

京都大学教育研究振興財団助成事業  
成 果 報 告 書

平成30年 9月 30日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団

会 長 藤 洋 作 様

所属部局・研究科 医学研究科 肝胆膵・移植外科

職 名・学 年 博士課程3年

氏 名 日下部 治郎

助成の種類	平成30年度 ・ 国際研究集会発表助成		
研究集会名	第27回国際補体研究会(27th International Complement Workshop (ICW))		
発表形式	<input type="checkbox"/> 招待 ・ <input type="checkbox"/> 口頭 ・ <input checked="" type="checkbox"/> ポスター ・ <input type="checkbox"/> その他(		
発表題目	(和文)肝虚血再灌流障害における補体C5制御の有効性 (英文) Complement 5 inhibition ameliorates hepatic ischemia/reperfusion injury in mice, predominantly via the C5a-mediated cascade		
開催場所	サンタフェ(アメリカ合衆国、ニューメキシコ州)		
渡航期間	平成30年9月15日 ～ 平成30年9月22日		
成果の概要	タイトルは「成果の概要／報告者名」として、A4版2000字程度・和文で作成し、添付して下さい。「成果の概要」以外に添付する資料 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有( )		
会計報告	交付を受けた助成金額	250,000円	
	使用した助成金額	250,000円	
	返納すべき助成金額	0円	
	助成金の使途内訳	航空券	163,980円
		学会参加費	70,000円
滞在費		90,000円	
(上記費用のうち250,000円を使用)			
当財団の助成について	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 学会参加費や滞在費が割高なので、助かりました。		

## 成果の概要

日下部 治郎

京都大学大学院医学研究科肝胆膵・移植外科

今回、京都大学教育研究振興財団の助成を頂き、米国ニューメキシコ州サンタフェで2018年9月16-20日に開催された、27<sup>th</sup> International Complement Workshop (ICW) (第27回国際補体研究会)に参加させて頂いた。以下に参加報告を記載する。

隔年で行なわれるICWは、前回の日本開催に引き続き、今回は米国のサンタフェで開催された。Teaching dayを含めると期間も5日と非常に長く、予想以上に多くの補体研究者が参加していた。純粋な基礎研究のみならず、臨床応用を見据えた、各病態に即した研究も多く発表されており、補体分野の今後の発展を予感させる学会であった。初日はTeaching dayということで、午前に各補体経路や各臓器における補体の役割、そして補体関連の治療に関する最新の傾向のレクチャーが行われた。午後は学生・ポスドクのみでの参加で、小グループに別れてディスカッションする、というものであった。日本人の参加は私一人?であったが、補体関連薬をrare diseaseからcommon diseaseに応用するために必要なことは?、アルツハイマー病の改善に最適な補体ターゲットは?といったtopicに対して参加者がbrain-stormingを行うものであった。大まかな概要だけでなく、臨床試験でどのような患者を選択し、どのような評価項目を用いるか、といった詳細な話し合いも行われた。こうした、学生の主体的な参加を促す教育方法は欧米では当たり前なものであるが、改めてその良さを感じさせて頂いた。偶然にもファシリテーターがAustraliaのTrent Woodruff先生で、自分の研究の中で抱いていたC5a/C5aRに関する疑問点を相談して解消することができ、国際学会に参加する意義を早速実感させて頂いた。

2日目以降はNew Technologies Shed Light on Long Held Questions, Complement in the Nervous System, Lectin and Alternative Pathway: Deep Connections?, Extracellular Complement Influences Acquired Immunity, Complement vs Pathogens, Intracellular Complement System, Genetic and Protein Variances in Human Disease, C3G and aHUS, Pros and Cons of FH and FHR Proteins, Complement Therapeutics, C3a/C5a Mediating and Modulating Inflammatory Responsesの11セッションの口演、Plenary lectures, YIA Talk等から構成されていた。外科医として基礎研究を始めてまだ2年しか経っておらず、専門である肝臓以外の臓器の研究など、すべての発表を理解することは正直なところ困難であった。しかし、Properdin, factor D/Hを始めとしたAlternative Pathway, aHUS, C3a/C3aRおよびC5a/C5aRと各種病態の関わりなど、今後自分の研究にも関わるであろう多くの知見を学ばせて頂いた。とりわけ腎臓領域の補体研究はかなり進んでおり、自分の専門分野である肝臓領域にも応用できればと考えている。

今回、我々はマウスの肝虚血再灌流障害(IRI)モデルを用いて、抗C5抗体投与による肝障害改善効果の検討を行い、発表させて頂いた。口演ではなくポスター発表となったが、思いがけずPoster Presenting Award/ Travel Grantを頂くことができた。肝IRIは依然として肝切除・肝移植における克服すべき大きな問題であるが、補体制御に関してはまだ解明が進んでいない。今回我々は野生型およびC5欠損マウスに抗C5抗体(BB5.1)あるいはコン

トロール抗体を経静脈投与し、70%部分肝虚血(90分)/再灌流を施行した。更に C5a 受容体阻害抗体 (PMX53)を用いて同様の評価を行った。補体活性は虚血中から徐々に上昇し、再灌流 2 時間後に最大となり 24 時間で前値に復した。血清 ALT は 6 時間で最高となり、抗 C5 抗体(および C5 欠損)で著明に抑制され(18,417 ± 1,433 vs 3,138 ± 649, P<0.001)、保護効果は病理組織学的にも確認された (P<0.001)。再灌流後 2 時間では、抗 C5 抗体により血小板凝集 (CD41 免疫染色)が有意に抑制され、肝臓の homeostasis に関わる Kupffer 細胞は維持された。再灌流後 6 時間では炎症性サイトカイン (IL-1b, IL-6, TNF-α) や浸潤性マクロファージが有意に抑制され、好中球浸潤 (Ly6G 免疫染色) やアポトーシス(ssDNA 染色)の改善が確認された。C5a 阻害は抗 C5 抗体と同等の肝障害低減効果 (ALT: P<0.001) を示したが、アポトーシスや好中球浸潤は抗 C5 抗体投与でより抑制される傾向にあった。肝 IRI にお

いて、補体系は C5a 優位に肝 IRI 病態に関与し、補体制御の有効性が示された。

多くの参加者と質疑応答をさせて頂き、今後の研究に生かせるヒントが得られた。共同研究先であるアレクシオン社の現地の方々とも、研究の進捗状況や新薬の開発状況の情報交換を通して、相互の理解を深めることができたと思う。補体研究は予想以上に進んでおり、近い将来 C1 阻害剤、Eculizumab 以外の薬剤が臨床応用される日が必ず来ると思われる。補体研究を続ける限り、次回以降の ICW にも是非参加したいと考えている。

[謝辞]

今回、27<sup>th</sup> International Complement Workshop 参加に際し、京都大学教育研究振興財団より参加費用の補助を賜り、参加できました事を深く感謝いたします。