

# 論文の内容の要旨

## 自己免疫性関節炎モデルマウスにおける

### IL-17産生性 $\gamma\delta$ T細胞の役割

( The role of IL-17-producing  $\gamma\delta$  T cells  
in the development of a mouse rheumatoid arthritis model )

秋津 葵

インターロイキン-17 (IL-17) は広範囲にわたる細胞に作用して炎症性サイトカインやケモカイン、細胞接着分子などを誘導する炎症性サイトカインである。近年、IL-17を産生するヘルパーCD4<sup>+</sup>T細胞 (Th17細胞) が、関節リウマチをはじめとする様々な自己免疫疾患・炎症性疾患に関与していることが明らかとなっており、世界的に大きな注目を集めている。一方、IL-17は、Th17細胞以外のT細胞からも産生されることが知られているが、Th17細胞以外から産生されるIL-17が自己免疫疾患にどのような役割を果たしているかはほとんど明らかとなっていない。よって、これらTh17細胞以外のIL-17産生細胞の病態形成における役割を解明し、Th17細胞との分化機構や役割の相違を明らかにすることは、自己免疫疾患の発症機構を理解する上で非常に重要である。

本研究では、IL-17、およびT細胞依存的に自己免疫性関節炎を自然発症するIL-1レセプターアンタゴニスト (Ra) 欠損 (KO) マウスを用い、IL-17産生性 $\gamma\delta$ T細胞 ( $\gamma\delta$ 17細胞) が病態形成にどのように関与しているかに焦点をあて、関節炎発症のメカニズムを解明することを目的とした。

まず、 $\gamma\delta$ T細胞からのIL-17産生にはIL-23によるIL-1Rの発現誘導を介したIL-1 $\beta$

シグナルが必須であることを明らかにした。次に、IL-1Ra KO マウスのリンパ節において  $\gamma\delta 17$  細胞と Th17 細胞の亢進を認めた。抗体によって  $\gamma\delta T$  細胞、または  $CD4^+T$  細胞を除去したところ、どちらの場合も発症が抑制されたことから、 $\gamma\delta T$  細胞と  $CD4^+T$  細胞の両方が IL-1Ra KO マウスの関節炎発症において病原性を有していることが示された。また、IL-17 KO-IL-1Ra KO の T 細胞を *nu/nu* マウスに移植することによって、ドナー由来の IL-17 産生性 T 細胞は存在しないが、レシピエント由来の胸腺外分化した  $\gamma\delta 17$  細胞が存在するようなマウスを作製し、関節炎を発症することを明らかにした。発症したマウスの IL-17 産生の全ては  $\gamma\delta T$  細胞が担っており、レシピエントの IL-17 を欠損させたところ発症率が低下したことから、胸腺外分化した  $\gamma\delta 17$  細胞も発症に関与していることがわかった。さらに、 $CD4^+T$  細胞、 $\gamma\delta T$  細胞を *scid/scid* マウスへ移植したところ、それぞれ単独では関節炎を発症せず、両者の存在が必要であることを明らかにした。 $\gamma\delta T$  細胞を単独で移植した際は、関節局所に IL-17 産生細胞は存在しなかったが、 $CD4^+T$  細胞を同時に移植することにより  $\gamma\delta 17$  細胞の関節への集積が認められた。これらの結果は  $CD4^+T$  細胞が臓器特異性を決定し、 $\gamma\delta 17$  細胞が炎症の増幅を行っているという新たな関節炎発症メカニズムを示している。その一方で、関節で IL-1 の過剰発現があるときには  $CD4^+T$  細胞の関与なしに  $\gamma\delta 17$  細胞だけで関節炎を発症する事が示唆された。このことは、たとえ  $CD4^+T$  細胞が自己抗原を認識しなくても、感染や IL-1 関連遺伝子の変異等により IL-1 が異常に産生されただけで関節炎を発症しうる可能性を示している。