

令和元年6月11日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09246

研究課題名(和文)患者レジストリーを用いた遺伝性ならびに非遺伝性血管性浮腫の病態解明

研究課題名(英文) Clarification of the pathophysiology of hereditary and non-hereditary angioedema by using patient registry

研究代表者

堀内 孝彦 (Horiuchi, Takahiko)

九州大学・大学病院・教授

研究者番号：90219212

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：遺伝性血管性浮腫(HAE)のレジストリーを用いてアジア初の成果を上げることができた。C1インヒビター(C1-INH)遺伝子異常がない原因が不明(Unknown)であるが遺伝性血管性浮腫を呈する患者(HAE-Unknown)の臨床症状、病因を初めて明らかにした。臨床症状においては、HAE-UnknownはC1-INHに異常がある従来患者(HAE-C1-INH)と比較して口唇などの顔面、咽頭、喉頭などの浮腫発作が有意に多いことが明らかになった。病因については遺伝子解析によってHAE-Unknownの2家系4例についてプラスミノゲン(PLG)遺伝子異常(K330E)を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

欧米からはHAE-C1-INHとHAE-Unknownを比較した研究は散見されるが、今回の報告はアジアからは初の研究となった。また遺伝子解析を行うことによってHAE-Unknownの原因となる遺伝子異常を同定することができた。従来HAE-Unknownの遺伝子異常は欧米から最近複数報告されてきているがアジアからの報告は皆無であった。こうした点を考えると、我々の研究は臨床的にもまた基礎的にもHAE-C1-INHならびにHAE-Unknownの研究に寄与したと考えられる。日本補体学会、厚労省研究班と密に連携しており、遺伝性血管性浮腫ガイドライン作成に寄与した。

研究成果の概要(英文)：By using our patient registry, we clarified the clinical and genetic features of HAE-Unknown for the first time in Asia. Clinical characteristics of our Japanese patients with HAE-Unknown manifested significantly more frequent facial, pharyngeal and laryngeal edema, compared with HAE-C1-INH (HAE with abnormal C1-INH). In addition, we clarified a missense mutation in the plasminogen gene (K330E) in 4 patients in 2 families of HAE-Unknown.

研究分野：臨床免疫学

キーワード：血管性浮腫 プラスミノゲン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

血管性浮腫とは、突発性かつ急性に様々な部位に浮腫を生じる病態であり、遺伝性、アレルギー性、特発性などいくつかの病因が知られている。皮膚における血管性浮腫は、眼瞼・口唇などの顔面、四肢の突発性の「腫れ」として認められる(写真)。消化管、喉頭・気管、神経周囲など皮膚以外の臓器に浮腫が生じると、それぞれ激しい腹痛・嘔吐、窒息・呼吸困難感、神経麻痺をきたす。

患者は総合診療科、救命救急部、消化器科、皮膚科、耳鼻科などさまざまな診療科を受診するが、症状が多彩で一見関連が乏しいため、診断にしばしば難渋する。窒息による死亡も稀ならず報告されており、病因によって治療法が異なることから、血管性浮腫の疫学、病因・病態の解明、疾患の啓蒙はプライマリーケアの領域で重要であるが、わが国での研究は進んでいないのが実情である。

血管性浮腫のなかで代表的疾患は遺伝性に血管性浮腫を生じる遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema; HAE) であり、欧米では5万人に1人の頻度とされる。その病因は補体 C1 インヒビター遺伝子変異とされていたが、それだけでは説明できない患者もしばしば存在し、補体 C1 インヒビター以外の遺伝子異常でも発症することがわかってきた。また同一の遺伝子の異常を有する場合でも疾患の程度には大きな違いがあり、同じ家系内でも頻繁に重症発作を呈する例からほとんど症状を呈さない例まで多彩である。疾患を修飾する未知の遺伝子多型あるいは変異が多数存在すると考えられる。さらに発作の予測を可能とするバイオマーカーや増悪に関与する細胞分画、液性因子なども不明であり、そもそもわが国における罹患率すら不明である。

長らく遺伝性血管性浮腫の治療薬はヒト血漿由来 C1 インヒビター製剤のみであったが、近年カリクレイン阻害薬、ブラジキニン阻害薬など新しい薬剤が次々に登場し欧米各国ではその一部は承認されつつある。一方わが国ではいまだ臨床治験が検討されているにすぎないが、その大きな原因として、上述したようにわが国において遺伝性血管性浮腫の実態が充分には明らかにされていないことがあげられる。遺伝性血管性浮腫の20倍以上の患者数があるとされる非遺伝性の血管性浮腫についても実態の解明、治療法開発は遅れており、遺伝性血管性浮腫を研究する過程で得られる知見を応用することが望まれている。

## 2. 研究の目的

こうした現状を打破し、遺伝性血管性浮腫の病因・病態を明らかにし、治療法開発へと応用することを目的として、我々はNPO 法人血管性浮腫情報センター(Center for Research, Education, And Treatment of angioEdema; NPO 法人 CREATE) (理事長・堀内孝彦) を2011年1月に設立した (<http://create2011.jp/>)。その活動は主として、1) 患者レジストリーの構築、2) 病因となる遺伝子異常の同定、3) 重症度や病態に関与する細胞、分子の解析、4) 患者会の運営と医療機関との連携推進、である。この活動をもとに遺伝性血管性浮腫そして広くは血管性浮腫全体の病態を解明する活動を進めており、我々はわが国では初めて多数例の遺伝子解析を行いその結果を報告するとともに、過去のすべての文献、報告をレビューしてわが国の遺伝性血管性浮腫患者の臨床データをまとめた (Yamamoto et al. *Am J Med Sci* 2012)。さらにインターネットを利用した患者登録システムを2011年8月から稼働させており、2015年9月現在、遺伝性血管性浮腫211名、その他の非遺伝性血管性浮腫68名の患者レジストリーが進んでいる (Horiuchi et al. *Intern Med* 2015)。我々の患者レジストリーは、九州大学倫理委員会の承認のもと、一般社団法人日本補体学会 (副理事長・

堀内孝彦) 厚労省原発性免疫不全症研究班(研究代表者・野々山恵章教授)と連携して全国規模で展開している。私どもの集積した基礎的、臨床的データをもとに、わが国では初めてとなる「遺伝性血管性浮腫の診療ガイドライン」を作成した(Horiuchi et al. *Allergol Int* 2012、堀内孝彦ら 日本補体学会 HP <http://square.umin.ac.jp/compl/>で公開)。今後は患者レジストリーを充実させ、さらなる基礎的、臨床的研究成果をもとに、このガイドラインを改訂、深化させていく必要がある。

### 3. 研究の方法

血管性浮腫の患者には、1) C1 インヒビター(C1-INH)値が低下した遺伝性血管性浮腫(HAE-C1-INH)、2) C1-INH 値が正常な(Normal)遺伝性血管性浮腫(HAE-N)、3) 遺伝性のないその他の血管性浮腫(AE)の大きく3つがある。これらについて原因の解析とそれに基づく病態解明、治療法の開発を進める。患者 DNA、RNA を用いた遺伝子解析、末梢血中のタンパク測定からの異常分子の同定、変異遺伝子の機能解析による確認、患者レジストリーの臨床情報との比較を行い病因・病態を解明する。

### 4. 研究成果

遺伝性血管性浮腫(HAE)のレジストリーを用いて以下に述べるようなアジア初の成果を得ることができた。すなわち C1 インヒビター(C1-INH)遺伝子異常がない原因が不明(Unknown)であるが遺伝性血管性浮腫を呈する患者(HAE-Unknown)の臨床症状、病因を初めて明らかにした。1) 臨床症状においては、HAE-Unknown は C1-INH に異常がある従来の患者(HAE-C1-INH)に比較して口唇などの顔面、咽頭、喉頭などの浮腫発作が有意に多いことが明らかになった。2) 病因については遺伝子解析によって HAE-Unknown の 2 家系 4 例についてプラスミノゲン(PLG)遺伝子異常(K330E)を見出した。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 23 件)

1. Tsujita Y, Imai K, Honma K, Kamae C, Horiuchi T, Nonoyama S:  
A severe anaphylactic reaction associated with IgM-class anti-human IgG antibodies in a hyper-IgM syndrome type 2 patient. *J. Clin. Immunol.* 38: 144-148, 2018
2. Maeda T, Mimori K, Suzuki S, Horiuchi T, Makino N:  
Preventive and promotive effects of habitual hot spa-bathing on the elderly in Japan. *Sci. Rep.* 8(1): 133, 2018
3. Maeda T, Kudo Y, Horiuchi T, Makino N:  
Clinical and anti-aging effect of mud-bathing therapy for patients with fibromyalgia. *Mol. Cell. Biochem.* 444(1-2): 87-92, 2018
4. Ueda S, Akahoshi M, Takeda A, Inoue Y, Omoto A, Ayano M, Kimoto Y, Mitoma H, Arinobu Y, Niino H, Tsukamoto H, Horiuchi T, Hikita S-I, Fukuhara T, Ishibashi T, Sonoda K-H, Akashi K:  
Long-term efficacy of infliximab treatment and the predictors of treatment outcomes in patients with refractory uveitis associated with Behçet's disease. *Eur. J. Rheumatol.* 5(1): 9-15, 2018
5. Fukunaga A, Tsuchiyama S, Lee K, Washio K, Hashimura C, Horiuchi T, Nishigori C:  
The relationship between complement levels and disease activity in Japanese family cases of hereditary angioedema with C1-INH deficiency. *Allergol. Int.* 67(4): 518

- 6 . Otsuka Y, Kiyohara C, Kashiwado Y, Sawabe T, Nagano S, Kimoto Y, Ayano M, Mitoma H, Akahoshi M, Arinobu Y, Niino H, Akashi K, Horiuchi T :  
Effects of tumor necrosis factor inhibitors and tocilizumab on the glycosylated hemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis; an observational study. *PLoS One* 13(4): e0196368, 2018
- 7 . Kirino Y, Kawaguchi Y, Tada Y, Tsukamoto H, Ota T, Iwamoto M, Takahashi H, Nagasawa K, Takei S, Horiuchi T, Ichida H, Minota S, Ueda A, Ohta A, Ishigatsubo Y:  
Beneficial use of serum ferritin and heme oxygenase-1 as biomarkers in adult-onset Still ' s disease: A multicenter retrospective study.  
*Mod. Rheumatol.* 2018 Jan 11. [Epub ahead of print]
- 8 . Yakushiji H, Hashimura C, Fukuoka K, Kaji A, Miyahara H, Kaname S, Horiuchi T :  
A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan. *Allergy* 73(11):2244-2247, 2018
- 9 . Maeda T, Horiuchi T, Makino N:  
Epigenetic status of subtelomere of peripheral leukocytes corresponds to cardiographic parameters with a sex association. *Geriatr. Gerontol. Int.* 18(9): 1415-1419, 2018
- 1 0 . Higuchi Y, Kimoto Y, Tanoue R, Tokunou T, Tomonari K, Maeda T, Horiuchi T :  
Cardiac Sarcoidosis Concomitant with Large-vessel Aortitis Detected by <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Intern Med.* 57(11): 1601-1604, 2018
- 1 1 . Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, Ueda N:  
Molecular mechanisms of action of anti-TNF- agents - Comparison among therapeutic TNF- antagonists. *Cytokine* 101: 56-63, 2018
- 1 2 . Horiuchi T :  
Hereditary angioedema from 1888 to 2018 -Progress and Problems.  
*Intern. Med.* 57: 3065-3066, 2018
- 1 3 . Washio M, Takahashi H, Kobashi G, Kiyohara C, Tada Y, Asami T, Ide Y, Atsumi T, Horiuchi T, and the Kyushu Sapporo SLE (KYSS) Study Group:  
Risk factors for development of systemic lupus erythematosus among Japanese females: medical history and reproductive factors. *Int. J. Rheum. Dis.* 20: 76-83, 2017
- 1 4 . Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, Barile-Fabris L, Horiuchi T, Takeuchi T, Lula S, Hawes C, Kola B, Marshall L:  
Immunogenicity of biologics in chronic inflammatory diseases: A systematic review. *BioDrugs* 31(4): 299-316, 2017
- 1 5 . Hirose T, Kimbara F, Shinozaki M, Mizushima Y, Yamamoto H, Kishi M, Kiguchi T, Shiono S, Noborio M, Fuke A, Akimoto H, Kimura T, Kaga S, Horiuchi T, Shimazu T:  
Screening for hereditary angioedema (HAE) at 13 emergency centers in Osaka, Japan: A prospective observational study. *Medicine (Baltimore)* 96(6): e6109, 2017
- 1 6 . Nakagawa J, Koyama Y, Kawakami A, Ueki Y, Tsukamoto H, Horiuchi T, Nagano S, Uchino

- A, Ota T, Akahoshi M, Akashi K:  
 A novel scoring system based on common laboratory tests predicts the efficacy of TNF-inhibitor and IL-6 targeted therapy in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective, multicenter observational study. *Arthritis Res. Ther.* 19: 185, 2017
- 1 7 . Yakushiji H, Kaji A, Suzuki K, Yamada M, Horiuchi T, Sinozaki M.  
 Hereditary angioedema with recurrent abdominal pain in a patient with a novel mutation. *Intern. Med.* 55: 2885-2887, 2016
- 1 8 . Furukawa M, Kiyohara C, Horiuchi T, Tsukamoto H, Mitoma H, Kimoto Y, Uchino A, Nakagawa M, Oryoji K, Shimoda T, Akashi K: Quality of life in Japanese female patients with systemic lupus erythematosus: Evaluation using the Short Form 36 Health Survey. *Mod. Rheumatol.* 26(2):240-247, 2016
- 1 9 . Tada Y, Washio M, Horiuchi T, Kiyohara C, Takahashi H, Kobashi G, Ide Y, Atsumi T, Asami T, the Kyushu Sapporo SLE (KYSS) study group:  
 Influence of Medical History in Parents or Siblings on the Development of Systemic Lupus Erythematosus among Japanese Females. *Int. Med. J.* 23(5): 466-469, 2016
- 2 0 . Ueda N, Ida H, Washio M, Miyahara H, Tokunaga S, Tanaka F, Takahashi H, Kusuhara K, Ohmura K, Nakayama M, Ohara O, Nishikomori R, Minota S, Takei S, Fujii T, Ishigatsubo Y, Tsukamoto H, Tahira T, Horiuchi T:  
 Clinical and genetic features of patients with TNFRSF1A variants in Japan: Findings of a nationwide survey. *Arthritis Rheumatol.* 68(11): 2760-2771, 2016
- 2 1 . Kakino K, Kiyohara C, Horiuchi T, Nakanishi Y:  
 CYP2E1 rs2031920, COMT rs4680 polymorphisms, cigarette smoking, alcohol use, and lung cancer risk in a Japanese population. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 17(8): 4063-4070, 2016
- 2 2 . Mysler E, Pineda C, Horiuchi T, Singh E, Mahgoub E, Coindreau J, Jacobs I:  
 Clinical and regulatory perspectives on biosimilar therapies and intended copies of biologics in rheumatology. *Rheumatol. Int.* 36(5): 613-625, 2016
- 2 3 . Horiuchi T, Tsukamoto H:  
 Complement-targeted therapy: development of C5- and C5a-targeted inhibition. *Inflamm. Regen.* 36:11, 2016

〔学会発表〕(計4件)

- 1 . 堀内孝彦 : 遺伝性血管性浮腫 (HAE) における最近の進歩  
 第 67 回日本アレルギー学会学術集会教育講演 平成 30 年 6 月 24 日 千葉
- 2 . 堀内孝彦 : 遺伝性血管性浮腫の最近の話題  
 第 1 回日本免疫不全・自己炎症学会セミナー 平成 30 年 1 月 21 日 東京
- 3 . Horiuchi T, Harashima S-I, Kiyohara C, Nomura K, Hashimura C:  
 Japanese internet-based patient registration system for hereditary angioedema: results of clinical characteristics.  
 26<sup>th</sup> International Complement Workshop, Sept 5, 2016, Kanazawa, Japan

4 . Horiuchi T, Miyahara H, Kiyohara C, Kohara O, Hashimura C:

Japanese internet-based patient registration system for hereditary angioedema:  
results of genetic analysis.

26<sup>th</sup> International Complement Workshop, Sept 5, 2016, Kanazawa, Japan

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

NPO 法人血管性浮腫情報センター(代表:堀内孝彦) <http://www.create2011.jp/>

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名:木本 泰孝

ローマ字氏名:Kimoto Yasutaka

所属研究機関名:九州大学

部局名:大学病院

職名:助教

研究者番号(8桁):40735487

### (2)研究協力者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。