

【タイトル】

新たな関節炎発症メカニズムの発見

—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—

【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、自己反応性 CD4⁺T 細胞による関節構成成分の認識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排除するため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。インターロイキン-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。また、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、および獲得免疫に於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行く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、 $\gamma\delta$ T 細胞では V γ 6 鎖を発現する特定のサブセットで 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、関節に於ける 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ことがわかりました。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。

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)より掲載されています。

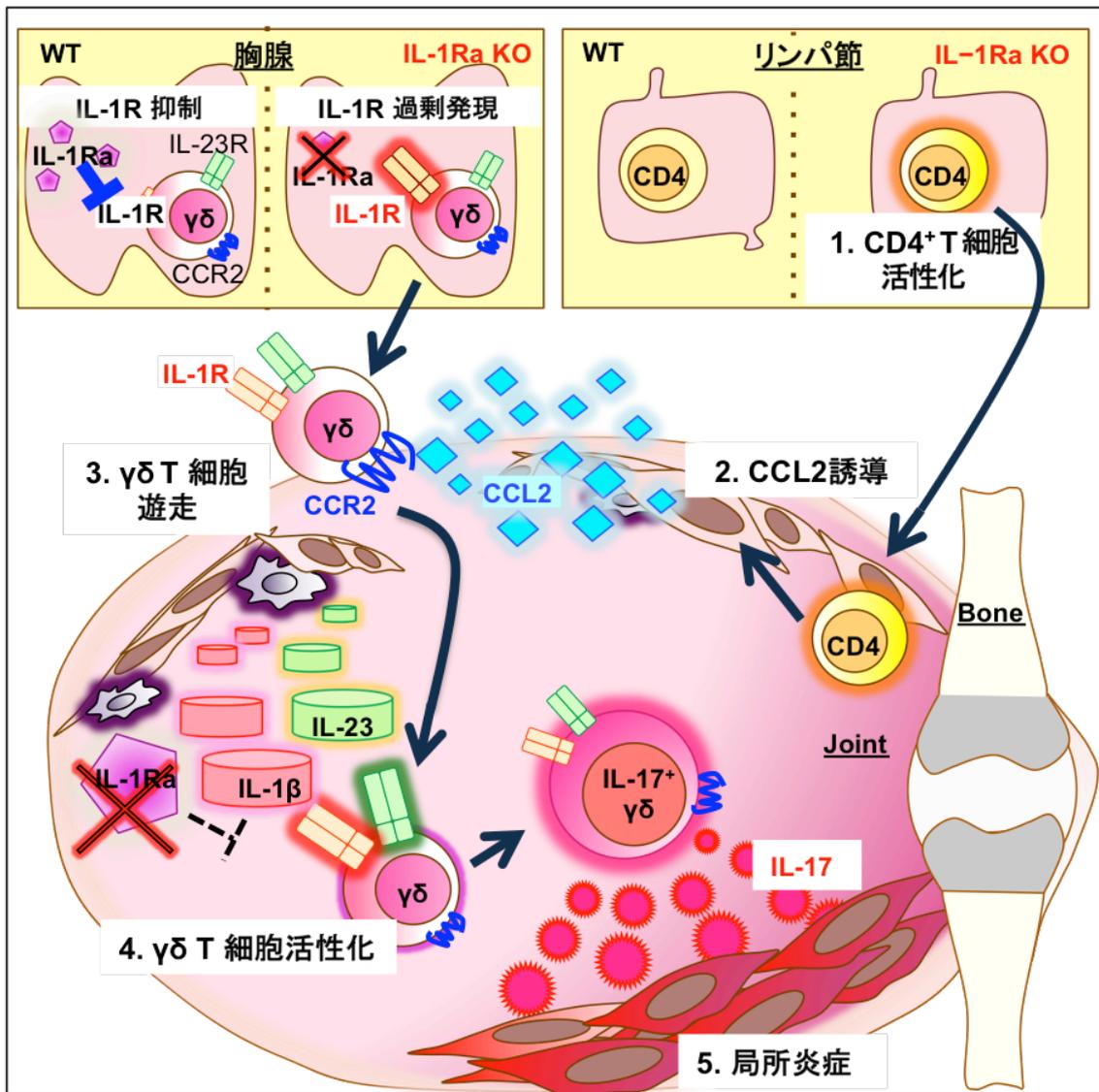


図 インターロイキン1受容体アンタゴニスト (IL-1Ra) 欠損マウスにおける関節炎発症メカニズム

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ため、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)。