

平成22年6月1日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2007～2009

課題番号：19059006

研究課題名（和文） サイトカインによる自己応答性の制御

研究課題名（英文） The roles of cytokines in the development of autoimmune diseases

研究代表者

岩倉洋一郎 (Iwakura Yoichiro)

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号：10089120

研究成果の概要（和文）：

関節リウマチ (RA) は、世界人口の約1%が罹患する最も高頻度にみられる自己免疫疾患であり、遺伝、環境因子がともに関与するその病態は非常に複雑で、未だ完全な病態解明には至っていない。我々はこれまでに2種類の RA モデルマウス (HTLV-I トランスジェニック (Tg) マウス、IL-1Ra 欠損 (KO) マウス) を作製し、関節炎の発症機構を解析してきた。本研究では、これら2種類の RA モデルマウスを用い、自己免疫発症における IL-17 ファミリーサイトカインの役割と関節炎モデルで発現亢進がみられた C 型レクチンのサイトカイン産生に於ける役割を明らかにする事を目的に研究を行った。その結果、1) IL-17A は自己免疫、炎症応答などで重要な役割を果たしているが、IL-17F は炎症応答にはほとんど関与しない事、2) IL-17A も IL-17F も細菌感染防御で重要な役割を果たしている事、3) Dectin-1 は β グルカンの、Dectin-2 は α マンナン受容体の受容体であり、これらが樹状細胞を活性化する事により Th17 を誘導し、免疫活性化や真菌感染防御に重要な役割を果たしている事、を明らかにした。これらの成果は新規の免疫治療薬、真菌感染治療薬の開発につながる成果である。

研究成果の概要（英文）：

Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most serious medical problems worldwide with approximately 1% of the people in the world affected. The disease is autoimmune in nature and characterized by chronic inflammation of the synovial tissues in multiple joints. High levels of inflammatory cytokine expression in the joints are characteristics of the disease, although the pathogenesis has not been elucidated completely. We have been studying the pathogenesis of the disease using two arthritis models that we originally developed; HTLV-I transgenic (HTLV-I Tg) mice and IL-1 receptor antagonist-deficient (IL-1Ra KO) mice. In this study, we analyzed the roles of IL-17 family cytokines in the development of autoimmune diseases and the mechanisms of Th17 induction through DC activation. We found that 1) IL-17A, but not IL-17F, plays an important role in the development of autoimmune diseases and inflammatory diseases, 2) Both IL-17A and IL-17F play important roles in the host defense against bacterial infections, 3) Both Dectin-1 and Dectin-2, which is a receptor for β -glucans and α -mannans, respectively, on DCs, induce Th17 differentiation through activation of DCs, and play important role in the host defense against fungal infections. These findings should be of use for the development of new therapeutics against autoimmune diseases and fungal infection.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	16,800,000	0	16,800,000
2008年度	16,800,000	0	16,800,000
2009年度	16,800,000	0	16,800,000
年度			
年度			
総計	50,400,000		50,400,000

研究分野：免疫学

科研費の分科・細目：

キーワード：IL-1、IL-17、疾患モデル動物、ノックアウトマウス、C型レクチン

1. 研究開始当初の背景

サイトカインは広く生体の機能発現および恒常性維持に重要な役割を果たしている生理活性物質である。免疫系においても細胞の分化、増殖、生存や運動を制御することによってその運命決定を担っており、サイトカインの異常によって自己応答性の制御は破綻を来し、自己免疫疾患が発症する。関節リウマチは、世界人口の約1%が罹患する代表的な自己免疫疾患であるが、遺伝、環境因子がともに関与するその病態は非常に複雑で、未だ完全な病態解明には至っていない。我々はこれまでに2種類のRAモデルマウス（HTLV-I-Tgマウス、IL-1Ra-KOマウス）を作製し、関節炎の発症機構を解析してきた。その中で、これらのモデルマウスに見られる自己免疫性関節炎の発症はIL-1、IL-17依存的事であることを見出した。このことは、IL-1/IL-17経路が関節炎の病態形成に極めて重要な役割を担っていることを示している。さらに、我々はこれらのサイトカイン以外に病態形成に関与する遺伝子を同定するために、これらのマウスを用いて、関節局所で発現変動のみられる遺伝子をマイクロアレイを用いて網羅的に解析した。その結果、樹状細胞（DC）で複数のC型レクチンの発現が亢進している事を見いだした。

2. 研究の目的

関節炎モデルの炎症局所ではIL-17A、および同じファミリー遺伝子で同じ受容体に結合する事が知られているIL-17Fの発現亢進が認められた。本研究ではこれらのサイトカインのKOマウスを作製し、自己免疫疾患発症におけるIL-17AおよびIL-17Fの役割を明らかにする事を目指した。また、同様に関節炎局所で発現亢進の見られたC型レクチンのDectin-1、Dectin-2について、そのリガ

ンドを探索するとともに、Th17分化に於ける役割を検討した。これらの解析により、自己免疫疾患に対する新たな治療法開発への手掛りを得る事を目的とした。

3. 研究の方法

我々が独自に樹立したHTLV-I-TgおよびIL-1Ra-KOマウスのRA発症におけるサイトカイン依存性のメカニズムを明らかにするために、IL-6を軸としてTh17およびDCの動態に注目するとともに、発症に中心的な役割を示すIL-1/IL-17ファミリーおよびその下流遺伝子にも注目して、以下の研究を行った。

1) 自己免疫発症におけるIL-1/IL-17ファミリー遺伝子の役割の解析：新たに樹立したIL-17F KOおよびIL-17A/FダブルKOマウスを用いて、自己免疫発症におけるこれらの遺伝子の機能を解析した。さらに残りのファミリー遺伝子のKOマウス作製も行っている。
2) 自己免疫発症におけるIL-1/IL-17下流遺伝子の役割の解析：新たに樹立したDectin-2 KOマウスの解析を行うとともに、網羅的な遺伝子発現解析とバイオインフォマティクスにより疾患関連遺伝子の絞り込みを行い、候補遺伝子についてはKOマウス作製を行った。

4. 研究成果

1) IL-17Fの自己免疫発症における役割：

自己免疫疾患の発症にはIL-17Aが重要な役割を果たすことをこれまでに報告している。しかし、Th17細胞からはIL-17Aと同時にIL-17Fも産生され、それぞれの機能の差異については不明であった。そこで、我々はIL-17A KOマウスに加え、IL-17F KOマウス、IL-17A/FダブルKOマウスを作製し、IL-17AとIL-17Fの機能を解析した。その結果、関節炎などの自己免疫疾患にはIL-17Aが重要で、

IL-17F ほとんど関与しないこと、一方、粘膜における細菌感染防御には IL-17F、IL-17A 共に重要であることを明らかにした。この結果、IL-17F の機能を保持した状態で IL-17A の発現を抑えることができれば、感染症の心配のない自己免疫疾患治療薬として有用であることがわかった。

2)IL-1 下流遺伝子の役割の解析：

Dectin-1 および Dectin-2 は DC で発現する C 型レクチンであり、関節炎モデルで発現亢進がみられた。我々は、Dectin-1 が真菌の主要な細胞壁構成成分である β グルカンの、Dectin-2 は α -マンナンの受容体であり、これらのリガンドにより DC を活性化して種々のサイトカインや活性酸素分子種(ROS)を産生する事を明らかにした。このとき、Dectin-1 には活性化シグナルを伝える ITAM が細胞質内領域にみられるのに対し、Dectin-2 は細胞内領域が短く、既知のシグナル伝達モチーフを有さないが、FcR γ 鎖と会合することにより、活性化シグナルを細胞内に伝達し、CARD9-NF- κ B の活性化を介してサイトカイン産生を誘導する事を明らかにした。また、これらのシグナルによって誘導されたサイトカインは、優先的に naïve T 細胞を Th17 細胞に分化させること、カンジダ感染時には主に Dectin-2 を介して Th17 が分化誘導され、Th17 細胞から産生される IL-17 がカンジダ感染防御に重要な役割を果たす事を示した。真菌は常在菌として環境中に存在することから、Dectin-2 を介した Th17 細胞分化が自己免疫疾患やアレルギーの発症に関与している可能性が示され、新たな治療、予防標的を同定する事に成功した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 123 件)

1. Nakajima, A., Matsuki, T., Komine, M., Asahina, A., Horai, R., Ishigame, H., Nakae, S., Kakuta, S., Saijo, S., and Iwakura, Y. TNF, but not IL-6 and IL-17, is crucial for the development of T cell-independent psoriasis-like dermatitis in *Il1rn^{-/-}* mice. *J. Immunol.*, in press.
2. Wakita, D., Sumida, K., Iwakura, Y., Nishikawa, H., Ohkuri, T., Chamoto, K., Kitamura, H., and Nishimura, T. Tumor-infiltrating IL-17-producing gammadelta T cells support the progression of tumor via promoting angiogenesis. *Eur. J. Immunol.*, 2010 Apr 15. [Epub ahead of print].
3. Hill, G. R., Olver, S. D., Kuns, R. D., Varelias, A., Raffelt, N. C., Don, A. L. J., Markey, K. A., Wilson, Y. A., Smyth, M. J., Iwakura, Y., Tocker, J., Clouston, A., and MacDonald, K. P. A. Stem cell mobilization with G-CSF induces Type-17 differentiation and promotes scleroderma. *Blood*, 2010 Apr 30. [Epub ahead of print].
4. Doodes, P. D., Cao, Y., Hamel, K. M., Wang, Y., Rodeghero, R. I., Mikecz, K., Glant T. T., Iwakura, Y., and Finnegan, A. IFN- γ regulates the requirement for IL-17 in proteoglycan-induced arthritis. *J. Immunol.*, **184**, 1552-1559 (2010).
5. Madhur, M. S., Lob, H. E., McCann, L. A., Iwakura, Y., Blinder, Y., Guzik, T. J., and Harrison, D. G. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension*, **55**, 500-507 (2010).
6. Ohtaki, H., Yufu, S., Nakamachi, T., Satoh, K., Shimizu, A., Mori, H., Sato, A., Iwakura, Y., Matsunaga, M., and Shioda, S. Nucleoprotein diet ameliorates arthritis symptoms in mice transgenic for human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I). *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **46**, 93-104 (2010).
7. Kawa, K., Tsutsui, H., Uchiyama, R., Kato, J., Matsui, K., Iwakura, Y., Matsumoto, T., and Nakanishi, K. IFN- γ is a master regulator of endotoxin shock syndrome in mice primed with heat-killed *Propionibacterium acnes*. *Int. Immunol.*, **22**, 157-166 (2010).
8. Henry, T., Kirimanjeshwara, G. S., Ruby, T., Jones, J. W., Peng, K., Perret, M., Ho, L., Sauer, J.-D., Iwakura, Y., Metzger, D. W., and Monack, D. M. Type I interferon signaling constrains IL-17A/F secretion by gd T cells during bacterial infection. *J. Immunol.*, **184**:3755-67 (2010).
9. Kono, H., Karmarkar, D., Iwakura, Y., and Rock, K. L. Identification of the cellular sensor that stimulates the inflammatory response to sterile cell death. *J. Immunol.*, **184**:4470-8 (2010).
10. Isoda, K., Matsuki, T., Kondo, H., Iwakura, Y., and Ohsuzu, F. Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist induces aortic valve disease in BALB/c mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **30**:708-15 (2010).
11. Itoh, S., Nakae, S., Axtell, R. C., Velotta, J. B., Kimura, N., Kajiwara, N., Iwakura, Y., Saito, H., Adachi, H., Steinman, L., Robbins, R. C., and Fishbein, M. P. IL-17 contributes to the development of chronic rejection in a murine-heart transplant model. *J. Clin. Immunol.*, **30**:235-40 (2010).
12. Adamopoulos, I. E., Chao, C. C., Geissler, R., Laface, D., Blumenschein, W., Iwakura, Y., McClanahan, T., and Bowman, E. P. Interleukin-17A upregulates receptor activator of NF-kappaB on osteoclast precursors. *Arthritis Res. Ther.*, **12**:R29

- (2010).
13. Teng, M. W. L., Andrews, D. M., McLaughlin, N., von Scheidt, B., Ngiow, S. F., Möller, A., Hill, G. R., Iwakura, Y., Oft, M., and Smyth, M. J. IL-23 suppresses innate immune response independently of IL-17A during carcinogenesis and metastasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**:8328-33 (2010).
 14. Kadoki, M., Choi, B. I., and Iwakura, Y. The mechanism of lipopolysaccharide-induced human immunodeficiency virus type I activation in transgenic mouse macrophages. *Int. Immunol.*, in press.
 15. Saijo, S., Ikeda, S., Yamabe, K., Kakuta, S., Ishigame, H., Akitsu, A., Fujikado, N., Kusaka, T., Kubo, S., Chung, S., Komatsu, R., Miura, N., Adachi, Y., Ohno, N., Shibuya, K., Yamamoto, N., Kawakami, K., Yamasaki, S., Saito, T., Akira, S., and Iwakura, Y. Dectin-2 recognition of α -mannans and induction of Th17 differentiation is essential for host defense against *Candida albicans*. *Immunity*, **32**, 1-11 (2010).
 16. Taguchi, F., Matsuyama, S., Iwakura, Y., Tagawa, Y., Saegusa, J., and Kyuwa, S. Characterization of a variant virus from ascites of subacute granulomatous serositis in interferon- γ -deficient C57BL/6 mice persistently infected with murine coronavirus strain JHM. *Viral Immunol.*, in press.
 17. Teng, M. W. L., Andrews, D. M., McLaughlin, N., von Scheidt, B., Ngiow, S. F., Möller, A., Hill, G. R., Iwakura, Y., Oft, M., and Smyth, M. J. IL-23 suppresses innate immune response independently of IL-17A during carcinogenesis and metastasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 8328-8333 (2010).
 18. Baldeviano, G. C., Barin, J. G., Talor, M. V., Srinivasan, S., Bedja, D., Zheng, D., Gabrielson, K., Iwakura, Y., Rose, N. R., and Cihakova, D. IL-17A is dispensable for myocarditis but essential for the progression to dilated cardiomyopathy. *Circulation Res.*, **106**, 1645-1655 (2010).
 19. Gan, P. Y., Steinmetz, O. M., Tan, D. S., O'Sullivan, K. M., Ooi, J. D., Iwakura, Y., Kitching, A. R., and Holdsworth, S. R. Th17 cells promote autoimmune anti-myeloperoxidase glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **21**, 925-931 (2010).
 20. Cowley, S. C., Meierovics, A. I., Frelinger, J. A., Iwakura, Y., and Elkins, K. L. Lung CD4-CD8-double-negative T cells are prominent producers of IL-17A and IFN- γ during primary respiratory murine infection with *Francisella tularensis* live vaccine strain. *J. Immunol.*, **184**, 5791-5801 (2010).
 21. Ashino, S., Wakita, D., Shiohama, Y., Iwakura, Y., Chamoto, K., Ohkuri, T., Kitamura, H., and Nishimura, T. A Th17-polarized cell population that has infiltrated the lung requires cells that convert to IFN- γ production in order to induce airway hyperresponsiveness. *Int. Immunol.*, **22**, 503-513 (2010).
 22. Xiao, G., Miyazato, A., Abe, Y., Zhang, T., Nakamura, K., Inden, K., Tanaka, M., Tanno, D., Miyasaka, T., Ishii, K., Takeda, K., Akira, S., Saijo, S., Iwakura, Y., Adachi, Y., Ohno, N., Yamamoto, N., Kunishima, H., Hirakata, Y., Kaku, M., and Kawakami, K. Activation of myeloid dendritic cells by deoxynucleic acids from *Cordyceps sinensis* via a Toll-like receptor 9-dependent pathway. *Cellular Immunol.*, **263**, 241-250 (2010).
 23. Shikama, Y., Kuroishi, T., Nagai, Y., Iwakura, Y., Shimauchi, H., Takada, H., Sugawara, S., and Endo, Y. Muramyl dipeptide augments the actions of lipopolysaccharide in mice by stimulating macrophages to produce pro-IL-1 β and by down-regulation of suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1). *Innate Immun.*, [Epub ahead of print] (2009).
 24. Bai, Z. B., Hayasaka, H., Kobayashi, M., Li, W., Guo, Z., Jang, M.-H., Kondo, A., Choi, B., Iwakura, Y., and Miyasaka, M. CXCL12 promotes CCR7-dependent naive T-cell trafficking to lymph nodes and Peyer's patches. *J. Immunol.*, **182**, 1287-1295 (2009).
 25. Ishigame, H., Kakuta, S., Nagai, T., Nambu, A., Komiyama, Y., Kadoki, M., Tanahashi, Y., Akitsu, A., Kotaki, H., Sudo, K., Nakae, S., Sasakawa, C., and Iwakura, Y. Differential roles of IL-17A and IL-17F in host defense against mucocutaneous bacterial infection and allergic responses. *Immunity*, **30**, 108-119 (2009).
 26. Kojima, M., Ashino, T., Yoshida, T., Iwakura, Y., Sekimoto, M., and Degawa, M. IL-1 regulates the Cyp7a1 gene and serum total cholesterol level at steady state in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **379**, 239-242 (2008).
 27. Lopez Kostka, S., Dinges, S., Griewank, K., Iwakura, Y., Udey, M. C., and Von Stebut, E. IL-17 promotes progression of cutaneous leishmaniasis in susceptible mice. *J. Immunol.*, **182**, 3039-3046 (2009).
 28. Yamada, J., Hamuro, J., Fukushima, A., Ohteki, T., Terai, K., Iwakura, Y., Yagita, H., and Kinoshita, S. MHC-matched corneal allograft rejection in an IFN- γ /IL-17-independent manner in C57BL/6 mice. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **50**, 2139-2146 (2009).
 29. Kuroishi, T., Kinbara, M., Sato, N., Tanaka, Y., Nagai, Y., Iwakura, Y., Endo, Y., and

- Sugawara, S. Biotin status affects nickel allergy via regulation of IL-1b production in mice. *J. Nutrition*, **139**, 1031-1036 (2009).
30. Elkabets, M., Krelin, Y., Dotan, S., Cerwenka, A., Porgador, A., Lichtenstein, R. G., White, M. R., Zoller, M., Iwakura, Y., Dinarello, C. A., Voronov, E., and Apte, R. N. Host-derived Interleukin-1a is important in determining the immunogenicity of 3-Methylcholantrene-tumor cells. *J. Immunol.*, **182**, 4874-4881 (2009).
 31. Di Paolo, N. C., Miao, E. A., Iwakura, Y., Kaja, M-K., Aderem, A., Flavell, R. A., Papayannopoulou, T., and Shayakhmetov, D. M. Virus binding to a plasma membrane receptor triggers interleukin-1 α - mediated proinflammatory macrophage response in vivo. *Immunity*, **31**, 110-121 (2009).
 32. Miyazato A, Nakamura K, Yamamoto N, Mora-Montes HM, Tanaka M, Abe Y, Tanno D, Inden K, Gang X, Ishii K, Takeda K, Akira S, Saijo S, Iwakura Y, Adachi Y, Ohno N, Mitsutake K, Gow NA, Kaku M, Kawakami K. Toll-like receptor 9-dependent activation of myeloid dendritic cells by deoxynucleic acids from *Candida albicans*. *Infect. Immun.*, **77**, 3056-3064 (2009).
 33. Ohtaki Y, Yamaguchi K, Yu Z, Kumamoto H, Shimauchi H, Iwakura Y, Sugawara S, Endo Y. Hepatic platelet accumulation in Fas-mediated hepatitis in mice. *Int. Immunopharmacol.*, **9**, 1071-1078 (2009).
 34. O'Connor, W. Jr., Kamanaka, M., Booth, C. J., Town, T., Nakae, S., Iwakura, Y., Kolls, J. K., and Flavell, R. A. A protective function for interleukin 17A in T cell-mediated intestinal inflammation. *Nat. Immunol.*, **10**, 603-609 (2009).
 35. Oseko, F., Yamamoto, T., Akamatsu, Y., Kanamura, N., Iwakura, Y., Imanishi, J., Kita, M. IL-17 is involved in bone resorption in mouse periapical lesions. *Microbiol. Immunol.*, **53**, 287-294 (2009).
 36. Yi, T., Chen, Y., Wang, L., Du, G., Huang, D., Zhao, D., Johnstone, H., Young, J., Todorov, I., Umetsu, D. T., Chen, L., Iwakura, Y., Kandeel, F., Forman, S., and Zeng, D. Reciprocal differentiation and tissue-specific pathogenesis of Th1, Th2, and Th17 cells in graft versus host disease. *Blood*, **114**, 3101-3112 (2009).
 37. Lindauer, M. L., Wong, J., Iwakura, Y., and Magun, B. E. Pulmonary inflammation triggered by Ricin toxin requires macrophages and IL-1 signaling. *J. Immunol.*, **183**, 1419-1426 (2009).
 38. Shichita, T., Sugiyama, Y., Ooboshi, H., Sugimori, H., Nakagawa, R., Takada, I., Iwaki, T., Okada, Y., Iida, M., Cua, D. J., Iwakura, Y., and Yoshimura, A. Pivotal role of cerebral interleukin-17-producing gdT cells in the delayed phase of ischemic brain injury. *Nat. Med.*, **15**, 946-950 (2009).
 39. Okiyama, N., Sugihara, T., Iwakura, Y., Yokozeki, H., Miyasaka, N., Kohsaka, H. Therapeutic effects of interleukin-6 blockade in a murine model of polymyositis that does not require interleukin-17A. *Arth. Rheum.*, **60**, 2505-2512 (2009).
 40. Horino, T., Matsumoto, T., Ishikawa, H., Kimura, S., Uramatsu, M., Tanabe, M., Tateda, K., Miyazaki, S., Aramaki, Y., Iwakura, Y., Yoshida, M., Onodera, S., Yamaguchi, K. Interleukin-1 deficiency in combination with macrophage depletion increases susceptibility to *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Microbiol. Immunol.*, **53**, 502-511 (2009).
 41. Horie, I., Abiru, N., Nagayama, Y., Kuriya, G., Saitoh, O., Ichikawa, T., Iwakura, Y., and Eguchi, K. T helper type 17 immune response plays an indispensable role for development of iodine-induced autoimmune thyroiditis in nonobese diabetic-H2h4 mice. *Endocrinology*, **150**, 5135-5142 (2009).
 42. Lin, Y., Ritchea, S., Logar, A., Slight, S., Messmer, M., Rangel-Moreno, J., Gugliani, L., Alcorn, J. F., Strawbridge, H., Park, S. M., Onishi, R., Nyugen, N., Walter, M. J., Pociask, D., Randall, T. D., Gaffen, S. L., Iwakura, Y., Kolls, J. K., and Khader, S. A*. Interleukin-17 is required for T helper 1 cell immunity and host resistance to the intracellular pathogen *Francisella tularensis*. *Immunity*, **31**, 799-810 (2009).
 43. Tanaka, S., Yoshimoto, T., Naka, T., Nakae, S., Iwakura, Y., Cua, D., and Kubo, M. Natural occurring IL-17 producing T cells regulate the initial phase of neutrophil mediated airway responses. *J. Immunol.*, **183**, 7523-7530 (2009).
 44. Faust, S. M., Lu, G., Marini, B. L., Zou, W., Gordon, D., Iwakura, Y., Laouar, Y., and Bishop, D. K. Role of T cell TGF β signaling and IL-17 in allograft acceptance and fibrosis associated with chronic rejection. *J. Immunol.*, **183**, 7297-7306 (2009).
 45. Oyamada, A., Ikebem H., Itsumi, M., Saiwai, H., Okada, S., Shimoda, K., Iwakura, Y., Nakayama, K. I., Iwamoto, Y., Yoshikai, Y., and Yamada, H. Tyrosine kinase 2 plays critical roles in the pathogenic CD4 T cell responses for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol.*, **183**, 7539-7546 (2009).
 46. Munoz, M., Heimesaat, M. M., Danker, K., Struck, D., Lohmann, U., Plickert, R.,

- Bereswill, S., Fischer, A., Dunay, I. R., Wolk, K., Loddenkemper, C., Krell, H. -W., Libert, C., Lund, L. R., Frey, O., Holscher, C., Iwakura, Y., Ghilardi, N., Ouyang, W., Kamradt, T., Sabat, R., and Liesenfeld, O. Interleukin (IL)-23 mediates Toxoplasma gondii-induced immunopathology in the gut via matrixmetalloproteinase-2 and IL-22 but independent of IL-17. *J. Exp. Med.*, **206**, 3047-3059 (2009).
47. Okumura, A., Saito, T., Otani, I., Kojima, K., Yamada, Y., Ishida-Okawara, A., Nakazato, K., Asano, M., Kanayama, K., Iwakura, Y., Suzuki, K., and Yamagoe, S. Suppressive role of leukocyte cell-derived chemotaxin 2 in mouse anti-type II collagen antibody-induced arthritis. *Arthritis Rheum.*, **58**, 413-421 (2008).
48. Fujikado, N., Saijo, S., Yonezawa, T., Shimamori, K., Ishii, A., Sugai, S., Kotaki, H., Sudo, K., Nose, M., and Iwakura, Y. Dcir deficiency causes development of autoimmune diseases in mice due to excess expansion of dendritic cells. *Nat. Med.*, **14**, 176-180 (2008).
49. Ashino, T., Yamanaka, R., Yamamoto, M., Shimokawa, H., Sekikawa, K., Iwakura, Y., Shioda, S., Numazawa, S., and Yoshida, T. Negative feedback regulation of lipopolysaccharide-induced inducible nitric oxide synthase gene expression by heme oxygenase-1 induction in macrophages. *Mol. Immunol.*, **45**, 2106-2115 (2008).
50. Yoshimura, T., Sonoda, K., Miyazaki, Y., Iwakura, Y., Ishibashi, T., Yoshimura, A., and Yoshida, H. Differential roles for IFN-g and IL-17 in experimental autoimmune uveoretinitis. *Int. Immunol.*, **20**, 209-214 (2008).
51. Honda, A., Abe, R., Makino, T., Norisugi, O., Fujita, Y., Watanabe, H., Nishihira, J., Yamagishi, S., Iwakura, Y., Shimizu, H., and Shimizu, T. Interleukin-1b and macrophage migration inhibitory factor (MIF) in dermal fibroblasts mediate UVA induced matrix metalloproteinase-1 expression. *J. Dermatol. Sci.*, **49**, 63-72 (2008).
52. Pichavant, M., Goya, S., Meyer, E. H., Johnston, R. A., Kim, H. Y., Matangkasombut, P., Zhu, M., Iwakura, Y., Savage, P. B., DeKruyff, R. H., Shore, S. A., and Umetsu, D. T. Ozone exposure in a mouse model induces airway hyperreactivity that requires the presence of Natural Killer T cells and IL-17. *J. Exp. Med.*, **205**, 385-393 (2008).
53. Nakamura, K., Miyazato, A., Gang, X., Hatta, M., Inden, K., Aoyagi, T., Takeda, K., Akira, S., Saijo, S., Iwakura, Y., Adachi, Y., Ohno, N., Suzuki, K., Fujita, J., Kaku, M., and Kawakami, K. Deoxynucleic acids from *Cryptococcus neoformans* activate myeloid dendritic cells via a TLR9-dependent pathway. *J. Immunol.*, **180**, 4067-4074 (2008).
54. Aujla, S. J., Fei, M., Pociask, D. A., Reinhart, T. A., Edeal, J., Gaus, K., Kreindler, J. L., Dubin, P. J., Zheng, M., Pilewski, J. M., Myerburg, M. M., Mason, C. A., Iwakura, Y., and Kolls, J. K. IL-22 mediates mucosal host defense against Gram-negative bacterial pneumonia. *Nature Med.*, **14**, 275-281 (2008).
55. Luger, D., Silver, P. B., Tang, J., Cua, D., Chen, Z., Iwakura, Y., Bowman, E. P., Sgambellone, N. M., Chan, C.-C. and Caspi, R. R. Either a Th17 or a Th1 effector response can drive autoimmunity: conditions of disease induction affect dominant effector category. *J. Exp. Med.*, **205**, 799-810 (2008).
56. Fukushima, A., Sumi, T., Ishida, W., Yamada, J., Iwakura, Y., and Ueno, H. Endogenous IL-17 does not play a significant role in the development of experimental murine allergic conjunctivitis. *Int. Arch. Allergy Imm.*, **147**, 206-212 (2008).
57. Izcue, A., Hue, S., Buonocore, S., Arancibia-Carcamo, C. V., Ahern, P. P., Iwakura, Y., Maloy, K. J., and Powrie, F. Interleukin-23 restrains regulatory T cell activity to drive T cell-dependent colitis. *Immunity*, **28**, 559-570 (2008).
58. Tajima, M., Wakita, D., Noguchi, D., Chamoto, K., Yue, Z, Fugo, K., Ishigame, H., Iwakura, Y., Kitamura, H., and Nishimura, T. L-6-dependent spontaneous proliferation is required for the induction of colitogenic IL-17-producing CD8⁺ T cells. *J. Exp. Med.*, **205**, 1019-1027 (2008).
59. Sakai, M., Iwakawa, M., Iwakura, Y., Ohta, T., Tsujii, H., and Imai, T. CD44 and Bak expression in IL-6 or TNF-a gene knockout mice after whole lung irradiation. *J. Radiat. Res.* **49**, 409-416 (2008).
60. Doodes, P. D., Cao, Y., Hamel, K., Wang, Y., Hutas, G., Iwakura, Y., and Finnegan, A. Development of proteoglycan-induced arthritis is independent of IL-17. *J. Immunol.*, **181**, 329-337 (2008).
61. Bai, Y, Liu, R., Huang, D., La Cava, A., Tang, Y., Iwakura, Y., Campagnolo, D. I., Vollmer, T. L., Ransohoff, R. M., and Shi, F. CCL2 recruitment of IL-6 producing CD11b⁺ monocytes to the draining lymph nodes during the initiation of TH17-dependent B cell mediated autoimmunity. *Eur. J. Immunol.*, **38**, 1877-1888 (2008).
62. Lees, J. R., Iwakura, Y., and Russell, J. H. Host T cells are the main producers of IL-17 within the central nervous system during initiation of experimental

- autoimmune encephalomyelitis induced by adoptive transfer of Th1 cell lines. *J. Immunol.*, **180**, 8066-8072 (2008).
63. Ogura H., Murakami, M., Okuyama, Y., Tsuruoka, M., Kitabayashi, C., Kanamoto, M., Nishihara, M., Iwakura, Y., and Hirano, T*. Interleukin-17 promotes autoimmunity by triggering a positive-feedback loop via interleukin-6 induction. *Immunity*, **29**, 628-636 (2008).
 64. Schulz, S. M., Köhler, G., Holscher, C., Iwakura, Y., and Alber, G*. IL-17A is produced by Th17 cells, $\gamma\delta$ T cells and other CD4- lymphocytes during infection with *Salmonella enterica* serovar Enteritidis and has a mild effect in bacterial clearance. *Int. Immunol.*, **9**, 1129-1138 (2008).
 65. Kafka, D., Ling, E., Feldman, G., Benharroch, D., Voronov, E., Givon-Laci, N., Iwakura, Y., Dagan, R., Apte, R. N., and Mizrachi-Nebenzahi, Y. Contribution of IL-1 to resistance to *Streptococcus pneumoniae* infection. *Int. Immunol.*, **9**, 1139-1146 (2008).
 66. Nakamura, K., Miyazato, A., Koguchi, Y., Adachi, Y., Ohno, N., Saijo, S., Iwakura, Y., Takeda, K., Akira, S., Fujita, J., Ishii, K., Kaku, M., and Kawakami, K. Toll-like receptor 2 (TLR2) and dectin-1 contribute to the production of IL-12p40 by bone marrow-derived dendritic cells infected with *Penicillium marneffei*. *Microbes Infect.*, **10**, 1223-1227 (2008).
 67. Shiomi, S., Toriie, A., Imamura, S., Konishi, H., Mitsufoji, S., Iwakura, Y., Yamaoka, Y., Ota, H., Yamamoto, T., Imanishi, J., and Kita, M. IL-17 is Involved in *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Inflammatory Responses in a Mouse Model. *Helicobacter*, **13**, 518-524 (2008).
 68. Iwakura, Y., Nakae, S., Saijo, S., and Ishigame, H. The roles of IL-17A in inflammatory immune responses and host defense against pathogens. *Immunological Rev.*, **226**, 57-79 (2008).
 69. Hamada, S., Umemura, M., Shiono, T., Tanaka, K., Yahagi, A., Begum, M. D., Oshiro, K., Okamoto, Y., Watanabe, H., Kawakami, K., Roark, C., Born, W. K., O'Brien, R., Ikuta, K., Ishikawa, H., Nakae, S., Iwakura, Y., Ohta, T., and Matsuzaki, G. L-17A produced by gammadelta T cells plays a critical role in innate immunity against *Listeria monocytogenes* infection in the liver. *J. Immunol.*, **181**, 3456-3463 (2008).
 70. Ito, R., Kita, M., Shin-Ya, M., Kishida, T., Urano, A., Takada, R., Sakagami, J., Imanishi, J., Iwakura, Y., Okanoue, T., Yoshikawa, T., Kataoka, K., and Mazda, O. Involvement of IL-17A in the pathogenesis of DSS-induced colitis in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **377**, 12-16 (2008).
 71. Murayama, H., Takahashi, M., Takamoto, M., Shiba, Y., Ise, H., Koyama, J., Tagawa, Y., Iwakura, Y., and Ikeda, U. Deficiency of tumor necrosis factor- α and interferon- γ in bone marrow cells synergistically inhibits neointimal formation following vascular injury. *Cardiovascular Res.*, **80**, 175-180 (2008).
 72. Wakashin, H., Hirose, K., Maezawa, Y., Kagami, S., Suto, A., Watanabe, N., Saito, Y., Hatano, M., Tokuhisa, T., Iwakura, Y., Puccetti, P., Iwamoto, I., and Nakajima, H. IL-23 and Th17 cells enhance Th2 cell-mediated eosinophilic airway inflammation in mice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **178**, 1023-1032 (2008).
 73. Teruya, H., Tomita, M., Senba, M., Ishikawa, C., Tamayose, M., Miyazato, A., Yara, S., Tanaka, Y., Iwakura, Y., Fujita, J., and Mori, N. Human T-cell leukemia virus type I infects human lung epithelial cells and induces gene expression of cytokines, chemokines and cell adhesion molecules. *Retrovirology*, **5**, 86 (2008).
 74. Kappel, L. W., Goldberg, G. L., King, C. G., Suh, D., Smith, O. M., Ligh, C., Holland, A., Grubin, J., Liu, C., Iwakura, Y., Mark, N., Heller, G., and van den Brink, M. R. M. IL-17 contributes to CD4-mediated graft-versus-host disease. *Blood*, **113**, 628-636 (2008).
 75. Schulz, S. M., Köhler, G., Schütze, N., Knauer, J., Straubinger, R. K., Chackerian, A. A., Witte, E., Wolk, K., Sabat, R., Iwakura, Y., Holscher, C., Müller, U., Kastelein, R. A., and Alber, G. Protective immunity to systemic infection with *Salmonella enterica* serovar Enteritidis in the absence of IL-12 is associated with IL-23-dependent IL-22 but not IL-17. *J. Immunol.*, **181**, 7891-7901 (2008).
 76. Eigenbrod, T., Park, J.-H., Harder, J., Iwakura, Y., and Nunez, G. Critical role for mesothelial cells in necrosis-induced inflammation through the recognition of IL-1 α released from dying cells. *J. Immunol.*, **181**, 8194-8198 (2008).
 77. Atsumi, T., Sato, M., Kamimura, D., Moroi, A., Iwakura, Y., Betz, U. A., Yoshimura, A., Nishihara, M., Hirano, T., and Murakami, M. IFN- γ expression in CD8⁺ T cells regulated by IL-6 signal is involved in superantigen-mediated CD4⁺ T cell death. *Int. Immunol.*, **21**, 73-80 (2008).
 78. Kamari, Y., Werman-Venkert, R., Shaish, A., Werman, A., Harari, A., Gonen, A., Voronov, E., Grosskopf, I., Sharabi, Y., Grossman, E., Iwakura, Y., Dinarello, C. A., Apte, R. N., and Harats, D. Differential role and tissue specificity of interleukin-1 α gene expression in atherogenesis and lipid metabolism. *Atherosclerosis*, **195**, 31-38 (2007).

79. Kina, S., Tezuka, T., Kusakawa, S., Kishimoto, Y., Kakizawa, S., Hashimoto, K., Ohsugi, M., Kiyama, Y., Horai, R., Sudo, K., Kakuta, S., Iwakura, Y., Iino, M., Kano, M., Manabe, T., and Yamamoto, T. Involvement of protein-tyrosine phosphatase PTPMEG in motor learning and cerebellar long-term depression. *Eur. J. Neurosci.*, **26**, 2269-2278, (2007).
80. Nakatani, Y., Hokonohara, Y., Kakuta, S., Sudo, K., Iwakura, Y., and Kudo, I. Knockout mice lacking cPGES/p23, a constitutively expressed PGE(2) synthetic enzyme, are peri-natally lethal. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **362**, 387-92, (2007).
81. Kayasuga, Y., Chiba, S., Suzuki, M., Kikusui, T., Matsuwaki, T., Yamanouchi, K., Kotaki, H., Horai, R., Iwakura, Y., and Nishihara, M. Alteration of behavioural phenotype in mice by targeted disruption of the progranulin gene. *Behav. Brain Res.*, **185**, 110-118 (2007).
82. Kagari, T., Tanaka, D., Doi, H., Iwakura, Y., and Shimozato, T. Anti-type II collagen antibody accelerates arthritis via CXCR2-expressing cells in IL-1 receptor antagonist-deficient mice. *Eur. J. Immunol.*, **37**, 2753-2763 (2007).
83. Chida, D., Nakagawa, S., Nagai, S., Sagara, H., Katsumata, H., Imaki, T., Suzuki, H., Mitani, F., Ogishima, T., Shimizu, C., Kotaki, H., Kakuta, S., Sudo, K., Koike, T., Kubo, M., and Iwakura, Y. Melanocortin receptor 2 is required for adrenal gland development, steroidogenesis and neonatal gluconeogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 18205-18210 (2007).
84. Noguchi, D., Wakita, D., Tajima, M., Ashino, S., Iwakura, Y., Zhang, Y., Chamoto, K., Kitamura, H., and Nishimura, T. Blocking of IL-6 signaling pathway prevents CD4⁺ T cell-mediated colitis in a Th17-independent manner. *Int. Immunol.*, **19**, 1431-1440 (2007).
85. Miller, L. S., Pietras, E. M., Uricchio, L. H., Hirano, K., Rao, S., Lin, H., O'Connell, R. M., Iwakura, Y., Cheung, A. L., Cheng, G., and Modlin, R. L. Inflammasome-mediated production of IL-1b is required for neutrophil recruitment against *Staphylococcus aureus* in vivo. *J. Immunol.*, **179**, 6933-6942 (2007).

〔学会発表〕(計 83 件)

招待講演

1. Yoichiro Iwakura The roles of C-type lectins in the host defense against infection and homeostasis of the immune system. 第 37 回日本免疫学会総会・学術集会シンポジウム「Innate immune response and diseases」グランドプリンスホ

テル新高輪、東京(2007.11.20)。

2. Yoichiro Iwakura Roles of C-type lectins in immune responses. BMB2007 (第 30 回日本分子生物学会、第 80 回日本生化学会)、横浜(2007.12.11-15)。
3. 西城忍「Dectin-1 の生体防御機構における役割」第 51 回日本医真菌学会総会、ホテルアソシア高山リゾート、岐阜(2007.11.9-10)。
4. 岩倉洋一郎「細菌感染防御における IL-17A、および IL-17F の役割」第 82 回日本細菌学会総会シンポジウム「細菌感染と自然免疫」、名古屋国際会議場、2009 年 3 月 12 日-14 日。
5. 岩倉洋一郎「マウスモデルが示す関節リウマチの発症機構と治療への道」第 53 回日本リウマチ学会賞受賞講演、グランドプリンスホテル新高輪、東京、2009 年 4 月 23-26 日。
6. 岩倉洋一郎「強直性脊椎炎様関節炎発症における C 型レクチンの役割」第 98 回日本病理学会総会ワークショップ、京都国際会館、京都、2009 年 5 月 1 日。
7. 岩倉洋一郎「発生工学的アプローチによる創薬ターゲットの探索: 関節リウマチをモデルとして」第 56 回日本実験動物学会シンポジウム「発生工学的アプローチによる創薬ターゲットの探索」(大会長: 岩倉洋一郎)、大宮ソニックシティ、大宮、2009 年 5 月 14-16 日。
8. 岩倉洋一郎「C 型レクチン活性化を指標とした機能性食品の開発」Bio Japan 2009 アカデミックシーズ発表会、パシフィコ横浜、2009 年 10 月 8 日。
9. Yoichiro Iwakura. The roles of IL-17A and IL-17F in the immune system. Th17 Cells in Health and Disease, Keystone Symposium, Fairmont Hotel Vancouver, British Columbia, Canada, Feb. 5-10, 2009.
10. Yoichiro Iwakura. The roles of C-type lectins in the host defense against fungal infection and development of autoimmunity. CREST International Symposium: Acquired Immunity and Glycobiology (Organized by Tsubata), Kazusa Academia Park, Chiba, March 23-24, 2009.
11. Yoichiro Iwakura. The roles of C-type lectins in the host defense against fungal infection. Keynote Lecture, 17th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM 2009), Keio Plaza Hotel, Tokyo, May 25-29, 2009.
12. Yoichiro Iwakura. The Roles of IL-17A

and IL-17F in inflammation and host defense against bacteria. Chair man and speaker, Symposium 1: Molecular Basis of Inflammation and Innate Immunity. The 9th World Congress on Inflammation, Tokyo, Keio Plaza Hotel, Tokyo, July 6-10, 2009.

13. Yoichiro Iwakura. The role of DCIR in the development of autoimmune arthritis. RCAI-JSI International Symposium on Immunology 2009, Pacifico Yokohama, Yokohama, July 9-10, 2009.

[図書] (計 2 件)

1. Tamagawa, A., Kolosova, I., Endo, Y., Gerlinskaya, L., Iwakura, Y., and Moshikin, M. Interleukin-1 deficiency and aggressiveness in male mice. In "Psychoneuroendocrinology Research Trends", M. T. Czerbnska ed., Nova Science Publishers, Inc., (ISBN 978-1-60021-665-7), pp1-16 (2007).
2. Ishigame, H., Nakae, S., and Iwakura, Y. The roles of IL-17A and IL-17F in mucosal infection and allergy. In "*Th17 cells in health and disease*", (ed. S. Jiang). Springer Science + Business Media, LLC, New York, NY, in press.

[産業財産権]

○出願状況 (計 5 件)

1. IL-17A/IL-17F 制御によるアレルギーや細菌感染の治療法の開発

Differential Roles of Interleukin-17A and Interleukin-17F in Host Defense against Mucoepithelial Bacterial Infection and Allergic Responses

出願番号: 32878

出願国: 米国

出願日: 2008 年 12 月 30 日

出願人: 国立大学法人東京大学

発明人: 岩倉洋一郎、角田茂、石亀晴道

2. IL-17A/IL-17F 制御による感染症治療・予防薬

Differential Roles of Interleukin-17A and Interleukin-17F in Host Defense against Mucoepithelial Bacterial Infection and Allergic Responses

出願番号: PCT/JP2009/007341

出願国: 世界知的所有権機関 (WIPO)

出願日: 2009 年 12 月 28 日

出願人: 国立大学法人東京大学

発明人: 岩倉洋一郎、角田茂、石亀晴道

3. IL-1 タイプ II レセプター遺伝子の欠損

変異体マウス

出願番号: PCT/JP2009/051975

出願国: 世界知的所有権機関 (WIPO)

出願日: 2009 年 2 月 5 日

出願人: 国立大学法人東京大学

発明人: 岩倉洋一郎、角田茂、棚橋侑子、

宝来玲子、畦地里衣、中嶋明子

4. IL-17A/IL-17F を介した大腸がん発症抑制

出願番号: 61/300962

出願国: 米国

出願日: 2010 年 2 月 3 日

出願人: 国立大学法人東京大学

発明人: 岩倉洋一郎、角田茂、鈴木俊佐

5. 骨免疫疾患の予防・治療剤

出願番号: 2010-37204

出願国: 日本

出願日: 2010 年 2 月 23 日

出願人: 国立大学法人東京大学

発明人: 岩倉洋一郎、藤門範行、馬光宇

○ 取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/cem_dcb/index.htm
1

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩倉 洋一郎 (IWKUARA YOICHIRO)

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号: 10089120

(2) 研究分担者

西城 忍 (SAIJO SHINOBU)

東京大学・医科学研究所・助教

研究者番号: 60396877

角田 茂 (KAKUTA SHIGERU)

東京大学・医科学研究所・助教

研究者番号: 80345032

藤門 範行 (FUJIKADO NORIYUKI)

東京大学・医科学研究所・助教

研究者番号: 90447334

(3) 連携研究者

なし