

## PSMB9 遺伝子変異による新規 I 型インターフェロン異常症を発見 ～JAK 阻害薬が重症 I 型インターフェロン異常症に有効である可能性を示唆～

名古屋大学大学院医学系研究科小児科学の高橋義行教授、名古屋大学医学部附属病院小児科の村松秀城講師、川島希助教、片岡伸介病院助教らの研究グループは、*PSMB9*<sup>\*1</sup> 遺伝子の *de novo* ヘテロミスセンス変異による新規 I 型インターフェロン異常症<sup>\*2</sup> を発見し、病態を明らかにしました。

I 型インターフェロン異常症は自己炎症症候群<sup>\*3</sup> の一種で、プロテアソーム分解経路などの遺伝子異常により、インターフェロン $\alpha$ <sup>\*4</sup> の関与する JAK-STAT シグナル経路<sup>\*5</sup> の過剰活性化が引き起こされ、両側基底核石灰化<sup>\*6</sup>、凍瘡様皮疹、肝機能障害などの特徴的所見を呈します。本研究では、既知遺伝子変異を認めない重症の I 型インターフェロン異常症において網羅的遺伝子解析および機能解析を行い、*PSMB9* p.G156D ヘテロ変異が原因であることを突き止めました。

また、患者の重症肺高血圧に対して JAK 阻害薬<sup>\*7</sup> が有効性を示し、その後の同種造血幹細胞移植により長期生存が得られています。*PSMB9* 遺伝子変異による I 型インターフェロン異常症に対して、JAK 阻害薬および同種造血幹細胞移植が有効な治療戦略である可能性が示唆されました。

本研究成果は、国際科学誌「Journal of Allergy and Clinical Immunology」(2021 年 3 月 13 日付の電子版)に掲載されました。

## ポイント

- *PSMB9* 遺伝子の p. G156D ヘテロ変異が、I 型インターフェロン異常症の原因となることを明らかにした。
- 患者の重症肺高血圧に対して、JAK 阻害薬が有効性を示した。I 型インターフェロン異常症患者では、JAK-STAT シグナル経路が過剰活性化されており、JAK 阻害薬は有望な治療法であると考えられる。

## 1. 背景

I 型インターフェロン異常症は、プロテアソーム分解経路や細胞質 RNA/DNA 感知経路に関連する遺伝子の変異によって引き起こされる、最近確立された自己炎症症候群のサブグループです。代表的な疾患に Aicardi-Goutières syndrome (AGS)、STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI)、Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) などがあります。多くの I 型インターフェロン異常症に共通する臨床所見として、両側基底核石灰化、凍瘡様皮疹、肝機能障害などがあります。さらに、各疾患に特徴的な所見として、AGS における早期発症型脳症、SAVI における肺高血圧などが知られています。I 型インターフェロン異常症ではインターフェロン $\alpha$  の関与する JAK-STAT シグナル経路が過剰活性化されており、*in vitro* の実験や症例報告において、JAK 阻害薬の有効性が報告されていました。

## 2. 研究成果

生後 1 か月で発熱、両側基底核石灰化、凍瘡様皮疹、肝機能障害、肺高血圧を呈し、血清及び髄液中インターフェロン $\alpha$  値の上昇から、I 型インターフェロン異常症と診断された患者及び両親に対して、原因遺伝子検索のため全エクソームシーケンスを行いました。患者には既報告の原因遺伝子変異は認められなかったものの、免疫プロテアソームを構成する  $\beta$  5i サブユニットをコードする *PSMB9* 遺伝子に *de novo* ヘテロミスセンス変異 (p.G156D) を認めました。

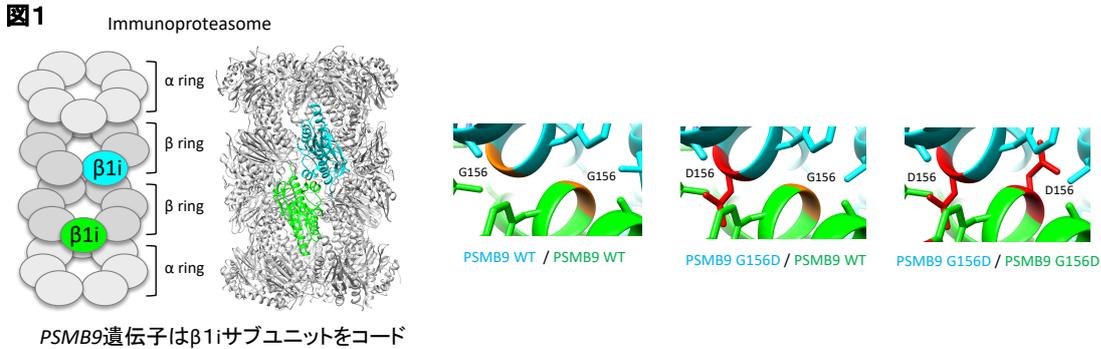
患者に見出された *PSMB9* p.G156D 遺伝子変異が疾患の原因となっていることを調べるために、患者由来リンパ芽球様細胞株 (lymphoblastoid cell line; LCL) と健常者である両親由来の LCL を用いて機能解析を行いました。患者由来 LCL では有意にプロテアソーム機能が低下しており、さらに父由来 LCL に *PSMB9* p.G156D を過剰発現させたところ、患者由来 LCL と同様にプロテアソーム機能が有意に低下することが明らかになりました。

次に、抗 *PSMB9* 抗体及び抗ユビキチン抗体を用いて免疫ブロット及び免疫沈降を行ったところ、患者由来 LCL では健常者由来 LCL と比較して、*PSMB9* タンパクのユビキチン化が亢進していました。この結果から、患者においては *PSMB9* タンパクのユビキチン化が促進されることで、免疫プロテアソームの分解を来していることが示唆されました。

また、患者におけるインターフェロン $\alpha$  の上昇と JAK-STAT シグナル経路の関係について明らかにするため、リン酸化 STAT1 の免疫ブロットを行いました。インターフェロン刺激を外部から加えた後に連続して測定すると、健常者由来 LCL においてはリン酸化 STAT1 レベルが一時的に上昇後に定常状態まで戻るのに対して、患者由来 LCL においてはリン酸化 STAT1 レベルの上昇が持続していました。さらに、外部インターフェロン刺激状況下の患者由来 LCL に対して JAK

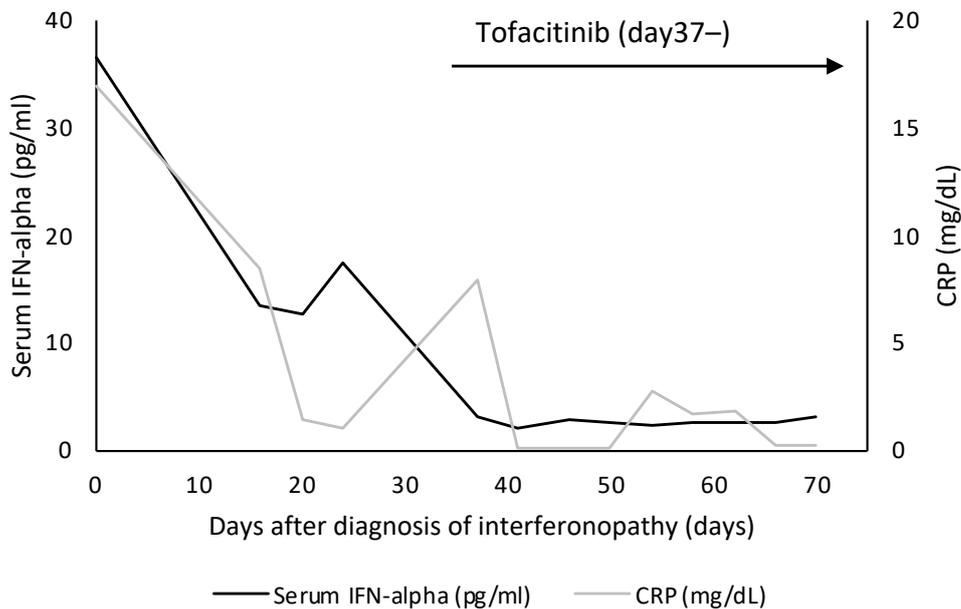
阻害薬を加えることで、STAT1 のリン酸化が抑制されることも確認されました。

これらの機能解析の結果から、PSMB9 p.G156D 変異タンパクがプロテアソームの分解を促進し、正常 PSMB9 タンパクの機能を抑制していると示唆されました。本症例では *PSMB9* p.G156D 遺伝子変異による新規の I 型インターフェロン異常症であると考えられました (図 1)。



患者の臨床経過としては、体外式膜型人工肺 (ECMO) による管理が必要な重症肺高血圧を合併していましたが、JAK 阻害薬であるトファシチニブの投与により、病勢を反映すると考えられる血清インターフェロンαは低下し (図 2)、ECMO および人工呼吸管理から離脱することに成功しました。その後、生後 7 か月時において、根治目的に臍帯血移植が行われ、トファシチニブの投与を中止できました。現在、移植後 2 年以上が経過していますが、I 型インターフェロン異常症の再燃は認めておりません。本症例の経過から、PSMB9 p.G156D 変異による重症 I 型インターフェロン異常症に対して、JAK 阻害薬及び造血幹細胞移植の治療が有効である可能性が示唆されました。

**図2**



### 3. 今後の展開

本研究により、①肺高血圧を伴う I 型インターフェロン異常症では *PSMB9* 遺伝子変異が原因となる可能性があること、②*PSMB9* p.G156D 変異による I 型インターフェロン異常症では、JAK 阻害薬が有効である可能性があること、が明らかになりました。今後、JAK 阻害薬の治療適応の拡大を目指して、I 型インターフェロン異常症患者に対する臨床試験の実施が期待されます。

### 4. 用語説明

※1 *PSMB9* 遺伝子：Proteasome subunit beta type 9 遺伝子。免疫プロテアソームを構成する  $\beta$  li サブユニットをコードしている。

※2 I 型インターフェロン異常症：I 型インターフェロンであるインターフェロン  $\alpha$  などの過剰産生による自己炎症症候群の総称。

※3 自己炎症症候群：免疫システムには獲得免疫と自然免疫の 2 つのシステムがある。獲得免疫は病原微生物に対して特異的に反応するのに対して、自然免疫は非特異的に反応する。獲得免疫の異常としては、各種の自己免疫疾患が知られているのに対し、自然免疫の異常は、炎症反応が自然に起こり、臓器障害を呈する自己炎症症候群を呈する。

※4 インターフェロン  $\alpha$ ：体内でウイルスなどの病原体や腫瘍細胞などの異物に対して産生されるサイトカインと呼ばれるタンパク質の一種。

※5 JAK-STAT シグナル経路：細胞表面のインターフェロンなどのサイトカイン受容体にリガンドが結合すると、細胞質内で関連する JAK が活性化されてリン酸化酵素活性を発現する。活性化 JAK が受容体のチロシン残基をリン酸化、さらに潜在的転写因子である STAT をリン酸化することで、リン酸化 STAT が細胞核内の標的遺伝子を転写誘導する一連のシグナル伝達経路のこと。

※6 両側基底核石灰化：頭部 CT 検査で、大脳基底核の両側に石灰化を認めること。小児においては、経胎盤感染症、副甲状腺疾患、I 型インターフェロン異常症などが鑑別疾患となる。

※7 JAK 阻害薬：サイトカインによる JAK-STAT シグナル経路に関する JAK を阻害する。トファシチニブは JAK1,2,3 を阻害し、関節リウマチなどの治療に用いられている。

### 5. 発表雑誌

掲雑誌名：Journal of Allergy and Clinical Immunology

論文タイトル：Successful treatment of a novel type I interferonopathy due to a *de novo* *PSMB9* gene mutation with a Janus kinase inhibitor

著者：Shinsuke Kataoka<sup>1</sup>, Nozomu Kawashima<sup>1</sup>, Yusuke Okuno<sup>2</sup>, Hideki Muramatsu<sup>1</sup>, Shunsuke Miwata<sup>1</sup>, Kotaro Narita<sup>1</sup>, Motoharu Hamada<sup>1</sup>, Norihiro Murakami<sup>1</sup>, Rieko Taniguchi<sup>1</sup>, Daisuke Ichikawa<sup>1</sup>, Hironobu Kitazawa<sup>1</sup>, Kyogo Suzuki<sup>1</sup>, Eri Nishikawa<sup>1</sup>, Atsushi Narita<sup>1</sup>, Nobuhiro Nishio<sup>1,3</sup>, Hidenori Yamamoto<sup>1</sup>, Yoshie Fukasawa<sup>1</sup>, Taichi Kato<sup>1</sup>, Hiroyuki Yamamoto<sup>1</sup>, Jun Natsume<sup>1</sup>, Seiji Kojima<sup>1</sup>, Ichizo Nishino<sup>4</sup>, Takeshi Taketani<sup>5</sup>, Hidenori Ohnishi<sup>6</sup>, Yoshiyuki Takahashi<sup>1</sup>

所属：<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

<sup>2</sup>Medical Genomics Center, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan

<sup>3</sup>Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan

<sup>4</sup>Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

<sup>5</sup>Department of Pediatrics, Shimane University Faculty of Medicine, Shimane, Japan

<sup>6</sup>Department of Pediatrics, Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu, Japan

DOI : 10.1016/j.jaci.2021.03.010.

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Alle\\_Clin\\_Imm\\_210420en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Alle_Clin_Imm_210420en.pdf)