

日本医療研究開発機構 再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム  
(疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究課題)  
事後評価報告書

公開

## I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 新規自己炎症症候群 PSMB9 異常症の病態解析  
(英語) Modeling the pathophysiology of PSMB9-associated autoinflammatory syndrome

研究開発実施期間: 令和 5 年 7 月 6 日～令和 7 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 齋藤 潤  
(英語) Megumu K. Saito

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:  
(日本語) 国立大学法人京都大学 iPS 細胞研究所 教授  
(英語) Professor, Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University

## II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文:

本研究では、京都大学と岐阜大学が共同研究を行い、PSMB9-G156D 変異症患者由来の iPS 細胞を樹立し、単球系細胞等に分化誘導して解析を行い、PSMB9-G156D 変異の意義及び患者の病態を明らかにすることを旨とする。また、iPS 細胞分化誘導及び解析技術を岐阜大学に提供し、両者間に継続的な共同研究体制を確立する。

PSMB9-G156D 変異症はプロテアソーム関連自己炎症症候群 (proteasome-associated autoinflammatory syndrome: PRAAS) に類似し、自己炎症を主徴とするが、肺高血圧症や免疫不全症を伴う新規疾患で、その発症メカニズムには不明な点が多い。また、同変異のノックインマウスでは免疫不全の表現型は得られたものの、自己炎症を示唆する表現型は認めなかった。従って、病態解析のためにはヒト細胞を用いた検討が必須であるが、患者数が少なく試料入手が困難であることから、患者由来 iPS 細胞を用いた解析が有用である。そこで本研究では、PSMB9-G156D 変異を有する患者由来 iPS 細胞を樹立・解析することで、自己炎症および免疫不全を伴う新規疾患の病態解明と治療法開発を目指す。

まず、PSMB9-G156D 変異症患者の iPS 細胞を樹立し、野生型 iPS 細胞へも同じ変異を導入した。これらの iPS 細胞のマクロファージ分化能を確認した。病態解析では、PSMB9 変異により  $\beta$  li タンパクの成熟不全と酵素活性低下が見られた。また、JAK-STAT 経路阻害剤 Baricitinib の効果を検証した。iPS 細胞および関連細胞は理研 BRC へ寄託手続き中である。

本研究では、京都大学と岐阜大学の間で継続的な共同研究体制を確立し、iPS 細胞を用いた解析技術の

岐阜大学への移転と普及を通じて、小児自然免疫異常症の診断・治療への貢献を目指した。岐阜大学に iPS 細胞の樹立・解析技術を移転し、細胞株の移譲も完了し、岐阜大学において独自に iPS 細胞を用いた免疫疾患研究が展開可能な体制が構築された。今後は他疾患への応用も視野に、共同研究を継続する予定である。

英文：

In this study, members in Kyoto University and Gifu University conducted a collaborative research project to establish induced pluripotent stem (iPS) cells derived from a patient with the PSMB9-G156D mutation. These iPS cells were differentiated into monocyte-lineage cells and analyzed to elucidate the significance of the PSMB9-G156D mutation and the pathogenesis of the patient's condition. Furthermore, iPS cell differentiation and analysis techniques were transferred to Gifu University, with the aim of establishing a sustainable collaborative research framework between the two institutions.

The PSMB9-G156D mutation-associated disease is a novel condition resembling proteasome-associated autoinflammatory syndrome (PRAAS), characterized by autoinflammation along with pulmonary hypertension and immunodeficiency. The underlying disease mechanisms remain largely unknown. Although knock-in mice harboring the same mutation exhibited immunodeficiency, they did not display phenotypes suggestive of autoinflammation. Therefore, studies using human cells are essential for understanding the disease pathology; however, due to the extreme rarity of the condition and limited sample availability, patient-derived iPS cells serve as a valuable alternative research tool. This study aims to elucidate the pathophysiology and develop therapeutic approaches for this novel disease involving both autoinflammation and immunodeficiency by analyzing patient-derived iPS cells with the PSMB9-G156D mutation.

Initially, iPS cells were generated from a patient with the PSMB9-G156D mutation, and the same mutation was introduced into wild-type iPS cells. These iPS cells were successfully differentiated into macrophages. The iPS cells and related cell lines are currently undergoing the deposition process at the RIKEN Bioresource Center.

This study established a sustained collaborative research framework between Kyoto University and Gifu University and promoted the transfer and dissemination of iPS cell-based analysis techniques to Gifu University. The technology transfer for iPS cell generation and analysis has been completed, and the relevant cell lines have been transferred, enabling Gifu University to independently conduct immunological disease research using iPS cells. The collaboration will continue, with future efforts also directed toward expanding the application of these methods to other rare diseases.