

論文審査の結果の要旨

氏名 池田 聡史

本論文の主題は、過剰な IL-1 シグナルによる Th17 細胞分化機構の解析である。第 1 章は要旨、第 2 章は背景と目的であり、関節リウマチ発症に於ける Th17 細胞の役割について述べ、その中で本研究の必要性及び意義について議論している。第 3 章では本研究で用いられた材料や方法が述べられており、第 4 章は結果、第 5 章は考察、第 6 章は結論である。

関節リウマチは関節炎を主徴とする自己免疫疾患の一つで、その発症機構は完全には明らかとなっていない。抗サイトカイン療法により治療成績が向上している一方、少なからず無効例が見られる。近年の研究から、IL-17 を産生する Th17 細胞が自己免疫疾患の発症に重要な役割を担っている事、Th17 細胞の分化には IL-6 が重要である事、などが明らかとなってきた。サイトカインと Th17 細胞分化の関係を明らかにすることは、自己免疫疾患の発症機序を理解する上で重要である。提出者は IL-1 受容体アンタゴニスト欠損 (*Il1rn*^{-/-}) マウスを関節リウマチモデルとして用い、このマウスに於ける過剰な IL-1 シグナルが Th17 細胞分化に及ぼす影響を明らかにする目的で解析を行い、以下の結果を得た。

1. *Il1rn*^{-/-} マウスの関節炎発症における IL-6 の役割を明らかとする為に、*Il1rn*^{-/-}*Il6*^{-/-} マウスを作製し、IL-6 の欠損は関節炎の発症に影響を与えない事を見いだした。興味深いことに、*Il1rn*^{-/-}*Il6*^{-/-} マウスでも *Il1rn*^{-/-} マウスと同様に Th17 細胞が分化していた。
2. *Il6*^{-/-} CD4⁺ 細胞を IL-1 存在下で培養すると IL-6 非依存的に Th17 細胞が増殖する事を見いだした。また、*Il1rn*^{-/-}*Il6*^{-/-} マウスのリンパ節では IL-21 の発現が亢進している事、さらに試験管内実験から *Il6*^{-/-} naïve CD4⁺ T 細胞は TGF- β + IL-1 + IL-21 刺激により効率的に Th17 細胞に分化する事、を明らかにした。また、IL-21 刺激によって IL-1R1 の発現が亢進する事も見出している。この結果、TGF- β と IL-21 により活性化した細胞に IL-1 が作用する事で Th17 細胞分化が亢進する事がわかった。
3. IL-1 による Th17 細胞分化誘導機構として、IL-1 は Th17 細胞分化に重要な ROR γ t の発現に影響を与えず、抑制性 T 細胞 (Treg) 分化に重要な Foxp3

の発現を強く抑制する事を見出した。同時に、IL-1 は *Nfkbiz* や *Batf* などの Th17 細胞転写因子の発現を増強した。Th17 細胞分化と Treg 細胞分化は相互排他的で、IL-1 は Treg 細胞分化を抑制し、特定の Th17 細胞転写因子の発現を上げる事で、Th17 細胞分化を促進している事を示唆した。提出者は Foxp3 発現抑制が増殖非依存的である事、IL-6 および IL-21 に非依存的である事、自己分泌 IL-1 非依存的である事、IL-1R1-Myd88-mTOR シグナルを介している事、などを示している。

4. 分化誘導した Th17 細胞が IL-1 と TGF- β によって効率よく維持される事を示し、IL-1 が Th17 細胞分化だけでなく、Th17 細胞維持にも関与する事を示した。
5. IL-1R1 欠損 naïve T 細胞を *Rag2*^{-/-}マウスに移植したところ、末梢で誘導される Th17 細胞の割合が野生型に比べて有意に減少することを見出した。この事は、生体内でも IL-1 シグナルが Th17 細胞分化に重要な役割を果たしている事を示している。

これらの結果から、IL-1 が Th17 細胞分化に重要な役割を果たしている事が明らかとなった。また、ヒトでも IL-1 は Th17 細胞分化に重要なサイトカインである事が報告されている。本研究成果は IL-1 による Th17 細胞分化について詳細に解析したもので、免疫学の発展に大きく貢献するものであり、炎症性疾患の新たな治療法の開発につながる事が期待され、その意義は大きい。

なお本論は、西城忍、村山正承、秋津葵、清水謙次、岩倉洋一郎との共同研究であるが、申請者が主体となって分析および検証を行ったもので、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。