

学位論文（要約）

自己免疫性関節炎モデルマウスにおける IL-17産生性 $\gamma\delta$ T細胞の役割

The role of IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells
in the development of a mouse rheumatoid arthritis model

平成23年12月博士（理学）申請

東京大学大学院理学系研究科

生物化学専攻

秋津 葵

Abstract

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

Abstract

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

目次

序論	8
図	12
材料と方法	16
結果	22
考察	35
図	45
表	70
参考文献	71
謝辞	78

略語

STAT3 . . . signal transducer and activator of transcription 3

ROR γ t . . . retinoic acid receptor-related orphan receptor- γ t; *Rorc*

ROR α . . . retinoic acid receptor-related orphan receptor- α ; *Rora*

BATF . . . basic leucine zipper transcription factor; *Batf*

I κ B ζ . . . nuclear factor of κ light polypeptide gene enhancer in B cells inhibitor- ζ ;

Nfkbiz

AHR . . . aryl-hydrocarbon receptor

CCR6 . . . chemokine (C-C motif) receptor 6

Il1rn^{-/-}マウス . . . interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra)欠損マウス

*Il1 α ^{-/-} β ^{-/-}*マウス . . . interleukin 1- α / interleukin 1- β 二重欠損マウス

Il1r1^{-/-}マウス . . . interleukin 1 receptor type I欠損マウス

Cd4^{-/-}マウス . . . cluster of differentiation 4欠損マウス

Tcrd^{-/-}マウス . . . $\gamma\delta$ T cell receptor δ chain欠損マウス

Il17a^{-/-}マウス . . . interleukin 17 (IL-17A)欠損マウス

CIA . . . コラーゲン誘導関節炎

EAE . . . 実験的自己免疫性脳脊髄炎

斜体は遺伝子シンボルを示している。

序論

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

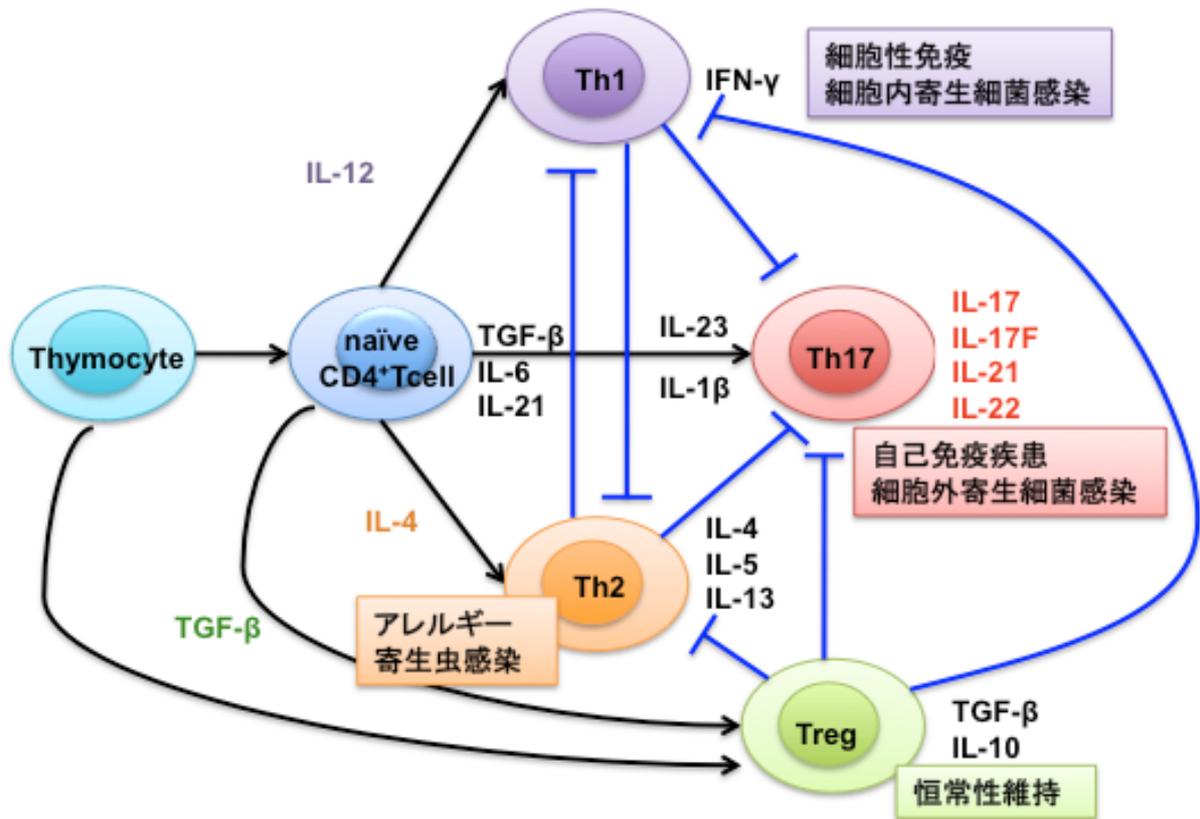


図1 Th サブセット

IL-17 を産生する T 細胞は、従来知られていた IFN- γ 産生性 Th1 細胞や、IL-4 産生性 Th2 細胞とは異なる新たな CD4⁺T 細胞サブセットである。Th17 細胞は特徴的に IL-17、IL-17F、IL-21 や IL-22 を産生し、TGF- β と IL-6 や IL-21 によってナイーブ CD4⁺T 細胞から分化誘導され、IL-1 β や IL-23 がその増殖や生存に重要な役割を果たしている。

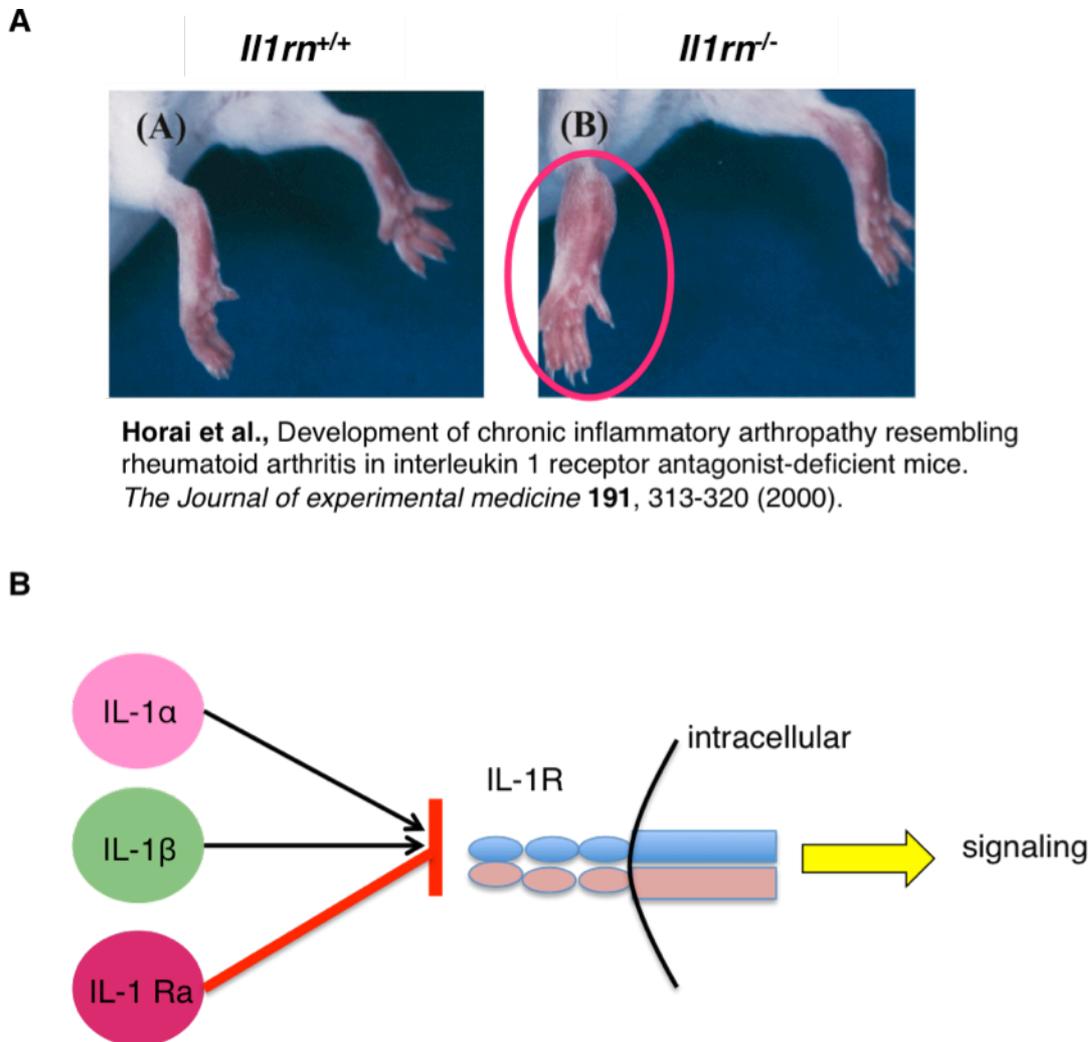


図2 *Il1rn^{-/-}*マウスはリウマチ様関節炎を自然発症する

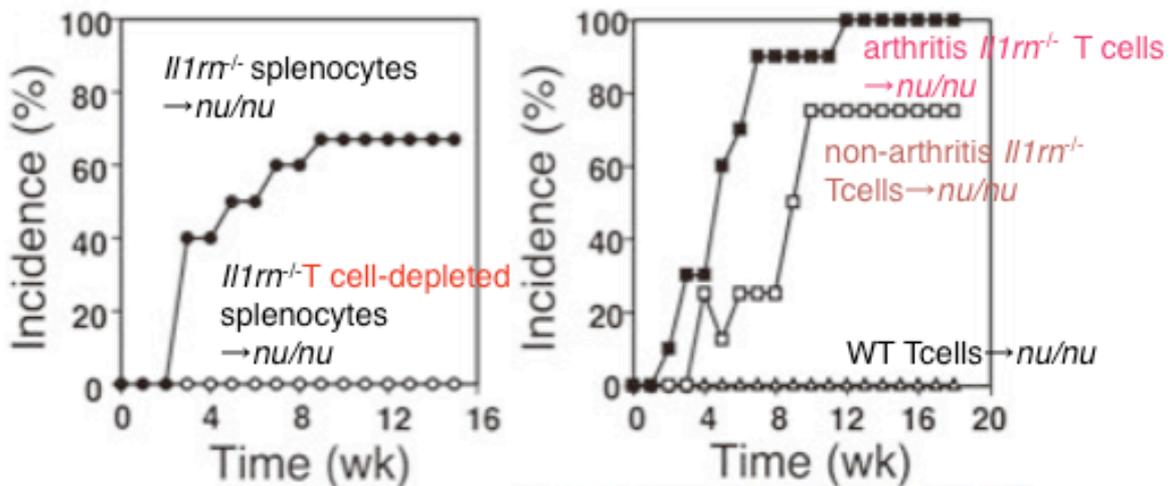
- A. 16週齢のBALB/cA 背景の*Il1rn^{+/+}*マウス（左）と*Il1rn^{-/-}*マウス（右）の足関節。
*Il1rn^{-/-}*マウスでは関節の腫れと発赤が観察される。
- B. IL-1Raは、炎症性サイトカインであるIL-1の内在性抑制因子で、IL-1 α やIL-1 β と競合的にIL-1Rと結合することでIL-1シグナルを負に制御している。

A

Incidence of arthritis in IL-1Ra^{-/-} scid/scid mice

Genotype of scid loci	Incidence (%)
scid/scid	0/6 (0%) ^A
scid/+	9/11 (82%)
+/+	7/8 (88%)

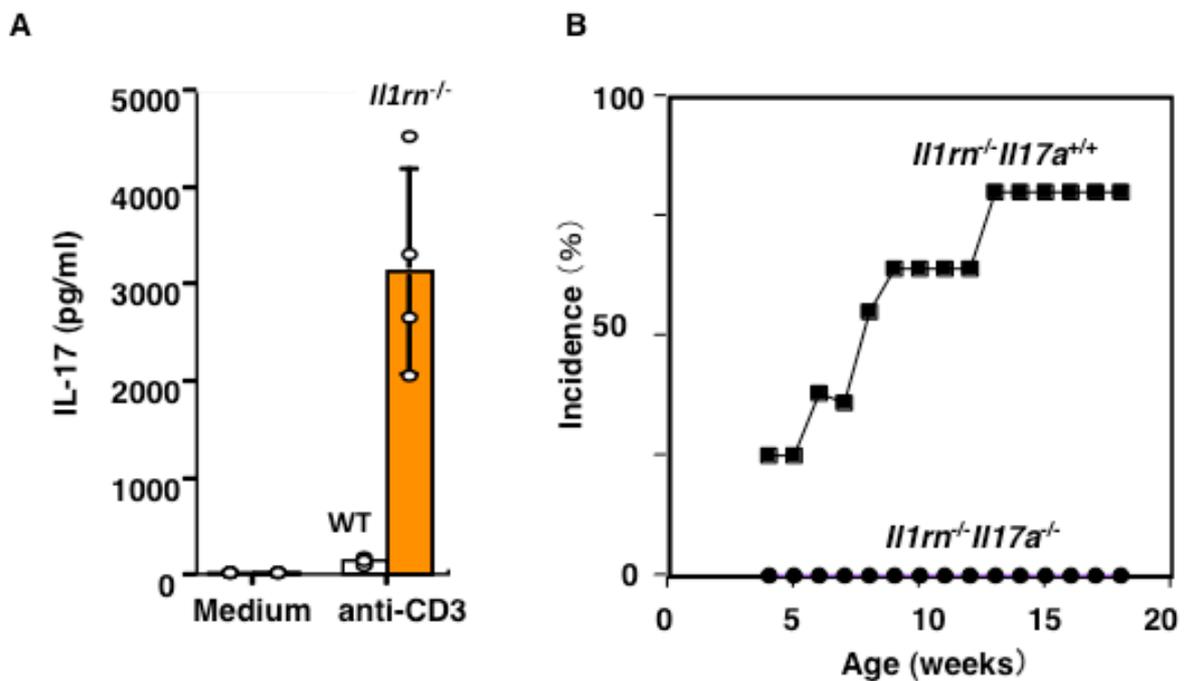
B



Horai et al., TNF-α is crucial for the development of autoimmune arthritis in IL-1 receptor antagonist-deficient mice. *The Journal of clinical investigation* 114, 1603-1611 (2004)

図3. *Il1rn^{-/-}*マウスの関節炎発症にはT細胞が重要な役割を果たしている

- A. 20週齢での関節炎の発症率。T細胞欠損*Il1rn^{-/-}-scid/scid*マウスでは関節炎の発症が完全に抑制される。^AP<0.01 (カイ二乗テスト)。
- B. *Nu/nu*マウスへの脾臓細胞、およびT細胞の移植。*Il1rn^{-/-}*マウス由来脾臓細胞の*nu/nu*マウスへの移植は関節炎を誘導する。一方、T細胞を除去した脾臓細胞は関節炎を誘導しない(左)。関節炎発症、または未発症の*Il1rn^{-/-}*マウス由来T細胞の*nu/nu*マウスへの移植は関節炎を誘導する。一方、野生型マウス由来のT細胞は関節炎を誘導しない(右)。



Nakae et al., IL-17 production from activated T cells is required for the spontaneous development of destructive arthritis in mice deficient in IL-1 receptor antagonist. *Proc Natl Acad Sci U S A* **100**, 5986-5990 (2003).

図4 IL-17は*Il1rn*^{-/-}マウスの関節炎発症に重要である

- A. 野生型、または*Il1rn*^{-/-}マウスのリンパ節を1 μg/mlの抗CD3抗体で刺激し、培養したときの上清中のIL-17産生。
- B. *Il1rn*^{-/-}マウスにおいてIL-17を欠損させた際の関節炎の発症率。*Il1rn*^{-/-}*Il17a*^{-/-}マウスでは関節炎の発症が抑制される。
- C. IL-17はIL-1の下流に位置し、IL-1RaはIL-1による過剰なIL-17産生を抑制している。

材料と方法

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

結果

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

考察

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

図5

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

図6

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

図 7

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

図 8

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

図 9

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

図 10 本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

図 11

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

図 12

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

図 13

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

図 14

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

図 15

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

図 16

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

図 17

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

図 18

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

図 19

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

図 20

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

図 21

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

図 22

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

図 23

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

図 24

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

図 25

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

図 26

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

図 27

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

図 28

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

図 29

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

表 1. RT-PCR Primers

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

参考文献

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

本章については、5年以内に雑誌等で刊行予定のため、非公開。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、ご指導、ご鞭撻を賜りました指導教官の東京大学医科学研究所システム疾患モデル研究センター分子病態研究分野 岩倉洋一郎博士に深く感謝申し上げます。

実験を行うにあたり、ご指導、ご助言を賜りました現・Department of Immunobiology, Yale University School of Medicine の石亀晴道博士、現・千葉大学真菌医学研究センター感染免疫分野の西城忍博士、現・信州大学ヒト環境科学研究支援センター動物実験部門の角田茂博士に厚く御礼申し上げます。

Tcrd^{-/-}マウス、および抗 $\gamma\delta$ TCR 抗体産生ハイブリドーマを提供して下さいました九州大学生体防御医学研究所附属感染防御研究センター感染制御学の吉開泰信博士、*Cd4*^{-/-}マウスを供与していただきました理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター免疫細胞移植戦略研究ユニットの藤井眞一郎博士に感謝致します。

実験を行うにあたり、ご協力、ご助言を頂きました Chung Soohyon 博士、池田聡史氏、清水謙次氏に心から感謝致します。

有意義な議論、特に数多くのマウスの世話にご協力頂きましたチームメンバーの日下智聖博士、村山正承氏をはじめ、東京大学医科学研究所システム疾患モデル研究センター分子病態研究分野の皆様にご感謝申し上げます。

実験動物施設の運用にご尽力頂いた方々に感謝致します。

本研究の過程で犠牲となった数多くのマウス達へ哀悼の意を捧げます。

精神的援助、経済的援助をしていただいた母に感謝致します。