

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03564

研究課題名(和文)血管性浮腫の病態解明—包括的補体・凝固線溶系検査システムの活用—

研究課題名(英文)Clarification of the pathogenesis of angioedema

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) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：血管性浮腫は突然の浮腫を全身に生じる疾患である。その原因から遺伝性と非遺伝性に大きく分けられる。本研究では、遺伝性血管性浮腫(Hereditary angioedema; HAE)の全国調査を行い、同意が得られた症例については遺伝子解析を行なった。C1インヒビター(C1-INH)遺伝子に異常のあるHAE患者(HAE-C1-INH)158名、122家系、C1-INH遺伝子に異常のないHAE患者(HAEnCI)21家系21名についてHAEnCIでは顔面に発作が多かった。HAE-C1-INHのうち112家系にC1-INH遺伝子異常を同定し、HAEnCIの2家系にプラスミノゲン遺伝子異常を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HAEの研究は欧米に比べてアジアでは遅れている。今回、我々は初めてHAE-C1-INHとHAEnCIの臨床症状の特徴、お互いの違い、遺伝子異常の詳細を明らかにした。この結果は、特定難病でありながら見逃されやすい疾患であるHAEの早期診断、早期治療、疾患の適切なコントロールに役立つことが考えられる。喉頭浮腫で窒息死をきたしうる疾患であることを考えると社会的な意義は大きい。またHAEnCIに関してはアジアで初めてその原因となる遺伝子異常を明らかにした。アジアにも遺伝子異常が確定したHAEnCIが欧米と同様に存在することが明らかになり、学術的意義は高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Angioedema is a disease that causes sudden edema throughout the body. It is broadly classified into hereditary and non-hereditary according to its cause. In this study, a national survey of hereditary angioedema (HAE) was conducted, and genetic analysis was performed on consented cases.

158 HAE patients with abnormalities in the C1 inhibitor (C1-INH) gene (HAE-C1-INH), 122 families, and 21 HAE patients without C1-INH gene abnormalities (HAEnCI), 21 families. There were many We identified 112 HAE-C1-INH families with C1-INH mutations, and 2 HAEnCI families with plasminogen gene mutations.

研究分野：内科

キーワード：浮腫 窒息 遺伝子解析 C1インヒビター プラスミノゲン

## 様式 C-19、F-19-1、Z-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、薬剤性、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「腫れ」として認められる。消化管、喉頭・気管、神経周囲、尿路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、尿閉や尿路感染症をきたす。これらの症状はいったん生じると消失するまでに数日から1週間程度かかる。

患者は総合診療科、救命救急部、消化器科、呼吸器科、皮膚科、耳鼻咽喉科、泌尿器科などさまざまな診療科を受診するが、症状が多彩でそれぞれ関連が一見乏しいため診断に難渋することが多い。窒息による死亡例も稀ならず報告されており、さらに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。しかしながら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も代表的疾患は遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema; HAE) であり遺伝性に血管性浮腫を生じる。欧米では5万人に1人の頻度とされる。従来、病因は補体 C1 インヒビター (C1-INH) 遺伝子の変異とされていたが、補体 C1 インヒビター遺伝子に異常を認めない患者も欧米から多数報告されるようになった (Bork et al. Lancet 2000)。すなわち補体 C1 インヒビターは正常であっても、それ以外の遺伝子異常によって同様に血管性浮腫を反復するのである。こうした C1 インヒビター正常の HAE は長らくアジアには存在しないとされていたが、私どもはプラスミノーゲン遺伝子変異を日本人で同定しアジアにも C1 インヒビター正常の HAE が存在することを遺伝子データの裏付けをもって初めて明らかにした (Horiuchi. Intern Med 2018; Yakushiji & Horiuchi. Allergy 2018)。

また同一の遺伝子の異常を有する場合でも重症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幅広い。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疫学、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作用機序の薬剤が次々に登場し欧米各国では複数の薬剤が承認されている。一方わが国ではそれらの薬剤の承認は遅れており、その大きな原因として上述したようにわが国における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

本研究では、臨床研究法に準拠した一般社団法人日本補体学会主導の患者レジストリを進め、さらに日本免疫不全・自己炎症学会や厚労省研究班 (野々山恵章班) と連携し、原因や病態に関与する遺伝子の同定をおこない、その結果にもとづいた治療法を展開することを目的とする。遺伝性血管性浮腫は、症状が多岐にわたり疾患の認知度も低いことから、臓器別に細分化された一つの診療科では見過ごされ的確な診断・治療ができないことが多いため、大きな意義があると思われる。

### 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 値が正常で原因不明の遺伝性血管性浮腫 (HAE-Unknown)、3) 遺伝性のないその他の血管性浮腫 (AE) の大きく分けて3つがある。これらのうち、1) 2) について、臨床症状の集積、比較、特徴の解析、原因となる遺伝子異常の解明とそれに基づく病態解明を進めた。

遺伝子解析は、患者 DNA を用いた次世代シーケンズ (NGS) による網羅的な解析を行なった。また HAE-C1-INH 患者において頻度やアミノ酸変異の内容から機能異常が推測された分子については、対象患者より採血を行い血中タンパク質のウェスタンブロットや ELISA によって異常の有無を解析した。また HAE-C1-INH 患者については、遺伝子解析の結果得られた変異のパターン (ミスセンス変異などフレームシフトやタンパクの切断を生じない遺伝子異常と、それ以外の変異でフレームシフトやたんぱく質の切断を生じる遺伝子異常の2つに分類) と臨床症状の重症度や検査値が関連するかについて genotype-phenotype relationship を解析した。

### 4. 研究成果

1) HAE-C1-INH 患者ならびに HAE-C1-INH 患者の臨床症状の解析と比較  
HAE の多くを占める HAE-C1-INH 患者 (158 名、122 家系、すべて日本人) と HAE-C1-INH 患者 (21 名、21 家系、すべて日本人) について性別、合併症、家族歴、発症年齢、診断年齢、浮腫発作の場所、発作頻度、前兆の有無、誘発因子、発作時の投薬や処置、予防薬の内容などについて検討し、

比較した<sup>1)</sup>(下表)。

Variables		HAE-C1-INH % (no. affected/ observed*)	HAEnCI % (no. affected/ observed*)	p
Female		66.9 (105/157)	95.2 (20/21)	0.008
Family History	At least another patient in family member	81.6 (129/158)	100.0 (21/21)	0.027**
	Death probably by angioedema	7.6 (12/158)	4.8 (1/21)	1.000**
Age of onset	Mean ± SD	23.0 ± 12.6	26.8 ± 22.7	0.298
	≤40	95.2 (120/126)	82.4 (14/17)	0.075**
	≤20	51.6 (65/126)	52.9 (9/17)	0.916
Age of diagnosis	≤40	69.9 (100/143)	70.0 (14/20)	0.995
	≤20	13.3 (19/143)	40.0 (8/20)	0.007**
Site of attacks	Extremities	39.2 (62/158)	47.6 (10/21)	0.462
	Tongue	0.6 (1/158)	4.8 (1/21)	0.221**
	Face	32.9 (52/158)	61.9 (13/21)	0.009
	Pharynx/Larynx	21.5 (34/158)	47.6 (10/21)	0.009
	Intestine	35.4 (56/158)	38.1 (8/21)	0.812
	Urogenital	6.3 (10/158)	9.5 (2/21)	0.636**
	Others	7.0 (11/158)	14.3 (3/21)	0.216**
Frequency of attacks in the previous 1 year	Mean ± SD	3.66 ± 7.14	14.4 ± 27.3	0.0001
	6 times	16.5 (26/158)	52.4 (11/21)	0.0001
Prodromal symptom		13.3 (21/158)	28.6 (6/21)	0.097**
Trigger	Psychological	13.9 (22/158)	33.3 (7/21)	0.051**
	Physical	12.7 (20/158)	38.1 (8/21)	0.007**
	Menstruation/Pregnancy	19.0 (20/105)	20.0 (4/20)	1.000**
	Dental procedure	13.9 (22/158)	14.3 (3/21)	1.000**
	URI	5.1 (8/158)	19.0 (4/21)	0.037**

\*Some of the data are lacking. \*\* Fisher's exact test

HAE-C1-INH では、女性が3分の2を占めており、ほとんどが40歳までに発症していた。頻度の差はあるがほとんど全身に浮腫は生じていた。年に6回以上発作が出現するものは16.5%であった。前兆や発作の誘因も一部の患者に認めた。HAEnCI ではHAE-C1-INH に比べて、女性、家族歴が多く、顔面や喉頭の発作が多かった。また年6回以上の発作頻度を示す患者が52.4%を占めており、より多かった。

## 2) HAE-C1-INH 患者の C1-INH 遺伝子異常の解析

122家系の解析を行ない112家系(92%)にC1-INH 遺伝子の変異を認めた。ミスセンス変異が45家系と最も多くみられ、数塩基の挿入/欠失が30家系、大きい挿入/欠失が15家系、ナンセンス変異が13家系、スプライシング部位異常が9家系であった。25種類の変異はLOVDv.3.0 Leiden Open Variation Database(<https://databases.lovd.nl/shared/genes/SERPING1>)にいままで報告のない新規のものであった。

## 3) HAEnCI 患者の遺伝子異常の解析

21家系について、C1-INH、凝固12因子、プラスミノーゲン(PLG)、アンギオポエチン1(ANGPT1)など30候補遺伝子を選択しNGSにて全エクソンならびにその周辺のイントロンの遺伝子解析を行なった結果、2家系についてPLGにK330Eのアミノ酸変異をヘテロ接合性に認めた。PLGの

K330E 遺伝子変異は、欧州を中心に 33 家系は少なくとも報告されている。今回、日本はもちろんアジアで初めて報告された。遺伝子異常が証明された HAEEnCI はアジアでも存在することが初めて明らかになった。なお欧米で多く報告され、HAEEnCI の原因の約 4 分の 1 を占める凝固 12 因子の異常は全く認めなかった。また 1 家系において ANGPT1 の新規の変異を認めた。

#### 4) ANGPT1 の新規変異の解析

HAEEnCI の 1 家系にきわめて頻度の低い新規のミスセンス変異を認めた。この変異を有する患者の同意を得て血液を採取し、ウェスタンブロット、ELISA にて ANGPT1 の異常を解析したが異常を認めなかった。これらの結果から病的な意義は見いだされなかった。

#### 5) HAE-C1-INH 患者における Genotype-phenotype relationship

C1-INH の遺伝子異常が明らかで臨床症状や検査データが確認できた 113 例について、遺伝子異常のパターンとの関連があるか検討した<sup>1)</sup>。

		Missense (n = 51)	Other than missense (n= 62)	p
Age of onset	Mean ± SD	23.80 ± 12.04	21.56 ± 11.25	0.310
	<10 years	6	7	
	≥10	45	55	0.937
Frequency of attacks in recent one year	Mean ± SD	4.02 ± 6.75	5.37 ± 9.04	0.379
	<6	7	12	
	≥6	44	50	0.461*
C1-INH activity	≤25%	38	44	
	>25%	6	16	0.108
C4	≤5mg/dL	36	41	
	5-13	8	16	
	>13	1	1	0.562*
Families with dead members due to HAE**	% (no. affected/ observed*)	13.7% (7/51)	5.9% (3/52)	0.201*

\* Fisher ' s exact test

\*\*A total of 113 patients from 103 families are analyzed.

変異の影響が少ないと予想されるミスセンス変異を持つ患者 51 名と、蛋白構造に大きな変化をきたすそれ以外の種類の変異を持つ患者 62 名とで比較した。その結果、発症の年齢、最近 1 年の発作回数、C1-INH 活性、補体 C4 値、家族での HAE による死亡に差は認めなかった。すなわち Genotype-phenotype relationship は認めなかった。

本研究で得られた成果の国内外の遺伝性血管性浮腫 (HAE) の分野における重要性は高いと思われる。その理由として以下のものがあげられる。1) アジアで初めて合計 141 家系という大規模に HAE の原因遺伝子の解析を網羅的に起こったこと、2) HAEEnCI の遺伝子異常をアジアで初めて 2 家系に見出したこと、3) 詳細な遺伝子解析の結果、アジアで初めて HAE の原因遺伝子変異パターンと臨床症状、検査所見との相関があるか詳細な解析を行なったこと、があげられる。この結果は、希少疾患ではあるが、厚労省の特定難病に指定されている HAE の実態解明に貢献するのみでなく、原因遺伝子異常に焦点を当てた治療戦略を展開する基盤的なデータを提示することができたと考えられる。

< 引用文献 >

- 1 . Hashimura C, et al. Clinical and genetic features of hereditary angioedema with and without C1-inhibitor (C1-INH) deficiency in Japan. *Allergy* 76(11):3529-3534, 2021

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Yokoyama K, Horiuchi T, Hashimura C, Yoshida A	4. 巻 69
2. 論文標題 A novel C1 inhibitor gene mutation in a family with hereditary angioedema: Use of genetic analysis to facilitate early diagnosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergol Int	6. 最初と最後の頁 148-149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2019.07.005	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 -
1. 著者名 Ayano M, Arinobu Y, Tsukamoto H, Ota S, Misaki K, Nishimura K, Kimoto Y, Mitoma H, Akahoshi M, Akashi K, Horiuchi T, Niiro H	4. 巻 40
2. 論文標題 Shoulder ultrasound and serum lactate dehydrogenase predict inadequate response to glucocorticoid treatment in patients with polymyalgia rheumatica	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Rheumatol Int	6. 最初と最後の頁 1101-1109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00296-020-04512-9	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 -
1. 著者名 Inokuchi S, Mitoma H, Kawano S, Nakano S, Ayano M, Kimoto Y, Akahoshi M, Arinobu Y, Tsukamoto H, Akashi K, Horiuchi T, Niiro H	4. 巻 204
2. 論文標題 Homeostatic milieu induces production of deoxyribonuclease 1-like 3 from myeloid cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Immunol	6. 最初と最後の頁 2088-2097
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1901304	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 -
1. 著者名 Wang Q, Oryoji D, Mitoma H, Kimoto Y, Koyanagi M, Ayano M, Akahoshi M, Arinobu Y, Niiro H, Akashi K, Horiuchi T	4. 巻 11
2. 論文標題 Methotrexate enhances apoptosis of transmembrane TNF-expressing cells treated with an anti-TNF agent	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Immunol	6. 最初と最後の頁 2042
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.02042	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 Higashioka K, Kikushige Y, Ayano M, Kimoto Y, Mitoma H, Kikukawa M, Akahoshi M, Arinobu Y, Horiuchi T, Akashi K, Niiro H	4. 巻 201
2. 論文標題 Generation of a novel CD30+ B cell subset producing GM-CSF and its possible link to the pathogenesis of systemic sclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Exp Immunol	6. 最初と最後の頁 233-243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cei.13477	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 -

1. 著者名 Takaki-Kuwahara A, Arinobu Y, Miyawaki K, Yamada H, Tsuzuki H, Irino K, Ayano M, Kimoto Y, Mitoma H, Akahoshi M, Tsukamoto H, Horiuchi T, Niiro H, Akashi K.	4. 巻 21
2. 論文標題 CCR6+ Group 3 Innate Lymphoid Cells Accumulate in Inflamed Joints in Rheumatoid Arthritis and Produce Th17 Cytokines.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arthritis Res. Ther.	6. 最初と最後の頁 198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-019-1984-x	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 -

1. 著者名 Ayano M, Tsukamoto H, Mitoma H, Kimoto Y, Akahoshi M, Arinobu Y, Miyamoto T, Horiuchi T, Niiro H, Nagafuji K, Harada M, Akashi K.	4. 巻 21
2. 論文標題 CD34-selected versus unmanipulated autologous haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe systemic sclerosis: a post hoc analysis of a phase I/II clinical trial conducted in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arthritis Res. Ther.	6. 最初と最後の頁 30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-019-1823-0	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 -

1. 著者名 Tsuji S, Matsuzaki H, Iseki M, Nagasu A, Hirano H, Ishihara K, Ueda N, Honda Y, Horiuchi T, Nishikomori R, Morita Y, Mukai T	4. 巻 198
2. 論文標題 Functional analysis of a novel G87V TNFRSF1A mutation in patients with TNF receptor-associated periodic syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin. Exp. Immunol.	6. 最初と最後の頁 416-429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cei.13365.	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 -

1. 著者名 Ando T, Torii R, Kazuta T, Endo T, Araki A, Horiuchi T, Terao S, Katsuno M	4. 巻 61
2. 論文標題 Hereditary angioedema: Repeated attacks in a 10-year-old boy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatr. Int.	6. 最初と最後の頁 101-103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.13729	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 -

1. 著者名 Ando T, Torii R, Kazuta T, Endo T, Araki A, Horiuchi T, Terao S, Katsuno M	4. 巻 58
2. 論文標題 Hereditary Angioedema Type 1 with Recurrent Dizziness.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Intern. Med.	6. 最初と最後の頁 1961-1963
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.2015-18	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 -

1. 著者名 Hashimura Chinami, Kiyohara Chikako, Fukushi Jun Ichi, Hirose Tomoya, Ohsawa Isao, Tahira Tomoko, Horiuchi Takahiko	4. 巻 76
2. 論文標題 Clinical and genetic features of hereditary angioedema with and without C1 inhibitor (C1 INH) deficiency in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 3529 ~ 3534
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.15034	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 Iwamoto Kazumasa, Yamamoto Beverley, Ohsawa Isao, Honda Daisuke, Horiuchi Takahiko, Tanaka Akira, Fukunaga Atsushi, Maehara Junichi, Yamashita Kouhei, Akita Tomoyuki, Hide Michihiro	4. 巻 70
2. 論文標題 The diagnosis and treatment of hereditary angioedema patients in Japan: A patient reported outcome survey	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 235 ~ 243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2020.09.008	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 Hide Michihiro, Horiuchi Takahiko, Ohsawa Isao, Andresen Irmgard, Fukunaga Atsushi	4. 巻 70
2. 論文標題 Management of hereditary angioedema in Japan: Focus on icatibant for the treatment of acute attacks	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 45 ~ 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2020.07.008	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 Kimoto Yasutaka, Horiuchi Takahiko	4. 巻 13
2. 論文標題 The Complement System and ANCA Associated Vasculitis in the Era of Anti-Complement Drugs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	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.2022.926044	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 Yakushiji Hiromasa, Yamagami Keiko, Hashimura Chinami, Iwasaki Hiromi, Horiuchi Takahiko	4. 巻 -
2. 論文標題 A Missense Mutation of the Plasminogen Gene in a Japanese Family with Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor: Third Family Survey in Asia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Internal Medicine	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) 10.2169/internalmedicine.0645-22	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 -

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 堀内孝彦、井上徳光、若宮伸隆
2. 発表標題 新時代を迎えた補体学 ~ 知っておきたい臨床への展開
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀内孝彦
2. 発表標題 内科医が知っておきたい補体関連疾患
3. 学会等名 第117回日本内科学会総会・4学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Horiuchi T, Yakushiji H, Fukuoka K, Miyahara H, Hashimura C
2. 発表標題 A Missense Mutation Of The Plasminogen Gene In Hereditary Angioedema With Normal C1 Inhibitor In Japan
3. 学会等名 European Academy of Allergy and Clinical Immunology June 01-05, 2019 Lisboa, Portugal（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀内孝彦
2. 発表標題 リウマチ医が知っておきたい補体学
3. 学会等名 第67回日本リウマチ学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 堀内孝彦	4. 発行年 2020年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 792
3. 書名 小児感染免疫学	

1. 著者名 堀内孝彦	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本臨牀社	5. 総ページ数 537
3. 書名 原発性免疫不全症候群 最新の疾患分類と新規疾患を中心に	

1. 著者名 福井 次矢、高木 誠、小室 一成	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2224
3. 書名 今日の治療指針 2022年版 [ デスク判 ]	

1. 著者名 日本リウマチ財団教育研修委員会、日本リウマチ学会生涯教育委員会	4. 発行年 2022年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 608
3. 書名 リウマチ病学テキスト（改訂第3版）	

1. 著者名 日浦惇貴、堀内孝彦	4. 発行年 2021年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 1112
3. 書名 小児疾患診療のための病態生理2改訂第6版	

〔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	宮原 寿明  (Miyahara Hisaaki)  (10209934)	独立行政法人国立病院機構九州医療センター(臨床研究センター)・その他部局等・整形外科統括部長    (87105)	
研究分担者	木本 泰孝  (Kimoto Yasutaka)  (40735487)	九州大学・大学病院・助教    (17102)	
研究分担者	田平 知子  (Tahira Tomoko)  (50155230)	金城学院大学・薬学部・准教授    (33905)	
研究分担者	宮田 敏行  (Miyata Toshiyuki)  (90183970)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・客員研究員    (84404)	

## 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