

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：30109

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03580

研究課題名（和文）世界標準の補体検査系の構築による、補体基準値の策定とその臨床応用

研究課題名（英文）Establishment of a world-standard complement test system to establish complement reference values and their clinical application

研究代表者

若宮 伸隆（Wakamiya, Nobutaka）

酪農学園大学・農食環境学群・特任教授

研究者番号：20210867

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の第1の目的は、日本ではまったく構築されていない国際標準の20項目の検査体制を構築し、日本人における基準値を提示することであり、本研究によって、国際標準検査の基本的な補体検査系である10項目の検査体制は樹立され、日本補体学会学術集会でその成果が周知され、10項目の基準値は、原著論文として発表し、紙上にても公表している（大谷その他、Hotai 2019）。また、国際補体学会の認証機関において、日本で唯一の精度保証を受けており、日本国内の研究者により、本基準値を用いた臨床研究が進められ、国内学会で研究報告がなされているばかりか、国際学会誌でもその成果が発表されている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、抗補体薬が市販され、補体関連疾患に臨床応用がされた。しかしながら、本薬剤をどの時期に投与するか、その効果を如何に評価するかが、現時点では重要な課題と捉えられている。本研究によって、国際標準検査の基本的な補体検査系である10項目の検査体制は樹立され、国際補体学会の認証機関において日本で唯一の精度保証を受けている。本成果により、日本国内の研究者は、本基準値を用いた臨床研究を進め、国内学会でその研究報告がなされているばかりか、国際学会誌でもその成果が発表されている。

研究成果の概要（英文）：The first objective of this study was to establish an international standard 20-item test system, which has not been established at all in Japan, and to present reference values in Japanese. Through this study, a 10-item test system, which is the basic complement test system of the international standard test, was established, and the results were disseminated at the annual meeting of the Japanese Society for Complement Research. The 10-item reference values were published as an original paper and also published in print (Otani et al., Hotai 2019). In addition, it is the only one in Japan to be certified by the International Society for Complementology as accurate, and researchers in Japan have been conducting clinical studies using these reference values, which have not only been reported at national conferences in 2022-3, but have also been used in international academic journals.

研究分野：免疫学

キーワード：補体 免疫 抗体 炎症 臨床検査 ベッドサイト 自己免疫疾患

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

補体疾患は、補体活性化不全で起こる易感染性を示す疾患が明らかになって、その重要性が認識され、通常は、補体検査が必要と判断された際には、C3、C4 および CH50 について、保険の範囲内で行われる程度であった。しかし、近年多方面からの補体研究が進み、補体の活性化と制御のバランスが崩れることによって、さまざまな疾患を引き起こすことが明らかとなってきた。現在では、補体疾患は、補体の活性化や制御に関わる因子の異常によって引き起こされる補体異常症と、自己抗体や移植などにより二次的に引き起こされる補体関連疾患に分類されるようになった。補体異常症には補体活性化経路の因子の異常によって補体活性化が起こらない疾患と、補体活性化の制御因子の異常によって過剰な補体活性化が誘導され、補体による細胞の障害や炎症により組織障害が起こる疾患がある。これらの補体関連疾患を、明確に診断するためには従来の C3、C4 および CH50 の 3 項目の検査のみでは不十分であることから、近年、欧米では国際的な取り組みで、20 種類以上の補体タンパク質検査系の構築が進められている。また、最近では補体遺伝子検査が保険診療の範囲で検査できるようになり、病態の把握や診断、治療方針の決定、治療効果の検証に重要な役割を担うようになってきている。

さらに、抗補体薬の臨床応用が進んだことで、新たな補体関連疾患が次々と明らかとなり、疾患における検査や治療効果の検証に補体検査が必要となったことで、補体関連因子の動態や補体活性化をモニタリングできる新たな検査が求められるようになった。欧米では、補体の臨床研究が盛んで、臨床検査系の樹立が進んでいるが、日本国内では、補体検査系の体制整備が遅れている。そこで、本研究では、日本における国際基準の検査体制の構築のための基礎的基盤を得ることが、今最も重要であると考えた。

2. 研究の目的

本研究の第 1 の目的は、日本ではまったく構築されていない国際標準の 20 項目の検査体制を構築し、日本人における基準値を提示することである。第 2 の目的は、補体関連疾患では急性で緊急の病態が主体となるのでベッドサイドで利用できるハイスループット型の検査系が必要になるため、Multiplex system を利用して、一括で且つ迅速検査できるシステムを構築することである。補体系の異常活性化状態を測る検査法ができれば、補体関連疾患患者の早期発見やまた同患者に抗補体薬の適切な投与が期待できると考えている。

3. 研究の方法

- 1) 欧米では市販され、日本でできていない世界標準 20 項目の補体検査系の構築
- 2) 日本人における 20 項目の補体検査系の基準値策定とモデル疾患の補体値の策定
- 3) 上記の従来の補体検査系と妥当性を有する、補体検査系 Multiplex system の開発

本研究では、上記の 1)、2)、3) の研究を 4 年間で行うが、初年度は、1)、2) を重点的に行った。また、同時にボランティアによる健康人血液を集積するシステムを構築して、血液収集を初年度から行った。現在既に 10 項目の 25 名/49 名での基準値が策定されているが、本研究でさらに約 100 名程度の健康人の血液集積及び解析を次に行った。大谷と若宮は、世界標準 20 項目の補体検査系の構築を、10 項目の測定系構築のノウハウを使って、残りの 10 項目検査の、基礎基盤を構築した。しかし、外国の研究室のみで維持されている検査系は、共同研究契約締結後に検査系構築が進められる予定であったが、新型コロナウイルスのパンデミックのため、共同研究の体制は大きく遅れた。つぎに、補体学会が企画した共同研究により、いくつかの補体関連疾患患者由来の血液を用いて、順次 20 項目の補体検査系に載せて、基準値を得た。臨床補体学の専門家の日高、井上は、本共同研究により得られた情報をもとに、補体検査値と遺伝情報・患者情報を組み合わせて統計学的な解析を進め、情報の交換を臨床医らと行った。一方、補体検査系 Multiplex system は、いくつかの企業からの機器を用いて、その基礎的な基盤データ値を測定し、上記の臨床患者血漿も分析・解析を行った。これらの分析結果と、従来の ELISA 系解析ツールでの測定値との分析・解析も、進めた。

4. 研究成果

本研究の第 1 の目的は、日本ではまったく構築されていない国際標準の 20 項目の検査体制を構築し、日本人における基準値を提示することであり、本研究によって、国際標準検査の基本的な補体検査系である 10 項目の検査体制は樹立され、日本補体学会学術集会でその成果が周知さ

れ、10 項目の基準値は、原著論文として発表し、紙上にも公表している（大谷その他、Hotai 2019）。また、本研究で構築された補体検査体制については、国際補体学会の認証機関において、日本で唯一の国際的な外部精度保証（EQA）を受けることができた。これらの結果から、日本国内の研究者により、本基準値を用いた臨床研究が進められ、国内学会で研究報告（日本補体学会 学術集会 2022-2023）がなされているばかりか、それらの結果が国際学会誌（Kageyama 2021, Okamura 2021, Miyamoto 2023, Fujiyama 2023）に報告されてきており、本研究の成果が学術的成果として、また臨床医学に貢献できる成果として表れている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Fujiyama N, Tasaki M, Harada H, Tsutahara K, Matsumoto A, Kamijo Y, Toyoda M, Iwami D, Inui M, Shirakawa H, Sugimura J, Saito M, Hotta K, Okumi M, Saito K, Watarai Y, Hidaka Y, Ohtani K, Inoue N, Wakamiya N, Habuchi T, Satoh S; Japanese Post-kidney Transplant TMA Support Team.	4. 巻 27
2. 論文標題 Immunological risk and complement genetic evaluations in early onset de novo thrombotic microangiopathy after living donor kidney transplantation: A Japanese multicenter registry	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 1010-1020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-023-02391-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Miyamoto K, Minamino M, Kuwahara M, Tsujimoto H, Ohtani K, Wakamiya N, Katayama KI, Inoue N, Ito H.	4. 巻 14
2. 論文標題 Complement biomarkers reflect the pathological status of neuromyelitis optica spectrum disorders	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Front Immunol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2023.1090548	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kageyama Misaki, Hagiya Hideharu, Ueda Yasutaka, Ohtani Katsuki, Fukumori Yasuo, Inoue Norimitsu, Wakamiya Nobutaka, Yoneda Nanoka, Kimura Keigo, Nagasawa Motonori, Nakagami Futoshi, Nishi Isao, Sugimoto Ken, Rakugi Hiromi	4. 巻 100
2. 論文標題 Disseminated gonococcal infection in a Japanese man with complement 7 deficiency with compound heterozygous variants	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e25265 ~ e25265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000025265	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Okamura Hiroshi, Nakamae Hirohisa, Shindo Takero, Ohtani Katsuki, Hidaka Yoshihiko, Ohtsuka Yasufumi, Makuuchi Yosuke, Kuno Masatomo, Takakuwa Teruhito, Harada Naonori, Nishimoto Mitsutaka, Nakashima Yasuhiro, Koh Hideo, Hirose Asao, Nakamae Mika, Wakamiya Nobutaka, Hino Masayuki, Inoue Norimitsu	4. 巻 12
2. 論文標題 Early Elevation of Complement Factor Ba Is a Predictive Biomarker for Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.695037	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohtani K, Wakamiya N	4. 巻 2132
2. 論文標題 Lectin Purification and Analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Springer Methods Mol Bio	6. 最初と最後の頁 99-109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-0430-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 若宮伸隆
2. 発表標題 臨床に役立つ補体学のポイント
3. 学会等名 第6回日本免疫不全・自己炎症学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 若宮伸隆
2. 発表標題 新規コレクチンの生態での役割について
3. 学会等名 第58回日本補体学会（招待講演）
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 若宮伸隆
2. 発表標題 血液製剤による各種疾患の治療と補体との関連について
3. 学会等名 第66回日本輸血細胞治療学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 若宮伸隆
2. 発表標題 自己免疫疾患と補体
3. 学会等名 第45回日本血液事業学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 大谷克城, 若宮伸隆	4. 発行年 2024年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 6
3. 書名 補体の活性化と制御 - 最近の進歩	

1. 著者名 大谷克城, 若宮伸隆, 日高義彦, 井上徳光	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本臨床 = Japanese journal of clinical medicine	5. 総ページ数 6
3. 書名 日本の補体検査の進展	

1. 著者名 若宮伸隆, 大谷克城	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本臨床 = Japanese journal of clinical medicine	5. 総ページ数 7
3. 書名 骨形成と補体: 3MC 症候群と Periodontal Ehlers-Danlos 症候群	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	井上 徳光 (Inoue Norimitsu) (80252708)	和歌山県立医科大学・医学部・教授 (24701)	
研究分担者	鈴木 定彦 (Suzuki Yasuhiko) (90206540)	北海道大学・人獣共通感染症国際共同研究所・教授 (10101)	
研究分担者	大谷 克城 (Ohtani Katsuki) (90396367)	酪農学園大学・農食環境学群・教授 (30109)	
研究分担者	日高 義彦 (Hidaka Yoshihiko) (40624713)	和歌山県立医科大学・医学部・講師 (24701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関