

総 説

EBI3 によるシャペロン分子カルネキシンを介した IL-23R $\alpha$  の発現増強作用  
EBV-induced gene 3 augments IL-23R $\alpha$  protein expression  
through a chaperon calnexin

善本 隆之 溝口 出 井上 槇也  
片平 泰弘 長谷川英哲

Takayuki YOSHIMOTO, Izuru MIZOGUCHI, Shinya INOUE,  
Yasuhiro KATAHIRA, Hideaki HASEGAWA,

東京医科大学医学総合研究所免疫制御研究部門

Department of Immunoregulation, Institute of Medical Science, Tokyo Medical University

【要旨】 Epstein-Barr virus-induced gene 3 (EBI3) は IL-27、IL-35、さらには最近同定された IL-39 の共通のサブユニットである。今回、我々はサイトカインの機能とは異なった細胞内因子としての EBI3 の機能を見出した。EBI3 欠損ナイーブ CD4 陽性 T 細胞を用いた T 細胞依存性のマウス腸炎モデルにおいては腸炎が抑制され、IFN- $\gamma$  産生が低下していた。ナイーブ CD4 陽性 T 細胞を *in vitro* で IL-23 刺激で分化誘導した病原性 Th17 細胞においても同様に IFN- $\gamma$  産生の低下が見られた。病原性 Th17 細胞で発現される IL-23 レセプターは IL-12R $\beta$ 1 と IL-23R $\alpha$  の二つのサブユニットから構成されるが、これらのうち IL-23R $\alpha$  の発現が mRNA ではなく、タンパク質レベルで減弱しており、IFN- $\gamma$  産生の低下はこれに起因している可能性が示唆された。EBI3 はシャペロン分子であるカルネキシンと IL-23R $\alpha$  に結合し IL-23R $\alpha$  の発現を増強させたが、細胞内在性のカルネキシンを欠損させると EBI3 による IL-23R $\alpha$  の発現増強効果が失われた。さらに、ヒトの炎症性腸疾患を抑制することが知られている IL-23R $\alpha$  の G149R 変異体タンパクは EBI3 との結合が減弱し、EBI3 による発現増強効果も低下する。結果として、炎症誘導時に T 細胞で発現する EBI3 はカルネキシンとの相互作用により IL-23R $\alpha$  の発現を増強させることがわかった。

はじめに

EBI3 (Epstein-Barr virus-induced gene 3) は EB ウイルス感染 B 細胞で発現され、ヘテロダイマーサイトカインである IL-12 のサブユニット p40 関連遺伝子として 1996 年にはじめて同定された<sup>1)</sup>。さらに、

EBI3 は 34 kD の糖タンパクとして発現され、新規に合成された EBI3 は小胞体でシャペロンタンパクであるカルネキシンと結合していることが見出されたが、その機能や意義に関しては不明であった。

令和 2 年 12 月 1 日受付、令和 3 年 3 月 2 日受理

キーワード: EBI3、IL-23R $\alpha$ 、カルネキシン、シャペロン、炎症性腸疾患

(連絡先: 〒 160-8402 東京都新宿区新宿 6-1-1 東京医科大学医学総合研究所免疫制御研究部門)

**EBI3のIL-12サイトカインファミリーとしての機能**

EBI3はIL-12サイトカインファミリーのヘテロダイマーを構成するサブユニットとして機能することが知られている<sup>2)</sup>(図1)。IL-12はp35とp40の二つの異なるサブユニットからなるヘテロダイマーサイトカインとして知られていたことから、EBI3もp28という異なるサブユニットとヘテロダイマーを形成し、IL-27というサイトカインとして機能することが2002年に報告された<sup>3)</sup>。その後EBI3は同様にp35、p19というサブユニットとヘテロダイマー形成し、それぞれIL-35、IL-39という新たなサイトカインとしての機能が見出された<sup>4)5)</sup>。IL-27は主に樹状細胞やマクロファージから産生され、その機能は多岐に渡り炎症促進にも抑制にも働く<sup>6)7)</sup>。IL-35は主に制御性T細胞と制御性B細胞から産生され炎症抑制機能を有する<sup>4)8)9)</sup>。IL-39は2016年に最も新しく提唱されたサイトカインで、活性化されたB細胞から産生され、Systemic lupus erythematosus (SLE)モデルマウスにおいて好中球の分化と増殖に働く<sup>5)9)</sup>。

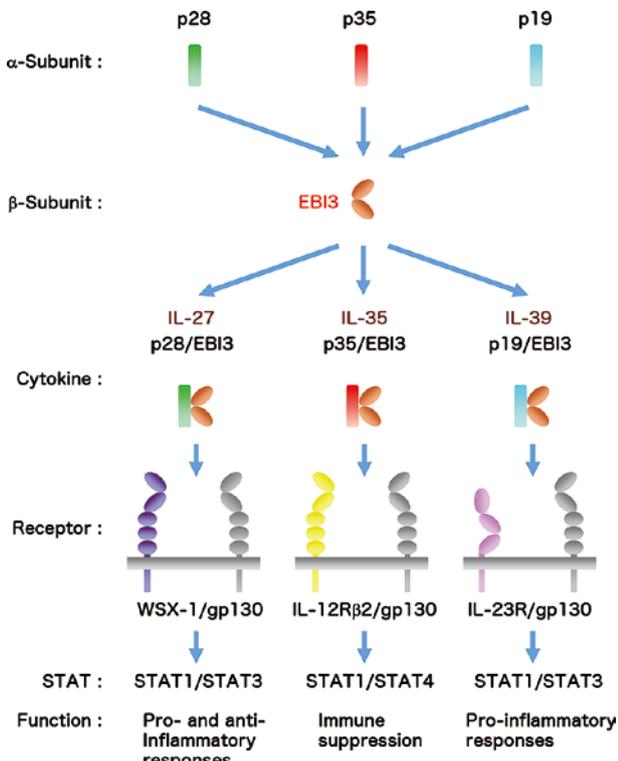


図1 EBI3をサブユニットとして含むIL-12ヘテロダイマーサイトカインファミリーの構成と機能

**ナイーブCD4陽性T細胞におけるEBI3の発現**

我々は今回、IL-12ヘテロダイマーサイトカインファミリーのサブユニットとして機能するEBI3ではなく、全く新しい細胞内因子として働くEBI3単独の機能を見出した。それはナイーブCD4陽性T細胞において抗CD3抗体及び抗CD28抗体の刺激によりEBI3がIL-27のサブユニットp28、及びIL-35のサブユニットp35の発現を伴わず、単独で発現することを見出したことに端を発する(図2A)。このナイーブCD4陽性T細胞で発現しているEBI3がどのような機能を有しているかについて炎症性腸疾患モデルマウスを用いて検証実験を行った。

**炎症性腸疾患とEBI3の関わり**

T細胞、B細胞を欠損したRAG2欠損マウスにナイーブCD4陽性T細胞を移入することで腸炎を誘導できることが知られている<sup>10-14)</sup>。そこで野生型マウス、及びEBI3欠損マウスからナイーブCD4陽性T細胞を単離し、RAG2欠損マウスに移入したところ野生型由来T細胞を移入したマウスでは従来の通りに腸炎が誘導されたがEBI3欠損由来T細胞を移入したマウスでは腸炎による体重減少が有意に抑制されていた(図2B)。またそれぞれのマウスの大腸を取り出し解析したところ、大腸の長さ(図2C、D)と結腸のHE組織染色像(図2E、F)からも炎症が抑制されていることがわかった。さらに大腸の粘膜固有層に浸潤しているCD4陽性T細胞からのサイトカイン産生をフローサイトメーターで解析したところIFN-γ産生が有意に抑制されていた(図3)。以上のことからCD4陽性T細胞におけるEBI3の発現がIFN-γの産生、さらには腸炎誘導に関与していることが示唆された。

**細胞外因子として機能するEBI3の可能性**

腸炎を発症したマウスと腸炎が抑制されたマウスの大腸粘膜固有層から単離したCD4陽性T細胞ではIFN-γ産生に有意な差が見られたが、このIFN-γを産生するCD4陽性T細胞としては主にTh1細胞と、近年、病原性Th17細胞からもIFN-γが産生されることが見出され、この病原性Th17細胞から産生されるIFN-γが腸炎誘導に重要な役割を果たしていることがわかった<sup>15-20)</sup>。そこで我々はこの病原性

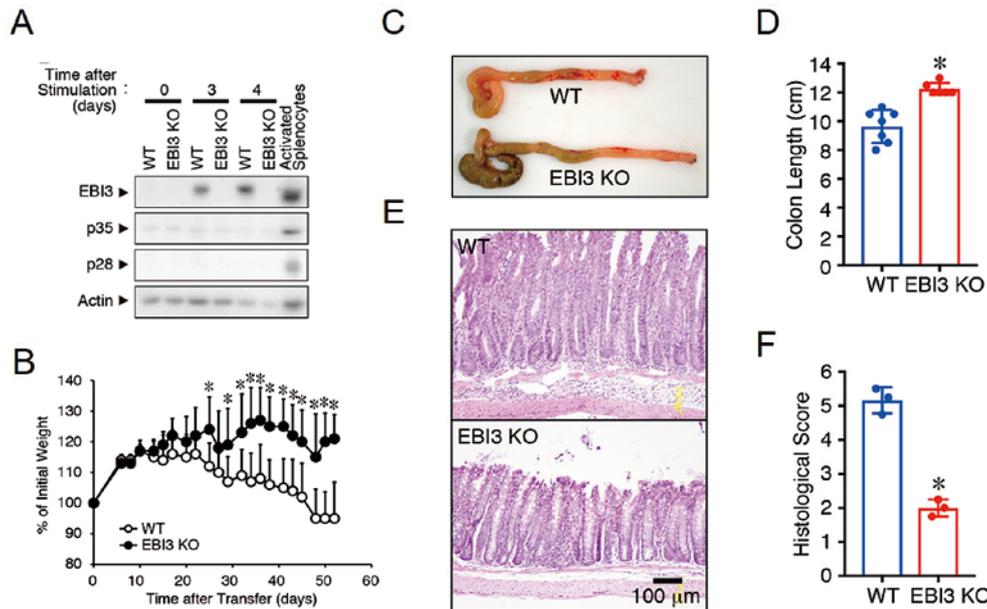


図2 (A) 野生型マウスの脾臓から単離したナイーブ CD4 陽性 T 細胞を *in vitro* で抗 CD3 抗体と抗 CD28 抗体及び IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-23 で刺激後のウェスタンブロット解析 (B) RAG2 欠損マウスにナイーブ CD4 陽性 T 細胞移入 8 週間後の腸炎発症による体重の変化 (C) 大腸 (D) 大腸の長さ (E) 結腸組織の HE 染色像 (F) 結腸組織の炎症スコア (D)(F) の P 値評価は両側スチューデント T 検定による \* $P < 0.05$  (文献 24 より転載)

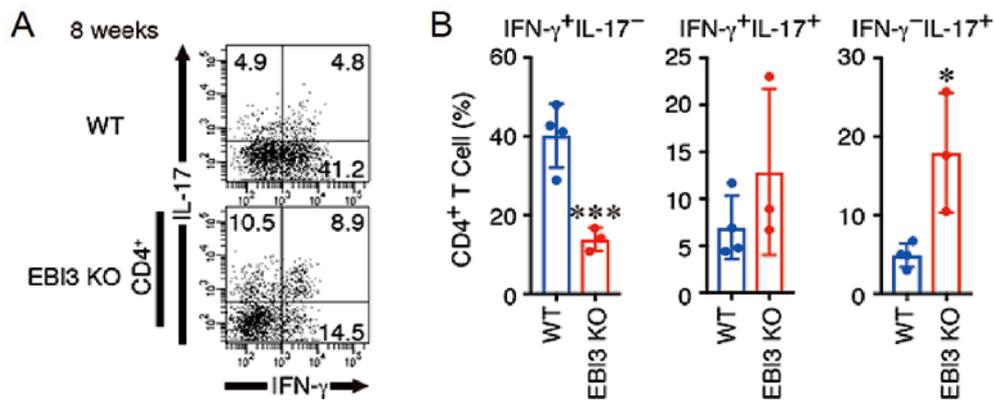


図3 (A) RAG2 欠損マウスにナイーブ CD4 陽性 T 細胞移入 8 週間後のマウス大腸粘膜固有層に浸潤した CD4 陽性 T 細胞の FACS 解析 (B) FACS 解析による CD4 陽性 T 細胞からのサイトカイン産生の割合 (B) の P 値評価は両側スチューデント T 検定による \* $P < 0.05$ ; \*\*\* $P < 0.005$  (文献 24 より転載)

Th17 細胞に着目し、野生型及び EB13 欠損マウスの脾臓から単離したナイーブ CD4 陽性 T 細胞を *In vitro* で病原性 Th17 細胞に分化させ、サイトカイン産生をフローサイトメーターで解析したところ、EB13 欠損マウス由来 CD4 陽性 T 細胞からの IFN- $\gamma$  産生が有意に抑制されていた (図 4A)。さらに CD4 陽性 T 細胞で単独で発現する EB13 は細胞外へ放出されてサイトカイン様に機能するのかを調べるために、野生型及び EB13 欠損マウスの脾臓から単離したナイーブ CD4 陽性 T 細胞を同じ容器の中で共培養したところ、別の容器でそれぞれの T 細胞を培養した場合 (図 4A) と全く同様の結果が得ら

れた (図 4B)。つまり EB13 が細胞外に産生されて機能するのであれば EB13 欠損由来 T 細胞から産生される IFN- $\gamma$  産生が高くなることが予想されたが、そのような結果は得られなかったことから EB13 は細胞外に産生され、サイトカイン様に機能している可能性は否定された。

#### 細胞内因子として機能する EB13 の役割

我々は CD4 陽性ナイーブ T 細胞で発現する EB13 が病原性 Th17 細胞からの IFN- $\gamma$  産生に参与していることを見出した。そこで、病原性 Th17 細胞の分化に主要な役割を担っている分子に注目し、その分

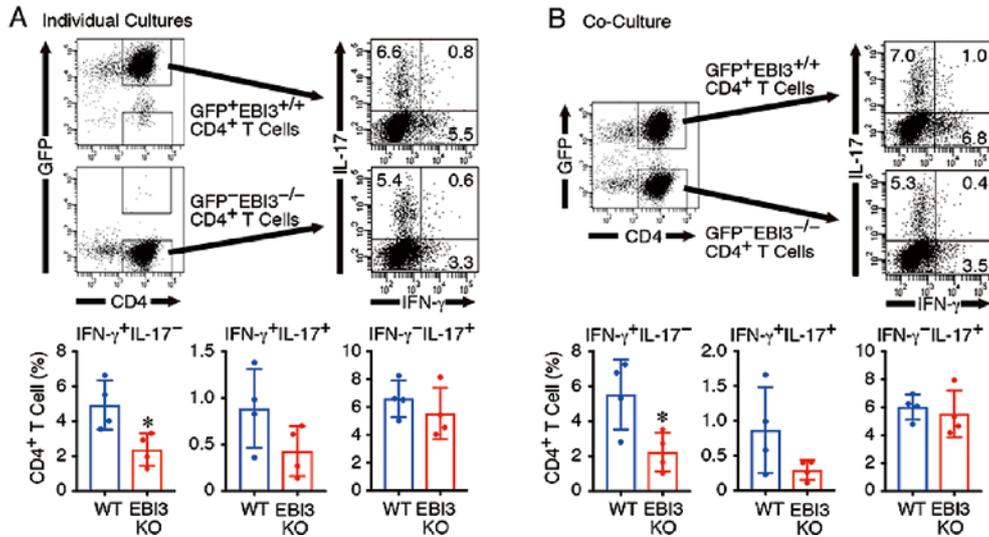


図4 (A) 野生型及びEBI3欠損マウスの脾臓から単離したナイーブCD4陽性T細胞をin vitroでそれぞれ別の容器で病原性Th17分化させた後のサイトカイン産生のFACS解析 (B) 野生型及びEBI3欠損マウスの脾臓から単離したナイーブCD4陽性T細胞をin vitroで同じ容器内で共培養し、病原性Th17分化させた後のサイトカイン産生のFACS解析 (A)(B)のP値評価は両側スチューデントT検定による \* $P < 0.05$  (文献24より転載)

子とEBI3の関連性を調べるために、野生型及びEBI3欠損マウスの脾臓からナイーブT細胞を単離し、in vitroで病原性Th17細胞分化を誘導した。病原性Th17細胞はIL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-23などの刺激で分化誘導されるが、特にIL-23の刺激は重要であり、そのレセプターはIL-12R $\beta$ 1とIL-23R $\alpha$ から構成さ

れることから、病原性Th17細胞におけるそれらレセプターの発現をウエスタンブロットで解析した。その結果、IL-12R $\beta$ 1の発現は両者で変わらなかったが、IL-23R $\alpha$ の発現が野生型に比べてEBI3欠損マウス由来の病原性Th17細胞で減弱していることがわかった(図5A)。さらに、野生型及びEBI3欠

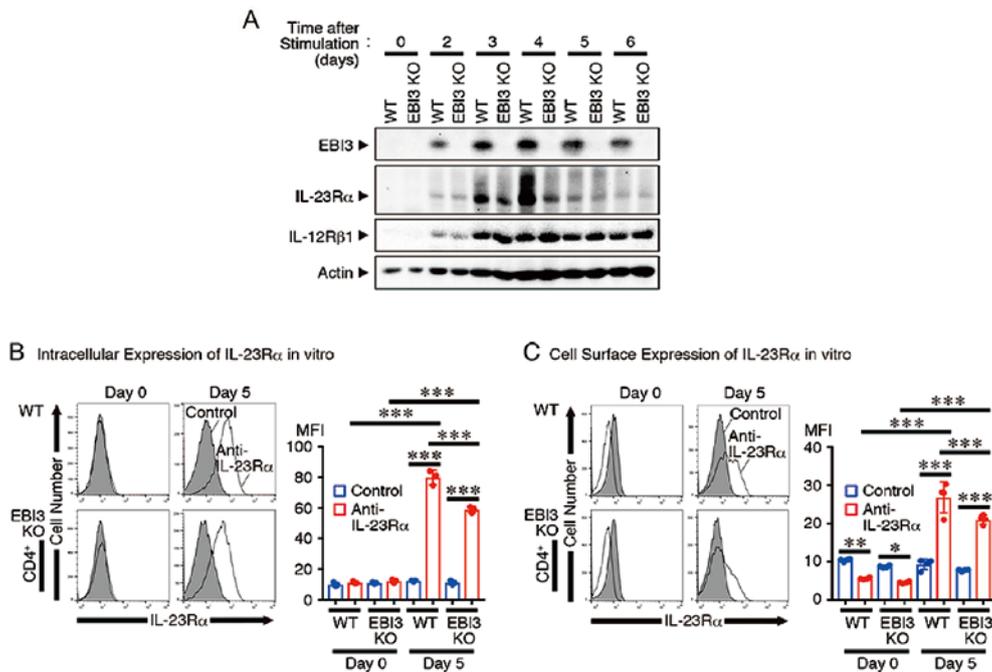


図5 (A) 野生型及びEBI3欠損マウスの脾臓から単離したナイーブCD4陽性T細胞をin vitroで病原性Th17分化させた後のウエスタンブロットによるタンパク質発現の解析 (B) 野生型及びEBI3欠損マウスの脾臓から単離したナイーブCD4陽性T細胞のin vitro病原性Th17分化誘導後の細胞内染色によるFACS解析 (C) 野生型及びEBI3欠損マウスの脾臓から単離したナイーブCD4陽性T細胞をin vitro病原性Th17分化誘導後の細胞表面の染色によるFACS解析 (B)(C)のP値評価は1-way ANOVA検定による \* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ ; \*\*\* $P < 0.001$  (文献24より転載)

損マウスの脾臓からナイーブ T 細胞を単離し、*in vitro* で病原性 Th17 細胞分化を誘導した後、フローサイトメーターで IL-23R $\alpha$  の発現について解析したところ、細胞内及び細胞表面上において共に野生型に比べて EBI3 欠損マウス由来の病原性 Th17 細胞で発現が低下していることがわかった(図 5B, C)。

これまでの結果から、EBI3 が IL-23R $\alpha$  の発現を制御している可能性が示唆されたが、どのようなメカニズムで制御しているのかを調べるために、野生型及び EBI3 欠損マウスの脾臓からナイーブ T 細胞を単離し、*in vitro* で病原性 Th17 細胞分化を誘導した後、EBI3、IL-12R $\beta$ 1、IL-23R $\alpha$  についてリアルタイム PCR 解析を行ったところ、タンパク質レベルでの発現と同様に IL-12R $\beta$ 1 の mRNA の発現は両者で変わらなかったが、IL-23R $\alpha$  においてはタンパク質の発現とは異なり、野生型、EBI3 欠損マウス由来の病原性 Th17 細胞において共に mRNA の発現量は変わらなかった(図 6A)。そこで次に、病原性 Th17 分化誘導後、シクロヘキシミドで新規タンパク質合成を阻害したところ、野生型に比べ EBI3 欠損マウス由来の病原性 Th17 細胞において IL-23R $\alpha$  の分解される速度が速くなっていることがわかった(図 6B, C)。つまり、EBI3 は IL-23R $\alpha$  の発現を転写

レベルで調節しているのではなく、タンパク質発現の安定性保持に関与していることがわかった。

### HEK293T 細胞 *in vitro* 再構成系を用いた IL-23R $\alpha$ タンパク安定性とカルネキシン、EBI3 の相互作用との関わり

我々は次に HEK293T 細胞に IL-12R $\beta$ 1、IL23R $\alpha$  及び EBI3 の発現ベクターをトランスフェクションで一過性に強制発現させたところ、これまでのマウス脾臓由来 T 細胞を用いた実験結果と同様にタンパク質レベルで IL-12R $\beta$ 1 の発現量は変わらなかったが、EBI3 の発現量依存的に IL23R $\alpha$  の発現量は増加した(図 7A, B)。また、その時の IL-12R $\beta$ 1 と IL-23R $\alpha$  の mRNA の発現量は共に EBI3 の発現量に依存して変わることがなかった(図 7C)。

EBI3 は最初に EB ウイルス感染 B 細胞において小胞体に存在しシャペロン機能を有するカルネキシンと結合する分子として同定されたが、その機能はこれまで不明であった<sup>1)</sup>。そこで我々は EBI3 が IL-23R $\alpha$  タンパクの安定性に関与していることを見出したので、まさに EBI3 とカルネキシンの分子シャペロンとしての機能の相互作用により IL-23R $\alpha$  の安定化に関わっているのではないかと考え、

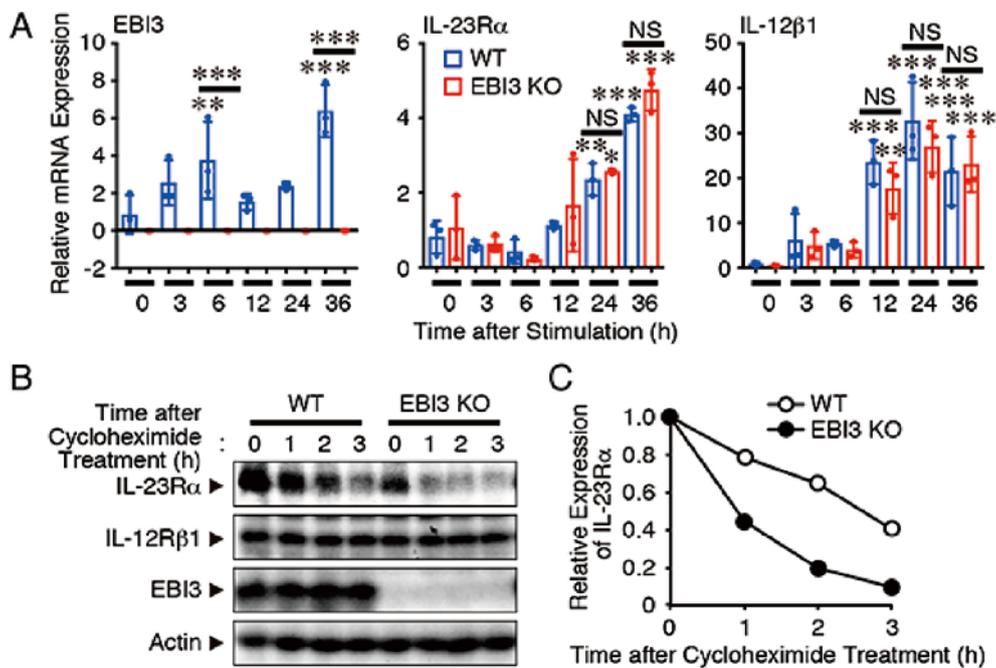


図 6 (A) 野生型及び EBI3 欠損マウスの脾臓から単離したナイーブ CD4 陽性 T 細胞を用いた *in vitro* 病原性 Th17 分化条件下における mRNA 発現のリアルタイム PCR 解析 (B) 野生型及び EBI3 欠損マウスの脾臓から単離したナイーブ CD4 陽性 T 細胞を用いた *in vitro* 病原性 Th17 分化誘導後の新規タンパク合成阻害薬シクロヘキシミド添加によるタンパク質安定性の評価 (C) (B) のタンパク質安定性解析の定量化 (A) の P 値評価は 1-way ANOVA 検定による \* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ ; \*\*\* $P < 0.001$  (文献 24 より転載)

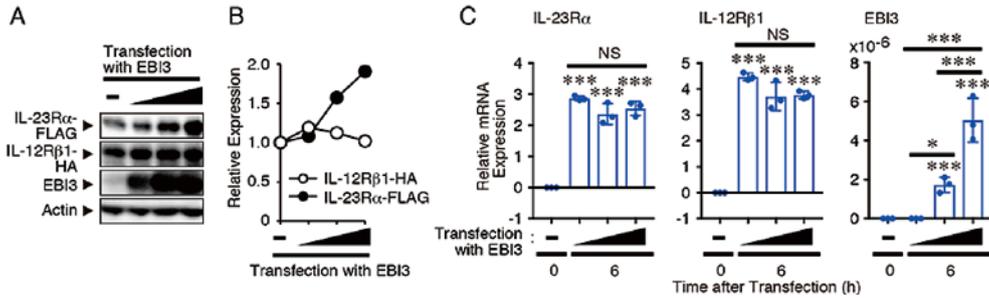


図7 (A) HEK293T細胞に発現ベクターでそれぞれの遺伝子を強制発現させた後のウエスタンブロット解析 (B) (A)のタンパク質発現量の定量化 (C) HEK293T細胞に発現ベクターでそれぞれの遺伝子を強制発現させた後のmRNA発現量のリアルタイムPCR解析 (C)のP値評価は1-way ANOVA検定による \* $P < 0.05$ ; \*\*\* $P < 0.001$  (文献24より転載)

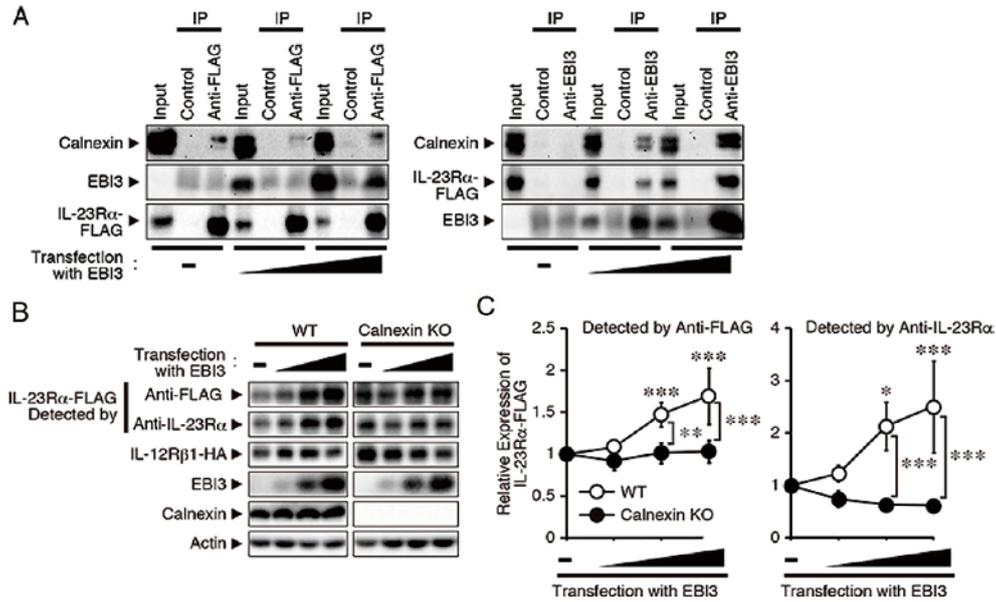


図8 (A) HEK293T細胞に発現ベクターでそれぞれの遺伝子を強制発現させ、抗FLAG抗体または抗EBI3抗体で免疫沈降を行った後のウエスタンブロット解析 (B) HEK293T細胞に発現ベクターでそれぞれの遺伝子を強制発現させ、CRISPR-Cas9法で内在性のカルネキシンをノックアウトした後のウエスタンブロット解析 (C) (B)のタンパク質発現の中でIL-23Rαの発現量を抗FLAG抗体もしくは抗IL-23Rα抗体で検出した時の定量化 (文献24より転載)

HEK293T細胞にIL-12Rβ1、IL23Rα及びEBI3の発現ベクターをトランスフェクションで一過性に強制発現させた。カルネキシンは細胞内在性に恒常的に発現しているためIL-23Rα、カルネキシン、EBI3の3者を免疫沈降したところ、互いに結合していることがわかった(図8A)。さらに内在性に発現しているカルネキシンをCRISPR-Cas9法を用いてノックアウトしたところEBI3依存的なIL23Rαの発現増強作用は消失した(図8B, C)。

### IL-23Rα変異とEBI3によるタンパク質安定性との関わり

IL-23Rαは細胞膜に発現して機能的に働くが、IL-23が結合する細胞外領域とそのサイトカインシ

グナルを細胞内に情報伝達する細胞内領域が存在する<sup>21)</sup>。EBI3はIL-23Rαのどの領域に結合しているのかを調べるために、IL-23Rαの細胞外領域だけの組み換え体(sIL-23Rα)を作製し、HEK293-F細胞に全長のIL-23Rαまたは細胞外領域組み換え体のsIL-23Rαを強制発現させ、さらにEBI3も発現させ免疫沈降を行った。その結果全長のIL-23RαとEBI3の結合と同様に、細胞外領域組み換え体のsIL-23RαもEBI3と結合することがわかった(図9A)。近年、ヒトの炎症性腸疾患とIL-23Rα変異との関連性を調べた報告によると、G149R、V362I、R381Q変異はIL-23Rαを不安定化し、それによりIL-23の刺激が減弱することで腸炎も抑制されることがわかった<sup>21-23)</sup>。3つの変異のうち、G149R変異

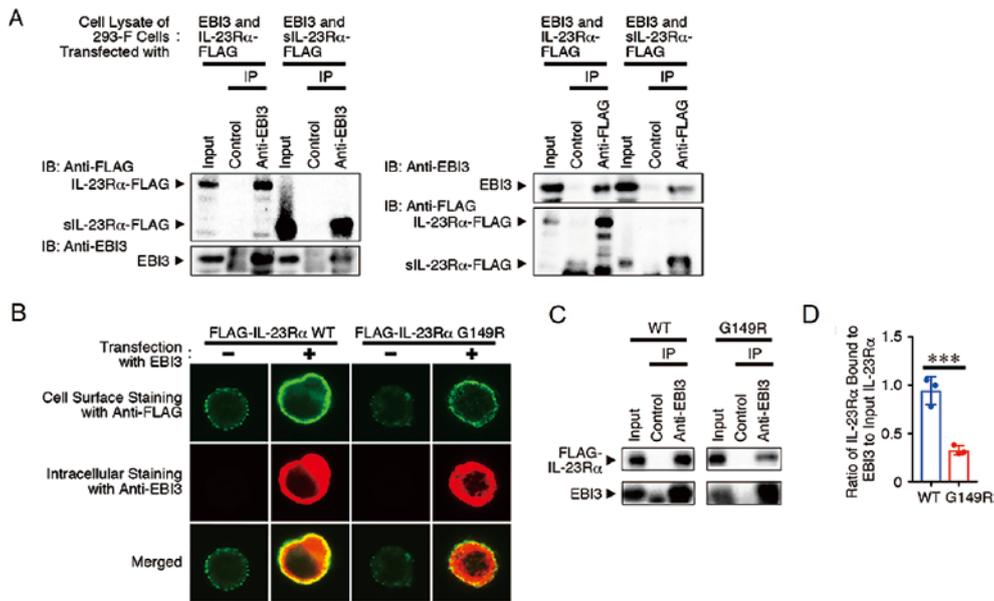


図9 (A) HEK293-F 細胞に発現ベクターでそれぞれの遺伝子を強制発現させ、抗 FLAG 抗体または抗 EB13 抗体で免疫沈降を行った後のウェスタンブロット解析 (B) HEK293T 細胞に発現ベクターでそれぞれの遺伝子を強制発現させ、細胞膜及び細胞内染色後の共焦点レーザー顕微鏡での解析 (C) HEK293T 細胞に発現ベクターでそれぞれの遺伝子を強制発現させ、抗 EB13 抗体で免疫沈降を行った後のウェスタンブロット解析 (D) (C) の抗 EB13 抗体で免疫沈降した EB13 の量に対する共沈してきた IL-23Rα 野生型または IL-23Rα G149R 変異体のタンパク質の割合 (D) の P 値評価は両側学生 T 検定による \* $P < 0.05$  (文献 24 より転載)

は IL-23Rα の細胞外領域に存在していることから、IL-23Rα の G149R 変異体を作製し、HEK293T 細胞に IL-23Rα 野生型または IL-23Rα の G149R 変異体をトランスフェクションで一過性に強制発現させ、さらに EB13 を強制発現させた。IL-23Rα 野生型及び IL-23Rα G149R 変異体の細胞膜での発現を共焦点レーザー顕微鏡で観察したところ、IL-23Rα G149R 変異体の細胞膜での発現は IL-23Rα 野生型に比べ低下しており、EB13 による発現増強作用が減弱している可能性が示唆された(図 9B)。さらに、免疫沈降を行ったところ、IL-23Rα G149R 変異体は IL-23Rα 野生型に比べ EB13 との結合も低下していることが分かった(図 9C, D)。つまりヒトの IL-23Rα の発現安定化と腸炎の発症にも密接な関わりがあり、その発現安定化には EB13 が重要な役割を果たしていることが示唆された。

まとめ

以上の結果をまとめると EB13 は小胞体内でシャペロン分子であるカルネキシンと結合し、タンパク質の正常な高次構造形成に重要な役割を果たしていることがわかった<sup>24)</sup>。今回の報告では、EB13 は病原性 Th17 細胞で IL-23Rα の安定化を促し、細胞膜表面での IL-23Rα の発現を高め、IL-12Rβ1 ととも

に IL-23 レセプターの安定した発現を維持することにより、IL-23 による刺激が持続され、それにより、IFN-γ 産生上昇、腸炎誘導が引き起こされるメカニズムが明らかになった<sup>24)</sup>(図 10)。逆に EB13 非存在下では IL-23Rα の不安定化、分解が促進されることもわかった。EB13 はカルネキシンと同様にシャペロン活性を有しているように考えられるが、カルネキシンと異なる点は、EB13 は恒常的に発現しているのではなく、CD4 陽性 T 細胞では CD3 や CD28 の刺激依存的に発現誘導されることである

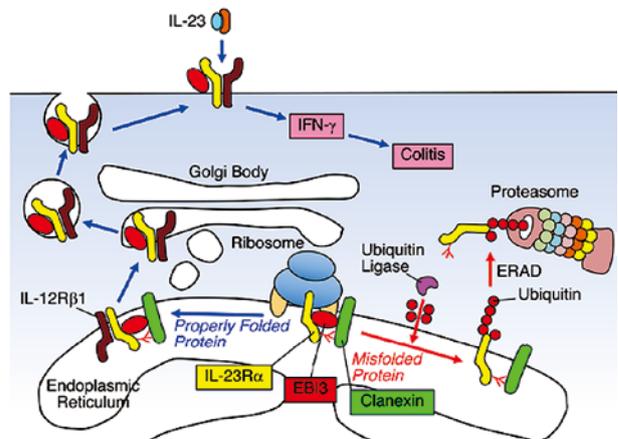


図10 EB13 による小胞体分子シャペロンであるカルネキシンを介した IL-23Rα の発現増強から腸炎誘導に至るメカニズム (文献 24 より転載)

(図2A)。つまり、T細胞が活性化されるなど、炎症反応誘導時に発現されることで、炎症反応特異的に機能するシャペロン様分子であると考えられる。また、今回の知見からIL-12Rβ1は比較的恒常的に発現されているが、IL-23Rαは非常に不安定な分子であり、IL-23の刺激はIL-23Rαの安定性に依存的であることが示唆された。つまりIL-23Rαは炎症誘導時にEBI3が発現されるようなとても限定された条件下でのみ機能することで、逆にEBI3が誘導されない条件下では炎症反応が持続しないような仕組みが構築されていることになる。現在、小胞体におけるタンパク質の品質管理機構はとても詳しく解明されてきており、それに関わる分子も数多く同定されている。今回の我々の報告は小胞体でのタンパク質品質管理機構における、免疫系での炎症誘導時の新たなタンパク質制御機構を提唱したものである。EBI3は初めカルネキシンと結合する分子として同定されたが、その後、別のサイトカインとして機能する分子とヘテロダイマーを形成することで、サイトカインとしての機能する役割が中心であった。しかし、今回サイトカインとしての機能ではなくEBI3単独での細胞内因子としての新たな機能が見出されたことで、今後、このEBI3の新たな標的分子を探索し、EBI3の細胞内因子としての機能を追求することで病態形成や新たな標的治療になるメカニズムを発見していきたい。

#### 著者のCOI (conflict of interest) の開示

本論文発表内容に関連して特に申告なし。

#### 文 献

- 1) Tait Wojno ED, Hunter CA, Stumhofer JS: The immunobiology of the interleukin-12 family: room for discovery. *Immunity* **50**(4): 851-870, 2019
- 2) Devergne O, et al: A novel interleukin-12 p40-related protein induced by latent Epstein-Barr virus infection in B lymphocytes. *J Virol* **70**(2): 1143-1153, 1996
- 3) Pflanz S, et al: IL-27, a heterodimeric cytokine composed of EBI3 and p28 protein, induces proliferation of naive CD4 (+) T cells. *Immunity* **16**(6): 779-790, 2002
- 4) Collison LW, et al: The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature* **450**(7169): 566-569, 2007
- 5) Wang X, et al: A novel IL-23p19/Ebi3 (IL-39) cytokine mediates inflammation in Lupus-like mice. *Eur J Immunol* **46**(6): 1343-1350, 2016
- 6) Kastelein RA, Hunter CA, Cua DJ: Discovery and biology of IL-23 and IL-27: related but functionally distinct regulators of inflammation. *Annu Rev Immunol* **25**: 221-242, 2007
- 7) Hall AO, Silver JS, Hunter CA: The Immunobiology of IL-27. *Adv Immunol* **115**: 1-44, 2012
- 8) Collison LW, Vignali DA: Interleukin-35: odd one out or part of the family? *Immunol Rev* **226**: 248-262, 2008
- 9) Wang X, et al: Interleukin (IL)-39 [IL-23p19/Epstein-Barr virus-induced 3 (Ebi3)] induces differentiation/expansion of neutrophils in lupus-prone mice. *Clin Exp Immunol* **186**(2): 144-156, 2016
- 10) Yen D, et al: IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest* **116**(5): 1310-1316, 2006
- 11) Uhlig HH, et al: Differential activity of IL-12 and IL-23 in mucosal and systemic innate immune pathology. *Immunity* **25**(2): 309-318, 2006
- 12) Hue S, et al: Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation. *J Exp Med* **203**(11): 2473-2483, 2006
- 13) Kullberg MC, et al: IL-23 plays a key role in Helicobacter hepaticus-induced T cell-dependent colitis. *J Exp Med* **203**(11): 2485-2494, 2006
- 14) Elson CO, et al: Monoclonal anti-interleukin 23 reverses active colitis in a T cell-mediated model in mice. *Gastroenterology* **132**(7): 2359-2370, 2007
- 15) McGeachy MJ, et al: TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology. *Nat Immunol* **8**(12): 1390-1397, 2007
- 16) Lee YK, et al: Late developmental plasticity in the T helper 17 lineage. *Immunity* **30**(1): 92-107, 2009
- 17) Hirota K, et al: Fate mapping of IL-17-producing T cells in inflammatory responses. *Nat Immunol* **12**(3): 255-263, 2011
- 18) Morrison PJ, et al: Th17-cell plasticity in Helicobacter hepaticus-induced intestinal inflammation. *Mucosal Immunol* **6**(6): 1143-1156, 2013
- 19) Morrison PJ, Ballantyne SJ, Kullberg MC: Interleukin-23 and T helper 17-type responses in intestinal inflammation: from cytokines to T-cell plasticity. *Immunology* **133**(4): 397-408, 2011
- 20) Muranski P, Restifo NP: Essentials of Th17 cell commitment and plasticity. *Blood* **121**(13): 2402-2414, 2013
- 21) Sivanesan D, et al: IL23R (Interleukin 23 Receptor) Variants Protective against Inflammatory Bowel Diseases (IBD) Display Loss of Function due to Impaired Protein Stability and Intracellular Trafficking. *J Biol Chem* **291**(16): 8673-8685, 2016
- 22) Duerr RH, et al: A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease

- gene. *Science* **314**(5804) : 1461-1463, 2006
- 23) Wellcome Trust Case Control Consortium : Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* **447**(7145) : 661-678, 2007
- 24) Mizoguchi I, et al : EBV-induced gene 3 augments IL-23R $\alpha$  protein expression through a chaperone celmexin. *J Clin Invest* **130**(11) : 6124-6140, 2020