

氏 名	ひろ た けい じ 廣 田 圭 司
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是、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。