated that a trimolecular C5 convertase may not exist. Instead, C5 is primed for proteolytic activation by the bimolecular convertase C3bBb (or C4b2a) when it binds to a C3b-dense surface. The presented experiments demonstrate that the density of C3b deposition serves as a checkpoint that controls whether activation of the proximal complement pathway transitions to the terminal and lytic pathway.

Following the approval of the first-in-class complement inhibitor Eculizumab for PNH, the complement therapy landscape started to evolve. New indications for known and new complement inhibitors were described. The latest developments in this area are summarized. This includes the development and/or use of the proximal complement inhibitors sutimlimab and pegcetacoplan, which target the complement proteins C1s and C3, respectively.

Initially unexpected observations during anti-C5 therapy of PNH patients, i.e. extravascular haemolysis, continuous residual C5 activity and breakthrough haemolysis, promoted the development of a C3 inhibitory approach to solve these problems. While the first two problems mentioned could largely be addressed by C3 inhibition, surprisingly breakthrough haemolysis also occurs with C3 inhibition. Mechanistic in vitro studies demonstrate a C3 bypass activation route of C5, consistent with findings in several animal models.

In summary, unexpected clinical events during anti-C5 and anti-C3 therapy promoted investigations that redefined some of the mechanistic foundations on which the complement cascade is built.

## Scientific career

Since 12/2023	<b>Professor of Experimental Pharmacology and Pharmacology of Natural Products</b> , University of Ulm Medical Centre, Ulm, Germany
04/2023-11/2023	<b>Professor of Biochemical Pharmacy</b> at the Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Germany
07/2017-03/2023	<b>Senior lecturer and group leader</b> at the Institute of Pharmacology of Natural Products and Clinical Pharmacology, Ulm University, Ulm, Germany
04/2014-07/2017	<b>Junior faculty member</b> of the International Graduate School in Molecular Medicine Ulm (IGradU)
12/2011-07/2017	<b>Junior group leader and member of scientific staff</b> at the Institute of Pharmacology of Natural Products and Clinical Pharmacology, Ulm University, Ulm, Germany
01/2011-11/2011	<b>Postdoc</b> at the Innate Immunity/Protein Chemistry Laboratory, Department of Pathology & Laboratory Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA under the guidance of Prof. John Lambris
01/2009-12/2010	<b>Postdoc</b> at the Biomolecular NMR Unit at the University of Edinburgh under the guidance of Prof. Paul Barlow, United Kingdom
11/2004-01/2009	<b>Postgraduate student</b> at the Biomolecular NMR Unit at the University of Edinburgh under the supervision of Prof. Paul Barlow, United Kingdom (3 year PhD-scholarship of the Darwin Trust of Edinburgh)
06/2006-08/2006	<b>Fellowship</b> of the JSPS (Japanese Society for the Promotion of Science) summer program. Research project at the City University of Yokohama under the supervision of Prof. Yoshifumi Nishimura, Japan
04/2004-10/2004	<b>Diploma project</b> at the Friedrich Schiller University Jena, which was conducted externally at the Ludwigs-Maximilians-University Munich, Department of Pharmacy, under the supervision of Prof. Franz Bracher, Germany



## Awards and scholarships

08/2022	<b>Svar Complement Excellence Award</b> (worth €20 000; an award to recognize and support researchers within the complement field)
08/2018	<b>International young researcher award</b> “Lambris Complement Training Award” from the International Complement Society (ICW)
09/2009	<b>Poster-prize</b> of the European Federation of Immunological Societies and European Complement Network at the 12 <sup>th</sup> European meeting on Complement in Human Disease in Visegrad, Hungary
06/2006	<b>Fellowship for the JSPS</b> (Japan Society for the Promotion of Science) summer program
08/2004	<b>Personal PhD-scholarship</b> of the Darwin Trust of Edinburgh over three years

## Elected member of the board of scientific associations

Since 09/2022	<b>President</b> of the European Complement Network (ECN)
09/2019-09/2022	<b>Secretary</b> of the European Complement Network (ECN)
Since 09/2017	<b>Board Member</b> of the pan-European science organisation of the European Complement Network (ECN)



「補体制御と PNH」

木下 タロウ

大阪大学 感染症総合教育研究拠点

「Complement regulation and PNH」

Taroh Kinoshita

Center for Infectious Disease Education and Research (CiDER), Osaka University

「PNH における抗補体薬の進歩」

臼杵 憲祐

NTT 東日本関東病院 血液内科

「Advances in anticomplement therapy for PNH」

Kensuke Usuki

Department of Hematology, NTT Medical Center Tokyo

補体は、様々な異物に幅広く対応してオプソニン化し貪食による排除を促進する。その機序は、C3 の分子内チオエステル結合を用いて C3b が異物上に共有結合する非特異的な反応であり、必然的に周囲の自己細胞にも C3b が結合するリスクがある（同様の機序で C4b も自己細胞に結合する）。さらに、後期経路で形成される C5b-7 複合体には脂質結合能があり、微生物の表面膜に結合して膜侵襲複合体形成へと導くが、やはり自己細胞膜に結合するリスクがある。こうした自己細胞障害リスクを回避するため、自己細胞には補体制御因子が備わっており、赤血球においては Decay-accelerating factor (DAF/CD55) と CD59 が発現している。CD55 は C3、C5 転換酵素の形成阻害と崩壊促進を行い、CD59 は膜侵襲複合体形成を阻害することにより、赤血球を補体から保護している。どちらも GPI アンカー型タンパク質である。PNH の異常血球では、造血幹細胞段階で起きた PIGA 遺伝子の体細胞変異により、GPI アンカーの合成ができず、その結果これら補体制御因子が細胞表面に発現できない。そのため、PNH 患者の異常赤血球は補体の作用に弱く、第 2 経路の恒常的活性化によって慢性的に溶血し、また感染などによる補体の活性化時に溶血発作をきたす。本セッションでは補体制御のメカニズムと PNH における破綻について、抗補体薬との関係も含めて解説する。

発作性夜間ヘモグロビン尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH）は 100 万人あたり 3.6 名が発症する補体介在性血管内容血を主徴とする後天性の造血幹細胞疾患であり、再生不良性貧血（aplastic anemia, AA）を代表とする後天性骨髄不全症としばしば合併・相互移行することが知られている。PNH は、PIGA 等の GPI アンカー蛋白（GPI-AP）合成に関わる遺伝子に変異を有し、GPI-AP を欠損した造血幹細胞がクローン性に拡大して発症する。そのため PNH 症例では、フローサイトメトリーを用いて GPI-AP の補体制御因子である CD55・CD59 が陰性の「PNH 型血球」を検出することにより、診断の確定に至る。PNH の治療は C5 阻害薬が発売される以前は輸血やステロイド、抗凝固療法などの支持療法がおこなわれてきたが、2010 年 C5 阻害薬のエクリズマブ発売以降、PNH の治療が一変した。2019 年には 8 週に一度の通院で維持投与が可能なラブリズマブ、2023 年には C3 阻害薬のペグセタコプラシマブ、2024 年には補体 D 因子阻害薬のダニコパン、補体 B 因子阻害薬のイプタコパン、C5 阻害薬のクロバリマブが上市されることになり、治療選択肢が大きく広がった。

本セッションでは、新たな補体阻害薬の概要も含め、現状の治療と課題について詳しく解説する。

セッション A~E



## コイ補体第二経路の D 因子非依存的活性化

Akhil Kizhakkumpat<sup>1)</sup>、中原マキ子<sup>2)</sup>、荒瀬健太郎<sup>2)</sup>、長澤貴宏<sup>1)</sup>、柚本智軌<sup>1)</sup>、中尾実樹<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>九州大学大学院農学研究院、<sup>2)</sup>九州大学大学院生物資源環境科学府

Factor D-independent activation of the alternative pathway in carp complement

Akhil Kizhakkumpat<sup>1)</sup>, Makiko Nakahara<sup>2)</sup>, Kentaro Arase<sup>2)</sup>, Takahiro Nagasawa<sup>1)</sup>,

Tomonori Somamoto<sup>1)</sup>, Miki Nakao<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Faculty of Agriculture, Kyushu University

<sup>2)</sup> Graduate School of Bioresource and Bioenvironmental Sciences, Kyushu University

### [はじめに]

硬骨魚類(特に真骨魚)の補体系の特徴の一つに、補体成分遺伝子の高度な多重化が挙げられ、遺伝子重複によって生じたアイソタイプの機能の多様化も報告されている<sup>1,2)</sup>。本研究は、コイの C3 および B 因子 (Bf) による C3 転換酵素形成について、両成分のアイソタイプによる差異を解析した。その結果、非典型的 C3 アイソタイプ (C3-S) と Bf アイソタイプ (Bf-3) が、D 因子 (Df) 非依存的に C3 転換酵素を形成することを見出した。さらに、これによる Df 非依存的補体第二経路活性化が、コイ血清中でも起こるか否かについても検討した。

### [方法]

C3 アイソタイプ (C3-H1、C3-S) および Df は既報<sup>3,4)</sup>の手順でコイ血清から精製した。Bf アイソタイプの組換え体 (rBf-1、rBf-3) は、既報の cDNA 配列<sup>5)</sup>を基に、C 末端に 6xHis タグを付加してバキュロウイルス・Sf9 細胞系で発現させ、Ni-アフィニティーカラムで精製した。また、コイ血清を Enrich SEC-70 (限界排除分子量約 70,000) カラムでゲル濾過し、Void Volume のフラクションを Df 欠損血清として使用した。

### [結果]

rBf-1 および rBf-3 は、zymosan で不活化したコイ血清 (Bf 欠損血清) の第二経路溶血活性を復活させたことから、正常な B 因子機能を発揮するコンフォメーションを保持していると判断された。

コイ C3-H1 または C3-S を rBf-1 または rBf-3 と、Df 存在下または非存在下でインキュベートした際の C3b  $\alpha'$  鎖 ( $\alpha'$ ) および Bb の生成を Table 1 にまとめた。C3-H1+rBf-1、C3-H1+rBf-3、および C3-S+rBf-1 の組み合わせでは、Df と Mg<sup>2+</sup>の存在下でのみ、C3b および Bb への断片化が見られた。一方、C3-S+rBf-3 の組合せでは、Df 非存在下でも C3b の生成が認められた。この時、Bf-3 からの Bb 断片は検出されなかった。この結果から、Bf-3 は精製 C3-S 中にわずかに生じた C3-S(H<sub>2</sub>O)と相互作用して、プロテアーゼ前駆体のまま C3 転換酵素活性を発揮したと考えられる。

Bf-3 mRNA は、各種自然免疫刺激により腎臓・脾臓で発現誘導されることから、 $\beta$ -1,3-glucan を腹腔内投与して 2 日後の正常コイ血清および Df 欠損血清を調製し、第二経路の溶血活性を無投与コイ血清と比較した。その結果、いずれの血清も、 $\beta$ -1,3-グルカン投与によって、第二経路溶血活性が有為に上昇した。

## [考察]

Df 非依存的な第二経路の活性化は、Df 欠損マウス血清に C3 アナログであるコブラ毒因子 (CVF) を加えた実験でも観察されている<sup>6)</sup>。本研究において、コイの C3-S と Bf-3 がなぜ Df による Bb 断片の生成なしに C3 転換酵素を形成できるのかは不明であるが、マウス Bf やコイ Bf-3 がそれぞれ CVF およびコイ C3-S と相互作用したときに限って、前駆体のドメイン構造を維持したまま、プロテアーゼ活性を発揮できるコンフォメーションを取るのかもしれない。

系統発生的には、Df 遺伝子は硬骨魚類から出現している<sup>7)</sup>。軟骨魚類や無顎類といった原始的な脊椎動物および無脊椎動物の補体系の第二経路成分としては、C3 と Bf は同定されているが、Bf を活性化型 Bb に変換する、Df に相当するプロテアーゼは未同定である。本研究で観察された、Bf-3 の Bb への断片化を伴わない C3 転換酵素活性は、第二経路活性化機構の原始系を示しているのかもしれない。ただし、Df を持たない動物の Bf でも、Ba-Bb 切断部位は保存されているので、これらの Df を持たない

動物には、C3(H<sub>2</sub>O)や C3b と複合体化した Bf を特異的に Bb に変換する未同定のプロテアーゼが存在すると思われる。

## [結論]

コイ補体第二経路において、C3-S と Bf-3 が示した Df による Bb へのプロセッシングを要しない C3 転換酵素形成は、補体第二経路の原始的な活性化機構を示唆しているのかもしれない。

## [文献]

- 1) Nakao M. et al. Dev Comp Immunol. 35:1296 (2011)
- 2) Ichiki S et al. Dev Comp Immunol. 38:10.(2012)
- 3) Nakao M et al. Eur J Immunol. 30:858 (2000)
- 4) Yano T and Nakao M. Mol Immunol. 31:337.(1994)
- 5) Nakao M et al. Dev Comp Immunol. 26:533 (2002)
- 6) Xu Y. et al., Proc Natl Acad Sci USA. 98:14577 (2001)
- 7) Akula S et al., PLOS One, 10: e0143091 (2015)

Table 1. コイ C3 アイソタイプと Bf アイソタイプによる C3 転換酵素活性\*

C3 isotype added Bf isotype added Df (+/-)	C3-H1				C3-S			
	Bf-1		Bf-3		Bf-1		Bf-3	
	+	-	+	-	+	-	+	-
C3 α-chain size (kDa)	110 (α')	120 (α)	110 (α')	120 (α)	106 (α')	115 (α)	106 (α')	115 (α) +106 (α')
Bf size (kDa)	94, 60 (Bb)	94	88, 60 (Bb)	88	94, 60 (Bb)	94	88, 60 (Bb)	88

\*C3 は SDS-PAGE 後に CBB 染色で検出した。rBf アイソタイプは、抗 6xHis によるウエスタンブロッティングで検出した。

## 肝臓虚血再灌流障害における collectin-10 と collectin-11 の役割

菅谷 竜朗<sup>1)2)</sup>、石田 由美<sup>1)</sup>、町田 豪<sup>1)</sup>、吉田 大貴<sup>3)</sup>、林 学<sup>2)</sup>、  
関亦 正幸<sup>3)</sup>、大平 弘正<sup>2)</sup>、関根 英治<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup> 福島県立医科大学 免疫学講座、  
<sup>2)</sup> 福島県立医科大学 消化器内科講座、  
<sup>3)</sup> 福島県立医科大学 附属放射性同位元素研究施設

Roles of collectin-10 or collectin-11 in the development of hepatic ischemia/reperfusion injury.

Tatsuro Sugaya<sup>1), 2)</sup>, Yumi Ishida<sup>1)</sup>, Takeshi Machida<sup>1)</sup>, Daiki Yoshida<sup>3)</sup>, Manabu Hayashi<sup>2)</sup>,  
Masayuki Sekimata<sup>3)</sup>, Hiromasa Ohira<sup>2)</sup>, Hideharu Sekine<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Immunology, Fukushima Medical University School of Medicine,

<sup>2)</sup>Department of Gastroenterology, Fukushima Medical University School of Medicine,

<sup>3)</sup>Radioisotope Research Center, Fukushima Medical University School of Medicine

[はじめに]

補体系は、異なる3つの活性化経路(古典経路、レクチン経路、第二経路)を通じて活性化される。レクチン経路では、Mannose-binding lectin (MBL)、ficolin、および新規コレクチン[collectin-10 (CL-10 or CL-L1)、collectin-11 (CL-11 or CL-K1)]が認識分子としてはたらき、MBL-associated serine protease-1 (MASP-1)およびMASP-2の活性化を通じて補体を活性化する。MBLとficolinは、いずれのisoformもホモ複合体を形成して循環しているのに対し、新規コレクチンであるCL-10とCL-11については、その多くが1分子のCL-10と2分子のCL-11から構成されるヘテロ複合体であるCL-10/CL-11 (CL-LK)を形成し、血中を循環していることが報告されている<sup>1)</sup>。

虚血再灌流障害(Ischemia/reperfusion injury: IRI)は、外傷・大量出血・敗血症などにおいて、組織の低酸素血症および再灌流後の炎症により発症する障害である。肝臓虚血再灌流障害は、上記疾患群以外に、肝移植を含む肝臓手術において、肝不全を含めた肝障害との関連が報告されている<sup>2)</sup>。近年、腎

臓虚血再灌流障害において、CL-11が虚血後に生じる損傷を受けた尿路上皮細胞を認識してレクチン経路の活性化をさせることで、障害を増悪させることが報告された<sup>3)</sup>。加えて、肝臓虚血再灌流障害においてもC5に関連した因子を阻害することで病態が改善されたことが報告されており、両者の報告から、肝臓虚血再灌流障害の病態におけるCL-10、CL-11またはCL-10/CL-11のヘテロ複合体のレクチン経路の活性化を通じた役割が示唆されるが、それらの関与はこれまで明らかにされていない。そこで本研究では、CL-10とCL-11それぞれの欠損マウスを作製し、*in vivo*における肝臓虚血再灌流障害に対するCL-10とCL-11の関与について解析した。

[方法]

CL-10とCL-11それぞれの全エクソンを、CRISPR/Cas9システムを用いた遺伝子編集により欠損させることで、CL-10、CL-11単独欠損マウスを作製した。それぞれの欠損マウスと野生型マウスの肝臓からmRNAを調製し、CL-10とCL-11それぞれの発現レベルをRT-PCRを用いて解析した。

作製した CL-10 欠損マウス(n=6)及び CL-11 欠損マウス(n=6)に加えて、野生型マウス(n=6)に対して、肝臓の虚血再灌流処置を施した。虚血再灌流処置の手法は、三種混合麻酔の投与下で開腹して 60 分間の 70%部分肝虚血を施行し、その後血流を再開(再灌流)して閉腹した。再灌流後 6 時間に心臓から採血し、血清の調製と肝臓を採取した。同時に、三種混合麻酔下での 60 分開腹時に肝虚血を施行せずに閉腹した対照群を作製し、同様に血清と肝臓を採取した。血清の生化学的解析として AST と ALT を測定した。肝の病理組織学的解析としてパラフィン切片を HE 染色し、肝障害の程度を Suzuki score<sup>4)</sup>を用いて評価した。

#### [結果]

マウス肝臓から mRNA を調製して、RT-PCR で CL-10 および CL-11 の発現レベルを調べた結果、CL-10 欠損マウスでは CL-10 が、CL-11 欠損マウスは CL-11 が選択的に増幅されなかった。よって、作製した遺伝子欠損マウスは、CL-10 または CL-11 を選択的に欠損することが確認された。

血清中の AST と ALT レベルを評価した結果、CL-10 欠損マウスと CL-11 欠損マウス、及び野生型マウスのいずれの場合においても、虚血再灌流群では対照群と比較して、有意に高値を認めた。虚血再灌流群の CL-10 欠損マウスと CL-11 欠損マウスは、野生型マウスと比較して、AST と ALT の値が低下した。虚血再灌流群において、CL-10 欠損マウスと CL-11 欠損マウスの比較では、AST と ALT の値に差を認めなかった。また、対照群において、3 種のマウス間で有意差を認めなかった。

虚血再灌流処置 6 時間後の肝の病理組織学的解析を、Suzuki score で提示された 3 項目(Congestion, Cytoplasmic vacuolization, Parenchymal necrosis)の合計点数を用いて比較した結果、虚血再灌流群において、CL-10 欠損マウスと CL-11 欠損マウスで

は、野生型マウスと比較して病態の改善が認められた。対照群においては、3 種類のマウスのいずれについても、Suzuki score で提示された 3 項目で測定される病理所見を認めなかった。

#### [考察]

肝臓虚血再灌流障害において、対照群では 3 種類のマウス間で有意差がないため、麻酔および開腹操作による肝障害はいずれも同程度に生じることが示唆された。虚血再灌流群の CL-10 欠損マウスと CL-11 欠損マウスでは、野生型マウスと比較して、血清生化学的評価である AST と ALT の値は低下し、かつ病理組織学的評価である Suzuki score の合計点も改善を認めた。一方で、CL-10 欠損マウスと CL-11 欠損マウスの比較では、いずれの病態評価においても差を認めなかったため、CL-10 と CL-11 はいずれも、肝の虚血再灌流障害を増悪させる因子であることが示唆された。一方、CL-LK の肝臓虚血再灌流障害への関与に関しては明らかに出来ておらず、CL-10 と CL-11 がいずれも単独で増悪因子としてはたらくのか、両者がヘテロ複合体として増悪因子としてはたらくのかについては、今後の検討が必要であると考えられる。

#### [結論]

マウスの肝臓虚血再灌流障害において、レクチン経路の認識分子である collectin-10 と collectin-11 が増悪因子として関与する。

#### [文献]

- 1) Adrian Sutta, et al. *FASEB*. 38(5): e23543 (2024)
- 2) Kusakabe Jiro, et al. *Transplant*. 104(10): 2065 (2020)
- 3) Conrad A. Farrar, et al. *J Clin Invest*. 126(5): 1911 (2016)
- 4) Suzuki S, et al. *Transplant*. 55(6): 1265 (1993)



## 感染に伴う血清補体価（CH50）の低下は、臨床転帰の悪化と関連するか？

小網 博之<sup>1,2)</sup>、古川 祐太朗<sup>1)</sup>、廣田 祐里<sup>1)</sup>、佐々木 彰<sup>1)</sup>、小川 弘貴<sup>1)</sup>、松岡 綾華<sup>1)</sup>、品田 公太<sup>1)</sup>、  
中山 賢人<sup>1)</sup>、櫻井 良太<sup>1)</sup>、岩永 幸子<sup>1)</sup>、鳴海 翔悟<sup>1)</sup>、木庭 真由子<sup>1)</sup>、森 博隆<sup>2),3)</sup>、梅村 穰<sup>2),4)</sup>、  
山川 一馬<sup>2),5)</sup>、岡本 好司<sup>2),6)</sup>、阪本 雄一郎<sup>1),2)</sup>

<sup>1)</sup>佐賀大学医学部 救急医学講座、<sup>2)</sup>LOCOMOCO 研究グループ、<sup>3)</sup>北海道大学 医療統計学教室、

<sup>4)</sup>大阪急性期・総合医療センター 救急診療科、<sup>5)</sup>大阪医科薬科大学 救急医学教室、

<sup>6)</sup>北九州市立八幡病院 外科

Does reduced hemolytic complement activity in the classical pathway (CH50) predict a poor clinical outcome in patients with infection?

Hiroyuki Koami<sup>1,2)</sup>、Yutaro Furukawa<sup>1)</sup>、Yuri Hiroka<sup>1)</sup>、Akira Sasaki<sup>1)</sup>、Hirotaka Ogawa<sup>1)</sup>、  
Ayaka Matsuoka<sup>1)</sup>、Kota Shinada<sup>1)</sup>、Kento Nakayama<sup>1)</sup>、Ryota Sakurai<sup>1)</sup>、Sachiko Iwanaga<sup>1)</sup>、  
Shogo Narumi<sup>1)</sup>、Mayuko Koba<sup>1)</sup>、Hirotaka Mori<sup>2,3)</sup>、Yutaka Umemura<sup>2,4)</sup>、Kazuma Yamakawa<sup>2,5)</sup>、  
Kohji Okamoto<sup>2,6)</sup>、Yuichiro Sakamoto<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Emergency and Critical Care Medicine, Saga University,

<sup>2)</sup>LOCOMOCO (Landmark Of Clinical Observations in Microcirculation and Coagulation Outcomes) study group,

<sup>3)</sup>Department of Biostatistics, Hokkaido University,

<sup>4)</sup>Division of Trauma and Surgical Critical Care, Osaka General Medical Center,

<sup>5)</sup>Department of Emergency and Critical Care Medicine, Osaka Medical and Pharmaceutical University,

<sup>6)</sup>Department of Surgery, Kitakyushu City Yahata Hospital.

### [はじめに]

感染症に伴う補体の活性化は、生体における感染初期の重要な防御反応とされる<sup>1)</sup>。C3a や C5a、C5b-9 などの補体活性化産物の増加は、感染症の重症度と関連するエビデンスが示されているが、小規模の研究ばかりであり、マーカー自体も日常診療で利用できない<sup>2-4)</sup>。一方で、日常診療で利用可能な C3 や C4、CH50 といったマーカーと感染症に関するエビデンスも乏しいのが現状である。今回、我々は、医療機関レセプトデータを用いて、CH50 の低下が、感染症の重症度と関連するか解析した。

### [方法]

本研究は、日本血栓止血学会「急性期 DIC 研究の再活性化を推進するための委員会」が、JMDC 社より購入した医療機関レセプトデータ（2014 年 4 月 1 日～2023 年 5 月 31 日）を用いた後方視研究である。感染症で入院し、入院後 7 日間以内に CH50 を測定した 18 歳以上の患者を対象とし、CH50 の正常値を基に以下の 3 群に分けた；Low group (< 25 U/mL), Normal group (25 ≤ < 48 U/mL), and High group (48 ≤ U/mL)。患者背景や、臨床スコア、血液検査結果、治療内容、臨床転帰などに関して、単変量解析ならびに多変量解析を行い、CH50 の低下



が不良な臨床転帰と関連しているかについて、Kruskal-Wallis 検定やカイ二乗検定を行い評価した。また、生存分析にはカプランマイヤー法を用い、2 群間の生存曲線の比較には Log-rank 検定を用いた。さらに、CH50 と C3 や C4 との相関関係は、Spearman's rho を算出して評価した。

#### [結果]

組み入れ基準を満たした 20528 例のうち、除外基準を満たした症例を除いた 2726 例 (Low group 168 例、Normal Group 1273 例、High group 1285 例)を解析した。Low group は、敗血症の割合が有意に多く、SOFA スコアや DIC スコアも有意に高値だった。次に単変量解析の結果を基にロジスティック回帰分析を行ったところ、CH50 値の低下は、180 日死亡の独立した予測因子だった。さらに生存分析で、Low CH50 group は、28 日ならびに 180 日死亡が有意に不良であった(Log-rank 検定 ; 共に  $P < 0.0001$ )。最後に CH50 と C3 ( $p < 0.0001$ , rho: 0.6306)や C4 ( $p < 0.0001$ , rho: 0.5434)は有意差をもって強い正の相関を認め、CH50 と C3 が共に正常値以下である症例では、死亡率が最も高かった (25.0%)。

#### [考察]

CH50 は包括的な古典経路の活性化を反映するため、感染症による補体活性化には古典経路が重要である可能性が示唆された。しかも、CH50 高値であるほうが予後が良好であり、臓器障害や凝固異常は補体活性化の低下と関連が強いことから、補体活性化そのものは予後とは関係ないかもしれない。

#### [結論]

感染に伴う CH50 の低下は、多臓器不全や凝固異常だけでなく、予後不良な因子だった。特に CH50 と C3 が共に低下している症例では、死亡率が最も高かった。

#### [文献]

- 1) Medzhitov R. et al. *New. Engl. J. Med.* 34 3:338-344 (2000)
- 2) Schreiber H. et al. *Adv. Exp. Med. Biol.* 5 86:217-226 (2006)
- 3) Nakae H. et al. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 84:189-195 (1994)
- 4) Abe T. et al. *Shock.* 54:198-204 (2020)

## 潰瘍性大腸炎にかかわる補体系遺伝子発現の解析

田岡 優芽、片岡 柊輔、森川 悠生、佐々木 流空、岡田 光貴、今井 優樹

京都橘大学健康科学部臨床検査学科

Analysis of complement system related genes that contribute to the pathology of ulcerative colitis.

Yugo Taoka, Shusuke Kataoka, Yuki Morikawa, Ruku Sasaki, Kohki Okada and Masaki Imai

Department of Medical Technology and Sciences, Kyoto Tachibana University Faculty of Health Sciences

### [はじめに]

潰瘍性大腸炎は、大腸の慢性炎症が再発し、粘膜の炎症が持続する炎症性腸疾患である。潰瘍性大腸炎の病因には免疫機構が関与していることは示唆されているが、いまだこれを完治させる治療法はない。

補体系は、免疫応答の重要な構成要素であり、生体防御の最前線で働き、自然免疫と適応免疫の橋渡しを担っている。その一方で、生体内のホメオスタシスにも関与しているが、そのバランスが崩れると自己免疫疾患などの慢性炎症を発症させる。潰瘍性大腸炎においても、潰瘍性大腸炎組織で C3 や膜侵襲複合体の沈着が検出され、補体活性化が潰瘍性大腸炎の病因への関与が示されている<sup>1,2)</sup>。また、抗 C5 モノクローナル抗体や C5a 受容体阻害剤を投与すると、炎症性サイトカイン産生をダウンレギュレーションすることで薬剤誘発大腸炎を軽減することが示されている<sup>3,4)</sup>。一方、補体制御因子は潰瘍性大腸炎患者組織で CD59 の発現低下<sup>5)</sup>や、Daf KO マウスを用いたモデル実験で Daf 欠損マウスは Wild type マウスと比較して潰瘍性大腸炎が悪化し、大腸炎に寄与しているという報告<sup>6)</sup>などから、発症すると補体活性化が制御できず、病態悪化に関与している可能性が示唆されている。しかしながら、動物モデルでの報告が多く、ヒトでは病理組織での補体系タンパクの検出のみで、ヒト潰瘍性大腸炎組織内での補体系の関与は未だ不明な点が多い。そこで、本

研究では、健常人と潰瘍性大腸炎患者の結腸生検組織から採取した細胞のシングルセル RNA シークエンス(scRNA-seq)データ<sup>7)</sup>を用いて補体関連遺伝子の発現を比較することで潰瘍性大腸炎の病態における補体系が関与しているかどうかを検討した。また、潰瘍性大腸炎の scRNA-seq データを解析し、炎症発症時に変化した補体系遺伝子を、ラットモデルを用いてその発現変化の解明を試みた。

### [方法]

ヒト健常人と潰瘍性大腸炎患者の scRNA-seq データは米国国立バイオテクノロジー情報センターが管理する Gene Expression Omnibus (GEO) から取得したデータセットを用いた。scRNA-seq の解析は R の Seurat (ver. 4)<sup>8)</sup>パッケージを用いて行った。発現に変化が見られた補体系遺伝子がモデル動物でどのように変化するかの確認は、ラットに硫酸化デキストラン(DSS)を経口的に常飲させて大腸炎を発症させる DSS 大腸炎モデルを用いた<sup>9)</sup>。

### [結果]

上皮系細胞、免疫系細胞および間質細胞の 3 つの細胞群に分けられていた scRNA-seq データを統合後、各補体系遺伝子の発現を健常人と潰瘍性大腸炎患者で比較したところ、CD46 および CD55 が上皮系細胞で、F2R が間質細胞で発現が増加していた。

また、*C7*が間質細胞で発現が低下していた。次いで、それぞれの細胞群のどの細胞種で発現変化があるのかを検討するため、より詳細な細胞サブセットで解析を行った。*CD46*および*CD55*は炎症のある潰瘍性大腸炎上皮組織のほぼ全細胞種で上昇傾向であったが、未熟腸管上皮細胞や腸管上皮細胞で有意に発現上昇が認められた。*CD55*においてはゴブレット細胞でも有意に発現が増加していた。一方、*C7*はWNT2B+線維芽細胞のサブセット1つで、異なるケモカインを発現しているRSPO3+線維芽細胞で有意に発現が低下していた。これらの遺伝子の発現が、モデル動物でも検出できるかどうかをラットDSS大腸炎モデルで検討を行っている。

#### [考察]

健常人と潰瘍性大腸炎患者の結腸生検組織から採取した細胞のscRNA-seqデータを用いて補体関連遺伝子の発現を比較することで潰瘍性大腸炎の病態における補体系が関与しているかどうかを検討した。その結果、病変局所における補体関連遺伝子の発現変化を検討し、補体膜制御因子*CD46*および*CD55*の発現上昇が認められた。これらの結果は、活性化された補体から大腸組織を保護するために、これらの遺伝子発現が誘導された可能性があると考え

えられる。さらに、潰瘍性大腸炎組織中のRSPO3+線維芽細胞では*C7*の発現が低下することも明らかにした。潰瘍性大腸炎における*C7*の役割は今まで報告はない。しかし、前立腺がんや胃がんにおいて*C7*の発現が高い患者は生存率が高く、腫瘍抑制因子として働いている可能性が示唆されていることから<sup>10,11)</sup>、潰瘍性大腸炎発症後の大腸がん発症リスクに関わる可能性も示唆される。

#### [文献]

- 1) Barberio B et al. *J Gastroenterol Hepatol*. 35:179 (2020)
- 2) Halstensen TS et al. *Gut*. 30: 361 (1989)
- 3) Aomatsu T et al. *J Clin Biochem Nutr*. 52: 72 (2013)
- 4) Woodruff TM et al. *J Immunol*. 171: 5514 (2003)
- 5) Scheinin T et al. *Hum Pathol*. 30: 1427 (1999)
- 6) Lin F et al. *J Immunol*. 172: 3836 (2004)
- 7) Smillie CS et al. *Cell*. 178: 714 (2019)
- 8) Yuhan Hao. et al. *Cell*. 184: 3573 (2021)
- 9) 岡田光貴 他、*生物試料分析* 46: 231 (2023)
- 10) Chen Z et al. *Front Oncol*. 10: 1532 (2020)
- 11) Xu BB et al. *Heliyon*. 9: e13191 (2023)

## C3 腎症における血中 C3a と properdin

水野 正司<sup>1),2)</sup>、辻本 弘<sup>3)</sup>、鈴木 真史<sup>1),2)</sup>、大谷 克城<sup>4)</sup>、中川 直樹<sup>5)</sup>、加藤 佐和子<sup>2)</sup>、金 恒秀<sup>1),2)</sup>、丸山 彰一<sup>2)</sup>、猪阪 善隆<sup>6)</sup>、日高 義彦<sup>3)</sup>、井上 徳光<sup>3)</sup>、日本一次性膜性増殖性糸球体腎炎/C3 腎症コホート研究グループ<sup>7)</sup>、日本補体学学会検査プロジェクトグループ<sup>8)</sup>  
<sup>1)</sup>名古屋大学大学院医学系研究科 システム治療学、<sup>2)</sup>同 腎臓内科、<sup>3)</sup>和歌山県立医科大学 分子遺伝学講座、<sup>4)</sup>酪農学園大学 臨床栄養学、<sup>5)</sup>旭川医科大学 内科学講座 循環器・腎臓内科学分野、<sup>6)</sup>大阪大学 腎臓内科、<sup>7)</sup>日本一次性膜性増殖性糸球体腎炎/C3 腎症コホート研究グループ、<sup>8)</sup>日本補体学学会検査プロジェクトグループ

### Serum/Plasma levels of C3a and properdin in C3 glomerulopathy of the Japan primary MPGN/C3 glomerulopathy cohort study (MPGN/C3G-CS)

Masashi Mizuno<sup>1,2)</sup>, Hiroshi Tsujimoto<sup>3)</sup>, Masafumi Suzuki<sup>2)</sup>, Katsuki Ohtani<sup>4)</sup>, Naoki Nakagawa<sup>5)</sup>, Sawako Kato<sup>2)</sup>, Hangsoo Kim<sup>1,2)</sup>, Shoichi Maruyama<sup>2)</sup>, Yoshitaka Isaka<sup>6)</sup>, Yoshihiko Hidaka<sup>4)</sup>, Norimitsu Inoue<sup>4)</sup>, the MPGN/C4G-CS research group<sup>7)</sup>, and the Japanese association for Complement Research project team<sup>8)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Renal Replacement Therapy,

<sup>2)</sup> Department of Nephrology, Nagoya University Graduate School of Medicine

<sup>3)</sup> Department of Molecular Genetics, Wakayama Medical University,

<sup>4)</sup> Department of Clinical Nutrition, Rakuno Gakuen University,

<sup>5)</sup> Department of Internal Medicine, Division of Cardiology and Nephrology, Asahikawa Medical University,

<sup>6)</sup> Department of Nephrology, Osaka University Graduate School of Medicine,

<sup>7)</sup> the MPGN/C3G-CS research group,

<sup>8)</sup> the Japanese association for Complement Research project team

#### [はじめに]

C3 腎症は 2000 年以降に提唱された新しい疾患概念である。

本研究では、MPGN/C3G-CS の二次研究として、C3 腎症の登録時の血中の C3a と Properdin (P) の動向に焦点を当てて検討した。

#### [方法]

対象： 2017 年 8 月より 5 年間に MPGN/C3G-CS に登録された 169 症例の中で、C3 腎症のカテゴリに入る事が確認された 140 例(補体蛋白検査検体 133 例、遺伝子検査検体 119 例)。

検体採取：登録時に、補体蛋白検査を行うために血清、EDTA 血漿採血を、補体遺伝子検査を行うため

に EDTA 全血採取。

測定項目：

- a) 補体蛋白検査項目：血清および血漿中 Ba、C5a、factor I (FI)、factor H (FH)、sC5b-9、血清中抗 H 抗体価。血清及び血漿中 C3a と P。
  - b) 補体および凝固系関連遺伝子検査項目：C1QA, C1QB, C1QC, C1R, C1S, C2, C3, C5, C6, C7, C8A, C8B, C8G, C9, CFB, CFI, CFH, CFP, SERPING, CD46, CD55, CD59, CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5, C4BP, ADAMTS13, F2, F3, F7, F8, F9, F11, F12, PLG, VTN, CLU, MBL, MASP1, MASP2
- 検体の測定と解析：補体単核検査項目について、ELISA によって測定した。また、遺伝子検査には、次世代遺伝子解析装置（イルミナ社）をもちいてフルエクソームシーケンス解析を用いた。
- c) その他の必要な臨床データについては、MPGN/C3G-CS のデータベースに登録されたデータより採取した。
  - d) 本研究で C3G は、primary C3GN (pC3GN), DDD, C3GN with other kidney disease (sC3GN) に該当しない症例を除外して解析を行った。
  - e) 診断時病理免疫蛍光顕微鏡所見(IF)のうち C3 沈着を蛍光強度 -, 土、1+, 2+, 3+ の 5 段階で評価し

研究倫理：本研究は、名古屋大学生命倫理委員会、日本補体学会補体検査プロジェクト、および日本腎臓学会研究倫理委員会の承認を得た臨床研究として施行しており、個々の患者について書面にて同意を得ている。

#### [結果]

1. 140 例中、pC3GN は 86%, dens deposit disease (DDD) は 7%, sC3GN は 6% であった。臨床上是、ネフローゼ症候群 (NS) 14%、反復性/持続性血尿 11%、慢性腎炎症候群 60%、急性進行性腎炎症候群

(急性腎不全を含む)(RPGN) 6%、急性腎炎症候群 9%、であった。年齢は登録時平均 24 歳、登録時の C3 腎症の平均既往年数は約 2 年であった。

2. 血清および血漿 C3a は平均 1955.5ng/mL と 122.5 ng/mL であったが、血清および血漿 C3a 値には、有意な相関を認めなかったが、血清および血漿 P の平均値はそれぞれ平均 13.1  $\mu$ g/mL と 13.7  $\mu$ g/mL で両者には有意な正の相関（以下、相関）を認めた ( $p < 0.0001$ ,  $R^2 = 0.894$ )。C3a と P の間に、血清では有意な相関 ( $p < 0.05$ ) がみられたが、血漿では認めなかった。

また、臨床検査データについては、血清・血漿中の C3、C4 と P、および血清中の C3a と C3、C4 に相関がみられた。また、血清 Creatinine (Cre) 値、尿蛋白/Cre 比 (UPCR) とは血漿 P と弱い相関を見たが Cre との相関を認めなかった。臨床診断分類では、RPGN で血清 C3a がより高値を示した。

3. 血中補体関連蛋白濃度との関係について、血清 Ba と、C3a、P に相関があり、血漿 Ba と P に相関を認めた。また、血清/血漿 C5b-9 と C3a に相関を認めたが、血漿 C5b-9 と P は負の相関を示した。また、臨床診断分類の中で、血清中 C3a、血清および血漿中 P に有意差は見られなかった。

4. 診断時 IF 所見の C3 沈着との検討では、より低年齢で蛍光強度が増す傾向にあったが、登録時の Cre 値と UPCR 値による差は認められなかった。補体関連蛋白との評価では、血清/血漿 Ba は、C3 沈着強度 3+ で、1+ / 2+ の場合に比べてより低値を示した。C3a、P と C3 沈着への関与は認められなかった。

5. 補体関連遺伝子検査結果から、現時点での既知の C3 腎症の病因に結び付く pathogenic なバリエーションは認められなかった。アミノ酸置換を伴う補体関連

遺伝子のレアな pathogenic/unknown バリエーションはおよそ半分の症例に認められた。しかし、血清/血漿 C3a、P 値は、このバリエーションの有無で有意差は認められなかった。

#### [考察]

本研究では、一次研究のまとめに先行して、C3a と P に焦点を当てて、C3 腎症のカテゴリーで登録された症例について検討を行った。Properdin は、血清と血漿濃度について、どちらの検体を用いてもほぼ同じ評価が可能と考えられた。一方で、C3a は血清と血漿の濃度差は大きく、血中 C3 との関係様に要因によっては血清と血漿との関りが異なる可能性が考えられた。また、C3a 値が RPGN で高値を示すことから診断予想に役立つ可能性があると思われる。

本研究により、補体関連分子の pathogenic /unknown のレアバリエーションが検討した約半数の症例に認められたが、今回注目した C3a、Properdin を含めた補体関連蛋白の濃度との関連は見出せなかった。

しかし、症例数、特に DDD の症例数が少なく、

また、今回は横断的結果であり、今後、経時的な変化を加味した解析が必要と考えられた。今回、二次研究解析を先行しての結果報告であるが、今後一次研究と合わせた結果解析を行い報告する予定である。

#### [結論]

Properdin は、血清と血漿濃度について、どちらの検体を用いてもほぼ同じ評価が可能と考えられた。

#### [謝辞]

本研究は、日本補体学会、日本腎臓学会との共同研究として行われた。また、ノバルティスファーマによる研究支援、アレクシオンが支援している日本補体学会の補体検査で検査の一部、および、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「難治性腎疾患に関する調査研究」の支援を受けた（課題番号：20FC1045）。

#### [文献]

- 1) 大谷克城、他. 日本補体学会における、補体検査系 10 項目の構築とそれらの基準値策定. 補体 56: 13 (2019)



## ANCA 関連腎炎患者血清中の循環免疫複合体の抽出と機能解析

高橋 陽和<sup>1,3)</sup>、岡野 彩葉<sup>2,3)</sup>、小島 糾<sup>3)</sup>、岩間 佐智子<sup>3)</sup>、内田 貴大<sup>3)</sup>、  
山田 宗治<sup>3)</sup>、山上 和夫<sup>3)</sup>、尾田 高志<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>東京薬科大学 薬学部薬学実務実習教育センター、<sup>2)</sup>東京薬科大学 薬学部臨床評価学教室、

<sup>3)</sup>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

Extraction and functional analysis of circulating immune complexes in serum of patients with  
ANCA-associated glomerulonephritis

Hiyori Takahashi<sup>1)</sup>, Iroha Okano<sup>2)</sup>, Tadasu Kojima<sup>3)</sup>, Sachiko Iwama<sup>3)</sup>, Takahiro Uchida<sup>3)</sup>,  
Muneharu Yamada<sup>3)</sup>, Kazuo Yamagami<sup>3)</sup>, Takashi oda<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Center for Experiential Pharmacy Practice, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, <sup>2)</sup> Department of Clinical Assessment, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, <sup>3)</sup> Department of Nephrology and Blood Purification, Kidney Disease Center, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

[はじめに]

ANCA 関連腎炎(AAGN)は臨床的に重症で予後不良の急速進行性腎炎症候群を呈する代表疾患であり、組織学的には蛍光抗体陰性の半月体形成性糸球体腎炎を呈する。組織への補体沈着もほとんど見られないことから、従来補体の関与は重視されていなかったが、近年動物モデルでの検討から特に副経路を介した補体活性化が AAGN の病態に関与する事が報告され<sup>1)</sup>、実臨床でも C5a 受容体阻害剤(アバコパン)が保険適応下に使用されるようになってきた<sup>2)</sup>。一方、我々は以前の本学会で AAGN において血清中に高率に循環免疫複合体(CIC)が検出され、CIC の検出例は ANCA の標的抗原への親和性が高い事、糸球体へ沈着している補体成分のパターンなどから、古典経路を介した補体活性化の重要性を報告した<sup>3)</sup>。そこで本研究では CIC を抽出し、その構成成分と CIC による補体活性化機能の解析を行った。

[方法]

対象は東京医科大学八王子医療センターで 2010 年 5 月から 2019 年 11 月までに AAGN と診断され以前の検討で CIC の存在が確認されている 5 例。マ

ウスモノクローナル抗 Rheumatoid Factor 抗体(mRF 抗体：日水製薬から分与)を用いてイムノアフィニティカラムを作成し、患者血清から、免疫沈降法により CIC を抽出。抽出した CIC は濃縮・脱塩処理後、Western Blot 法により成分解析を行った。さらに CIC と正常ヒト血清とを反応させ、ELISA 法により C5a、C5b-9、iC3b の濃度を測定することで、CIC の補体活性化能を評価した。

[結果]

Western Blot 法の結果を図 1 に示す。抗 MPO 抗体を用いた blot では全検体で約 52kDa、一部の検体で 60~80kDa のバンドが確認された。抗 IgG 抗体を用いた blot では全検体で約 52kDa 付近の強いバンドの他、90~100kDa、220kDa にもバンドが検出された。また、市販の正常ヒト IgG を陽性コントロールとして同様に解析し同じ位置のバンドを確認した。

ELISA 法では全ての補体成分で、PBS 及び正常 IgG と反応させたものに比べ CIC と反応させたものは明らかに高い濃度を示した(図 2~4)。また、すべての補体成分に関してキレート剤の EDTA、EGTA

を加えて反応させたところ両者共に完全な反応の抑制が見られた。

#### [考察]

Western Blot 法による解析結果から、AAGN 患者血清中に CIC が存在しその構成成分が MPO と IgG(ANCA)であることが明らかになった。

ELISA 法による評価では、補体活性化に伴って産生される全ての補体成分が PBS や正常 IgG と反応させた検体よりも上昇していることから抽出した CIC に補体活性化能があることがわかった。また、EDTA、EGTA による抑制実験の結果から、先行研究でも示唆されていた通り、古典経路を介した補体活性化と考えられる。

#### [結論]

AAGN の患者血清中には MPO と IgG から成る CIC が含まれることが判明した。抽出した CIC は古典経路を介して補体を活性化する。

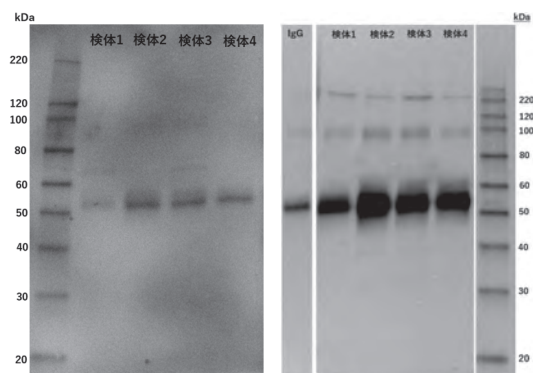


図1 Western Blot 結果

左：抗 MPO 抗体、右：抗 IgG 抗体

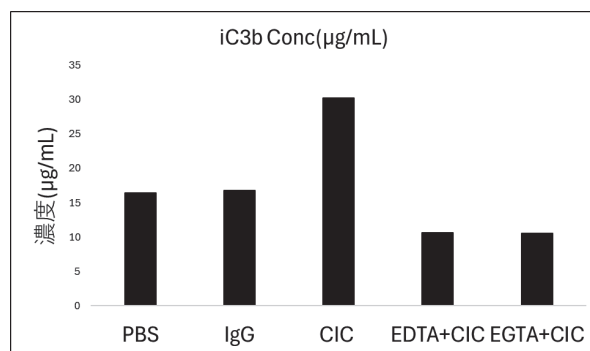


図2 iC3b 濃度(μg/mL)

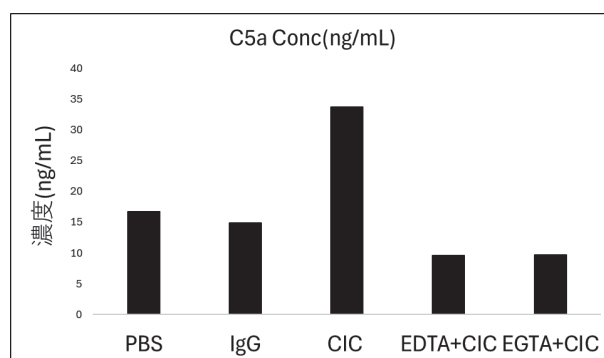


図3 C5a 濃度(ng/mL)

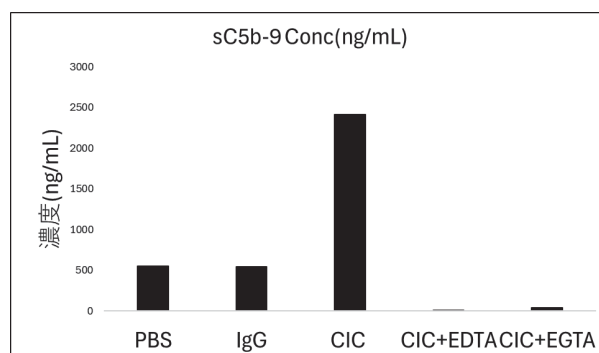


図4 sC5b-9 濃度(ng/mL)

#### [文献]

- 1) Kojima T. et al. *Front. Med.* 9:1031445 (2022)
- 2) Jayne D. et al. *N Engl J Med.* 384:559-609 (2021)
- 3) Kojima T. et al. *Renal Failure.* 44:1, 714-723 (2022)



## 視神経脊髄炎スペクトラムの生物学的製剤治療による CH50 変化

黒田 宙<sup>1)2)3)</sup>、金子 仁彦<sup>3)</sup>、松本 勇貴<sup>3)</sup>、生田目 千尋<sup>3)</sup>、小野 紘彦<sup>3)</sup>、高井 良樹<sup>3)</sup>、高橋 利幸<sup>3)</sup>、  
三須 建郎<sup>3)</sup>、藤原 一男<sup>1)2)3)</sup>、青木 正志<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>福島県立医科大学 多発性硬化症治療学、<sup>2)</sup>脳神経疾患研究所、<sup>3)</sup>東北大学大学院 神経内科

CH50 change after biological therapies in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder.

Hiroshi Kuroda<sup>1)2)3)</sup>, Kimihiko Kaneko<sup>3)</sup>, Yuki Matsumoto<sup>3)</sup>, Chihiro Namatame<sup>3)</sup>,

Hirohiko Ono<sup>3)</sup>, Yoshiki Takai<sup>3)</sup>, Toshiyuki Takahashi<sup>3)</sup>, Tatsuro Misu<sup>3)</sup>, Kazuo Fujihara<sup>1)2)3)</sup>,  
and Masashi Aoki<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Fukushima Medical University School of Medicine,

<sup>2)</sup>Southern TOHOKU Research Institute for Neuroscience,

<sup>3)</sup>Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine

### [はじめに]

アクアポリン 4 抗体陽性視神経脊髄炎スペクトラム (AQP4+NMOSD) は B 細胞～形質細胞が IL-6 依存性に自己抗体を産生し、補体介在性にアストロサイト傷害をきたす中枢神経炎症性疾患である。近年病態に即して CD19/20、IL-6、C5 を標的とする生物学的製剤が開発され再発予防効果を発揮している。本研究はこれらの生物学的製剤治療による補体活性への影響を明らかにすることを目的とした。

### [方法]

参加施設において AQP4+NMOSD に生物学的製剤 (抗 C5=エクリズマブ、ラブリズマブ、抗 IL-6=サトラリズマブ、抗 CD19/20=イネビリズマブ、リツキシマブ) を導入した患者および未導入患者 (グルココルチコイドおよび免疫抑制剤治療=GC+IS) の CH50 (施設基準値: 31.0–48.0 U/mL) を測定し、治療群間で比較した。

### [結果]

対象患者は 36 名 (女性 89%, 年齢中央値 57.5 歳) であった。各治療群の人数は抗 C5 が 4 名、抗 IL-6 が 11 名、抗 CD19/20 が 4 名、GC+IS が 17 名であ

った。生物学的製剤開始前の CH50 には群間差を認めなかったが、投与開始後の CH50 は抗 C5 群 (すべて 10 未満) が GC+IS 群 (中央値 55.8、範囲 41–82.1) および抗 CD19/20 (52.5、40.1–68.2) より有意に低値で、抗 IL-6 群 (40.1、31.8–54.4) が GC+IS 群より有意に低値であった。

### [考察]

抗 C5 治療は実臨床において強力に補体系を抑制していた。抗 IL-6 治療は種々の細胞に対する作用を介して間接的に補体産生および活性化を抑制していると考えられた。抗 CD19/20 治療は自己抗体産生を抑制する一方で補体系に対する影響は少ないと考えられた。グルココルチコイドおよび免疫抑制剤も免疫系に対する多面的な作用を有するが、補体活性に対する明らかな影響を示さなかった。

### [結論]

AQP4+NMOSD に対する再発予防治療のうち、抗 C5 治療は強力な補体活性抑制効果、抗 IL-6 治療は弱い補体活性抑制効果を示した。抗 B 細胞療法、グルココルチコイドおよび免疫抑制剤は明確な補体活性抑制効果を示さなかった。

## 補体因子による視神経脊髄炎の再発予測

村上 圭秀<sup>1)</sup>、宮本 勝一<sup>1)</sup>、伊東 秀文<sup>1)</sup>、井上 徳光<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>和歌山県立医科大学 脳神経内科、<sup>2)</sup>和歌山県立医科大学 分子遺伝学

### Predicting Relapse of Neuromyelitis Optica by Complement Factors

Keisyu Murakami<sup>1)</sup>, Katsuichi Miyamoto<sup>1)</sup>, Hidefumi Ito<sup>1)</sup>, Norimitsu Inoue<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Neurology, Wakayama Medical University,

<sup>2)</sup> 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<sup>1)</sup>。NMOSD の病態は、補体に関与し、C5 に対する抗体製剤が再発予防薬として承認されているが、詳細な作用機序は不明である。

最近我々は、末梢血中での補体第二経路の増幅ループの活性化が NMOSD の疾患活動性に重要であることを明らかにした<sup>2)</sup>。NMOSD では補体第二経路の制御因子である H 因子 (CFH) が低下しているため、活性化マーカーである Ba が上昇し、終末補体の活性化マーカーである sC5b-9 も上昇する。

本発表では、これらの補体因子と NMOSD 予後との関連について検討し、補体因子の測定結果から NMOSD の再発リスクを予測する。

#### [方法]

再発時に採血し、その後、バイオ製剤を使わず 3 年間フォローアップした NMOSD 35 例 (女性 32 名、男性 3 名、平均年齢 52.0 歳、平均罹病期間 5.4 年、EDSS 中央値 6.0) を対象とした。個々の保存血清から、第二経路の活性化マーカーである Ba、制御因子である CFH、終末補体の活性化

マーカーである sC5b-9 を測定した。脳脊髄液検査の結果 (細胞数、蛋白) や臨床情報は診療カルテから後ろ向きに収集した。本研究は施設の倫理委員会の承認を得た。

#### [結果]

sC5b-9 と sC5b-9/CFH は 1 年後の再発回数と相関した (表 1)。再発後 1 年間で次の再発があった患者群 (14 名) となかった患者群 (21 名) を比較したところ、単独で有意差のある補体因子はなかったが、Ba/CFH 値 (再発あり  $23.9 \pm 47.3$ 、再発なし  $5.3 \pm 2.5$ ) と sC5b-9/CFH 値 (再発あり  $18.1 \pm 38.8$ 、再発なし  $1.7 \pm 1.7$ ) で有意差を認めた (表 2)。個々の症例で 1 年以内の再発リスクを検討すると、CFH が基準以下だと 72.2% が再発し、かつ Ba が基準値超であれば 100% 再発した。一方、sC5b-9 が基準値以下だと 78.9% が再発せず、かつ CFH が高値であれば 86.7% 再発しなかった。

#### [考察]

これまでに NMOSD のバイオマーカー候補として、NfL や GFAP などが報告されている<sup>3)</sup>。これらは健常人との鑑別に有用であり、再発時の障害悪化の予測にも有用である。いずれも疾患群として有意差が示されているが、個々の症例の評価

に用いることは難しい。補体では C5a と疾患活動性の相関について報告されているが、個体差が大きく個々の症例の評価に用いることは難しい 4)。

今回、我々が示したバイオマーカーは、NMOSD 再発時の血液検査で補体因子を測定すれば、その症例の今後の再発リスクが推測できるため、再発予防の治療薬選択に有用である。Limitation は、症例数が少ないこと、測定検体が EDTA 血漿サンプルではないことである。

#### [結論]

sC5b-9 と sC5b-9/CFH は、その後の再発頻度と正の相関を認めた。個々の症例では、次の再発

予測には CFH 低下が有用であり、無再発予測には sC5b-9 低下が有用であった。さらなる症例数の蓄積が必要である。

#### [文献]

- 1) Weinshenker BG, et al. Mayo Clin Proc. 92: 663-679 (2017)
- 2) Miyamoto K, et al. Front Immunol. 14: 1090548 (2023)
- 3) Kim S, et al. Neurol Sci. 45:1255-1261 (2024)
- 4) Piatek P, et al. Front Immunol 9:1694 (2018)

表 1 臨床データと補体の相関 (r 値)

	Ba	sC5b-9	CFH	Ba/CFH	sC5b-9/CFH
年齢	-0.072	-0.234	0.270	-0.143	-0.124
罹病期間	-0.020	0.082	-0.024	-0.031	0.038
脳脊髄液細胞数	0.076	-0.008	0.382	-0.073	-0.078
脳脊髄液蛋白	-0.271	-0.292	-0.269	-0.127	-0.139
EDSS	-0.06	0.12	-0.26	-0.10	0.01
1 年後	0.077	0.108	0.191	-0.075	0.010
年間再発率	0.14	0.26	-0.33	0.15	0.16
1 年後	0.192	0.586	-0.305	0.393	0.571

EDSS : 総合障害度評価尺度

表 2 再発後 1 年以内の再発有無別の補体因子

	再発あり (14 名)	再発なし (21 名)	p 値
Ba (ng/ml)	2490 ± 1500	2085 ± 1573	0.372
sC5b-9 (ng/ml)	1402 ± 1428	662 ± 829	0.072
CFH (μg/ml)	309 ± 248	391 ± 166	0.059
Ba/CFH	23.9 ± 43.7	5.3 ± 2.5	0.050
sC5b-9/CFH	18.1 ± 38.8	1.7 ± 1.7	0.022

Mean ± SD, Analyzed by Mann-Whitney U test

## *CFH::CFHR1* 融合遺伝子と *CFHR3-1-4-2* 遺伝子重複を同定した

### 非典型的溶血性尿毒症症候群の一家系

辻本 弘<sup>1)</sup>、田崎 優子<sup>2)</sup>、横山 忠史<sup>2)</sup>、日高 義彦<sup>3)</sup>、加藤 規利<sup>4)</sup>、和田 泰三<sup>2)</sup>、井上 徳光<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>和歌山県立医科大学 分子遺伝学講座、<sup>2)</sup>金沢大学 小児科、

<sup>3)</sup>松本市立病院 小児科、<sup>4)</sup>名古屋大学 腎臓内科、

Case report: A family of atypical hemolytic uremic syndrome involving a *CFH::CFHR1* fusion gene and *CFHR3-1-4-2* gene duplication.

Hiroshi Tsujimoto<sup>1)</sup>, Yuko Tasaki<sup>2)</sup>, Tadafumi Yokoyama<sup>2)</sup>,

Yoshihiko Hidaka<sup>3)</sup>, Noritoshi Kato<sup>4)</sup>, Taizo Wada<sup>2)</sup>, and Norimitsu Inoue<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Molecular Genetics, Wakayama Medical University,

<sup>2)</sup> Department of Pediatrics, Kanazawa University,

<sup>3)</sup> Department of Pediatrics, Matsumoto City Hospital,

<sup>4)</sup> Department of Nephrology, Nagoya University

#### [はじめに]

非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) は補体介在性の血栓性微小血管症 (TMA) である。約半数の症例が *CFH*、*CFI*、*CD46*、*C3*、*CFB* などの補体遺伝子の病的バリエントを保有するとされるが、*CFH::CFHR1* 融合遺伝子などの構造バリエントが原因となる症例の存在も知られている<sup>1)</sup>。今回、aHUS 症例の家系において、3 世代にわたる未報告の構造バリエントを同定したので報告する。

#### [症例]

8 か月女児。1 週間持続する下痢と、褐色尿、活気不良を認め近医から紹介入院となった。血液検査の結果、Hb: 6.5 g/dL、PLT:  $7.0 \times 10^3 /\mu\text{L}$ 、血清クレアチニン: 1.27 mg/dL、LDH: 3932 IU/L、ハプトグロビン: 感度以下、クームス試験陰性、塗抹標本にて破碎赤血球を認めた。便培養で志賀毒素産生菌は検出せず、ADAMTS13 活性は正常、ヒツジ赤血球溶血試験の結果が陽性であったことから非典型溶血性

尿毒症症候群と診断し血漿交換の後にラブリズマブ投与を行った。病状は改善し、血球数・血清クレアチニン値も回復した。退院後もラブリズマブ投与を継続した。入院治療と並行し遺伝子検査を実施した。

#### [遺伝子解析・家系解析]

遺伝子解析はかずさ DNA 研究所に末梢血を提出し実施した (解析遺伝子: *CFH*、*CFHR5*、*CFI*、*CD46*、*C3*、*CFB*、*THBD*、*DGKE*)。病的バリエントは検出されなかったが、*CFH* exon22 に構造変化が疑われたため同遺伝子領域について MLPA 法、PCR、サンガーシーケンスを行い、*CFH* exon22 と *CFHR1* exon6 の gene conversion および *CFHR3-1-4-2* の重複を検出し、その組換え部位を同定した。

家族内での検査も実施した。両親のヒツジ赤血球溶血試験は父が陽性であった。父方祖父が 30 代で腎不全に至っており、この二人について遺伝子解析を実施したところ、患児と同じく *CFH::CFHR1* 融合遺伝子を認め、組換え部位も同一であった。

## [考察]

*CFH* がコードする補体 H 因子 (FH) は補体制御因子の一つで、約 60 アミノ酸から成る short consensus repeat (SCR) ドメインが 20 個繋がった構造をしている。N 末端側の 4 つの SCR は液相および細胞膜上で C3b や C3(H<sub>2</sub>O) に結合し、C3 転換酵素から Bb の解離や I 因子のコファクターとして働くが、細胞膜上の補体制御においては C 末端側にある SCR19、SCR20 が細胞表面の糖鎖に結合することが重要である。本例で *CFH* と融合遺伝子を形成した *CFHR1* がコードする FHR-1 蛋白は 5 つの SCR からなり、C 末端の SCR5 は FH の SCR20 と高い相同性を有している<sup>2)</sup>。本例では FH の SCR20 をコードする *CFH* exon22 と SCR5 をコードする *CFHR1* exon6 の gene conversion により、合成された変異 FH の SCR20 は細胞膜上に結合する機能が障害されたために細胞表面の C3b を不活性化できず、過剰な補体活性化を起こして aHUS を発症したと考えられる。

aHUS の原因として、これまでも *CFH::CFHR1* 融合遺伝子を形成する複数の構造バリエーションが報告されている<sup>3)</sup>。*CFH* 遺伝子とクラスターを形成する *CFHR* 遺伝子は *CFHR1* から *CFHR5* まで存在し、いずれも *CFH* と相同性が高い領域が多く含まれる

ため、コピー数バリエーションや構造バリエーションが起こりやすいと考えられる。本例で同定した *CFHR3-1-4-2* の重複は過去に報告がない。FHR の機能は明らかでない部分もあるが、FH と競合して細胞膜上に結合することで補体の活性化に関与していると報告されており<sup>4)</sup>、本例の aHUS 発症に関わっている可能性がある。

## [結論]

aHUS の原因となる *CFH::CFHR1* 融合遺伝子と *CFHR3-1-4-2* の重複を 3 世代にわたり保有する家系を報告した。構造バリエーションは次世代シーケンサーのみでは同定できないこともあるため、MLPA 法を含む詳細な遺伝子解析が診断に有用であると考えられた。

## [文献]

- 1) 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド改定委員会. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド 2023. 東京医学社.
- 2) Li X et al. *Mol Immunol.* 145:43-49 (2022).
- 3) Piras R et al. *Front Immunol.* 13 (2023).
- 4) Cserhalmi M et al. *Semin Immunol.* 45 (2019).

## 免疫性血小板減少症と補体系について

奥 健志<sup>1)</sup>、進藤 理沙<sup>1)</sup>、安部涼平<sup>2)</sup>、鈴木 康大<sup>2)</sup>、大崎 篤史<sup>2)</sup>、宮川 義隆<sup>2)</sup>、宍戸 瑛理<sup>1)</sup>、  
朝倉 啓友<sup>1)</sup>、伊野 和馬<sup>1)</sup>、金山 芳郎<sup>1)</sup>、長谷川 靖浩<sup>1)</sup>、田中 知樹<sup>1)</sup>、松枝 佑<sup>1)</sup>、和田 達彦<sup>1)</sup>、  
田中 住明<sup>1)</sup>、山岡 邦宏<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>北里大学病院 リウマチ膠原病・感染内科 <sup>2)</sup>埼玉医科大学病院 血液内科

### Roles of complement system in immune thrombocytopenia

Kenji Oku<sup>1)</sup>, Risa Shindo<sup>1)</sup>, Ryohei Abe<sup>2)</sup>, Kodai Suzuki<sup>2)</sup>, Atsushi Ohsaki<sup>2)</sup>, Yoshitaka Miyakawa<sup>2)</sup>,  
Eri Shishido<sup>1)</sup>, Hiroto Asakura<sup>1)</sup>, Kazuma Ino<sup>1)</sup>, Yoshiro Kanayama<sup>1)</sup>, Yasuyuki Hasegawa<sup>1)</sup>,  
Tomoki Tanaka<sup>1)</sup>, Yu Matsueda<sup>1)</sup>, Tatsuhiko Wada<sup>1)</sup>, Sumiaki Tanaka<sup>1)</sup>, Kunihiro Yamaoka<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Rheumatology and Infectious Diseases, Kitasato University School of Medicine,  
Kanagawa, Japan,

<sup>2)</sup>Department of Hematology, Saitama Medical University Hospital, Saitama, Japan

#### [はじめに]

原発性免疫性血小板減少症 (pITP; primary ITP) は再発を繰り返す血小板減少症である。軽微な感染症などでも急激な血小板減少症を惹起する例があるなど病態管理が困難な例をしばしば認める。pITP の病態生理においては、血小板膜上蛋白に対する自己抗体の産生および網内系細胞による破壊や巨核球造血障害が指摘されており、それらに C1 複合体を中心とした補体古典経路の前期蛋白を中心とした活性化が関与していることが示唆されている<sup>1),2)</sup>。しかし、これまで pITP における補体系の網羅的な解析はされていない。

#### [方法]

2022 年から 2024 年にかけて埼玉医科大学および北里大学に通院した患者を対象とした。尚、本研究は北里大学病院倫理委員会で承認を得た (承認番号: B21-236)。pITP 患者、対照として補体活性化が特徴的で、かつ自己免疫性血小板減少症を伴いやすい、全身性エリテマトーデスおよび原発性抗リン脂質抗体症候群 (SLE/APS) を用い、また健常人 (HD) で

も検討を行った。これらから EDTA 血漿を採取した。抗 C1q 抗体、C3a des-Arg、C5a des-Arg、factor H、Bb、sC5b-9 を ELISA 法で測定した。pITP に関しては、急性期、寛解期に分類した。急性期は血小板数  $< 3 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、50% 以上の血小板数減少を認めたもの、治療強化を要するものと定義した。寛解期は CR (Complete Response, 血小板数  $> 10 \times 10^4 / \mu\text{L}$ )、PR (Partial Response, 血小板数  $3 \sim 10 \times 10^4 / \mu\text{L}$ ) に分類し評価した。

#### [結果]

検体は pITP (N=23)、SLE/APS (N=20)、HD (N=7) から採取した。pITP と SLE/APS、HD の患者背景は、年齢 (中央値) 76.0、47.0、31.0 ( $p < 0.05$ )、性別 (男性%) 43.4、10、57.1 ( $p < 0.05$ ) であった。血清 C3 および C4 値は pITP と比較して SLE/APS で有意に低かった ( $p < 0.05$ )。pITP において抗 C1q 抗体価、C5a des-Arg の有意な上昇を認めなかったが、C3a des-Arg は pITP と SLE/APS の両方で HD と比較して有意に高かった (中央値: 215.3、125.5、55 ng/ml  $p = 0.02$ )。また、pITP で HD と比較して



sC5b-9 の有意な上昇を認めた (中央値:143.7、176.8、116.6 ng/ml  $p=0.03$ )。一方、Bb、Factor H は 3 群で統計学的な有意差は見られなかったが、pITP や SLE/APS では一部に高値例を認めた。

C3a desArg, sC5b-9 値は急性期のみならず寛解期にも高かったが、特に PR 例で高い傾向にあり、高値例では再発回数が多い傾向であった。

#### [考察]

pITP で特徴的な C3a des-Arg 高値は、貪食細胞の走化、遊走作用やオプソニン化を強化する可能性がある。また、SLE では再燃の契機となることが知られる<sup>3)</sup>。sC5b-9 高値を示した例の一部では、膜障害破壊作用による血管内の血小板破壊が想定される。

pITP では免疫抑制療法とともにトロンボポエチン受容体作動薬による血小板産生促進が治療の主体

である。これらにより血小板産生と破壊のバランスが拮抗し、表面上は血小板数が維持されているが、慢性的な補体活性化の存在が感染症など生体ストレスを契機に破壊の亢進を惹起し血小板減少症を容易に再燃させると想定している。

#### [結論]

pITP においては、寛解期においても補体系が活性化する症例が存在し、C3a des-Arg の発現亢進が特徴的であった。

#### [文献]

- 1)Broome, et al. Blood Adv. 28;7(6):987-996, 2023.
- 2)Shindo R, et al. ImmMed. 46(4):182-190, 2023.
- 3)Hopkins P, et al.Arthritis Rheum.31(5):632, 1998

# Efficacy of Sutimlimab Stratified by Baseline Hemoglobin in Patients With Cold Agglutinin Disease: A Post Hoc Analysis From CARDINAL and CADENZA

Yasutaka Ueda<sup>1)</sup>, Catherine M. Broome<sup>2)</sup>, Wilma Barcellini<sup>3)</sup>, Marc Michel<sup>4)</sup>, Josephine MI Vos<sup>5)</sup>, Umer Khan<sup>6)</sup>, Ronnie Yoo<sup>7)</sup>, Marek Wardęcki<sup>8)</sup>, Alexander Röth<sup>9)</sup>

<sup>1)</sup> Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan;

<sup>2)</sup> Division of Hematology, MedStar Georgetown University Hospital, Washington, DC, USA;

<sup>3)</sup> Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy;

<sup>4)</sup> Henri-Mondor University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, UPEC, Créteil, France;

<sup>5)</sup> Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Department of Hematology and Sanquin, Amsterdam, The Netherlands; <sup>6)</sup> Sanofi, San Diego, CA, USA; <sup>7)</sup> Sanofi, Cambridge, MA, USA;

<sup>8)</sup> Sanofi, Warsaw, Poland;

<sup>9)</sup> Department of Hematology and Stem Cell Transplantation, West German Cancer Center, University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany

## [Introduction]

Sutimlimab (SUT) is a humanized monoclonal antibody, inhibiting the classical complement pathway, approved for the treatment of hemolytic anemia in cold agglutinin disease (CAD). The Phase 3 CARDINAL (NCT03347396) and CADENZA (NCT03347422) trials assessed the effect of SUT in patients with CAD, with and without a recent history of transfusion. A post hoc analysis of data combined from the Phase 3 trials was conducted to examine the efficacy of SUT by exploring the differences between subgroups defined by baseline (BL) anemia severity.

## [Method]

All patients enrolled in CARDINAL (n=24) and those in the SUT-treated arm of CADENZA (n=22) were stratified into subgroups based on their hemoglobin (Hb) level at baseline: mild ( $\geq 10$  g/dL; n=10), moderate ( $\geq 8 - < 10$  g/dL; n=29), or severe

(<8 g/dL; n=7). The following parameters were compared across subgroups:

- Changes from BL to treatment-assessment timepoint (TAT; mean value from Weeks 23, 25, 26) in hemoglobin, bilirubin, and Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue
- Hb, bilirubin, FACIT-Fatigue levels over time
- Time to  $\geq 1.5$  and  $\geq 2.0$  g/dL Hb increase

## [Result]

At BL, the mean (standard deviation [SD]) age of patients was 68.5 (8.9) years in the mild, 68.7 (10.5) years in the moderate, and 67.3 (9.9) years in the severe subgroups. Two patients in the mild, eight in the moderate, and six in the severe subgroup had a history of transfusion with a mean (SD) number of transfusions of 0.9 (0.7), 2.2 (4.6), and 6.3 (8.3), respectively.

Mean (SD) Hb levels (g/dL) at BL were 10.57 (0.39),



8.85 (0.50), and 6.46 (1.16). Mean (SD) increases from BL to TAT were 1.70 (1.55), 2.81 (1.53), and 3.49 (2.89) in the mild, moderate, and severe subgroups, respectively. The numerical magnitude of improvements in Hb generally corresponded with severity of anemia, but was not statistically significant between subgroups.

Mean (SD) BL bilirubin levels ( $\mu\text{mol/L}$ ) were 46.59 (17.16), 38.48 (15.22), and 77.17 (41.62) in the mild, moderate, and severe subgroups, respectively. Mean (SD) decreases from BL to TAT were  $-26.08$  (15.26),  $-25.49$  (15.35), and  $-37.51$  (18.03) in the mild, moderate, and severe subgroups, respectively.

Mean (SD) BL FACIT-Fatigue scores were 37.89 (11.83), 30.53 (11.40), and 30.86 (11.63) in the mild, moderate, and severe subgroups respectively. All BL scores were lower than the general population, highlighting a burden of fatigue even in patients with mild anemia. Mean (SD) increases from BL to TAT were 7.25 (5.92), 10.67 (13.56), and 9.37 (11.74), in the mild, moderate, and severe subgroups respectively, all indicating clinically important change of  $>5$  points. The reduction in bilirubin and improvement in FACIT-Fatigue scores were seen across all three subgroups, but these changes were not statistically significant between the three subgroups.

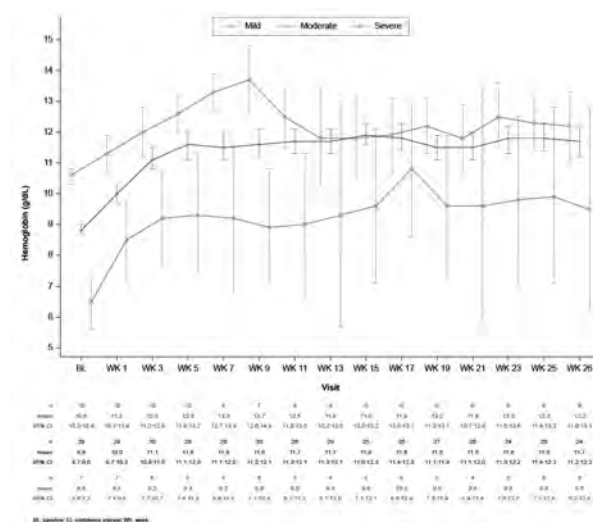
SUT had a rapid effect on Hb improvement across all three subgroups, with no statistically significant difference between groups. The median (95% confidence intervals) time to Hb increase of 1.5 g/dL was 3.14 (2.71, 3.29), 3.00 (1.14, 5.14), and

1.14 (1.00, not estimable [NE]) weeks in the respective subgroups.

#### [Conclusion]

This analysis demonstrated no significant differences in Hb, bilirubin, and FACIT-Fatigue score changes between the anemia subgroups in patients with CAD treated with SUT, though a trend for greater improvement in Hb with increasing severity of anemia was observed. Regardless of the disparity in patient numbers between subgroups, clinically meaningful improvements in Hb, bilirubin, and fatigue in patients with mild anemia, and the rapid Hb improvements in patients with severe anemia, further highlight the benefit of SUT treatment regardless of BL anemia severity.

**Figure 1. Hemoglobin (g/dL) levels (mean and 95% CI) by visit for the sutimlimab-treated patients stratified by baseline hemoglobin level (mild, moderate, and severe)**



## PNH における造血クローンの軌跡

高森 弘之<sup>1), 2)</sup>、植田 康敬<sup>1)</sup>、松岡 良和<sup>3)</sup>、藤岡 龍哉<sup>3)</sup>、牧島 秀樹<sup>4)</sup>、村上 良子<sup>5)</sup>、  
木下 タロウ<sup>6)</sup>、宮野 悟<sup>7)</sup>、金倉 譲<sup>1), 8)</sup>、西村 純一<sup>1)</sup>、保仙 直毅<sup>1)</sup>、小川 誠司<sup>9)</sup>、  
南谷 泰仁<sup>2)</sup>

- <sup>1)</sup> 大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科、<sup>2)</sup> 東京大学医科学研究所 造血病態制御学分野、  
<sup>3)</sup> 関西医科大学医学部 iPS・幹細胞再生医学講座、<sup>4)</sup> 信州大学 血液・腫瘍内科学、  
<sup>5)</sup> 大阪大学微生物研究所 糖鎖免疫グループ、<sup>6)</sup> 大阪大学感染症総合教育研究拠点、  
<sup>7)</sup> 東京医科歯科大学 M&D データ科学センター、<sup>8)</sup> 住友病院、  
<sup>9)</sup> 京都大学医学研究科 腫瘍生物学講座

## Trajectories of hematopoietic clones in PNH

Hiroyuki Takamori<sup>1), 2)</sup>, Yasutaka Ueda<sup>1)</sup>, Yoshikazu Matsuoka<sup>3)</sup>, Tatsuya Fujioka<sup>3)</sup>,  
Hideki Makishima<sup>4)</sup>, Yoshiko Murakami<sup>5)</sup>, Taroh Kinoshita<sup>6)</sup>, Satoru Miyano<sup>7)</sup>,  
Yuzuru Kanakura<sup>1), 8)</sup>, Jun-Ichi Nishimura<sup>1)</sup>, Naoki Hosen<sup>1)</sup>, Seishi Ogawa<sup>9)</sup>,  
Yasuhito Nannya<sup>2)</sup>

- <sup>1)</sup>Department of Hematology and Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine,  
<sup>2)</sup>Division of Hematopoietic Disease Control, The Institute of Medical Science, The University of  
Tokyo,  
<sup>3)</sup>Department of iPS Stem Cell Regenerative Medicine, Kansai Medical University,  
<sup>4)</sup>Department of Pathology and Tumor Biology, Kyoto University,  
<sup>5)</sup>Laboratory of Immunoglycobiology, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka  
University,  
<sup>6)</sup>Center for Infectious Disease Education and Research, Osaka University,  
<sup>7)</sup>M&D Data Science Center, Tokyo Medical and Dental University,  
<sup>8)</sup>Department of Hematology Sumitomo Hospital,  
<sup>9)</sup>Department of Pathology and Tumor Biology, Kyoto University

[はじめに]  
発作性夜間ヘモグロビン尿症 (Paroxysmal  
Nocturnal Hemoglobinuria: PNH) は、*PIGA*  
遺伝子変異により GPI アンカー型タンパク質  
(GPI-APs) を欠損した造血幹細胞レベルのク

ローンが、拡大して発症する疾患である<sup>1)</sup>。近年、単一細胞に生じた体細胞変異を用いた遺伝学的系統樹解析が開発され、正常組織や悪性腫瘍におけるクローンの生涯にわたる軌跡が明らかになってきている<sup>2)</sup>。本研究では、遺伝学的

系統樹解析により、PNH 患者における造血クローンの軌跡を解明した。

#### [方法]

2 名の PNH 患者の骨髓細胞を、CD55/59 により、GPI-APs 欠損分画と正常発現分画に分類した。それらの細胞を用いて、単一細胞由来のコロニーを作成した。各コロニーから DNA を抽出し、全ゲノム解析を行った。検出された体細胞変異をもとに遺伝学的系統樹を作成し、造血クローンのクローン構造やクローン動態を解析した。

#### [結果]

患者 1: 複数の *PIGA* 変異クローン (7 変異) と *BCOR* 変異クローン (2 変異) が独立して存在していた。これらの造血クローンには、他の造血器腫瘍ドライバー変異は生じていなかった。これらのすべてのクローンは、再生不良性貧血の診断後に拡大を開始していた。また、GPI-APs が正常発現している分画では、*BCOR* 変異クローン以外に、既報の造血器腫瘍ドライバー変異が生じていない造血クローンの拡大が観察された。

患者 2: すべての GPI-APs 欠損造血クローンに同一の *PIGA* 変異が検出された。すべての *PIGA* 変異造血クローンに *HMGA2* の 3' UTR に切断点を持つ構造異常が同定された。この造血クローンは、患者が再生不良性貧血と診断される 10 年以上前から拡大を始めていた。

#### [考察]

患者 1 の結果からは、再生不良性貧血に伴う病態が複数の *PIGA* 変異クローンの拡大に関与している可能性が示唆された。また GPI-APs が正常発現している分画においては、*BCOR* 変異クローンや造血器腫瘍ドライバー遺伝子変異が生

じていない造血クローンが拡大することで、オリゴクローナルに造血が維持されていると考えられた。患者 2 では、再生不良性貧血の診断 10 年以上前から *PIGA* 変異造血クローンが拡大をはじめており、*HMGA2* 変異が *PIGA* 変異造血クローンの拡大に重要な役割を果たしていることが示唆された。

#### [結論]

単一細胞に生じた体細胞変異を用いた遺伝学的系統樹解析により、PNH 患者の造血クローンの生涯にわたる軌跡を明らかにし、PNH の病態に関する新たな知見を得た。

#### [文献]

- 1) Luzzatto L. Br J Haematol. 189(5): 802 (2020)
- 2) Coorens THH. Nat Protoc. 19(6): 1866 (2024)

## Health and Socioeconomic burden of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) in patients using anti-c5 treatments: A real-world, incidence-based analysis in the Japan healthcare system setting.

Ioannis Athanasiou<sup>1)</sup>, Yoshinobu Kanda<sup>2)</sup>, Vassilis Fragoulakis<sup>1)</sup>, Michel Kroes<sup>3)</sup>, Takeo Dochi<sup>3)</sup>, Yasmin Taylor<sup>4)</sup>, Niall Hatchell<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> WifOR Institute, Athens, Greece, <sup>2)</sup> Division of Hematology, Department of Medicine, Jichi Medical University, Tochigi, Japan, <sup>3)</sup> Novartis Pharma K.K., Tokyo, Japan, <sup>4)</sup> Adelphi Real World, Bollington, United Kingdom

### [はじめに]

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) is a rare, potentially fatal complement-mediated hematologic condition, characterized by intravascular hemolysis (IVH), thrombosis, and bone marrow failure<sup>1)</sup>. In Japan, standard of care involves treatment with C5 inhibitors (C5i), i.e. eculizumab and ravulizumab, which block the complement protein C5 restraining IVH and preventing red blood cell (RBC) destruction<sup>2)</sup>. C5i have been effective in improving clinical outcomes and providing patients with a normal life expectancy. However, some patients continue to receive routine RBC transfusions while many are hospitalized for severe symptoms of PNH, such as persistent fatigue. They also spend a significant amount of time receiving infusions of C5i. Indeed, recent research suggests that there is still a significant unresolved humanistic burden in patients treated with C5i in Japan<sup>3)</sup>. In this light, the present study aimed to provide an adequate understanding of the long-term disease and socioeconomic burden that PNH, under the C5i landscape, exerts upon the Japanese society and the total affected population.

### [方法]

An open-cohort, dynamic, incidence-based model simulated the lifetime health and monetized socioeconomic burden of PNH in patients using C5i in Japan. The lifetime horizon reflected the average life expectancy of patients aged 18 years and older in the country. Relevant data on disease epidemiology, demographic, clinical and socioeconomic characteristics were collected from the 2022 Adelphi PNH Disease Specific Programme (DSP)<sup>TM</sup>, the International PNH Registry, the Statistics Bureau of Japan and other published sources<sup>4)-8)</sup>. The clinical outcomes experienced by the patient population were defined as a) the number of RBC transfusions, b) the proportion of patients with moderate-to-severe fatigue, c) the number of hospitalization days and d) the time spent for C5i infusion. The outcomes were linked to productivity losses, which were measured as lost productive hours of paid work due to absenteeism and presenteeism and unpaid work, due to activity restriction, based on the Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) Questionnaire and a set of plausible assumptions, validated by experts. Total hours lost were monetized using average wages per hour

worked, according to the Human Capital Approach (HCA)<sup>9)</sup>. Scenario analyses examined the impact of different time horizons (5,10,15 years), the application of a discounting rate, and of an annual C5i discontinuation rate on the results. One-way sensitivity analysis investigated the variability of results for a  $\pm 20\%$  change of parameter values. Probabilistic sensitivity analysis generated 95% confidence intervals (CI) and assessed the overall robustness of the results.

#### [結果]

In 2023, there were 1,200 prevalent patients diagnosed with PNH, of whom 1,040 received C5i. At the end of the modeled lifetime horizon, 30,741 (95%CI 26,466-31,532) patients received C5i. The total health, socioeconomic and monetized burden for the lifetime horizon in Japan is shown in Table 1. On average, a patient receiving C5i experienced 8.31 hospitalizations (95%CI 7.89-9.53) with an estimated total length of stay (LOS) of 62.6 days (95%CI 45.6-82.3) and received 45.4 RBC transfusions (95%CI 44.1-51.3) over the entire lifetime. Table 2 summarizes the results per year for the total population and the average patient on C5i. The average monetized socioeconomic burden was estimated at ¥210,178 (95%CI ¥182,959-¥238,251), per patient on C5i, per year. Applying a C5i annual discontinuation rate reduced the base case total lifetime monetized socioeconomic burden by 3.28%. One-way sensitivity analysis showed that the time spent for C5i infusion was the main driver of the monetized burden per patient results. Probabilistic sensitivity analysis results ranged from -18.7% to 9.9% of the base case analysis results.

#### [結論]

Despite the advances made by C5 inhibitors in the treatment of PNH, unmet needs remain. These therapies primarily address IVH but some patients may continue to suffer from fatigue and the need for RBC transfusions. The analysis indicated that even with C5 inhibitor treatment, PNH patients in Japan still face a significant burden related to persistent fatigue, RBC transfusions, hospitalizations and time spent for C5 inhibitor infusions, outcomes that impair their quality of life and overall productivity. Therefore, more comprehensive and effective therapies could fully address the complex pathophysiology of PNH, improving patient quality of life and social welfare.

#### [文献]

- 1) Hill Anita et al. *Nat Rev Dis Primers*. 3:17028 (2017)
- 2) Hillmen Peter et al. *N Engl J Med*. 350:552–559 (2004)
- 3) Obara Naoshi et al. *Int J Hematol*. 119:255–264 (2024)
- 4) Drahos Jennifer et al. *Value in Health*. 26:S317 (2023)
- 5) Montan Inka et al. *Value in Health*. 21:1313–1321 (2018)
- 6) Levy Andrian R. et al. *Blood*. 134:4803–4803 (2019)
- 7) Louis Edouard et al. *Am J Gastroenterol*. 117:e591–e592 (2022)
- 8) Ding Zhijie. et al. *Crohn's & Colitis 360*. 4:otac023 (2022)
- 9) Kirch Wilhelm. *Encyclopedia of Public Health*. 697–698 (2008)

#### [Tables]

Table 1. Burden of PNH patients on C5i in Japan, lifetime

horizon

	Outcome	Mean (95% CI)
Health Burden	Number of RBC transfusions	379,803 (311,546-460,348)
	Number of RBC units transfused	1,006,811 (842,448-1,159,252)
	Hospitalizations	255,377 (214,364-299,216)
	Hospitalization days	1,925,592 (1,354,345-2,562,367)
	Patients reporting moderate-to-severe fatigue	2,119 (1,685-2,586)
Socioeconomic Burden	Total time spent for C5i infusion (months)	117,762 (94,036-141,129)
	Total paid work time lost (working months)	534,320 (422,137-656,385)
	Total unpaid work time lost (months)	71,035 (58,757-82,589)
Monetized Socioeconomic Burden	Total monetized socioeconomic burden	¥242,570,115,575 (¥201,160,614,583-¥280,277,008,377)

Table 2. Burden of PNH patients on C5i in Japan, per year

	Outcome	Per patient, per year	Total population, per year
		Mean (95% CI)	Mean (95% CI)
Health Burden	Number of RBC transfusions	1.22 (1.19-1.39)	285 (236-348)
	Number of RBC units transfused	3.16 (2.88-3.42)	756 (628-897)
	Hospitalizations	0.23 (0.22-0.26)	191 (162-224)
	Hospitalization days	7.52 (5.51-9.44)	1,438 (1,018-1,905)
	Patients reporting moderate-to-severe fatigue	0.07 (0.06-0.08)	58 (47-71)
Socioeconomic Burden	Total time spent for C5i infusion (days-Per patient, months-Total population)	3.23 (2.64-3.82)	226 (179-272)
	Total paid work time lost (working days-Per patient, working months-Total population)	26.51 (24.31-28.98)	406 (321-508)
	Total unpaid work time lost (days-Per patient, months-Total population)	10.43 (9.58-11.80)	135 (113-157)
Monetized Socioeconomic Burden	Total monetized socioeconomic burden	¥210,178 (¥182,959-¥238,251)	¥182,440,534 (¥151,088,567-¥211,713,003)

## リサイクリング抗体®を超えて：皮下投与による PNH 治療を実現させる

### クロバリマブの分子デザイン

三瓶 全次郎<sup>1),2)</sup>、原谷 健太<sup>1),2)</sup>、Siok Wan Gan<sup>2)</sup>、村岡 優<sup>1),2)</sup>、早坂 昭<sup>1)</sup>、  
福澤 拓<sup>1),2)</sup>、川添 明里<sup>1),2)</sup>、坪井 良徳<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>中外製薬株式会社、<sup>2)</sup>中外ファーマボディリサーチ

## Beyond Recycling Antibody®: Crovalimab's Molecular Design for Subcutaneous Delivery in PNH Treatment

Zenjiro Sampei<sup>1),2)</sup>, Kenta Haraya<sup>1),2)</sup>, Siok Wan Gan<sup>2)</sup>, Masaru Muraoka<sup>1),2)</sup>, Akira Hayasaka<sup>1)</sup>,  
Taku Fukuzawa<sup>1),2)</sup>, Meiri Kawazoe<sup>1),2)</sup>, Yoshinori Tsuiboi<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>Chugai Pharmaceutical Co. Ltd., <sup>2)</sup>Chugai Pharmabody Research Pte. Ltd.

### [Purpose]

Therapeutic antibodies targeting complement C5 have significantly improved the management of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH), with recent advancements extending dosing intervals. However, the administration of these antibodies reduces C5 clearance, leading to the accumulation of C5 molecules in plasma. This necessitates higher doses for effective treatment and presents challenges for subcutaneous delivery. To overcome the limitations of existing treatments for PNH and other complement-mediated disorders, Chugai Pharmaceutical has developed crovalimab, a novel anti-C5 antibody designed to efficiently inhibit complement C5.<sup>1),2)</sup>

### [Methods]

An anti-C5 antibody with inhibitory activity and a pH-dependent C5-binding property was identified through rabbit immunization and subsequent screening. Through humanization and antibody

engineering, a Recycling Antibody® was generated. This engineered antibody featured optimized FcRn binding for an extended half-life<sup>3)</sup> and improved pH-dependent binding<sup>4)</sup> for enhanced release of C5 in acidic endosomes. To mitigate C5 accumulation, the surface charge of crovalimab was engineered to accelerate the cellular uptake of C5-antibody immune complexes.<sup>2)</sup> Additionally, crovalimab was designed to have lower viscosity, making it suitable for subcutaneous delivery. The inhibitory activity was also tested against several genetic variants of C5 to evaluate its applicability across a diverse patient population.<sup>1)</sup>

### [Results]

The administration of a conventional anti-C5 antibody led to C5 accumulation, which was partially suppressed by introducing Recycling Antibody® technology. Charge engineering, aimed at enhancing the cellular uptake of C5-antibody immune complexes, effectively mitigated plasma



C5 accumulation.<sup>2)</sup> This innovation enables a reduced dosage of crovalimab. Its molecular design also achieved a low viscosity suitable for a high-concentration liquid formulation, supporting the feasibility of subcutaneous administration. Moreover, crovalimab demonstrated efficacy across various C5 genetic variants.<sup>1)</sup>

#### [Discussion]

Crovalimab's innovative charge engineering directly tackles the challenge of C5 accumulation, a critical factor limiting the injection route of current PNH treatments. The reduced viscosity allows for a liquid formulation with high antibody concentration at reduced volume for subcutaneous delivery. This molecular design of crovalimab marks a significant advancement in treatment accessibility and patient convenience.

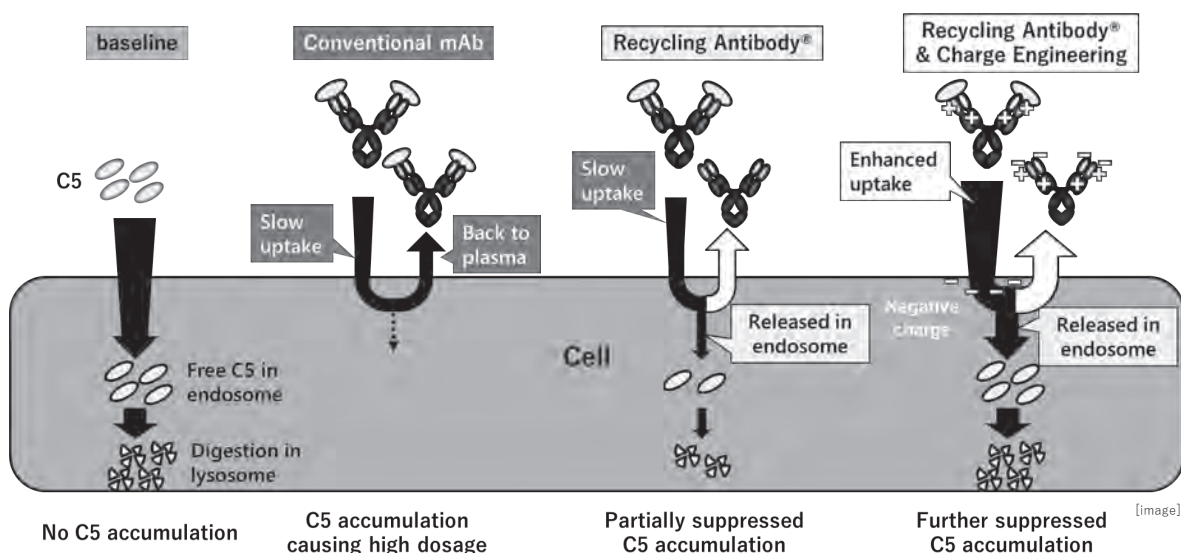
#### [Conclusion]

Crovalimab's distinctive molecular design represents a considerable advancement in the management of PNH. It enables efficient C5 inhibition with a lower dosage and facilitates easier subcutaneous administration. Crovalimab's development highlights Chugai's commitment to innovative drug development, setting a new standard in patient-centered care and advancing the treatment landscape for complement-mediated disorders.

#### [References]

- 1) Fukuzawa T. et al. *Sci. Rep.* 7:1080 (2017)
- 2) Sampei Z. et al. *PLoS One.* 13:e0209509 (2018)
- 3) Maeda A. et al. *mAbs.* 9:844 (2017)
- 4) Igawa T. et al. *Nat. Biotechnol.* 28:1203 (2010)

**Figure:** Concept of enhancing cellular uptake by charge engineering to suppress C5 accumulation



Recycling Antibody is a trademark of Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.



## 第Ⅲ相 COMMODORE 1 試験:補体阻害剤既治療 PNH 患者を対象としたクロバリマブとエクリズマブのランダム化比較

後藤 明彦<sup>1)</sup>, Authors: Phillip Scheinberg<sup>2)</sup>, Diego Villa Clé<sup>3)</sup>, John Edwards<sup>4)</sup>, Valentina Giai<sup>5)</sup>, Marek Hus<sup>6)</sup>, Jin Seok Ki<sup>7)</sup>, Cristina Barrenetxea Lekue<sup>8)</sup>, Zsolt Nagy<sup>9)</sup>, Erfan Nur<sup>10)</sup>, Jens Panse<sup>11)</sup>, Mustafa N. Yenerel<sup>12)</sup>, Anita Appius<sup>13)</sup>, Nadiesh Balachandran<sup>14)</sup>, Sammy Chebon<sup>13)</sup>, Brittany Gentile<sup>15)</sup>, Simon Buatois<sup>13)</sup>, Austin G Kulasekararaj<sup>16)</sup>, 植田 康敬<sup>17)</sup>

<sup>1)</sup>東京医科大学 血液内科学分野 <sup>2)</sup>Division of Hematology, Hospital A, Beneficência Portuguesa, São Paulo, Brazil <sup>3)</sup>Ribeirão Preto School of Medicine, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil <sup>4)</sup>Indiana Blood and Marrow Transplantation, Indianapolis, IN, USA <sup>5)</sup>Department of Hematology and Oncology, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Turin, Italy <sup>6)</sup>Department of Hematooncology and Bone Marrow Transplantation, Medical University of Lublin, Lublin, Poland <sup>7)</sup>Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital, Seoul, South Korea <sup>8)</sup>Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, Spain <sup>9)</sup>Department of Internal Medicine and Hematology, Semmelweis University, Budapest, Hungary <sup>10)</sup>Department of Hematology, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands <sup>11)</sup>Department of Oncology, Hematology, Hemostaseology and Stem Cell Transplantation, University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Germany; Centre for Integrated Oncology (CIO), Aachen, Bonn, Cologne, Düsseldorf (ABCD), Germany <sup>12)</sup>Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey <sup>13)</sup>F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland <sup>14)</sup>F. Hoffmann-La Roche Ltd, Welwyn Garden City, United Kingdom <sup>15)</sup>Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA <sup>16)</sup>Department of Haematological Medicine, King's College Hospital; National Institute for Health Research and Wellcome King's Clinical Research Facility and King's College London, London, UK <sup>17)</sup>大阪大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学

## PHASE III COMMODORE 1 TRIAL: CROVALIMAB VS ECULIZUMAB IN COMPLEMENT INHIBITOR-EXPERIENCED PATIENTS WITH PNH

Akihiko Gotoh<sup>1</sup>, Authors: Phillip Scheinberg<sup>2</sup>, Diego Villa Clé<sup>3</sup>, John Edwards<sup>4</sup>, Valentina Giai<sup>5</sup>, Marek Hus<sup>6</sup>, Jin Seok Ki<sup>7</sup>, Cristina Barrenetxea Lekue<sup>8</sup>, Zsolt Nagy<sup>9</sup>, Erfan Nur<sup>10</sup>, Jens Panse<sup>11</sup>, Mustafa N. Yenerel<sup>12</sup>, Anita Appius<sup>13</sup>, Nadiesh Balachandran<sup>14</sup>, Sammy Chebon<sup>13</sup>, Brittany Gentile<sup>15</sup>, Simon Buatois<sup>13</sup>, Austin G Kulasekararaj<sup>16</sup>, Yasutaka Ueda<sup>17</sup>

1. Department of Hematology, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan. 2.Division of Hematology, Hospital A, Beneficência Portuguesa, São Paulo, Brazil 3.Ribeirão Preto School of Medicine, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil 4.Indiana Blood and Marrow Transplantation, Indianapolis, IN, USA 5.Department of Hematology and Oncology, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Turin, Italy 6.Department of Hematooncology and Bone Marrow Transplantation, Medical University of Lublin, Lublin, Poland 7.Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital, Seoul, South Korea 8.Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, Spain 9.Department of Internal Medicine and Hematology, Semmelweis University, Budapest, Hungary 10.Department of Hematology, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands 11.Department of Oncology, Hematology, Hemostaseology and Stem Cell Transplantation, University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Germany; Centre for Integrated Oncology (CIO), Aachen, Bonn, Cologne, Düsseldorf (ABCD), Germany 12.Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey 13.F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland 14.F. Hoffmann-La Roche Ltd, Welwyn Garden City, United Kingdom 15.Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA 16.Department of Haematological Medicine, King's College Hospital; National Institute for Health Research and Wellcome King's Clinical Research Facility

and King's College London, London, UK 17. Department of Hematology and Oncology, Osaka University, Graduate School of Medicine, Osaka, Japan.

新規補体 C5 リサイクリング抗体クロバリマブ (crv) は 4 週毎 (Q4W) の皮下投与により C5 を阻害する。COMMODORE 1 は、C5 阻害剤投与を受けている発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) 患者対象のエクリズマブ (ecu) に対する crv の安全性及び、探索的に有効性を評価した第 III 相無作為化非盲検多施設国際共同試験である。乳酸脱水素酵素 (LDH) が基準値上限 (ULN) の 1.5 倍以下であり、ecu 投与 (900 mg、Q2W) を 24 週間以上受けていた体重 40 kg 以上の PNH 成人患者を、crv 群又は ecu 群に 1:1 で無作為化割付した。用法は、負荷投与後の維持投与として crv 皮下注射 Q4W、あるいは ecu 点滴静脈内注射 Q2W とした。本試験の主要目的は安全性の評価であった。ベースライン (BL) から 25 週までの安全性 (1 回以上治験薬投与の患者対象) 及び探索的有效性 (24 週以上の治療を完了した患者対象) を評価した。臨床データカットオフ日は 2022 年 11 月 16 日であり、登録患者 89 例中、45 例が crv 群、44 例が ecu 群に無作為化割付された。BL の患者特性は投与群間で概ね同等だった。安全

性と有効性評価可能例は各々 86 例 (crv 群 44 例、ecu 群 42 例) と 76 例 (crv 群 39 例、ecu 群 37 例) であった。有害事象 (AE) は、crv 群の 77% 及び ecu 群の 67% で発現し、Grade 3/4 の AE は crv 群が 18%、ecu 群が 2% であったが、この差は crv に関連するリスクによるものではなかった。重篤な AE は crv 群の 14% 及び ecu 群の 2% で発現したが、いずれも治験薬との因果関係は認められなかった。髄膜炎菌感染症は報告されなかった。中止又は死亡に至った AE は認められなかった。crv 群の 16% に薬物-標的-薬物複合体を介した III 型過敏症の事象が発現した。ほとんどは軽度/中等度であり、crv の投与レジメンの変更なく回復した。BL から 25 週まで溶血コントロールを維持した患者の平均割合は、crv 群 39 例、ecu 群 37 例中、各々 93% (95% CI: 87, 96)、94% (87, 97) であった。C5 阻害薬既治療 PNH 患者に対する crv の安全性は、crv と ecu 間の切替患者に特有の一時的で自然軽快する III 型過敏症を除いて未治療の患者と同様であった。

### 第Ⅲ相 COMMODORE 2 試験:補体阻害剤未治療 PNH 患者を対象としたクロバリマブとエクリズマブの無作為化比較

小原 直<sup>1)</sup>, Authors: Alexander Röth<sup>2)</sup>, Guangsheng He<sup>3)</sup>, Andres Brodsky<sup>4)</sup>, Chatree Chai-Adisaksopha<sup>5)</sup>, Teresita E. Dumagay<sup>6)</sup>, Roberta Demichelis Gómez<sup>7)</sup>, Martin Höglund<sup>8)</sup>, Richard J. Kelly<sup>9)</sup>, Je-Hwan Lee<sup>10)</sup>, Antonio Risitano<sup>11)</sup>, Anna Gaya<sup>12)</sup>, Anita Appius<sup>13)</sup>, Brittany Gentile<sup>14)</sup>, Raluca Negricea<sup>15)</sup>, Zilu Zhang<sup>16)</sup>, Simon Buatois<sup>13)</sup>, Bing Han<sup>17)</sup>, 西村 純一<sup>18)</sup>

<sup>1)</sup>筑波大学 医学医療系 血液内科. <sup>2)</sup>University Hospital Essen, Department of Hematology and Stem Cell Transplantation, West German Cancer Center, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany. <sup>3)</sup>The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Provincial People's Hospital in Nanjing, Key Laboratory of Hematology of Nanjing Medical University, Collaborative Innovation Center for Cancer Personalize, Nanjing, China. <sup>4)</sup>Hospital de Clínicas "José de San Martín" Hematology Division, University of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. <sup>5)</sup>Faculty of Medicine Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand. <sup>6)</sup>Division of Hematology, Department of Medicine, University of the Philippines, Philippine General Hospital, Manila, Philippines. <sup>7)</sup>Department of Hematology, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico. <sup>8)</sup>Department of Medical Sciences, Uppsala University Hospital, Uppsala, Sweden. <sup>9)</sup>Department of Haematology, St James's University Hospital, Leeds, UK. <sup>10)</sup>Department of Hematology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, South Korea. <sup>11)</sup>Hematology and BMT Unit, AORN San Giuseppe Moscati, Avellino, Italy. <sup>12)</sup>Hematology Department, Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, Spain. <sup>13)</sup>F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland. <sup>14)</sup>Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA. <sup>15)</sup>Roche Products Ltd, Welwyn Garden City, UK. <sup>16)</sup>Roche Product Development, Shanghai, People's Republic of China. <sup>17)</sup>Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking, People's Republic of China. <sup>18)</sup>大阪大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学

### PHASE III COMMODORE 2 TRIAL: CROVALIMAB VS ECULIZUMAB IN PNH PATIENTS NAIVE TO COMPLEMENT INHIBITORS

Naoshi Obara<sup>1)</sup>, Authors: Alexander Röth<sup>2)</sup>, Guangsheng He<sup>3)</sup>, Andres Brodsky<sup>4)</sup>, Chatree Chai-Adisaksopha<sup>5)</sup>, Teresita E. Dumagay<sup>6)</sup>, Roberta Demichelis Gómez<sup>7)</sup>, Martin Höglund<sup>8)</sup>, Richard J. Kelly<sup>9)</sup>, Je-Hwan Lee<sup>10)</sup>, Antonio Risitano<sup>11)</sup>, Anna Gaya<sup>12)</sup>, Anita Appius<sup>13)</sup>, Brittany Gentile<sup>14)</sup>, Raluca Negricea<sup>15)</sup>, Zilu Zhang<sup>16)</sup>, Simon Buatois<sup>13)</sup>, Bing Han<sup>17)</sup>, Jun-ichi Nishimura<sup>18)</sup>

1. Department of Hematology, University of Tsukuba Hospital, Ibaraki, Japan. 2. University Hospital Essen, Department of Hematology and Stem Cell Transplantation, West German Cancer Center, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany. 3. The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Provincial People's Hospital in Nanjing, Key Laboratory of Hematology of Nanjing Medical University, Collaborative Innovation Center for Cancer Personalize, Nanjing, China. 4. Hospital de Clínicas "José de San Martín" Hematology Division, University of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. 5. Faculty of Medicine Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand. 6. Division of Hematology, Department of Medicine, University of the Philippines, Philippine General Hospital, Manila, Philippines. 7. Department of Hematology, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico. 8. Department of Medical Sciences, Uppsala University Hospital, Uppsala, Sweden. 9. Department of Haematology, St James's University Hospital, Leeds, UK. 10. Department of Hematology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, South Korea. 11. Hematology and BMT Unit, AORN San Giuseppe Moscati, Avellino, Italy. 12. Hematology Department, Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, Spain. 13. F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland. 14. Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA. 15. Roche Products Ltd, Welwyn Garden City, UK. 16. Roche Product

Development, Shanghai, People's Republic of China. 17. Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking, People's Republic of China. 18. Department of Hematology and Oncology, Osaka University, Graduate School of Medicine, Osaka, Japan.

新規補体 C5 リサイクリング抗体クロバリマブ (crv) は 4 週毎 (Q4W) の皮下投与により C5 を阻害する。COMMODORE 2 は、C5 阻害剤未治療発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) 患者を対象として、crv のエクリズマブ (ecu) に対する非劣性を評価する第 III 相無作為化非盲検多施設国際共同試験である。18 歳以上、体重が 40 kg 以上、乳酸脱水素酵素 (LDH) が基準値上限 (ULN) の 2 倍以上、かつ補体阻害剤による治療歴がない PNH 患者を crv 群又は ecu 群に 2:1 の比で無作為化割り付けした。用法は、負荷投与後の維持投与として crv 皮下注射 Q4W、あるいは ecu 点滴静脈内注射 Q2W とした。有効性に関する主要評価項目は、5 週 から 25 週 までに溶血コントロール ( $LDH \leq 1.5 \times ULN$ ) が得られた被験者の割合及びベースラインから 25 週までに輸血回避を達成した被験者の割合とした。主要解析 (臨床カットオフ日: 2022 年 11 月 16 日) は、204 例 (crv 群 [135 例]

及び ecu 群 [69 例]) で実施された。患者背景はアジア人の割合 (crv 群 64%、ecu 群 74%) を除いて投与群間でおおむね同様であった。本試験では、溶血コントロール (crv 群 vs ecu 群 79.3% [95% CI:72.9, 84.5] vs 79.0% [69.7, 86.0]、オッズ比 1.02 [0.57, 1.82] ; 事前規定した非劣性マージン [NIM] 0.2) 及び輸血回避 (crv 群 vs ecu 群 65.7% [95% CI:56.9, 73.5] vs 68.1% [55.7, 78.5]、重み付き群間差-2.8% [-15.7, 11.1] ;事前規定した NIM -20%) において、crv の ecu に対する非劣性が検証された。有害事象 (AE) は、crv 群の 78% (18%がグレード 3~5) 及び ecu 群の 80% (25%がグレード 3~5) で発現した。重篤な感染症は crv 群の 3%及び ecu 群の 7%に発現し、髄膜炎菌感染症は認められなかった。死亡に至った AE が 3 件 (crv 群 2 件、ecu 群 1 件) 認められたが、いずれも治験薬との関連なしと判断された。各群 1 例に投与中止に至った AE が発現した。

## EFFECTS OF ORAL IPTACOPAN MONOTHERAPY ARE SUSTAINED IN ANTI-C5-TREATED PATIENTS WITH ANEMIA: FINAL APPLY-PNH DATA

Yasutaka Ueda<sup>1)</sup>, Régis Peffault de Latour<sup>2)-4)</sup>, Austin Kulasekararaj<sup>4)-7)\*</sup>, Alexander Röth<sup>8)</sup>\*, Phillip Scheinberg<sup>9)</sup>, Carlos de Castro<sup>10)</sup>, Eros Di Bona<sup>11)</sup>, Morag Griffin<sup>4),12)</sup>, Saskia MC Langemeijer<sup>13)</sup>, Hubert Schrezenmeier<sup>14)-16)</sup>, Wilma Barcellini<sup>4),17)</sup>, Vitor AQ Mauad<sup>18)</sup>, Jens Panse<sup>19),20)</sup>, Philippe Schafhausen<sup>21)</sup>, Suzanne Tavitian<sup>4),22)</sup>, Eloise Beggiato<sup>23)</sup>, Anna Gaya<sup>24)</sup>, Wei-Han Huang<sup>25),26)</sup>, Toshio Kitawaki<sup>27)</sup>, Abdullah Kutlar<sup>28)</sup>, Jaroslaw P Maciejewski<sup>29)</sup>, Rosario Notaro<sup>30),31)</sup>, Vinod Pullarkat<sup>32)</sup>, Jörg Schubert<sup>33)</sup>, Louis Terriou<sup>4),34)</sup>, Michihiro Uchiyama<sup>35)</sup>, Flore Sicre de Fontbrune<sup>2),4)</sup>, Camilla Frieri<sup>4),36),37)</sup>, Ferras Alashkar<sup>8)</sup>, Shreyans Gandhi<sup>4)</sup>, Richard J Kelly<sup>12)</sup>, Britta Höchsmann<sup>14)-16)</sup>, Rakesh Kumar<sup>38)</sup>, Christine Thorburn<sup>39)</sup>, Samopriyo Maitra<sup>38)</sup>, Susan Solar-Yohay<sup>40)</sup>, Tomasz Lawniczek<sup>41)</sup>, Aurelie Verles<sup>42)</sup>, Marion Dahlke<sup>41)</sup>, Antonio M Risitano<sup>4),36),37)</sup>

\*Drs Kulasekararaj and Röth contributed equally as authors

<sup>1)</sup>Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan; <sup>2)</sup>French Reference Center for Aplastic Anemia and Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, Saint-Louis Hospital, Paris, France; <sup>3)</sup>Université Paris Cité, Paris, France; <sup>4)</sup>The Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation; <sup>5)</sup>King's College Hospital NHS Foundation Trust, London, UK; <sup>6)</sup>National Institute for Health and Care Research and Wellcome King's Clinical Research Facility, London, UK; <sup>7)</sup>King's College London, London, UK; <sup>8)</sup>West German Cancer Center, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany; <sup>9)</sup>Hospital A Beneficência Portuguesa, São Paulo, Brazil; <sup>10)</sup>Duke University School of Medicine, Duke Cancer Institute, Durham, NC, USA; <sup>11)</sup>UOC Oncoematologia, AULSS7 Pedemontana, Bassano del Grappa (VI), Vicenza, Italy; <sup>12)</sup>St James's University Hospital, Leeds, UK; <sup>13)</sup>Radboud University Medical Center, Nijmegen, Netherlands; <sup>14)</sup>University of Ulm, Institute of Transfusion Medicine and Immunogenetics, Ulm, Germany; <sup>15)</sup>German Red Cross Blood Transfusion Service Baden-Württemberg-Hessen, Ulm, Germany; <sup>16)</sup>University Hospital Ulm, Ulm, Germany; <sup>17)</sup>Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy; <sup>18)</sup>ABC Medical School, Santo André, Brazil; <sup>19)</sup>University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Germany; <sup>20)</sup>Center for Integrated Oncology (CIO) Aachen Bonn Cologne Düsseldorf, Aachen, Germany; <sup>21)</sup>University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; <sup>22)</sup>Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse-OncoPole, Toulouse, France; <sup>23)</sup>University of Torino, Città della Salute e della Scienza, Torino, Italy; <sup>24)</sup>Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>25)</sup>Hualien Tzu Chi Hospital, Buddhist Tzu Chi Medical Foundation, Hualien, Taiwan; <sup>26)</sup>Institute of Medical Sciences, Tzu Chi University, Hualien, Taiwan; <sup>27)</sup>Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan; <sup>28)</sup>Medical College of Georgia, Augusta, GA, USA; <sup>29)</sup>Taussig Cancer Institute, Cleveland



Clinic, Cleveland, OH, USA; <sup>30)</sup>Instituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze, Italy; <sup>31)</sup>Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze, Italy; <sup>32)</sup>City of Hope Medical Center, Duarte, CA, USA; <sup>33)</sup>Elblandklinikum Riesa, Riesa, Germany; <sup>34)</sup>CHU Lille, Université de Lille, Lille, France; <sup>35)</sup>Japanese Red Cross Society Suwa Hospital, Suwa, Japan; <sup>36)</sup>AORN Moscati, Avellino, Italy; <sup>37)</sup>University of Naples Federico II, Naples, Italy; <sup>38)</sup>Novartis Healthcare Private Limited, Hyderabad, India; <sup>39)</sup>Novartis Pharmaceuticals Limited, London, UK; <sup>40)</sup>Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, USA; <sup>41)</sup>Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; <sup>42)</sup>Novartis BioMedical Research, Basel, Switzerland

### Background:

In the 24-week (wk) randomized period of the Phase III APPLY-PNH trial (NCT04558918), iptacopan (a first-in-class, oral factor B inhibitor) showed superiority vs C5 inhibitors and was well tolerated in anti-C5-treated PNH patients (pts) with persistent anemia.

### Aims:

We report final (48-wk) APPLY-PNH data, including PNH red blood cell (RBC) clone size and C3 fragment deposition, after a 24-wk extension period.

### Methods:

Adult PNH pts (receiving anti-C5 for  $\geq 6$  months; mean hemoglobin [Hb]  $< 10$  g/dL) were randomized to receive iptacopan monotherapy 200 mg twice daily or continue anti-C5 for 24 wks. In an optional 24-wk extension, pts in the iptacopan arm continued iptacopan; pts in the anti-C5 arm switched to iptacopan monotherapy.

### Results:

95 pts entered the extension (iptacopan arm  $n=61/62$ ; anti-C5-to-iptacopan arm  $n=34/35$ ). In the iptacopan arm, improvements at Wk 24 were sustained at Wk 48, including increased Hb,

normal/near-normal mean Hb and transfusion avoidance. Rapid improvements in these outcomes were seen in the anti-C5-to-iptacopan arm, reaching values comparable to the iptacopan arm. In the iptacopan and anti-C5-to-iptacopan arms, mean Hb at Wk 48 was 12.2 and 12.1 g/dL (SD 1.6 and 1.4; includes post-transfusion data), and 91.9% of pts (Wks 2–48) and 94.1% (Wks 26–48) achieved transfusion avoidance, respectively. The adjusted mean change from baseline (BL) to Wk 48 in Hb, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue score and absolute reticulocyte count was  $+3.35$  g/dL,  $+9.80$  and  $-106.26 \times 109/L$  in the iptacopan arm and  $+3.36$  g/dL,  $+10.96$  and  $-107.95 \times 109/L$  in the anti-C5-to-iptacopan arm, respectively. In both arms, mean lactate dehydrogenase at Wk 48 was consistent with BL. In the iptacopan arm, the increase from BL to Wk 24 in total PNH RBC (type II and type III) clone size was sustained to Wk 48 (Wk 48 mean 90.9%; mean change from BL 26.2%), as was a reduction in C3 fragment deposition on PNH RBCs (Wk 48 mean 1.97%; mean change from BL  $-16.1\%$ ; **Figure**). In the anti-C5-to-iptacopan arm, PNH RBC clone size increased (Wk 48 mean 90.1%; mean change from Wk 24 to 48 30.3%) and C3 fragment deposition reduced (Wk 48 mean 0.12%;

mean change from Wk 24 to 48 -16.9%) rapidly after switching treatment.

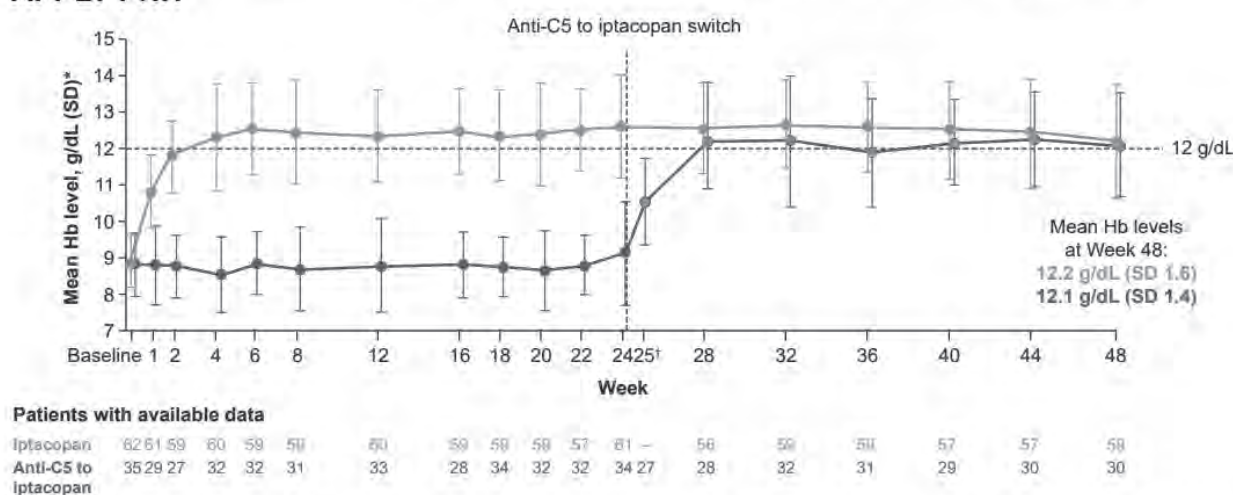
6/62 pts in the iptacopan arm had clinical breakthrough hemolysis (BTH; all mild or moderate) during 48 wks of therapy; in the anti-C5-to-iptacopan arm, clinical BTH occurred in 6/35 pts during 24 wks of anti-C5 and in one additional pt after switching to iptacopan. No BTH led to iptacopan discontinuation. Three iptacopan treated pts had major adverse vascular events; none were considered treatment related. There were no deaths or treatment discontinuations due to treatment-emergent adverse events (TEAEs) with iptacopan. No serious hemolysis TEAEs or serious infections caused by *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* or *H. influenzae* occurred with iptacopan.

### Summary/Conclusion:

In APPLY-PNH, long-term iptacopan monotherapy led to durable responses and was well tolerated in anti-C5-treated PNH pts with anemia. Pts in the iptacopan arm had sustained improvements in several hematological and clinical parameters. An increase in PNH RBC clone size and decrease in C3 fragment deposition was maintained, indicating sustained control of intravascular hemolysis with resolution of extravascular hemolysis. Pts in the anti-C5-to-iptacopan arm had rapid improvements in outcomes after treatment switch. These data suggest that oral iptacopan monotherapy may be a practice-changing option for PNH pts with suboptimal response to anti-C5 therapy.

This presentation was presented at 2024EHA.

**Figure 2. Mean Hb level over time during the entire 48-week treatment period of APPLY-PNH**



\*Includes post-transfusion data; †At Week 25, Hb data were only available for one patient in the iptacopan arm (Hb level: 13.9 g/dL); this was not a scheduled visit in the protocol for the iptacopan arm but was for the anti-C5-to-iptacopan arm. The value in the iptacopan arm is not plotted on the graph as one patient cannot be representative of the whole treatment group. Hb, hemoglobin; SD, standard deviation

**Keywords:** Complement, Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), Hemolysis, Phase III

特別企画  
補体疾患シンポジウム





## PNH 総論：

### エクリズマブ、ラブリズマブが切り開いた希少疾患治療薬開発の道

西村 純一

大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科

Eculizumab and Ravulizumab pave the way for rare disease therapeutic development

Jun-ichi Nishimura

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

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) は、*Phosphatidylinositol glycan class A (PIGA)*を含む glycosylphosphatidylinositol (GPI) アンカー合成に関わる遺伝子に変異を持った造血幹細胞がクローン性に拡大した結果、補体介在性血管内容血を主徴とする造血幹細胞疾患である。すなわち PNH 型赤血球では、GPI アンカー型蛋白である CD55 や CD59 などの補体制御因子が欠損しており、感染症などで補体が活性化すると、膜侵襲複合体 (membrane attack complex, MAC) の攻撃を受けて血管内容血を来す。補体介在性血管内容血とそれに伴うヘモグロビン尿、血栓症、骨髄不全を 3 大徴候とするが、それぞれの徴候の程度と全体の臨床像は症例ごとに異なる。3 大徴候以外にも、腹痛、嚥下障害、男性機能不全などの多彩な症状を呈する。溶血により血漿中に放出された遊離ヘモグロビンが、Nitric Oxide (NO) を強力に捕縛し、NO の作用を阻害する結果、これらの症状を誘発すると理解されている。すなわち、PNH 治療の根幹は溶血をいかにコントロールするかと言うことに尽きる。

ヒト化抗 C5 単クローン抗体エクリズマブ (ソリリス®) は、ヒト C5 上のエピトープと結合し、

C5 転換酵素の作用を阻害することにより、炎症性メディエータである C5a (アナフィラトキシン) の放出を阻害する。顕著な溶血抑制効果に加え、血栓症発症リスクの軽減、溶血に伴う平滑筋攣縮関連症状 (嚥下困難、男性機能不全、肺高血圧症など) の緩和など、様々な効果が示された。QOL、生命予後も劇的に改善し、妊娠・出産も検討可能となった。エクリズマブの改良型リサイクリング抗体であるラブリズマブ (ユルトミリス®) が開発され、これまでの 2 週間の投与間隔から 8 週間に延長され、大いに利便性が向上した。

終末補体阻害剤 (エクリズマブなど) を投与すると、PNH 型赤血球膜上に C3b が蓄積し、脾臓などの網内系において血管外溶血が顕在化するため、貧血の回復が十分でない症例を認めるが、この課題を克服するには C3 より上位の近位補体因子を標的とすることが必要で、いくつかの近位補体阻害薬が開発されている。

本講演では、PNH の病態を整理し、エクリズマブ、ラブリズマブが切り開いてきた PNH 治療の軌跡を辿りながら、残された課題について考えてみたい。

## クロバリマブによる PNH 治療の新たなアプローチ

### ～皮下注可能な C5 阻害薬の登場～

櫻井 政寿

慶應義塾大学医学部 血液内科

Masatoshi Sakurai

Department of Hematology, Keio University School of Medicine

#### [はじめに]

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) は、後天的な *PIGA* 遺伝子変異を持つ造血幹細胞クローンの拡大によって引き起こされる造血幹細胞疾患である<sup>1)</sup>。PNH は C5 阻害薬の登場によって、生命予後は大きく改善した<sup>1)</sup>。現在では C5 阻害薬による治療が中等症以上の PNH の標準治療となっている<sup>1)</sup>。本邦では 2024 年 5 月に PNH に対する新たな選択肢として、4 週ごとの皮下投与を可能にした C5 阻害薬クロバリマブが登場した。

#### [方法]

クロバリマブの国際共同第Ⅲ相臨床試験は COMMODORE2 試験と COMMODORE1 試験である。

COMMODORE2 試験では、補体阻害薬未治療 PNH 患者 204 名のランダム化割付を行い、エクリズマブに対するクロバリマブの有効性や安全性を評価し<sup>2)</sup>、COMMODORE1 試験では C5 阻害薬による治療歴がある PNH 患者 89 名をランダム化割付し、エクリズマブに対するクロバリマブの安全性等を評価した<sup>3)</sup>。

#### [結果]

COMMODORE2 試験では、主要評価項目①溶血コ

ントロールを達成した患者の平均割合はクロバリマブ群で 79.3%、エクリズマブ群で 79.0%、オッズ比は 1.02 (95%CI: 0.57~1.82、非劣性マージン: 0.2)、②輸血回避を達成した患者の割合はクロバリマブ群で 65.7%、エクリズマブ群で 68.1%、群間差は -2.8% (95%CI: -15.67~11.14、非劣性マージン: -20%)であり、クロバリマブのエクリズマブに対する非劣性が検証された<sup>2)</sup>。

COMMODORE1 試験におけるクロバリマブの安全性プロファイルは、COMMODORE2 試験で認められた安全性プロファイルと概ね同様であったが、15.9%の患者に免疫複合体反応が認められた<sup>3)</sup>。

#### [考察]

本邦において、2010 年にエクリズマブ、2019 年にラブリズマブが承認され、PNH 患者の生命予後は大きく改善し<sup>1)</sup> 利便性も向上してきた。ただし、PNH の根治治療は現在も造血幹細胞移植のみであり、多くの患者は生涯にわたる治療が必要である。

昨今、クロバリマブ含め、PNH 領域では様々な治療薬が承認を受け、治療の選択肢が広がりを見せている。今回 C5 阻害薬に新たにクロバリマブが加わることで、今までになかった 4 週間に 1 回の皮下投与\*という治療選択肢が生まれた。PNH 患者は現在も診療に関わる時間や通院など様々な治療負担を抱え

ていることが報告されており<sup>4)</sup>、今後は生命予後の改善だけでなく、患者ひとりひとりの日常生活やライフステージのニーズを満たすことに重点が置かれていく必要があると考えられる。

＊ピアスカイ®の承認された「用法及び用量」は「通常、クロバリマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1日目に1回1,000又は1,500mgを点滴静注し、2、8、15及び22日目に1回340mg、29日目以降は4週ごとに1回680又は1,020mgを皮下投与する。」です。

#### 〔結果〕

C5 阻害薬の登場により PNH 患者の生命予後は大きく改善した<sup>1)</sup>が、現在においても PNH 患者は診療に関わる時間や通院など様々な治療負担を抱えていることが顕在化されている<sup>4)</sup>。クロバリマブは二つの国際共同第Ⅲ相臨床試験の結果<sup>2,3)</sup>をもとに本邦で承認された初めての皮下投与可能な C5 阻害薬

である。PNH は生涯にわたる治療が必要な疾患であることを考慮すると、皮下注射の選択肢は PNH 患者における治療負担軽減の一助となる可能性がある。

#### 〔結論〕

クロバリマブはエクリズマブに対し非劣性が検証された、初めての皮下投与可能な C5 阻害薬である。本薬の登場により、PNH 患者ひとりひとりの希望に寄り添った治療提案が期待される。

#### 〔文献〕

- 1) 発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド 令和4年度改訂版
- 2) Röth A. et al. *Am J Hematol* (2024)
- 3) Scheinberg P. et al. *Am J Hematol* (2024)
- 4) Ueda Y. et al. EHA2024 PB2660

## PNHの新たな治療戦略－C3阻害薬の意義－

鈴木 隆浩

北里大学 医学部 血液内科学

New Treatment Strategies for PNH - The Significance of C3 Inhibitors

Takahiro Suzuki

Hematology, Kitasato University

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）は、*PIGA*を含むGPIアンカー合成に関わる遺伝子に変異を持った造血幹細胞がクローン性に拡大した結果、補体介在性血管内溶血を主徴とする造血幹細胞疾患である。

ヒト化抗C5モノクローナル抗体であるeculizumabの登場により、溶血抑制効果とそれに伴う諸症状の緩和、血栓予防効果などを認め、PNH患者のQOLは劇的に改善した。続いてリサイクリング抗体（ravulizumab, crovalimab）の技術により、投与期間が著しく延長し、利便性も改善したものの、血管外溶血による貧血改善不良が、一部の患者では大きな課題となっている。

課題克服に向けて、近位補体阻害薬（C3阻害薬、D因子阻害薬、B因子阻害薬）が登場したが、今回のセミナーではC3阻害薬pegcetacoplanを中心に解説する。

## PNH に対するダニコパンと C5 阻害薬の combination therapy

植田 康敬<sup>1)</sup><sup>1)</sup>大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

The combination therapy of C5 inhibitors and danicopan for PNH.

Yasutaka Ueda<sup>1)</sup><sup>1)</sup> Department of Hematology and Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine

## [はじめに]

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) に対して C5 阻害薬は血管内溶血を有効に阻害し、血栓症リスクを低下するとともに、予後をも改善することが報告されている。一方貧血の改善が不十分で、輸血依存が残存する患者も存在し、その原因の一つとして血管外溶血 (EVH) の顕在化が考えられている<sup>1)</sup>。ダニコパンは経口の D 因子阻害薬で、エクリズマブ投与にもかかわらず輸血依存の PNH 患者 12 名に対してダニコパンを併用する第 2 相試験がおこなわれ、血管内・外溶血を改善したと報告された<sup>2)</sup>。ダニコパンの有効性、安全性を評価するための第 3 相試験 (ALPHA 試験) が行われた<sup>3), 4)</sup>。

## [方法]

C5 阻害薬 (エクリズマブまたはラブリズマブ) を 6 ヶ月以上投与中で、臨床的に EVH を認める (ヘモグロビン:Hb $\leq$ 9.5g/dL, 網状赤血球数 $\geq$ 12 万/ $\mu$ l) 18 歳以上の PNH 患者を対象に、2:1 でダニコパン、またはプラセボが C5 阻害薬に加えて 12 週間投与され、ダニコパンの有効性と安全性が評価された。12 週時点でプラセボ群はダニコパン投与に切り替えられ、さらに 12 週間評価され、その後何れの群も 1 年間 (最長 2 年) の長期延長試験が行われた。ダニコパンは 150mg を 1 日 3 回投与され、臨床的効果により 1 回 200mg 投与まで増量された。主要評

価項目は 12 週時点での Hb のベースラインからの変化量で、その他副次評価項目として、24 週までで輸血無しで Hb が 2g/dL 以上上昇した患者の割合と輸血回避した患者の割合、また 12 週と 24 週時の網状赤血球、血清 LDH 値、PNH 型赤血球上の C3 沈着量のベースラインからの変化などが設定された。安全性について治療に関連した有害事象 (TEAE) などが含まれた。

## [結果]

2022 年 9 月 20 日時点で 86 名の患者がランダム化され、60 名が 24 週の評価期間を完了した (ダニコパン群 40 名、プラセボ群 20 名)。ベースラインでの患者背景は両群で同様であった。24 週時点でダニコパンーダニコパン群 (Dan-Dan) では Hb 値が維持され、プラセボーダニコパン群 (Pbo-Dan) では Hb 値が改善し、維持された。12 週時点の Hb 値 (最小二乗平均値) は Dan-Dan 群で 2.94 (標準誤差 0.21)g/dL、Pbo-Dan 群で 0.50 (0.31)g/dL、輸血無しで Hb $\geq$ 2g/dL となった患者の割合は、Dan-Dan 群で 59.5%(12 週)、46.3%(24 週)、Pbo-Dan 群で 0%(12 週)、35.0%(24 週)であった。輸血回避率は Dan-Dan 群で 83.3%(12 週)、78.0%(24 週)、Pbo-Dan 群で 0%(12 週)、90%(24 週)であった。血清 LDH の中央値は 12 週から 24 週にかけて維持され、両群で正常値に近い値 (正常上限値の 1.5 倍未満) であ

った。Dan を投与された計 80 名の安全性が評価され、ダニコパンの投与量が 200mg に増量された患者は Dan-Dan 群で 41/57(71.9%)、Pbo-Dan 群で 12/23(60.9%)であった。死亡例は無く、髄膜炎菌感染症や溶血による試験中止は無かった。ダニコパン投与後の 90%(72/80; 464 イベント)の患者で 1 件以上の TEAE が報告され、Dan に関連した重大な有害事象が 2 名で（消化器障害/ビリルビン値上昇、頭痛）報告された。4 名におきた 6 件の有害事象のため試験薬が中止された。Breakthrough hemolysis (BTH)は治験責任医師の判断で 4 件報告され、LDH 値が正常上限の 2 倍を超えたものは 1 件のみであった(2.2 倍)。この BTH は COVID-19 によるもので、補体活性化によるものと考えられ、試験薬の継続で軽快した。

#### 〔考察〕

ダニコパンはエクリズマブ、またはラブリズマブとの併用で有意に Hb 値、網状赤血球数を改善し、血管内・外溶血を改善することで輸血の必要性を改善した。ダニコパンは良好な安全性を示し、死亡例、髄膜炎菌感染、溶血による試験中止を認めなかった。補体阻害薬の違いによる溶血発作の危険性の違いについて論じられているが<sup>5)</sup>、近位補外阻害薬と終末

補体阻害薬の併用であるダニコパン併用療法は、臨床試験においても血清 LDH 値の高度の上昇を示しておらず、溶血による臓器障害のリスクが高い患者において有効な選択肢となりうると考えられる。

#### 〔結論〕

ダニコパンと C5 阻害薬の combination therapy は、血管外溶血を示す C5 阻害薬治療中の PNH 患者に対して貧血を改善し、比較的安全で、高度な血清 LDH 値を示す BTH のリスクが低い可能性が示唆された。

#### 〔文献〕

- 1) Risitano et al. *Blood* 113(117):4094-100 (2009)
- 2) Kulasekararaj et al. *Blood* 138(20): 1928-38(2021)..
- 3) Lee et al., *Lancet Haematol* 10(12): e955-e65 (2023)
- 4) Kulasekararaj et al. *Blood* 142(Supplement 1): 576- (2023)
- 5) Notaro and Luzzatto *N Engl J Med* 387(2):160-166, 2022

「チクッとせずに血管内も血管外も抑えます：

## 経口近位補体阻害薬イプタコパン単独による PNH 治療」

北脇 年雄

京都大学医学部附属病院 血液内科

"Suppression of Both Intravascular and Extravascular Hemolysis Without the Prick:  
Oral Proximal Complement Inhibitor Iptacopan Monotherapy for the Treatment of PNH"

Toshio Kitawaki

Department of Hematology, Kyoto University Hospital

### [はじめに]

血管内容血を抑制する補体 C5 阻害剤の登場により、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) の予後は大きく改善した。しかし、一部の患者では補体 C5 阻害剤治療下で血管外溶血を原因とする貧血が持続し、生活の質 (QOL) が低下することや、注射薬でしか治療できないことが課題として残されていた。こうした中で開発された経口薬のイプタコパン (ファビハルタ®) は、近位補体経路の活性化に関与する B 因子を阻害し、経口単剤治療で血管外溶血も血管内容血も抑制できることから注目されている。本発表では、APPLY-PNH 試験 (C12302 試験) の結果を中心に、イプタコパンにより期待される PNH 治療の展開について紹介する。

### [方法]

APPLY-PNH 試験 (C12302 試験) は、補体 C5 阻害剤投与下で貧血 (ヘモグロビン (Hb) <10 g/dL) を有する PNH 患者 (日本人を含む) を対象に、補体 C5 阻害剤に対するイプタコパンの優越性を検証した国際共同第 III 相試験である<sup>1)</sup>。患者は、補体 C5 阻害剤の種類 (eculizumab 又は ravulizumab) 及び 6 週間以内の赤血球輸血

の有無で層別化され、イプタコパン群又は補体 C5 阻害剤継続群に無作為割付された。主要評価項目として、ベースラインからの Hb 値 2 g/dL 以上の上昇及び Hb 値 12 g/dL 以上の達成の 2 項目が評価され、副次的評価項目として、輸血回避や FACIT-Fatigue スコアを含む 7 項目が評価された。

### [結果]

主要評価項目の両項目において、イプタコパンは補体 C5 阻害剤に対して優越性を示した。また、副次的評価項目である輸血回避や FACIT-Fatigue スコアについてもイプタコパンの優越性が認められた。

### [考察]

昨年以降、PNH に対する新規薬剤が次々に保険承認され、PNH の治療は一気に選択肢が増えた。近位補体阻害剤は、血管外溶血と血管内容血の前者又は両者を抑制し、補体 C5 阻害剤治療における課題であった貧血の持続やそれに伴う QOL の低下を改善させることができる薬剤である。なかでも経口補体 B 因子阻害剤イプタコパンは、単剤で血管外溶血と血管内容血の両者を抑



制し、経口剤のみの治療で、補体 C5 阻害剤を上回る貧血及び QOL の改善効果を示す。また、それに加えて注射薬の投与も不要になることから、注射薬の投与に伴う患者及び医療者の負担（注射時の疼痛、ベッド上での拘束、注射施行の手間など）が無くなり、患者 QOL のさらなる向上や医療の効率化がもたらされることが期待される。

〔結論〕

イプタコパン（ファビハルタ®）は経口剤のみによる PNH 治療を世界で初めて可能にした画期的な薬剤である。イプタコパンにより PNH 治療の新たな地平が拓かれることが期待される。

〔文献〕

- 1) R. Latour. et al. N Engl J Med. 2024 Mar 14;390(11):994-1008

## 寒冷凝集素症：最新の診断と治療

～CAD の多彩な症状と抗 C1s 抗体スチムリマブ～

和田 秀穂

川崎医科大学 血液内科学

Cold agglutinin disease: modern diagnosis, classification, and treatment.

Hideho Wada

Department of Hematology, Kawasaki Medical School

### [はじめに]

寒冷凝集素症 (cold agglutinin disease : CAD) は、主に IgM 自己抗体である寒冷凝集素 (cold agglutinin : CA) により媒介される冷式の自己免疫性溶血性貧血である。CAD には原発性 (慢性特発性) CAD と続発性 CAD があり、原発性 CAD を CAD、続発性 CAD は寒冷凝集素症候群 (cold agglutinin syndrome : CAS) としている<sup>1)</sup>。近年、多くの原発性 CAD 患者では従来のリンパ腫とは異なるクローン性の B 細胞増殖が存在することが明らかとなり、WHO 分類第 5 版において単クローン性免疫グロブリン血症の一種として分類された。

### [病態]

CA はほとんどが IgM 抗体 (しばしば六量体) であり、低温 (29°C 前後) を示す体の末端部で活性化し、赤血球上の I/i 型表面抗原に結合して赤血球凝集を引き起こす<sup>2)</sup>。この寒冷曝露下での赤血球凝集によって、肢端チアノーゼや Raynaud 症状などの末梢循環障害に伴う症状が出現する。体の末端部で赤血球に結合し補体を活性化させた CA は、体幹部に戻ると赤血球から離れるが、補体古典経路の活性化 (C1q→C1r→C1s→C4→C2→C3) は持続し、赤血球に結合した C3b を介する肝臓での血管外溶血が中心の慢性溶血性貧血を引き起こす<sup>3)</sup>。さらにアナフィラトキシン活性を有する C3a や C5a によって

炎症性サイトカインが産生され疲労を生じることになる。また、補体系と凝固系、炎症系とのクロストークによる血栓塞栓症の発症が高いことが知られている。

### [治療]

治療管理では、保温が最も基本的である。溶血性貧血に対しては C1s を標的とした遺伝子組換えヒト化 IgG4 モノクローナル抗体 (sutimlimab : 保険適用) がある<sup>3)</sup>。また、CA を生成する B 細胞を標的とした治療には rituximab+bendamustine 併用 (適用外使用) などがある。Sutimlimab については、国際共同第Ⅲ相試験 Cardinal Study Part A+B により長期にわたる安全性及び忍容性が確認された<sup>4)</sup>。

### [まとめ]

CAD 臨床の進歩には、クローン性 B 細胞増殖の証明、CAD と CAS の鑑別、効果的な B 細胞を標的とした治療法の確立、新規補体指向性治療法である sutimlimab の登場が大きく寄与してきた。

### [文献]

- 1) Jäger U, et al. *Blood Rev.* 41: 100648 (2020)
- 2) Berentsen S. *Semin Hematol.* 55: 141 (2018)
- 3) Röth A, et al. *N Engl J Med.* 384: 1323 (2021).
- 4) Röth A, et al. *Am J Hematol.* 98: 1246 (2023)

希少疾患（PNH）におけるグローバルな支援体制

西村 純一

JPSG（日本 PNH 研究会）

村上 早代子

PNH 倶楽部

Antonio Risitano (Web)

IPIG（International PNH Interest Group）

Jeffery Szer

PNH Global Registry

Lucio Luzzatto

Worldwide Drug Deliver Project

## aHUS 診断ガイド 2023 と抗 C5 抗体薬の使い方

松本 雅則

奈良県立医科大学 血液内科・輸血部

### aHUS Diagnostic Guidelines 2023 and anti-C5 antibody drugs

Masanori Matsumoto

Department of Hematology and Blood Transfusion Medicine,  
Nara Medical University

非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）は、血栓性微血管症（TMA）に含まれる疾患である。非典型的な HUS という奇妙な名前であるが、下痢を合併する志賀毒素産生性大腸菌による HUS を典型 HUS と呼ぶのに対して、下痢を有しないことで対比されている。最近では、aHUS は補体第二経路の異常により発症するものを指すようになり、aHUS は補体介在性 TMA と病因で分類されるようになった。日本における aHUS の原因として、C3、H 因子のバリエーションや H 因子に対する抗体などが多く報告されている。

TMA では血栓性血小板減少紫斑病（TTP）も有名であるが、これは ADAMTS13 欠損 TMA と病因で分類されるようになった。後天性 TTP に対する抗 von Willebrand 因子抗体カプラシマブや先天性 TTP に対する遺伝子組換え ADAMTS13 製剤が日本でも使用できるようになり、病因に基づいた診断による特異的な治療が可能となっている。

aHUS の治療としては、現在も血漿交換を中心とした血漿療法が、第一選択として推奨されている。血漿交換の効果が十分ではない場合や再発が認められる場合には、抗 C5 抗体薬の使用を考慮する。また、小児や血漿に対するアレルギーなど血漿交換の実施が困難な場合は、抗 C5 抗体薬の

使用が推奨される。

本講演では、病因に基づいた TMA の鑑別診断と、昨年作成された aHUS 診療ガイド 2023 を踏まえた aHUS に対する血漿療法などの治療、抗 C5 抗体薬（エクリズマブ、ラブリズマブ）の使用に関する注意点について概説する。

## 神経・筋疾患における補体標的治療

渡邊 充<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 九州大学病院脳神経内科

Complement-targeting treatment in neuro-muscular diseases.

Mitsuru Watanabe<sup>1</sup>

<sup>1)</sup> Neurology, Kyushu University Hospital

神経・筋疾患のうち、補体を標的とした治療が可能となったのは、抗アセチルコリン受容体 (acetylcholine receptor: AChR) 抗体陽性の全身型重症筋無力症 (generalized myasthenia gravis: gMG) に対し、2017年に抗 C5 モノクローナル抗体製剤であるエクリズマブが適応を取得したのが最初である。その後、gMG に対しては同じく抗 C5 モノクローナル抗体製剤であるラブリズマブ、C5 に結合する大環状ペプチドのジルコプランが使用可能となっている。MG は神経筋接合部のシナプス後膜上の標的抗原に対する自己抗体の作用により、神経筋接合部の刺激伝達が障害されて易疲労性を伴う筋力低下を生じる疾患である。gMG の 80-85% は、IgG1 サブクラスが主体の抗 AChR 抗体が陽性である。本抗体は神経筋接合部のシナプス後膜上の AChR に結合し、アセチルコリンの結合阻害、AChR の内在化・分解の促進、補体の活性化の 3 つの機序で病原性を有すると考えられている。現在使用可能な補体標的薬はいずれも C5 の開裂を阻害することで、膜侵襲複合体 (membrane attack complex: MAC) の形成を抑制し、MAC を介した運動終盤の破壊を抑制し、治療効果を発揮する。臨床試験において、臨床症状や日常生活動作の改善が示されている。さらに既存

の治療で難治とされていた患者における有効性が示されるとともに、グルココルチコイド薬の減量効果も示されており、今後の新たな治療選択肢として期待されている。

一方、抗アクアポリン 4 (aquaporin 4: AQP4) 抗体陽性の視神経脊髄炎スペクトラム障害 (neuromyelitis optica spectrum disorder: NMOSD) に対しては、2019 年にエクリズマブが適応を取得し、現在ラブリズマブも使用可能となっている。NMOSD は視神経炎や脊髄炎を中核とし、多様な臨床像を呈する、抗 AQP4 抗体が関与する中枢神経系の自己免疫疾患である。Attack に伴う障害が強く後遺症も残しやすいことから、再発予防が重要である。抗 AQP4 抗体も IgG1 サブクラスが主体で、補体を活性化させる作用がある。エクリズマブ、ラブリズマブいずれも上述の通り C5 の開裂を阻害し、C5a を介した好中球や好酸球などの炎症細胞の組織集族を抑制するとともに、MAC 形成を抑制し組織破壊を防ぐと考えられている。いずれの薬剤も高い再発予防効果が示されており、グルココルチコイド薬に依存しない再発予防治療が可能になりつつある。

本講演では、gMG や NMOSD の概説をするとともに、各疾患における補体標的治療の有効性と位置づけについて述べる。

## 補体疾患としての ANCA 関連血管炎の病態と C5a 受容体拮抗薬の有効性

日和 良介<sup>1)</sup><sup>1)</sup> 京都大学医学部附属病院 免疫・膠原病内科The pathogenesis of ANCA-associated vasculitis as a complement-mediated disorder  
and the therapeutic potential of a C5a antagonistRyosuke Hiwa<sup>1)</sup><sup>1)</sup> Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Kyoto University Hospital

ANCA 関連血管炎 (AAV) は、主に小型の動脈が侵される、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) が含まれるが、本講演では MPA と GPA を対象とする。

AAV では、自己抗体である抗好中球細胞質抗体 (ANCA) が病態に関与していることが示されてきた<sup>1)</sup>。しかし、ANCA の抗原は細胞質内に存在するため、定常状態では ANCA が結合することはできない。好中球がプライミングされて MPO などの抗原が細胞表面に移動して初めて、ANCA による好中球の活性化が起こる。

このプライミングに、補体 C5a が関与していることが明らかになった<sup>2), 3)</sup>。MPO-ANCA を移入することで糸球体腎炎を起こすマウスモデルで、C5a 受容体ノックアウトマウスでは糸球体腎炎が起こらなかったことから<sup>2)</sup>、C5a が AAV の病態にキーとなる因子であることが判明した。

ループス腎炎と異なり、腎糸球体に補体や IgG の沈着がないことから、AAV に伴う腎炎は pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎と称されてきたが、補体疾患としての側面を有することが再認識されている。

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<sup>4)</sup>。

MPA と GPA の寛解導入療法として、免疫抑制薬 (リツキシマブもしくはシクロホスファミド) と併用した場合に、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。この結果を基に、欧州および日本のガイドラインにアバコパンの使用について記載されるようになった<sup>5), 6)</sup>。

以上のように、AAV の病態には補体、特に 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。

[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) David RW Jayne, et al. *N Engl J Med.* 384(7):599-609 (2021)
- 5) Hellmich B, et al. *Ann Rheum Dis.* 83(1):30-47. (2024)
- 6) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業、針谷 正祥ら編. ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2023, 診断と治療社 (2023)

## C1インヒビターの接触系/補体系/凝固系/線溶系における役割と HAE 発症における補充の意義

宮田 敏行<sup>1) 2)</sup>

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

Role of C1 inhibitor in contact activation/complement/coagulation/fibrinolysis and  
implications of its supplementation in the pathogenesis of HAE.

Toshiyuki Miyata<sup>1) 2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center,

<sup>2)</sup> 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を特異的に阻害するセリンプロテアーゼインヒビター (セルピン) である。

C1-INH は複数の標的酵素を有する。血液凝固反応では、セリンプロテアーゼ前駆体 FXII が負電荷を帯びた表面 (例えば RNA やポリリン酸) に接触するとコンフォメーション変化を起こし自己活性化する。この際に生じた僅かな活性型 FXII (FXIIa) が血漿プレカリクレイン (Prekallikrein, PK) を活性化する。こうして生じた活性型血漿カリクレイン (PKa) は前駆体 FXII を活性化する。これを接触系の活性化とよぶ。FXIIa は凝固 XI 因子を活性化し、これがトロンビンの形成につながる (凝固系)。一方、PKa は高分子キニノーゲンを切断し生理活性ペプチドであるブラジキニンを作り出す (カリクレイン-キニン系)。C1-INH は接触系と凝固系に関わる FXIIa, FXIa, PKa の活性を阻害し、ブラジキニンの産生を抑制する。

補体は 3 つの経路 (古典経路、レクチン経路、第二経路) で活性化される。C1-INH は古典経路の C1qr2s2 複合体のプロテアーゼ C1r と C1s、およびレクチン経路のプロテアーゼ Mannose-binding lectin (MBL)-associated serine protease (MASP) 1

と MASP2 を阻害する。C1-INH が結合した C1r と C1s は C1q から遊離する。線溶系は組織プラスミノーゲン活性化因子 (tPA) によりプラスミノーゲンがプラスミンに活性化されフィブリンを分解する反応である。C1-INH はプラスミンと tPA を阻害する。

C1-INH 欠乏症患者は常染色体顕性遺伝 (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。C1-INH 活性が 5% から 30% に低下すると HAE を発症する。C1-INH 欠乏症患者では補体活性化が亢進し 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、分泌細胞で Dominant negative 効果を示す C1-INH バリエントが報告されている。最近、C1-INH 欠乏症は静脈血栓塞栓症のリスクになると報告された。

C1-INH は広範囲に接触系・補体系・凝固系・線溶系に関わっている。遺伝的要因により C1-INH が不足もしくは欠乏して HAE を発症する患者さんにとって、C1-INH の補充療法は有用である。

[文献]

Miyata T, Horiuchi T. *Allergol Int.* 72: 375 (2023).



## HAE 治療の根底を支える『オンデマンド治療』～今こそ原点回帰～

本田 大介

千葉大学医学部附属病院 腎臓内科

"On-demand treatment" that underpins HAE therapeutics - Now is the time to go back to the basics.

Daisuke Honda

Department of Nephrology, Chiba University Hospital

### [要旨]

遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema : HAE) は、ブラジキニンをメディエーターとして急性発作をきたすため、アレルギー疾患に有効とされる抗ヒスタミン薬、ステロイド、アドレナリンなどは無効である。一方、HAE の病態に即した特異的かつ効果的な薬剤が次々と開発され、致死率や QOL の改善に大きく貢献している。

HAE 急性発作が発症した際には、発作に伴う身体的・精神的・経済的・社会的負荷を負い、患者のみならず介護者にも影響を与えることが多く、両者の QOL 低下をもたらす。そのため、当初の HAE の治療目標は、急性発作時の救命や症状の重症化予防、早期回復であり、これらを達成するためのオンデマンド治療が主体であった。さらに、よりこの目標を実現可能とするために、急性発作時にいかに早期に治療を行うかという課題も、自己投与可能な薬剤の登場によって克服可能となった。これにより、現在わが国の日本補体学会 HAE 診療ガイドライン<sup>1)</sup>が提唱する「すべての発作に対してオンデマンド治療を考慮し、可能な限り早急に治療する」ことは、この時代に達成可能となった。

その後、急性発作をもたらす誘因を患者が日常的に回避することによる身体的・経済的・社会的に活動制限を受け、いつ致死発作が起こるかかわ

らないことに対する恐怖や不安などの精神的負荷によって非発作時にも QOL 低下がもたらされていることが報告されるようになった。そのため、近年の HAE の治療目標は、疾患を完全にコントロールし、患者の生活を健全化することとされ、これらの疾病負荷軽減のために急性発作の発症を抑制する長期予防治療に関する議論がなされるようになった。現在、確立された長期予防薬投与に関する基準はなく、疾患活動性、利用可能な医療資源、投与方法や副作用など患者の嗜好などを総合的に勘案し、長期予防治療をすべての患者に対して個別に検討するべきである。これにより、発作出現時のみならず非発作時も含めた全疾病負荷を軽減することが可能となった。

しかし、長期予防治療薬の使用によってすべての急性発作の出現を完全に消失させることは困難であり、長期予防治療下でもブレイクスルー発作は起こり得るため、急性発作時にはいつでもオンデマンド治療を早期に行える状態を維持することは極めて重要であり、医師と患者双方で認識していなければならない。長期予防治療が普及し始め、発作発症頻度の低下を目指せるようになった今こそ原点に戻り、HAE 治療の根底を支えるオンデマンド治療によって早期治療を達成する意義を再確認する必要がある。

### [文献]

- 1) 堀内 孝彦, ほか. 補体. 60(2): 103-131 (2023).



## 経口カリクレイン阻害薬 ベロトラルスタット

木本 泰孝<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>九州大学病院免疫・膠原病・感染症内科

Berotralstat, an oral plasma kallikrein inhibitor for hereditary angioedema.

Yasutaka Kimoto<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Clinical Immunology and Rheumatology/Infectious Disease, Kyushu University  
Hospital

遺伝性血管性浮腫（HAE）は、C1 エステラーゼインヒビター（C1-INH）の欠損や機能低下などにより引き起こされる稀少疾患である。HAE は急性の血管性浮腫発作を特徴とする。浮腫の発生する部位により症状が異なるが、喉頭浮腫による窒息死が生じうるこのみならず、それ以外の部位の浮腫でも患者の QOL を著しく低下させることが大きな問題である。

ベロトラルスタット（商品名：オラデオカプセル）は、血漿カリクレインを選択的に阻害することで、HAE 患者における過剰なブラジキニン生成を抑制する。これにより、血管拡張や血管透過性亢進を防ぎ、HAE の急性発作を予防する。

本剤は、HAE の発作予防薬としては、初めての経口薬である。第 3 相無作為化二重盲検プラセボ対象並行群間比較試験である APeX-J 試験が本邦で施行された。対象を 12 歳以上の HAE-C1-INH 患者として計 19 例が試験薬またはプラセボが投与された。ベロトラルスタット 150mg1 日 1 回の内服を行った群ではプラセボ群と比較して優位に HAE 発作が減少した。また、試験中に重篤な有害事象は報告され

ず<sup>1)</sup>、安全性に関しても確認された。その結果、2021 年 1 月本邦での承認となった。

その後の長期投与試験の報告でも、持続的な発作抑制が得られることが確認された。それに加えて、患者 QOL 改善と高い治療満足度が報告されている。有害事象としては 1 例の薬剤関連肝酵素上昇がみられた。<sup>2)</sup>

本講演では、ベロトラルスタットの作用機序、臨床試験結果、およびわずかではあるが実臨床での使用経験についても報告するとともに、他の治療法との比較や、HAE 患者の長期的な管理における本剤の位置づけについても議論したい。経口カリクレイン阻害薬の登場により、HAE 患者の治療選択肢が拡大し、QOL 向上に寄与することが期待されている。

[文献]

- 1) Ohsawa I, et al. Allergy. 76: 1789 (2021)
- 2) Honda D, et al. World Allergy Organ J. 17:100882 (2024)

## 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、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、賞金と副賞（10万円：複数の場合は折半）を賞与します。奮ってご応募ください。

### 日本補体学会優秀賞候補者募集要項

**応募締切：**日本補体学会学術集会の抄録締め切り日を、優秀賞候補者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ない、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若手奨励賞候補者募集のお知らせ

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名を若手奨励賞として選考し、顕彰します。若手奨励賞受賞者には、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。

## 日本補体学会若手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、若手奨励賞候補者募集の締め切りとします。

**選考対象者：**以下の項目に該当するもの

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

**推薦要項：**以下の1～3を電子媒体にて事務局に送付してください

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

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

一般社団法人 日本補体学会会長  
井上 徳光

## 一般社団法人日本補体学会入会のご案内

日本補体学会では随時入会を受け付けております。

日本補体学会入会申込書（日本補体学会ホームページからダウンロードできます。

<https://square.umin.ac.jp/compl/Admission/admission.html>）に必要事項をご記入の上、

一般社団法人日本補体学会事務局宛（e-mail: hotai-gakkai@umin.ac.jp）にメールをお送り下さい。折り返し年会費納入のご案内をさせていただきます。

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

### <連絡先>

一般社団法人日本補体学会事務局（事務局長：関根英治）

〒960-1295 福島市光が丘 1

公立大学法人福島県立医科大学 免疫学講座内

TEL：024-547-1148 Fax：024-548-6760

E-mail：hotai-gakkai@umin.ac.jp

### <必要事項>

- ・ ご氏名（ふりがな）、Name（ローマ字）
- ・ ご連絡先（ご所属先名前、ご住所、電話、FAX、E-メール）
- ・ 郵便等送付先ご住所（連絡先と異なる場合）
- ・ 学生の方は学年と学生証番号、指導教員の氏名と所属、学生証のコピー

# 一般社団法人日本補体学会入会申込書

日本補体学会 御中

申込日（西暦） 年 月 日

会員種別	一般 ・ 学生	学生証番号		有効期限	・ ・
		指導教員氏名・所属			

※学生証コピー又はPDFをお送り下さい。（郵送・メール・FAX 可）

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

所属機関	ふりがな	
	機関名	
	所属部署名	
	所在地	〒 都・道・府・県 市
	TEL	
	FAX	
	E-mail	
	職名	

## ●郵便物送付先……所属先と異なる場合のみご記入下さい。

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

…………… 事務局記入欄 ……………

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

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

# 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) 役員の選任及び解任
- (4) 役員の報酬等の額又はその規定
- (5) 各事業年度の決算報告
- (6) 定款の変更
- (7) 重要な財産の処分及び譲受
- (8) 解散
- (9) 合併並びに事業の全部及び事業の重要な一部の譲渡

(10) 理事会において社員総会に付議した事項

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

(開催)

第16条 定時社員総会は、毎年1回、毎事業年度終了後3か月以内に開催する。

2 臨時社員総会は、次に掲げるときに開催する。

(1) 理事から請求があったとき

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

(3) 監事から総会の目的である事項を示して請求があったとき

(招集等)

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

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

(1) 総会の日時及び場所

(2) 付議すべき事項

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

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

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

(議長)

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

(定足数)

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

(議決)

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

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

(1) 会員の除名

(2) 監事の解任

(3) 定款の変更

(4) 解散

(5) 公益目的事業を行うために不可欠な特定の財産の処分

(6) その他法令で定めた事項

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

(書面表決等)

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

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

(議決及び報告の省略)

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

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

(議事録)

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

2 議長及び出席した理事は、前項の議事録に署名又は記名押印する。

## 第4章 役員等

(役員)

第24条 学会に、次の役員をおく。

(1) 理事 3名以上

(2) 監事 1名以上

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

(選任等)

第25条 理事及び監事は、社員総会によって選任する。

2 会長及び副会長は、理事会の議決によって理事の中から定める。

3 監事は、学会の理事もしくは使用人を兼ねることができない。

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

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

(理事の職務権限)

第26条 会長は学会を代表し、その業務を執行する。

2 副会長は、会長を補佐する。

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

(監事の職務権限)

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

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

(役員の任期)

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

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

#### (解任)

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

#### (報酬等)

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

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

#### (取引の制限)

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

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

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

#### (責任の免除)

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

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

- 3 学会は、外部役員の第1項の賠償する責任について、当該外部役員が職務を行うにつき

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

## 第5章 理事会

(構成)

第33条 理事会は、すべての理事をもって構成する。

(権限)

第34条 理事会は、この定款に別に定めるもののほか、次の職務を行う。

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

(種類及び開催)

第35条 理事会は、通常理事会と臨時理事会の2種とする。

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



理事が招集したとき

(4) 監事が必要と認めて会長に招集の請求があったとき

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

(招集)

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

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

(議長)

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

(議決)

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

(議決の省略)

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

(報告の省略)

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

(議事録)

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

## 第6章 基金

(基金の抛却)

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

(基金の募集等)

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

(基金の抛却者の権利)

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

(基金の返還の手続き)

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

(代替基金の積立)

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

## 第7章 財産及び会計

(財産の構成及び管理)

第47条 学会の基本財産は、次のとおりとする。

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

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

(経費の支弁)

第48条 学会の経費は、財産をもって支弁する。

(事業年度)

第49条 学会の事業年度は、毎年7月1日に始まり翌年6月30日に終わる。

(事業計画及び収支予算)

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

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

(事業報告及び決算)

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

(1) 事業報告

(2) 事業報告の附属明細書

(3) 貸借対照表

(4) 損益計算書（正味財産増減計算書）

(5) 貸借対照表及び損益計算書（正味財産増減計算書）の附属明細書

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

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

(1) 監査報告

(2) 理事及び監事の名簿

(3) 理事及び監事の報酬等の支給の基準を記載した書類

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

(剰余金の分配の禁止)

第52条 学会は、剰余金を分配することができない。

(特別の利益の禁止)

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

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

## 第8章 定款の変更 解散及び清算

(定款の変更)

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

(解散)

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

(残余財産の帰属等)

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

## 第9章 委員会

(委員会)

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

2 委員会の委員は、正会員及び学識経験者のうちから理事会が選任する。

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

## 第 10 章 事務局

(設置等)

第 58 条 学会の事務を処理するため、事務局を設置する。

2 事務局には、事務局長及び所要の職員を置く。

3 事務局長及び重要な職員は、会長が理事会の承認を得て任免する。

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

## 第 11 条 情報公開及び個人情報の保護

(情報公開)

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

2 情報公開に関する必要な事項は、理事会の議決により別に定めるものとする。

(個人情報の保護)

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

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

## 第 12 章 附則

(委任)

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

(最初の事業年度)

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

(設立時役員)

第 63 条 学会の役員は次のとおりである。

設立時	理事	若宮	伸隆
設立時	理事	堀内	孝彦
設立時	理事	大澤	勲

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

(設立時社員の氏名及び住所)

第64条 設立時社員の氏名又は名称及び住所は、次のとおりである。

設立時社員	住所	
	氏名	若宮 伸隆
	住所	
	氏名	井上 徳光

(法令の準拠)

第65条 本定款に定めのない事項は、すべて一般法人法その他の法令に従う。

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

平成26年8月18日

設立時社員	住所	
	氏名	若宮 伸隆
	住所	
	氏名	井上 徳光

上記設立時社員の定款作成代理人 司法書士 増田正子

# 一般社団法人日本補体学会 細則

## 第1章 総則

### (目的)

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

## 第2章 会員

### (入会)

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

2 会員の資格は、細則第5条に定める会費の入金が確認された日に発効する。

### (学生会員)

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

### (名誉会員)

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

## 第3章 会費

### (会費金額)

第5条 会員の会費金額は次の通りとする。なお、会費は前納制とする。

#### 会費年額

正会員 5,000円

学生会員 3,000円

### (賛助会員会費)

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



## 第4章 役員

(構成)

第7条 本会に次の役員をおく。

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

(選挙)

第8条 役員の選出は次の規定に従って行う。

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

(理事候補者選出)

第9条 理事候補者は、以下の手続きにより選出する。

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

(会長及び副会長の選任)

第10条 会長および副会長は、以下の手続きにより選出する。

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

(監事候補者の選出)

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

## 第5章 委員会の設置

(組織)

第12条 委員会は委員長、委員をもって組織する。

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

3 委員長は理事から選出し、理事会で承認する。

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

(任期)

第13条 委員長と委員の任期は2年とする。ただし、再任を妨げない。

## 第6章 学術集会

(年次大会)

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

2 大会開催候補地及び集会長候補者の選定は理事会で行う。

3 大会の運営費にあてるため、参加費を徴収することができる。

4 名誉会員および学生・研修医の参加費は無料とする。

## 第7章 細則の変更

(改廃)

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

(補足)

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

## 第8章 附則

第17条 本細則は平成26年9月3日よりこれを実施する。

本細則は理事会で改定し、平成27年8月1日よりこれを実施する。

本細則は理事会で改定し、平成28年4月1日よりこれを実施する。

本細則は理事会で改定し、平成28年9月5日よりこれを実施する。

本細則は理事会で改定し、平成29年3月2日よりこれを実施する。

本細則は理事会で改定し、令和3年1月5日よりこれを実施する。

本細則は理事会で改定し、令和4年8月20日よりこれを実施する。

## 日本補体学会学会誌 論文投稿規定

### 1) 論文内容について

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

### 2) 投稿資格について

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

### 3) 著作権の保護について

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

### 4) 倫理的配慮とプライバシーの保護、動物実験についての配慮

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

### 5) 論文査読について

投稿された論文は、編集委員（編集委員長、日本補体学会会長、副会長、当期および次期学術集会会長、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  
2024年3月1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）
      - ・上映期間は原則として6ヶ月までとし、最長で1年まで可とする。転載許諾願の「5. 使用開始予定日」の項目に上映開始年月日及び終了日を明記すること。
    - (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。
      - ・掲載期間は原則として6ヶ月までとし、最長で1年まで可とする。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) 原著論文等の別刷の発行
      - ・本文・図表を含め、オリジナルの内容を変更しないこと。
      - ・社名のロゴ等を加える場合は、別ページに掲載すること。
    - (5) 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。6 ヶ月を超えてパワーポイント等で上映、または Web へ掲載する場合は最長 1 年間まで可とし、その際の利用料は 6 ヶ月までの利用料（税別）に 1.5 を乗ずる。

(d) 別刷の発行の許諾は、10 ページまでは 1 部につき 100 円（税別）とし、それを超えるページ数の発行は 1 ページにつき 10 円（税別）を加算とする。

また、別ページに社名のロゴ等を加える場合の使用料は、1,000 部までは以下の金額（税別）とし、それを超える部数の発行は、1,000 部毎につき以下の金額（税別）を加算とする。

A4 全面 : 100,000 円

A4 半面 : 80,000 円

A4 1/4 面 : 60,000 円

\*学会に別冊の印刷を委託する場合には、印刷および輸送に係る経費を別途加算する。

(e) 転載許諾料は請求書送付後 1 ヶ月以内に指定の口座に振り込むこととする。

#### 4. 転載申請方法

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

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

#### 著者が再利用する場合

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

※ただし、営利目的または組織的な利用は認められていません。

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

① 個人的な使用または著者自身の授業での使用のために、著者の論文のコピー（紙または電子）を作成すること。

② 論文のコピーを作成し、個人的な使用の目的で配布すること（電子メールによる配信も含む）。

③ ミーティングあるいはカンファレンスで論文を紹介し、コピーを出席者に配布すること。

④ 著者の雇用主が、論文の全部または一部を社内または学内の研修などで使用すること。

⑤ 論文に記載されている特許、商標登録、工程または手順に対する権利を保持すること。

⑥ 論文の全部または一部を使用して他の派生的な著作物を作成すること（論文を書籍の長さに拡張することを含む）。各著作物には、出典として、オリジナルの論文が「補体」に掲載されたことを記載する必要があります。

⑦ 著者個人や著者が属する機関などの Web ページなどに掲載すること\*。

\*「機関リポジトリへの登録について」参照

---

## 機関リポジトリへの登録について

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



1. 下記 Web ページに限り、公開を認める。
  - ①著者個人の Web ページ
  - ②著者が属する機関等の Web ページ（機関リポジトリも含む）
  - ③研究資金助成機関の Web ページ但し、③の研究資金助成機関の公開については、出版後 12 ヶ月経過後を条件とする。
2. インターネット上で公開する場合の形態
  - ①著者が作成したバージョンの（最終）原稿であれば認める。
  - ②雑誌・Online Journal 掲載用に出版社が作成した原稿の使用は認めない。
3. インターネット上で公開する場合の条件について
  - 「補体」掲載論文
    - ① 事前に下記日本補体学会事務局および水野正司 編集委員長に連絡をし、会長の許諾を得ること。  
日本補体学会事務局：hotai-gakkai@umin.ac.jp  
「補体」水野正司 編集委員長：mmizu@med.nagoya-u.ac.jp
    - ② 論文とともに、掲載されていた雑誌の情報を表示する（出典表示）  
且つ、下記、電子ジャーナルのサイトへのリンクを表示する。  
<http://square.umin.ac.jp/compl/activity/>

令和 年 月 日

一般社団法人 日本補体学会 御中

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

### 転載許諾願

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

1. 転載許諾を希望する誌名および該当箇所

誌名（掲載年・巻号も明記）：

筆頭著者名：

（該当頁，図表： ）

（図表の場合は，図表番号を明記すること）

2. 転載先媒体等

☐利用形態（書籍名、パンフレット、CD-R、ウェブサイト等）

（ ）

※配布物の場合は配布部数を明記： 部

3. 利用者名

4. 利用目的

5. 使用開始予定日

（※ウェブサイト掲載の場合、掲載開始年月日及び終了日を明記）

以 上

### 転載許諾書

上記申請につきまして、転載を許可いたします。

なお、下記の条件に必ず従ってください。

- 筆頭著者に必ず確認すること。
- 引用元の出典を明確に記載すること。

令和 年 月 日  
一般社団法人 日本補体学会  
会長 井上 徳光 印

## 補体学会賛助会員

(五十音順)

旭化成ファーマ株式会社  
アレクシオンファーマ合同会社  
Rx Healthcare  
KalVista Pharmaceuticals, Inc.  
サノフィ株式会社  
CSL Behring 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  
中外製薬株式会社  
鳥居薬品株式会社  
株式会社日本臨牀社  
ノバルティス ファーマ株式会社

## 一般社団法人日本補体学会役員

会 長	井上 徳光
副 会 長	堀内 孝彦
	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
	堀内 孝彦
	水野 正司
	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	西村 純一
次期集会長	今井 優樹

## ・・・編集後記・・・

今回は3日目の9月15日(日)に、特別企画として「補体疾患シンポジウム」を企画致しましたが、実現にあたり多くの企業様に賛同をいただくとともに、ご支援を頂戴し、ようやく現実のものとなりました。ここに改めまして、感謝申し上げます。また、3日間開催となったこともあり、予算確保の面から少し大口のグラントを申請しておりましたが、直前まで承認が降りずに、さまざまな企画の最終決定が出来ぬまま日々が過ぎていく状況となっておりました。幸い土壇場で採択となり、バタバタではありますが、計画を実行に移すことが可能となりました。このような状況ですので、至らぬ点多々あるやもしれませんが、何卒寛容なご視点から一層のご支援賜りますれば幸甚です。

学術集会の準備にあたりましては、会長の井上徳光先生、理事の村上良子先生、堀内孝彦先生、またメセナの横山将司様、牛島由香里様、SKの木村真司様、アムスタイルの原田芳洋様には多大なご尽力を賜り、ようやくここまで辿り着きました。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。ご参加いただく皆様にご満足いただける有意義な学術集会となることを祈念致します。

(文責 西村 純一)

---

### 補体 第61巻 第1号 (2024)

---

2024年8月28日 発行

編集長 西村 純一

発行者 井上 徳光

発行所 一般社団法人日本補体学会

〒960-1295 福島市光が丘1

公立大学法人福島県立医科大学 免疫学講座内

一般社団法人日本補体学会事務局

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

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

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

## 協賛企業・団体一覧

第 60 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・団体に深く御礼申し上げます。

第 60 回日本補体学会学術集会  
集会長 西村純一

### <ランチョンセミナー>

サノフィ株式会社

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

### <イブニングセミナー>

アレクシオンファーマ合同会社

ノバルティス ファーマ株式会社

### <補体疾患シンポジウム>

旭化成ファーマ株式会社

キッセイ薬品工業株式会社

サノフィ株式会社

CSL ベーリング株式会社

武田薬品工業株式会社

中外製薬株式会社

ノバルティス ファーマ株式会社

バイオクリスト・ジャパン株式会社

### <広告>

旭化成ファーマ株式会社

バイオクリスト・ジャパン株式会社

### <展示>

DENIS ファーマ株式会社

PNH 研究会／PNH 倶楽部

### <寄附>

アレクシオンファーマ合同会社

川崎医科大学 同窓会

2024 年 8 月 20 日現在





●  
we bring  
**something rare**  
to rare diseases

At Sobi, we're dedicated to transforming the lives of people with rare diseases. This is why we specialise in rare diseases, in developing ground-breaking treatments, and in strong partnerships with patients and other stakeholders.

[sobi.com](https://www.sobi.com)



Sobi and Rare Strength are trademarks of Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). © 2022 Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) – All rights reserved  
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) SE-112 76 Stockholm, Sweden +46(0)8 697 20 00  
Swedish Orphan Biovitrum Japan (Sobi Japan) <https://www.sobi.com/japan/ja>  
Date of preparation: May 2024. SOB190-001-2405作成. PP-23448



遺伝性血管性浮腫発作抑制用 血漿カリクレイン阻害剤

処方箋医薬品<sup>注)</sup>



# オラデオカプセル150mg

ORLADEYO Capsules 150mg

[薬価基準収載]

ベロトラルスタット塩酸塩カプセル

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

「効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む注意事項等情報」等は、電子化された製品添付文書をご参照ください。

製造販売

株式会社 オーフアンパシフィック

〒105-0023 東京都港区芝浦1-1-1



販売提携

鳥居薬品株式会社

東京都中央区日本橋本町3-4-1

提携

bio<sup>cryst</sup> バイオクリスト・ジャパン株式会社

東京都中央区京橋2-2-1 京橋エドグラン26階

— 文献請求先及び問い合わせ先 —

バイオクリスト・ジャパン株式会社

〒104-0031 東京都中央区京橋2-2-1

京橋エドグラン26階 TEL 03-4216-8260

2024年3月作成





補体(C3)阻害剤

薬価基準収載

**エムパベリ<sup>®</sup>**皮下注1080mg

ペグセタコプラン皮下注製剤

劇薬、処方箋医薬品※

EMPAVELI<sup>®</sup> for Subcutaneous Injection 1080mg

※注意-医師等の処方箋により使用すること

効能又は効果、用法及び用量、警告・禁忌を含む注意事項等情報等については電子添文をご参照ください。

発売元（文献請求先及び問い合わせ先）

**旭化成ファーマ株式会社**

〒100-0006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号  
くすり相談窓口 ☎ 0120-114-936

製造販売元

**Swedish Orphan Biovitrum Japan株式会社**

〒104-0061 東京都中央区銀座六丁目10番1号GINZA・SIX

2024年4月作成

**AsahiKASEI**

**sobi**

〈グループミッション〉

私たち旭化成グループは、世界の人びとの“いのち”と“くらし”に貢献します。

