

総 説

## 遺伝性血管性浮腫の病因としてのC1インヒビター ：その構造，機能から治療薬の開発まで

堀 内 孝 彦<sup>1</sup>  
大 澤 勲<sup>2</sup>  
宮 田 敏 行<sup>3</sup>

---

### 要 旨

補体第1成分を抑制するC1インヒビター（C1 inhibitor : C1-INH）は*SERPING1* 遺伝子にコードされるセリンプロテアーゼインヒビターである。C1-INHは補体系のほか、接触相の内因系凝固反応，カリクレイン・キニン系，線溶系など複数の経路を抑制する。主にC1-INHの異常で発症する希少な遺伝性疾患として、遺伝性血管性浮腫（hereditary angioedema : HAE）がある。HAEは手足，顔面，喉頭，消化管など様々な部位での浮腫の再発性発作を特徴とし，患者の生活の質や日常生活を障害する。最近，本邦では従来の発作時のオンデマンド療法に加えて，定期的に投与する長期予防薬が相次いで承認され，HAEの長期的な治療管理が可能となった。今後は，本邦でも長期予防薬を用いた治療・評価方法を議論していく必要が生じてきている。本総説ではHAEの疾患啓発と浮腫の発症機序の理解を促すため，C1-INHの生化学的特徴，関与する活性経路およびHAEの発症機序，そしてHAE治療に有用な静脈注射および皮下注射C1-INH製剤の開発について概説する。

---

1 : 九州大学病院別府病院 免疫・血液・代謝内科

2 : 埼玉草加病院 腎臓内科

3 : 国立循環器病研究センター 脳血管内科

責任著者連絡先 : 九州大学病院別府病院 免疫・血液・代謝内科 堀内孝彦

〒874-0838 大分県別府市鶴見原4546

Tel : 0977-27-1640 E-mail : horiuchi.takahiko.191@m.kyushu-u.ac.jp

## はじめに

補体第1成分阻害因子（C1インヒビター：C1-INH）は*SERPING1*遺伝子にコードされるセリンプロテアーゼインヒビターである。本邦では、C1-INHはC1エステラーゼインヒビター、C1インアクチベーターとも呼ばれている。C1-INHは補体C1の抑制に加え、接触相の内因系凝固反応、カリクレイン・キニン系、線溶系など、複数の活性経路に作用する<sup>1)~3)</sup>。遺伝性血管性浮腫（hereditary angioedema：HAE）は主にC1-INH異常で発症する希少な常染色体顕性遺伝（優性遺伝）疾患で、HAEの罹患率は約5万~10万人に1人と推定されている<sup>2)4)</sup>。手足、顔面、喉頭、消化管など様々な部位での浮腫の再発性発作を特徴とするが、発作は予測困難で、喉頭浮腫は窒息による致死のリスクがある<sup>2)4)5)</sup>。発作がない状態でも次の発作への不安を抱えていることから、抑うつ状態や不安、生活の質の低下につながり、子への遺伝に対する不安も生じる。このように、HAEは患者の社会生活にも影響を与える疾病負担（disease burden）が大きい疾患である<sup>6)</sup>。

最新の国際World Allergy Organization (WAO)/European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) ガイドライン<sup>7)</sup>では、HAEに対する2つの治療目標「疾患の完全なコントロールの達成」および「患者の社会生活の健全化」は定期的に治療薬の予防的投与を行う長期予防でのみ達成されるとしている。本邦では2021年以降、HAEの急性発作の発症抑制（長期予防）を適応として経口血漿カリクレイン阻害薬（ベロトラルスタット）<sup>8)</sup>、抗ヒト血漿カリクレインモノクローナル抗体薬（ラナデルマブ）<sup>9)</sup>が承認され、さらに最近、皮下注射C1-INH製剤が承認された<sup>10)</sup>。治療薬の選択肢が増えたことで、本邦でもHAEの治療目標達成に向けた長期的管理が可能となった。しかし、HAEは希少疾患で医師

の疾患認知度が低く、発症から確定診断までに時間がかかることが多い<sup>11)</sup>。また、HAEとC1-INHが関わる活性経路は複雑・難解だが、実臨床での治療選択にはHAEに関する疾患理解が不可欠である。

本総説では臨床医に対する疾患啓発と浮腫の発症機序の理解を促進することを目的とし、HAEの主な原因因子であるC1-INHの生化学的特徴、関与する活性経路、C1-INH異常に起因するHAEの治療薬として有用なC1-INH製剤の開発について概説する。

## C1-INHの構造

C1-INHの同定は1957年、RatnoffとLepow<sup>12)</sup>による報告に遡る。彼らはエステラーゼ活性を阻害する熱に不安定な因子がヒト血清中に存在することを報告した。1963年には、DonaldsonとEvans<sup>13)</sup>が後にHAEとされる遺伝性血管神経性浮腫（hereditary angioneurotic edema：HANE）患者の血清中でC1-INH濃度が低下していることを報告し、C1-INH異常がHAE発症につながることを示唆された。

C1-INHは478アミノ酸残基（N末端側のシグナルペプチドを除く）から成る分子量105kDaの糖タンパク質で、セルピン（serine protease inhibitor）と呼ばれるセリンプロテアーゼインヒビターに属する<sup>14)15)</sup>。C1-INHはN末端側に糖鎖が多数結合した領域をもち、C末端側にセルピンドメインをもつ（**図1-A**）<sup>11)14)16)</sup>。

C1-INHのセルピンドメインの立体構造が決定されている<sup>17)</sup>。C1-INHの反応中心ループは分子の表面に露出しており（**図1-B**；青色）、標的プロテアーゼは反応部位であるArg444-Thr445結合を切断できる。切断されたC1-INHとプロテアーゼは1：1の複合体を形成し（**図1-C**；左）、捕捉されたプロテアーゼは大きく位置を変えるとともに、立体構造変化を起こし酵素活性が失われる（**図1-C**；右）<sup>18)</sup>。このようにC1-INHは標的プロテアーゼに対

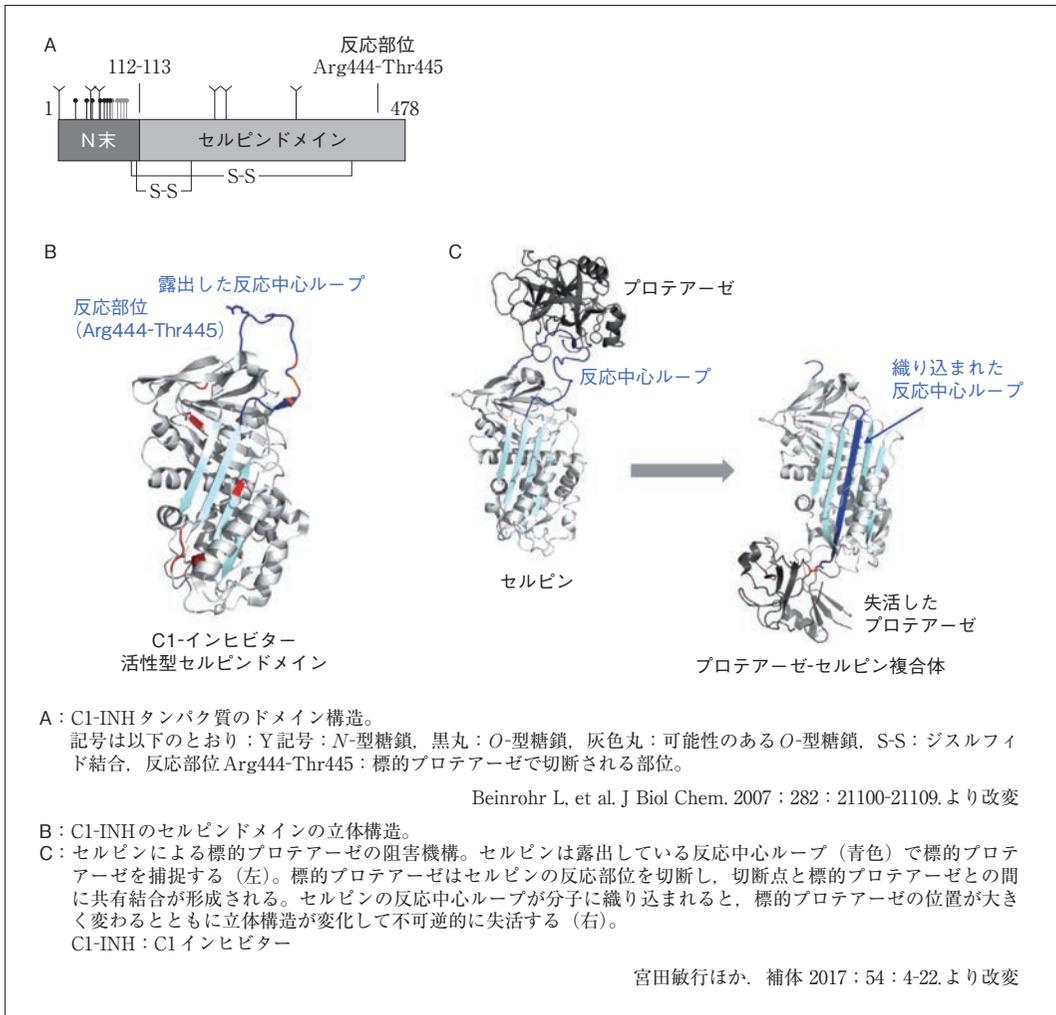


図1 C1-INHのドメイン構成とセルピンによる標的プロテアーゼの阻害機構

して阻害活性を示す。

ヒトC1-INHは第11番染色体に位置する *SERPING1* 遺伝子にコードされる<sup>1)19)</sup>。2020年までに，HAE患者で748種の *SERPING1* 遺伝子変異が報告されている。変異は多岐にわたるが，短い領域の欠失・重複，indel（塩基配列が欠失し，挿入したバリエーション）(36.2%) やアミノ酸置換を生じるミスセンス変異 (32.1%) が多い<sup>15)</sup>。*SERPING1* 遺伝子のイントロンには反復配列である *Alu* 配列が17個と多く存在し<sup>20)</sup>，これが広い領域の欠失・逆位・重複の

原因になる可能性が指摘されているが<sup>15)</sup>，そのbreakpoint（切断点）の正確な位置の多くは未決定である。

#### HAE患者におけるC1-INH変異

HAEはC1-INH異常に起因する1型と2型のHAE，そしてC1-INHに異常を認めないHAE with normal C1-INH (3型) に分類される<sup>7)21)</sup>。HAE患者の95%以上は1型または2型のHAE患者であり，その約85%は1型HAE，約15%

は2型HAEとされる<sup>21)22)</sup>。1型HAEではC1-INHの活性と抗原量がともに低下し、2型HAEでは活性は低下するが抗原量は正常域を示す。1型HAEでは、塩基の欠失や挿入によるフレームシフト変異、停止コドンを生じるナンセンス変異、スプライシング異常を起こすスプライシング部位変異、*SERPING* 遺伝子のエクソンの欠失、正しい立体構造を形成できないミスセンス変異により、C1-INHが短鎖になるもしくはミスフォールドすることによって細胞からの分泌が障害され、血中の抗原量が低下する<sup>2)</sup>。1型HAEでは*SERPING* 遺伝子全体に変異がみられるのに対し、2型HAEではC1-INHのプロテアーゼ認識領域である反応中心ループのミスセンス変異が集中している<sup>23)</sup>。2型HAEにみられるC1-INH異常分子のミスセンス変異は主に次の3つに分類される<sup>18)</sup>。第1に、C1-INHの反応部位であるArg444の変異で、この変異は約7割の2型HAE患者に同定されている。反応部位のArg残基が他のアミノ酸に変異すると標的プロテアーゼは反応部位を切断できないので阻害されない<sup>18)</sup>。第2と第3は、C1-INHの反応中心ループ中のミスセンス変異である。すなわち、第2として、標的プロテアーゼはC1-INH異常分子の反応部位を切断するものの、ミスセンス変異が妨害して反応中心ループがC1-INH異常分子に織り込まれず、安定なC1-INH-プロテアーゼ複合体が形成されない場合がある。この場合、標的プロテアーゼはC1-INH異常分子を切断した後に離れるのでプロテアーゼ活性は阻害されない<sup>18)</sup>。第3として、C1-INHの反応中心ループ中のミスセンス変異によっては、C1-INH異常分子の反応中心ループが露出せず、標的プロテアーゼを阻害できないことがある<sup>18)</sup>。

C1-INH異常のヘテロ接合体であるHAE患者は、1つのアレル（対立遺伝子）は正常であるにもかかわらず、機能的な血中のC1-INH活性は5～30%である<sup>2)</sup>。このような低値を示す理由として、下記の2つの機序が考えられ

る。第1に、HAE患者の正常なC1-INHはプロテアーゼと複合体を形成することで消費され、より低値を示すことが挙げられる<sup>24)</sup>。C1-INH異常で発症するHAEは1型でも2型でも補体C4の血中量が低下していることから、C1-INHが主に制御する補体経路が常にわずかながら活性化していると考えられる<sup>24)</sup>。C1-INHヘテロ接合体異常の患者ではC1-INHの低下により健常者と比べてこの補体経路の活性化が亢進し、その抑制のためにC1-INHの消費が進むことで、C1-INH活性が50%を下回る低値になると考えられる<sup>4)24)</sup>。第2として、1型HAE患者にみられる正常C1-INHの血中濃度の低下はdominant negative効果で説明される場合がある<sup>25)</sup>。1型HAEを示すC1-INH異常分子の中には、異常分子が細胞で生合成される際に小胞体内で正常C1-INHを巻き込んだ重合体/凝集体を形成し、細胞からの正常C1-INHの分泌を低下させるものがある。これにより、正常C1-INHの細胞からの分泌が50%よりも低下する<sup>15)25)26)</sup>。セルピンの異常分子は一般的に細胞内で重合化しやすい性質をもち、異常セルピタンパク質の細胞内蓄積による分泌障害で生じる疾患はSerpinoathy（セルピン病）と呼ばれている<sup>27)</sup>。ごく最近、セルピンに属する抗凝固因子アンチトロンビンの複数の遺伝性欠乏症に、dominant negative効果による正常型分子の分泌障害が報告<sup>28)</sup>された。

*SERPING1* 遺伝子の変異に起因する1型、2型HAEの臨床症状は区別できない<sup>2)</sup>。本邦では*SERPING1* 遺伝子変異のタイプとHAE発症時期、発作回数などとの間に関係はみられないとの報告<sup>29)</sup>がある。一方、HAE with normal C1-INH（3型）には凝固Ⅻ因子など別の遺伝子の異常によるHAEと原因不明のHAEが含まれている<sup>2)7)21)</sup>。

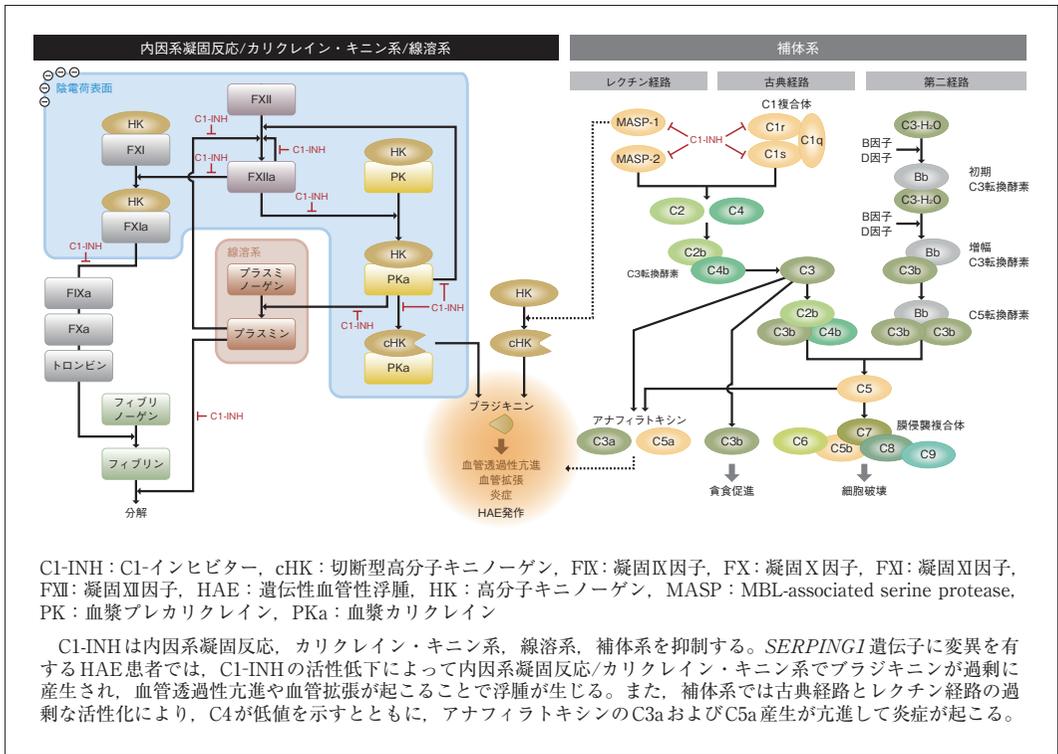


図2 C1-INHが関与する活性経路とHAEの発症機序

## C1-INHが関与する活性経路

### 補体系

補体系は50種以上のタンパク質で構成される自然免疫系の主要な自己防衛機構の1つで、外部からの病原体感染に対する防御や自己のホメオスタシス（生体恒常性）の維持に重要な役割を果たしている。C1-INHは補体第1成分（C1）のインヒビターとして補体系の活性化を抑制している〔補体系に関しては文献30)~32)を参照〕。補体活性化には3つの経路（古典経路、レクチン経路、第二経路）があり、いずれの経路もC3の活性化、すなわちC3aとC3bへの限定分解につながる（図2）。

古典経路はC1から活性化される経路で、C1複合体は1分子のC1q、および2分子ずつのC1rとC1sの3成分で構成される。C1qはN末端にコラーゲン様領域、C末端に球状ドメイ

ンをもつA鎖、B鎖、C鎖のヘテロ3本鎖から成る。C1qはこのヘテロ3本鎖の6分子がコラーゲン様領域で会合し、6個の球状ドメインは扇状に広がって配置された構造をとる。C1qの球状ドメインが免疫複合体を形成した免疫グロブリンの定常部（Fc領域）などに結合すると、セリンプロテアーゼ前駆体C1rが自己活性化する。活性化したC1rは会合しているセリンプロテアーゼ前駆体C1sを活性化する。活性化したC1sはC4とC2を限定分解してC3転換酵素C4b2b複合体を形成し、C3がC3aとC3bに限定分解される。

レクチン経路はC1を経ずに活性化される経路で、マンノース結合レクチン（mannose-binding lectin: MBL）やフィコリン等が病原体表面の糖鎖等に結合し、MBL-associated serine protease (MASP)-1/2を活性化する。活性化したMASP-2はC1と同様にC4とC2を

切断・活性化してC3転換酵素であるC4b2b複合体を形成し、C3がC3aとC3bに限定分解される。

第二経路では、C3以降が直接活性化される。C3は分子内チオエステル結合の加水分解型であるC3 (H<sub>2</sub>O) を継続的に生成し、C3 (H<sub>2</sub>O) にB因子が結合し、活性型D因子により初期C3転換酵素C3 (H<sub>2</sub>O) Bb、さらに増幅C3転換酵素C3bBbが形成される。C3 (H<sub>2</sub>O) BbとC3bBbはC3をC3aとC3bに限定分解する。

3つのいずれの経路においても、形成されたC3転換酵素にC3bが結合しC5転換酵素が形成され、C5がC5aとC5bに限定分解される。C5bにはC6～C9が結合して病原体などの膜に膜侵襲複合体 (C5b-9) を形成し、細胞の破壊または細胞死を引き起こす。さらに、C3aとC5aはアナフィラトキシンとして炎症を亢進し、病原体などに結合したC3bは食細胞による貪食を促す。

補体系が必要以上に活性化すると過剰な炎症や細胞の障害につながるため、補体制御因子が調節を行っている。C1-INHは補体制御因子の1つとして補体系プロテアーゼである古典経路のC1rとC1s、レクチン経路のMASP-1とMASP-2を阻害する (図2)。なお、C1-INHはC1rとC1sの唯一のインヒビターとして知られている。SERPING1遺伝子に変異を有するHAE患者ではC1-INH活性の低下により活性化C1sを十分に阻害できないため、C1sがC4を過剰に限定分解し、その結果、血中C4量が低値となる。

### 接触相内因系凝固反応、カリクレイン・キニン系、および線溶系

C1-INHは補体系に加え、接触相の内因系凝固反応/カリクレイン・キニン系、線溶系のプロテアーゼも阻害する (図2)<sup>21,3)</sup>。内因系凝固反応/カリクレイン・キニン系では、異物面、特に陰電荷を有する物質との接触により、FXIIが活性化されてFXIIaとなり (自己活性化)、FXIIaが血漿プレカリクレインを血漿

カリクレインに活性化する<sup>18)</sup>。このように、陰電荷物質の存在下で活性化する反応を接触相での活性化と呼ぶ。プレカリクレインとFXIIは血漿中で高分子キノーゲンと1:1の複合体を形成しており、高分子キノーゲンを介して陰電荷物質に結合するので、陰電荷物質に結合するFXIIaで活性化されやすい<sup>18)</sup>。血漿カリクレインは9アミノ酸から成る生理活性ペプチド、ブラジキニンを高分子キノーゲンから放出させる<sup>18)</sup>。FXIIaはFXIIの活性化を介して内因系凝固反応を開始させる<sup>18)</sup>。内因系凝固反応は陰電荷物質で開始すると述べたが、内在性の内因系凝固反応惹起物質としては血小板や微生物から放出されるポリリン酸が広く知られている。細胞外RNA、タンパク質凝集体、アミロイドβペプチドも接触相の惹起物質として働く<sup>18)</sup>。これらの経路で、C1-INHはFXIIa、FXIIa、血漿カリクレインを阻害し、それぞれの活性を91% (重鎖のほとんどが切断されたFXIIaであるβFXIIaでは74%)、8%、52~58%阻害している<sup>18)</sup>。

### HAEの発症機序

1型と2型HAE患者では、C1-INH活性の低下により内因系凝固反応、カリクレイン・キニン系でFXIIaと血漿カリクレインの活性抑制が十分に働かず、FXIIaと血漿カリクレインの過剰産生、血漿カリクレインによる高分子キノーゲンからのブラジキニンの過剰産生が起こる。ブラジキニンは血管内皮細胞のブラジキニンB2受容体に結合して血管透過性亢進や血管拡張を行い、結果として、皮膚、粘膜下など身体の様々な場所に浮腫が現れる (図2)<sup>11,33)</sup>。一方、補体系の過剰な活性化から、アナフィラトキシンC3a、C5a産生が亢進され、炎症が引き起こされる<sup>34)~36)</sup>。C3aおよびC5aは炎症性メディエーターとして、それぞれ血小板の活性化や白血球の遊走、炎症部位への好中球のリクルートを促す<sup>31)</sup>。なお、補体系

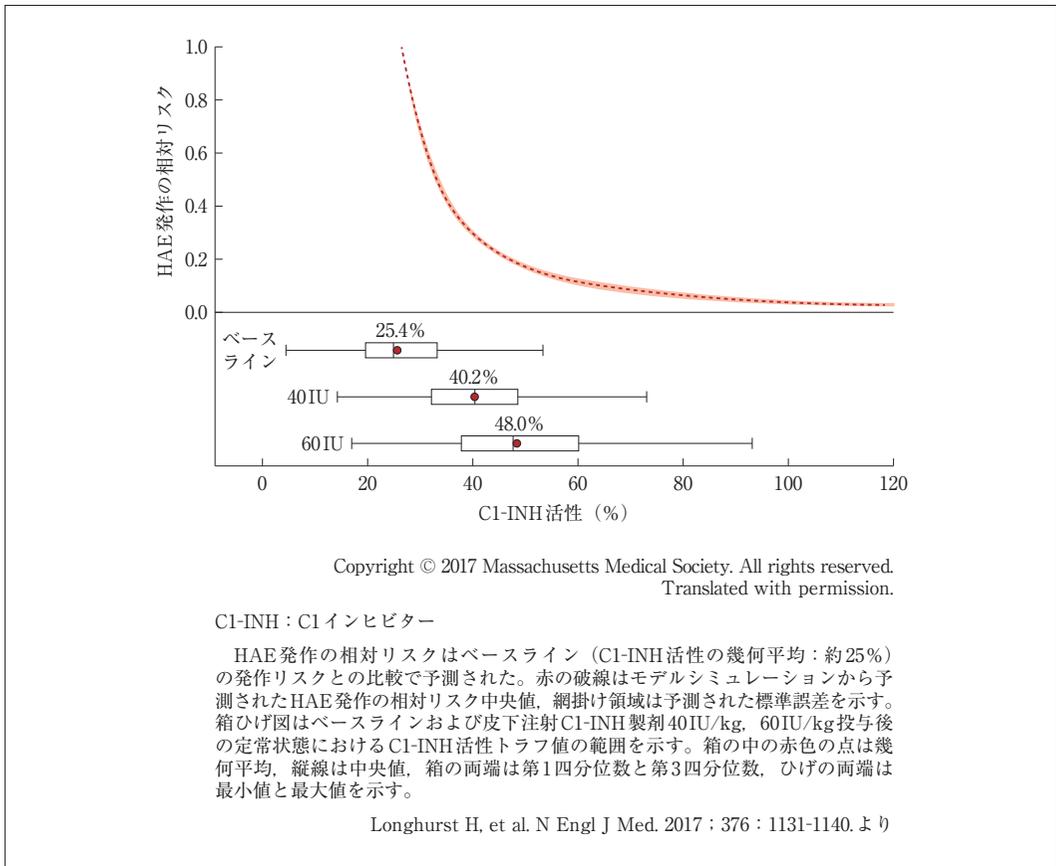


図3 C1-INH活性とHAE発作リスクの関係

レクチン経路のMASP-1が血漿カリクレインとは独立に高分子キノーゲンに作用してブラジキニンを放出することも示されており、C1-INH活性低下によるMASP-1機能亢進がブラジキニンの過剰産生に関わる可能性も示唆されている<sup>37)</sup>。

### C1-INH活性値とHAE発作リスクの関係

複数の研究から、C1-INH活性値が低いほどHAE発作リスクが高まることが示されている。HAE患者ではC1-INH活性値が38%以下で発作のリスクが増加し<sup>38)</sup>、HAEの重症度スコアで分類した患者の間でC1-INH活性値に

有意な差があることが報告<sup>39)</sup>されている。1型と2型HAE患者を対象とした皮下注射C1-INH製剤に対する海外第Ⅲ相臨床試験のデータを用いた解析では、C1-INH活性値とHAE発作リスクの間に逆相関の関係がみられた(図3)<sup>40)</sup>。本邦では1型HAEと診断された3家系8名を対象とした後ろ向き観察研究<sup>41)</sup>が行われ、無症状の患者に比べ、症状がある患者ではC1-INH活性値、C1-INH抗原、C4、CH50の血清レベルが低下し、これらがHAE疾患活動性の予測パラメータとして有用である可能性も示唆されている。一方、C4aの血清レベルがHAE発作前に上昇する例も報告<sup>42)</sup>されており、予測パラメータとしての検討と発作機序の解明に向けて、更なる研究がなされる。非発作

時の凝固系・線溶系の構成因子の変動に関して十分な検討はなされていないが、HAE発作時にはフィブリン・フィブリノゲン分解産物 (fibrin/fibrinogen degradation products : FDP), D-ダイマー, プロトロンビンフラグメント1+2 (F1+2) などの凝固系分子マーカーの上昇がみられる<sup>43)44)</sup>。

### C1-INH 製剤の開発

HAE患者の大部分を占める1型および2型HAE患者には、C1-INHの補充療法が有用であることが臨床試験によって示されている。世界中で複数のヒト血漿由来または遺伝子組み換えのC1-INH製剤が使用されているが<sup>1)5)</sup>、本稿では主に本邦で承認されたヒト血漿由来のC1-INH製剤 (静脈注射：ベリナート<sup>®</sup> P静注用, 皮下注射：ベリナート<sup>®</sup> 皮下注用) について述べる。

C1-INH補充療法の有効性は1976年、Marasiniらによって初めて報告された<sup>34)</sup>。C1-INH製剤は1979年から欧州でHAEの治療薬として販売されているが、血漿由来でウイルス感染の懸念があったため、1985年にパスツリゼーション (液状加熱) 処理を施したC1-INH製剤に切り替えられた<sup>1)34)</sup>。現在ではウイルス感染へのリスクを最小限に抑えるため、ドナーのスクリーニング、原料血漿の検査、製造工程における液状加熱処理やナノフィルトレーション処理等の病原体不活性化・除去、および安全性情報管理といった様々な安全対策が講じられている<sup>45)</sup>。液状加熱処理が導入されて以降、2020年までに、CSLベーリング社製の血漿由来C1-INH製剤に対して投与との因果関係が認められた感染症は報告されていない<sup>45)</sup>。

本邦では1969年にHAEが初めて報告<sup>46)</sup>された。その後、液状加熱処理製剤への切り替えを契機として、本邦でC1-INH製剤の臨床試験が1986年に開始され、HAE患者3名全

例の発作に対して有効以上と判定された。この結果に基づき、1990年、静脈注射C1-INH製剤 (販売名：ベリナートP静注用) が急性発作の治療 (オンデマンド治療) に対して承認された<sup>47)</sup>。なお、本剤の血中半減期の中央値は外国人成人で39.1時間と報告<sup>47)</sup>されている。自己投与は本邦で承認されていないため医療機関での静脈投与が必要で、発作から投与まで一定の時間がかかること、また薬価が高額で常備する医療機関が少ないことが問題となっている<sup>11)48)</sup>。

海外で実施された静脈注射C1-INH製剤の国際共同第Ⅱ/Ⅲ相IMP.A.C.T.1試験<sup>49)</sup>では、1型および2型HAE患者 (125名) の急性発作 (腹部または顔面) に対する効果が検討された。プラセボと比べ、C1-INH製剤20IU/kgの投与により症状改善までの時間が有意に短縮され (20IU/kg投与群0.5時間, プラセボ投与群1.5時間)、安全性の懸念は認められなかった。非盲検延長試験のIMP.A.C.T.2試験<sup>50)</sup>では、喉頭部や腹部など発作部位を問わずC1-INH製剤20IU/kgが投与され、長期間の投与に対する安全性と有効性が確認された。これらの試験の結果に基づき、米国で2009年に急性発作を適応として静脈注射C1-INH製剤が承認された<sup>34)</sup>。静脈注射C1-INH製剤のほか、本邦では急性発作の治療薬 (オンデマンド治療薬) として自己投与可能な選択的ブラジキニンB2受容体阻害薬のイカチバント (販売名：フィラジル<sup>®</sup> 皮下注) が承認されている<sup>51)</sup>。

2022年現在、静脈注射C1-INH製剤は本邦で承認されたHAEの急性発作に対する唯一の短期予防薬でもある。本邦では静脈注射C1-INH製剤が承認されて以来、長らく急性発作の適応のみであった<sup>36)</sup>。一方、HAE患者に対する外科的外傷、歯科手術、上部気道消化管への機械的衝撃を伴うその他の侵襲的処置 (気管内挿管、気管支鏡検査または食道胃・十二指腸鏡検査等) は発作を誘発することがあり、予防治療の必要性が議論されることとなった。

その結果、2017年、静脈注射C1-INH製剤の効能または効果に「侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」が追加された<sup>36)</sup>。本剤は短期予防薬として、処置前の6時間以内に投与することとされる<sup>47)</sup>。

長期予防に向け、皮下注射可能なC1-INH製剤も開発された。従来、HAEの急性発作の発症抑制（長期予防）に用いられていた治療薬〔トラネキサム酸やアンドロゲン（いずれも適応外処方）〕には効果や副作用に問題があり、近年、良好なベネフィット・リスクプロファイルを示す長期予防薬が開発された<sup>52)</sup>。本邦では2021年以降、長期予防に対して経口カリクレイン阻害薬（販売名：オラデオカプセル<sup>8)</sup>、抗ヒト血漿カリクレインモノクローナル抗体薬（販売名：タクザイロ<sup>®</sup>皮下注<sup>9)</sup>）が承認され、最近、第3の長期予防薬として皮下注射C1-INH製剤（販売名：ベリナート皮下注）が承認された<sup>10)</sup>。海外では予防治療として静脈注射C1-INH製剤の自己投与が承認されていたが、静脈注射による定期的な自己投与の難しさから、皮下注射製剤が開発されることとなった<sup>140)</sup>。皮下注射C1-INH製剤に対する海外第Ⅲ相COMPACT試験<sup>40)</sup>では、1型および2型HAE患者を対象に週2回の自己投与に対する効果が検証された。発作回数の平均は皮下注射C1-INH製剤40IU/kg投与群で製剤投与時1.2回/月、プラセボ投与時3.6回/月、60IU/kg投与群で製剤投与時0.5回/月、プラセボ投与時4.0回/月で、C1-INH製剤による発作の有意な減少が示された。また、60IU/kg投与群ではC1-INH活性値は正常範囲に近い値を継続的に維持し、C4量が正常化された<sup>40)</sup>。これらの結果に基づき、2017年、米国で発作予防を適応として皮下注射C1-INH製剤（販売名：Haegarda<sup>®</sup>）が承認された<sup>53)</sup>。1型および2型HAE患者（9名）を対象とした国内第Ⅲ相試験<sup>54)</sup>では皮下注射C1-INH製剤60IU/kgによる有意な発作回数の減少が示され（平均発作回数：導入期3.7回/月、治療期0.3回/

月）、本邦でも2022年、発作予防を適応に効能または効果を「遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」として本剤（ベリナート皮下注用）が承認された<sup>10)</sup>。

C1-INH製剤はHAEのほかに、敗血症、虚血再灌流傷害、移植時の抗体関連型拒絶反応への有効性が示唆されているが、更なる研究がまたれる<sup>55)~58)</sup>。SARS-CoV-2感染リスクの抑制、感染患者に良好なアウトカムをもたらす可能性も示唆されている<sup>1)</sup>。

### 今後の展望

本稿ではC1-INHの生化学的特徴を述べ、HAE治療薬として主にC1-INH製剤の開発について概説した。本邦でHAEの適切な治療が広く行われるためには疾患認知度・診断率の向上が必要であり、本稿がその一助となれば幸いである。また、一般社団法人遺伝性血管性浮腫（HAE）診断コンソーシアム（DISCOVERY）では産官学と医療従事者・患者団体が協働して医療データ artificial intelligence（AI）分析、非専門医診断支援、未診断患者向け疾患啓発などの活動を行っているので、こちらも参考にされたい（ホームページ：<https://discovery0208.or.jp/>）。

HAEの疾病負担や合併症に対する理解の向上も課題である。欧州を中心とした海外8カ国でのweb調査<sup>59)</sup>から、HAE患者では大きな心理的負担（不安や抑うつ状態）、社会生活の障害が生じていることが示されている。またHAE患者では自己免疫疾患の合併頻度が高い傾向があり、最近のシステマティックレビュー<sup>60)</sup>ではHAE患者で特に全身性エリテマトーデスが合併しやすいことが示された。HAE患者で自己免疫疾患が起りやすい理由として、C4などの補体成分の減少で免疫複合体、アポトーシス細胞のクリアランスや免疫複合体の可溶化が阻害され、これらが自己抗原になることが考えられており、実際、

HAE患者の血漿ではオプソニン化作用、免疫複合体可溶性の低下が示されている<sup>61)</sup>。本邦でもHAE患者の疾病負担を明らかにする研究がまたれる。

HAEの治療目標は「疾患の完全なコントロールの達成」と「患者の社会生活の健常化」とされ<sup>62)</sup>、目標達成に有用な長期予防薬は、最近承認された皮下注射C1-INH製剤で3剤となった。治療選択肢の増加により、国際WAO/EAACIガイドライン<sup>7)</sup>でも推奨される、患者の疾患の状況、治療目標、希望などを考慮した個別化された治療アプローチが可能になる。本邦では従来、発作に対する治療に重点が置かれていたため、今後、長期予防薬の使い分けや投与継続期間などの長期予防薬を用いた治療管理に関する議論、および日本人での使用に関する更なる知見がまたれる。

#### <謝辞>

本総説の作成はCSLベーリング株式会社の資金提供のもと、シュプリング・ヘルスケア、inScience Communicationsの山崎敦子(Ph.D.)が支援した。

#### 利益相反

堀内孝彦はCSLベーリング株式会社、武田薬品工業株式会社より講演料、研究助成金を、鳥居薬品株式会社より講演料を受領している。大澤 勲はCSLベーリング株式会社、武田薬品工業株式会社、BioCryst pharmaceuticals, Inc., 鳥居薬品株式会社より講演料、原稿料、またはアドバイザーボードの参加に対する謝金を受領している。宮田敏行は武田薬品工業株式会社よりアドバイザーボードの参加に対する謝金を、サノフィ株式会社より講演料を受領している。

#### 文 献

1) Karnaukhova E. C1-Inhibitor : structure, functional diversity and therapeutic development. *Curr Med Chem.* 2022 ; 29 : 467-488.

2) Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2020 ; 382 : 1136-1148.

3) Bekassy Z, Lopatko Fagerström I, Bader M, Karpman D. Crosstalk between the renin-angiotensin, complement and kallikrein-kinin systems in inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2022 ; 22 : 411-428.

4) Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angioedema. *Lancet.* 2012 ; 379 : 474-481.

5) Kesh S, Bernstein JA. Isolated angioedema : a review of classification and update on management. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022 ; 129 : 692-702.

6) Bork K, Anderson JT, Caballero T, et al. Assessment and management of disease burden and quality of life in patients with hereditary angioedema : a consensus report. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021 ; 17 : 40.

7) Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update. *Allergy.* 2022 ; 77 : 1961-1990.

8) 株式会社オーファンパシフィック. オラデオカブセル150mg添付文書, 2022年5月改訂(第3版).  
[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4490036M1020\\_1\\_03/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4490036M1020_1_03/)(アクセス日: 2023年2月15日)

9) 武田薬品工業株式会社. タクザイロ<sup>®</sup>皮下注300mgシリンジ添付文書, 2022年5月改訂(第2版).  
[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4490407G1023\\_1\\_02/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4490407G1023_1_02/)(アクセス日: 2023年2月15日)

10) CSLベーリング株式会社. ベリナート<sup>®</sup>皮下注用2000添付文書, 2022年11月改訂(第3版).  
[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6343426D1023\\_1\\_01/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6343426D1023_1_01/)(アクセス日: 2023年2月15日)

11) Iwamoto K, Yamamoto B, Ohsawa I, et al. The diagnosis and treatment of hereditary

- angioedema patients in Japan : a patient reported outcome survey. *Allergol Int.* 2021 ; **70** : 235-243.
- 12) Ratnoff OD, Lepow IH. Some properties of an esterase derived from preparations of the first component of complement. *J Exp Med.* 1957 ; **106** : 327-343.
- 13) Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema : absence of serum inhibitor of C'1-esterase. *Am J Med.* 1963 ; **35** : 37-44.
- 14) Davis AE 3rd, Lu F, Mejia P. C1 inhibitor, a multi-functional serine protease inhibitor. *Thromb Haemost.* 2010 ; **104** : 886-893.
- 15) Ponard D, Gaboriaud C, Charignon D, et al. SERPING1 mutation update : mutation spectrum and C1 Inhibitor phenotypes. *Hum Mutat.* 2020 ; **41** : 38-57.
- 16) Beinrohr L, Harmat V, Dobó J, et al. C1 inhibitor serpin domain structure reveals the likely mechanism of heparin potentiation and conformational disease. *J Biol Chem.* 2007 ; **282** : 21100-21109.
- 17) Dijk M, Holkers J, Voskamp P, et al. How dextran sulfate affects C1-inhibitor activity : a model for polysaccharide potentiation. *Structure.* 2016 ; **24** : 2182-2189.
- 18) 宮田敏行, 内田裕美子, 武田壮一. 内因系凝固反応活性化機序と遺伝性血管性浮腫. 補体 2017 ; **54** : 4-22.
- 19) Bock SC, Skriver K, Nielsen E, et al. Human C1 inhibitor : primary structure, cDNA cloning, and chromosomal localization. *Biochemistry.* 1986 ; **25** : 4292-4301.
- 20) Germenis AE, Speletas M. Genetics of hereditary angioedema revisited. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016 ; **51** : 170-182.
- 21) Banday AZ, Kaur A, Jindal AK, et al. An update on the genetics and pathogenesis of hereditary angioedema. *Genes Dis.* 2020 ; **7** : 75-83.
- 22) Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema : problems and progress : proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 ; **114** : S51-131.
- 23) Santacroce R, D'Andrea G, Maffione AB, et al. The genetics of hereditary angioedema : a review. *J Clin Med.* 2021 ; **10** : 2023.
- 24) Zuraw BL, Christiansen SC. HAE pathophysiology and underlying mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016 ; **51** : 216-229.
- 25) Haslund D, Ryø LB, Seidelin Majidi S, et al. Dominant-negative *SERPING1* variants cause intracellular retention of C1 inhibitor in hereditary angioedema. *J Clin Invest.* 2019 ; **129** : 388-405.
- 26) Drouet C, López-Lera A, Ghannam A, et al. *SERPING1* variants and C1-INH biological function : a close relationship with C1-INH-HAE. *Front Allergy.* 2022 ; **3** : 835503.
- 27) Gooptu B, Lomas DA. Conformational pathology of the serpins : themes, variations, and therapeutic strategies. *Annu Rev Biochem.* 2009 ; **78** : 147-176.
- 28) Bravo-Pérez C, Toderici M, Chambers JE, et al. Full-length antithrombin frameshift variant with aberrant C-terminus causes endoplasmic reticulum retention with a dominant-negative effect. *JCI Insight.* 2022 ; **7** : e161430.
- 29) Hashimura C, Kiyohara C, Fukushi J, et al. Clinical and genetic features of hereditary angioedema with and without C1-inhibitor (C1-INH) deficiency in Japan. *Allergy.* 2021 ; **76** : 3529-3534.
- 30) 特集 補体と疾患—いま補体がおもしろい—. 日本臨牀 2022 ; **80** : 1702-1871.
- 31) 宮田敏行, 井上徳光. 補体に関わる血栓症. 日本血栓止血会誌 2021 ; **32** : 695-707.
- 32) 堀内孝彦. 原発性免疫不全症候群. X. 補体異

- 常症 1. 概論およびトピックス. 日本臨牀 2020 ;  
**78**増刊号 : 461-467.
- 33) Bork K. Pasteurized and nanofiltered, plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate for the treatment of hereditary angioedema. *Immunotherapy*. 2014 ; **6** : 533-551.
- 34) Morgan BP. Hereditary angioedema—therapies old and new. *N Engl J Med*. 2010 ; **363** : 581-583.
- 35) 堀内孝彦, 米田奈央, 橋村知波. 遺伝性血管性浮腫 (HAE) における最近の進歩. アレルギー 2019 ; **68** : 919-922.
- 36) 日本補体学会. 遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema : HAE) 診療ガイドライン改訂2019年版. 補体 2020 ; **57** : 3-22.
- 37) Dobó J, Major B, Kékesi KA, et al. Cleavage of kininogen and subsequent bradykinin release by the complement component : mannose-binding lectin-associated serine protease (MASP)-1. *PLoS One*. 2011 ; **6** : e20036.
- 38) Späth PJ, Wüthrich B, Büttler R. Quantification of C1-inhibitor functional activities by immunodiffusion assay in plasma of patients with hereditary angioedema—evidence of a functionally critical level of C1-inhibitor concentration. *Complement*. 1984 ; **1** : 147-159.
- 39) Kelemen Z, Moldovan D, Mihály E, et al. Baseline level of functional C1-inhibitor correlates with disease severity scores in hereditary angioedema. *Clin Immunol*. 2010 ; **134** : 354-358.
- 40) Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N Engl J Med*. 2017 ; **376** : 1131-1140.
- 41) Fukunaga A, Tsuchiyama S, Lee K, et al. The relationship between complement levels and disease activity in Japanese family cases of hereditary angioedema with C1-INH deficiency. *Allergol Int*. 2018 ; **67** : 518-520.
- 42) Veszeli N, Kóhalmi KV, Kajdácsi E, et al. Complete kinetic follow-up of symptoms and complement parameters during a hereditary angioedema attack. *Allergy*. 2018 ; **73** : 516-520.
- 43) Iwamoto K, Morioka S, Yanase Y, et al. Tissue factor expression on the surface of monocytes from a patient with hereditary angioedema. *J Dermatol*. 2014 ; **41** : 929-932.
- 44) Cugno M, Zanichelli A, Bellatorre AG, et al. Plasma biomarkers of acute attacks in patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy*. 2009 ; **64** : 254-257.
- 45) Simon TL, Kalina U, Laske R, et al. Manufacturing of plasma-derived C1-inhibitor concentrate for treatment of patients with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2020 ; **41** : 99-107.
- 46) 橋本喬史, 鈴木輝彦, 谷本潔昭ほか. 遺伝性血管神経性浮腫 (Hane) の1例. 日内会誌 1969 ; **58** : 184-185.
- 47) CSL ベーリング株式会社. ベリナート<sup>®</sup> P 静注用500添付文書, 2019年10月改訂 (第22版). [https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6343426F1032\\_1\\_12/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6343426F1032_1_12/) (アクセス日 : 2023年2月15日)
- 48) Horiuchi T. Hereditary angioedema from 1888 to 2018—progress and problems. *Intern Med*. 2018 ; **57** : 3065-3066.
- 49) Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 ; **124** : 801-808.
- 50) Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks—final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy*. 2011 ; **66** : 1604-1611.
- 51) 武田薬品工業株式会社. フィラジル<sup>®</sup>皮下注30mgシリンジ添付文書, 2022年8月改訂 (第1

- 版, 用法及び用量変更).  
[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4490406G1029\\_2\\_02/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4490406G1029_2_02/)(アクセス日: 2023年2月15日)
- 52) Craig T, Busse P, Gower RG, et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018 ; **121** : 673-679.
- 53) FDA. Package insert-HAEGARDA. 2020.  
<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/haegarda> (アクセス日: 2023年2月15日)
- 54) Fukuda T, Yamagami K, Kawahata K, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of subcutaneous C1-esterase inhibitor as prophylaxis in Japanese patients with hereditary angioedema : results of a phase 3 study. *Allergol Int.* in press
- 55) Singer M, Jones AM. Bench-to-bedside review : the role of C1-esterase inhibitor in sepsis and other critical illnesses. *Crit Care.* 2011 ; **15** : 203.
- 56) Igonin AA, Protsenko DN, Galstyan GM, et al. C1-esterase inhibitor infusion increases survival rates for patients with sepsis. *Crit Care Med.* 2012 ; **40** : 770-777.
- 57) Panagiotou A, Trendelenburg M, Osthoff M. The lectin pathway of complement in myocardial ischemia/reperfusion injury-review of its significance and the potential impact of therapeutic interference by C1 esterase inhibitor. *Front Immunol.* 2018 ; **9** : 1151.
- 58) Berger M, Lefaucheur C, Jordan SC. Update on C1 esterase inhibitor in human solid organ transplantation. *Transplantation.* 2019 ; **103** : 1763-1775.
- 59) Mendivil J, Murphy R, de la Cruz M, et al. Clinical characteristics and burden of illness in patients with hereditary angioedema : findings from a multinational patient survey. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 ; **16** : 94.
- 60) Levy D, Craig T, Keith PK, et al. Co-occurrence between C1 esterase inhibitor deficiency and autoimmune disease : a systematic literature review. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020 ; **16** : 41.
- 61) Honda D, Ohsawa I, Sato N, et al. Diminished capacity of opsonization and immune complex solubilization, and detection of anti-C1q antibodies in sera from patients with hereditary angioedema. *Allergol Int.* 2017 ; **66** : 603-609.
- 62) Maurer M, Aygören-Pürsün E, Banerji A, et al. Consensus on treatment goals in hereditary angioedema : a global Delphi initiative. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 ; **148** : 1526-1532.

次ページに英文抄録を掲載

## **C1 Inhibitor as a Factor in the Pathogenesis of Hereditary Angioedema : From its Structure and Function to the Development of Therapeutic Drugs**

Takahiko Horiuchi<sup>1</sup>, Isao Ohsawa<sup>2</sup> and Toshiyuki Miyata<sup>3</sup>

1 : *Department of Internal Medicine, Kyushu University Beppu Hospital*

2 : *Nephrology Unit, Saiyu Soka Hospital*

3 : *Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center*

Corresponding author : Takahiko Horiuchi

Department of Internal Medicine, Kyushu University Beppu Hospital

4546 Tsurumihara, Beppu, Oita 874-0838, Japan

Tel : +81-977-27-1640 E-mail : horiuchi.takahiko.191@m.kyushu-u.ac.jp

### **Abstract**

C1 inhibitor (C1-INH), which belongs to the family of serine protease inhibitors, is encoded by the *SERPING1* gene and inhibits the activity of complement component 1. In addition to the complement pathways, C1-INH also inhibits several pathways including intrinsic coagulation pathway (contact system), kallikrein-kinin system, and fibrinolytic system. Hereditary angioedema (HAE) is a rare disorder caused mainly by C1-INH abnormalities. HAE is characterized by recurrent attacks of edema of various areas including the hands, feet, face, larynx, or gastrointestinal tract, which interfere with the daily activities of the patients, reducing their quality of life. Recently in Japan, long-term therapeutic management of HAE has become possible by the approval of a series of long-term prophylactic drugs for scheduled administration in addition to the existing on-demand therapeutics. Therefore, in Japan, it has become necessary to discuss the treatment and efficacy evaluation methods using long-term prophylactic drugs. To enhance awareness and understanding of HAE, this article reviews C1-INH in terms of biochemical characteristics and molecular pathways, as well as the pathogenesis of HAE and the development of intravenous and subcutaneous C1-INH products to treat HAE.

(受理日 : 2023年3月15日)