

京都大学	博士（医学）	氏 名	橋本 求
論文題目	Complement drives Th17 cell differentiation and triggers autoimmune arthritis (補体活性化は Th17 細胞分化を誘導し、自己免疫性関節炎を惹起する)		
(論文内容の要旨)			
関節リウマチなどの炎症性自己免疫疾患では、近年、IL-17 を産生するヘルパーT 細胞（Th17 細胞）の重要性が報告されてきた。しかし、生体内で、自己反応性 Th17 細胞がどのような環境因子によって分化、誘導され、自己免疫疾患を媒介するかについては、不明である。 本研究は、血清中の補体の活性化が、Th17 細胞依存性の自己免疫性関節炎を発症に重要であることを、動物モデルを用いて明らかにした。SKG マウスは、Th17 細胞依存性の自己免疫性関節炎を自然発症する動物モデルである。SKG マウスを微生物学的に清潔な環境下（例えば SPF 環境下）におくと、関節炎を発症しない。しかし、SPF 環境下でも、mannan やβ-glucan などの血清補体を活性化する物質を投与することで、SKG マウスの慢性自己免疫性関節炎が惹起された。これは、血清補体の 3 つの活性化経路（レクチン経路、古典的経路、代替経路）に共通な主要活性化産物である C5a による効果であった。C5a は、組織マクロファージを刺激して、Toll 様受容体刺激や、サイトカイン GM-CSF と相乗的に働き、IL-6 などの炎症性サイトカインを産生させることで、Th17 細胞分化を誘導した。活性化 T 細胞から産生される GM-CSF は、in vitro で、C5a 刺激マクロファージからの IL-6 産生を亢進させた。C5a 受容体(C5aR)を欠損した SKG マウスでは、mannan やβ-glucan による Th17 細胞分化・増殖が抑制され、その結果、関節炎は抑制された。また、mannan などによる外因性刺激がなくても、SKG マウスの CD4 陽性 T 細胞を、T 細胞を欠く RAG2 欠損マウスに養子移入し、T 細胞の恒常的増殖を誘導すると自発的な Th17 細胞への分化がみられ、自己免疫性関節炎が惹起された。この系でも内因性の補体の活性化がみられ、C5aR を欠損した RAG2 欠損マウスでは、関節炎の発症が抑制された。さらに、生体からマクロファージを除去しても、SKG マウスの関節炎は抑制された。以上の結果から、内因性・外因性の刺激による補体の活性化は、その主要な活性化産物である C5a を介して Th17 細胞の分化・増殖を誘導し、ある種の自己免疫性疾患を惹起しうることが示された。また、C5aR のブロックは、Th17 細胞依存性の炎症性疾患や自己免疫性疾患の治療に有用と考えられた。			

(論文審査の結果の要旨) 関節リウマチ（RA）などの自己免疫疾患では、近年、IL-17 を産生するヘルパーT 細胞（Th17 細胞）の重要性が報告されてきた。しかし、生体内で、自己反応性 Th17 細胞がどのような環境因子によって分化、誘導され、自己免疫疾患を媒介するかについては、不明である。 本研究は、血清中の補体の活性化が、Th17 細胞依存性自己免疫性関節炎の発症に重要であることを、動物モデルを用いて明らかにした。SKG マウスは、ZAP70 の点突然変異によって、Th17 細胞依存性に RA 様の関節炎を自然発症する動物モデルである。SKG マウスを微生物学的に清潔な環境下（例えば SPF 環境下）におくと、関節炎を発症しない。しかし、SPF 環境下でも、mannan や β-glucan などの血清補体を活性化する物質を投与することで、SKG マウスの慢性関節炎が惹起される。これは、血清補体の 3 つの活性化経路（レクチン経路、古典的経路、代替経路）に共通の主要活性化産物である C5a による効果であることをつきとめた。C5a は、組織マクロファージを刺激して、Toll 様受容体を介する刺激および、活性化 T 細胞などから産生される GM-CSF と相乗的に働き、IL-6 などの炎症性サイトカインを産生させることで、Th17 細胞分化を誘導した。C5a 受容体を欠損した SKG マウスでは、mannan や β-glucan による Th17 細胞分化・増殖が抑制され、その結果、関節炎は抑制された。以上の結果から、補体の活性化は、その主要な活性化産物である C5a を介して Th17 細胞の分化・増殖を誘導し、自己免疫性関節炎を惹起しうることが示された。 以上の研究は、関節リウマチの病態の解明に貢献し、関節リウマチの新規治療法の開発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 2 2 年 8 月 1 0 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。
