

平成31年 2月

# 山口幸子 学位論文審査要旨

主 査 谷 口 晋 一  
副主査 難 波 栄 二  
同 久 留 一 郎

## 主論文

The roles of IL-17C in T cell-dependent and -independent inflammatory diseases  
(T細胞依存性および非依存性の炎症性疾患におけるIL-17Cの役割)

(著者：山口幸子、南部あや、沼田貴史、吉崎隆道、成島聖子、志村絵理、平石尚久、  
新江賢、森田英明、松本健治、久留一郎、須藤カツ子、中江進)

平成30年 Scientific Reports DOI : 10.1038/s41598-018-34054-x

## 参考論文

1. Carvedilol suppresses apoptosis and ion channel remodelling of HL-1 cardiac myocytes expressing E334K cMyBPC

(カルベジロールはE334K変異型ミオシン結合タンパク質Cを発現するHL-1心筋細胞においてアポトーシス及びイオンチャネルのリモデリングを抑制する)

(著者：遠藤涼、Udin Bahrudin、野津智美、丹野翔伍、大野原岳史、山口幸子、  
池田信人、Budhi Surastri、中山祐二、二宮治明、白吉安昭、稲垣喜三、  
山本一博、吉田明雄、久留一郎)

平成28年 Drug Research 66巻 126頁～129頁

# 学 位 論 文 要 旨

## The roles of IL-17C in T cell-dependent and -independent inflammatory diseases (T細胞依存性および非依存性の炎症性疾患におけるIL-17Cの役割)

Interleukin 17C (IL-17C) は、主に肺、皮膚および大腸の上皮細胞で産生され、感染防御に関わるサイトカインである。一方で、IL-17Cやその受容体 (IL-17RE) 遺伝子を欠損したマウスの研究により、イミキモド誘導乾癬様皮膚炎やデキストラン硫酸ナトリウム誘導急性大腸炎といった炎症性疾患の発症に関与することがわかっている。しかしながら、他の炎症性疾患におけるIL-17Cの役割はあまり理解されていない。そこで本研究では、*I117c* 遺伝子欠損 (*I117c*<sup>-/-</sup>) マウスを作成し、このマウスにIL-17Cの関与が不明な炎症性疾患を誘導し、その疾患の病態形成におけるIL-17Cの関与及び機能を明らかにすることを目的とした。その結果、IL-17Cは敗血症の誘導に重要であることが明らかになった。

### 方 法

*I117c* 遺伝子をネオマイシン耐性遺伝子で置換したC57BL/6Nマウス由来ES細胞からC57BL/6N背景の *I117c*<sup>-/-</sup> マウスを樹立した。*I117c*<sup>-/-</sup> マウスとC57BL/6N背景の野生型 (WT) マウスにT細胞依存的な疾患 (接触皮膚炎 [CHS]、コンカナバリンA [ConA] 誘導肝炎) 及びT細胞非依存的な疾患 (デキストラン硫酸ナトリウム [DSS] 誘導大腸炎、気道炎症、リポポリサッカライド [LPS] 誘導敗血症) を誘導し比較解析を行った。

LPS (15 mg/kg体重) を腹腔内投与してLPS誘導敗血症を誘発させた。投与後 (0、3、6、12または24時間) に腹腔洗浄液、腹腔洗浄液内細胞や腸管組織を回収した。投与後5日間の生存率の評価、及びELISA法による腹腔洗浄液中のサイトカイン量の定量、定量的PCR法による腹腔洗浄液内細胞や腸管組織の遺伝子発現の定量を行った。

### 結 果

*I117c* mRNAは、WTマウスの様々な組織において検出されたが、*I117c*<sup>-/-</sup> マウスでは検出されず、当該マウスは *I117c* が欠損できていることが確認された。*I117c*<sup>-/-</sup> マウスは、WTマウスと同程度にT細胞依存的な疾患であるFITC及びDNFB誘導CHSやConA誘導肝炎、及び、T細胞非依存的な疾患であるBLM誘導肺線維症を発症した。一方で *I117c*<sup>-/-</sup> マウスは、T細胞非依存的な疾患であるDSS誘導大腸炎とLPS誘導敗血症では、前者はWTより増悪し、後者は高い耐

性を示した。

LPS誘導敗血症の際、WTマウスの腹腔洗浄液中でのみIL-17Cの増加が認められるが、炎症性サイトカイン（IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-17A、TNF）は両群間で同程度であった。免疫細胞のうち、LPSで刺激をした腹腔内F4/80陽性細胞において*I117c*、*I117re* mRNAの発現増強が認められた。一方、LPS投与後の組織では、*I117c*、*I117re* mRNAの発現量は腸管で増加したが、腹膜や腹腔内細胞では低かった。それに対し炎症性サイトカインは腸管組織よりも腹膜や腹腔内細胞で発現量が増加した。

## 考 察

IL-17CはIL-17Aを産生する細胞（Th17細胞やその他）の活性化を介して、乾癬様皮膚炎やDSS誘導急性大腸炎の発症に関わることが知られている。一方で、それ以外のTh17細胞依存性及び発症にIL-17A依存性だがT細胞非依存性の疾患におけるIL-17Cの関与は不明であった。本研究では、前者（FITC及びDNFB誘導CHSやCon A誘導肝炎）及び後者（BLM誘導肺線維症、パパイイン誘導好酸球性気道炎症、LPS誘導好中球性気道炎症）の発症にIL-17Cは必須ではないことを初めて証明した。IL-17A依存的だがT細胞非依存的な疾患のうち、DSS誘導大腸炎だけでなくLPS誘導敗血症の発症にIL-17Cが重要であることも初めて明らかになった。LPS誘導敗血症の発症にはIL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-17A、TNFの関与が知られているが、これらは*I117c*<sup>-/-</sup>マウスでも正常に誘導されているため、IL-17Cはそれらのサイトカインの作用とは異なる経路で敗血症の誘導に関わると推測された。その際、IL-17Cの発現は腹腔内マクロファージよりも腸管組織の方がはるかに高く、組織由来のIL-17Cが敗血症の誘導に関与していると考えられた。

## 結 論

IL-17Cは敗血症の誘導に重要であり、その中和は、乾癬および急性大腸炎に加えて敗血症に対する新規の治療アプローチとなり得る。