

堀江 一郎 論文内容の要旨

主 論 文

T Helper Type 17 Immune Response Plays an Indispensable Role for Development of Iodine-Induced Autoimmune Thyroiditis in Nonobese Diabetic-H2^{h4} Mice

Tヘルパー17 (Th17) 細胞は、Nonobese Diabetic-H2^{h4} (NOD-H2^{h4}) マウスにおいて、ヨード誘発性自己免疫性甲状腺炎の病態形成に重要な働きをしている。

堀江 一郎、阿比留 教生、永山 雄二、厨 源平、齋藤 巨樹、市川 辰樹、
岩倉 洋一郎、江口 勝美

(Endocrinology 150: 5135-5142, 2009年)

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 放射線医療科学 専攻
(主任指導教員：永山雄二 教授)

【緒 言】

橋本病（慢性甲状腺炎）は臓器特異的自己免疫疾患の一つであり、甲状腺細胞障害と甲状腺自己抗体の産生が特徴である。その誘因にはCD4⁺エフェクターT細胞の中でも細胞性免疫を誘導するTh1が大きく関与していると言われてきた。その根拠の一つとして、橋本病モデルマウスにおいて、Th1の代表的なサイトカインであるIFN- γ の遺伝子欠損マウスでは甲状腺炎が有意に抑制されるといった報告が存在する。

一方、近年CD4⁺エフェクターT細胞の新たなサブセットとして、炎症性サイトカインIL-17(IL-17A)を分泌するTh17細胞が注目されており、これまでTh1が病態形成の主体と言われてきた他の自己免疫疾患において、Th17が重要な役割を果たしていることが報告されている。

そこで我々は、橋本病モデルマウスを用いてTh17の病態形成への関与を検討した。

【対象と方法】

橋本病モデルとしてNOD-H2^{h4}マウスを使用した。本マウスは、0.15%ヨード含有飲料水を8週間投与することで高率に甲状腺炎と抗サイログロブリン抗体を誘導できる。このマウスを東京大学医科学研究所岩倉教授より譲り受けたIL-17^{-/-} NODマウスと交配することで、IL-17^{-/-} NOD-H2^{h4}マウスを作成した。4~8週0.15%ヨード投与後、①「甲状腺病理組織像」、②「血清サイログロブリン抗体価」、③「甲状腺におけるIFN- γ とIL-17のmRNA発現」、④「脾臓におけるTh17およびTh1細胞の比率」をそ

れぞれIL-17^{+/+}, ^{+/+}, ^{-/-} NOD-H2^{h4}マウスにおいて検討した。

【結 果】

- ①各マウスにヨードを8週間投与したところ、IL-17^{+/+}マウスには過去の報告通り著明な甲状腺リンパ球浸潤を認めた一方で、IL-17^{-/-}マウスでは甲状腺炎発症率および重症度が有意に抑制された。IL-17^{+/+}マウスでは両者の中間に位置した。
- ② IL-17^{+/+}マウスでは抗サイログロブリン抗体価の著明な上昇を認めたのに対し、IL-17^{-/-}マウスでは有意に抗体価が抑制された。IL-17^{+/+}マウスでは、抗体価が両者の中間であった。
- ③ IL-17^{+/+}マウスでは、甲状腺炎形成の経過とともにIFN- γ とIL-17 mRNA発現が上昇し、IL-17^{-/-}マウスでは、IFN- γ mRNA発現はIL-17^{+/+}マウスと同等であった。
- ④ IL-17^{+/+}マウスの脾細胞では、甲状腺炎の形成とともにナイーブCD4⁺細胞からTh17とTh1へ分化増殖していた。脾細胞のTh1への増殖に関しては、IL-17^{-/-}マウスもIL-17^{+/+}マウスと同等であった。

以上、橋本病モデルマウスにおいて、Th17が甲状腺炎の形成に重要であることが示された。甲状腺炎の形成とともに、脾臓においてTh17とTh1が増加し、甲状腺に両者の浸潤を認めた。

【考 察】

本マウスモデルにおける過去の報告で、IFN- γ ^{-/-}マウスは甲状腺炎が抑制され、IL-4^{-/-}マウスは抑制されないことから、Th2よりもTh1免疫反応が甲状腺炎形成に重要と言われてきたが、我々の研究でTh17もTh1と同様に重要であることが示された。また興味深いことに、IL-17^{+/+}マウスの甲状腺炎は、野生型とIL-17^{-/-}マウスの中間に位置していたことから、IL-17のhaploinsufficiencyが認められ、発現量が自己免疫反応の誘導に大事であることも示唆された。

これまでのところ、自己免疫疾患におけるTh1とTh17の相互関係に関しては不明な点が多い。自己免疫性ブドウ膜炎のマウスモデルにおいて、Th17の自己免疫反応をTh1が抑制するといったように両者は排他的に作用する報告が多い。そのような中で、本モデルのようにTh1とTh17の両者がともに自己免疫反応を誘発するといった報告は稀である。しかし、Th1サイトカインであるIFN- γ はナイーブCD4⁺T細胞からTh17への分化を抑制するものの、memory T細胞からTh17への進展を促進するという報告もあることから、本モデルでTh1とTh17の両者がpathogenicに作用していることも矛盾は無いと思われる。また、EAE（実験的自己免疫性脊髄炎）などにおいては、抗原特異的なTh1およびTh17がともに疾患を誘発すると既に報告されているが、これらはin vitroで人工的に誘導されたT細胞であり、本モデルのように自然発症の自己免疫疾患マウスモデルにおける意義とは異なる可能性が考えられる。

いずれにしても自己免疫疾患において、Th1とTh17の病態形成へ関与に関しては不明な点が多い中、我々は橋本病モデルNOD-H2^{h4}マウスにおいてTh1と同様にTh17が病態形成に重要な役割を果たしていることを証明することができた。