【解説】

Th17 細胞と自己免疫疾患

佐藤浩二郎

最近同定された新規ヘルパー T 細胞サブセットの Th17 は、主として IL-17 を産生する特徴をもつ炎症性のサブセットである。Th17 細胞は関節リウマチや多発性硬化症など、種々の自己免疫疾患の発症に関与する可能性が指摘されており、注目を集めている。これまで免疫応答を決定するとされてきた Th1, Th2 細胞バランスが、Th17 細胞を含めた 3 項のバランスに拡張されることで、免疫疾患の理解がさらに深まることが期待される。

はじめに：Th1/Th2 細胞とは

獲得免疫系の司令塔と呼ぶべきヘルパー T 細胞（Th 細胞）は、その産生するサイトカインによって 2 種類に分類されることが今から 20 年以上前、1986 年に Mosmann らによって提唱された⁽¹⁾。Th1 細胞は主としてインターフェロン (IFN)- γ を産生し、Th2 細胞はインターロイキン (IL)-4, 5, 10, 13 など産生する。両者ともナイーブ Th 細胞から分化するが、前者はマクロファージや細胞傷害性 T 細胞の活性化を介して細胞内寄生体の排除に関わっている。後者は液性免疫、つまり抗体を介して主として細胞外寄生体の排除に関わるとされる。

Th1 細胞の産生するサイトカインは Th2 細胞への分化を抑制し、逆に Th2 型のサイトカインは Th1 細胞への分化を阻害するという興味深い排他的な性質も見いだされた。つまり、いったん Th1 あるいは Th2 側に生体の免疫応答のバランスが傾くと、その傾向はますます増強することになる（ポジティブフィードバック）。これは生体にとって望ましくない免疫応答（広義のアレルギー）の場合にも当てはまることが想定され、「遅延型過敏反応・臓器特異的自己免疫疾患」は Th1 応答、「全身性自己免疫疾患」は Th2 応答が担うとされた。

Th1/Th2 細胞の分化メカニズムは免疫学の主要なテーマの一つとなり、様々な知見が集積されている（図 1）。本稿の主題はそのいずれでもない、2005 年頃に提唱され、注目を集めている新規 Th サブセットの Th17 細胞である。しかし、これは第 3 の Th サブセットではない（17 番目のサブセットでもないが）。歴史を紐解くと、他にいくつかのサブセットが提唱されている。そのいくつかは本稿の後半に再登場することになるのでここで簡単に触れておく。

たとえば多発性硬化症（multiple sclerosis: MS）の動物モデルとされる experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) は、myelin basic protein (MBP, 免疫担当細胞が攻撃の対象とする抗原) を経口

Th17 Cells and Autoimmune Diseases
Kojiro SATO, 埼玉医科大学医学部

図 1 ■ 古典的な Th1/Th2 分化のシェーマと Th1/2 バランス仮説

(A) 抗原提示細胞 (APC) により刺激されたナイーブヘルパー T 細胞 (Thp) は Th0 細胞を経て、周囲のサイトカイン環境に依存して Th1 または Th2 細胞に分化し、特定のサイトカインを産生するようになる。前者は細胞性免疫を司り、ウイルスなど細胞内寄生体の排除に関わる。後者は液性免疫を担当し、線虫など細胞外寄生体の排除に寄与する。Th2 細胞分化に必須の IL-4 を供給する細胞については T 細胞自身を含む様々な細胞種が想定されている。それぞれのサブセットの産生するサイトカインが他方のサブセットの分化を阻害する排他的な関係に注意。

(B) Th1 細胞は臓器特異的自己免疫疾患、Th2 細胞は全身性自己免疫疾患の原因となると考えられてきた。上記の排他性から、いったん Th バランスが崩れるとその偏りは増強される傾向があると考えられる。

投与することによってその症状を抑制することができる (経口トレランス)。このメカニズムは MBP の経口投与によって、TGF- β を産生する新規の Th サブセットが分化するためであることが 1994 年に報告された⁽²⁾。後にこの論文の筆者らはこのサブセットを Th3 と命名した。同じ頃、IL-10 存在下に Th 細胞を刺激することで分化する Tr1 細胞⁽³⁾ が報告された。この細胞は自らが IL-10 を産生することで免疫反応を抑制する。そして忘れてはならないのが坂口らによって提唱された CD25⁺CD4⁺ T 細胞であり、現在は世界中で regulatory T cell (Treg cell) と呼ばれるようになっている制御性 T 細胞である。この概念が日本発であることは非常に誇らしいことであると筆者は考えている。筆者が大学院生だった 1990 年代に、次々と発表される CD25⁺CD4⁺ T 細胞に関する論文を読んで、どれだけ胸を躍らせたことか。

とにかく Th3, Tr1, Treg のいずれも免疫反応を抑制するタイプのサブセットであり、自己免疫疾患の「原因 (攻撃役)」としての Th1/2 サブセットの立場はいささかも揺らぐものではなかった。実際、PubMed で論文数を検索すると、他のサブセットとは圧倒的な差がある (図 2)。ただし、2 項対立的な Th1/2 の関係はわかりや

図 2 ■ Th1/2 と各種抑制性 Th 細胞の論文数

PubMed で単純にたとえば “Th1” をキーワードとして検索したため、実際には Th 細胞と無関係の論文も含まれている可能性がある。

すいとはいえ、やや単純すぎるくらいがあったかもしれない。Th1 型の疾患でないとする Th2 型の疾患、Th2 型の疾患でない場合は Th1 型の疾患、と強引に疾患を分類することは可能であるが、いくつかの矛盾点が蓄積されつつあった。

Th1/2 仮説の矛盾

最も頻度の高い自己免疫疾患の一つである関節リウマ

チ (rheumatoid arthritis: RA) は 1990 年代に Th1 型の疾患であることが提唱されていた⁽⁴⁾。実際に Th1 型のサイトカインの代表格である IFN- γ や、Th1 細胞への分化に必須の IL-12 (図 1-A) が RA 患者由来の検体で増加しているという報告がなされた^(5,6)。

しかし、この仮説では説明できない研究結果も少なく存在した。1980 年代には、IFN- γ は RA の関節滑膜にはほとんど存在しないと報告されていた^(7,8)。逆に、RA の治療に IFN- γ の投与が効果的であることを示唆した報告すらある^(9,10)。この臨床研究は 1990 年代まで続いたようだが、統計学的に有意な改善が認められないか、効果が不十分であるという結果に終わっている^(11,12)。発熱やうつ状態など、様々な副作用のある IFN- γ を RA の治療に用いたことは今考えるとやや無謀な気がするが、もし RA が本当に Th1 型の疾患であれば、IFN- γ の投与によって RA 患者の症状はむしろ悪化していたはずである。さらに、RA の動物モデルとされるコラーゲン関節炎 (collagen induced arthritis: CIA) は、IFN- γ 受容体の欠損マウスでは改善せず、かえって悪化する^(13,14)。これは IFN- γ ノックアウトマウスでも同様であった⁽¹⁵⁾。

一方、骨の吸収に関与するマクロファージ系の特殊に分化した破骨細胞という多核細胞に着目して研究を進めていた高柳らは、2000 年に IFN- γ が微量でも強力に破骨細胞分化を抑制することを報告した⁽¹⁶⁾。RA が Th1 型の疾患であるとすれば、破骨細胞分化が抑制され骨破壊が起こりにくくなる可能性が示唆されるが、実際には RA は骨破壊が臨床上の大きな問題となる疾患である。

同じような矛盾は前述の EAE でも認められている。この疾患も Th1 型の疾患と考えられてきたが、それならば IFN- γ の投与は EAE を増悪させることが予想されるし、抗 IFN- γ 抗体の投与あるいは IFN- γ 欠損マウスでは EAE は改善するはずである。しかし、結果はまったく正反対であった^(17~21)。他方、IL-12 は p35 と p40 という 2 つのサブセットのヘテロダイマーだが、p40 サブセットに対する抗体投与で EAE が改善するという報告や、p40 欠損マウスが EAE 抵抗性であるなど、EAE が Th1 型疾患であるという仮説に合う (ように見える) 報告もある^(22,23)。

Th17 サブセットの発見

このような明らかな矛盾が出てきたため、従来の Th1/Th2 仮説は修正を迫られていたといえる。しかし、パラダイム・シフトは容易には起こらなかった。本当は重

図 3 ■ IL-12/IL-12 受容体ファミリーメンバーとしての IL-23/IL-23 受容体

IL-12 が p35 と p40 のヘテロダイマーであるのに対して、p35 と類似したサブユニット p19 をもち p40 は IL-12 と共通である IL-23 が新たに発見された。受容体も IL-12 受容体と β 1 鎖を共有している。すなわち、かつて IL-12 ノックアウトマウスとされていた p40 ノックアウトマウスは、実は IL-12 と IL-23 の両方の欠損マウスであったことになる。IL-27 とその受容体も同じサイトカイン/受容体ファミリーに属する。

要なヒントはすでに出揃っていたのであるが、その第一は、Th1 細胞分化に必須の IL-12 とサブユニット p40 を共有する新規のヘテロダイマーサイトカインとして IL-23 が報告されたことである⁽²⁴⁾。IL-12 が p35 と p40 のヘテロダイマーであるのに対して、IL-23 は p19 と p40 のヘテロダイマーである。つまり、p35 欠損マウスは IL-12 の単独欠損マウスであるが、p40 欠損マウスは IL-12 と IL-23 の両欠損マウスと考えることができる (図 3)。このことから、p35 の欠損マウスと p40 の欠損マウスの表現型に明白な相違があるという実験事実 (たとえば、前述のように p40 欠損マウスは EAE に抵抗性であるが、p35 欠損マウスは EAE に感受性がある^(25,26) など) がうまく説明できる。第二に、IL-23 で刺激したメモリー Th 細胞が IL-17* を産生することが 2003 年に報告された⁽²⁷⁾。

「RA 患者の関節局所では、破骨細胞の分化は Th1 細胞以外の Th 細胞によって誘導されるのではないか」という仮説のもとに「破骨細胞分化促進性 T 細胞サブセット」を追っていた筆者にとって、上記の 2 つの報告がもつ意味は大きかった。なぜなら、IL-17 は RA 患者の関節液中に検出され、破骨細胞分化を促進するサイトカインであることを小竹らが 1999 年に報告していたからである⁽²⁸⁾。さらにその後、中江らが IL-17 欠損マウスでは CIA が減弱することを報告した⁽²⁹⁾。筆者らは、

①IL-12→Th 細胞→IFN- γ →破骨細胞分化抑制

*本稿で IL-17 と呼んでいるのは IL-17A であり、Th17 細胞は他に、同じファミリーに属する IL-17F なども産生することが知られている。

②IL-23→Th 細胞→IL-17→破骨細胞分化促進というシンプルな仮説をここで立てたが、この②の IL-17 産生細胞は IFN- γ を産生してはならない。なぜなら、前述のようにきわめて微量な IFN- γ も破骨細胞分化を阻害することがわかっていたからである。このため、この細胞は Th1 とはまったく異なるサブセットのはずであり、分化の過程で IL-12 を加えてはならないのはもちろんのこと、ナイーブ Th 細胞が産生する IFN- γ の作用も阻害しておく必要がある。というのは、IFN- γ 自体に Th1 細胞分化を促進する作用があるからである⁽³⁰⁾。同様にナイーブ Th 細胞が産生する IL-4 も Th2 細胞分化を促進するため、この IL-4 の働きも阻害しておく。つまり、IL-23 と、抗 IFN- γ 抗体、抗 IL-4 の存在下で Th 細胞を刺激すると良いのではないかと試してみたところ、狙い通りに「IL-17 高産生性で IFN- γ 、IL-4 を産生しない Th 細胞」が得られ、これは予想通り破骨細胞分化を試験管内で促進した。

ところが、そんな実験をしているさなかの 2005 年に、*Journal of Experimental Medicine* 誌に 1 報⁽³¹⁾、次いで *Nature Immunology* 誌に連報で 2 報^(32, 33)、新しい IL-17 産生性の Th サブセットが報告され、分化の方法は筆者らの用いた方法とほぼ同一であった。結局 *Nature Immunology* 誌に載った Th17 という名称が今でも使われ

ている。人口に膾炙しやすい良い名前をつけることも非常に重要であることがわかる。ともあれ筆者らは、IL-17 欠損マウスや IL-23 (p19) 欠損マウスでは LPS (リポ多糖) 局所投与による骨破壊が減弱していること、また RA の患者由来の滑膜では破骨細胞分化因子 receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) の発現と p19 (すなわち IL-23) の発現が正の相関を示し、RANKL と p35 (すなわち IL-12) の発現には正の相関が見られないことなどの知見を併せて報告した⁽³⁴⁾。他のグループとは異なり、具体的な表現型 (破骨細胞分化を促進する性質) から新規の Th サブセットの存在に到達した点が特色といえるだろう。また、Th17 細胞、ひいては IL-23/IL-17 連関が RA において重要な役割を果たすことを主張した最初期の論文になったと自負している。

Th17 研究の急速な展開

マウス Th17 細胞の分化においては、IL-23 よりも IL-6 および TGF- β の寄与が大きく、IL-23 は分化因子というよりも増殖因子であるという報告が 2006 年に *Nature* 誌に掲載された^(35, 36) (同年の初めに Th17 細胞分化における TGF- β の重要性を明確に示した報告が *Immunity* 誌に掲載されている)。この説の非常に興味深い点は、

図 4 ■新しい Th 分化のシェーマ

Th1, Th2 細胞に、独立した Th サブセットとして Th17 細胞および inducible regulatory T cell (iTreg) 細胞が加わっている。TGF- β に加えて IL-6 が存在すると炎症促進性の Th17 細胞に、存在しないと炎症抑制性の iTreg に分化するという説であり、Th17 細胞の初期の報告で用いられた IL-23 は分化因子というより生存・増殖因子とされている。しかし、ヒトでは TGF- β は Th17 細胞分化を逆に阻害し、IL-1+IL-6(+IL-23) が分化を促進することが報告された。それぞれのサブセットが産生するサイトカインがオートクライン・パラクライン的にそのサブセットの分化を促進する。また Th1/2 で見られた排他性は Th17 を加えた 3 者間でも成り立っていることに注意。IL-17 は骨芽細胞などに作用して破骨細胞分化因子 receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) を発現させることで破骨細胞前駆細胞 (Op: Osteoclast precursor cell) を成熟破骨細胞に分化させる。一方、Th1, Th2 細胞はサイトカイン産生を介して破骨細胞分化を強力に抑制する。Thp: ナイーブヘルパー T 細胞, RANK: receptor activator of NF- κ B (RANKL の受容体)

IL-6 非存在下、つまり TGF- β 単独でナイーブ Th 細胞を刺激した場合には、Th17 細胞ではなく抑制性の Th 細胞になるという主張である。つまり IL-6 の有無が、Th 細胞が炎症性の Th17 細胞になるか、抑制性の Th 細胞（現在 inducible Treg, iTreg と呼ばれている）になるかを決定することになる（図 4）。筆者はこの考え方が、ややシンプルすぎるのではないかという印象をもった。また、iTreg は坂口らの提唱した Treg（現在 naturally occurring Treg, nTreg などと呼ばれることがある）とは異なる概念であり、末梢で分化可能な点で前述の Th3 に似たポピュレーションと考えられる。他方、nTreg は胸腺ですでに抑制性の性質を付与された、中枢性のトレランスを担う細胞である。nTreg はマウスの自己免疫疾患モデルの解析から同定されたサブセットであり、その機能ははっきりしているが、iTreg の生体内での機能は今一つははっきりしないように思われる。nTreg と iTreg の役割の異同は今後明らかにする必要があるだろう。またしても話が逸れたが、その後ヒトでもマウスと同様 IL-17 産生 Th 細胞が見つかった。しかし、マウスで報告された TGF- β はむしろ分化を抑制し、Th17 応答に重要なサイトカインは IL-1、IL-6 と IL-23 であった^(37,38)。明らかな種差があるようだが、今後さらに詳細な検討が必要であろう。

Th17 細胞内のシグナル伝達に関しては、IL-6、IL-23 の下流で活性化される Stat3 は Th17 細胞分化に必須であると考えられている^(39,40)。さらに Th17 細胞が産生する IL-21 も Stat3 を活性化することから、IL-21 はオートクラインのメカニズムで Th17 細胞分化を促進することが提唱された⁽⁴¹⁾。また、Th17 細胞分化の「マスター転写因子」として核内受容体の ROR γ t (RAR-related orphan receptor γ の thymus 特異的なアイソフォーム) が報告されたが⁽⁴²⁾、今年に入って同じファミリーに属する ROR α も重要であることが示された⁽⁴³⁾。しかし、ROR γ t 欠損 Th 細胞のほうが ROR α 欠損 Th 細胞よりも IL-17 産生が低くなっているため、ROR γ t のほうがより重要と考えてよいと思われる。この ROR γ t に関連して、レチノイン酸の存在下では Th17 細胞分化は阻害され、Treg のマスター転写因子と考えられている Foxp3 が誘導されるという報告があり興味深い^(44,45)。レチノイン酸は核内受容体 RAR α を介して作用するが、一方で ROR γ t の発現を抑制し、他方で Foxp3 発現を誘導するという（図 5）。このメカニズムは現時点では明らかでない。もし Th17 型の炎症性疾患をビタミン A やその誘導体で治療できるようになれば、臨床上也非常に大きなブレイクスルーとなるだろう。

図 5 ■ 2 つの核内受容体の対立する作用

核内受容体 ROR γ t が IL-17 産生のマスターレギュレーター転写因子と考えられている。最近になって、別の核内受容体 RAR α が ROR γ t の発現を抑制し、逆に抑制性 T 細胞（Treg）のマスターレギュレーター転写因子である Foxp3 を誘導することが報告された。メカニズムに関してはまだ不明の点が多い。RA: retinoic acid, レチノイン酸

マウスの Th17 細胞においていったん分化因子から増殖因子に転落（？）した観のある IL-23 であるが、また復権しようとしている。IL-6 と TGF- β だけでは Th17 細胞は中枢神経の炎症を惹起しない。これは、炎症を抑制する IL-10 も産生するからであり、Th17 細胞を IL-23 で刺激してはじめて、IL-10 を産生せず炎症性ケモカインを産生する炎症性の T 細胞になるという。つまり、IL-23 が Th17 細胞に促炎症性という性質を付与するという報告である⁽⁴⁶⁾。IL-23 (p19) 欠損マウスと IL-17A 欠損マウスの表現型が似ていることを考えると、この説にはある程度の説得力があるように思える。

おわりに：今後の課題

Th17 細胞の発見は、20 年以上前に発表された Th1/Th2 仮説に対する初めての改訂の試みである。そして、この改訂作業は今でもかなりのスピードで続けられている。“Th17”を PubMed で検索すると 234 件がヒットする（平成 20 年 2 月の時点）。他の Th サブセットに関する論文数にはまだ及ばないが、2005 年まではなかった概念であることを考えると急速な増加といえるだろうし、ここに紹介した論文はその一部に過ぎないが、多くの知見が着実に蓄積されていることが示されていると思う。Th1/Th2 の 2 者間に存在した排他性は、Th17 を含めた 3 者間においても保たれており^(32,33,47)、今後は自己免疫疾患を理解するためには Th1/2/17 の 3 項対立の側

面から病態を解釈していく必要があると考える。

その意味で示唆に富む報告が1980年代の終わりにJacobらによってなされている⁽⁴⁸⁾。彼らはアジュバント関節炎の系において、IFN- γ をアジュバント投与24時間前に投与すると関節炎が悪化するが、アジュバント投与の24~48時間後に投与すると逆に改善することを示した。これは、関節炎発症のごく早期にはTh1細胞が病態促進的に働き、その後の炎症の持続には他のサブセット（たとえばTh17細胞？）が働くことを意味しているのかもしれない。Th1/2/17という3つのサブセットのバランスを、空間的な分布にとどまらず、時間軸も考慮に入れて解析することは容易なことではない。しかし、近い将来、そのような解析が炎症性疾患に関わる様々な臨床的諸問題の解決につながることを期待している。

文献

- 1) T. R. Mosmann, H. Cherwinski, M. W. Bond *et al.* : *J. Immunol.*, **136**, 2348 (1986).
- 2) Y. Chen, V. K. Kuchroo, J. Inobe *et al.* : *Science*, **265**, 1237 (1994).
- 3) H. Groux, A. O'Garra, M. Bigler *et al.* : *Nature*, **389**, 737 (1997).
- 4) J. S. Smolen, M. Tohidast-Akrad, A. Gal *et al.* : *Scand. J. Rheumatol.*, **25**, 1 (1996).
- 5) A. Bucht, P. Larsson, L. Weisbrot *et al.* : *Clin. Exp. Immunol.*, **103**, 357 (1996).
- 6) Y. Morita, M. Yamamura, K. Nishida *et al.* : *Arthritis Rheum.*, **41**, 306 (1998).
- 7) G. Husby & R. C. Williams, Jr. : *Arthritis Rheum.*, **28**, 174 (1985).
- 8) G. S. Firestein & N. J. Zvaifler : *Arthritis Rheum.*, **30**, 864 (1987).
- 9) M. V. Peddinani, F. Savery & L. M. Hang : *Clin. Ther.*, **9**, 39 (1986).
- 10) E. M. Veys, H. Mielants, G. Verbruggen *et al.* : *J. Rheumatol.*, **15**, 570 (1988).
- 11) G. W. Cannon, S. H. Pincus, R. D. Emkey *et al.* : *Arthritis Rheum.*, **32**, 964 (1989).
- 12) G. W. Cannon, R. D. Emkey, A. Denes *et al.* : *J. Rheumatol.*, **20**, 1867 (1993).
- 13) B. Manoury-Schwartz, G. Chiocchia, N. Bessis *et al.* : *J. Immunol.*, **158**, 5501 (1997).
- 14) K. Vermeire, H. Heremans, M. Vandeputte *et al.* : *J. Immunol.*, **158**, 5507 (1997).
- 15) C. Q. Chu, Z. Song, L. Mayton *et al.* : *Ann. Rheum. Dis.*, **62**, 983 (2003).
- 16) H. Takayanagi, K. Ogasawara, S. Hida *et al.* : *Nature*, **408**, 600, (2000).
- 17) J. A. Voorthuis, B. M. Uitdehaag, C. J. De Groot *et al.* : *Clin. Exp. Immunol.*, **81**, 183 (1990).
- 18) D. O. Willenborg, S. Fordham, C. C. Bernard *et al.* : *J. Immunol.*, **157**, 3223 (1996).
- 19) M. Krakowski & T. Owens : *Eur. J. Immunol.*, **26**, 1641 (1996).
- 20) A. Billiau, H. Heremans, F. Vandekerckhove *et al.* : *J. Immunol.*, **140**, 1506 (1988).
- 21) I. A. Ferber, S. Brocke, C. Taylor-Edwards *et al.* : *J. Immunol.*, **156**, 5 (1996).
- 22) J. P. Leonard, K. E. Waldburger & S. J. Goldman : *J. Exp. Med.*, **181**, 381 (1995).
- 23) B. M. Segal, B. K. Dwyer & E. M. Shevach : *J. Exp. Med.*, **187**, 537 (1998).
- 24) B. Oppmann, R. Lesley, B. Blom *et al.* : *Immunity*, **13**, 715 (2000).
- 25) B. Becher, B. G. Durell & R. J. Noelle : *J. Clin. Invest.*, **110**, 493 (2002).
- 26) B. Gran, G. X. Zhang, S. Yu *et al.* : *J. Immunol.*, **169**, 7104 (2002).
- 27) S. Aggarwal, N. Ghilardi, M. H. Xie *et al.* : *J. Biol. Chem.*, **278**, 1910 (2003).
- 28) S. Kotake, N. Udagawa, N. Takahashi *et al.* : *J. Clin. Invest.*, **103**, 1345 (1999).
- 29) S. Nakae, A. Nambu, K. Sudo *et al.* : *J. Immunol.*, **171**, 6173 (2003).
- 30) S. Kano, K. Sato, Y. Morishita *et al.* : *Nature Immunol.*, **9**, 34 (2008).
- 31) C. L. Langrish, Y. Chen, W. M. Blumenschein *et al.* : *J. Exp. Med.*, **201**, 233 (2005).
- 32) L. E. Harrington, R. D. Hatton, P. R. Mangan *et al.* : *Nature Immunol.*, **6**, 1123 (2005).
- 33) H. Park, Z. Li, X. O. Yang *et al.* : *Nature Immunol.*, **6**, 1133 (2005).
- 34) K. Sato, A. Suematsu, K. Okamoto *et al.* : *J. Exp. Med.*, **203**, 2673 (2006).
- 35) P. R. Mangan, L. E. Harrington, D. B. O'Quinn *et al.* : *Nature*, **441**, 231 (2006).
- 36) E. Bettelli, Y. Carrier, W. Gao *et al.* : *Nature*, **441**, 235 (2006).
- 37) E. V. Acosta-Rodriguez, G. Napolitani, A. Lanzavecchia *et al.* : *Nature Immunol.*, **8**, 942 (2007).
- 38) N. J. Wilson, K. Boniface, J. R. Chan *et al.* : *Nature Immunol.*, **8**, 950 (2007).
- 39) M. Nishihara, H. Ogura, N. Ueda *et al.* : *Int. Immunol.*, **19**, 695 (2007).
- 40) X. O. Yang, A. D. Panopoulos, R. Nurieva *et al.* : *J. Biol. Chem.*, **282**, 9358 (2007).
- 41) L. Zhou, I. I. Ivanov, R. Spolski *et al.* : *Nature Immunol.*, **8**, 967 (2007).
- 42) I. I. Ivanov, B. S. McKenzie, L. Zhou *et al.* : *Cell*, **126**, 1121 (2006).
- 43) X. O. Yang, B. P. Pappu, R. Nurieva *et al.* : *Immunity*, **28**, 29 (2008).
- 44) D. Mucida, Y. Park, G. Kim *et al.* : *Science*, **317**, 256 (2007).
- 45) K. M. Elias, A. Laurence, T. S. Davidson *et al.* : *Blood*, **111**, 1013 (2008).
- 46) M. J. McGeachy, K. S. Bak-Jensen, Y. Chen *et al.* : *Nature Immunol.*, **8**, 1390 (2007).
- 47) S. Nakae, Y. Iwakura, H. Suto *et al.* : *J. Leukoc. Biol.*, **81**, 1258 (2007).
- 48) C. O. Jacob, J. Holoshitz, P. Van der Meide *et al.* : *J. Immunol.*, **142**, 1500 (1989).