

中條 - 西村症候群様症候群におけるプロテアソーム機能異常と新規遺伝子変異の同定

金澤伸雄

和歌山県立医科大学医学部 皮膚科

【研究の背景】

多発性骨髄腫の治療に用いられるプロテアソーム阻害薬は、非リソソーム系選択的蛋白質分解を阻害することで抗腫瘍効果を発揮する。一方、中條 - 西村症候群は、プロテアソーム *PSMB8* サブユニット遺伝子の機能喪失型変異によって慢性反復性炎症と進行性萎縮を示す、特異な遺伝性自己炎症疾患である。

【目 的】

本研究においては、臨床的に中條 - 西村症候群と区別できないが *PSMB8* 遺伝子変異が検出されない症例について、プロテアソーム機能不全を確認するとともに責任遺伝子を同定し、遺伝性プロテアソーム機能不全症の全貌を明らかにすることを目的とする。

【方 法】

これまでに当科で *PSMB8* 遺伝子検索を行い変異が見出されなかった中條 - 西村症候群 (NNS) 類似症例のうち、NNS の臨床診断基準を満たす 3 症例 (沖縄と横浜の小児例と福島 of 成人例) と健常者コントロール数例について、プロテアソーム構成全サブユニット遺伝子の変異をパネルで検索し、さらに変異がなければ両親とトリオでエキソーム解析を行い、変異遺伝子の同定を試みる。同時に、患者末梢血単核球、不死化 B 細胞、初代培養線維芽細胞を用意し、各プロテアソーム酵素活性 (キモトリプシン、トリプシン、カスパーゼ様活性) を測定し、機能低下の有無とその詳細を検討する。

【結 果】

NNS の診断基準を満たすものの、指はソーセージ様で、NNS に特徴的な長く節くれだった外観を認めない横浜の小児例においては、パネル解析、エキソーム解析ともに有意な変異は見いだされなかった。患児の死亡により、それ以上の解析は行われていない。

萎縮がなく NNS の診断基準を満たさないが、皮疹、筋炎や肺高血圧を呈する沖縄の小児例において、患児特異的に *PSMB9* の新規ヘテロミスセンス変異、父子共通に *PSMD9* のヘテロミスセンス変異を認めた。*PSMB9* 変異は種間でよく保存されており、変異によりトリプシン様活性が低下することが期待されたが、末梢血単球、不死化 B 細胞を用いた解析のいずれにおいても有意なプロテアソーム酵素活性の低下は認められなかった。

NNS の診断基準を満たすとともに、精神発達遅滞を認め、父親にも遅発性の似た症状を認める福島 of 成人例において、パネル解析で父子ともに *ADRM1* のヘテロミスセンス変異を認めたが、エキソーム解析結果を詳細に見直した結果、父子ともに *TREX1* D18N ヘテロ変異を認め、これによる Aicardi-Goutieres 症候群 (AGS) と診断された。末梢血単球を用いた解析において、患者でプロテアソーム酵素活性が低い傾向が認められたが、その意義は不明である。

【考 察】

NNS によく似た 1 小児例に *de novo* の *PSMB9* ミスセンス変異が見出されたが、萎縮がなく NNS の診断基準を満たさないことから NNS と病態が異なることも考えられ、変異の意義を慎重に検討する必要がある。変異の位置から、酵素機能低下だけでなく複合体形成不全が予想されるが、これまでのところプロテアソーム酵素活性が低下しているという結果は得られていない。ヘテロ変異であることから、むしろ機能獲得型変異という可能性も考えられる。

一方、NNS の診断基準を満たす成人例と遅発性の父親においては、*ADRM1* 変異もありプロテアソーム関連疾患とも考えられるが、プロテアソーム酵素活性は患者特異的に低下する傾向にあり、遺伝子型と必ずしも一致しなかった。既報告の *TREX1* 変異が見出されたことで、父子ともに AGS と確定診断された。凍瘡と大脳基底核石灰化がある症例では、必ず AGS を鑑別する必要がある、精神発達遅滞の有無が重要な鑑別点と考えられる。また、患者に *de novo* で出現した変異を解析することで、父子の表現型の違いを説明できる可能性があり、今後検討する必要がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

臨床的に NNS とよく似ていても、必ずしもプロテアソーム機能不全が原因とは限らないこと、特に *TREX1* や *RNASEH* などの変異による AGS が鑑別として重要であることが改めて示された。いずれも IFN α 異常症としてまとめる報告もあり、自己炎症と自己免疫の中間に位置する疾患群として、今後の更なる病態解明が期待される。一方、*PSMB9* 新規変異を認めた症例は、NNS や IFN α 異常症とは病態が異なる可能性もあり、新しい病態の呈示が期待される。

【参考・引用文献】

- 1) Brehm A, Liu Y, Sheikh A, et al. Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. *J Clin Invest* 2015;125:4196-211.
- 2) Abe J, Nakamura K, Nishikomori R, et al. A nationwide survey of Aicardi-Goutières syndrome patients identifies a strong association between dominant *TREX1* mutations and chilblain lesions: Japanese cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:448-58.

【研究発表リスト (学会・論文)】

- 1) 金城紀子、中矢代真美、金澤伸雄、三嶋博之、木下晃、吉浦浩一郎：新生児期発症の中條-西村症候群様症状を呈した男児例、第8回日本免疫不全症研究会学術集会、東京、2015.1.24
- 2) 花見由華、山本俊幸、金澤伸雄、三嶋博之、木下晃、吉浦浩一郎：中條-西村症候群に酷似する臨床像を呈したエカルディ・グティエール症候群の父子例、第 114 回日本皮膚科学会総会、横浜、2015.5.29-31
- 3) 金城紀子、浜田和弥、金澤伸雄、三嶋博之、木下晃、吉浦浩一郎、西小森隆太：乳児期発症の *PSMB9* 遺伝子の変異を認めた自己炎症性疾患の 1 例、第 39 回日本小児皮膚科学会学術大会、鹿児島、2015.7.18-19
- 4) Noriko Kinjo, Nobuo Kanazawa, Hiroyuki Mishima, Akira Kinoshita, Kohichiro Yoshiura: A case of neonatal-onset autoinflammatory syndrome with *de novo PSMB9* mutation resembling Nakajo-Nishimura syndrome. 8th International Congress of Familial Mediterranean Fever and Systemic Auto-inflammatory Diseases, Dresden (Germany), 2015.9.30-10.3