

論文審査の結果の要旨

氏名 清水 謙次

本論文は第1章の要旨に始まり、第2章序論ではインターロイキン-1 (IL-1) の総説を述べ、第3章ではコラーゲン誘導関節炎における IL-1 受容体2型 (IL-1R2) の機能解析の結果が、第4章では Th17 分化における IL-1R2 の機能解析の結果がまとめられている。また、第5章は結語、第6章は参考文献、第7章には謝辞が述べられている。本論文は、これまで報告のなかった IL-1R2 欠損マウスを用いてその生理機能を明らかにしており、非常に独創的な研究であると言える。

IL-1R2 は IL-1 のデコイ受容体であるということが20年ほど前から *in vitro* の実験により示されていた。しかしながら、その生理機能は不明なままであった。また、IL-1R2 がどの細胞で機能しているかということもわかっていなかった。関節炎の発症には IL-1 が重要な役割を担っていることと、関節リウマチ患者では滑液、血漿中の IL-1R2 濃度が亢進していることから、IL-1R2 が関節炎の発症に寄与していることが予想された。よって第3章では、関節炎発症における IL-1R2 の役割を解析することにした。関節リウマチのマウスモデルであるコラーゲン誘導関節炎を実施したところ、IL-1R2 欠損マウスは野生型マウスに比べて高い重症度と発症率を示した。このとき、抗コラーゲン抗体の量とコラーゲンに対するリンパ球の増殖応答は IL-1R2 欠損マウスと野生型マウスで差は認められなかった。一方で、関節局所における炎症誘導因子の発現は IL-1R2 欠損マウスで有意に亢進しており、IL-1R2 が関節局所において IL-1 シグナルを抑制していると考えられた。まず、もっとも IL-1R2 の発現が高い好中球に着目し、IL-1 応答性を調べてみたが、野生型の好中球も IL-1R2 欠損の好中球も IL-1 に応答しなかった。線維芽細胞様滑膜細胞と単球は IL-1 に応答したが、その応答性は野生型と IL-1R2 欠損で同様だった。一方、マクロファージの IL-1 応答性を調べたところ、IL-1R2 欠損のほうが野生型よりも高い応答性を示した。また、そのときのシグナル分子の活性化状態も IL-1R2 欠損のほうが野生型よりも高かった。以上の結果から、IL-1R2 はマクロファージで IL-1 シグナルを抑制することで関節炎を抑えているということがわかった。

ヘルパーT細胞の1種である Th17 は IL-17 を産生し炎症を誘導することで、感染防御や炎症性疾患の発症に関与している。第4章において、論文提出者は Th17 で IL-1R2 の発現が高いことを見いだしたことから、IL-1R2 が Th17 分化にどのように関与しているか調べることにした。IL-1 は Th17 分化を促進することが知られているので、IL-1R2 欠損 T 細胞はより Th17 になりやすいと予想されたが、結果は逆だった。しかも、IL-1R2 欠損 T 細胞が Th17 に分化しにくいのは IL-1 シグナル非依存的であることがわかった。一方で、他のヘルパーT細胞 (Th1、Th2、Treg) への分化は野生型と IL-1R2 欠損で同様だった。過去の報告から、細胞内の IL-1R2 は細胞内の IL-1 α と協調的に Th17 関連遺伝子の転写を制御していると予想され、実際 IL-1 α 欠損 T 細胞も Th17 に分化しにくかった。IL-1R2 欠損による Th17 分化の減弱が、病態形成にどのように関与するかを調べ

るため、多発性硬化症のマウスモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎を誘導した。しかしながら、T細胞だけでIL-1R2を欠損させたマウスはコントロールのマウスと同程度の重症度を示した。また、実験的自己免疫性脳脊髄炎誘導時におけるTh17の分化状態に野生型T細胞とIL-1R2欠損T細胞の間で差は認められなかった。この様に、IL-1R2がTh17分化を制御する分子機構とIL-1R2によるTh17分化制御の生理的意義は疑問点として残されたものの、IL-1R2が従来考えられていたデコイ受容体以外の機能をもっている事を示した事は非常に興味深い発見と言える。

以上、本研究は免疫応答に於けるIL-1R2の役割を明らかにしたもので、免疫学の発展に大きく寄与するものである。なお、本論文は中嶋明子、須藤カツ子、劉陽、溝呂木暁彦、五十嵐哲朗、宝来玲子、角田茂、渡邊俊樹、岩倉洋一郎との共同であるが、IL-1R2欠損マウス作製以外の部分については、論文提出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される。したがって、審査員一同、博士（生命科学）の学位を授与できると認めた。

以上1908字