

# 發炎體在風濕性疾病的角色

沈明忠<sup>1</sup> 陳政宏<sup>2</sup> 朱士傑<sup>2</sup> 張德明<sup>3</sup>

<sup>1</sup>國軍桃園總醫院 內科部

<sup>2</sup>三軍總醫院 風濕免疫過敏科

<sup>3</sup>臺北榮民總醫院 過敏免疫風濕科

## 摘要

發炎體(inflammasome)是細胞內由多個蛋白所組成的複合體，為細胞凋亡酶(caspase)活化所必需的反應平台。細胞內的感染或刺激能將發炎體活化，並誘導發炎性細胞激素，如IL-1 $\beta$ 的成熟及分泌，進而啟動一連串天然免疫反應。發炎體的失調與風濕性疾病有關，代表性的疾病有cryopyrin相關週期症候群及痛風，而IL-1抑制劑能有效治療此病症，顯示出發炎體在這兩種疾病扮演重要的角色，此外類風濕關節炎、退化性關節炎、幼年特發性關節炎及成人史迪爾氏症候群等風濕性疾病也與發炎體有關，本文藉由回顧最新文獻，使我們更深入的了解發炎體對風濕疾病的影響。

**關鍵詞：**發炎體(Inflammasome)  
風濕性疾病(Rheumatic disease)  
自體發炎疾病(Autoinflammatory disease)  
細胞激素-1 $\beta$ (Interleukin-1 $\beta$ )

## 前言

在人體免疫系統中，天然免疫力(innate immunity)是防禦外來病原體入侵的第一道防線，一旦天然免疫力被啟動，經由分泌細胞激素及化學趨素，及誘發附著及共刺激分子表現，召集免疫細胞至感染位置啟動發炎反應，將致病菌清除。然而當天然免疫力負荷過多，它會激發後天免疫系統(adaptive immunity)，活化特異的T細胞及B細胞來清理致病菌。而天然免疫力的活化，包含了許多細胞的參與，如巨噬細胞、單核球、樹突細胞

(dendritic cells)、嗜中性球及上皮細胞等，這些細胞上表現的接受器，即所謂的模式辨認受體(pattern-recognition receptors, PRRs)。PRRs可辨識病原體上特定的結構，稱為病原體相關分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)，包括脂多醣(lipopolysaccharide)、甘露醣(mannose)、肽聚醣(peptidoglycan)、鞭毛蛋白(flagellin)和微生物的核酸(nucleic acids)等<sup>1</sup>。除此之外，PRRs還能辨識因細胞損傷所釋出的一些物質，即所謂宿主自身產生的危險信號有關分子模式(danger-associated molecular patterns, DAMPs)，使免疫系統能了解及修復這些損

害。PRRs主要有兩類，一個為細胞膜上的類鐸受體(toll-like receptors, TLRs)，TLRs能誘發不同的訊息傳遞而活化NF- $\kappa$ B、AP-1及干擾素調控因子(interferon-regulatory factor)等轉譯因子，產生發炎的細胞激素及介質。另一種為細胞質內的可溶性蛋白質接受器，如核苷酸結合及寡聚化結構域樣受體(nucleotide-binding and oligomerization domain-like receptors, NOD-like receptors, NLRs)，主要是監控細胞內的病原體及危險信號，也同樣可活化轉譯因子及產生發炎反應。NLRs為發炎體(inflammasome)的中央分子平台，其結構可分成三個主要部分，包含位於N端(N-terminal)的功能區塊，位於中央的核酸結合的功能區塊(NACHT domain)，以及位於C端的多白胺酸重複序列(C-terminal leucine-rich repeat sequence, LRRs)。NLRPs(Nucleotide-binding oligomerization domain, Leucine rich Repeat and Pyrin domain containing)為NLR最大家族，在N端有pyrin功能區塊。研究發現，NLRP1、2及3家族是發炎體重要的組成，並且是調控發炎體活性的主要平台，這些發炎體在活化caspase-1及一些自體發炎疾病扮演重要的角色。而天然免疫之所以能夠對感染細胞內的各種病原體及危險訊號快速識別，主要依賴存在於細胞內發炎體的活化<sup>2</sup>。

發炎體的研究起始於對家族性冷因性自體發炎症候群(familial cold auto-inflammatory syndrome, FCAS)患者的遺傳分析。研究發現

患者的同一個基因發生了突變，該基因被命名為冷因性自體發炎症候群-1(cold-induced auto-inflammatory syndrome-1)基因，其編碼蛋白被稱為cryopyrin。後續的研究發現，該蛋白質活化後與細胞內的pro-caspase-1結合，對活化pro-caspase-1非常重要。在2002年，Martinon等人首先現了一個由NLRP1與凋亡相關點樣蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)、caspase-1/5所構成的蛋白質複合物，該蛋白質複合物對caspase-1的活化扮演關鍵的角色，並被命名為發炎體<sup>2</sup>。目前已發現四種不同的發炎體與caspase-1的活化有關，分別為NLRP1、NLRP3(或稱為cryopyrin)、NLRC4(NOD-, LRR-and CARD-containing 4)及AIM2(Absent in Melanoma 2)(表一)。發炎體除了識別各類病原菌及危險信號外，同時還可活化caspase-1及caspase-5，進一步誘導細胞激素IL-1 $\beta$ 及IL-18的產生及炎性細胞凋亡(也稱為pyroptosis，指由caspase-1引起的細胞死亡)。IL-1 $\beta$ 是主要發炎性細胞激素的一種，而許多疾病與IL-1 $\beta$ 產生過多有密切的關係，如痛風、糖尿病及動脈硬化<sup>3,4</sup>。目前為止NLRP3的研究較清楚，因此本文主要針對NLRP3發炎體和風濕病的關係做文獻的回顧。

## NLRP3發炎體

發炎體是指細胞內蛋白質複合體能活化caspase。NLRP3發炎體由三部分所組成，第

表一：各種發炎體的組成和活化物<sup>5</sup>

發炎體	同義詞	組成	參與的介質	作用	活化物
NLRP1	NALP1	NLRP1, ASC, CARD8, caspase-1, caspase-5	IL-1 $\beta$	炎性細胞凋亡(pyroptosis)	MDP, 炭疽毒素
NLRP3	NALP3, cryopyrin	NLRP3, ASC, caspase-1	IL-1 $\beta$ , IL-18	炎性細胞凋亡, 細胞凋亡	尿酸晶體, CPPD, BCP, 鋁, 膽固醇, ATP, 奈米粒, 氧化DNA, RNA, 細菌毒素
AIM2	-	AIM2, ASC, caspase-1, caspase-3, caspase-8	IL-1 $\beta$	細胞凋亡	dsDNA, 結核菌, Francisella tularensis
NLRC4	IPAF	NLRC4, NAIP2, NAIP5, caspase-1	IL-1 $\beta$ , IL-18	炎性細胞凋亡	綠膿桿菌, 沙門桿菌, 鼠疫桿菌, 鞭毛蛋白

註：MDP, muramyl dipeptide; NAIP, neuronal apoptosis inhibitory protein.

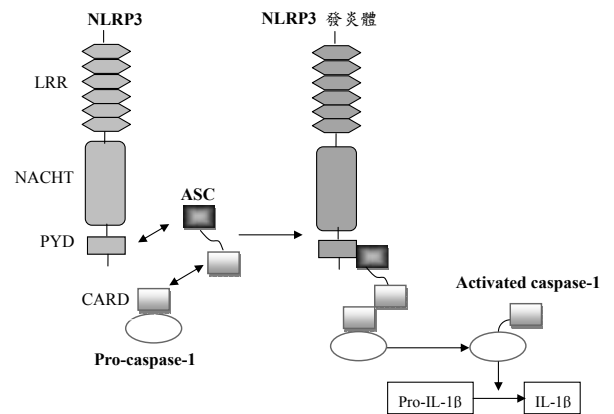
一部分是NLRP3，主要是控制發炎體的專一性及活性。NLRP蛋白質包含LRRs，其功能類似TLRs，因此與基質的辨識有關。NLRP也包含交互作用區，使之能與第二部分骨架蛋白ASC結合，ASC則與發炎體的第三部分pro-caspase-1結合。這三部分結合在一起形成發炎體，當發炎體活化就會裂解pro-caspase-1成為caspase-1，接者裂解pro-IL-1β成為IL-1β(圖一)。

NLRP3發炎體除了能識別多種PAMPs之外，還能識別由宿主細胞因受損及壞死所釋放出的DAMPs(表一)<sup>5</sup>，此外NLRP3發炎體還能感受細胞代謝壓力，例如細胞外葡萄糖的升高<sup>12</sup>及高尿酸血症形成的尿酸鈉鹽(monosodium urate crystal)。外界刺激物如矽石、石棉、紫外線照射及鋁佐劑(aluminum adjuvant)等，也都能活化NLRP3發炎體<sup>5</sup>。

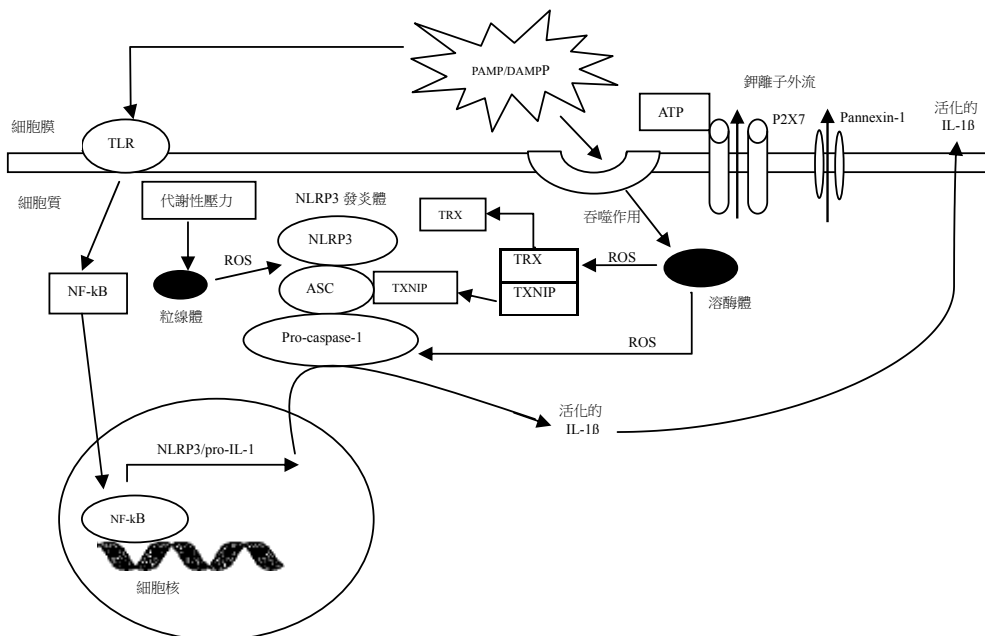
### 發炎體的活化機制(圖二)(表二)

目前並不清楚 NLRP3 發炎體活化的詳細機制，以下將根據目前研究的可能機轉作論述。因刺激物在細胞外而 NLRP3 發炎體在細胞內，因此活化發炎體的第一步，是細胞外的刺激物

須經吞噬後，形成吞噬體，一旦形成吞噬體，便可經由不同機制刺激發炎體的活化。一是經由活性氧化物(reactive oxygen species, ROS)，刺激物能促使吞噬體中NADPH氧化酶產生活性氧化物，在細胞研究發現IL-1β的產生需要活性氧化物的存在，而使用抗氧化劑可抑制IL-1的產生，但仍不清楚活性氧化物如何活化發炎體。然而在刺激缺乏NADPH氧化酶的巨噬細胞



圖一：NLRP3發炎體的組成及活化<sup>4</sup>。NLRP3發炎體主要由NLRP3(包含LRR，NACHT和PYD)，ASC和pro-caspase-1三個部分組成。此三個部分會相互連接形成發炎體，導致caspase-1活化，進而裂解pro-IL-1β成為具有活性的IL-1β。



圖二：NLRP3發炎體的活化機制。

表二：發炎體的活化機制<sup>5</sup>

途徑	中間產物或作用機轉	範例
氧化壓力	活性氧化物	感染及微晶體引起的發炎體活化
	TXNIP	葡萄糖依賴性的發炎體活化
陽離子移動	鉀離子流出 鈣離子波動	經P2X7接受器或pannexin-1通道活化 經細胞外鈣離子感受器
蛋白酶活性	吞噬體釋放的 cathepsin B	晶體引起的發炎體活化
其他途徑	PKR	全部發炎體的活化
	GBP5	感染調控 NLRP3 活化

註：PKR, RNA-activated protein kinase; species; TXNIP, thioredoxin-interacting protein; GBP5, guanylate-binding protein 5

胞，IL-1 $\beta$ 的產生不受影響，此研究顯示發炎體的活化也可能經由非NADPH氧化酶機轉產生活性氧化物<sup>6</sup>。Thioredoxin-interacting protein (TXNIP)及thioredoxin (TRX)複合物可調節細胞的氧化還原活性，研究顯示活性氧化物可改變細胞內氧化還原電位，導致TXNIP釋放TRX，而TXNIP則與NLRP3結合使之活化<sup>7</sup>。

細胞受損及細胞活化時會釋放ATP至細胞外，刺激免疫細胞，ATP與P2X7接受器(此為ATP接受器)結合，導致活化吞噬細胞及單核球的NLRP3發炎體，促使IL-1 $\beta$ 的產生。而這種發炎體的活化有部分是經由pannexin-1(一種連接細胞內外通道蛋白質)，同時也使細胞內鉀離子外流。而抑制鉀離子外流，可減少IL-1 $\beta$ 的產生<sup>5,8</sup>。

研究發現，經由細胞外鈣離子感受器(extracellular-calcium-sensing receptor, CaSR)感應到細胞外的鈣離子之後，可以藉由調控細胞內鈣離子濃度的增加或是減少細胞內cyclic AMP(cAMP)的濃度，來活化NLRP3發炎體。而CaSR會導致G蛋白磷脂酶C(phospholipase C)活化，此酶會啟動訊號路徑導致鈣離子從內質網儲藏處釋放至細胞質以利活化NLRP3發炎體。此外，細胞內cAMP可以和NLRP3直接結合，能抑制發炎體的活性，因此減少cAMP的濃度，將減少對發炎體的抑制作用<sup>5,9</sup>。這些結果證實了鈣離子和cAMP的濃度也扮演調控發炎體活化的角色。

致病菌及ATP活化NLRP3發炎體需鳥苷

酸結合蛋白5(guanylate-binding protein, GBP5)的存在，但不是微晶體或是鋁活化發炎體所必需。經由蛋白質電腦生物分析證實GBP5可能與CARD功能區有相互作用。在GBP5基因剔除的老鼠研究發現，當發炎體活化後，可發現caspase-1活性降低及IL-1 $\beta$ 的產生有減少現象。此外GBP5似乎與NLRP3直接反應，因GBP5聚合反應後會促進NLRP3發炎體的組裝及活化<sup>5,9</sup>。

蛋白質激酶R(protein kinase R, PKR)，是一種雙股RNA依賴的蛋白激酶，已有研究顯示其參與發炎體的活化，是屬於一種干擾素誘發的蛋白質，調節高遷移率族蛋白(high mobility group box, HMGB)危險訊號的釋放。PKR在發炎體活化時會自動磷酸化，抑制PKR本身的活性，使發炎體降低對ATP、尿酸晶體、鋁及感染物的活化<sup>9</sup>。

### 發炎體相關的風濕疾病(表三)

#### 一、Cryopyrin相關周期性症候群(cryopyrin-associated periodic syndromes, CAPS)

自體發炎疾病(autoinflammatory disease)是由McDermott等人在1999年所提出的疾病概念，特徵為不明原因全身或個別器官的發炎。自體發炎疾病與自體免疫疾病不同之處在於前者並無感染，無自體抗體產生，也無自體反應性T細胞的存在，但有反覆的發炎現象。其症狀包括反覆高燒、皮疹、關節痛、視力問題及耳聾<sup>10</sup>。CAPS病情由輕到重分別為FCAS、穆-韋二氏症候群(Muckle-Wells Syndrome, MWS)、



表三：與發炎體相關之風濕疾病

疾病	臨床表現	與發炎體有關的基因	發炎體參與之機制	IL-1 抑制劑治療反應
Cryopyrin 相關周期性症候群	發燒，皮疹，關節痛，視力問題及耳聾	NLRP3	過度活化	有效
晶體晶體誘發關節炎	關節炎	NLRP3	過度活化	有效
類風濕關節炎	多發性關節炎	NLRP3	尚待釐清	有效
退化性關節炎	關節痛	尚待釐清	尚待釐清	
全身型幼年特發性關節炎	慢性關節發炎	尚待釐清	尚待釐清	有效
成人史迪爾氏症候群	發燒，關節痛	尚待釐清	尚待釐清	有效
貝賽氏症	關節痛，虹彩炎，潰瘍	尚待釐清	尚待釐清	有效

慢性幼兒神經皮膚關節症候群 (chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome, CINCA) 等三種。這三種症候群的共通症狀為早期出現慢性蕁麻疹樣皮疹。疾病發生主要因為基因突變使 NLRP3 發炎體被過度活化，導致過量 IL-1 $\beta$  的產生。症狀最嚴重的 CINCA 症候群有三大主要特徵，幼兒出生後立即有蕁麻疹樣皮疹、慢性腦髓膜炎等中樞神經病變及關節症狀，並會出現持續性或間歇性的發燒症狀，但有時候也會與正常人無異。MWS 並不會引起中樞神經發炎與骨頭變形，以出疹、耳聾及續發性類澱粉沈積症為主要問題。症狀最輕的 FCAS，其特徵為受到寒冷而誘發蕁麻疹樣皮疹，發作時會伴有結膜炎、關節疼痛及發燒等症狀<sup>11</sup>。然而不是全部的 CAPS 的病人皆有 NLRP3 變異，一個可能的原因為白血球的 NLRP3 變異有體細胞嵌合體的情況 (somatic mosaicism)，在一項研究分析 26 位無基因變異的病人，70% 的病人有 NLRP3 體細胞嵌合體的現象<sup>12</sup>。

除了寒冷誘發蕁麻疹外，其他原因引起急性陣發性發炎現象，仍不清楚。一個可能的原因是 NLRP3 基因突變，降低對 ATP 及鈣活化閾值及對 cAMP 抑制較不敏感，使 NLRP3 功能變強。有證據顯示 CAPS 的病人其單核球的氧化還原狀態有改變的現象，當使用 LPS 刺激，會加強 IL-1 $\beta$  的產生。研究也發現 CAPS 的病人的單核球在缺乏刺激情況下會自動分泌較多的

IL-1 $\beta$ 。而有 NLRP3 基因變異的小鼠會發展成 CAPS，其臨床症狀包括全身性發炎、生長遲緩及骨骼生長異常<sup>5,11</sup>。

2003 年 Hawkins 等人使用 anakinra (當時唯一可使用的 IL-1 抑制劑) 來治療兩位 MWS 病患合併有高類澱粉 A 蛋白，當時已了解 IL-1 會增加血清中類澱粉 A 蛋白的合成，但不清楚 NLRP3 對發炎的角色。在第一次注射 anakinra 數小時內，病患的發炎症狀出現戲劇性的改善，血清中類澱粉 A 蛋白也在三天內變正常，這是第一次證明 IL-1 在 CAPS 有關鍵性的角色<sup>13</sup>。之後大規模的臨床研究都證實 CAPS 的病人以 IL-1 抑制劑，如 IL-1 受器拮抗劑 anakinra、抗 IL-1 $\beta$  抗體 canakinumab 及名為 IL-1 Trap 的 rilonacept 治療，都反應迅速且有效，可見 CAPS 的確是由 IL-1 $\beta$  所媒介產生的<sup>11</sup>。

有些自體發炎疾病與 NLRP3 基因缺陷無關，在經過標準治療無效後，對 IL-1 抑制劑有良好反應，這些病包括甲羥戊酸激酶缺乏 (mevalonate kinase deficiency)、腫瘤壞死因子受體相關的週期症候群 (TNF receptor-associated periodic syndrome)、化膿性無菌性關節炎、壞疽性膿皮病和瘰癧症候群 (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome) 及家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever)，這結果顯示這些症候與發炎體的缺陷無直接關係，但其發炎機轉與 IL-1 失調有關<sup>11</sup>。其中家

族性地中海熱是一種反覆發生一至三天發燒合併無菌性腹膜炎、肋膜炎、關節炎及皮疹，有時合併全身性類澱粉沉積症。其主要病因是產生pyrin蛋白質的基因MEFV突變所引起。最近研究發現，pyrin對發炎體有負向的調節作用，當pyrin與ASC產生交互作用，會抑制IL-1的活化。pyrin本身也是形成發炎體複合物的一部分，因此pyrin基因突變會導致IL-1產生失調<sup>14</sup>。

## 二、晶體誘發的關節炎

尿酸晶體，焦磷酸鈣 (calcium pyrophosphate dihydrate, CPPD) 及鹼性磷酸鈣 (basic calcium phosphate, BCP) 被天然免疫力認為是危險訊號，可活化發炎體路徑，產生發炎反應。Martinon等人研究證實了NALP3能識別凋亡細胞釋放出的尿酸晶體，使NALP3發炎體活化，進而誘導IL-1 $\beta$ 的成熟和分泌，引起發炎反應。這說明NALP3發炎體在尿酸晶體誘發痛風炎症發作過程中扮演著重要作用<sup>15</sup>。當使用尿酸晶體，CPPD或是BCP刺激巨噬細胞，其IL-1 $\beta$ 的產生需要NLRP3發炎體的存在<sup>15,16</sup>，這嶄新的研究結果，導致臨床上開始使用IL-1抑制劑治療痛風關節炎，結果發現IL-1抑制劑可以非常有效及快速的改善急性痛風的症狀。更進一步研究顯示，現有的三種IL-1抑制劑對於預防使用降尿酸藥物病人急性痛風的發作，及對秋水仙素及非類固醇抗發炎藥物有禁忌的病人，其急性痛風的治療有顯著療效<sup>17</sup>。其他的研究也顯示IL-1抑制劑也可有效治療CPPD誘發的關節炎及BCP誘發的鈣化肌腱炎<sup>18,19</sup>。

## 三、類風濕關節炎

目前為止，類風濕關節炎的病因仍不清楚，臨床上使用IL-1抑制劑來治療類風濕關節炎，雖然效果不如腫瘤壞死因子抑制劑佳，但有中等程度的保護作用，因此確定IL-1 $\beta$ 在類風濕關節炎病因佔有一定角色，由此推論發炎體也許牽涉其中。

在瑞士早期的研究發現合併NLRP3 (Q705K) 及CARD8 (C10X) 基因多形性，與類風濕關節炎的感受性及疾病嚴重度有關，但在法

國及突尼西亞人的研究卻無此發現<sup>5</sup>。最近的研究發現，在活動性的類風濕關節炎病人，其周邊單核球中與發炎體有關的基因(ASC, MEFV, NLRP3-FL, NLRP3-SL, CASP1)有較明顯的表現，但經過十四週的腫瘤壞死因子抑制劑的治療，不會改變上述的變化<sup>20</sup>。

在動物模式的類風濕關節炎，發炎體的缺陷對關節炎的影響主要與關節炎的模式及其引起機轉有關。在輔佐劑 (adjuvant) 及膠原蛋白 (collagen) 所誘發的關節炎中，缺少NLRP3或是caspase-1的小鼠其關節炎症狀沒有減輕，但是ASC缺乏的小鼠，其關節炎有減輕的情形，這也許是由於ASC本身有與發炎體無關的免疫系統作用<sup>21</sup>。的確，在ASC缺乏的小鼠，抗原誘發所產生的淋巴球增生有降低的情況，同時膠原蛋白所誘發之專一抗體亦有減少，但缺乏ASC對於由膠原蛋白之專一抗體所產生的關節炎則無影響<sup>22</sup>。研究發現，IL-1 $\beta$ 在K/BxN血清輸入模式及鏈球菌細胞壁模式兩種關節炎的形成有一定的角色，但caspase-1的缺乏對關節炎嚴重度沒有影響，這表示此疾病雖然有IL-1 $\beta$ 的產生，但發炎體在這兩種關節炎的發展非屬必要性<sup>5</sup>。

## 四、退化性關節炎

有證據顯示IL-1 $\beta$ 與退化性關節炎有關，首先IL-1 $\beta$ 在試管內研究發現對軟骨有分解代謝的作用，其次退化性關節炎與CPPD及BCP晶體在軟骨的沉澱有關，而這兩種晶體會活化巨噬細胞的發炎體，引起IL-1 $\beta$ 的分泌。然而目前尚未有使用IL-1抑制劑治療的研究，動物實驗的結果是亦不明確。在progressive ankylosis protein (ANK) 缺乏的小鼠關節炎模式，羶磷灰石 (hydroxyapatite) 晶體沉澱會導致類似退化性關節炎的情況發生。ANK及NLRP3同時缺少的小鼠，與只有ANK缺乏的小鼠比較，其關節炎嚴重度減少25%，此結果暗示發炎體在引發退化性關節炎有一定的角色。在一項以負重引起軟骨退化的實驗中，發現實驗組的軟骨移植物缺乏NLRP3或是缺乏IL-1，其軟骨退化的情況與對照組並無顯著差異。研究更進一步發現，

在退化性關節炎的軟骨上，可發現具活性的NLRP3、ASC及caspase-1，但卻沒偵測到具有活性的IL-1 $\beta$ 。這些結果顯示退化性關節炎的軟骨退化與IL-1及發炎體的活性無關<sup>23</sup>。

### 五、全身型幼年特發性關節炎

全身型幼年型特發性關節炎(Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis, sJIA)是一種發生在兒童，具有破壞性的全身發炎性疾病。患此病的兒童在產生關節炎前幾個月或幾年，會先出現皮疹及發熱。Pascual等人研究指出，sJIA病患血中單核球活化後與健康對照組相比，會產生高達16倍IL-1 $\beta$ ，顯示IL-1在sJIA的致病機轉扮演關鍵的角色<sup>24</sup>。使用IL-1抑制劑治療sJIA，發現發燒、皮疹及關節炎立即消失，且病患可停掉其他藥物。後來的研究也證實大部分的sJIA病患使用IL-1抑制劑治療，不僅改善系統及關節症狀，也可減少類固醇的劑量甚至停止使用類固醇<sup>11</sup>。從臨床及實驗室累積的證據顯示，IL-1 $\beta$ 在大部分的sJIA病患扮演重要的角色。但至目前為止，sJIA如何產生過量的IL-1 $\beta$ 仍不清楚，也未發現類似CAPS發炎體相關的異常，因此我們須更進一步的研究sJIA病患，找出哪個訊息路徑負責IL-1 $\beta$ 產生的失調。

### 六、成人史迪爾氏症候群

成人史迪爾氏症候群(adult-onset Still's disease)是一種可侵犯多處器官的發炎性疾病，也是成人不明原因發燒的重要病因，其臨床特徵是持續性高燒、皮膚紅疹、關節痛或關節炎、喉嚨痛、淋巴結腫大、肝脾腫大。實驗室檢查異常主要包括周邊血液白血球增加、肝功能異常、及儲鐵蛋白濃度增加等，而上述臨床症狀與全身型幼年型特發性關節炎及自體發炎疾病相類似。血中細胞激素IL-1濃度在此病也有增加的現象<sup>25,26</sup>。臨床對一般治療無效的病患使用IL-1抑制劑，發現大部分的病患治療有效且反應迅速，甚至可獲得完全緩解<sup>26-28</sup>。因此上述臨床效果支持了IL-1 $\beta$ 在成人史迪爾氏症候群具有一個特定的角色。然而至目前為止，發炎體在成人史迪爾氏症候群的角色尚待釐清。

### 七、貝賽氏症 (Behçet syndrome)

已有病例報告指出使用IL-1抑制劑對標準療法無效的貝賽氏症有療效，然而基因篩檢並無發現有NLRP3基因的異常。臨床觀察雖然強烈顯示貝賽氏症致病與發炎體的失調有關，因此其可能原因不是發炎體的缺陷引起，確實的正確機轉仍待釐清<sup>29</sup>。

## 結論

從研究CAPS疾病，接著發炎體的發現及其活化caspase-1產生IL-1細胞激素，使我們了解天然免疫力在發炎反應扮演重要功能，及發炎體是天然免疫力中不可缺少的一部分。目前為止，使用IL-1抑制劑治療CAPS及痛風確實有顯著療效，這證實了發炎體和這兩個疾病的致病機轉有關，使我們對於發炎體在風濕疾病中的重要角色，及其病理生理意義都有更加清晰的認識。但其他的NLRPs尚未有深入的研究，其受到刺激後所產生的IL-1 $\beta$ 如何導致發炎體相關疾病的訊息來源，以及當中的識別機制仍不清楚，此外發炎體在許多的風濕病的角色仍未確定。期待未來有更多與發炎體相關的研究能解開這些謎團，也許能為風濕疾病提供新的治療方向。

## 參考文獻

1. Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 229-65.
2. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell* 2002; 10: 417-26.
3. Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, Flavell R. Inflammasomes in health and disease. *Nature* 2012; 481: 278-86.
4. Rock KL, Kataoka H, Lai JJ. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 13-23.
5. So A, Ives A, Joosten LA, Busso N. Targeting inflammasomes in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 391-9.
6. van de Veerdonk FL, Smeekens SP, Joosten LA, et al. Reactive oxygen species-independent activation of the IL-1beta inflammasome in cells from patients with chronic granulomatous disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 3030-3.
7. Zhou R, Tardivel A, Thorens B, Choi I, Tschopp J. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to



- inflammasome activation. *Nat Immunol* 2010; 11: 136-40.
8. Kanneganti TD, Lamkanfi M, Kim YG, et al. Pannexin-1-mediated recognition of bacterial molecules activates the cryopyrin inflammasome independent of Toll-like receptor signaling. *Immunity* 2007; 26: 433-43.
  9. Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 397-411.
  10. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell* 2010; 140: 784-90.
  11. Lachmann HJ, Quartier P, So A, Hawkins PN. The emerging role of interleukin-1beta in autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 314-24.
  12. Tanaka N, Izawa K, Saito MK, et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an International Multicenter Collaborative Study. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3625-32.
  13. Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 2583-4.
  14. Shohat M, Halpern GJ. Familial Mediterranean fever--a review. *Genet Med* 2011; 13: 487-98.
  15. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006; 440: 237-41.
  16. Pazar B, Ea HK, Narayan S, et al. Basic calcium phosphate crystals induce monocyte/macrophage IL-1beta secretion through the NLRP3 inflammasome in vitro. *J Immunol* 2011; 186: 2495-502.
  17. Suresh E, Das P. Recent advances in management of gout. *QJM* 2012; 105: 407-17.
  18. Announ N, Palmer G, Guerne PA, Gabay C. Anakinra is a possible alternative in the treatment and prevention of acute attacks of pseudogout in end-stage renal failure. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 424-6.
  19. Zufferey P, So A. A pilot study of IL-1 inhibition in acute calcific periarthritis of the shoulder. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 465-7.
  20. Mathews RJ, Robinson JI, Battellino M, et al. Evidence of NLRP3-inflammasome activation in rheumatoid arthritis (RA); genetic variants within the NLRP3-inflammasome complex in relation to susceptibility to RA and response to anti-TNF treatment. *Ann Rheum Dis* 2013.
  21. Kolly L, Karababa M, Joosten LA, et al. Inflammatory role of ASC in antigen-induced arthritis is independent of caspase-1, NALP-3, and IPAF. *J Immunol* 2009; 183: 4003-12.
  22. Ippagunta SK, Brand DD, Luo J, et al. Inflammasome-independent role of apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC) in T cell priming is critical for collagen-induced arthritis. *J Biol Chem* 2010; 285: 12454-62.
  23. Bougault C, Gosset M, Houard X, et al. Stress-induced cartilage degradation does not depend on the NLRP3 inflammasome in human osteoarthritis and mouse models. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3972-81.
  24. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005; 201: 1479-86.
  25. Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2004; 31: 2189-98.
  26. Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, Homik JE, Dinarello CA. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1794-803.
  27. Giampietro C, Ridene M, Lequerre T, et al. Anakinra in adult-onset Still's disease: long-term treatment in patients resistant to conventional therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 822-6.
  28. Al-Homood IA. Biologic treatments for adult-onset Still's disease. *Rheumatology* 2014; 53: 32-8.
  29. Kone-Paut I, Sanchez E, Le Quellec A, Manna R, Touitou I. Autoinflammatory gene mutations in Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 832-4.



# The Inflammasome in Rheumatic Diseases

Min-Chung Shen<sup>1</sup>, Chen-Hung Chen<sup>2</sup>, Shi-Jye Chu<sup>2</sup>, and Deh-Ming Chang<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Department of Internal Medicine, Armed Forces Taoyuan General Hospital;*

<sup>2</sup>*Division of Rheumatology, Immunology, and Allergy, Tri-Service General Hospital;*

<sup>3</sup>*Division of Allergy, Immunology and Rheumatology, Taipei Veterans General Hospital*

Inflammasomes are multiprotein complexes as a platform for activation of caspase. Upon microbial or endogenous stimuli, inflammasomes are activated and trigger the maturation of proinflammatory cytokines, such as IL-1 to initiate innate immune defenses. Inflammasome dysregulation has been implicated in the pathology of inflammatory diseases. Two representative diseases are cryopyrin-associated periodic syndromes and gout. Both were effectively treated by IL-1 inhibitors. This highlights a prominent role of inflammasome in the pathogenesis of both diseases. In addition, inflammasome may be mediated in other rheumatic diseases, such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis, juvenile idiopathic arthritis, and adult-onset Still's disease. In this article, we review the biology of inflammasome as well as its role in the pathogenesis of rheumatic disease. (J Intern Med Taiwan 2014; 25: 333-341)