

別紙 1 - 1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 片岡 伸介

論 文 題 目

Successful treatment of a novel type I interferonopathy due to a *de novo* *PSMB9* gene mutation with a Janus kinase inhibitor

(JAK 阻害薬が有効であった *PSMB9* 遺伝子変異による新規 I 型インターフェロン異常症)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 木村 宏
名古屋大学教授

委員 秋山真志
名古屋大学教授

委員 内田広夫
名古屋大学教授

指導教授 高橋義行

論文審査の結果の要旨

I 型インターフェロン異常症は自己炎症症候群の一種で、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 α の関与する JAK-STAT シグナル経路の過剰活性化が引き起こされ、両側基底核石灰化、凍瘡様皮疹、肝機能障害などの特徴的所見を呈する。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 ヘテロ接合性変異が原因であることを突き止めた。患者の重症肺高血圧に対して JAK 阻害薬が有効性を示し、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おり、*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た。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. I 型インターフェロン異常症の代表的疾患である Aicardi-Goutières syndrome の頻度は約 10 万出生に 1 人で、国内患者数は約 100 名程度と見積もられており、*PSMB9* 遺伝子変異による本疾患でも同程度かそれより少ない頻度であることが予想される。*PSMB8* 遺伝子のホモ接合性変異で発症する中條-西村症候群は和歌山・泉南地区に多いことが知られているが、本症例は *PSMB9* 遺伝子の *de novo* ヘテロ接合性変異で発症しており、地域偏在性については明らかではない。
2. 患者由来 LCL では、有意にプロテアソーム機能の低下を認めた。また、父由来 LCL に *PSMB9* p. G156D 変異を強制発現させると、プロテアソーム機能が有意に低下した。抗 *PSMB9* 抗体及び抗ユビキチン抗体を用いた免疫ブロット及び免疫沈降により、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亢進を認めた。これらの結果から、患者においては変異 *PSMB9* タンパクの存在により、*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た。また、患者由来 LCL においては、外部インターフェロン刺激によるリン酸化 STAT1 亢進が持続していた。このリン酸化 STAT1 亢進は JAK 阻害薬で用量依存性に抑制されることが示され、本患者に対する JAK 阻害薬の臨床効果と一致した。
3. 本疾患においては、マクロファージなどの血球が I 型インターフェロンを放出し、発熱や皮疹といった全身症状を引き起こすと考えられる。マクロファージには炎症を惹起する 1 型マクロファージと炎症を抑制する 2 型マクロファージが存在している。同種造血幹細胞移植により 1 型・2 型マクロファージ比を改善することが全身症状の改善につながると考えられた。

本研究は、*PSMB9* 遺伝子変異が原因となる I 型インターフェロン異常症の発症機序解明と JAK 阻害薬及び同種造血幹細胞移植の有用性について、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	片岡 伸介
試験担当者	主査 木村 宏		副査 ₁ 秋山真志	
	副査 ₂ 内田広夫		指導教授 高橋義行	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. I型インターフェロン異常症患者の頻度、地域偏在について2. <i>PSMB9</i>遺伝子変異と疾患発症メカニズムについて3. 臍帯血移植による症状改善の理由について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、小児科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				