

□文献紹介□

血管肺症候群における活性化 STING

自己免疫性疾患の研究によりサイトカインの調節異常と炎症の機序が明らかになってきている。

インターフェロン遺伝子刺激因子(stimulator of interferon genes: STING)は宿主自然免疫応答の誘導に重要な役割を果たす小胞体局在膜蛋白質として同定された分子で、近年自己の DNA 成分の認識を介した慢性的な炎症性応答の制御にも関与する可能性が示唆されている。STING をコードする候補遺伝子は *TMEM173* で、本論文では患児の *TMEM173* の塩基配列を同定し、乳児発症性 STING 関連血管炎(STING-associated vasculopathy with onset in infancy: SAVI)の発症機序について考察している。

若年発症で全身性炎症、皮膚血管炎、肺炎を呈する患児の DNA を解析した。この患児と、血縁関係はなく臨床表現型が類似する患児 5 例の計 6 例の *TMEM173* の塩基配列を同定し、臨床学的、免疫学的に評価した。6 例の *TMEM173* のエクソン 5 に 3 つの変異が同定された。患児の末梢血単核球で *IFNB1* とその他の STING 標的遺伝子の転写量が増加しており、この経路は恒常的に活性化し、さらなる刺激によってアップレギュレートされなかった。STING のリガンドであるサイクリックグアノシン-リン酸-アデノシン-リン酸(cGAMP)で、患児と対象児

の末梢血単核球、線維芽細胞、市販されている内皮細胞を刺激し、インターフェロン β をコードする *IFNB1* の転写量を定量した。*IFNB1* の転写量は増加したが、インターロイキン 1 をコードする *IL1*、インターロイキン 6 をコードする *IL6*、腫瘍壊死因子をコードする *TNF* の転写量は増加しなかった。STING 変異および非変異体を同時移入した HEK293T 細胞の *IFNB1* 受容体活性を解析すると、変異体を移入した HEK293T 細胞では *IFNB1* 受容体活性が上昇していた。変異 STING は STAT1 のリン酸化を促進することから、患児と対象児のリンパ球における STAT1 のリン酸化に対する JAK 阻害薬の効果を検討すると、JAK 阻害薬によって STAT1 のリン酸化の恒常的なアップレギュレーションは低下した。以上から SAVI は *TMEM173* の機能獲得型変異により引き起こされる自己炎症性疾患であると述べられている。

Liu Y, et al: Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med* **371** 507-518, 2014

(慶應義塾大学 嶋貝 亜希)