

初代西村教授の名前を冠した遺伝性難病「中條—西村症候群」の原因 遺伝子変異を発見

- Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America の
online 版に掲載 -

1. 本研究成果の概略

- 昭和 14 年の最初の報告から 72 年の時を経て、日本特有の難病である中條-西村症候群の原因遺伝子を発見した
- この遺伝子がコードするプロテアソームの PSMB8 サブユニットの 1 アミノ酸が変化することによって、プロテアソーム機能が低下する
- プロテアソームの機能不全が、全身性の炎症をきたすさまざまな難病の発症に関わる可能性を示した

2. 経緯

研究の背景：中條-西村症候群は日本に特有の遺伝性炎症性疾患と考えられ、30 例ほどの報告があるが、これまで一定した疾患名もなかった。患者は関西地方、なかでも和歌山・泉南に集積し、幼小児期より凍瘡様皮疹にて発症し、原因不明の周期熱、結節性紅斑、顔面と上肢を中心とする脂肪萎縮・関節拘縮と大脳基底核の石灰化などを認める。家系内発症が多く、全身性の炎症を制御する重要な分子が遺伝的に障害されている可能性が想定されるものの、長らく原因不明であり有効な治療もなかった。

研究主体：平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の研究奨励分野 177 疾患の一つに採択され、和歌山県立医科大学医学部皮膚科（金澤伸雄講師，古川福実教授），久留米大学医学部呼吸器・神経・膠原病内科（井田弘明准教授），長崎大学大学院医歯薬学総合研究科人類遺伝学（吉浦孝一郎教授）を中心とする研究班によって研究が進められた。

研究成果：患者とその家族の方の遺伝子を解析し、PSMB8 遺伝子の変異が原因であることを見いだした。これは、細胞内蛋白質の品質管理を司るプロテアソーム複合体を構成するサブユニットの遺伝子の一つであり、変異によってプロテアソームの量も機能も低下していた。さらに、本来はプロテアソームによって分解されるポリユビキチン化蛋白質や酸化蛋白質が患者の組織や細胞内に蓄積していること、これらの蓄積によって炎症に関連するリン酸化 p38 が細胞核内に増加し IL-6 の産生が亢進していることを明らかにした。

3. 期待できる効果

現在生存が確認されている患者は関西に 11 人あるのみであるが、平成 17 年生まれの幼児例もあり、今後も患者の発生が予想される。原因遺伝子とその変異によって炎症が引き起こされるメカニズムが明らかになったことにより、有効な治療法の開発につながることを期待される。時を同じくしてよく似た疾患が米国とスペインからも報告され、中條-西村症候群と合わせプロテアソーム機能不全病として、新たな病態の解明に向けた研究が世界規模で進むと予想される。

難病においては様々な因子が複雑に絡み合って根本的治療が困難となっているが、慢性炎症がその基礎にあることが少なくない。本研究によってプロテアソームの機能不全が中條-西村症候群における慢性炎症の原因であることが示されたことで、さまざまな難治性慢性炎症性疾患の発症にもプロテアソームの機能不全が関わっている可能性が示唆される。このような観点から難病の発症メカニズムの解明が進み、新しい抗炎症薬の開発につながることを期待される。

昨今、プロテアソーム阻害薬が多発性骨髄腫の治療に使用されるようになり、さらに関節リウマチなどの新しい治療薬として期待が高まっているが、本研究はプロテアソームを長期阻害することによる効果の一側面を示している可能性がある。

4. 参考

中條-西村症候群患者数 全国：11 名（和歌山県内在住：6 名，大阪府：4 名，奈良県：1 名）
（平成 21・22 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業研究班調べ）

本研究成果は、今週の米国の科学雑誌「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America（米国科学アカデミー紀要）」の online 版に掲載される。

和歌山・泉南特有の遺伝性難病

タンパク質機能低下原因

和歌山県や大阪府泉南地域などを中心に報告されている特有の遺伝性難病「中條―西村症候群」の発生メカニズムを、和歌山県立医

科大学などの共同研究チームが解明した。従来はないと考えられていた特定のタンパク質の機能不全による

ウマチのように関節が伸びなくなったり皮膚に大きな発疹ができたり発熱したりする原因不明の難病。

昭和14年ごろから和歌山県や大阪府泉南地域などで発症が確認され、遺伝性と

考えられていた。これまでに28例報告され、現在も11人の患者が確認されている。

同大学や久留米大学、長崎大学大学院の共同チームが研究。患者や家族8人の遺伝子を調べた結果、特定の遺伝子が傷ついており、不要なタンパク質を壊すタ

ンパク質「プロテアソーム」の機能が低下していたことが判明。本来分解されるべきタンパク質が細胞にたまることで炎症が起こっていた。ほかの2人の患者についても同様の遺伝子変異を確認した。

これまでの研究では、プロテアソームの機能が低下しても病気にはならないと考えられていた。炎症発生のメカニズムが解明されたことで、既存の薬で症状を

緩和できるほか、新治療薬の開発も期待できるとい

る。同大学や久留米大学、長崎大学大学院の共同チームが研究。患者や家族8人の遺伝子を調べた結果、特定の遺伝子が傷ついており、不要なタンパク質を壊すタ

ンパク質「プロテアソーム」の機能が低下していたことが判明。本来分解されるべきタンパク質が細胞にたまることで炎症が起こっていた。ほかの2人の患者についても同様の遺伝子変異を確認した。

これまでの研究では、プロテアソームの機能が低下しても病気にはならないと考えられていた。炎症発生のメカニズムが解明されたことで、既存の薬で症状を緩和できるほか、新治療薬の開発も期待できるとい

る。同大学や久留米大学、長崎大学大学院の共同チームが研究。患者や家族8人の遺伝子を調べた結果、特定の遺伝子が傷ついており、不要なタンパク質を壊すタ

ンパク質「プロテアソーム」の機能が低下していたことが判明。本来分解されるべきタンパク質が細胞にたまることで炎症が起こっていた。ほかの2人の患者についても同様の遺伝子変異を確認した。

これまでの研究では、プロテアソームの機能が低下しても病気にはならないと考えられていた。炎症発生のメカニズムが解明されたことで、既存の薬で症状を緩和できるほか、新治療薬の開発も期待できるとい

問い合わせ先

和歌山県立医科大学皮膚科

金澤伸雄（講師）

電話 073-441-0661