

論文審査の結果の要旨

氏名 秋津 葵

本論文は関節リウマチモデルであるインターロイキン1レセプターアンタゴニスト (IL-1Ra) 欠損 (KO) マウスの自己免疫性関節炎発症に於ける IL-17 産生性 $\gamma\delta$ T 細胞の役割について述べたものである。各章は序論、材料と方法、結果、考察、および参考文献で構成されている。本文では、関節炎を自然発症する IL-1Ra KO マウスの病態形成メカニズムに関する詳細な解析が展開されており、考察において、IL-17 産生性 $\gamma\delta$ T 細胞の病的意義について詳しく議論されている。

「序論」において、炎症性サイトカインである IL-17 が関節リウマチをはじめとする様々な自己免疫疾患の病態形成に重要な役割を果たしていること、また IL-17 を産生する細胞のうちヘルパーCD4⁺ T 細胞 (Th17 細胞) の解析が進む一方、その他の IL-17 産生細胞の炎症性疾患における役割が不明であることが説明されている。さらに IL-17 産生性 $\gamma\delta$ T 細胞についての現在までの知見、および IL-17 産生性 $\gamma\delta$ T 細胞が種々の炎症性疾患の炎症局所で検出されていることが説明されており、IL-17 産生性 $\gamma\delta$ T 細胞がどのように組織特異性を決定し炎症を誘導するのかを知る事が自己免疫疾患の発症メカニズムを知る上で重要な課題であると指摘している。「材料と方法」では、関節炎発症マウスの臨床的評価方法、病態形成能を有する細胞の同定方法、所属リンパ節、関節局所に浸潤している細胞の単離、評価方法が詳細に解説されている。「結果」では、IL-1Ra KO マウスの関節炎発症における IL-17 産生性 $\gamma\delta$ T 細胞の役割の検証結果が述べられている。まず、IL-1Ra KO マウスの所属リンパ節では Th17 細胞と IL-17 産生性 $\gamma\delta$ T 細胞が存在するにも関わらず、関節局所では IL-17 産生のほぼ全てを $\gamma\delta$ T 細胞が担っていることが示されている。さらに、 $\gamma\delta$ T 細胞からの IL-17 産生には $\gamma\delta$ TCR 刺激は不要で、IL-23 による IL-1R の発現誘導を介した IL-1 β シグナルが必須であることを明らかにしている。これらの知見は、自己免疫疾患の発症メカニズムを考える上で重要な示唆を与えるものである。さらに、 $\gamma\delta$ T 細胞と CD4⁺ T 細胞の病原性の有無について、詳細な検証結果が述べられており、 $\gamma\delta$ 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重要な役

割を果たしていることを明らかにしている。興味深い事に、胸腺外分化した $\gamma\delta 17$ 細胞は Th17 細胞非存在下でも関節炎誘導能があることを示している。この知見は、自己免疫疾患発症に重要である IL-17 産生細胞は必ずしも抗原認識細胞と同一である必要はないことを示すもので、重要な発見である。最後に、IL-1Ra KO マウスの関節炎発症には CD4⁺T 細胞と IL-17 産生性 $\gamma\delta$ T 細胞が協調的に働く必要があることが明らかにされている。これらの結果は、CD4⁺T 細胞が臓器特異性を決定し、 $\gamma\delta$ T 細胞によって産生される IL-17 が関節炎の発症を誘導するという新たな病態形成メカニズムを示唆するもので、今後、他の自己免疫疾患の発症メカニズムを考える上で重要な知見である。最後に「考察」では、CD4⁺T 細胞が関節に存在する自己抗原を認識、浸潤後、滑膜細胞等によるケモカイン産生を誘導することによって、IL-17 産生性 $\gamma\delta$ T 細胞の局所への浸潤が起こっている可能性が示唆されている。

このように、本研究では疾患モデルを用いた実験動物学的なアプローチに加え、免疫学的検討によっても結果が精査され実証されている。IL-17 産生性 $\gamma\delta$ T 細胞の役割に焦点をあてながら、IL-1Ra KO マウスの関節炎発症メカニズムの全体像を明らかにすることができた事は評価できる。また、IL-17 産生性 $\gamma\delta$ T 細胞が関節炎発症に重要な役割を果たしていることを示したことは、自己免疫疾患、炎症性疾患に対する新たな治療法の開発につながることを期待され、意義深いものである。

なお、本論文は岩倉洋一郎、石亀晴道、角田茂、鄭 琇絢、池田聡史、清水謙次、西城忍との共同研究であるが、全ての実験及び解析が論文提出者によって遂行されており、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。