

# 免疫不全を伴うプロテアソーム関連 自己炎症性症候群の発見と モデルマウスの樹立

和歌山県立医科大学先端医学研究所 改正恒康  
和歌山県立医科大学皮膚科学  
(現 兵庫医科大学皮膚科学) 金澤伸雄



MAKE NEW STANDARDS.  
東海国立  
大学機構



兵庫県立大学  
UNIVERSITY OF HYOGO



兵庫医科大学



岡山理科大学

OKAYAMA UNIVERSITY OF SCIENCE



和歌山県立  
医科大学

# 本研究のポイント

**日本発！**

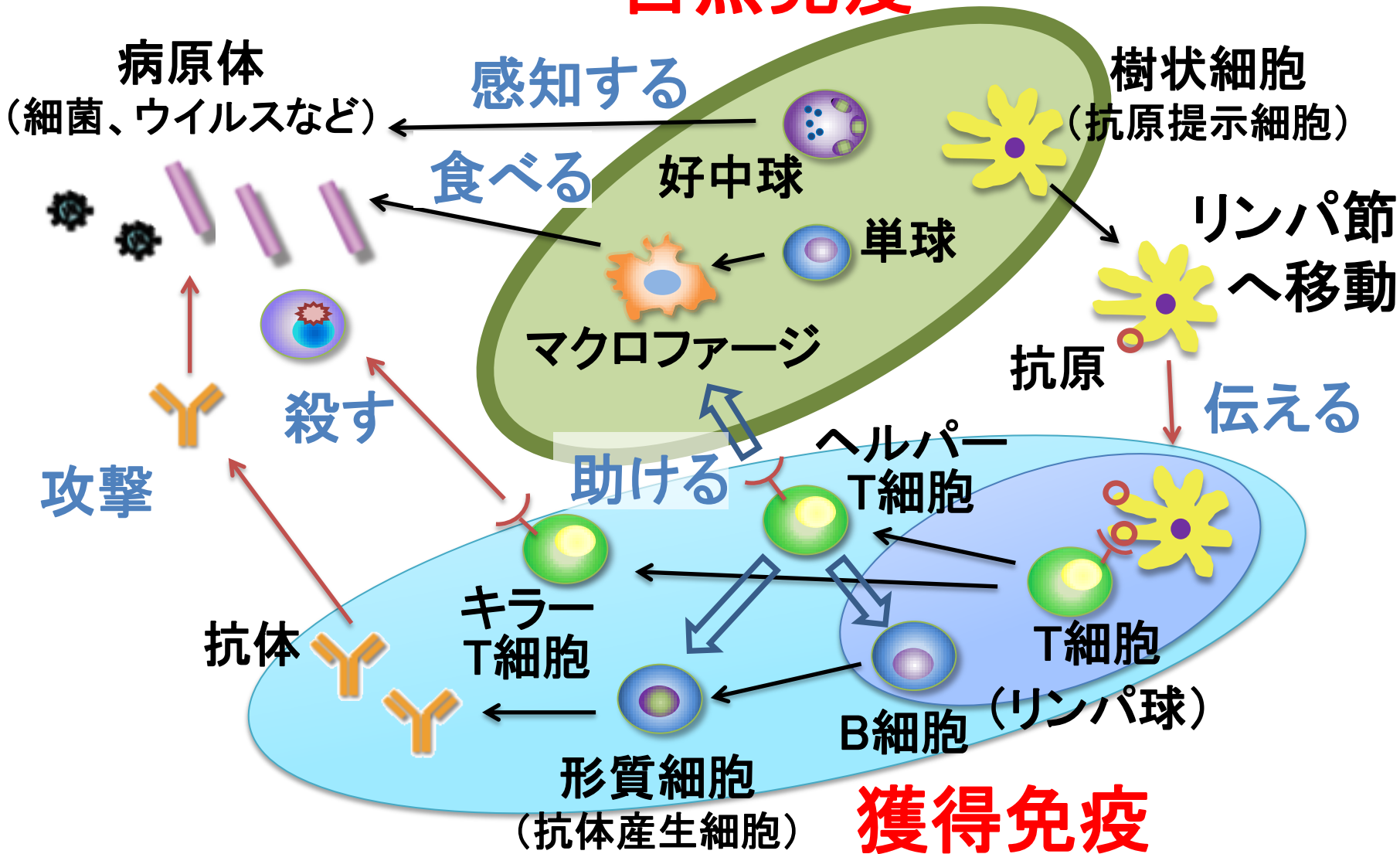
**プロテアソーム関連疾患の新たな  
カテゴリー（免疫不全を伴う自己炎症）  
の発見**

**“Proteasome-associated  
autoinflammatory syndrome  
with immunodeficiency”  
(PRAAS-ID)**

**病態を再現するモデルマウスの樹立**

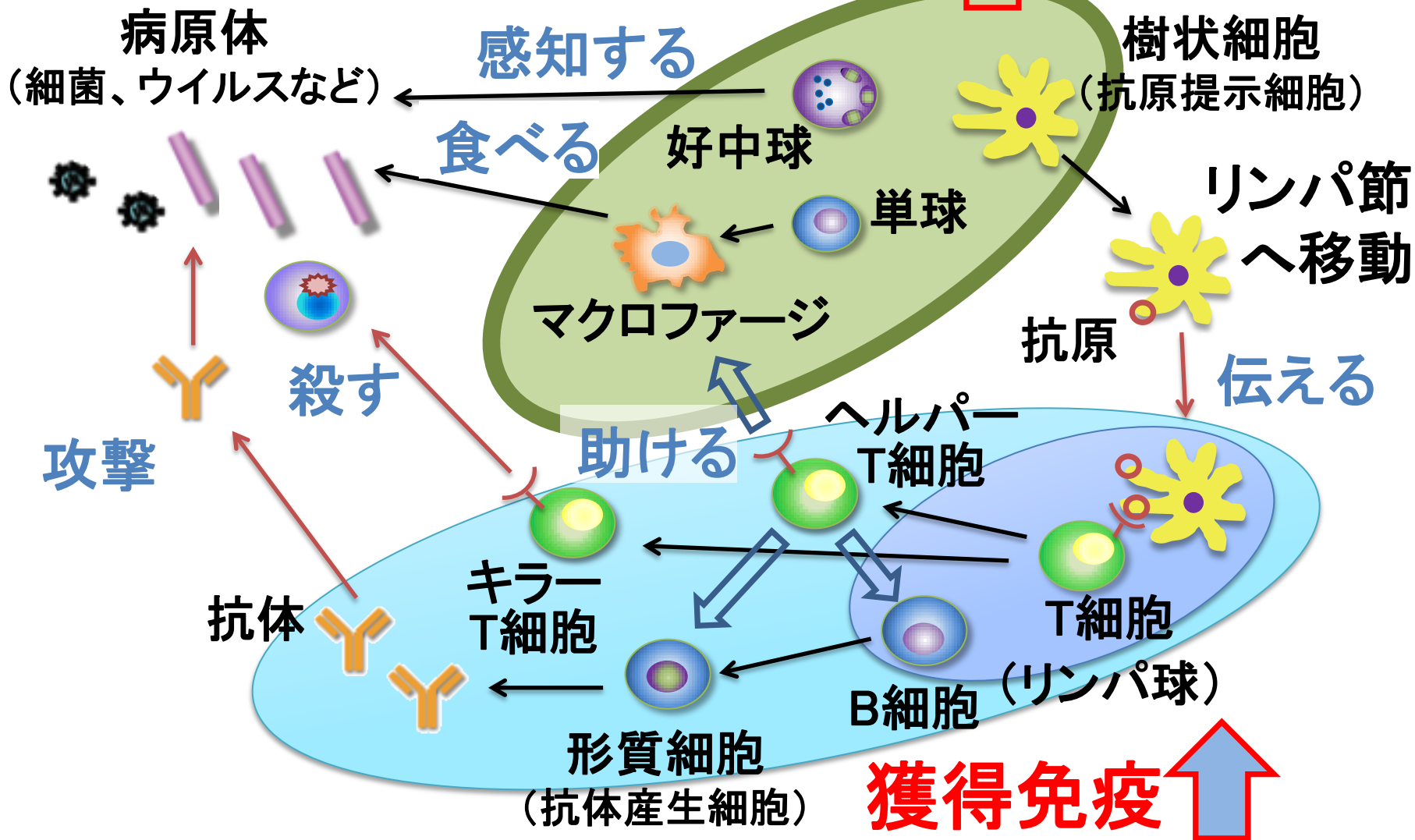
# 免疫システム

## 自然免疫



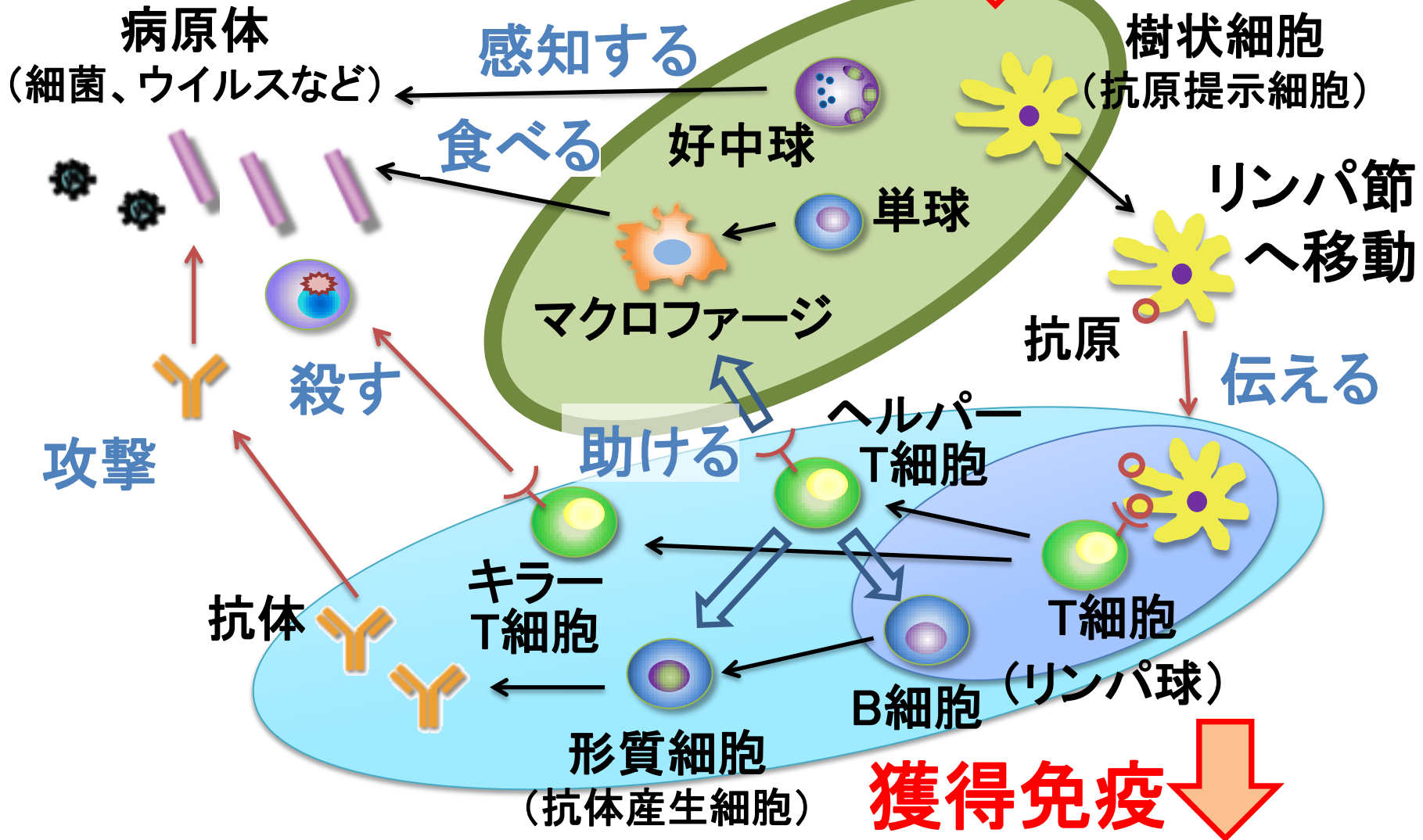
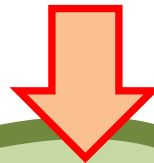
# 自己免疫と自己炎症

自然免疫



# 免疫不全 (片方or両方)

自然免疫



# 中條・西村症候群

1939年以來、本邦から報告されてきた遺伝性自己炎症性疾患で、和歌山から奈良に患者が集中する。2011年に金澤らによって原因遺伝子バリエーションが同定された。

臨床症状と遺伝子解析結果をもとに診断する

<指定難病#268>

## 1. 臨床症状（5項目以上陽性で臨床診断）

1. 常染色体劣性遺伝（血族婚や家族内発症）
2. 手足の凍瘡様紫紅色斑（乳幼児期から冬季に出現）
3. 繰り返す弛張熱（周期熱）（必発ではない）
4. 強い浸潤・硬結を伴う紅斑が出没（環状のこともある）
5. 進行性の限局性脂肪筋肉萎縮・やせ（顔面・上肢に著明）
6. 手足の長く節くれだった指、関節拘縮
7. 肝脾腫
8. 大脳基底核石灰化

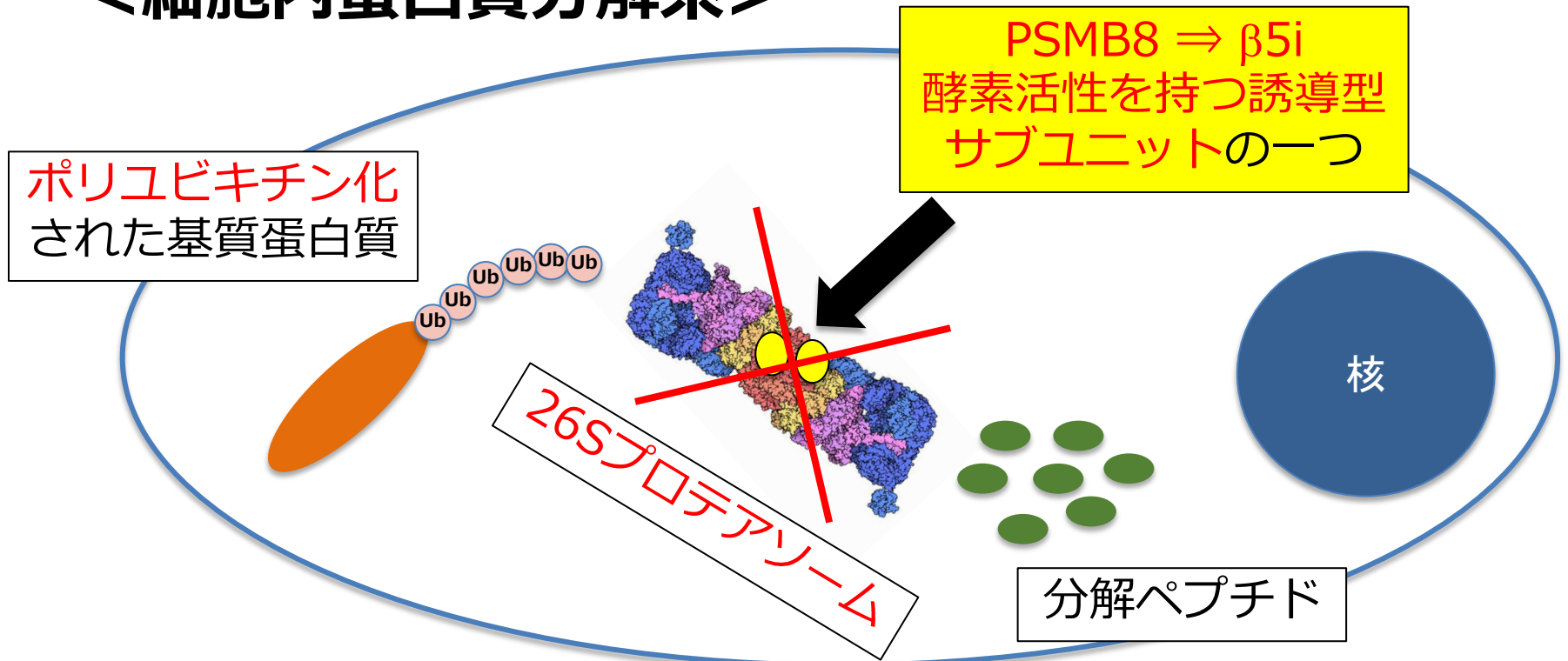


## 2. *PSMB8* 遺伝子解析

# 中條・西村症候群の病態

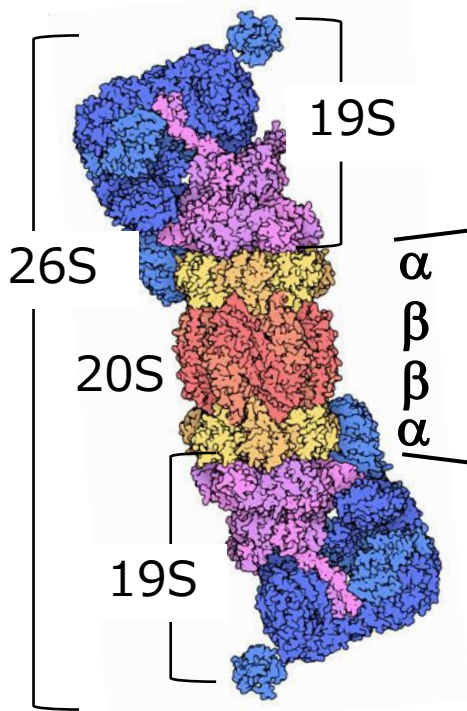
PSMB8遺伝子は**プロテアソーム**と呼ばれる細胞内蛋白質分解機構の構成成分であり、変異によってその働きが損なわれるために病気になる。

## <細胞内蛋白質分解系>



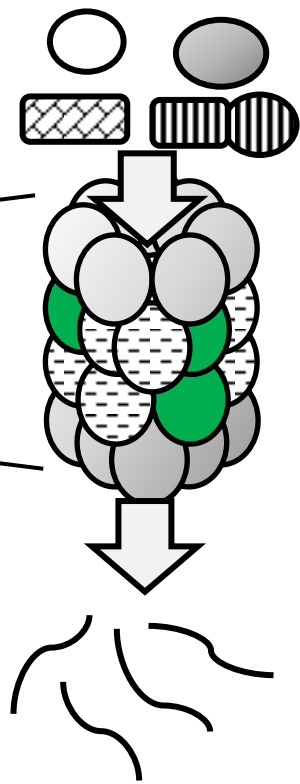


# プロテアソームによる蛋白質の分解処理

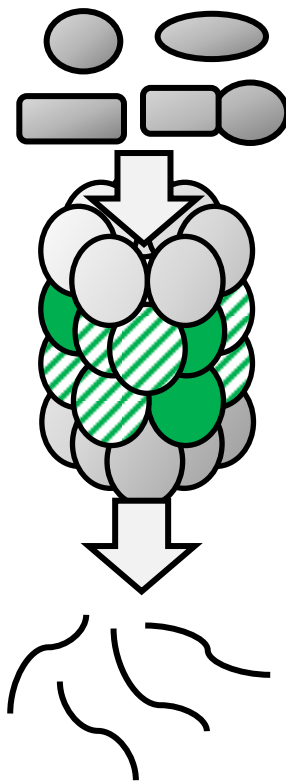


αリング2つと  
βリング2つで20S、  
さらに19Sが追加さ  
れて26Sになる

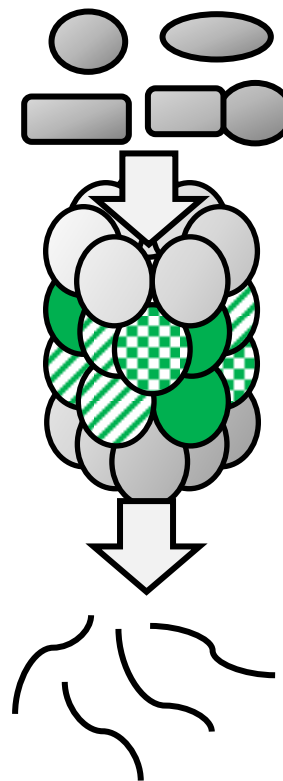
構成的プロテ  
アソーム



免疫プロテ  
アソーム



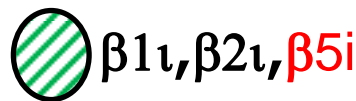
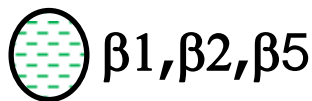
胸腺プロテ  
アソーム



不要  
または  
不良の  
蛋白質

分解  
ペプチド

酵素活性サブユニット





# プロテアソーム関連自己炎症性症候群

(Proteasome-associated autoinflammatory syndrome: **PRAAS**)

中條・西村症候群は長く本邦以外から報告がなかったが、近年欧米で見いだされたJMP症候群とCANDLE症候群も同じ病態の疾患と判明し、合わせて**PRAAS**と呼ばれる。

## 中條・西村症候群



## CANDLE症候群

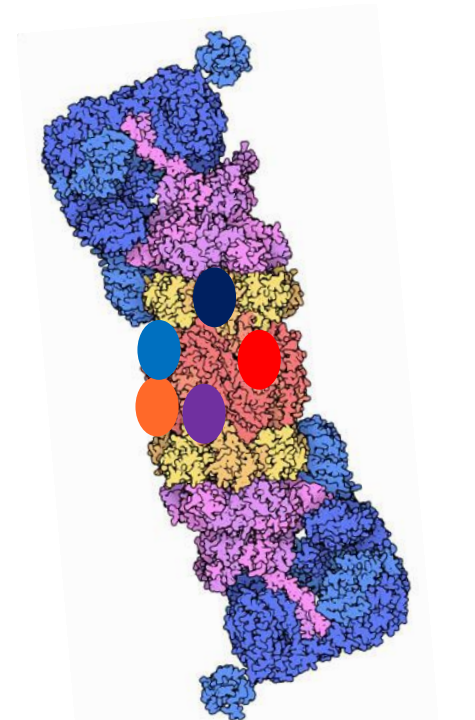
## JMP症候群



# 拡大するPRAAS

世界から様々なサブユニットのバリエーションが報告されている。

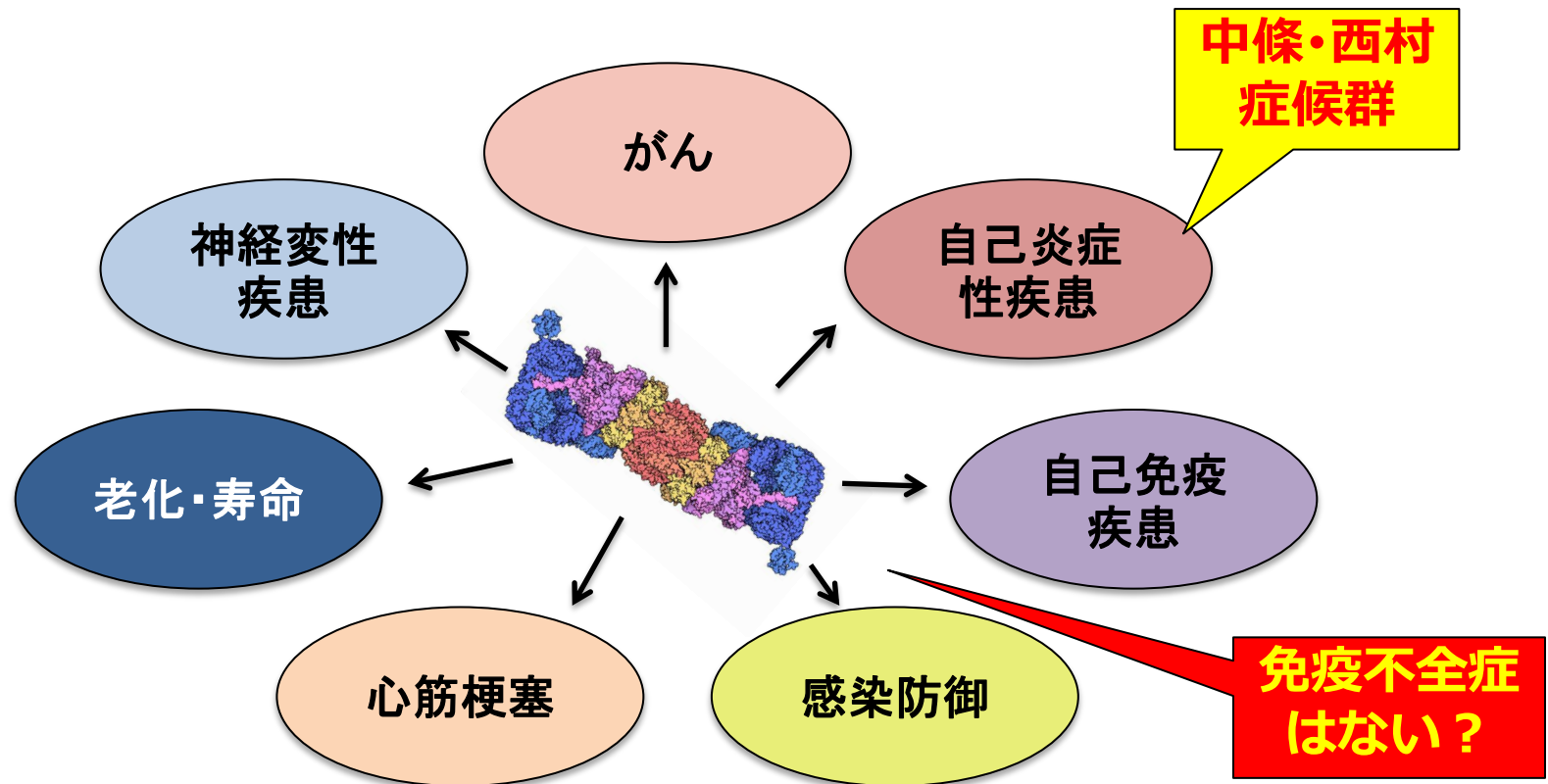
疾患名	遺伝子（蛋白質）バリエーション	
<b>PRAAS1</b>	<i>PSMB8</i> (β5i)	<i>PSMB8</i> (β5i)
	<i>PSMB8</i> (β5i)	<i>PSMA3</i> (α7)
	<i>PSMB8</i> (β5i)	<i>PSMB4</i> (β7)
<b>PRAAS3</b>	<i>PSMB4</i> (β7)	<i>PSMB4</i> (β7)
	<i>PSMB4</i> (β7)	<i>PSMB9</i> (β1i)
<b>PRAAS4</b>	<i>PSMG2</i> (PAC2)	<i>PSMG2</i> (PAC2)
<b>PRAAS5</b>	<i>PSMB10</i> (β2i)	<i>PSMB10</i> (β2i)
<b>PRAAS2</b>	<i>POMP</i> (Ump1)	-



PAC2とUmp1は、  
複合体合成の際に  
働くシャペロン分子

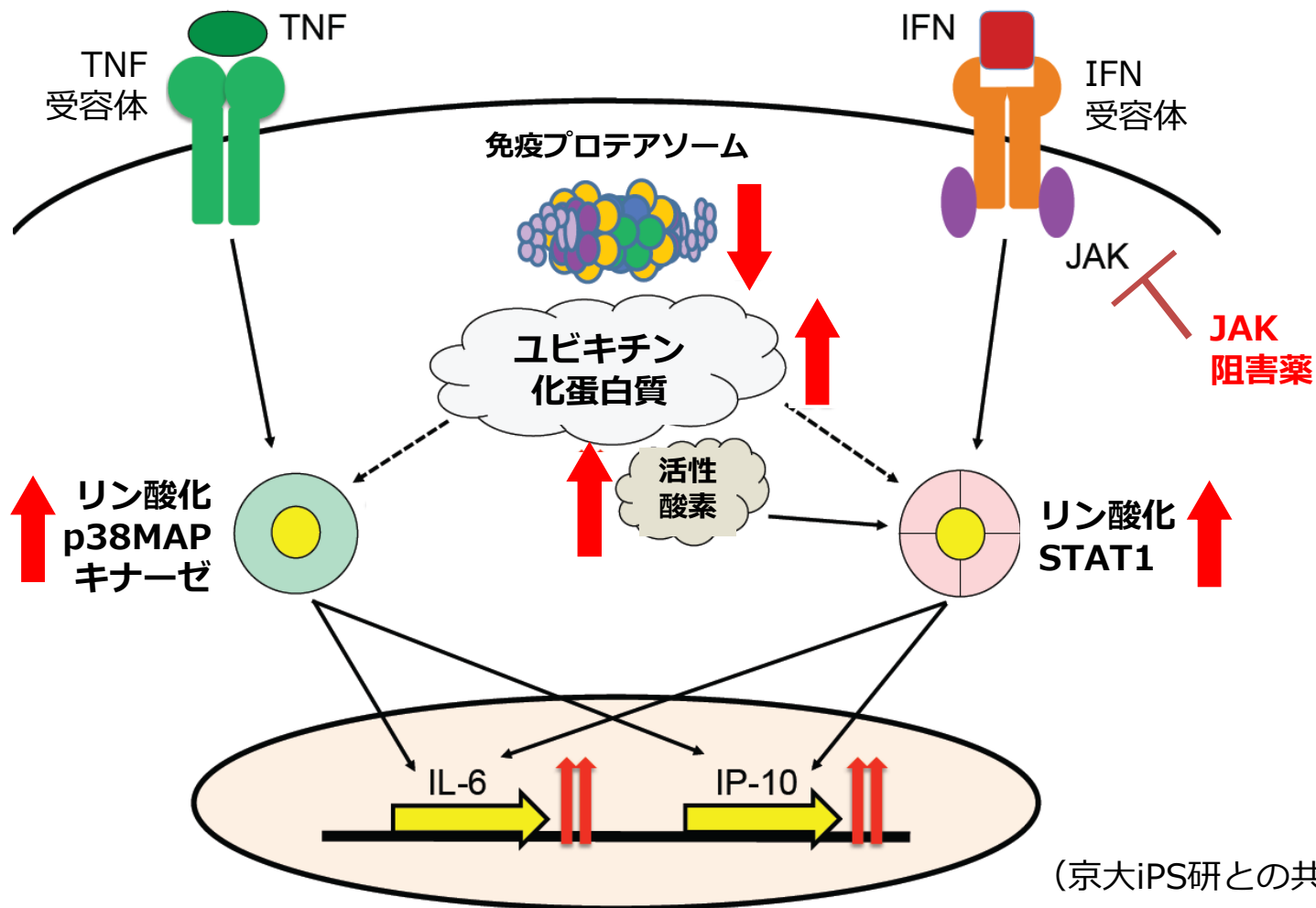
# プロテアソーム異常と疾患

プロテアソームは、蛋白質の品質管理だけでなく、細胞周期や遺伝子発現の調節など、細胞にとって様々な重要な局面で働く。そのため、プロテアソーム異常と様々な疾患との関連がいられている。

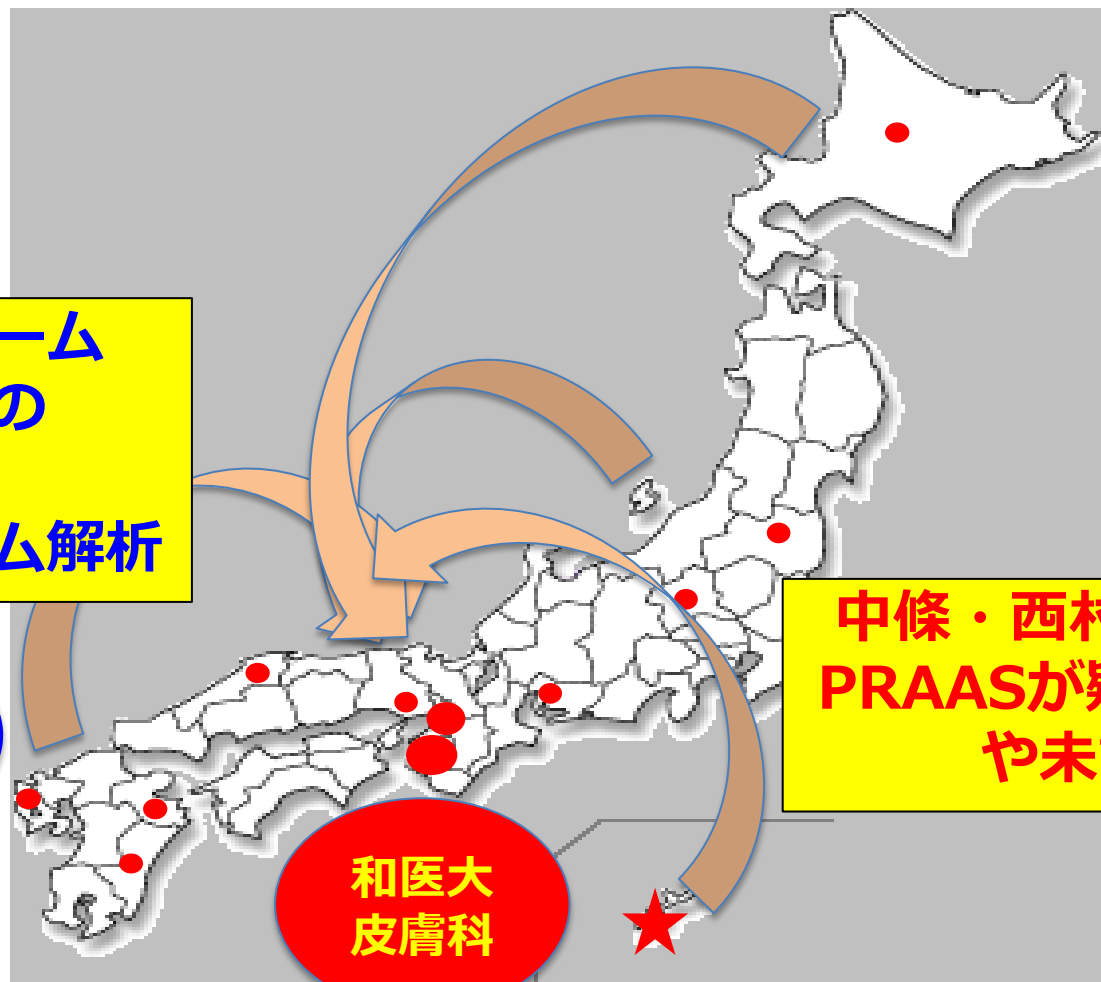


# プロテアソーム異常による炎症病態の解明

iPS細胞の解析などにより病態解明が進むも、適切なモデルマウスがおらず、**生体での解析は困難**である。



# PRAAS様患者の集積とゲノム解析



- ・プロテアソーム関連遺伝子のパネル解析
- ・全エキソーム解析

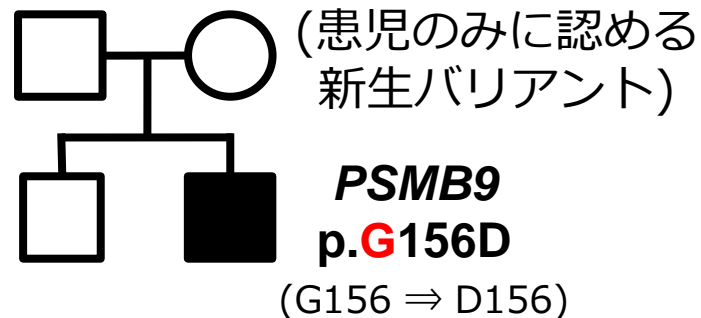
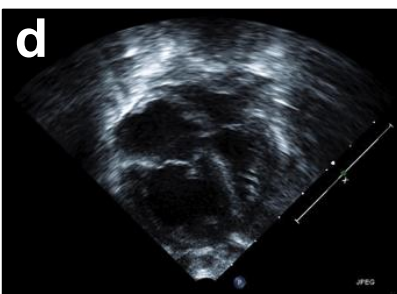
中條・西村症候群など  
PRAASが疑われる症例  
や未診断例

長崎大  
人類遺伝

和医大  
皮膚科

PSMB8遺伝子解析

# 乳児期発症PRAAS様患児に PSMB9(β1i) 新規バリエーションを同定



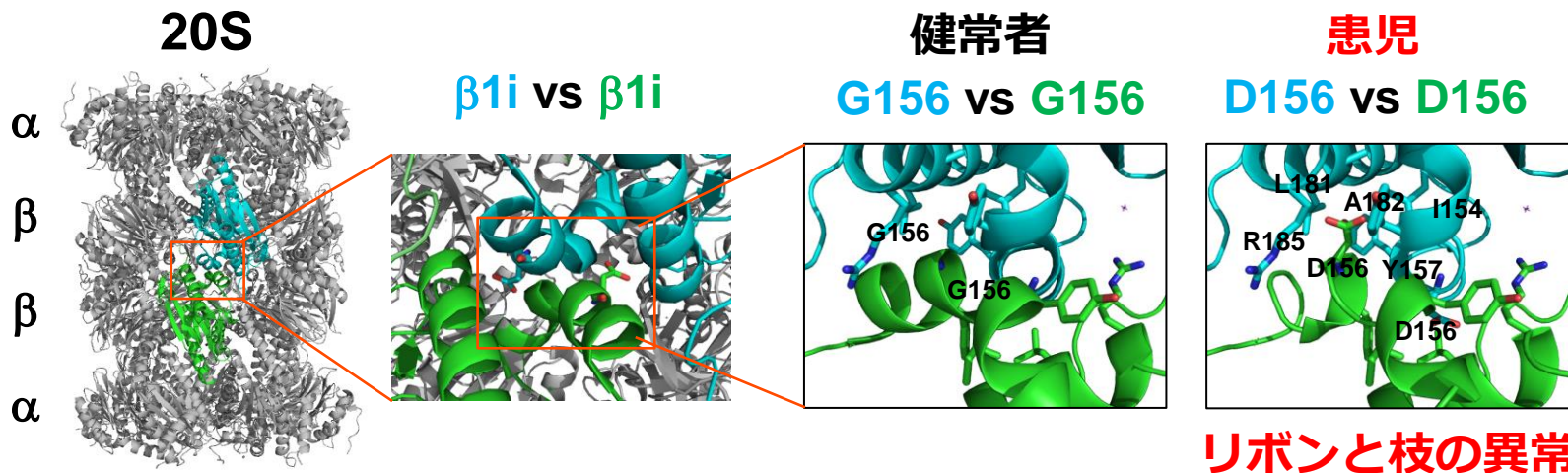
	PRAAS	患児
全身炎症	有	有
脂肪萎縮	有	無
肺高血圧	無	有
獲得免疫不全	無	有
遺伝子バリエーション	PSMB8 ホモ接合	PSMB9 ヘテロ接合

\*\* \*\*                      \*\*    \*  
 ヒト β1i                      TFIYGYVDAAYKPGMSPEE  
 ウシ β1i                      TYIYGYVDAAYKPGMSPEE  
 ラット β1i                    TYIYGYVDAAYKPGMTPEE  
 マウス β1i                    SYIYGYVDAAYKPGMTPEE  
 カエル β1i                    TYIYGFVDSKFKPGMSPEE  
 メダカ β1i                    SYVYGFVDAEYRRGMTKEE  
 サメ β1i                      VYIYGYVDAAYKAGMSKDE  
  
 ヒト β1                        SYIYGYVDATYREGMTKEE  
 ウシ β1                        SYIYGYVDATYREGMTKEE  
 ラット β1                      SYIYGYVDATYREGMTKDE  
 マウス β1                      SYIYGYVDATYREGMTKDE  
 カエル β1                      SYIYGFVDSTYRPGMTKEE

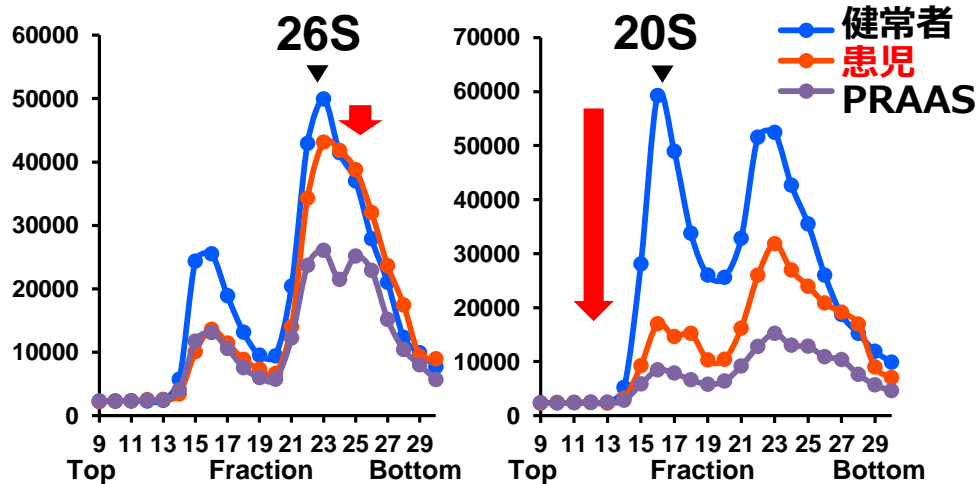
**β1, β1iとも種を越えて広く保存される**



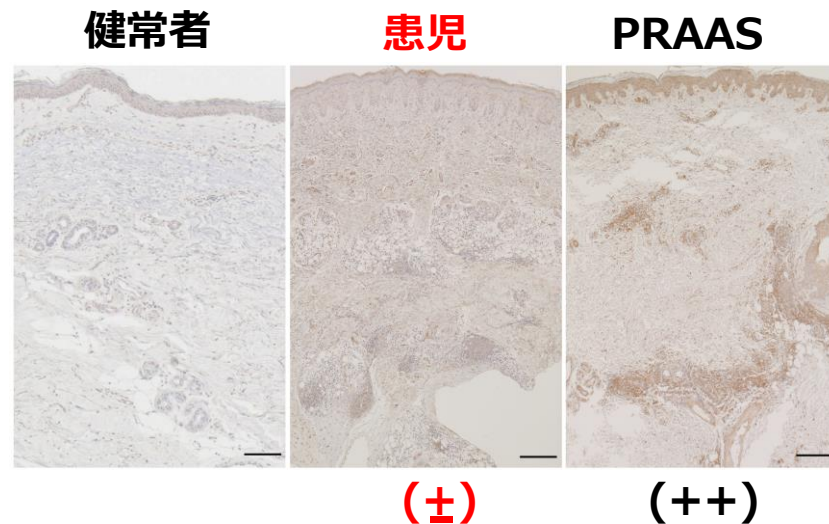
# プロテアソームの構造が変化し、20Sの活性が 選択的に低下し、ユビキチンの蓄積は軽度



<末梢血単核球の蛋白分解酵素活性>

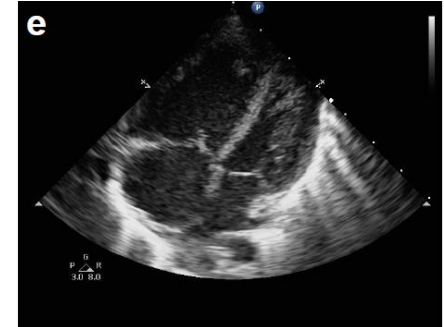
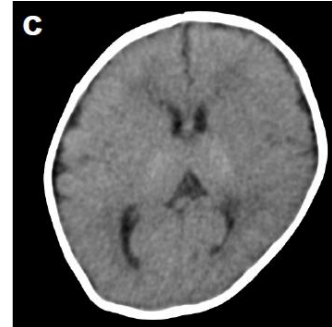
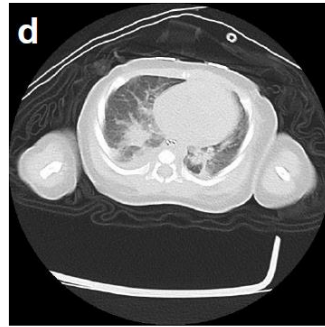


<皮膚病変でのユビキチン蓄積>



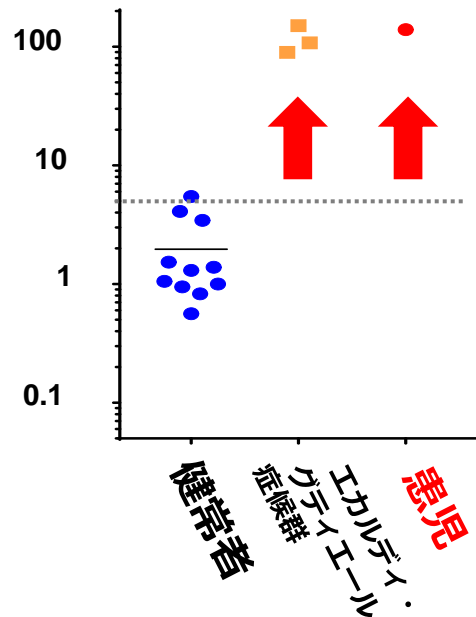


# 同じPSMB9バリエーションを持つPRAAS様患児



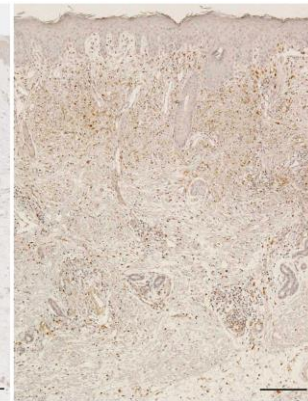
<末梢血単核球でのIFNスコア>

<皮膚病変でのSTAT1リン酸化>



健康者

患児

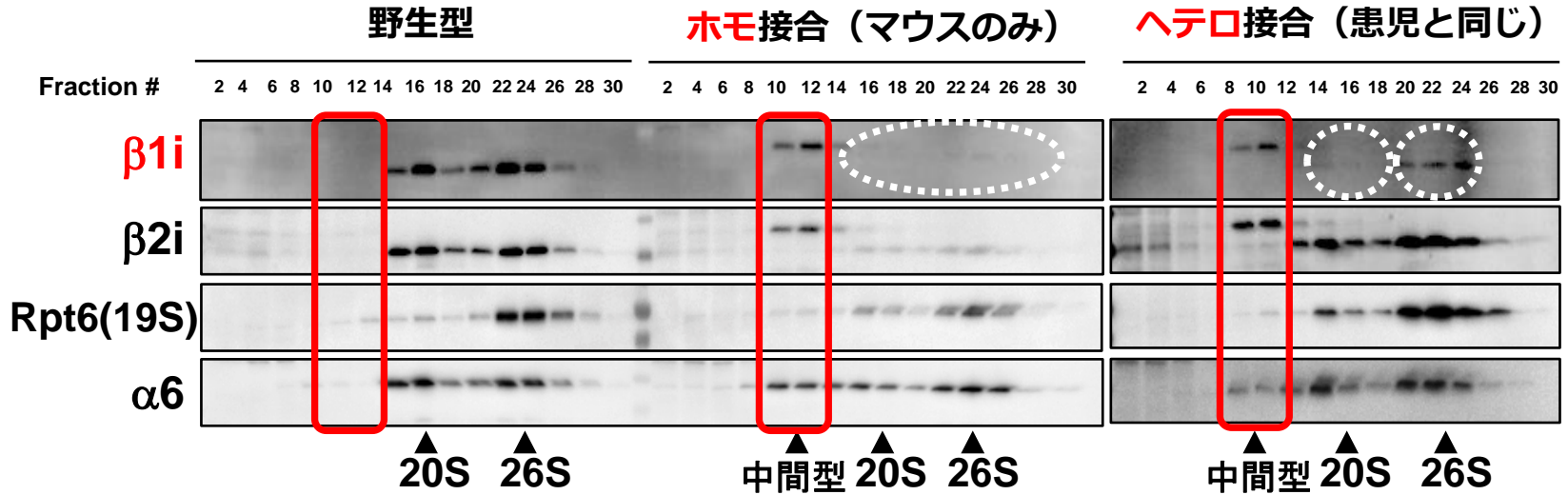


(++)

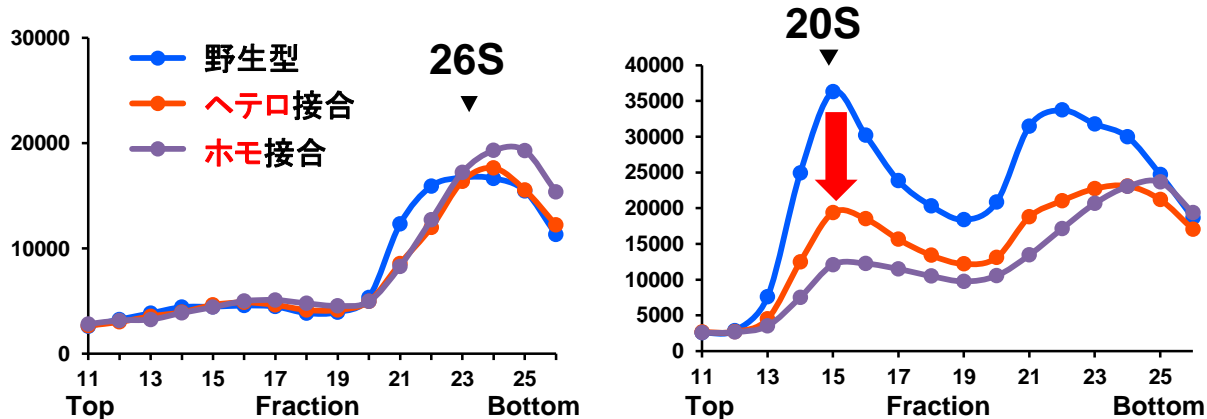
= PRAASと共通する炎症病態

# 同じ*Psemb9*バリエーションを持つマウスの作成

<IFN- $\gamma$ 添加線維芽細胞におけるサブユニット発現>



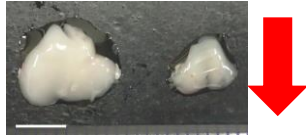
<IFN- $\gamma$ 添加線維芽細胞の蛋白質分解酵素活性>



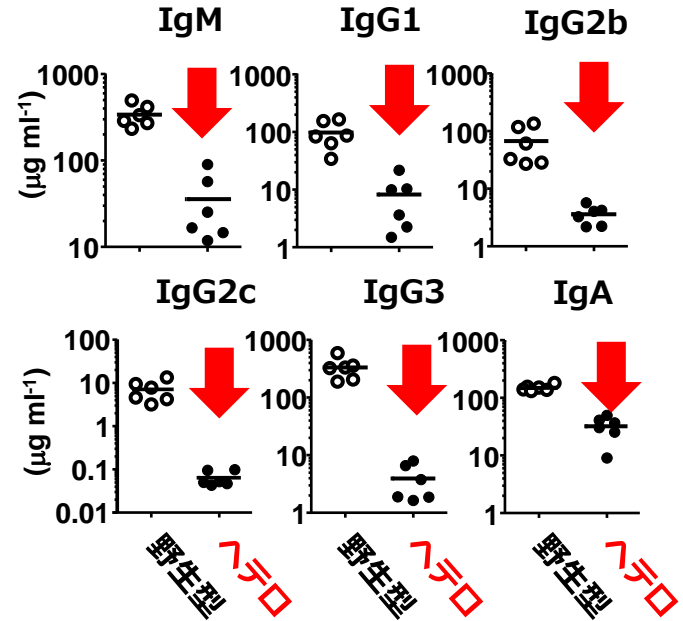
# モデルマウスにおける免疫異常

<胸腺>

野生型 **ヘテロ**



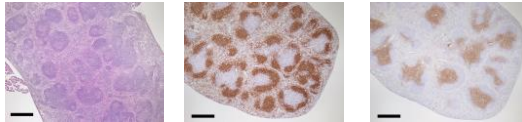
<血中免疫グロブリン>



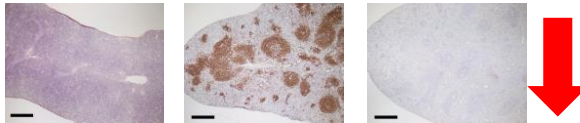
<脾臓>

HE染色 B細胞 T細胞

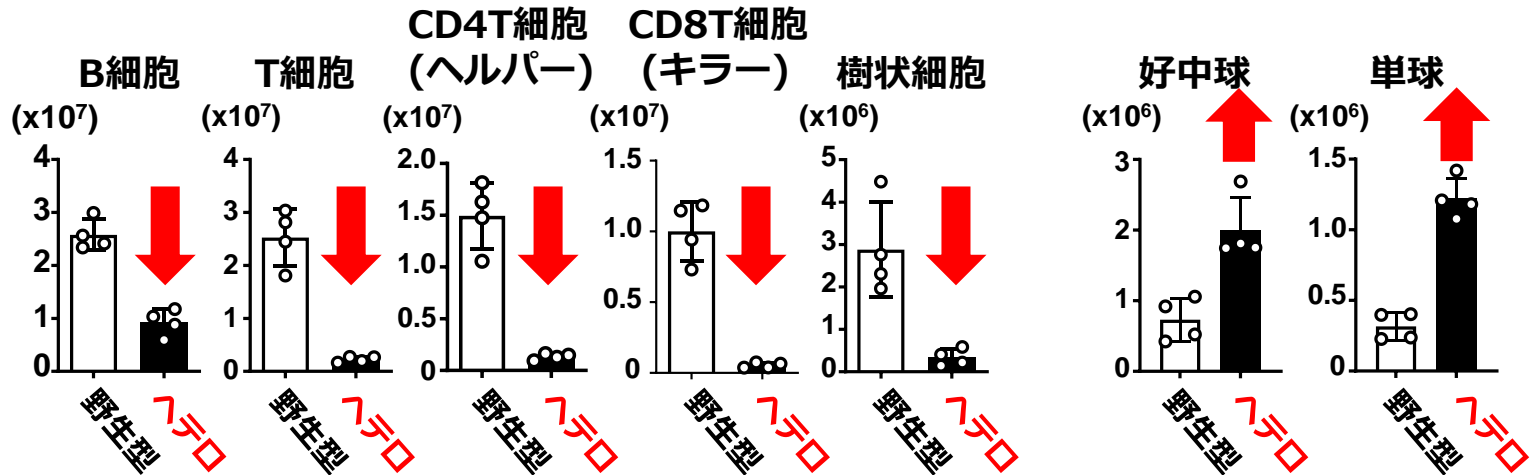
野生型



**ヘテロ**

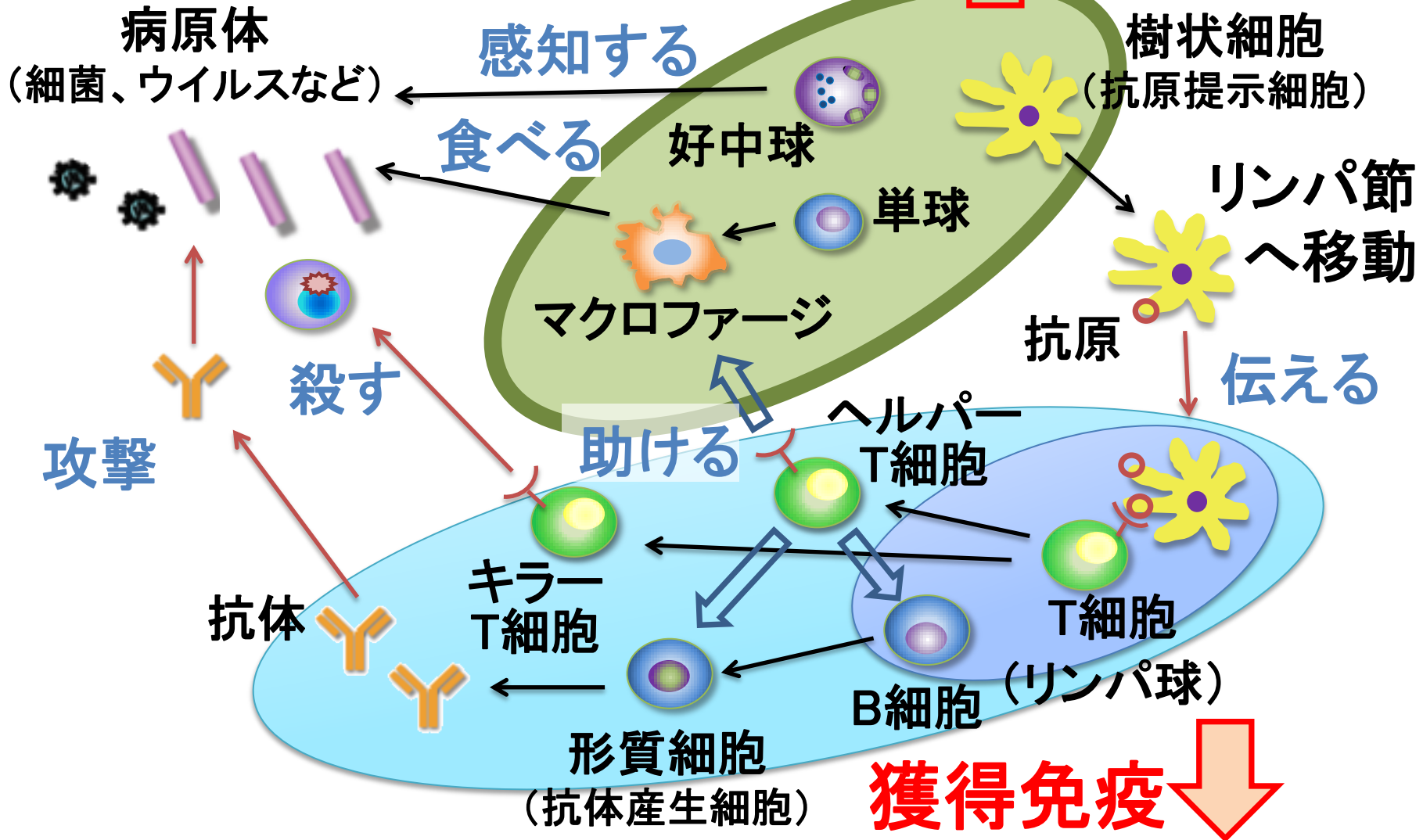


<脾臓における免疫担当細胞数>

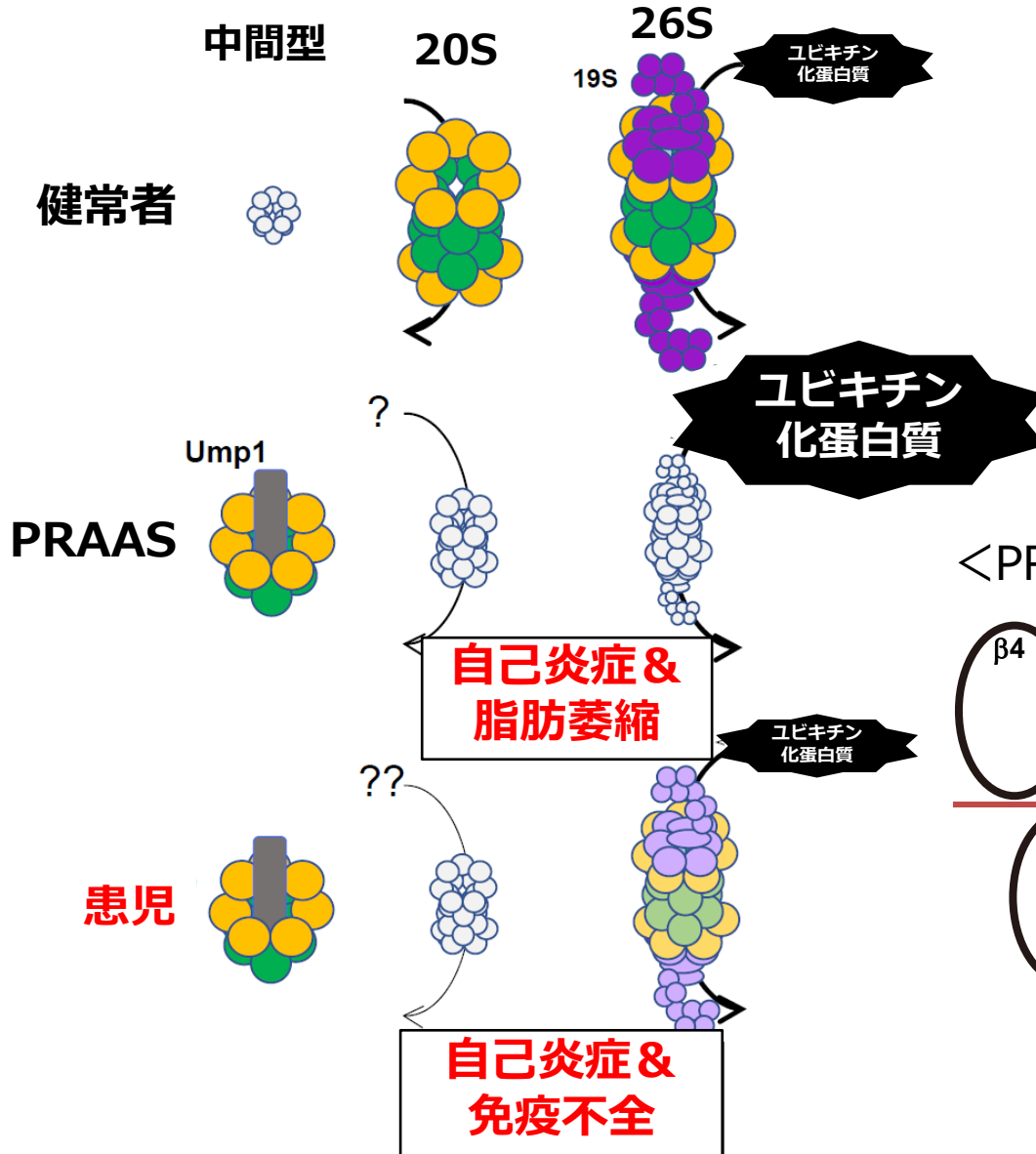


# 免疫不全を伴う自己炎症性疾患

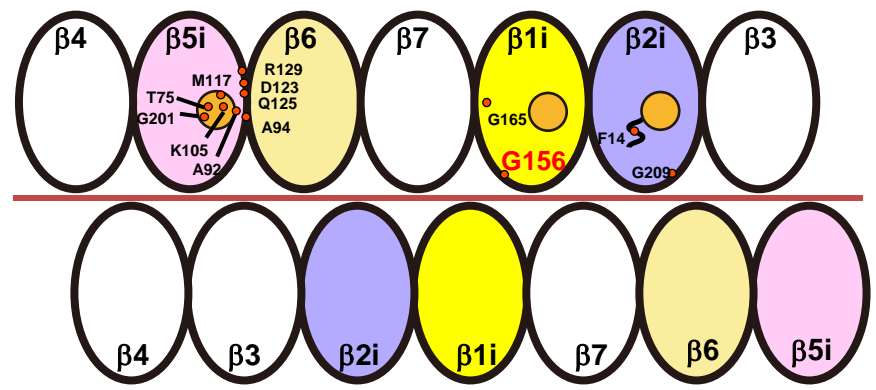
自然免疫 ↑



# プロテアソーム機能不全による免疫異常



<PRAASと患児でのバリエーションの位置>



**$\beta$ リングの会合面に位置することに意義がある？ (仮説)**

# 本研究のまとめ

**日本発！**

**プロテアソーム関連疾患の新たな  
カテゴリー（免疫不全を伴う自己炎症）  
の発見**

**“PRAAS with immunodeficiency”  
(PRAAS-ID)**

**病態を再現するモデルマウスの樹立**

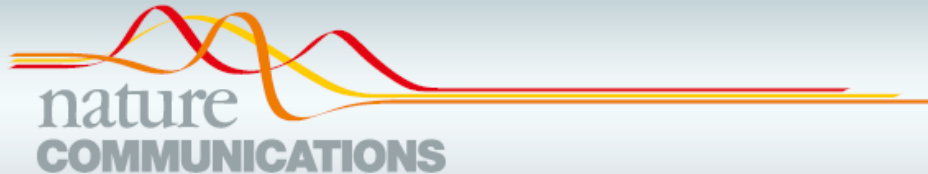
# 今後期待される効果

難病（自己炎症性疾患、免疫不全）や、プロテアソーム異常を来す病態のメカニズムの解明、新たな治療法、制御手段の開発が期待される。

蛋白質分解装置であるプロテアソームによる免疫制御機構が解明され、プロテアソームを標的とする新たな創薬が期待される。



# 本研究結果は、米国時間2021年11月24日 Nature Communications誌に発表された
















ARTICLE



<https://doi.org/10.1038/s41467-021-27085-y>

OPEN

## Heterozygous missense variant of the proteasome subunit $\beta$ -type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency

Nobuo Kanazawa <sup>1,2,17</sup>✉, Hiroaki Hemmi<sup>3,4,17</sup>, Noriko Kinjo<sup>5</sup>, Hidenori Ohnishi <sup>6</sup>, Jun Hamazaki<sup>7</sup>, Hiroyuki Mishima <sup>8</sup>, Akira Kinoshita<sup>8</sup>, Tsunehiro Mizushima<sup>9</sup>, Satoru Hamada<sup>5</sup>, Kazuya Hamada<sup>5</sup>, Norio Kawamoto <sup>6</sup>, Saori Kadowaki<sup>6</sup>, Yoshitaka Honda<sup>10</sup>, Kazushi Izawa <sup>10</sup>, Ryuta Nishikomori <sup>11</sup>, Miyuki Tsumura<sup>12</sup>, Yusuke Yamashita<sup>13</sup>, Shinobu Tamura<sup>13</sup>, Takashi Orimo<sup>3,14</sup>, Toshiya Ozasa<sup>3</sup>, Takashi Kato <sup>3</sup>, Izumi Sasaki<sup>3</sup>, Yuri Fukuda-Ohta<sup>3</sup>, Naoko Wakaki-Nishiyama<sup>3</sup>, Yutaka Inaba <sup>1</sup>, Kayo Kunitomo<sup>1</sup>, Satoshi Okada <sup>12</sup>, Takeshi Taketani<sup>15</sup>, Koichi Nakanishi <sup>5</sup>, Shigeo Murata <sup>7</sup>, Koh-ichiro Yoshiura <sup>8,16</sup> & Tsuneyasu Kaisho <sup>3</sup>✉

# 謝 辞

## 和歌山県立医科大学大学生体調節機構研究部

邊見弘明（現 岡山理科大学獣医免疫学）  
加藤喬、小笹俊哉、折茂貴是、大田（福田）  
有里、西山奈央子、佐々木泉、改正恒康



## 琉球大学大学院医学研究科育成医学

金城紀子、浜田聡、浜田和弥  
中西浩一



## 東京大学大学院薬学系研究科

### 蛋白質代謝学教室

濱崎純、村田茂穂

## 兵庫県立大学大学院生命理学研究科

### ピコバイオロジー専攻構造細胞生理学研究部門

水島恒裕



## 京都大学大学院医学研究科発達小児科学

本田吉孝、井澤和司

## 久留米大学医学部小児科学講座

西小森隆太



和歌山県立  
医科大学

## 和歌山県立医科大学皮膚科学講座

金澤伸雄（現 兵庫医科大学皮膚科学）  
稲葉豊、国本佳代



兵庫医科大学

## 岐阜大学大学院医学系研究科小児科学教室

川本典生、門脇紗織  
大西秀典



MAKE NEW STANDARDS.  
東海国立  
大学機構



## 長崎大学原爆後障害医療研究所人類遺伝学

三嶋博之、木下晃  
吉浦孝一郎



## 和歌山県立医科大学血液内科学講座

山下友佑、田村志宣

## 広島大学大学院医系科学研究科小児科学講座

岡田賢、津村弥来

## 島根大学医学部小児科学講座

竹谷健

