

特集

自己炎症性疾患

中條・西村症候群 / プロテアソーム関連自己炎症性症候群*

金澤 伸雄**

Key Words : immunoproteasome, Nakajo-Nishimura syndrome, proteasome, proteasome-associated autoinflammatory syndrome, PSMB8

関連自己炎症性症候群 (proteasome-associated autoinflammatory syndrome ; PRAAS) について、その歴史をふまえ、プロテアソームの基礎とその異常による炎症病態について解説する。

はじめに

自己炎症性疾患のプロトタイプとして、臨床的にはローマ時代から知られる家族性地中海熱をはじめとする遺伝性周期熱，病態的にはクリオピリン関連周期熱症候群をはじめとするインフラマソーム異常症があげられる。さらに、NOD2異常から全身性肉芽腫症を示すブラウ症候群や、核酸の代謝や認識の異常からI型インターフェロン (interferon ; IFN) 異常症を示すエカルディ・グティエール症候群 (Aicardi-Goutieres syndrome ; AGS) など、インフラマソーム以外の炎症シグナルの異常によって特徴的な病像を示す自己炎症性疾患が見出され、年々その数を増している¹⁾。中條・西村症候群 (Nakajo-Nishimura syndrome ; NNS) は、本邦では古くより知られ、進行性の脂肪筋肉萎縮や痩せといった代謝異常症としての側面をもつ稀少難治性遺伝性疾患であったが、免疫プロテアソーム機能不全によりI型IFN異常症を示すことが判明し、AGSと同様に自己免疫疾患に近い自己炎症性I型IFN異常症として注目を浴びている。

本稿では、NNSに代表されるプロテアソーム

NNS/PRAAS

NNSは、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潜性遺伝性疾患である²⁾。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性脂肪筋肉萎縮が進行する (図1-a, b)。1939年の中條³⁾、1950年の西村ら⁴⁾の報告以来「凍瘡を合併する骨骨膜症」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、中條・西村症候群 (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欧米と中東の症例が joint contractures, muscular atrophy, microcytic anemia and panniculitis-induced lipodystrophy (JMP) 症候群⁵⁾ と chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated tem-

* Nakajo-Nishimura syndrome/proteasome-associated autoinflammatory syndrome.

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



図1 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¹⁰⁾より許可を得て転載, 改変)

perature (CANDLE) 症候群⁶⁾ という病名で報告された (図 1-c~f). さらに3疾患とも, 免疫プロテアソーム (immunoproteasome ; IP) を構成する誘導型酵素サブユニットである $\beta 5i$ をコードする *PSMB8* 遺伝子に変異のあることが報告され^{7)~9)}, これを原因とする同一疾患としてプロテアソーム関連自己炎症性症候群 (PRAAS) との疾患名が提唱された¹⁰⁾. その後, 残る2つの誘導型酵素サブユニットをコードする *PSMB9* ($\beta 1i$), *PSMB10* ($\beta 2i$) だけでなく, 非誘導型非酵素サブユニットをコードする *PSMA3* ($\alpha 7$), *PSMB4* ($\beta 7$) の変異, さらにそれらの変異の組み合わせで発症する症例, さらにプロテアソーム複合体形成に必要なシャペロン分子をコードする *POMP*, *PSMG2* 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 から 5 に分類されている (表 1)^{11)~14)}.

また *PSMB8* は, 指定難病 (265 番) に指定されている脂肪萎縮症のうち, 家族性部分性脂肪萎縮症の原因遺伝子としても記載されており, JMP 症候群として報告された症例のように, 発熱を伴

わず部分性脂肪萎縮症が目立つ症例は脂肪萎縮症と診断される可能性もある⁵⁾.

本邦の NNS 患者は皆, 強い創始者効果を伴う *PSMB8* 遺伝子の 602 番目のグアニンのチミンへの変異 (c.602G>T) に伴う 201 番目のグリシンのバリンへの置換 (p.Gly201Val) をもち, 最近見出された複合ヘテロ接合性の 1 症例を除き, ホモ接合性である²⁾⁷⁾. この変異は, $\beta 5i$ の酵素活性発現に必要な N 末端切断による成熟を妨げ, そのキモトリプシン様活性を著しく低下させるだけでなく, 隣接する非酵素サブユニットである $\beta 4$, $\beta 6$ との接合面を変化させ複合体の形成を妨げ完全な IP の量を著明に減少させることにより, $\beta 1i$ と $\beta 2i$ がもつトリプシン様活性とカスパーゼ様活性も大きく低下させる. そのため, 患者の末梢血単核球や炎症組織に浸潤するマクロファージなどにユビキチン化蛋白質の蓄積を認め, 筋炎部の筋肉細胞にはユビキチンだけでなく p62 や TDP-43 陽性の凝集体も認め, 成人発症の指定難病 (15 番) である封入体筋炎とよく似た病理像を示すこともある¹⁵⁾.

表1 PRAASとPRAAS-IDの原因遺伝子

疾患名	遺伝子変異		接合様式
PRAAS1 (OMIM # 256040)	<i>PSMB8</i> (β5i)	<i>PSMB8</i> (β5i)	ホモ接合・ 複合ヘテロ接合
	<i>PSMB8</i> (β5i) <i>PSMB8</i> (β5i)	<i>PSMA3</i> (α7) <i>PSMB4</i> (β7)	2遺伝子 ダブルヘテロ接合
PRAAS2 (OMIM # 618048)	<i>POMP</i> (hUmp1)	—	ヘテロ接合
PRAAS3 (OMIM # 617591)	<i>PSMB4</i> (β7)	<i>PSMB4</i> (β7)	複合ヘテロ接合
	<i>PSMB4</i> (β7)	<i>PSMB9</i> (β1i)	2遺伝子 ダブルヘテロ接合
PRAAS4 (OMIM # 619183)	<i>PSMG2</i> (PAC2)	<i>PSMG2</i> (PAC2)	複合ヘテロ接合
PRAAS5 (OMIM # 619175)	<i>PSMB10</i> (β2i)	<i>PSMB10</i> (β2i)	ホモ接合
PRAAS-ID	<i>PSMB9</i> (β1i)	—	ヘテロ接合

プロテアソーム活性が低下し正しい立体構造を取れない蛋白質が小胞体に蓄積すると, 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と同時に, メカニズムはまだ未解明ながら, I型IFNの過剰産生とI型IFN受容体の過剰活性化により刺激遺伝子の発現が亢進し, I型IFN異常症を生じる¹⁶⁾. I型IFN異常症は核酸の代謝や認識にかかわる遺伝子の変異によって生じるAGSにおいてもみられ, 抗核抗体の産生を伴う自己免疫と自己免疫をつなぐ病態として注目されている¹⁷⁾. これら自己炎症性I型IFN異常症に対し, I型IFN受容体からのシグナルを抑制するJanus kinase (JAK) 阻害薬の効果が報告されており, 臨床応用が待たれる¹⁸⁾¹⁹⁾.

さらに, 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, 変異細胞では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 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ことが示されている²⁰⁾²¹⁾. これらのアウトプットに対し, 抗酸化剤や JAK 阻害薬の効果が確認されているが, 大規

模な薬物スクリーニングにより複数のヒストン脱アセチル化酵素 (histone deacetylase ; HDAC) 阻害薬の効果が認められており, さらなる検証が待たれる²²⁾.

一方, 脂肪萎縮については, *PSMB8* 発現阻害や *Psmb8* ノックアウトマウスにおいて脂肪前駆細胞から脂肪細胞への分化成熟が妨げられることから, 免疫プロテアソームが直接脂肪細胞の分化成熟に寄与すると考えられている²³⁾²⁴⁾.

ユビキチン-プロテアソームシステム

ここで, プロテアソームの基礎について解説する。

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^{25)~27)}. 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

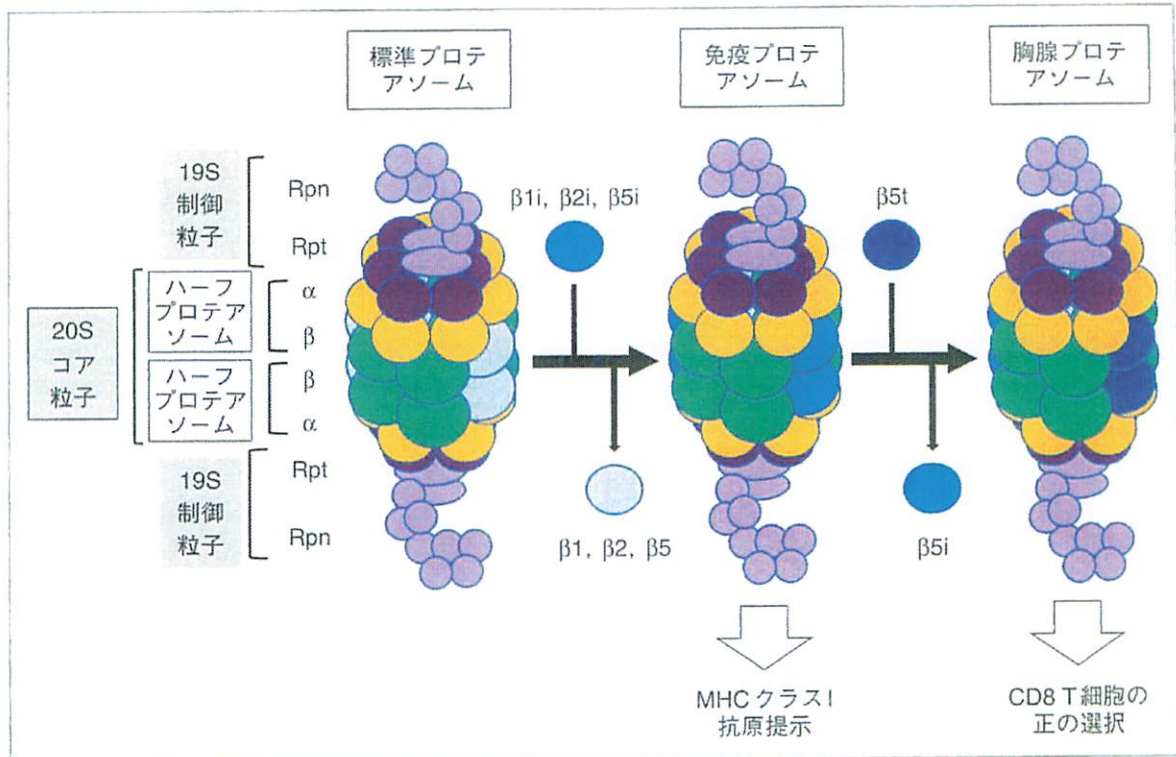


図2 プロテアソームの構造

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酵素サブユニットが誘導型に置き換わった免疫プロテアソームや胸腺プロテアソームは, 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.

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^{25)~27)}. その基本構造は, $\alpha 1 \sim \alpha 7$ の α サブユニットと $\beta 1 \sim \beta 7$ の β サブユニットがそれぞれリングを形成 (α リングと β 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 α - β - α 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2). 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, 酵素活性をもつ $\beta 1$ (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, 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 のうち酵素活性を持つサブユニットの $\beta 1 \cdot \beta 2 \cdot \beta 5$ が, 誘導型のより活性の高い $\beta 1i \cdot \beta 2i \cdot \beta 5i$ に置き換わったものを免疫プロテアソーム (immunoproteasome ; IP) と呼ぶ (図2). IP は免疫担当細胞で恒常的に発現し, また炎症時には IFN γ や

TNF α などの刺激によってその他の細胞にも誘導され、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、CD8 T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 $\beta 5t$ に置き換わった胸腺プロテアソーム(thymoproteasome; 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、CD8 T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。

また、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。 α 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 α サブユニットが順次結合する。PAC1とPAC2のヘテロ二量体は、 α リングの19S RP結合面に蓋をするように結合して α 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 β 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。

免疫不全を伴うPRAAS

臨床症状からNNSが疑われ遺伝子解析を行うが有意な変異が見出されない症例が多い中、PRAASの新たなタイプと考えられる2症例を見出し報告したので紹介する²⁸⁾。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、重症肺高血圧を伴い、乳児期発症皮膚筋炎と

診断されていた沖縄の症例について、脂肪萎縮はないが大脳基底核石灰化があったことから、NNSではないが似た病態と考え、症状のない両親と合わせてトリオでエキソーム解析を行った。その結果、患児のみに、 $\beta 1i$ をコードするPSMB9遺伝子の467番目のグアニンがアデニンに変異(c.457G>A)することにより156番目のグリシンがアスパラギン酸に置換(p.Gly156Asp)する新規変異がヘテロ接合性に見出された。この変異は、PRAAS3の症例においてPSMA4の変異との組み合わせで発症するとされた、PSMB9のp.Gly165Asp変異と異なり、2つのHPの会合面に存在し、HPの二量体化を阻害すると考えられる。そのため $\beta 1i$ は成熟不全となるが、20Sの発現量と活性が著しく低下するのに比べ26Sの発現量と活性は比較的保たれ、明らかなユビキチン化蛋白質の蓄積はみられなかった。

そこで、PSMB9遺伝子のp.Gly165Asp変異の病原性を確認するため、CRISPR-Cas9法でノックインマウスを作成したところ、患児と同様に26S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、T細胞、B細胞、樹状細胞、NK細胞の顕著な減少を認め、特にホモ変異マウスは胸腺を欠き、6~7か月齢までに死亡した。いずれのマウスも清潔な環境下では明らかな炎症所見は示さなかったが、脾臓中の好中球や単球はむしろ増えており、自己炎症の存在を示唆するものであった。それを受けて患児のデータを見直したところ、B細胞減少によりウイルス感染を繰り返しがンマグロブリンの補充が必要な状態であった。

さらに、沖縄の症例と同じく弛張熱、浸潤性紅斑、筋炎、重症肺高血圧、大脳基底核石灰化を示すとともにCD8 T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、NK細胞が低下し複合型免疫不全を示す岐阜の乳児例にもまったく同じ遺伝子変異を認め、ポリオーマウイルスの持続感染とともにIFN刺激遺伝子の発現亢進も認められた。

表2にそれらの特徴をまとめ、NNS/PRAASと比較した。NNSなどの従来のPRAASと比べ、一見プロテアソーム機能低下は軽度と思われるにもかかわらず、臨床的にはより重症で肺高血圧や免疫不全を伴う新しいPRAASとして、免疫不全

表2 NNS/PRAAS と PRAAS-ID の臨床像の比較

	NNS/PRAAS	PRAAS-ID	<i>Psmb9</i> 変異マウス
発熱	+	+	-
皮疹	+	+	-
筋炎	+	+	NA
肝障害	+	+	NA
脾腫	+	+	-
脂肪萎縮	+	-	-
肺高血圧	稀	+	NA
大脳基底核石灰化	+	+	NA
I型IFN異常症	+	+(症例2)	+
ポリオマウイルス血症	-	+	NA
血球数	不定	CD8 T細胞・ $\gamma\delta$ T細胞減少 B細胞減少(症例1)	T細胞・B細胞低下 好中球・単球増多
免疫グロブリン	高値	低値	低値
β 1i成熟	不定	不全	不全
プロテアソーム活性	26S, 20S 低下	20S 低下	20S 低下
ユビキチン蓄積	+	-	-

を伴うPRAAS(PRAAS with immunodeficiency ; PRAAS-ID)と名づけ、報告した²⁸⁾。なお、症例1は急性肝出血のため11歳で死亡したが、症例2はJAK阻害薬が奏効し、7か月齢時に臍帯血移植を行い、寛解した²⁹⁾。以上の知見から、プロテアソームには、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、今後の検討が待たれる。

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発的であったため、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、世界的に急速に解析が進んだ。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。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³⁰⁾。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となり、これら稀少遺伝性疾患の治療が可能となるだけでなく、癌や感染症、自己免疫疾患や神経変性疾患などプロテアソーム機能異常がかかわるさまざまな病態の治療につながる事が期待される。

文 献

- 1) 金澤伸雄・編. まるわかり! 自己炎症性疾患. MB Derma 2020 ; 293.
- 2) 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.
- 3) 中條 敦. 凍瘡ヲ合併セル続発性肥大性骨骨膜炎. 皮泌誌 1939 ; 45 : 77.
- 4) 西村長應, 出来利夫, 加藤正一郎. 2家族に発生した凍瘡様皮膚病変を併発した続発性肥大性骨骨膜炎. 皮性誌 1950 ; 60 : 136.
- 5) Garg A, Hernandez MD, Sousa AB, et al. An autosomal recessive syndrome of joint contractures, muscular atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-associated lipodystrophy. J Clin Endocrinol Metab 2010 ; 5 : E58.
- 6) Torrelo A, Patel S, Colmenero I, et al. Chronic

- atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2010 ; 62 : 489.
- 7) 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.
 - 8) 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.
 - 9) Liu Y, Ramot Y, Torrelo A, et al. Mutations in proteasome subunit β type 8 cause chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 895.
 - 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) Sarabay G, Méchin D, Salhi A, et al. PSMB10, the last immunoproteasome gene missing for PRAAS. *J Allergy Clin Immunol* 2020 ; 145 : 1015.
 - 15) 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.
 - 16) Ebstein F, Poli Harlowe MC, Studencka-Turski M, Krüger E. Contribution of the unfolded protein response (UPR) to the pathogenesis of proteasome-associated autoinflammatory syndromes (PRAAS). *Front Immunol* 2019 ; 10 : 2756.
 - 17) Kretschmer S, Lee-Kirsch MA. Type I interferon-mediated autoinflammation and autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 2017 ; 49 : 96.
 - 18) 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.
 - 19) Kanazawa N, Ishii T, Takita Y, et al. Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with autoinflammatory type I interferonopathies (NNS/CANDLE, SAVI, And AGS). *Pediatr Rheumatol* 2023 ; 21 : 38.
 - 20) 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.
 - 21) Kanazawa N, Honda-Ozaki F, Saito MK. Induced pluripotent stem cells representing Nakajo-Nishimura syndrome 2019 ; 39 : 11.
 - 22) Kase N, Terashima M, Ohta A, et al. Pluripotent stem cell-based screening identifies CUDC-907 as an effective compound for restoring the in vitro phenotype of Nakajo-Nishimura syndrome. *Stem Cells Transl Med* 2021 ; 10 : 455.
 - 23) Kitamura A, Maekawa Y, Uehara H, et al. A mutation in the immunoproteasome subunit PSMB8 causes autoinflammation and lipodystrophy in humans. *J Clin Invest* 2011 ; 121 : 4150.
 - 24) Arimochi H, Sasaki Y, Kitamura A, Yasutomo K. Differentiation of preadipocytes and mature adipocytes requires PSMB8. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 26791.
 - 25) 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.
 - 26) 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.
- 27) 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.
- 28) Kanazawa N, Hemmi H, Kinjo N, et al. Heterozygous missense variant of the proteasome subunit β -type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency. *Nat Commun* 2021 ; 12 : 6819.
- 29) Kataoka S, Kawashima N, Okuno Y, et al. Successful treatment of a novel type I interferonopathy due to a de novo PSMB9 gene mutation with a Janus kinase inhibitor. *J Allergy Clin Immunol* 2021 ; 148 : 639.
- 30) 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. *フロンティア* 2020 ; 56 : 11.

* * *