

厨源平 論文内容の要旨

主 論 文

Double deficiency in IL-17 and IFN- γ signalling significantly suppresses the development of diabetes in the NOD mouse.

IL-17/IFN- γ 受容体遺伝子ダブル欠損 NOD マウスにおける糖尿病発症抑制

厨源平, 内田隆寛, 赤澤諭, 古林正和, 中村寛, 佐藤剛, 堀江一郎, 川崎英二, 山崎浩則, Yu L, 岩倉洋一郎, 佐々木均, 永山雄二, 川上純, 阿比留教生.

Diabetologia. 原稿枚数 8 ページ. 2013 年 5 月 23 日. [Epub ahead of print]
[DOI 10.1007/s00125-013-2935-8]

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学 専攻
(主任指導教員: 川上 純 教授)

緒 言

1 型糖尿病の自己免疫学的病態には, CD4⁺T 細胞 (ヘルパー T 細胞) が主要な役割を果たしている. これまで, ヘルパー T 細胞は, その産生するサイトカインにより IFN- γ などを産生する Th1 細胞, IL-4 などを産生する Th2 細胞の, 主要な二つのサブセットに分類され, 1 型糖尿病などの自己免疫疾患では Th1 細胞が重要であると考えられてきた. 近年, IL-17 を産生する Th17 細胞という新たなサブセットが同定され, これまで Th1 細胞が重要だと考えられてきた関節リウマチなどの自己免疫疾患の多くは, 実は Th17 細胞がより重要であるという研究結果が報告された. 一方, 1 型糖尿病では, 自然発症モデル動物である NOD マウスの研究において, これまで, Th1 細胞の重要性が報告されてきたが, IFN- γ 受容体 (IFN- γ R) 遺伝子を欠損させた NOD マウスの糖尿病発症が, 野生型マウスとほぼ同等である点である点が解決されない問題点であった. Th17 細胞の関与について, IL-17 遺伝子をノックダウンさせた NOD マウスにおいて, 野生型との糖尿病発症率に有意差を認めないことが報告されたが, 相反する結果の報告もあり, 1 型糖尿病発症における Th17 細胞の関与は, 一定の見解が得られていない.

近年, Th 細胞の可塑性 (Th1 細胞や Th2 細胞などに分化した後でも, 環境によって, そのサブタイプが変換しうる性質) が明らかになり, 我々は, Th1 細胞や Th17 細胞は, 相互に変換し合うことで自己免疫病態を形成しているのではないかという仮説をたてた. 今回, この仮説の証明のため, IL-17 と IFN- γ 受容体遺伝子の両者を欠損させた NOD マウスを作製し, 膵島炎形成, 糖尿病進展, およびその他の表現型について検討した.

対象と方法

供与を受けた IFN- γ R 欠損 NOD マウスと、IL-17 欠損 NOD マウスと交配し、ダブル欠損 NOD (IL-17/IFN- γ RKO-NOD) マウス、IL-17 単独欠損 NOD (IL-17KO-NOD) マウス、野生型 NOD (wt-NOD) マウスを作製した。3 群での、膵島炎形成、糖尿病累積発症率を検討した。また、フローサイトメータを用いて、脾細胞における T 細胞の免疫学的解析を行った。

結 果

IL-17KO-NOD マウスでは、wt-NOD マウスと比較して、24 週齢までの発症遅延を確認したが、50 週齢までの累積発症率は、ほぼ同等であった。一方、IL-17/IFN- γ RKO-NOD マウスは、wt-NOD マウスだけでなく、IL-17KO-NOD マウスと比較しても、長期間の糖尿病発症抑制を認めた ($p < 0.05$)。フローサイトメータによる CD4 陽性脾細胞の解析の結果、IL-17/IFN- γ RKO-NOD マウス由来の細胞では、他の 2 群のマウスの細胞と比較して、高度のリンパ球減少を認め、制御性 T 細胞分画が有意に増加していた。一方、膵島炎においては、IL-17KO-NOD マウスでは、wt-NOD と比較して、膵島炎レベルの有意な抑制を認めたが、IL-17/IFN- γ RKO-NOD マウスとの比較では、有意な差を認めなかった。IL-17KO-NOD マウスのエフェクター CD4⁺T 細胞の養子移入の系において、10 週齢由来マウスでは、糖尿病進展が抑制されたが、18 週齢、あるいは糖尿病発症後のマウス由来細胞では、その抑制効果は消失していた。

考 察

NOD マウスにおいて、IL-17 は、膵島炎形成と若年期の糖尿病進展への関与が示唆された。IL-17 および IFN- γ シグナルは、相乗的にエフェクター細胞/制御性 T 細胞のバランスに関与している可能性が示唆され、その後の糖尿病進展に重要な役割を果たしていると考えられた。

(備考) ※日本語に限る。2000 字以内で記述。A4 版。