

中條・西村症候群（遺伝性難病）の遺伝子変化をもち 病態を再現する新規モデルマウスを樹立

和歌山県立医科大学皮膚科学講座
兵庫医科大学皮膚科学

原 知之
金澤伸雄



和歌山県立医科大学
皮膚科



和歌山県立医科大学
先端医学研究所
生体調節機構研究部



長崎大学
原爆後障害医療研究所
人類遺伝学研究分野



東京大学
THE UNIVERSITY OF TOKYO
大学院薬学系研究科
蛋白質代謝学教室



大阪大学
ヒト免疫学(単一細胞ゲ
ノミクス) 奥崎研究室



兵庫医科大学
皮膚科学

本研究のポイント

- 日本のすべての中條・西村症候群患者にみられるPSMB8の創始者バリエーションであるp.Gly201Valと同じ遺伝子変化を有する遺伝子改変マウスを樹立し、解析を行った。
- このマウスは遺伝子変化を持たないマウスに比べて短命で、高齢になると脂肪組織の炎症と減少を伴って体重増加が不良となること、血液中のサイトカイン（IL-6）が上昇することなど、患者さんで認められる変化が再現されていることを確認した。

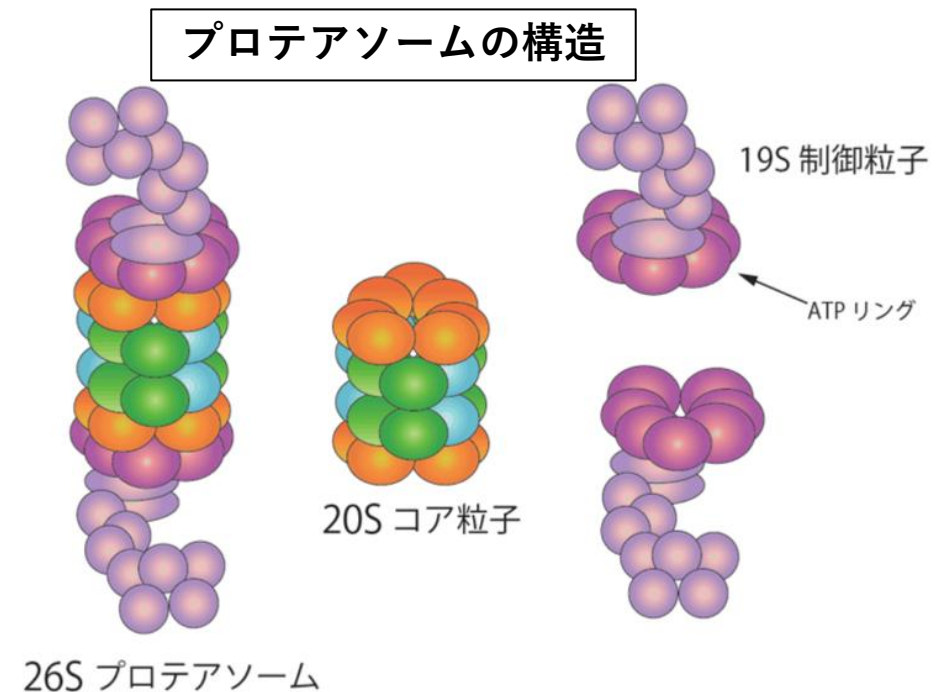
中條・西村症候群（NNS）とは？

- 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**遺伝性自己炎症性疾患**（常染色体潜性遺伝）である。
- 1939年の中條、1950年の西村らの報告以来、「**凍瘡を合併する続発性骨骨膜炎**」などの病名で、**和歌山・泉南を中心とした関西**と関東・東北から、これまでに30例ほどの報告がある。
- 2011年に有馬らが、原因が**免疫プロテアソームの $\beta 5i$ サブユニットをコードする *PSMB8*遺伝子の変異**であることを報告した。(Arima K, et al: *PNAS*, 2011)
- 2015年に**指定難病**となり、2026年に診療ガイドラインが発行された。
- **プロテアソーム関連自己炎症性症候群（PRAAS）**として、日本だけでなく世界中から報告がある。

プロテアソームとは？

- 細胞質内で蛋白質の分解を行う巨大な酵素複合体である。
- ユビキチンにより標識された蛋白質をプロテアソームで分解する系は、ユビキチン-プロテアソームシステムと呼ばれる。
- 蛋白質の品質管理だけでなく、細胞周期制御、免疫応答、シグナル伝達といった様々な細胞機能にかかわる。

- 26Sはユビキチン依存性、20Sはユビキチン非依存性の分解を行う。
- 免疫プロテアソームは免疫細胞において、また炎症時にはあらゆる細胞で働き、処理した抗原のT細胞への提示にもかかわる。



中條・西村症候群の臨床像と臨床上の課題

周期性発熱

幼小児期からの凍瘡様皮疹、結節性紅斑様皮疹

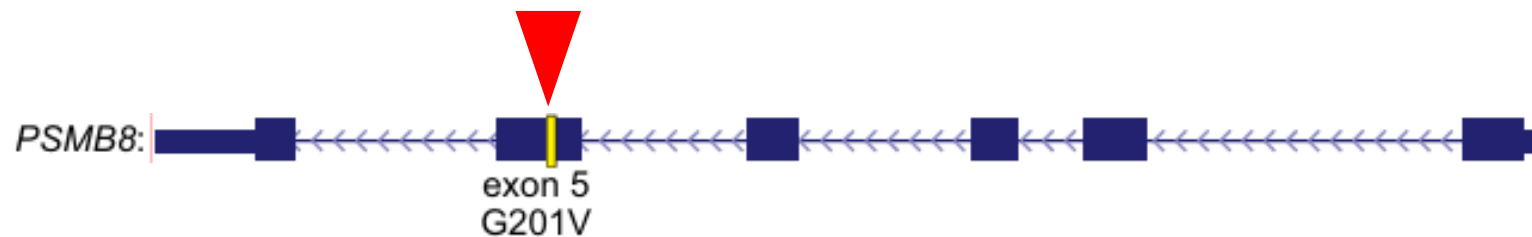
大脳基底核石灰化

やせ、顔面・上肢の部分的脂肪筋肉萎縮、長く節くれ立った指が進行

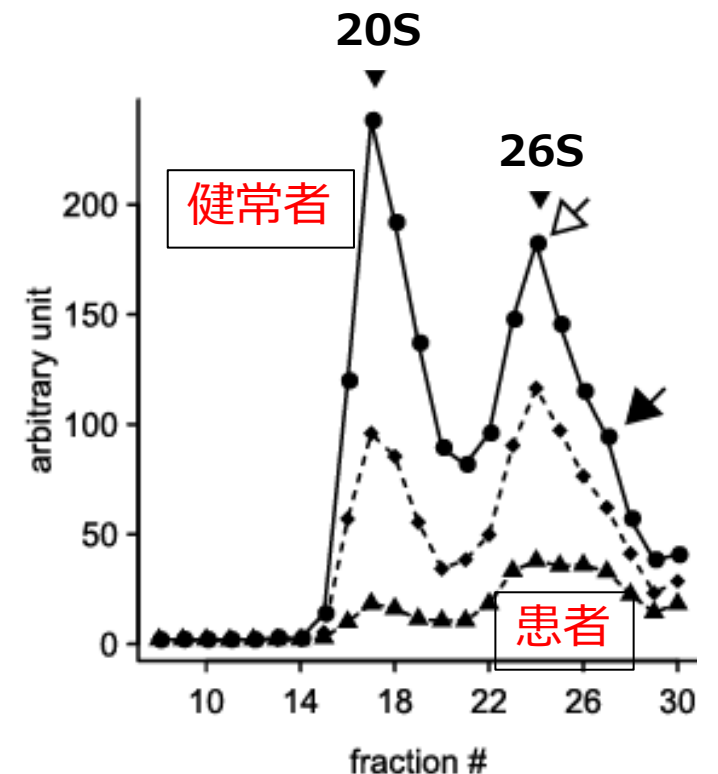
- 早期に死亡する症例が多い（拘束性呼吸障害、心機能低下、嚥下障害など）
- 冬季の手足や顔面の凍瘡様皮疹、繰り返す弛張熱 ステロイド、JAK阻害薬が有効
- 顔面・上肢の部分的脂肪筋肉萎縮 ステロイドは無効

中條・西村症候群 (NNS)はプロテアソーム関連自己炎症症候群である

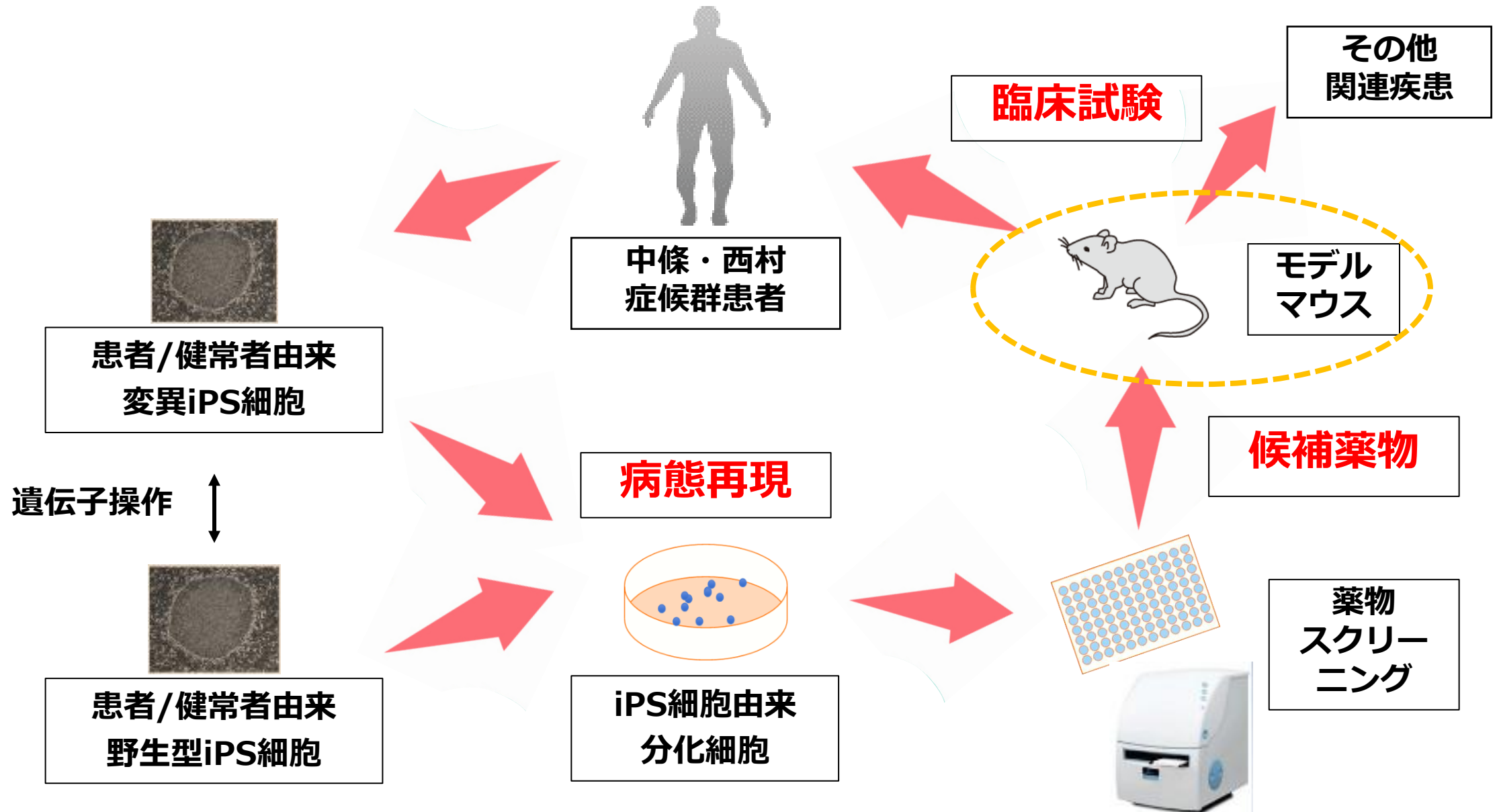
- 2011年の有馬らの報告以後すべての日本人の患者に**共通して**、**PSMB8遺伝子 p.Gly201Val** (創始者バリエーション) が検出された。
- リンパ球の解析により、**免疫プロテアソームの酵素活性が**、**26S、20Sともに大きく低下し**、**ユビキチン化蛋白質の蓄積が認められた**。



- その結果、**MAPキナーゼやI型インターフェロン**を介したシグナル伝達が活性化し、炎症が惹起することが示されている。



遺伝子変異導入モデルを用いた薬剤探索の流れ



Psemb8 G201Vマウスの作成



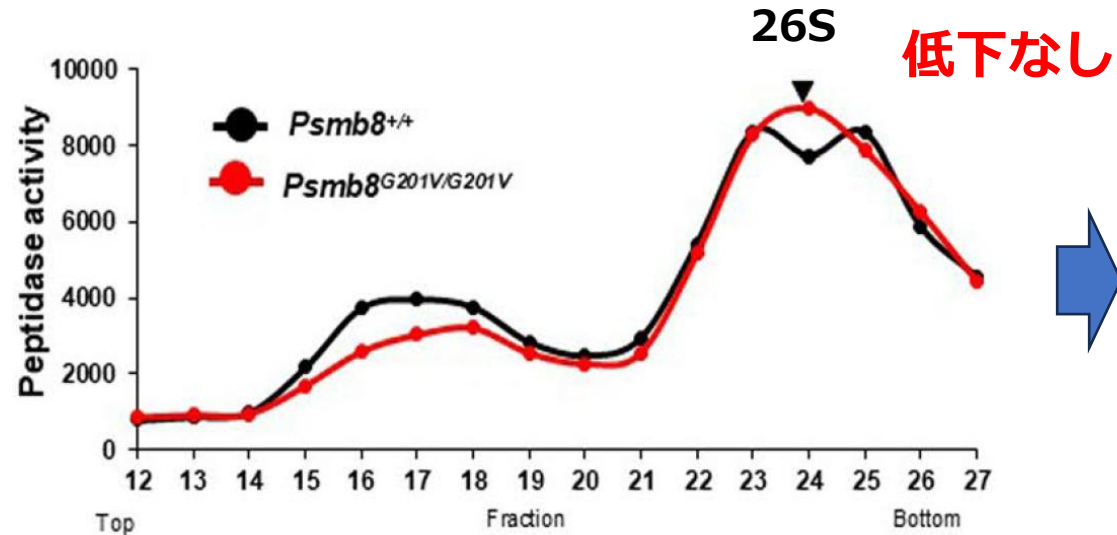
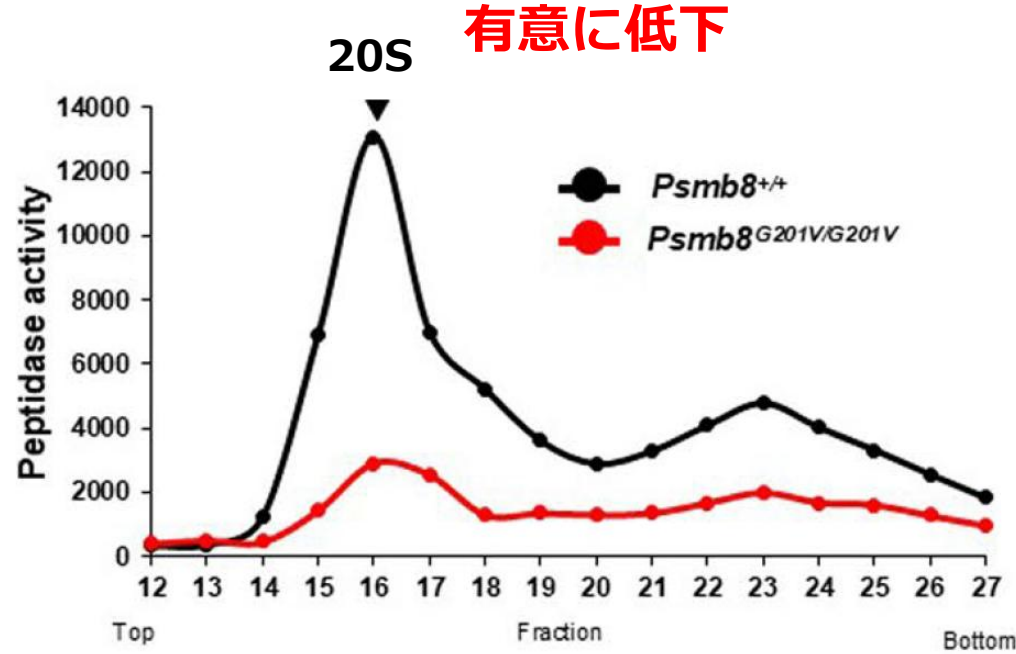
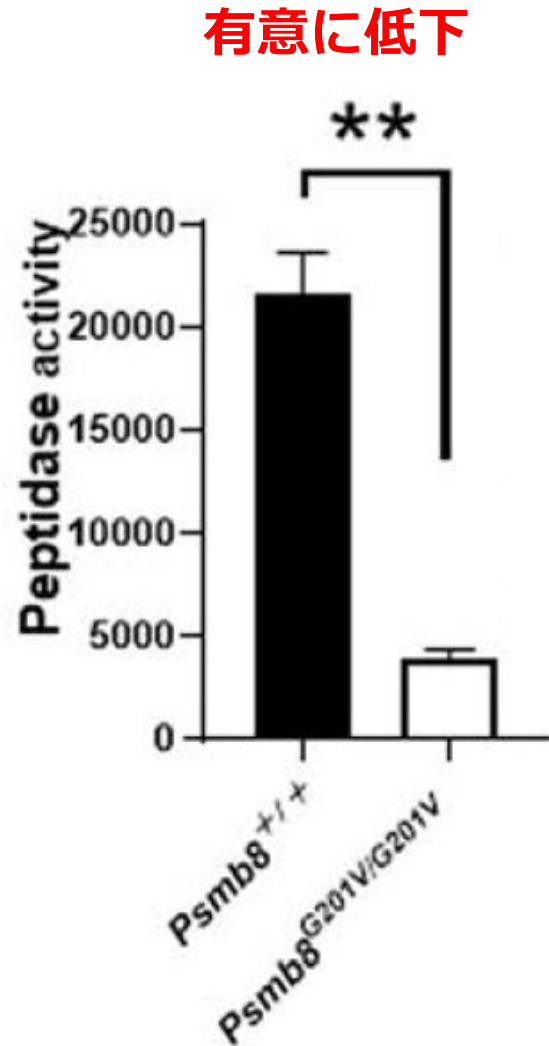
日本のすべての中條・西村症候群患者が持つ創始者バリエーション（遺伝子の変化）である*PSMB8*遺伝子のp.Gly201Valと同じ変化を有する遺伝子改変マウスを長崎大学で作成



和歌山県立医科大学に移譲され、解析

- 遺伝子変化をもつマウス: *Psemb8*^{G201V/G201V}、*Psemb8* G201V（ノックイン）マウス
- 遺伝子変化をもたないマウス: *Psemb8*^{+/+}、野生型（ワイルドタイプ）マウス

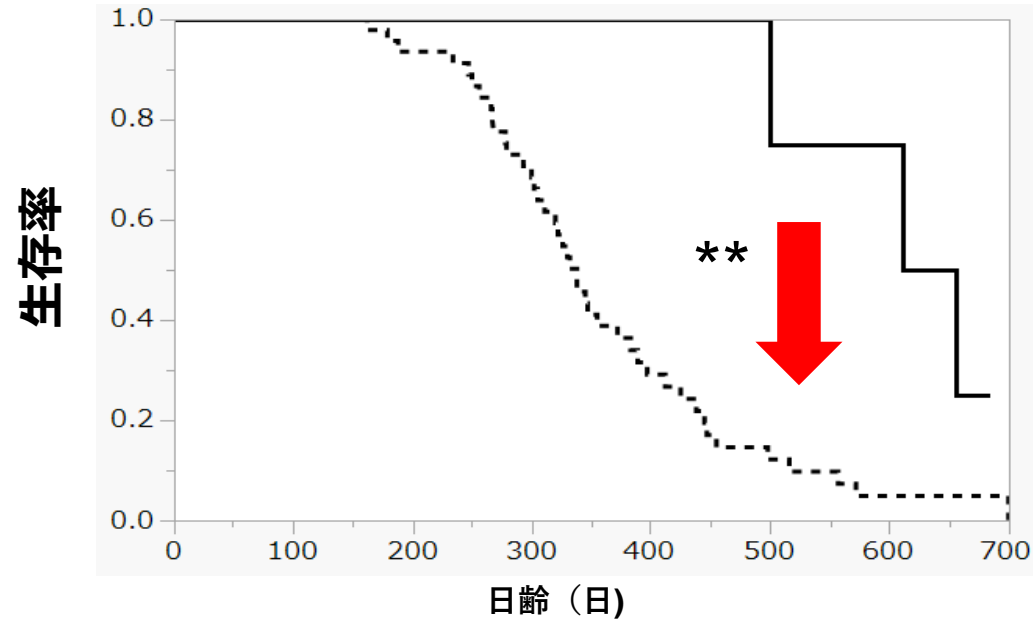
Psmb8 G201Vマウスの免疫プロテアソーム酵素活性は、20Sのみ有意に低下



ユビキチン化
蛋白質の蓄積
も認めない

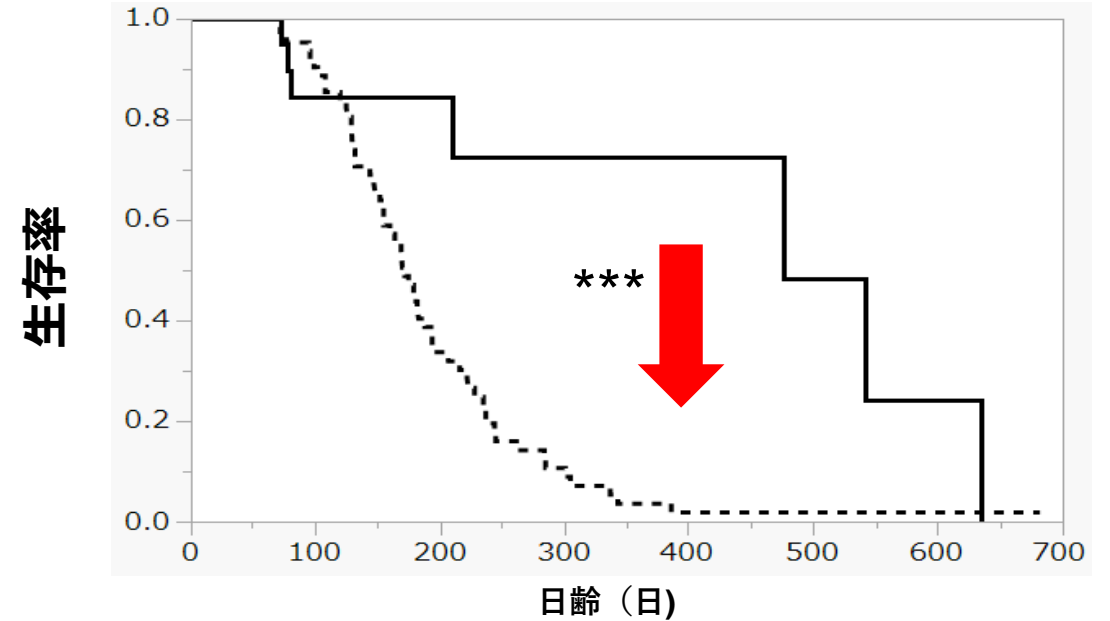
Psemb8 G201Vマウスは雌雄ともに有意に早世である

オス



— *Psemb8*^{+/+} n=21
- - - *Psemb8*^{G201V/G201V} n=55

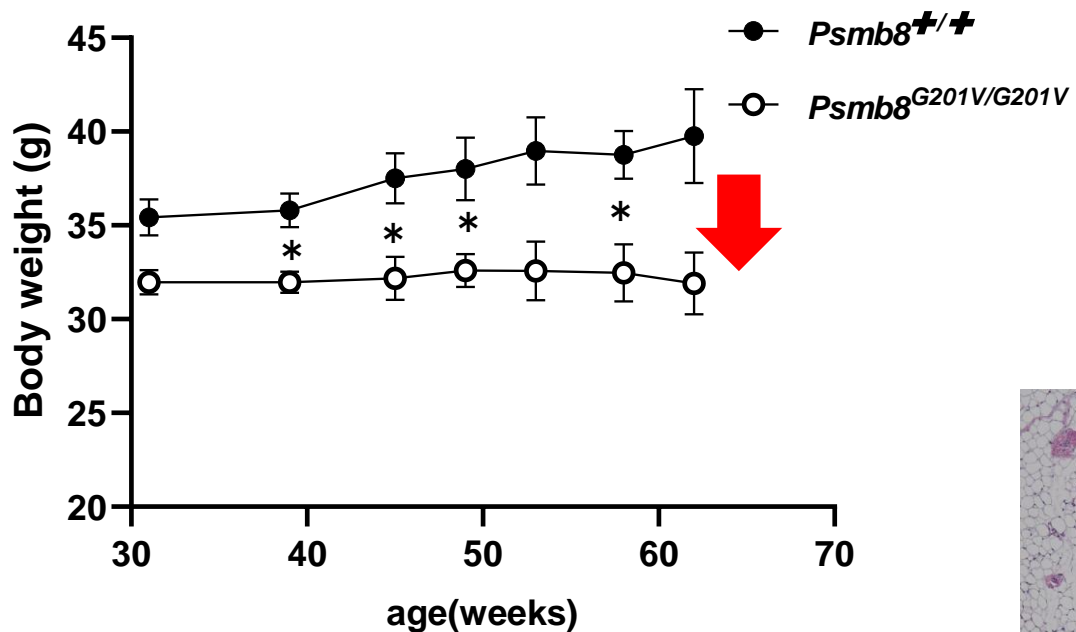
メス



— *Psemb8*^{+/+} n=30
- - - *Psemb8*^{G201V/G201V} n=70

Psemb8 G201Vマウスは体重増加不良を呈し、高齢にて脂肪細胞萎縮を認める

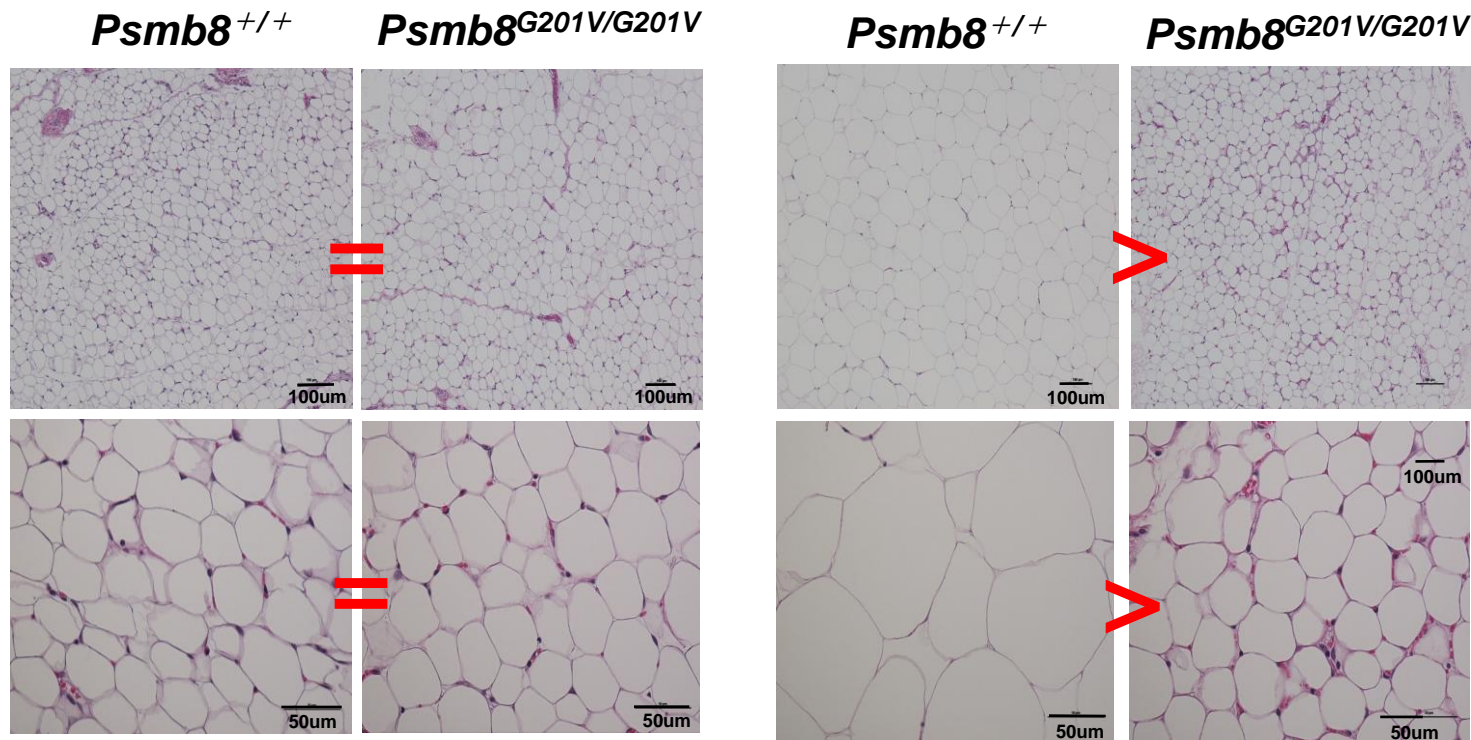
マウスの平均体重



マウス皮下脂肪の病理組織像 (内臓脂肪も同様)

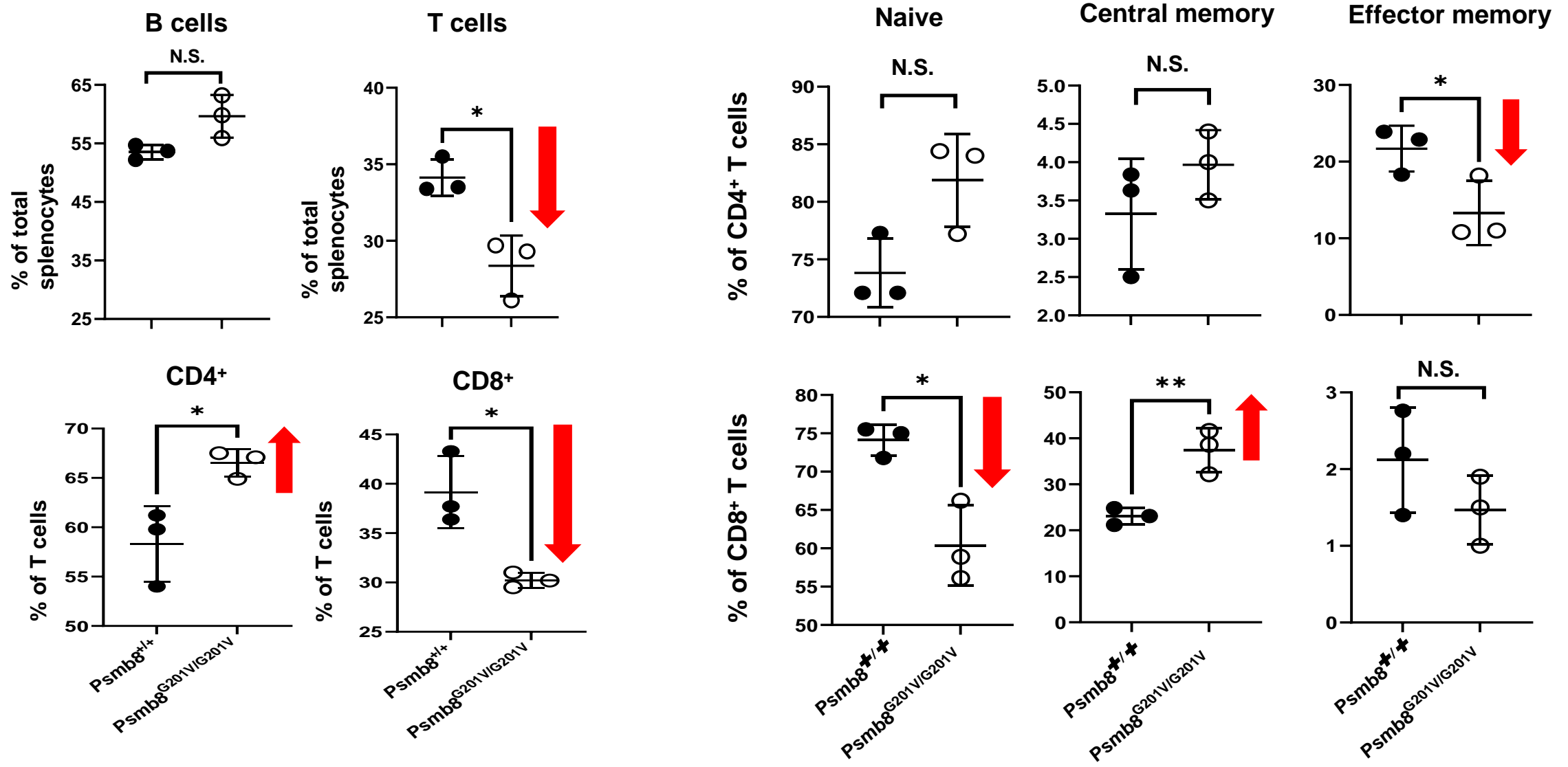
18 週齢

89 週齢



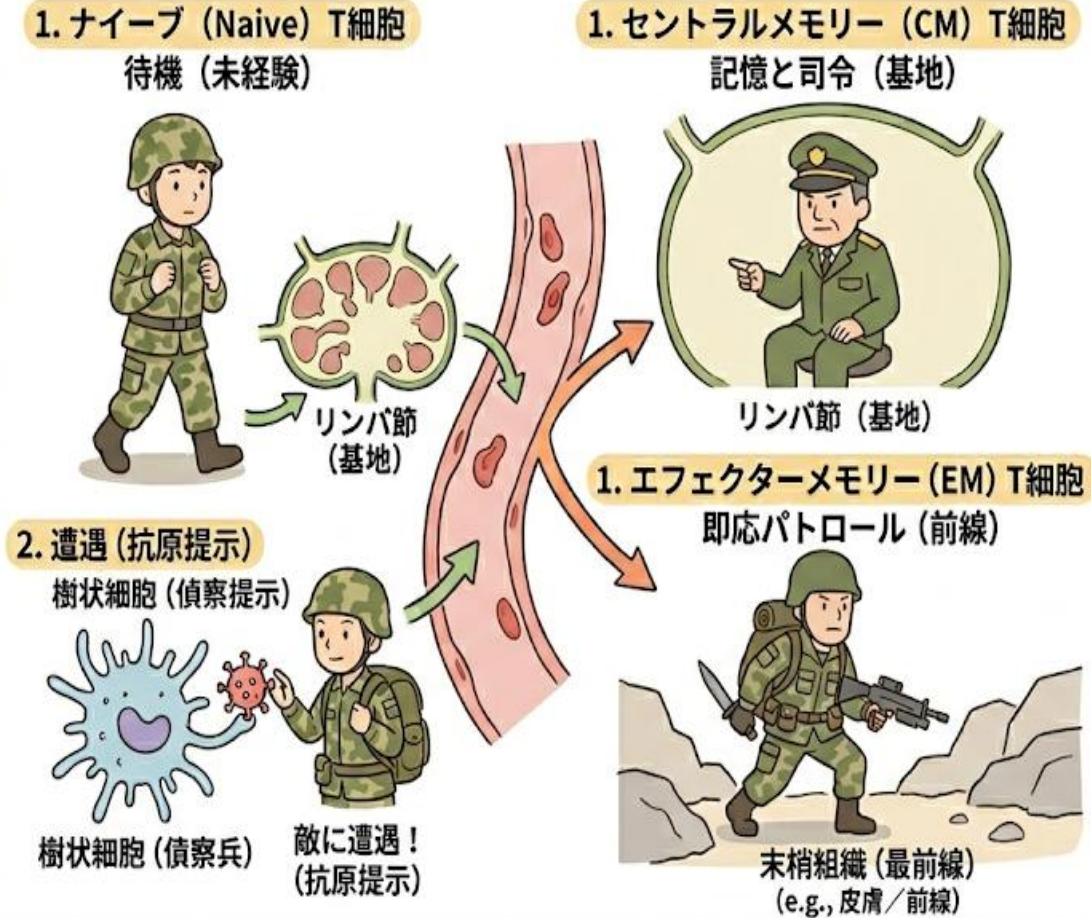
炎症細胞浸潤
サイトカイン陽性

***Psmb8* G201Vマウスの脾臓では、T細胞の割合が少なく、CD4⁺T細胞が多くCD8⁺T細胞が少ない
CD8⁺T細胞のうち、ナイーブT細胞が少なくセントラルメモリーT細胞が多い**



フローサイトメトリーでの解析

CD8⁺ T細胞の役割と成熟フロー



CD8⁺ T細胞:免疫システムにおいて、異常な細胞やウイルスに感染した細胞を見つけ出し、直接攻撃して排除する「強力な実行部隊」。一般的に「キラーT細胞」と呼ばれる。その成長と記憶の段階によって、役割が大きく3つに分かれる。

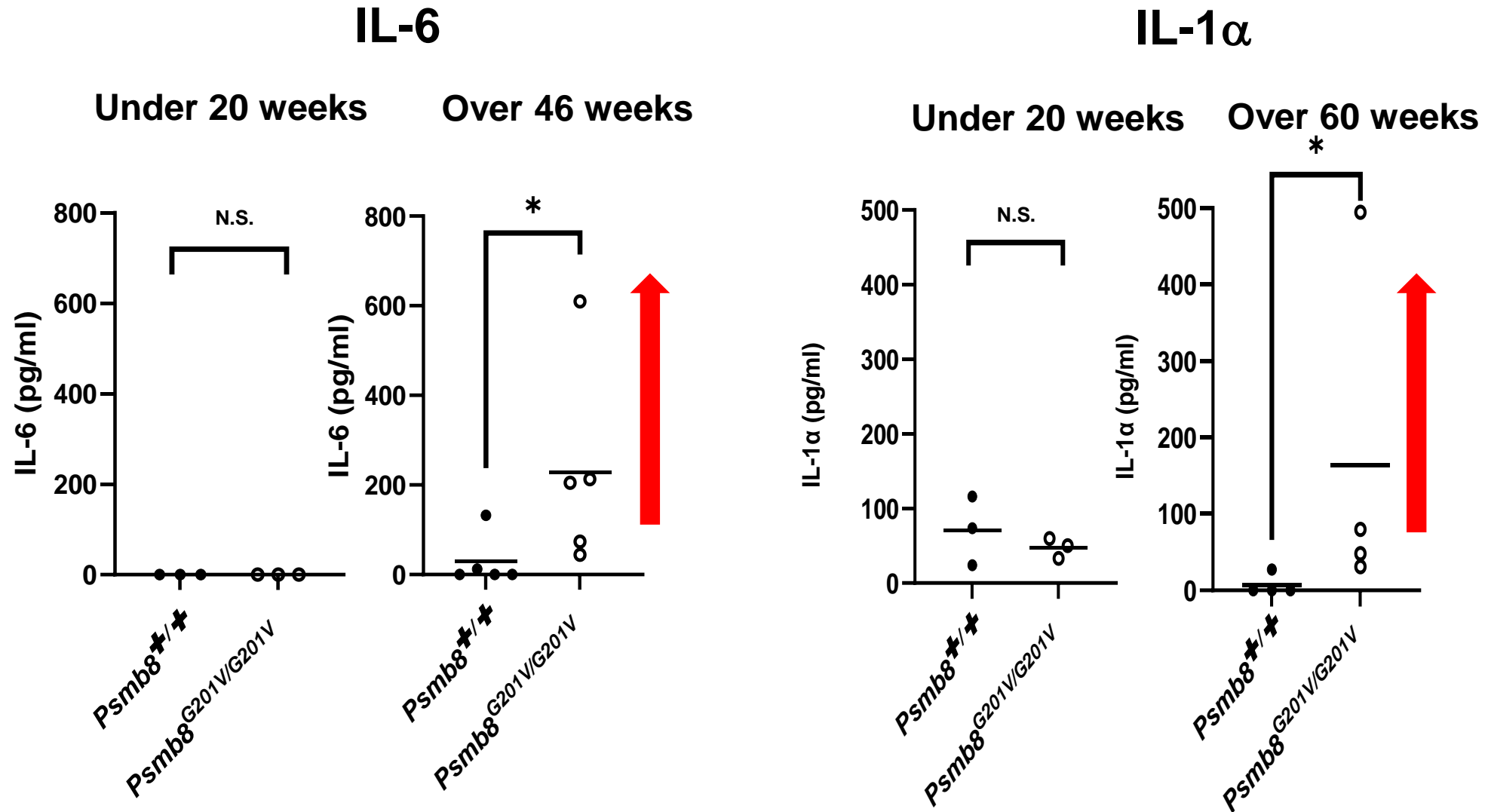
- **Naive T細胞:** まだ一度も敵 (抗原) と遭遇したことがない未経験の細胞。

- **Central memory T細胞:** 過去の戦闘を記憶しているベテランの細胞。主にリンパ節などの「基地」で待機しており、同じ敵が再び体内に侵入した際には素早く増殖し、新たな攻撃部隊を大量に作り出す。

- **Effector memory T細胞:** 同じく過去の敵を記憶しているが、基地にはとどまらず、最前線である組織 (皮膚など) を常に巡回している。

ナイーブT細胞が少なくセントラルメモリーT細胞が多いのは、免疫老化のためとも考えられる

Psemb8 G201Vマウスでは、高齢にて血清中のIL-6やIL-1 α が有意に上昇する



患者血清で上昇を認めたIP-10とMCP-1については、上昇を認めなかった
脾臓細胞におけるI型インターフェロン活性化も認めなかった

中條・西村症候群患者と*Psmb8* G201Vマウスの比較

	中條・西村症候群患者	<i>Psmb8</i> ^{G201V/G201V} マウス
プロテアソーム活性	低下 20S,26Sともに低下	低下 20Sのみ低下
ユビキチン化蛋白質蓄積	あり	なし
寿命	早世	早世
体重増加	不良	不良
脂肪萎縮	+	+ (高齢になると顕著)
T細胞	不定	CD4↑ (割合)、EM CD4↓ (割合) CD8↓ (割合)、Naïve CD8↓、CM CD8↑ (割合)
血清IL-6	上昇	上昇 (高齢になると有意)
血清IL-1 α	正常	上昇 (高齢になると有意)
血清IP-10、MCP-1	上昇	正常
I型IFN活性化	亢進	正常

本研究成果は、2026年5月28日Scientific Reports誌に掲載されました。

www.nature.com/scientificreports

scientific reports

 Check for updates

OPEN

The homozygous founder *Psmb8* variant of Nakajo-Nishimura syndrome/proteasome-associated autoinflammatory syndrome causes panniculitis-associated lipoatrophy and a shortened lifespan in mice

Tomoyuki Hara¹, Akira Kinoshita², Jun Hamazaki³, Hiroaki Hemmi^{4,5}, Takashi Kato⁵, Izumi Sasaki⁵, Yutaka Inaba¹, Yusuke Yamashita⁶, Daisuke Okuzaki⁷, Koh-Ichiro Yoshiura^{2,8}, Shigeo Murata³, Masatoshi Jinnin¹, Tsuneyasu Kaisho^{5,9} & Nobuo Kanazawa^{1,10}✉

本研究の波及効果

- *Psemb8 G201V*マウスの解析により、生存期間の短縮と加齢に伴って顕在化する体重増加不良、脂肪萎縮と脂肪織炎、IL-6などの炎症性サイトカインの上昇など、中條・西村症候群患者と共通する所見が再現されていることが確認された。
- *Psemb8 G201V*マウスは、中條・西村症候群のさらなる病態解明のみならず、新規治療薬の有効性および安全性を評価するための重要なモデルになると考えられ、新規治療薬の開発が進むことが期待される。

謝辞

和歌山県立医科大学 先端医学研究所 生体調節機構研究部
加藤喬、大田（福田）有里、西山奈央子、倉良あや乃、佐々木泉、
邊見弘明、改正恒康（現産官学連携推進本部所属）

和歌山県立医科大学 皮膚科学講座
中谷友美、稲葉豊、神人正寿

長崎大学原爆後障害医療研究所人類遺伝学研究分野
木下晃、吉浦孝一郎

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

和歌山県立医科大学 血液内科学講座
山下友佑

大阪大学免疫学フロンティアセンターヒト免疫学（単一細胞ゲノミクス）奥崎研究室
奥崎大介