

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：19K08780

研究課題名(和文) Psm8変異導入中條-西村症候群モデルマウスの解析

研究課題名(英文) Analysis of Psm8 mutation-transgenic mice, model of Nakajo-Nishimura syndrome

研究代表者

稲葉 豊 (Inaba, Yutaka)

和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：00647571

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：中條-西村症候群とは、特徴的な脂肪萎縮による痩せと若年死亡を認め、臨床では早老症に類似している。特異な遺伝性炎症・消耗性疾患であり、2011年に遺伝性自己炎症性疾患の一つとして指定難病に登録された。病因は不要な蛋白を分解するプロテアソームの機能不全であるが、詳細なメカニズムは不明である。今回中條-西村症候群のモデルマウスを作成し、病態解明を行った。生存率の低下、脂肪萎縮、免疫能に異常を認め、中條-西村症候群と一致した。治療法がなく、短命である本疾患のモデルマウスを用いることで今後治療法の解明に繋がる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

中條-西村症候群のモデルマウスを作成し、ヒトと同様に生存率の低下、脂肪萎縮、免疫能に異常を認めることがわかった。

本疾患はプロテアソームの機能不全であり、本マウスを解析することにより中條-西村症候群の病因解明、治療法の開発に寄与するのは、もちろんであるがプロテアソームの機能自体を解明できる可能性もある。中條-西村症候群のみではなく、プロテアソームが関連する疾患の解明にも貢献する社会的にも学術的にも大きな成果となった。

研究成果の概要(英文)：Nakajo-Nishimura syndrome is a condition clinically similar to progeria, characterized by lipatrophy that leads to emaciation and premature death. It is a unique hereditary inflammatory and wasting disease, and was registered as a designated incurable disease in 2011 as a hereditary autoinflammatory disease.

The disease's etiology involves a dysfunction of proteasomes, which are responsible for breaking down unnecessary proteins, although the exact mechanism remains unknown. In this study, we created a mouse model of Nakajo-Nishimura syndrome to elucidate the pathogenesis of the disease.

The mice exhibited decreased survival, lipatrophy and abnormal immunocompetence, mirroring the characteristics of Nakajo-Nishimura syndrome. Currently, there is no known treatment for this short-lived disease. However, the utilization of this mouse model holds the potential for future advancements in developing treatments for Nakajo-Nishimura syndrome.

研究分野：自己炎症性疾患

キーワード：中條西村症候群 自己炎症性疾患 Psm8 プロテアソーム 脂肪萎縮 早老症

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

中條-西村症候群 (nakajo-nishimura syndrome: NNS) は、慢性反復性の炎症と進行性のやせ・消耗を特徴とする特異な遺伝性自己炎症疾患、常染色体劣性遺伝性である。幼小児期に凍瘡様紅斑で発症し、結節性紅斑様皮疹や周期性発熱を繰り返しながら、次第に長く節くれ立った指、顔面と上肢を主体とする部分的脂肪筋肉萎縮が進行する。特徴的な脂肪萎縮による痩せと若年死亡を認め、临床上は早老症に類似している特異な遺伝性炎症・消耗性疾患であり、2011年に遺伝性自己炎症性疾患の一つとして指定難病に登録された。病因は不要な蛋白を分解するプロテアソームの機能不全であるが、自己炎症性の病態を来す詳細なメカニズムは不明である。

和歌山、泉州地方で診断されることが多く、地域性を認め、当科ではこれまで十数例の患者を診察、治療してきた。

JSPS 科研費 15K19700 (研究代表者; 稲葉豊) において、患者不活化 B 細胞を IFN $\gamma$  で刺激することによりリン酸化 JAK1 レベルの上昇を認めることを確認し、リン酸化 JAK1 がプロテアソームにおいて分解される事が IFN シグナル伝達にとって重要であることを示唆した。諸外国では、JAK 阻害剤の投与により皮疹、関節痛などの臨床症状の改善が報告されている。

しかし対処療法しかなく、若年死亡も多いため発症メカニズムや治療法の解明は急務であった。

今回、長崎大学人類遺伝学教室にて Gene-targeting 法により *Psm8* 遺伝子に *G201V* 変異を持つノックインマウス (*Psm8<sup>G201V</sup>*) を作成して頂き、病態解明に取り組んだ。

### 2. 研究の目的

NNS は、若年で死亡することもある特異な遺伝性炎症・消耗性疾患である。2011年に *Psm8* 遺伝子のホモ変異によるプロテアソーム機能不全症であることが判明し、遺伝性自己炎症性疾患の一つとして指定難病に登録された。

諸外国でも類症の報告が散見され、遺伝子診断に関しては保険収載され今後も未診断症例の中から本症が発見される機会が増えたと予想される。プロテアソーム機能不全が自己炎症性疾患の病態を来す詳細なメカニズムには不明な点が多い。

そこで本研究では、作成済みの *Psm8* 変異導入マウスを用いて、プロテアソーム機能不全が表現型にどのように影響するのか解析することで、プロテアソーム機能不全による自己炎症病態発現に至る分子病態を明らかにする。これによって、難治性で対症療法しかない本症患者だけでなく、関連する自己免疫疾患に対しても有効な治療薬を提供できる可能性がある。

### 3. 研究の方法

(1) まず、マウスに刺激を与えずに飼育し、SPF 下で KI マウス (*Psm8<sup>G201V/G201V</sup>*) に NNS と同様な皮疹や筋炎などの表現型が出現しないか観察する。

(2) 生存曲線と体重増加曲線について野生型マウス (*Psm8<sup>+/+</sup>*) と比較する。

(3) 脂肪萎縮の有無を確認するため、精巣上体の脂肪量を測定し、また組織学的に脂肪細胞の萎縮の有無を確認する。

(4) 脾臓における免疫細胞の組成をフローサイトメトリーにて確認する。

#### 4. 研究成果

##### (1) 表現型の有無

SPF、無刺激下で死亡するまでマウスを観察したが、明らかな皮疹、筋炎などの表現型は認めなかった。

##### (2) 生存率、体重増加

KI マウスが野生型マウスに比べて、有意に生存率の低下を認めた。(Fig.1)

KI マウスにおいて、週齢 40 週以降、有意に体重増加が不良であることを認めた。(Fig.2)

##### (3) 皮下脂肪、内臓脂肪の萎縮の有無

KI マウスにおいて、脂肪細胞の萎縮を認め、精巣上体脂肪量と全体重の比でも KI マウスにおいて有意に減少していた。(Fig.3)

##### (4) 脾臓における免疫細胞

脾臓において KI マウスで有意に CD8 陽性 T 細胞の減少を認め、特に naive T 細胞の減少と central memory T 細胞の増加が確認できた。(Fig.4a)

さらに CD4 陽性、B220 陽性 T 細胞において、H-2K<sup>b</sup> 陽性細胞数が KI マウスにおいて有意に減少しており、MHC class の発現低下を認めていることがわかった。

以上より KI マウスにておいて、抗原提示能に異常があると考えられた。

特徴的な皮疹は呈さなかったものの、生存率の低下、脂肪萎縮、抗原提示能に異常を認め、NNS の病態解明に有用なモデルマウスと考えられた。

Fig.1

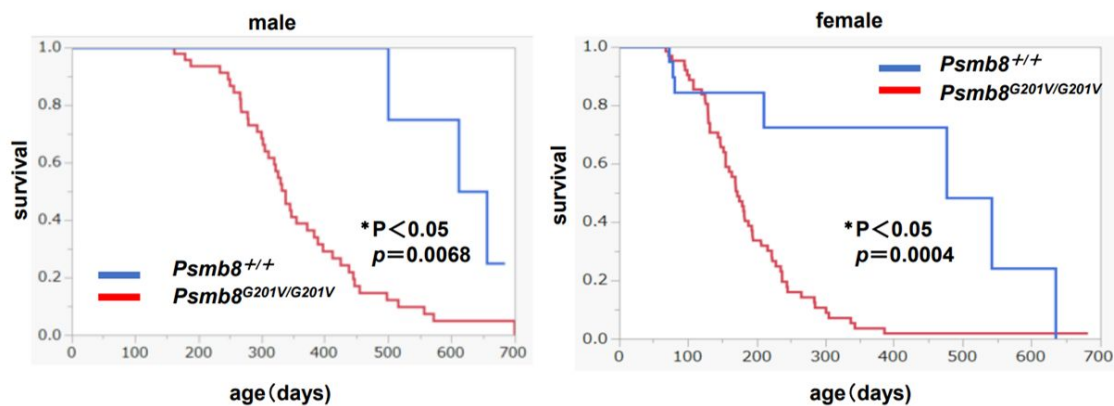


Fig.2

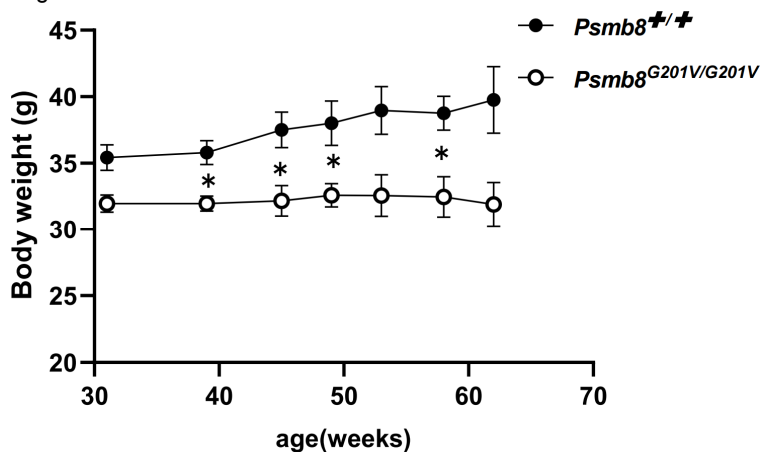


Fig.3

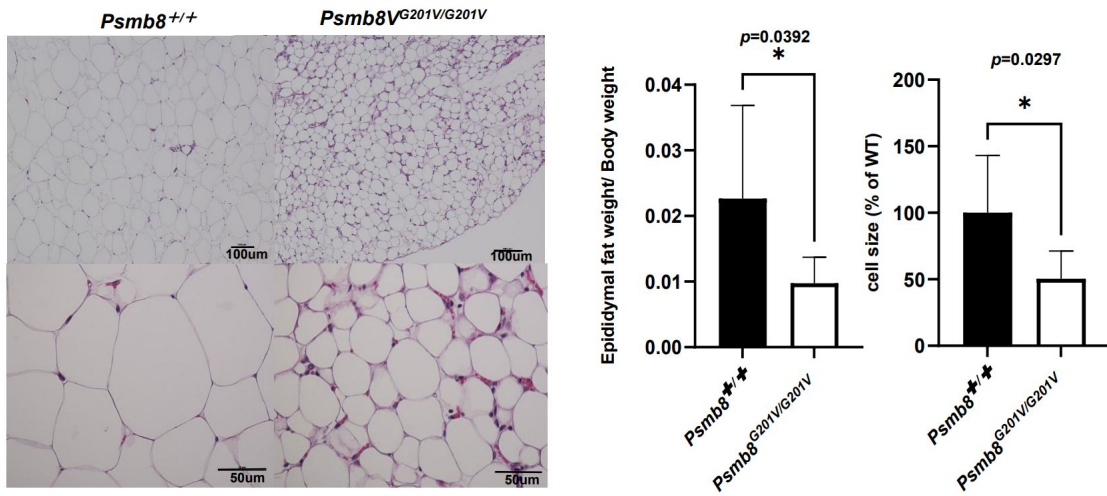


Fig.4a

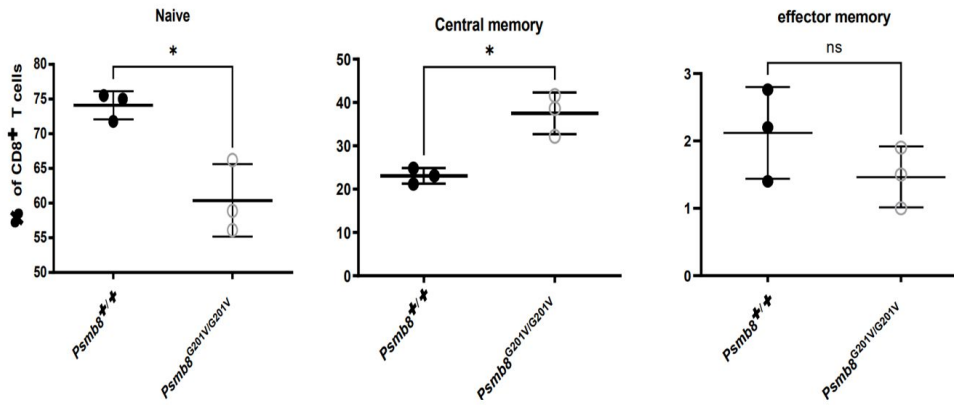
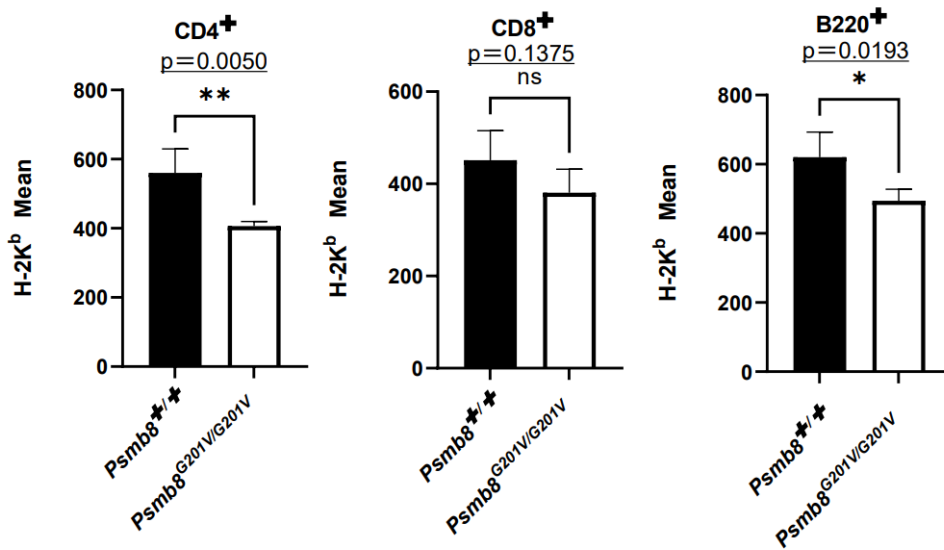


Fig.4b



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Tomoyuki Hara
2. 発表標題 Generation and characterization of the Psmb8 G201V mutation knock-in mice as a model for Nakajo-Nishimura syndrome
3. 学会等名 INTERNATIONAL SOCIETIES FOR INVESTIGATIVE DERMATOLOGY MEETING (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔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	金澤 伸雄 (Kanazawa Nobuo) (90343227)	和歌山県立医科大学・医学部・准教授  (24701)	
研究分担者	国本 佳代 (Kunimoto Kayo) (10438278)	和歌山県立医科大学・医学部・講師  (24701)	
研究分担者	三木田 直哉 (Mikita Naoya) (60405462)	和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員  (24701)	

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
---------	---------