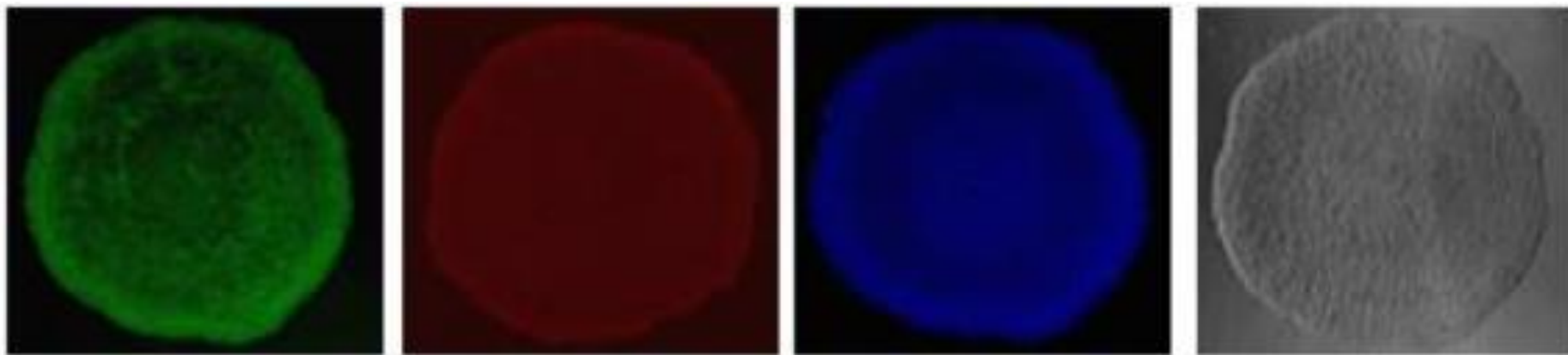


患者さん由来iPS細胞とゲノム編集技術 を用いて中條-西村症候群の病態を再現し 病態のメカニズムの一端を解明



和歌山県立医科大学皮膚科学講座

京都大学iPS細胞研究所
(現東京大学医科学研究所)

金澤 伸雄

尾崎富美子



中條－西村症候群とは



- ◆ 昭和14年に東北帝国大学皮膚科泌尿器科の**中條敦先生**が、兄妹例を「凍瘡ヲ合併セル続発性骨骨膜症」として世界で初めて報告

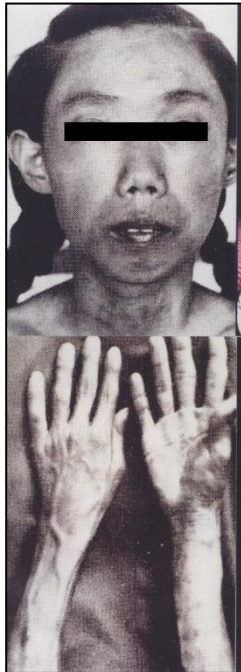


- ◆ 昭和25年に和歌山県立医科大学皮膚科泌尿器科初代教授の**西村長應先生**らが、血族婚に生じた2家系3例を報告

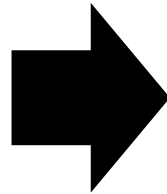
中條－西村症候群の症状

- ◆ 幼小児期発症の凍瘡様・結節性紅斑様の皮疹、繰り返す発熱、進行性の脂肪筋肉萎縮と関節拘縮を特徴とする**遺伝性難病**（指定難病268番）

18歳時

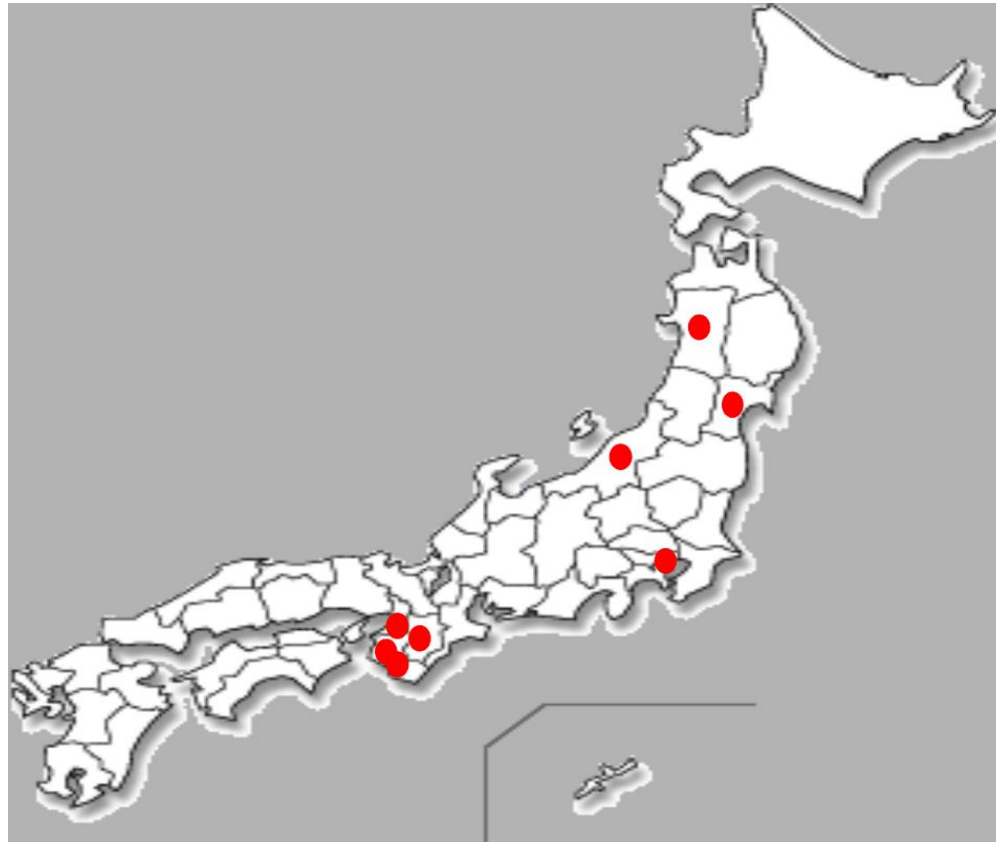


40歳時



中條－西村症候群患者の分布

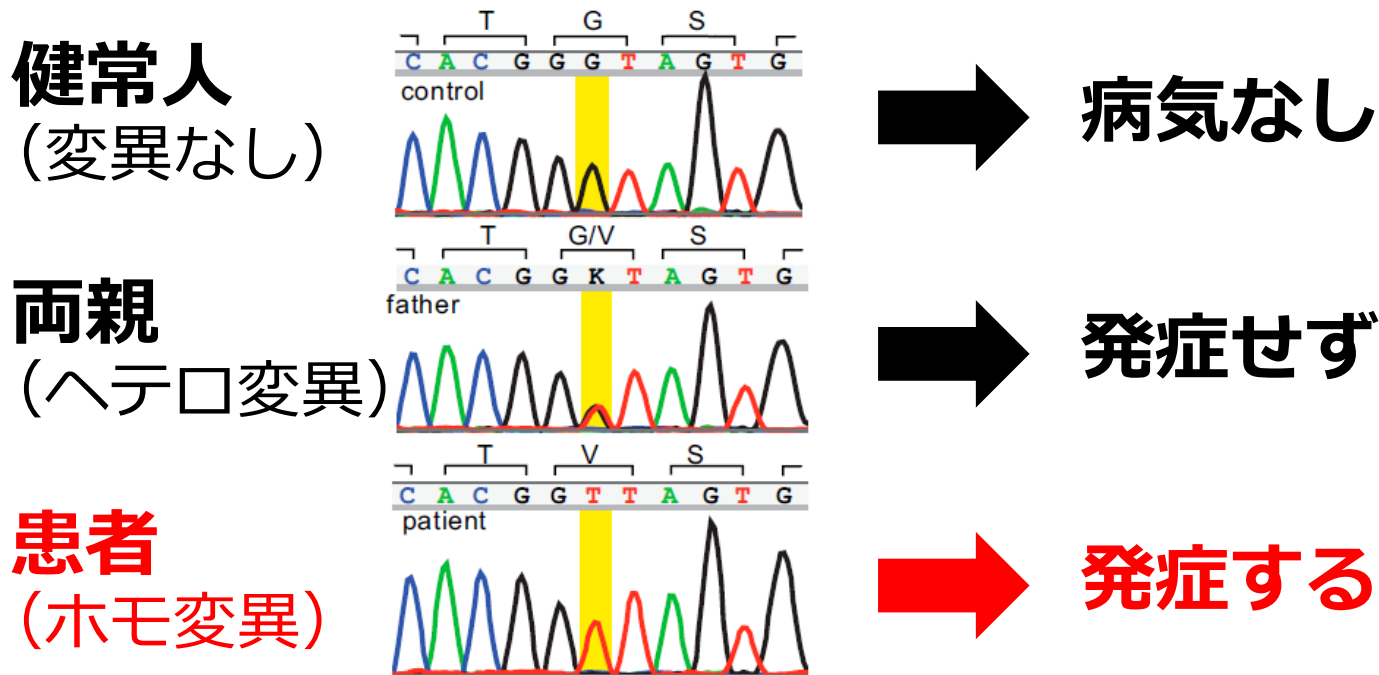
- ◆ 東北・関東と泉南・和歌山地方に偏在する
(現存する診断確定例は関西に10数例のみ)



中條－西村症候群の原因

- ◆ 和歌山県立医科大学皮膚科と長崎大学第一内科、人類遺伝学を中心とした共同研究により、原因となる遺伝子変異が同定され、2011年に報告された。

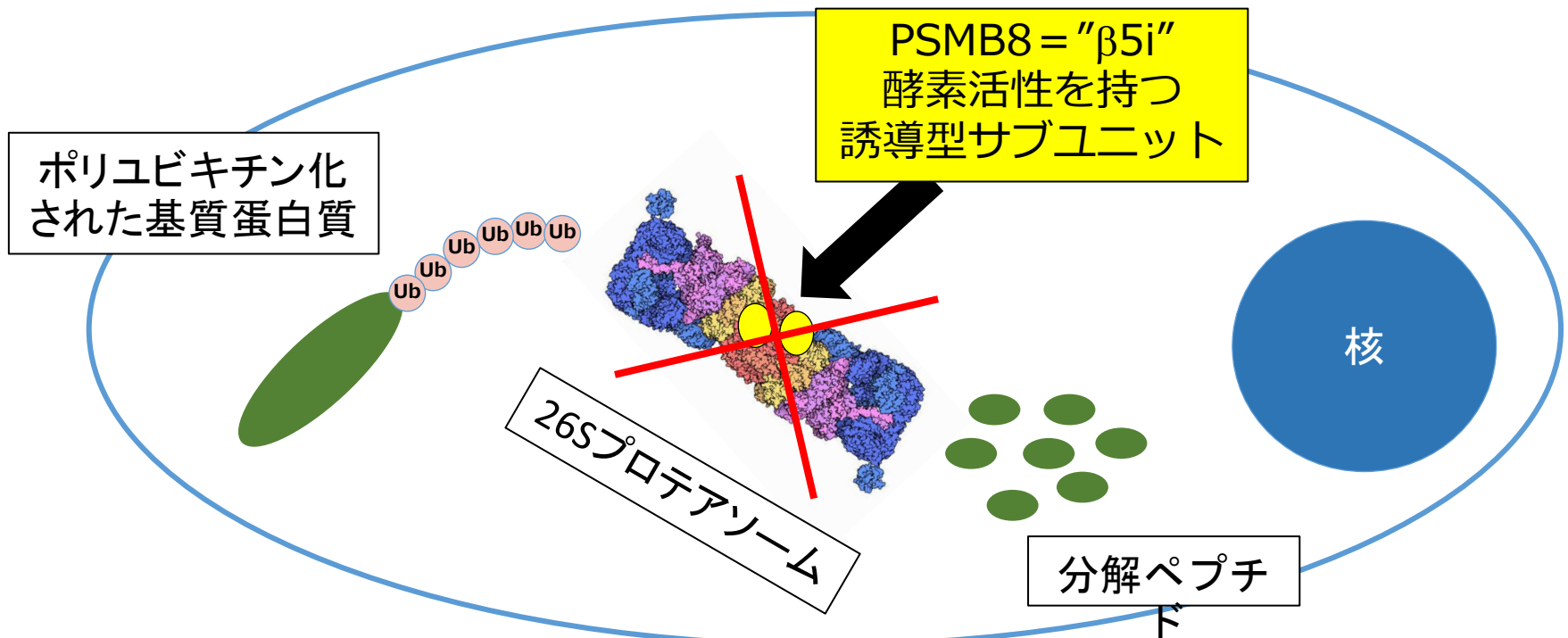
PSMB8遺伝子変異



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おかしくなるために病気になる

<細胞内蛋白質分解系>



プロテアソーム関連自己炎症症候群

- ◆ 中條 – 西村症候群は本邦にしか存在しないとされてきたが、最近欧米から報告されたJMP症候群とCANDLE症候群も同じ病態の疾患と判明した

中條 – 西村症候群



CANDLE症候群

JMP症候群



プロテアソーム関連自己炎症症候群

- ◆ 中條－西村症候群は本邦にしか存在しないとされてきたが、最近欧米から報告されたJMP症候群とCANDLE症候群も同様に遺伝子疾患であると判明した

中條－西

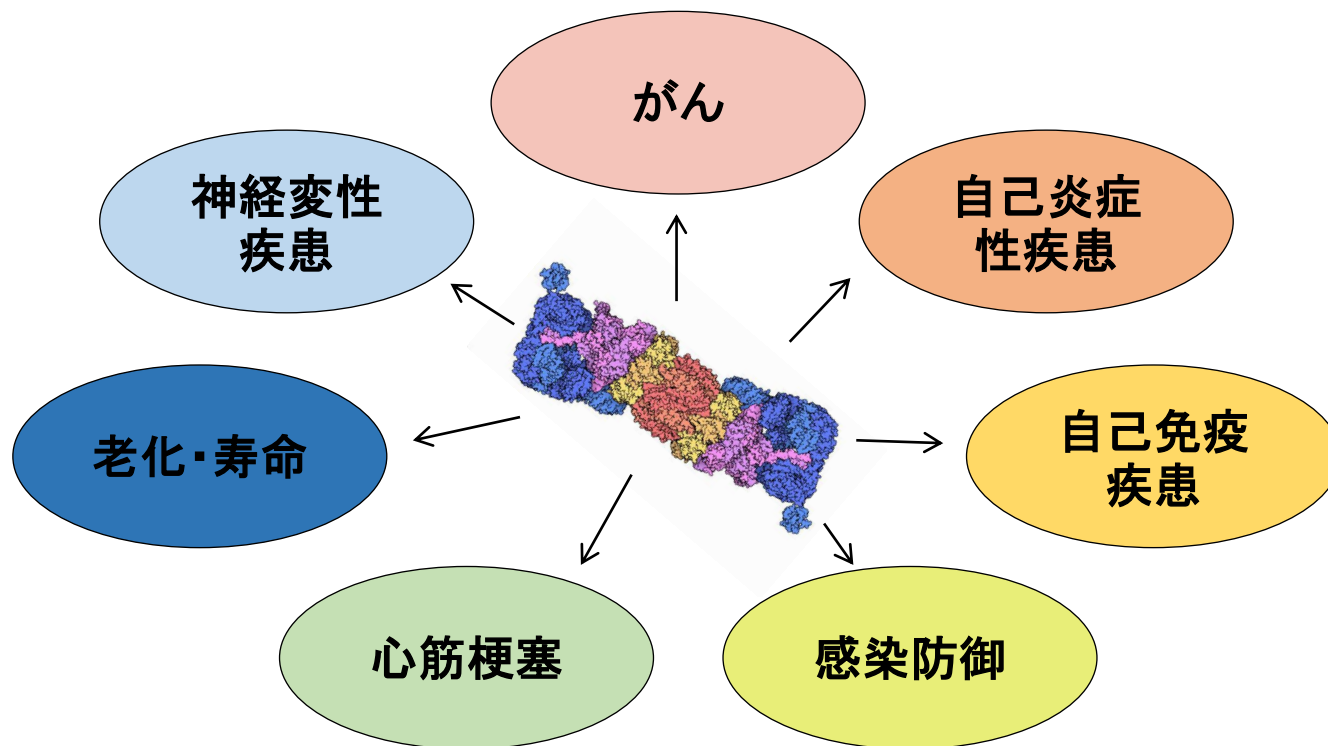
(a)

関西の「風土病」から、
世界の最先端の
研究対象である
遺伝子疾患へ

CANDLE症候群

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、細胞にとって重要な様々な局面で働く。そのため、プロテアソーム異常と様々な疾患との関連が言われている。



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、細胞にとって重要な様々な局面で機能するため、プロテアソーム異常は様々な疾患と関わっている。

稀少遺伝性疾患の
病態解明により、
様々な疾患の病態
解明・治療につながる
可能性がある

心筋梗塞

感染防御

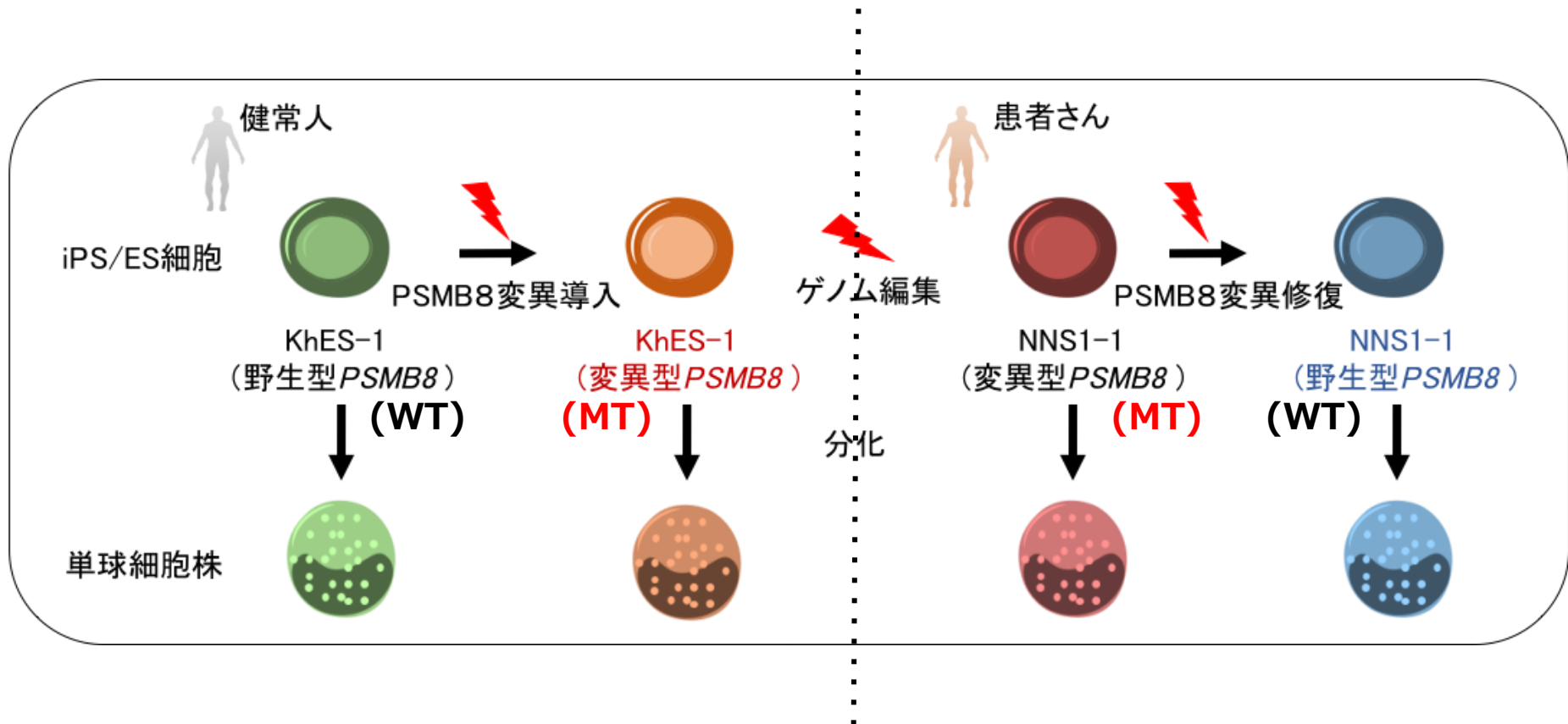
自己免疫
疾患

中條 – 西村症候群／プロテアソーム 関連自己炎症症候群の知見のまとめ

- 患者細胞・組織に**ユビキチン化・酸化蛋白質が蓄積**
- 患者血清中では**IL-6とIP-10の高値が顕著**
- 患者細胞の核に**リン酸化p38MAPKが蓄積**
- 患者末梢血単核球にて**IFN signature**を認める
- IFN γ で刺激した患者細胞で**STAT1リン酸化**が強い
- 患者組織で**リン酸化STAT1**が陽性
- PSMB8は脂肪分化に関与

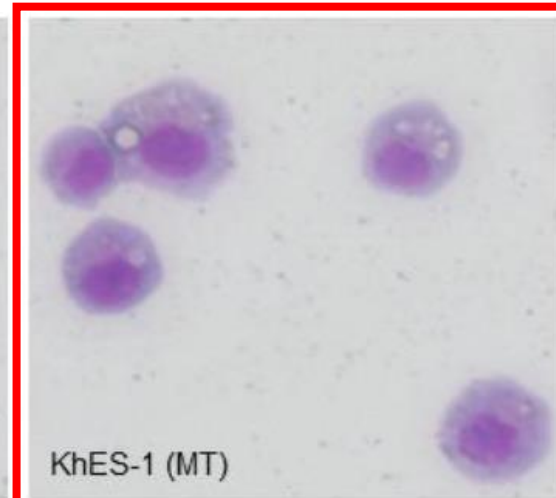
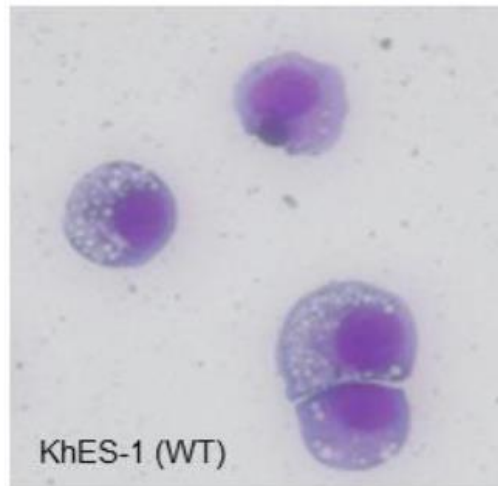
- これらの所見とプロテアソーム機能異常との関連は不明
- **抗IL-6受容体抗体薬**の臨床効果は限定的
- 欧米では**JAK阻害薬**の治験が行われ有効性を認めている

① 健常人と患者さんからiPS細胞を作成し それぞれを基にゲノム編集により 野生型と変異型の単球を2セット作成

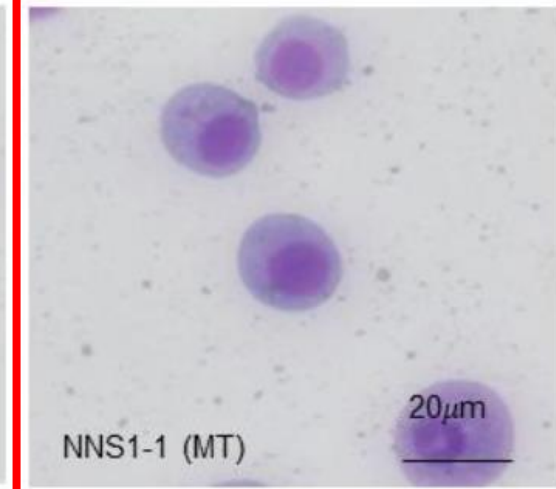
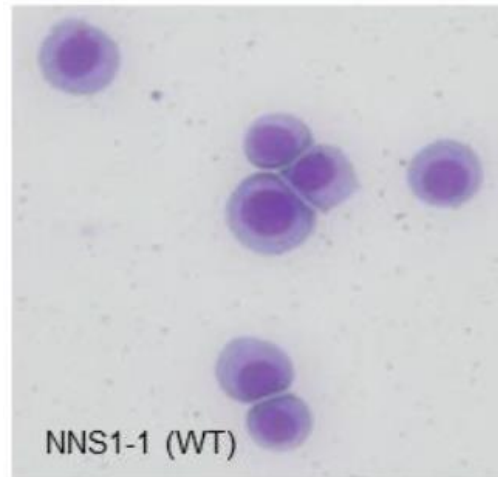


① 健常人と患者さんからiPS細胞を作成し
それぞれを基にゲノム編集により
野生型と変異型の単球を2セット作成

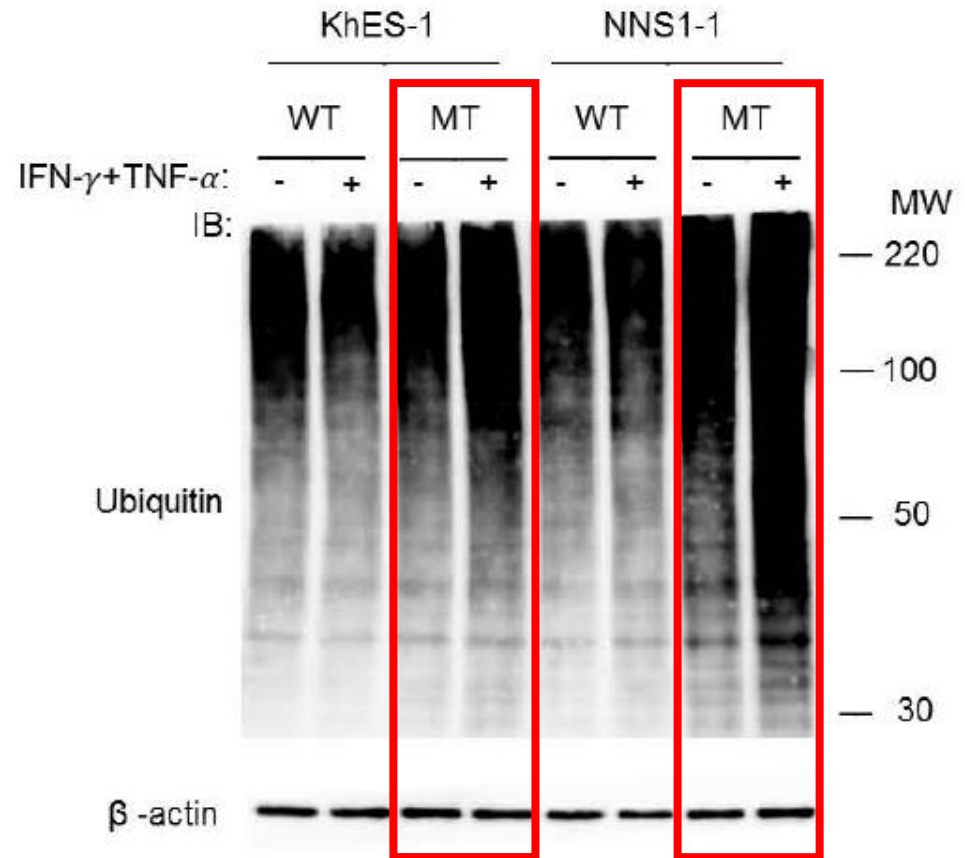
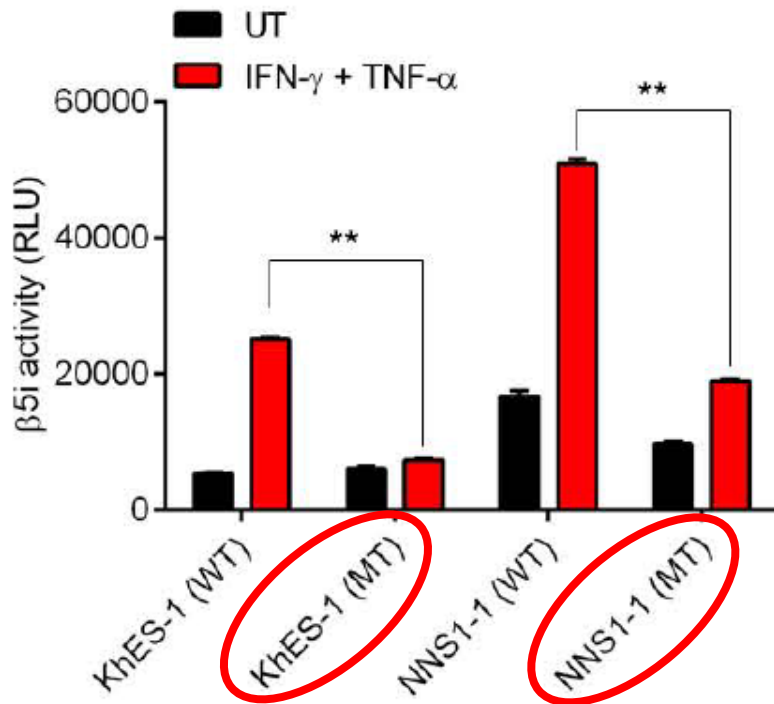
健常人
由来



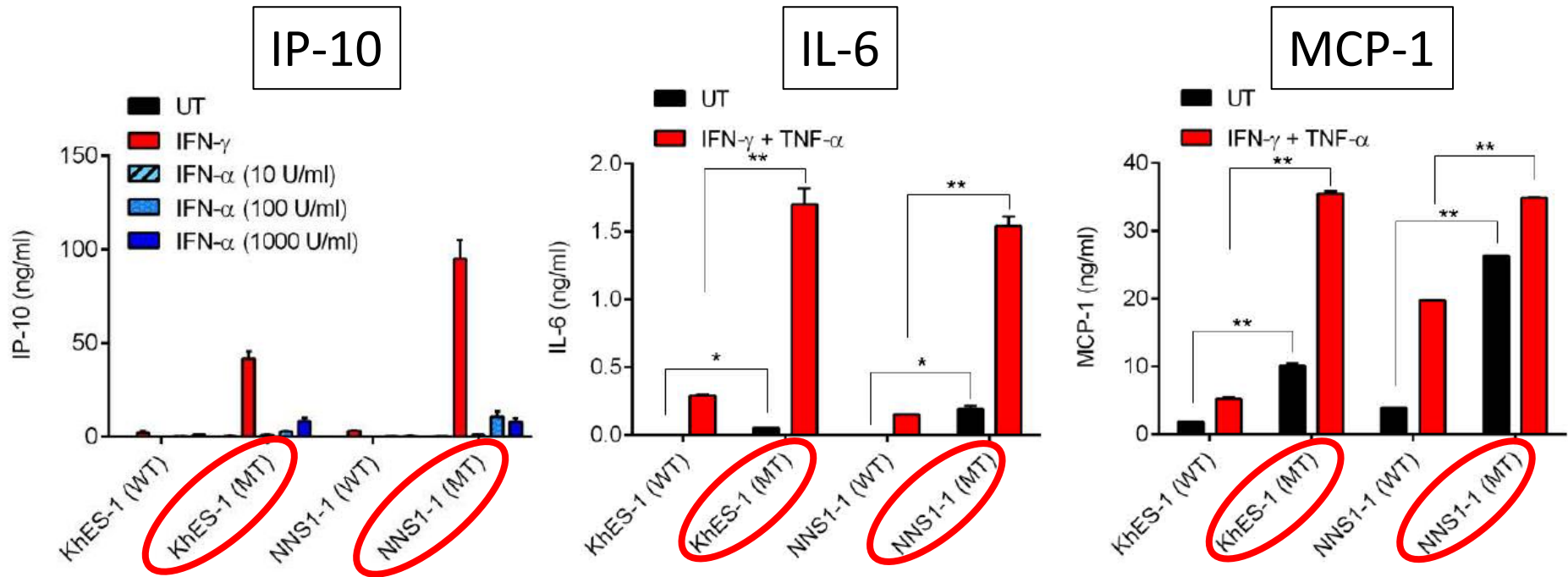
患者
由来



② 2セットの変異型単球に共通して プロテアソーム活性が低下し ユビキチン化蛋白質が蓄積

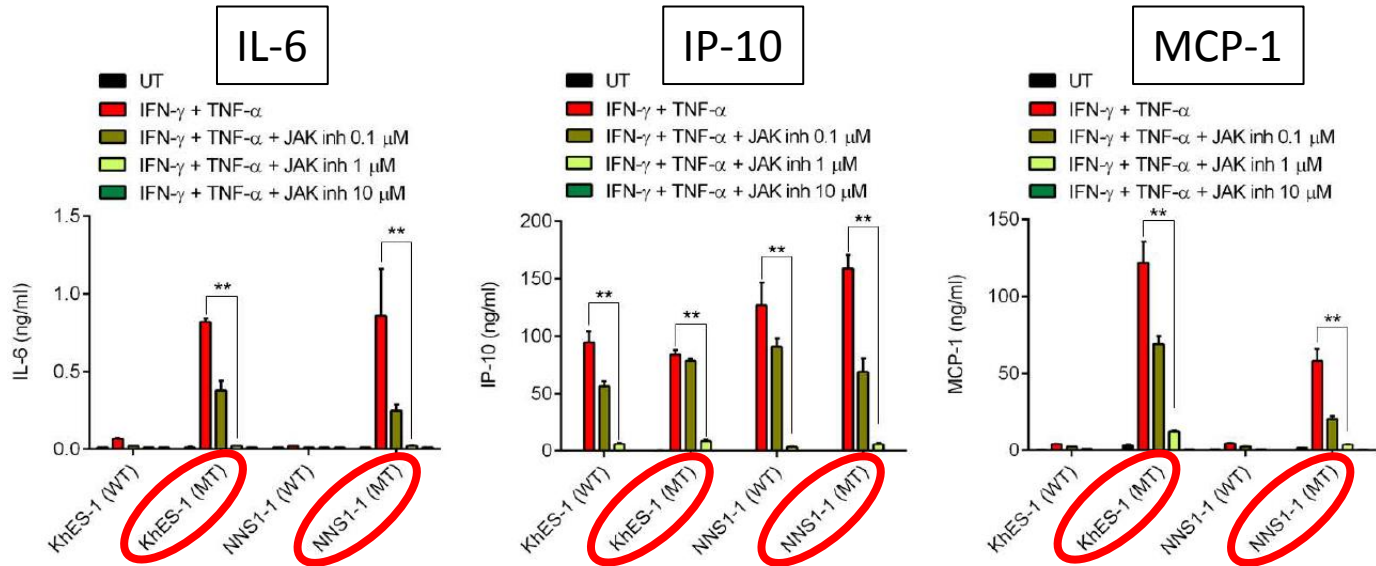


③ 2セットの変異型単球に共通して炎症性サイトカインを過剰に産生

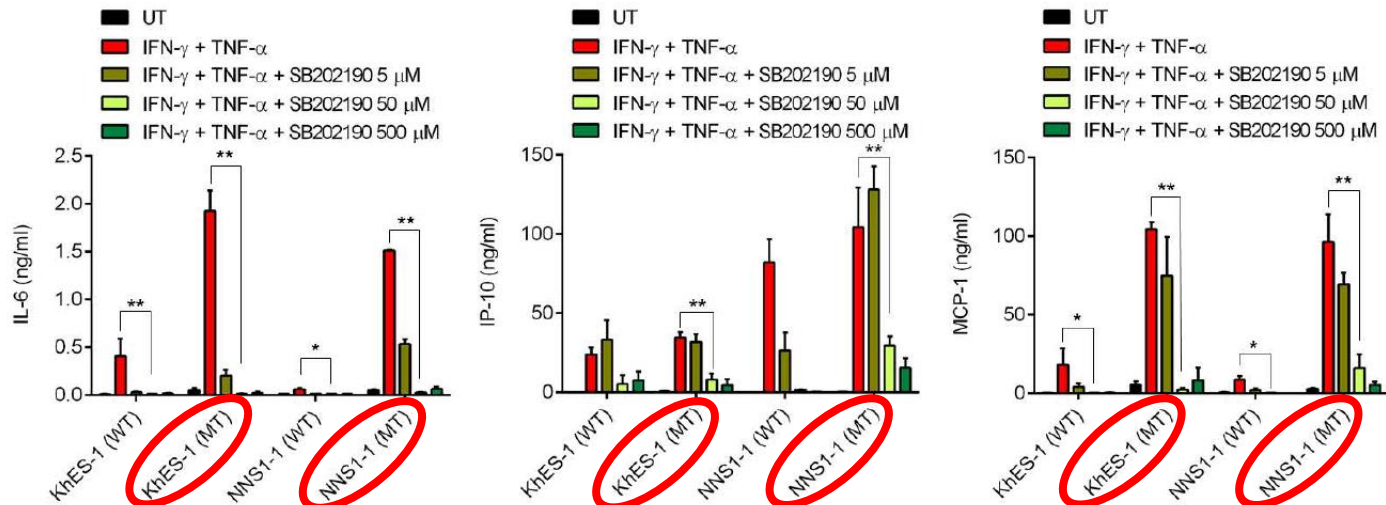


④ 2セットの変異型単球に共通して炎症性シグナル阻害薬が有効

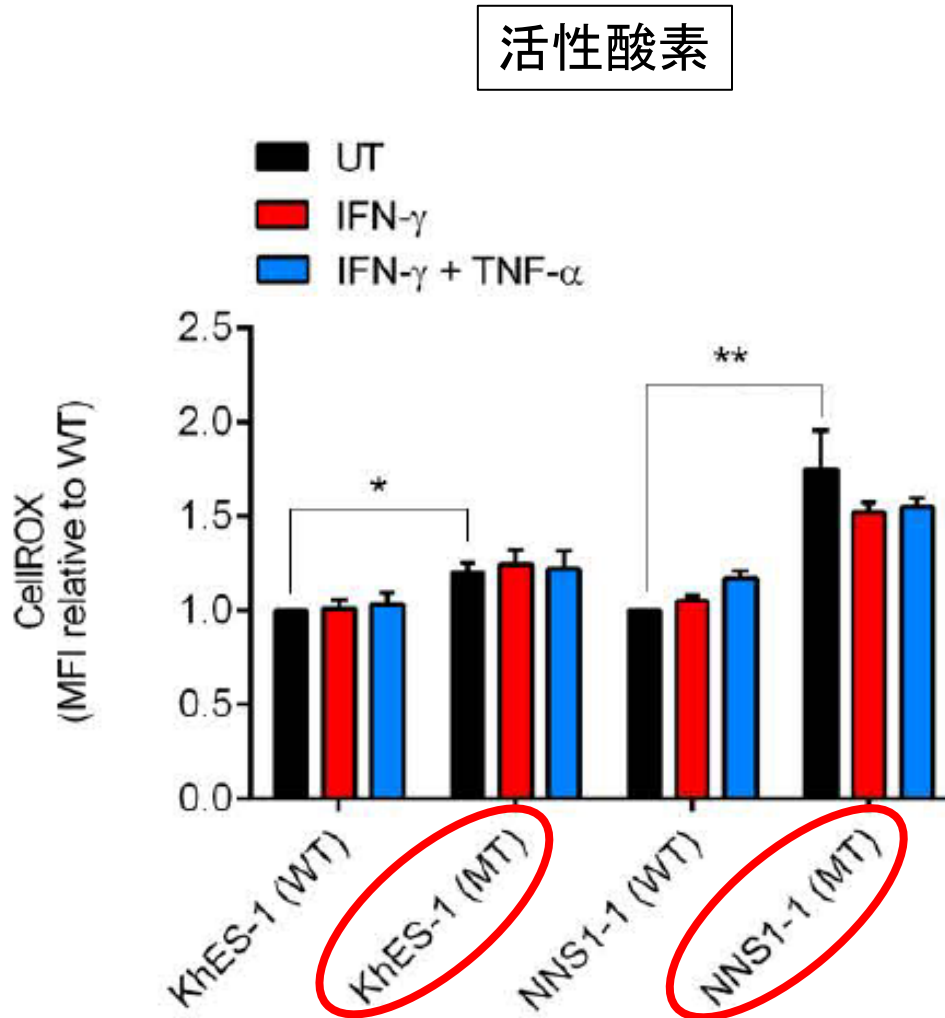
JAK
阻害薬



p38MAPK
阻害薬

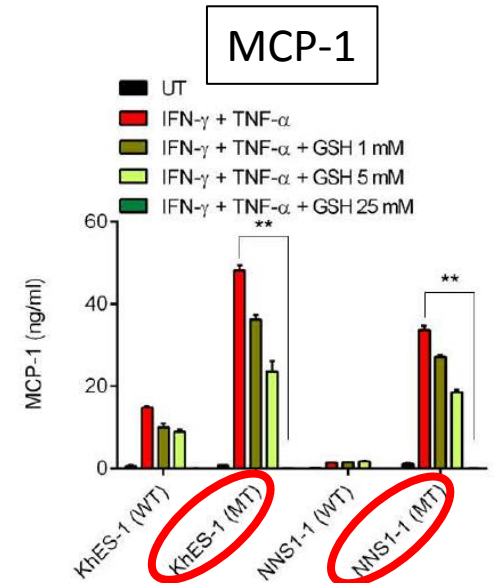
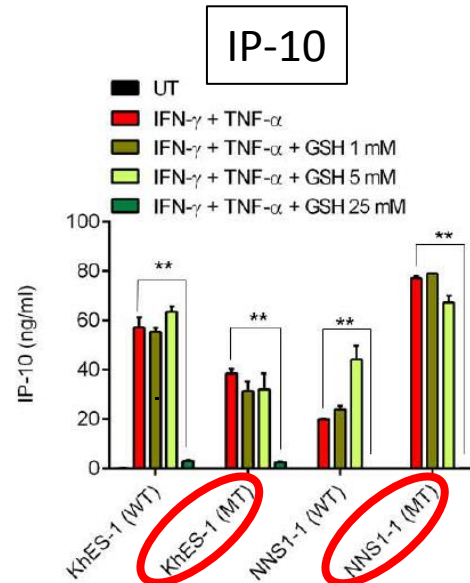
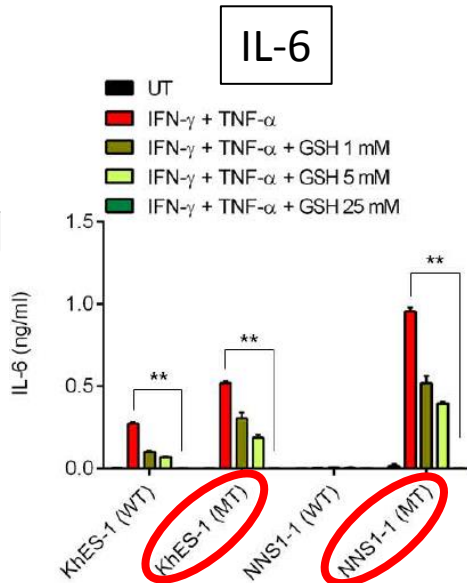


⑤ 2セットの変異型単球に共通して 刺激前から活性酸素を過剰に産生

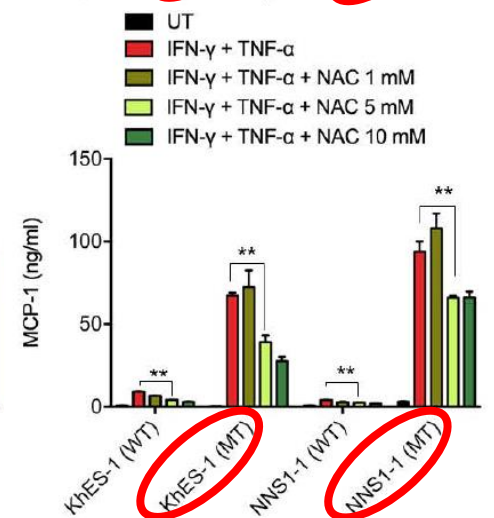
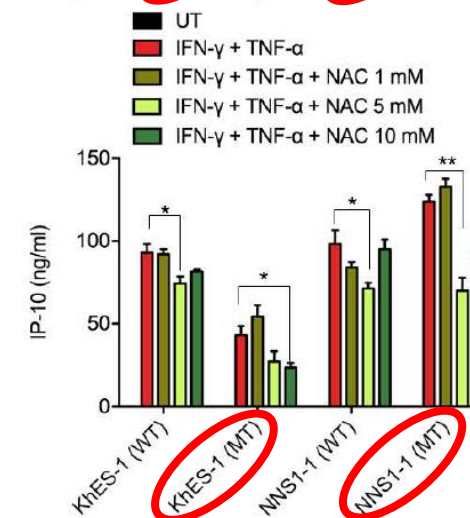
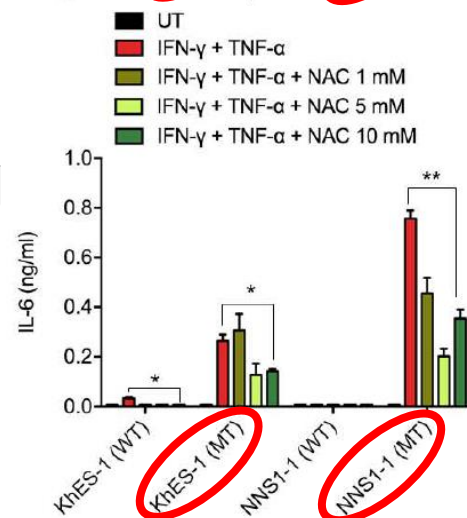


⑥ 2セットの変異型単球に共通して 抗酸化剤が有効

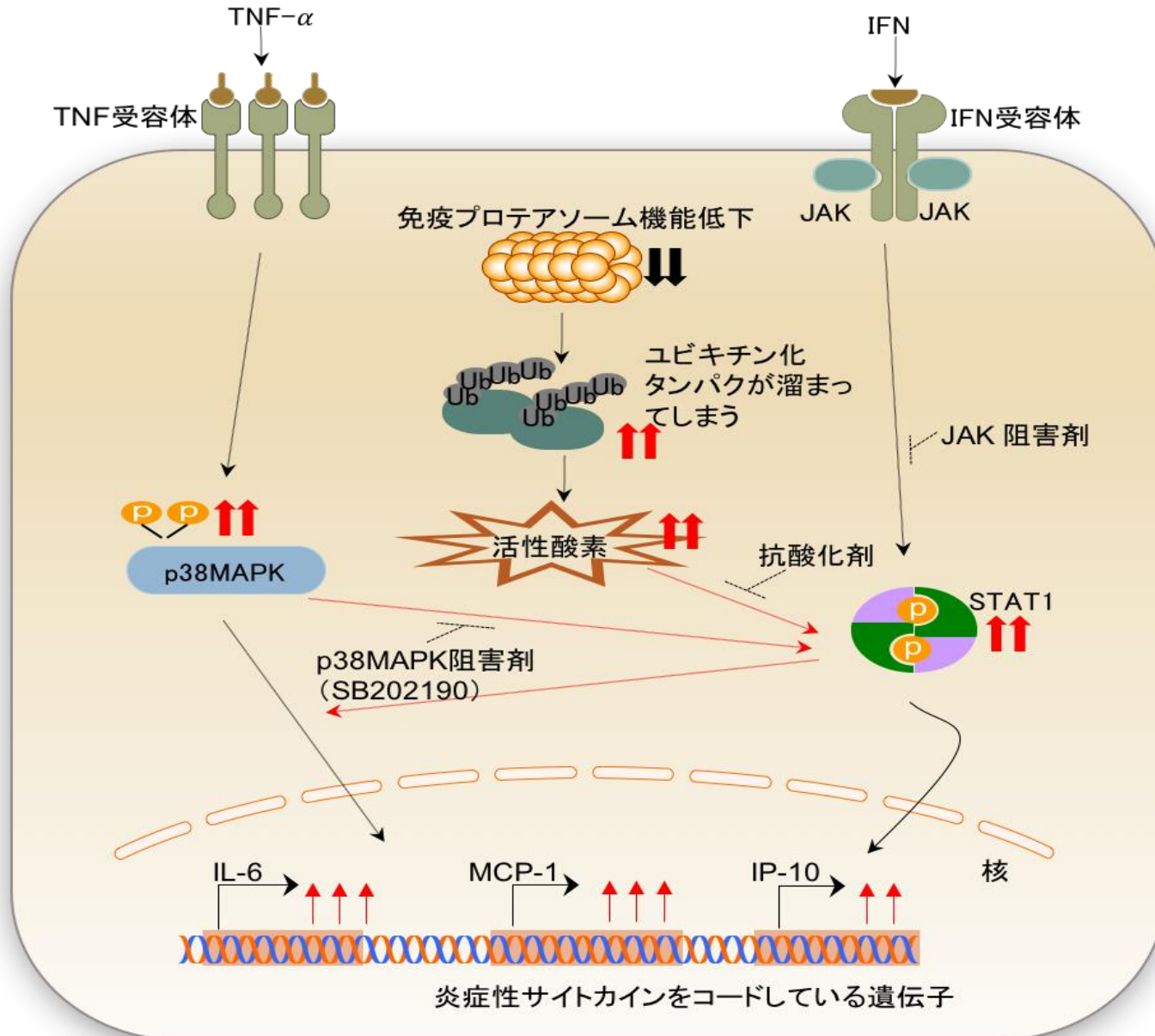
抗酸化剤
(GSH)



抗酸化剤
(NAC)

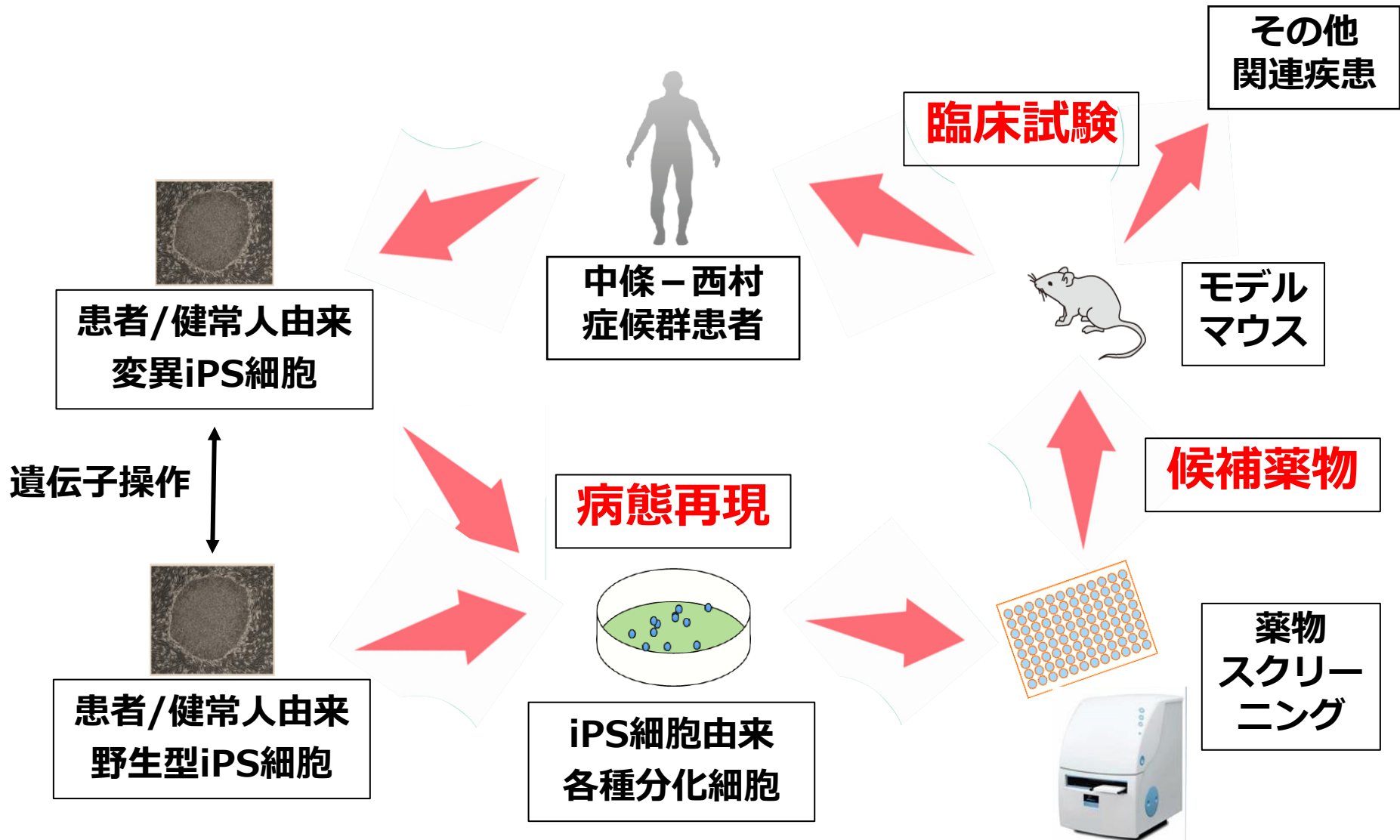


中條-西村症候群における異常な炎症



→ NNS患者さんでの異常

患者由来iPS細胞を用いた病態解明と創薬



本論文のまとめ

- ◆ 本研究では、iPS細胞から分化させた単球株を用いて、中條－西村症候群における異常な炎症のモデルを研究室内で再現し、そのメカニズムを検討しました。これにより、プロテアソーム異常を伴う疾患の病態解明と治療法の開発が進むことが期待されます。

- ◆ 本研究成果は、ISSCR (International Society for Stem Cell Research, 国際幹細胞研究学会) 機関誌であるStem Cell Reports誌に掲載

Stem Cell Reports

Article



OPEN ACCESS

Pluripotent Stem Cell Model of Nakajo-Nishimura Syndrome Untangles Proinflammatory Pathways Mediated by Oxidative Stress

Fumiko Honda-Ozaki,^{1,7} Madoka Terashima,^{1,7} Akira Niwa,¹ Norikazu Saiki,¹ Yuri Kawasaki,¹ Haruna Ito,¹ Akitsu Hotta,² Ayako Nagahashi,³ Koichi Igura,³ Isao Asaka,³ Hongmei Lisa Li,^{2,4} Masakatsu Yanagimachi,⁵ Fukumi Furukawa,⁶ Nobuo Kanazawa,^{6,8,*} Tatsutoshi Nakahata,¹ and Megumu K. Saito^{1,8,*}

*Correspondence: N.K., M.K.S.

<https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2018.04.004>

謝辞

共同研究者

- ◆ 京都大学iPS細胞研究所臨床応用研究部門
寺嶋聖佳、丹羽明、佐伯憲和、川崎ゆり、伊藤春菜、中畑龍俊、齋藤潤
- ◆ 京都大学iPS細胞研究所未来生命科学開拓部門
李紅梅（現ボストン小児病院）、堀田秋津
- ◆ 京都大学iPS細胞研究所基盤技術研究部門
永橋文子、伊倉宏一、浅香勲
- ◆ 東京医科歯科大学小児科
柳町昌克
- ◆ 和歌山県立医科大学皮膚科
古川福実



研究費

- ◆ 日本医療研究開発機構（AMED）
- ◆ 日本学術振興会
- ◆ 和歌山県立医科大学特定研究助成

