

## 審査論文要旨 (日本文)

論文提出者氏名：阿部 康治

### 審査論文

題名：Role of interleukin-25 in development of spontaneous arthritis in interleukin-1 receptor antagonist-deficient mice

(インターロイキン-1 受容体アンタゴニスト欠損マウスで自然発症する自己免疫性関節炎の発症機構におけるインターロイキン-25 の役割)

著者：Yasuharu Abe, Aya Nambu, Sachiko Yamaguchi, Ayako Takamori, Hajime Suto, Sachiko Hirose, Tadashi Yokosuka, Susumu Nakae, Katsuko Sudo

掲載誌：Biochemistry and Biophysics Reports 12 (2017) 62–65

### 【背景と目的】

インターロイキン (IL) -17 ファミリーのメンバーである IL-25 は、Th2 細胞、Th9 細胞及び 2 型自然リンパ球 (ILC2) などの免疫細胞から IL-4、IL-5、IL-9 および/または IL-13 などの 2 型/Th2 型サイトカインの産生を誘導する。他方、IL-25 は、2 型免疫応答を増強することによって 1 型/Th1 型および 3 型/Th17 型関連免疫応答を抑制することができる。これを裏付けるように、IL-25 は、マウスにおける 3 型/Th17 型依存的な自己免疫疾患である実験的自己免疫性脳炎の発症を抑制することが知られている。しかしながら、3 型/Th17 型依存的な自己免疫疾患である関節炎の発症や病態形成における IL-25 の役割は完全には解明されていない。そこで、本研究では、3 型/Th17 型依存的な関節炎を自然発症する IL-1 受容体アンタゴニスト欠損 (IL-1Ra<sup>-/-</sup>) マウスを用いて、3 型/Th17 型依存的な関節炎の発症及び病態形成における IL-25 の関与及び役割を明確にすることを目的とした。

### 【対象及び方法】

BALB / cA 背景の IL-1Ra<sup>-/-</sup>マウスと IL-25<sup>-/-</sup>マウスの交配により IL-25<sup>-/-</sup>IL-1Ra<sup>-/-</sup>マウスを作製した。経時的な目視観察による前後肢の関節炎の発症率及び重症度、後肢組織の病理像解析 (滑膜細胞の増殖、PMN の浸潤、および骨の浸食) および ELISA 法による膝窩リンパ節細胞のサイトカイン産生能を、IL-25<sup>+/+</sup> IL-1Ra<sup>-/-</sup>マウス群と IL-25<sup>-/-</sup>IL-1Ra<sup>-/-</sup>マウス群間で比較した。

### 【結果】

IL-25<sup>-/-</sup>IL-1Ra<sup>-/-</sup>マウスおよび IL-25<sup>+/+</sup>IL-1Ra<sup>-/-</sup>マウスでは、自発性関節炎の発症率および疾患重症度は同等であった。病理組織学的検査では、滑膜細胞の増殖、PMN(多形核白血球)の浸潤および骨浸食も両群で同様であった。IL-25<sup>-/-</sup>IL-1Ra<sup>-/-</sup>マウス由来の膝窩リンパ節細胞による増殖応答および IL-17、IFN- $\gamma$ 、IL-4 および IL-10 産生は、IL-25<sup>+/+</sup>IL-1Ra<sup>-/-</sup>マウス由来の膝窩リンパ節細胞によるものと同様であり、IL-25 がこのモデルにおける Th1、Th2 及び Th17 細胞の分化に影響しないことを示唆していた。

### 【結論】

IL-25 は IL-1Ra<sup>-/-</sup>マウスで自然発症する 3 型/Th17 型依存的な自己免疫性関節炎の発症及び病態の形成には大きな影響を及ぼしていないことが明らかになった。