氏　　名　廣田圭司（ひろた けいじ）
学位(専攻分野)　博　士（医　学）
学位記番号　医　博　第 3056 号
学位授与の日付　平成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件　学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻　医学研究科病理系専攻
学位論文題目　T cell self-reactivity forms cytokine milieu for spontaneous development of IL-17^{+} helper T cells that cause autoimmune arthritis.
（自己反応性 T 細胞は自己免疫性関節炎を惹起するインターロイキン17産生ヘルパー T 細胞の分化に関わるサイトカイン環境を形成する）
論文調査委員　（主　査）教授 三森経世　教授 湊　長博　教授 生田宏一

論　文　内　容　の　要　旨

SKG マウスは，臨床的・免疫学的にヒト関節リウマチに酷似した T 細胞依存性自己免疫性関節炎を自然発症する。この関節炎の第一義的原因は，ZAP-70 遺伝子の 1 塩基突然変異であり，その結果胸腺での T 細胞選択に異常をきたし，関節炎惹起能をもつ自己反応性 T 細胞が産生される。本研究では，SKG マウスの自己免疫性関節炎の発症に，インターロイキン（IL-）17が必須であり，SKG マウス胸腺で産生された自己反応性 T 細胞は末梢で関節炎惹起能をもつ IL-17 産生 CD4 ヘルパー T 細胞（Th17 細胞）に自然分化することを示した。この Th17 細胞分化の機構として，自己反応性 T 細胞の刺激により活性化された抗原提示細胞が産生する IL-6 と活性化した T 細胞自体が産生する IL-6 が協調的に働き，SKG マウスのナイーブ T 細胞を関節炎惹起性 Th17 細胞に分化させるとの結果を得た。さらに，IL-6 欠損環境では，この Th17 細胞分化が完全に抑制され，関節炎の発症頻度・重症度も Th17 細胞の分化程度と相関がみられた。すなわち，IL-6 欠損 RAG 欠損マウスへの SKG マウス CD4T 細胞の養子移入，または IL-17 欠損 CD4T 細胞の養子移入では完全に関節炎発症が抑制された。また Specific Pathogen Free（SPF）環境下で SKG マウスを飼育すると，Th17 細胞が自然分化するにもかかわらず SKG マウスは関節炎を発症しないが，Th17 細胞に抑制的に働くインターフェロンガンマ（IFN-γ）を欠損した SKG マウスでは，SPF 環境下で関節炎の発症が見られた。以上の結果から，SKG マウスでは，自己反応性 T 細胞が，抗原提示細胞との相互作用による IL-6 の産生を介して Th17 細胞分化を促進するサイトカイン環境を形成し，さらに IFN-γ の欠損などのサイトカイン環境の変化，T 細胞の恒常性増殖（homeostatic proliferation）の促進，または微生物成分による自然免疫の活性化によって，Th17 細胞の活性化・増殖が促進され，自己免疫性関節炎の発症に至ると考えられた。また，自己免疫性 Th17 細胞の分化・活性化を制御し，関節リウマチの予防・治療が可能と考えられた。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

関節リウマチは病因不明の慢性炎症性疾患であり，多発性関節炎を特徴とする。本論文では，臨床的・免疫学的に関節リウマチに酷似した T 細胞依存性自己免疫性関節炎を自然発症する SKG マウスを用いて，自己免疫性関節炎におけるインターロイキン（IL-）17産生ヘルパー T（Th17）細胞の役割を解析した。SKG マウスの自己免疫性関節炎の発症には，Th17 細胞が必須であった。この Th17 細胞分化の機構として，自己反応性 T 細胞と抗原提示細胞が産生する IL-6 が協調的に働き，ナイーブ T 細胞を関節炎惹起性 Th17 細胞に分化させた。さらに，IL-6 欠損環境では，この Th17 細胞分化が抑制され，完全に関節炎発症が抑制された。また Specific Pathogen Free（SPF）環境下で SKG マウスを飼育すると，Th17 細胞が自然分化するにもかかわらず SKG マウスは関節炎を発症しないが，Th17 細胞に抑制的に働くインターフェロンガンマ（IFN-γ）を欠損した SKG マウスでは，SPF 環境下で関節炎の発症が見られた。以上の結果から，SKG マウスでは，自己反応性 T 細胞が，抗原提示細胞との相互作用によって Th17 細胞分化を促進するサイトカイン環境を形成し，さらに IFN-γ の欠損，T 細胞の恒常性増殖（homeostatic proliferation）の促進，または微生物成分による自然免疫の活性化によ

って，Th17 細胞の活性化・増殖が促進され，自己免疫性関節炎の発症に至ると考えられた。

以上の研究は，自己免疫性関節炎発症における Th17 細胞の役割解明に貢献し，関節リウマチの病因・病態解明に寄与するところが多い。したがって，本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお，本学位申請者は，平成19年１月16日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け，合格と認められたものである。