

## 審査の結果の要旨

氏名 石亀 晴道

本研究は、免疫システムにおける IL-17A と IL-17F の機能的特異性や重複性を明らかにすることを目的として、IL-17A<sup>-/-</sup>、IL-17F<sup>-/-</sup>、IL-17A/F<sup>-/-</sup>マウスを用いて、T 細胞依存性免疫応答や細菌感染の生体防御における IL-17A と IL-17F の役割について解析し、下記の結果を得ている。

1. T 細胞依存的な免疫応答である遅延型過敏症 (DTH) において、IL-17A<sup>-/-</sup>マウスは、DTH 応答や抗原特異的な抗体産生が有意に抑制されたのに対して、IL-17F<sup>-/-</sup>マウスではその抑制効果は見られなかった。一方、IL-17A/F<sup>-/-</sup>マウスにおける DTH 応答や抗原特異的な抗体産生の抑制効果は IL-17A<sup>-/-</sup>マウスと同程度であった。また、接触型過敏症 (CHS) においても、IL-17F<sup>-/-</sup>マウスは野生型と比較して有意な差は認められなかったことより、IL-17F ではなく IL-17A が DTH や CHS の病態形成に重要であることが明らかとなった。

2. 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) において、IL-17A<sup>-/-</sup>マウスでは、野生型マウスに比べ EAE の発症時期が遅延し、臨床的重症度が有意に低下した。一方、IL-17F<sup>-/-</sup>マウスの EAE 重症度は野生型マウスとの間に差は認められず、さらに、IL-17A/F<sup>-/-</sup>マウスにおいても EAE 重症度の抑制効果は IL-17A<sup>-/-</sup>マウスと同程度であったことより、IL-17F ではなく IL-17A が EAE の発症に重要な役割を果たしていることが示された。

3. IL-1 レセプターアンタゴニスト (Ra)<sup>-/-</sup>マウスに自然発症する自己免疫性関節炎において、IL-17F の欠損により関節炎の発症率が有意に減少したがその抑制はわずかであった。一方、IL-17A の欠損により関節炎の発症がほぼ完全に抑制されることから、IL-17F は IL-1Ra<sup>-/-</sup>マウスの自己免疫性関節炎の発症に関与しているが、IL-17F よりも IL-17A が病態形成に重要であることが明らかとなった。

4. 病原性大腸菌感染モデルである *Citrobacter rodentium* の経口感染実験において、IL-17A<sup>-/-</sup>、IL-17F<sup>-/-</sup>、IL-17A/F<sup>-/-</sup>マウスでは野生型マウスに比べ、感染初期より腸管付着菌体数の増加が認められた。感染後の IL-17A<sup>-/-</sup>、IL-17F<sup>-/-</sup>、

IL-17A/F<sup>-/-</sup>マウスでは *C. rodentium* 特異的な抗体は正常に産生されていたことから、これらマウスでは自然免疫系の機能障害により *C. rodentium* に対して易感染性となっていることが示唆された。一方、IL-17F<sup>-/-</sup>、IL-17A/F<sup>-/-</sup>マウスでは、野生型マウスや IL-17A<sup>-/-</sup>マウスに比べ、顕著な腸管、脾臓の肥大が認められたことより、IL-17A と IL-17F のどちらも *C. rodentium* の菌体排除に必要であるが、IL-17F の方がより感染防御に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

5. IL-17A/F<sup>-/-</sup>マウスは、SPF 飼育環境下において *Staphylococcus aureus* の日和見感染に高感受性であることが分かった。IL-17A/F<sup>-/-</sup>マウスでは、鼻周辺組織の皮下膿瘍、顎下リンパ節の腫脹、血中抗体価の増加が認められ、一方、IL-17A<sup>-/-</sup>、IL-17F<sup>-/-</sup>マウスではその症状は軽度、あるいは、認められないことから、IL-17A と IL-17F の作用の重複性が示された。また、*S. aureus* の全身感染モデルにおいて、IL-17A/F<sup>-/-</sup>マウスは野生型マウスと比べて感受性に差が認められないことから、IL-17A と IL-17F は局所での *S. aureus* 感染防御に重要な役割を果たしている可能性が示された。

本研究において、IL-17A<sup>-/-</sup>、IL-17F<sup>-/-</sup>、IL-17A/F<sup>-/-</sup>マウスを用いた解析により、免疫応答において IL-17A と IL-17F は異なる機能を有していることが明らかとなった。この成果は炎症性疾患の発症機構や細菌感染の生体防御機構の解明に重要な貢献をするものと思われる。よって学位の授与に値するものと考えられる。