京都大学	博士（医学）	氏　名	伊藤　能永
論文題目	γδ T Cells Are Predominant Source of IL-17 in the Affected Joints of Collagen-Induced Arthritis, but Not in Rheumatoid Arthritis (コラーゲン誘発性関節炎局所での主要なIL-17分泌細胞はγδT細胞である)		

（論文内容の要旨）

コラーゲン誘発性関節炎(CIA)は、II 型コラーゲンの免疫によって起こる、マウスにおける関節リウマチの疾患モデルである。interleukin-17 (IL-17)は CIA において関節炎悪化に重要な役割を有する炎症性サイトカインであり、IL-17 産生細胞として、これまでCD4+ T(Th17)細胞、γδT 細胞が報告されている。しかし、CIA の特に罹患関節局所において、主にいずれの細胞から IL-17 が分泌されるかは明らかでない。IL-17 の主要な分泌細胞を同定することは、関節リウマチの治療戦略を考えるうえで重要と考えられる。

そこで実際に CIA の罹患関節局所から細胞を分離し、細胞内サイトカイン染色を行って IL-17 分泌細胞を同定した。その結果、罹患関節においてはγδT 細胞が主要な IL-17 分泌細胞であり、Th17 細胞数の約５倍を占めることが明らかとなった。またその細胞数は関節炎の活動性に一致して増減し、関節炎の極期で最大値となった。この IL-17 分泌γδT 細胞は *in vitro* において、元々の免疫物質である II 型コラーゲンではなく、IL-23 によって維持された。また、*in vivo* における増殖にも II 型コラーゲンは関与せず、不完全フロイントアジュバントのみによって抗原非特異的に誘導された。さらにこの IL-17 分泌γδT 細胞は IL-17 の分泌に T 細胞受容体からのシグナルを必要とせず、炎症性サイトカインである IL-1β+IL-23 といった抗原非特異的な炎症刺激で十分であることが *in vitro* で示された。また、L-17 分泌γδ T 細胞の養子移入を行うと、関節炎は惹起することができなかったが、CIA を誘導したマウスにおいては関節炎を悪化させた。これらの結果から、IL-17 分泌γδ T 細胞は、CIA において II 型コラーゲンによって誘発された関節炎の炎症を増幅することによって関節炎の悪化と維持に寄与していると考えられた。

次に他の関節炎モデルである SKG マウス、また関節リウマチ(RA)患者の関節液、滑膜検体においても IL-17 分泌γδT 細胞を検索した。しかし、そのいずれにおいても IL-17 分泌γδ T 細胞はほとんど認めず、CIA と SKG 関節炎、RA 間で、IL-17 分泌γδ T 細胞に関しては病態への関与が異なることが示唆された。

（論文審査の結果の要旨）

関節リウマチ(RA)のモデルとされるマウスの II 型コラーゲン誘発性関節炎(CIA)において、IL-17 は関節炎悪化に重要な役割を有する。本学位授与申請者らは、CIA の罹患関節から細胞を分離し、IL-17 分泌細胞を同定したところ、γδT 細胞が主要な IL-17 分泌細胞であることを明らかにした。またその細胞数は関節炎の活動性に一致して増減した。この IL-17 分泌γδT 細胞は II 型コラーゲンには反応せず、抗原非特異的な刺激で増殖した。さらにこの細胞は IL-17 の分泌に T 細胞受容体からのシグナルを必要とせず、炎症性サイトカイン刺激で十分であることが示された。また、この細胞の養子移入を行うと、CIA を誘導したマウスにおいて関節炎を悪化させた。これらの結果から、IL-17 分泌γδT 細胞は、CIA において II 型コラーゲンによって誘発された関節炎の炎症を増幅することによって関節炎の悪化と維持に寄与していると考えられた。

次にSKGマウス、またRA患者の滑膜検体においてもIL-17分泌γδT細胞を検索した。しかし、どちらにもIL-17分泌γδT細胞はほとんど認められず、CIAとSKG関節炎、RA間で、IL-17分泌γδT細胞に関しては病態への関与が異なることが示唆された。

以上の研究はCIAにおける病態形成の解明に貢献し、関節リウマチの新規治療標的を考えるうえで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２１年８月４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