



TOKYO UNIVERSITY OF SCIENCE

6-3-1 NIJUKU, KATSUSHIKA-KU, TOKYO 125-8585, JAPAN
Phone: +81-3-5876-1717

2015年6月23日

報道関係各位

新たな関節炎発症メカニズムの発見 難病治療法に期待

～IL-17産生性 $\gamma\delta$ T細胞とCD4⁺T細胞が協同して関節リウマチ様の関節炎を引き起こす～

東京理科大学

東京理科大学 生命医科学研究所 岩倉洋一郎 教授、秋津葵 ポストドクトラル研究員と東京大学 医科学研究所システム 疾患モデル研究センター、琉球大学 熱帯生物圏研究センター、九州大学 生体防御医学研究所 感染防御研究センター等の研究グループ（別途記述）は関節炎が引き起こされる新たなメカニズムを明らかにしました。

これまで関節リウマチの原因は不明とされ、原因を取り除く根治療法は期待できませんでしたが、今回の研究成果により今後、新たな治療法開発に役立つものと考えられます。

なお、本研究成果は オンライン限定の学際的ジャーナル「Nature Communications」に6月25日（木）午後6時に掲載される予定（報道解禁）です。

【研究の要旨】

関節リウマチは原因、及び発症メカニズムが完全には解明されていない難治性の炎症性疾患です。今回、IL-1受容体アンタゴニスト(IL-Ra)欠損マウスという関節リウマチのモデルマウスを用いて、関節炎発症メカニズムを検討したところ、活性化CD4⁺T細胞による炎症部位の決定とケモカインの誘導、およびケモカインによる $\gamma\delta$ T細胞の局所への遊走と $\gamma\delta$ T細胞からの過剰なIL-17産生、という2種類の細胞の協調作用によって関節炎が引き起こされることが明らかとなりました。

【背景】

関節リウマチのような自己免疫疾患は、本来なら病原体や癌などの異物を攻撃するのに重要な役割を果たすT細胞が異常になり、誤って自分の身体を攻撃することによって引き起こされていると考えられています。近年の研究により、関節リウマチ発症にはサイトカインと呼ばれる蛋白質が重要な役割を果たしていることがわかってきました。インターロ

IL-17 (IL-17) はサイトカインの一つで、私達の研究グループではこれまで関節リウマチにおいて、この分子が発症および維持に重要な役割を果たすことを示してきました。本研究では、IL-17、および T 細胞依存的に関節炎を自然発症する関節リウマチモデルマウス (IL-1Ra 欠損マウス) を用いて、IL-17 がどの細胞からどのように作られるのかを調べました。

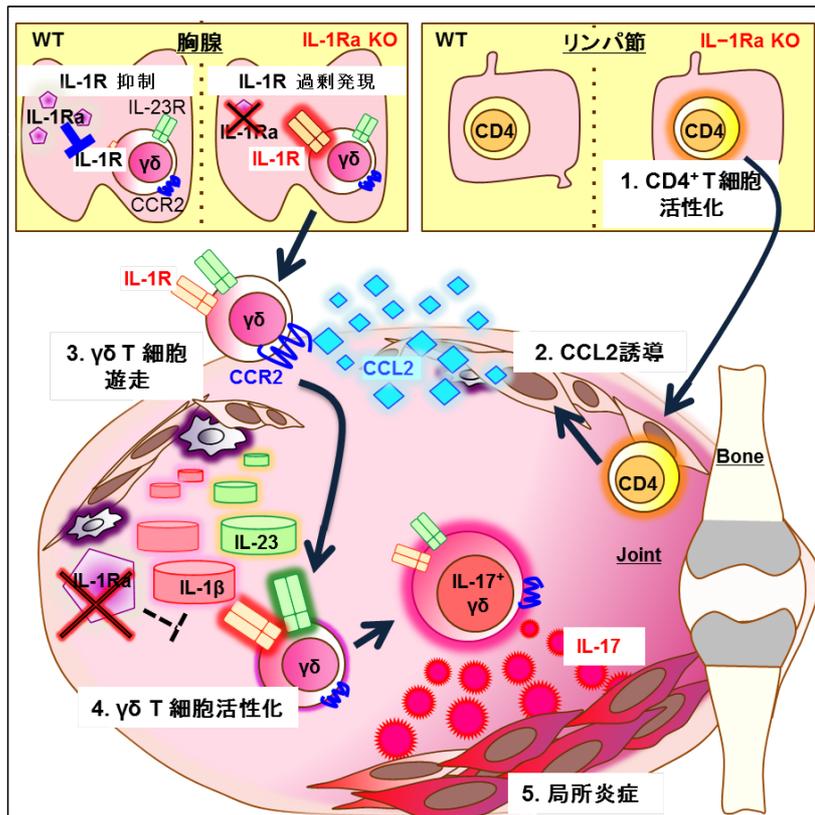
【成果概要】

今回の研究によって、IL-1Ra 欠損マウスの関節炎症局所では、T 細胞のうち自然免疫を担当すると考えられている $\gamma\delta$ T細胞という細胞がIL-17産生のほぼ全てを担っていることを見出しました。この時、 $\gamma\delta$ T細胞はIL-1 β とIL-23を作用させると、IL-17を発現することがわかりました。また、IL-1RaはIL-1Rの細胞表面への発現を制御しており、IL-1Ra欠損マウスの $\gamma\delta$ T細胞ではIL-1Rの発現が顕著に増加しているために、過剰なIL-1シグナルを受け取る事によって $\gamma\delta$ T細胞からのIL-17産生を引き起こしていることが示唆されました。しかし、自己免疫疾患の発症はT細胞表面に発現しているT細胞受容体(TCR)が特定の臓器に発現している自己抗原に反応することにより引き起こされると考えられているにも拘らず、 $\gamma\delta$ T細胞のIL-17産生にはTCR刺激は必要でなかったため、 $\gamma\delta$ T細胞がどのように関節特異的に炎症を起こすのかが次の疑問となりました。この疑問を解決するために、 $\gamma\delta$ T細胞、および獲得免疫において主要な役割を果たすCD4⁺T細胞をIL-1Ra欠損マウスから精製し、T細胞を持たないSCIDマウスへ移植したところ、それぞれ単独では関節炎を発症せず、発症には両者の存在が必要であり、CD4⁺細胞により $\gamma\delta$ T細胞が関節局所に遊走してることがわかりました。そこで、CD4⁺ T細胞をSCIDマウスへ移植したところ、関節局所で細胞の走化性を引き起こすケモカインの一つのCCL2発現が増加することがわかりました。また、IL-17産生性 $\gamma\delta$ T細胞ではCCL2の受容体であるCCR2が高発現していることがわかりました。また、CCL2に対する中和抗体をIL-1Ra欠損マウスに投与したところ、関節炎の発症が有意に抑制され、関節におけるIL-17産生性 $\gamma\delta$ T細胞が顕著に減少しました。これらの結果から、CD4⁺ T細胞による関節局所でのCCL2の発現誘導を介したIL-17産生性 $\gamma\delta$ T細胞の関節へ遊走が、関節炎発症に重要である事が判明しました。この結果、CD4⁺ T細胞が臓器特異性を決定し、リクルートされた $\gamma\delta$ T細胞由来のIL-17が炎症を惹起するという新たな関節炎発症メカニズムが明らかとなりました。

【今後の展望】

IL-17産生性 $\gamma\delta$ T細胞の関与は関節リウマチだけでなく、乾癬や多発性硬化症などの他の疾患でも示唆されていますが、これまでどのようにして $\gamma\delta$ T細胞が炎症局所に辿り着くの

か、よくわかっていませんでした。今回の研究成果は、これらのメカニズムに重要な示唆を与えるものです。また今回、主な IL-17 産生細胞が $\gamma\delta$ T 細胞であり、その遊走に CCL2-CCR2 系が関与しており、IL-17 産生には IL-1 β や IL-23 が重要であることが分かったことから、関節炎等の新たな治療法開発に役立つものと考えられます。



<図> インターロイキン1受容体アンタゴニスト (IL-1Ra) 欠損マウスにおける関節炎発症メカニズム

IL-1Ra 欠損マウスでは、 $CD4^+$ T 細胞が活性化し (1)、関節局所に CCL2 を誘導します(2)。

一方、 $\gamma\delta$ T 細胞は、CCL2 に引き寄せられ関節局所に遊走します(3)。

IL-1Ra 欠損 $\gamma\delta$ T 細胞は IL-1R を過剰に発現しているので、

関節局所で産生されている IL-1 β によって IL-17 を産生する様になり(4)、

関節局所に炎症を起こします(5)。

【共同発表者・共同発表機関】

秋津葵^{1,2} 石亀晴道² 角田茂² 鄭 琇綯^{1,2} 池田聡史² 清水謙次^{1,2} 久保幸子^{1,2}

劉陽² 梅村正幸³ 松崎吾朗³ 吉開泰信⁴ 西城忍² 岩倉洋一郎^{1,2}

¹東京理科大学生命医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター実験動物学研究部門

²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

³琉球大学熱帯生物圏研究センター感染生物学部門

⁴九州大学生体防御医学研究所感染防御研究センター感染制御学分野

～本件に関するお問い合わせ～

東京理科大学 研究戦略・産学連携センター（URA センター）

〒125-8585 東京都葛飾区新宿 6-3-1

Tel : 03-5876-1530 e-mail : ura@admin.tus.ac.jp