

平成21年 5月25日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19790363
 研究課題名（和文）IL-27 受容体シグナルによる炎症制御機構の解明および治療応用に関する研究
 研究課題名（英文） Study of inflammation control mechanism by IL-27 receptor signaling.

研究代表者
 宮崎 義之（MIYAZAKI YOSHIYUKI）
 佐賀大学・医学部・助教
 研究者番号：40380779

研究成果の概要：本研究では、遺伝子欠損マウスを用いて、アレルギー性疾患における **IL-27** 受容体シグナルの役割を検討し、特に、遅延型過敏反応などで、**IFN- γ** や **IL-17** を始めとする炎症性サイトカイン産生の抑制に働き、病態を軽減させることを明らかにした。トリパノソーマ感染時の炎症では、残念ながら **IL-27** の **IL-17** 産生に対する抑制作用を確認することが出来なかったが、**IL-17** 自体は、感染防御免疫の増強に重要な役割を果たすことを明らかにした。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,000,000	0	2,000,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
総計	3,300,000	390,000	3,690,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・免疫学

キーワード：サイトカイン、サイトカイン受容体

1. 研究開始当初の背景

サイトカインは、感染や自己免疫疾患あるいはアレルギー性疾患などの病態形成において重要な役割を果たしている。「WSX-1」は、IL-12 受容体ファミリーに属する I 型サイトカイン受容体であり、IL-27 をリガンドとして、Th1 分化誘導因子あるいは炎症応答のネガティブレギュレーターとして機能し、獲得免疫の構築あるいは感染に伴う炎症性組織病態の形成阻止において重要な役割を担うことが示されている。しかし、特に炎症の制御に関わる分子機構は十分に解明されておらず、より詳細な検討が必要である。研究の糸口として本課題で着目した「IL-17」は、各種炎症性サイトカインの産生や好中球の遊走を刺激して炎症誘導に

働くサイトカインであり、近年、IL-17 を産生する新規なヘルパー T 細胞集団「Th17」が発見された。既知のヘルパー T 細胞である「Th1」と「Th2」に、新たに「Th17」が加わったことで、感染やアレルギー疾患における炎症制御機構について、既存の概念を越えて、再度検証する作業が全世界的に行われている。我々の研究グループでも、IL-27 が IL-23 による IL-17 産生の増強を抑制することを見出しており、IL-27/WSX-1 は、IL-17 産生（Th17 細胞の形成）を阻害することで、感染あるいはアレルギー性疾患における過剰な炎症を抑制する可能性が考えられた。

2. 研究の目的

本研究では、IL-27/IL-27R（WSX-1）によ

るアレルギー性疾患および感染症における病態の制御機構およびサイトカイン制御による治癒を主眼として、IL-27の炎症抑制作用を中心に検討を進めた。アレルギー性疾患については、1) 様々なアレルギー性疾患におけるIL-27の役割について、ヘルパーT細胞(特にTh17)の分化に与える影響(抑制)に注目して検討を行った。また、2) リコンビナントIL-27などの投与効果を検討することで、治癒への応用手段を検討した。感染症については、これまでにWSX-1欠損マウスにおいてクルーズトリパノソーマ感染によって重篤な炎症反応が生じることが分かっており、3) その原因がTh17の過剰生成にある可能性について検証した。一方で、トリパノソーマに対する感染防御におけるIL-17の役割も未だ不明であり、IL-17欠損マウスを用いて同様の感染実験を行うことで、IL-17の機能に関する新たな知見を得た。

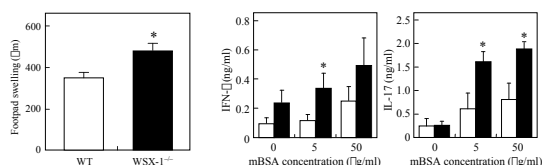
3. 研究の方法

アレルギー性疾患(喘息、鼻炎、遅延型過敏反応など)や感染症(トリパノソーマ感染)における、IL-27やIL-17の役割を検討するため、IL-27RおよびIL-17遺伝子欠損マウスを用いて、アレルギー性疾患モデル試験および感染試験を実施し、当該分子の機能解析を行った。また、リコンビナントIL-27投与試験から、治癒効果に関する知見を得た。

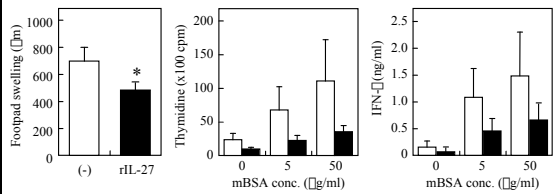
4. 研究成果

(1) アレルギー性疾患については、以前にWSX-1欠損マウスで喘息病態が増悪することを報告しているが、本研究を通じて鼻炎モデルでは逆に軽微となることを明らかにした。しかし、所属リンパ節では、病態形成に関わるサイトカイン産生が進行して喘息と鼻炎で相違がなく、別の機構が病態の相違を導くものと考えられた。そこで、鼻炎モデルにおけるケモカイン産生に関して検討した結果、免疫細胞の炎症局所への遊走に関わるRANTESやTARCなどの産生が、鼻部リンパ節では喘息モデルと同様にWSX-1欠損マウスで高値を示すのに対して、炎症局所の鼻粘膜組織(鼻腔洗浄液)のケモカイン(RANTESやTARCなど)の産生がWSX-1欠損マウスで低いことが明らかにし、病態の相違に関わる一要素を解明した。

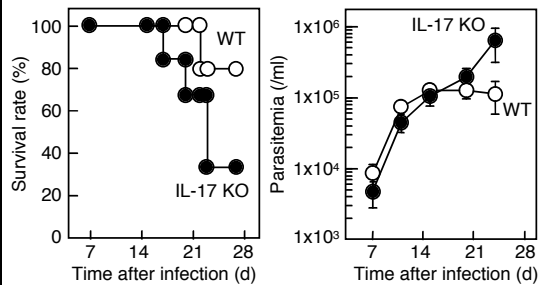
(2) 遅延型過敏反応モデルでは、WSX-1欠損マウスにおいてIL-17産生が進行し、病態形成に中心的な役割を果たすTh1型サイトカインIFN- γ の産生も進行し、病態が悪化することを示した。さらに、リコンビナント



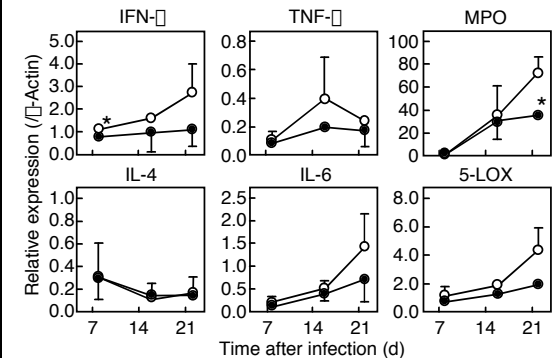
IL-27の投与によって病態が軽減し、治癒への糸口を見出した。



(3) IL-27が抑制的に作用する別の病態であるクルーズトリパノソーマ原虫感染における炎症反応では、IL-27による炎症性サイトカインIL-17の産生抑制が重要と推察され、WSX-1/IL-17欠損マウスを用いて感染試験を行ったが、感染に伴う死亡率の低下は認められず、IL-17以外のサイトカインもトリパノソーマに伴う炎症反応に重要な役割を持つことが考えられた。しかし、原虫感染におけるIL-17自身の機能は十分に解明されておらず、IL-17欠損マウスを用いた感染試験を実施した。その結果、IL-17欠損マウスは原虫感染に対して易感染性を示し、死亡率が有意に上昇することが明らかとなった。



IL-17欠損マウスで、感染局所への免疫細胞の遊走に障害は認められなかったが、炎症性サイトカインに加えて、抗原虫免疫に重要なIFN- γ 産生も有意に低下することが明らかとなった。原虫感染時にIL-17産生が経時的



的に上昇することを確認し、原虫感染防御においてIL-17が重要な役割を担うことを示した。また、原虫の殺傷に関わると考えられるディフェンシンの産生もIL-17欠損マウスで低く、それらが原虫排除能を低下させた要因であると推察された。原虫感染時にIL-17産生が経時的に上昇することも確認し、原虫感染に対する防御においてIL-17が重要な役割を担うことを示した。

5. 主な発表 文等

(研究代表者、研究分担者及び 携研究者
には下線)

[雑誌 文] (計 7 件)

1. Shimanoe Y, Miyazaki Y, Hara H, Inokuchi A, Yoshida H. Amelioration of experimental allergic rhinitis with suppression of topical immune responses by lack of IL-27/WSX-1 signaling. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 102 (3): 223-232 (2009)
2. Yoshida H, Miyazaki Y. Interleukin 27 signaling pathways in regulation of immune and autoimmune responses. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 40 (11): 2379-2383 (2008)
3. Yoshida H, Miyazaki Y. Regulation of immune responses by interleukin-27. *Immunol Rev.* 226: 234-247 (2008)
4. Miyazaki Y, Shimanoe Y, Wang S, Yoshida H. Amelioration of delayed-type hypersensitivity responses by IL-27 administration. *Biochem Biophys Res Commun.* 373 (3): 397-402 (2008)
5. Yoshimura T, Sonoda KH, Miyazaki Y, Iwakura Y, Ishibashi T, Yoshimura A, Yoshida H. Differential roles for IFN-gamma and IL-17 in experimental autoimmune uveoretinitis. *Int. Immunol.* 20(2): 209-214 (2008)
6. Wang S, Miyazaki Y, Shinozaki Y, Yoshida H. Augmentation of antigen-presenting and Th1-promoting functions of dendritic cells by WSX-1(IL-27R) deficiency. *J. Immunol.* 179(10): 6421-6428 (2007)
7. Yoshida H, Miyazaki Y, Wang S, Hamano S. Regulation of Defense Responses against Protozoan Infection by Interleukin-27 and Related Cytokines. *J. Biomed. Biotechnol.* 2007(3): 79401 (1-7) (2007)

[学会発表] (計 12 件)

1. 島ノ江洋平, 宮崎義之, 原博満, 吉田裕樹. Role of CARD9 in anti-protozoan defense. 第 38 回日本免疫学会学術集会 2008 年 12 月 1-3 日 (京都)
2. Shinozaki Y, Miyazaki Y, Hara H, Yoshida H. Tumor-specific cytotoxic T cell generation and dendritic cell function are differentially regulated by interleukin 27 during development of anti-tumor immunity. 第 38 回日本免疫学会学術集会 2008 年 12 月 1-3 日 (京都)
3. Miyazaki Y, Nakashima H, Yoshida H.

Therapeutic potential of IL-27 for inflammatory and autoimmune diseases. 7th joint conference of the international cytokine society and the international society for interferon and cytokine research. 2008 年 10 月 12-16 日 (Montreal, Canada)

4. 宮崎義之, 島ノ江洋平, 王森, 吉田裕樹. Interleukin-27 およびその受容体による遅延型過敏反応の抑制. 第 73 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 2008 年 7 月 10-12 日 (札幌)
5. Miyazaki Y, Shimanoe Y, Wang S, Hamano S, Iwakura Y, Yoshida H. Interleukin-17 is necessary for host's protection against acute phase *Trypanosoma cruzi* infection. 第 37 回日本免疫学会学術集会 2007 年 11 月 22 日 (東京)
6. Shimanoe Y, Wang S, Miyazaki Y, Hara H, Yoshida H. The role of IL-27(IL-27R) in experimental allergic rhinitis. 第 37 回日本免疫学会学術集会 2007 年 11 月 20 日 (東京)
7. Yoshida H, Wang S, Shimanoe Y, Iwakura Y, Miyazaki Y. Interleukin-17 is required for protection against *Trypanosoma cruzi* through induction of inflammatory responses. *Cytokines in Health and Disease; 15th Annual meeting of the International cytokine society (ICS)* 2007 年 10 月 27 日 (CA, USA)
8. Yoshida H, Shimanoe Y, Wang S, Hamano S, Iwakura Y, Miyazaki Y. Interleukin-17 is necessary for host protection against acute phase *Trypanosoma cruzi* infection. The 7th Awaji International Forum on Infection and Immunity. 2007 年 9 月 1 日 (兵庫)
9. Shimanoe Y, Wang S, Miyazaki Y, Hara H, Yoshida H. The role of IL-27(IL-27R) in experimental allergic rhinitis. *ICMI 2007; 13th international congress of mucosal immunology.* 2007 年 7 月 10 日 (東京)
10. 吉田裕樹, 宮崎義之, 王森. IL-27 による Th17 分化制御と、免疫・炎症抑制機構の解析. 第 72 回日本インターフェロン・サイトカイン学会 (JSICR) 学術集会 2007 年 7 月 5 日 (京都)
11. 宮崎義之, 島ノ江洋平, 王森, 岩倉洋一, 吉田裕樹. クルーズトリパノソーマに対する感染防御における Interleukin-17 の役割. 第 72 回日本インターフェロン・サイトカイン学会 (JSICR) 学術集会 2007 年 7 月 5 日 (京都)
12. Yoshida H, Wang S, Iwakura Y, Miyazaki Y. Interleukin-17 plays a role in successful resolution of *Trypanosoma cruzi* infection. *Immunology 2007; 94th annual meeting of the american association of immunologists (AAI)* 2007 年 5 月 19 日 (FL, USA)

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

宮崎 義之 (MIYAZAKI YOSHIYUKI)

佐賀大学・医学部・助教

研究者番号：40380779

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3) 携研究者

()

研究者番号：