

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 18 日現在

機関番号：87301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22790865

研究課題名（和文） IL-17 欠損 1 型糖尿病モデルマウスの糖尿病発症遅延機序の解明

研究課題名（英文） Genetic deletion of IL-17 suppresses the progression to diabetes in the NOD mice in the Age-dependent fashion

研究代表者

厨 源平（KURIYA GENPEI）

独立行政法人 国立病院機構・長崎医療センター・臨床研究センター・内科・医師

研究者番号：50457579

研究成果の概要（和文）：

IL-17 を産生する Th17 細胞は新しいヘルパー T 細胞サブセットであり、関節リウマチ、多発性硬化症などの自己免疫疾患モデルでは、これまで、その病態の主役は Th1 細胞と考えられてきたが、現在、Th17 の重要性が報告されている。1 型糖尿病においても、病態の中心は Th1 細胞であると考えられてきたが、発症前（10 週齢）の NOD マウスに対し、抗 IL-17 抗体の投与により糖尿病発症抑制効果が報告され、自己免疫性糖尿病の病態への Th17/IL-17 の関与が示唆されている。

そこで我々は、1 型糖尿病の病態への Th17 細胞/Th1 細胞の関与を検討した。

IL-17 欠損 NOD マウス（IL-17^{-/-}-NOD）、IL-17/IFN γ R ダブル欠損 NOD マウス（IL-17^{-/-}/IFN γ R^{-/-}-NOD）を作成し、野生型（wt-NOD）との、膵島炎レベル、累積糖尿病発症率を検討した。IL-17^{-/-}-NOD と wt-NOD の CD4+エフェクター細胞の NOD-SCID マウスへ養子移入実験を行った。50 週齢までの累積糖尿病発症率は、IL-17^{-/-}/IFN γ R^{-/-}-NOD で 50%であり、IL-17^{-/-}-NOD;80%、wt-NOD マウス;86%との 3 群間で有意差を認めた（ $p < 0.05$ ）。若年の IL-17^{-/-}-NOD マウス由来のエフェクター細胞の養子移入において明らかな発症抑制を認めた。

Th17/Th1 細胞は協調して糖尿病進展に関与しており、Th17 の若年期の重要性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

T helper type 17 (Th17) cells have been shown to play important roles in mouse models of several autoimmune diseases that had previously been thought Th1-dominant. In the NOD mouse, however, the relevance of IL-17/Th17 is still controversial, because of their inherent plasticity. Th17 cells derived from BDC2.5 NOD mice transfer diabetes through conversion to Th1 cells in vivo. We here studied the impact of IL-17 single-deficiency or IL-17/IFN- γ receptor double-deficiency on the development of insulinitis/diabetes in NOD mice. IL-17 single-deficiency significantly delayed the onset of diabetes and attenuated the severity of insulinitis, but the cumulative incidence of diabetes until 50 weeks of age in IL-17 deficient mice was similar to that in wild-type (wt) mice. Adoptive transfer study with CD4+CD25⁻ T cells from young non-diabetic IL-17 single-deficient NOD mice, but not that from older mice showed also significantly delayed disease in the recipient NOD-Scid mice as compared with those from the corresponding wt-mice. On the other hand, IL-17/IFN- γ receptor double-deficiency significantly suppressed the development of diabetes, although the levels of insulinitis were similar between single-deficient and double-deficient mice. These results indicate that IL-17/Th17 plays a significant role in the development of insulinitis in pre-diabetic NOD mice and the interaction of Th1-Th17 cells contributes to diabetes development.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	700,000	210,000	910,000
2011 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,300,000	390,000	1,690,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：代謝学

キーワード：1型糖尿病、IL-17、NOD マウス

1. 研究開始当初の背景

IL-17を産生するTh17細胞は新しいヘルパーT細胞サブセットであり、関節リウマチ、多発性硬化症などの自己免疫疾患モデルでは、これまで、その病態の主役はTh1細胞と考えられてきたが、現在、Th17の重要性が報告されている。1型糖尿病においても、病態の中心はTh1細胞であると考えられてきたが、発症前(10週齢)のNODマウスに対し、抗IL-17抗体の投与により糖尿病発症抑制効果が報告され、自己免疫性糖尿病の病態へのTh17/IL-17の関与が示唆されている。

2. 研究の目的

1型糖尿病の病態へのTh17細胞/Th1細胞の関与を検討した

3. 研究の方法

IL-17欠損NODマウス(IL-17^{-/-}NOD)、IL-17/IFN γ Rダブル欠損NODマウス(IL-17^{-/-}/IFN γ R^{-/-}NOD)を作成し、野生型(wt-NOD)との、膵島炎レベル、累積糖尿病発症率を検討した。IL-17^{-/-}NODとwt-NODのCD4+エフェクター細胞のNOD-SCIDマウスへ養子移入実験を行った。

4. 研究成果

50週齢までの累積糖尿病発症率は、IL-17^{-/-}/IFN γ R^{-/-}NODで50%であり、IL-17^{-/-}NOD;80%、wt-NODマウス;86%との3群間で有意差を認めた(p<0.05)。若年のIL-17^{-/-}NODマウス由来のエフェクター細胞の養子移入において明らかな発症抑制を認めた。Th17/Th1細胞は協調して糖尿病進展に関与しており、Th17の若年期の重要性が示唆された。

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4件)

① Nakamura K, Kawasaki E, Abiru N, Jo O, Fukushima K, Satoh T, Kuriya G, Kobayashi M, Kuwahara H, Yamasaki H, Ide T, Eguchi K.

Trajectories of anti-islet autoantibodies before development of type 1 diabetes in interferon-treated hepatitis C patients. Case reports and a literature review.

Endocr J., 査読あり, 2010;57(11):947-51

② Kawasaki E, Nakamura K, Kuriya G, Satoh T, Kobayashi M, Kuwahara H, Abiru N, Yamasaki H, Matsuura N, Miura J, Uchigata Y, Eguchi K.

Differences in the humoral autoreactivity to zinc transporter 8 between childhood- and adult-onset type 1 diabetes in Japanese patients.

Clin Immunol., 査読あり,

2011 Feb;138(2):146-53

③ Satoh T, Abiru N, Kobayashi M, Zhou H, Nakamura K, Kuriya G, Nakamura H, Nagayama Y, Kawasaki E, Yamasaki H, Yu L, Eisenbarth GS, Araki E, Mori M, Oyadamari S, Eguchi K.

CHOP deletion does not impact the development of diabetes but suppresses the early production of insulin autoantibody in the NOD mouse.

Apoptosis., 査読あり,

2011 Apr;16(4):438-48

④ Kawasaki E, Nakamura K, Kuriya G, Satoh T, Kobayashi M, Kuwahara H, Abiru N, Yamasaki H, Matsuura N, Miura J, Uchigata Y, Eguchi K.

Zinc transporter 8 autoantibodies in fulminant, acute-onset, and slow-onset patients with type 1 diabetes.

Diabetes Metab Res Rev., 査読あり, 2011 Nov;27(8):895-8. doi: 10.1002/dmrr.1269.

〔学会発表〕(計3件)

①発表者名：厨源平

発表表題：IL-17欠損NODマウスは、糖尿病の早期発症を抑制する

学会等名：第53回日本糖尿病学会年次学術集会

発表年月日：2010年5月29日

発表場所：ホテルグランヴィア岡山（岡山県）

②発表者名：厨源平

発表表題：IL-17欠損NODマウスにおける、若年期のエフェクター細胞機能抑制と糖尿病発症遅延

学会等名：第8回1型糖尿病研究会

発表年月日：2010年10月10日

発表場所：長崎大学医学部良順会館（長崎県）

③発表者名：厨源平

発表表題：Genetic Deletion of IL-17 Suppresses the Progression to Diabetes in the NOD Mice in the Age-dependent Fashion

学会等名：The 11th International Congress of the Immunology of Diabetes Society

発表年月日：2010年11月1日

発表場所：INCHEON (KOREA)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

厨 源平 (KURIYA GENPEI)

独立行政法人 国立病院機構 長崎医療センター・内科・医師

研究者番号：50457579