

IL-17 と感染防御

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
角木基彦，岩倉洋一郎

IL-17 と Th17

IL-17 (IL-17A) は，CTLA-8 としてマウス活性化 T 細胞 cDNA ライブラリーから同定されたサイトカインである．IL-17 には構造的に類似した 5 つのサイトカイン (IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (IL-25), IL-17F) が存在し，それぞれ IL-17 と 16-50% の相同性を持つ¹．

IL-17 は，IL-17RA と IL-17RC のヘテロ受容体を介してシグナルを伝達する (図 1)．IL-17 の作用としては，IL-6, G-CSF, CXCL1, CXCL8 (ヒトのみ) などのおもに好中球の活性化，遊走に関わるサイトカイン／ケモカイン，および β -Defensin や S100 ファミリーなどの抗菌ペプチドの発現誘導が知られている．IL-17 受容体は線維芽細胞や上皮細胞，血管内皮細胞，滑膜細胞，破骨細胞をはじめ種々の細胞が発現している．

IL-17 は従来知られていた IFN- γ を産生する Th1 および IL-4 を産生する Th2 とは異なるヘルパー T 細胞集団から産生されることが発見され，現在では Th17 と呼ばれている (図 2)．Th17 は TGF- β および IL-6 刺激によりナイーブ T 細胞から分化誘導され，IL-17 の他に IL-17F, IL-21, IL-22, IL-26 (ヒトのみ) を産生する．IL-23 は *in vivo* における Th17 の維持・増殖に必須のサイトカインであり，IL-23 欠損マウスは Th17 がほとんど存在しない．Th17 の発見は，Th1/Th2 理論では説明しきれなかった多くの免疫現象の説明を可能にした．とくに，コラーゲン誘導関節炎や自己免疫性脳脊髄炎といったこれまで Th1 型疾患と考えられてきた自己免疫疾患が，IFN- γ や IL-12 欠損マウスでは抑制されずむしろ増悪化するのに対し，IL-17 や IL-23 欠損マウスにより強く抑制された事実は，自己免疫疾患の発症に Th17 が非常に重要な役割を果たすという概念のきっかけとなった²．最近，抗 IL-17 抗体を用いたヒト臨床試験結果が報告され，関節リウマチや乾癬における有効性が示された³．近年では，Th17 の他に CD8⁺ T 細胞， $\gamma\delta$ T 細胞，NTK 細胞などからも IL-17 が産生されることが報告され，その機能的差異が注目されている．

IL-17 と細菌感染

マウスモデルを用いた解析から、Th17 型免疫はおもに細胞外寄生性細菌感染防御に働くことが明らかとなった。IL-17 による感染防御応答の中心は、1) Defensin や S100 ファミリー抗菌ペプチドの産生誘導による直接的な菌体排除および 2) G-CSF や CXCL 1 の誘導を介した好中球の活性化、遊走による間接的な菌体排除である（図 3）。

Klebsiella pneumoniae は、AIDS 患者など免疫抑制状態にある患者に頻繁に観察される細菌性肺炎の原因菌であるが、IL-17RA 欠損マウスでは野生型マウスと比較して好中球の浸潤が遅れた結果、致死率の上昇が見られた⁴。IL-17 による Th1 応答への影響について、Lin らは、細胞内寄生性細菌である *Francisella tularensis* 感染の系において、IL-17 が樹状細胞からの IL-12 産生を誘導することにより Th1 応答を促進することを示した⁵。同時に、IL-17 はマクロファージからの IL-12 および IFN- γ 産生を誘導し、殺菌作用を増強させることを明らかにした。*Citrobacter rodentium* によるマウス病原性大腸菌感染モデルでは、IL-17 とともに IL-17F も重要な役割を果たし、IL-17 欠損マウス、IL-17F 欠損マウスおよび IL-17/IL-17F 二重欠損マウスいずれも野生型マウスと比較して菌数の上昇が認められた⁶。このとき、大腸における β -defensin1, 3, 4 の発現が各遺伝子欠損マウスで低下していた一方で、IL-6 や CXCL1, CXCL2 などの好中球の活性化・遊走に関わる遺伝子群の発現は上昇していたことから、IL-17 および IL-17F による *C. rodentium* 感染防御機構の中心は抗菌ペプチド誘導によるものであると考えられた。IL-17/IL-17F 二重欠損マウスは、*Staphylococcus aureus* に対する感受性も亢進していたが、IL-17 および IL-17F 単独欠損マウスでは観察されなかったことから、*S. aureus* 感染防御には IL-17 と IL-17F が相補的にはたらいっていると考えられた⁶。腸管における細胞内寄生性細菌であるサルモネラ菌（*Salmonella enterica* serotype Typhimurium）感染防御について、IL-17RA 欠損マウスでは、感染後の CXCL1, 抗菌ペプチド Lcn2 の発現低下、好中球の浸潤低下、および菌の全身への伝播の亢進などが観察された⁷。マウス腹腔内への *Escherichia coli* 投与モデルでは、IL-17 の産生が好中球の遊走を介した感染防御に重要であることが明らかにされたが、このときの主要な産生細胞は $V\delta 1^+ \gamma\delta$ T 細胞であった⁸。

細菌感染により誘導された IL-17 依存的な炎症反応が重篤な組織破壊をもたらす場合も報告されている。ライム病は *Borrelia burgdorferi* の感染を原因とし、慢性期には関節炎をはじめとする全身性の炎症症状を呈する。Burchill ら

は、抗 IL-17 抗体の投与により、マウスにおける *B. burgdorferi* 感染誘導関節炎の発症を抑制できることを明らかにした⁹。また、*Prevotella intermedia* および *Porphyromonas gingivalis* 感染によるマウス根尖病変モデルにおいて、IL-17 欠損マウスでは病変が観察されなくなったことから、感染により誘導された IL-17 が根尖性炎症に関わっていることが明らかとなった¹⁰。関節リウマチ患者では、炎症による過剰な IL-17 が破骨細胞分化因子 RANKL を誘導することにより骨破壊を促進することが知られており、根尖病変においても IL-17 が同様の作用をしている可能性がある。

IL-17 と真菌感染

IL-17 の真菌感染防御への関与は、*Candida albicans* について最もよく研究がされている。IL-17 欠損マウス、および IL-17/IL-17F 二重欠損マウスでは、*C. albicans* 全身感染時の感受性の亢進が明らかとなった¹¹。一方、IL-17F 欠損マウスでは、野生型マウスと感受性の違いは認められなかった¹¹。また、初期の感染防御には、 $\gamma \delta$ T 細胞から産生される IL-17 が重要であり、IL-17 欠損マウスではとくに肺における感染防御能が低下していた¹²。口腔カンジダ症モデルでは、IL-17RA 欠損マウスにおいて β -defensin 発現低下の結果、菌数の増加がみられた¹³。興味深いことに、IL-17 は *C. albicans* 口腔感染後の全身への伝播には関与せず、Th1 型サイトカインである IL-12 が重要であることが示された¹³。*C. albicans* 感染防御における IL-17 の役割を解析する過程で、真菌感染による Th17 誘導の分子機構についても多くの知見が明らかとなっている。宿主の抗原提示細胞上に発現する C 型レクチン受容体である Dectin-1 および Dectin-2 は、真菌細胞壁成分である β -グルカンや α -マンナンを認識することにより、Syk, CARD9 などのシグナル伝達分子を介して、IL-23 や IL-6, IL-1 などの Th17 分化に重要なサイトカインを強く誘導する。その結果、Th17 型免疫応答が積極的に誘導され、真菌感染防御に寄与していると考えられる¹¹ (図 4)。また、ヒトにおける粘膜カンジダ症などの易感染症を主徴とする遺伝性疾患である高 IgE 症候群 (HIES) の原因遺伝子として STAT3 の変異が同定された¹⁴。STAT3 は、Th17 分化に重要な IL-6 および IL-23 シグナルの下流因子であり、HIES 患者では Th17 分化の異常が認められた。このことから、ヒトにおいても真菌感染防御に Th17/IL-17 が重要であることが明らかとなった。*Aspergillus fumigatus* の気道感染時には、IL-17 抗体投与による菌数の減少が報告されているが、これは IL-17 欠

損による Th1 応答の亢進によるものと考えられた¹⁵.

IL-17 とその他の微生物感染

原虫 *Toxoplasma gondii* 感染では、IL-17RA 欠損マウスで感染防御能の低下が報告されている¹⁶. 単純ヘルペスウイルス感染防御能は、IL-17RA 欠損マウスと野生型マウスで同程度であったが、IL-17RA 欠損マウスでは好中球の浸潤が減少し、網膜炎症状の低下が見られた¹⁷. ヒト免疫不全ウイルス (HIV) は、腸管に多く存在する Th17 を標的とし、HIV 感染により Th17 が激減することが明らかとなっている. Th17 の HIV 感染防御への関与はこれまでのところ明らかになっていないが、Th17 が減少したことにより、サルモネラ菌の全身への伝播が亢進することが明らかにされており、このことは間接的に AIDS に於ける重要な死亡原因の一つとなっている⁷. ヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-I) の Tax タンパク質は感染 T 細胞からの IL-17 産生を促進し、HTLV-I 関連脊髄症患者では健常者と比較して IL-17 発現量が高いことが報告されている¹⁸. また、我々は関節炎を自然発症する HTLV-I トランスジェニックマウスの関節局所においても IL-17 発現が亢進することを見出し、IL-17 欠損マウスと交配させることで関節炎の発症を抑制できることを明らかにした¹⁹. したがって、感染防御における関与は不明だが、HTLV-I 感染に伴う病態形成に IL-17 は重要な役割を果たしていると考えられる.

IL-17 と腸内細菌

生体内では、IL-17 産生性 T 細胞は腸管粘膜固有層に多く存在し、消化管における病原体の排除に関わっていると考えられる. ところが、常在性細菌叢が存在しない無菌マウスでは Th17 が激減しており、生体内での Th17 分化には腸内細菌が必要であることが明らかとなった. その後の解析から、腸内 Th17 細胞の分化にはセグメント細菌 (SFB) や腸内細菌由来の ATP の存在が必須であることが明らかにされた^{20,21}. 病原菌の排除に関わる Th17 が、細菌によって分化誘導されることは合目的的である. また、マウス大腸がんモデルである APC^{Min} マウスに、ヒト常在性細菌の一種である *B. fragilis* を接種すると IL-17 依存的に腫瘍形成が促進されることも明らかにされた²².

おわりに

IL-17は細胞外寄生性細菌や真菌を中心として種々の病原微生物の感染防御に関わっている。その作用機序として、従来は好中球の活性化、遊走および抗菌ペプチドの産生などが知られていたが、B細胞やマクロファージ、さらにTh1の活性化への影響など新たなメカニズムも明らかになりつつある。一方で、感染防御のために誘導された炎症反応が宿主の組織破壊や腫瘍形成を促進する場合もあり、疾患治療戦略には注意が必要であることが示唆されている。また、腸内細菌と病原性細菌に対する応答制御機構との関わりや、他のIL-17ファミリー分子の関与など興味は尽きない。これらの知見から、新たな感染症制御法の開発へつながることを期待したい。

1. Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity* 2011;34:149.
2. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol* 2009;27:485.
3. Hueber W, Patel DD, Dryja T, Wright AM, Koroleva I, Bruin G, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med* 2010;2:52ra72.
4. Ye P, Rodriguez FH, Kanaly S, Stocking KL, et al. Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXC chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense. *J Exp Med* 2001;194:519.
5. Lin Y, Ritchie S, Logar A, et al. Interleukin-17 is required for T helper 1 cell immunity and host resistance to the intracellular pathogen *Francisella tularensis*. *Immunity* 2009;31:799.
6. Ishigame H, Kakuta S, Nagai T, et al. Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against mucosal bacterial infection and allergic responses. *Immunity* 2009;30:108.
7. Raffatellu M, Santos RL, Verhoeven DE, et al. Simian immunodeficiency virus-induced mucosal interleukin-17 deficiency promotes *Salmonella* dissemination from the gut. *Nat Med* 2008;14:421.
8. Shibata K, Yamada H, Hara H, et al. Resident Vdelta1+ gamma delta T cells control early infiltration of neutrophils after *Escherichia coli* infection via IL-17 production. *J Immunol* 2007;178:4466.

9. Burchill MA, Nardelli DT, England DM, et al. Inhibition of interleukin-17 prevents the development of arthritis in vaccinated mice challenged with *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun* 2003;71:3437.
10. Oseko F, Yamamoto T, Akamatsu Y, et al. IL-17 is involved in bone resorption in mouse periapical lesions. *Microbiol Immunol* 2009;53:287.
11. Saijo S, Ikeda S, Yamabe K, et al. Dectin-2 recognition of alpha-mannans and induction of Th17 cell differentiation is essential for host defense against *Candida albicans*. *Immunity* 2010;32:681.
12. Dejima T, Shibata K, Yamada H, et al. Protective role of naturally occurring interleukin-17A-producing gammadelta T cells in the lung at the early stage of systemic candidiasis in mice. *Infect Immun* 2011;79:4503.
13. Conti HR, Shen F, Nayyar N, et al. Th17 cells and IL-17 receptor signaling are essential for mucosal host defense against oral candidiasis. *J Exp Med* 2009;206:299.
14. Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 2007;448:1058.
15. Zelante T, De Luca A, Bonifazi P, et al. IL-23 and the Th17 pathway promote inflammation and impair antifungal immune resistance. *Eur J Immunol* 2007;37:2695.
16. Kelly MN, Kolls JK, Happel K, et al. Interleukin-17/interleukin-17 receptor-mediated signaling is important for generation of an optimal polymorphonuclear response against *Toxoplasma gondii* infection. *Infect Immun* 2005;73:617.
17. Molesworth-Kenyon SJ, Yin R, Oakes JE, Lausch RN. IL-17 receptor signaling influences virus-induced corneal inflammation. *J Leukoc Biol* 2008;83:401.
18. Dodon MD, Li Z, Hamaia S, Gazzolo L. Tax protein of human T-cell leukaemia virus type 1 induces interleukin 17 gene expression in T cells. *J Gen Virol* 2004;85:1921.
19. Iwakura Y, Nakae S, Saijo S, Ishigame H. The roles of IL-17A in inflammatory immune responses and host defense against pathogens. *Immunol Rev* 2008;226:57.
20. Ivanov, II, Atarashi K, Manel N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by

segmented filamentous bacteria. *Cell* 2009;139:485.

21. Atarashi K, Nishimura J, Shima T, et al. ATP drives lamina propria T(H)17 cell differentiation. *Nature* 2008;455:808.
22. Wu S, Rhee KJ, Albesiano E, et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nat Med* 2009;15:1016.