京都大学	博士（　医　学　）	氏　名	片山　昌紀
論文題目	Neutrophils are essential as a source of IL-17 in the effector phase of arthritis （好中球は関節炎の effector phase において IL-17 の産生源として重要である）		

（論文内容の要旨）

背景および目的：関節リウマチ（RA）は骨軟骨破壊を特徴とする炎症性疾患であり、その病因は不明である。一方、炎症性サイトカインが RA の病態に重要であると考えられている。そのひとつである IL-17 は、これまで様々な関節炎マウスモデルにおいて、その重要性が示されてきた。しかしながらそれらは主に自己抗体産生が誘導される initiation phase における IL-17 の作用を観察しているのかもしれなかった。実際に関節炎が惹起される、いわゆる effector phase に IL-17 が関与しているかどうかは明らかでなかった。K/BxN 関節炎モデルマウスは、KRN TCR transgenic マウスと NOD マウスを交配して作成され、解糖系の酵素である glucose-6-phosphate isomerase（GPI）に対する自己抗体（抗 GPI 抗体）が関節炎惹起性をもつことが知られている。抗 GPI 抗体を recipient マウスに腹腔内注射すると惹起されるのが K/BxN 血清惹起関節炎であり、このモデルでは T、B 細胞がなくても関節炎が惹起されるため、effector phase のみを解析することができる。本研究では K/BxN 血清惹起関節炎を用いて、IL-17 の関節炎 effector phase における重要性を検証した。

方法および結果：K/BxN 血清惹起関節炎を IL-17 ノックアウト（KO）マウスに誘導し、その関節腫脹や、組織像を検討したところ、Wild type (WT) マウスと比較して関節炎が著明に抑制されていた。T 細胞が欠損している SCID マウスに同様に K/BxN 血清惹起関節炎を誘導したところ、WT マウスと比較して関節炎は同等であり、さらに血清中の IL-17 値も差がなかったことから、T 細胞由来ではない IL-17 が K/BxN 血清惹起関節炎に重要であると考えられた。K/BxN 血清惹起関節炎に不可欠で、さらに今まで IL-17 の産生源として報告されている好中球に注目し、WT 好中球移入により IL-17KO の K/BxN 血清惹起関節炎が悪化するかどうかの確認を行った。すなわち IL-17WT 好中球を K/BxN 血清と同時に IL-17KO マウスに投与（day0 および day2）したところ、IL-17KO 好中球を投与した場合と比較して、IL-17KO マウスの関節炎が増悪した。一方、CD4+T 細胞を用いた同様の実験系では、関節炎の増悪は見られなかった。また K/BxN 血清惹起関節炎の病因である免疫複合体によって、好中球から IL-17 が分泌されるのか確認するために、in vitro で免疫複合体を用いて好中球を刺激したところ、IL-17 の分泌が確認された。

結論：IL-17 は関節炎の effector phase においても proinflammatory に作用し、その産生源としては T 細胞ではなく免疫複合体によって刺激される好中球が重要であることが示された。

（論文審査の結果の要旨）

関節リウマチ（RA）は、骨軟骨破壊を伴う滑膜炎を特徴とする慢性炎症性疾患である。その病因は未解明な部分が多いが、その病態形成には炎症性サイトカインが大きな役割を果たしていることがわかってきている。本論文では、臨床的・免疫学的に RA のモデルとなる K/BxN マウスの血清（抗 GPI 抗体）誘導関節炎を用いて、炎症性サイトカインのひとつである IL-17 の関節炎への影響を検証した。IL-17 欠損 K/BxN マウスでは関節炎が抑制されたが、リンパ球が欠損した SCID マウスでは関節炎は抑制されなかった。以上から、リンパ球（Th17）由来ではない IL-17 がこの関節炎に重要であることが予想された。IL-17 欠損マウスに正常マウス由来の好中球を移入すると関節炎は増悪したが、IL-17 欠損マウスに正常マウス由来の CD4＋T 細胞を移入しても関節炎は増悪しなかった。また、マウスの好中球を免疫複合体（IC）で刺激すると IL-17 が分泌されること、その分泌は IC 濃度に依存すること、Fc 受容体欠損マウス由来の好中球では IL-17 分泌が抑制されることを示した。以上から、K/BxN マウス血清中の自己抗体が免疫複合体を形成し、Fc 受容体を介して好中球を刺激して分泌された IL-17 が関節炎発現に重要であることが示唆された。

以上の研究は IL-17 の自己抗体誘導性関節炎における役割解明に貢献し、RA の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、本学位授与申請者は、平成 25 年 5 月 28 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降