



Title	Interleukin-17 Promotes Autoimmunity by Triggering a Positive-Feedback Loop via Interleukin-6 Induction
Author(s)	小椋, 英樹
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49859
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文について をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	小 椋 英 樹
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 2 8 0 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 21 年 3 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科予防環境医学専攻
学 位 論 文 名	Interleukin-17 Promotes Autoimmunity by Triggering a Positive-Feedback Loop via Interleukin-6 Induction (インターロイキン 17 はインターロイキン 6 の正のフィードバック・ループを介して自己免疫を促進する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 平野 俊夫 (副査) 教 授 宮坂 昌之 教 授 竹田 潔

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

インターロイキン (IL-)17 は近年、自己免疫疾患の発症に重要であるとされるヘルパー T 細胞サブセット、Th17 より産生されるサイトカインとして注目されている。一方、IL-6 は Th17 の分化誘導に必須のサイトカインとして知られているが、繊維芽細胞においては IL-17 刺激により IL-6 が産生されることも報告されている。以上を踏まえ、IL-17 がどのような下流因子を介して自己免疫を誘導しているかを調べた。

〔 方法ならびに成績 〕

F759 マウスは当研究室において作出された、IL-6 family 共通の受容体 subunit である gp130 に点変異を導入した遺伝子のノック・インマウスであり、STAT3 の活性化が過剰に起こる。F759 マウスは生後一年以内に自己免疫性関節炎を自然発症し、これまでに、その発症において CD4T 細胞が重要であることが見出されていた。今回、T 細胞の産生する IL-17 が重要であるかを調べるため、IL-17KO/F759 マウスの関節炎の発症経過を観察したところ、コントロールと比較して顕著にその発症が抑制されていた。更に、hydrodynamics 法によって IL-17 の過剰発現を試みたところ、F759 マウスにおいて有意に関節炎発症が早期化・重症化することが分かった。この過剰発現系において、種々のサイトカインの血中濃度の変化を調べた中で、特に IL-6 の濃度が顕著に上昇していた。また興味深いことに、WT (野生型) マウスとの比較から、F759 マウスでその上昇が顕著であることが分かった。F759 関節炎において、IL-17 の下流因子として IL-6 が重要であるかどうかを調べるため、IL-6KO/F759 マウスに IL-17 の過剰発現を行ったところ、関節炎発症の早期化・重症化が顕著に抑制されていた。更に、IL-17 と同様に IL-6 の過剰発現を試みたところ、やはり F759 関節炎の早期化・重症化が認められた。この系で重要なことに、IL-17KO/F759 マウスにおいても F759 マウスと同様の結果を得たことから、F759 関節炎において、IL-6 が IL-17 の下流因子として重要であることが示された。続いて、IL-17 に誘導される IL-6 が F759 マウスにおいて顕著であった機構を解析するため、in vitro において IL-17 シグナルと IL-6 シグナルの関係について調べた。マウス胎児由来繊維芽細胞 (MEF) において、IL-17 と IL-6 で共刺激すると、IL-17 単独刺激よりも IL-6 の産生が増強されること

を見出した。また、この相乗効果は、他の NF- κ B により発現誘導される遺伝子についても認められた。IKK γ KO、IkB- α KO マウス由来の MEF および WT MEF における STAT3 のノック・ダウンにより、IL-17 刺激による IL-6 の産生が NF- κ B と IkB- α に依存すること、並びに IL-6 刺激による相乗効果は STAT3 に依存することが証明された。この IL-17 の下流で形成される IL-6 の正のフィードバック・ループの F759 関節炎への寄与を調べるため、非造血系特異的に STAT3 をノックアウトした Col1 α -Cre/STAT3^{flox/flox}/F759 マウスを作製した。結果、このマウスにおいては、関節炎発症が顕著に抑制されることが分かった。

この IL-6 の正のフィードバック・ループが広く自己免疫に関与しているかどうかを調べるため、多発性硬化症のマウスモデルである EAE において、IL-17 産生性病原性 T 細胞移入実験を行った。EAE を誘導した WT マウス由来の病原性 T 細胞を WT、IL-6KO、Col1 α -Cre/STAT3^{flox/flox} マウスそれぞれに移入したところ、WT と比較して IL-6KO、Col1 α -Cre/STAT3^{flox/flox} マウスそれぞれにおいて EAE 発症が有意に抑制された。

〔 総 括 〕

自己免疫において、IL-17 の下流で IL-6 の正のフィードバック・ループがその発症に重要な役割を果たすことが分かった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

IL-17 は近年、自己免疫疾患の発症に重要であると考えられているものの、どのように疾患を誘導しているのか、その詳細な機構は明らかでない。申請者は今回の論文で、F759 マウスの自己免疫性関節炎において IL-17 がその発症に重要であること、また強発現系を用い、IL-17 の下流で IL-6 が関節炎発症に重要であることを見出した。更に、線維芽細胞において IL-17 と IL-6/STAT3 が相乗的に IL-6 の産生を促すこと、また非造血系細胞において STAT3 をコンディショナル・ノックアウトすると関節炎が顕著に抑制されることを示した。これらの結果により、IL-17 の下流で IL-6 が産生され、それが正のフィードバック・ループを形成することが F759 関節炎発症に重要であると結論された。更にその機構モデルは、他の自己免疫である多発性硬化症モデル、EAE においても適合することが分かった。これらの研究成果は自己免疫疾患の治療・予防を考える上で大変意義深く、学位の授与に値するものと考えられる。