

## 審査の結果の要旨

氏名 小宮山 寛

本研究は多発性硬化症(MS)の病態形成に重要な役割を果たすと考えられるサイトカイン、IL-17の病因メカニズムを明らかにするため、IL-17欠損マウスにMSモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)を誘導することでその詳細な解析を試み、以下の結果を得た。

1. IL-17欠損マウスは野生型マウスと比べ、EAEの発症が遅延し、その病態も抑制されていた。IL-17の作用と競合しうるアジュバントを投与しないでEAEを誘導した場合は、さらに野生型IL-17欠損マウスの差が明確となった。以上のことからIL-17はEAEの病態形成に重要な役割を持つことが示された。
2. EAEの発症には自己抗原特異的なリンパ球増殖反応が必要となるため、IL-17欠損マウスにおける自己抗原特異的なリンパ球増殖反応を検討したところ、IL-17欠損マウスで有意にリンパ球増殖反応が抑制されていた。従ってIL-17を欠損することによるリンパ球増殖反応の抑制が、IL-17欠損マウスで見られるEAE発症遅延の原因となっている可能性が考えられた。
3. EAEの発症に重要な働きを示すといわれているCD4<sup>+</sup>細胞から、IL-17の産生がEAEを誘導したマウスで確認された。また、病態増悪化の原因が明らかとなっていない、IFN- $\gamma$ 欠損マウスにおいてIL-17産生細胞が多く観察された。以上のことから、

IL-17がEAEの病態増悪化に関与している可能性が考えられた。

4. また、自己抗原で感作された野生型およびIL-17欠損マウスのCD4<sup>+</sup>T細胞を未感作の野生型マウスに移入したところ、IL-17欠損マウス由来CD4<sup>+</sup>T細胞移入群は、野生型マウス由来CD4<sup>+</sup>T細胞移入群と比べて明らかにEAEの発症が遅延し、病態が抑制されていた。以上のことから、CD4<sup>+</sup>T細胞から産生されるIL-17がEAEの病態形成に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

以上、本論文はIL-17欠損マウスにEAEを誘導することによって、その病態形成におけるIL-17の役割を明らかにした。本研究は、未知の部分が多いEAEおよびMSのサイトカインカスケードの解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。