



話 題

IL-17自然産生 T 細胞による 好中球の初期反応誘導*

田 中 伸 弥** 久 保 允 人**

Key Words : natural occurring Th17 cell, neutrophil, acute airway response

はじめに

インターロイキン (IL)-17は, IL-17A, B, C, D, E, Fからなるファミリー分子の総称であり, その中でもIL-17A(以下, IL-17と略)は細菌感染防御, 多発性硬化症やリウマチ性関節炎といった自己免疫疾患, またはアレルギー病態形成を担うサイトカインと知られている. 免疫細胞において, IL-17は, CD4 T, CD8 T, $\gamma\delta$ T, invariant NK T (iNK T), NK細胞, 好中球といった細胞集団から産生されることが明らかとなっている. 従来のTh1, Th2とは異なったIL-17産生ヘルパー T 細胞(Th17)の発見以来, IL-17またはTh17細胞分化についての研究が精力的に行われている. しかしながら, 細菌感染において, IL-17を介した防御免疫系は, 感染後数時間のうちに起こることから, ナイーブCD4 T細胞から分化するTh17以外のIL-17産生細胞が感染初期の防御反応に寄与していると考えられる. これまでに, 初期応答時におけるIL-17産生細胞として, 主に $\gamma\delta$ T, NK T, NK, lymphoid tissue inducer (LTi), 好中球が知られている. ここでは, IL-17初期産生細胞とその役割に焦点をあて, 最近, われわれが得た実験結果と交えて紹介する.

$\gamma\delta$ T 細胞

皮膚において, $\gamma\delta$ T 細胞は初期IL-17産生細胞

として報告されており, 皮膚感染モデルである *S. aureus* 感染においては, $\gamma\delta$ T 細胞欠損が感染後, 数時間以内に起こるIL-17産生と菌体排除不全の原因になっていることが明らかとなっている¹⁾²⁾. 肝臓におけるリステリアもしくは *T. gondii* 感染においても, IL-17産生 $\gamma\delta$ T 細胞の存在が確認されており, これらのIL-17産生が, 好中球の遊走を介し, 感染防御に働いていることが示されている³⁾⁴⁾. さらに, *M. tuberculosis* 感染モデルにおいては, $\gamma\delta$ T 細胞の欠損によって, 感染マウスの生存率が著しく低下することが明らかとなっており⁵⁾, また, 感染初期におけるIL-17産生が, ヘルパー T 細胞, 特にTh1細胞の肺への浸潤, またはIFN- γ 産生に影響を及ぼすことが報告されている⁶⁾. よって, $\gamma\delta$ T 細胞は, 好中球などの自然免疫系に属する細胞だけでなく, Th1といった獲得免疫系細胞をも制御することにより粘膜組織における感染防御に機能していることが示唆されている. 一方, 自己免疫疾患モデルにおいても, IL-17産生 $\gamma\delta$ T 細胞について報告されており, 自己免疫性関節炎のモデルであるcollagen induced arthritis (CIA)では, 病態誘導に用いられるcomplete Freund's adjuvant (CFA)が, $\gamma\delta$ T 細胞を刺激することにより, IL-17産生を誘導すること⁷⁾, 特にIL-1, IL-23によるシグナルがその産生を増強していることが知られている⁸⁾. 中枢神経系自己免疫疾患である多発性硬化症のモデ

* Natural occurring IL-17 producing T cells regulate the initial phase of neutrophil mediated airway responses.

** Shinya TANAKA, Ph.D. & Masato KUBO, Ph.D.: 独立行政法人理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターシグナルネットワーク研究チーム

*** 現 Department of Immunology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center; 7544 Fannin St, Houston, TX 77054, USA

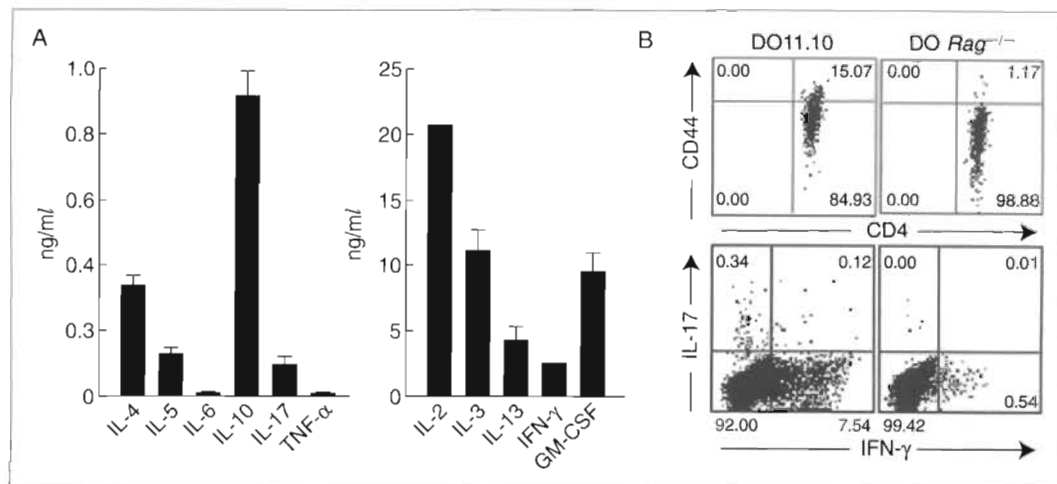


図1 メモリー型CD4 T細胞による初期IL-17産生

- A: BALB/cの脾臓CD4陽性細胞を、抗TCR、CD28抗体で刺激し72時間後、培養上清中のサイトカイン産生を検討した。
- B: DO11.10 Tg (DO11.10), RAG欠損DO11.10 Tg (DO Rag^{-/-})より脾臓細胞を単離し、KJ-1陽性細胞(OVA特異的TCR陽性細胞)において、CD44、CD4を染色した(上段)。また、これらのTgマウスからCD4陽性細胞を単離し、抗TCR、CD28抗体で刺激後、24時間において、CD4⁺KJ-1⁺細胞中のIFN- γ 、IL17産生を細胞内染色法で検出した。

ル experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)においても、 $\gamma\delta$ T細胞欠損マウスでは、自己抗原特異的Th17細胞の分化が抑制され、病態が改善されることが示されており、CIAと同様に病態マウスの中枢神経系に浸潤している $\gamma\delta$ T細胞は、IL-23 receptor (IL-23R)を発現し、IL-23、IL-1の刺激により、IL-17産生能を示すことが報告されている⁹⁾。一方、 $\gamma\delta$ T細胞は、胸腺で産生されるが、マウス胎児の胸腺内には、2種類の機能的差異を持つ $\gamma\delta$ T細胞が生成されることが示唆されている。CD27陽性 $\gamma\delta$ T細胞は、Th1分化の master regulatorであるT-betの発現を有し、IFN- γ 産生を行うが、CD27陰性 $\gamma\delta$ T細胞は、Th17分化の制御転写因子であるretinoic orphan receptor (ROR) γ tを発現し、IL-17産生能を持つことが報告された¹⁰⁾。

iNK T細胞

皮膚において、 $\gamma\delta$ T細胞とともにiNK T細胞は、主要なIL-17産生細胞である。目下のところiNK T細胞が、皮膚の感染防御に必須の役割を果たしているとの明確な知見は得られていないが、12-O-tetradecanoyl phorbol-13-acetate (TPA)の皮

膚への塗布によって、皮膚に常駐するiNK T細胞がROR γ tを発現し、IL-17を産生することが報告されている¹¹⁾。 $\alpha\beta$ T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞と同様に、iNK T細胞も胸腺において生成される。最近の報告では、胸腺内に存在するCD44^{hi}NK1.1⁻CD4⁺iNK T細胞を α -galactosyl ceramide (α -GalCer)で刺激することにより、IL-17産生が認められている¹²⁾。興味深いことに、 $\gamma\delta$ T細胞同様、IL-17産生iNK T細胞は、IL-23RとROR γ tを発現しており、一方で、IFN- γ 産生iNK T細胞は、T-betの発現が認められている¹³⁾。さらに、IL-6は、Th17の分化に必須なサイトカインであるが、iNK T細胞からのIL-17産生には必須ではないことが報告されている¹⁴⁾。

NK細胞

NK細胞におけるIL-17産生に関してはまだまだ多くの知見は得られていない。しかしながら、*Toxoplasma gondii*に感染したマウスの腹腔内においてIL-17を産生するNK細胞の存在が明らかになっている¹⁵⁾。さらに、NK細胞におけるIL-17産生はIL-6、IL-23によって増強されるが、これらのサイトカインがIL-17産生に必須であるか否かについては明確ではなく、原虫排除がNK細胞由来

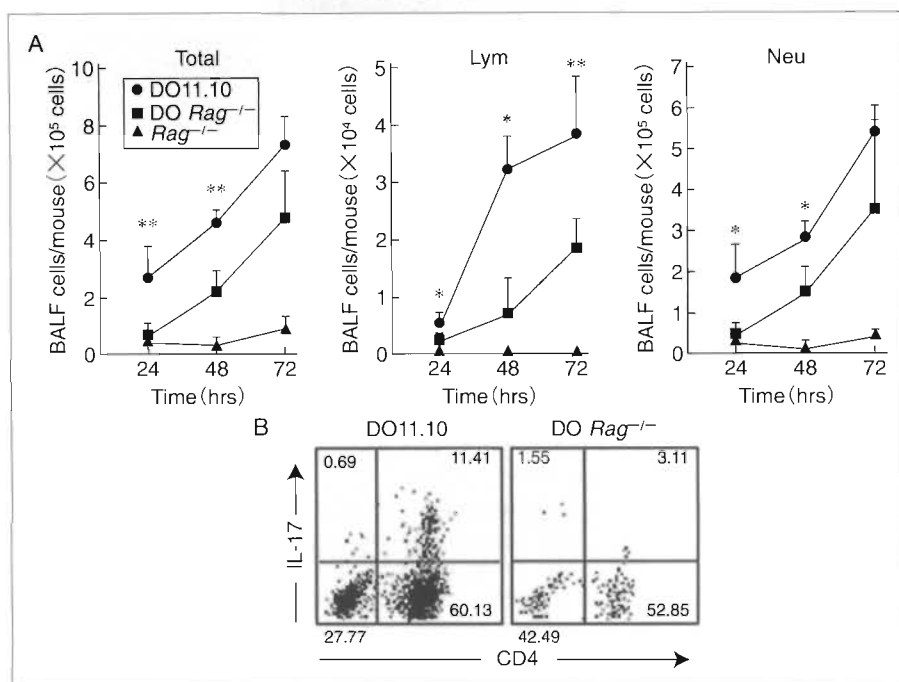


図2 DO11.10 Tg, RAG欠損DO11.10 Tgマウスにおける急性気道反応

- A : DO11.10 Tg (DO11.10), RAG欠損DO11.10 Tg (DO RAG^{-/-}), RAG欠損 (RAG^{-/-}) マウスにOVAを経鼻投与後, 24, 48, 72時間後における肺胞洗浄中の総細胞数 (Total), リンパ球数 (Lym), 好中球数 (Neu) をカウントした. ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$
- B : OVA点鼻72時間後のDO11.10 Tg, RAG欠損DO11.10 Tgマウスから肺胞浸潤細胞を単離し, 抗TCR, CD28抗体で刺激後, CD4, IL-17染色を行った.

のIL-17に依存するかについても, さらなる検討が必要である.

好中球

腎臓の急性虚血再かん流傷害マウスモデルにおいて, 損傷個所に好中球が局在していること, さらにこのCD11b⁺GR1⁺細胞がIL-17を産生することが報告された. また, CD11b⁺GR1⁺細胞をIL-17欠損マウスに移入することによって, 傷害反応が促進されるだけでなく, IL-17中和抗体の投与によって, 傷害反応が阻害されることから, IL-17が直接に腎臓における傷害反応を活性化することが示唆された¹⁶⁾. さらに, IL-17の欠損によって, IFN- γ 産生が顕著に減少することも明らかとなっており, 好中球由来のIL-17が組織において, 傷害反応を促進する役割を持つことも示されている. 一方で, 好中球におけるIL-17産生機構については, ほとんどわかっていない.

$\gamma\delta$ T細胞やNK T細胞によるIL-17産生には, IL-23, IL-1, ROR γ tの重要性が指摘されている. しかしながら, 今のところ好中球が, IL-23やROR γ tを発現しているかについては不明であり, IL-17産生機構の解明が, 上記モデルにおける病態形成メカニズムの理解につながるものと期待される.

Natural occurring IL-17 producing CD4 T細胞 (nTh17)

上述したように, 免疫応答の初期に起こるIL-17産生は, 病原体の排除や自己免疫疾患の制御に重要役割を持っている. しかし一方で, 好中球やNK細胞は, 抗原受容体を有しておらず, $\gamma\delta$ T細胞やNK T細胞は, ペプチド抗原を認識できないため, 病原体蛋白由来のペプチドを認識でき, 免疫応答の初期においてIL-17を産生するT細胞集団の存在が想定された. 以前に, われわれは末梢のリンパ組織において, CD4 T細胞のうち

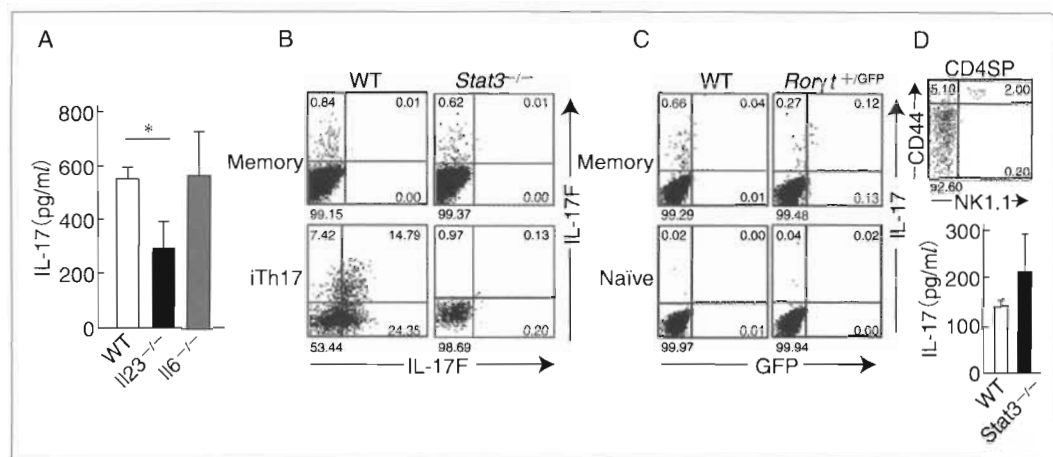


図3 サイトカイン、転写因子による初期IL-17産生制御

- A : B6(WT), *Il-23*^{-/-}, *Il-6*^{-/-}マウス由来のCD44^{hi}NK1.1⁻CD4 T細胞を抗TCR, CD28抗体で刺激後48時間における培養上清中のIL-17産生量を測定した。**P*<0.05
- B : CD4 *cre*(WT)Tg, *stat3* flox/flox CD4 *cre*(*stat3*^{-/-})マウス由来のCD44^{hi}NK1.1⁻CD4 T細胞を抗TCR, CD28抗体で刺激後, IL-17, IL-17F産生を細胞内に染色した。また, これらマウスのナイーブCD4 T細胞をTh17分化環境下で培養し, 5日後再刺激し同様に解析を行った。
- C : B6(WT), *Roryt*^{+/GFP}マウスよりCD44^{hi}NK1.1⁻ナイーブCD4 T, CD44^{hi}NK1.1⁻CD4 T細胞をそれぞれ単離し, 抗TCR, CD28抗体で刺激後, RORγtの発現(GFP), IL-17産生を検出した。
- D : B6マウス胸腺におけるCD8⁻CD4⁺CD4SP細胞をCD44, NK1.1で染色した(上段)。さらに, WT, *stat3*^{-/-}マウスからCD44^{hi}NK1.1⁻CD4 SP細胞をソーティングし, 抗原刺激後のIL-17産生量を測定した(下段)。

15~20%を占めるメモリー型CD4 T細胞集団中に抗原刺激後, 数時間以内にIL-4を産生するCD4 T細胞が存在し, このメモリー型T細胞は, Th2分化に必須であることを報告している¹⁷⁾。よって, メモリー型CD4 T細胞集団の中にも抗原刺激後, 即座にIL-17を産生できる亜集団が存在するのではないかと仮定し, まず, 脾臓CD4陽性細胞をTCR刺激によって活性化し, 産生されるサイトカインを測定した。以前に報告したように, 刺激後72時間において, IL-4の産生がみられ, さらにはIL-17の産生も認められた(図1-A)。上述したようにNK T細胞からもIL-17が産生されることがわかっている。また, 脾臓のCD4 T細胞集団の中にもNK Tは存在するので, NK T細胞が存在しないOVA特異的TCR Tg(DO11.10 Tg)マウスを用いることによって, TCR刺激後, 24時間における初期IL-17産生を測定した。また, CD44^{hi}ナイーブCD4 T細胞からIL-17産生が認められるか検討するため, メモリー型CD4 T細胞の大半を欠損するrecombinant activation gene (RAG)欠損DO11.10 Tgマウス由来のCD4 T細胞

を同様に刺激し, IL-17産生を検討した。DO11.10 Tgマウス由来のCD4 T細胞では, IL-17産生が認められたものの, RAG欠損下においては, メモリー型CD4 T細胞の減少とともにIL-17産生細胞の減少がみられた(図1-B)。この結果は, IL-17産生メモリー型CD4 T細胞の存在を示唆している。次にわれわれは, このT細胞の生体内における役割を検討するため, IL-17産生メモリー型CD4 T細胞が存在するDO11.10 Tgマウスと存在しないRAG欠損DO11.10 TgマウスをOVAで経鼻感作することによって, 急性気道反応を誘導した。IL-17は, 好中球の局所への浸潤, 活性化を促進することによって, 炎症反応を促進することがわかっており, OVA経鼻投与によって起こる好中球の肺胞への浸潤は, IL-17に依存して起こる¹⁸⁾。OVA投与後, 24, 48, 72時間いずれにおいても, DO11.10 Tgマウスでは, RAG欠損DO11.10 Tgマウスに比べて, 肺胞に浸潤した総細胞数, リンパ球数, 好中球数ともに増加していた(図2-A)。一方, LPSでT細胞非依存的に肺胞液中に誘導される好中球数は, DO11.10 Tg

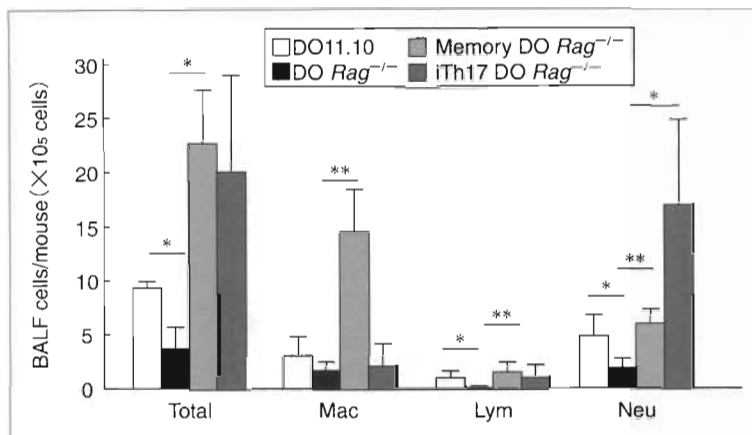


図4 nTh17とiTh17の機能的差異

DO11.10 Tg(DO11.10), RAG欠損DO11.10 Tg(DO Rag^{-/-}), CD44^{hi}NK1.1⁻ CD4 T細胞を移入したRAG欠損DO11.10 Tg(memory DO Rag^{-/-}), iTh17細胞を移入したRAG欠損DO11.10 Tg(iTh17 DO Rag^{-/-})にOVAを経鼻投与後, 48時間における肺胞洗浄中の総細胞数(Total), リンパ球数(Lym), マクロファージ数(Mac), 好中球数(Neu)をカウントした. ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$

マウス, RAG欠損DO11.10 Tgマウスともに同等であり, RAG欠損が好中球遊走不全の原因でないことは確認している. さらに, OVA投与後, 肺胞に浸潤した細胞を抗原刺激することによって, DO11.10 Tgでは, IL-17産生CD4 T細胞が認められるのに対して, RAG欠損DO11.10 Tgマウスでは, IL-17産生は, ほとんど認められなかった(図2-B). これらの結果は, OVA感作後, メモリー型CD4 T細胞由来のIL-17産生が, 肺胞への好中球浸潤を促進することを示唆するものである.

次にわれわれは, メモリー型CD4 T細胞から産生されるIL-17がどのようなメカニズムによって制御されているか検討を行った. IL-6, IL-23は, STAT3の活性化を介して, Th17分化に重要なサイトカインである. 特にIL-6は, Th17分化に必須であることが示されている¹⁹⁾. IL-23欠損マウス由来のメモリー型CD4 T細胞では, 初期IL-17産生の減少がみられたが, IL-6欠損マウスにおいては, 正常な初期IL-17産生が認められた(図3-A). さらに, STAT3欠損のナイーブCD4 T細胞は, IL-6, TGFβ存在下で, まったくTh17に分化しなかったが, STAT3欠損メモリー型CD4 T細胞由来のIL-17産生は, 若干の産生減少がみられるものの依然としてIL-17産生能を保持していた(図3-B). IL-17Fは,

IL-17とともにTh17細胞から産生されるサイトカインである. しかしながら, メモリー型CD4 T細胞において, IL-17Fの産生はほとんど認められなかった(図3-B). 一方で, *Roryt*遺伝子座の一方のアリールをgreen fluorescent protein (GFP)で置き換えたノックインマウス(*Roryt*^{+/GFP})由来のメモリー型CD4 T細胞においては, 初期IL-17産生が約半分に減少していた(図3-C). 以上のことから, メモリー型CD4 T細胞におけるIL-17産生は, ナイーブCD4 T細胞から, 分化するTh17細胞とは異なったメカニズムによって制御されているようである. よって, われわれはこの初期IL-17産生メモリー型CD4 T細胞が, γδ T細胞やiNK T細胞と同様に胸腺で生成されるのではないかと考えた. 胸腺のCD4 single positive (SP)の中には, NK1.1陰性CD44^{hi}細胞が5%程度存在する(図3-D). よって, このNK1.1⁻CD44^{hi}CD4 SP細胞を単離し, 抗原刺激を行ったところ, IL-17産生がみられた. さらに, STAT3欠損条件下においてもIL-17産生量は変化がなかった(図3-D). よって, われわれはこの胸腺由来であると考えられる初期IL-17産生メモリー型CD4 T細胞をnTh17と命名した. 以上のことから, nTh17細胞は, 胸腺においてSTAT3非依存的に生成されることが示唆される一方, 末梢でIL-17産生能を維持するには, IL-23-STAT3 signal pathwayが

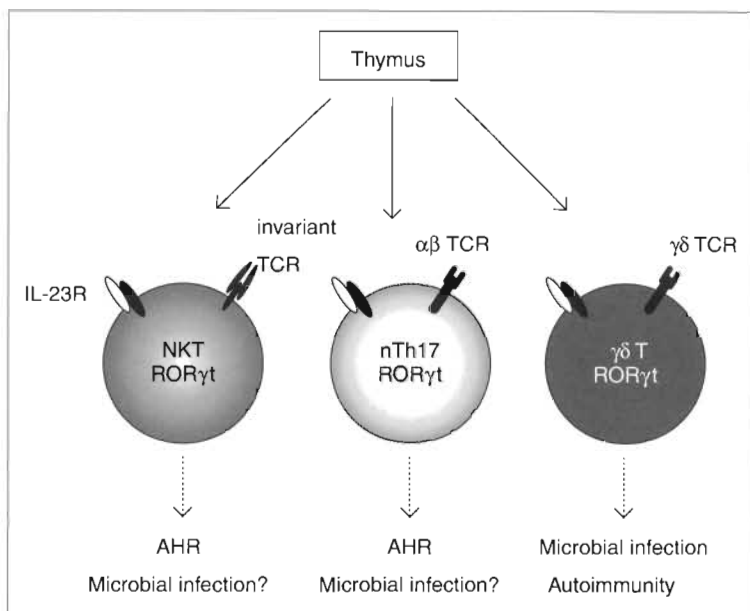


図5 初期IL-17産生リンパ球

初期IL-17産生リンパ球は、胸腺において分化すると考えられ、IL-23受容体(IL-23R)、RORγt転写因子を共通して有している。これらの細胞は、それぞれ異なった抗原を認識することによって、末梢組織における細菌感染、自己免疫疾患などにおいて初期免疫応答に寄与していると考えられる。AHR: airway hypersensitivity

必要ようである。一方で、nTh17によるIL-17産生は、Th17細胞と同様RORγtに依存していることが明らかとなった。最後に、生体内におけるnTh17と末梢で誘導されるTh17(inducible Th17; iT17)との機能的差異を理解するため、急性気道反応を用いて検討を行った。RAG欠損DO11.10 Tgマウスに、同数のnTh17またはiT17を移入しOVA感作を行った。RAG欠損DO11.10 Tgマウスに、nTh17を移入することで肺胞への好中球の浸潤がDO11.10 Tgマウスと同等まで回復した。一方で、iT17を移入した場合には、nTh17細胞移入時より多くの好中球の遊走が確認された。また、nTh17移入においては、マクロファージの遊走が顕著に促進されていた(図4)。この結果から、nTh17細胞は、iT17細胞と同様に好中球の肺胞への浸潤を促進する能力を有しているが、さらにマクロファージの浸潤を誘導する機能を持ち合わせていることが明らかとなった。今回のわれわれの報告によって、末梢において、メモリー型CD4 T細胞の中に、抗原刺激後、即座にIL-17産生を行う集団が存在することがわかった。同一の形質を持つT細胞集団が、

胸腺にも存在することから、nTh17細胞は、胸腺由来である可能性が示唆された。これと一致して、われわれの報告とはほぼ同時期に、Craftらによって、nTh17と非常によく似たIL-17産生メモリー型CD4 T細胞が、胸腺において自己抗原を認識することにより、分化することが報告されている²⁰⁾。また、nTh17細胞によるIL-17産生には、IL-6は必須ではないが、末梢における形質維持には、IL-23-STAT3 pathwayが必要であることが示唆された。よって、nTh17細胞は、末梢で誘導されるiT17細胞とは別の経路で分化するユニークなCD4 T細胞であると考えられる。一方で、iT17細胞と同様nTh17細胞によるIL-17産生は、RORγtに依存적であり、ともに好中球の浸潤を促進するが、nTh17細胞は、マクロファージの遊走を誘導する能力をも有していることが明らかとなった²¹⁾。

おわりに

本稿では、γδ T, iNKT, nTh17細胞を中心に初期IL-17産生制御とそれらの細胞の役割についてまとめた。これら、初期IL-17産生リンパ球

は、IL-23-STAT3-ROR γ tといった共通のメカニズムによってIL-17産生能が制御されているようである(図5)。そして、さまざまな外来抗原に対応するため、生体内に認識機構の異なる初期IL-17産生リンパ球集団が生成されるようになったとも考えられる。これらの細胞集団は、いずれも胸腺で生成されるようであるが、どのようなメカニズムで、上述した共通のIL-17産生機構が形成されるのかについてはまったく不明である。 $\gamma\delta$ T, iNKT細胞は、細菌などの感染防御、または自己免疫疾患に重要な役割を果たしていることが示されてきているが、nTh17細胞の生体内における意義は、十分には明らかになっていない。nTh17細胞を含めたこれら細胞集団のさらなる解析とともに制御メカニズムを解明することが、IL-17を介した生体防御、または自己免疫疾患を理解する上で重要であると考えられる。

文 献

- 1) Molne L, Corthay A, Holmdahl R, et al. Role of gamma/delta T cell receptor-expressing lymphocytes in cutaneous infection caused by *Staphylococcus aureus*. *Clin Exp Immunol* 2003 ; 132 : 209.
- 2) Cho JS, Pietras EM, Garcia NC, et al. IL-17 is essential for host defense against cutaneous *Staphylococcus aureus* infection in mice. *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 1762.
- 3) Meeks KD, Sieve AN, Kolls JK, et al. IL-23 is required for protection against systemic infection with *Listeria monocytogenes*. *J Immunol* 2009 ; 183 : 8026.
- 4) Kelly MN, Kolls JK, Happel K, et al. Interleukin-17/interleukin-17 receptor-mediated signaling is important for generation of an optimal polymorphonuclear response against *Toxoplasma gondii* infection. *Infect Immun* 2005 ; 73 : 617.
- 5) D'Souza CD, Cooper AM, Frank AA, et al. An anti-inflammatory role for gamma delta T lymphocytes in acquired immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol* 1997 ; 158 : 1217.
- 6) Khader SA, Bell GK, Pearl JE, et al. IL-23 and IL-17 in the establishment of protective pulmonary CD4⁺ T cell responses after vaccination and during *Mycobacterium tuberculosis* challenge. *Nat Immunol* 2007 ; 8 : 369.
- 7) Roark CL, French JD, Taylor MA, et al. Exacerbation of collagen-induced arthritis by oligoclonal, IL-17-producing gamma delta T cells. *J Immunol* 2007 ; 179 : 5576.
- 8) Ito Y, Usui T, Kobayashi S, et al. Gamma/delta T cells are the predominant source of interleukin-17 in affected joints in collagen-induced arthritis, but not in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 2294.
- 9) Sutton CE, Lalor SJ, Sweeney CM, et al. Interleukin-1 and IL-23 induce innate IL-17 production from gammadelta T cells, amplifying Th17 responses and autoimmunity. *Immunity* 2009 ; 31 : 331.
- 10) Ribot JC, deBarros A, Pang DJ, et al. CD27 is a thymic determinant of the balance between interferon-gamma- and interleukin 17-producing gammadelta T cell subsets. *Nat Immunol* 2009 ; 10 : 427.
- 11) Doisne JM, Becourt C, Amniai L, et al. Skin and peripheral lymph node invariant NKT cells are mainly retinoic acid receptor-related orphan receptor(gamma)t⁺ and respond preferentially under inflammatory conditions. *J Immunol* 2009 ; 183 : 2142.
- 12) Michel ML, Mendes-da-Cruz D, Keller AC, et al. Critical role of ROR-gammat in a new thymic pathway leading to IL-17-producing invariant NKT cell differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 19845.
- 13) Michel ML, Keller AC, Paget C, et al. Identification of an IL-17-producing NK1.1(neg) iNKT cell population involved in airway neutrophilia. *J Exp Med* 2007 ; 204 : 995.
- 14) Rachitskaya AV, Hansen AM, Horai R, et al. Cutting edge : NKT cells constitutively express IL-23 receptor and RORgammat and rapidly produce IL-17 upon receptor ligation in an IL-6-independent fashion. *J Immunol* 2008 ; 180 : 5167.
- 15) Passos ST, Silver JS, O'Hara AC, et al. IL-6 promotes NK cell production of IL-17 during toxoplasmosis. *J Immunol* 2010 ; 184 : 1776.
- 16) Li L, Huang L, Vergis AL, et al. IL-17 produced by neutrophils regulates IFN-gamma-mediated neu-

trophil migration in mouse kidney ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 331.

17) Tanaka S, Tsukada J, Suzuki W, et al. The interleukin-4 enhancer CNS-2 is regulated by Notch signals and controls initial expression in NKT cells and memory-type CD4 T cells. *Immunity* 2006 ; 24 : 689.

18) Nakae S, Suto H, Berry GJ, et al. Mast cell-derived TNF can promote Th17 cell-dependent neutrophil recruitment in ovalbumin-challenged OTII mice. *Blood* 2007 ; 109 : 3640.

19) Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, et al. TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity* 2006 ; 24 : 179.

20) Marks BR, Nowyhed HN, Choi JY, et al. Thymic self-reactivity selects natural interleukin 17-producing T cells that can regulate peripheral inflammation. *Nat Immunol* 2009 ; 10 : 1125.

21) Tanaka S, Yoshimoto T, Naka T, et al. Natural occurring IL-17 producing T cells regulate the initial phase of neutrophil mediated airway responses. *J Immunol* 2009 ; 183 : 7523.

* * *