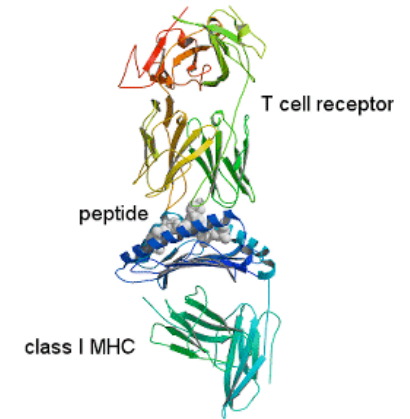


Th17細胞

1/26/2008 臨床病理 鈴木春巳

T細胞の特徴

一つ一つの細胞が違う形のレセプターを発現
(遺伝子再構成)



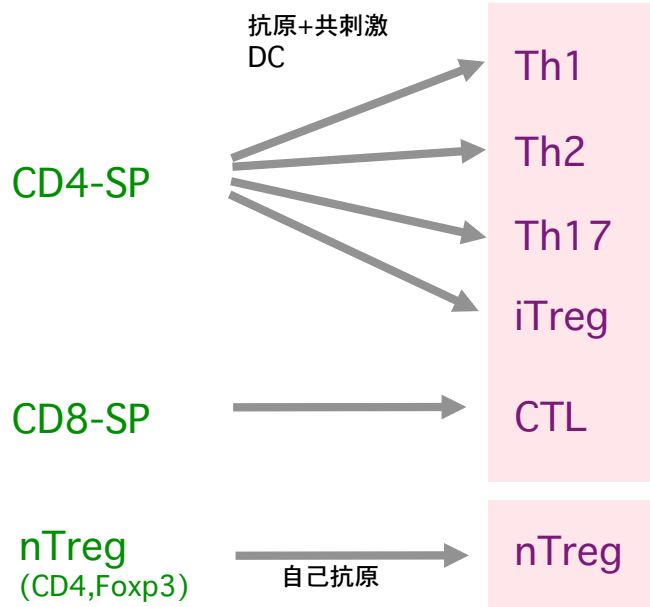
抗原提示細胞上のMHCに載ったペプチドを認識する

胸腺で分化し、その際にクローン選択を受ける
(自己と非自己の識別: 負の選択)
(MHC拘束性: 正の選択)

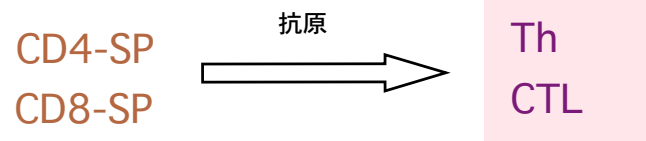
抗原を記憶する(メモリーT細胞)

T細胞の仕事

ナイーブT細胞



メモリーT細胞



エフェクターT細胞

1. 特異的抗体産生のヘルプ

TFH (CD4-SP.リンパ節)

2. 他の自然免疫細胞に指令を出す

a. Mφ、NK、CTLを活性化

Th1、IFN γ (CD4-SP.局所)

b. 好酸球、好塩基球、マスト細胞を活性化

Th2、IL-4/13, 5, 9 (CD4-SP.局所)

c. 好中球、上皮細胞を活性化

Th17、IL-17, 22 (CD4-SP.局所)

3. ウイルス感染細胞の破壊

CTL (CD8-SP.局所)

4. T細胞応答の制御

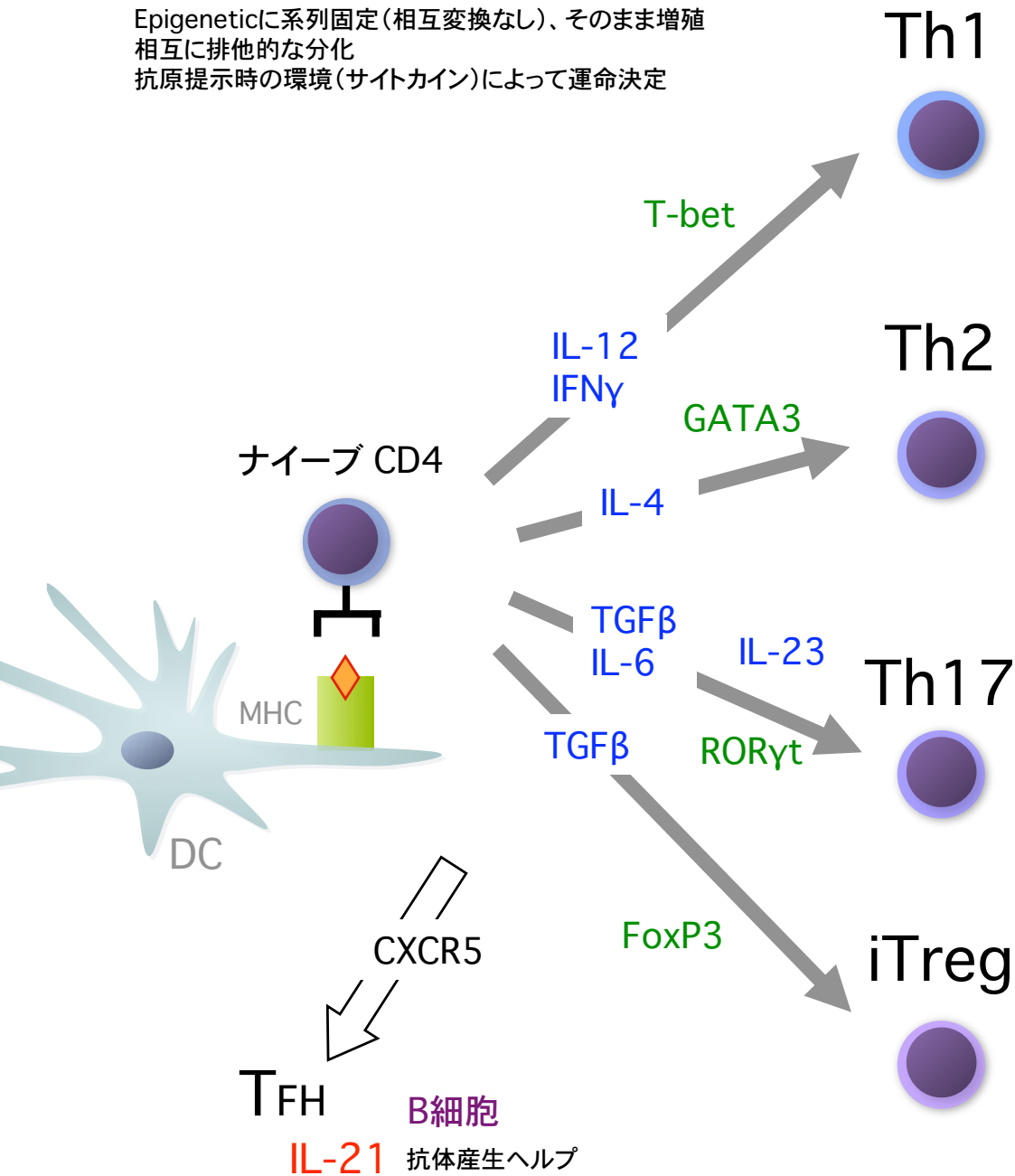
nTreg (CD4, Foxp3+) 胸腺由来 (リンパ節)

iTreg (CD4, FoxP3+) 誘導性 (リンパ節、局所)

Tr1 (CD4, FoxP3-) 誘導性、IL-10 (局所)

ヘルパーT細胞のリニエージ

Epigeneticに系列固定(相互変換なし)、そのまま増殖
 相互に排他的な分化
 抗原提示時の環境(サイトカイン)によって運命決定



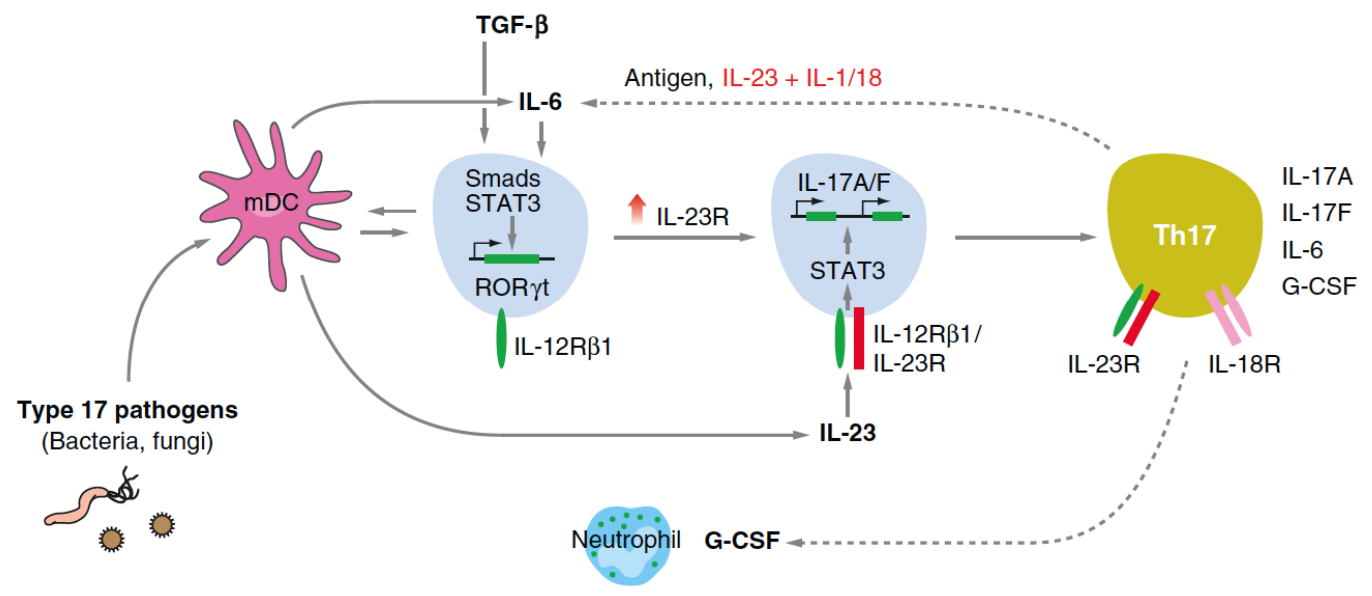
産生するサイトカイン	影響を与える細胞	作用、機能	対象となる病原体
IFN γ	M ϕ 、NK CTL 好中球 TipDC	貪食作用 細胞性免疫活性化 IgG2a, G3	細胞内寄生細菌 ウイルス <i>Listeria</i> <i>Micobacteria</i> <i>Salmonella</i>
IL-4/13 IL-5, 9, 25	好酸球 好塩基球 マスト細胞 M ϕ 上皮細胞 平滑筋細胞	炎症 アレルギー応答 ムチン 物理的排出 IgE, IgG1	寄生虫(蠕虫) 花粉 蚊
IL-17 IL-22	好中球 上皮細胞	炎症、貪食 抗菌ペプチド マトリクス 上皮バリア強化	細菌(細胞外) 真菌 <i>Klebsilla</i> <i>Bordetella</i> <i>Citrobacter</i> <i>Bacteroides</i> <i>Borrelia</i>
TGF β (IL-10)	樹状細胞 T細胞	T細胞増殖抑制	

Th17細胞 発見の経緯

IL-12 = p40+p35 (Th1誘導に必須) P40^{-/-} でEAE(MS), CIA(RA)起きない

IL-23 = p40+p19 P19^{-/-} で起きない
P35^{-/-} では起きる

IL-12よりIL-23のほうが重要!



Th17細胞 と疾患

IL-23がEAEに重要 Nature 421:744 (2003)

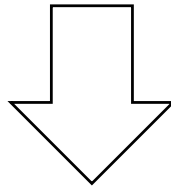
IL-23とクローン病の相関 Science 314:1461 (2006)

IL-23がcollagen induced arthritisに重要 JEM 198:1951 (2003), JI 171:6173 (2003)

IL-23が脳炎症に重要 JEM 201:233 (2005)

IL-17がRAモデルで重要 JEM 204:2803 (2007)

IL-22が乾癬に重要 Nature 445:648 (2007)



慢性関節炎、多発性硬化症、乾癬、潰瘍性大腸炎、クローン病
などの病態形成に重要

Th17欠損マウスで感受性が高くなる病原体

Klebsiella pneumoniae, *Borrelia burgdorferi*, *Bordetella pertussis*
Citrobacter rodentium, *Bacteroides fragilis*, *Candida albicans*

細胞外細菌、真菌の排除に重要

IL-17

Table 1 The mouse IL-17 cytokine family

Family member	Alternate names	Gene name	Chromosomal location	Predicted molecular weight (kDa)	% Homology with IL-17A	% Homology with human	Cellular sources	Receptor (alternative name)
IL-17A	IL-17 CTLA-8	<i>Il17a</i>	1 A4	35	100	62	Th17 cells, CD8 T cells, NK cells, $\gamma\delta$ T cells, neutrophils	IL-17RA (IL-17R)
IL-17B	CX1 NERF	<i>Il17b</i>	18 D3	41	21	88	?	IL-17RB (IL-17RH1) (IL-25R)
IL-17C	CX2	<i>Il17c</i>	8 E1	43	24	75	?	?
IL-17D	IL-27	<i>Il17d</i>	14 C3	45	16	82	?	?
IL-17E	IL-25	<i>Il25</i>	14 C2	38	16	76	Th2 cells, eosinophils, mast cells	IL-17RB (IL-17RH1) (IL-25R)
IL-17F	ML-1	<i>Il17f</i>	1 A4	34	45	54	Th17 cells, CD8 T cells, NK cells, $\gamma\delta$ T cells, neutrophils	IL-17RA (IL-17RC) (IL-17RL)

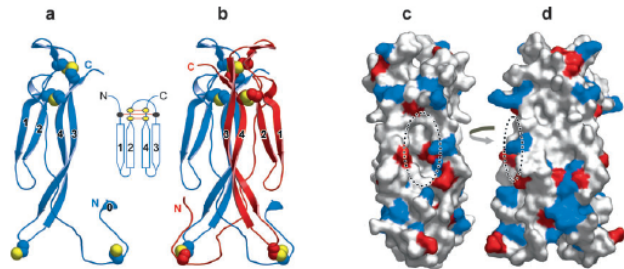
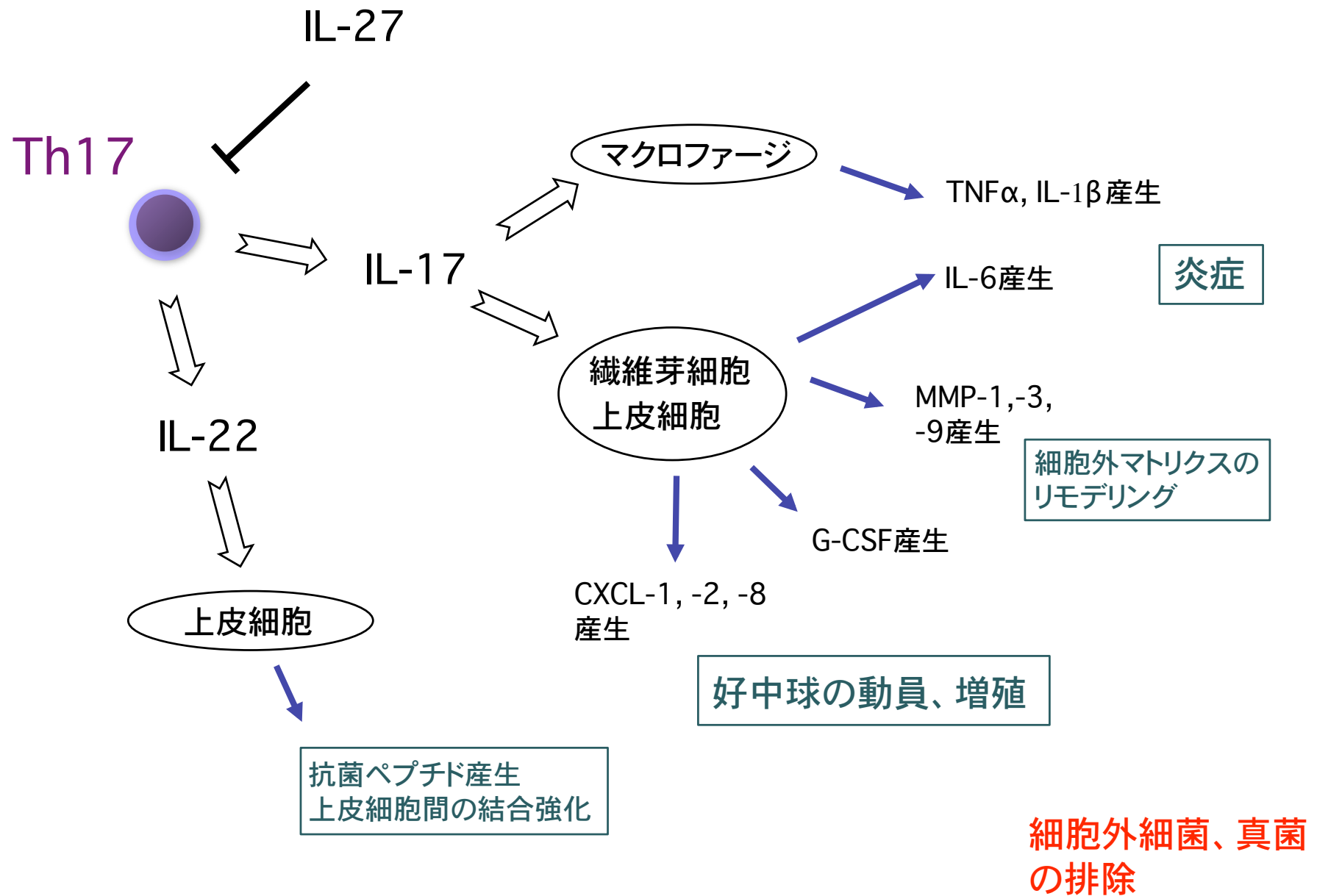


Figure 2
Structure of IL-17F. (a) Ribbon diagram of the IL-17F monomer, highlighting sulfur atoms of cysteines involved in disulfide bonds (*yellow ball*). The inset shows a representation of the canonical cysteine knot fold. (b) Ribbon diagram of the IL-17F homodimer, with the disulfides (inter- and intrachain) highlighted as in (a). (c and d) Orthogonal surface views of the side (c) and front (d) of the IL-17F homodimer, with acidic residues indicated in red, basic residues in blue, and neutral residues in white. The positions of the potential receptor binding cavities are indicated by broken circles. Used with permission from Reference 46.

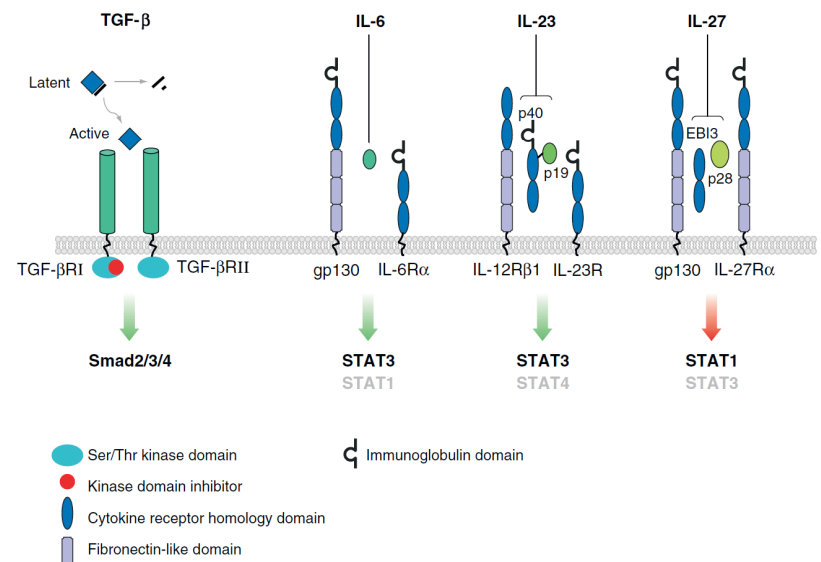
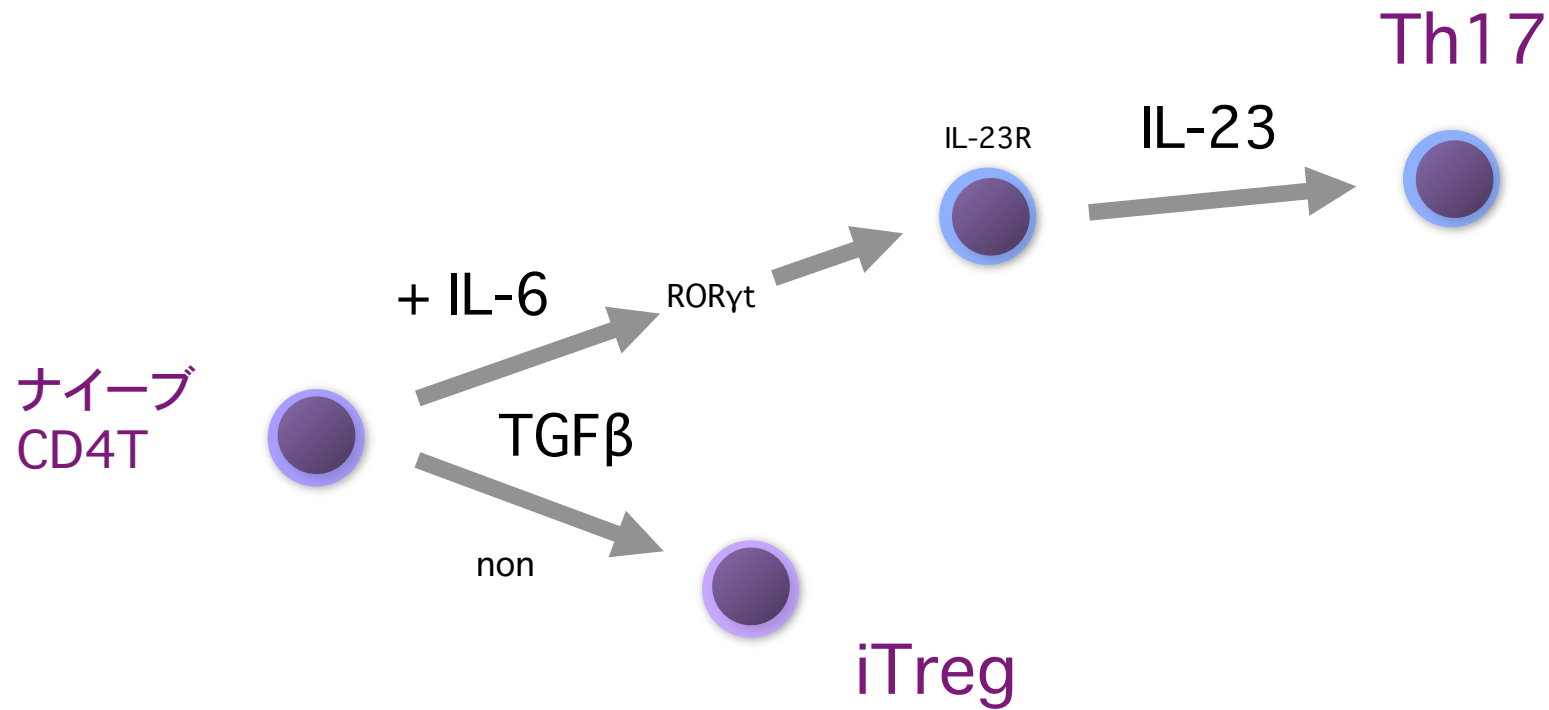
IL-17A, F Th17により放出
ホモダイマー、ヘテロも?

IL-17RA ユビキタスに発現

Th17細胞の機能



Th17細胞の分化



まとめ

1. ナイーブCD4 T細胞がDCによって抗原提示を受ける際に、IL-6とTGF β が近傍に存在するとTh17細胞へと分化する。IL-23もその維持に必要である。
2. Th17細胞は感染部位へと移動し、そこで抗原を再び認識すると、IL-17およびIL-22を産生する。
3. IL-17およびIL-22は付近の上皮細胞や間質細胞に働きかけ、好中球の動員と増殖、炎症性サイトカインの放出、細胞外マトリクスのリモデリング、抗菌物質の産生、上皮細胞バリアの強化などの炎症応答を総合的に引き起こす。
4. Th17細胞は細胞外で増殖する細菌や真菌の排除に重要であり、自己免疫疾患における慢性炎症の維持にも関与している。