

Lecture



## 解説

## プロテアソームとその異常による病態\*

金澤伸雄\*\*

**Key Words:** proteasome, ubiquitin, immunoproteasome (IP), Nakajo-Nishimura syndrome (NNS), proteasome-associated autoinflammatory syndrome (PRAAS)

## はじめに

細胞がその機能を遂行するためには、適時必要な蛋白質を合成し、不要な蛋白質を分解することを繰り返す必要がある。また、蛋白質合成に伴って生成される不良品も処理する必要がある。ユビキチン-プロテアソームシステム (ubiquitin-proteasome system; UPS) は、そのような不要や不良な蛋白質をポリユビキチンでラベルし、プロテアソームでペプチドに分解するシステムであり、細胞内の選択的非リソソーム蛋白質分解を担う<sup>1)~3)</sup>。これによって細胞内蛋白質の品質や量の管理が行われるが、プロテアソームはさらに細胞周期やDNA修復, RNA発現, ストレス応答, シグナル伝達, 免疫反応などさまざまな生命活動にもかかわる。特に、発現細胞の違いや刺激によって一部のサブユニットが置き換わった免疫プロテアソーム (immunoproteasome; IP) や胸腺プロテアソーム (thymoproteasome; TP) は、抗原提示やT細胞分化に重要である。したがって、このシステムの破綻がさまざまな炎症性・消耗性疾患の発症や老化につながることは容易に想像される。本稿では、プロテアソームの構造と形成機構について概説するとともに、プロテアソーム阻害薬と近年存在が明らかとなった遺伝性プロテアソーム機能異常症について紹介する。

## プロテアソーム

## 1. プロテアソームの構造

プロテアソームは多くのサブユニットからなる巨大な分子複合体である<sup>1)~3)</sup>。その基本構造は、 $\alpha 1 \sim \alpha 7$ の $\alpha$ サブユニットと $\beta 1 \sim \beta 7$ の $\beta$ サブユニットがそれぞれリングを形成 ( $\alpha$ リングと $\beta$ リング)して上下に組み合わさったもので、ハーフプロテアソーム (half proteasome; HP) と呼ばれる。HP 2個が上下に組み合わさって $\alpha$ - $\beta$ - $\beta$ - $\alpha$ と並んだものが20Sコア粒子 (core particle; CP) である。さらに、6個のATPase (Rpt1~6) と13個のnon-ATPase (Rpn1~3, 5~13, 15) からなる19S制御粒子 (regulatory particle; RP) が20S CPの上下に組み合わさることによって、完全な26Sプロテアソームが形成される (図1)。E1, E2, E3ユビキチンリガーゼを介してポリユビキチン化された蛋白質は、19S RPのRpn10とRpn13によるユビキチン鎖の認識・捕捉, Rpn11による脱ユビキチン化, Rptリングによる立体構造の解きほぐしを経て、20S CPに送り込まれる。さらに、樽型の20S CPの内腔において、プロテアーゼ活性を持つ $\beta 1$  (カスパーゼ活性),  $\beta 2$  (トリプシン活性),  $\beta 5$  (キモトリプシン活性) によって2~8アミノ酸のペプチド断片に分解される。プロテアソームと同じく細胞内蛋白質の分解を行うシステムとしてオートファジー-リソソーム経路 (autophagy-lysosome pathway; ALP) があるが、

\* Proteasome and pathophysiology with its dysfunction.

\*\* Nobuo KANAZAWA, M.D., Ph.D.: 兵庫医科大学皮膚科学教室 [〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1]; Department of Dermatology, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, JAPAN

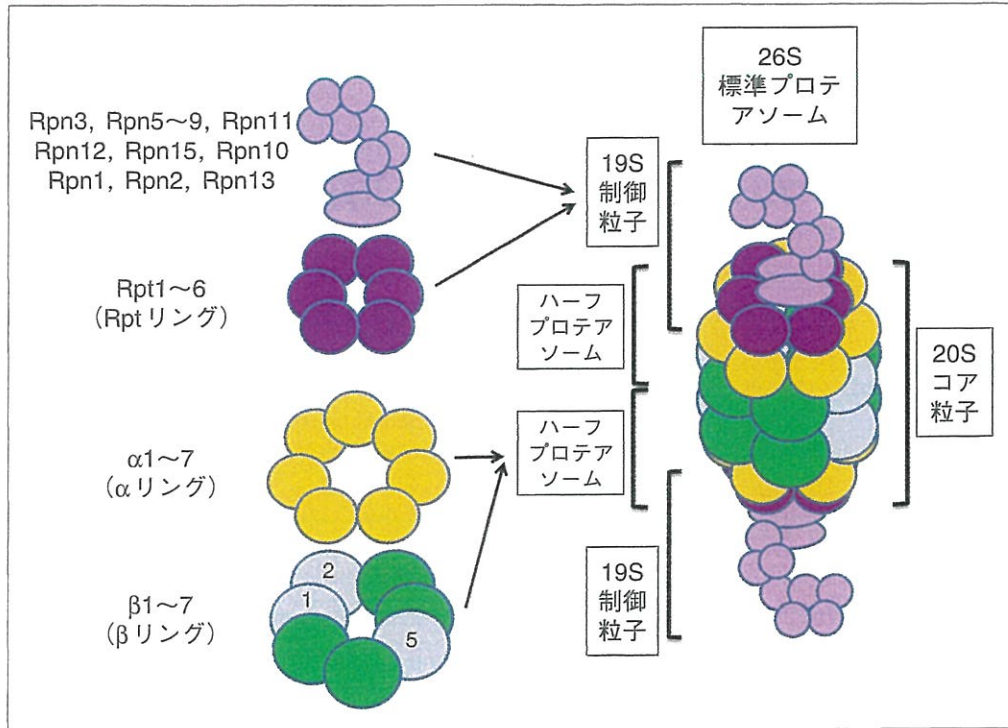


図1 プロテアソームの構造

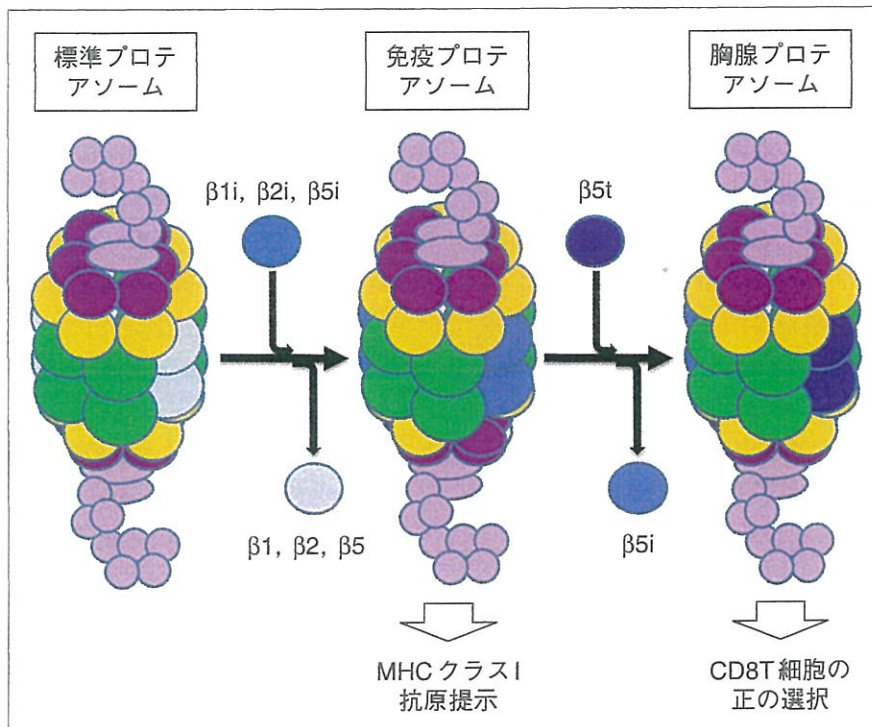


図2 免疫プロテアソームと胸腺プロテアソーム

ALPが蛋白質を分解して他の新しい蛋白質を合成するための材料を供給する(リサイクル)ことを目的とするのに対し、UPSは目的蛋白質を特異的に分解し、細胞内から除去することを主な目的とする。

すべての細胞に発現する標準プロテアソーム (standard proteasome ; SP) に対し、20S CPのうちプロテアーゼ活性を持つ  $\beta$ 1・ $\beta$ 2・ $\beta$ 5サブユニットが、誘導型のより活性の高い  $\beta$ 1i・ $\beta$ 2i・ $\beta$ 5iサブユニットに置き変わったものをIPと呼ぶ(図2)。



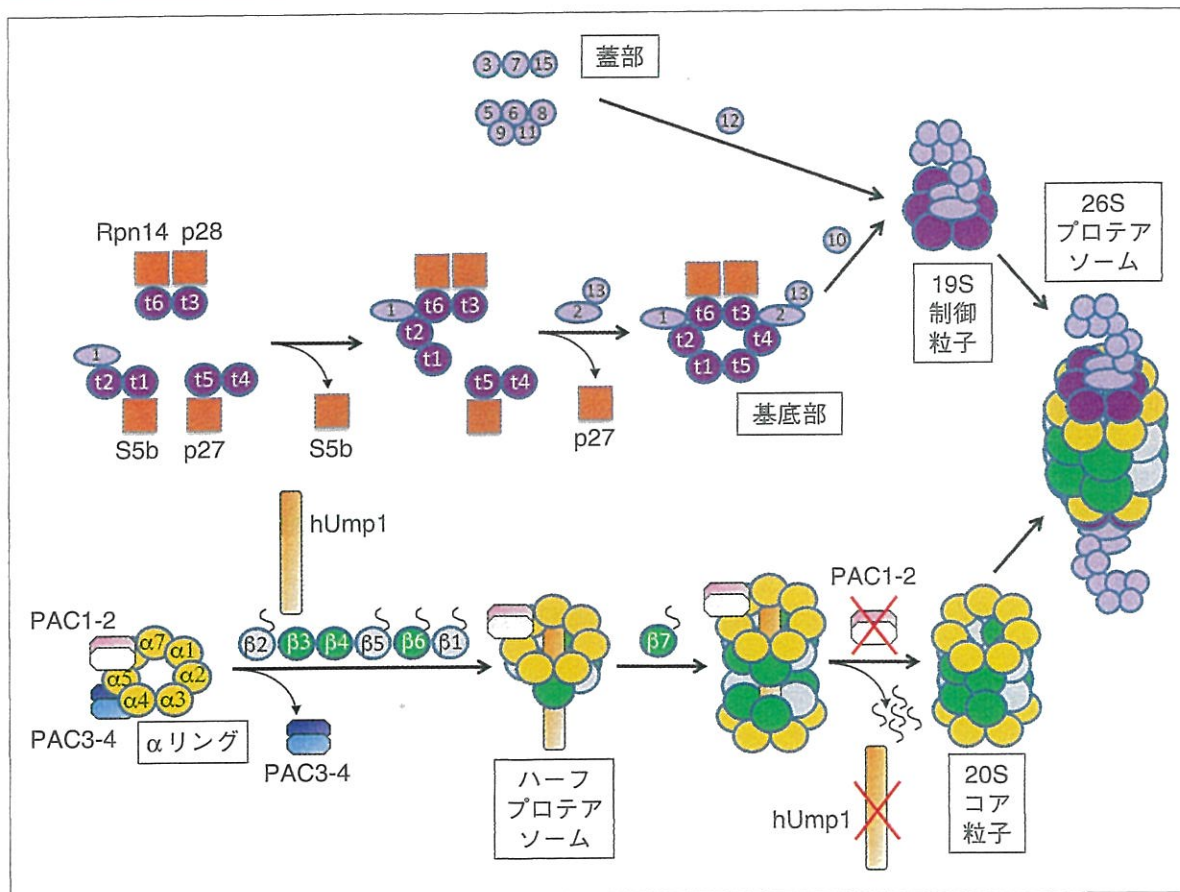


図3 プロテアソームの形成機構  
 数字だけのものはRpn, tはRptサブユニット. βサブユニットの一部にはプロペプチドがついている.

IPは免疫担当細胞で恒常的に発現し、また炎症時にはIFN $\gamma$ やTNF $\alpha$ などの刺激によってその他の体細胞にも誘導され、高い酵素活性により効率的に蛋白質を分解するとともに、分解産物であるペプチド抗原をMHCクラスI上に提示し、CD8T細胞を活性化して獲得免疫を起動する役割を持つ。さらに、胸腺皮質上皮細胞(cortical thymic epithelial cells; cTEC)には特異的に $\beta 5t$ サブユニットが発現し、IPの $\beta 5i$ が $\beta 5t$ に置き換わったTPは、自己抗原ペプチドの産生とそのクラスI提示により、CD8T細胞の正の選択にかかわる(図2)。進化的にも、プロテアソームは細菌や酵母を含むすべての真核生物に存在するが、IPとTPは獲得免疫が成立する脊椎動物にのみみられる。

## 2. プロテアソームの形成機構

多くのサブユニットが集合するプロテアソームの形成には、proteasome assembling chaperone (PAC)とproteasome maturation protein (POMP, hUmp1)と呼ばれる専用のシャペロン

が用いられる。図3に示すように、 $\alpha$ リングの形成にはまずPAC3とPAC4のヘテロ二量体が $\alpha 5$ と結合し、次いで $\alpha 4$ を引き寄せ複合体を形成し、さらに残りの $\alpha$ サブユニットが順次結合する。PAC1とPAC2のヘテロ二量体は、 $\alpha$ リングの19S RP結合面に蓋をするように結合して $\alpha$ リングを安定化させる。次に、 $\beta 2 \cdot \beta 3$ が取り込まれ、PAC3-PAC4は立体障害作用により離れる。さらに、POMPと $\beta 4 \cdot \beta 5 \cdot \beta 6 \cdot \beta 1$ が順次結合し、比較的安定な中間体を形成する。この段階では、プロテアーゼ活性を持つ $\beta 1 \cdot \beta 2 \cdot \beta 5$ は、プロペプチドが残った未成熟な前駆体のままである。ここに $\beta 7$ が結合しHPとなると、POMPと $\beta$ サブユニットのプロペプチドの働きで速やかに二量体化し、20S CP構造をとる。するとプロペプチドが切断されてCPが活性化し、POMPとPAC1-PAC2はその最初の基質として分解され、活性型20S CPが完成する。

19S RPは蓋部(lid)と基部(base)に分けて



図4 プロテアソーム関連自己炎症性症候群各疾患の代表的な症例の臨床像  
a, b : 中條・西村症候群. c, d : CANDLE 症候群. e, f : JMP 症候群.  
(文献<sup>12)</sup>より引用)

形成される。基底部分は、p27・p28・S5b・Rpn14 といった独自のシャペロンと Rpt サブユニットを 2 つずつ含む 3 つのモジュールが会合した Rpt リング (Rpt1-2-6-3-4-5)-Rpn1 に Rpn2 と Rpn13, さらに Rpn10 が会合して形成される。一方、蓋部は Rpn5-6-8-9-11 からなるサブコンプレックスと Rpn3-7-15 からなるサブコンプレックスが会合し、さらに Rpn12 が会合して形成される。Rpn10 と Rpn12 は基底部分と蓋部を結合するのに役立つ。この 19S RP が活性型 20S CP と組み合わせることで活性型 26S が形成される。

### プロテアソーム異常による病態

#### 1. 多発性骨髄腫とプロテアソーム阻害薬

多発性骨髄腫は、形質細胞に由来する骨髄腫細胞が骨髄で増殖することで、造血障害、M 蛋白血症、骨破壊によるさまざまな症状をひき起こす難治性血液腫瘍であり、血液疾患の約 1 割を占める<sup>4)</sup>。ボルテゾミブに代表されるプロテアソーム阻害薬は、細胞周期を抑えることで骨髄腫細胞に特異的に作用する分子標的薬として開発されたものであるが、むしろプロテアソームによる I $\kappa$ B $\alpha$  の分解を阻害し NF- $\kappa$ B の活性化を阻害することで、NF- $\kappa$ B 経路が活性化している骨髄腫細胞にアポトーシスを誘導し抗腫瘍作用を発揮すると考えられる<sup>5)</sup>。また、多発性骨髄腫は、免疫グ

ロブリンを小胞体で産生し分泌する成熟 B 細胞の異常増殖に由来するがんであることから、プロテアソーム阻害による強い小胞体ストレス応答によって細胞死が誘導されることも想定される。

一方、副作用として骨髄抑制のほか、末梢神経障害や間質性肺炎、心障害、肝障害などが知られるが、頻度は少ないながらスイート病や血管炎様の皮疹を生じることもある<sup>6)</sup>。皮疹部ではユビキチン化蛋白質の蓄積を認めることから、薬疹というよりはむしろプロテアソーム阻害による皮疹と考えられ、後述するプロテアソーム関連自己炎症性症候群 (proteasome-associated autoinflammatory syndrome ; PRAAS) との類似性が指摘されている<sup>7)</sup>。

#### 2. PRAAS / 中條・西村症候群 (Nakajo-Nishimura syndrome ; NNS)

非常に稀ながら本邦では古くから知られた、慢性反復性の炎症と進行性のやせ・消耗を特徴とする常染色体劣性遺伝性疾患である<sup>8)</sup>。幼小児期に凍瘡様皮疹で発症し、結節性紅斑様皮疹や発熱を繰り返しながら、しだい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 (図 4-a, b)。1939 年の中條、1950 年の西村らの報告以来「凍瘡を合併する骨骨膜炎」などの病名で報告され、和歌山・泉南を中心とした関西と関東・東北から、30 例ほどの報告が



表1 プロテアソーム関連自己炎症性症候群(PRAAS)の分類

疾患名	遺伝子変異		接合様式
PRAAS1 (OMIM#256040)	<i>PSMB8</i> ( $\beta 5i$ )	<i>PSMB8</i> ( $\beta 5i$ )	Homozygous or compound heterozygous
	<i>PSMB8</i> ( $\beta 5i$ )	<i>PSMA3</i> ( $\alpha 7$ )	Double
	<i>PSMB8</i> ( $\beta 5i$ )	<i>PSMB4</i> ( $\beta 7$ )	heterozygous, digenic
PRAAS3 (OMIM#617591)	<i>PSMB4</i> ( $\beta 7$ )	<i>PSMB4</i> ( $\beta 7$ )	Compound heterozygous
	<i>PSMB4</i> ( $\beta 7$ )	<i>PSMB9</i> ( $\beta 1i$ )	Double heterozygous, digenic
PRAAS4 (OMIM#619183)	<i>PSMG2</i> (PAC2)	<i>PSMG2</i> (PAC2)	Compound heterozygous
PRAAS5 (OMIM#619175)	<i>PSMB10</i> ( $\beta 2i$ )	<i>PSMB10</i> ( $\beta 2i$ )	Homozygous
PRAAS2 (OMIM#618048)	<i>POMP</i> (hUmp1)	—	Heterozygous

あった。2009年以降、筆者らによって研究班が組織され、新しい遺伝性自己炎症性疾患として疾患概念が確立したのを受け、NNSとして、2014年に小児慢性特定疾病(膠原病19番)、2015年に指定難病(268番)に登録された。当初は本邦特有とされたが、2010年に本疾患と臨床的に酷似する症例が joint contractures, muscular atrophy, microcytic anemia and panniculitis-induced lipodystrophy (JMP) 症候群と chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) 症候群という病名で欧米と中東から報告された(図4-c~f)。さらに、3疾患とも、IPの誘導型 $\beta 5i$ サブユニットをコードする*PSMB8*遺伝子に変異のあることが報告され<sup>9)~11)</sup>、これを原因とする同一疾患としてPRAASとの疾患名が提唱された<sup>12)</sup>。その後、その他の誘導型サブユニットをコードする*PSMB9* ( $\beta 1i$ )、*PSMB10* ( $\beta 2i$ )だけでなく、非誘導型サブユニットをコードする*PSMA3* ( $\alpha 7$ )、*PSMB4* ( $\beta 7$ )の変異、特にそれらの変異の組み合わせで発症する症例、さらにシャペロン分子をコードする*POMP*、*PSMG2* (PAC2) 遺伝子に変異がある症例も報告され、変異型により報告順にPRAAS1~5に分類されている(表1)<sup>13)~16)</sup>。

本邦のNNS患者は皆、強い創始者効果を伴う*PSMB8*遺伝子の602番目のグアニンからチミンへの変異(c.602G>T)に伴う201番目のグリシン

からバリンへの置換(p.Gly201Val)を持つ<sup>8)</sup>。この変異によって $\beta 5i$ の成熟が妨げられ、そのキモトリプシン様活性が著しく低下するだけでなく、隣接する $\beta 4$ 、 $\beta 6$ サブユニットとの接合面の変化のために複合体の形成不全が起り、成熟したIPの量が20S、26Sともに著明に減少する。それによって $\beta 1i$ と $\beta 2i$ が持つトリプシン様活性とカスパーゼ様活性も大きく低下するため、組織に浸潤するマクロファージにユビキチン化蛋白質が蓄積する。筋炎部の筋肉細胞にユビキチンだけでなくp62やTDP-43が陽性の凝集体を認め、成人発症の難病である封入体筋炎とよく似た病理像を示すこともある<sup>17)</sup>。

NNS患者由来 induced pluripotent stem cells (iPSC) から分化させた単球株の解析により、細胞内にユビキチン化蛋白質だけでなく活性酸素が蓄積し、mitogen-activated protein kinase (MAPK) と Janus kinase (JAK) / signal transduction and activator of transcription (STAT) シグナルの活性化を介してIL-6やIP-10などのサイトカインやケモカインの産生が亢進する(図5)<sup>18)19)</sup>。

プロテアソーム活性が低下すると、正しい立体構造を取れない蛋白質が小胞体に蓄積し、unfolded protein response と呼ばれる小胞体ストレスが亢進し細胞死や炎症が誘導される。同時にI型インターフェロン(interferon; IFN)が過剰産生されIFN刺激遺伝子の発現亢進が起きること

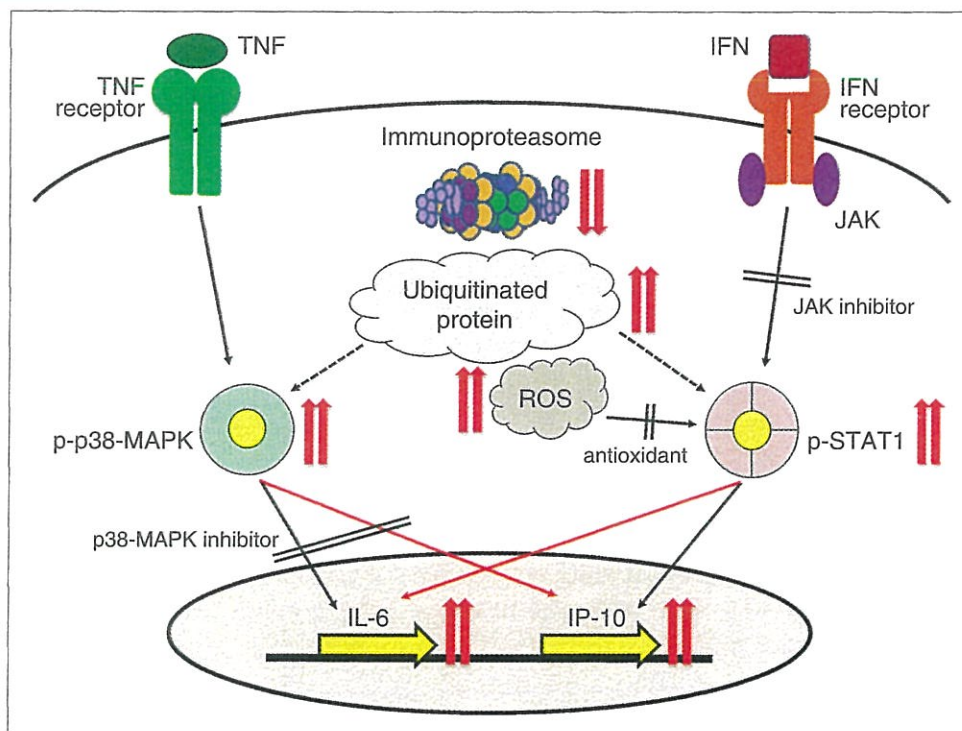


図5 中條・西村症候群における自己炎症メカニズム(文献<sup>19)</sup>より引用)

表2 免疫不全を伴うプロテアソーム関連自己炎症性症候群の特徴

	炎症 (発熱 皮疹 筋炎)	肺高 血圧	脂肪 萎縮	大脳 基底核 石灰化	遺伝子 変異	プロテア ソーム 形成成熟 異常	プロテア ソーム 活性	ユビキ チン 蓄積	遺伝子 導入 マウス
NNS	+	-	++ 進行性	+	<i>PSMB8</i> ホモ など	+	↓↓	+	早生 (ホモ)
新規 報告例	++	++	-	+ 軽度	<i>PSMB9</i> ヘテロ	+	↓→	-	免疫 不全 (ヘテロ)

でI型IFN異常症を生じる。そのメカニズムはまだ未解明であるが、I型IFN異常症は核酸応答異常によってもみられ、抗核抗体の産生を伴う自己免疫反応を伴うことがあることから、自己炎症と自己免疫をつなぐ病態として注目されている<sup>20)</sup>。

### 3. 免疫不全を伴うPRAAS

最近筆者らは、特異な*PSMB9*遺伝子変異のヘテロ接合によって、乳児期発症の弛張熱、浸潤性紅斑、筋炎などの炎症所見とともに、重症肺高血圧、さらにリンパ球や樹状細胞、NK細胞数低下などの複合型免疫不全を示す、血縁のない2症例を見出し、報告した<sup>21)</sup>。従来のNNS/PRAASとは臨床像が異なり免疫不全も伴った

め、CRISPR-Cas9法でこの変異をマウスに遺伝子導入したところ、患者と同様に26Sプロテアソームの機能低下は軽度でユビキチン化蛋白質の蓄積も明らかではないにもかかわらず、顕著なT・B細胞の分化異常を呈し、NNSに認める*PSMB8*変異を導入したマウスとは明らかに異なる表現型を示した。表2にそれらの特徴の比較をまとめた。このことから、IPには、まだ知られていない、ユビキチン非依存性にリンパ球の分化成熟にかかわる重要な役割があることが示唆される。

### 4. スタンキーヴィッツ・イジドール症候群 (Stankiewicz-Isidor syndrome ; STISS)

2017年にPawel StankiewiczとBertrand



Isidor らが、精神運動発達遅滞、知的障害、行動異常、頭部顔面奇形、心臓あるいは泌尿生殖器の先天異常を認める8～14歳の血縁関係のない4男児例について、責任遺伝子変異とともに報告したことから、STISSと呼ばれる<sup>22)</sup>。全例に自閉症などの知的障害と行動異常を伴う発達遅滞を認め、症例によって筋緊張低下や難聴、摂食障害、母指の発育不全や低形成も認めた。3例に中隔欠損や動脈管開存などの心臓異常、2例に癒合腎や重複尿管などの腎奇形、全例に尿道下裂や小陰茎、停留精巣などの性器奇形を認めた。また、3例に頭蓋顔面奇形を認め、うち3例に低位耳、1例に下顎後退、もう1例に両眼隔離や巨大鼻を伴う顔面非対称を認めた。さらに、1例に眼追跡障害、1例に視神経乳頭異常による視覚障害、1例に斜視と水平眼振を認めた。また、頭部MRIで1例に松果体嚢胞を認めた。17q24染色体の部分欠失あるいは、プロテアソームの19S RPの構成成分であるRpn5をコードするPSMD12遺伝子変異のヘテロ接合を、いずれも*de novo*に認めた。皮疹について特に記載はないが、症例の写真から少なくとも1例に凍瘡様皮疹の存在が伺われた。まだ本邦からの報告例はない。これらの変異のヘテロ接合により、プロテアソームが機能的にハプロ不全となって細胞内に高分子ユビキチン化蛋白質が蓄積することが示され、さらに変異を導入したゼブラフィッシュは腎臓や鰓弓の発生異常をきたすことが示されている。このように、19S RPの異常の場合は蓄積するユビキチン化蛋白質の細胞毒性により発達障害や神経変性が前面に立つが、これらの患者の末梢血においてもIFN刺激遺伝子の発現亢進を認めることから、小胞体ストレスと自己炎症に因果関係があることが示唆されている<sup>23)</sup>。

### おわりに

筆者は皮膚科医であり、皮膚症状を伴う自己炎症性疾患の遺伝子解析から、プロテアソームの世界に足を踏みこんだ。NNSは古くから本邦で存在が知られていたにもかかわらず、非常に稀で患者の発生も散發的であったため、長く研究が進まなかったが、近年の遺伝性自己炎症性疾患の概念と遺伝子解析技術の進歩により、世界的に一気に

解析が進んだ。病態におけるI型IFN異常症の果たす役割が明らかとなり、自己炎症と自己免疫の中間に位置する疾患と位置づけられ、JAK阻害薬の応用も試みられている<sup>24)</sup>。一方、やはり根本的、また今後の応用拡大のためにはプロテアソーム機能異常そのものを正常化させる試みが必要と考えられる。プロテアソームの機能制御機構自体まだまだ不明な点が多い中、これら稀少遺伝性疾患の原因究明・治療介入によって、プロテアソームの生物学的全貌が明らかになることが期待される。

### 文 献

- 1) 田中啓二. プロテアソームの生物学—免疫型酵素の発見と分子免疫学への貢献—. アレルギー 2012 ; 61 : 785.
- 2) 八代田英樹, 村田茂穂. 酵母からヒトまでのプロテアソームの構造と機能. 生化学 2012 ; 84 : 409.
- 3) 佐伯 康. プロテアソームの作動機序と細胞内動態. 生化学 2015 ; 87 : 705.
- 4) 飯田真介. 多発性骨髄腫 : 診断のポイントから最新の治療まで. 日内会誌 2016 ; 105 : 1199.
- 5) 村田茂穂, 池浦隆真. タンパク質分解装置プロテアソームと創薬. ファルマシア 2020 ; 56 : 11.
- 6) 麻生悠子, 伊崎誠一, 寺木祐一. ポルテゾミブにより生じたSweet病様皮疹の2例. 皮膚科の臨床 2016 ; 58 : 363.
- 7) Kunimoto K, Kanazawa N, Furukawa F, et al. Comparative study of cutaneous adverse reactions induced by a proteasome inhibitor with skin eruptions in Nakajo-Nishimura syndrome [abstract]. The 41<sup>st</sup> Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology 2016.
- 8) 金澤伸雄, 有馬和彦, 井田弘明, ほか. 中條—西村症候群. 日臨免会誌 2011 ; 34 : 388.
- 9) Arima K, Kinoshita A, Mishima H, et al. Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. Proc Natl Acad Sci USA 2011 ; 108 : 14914.
- 10) Agarwal AK, Xing C, DeMartino GN, et al. PSMB8 encoding the  $\beta 5i$  proteasome subunit is mutated in joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy

- syndrome. *Am J Hum Genet* 2010 ; 87 : 866.
- 11) Liu Y, Ramot Y, Torrelo A, et al. Mutations in proteasome subunit  $\beta$  type 8 cause chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 895.
  - 12) McDermott A, Jacks J, Kessler M, et al. Proteasome-associated autoinflammatory syndromes : advances in pathogenesis, clinical presentations, diagnosis, and management. *Int J Dermatol* 2015 ; 54 : 121.
  - 13) Brehm A, Liu Y, Sheikh A, et al. Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. *J Clin Invest* 2015 ; 125 : 4196.
  - 14) Poli MC, Ebstein F, Nicholas SK, et al. Heterozygous Truncating Variants in POMP Escape Nonsense-Mediated Decay and Cause a Unique Immune Dysregulatory Syndrome. *Am J Hum Genet* 2018 ; 102 : 1126.
  - 15) de Jesus AA, Brehm A, VanTries R, et al. Novel proteasome assembly chaperone mutations in PSMG2/PAC2 cause the autoinflammatory interferonopathy CANDLE/PRAAS4. *J Allergy Clin Immunol* 2019 ; 143 : 1939.e8.
  - 16) Sarabay G, Méchin D, Salhi A, et al. PSMB10, the last immunoproteasome gene missing for PRAAS. *J Allergy Clin Immunol* 2020 ; 145 : 1015.e6.
  - 17) Ayaki T, Murata K, Kanazawa N, et al. Myositis with sarcoplasmic inclusions in Nakajo-Nishimura syndrome : a genetic inflammatory myopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2020 ; 46 : 579.
  - 18) Honda-Ozaki F, Terashima M, Niwa A, et al. Pluripotent Stem Cell Model of Nakajo-Nishimura Syndrome Untangles Proinflammatory Pathways Mediated by Oxidative Stress. *Stem Cell Reports* 2018 ; 10 : 1835.
  - 19) Kanazawa N, Honda-Ozaki F, Saito MK. Induced pluripotent stem cells representing Nakajo-Nishimura syndrome. *Inflamm Regen* 2019 ; 39 : 11.
  - 20) Kretschmer S, Lee-Kirsch MA. Type I interferon-mediated autoinflammation and autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 2017 ; 49 : 96.
  - 21) Kanazawa N, Hemmi H, Kinjo N, et al. Neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency caused by heterozygous missense mutation of the proteasome subunit  $\beta$ -type 9. *medRxiv* 2021. doi : <https://doi.org/10.1101/2021.02.01.21250077>.
  - 22) Küry S, Besnard T, Ebstein F, et al. De Novo Disruption of the Proteasome Regulatory Subunit PSMD12 Causes a Syndromic Neurodevelopmental Disorder. *Am J Hum Genet* 2017 ; 100 : 352.
  - 23) Ebstein F, Brehm A, Küry S, et al. Unraveling the molecular pathogenesis of proteasome-associated autoinflammatory syndromes[abstract]. *Pediatr Rheumatol* 2019 ; 17 : O017.
  - 24) Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest* 2018 ; 128 : 3041.

\* \* \*