



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	<a href="https://hdl.handle.net/11094/49859">https://hdl.handle.net/11094/49859</a>
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=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>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 棟 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に、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に、IL-17KO/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。統いて、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- $\kappa$ 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 $\kappa$ KO、I $\kappa$ B- $\zeta$ KOマウス由來の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- $\kappa$ BとI $\kappa$ B- $\zeta$ 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に、非造血系特異的にSTAT3をノックアウトしたCol1 $\alpha$ -Cre/STAT3 $^{fl/fl}$ /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に、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マウス由來の病原性T細胞をWT、IL-6KO、Col1 $\alpha$ -Cre/STAT3 $^{fl/fl}$ マウスそれぞれに移入したところ、WTと比較してIL-6KO、Col1 $\alpha$ -Cre/STAT3 $^{fl/fl}$ 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。