

□文献紹介□

Pyrin の gain-of-function 変異はマウスにおいて NLRP3 非依存的に IL-1 β 活性と重篤な自己炎症を引き起こす

家族性地中海熱 (familial Mediterranean: FMF) の原因遺伝子として知られる MEFV はインフラマソームを制御する pyrin をコードしているが、その遺伝子変異による発症のメカニズムについて明らかではない。Pyrin 欠損マウスおよび FMF で報告されている遺伝子変異を有する B30.2 ドメインをノックインしたマウスを作成した。欠損マウスでは症状の出現はなく、ホモ変異ノックインマウスにおいてヒトの FMF に類似した、より激しい炎症が骨髓依存的に生じた。ノックインマウスのマクロファージにおいて caspase-1 の常態的な活性化により、LPS 単独刺激で活性化 IL-1 β の分泌がみられ、これは FMF 患者と同様であった。ノックインマウスの炎症によるフェノタイプは IL-1R 欠損マウスとの交配、およびインフラマソーム

のアダプター分子である ASC 欠損マウスとの交配により完全になくなったが、NLRP3 欠損マウスとの交配ではなくならなかった。これらのことから、gain-of-function による Pyrin 変異は ASC 依存的、NLRP3 非依存的に自己炎症性疾患を引き起こすことがわかった。

Chae JJ, et al: Gain-of-function Pyrin mutations induce NLRP3 protein-independent interleukin-1 β activation and severe autoinflammation in mice. *Immunity* 34:755-768, 2011

(慶應義塾大学 西本 周平)