

岩倉 洋一郎  
東京大学医科学研究所・教授

IL-17 ファミリー分子、C 型レクチンを標的とした  
自己免疫・アレルギー疾患の発症機構の解明と治療薬の開発

### § 1. 研究実施の概要

本研究は、IL-17 ファミリー分子及び C 型レクチンを標的とした自己免疫疾患・アレルギー疾患の発症機構を解明し、最終的に治療薬の開発に結びつけることを目的としている。これまでに、IL-17F ノックアウト(KO)マウスと IL-17A/F ダブル KO マウスを作製し、自己免疫疾患やアレルギー応答と粘膜における細菌感染防御にはそれぞれ異なる IL-17 ファミリー分子が機能發揮していること、Dectin-2 が Th17 細胞の分化を誘導し真菌感染防御に重要な役割を担っていること、などを明らかにした。本年度は年次計画に基づき IL-17 ファミリー遺伝子や C 型レクチンファミリー遺伝子の機能解析と新規関節炎発症関連遺伝子の機能同定を実施し、関節炎発症関連遺伝子の関節炎発症における役割と乾癬様皮膚炎におけるサイトカインの役割を解明し報告した。本年度までの研究成果を土台として、遺伝子改変マウスの技術を駆使し分子・細胞レベルの病態理解を進めていくことで IL-17 ファミリー分子と C 型レクチンを標的とした治療薬の開発につなげていきたい。

### § 2. 研究実施体制

(1)「岩倉」グループ

- ① 研究分担グループ長:岩倉洋一郎 東京大学医科学研究所 (研究代表者)
- ② 研究項目
  1. IL-17 ファミリー遺伝子の機能解析
  2. C 型レクチンファミリー遺伝子の機能解析
  3. 新規関節炎発症関連遺伝子の解析

### § 3. 研究実施内容

1. 自己免疫性関節炎発症におけるケモカインレセプター CXCR4 の役割

新規関節炎発症関連遺伝子の解析の一環として、我々が開発した 2 種類の関節炎モデルで

発現亢進がみられた CXCR4 に注目した。T 細胞特異的に CXCR4 を欠損するマウス (*Cxcr4<sup>fllox/fllox</sup>/Lck-Cre*)は、CIA の発症率が有意に低下した。CXCR4 は活性化 T 細胞における発現が増加し、CXCR4 のリガンドに対する遊走能が亢進することが明らかとなった。実際、関節炎を発症したコントロールマウスの炎症局所では CXCR4 陽性 T 細胞の集積が観察されるが、*Cxcr4<sup>fllox/fllox</sup>/Lck-Cre* マウスでは T 細胞の集積が有意に低下していた。この結果、関節炎発症時に CXCR4 依存的に T 細胞が炎症局所に集積することが病態形成に重要である事が分かり、CXCR4 が関節リウマチの治療標的となりうる事が明らかとなった (Chung et al., *Arthritis Res. Ther.*, 12(5):R188, 2010, (4-1) 原著論文発表 19)。

## 2. 乾癬様皮膚炎発症におけるサイトカインの役割

IL-1Ra-KO マウスはヒトの乾癬に非常によく似た病理像を示す皮膚炎を発症する。ヒトの乾癬疾患部位で IL-17 を含む様々な炎症性サイトカインが検出されることから病態発症・形成への関与が指摘されているがその詳細は不明である。そこで IL-1Ra-KO マウスと TNF-KO、IL-6-KO および IL-17-KO マウスと交配したところ TNF の欠損のみが皮膚炎の発症を完全に抑制した。興味深いことに皮膚炎の発症は T 細胞非依存的であり、過剰な IL-1 シグナルがケラチノサイトを刺激する事によって TNF や CCL20 などを産生し、病態が形成される事が分かった (Nakajima et al., *J. Immunol.*, 185:1887-1893, 2010, (4-1) 原著論文発表 9)。乾癬の新規治療法として IL-17A を標的とした抗体医薬の開発が進められているが、ヒトにおいても病態形成機序の異なる乾癬がある可能性があり、治療に際し慎重に病態を見極める必要性を示した。

## § 4. 成果発表等

### (4-1) 原著論文発表

#### ● 論文詳細情報

1. 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  $\alpha$ -mannans and induction of Th17 differentiation is essential for host defense against *Candida albicans*. *Immunity*, 32:681-691, 2010 (DOI: 10.1016/j.immuni.2010.05.001)
2. 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*, 116:819-828, 2010 (DOI: 10.1182/blood-2009-11-256495)
3. 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- $\gamma$  during primary respiratory murine infection with *Francisella tularensis* live vaccine strain. *J. Immunol.*, 184:5791-5801, 2010 (DOI: 10.4049/jimmunol.1000362)

4. 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.*, 40:1927-1937, 2010 (doi: 10.1002/eji.200940157)
5. Oh, I., Ozaki, K., Meguro, A., Hatanaka, K., Kadowaki, M., Matsu, H., Tatara, R., Sato, K., Iwakura, Y., Nakae, S., Sudo, K., Teshima, T., Leonard, W. J., and Ozawa, K. Altered effector CD4<sup>+</sup> T cell function in IL-21R<sup>-/-</sup> CD4<sup>+</sup> T cell-mediated graft-versus-host-disease. *J. Immunol.*, 185:1920-1926, 2010 (DOI: 10.4049/jimmunol.0902217)
6. 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- $\gamma$  production in order to induce airway hyperresponsiveness. *Int. Immunol.*, 22:503-513, 2010 (DOI: 10.1093/intimm/dxq034)
7. 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 (DOI: 10.1016/j.cellimm.2010.04.006)
8. Miyazaki, Y., Hamano, S., Wang, S., Shimano, Y., Iwakura, Y., and Yoshida, H. IL-17 is necessary for host protection against acute-phase *Trypanosoma cruzi* infection. *J. Immunol.*, 185:1150-1157, 2010 (DOI: 10.4049/jimmunol.0900047)
9. Nakajima, A., Matsuki, T., Komine, M., Asahina, A., Horai, R., Nakae, S., Ishigame, H., 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<sup>-/-</sup>* mice. *J. Immunol.*, 185:1887-1893, 2010 (DOI: 10.4049/jimmunol.1001227)
10. Hadano, S., Yoshii, Y., Otomo, A., Kunita, R., Suzuki-Utsunomiya, K., Pan, L., Kakuta, S., Iwasaki, Y., Iwakura, Y., and Ikeda, J-E. Genetic background and gender effects on gross phenotypes in congenic lines of *ALS2/alsin*-deficient mice. *Neurosci. Res.*, 68:131-136, 2010 (DOI: 10.1016)
11. Henningsson, L., Jirholt, P., Lindholm, C., Eneljung, T., Silverpil, E., Iwakura, Y., Linden, A., and Gjertsson, I. Interleukin-17A during local and systemic *Staphylococcus aureus*-induced arthritis in mice. *Infect. Immun.*, 78:3783-3790, 2010 (DOI: 10.1128/IAI.00385-10)
12. Dunne, A., Ross, P. J., Pospisilova, E., Masin, J., Meaney, A., Sutton, C. E., Iwakura, Y., Tschopp, J., Sebo, P., and Mills, K. H. Inflammasome activation by adenylylate cyclase toxin directs Th17 responses and protection against *Bordetella pertussis*. *J. Immunol.*, 185:1711-1719, 2010 (DOI: 10.4049/jimmunol.1000105)
13. Lee, Y.-M., Fujikado, N., Manaka, H., Yasuda, H., and Iwakura, Y. IL-1 plays an important role in the bone metabolism under physiological conditions. *Int. Immunol.*, 22:805-816, 2010 (DOI: 10.1093/intimm/dxq431)
14. Ikeda, U., Wakita, D., Ohkuri, T., Chamoto, K., Kitamura, H., Iwakura, Y., and Nishimura, T. 1 $\alpha$ , 25-Dihydroxyvitamin D(3) and all-trans retinoic acid synergistically inhibit the differentiation and expansion of Th17 cells. *Immunol. Lett.*, 134:7-16, 2010 (DOI:10.1016/j.imlet.2010.07.002)

15. Horie, I., Abiru, N., Saitoh, O., Ichikawa, T., Iwakura, Y., Eguchi, K., and Nagayama, Y. Distinct role of T helper type 17 immune response for Graves' hyperthyroidism in mice with different genetic background. *Autoimmunity*, 44 (2):159-165, 2010 (DOI: 10.3109/ 08916931003777247)
16. Narita, K., Hu, D. L., Mori, F., Wakabayashi, K., Iwakura, Y., and Nakane, A. Role of IL-17A in cell-mediated protection against Staphylococcus aureus infection in mice immunized with fibrinogen binding domain of clumping factor A. *Infect. Immun.*, 78, 4234-4242, 2010 (DOI:10.1128/IAI.00447-10)
17. Chou, R. C., Kim, N. D., Sadik, C. D., Seung, E., Lan, Y., Byrne, M. H., Haribabu, B., Iwakura, Y., and Luster, A. D. Lipid-cytokine-chemokine cascade drives neutrophil recruitment in a murine model of inflammatory arthritis. *Immunity*, 33:266-278, 2010 (DOI: 10.1016/j.immuni.2010.07.018)
18. Vokaer, B., Van Rompaey, N., Lemaître, P. H., Lhommé, F., Kubjak, C., Benghiat, F. S., Iwakura, Y., Petein, M., Field, K. A., Goldman, M., Le Moine, A., and Charbonnier, L. M. Critical role of regulatory T cells in Th17-mediated minor antigen-disparate rejection. *J. Immunol.*, 185:3417-25, 2010 (DOI: 10.4049/jimmunol.0903961)
19. Chung, S. H., Seki, K., Choi, B. I., Kimura, K. B., Ito, A., Fujikado, N., Saijo, S., and Iwakura, Y. CXC chemokine receptor 4 expressed in T cells plays an important role in the development of collagen-induced arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 12(5):R188, 2010 (DOI: 10.1186/ar3158)
20. Lee, H. H., Meyer, E. H., Goya, S., Pichavant, M., Kim, H. Y., Bu, X., Umetsu, S. E., Jones, J. C., Savage, P. B., Iwakura, Y., Casasnovas, J. M., Kaplan, G., Freeman, G. J., Dekruyff, R. H., and Umetsu, D. T. Apoptotic cells activate NKT cells through T cell Ig-like mucin-like-1 resulting in airway hyperreactivity. *J. Immunol.*, 185(9):5225-35, 2010 (DOI: 10.4049/jimmunol.1001116)
21. Matsuwaki, T., Nishihara, M., Sato, T., Yoda, T., Iwakura, Y., and Chida, D. Functional hypothalamic amenorrhea due to increased CRH tone in melanocortin receptor2-deficient mice. *Endocrinology*, 151(11):5489-96, 2010 (DOI:10.1210/en.2010-0687)
22. Kautz-Neu, K., Kostka, S. L., Dinges, S., Iwakura, Y., Udey, M. C., and Von Stebut, E. IL-1 signaling is dispensable for protective immunity in Leishmania-resistant mice. *Exp. Dermatol.*, 20(1):76-8, 2010 (DOI: 10.1111/j.1600-0625.2010.01172.x.)
23. Sato, Y., Suzuki, H., Sato, T., Suda, T., Yoda, T., Iwakura, Y., and Chida, D. The role of endogenous glucocorticoid in lymphocyte development in MC2R<sup>-/-</sup> mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 403(3-4):253-7, 2011 (DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.11.002)
24. Ishida, H., Matsuzaki-Moriya, C., Imai, T., Yanagisawa, K., Nojima, Y., Suzue, K., Hirai, M., Iwakura, Y., Yoshimura, A., Hamano, S., Shimokawa, C., and Hisaeda, H. Development of experimental cerebral malaria is independent of IL-23 and IL-17. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 402(4):709-5, 2010 (DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.10.114)
25. Sun, X., Yamada, H., Shibata, K., Muta, H., Tani, K., Podack, E. R., Iwakura, Y., and Yoshikai, Y. CD30 ligand is a target for a novel biological therapy against

- colitis associated with Th17 responses. *J. Immunol.*, 185(12):7671-80, 2010 (DOI: 10.4049/jimmunol.1002229)
26. Rivera, A., Hohl, T. M., Collins, N., Leiner, I., Gallegos, A., Saijo, S., Coward, J. W., Iwakura, Y., and Pamer, E. G. Dectin-1 diversifies anti-fungal T cell responses by inhibiting T helper type 1 differentiation. *J. Exp. Med.*, 208 (2):369, 2011 (10.1084/jem.20100906)
  27. Hata, T., Takahashi, M., Hida, S., Kawaguchi, M., Kashima, Y., Usui, F., Morimoto, H., Nishiyama, A., Izawa, A., Koayama, J., Iwakura, Y., Taki, S., and Ikeda, U. Critical role of Th17 cells in inflammation and neovascularization after ischemia. *Cardiovascular Res.*, 90(2):364-72, 2011 (DOI: 10.1093/cvr/cvq397)
  28. Chida, D., Miyoshi, K., Sato, T., Yoda, T., Kikusui, T., and Iwakura, Y. The role of glucocorticoids in pregnancy, parturition, lactation, and nurturing in melanocortin receptor 2-deficient mice. *Endocrinology*, 152(4):1652-60, 2011 (DOI: 10.1210/en.2010-0935)
  29. Murakami, M., Okuyama, Y., Ogura, H., Asano, S., Arima, Y., Tsuruoka, M., Harada, M., Kanamoto, M., Sawa, Y., Iwakura, Y., Takatsu, K., Kamimura, D., and Hirano, T. Local microbleeding facilitates IL-6- and IL-17-dependent arthritis in the absence of tissue antigen recognition by activated T cells. *J. Exp. Med.*, 208(1):103-14, 2011 (DOI:10.1084/jem.20100900.)
  30. Bhatia S, Fei M, Yarlagadda M, Qi Z, Akira S, Saijo S, Iwakura Y, van Rooijen N, Gibson GA, St Croix CM, Ray A, Ray P. Rapid host defense against *Aspergillus fumigatus* involves alveolar macrophages with a predominance of alternatively activated phenotype. *PLoS. One.* 6(1):e15943, 2011 (DOI: 10.1371/journal.pone.0015943)
  31. Tanaka S, Kondo H, Kanda K, Ashino T, Nakamachi T, Sekikawa K, Iwakura Y, Shioda S, Numazawa S, Yoshida T. Involvement of interleukin-1 in lipopolysaccharide-induced microglial activation and learning and memory deficits. *J. Neurosci. Res.* 89(4):506-14, 2011. (DOI: 10.1002/jnr.22582)
  32. Zhou Y, Sonobe Y, Akahori T, Jin S, Kawanokuchi J, Noda M, Iwakura Y, Mizuno T, Suzumura A. IL-9 Promotes Th17 Cell Migration into the Central Nervous System via CC Chemokine Ligand-20 Produced by Astrocytes. *J. Immunol.* 186(7):4415-21, 2011 (DOI: 10.4049/jimmunol.1003307)
  33. Nakajima K, Kanda T, Takaishi M, Shiga T, Miyoshi K, Nakajima H, Kamijima R, Tarutani M, Benson JM, Elloso MM, Gutshall LL, Naso MF, Iwakura Y, Digiovanni J, Sano S. Distinct Roles of IL-23 and IL-17 in the Development of Psoriasis-Like Lesions in a Mouse Model. *J. Immunol.* 186(7):4481-9, 2011 (DOI: 10.4049/jimmunol.1000148)
  34. Abe Y, Namba H, Kato T, Iwakura Y, Nawa H. Neuregulin-1 signals from the periphery regulate AMPA receptor sensitivity and expression in GABAergic interneurons in developing neocortex. *J. Neurosci.* 31(15):5699-709, 2011 (DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3477-10.2011)
  35. Fei M, Bhatia S, Oriss TB, Yarlagadda M, Khare A, Akira S, Saijo S, Iwakura Y, Fallert Junecko BA, Reinhart TA, Foreman O, Ray P, Kolls J, Ray A. TNF- $\alpha$  from inflammatory dendritic cells (DCs) regulates lung IL-17A/IL-5 levels and neutrophilia versus eosinophilia during persistent fungal infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 108(13):5360-5, 2011 (DOI:10.1073/pnas.1015476108)

36. Piao JH, Hasegawa M, Heissig B, Hattori K, Takeda K, Iwakura Y, Okumura K, Inohara N, Nakano H. Tumor necrosis factor receptor-associated factor (Traf)2 controls homeostasis of the colon to prevent spontaneous development of murine inflammatory bowel disease. *J. Biol. Chem.* in press (DOI: 10.1074/jbc.M111.221853)
37. Besnard AG, Guillou N, Tschopp J, Erard F, Couillin I, Iwakura Y, Quesniaux V, Ryffel B, Togbe D. NLRP3 inflammasome is required in murine asthma in the absence of aluminum adjuvant. *Allergy.* in press (DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02586.x)
38. Bernthal NM, Pribaz JR, Stavrakis AI, Billi F, Cho JS, Ramos RI, Francis KP, Iwakura Y, Miller LS. Protective role of IL-1 $\beta$  against post-arthroplasty Staphylococcus aureus infection. *J. Orthop. Res.* in press (DOI:10.1002/jor.21414)
39. Madhur MS, Funt SA, Li L, Vinh A, Chen W, Lob HE, Iwakura Y, Blinder Y, Rahman A, Quyyumi AA, Harrison DG. Role of Interleukin 17 in Inflammation, Atherosclerosis, and Vascular Function in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* in press (DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.227629)
40. Brereton CF, Sutton CE, Ross PJ, Iwakura Y, Pizza M, Rappuoli R, Lavelle EC, Mills KH. Escherichia coli Heat-Labile Enterotoxin Promotes Protective Th17 Responses against Infection by Driving Innate IL-1 and IL-23 Production. *J. Immunol.* in press (DOI: 10.4049/jimmunol.1003789)
41. Andrews DM, Chow MT, Ma Y, Cotterell CL, Watt SV, Anthony DA, Akira S, Iwakura Y, Trapani JA, Zitvogel L, Smyth MJ. Homeostatic defects in interleukin 18-deficient mice contribute to protection against the lethal effects of endotoxin. *Immunol. Cell. Biol.* in press (DOI: 10.1038/icb.2010.168)
42. Sharma AK, Lapar DJ, Zhao Y, Li L, Lau CL, Kron IL, Iwakura Y, Okusa MD, Laubach VE. Natural Killer T Cell-Derived IL-17 Mediates Lung Ischemia-Reperfusion Injury. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* in press (DOI: 10.1164/rccm.201007-1173OC)

#### (4-2) 知財出願

① 平成22年度特許出願件数(国内 0件)

② CREST 研究期間累積件数(国内 1件)