

指定難病・遺伝性血管性浮腫（HAE）の 病態を iPS 細胞で再現

異常タンパク質の除去機構を標的とした新たな治療法開発へ

【本件のポイント】

- HAE 患者由来 iPS 細胞から疾患特異的モデルの作製に成功
- 患者さんへの侵襲をほぼ伴わない画期的な「ヒト疾患特異評価システム」を確立
- タンパク質品質管理機構が新たな治療標的となる可能性

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・木梨達雄）医学部 iPS・幹細胞再生医学講座（教授・人見浩史）Luong Hoang Long 国際大学院^{*1}生らの研究チームは、遺伝性血管性浮腫（HAE）^{*2}患者由来 iPS 細胞^{*3}（人工多能性幹細胞）を樹立し、肝細胞様細胞へ分化させることで、疾患の主要な分子病態を再現することに成功しました。本成果により、HAE の病態解明および新規治療薬開発の基盤となることが期待されます。

なお、本研究をまとめた論文が米国アレルギー・喘息・免疫学会の学術雑誌である『Journal of Allergy and Clinical Immunology』（インパクトファクター：11.2）に4月29日（水）付でオンライン掲載されました。

■ 書誌情報

掲 載 誌	『Journal of Allergy and Clinical Immunology』 DOI:10.1016/j.jaci.2026.04.016.
論文タイトル	Hereditary Angioedema iPSC Models Implicate ER-Associated Degradation as a Potential Therapeutic Target
筆 者	Luong Hoang Long, Shizu Itsukage, Yoshikazu Matsuoka, Yasumasa Shirouzu, Hideaki Tanizaki, Timothy J Craig, Hirofumi Hitomi

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・両角・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@kmu.ac.jp

<本研究の背景>

遺伝性血管性浮腫（HAE）は、主に遺伝子の変異が原因で起こる希少疾患です。血液の過剰反応を防ぐブレーキである C1 インヒビター^{※4}が欠損や機能低下することで発症します。患者さんは全身の皮膚や粘膜に急性かつ反復性の浮腫を発症し、特に喉頭における発作は致命的な窒息を招く危険性があります。

C1 インヒビターは主に肝細胞で合成・分泌されますが、HAE 患者さんに対する肝生検は重篤な急性発作を誘発するリスクが高く、一般的に実施することができません。そのため、患者由来の肝組織を用いた分子機序の検証は極めて困難であります。さらに、既存の細胞・動物モデルではヒト特有の遺伝子変異や生体内環境を完全には再現できないという課題がありました。こうした背景から、根本的な病態解明や、安全で効果的な次世代治療薬の開発に向けた新たな評価系の構築が、世界で強く求められています。

<本研究の概要>

本研究チームは、HAE 患者さん2名の末梢血から iPS 細胞を樹立し、高効率に肝細胞様細胞へと分化誘導する HAE-iPS 細胞モデルを構築しました。作製した iPS 細胞は、患者さんと同一の遺伝子変異を保持し、多能性や分化能を示すことが確認されました。さらに、分化させた細胞を詳細に解析した結果、患者由来の細胞内では変異した C1 インヒビタータンパク質が正常な立体構造を形成できず、細胞内の小胞体^{※5}に異常に蓄積・凝集している病態が確認されました。また、治療薬として用いられることもあるアンドロゲン^{※6}による処理を行った結果、細胞内の異常タンパク質蓄積が減少し、C1 インヒビター活性の回復が認められました。本研究により、これまで困難であった HAE 患者さんの肝細胞内部における分子動態が可視化され、患者さんへの侵襲をほぼ伴わない画期的なヒト疾患特異評価システムが確立されました。

<本研究の成果>

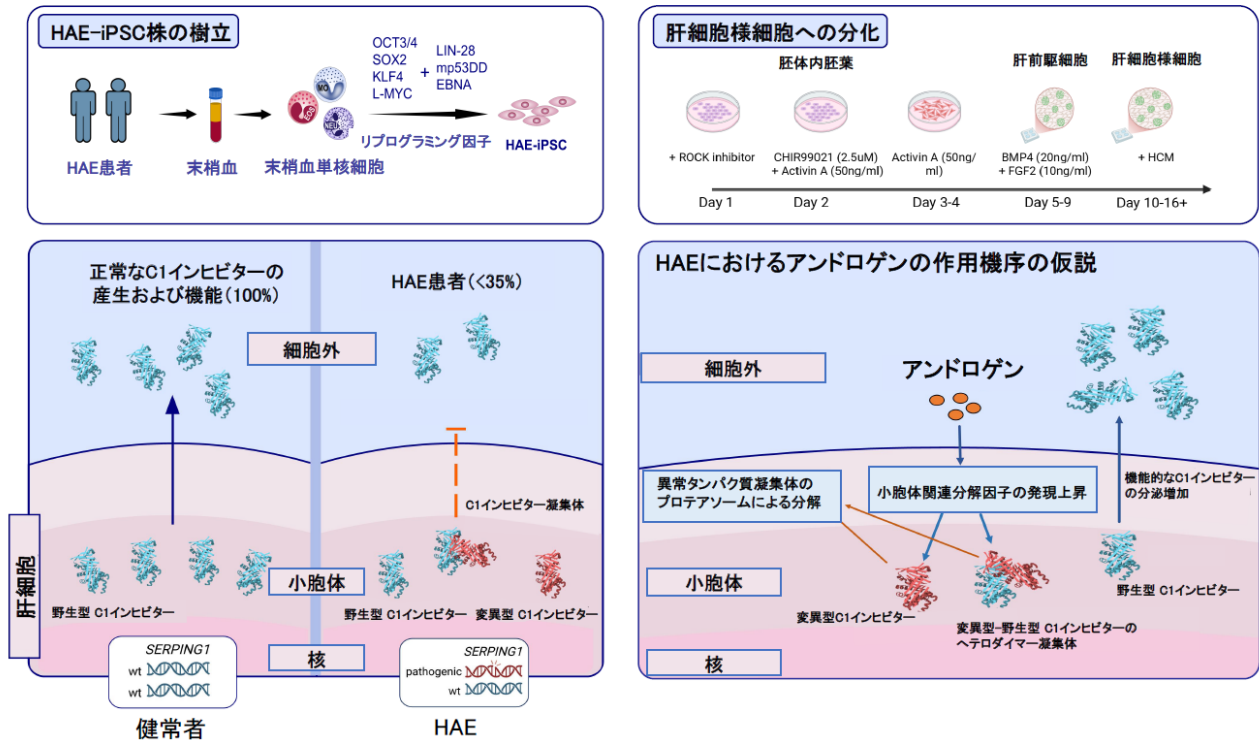
本研究により、HAE に対する患者由来 iPS 細胞モデルが初めて確立され、遺伝子変異を保持した状態で疾患特性を再現できるプラットフォームが実現しました。特に C1 インヒビタータンパク質が小胞体内に蓄積し、機能低下を引き起こす現象を明らかにし、HAE における分子病態の理解が大きく進展しました。また、アンドロゲン処理により異常タンパク質の蓄積が軽減し、機能が回復することを実証したことから、小胞体関連分解^{※7}などのタンパク質品質管理機構が新たな治療標的となる可能性が示されました。本研究で確立された細胞モデルは、創薬スクリーニングや病態解析だけでなく、患者さんごとの治療反応を評価する個別化医療の基盤としても活用が期待されます。希少疾患で指定難病の HAE に対し、疾患を再現できるヒト細胞モデルという革新的な技術が、新規治療薬開発の加速と治療選択肢の拡大に大きく貢献することが見込まれます。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・両角・林）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@kmu.ac.jp



用語解説

※1 国際大学院

本学大学院医学研究科は、2022 年秋から提携校の優秀な留学生を対象とした国際大学院プログラムを開始し、医療分野の次世代リーダーを育成している。在学生は研究のほか、文化・地域活動を通じて視野を広げる。修了後は母国へ帰国し、最先端医療の牽引や日本との友好関係の発展に多角的に寄与することが期待されている。論文の筆頭著者である Long 氏は、本プログラムの一期生である。

※2 遺伝性血管性浮腫 (HAE: Hereditary Angioedema)

遺伝子の変異により発症する希少疾患で指定難病「原発性免疫不全症候群」の一つ。C1 インヒビターの量的低下または機能異常により、血管透過性が亢進し、皮膚や粘膜に反復性の浮腫を生じる。特に喉頭浮腫は窒息の危険を伴う重篤な症状である。

※3 iPS 細胞 (人工多能性幹細胞)

皮膚や血液などの体細胞に特定の遺伝子を導入することで作製される幹細胞。多様な細胞に分化できる能力を持ち、再生医療や疾患モデル、創薬研究などへの応用が期待されている。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (佐脇・両角・林)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話: 072-804-2128 ファクス: 072-804-2638 メール: kmuinfo@kmu.ac.jp

PRESS RELEASE

※4 C1 インヒビター

補体系や炎症反応を制御する血漿タンパク質。セリンプロテアーゼ阻害因子の一種であり、過剰な炎症や血管透過性の上昇を抑制する役割を担う。HAE ではその量または機能が低下している。

※5 小胞体 (ER : Endoplasmic Reticulum)

細胞内に存在する膜構造で、タンパク質の合成や折りたたみ (フォールディング)、輸送などを担う。タンパク質の品質管理に重要な役割を果たす。

※6 アンドロゲン

男性ホルモンの総称で、生体内でさまざまな代謝や遺伝子発現を調節する作用を持つ。副作用の問題はあるが、HAE の治療薬として用いられることがある。本研究では、異常タンパク質の蓄積を抑制し、C1 インヒビターの機能回復に関与することが示された。

※7 小胞体関連分解 (ERAD : Endoplasmic Reticulum-Associated Degradation)

小胞体内で誤って折りたたまれたタンパク質を認識し、分解する細胞内品質管理機構。異常タンパク質の蓄積を防ぐ役割を持ち、本研究では新たな治療標的となる可能性が示された。

<本件研究に関するお問合せ先>

学校法人関西医科大学

医学部 iPS・幹細胞再生医学講座 教授

人見 浩史

大阪府枚方市新町 2-5-1

TEL : 072-804-0101 (代表)

E-mail : hitomi.hir@kmu.ac.jp

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (佐脇・両角・林)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話 : 072-804-2128 ファクス : 072-804-2638 メール : kmuinfo@kmu.ac.jp