

1 Review

2

3 論文表題 Title

4 インターロイキン 17A(IL-17A) の分子特性と生理的・病理的意義: 分子構造から臨床応用まで

5 Interleukin-17A (IL-17A): Molecular Characteristics and Its Physiological and Pathological Significance - From

6 Molecular Structure to Clinical Applications

7

8 短縮表題 Abbreviated Title

9 IL-17A の分子特性と臨床応用

10 Molecular Properties and Clinical Applications of IL-17A

11

12 著者名 Authors

13 坂本智佳子<sup>1,2</sup>、左中 彩恵<sup>1,2</sup>、神谷 沙羅<sup>1,3</sup>、久保 明澄<sup>1,4</sup>、中村 賢佑<sup>1,2</sup>、樋口 浩輝<sup>1,2</sup>、佐々木 哲也<sup>1,3,5\*</sup>

14 Chikako Sakamoto<sup>1,2</sup>, Sae Sanaka<sup>1,2</sup>, Sara Kamiya<sup>1,3</sup>, Asumi Kubo<sup>1,4</sup>, Kenyu Nakamura<sup>1,2</sup>, Koki Higuchi<sup>1,2</sup>,

15 Tetsuya Sasaki<sup>1,4,5\*</sup>

16

17 <sup>1</sup> Laboratory of Anatomy and Neuroscience, Department of Biomedical Sciences, Institute of Medicine,  
18 University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan

19 <sup>2</sup> College of Medicine, School of Medicine and Health Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai,  
20 Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan

21 <sup>3</sup> Master's Program of Frontier Medical Sciences, Degree Program of Comprehensive Human Sciences,  
22 Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki  
23 305-8577, Japan

24 <sup>4</sup> College of Biology, School of Life and Environmental Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai,  
25 Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan

26 <sup>5</sup> PhD Program of Neurosciences, Degree Program of Comprehensive Human Sciences, Graduate School of  
27 Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan

28

29 \* **Corresponding author**

30 Tetsuya Sasaki

31 Laboratory of Anatomy and Neuroscience, Department of Biomedical Sciences, Institute of Medicine, University of  
32 Tsukuba.

33 D401, General Research Building, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan

34 Tel.: +81 29 853 8333

35 Fax: +81 29 853 8333

36 E-mail: [tsasaki@md.tsukuba.ac.jp](mailto:tsasaki@md.tsukuba.ac.jp)

37

1 **日本語要約**

2 インターロイキン 17A(IL-17A)は、免疫応答と組織恒常性の維持において重要な役割を果たす炎症性サイ  
3 トカインである。IL-17A の発現は ROR $\gamma$ t などの転写因子による厳密な制御を受け、主に Th17 細胞や  
4  $\gamma$   $\delta$  T 細胞、自然リンパ球から産生される。IL-17A は、IL-17RA/RC ヘテロ二量体受容体を介してシグナル  
5 を伝達し、NF- $\kappa$ B 経路や MAPK 経路を活性化する。近年、中枢神経系における機能も注目を集めており、  
6 多発性硬化症や自閉スペクトラム症との関連が報告されている。また、IL-17A 阻害薬の開発も進展し、特に  
7 自己免疫疾患で高い治療効果を示している。本総説では、IL-17A の分子特性から臨床応用まで、最新の  
8 知見を概説する。

9

10 **Abstract**

11 Interleukin-17A (IL-17A) is a proinflammatory cytokine that plays a crucial role in immune responses and tissue  
12 homeostasis. The expression of IL-17A is strictly regulated by transcription factors including ROR $\gamma$ t and is  
13 mainly produced by Th17 cells,  $\gamma$  $\delta$ T cells, and innate lymphoid cells. IL-17A signals through a heterodimeric  
14 receptor complex consisting of IL-17RA and IL-17RC, leading to the activation of NF- $\kappa$ B and MAPK pathways.  
15 Recent studies have highlighted its functions in the central nervous system, with reported associations with  
16 multiple sclerosis and autism spectrum disorder. Furthermore, the development of IL-17A inhibitors has  
17 progressed significantly, showing high therapeutic efficacy particularly in autoimmune diseases. This review  
18 provides an overview of current knowledge regarding IL-17A, from its molecular characteristics to clinical  
19 applications.

20

21 **Keywords:** cytokine receptors, IL-17A signaling, psychiatric disorders, Th17 cells, transcriptional regulation

22

## 1 序論

2 インターロイキン 17A(IL-17A)は、1995年に Rouvier らによって最初に同定されて以来、免疫応答と組  
3 織恒常性の維持において中心的な役割を果たす炎症性サイトカインとして認識されてきた(1)。IL-17A は、  
4 IL-17 ファミリーサイトカイン(IL-17A~F)の代表的なメンバーであり、その生理的機能は感染防御から組織  
5 修復まで多岐にわたる。特に、細菌やカビに対する生体防御において重要な役割を果たすことが知られて  
6 いる。一方で、その過剰な活性化は、乾癬や関節リウマチなどの自己免疫疾患の病態形成に深く関与する  
7 ことも明らかとなっている。

8 近年、IL-17A の機能は免疫系にとどまらず、中枢神経系における役割も注目を集めている(2-4)。特に、  
9 多発性硬化症や自閉スペクトラム症、統合失調症などの神経・精神疾患との関連が指摘され、新たな治療  
10 標的としての可能性が検討されている。実際に、IL-17A を標的とした治療薬の開発は着実に進展し、特に  
11 自己免疫疾患の分野では、抗 IL-17A 抗体医薬が既に実用化され、高い治療効果を示している。

12 本総説では、IL-17A の分子構造から細胞内シグナル伝達経路、生理的機能、疾患との関連性に至る  
13 まで、最新の知見を交えて包括的に概説する。特に、転写制御機構や受容体発現の細胞特異性、さらには  
14 中枢神経系における機能など、近年急速に理解が進んでいる領域に焦点を当てる。これらの知見は、IL-  
15 17A を標的とした新規治療戦略の開発において重要な示唆を与えるものと考えられる。

16

## 17 IL-17A 分子構造と発現制御

18 IL-17A は、IL-17 ファミリー(IL-17A~F)に属する炎症促進性のシスチンノット型サイトカインの代表的  
19 なメンバーである。このファミリーは、特徴的なシスチン結合パターンを有し、ホモ二量体またはヘテロ二量  
20 体として機能する(5)。IL-17A は約 35kDa のホモ二量体として機能する糖タンパク質であり、4つのシステ  
21 イン残基による分子内ジスルフィド結合と、1つのシステイン残基による分子間ジスルフィド結合を形成する。そ  
22 の立体構造は、他のシスチンノット型サイトカイン(例:NGF、TGF- $\beta$ )とは異なる独特な折りたたみ構造を示  
23 す(6)。遺伝子構造としては、3つのエクソンと2つのイントロンから構成され、高度に保存された制御領域  
24 を有している(7)。第1エクソンはシグナルペプチドをコードし、第2および第3エクソンが成熟タンパク質  
25 をコードしている。プロモーター領域には、ROR $\gamma$ t や STAT3 などの転写因子結合部位が存在し、その発現  
26 は転写、翻訳、翻訳後修飾の各段階で精密な調節を受けている。IL-17A は翻訳後に糖鎖修飾を受け、こ  
27 の修飾は分泌効率や生物活性の調節に重要な役割を果たす。N型糖鎖付加部位は種間で保存されてお  
28 り、この修飾の重要性を示唆している(8)。

29

## 30 IL-17A 転写制御機構

31 IL-17A の転写制御において中心的な役割を果たすのが核内受容体 ROR $\gamma$ t である。ROR $\gamma$ t は、IL-  
32 17A 遺伝子のプロモーター領域に直接結合し、転写を活性化する(9)。この過程では、STAT3 シグナルが  
33 ROR $\gamma$ t の発現を誘導し、IL-6 や IL-23 が重要な役割を果たす(10)。転写因子 IRF4 と BATF は協調的に  
34 働き、エンハンサー領域に結合してクロマチン構造の変化を誘導する。これにより、転写活性化が促進され

1 る (11)。さらに、c-Maf や AHR などの転写因子も、IL-17A 遺伝子の発現制御に関与することが明らかにな  
2 っている (11,12)。エピジェネティックな制御機構も重要な役割を果たすことが知られている。ヒストン修飾酵  
3 素 p300 やメチル化酵素 EZH2 は、IL-17A 遺伝子座のクロマチン構造を調節し、遺伝子アクセシビリティを  
4 制御する。特に、H3K27ac(活性化マーク)と H3K27me3(抑制マーク)のバランスが、IL-17A 遺伝子の発現  
5 レベルを決定する重要な因子となっている(13)。

## 7 IL-17A 産生細胞の多様性

8 IL-17A 産生細胞は多岐にわたり、それぞれが特徴的な発現制御を受けている。最も重要な産生源で  
9 ある Th17 細胞は、naive CD4<sup>+</sup> T 細胞から TGF- $\beta$ 、IL-6、IL-23 などのサイトカイン存在下で分化する。こ  
10 の過程では、STAT3 シグナルが ROR $\gamma$ t の発現を誘導し、IL-17A 産生能を獲得する (14)。 $\gamma$   $\delta$  T 細胞も  
11 重要な IL-17A 産生細胞である。特筆すべきは、胸腺発生過程で自然に IL-17A 産生能を獲得する  $\gamma$   $\delta$  T  
12 細胞サブセットの存在である。これらの細胞は組織常在性を示し、感染初期の免疫応答において重要な役  
13 割を果たす (15)。自然リンパ球、特に ILC3 は、粘膜組織において IL-17A を産生する主要な細胞群であ  
14 る。ILC3 は、IL-23 や IL-1 $\beta$  に応答して速やかに IL-17A を産生し、粘膜バリア機能の維持に寄与する  
15 (16)。また、好中球も特定の条件下で IL-17A を産生することが知られており、急性炎症時には好中球自身  
16 が産生する IL-17A が炎症の増幅に関与する (17)。

## 18 IL-17 受容体の発現制御と機能

19 IL-17 受容体ファミリーは、IL-17RA から IL-17RE までの 5 つのメンバーから構成される。IL-17A のシ  
20 グナル伝達には、IL-17RA と IL-17RC のヘテロ二量体が必要である。IL-17RA は約 90kDa の一回膜貫通  
21 型タンパク質であり、細胞内にはシグナル伝達に必要な SEFIR ドメインを有する (18)。IL-17RA の発現は、  
22 ほぼすべての組織で認められるが、その発現レベルは細胞種や状況によって大きく異なる。その転写制御  
23 には、NF- $\kappa$ B や AP-1、C/EBP $\beta$ 、C/EBP $\delta$  などの転写因子が関与している (19)。一方、IL-17RC の発  
24 現はより組織特異的であり、選択的スプライシングによる複数のバリエーションの存在が知られている (7)。

## 26 IL-17 受容体発現細胞の多様性

27 IL-17 受容体を発現する細胞は広範に分布し、その機能は細胞種によって異なる特徴を示す。上皮細  
28 胞、特に気道上皮細胞、腸管上皮細胞、皮膚角化細胞などは、IL-17RA と IL-17RC を高レベルで発現して  
29 いる。これらの細胞における IL-17 シグナルは、抗菌ペプチドの産生、タイトジャンクション関連分子の発現  
30 制御、ケモカイン産生などを介して、バリア機能の維持に重要な役割を果たす(20)。

31 滑膜線維芽細胞や皮膚線維芽細胞は、IL-17 受容体を恒常的に発現しており、これらの細胞における  
32 IL-17 シグナルは、炎症性メディエーターの産生やマトリックスメタロプロテアーゼの発現誘導を介して、組織  
33 リモデリングに関与する。特に、関節リウマチにおいては、滑膜線維芽細胞の IL-17 受容体発現上昇が病態  
34 形成に重要な役割を果たすことが明らかとなっている (21)。血管内皮細胞における IL-17 受容体の発現も

1 注目されており、IL-17 シグナルは血管新生や血管透過性の調節に関与する。炎症時には、内皮細胞にお  
2 ける IL-17 受容体の発現が上昇し、これが接着分子の発現誘導や炎症性細胞の血管外遊走の促進に寄与  
3 する (22)。

4

## 5 IL-17 シグナル伝達経路

6 IL-17A のシグナル伝達は、受容体複合体の形成から始まる。IL-17A が IL-17RA/RC ヘテロ二量体に  
7 結合すると、受容体の構造変化が誘導され、細胞内ドメインに結合したアダプター分子 Act1 (TRAF3IP2) を  
8 介してシグナルが伝達される。Act1 は足場タンパク質としての機能に加え、ユビキチンリガーゼ活性を有し  
9 ており、TRAF6 などの下流分子の活性化を促進する (22,23)。

10 主要なシグナル伝達経路としては、NF- $\kappa$ B 経路、MAPK 経路、C/EBP 経路が知られている。NF- $\kappa$ B  
11 経路では、古典的経路と非古典的経路の両方が活性化される。古典的経路では、IKK 複合体の活性化を  
12 介して I $\kappa$ B のリン酸化・分解が誘導され、p65/p50 の核移行が促進される。一方、非古典的経路では、NIK  
13 の活性化を介して p100 の処理と p52/RelB の核移行が誘導される。

14 MAPK 経路では、p38 MAPK、ERK1/2、JNK の活性化が誘導される。p38 MAPK は炎症性遺伝子の発  
15 現制御と mRNA 安定性の制御に関与し、ERK1/2 は細胞増殖応答とサイトカイン産生を制御する。JNK の活  
16 性化は、AP-1 を介した遺伝子発現制御に関与する (24)。C/EBP 経路では、C/EBP  $\beta$  と C/EBP  $\delta$  の活性  
17 化が誘導され、これらの転写因子は様々な標的遺伝子の発現を制御する。特に、抗菌ペプチドや炎症性サ  
18 イトカインの発現制御において重要な役割を果たす。

19

## 20 進化的保存性

21 IL-17A は、脊椎動物門全体を通じて高度に保存されている。魚類から哺乳類に至るまで、その基本的  
22 な構造や機能が維持されていることは、この分子の生理的重要性を反映している (25,26)。特に、受容体結  
23 合部位やシグナル伝達に関与する領域は種間で高い相同性を示し、免疫応答における基本的な機能が保  
24 存されている。遺伝子構造においても、エクソン-イントロン構造や制御領域の配置が良く保存されている。  
25 プロモーター領域には、ROR  $\gamma$ t 結合配列や STAT3 結合部位など、重要な転写因子結合配列が種を超え  
26 て保存されており、これらは発現制御機構の進化的な重要性を示唆している。一方で、種間での発現パタ  
27 ーンや機能には一定の多様性も観察される。これは各種の環境適応や病原体との共進化を反映していると  
28 考えられる。例えば、魚類では鰓における発現が特徴的であり、水環境に特有の防御機構として機能してい  
29 る可能性が示唆されている。

30

## 31 中枢神経系における機能

32 IL-17A の中枢神経系における役割は、近年特に注目を集めている研究分野である。正常脳内では、  
33 浸潤した Th17 細胞やミクログリア、アストロサイト、一部の神経細胞が IL-17A を産生することが明らかになっ  
34 ている。その生理的機能として、神経可塑性やシナプス形成の調節、神経幹細胞の増殖・分化制御などが

1 報告されている (27)。

2 中枢神経系における IL-17 シグナルの特徴的な点は、その受容体発現の多様性にある。アストロサイ  
3 ト、ミクログリア、オリゴデンドロサイト、神経細胞など、様々な細胞種が IL-17 受容体を発現している。特に、  
4 アストロサイトにおける IL-17 受容体の発現は、多発性硬化症などの自己免疫性神経疾患の病態形成に重  
5 要な役割を果たすことが示されている (28)。

6 多発性硬化症 (MS) や実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) においては、IL-17A が病態形成に中心的  
7 な役割を果たす。具体的には、血液脳関門の破綻促進、炎症性細胞の中枢神経系への浸潤促進、オリゴ  
8 デンドロサイトの障害、ミエリン破壊の促進などを介して病態の進行に寄与する (29)。これらの知見は、MS  
9 の治療標的としての IL-17A の重要性を示唆している。虚血性脳障害においても、IL-17A の関与が報告さ  
10 れている。急性期の炎症反応促進、神経細胞死の増悪、血液脳関門の透過性亢進、グリア細胞の活性化  
11 などを介して、脳障害の進展に関与することが示唆されている。

12

### 13 精神疾患との関連

14 近年、IL-17A と精神疾患との関連性について、興味深い知見が蓄積されつつある。特に注目されてい  
15 るのが、自閉スペクトラム症 (ASD) との関連である。母体免疫活性化モデルを用いた研究から、妊娠期の炎  
16 症による IL-17A 産生の増加が、胎児脳発達に影響を与え、ASD 様の行動異常を誘導することが報告され  
17 ている (30)。この過程では、皮質発達の異常や神経回路形成の障害、シナプス機能への影響など、複数の  
18 病態メカニズムが関与していることが明らかになっている。特に、神経幹細胞の分化異常や神経回路の形成  
19 不全が、ASD の中核症状の発現に関与する可能性が示唆されている。ASD では、IL-17A を含む炎症性サ  
20 イトカインの変動が報告されている。末梢血中の IL-17A 濃度の上昇が観察され、これらの変化は症状の重  
21 症度と相関することが示されている (31)。統合失調症やうつ病においても炎症性サイトカインの関与が示唆さ  
22 れているが、IL-17A の役割については、現時点では知見が限られている (32-34)。急性期統合失調症患者  
23 者や大うつ病性障害患者における血清 IL-17 レベルの上昇が報告されている (33,35) が、その病態生理学  
24 的意義については、さらなる研究が必要である。これらの知見は、精神疾患、特に ASD の病態理解や新規  
25 治療法の開発において、IL-17A が重要な標的となる可能性を示唆している。

26

### 27 治療標的としての可能性

28 IL-17A は、様々な疾患において治療標的としての可能性が検討されている。特に、乾癬や乾癬性関  
29 節炎、強直性脊椎炎などの自己免疫疾患については、抗 IL-17A 抗体医薬 (セクキヌマブ、イクセキズマブ  
30 など) が既に実用化され、高い治療効果を示している (36)。これらの治療薬の成功は、IL-17A を標的とした  
31 治療戦略の有効性を実証するものである。中枢神経系疾患に対する治療応用も積極的に検討されている  
32 (4)。特に多発性硬化症については、抗 IL-17A 抗体療法の臨床試験が進められている。しかしながら、血液  
33 脳関門の透過性や投与経路の最適化など、解決すべき技術的課題も残されている。また、神経変性疾患  
34 や精神疾患への応用については、特に予防的介入の可能性も含めて、さらなる研究が必要である。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32

## 結論と今後の展望

IL-17A は、免疫応答から中枢神経系の機能に至るまで、多岐にわたる生理的・病理的プロセスに関与する重要な分子である。その進化的保存性や複雑なシグナル伝達機構、様々な疾患との関連性は、生体防御および疾患病態における本分子の重要性を示している。特筆すべきは、IL-17A の作用の細胞種特異性と文脈依存性である。同じ分子でありながら、細胞種や状況に応じて異なる、時には相反する作用を示すことは、治療標的としての可能性と同時に、その制御の難しさも示唆している。

今後の研究においては、シグナル伝達経路の細胞種特異的な制御機構の解明が重要な課題となる。特に、中枢神経系における機能の詳細な解析は、神経変性疾患や精神疾患の新規治療法開発につながる可能性を秘めている。また、精神疾患との関連性のメカニズム解明は、これまで十分に理解されていなかった神経-免疫関連の新たな側面を明らかにする可能性がある。加えて、バイオマーカーとしての可能性を検討することで、疾患の早期診断や治療効果のモニタリングにおける新たな展開が期待される。

既に実用化されている抗 IL-17A 抗体医薬の成功は、本分子を標的とした治療戦略の有効性を実証するものである。しかしながら、中枢神経系疾患への応用においては、血液脳関門の透過性や投与経路の最適化など、解決すべき技術的課題が残されている。これらの課題に対する研究の進展により、より効果的で安全な治療戦略の開発が可能となるであろう。さらに、予防医学的なアプローチとして、特に母体免疫活性化に関連する知見は、神経発達障害の予防という新たな治療パラダイムの可能性を示唆している。

このように、IL-17A に関する研究は、分子生物学的な基礎研究から臨床応用まで、幅広い分野で着実な進展を遂げている。今後も、新たな知見の蓄積により、より深い理解と革新的な治療法の開発が期待される。特に、個々の患者の病態に応じた精密医療の実現に向けて、IL-17A シグナルの制御機構のさらなる解明が重要となるであろう。

## 8. 謝辞

当研究室の研究の一部は、科学研究費補助金(19K08065, 22K07611, 19H05201)、先進医薬研究振興財団、内藤記念科学振興財団、武田科学振興財団、川野小児医科学奨学財団、大樹生命厚生財団、ライフサイエンス振興財団、中富健康科学振興財団、薬学研究奨励財団、三島海雲記念財団、基礎生物学研究所・共同利用研究、筑波大学オープンファシリティ推進室のサポートの下で行われた。本総説の執筆にあたり、解剖学・神経科学研究室のメンバーから、有意義なコメントをいただいた。この場をお借りして感謝する。

## 9. 利益相反声明

著者らは、競合する利害関係がないことを宣言する。

## References

1. Johansen C, Usher PA, Kjellerup RB, Lundsgaard D, Iversen L, Kragballe K. Characterization of the interleukin-17 isoforms and receptors in lesional psoriatic skin. *Br J Dermatol*. 2009 Feb;160(2):319–24.
2. Kamiya S, Sanaka S, Kubo A, Higuchi K, Nakamura K, Sasaki T. Psoriasis and ASD: Revolutionary Insights into Disease Mechanisms through IL-17. *The Allergy in Practice*. 2024 Nov;44(12):70–1.
3. Kamiya S, Sasaki T. Fetal Environment and Neurodevelopment: The Role of Maternal Immune System and Microbiota in Autism Spectrum Disorder. *Reproductive Immunology and Biology*. 2024 Dec;39(1):21–5.
4. Kubo A, Sasaki T. IL-17 signaling and neuroimmunology: Psoriasis to Autism Spectrum Disorder [Internet]. *Jxiv*; 2024. Available from: <http://dx.doi.org/10.51094/jxiv.869>
5. Wright JF, Bennett F, Li B, Brooks J, Luxenberg DP, Whitters MJ, et al. The human IL-17F/IL-17A heterodimeric cytokine signals through the IL-17RA/IL-17RC receptor complex. *J Immunol*. 2008 Aug 15;181(4):2799–805.
6. Hymowitz SG, Filvaroff EH, Yin JP, Lee J, Cai L, Risser P, et al. IL-17s adopt a cystine knot fold: structure and activity of a novel cytokine, IL-17F, and implications for receptor binding. *EMBO J*. 2001 Oct 1;20(19):5332–41.
7. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol*. 2014 Sep;14(9):585–600.
8. Ely LK, Fischer S, Garcia KC. Structural basis of receptor sharing by interleukin 17 cytokines. *Nat Immunol*. 2009 Dec;10(12):1245–51.
9. Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelley A, Lafaille JJ, et al. The Orphan Nuclear Receptor ROR $\gamma$ t Directs the Differentiation Program of Proinflammatory IL-17+ T Helper Cells. *Cell*. 2006 Sep 22;126(6):1121–33.
10. Durant L, Watford WT, Ramos HL, Laurence A, Vahedi G, Wei L, et al. Diverse targets of the transcription factor STAT3 contribute to T cell pathogenicity and homeostasis. *Immunity*. 2010 May 28;32(5):605–15.
11. Ciofani M, Madar A, Galan C, Sellars M, Mace K, Pauli F, et al. A validated regulatory network for Th17 cell specification. *Cell*. 2012 Oct 12;151(2):289–303.
12. Quintana FJ, Basso AS, Iglesias AH, Korn T, Farez MF, Bettelli E, et al. Control of T(reg) and T(H)17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. *Nature*. 2008 May 1;453(7191):65–71.
13. Wei G, Wei L, Zhu J, Zang C, Hu-Li J, Yao Z, et al. Global mapping of H3K4me3 and H3K27me3 reveals specificity and plasticity in lineage fate determination of differentiating CD4+ T cells. *Immunity*. 2009 Jan;30(1):155–67.
14. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 family of cytokines in health and disease. *Immunity*. 2019 Apr 16;50(4):892–906.
15. Papotto PH, Ribot JC, Silva-Santos B. IL-17+  $\gamma\delta$  T cells as kick-starters of inflammation. *Nat Immunol*. 2017 May 18;18(6):604–11.
16. Artis D, Spits H. The biology of innate lymphoid cells. *Nature*. 2015 Jan 15;517(7534):293–301.
17. Taylor PR, Roy S, Leal SM Jr, Sun Y, Howell SJ, Cobb BA, et al. Activation of neutrophils by autocrine IL-17A-IL-17RC interactions during fungal infection is regulated by IL-6, IL-23, ROR $\gamma$ t and dectin-2. *Nat Immunol*. 2014 Feb;15(2):143–51.
18. Gu C, Wu L, Li X. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling. *Cytokine*. 2013 Nov;64(2):477–85.
19. Shen F, Li N, Gade P, Kalvakolanu DV, Weibley T, Doble B, et al. IL-17 receptor signaling inhibits



- 1 C/EBPbeta by sequential phosphorylation of the regulatory 2 domain. *Sci Signal*. 2009 Feb 24;2(59):ra8.
- 2 20. Ramirez-Carrozzi V, Sambandam A, Luis E, Lin Z, Jeet S, Lesch J, et al. IL-17C regulates the innate  
3 immune function of epithelial cells in an autocrine manner. *Nat Immunol*. 2011 Oct 12;12(12):1159–66.
- 4 21. Hot A, Lenief V, Miossec P. Combination of IL-17 and TNF $\alpha$  induces a pro-inflammatory, pro-coagulant  
5 and pro-thrombotic phenotype in human endothelial cells. *Ann Rheum Dis*. 2012 May;71(5):768–76.
- 6 22. Liu C, Qian W, Qian Y, Giltiay NV, Lu Y, Swaidani S, et al. Act1, a U-box E3 ubiquitin ligase for IL-17  
7 signaling. *Sci Signal*. 2009 Oct 13;2(92):ra63.
- 8 23. Qian Y, Liu C, Hartupee J, Altuntas CZ, Gulen MF, Jane-Wit D, et al. The adaptor Act1 is required for  
9 interleukin 17-dependent signaling associated with autoimmune and inflammatory disease. *Nat Immunol*.  
10 2007 Mar;8(3):247–56.
- 11 24. Song X, Qian Y. IL-17 family cytokines mediated signaling in the pathogenesis of inflammatory diseases.  
12 *Cell Signal*. 2013 Dec;25(12):2335–47.
- 13 25. Lethenteron japonicum) IL-17 upregulated by LPS-stimulation in the skin cells.
- 14 26. Wang T, Johansson P, Abós B, Holt A, Tafalla C, Jiang Y, et al. First in-depth analysis of the novel Th2-  
15 type cytokines in salmonid fish reveals distinct patterns of expression and modulation but overlapping  
16 bioactivities. *Oncotarget*. 2016 Mar 8;7(10):10917–46.
- 17 27. Benedetti F, Poletti S, Hoogenboezem TA, Mazza E, Ambrée O, de Wit H, et al. Inflammatory cytokines  
18 influence measures of white matter integrity in Bipolar Disorder. *J Affect Disord*. 2016 Sep;202:1–9.
- 19 28. Kang Z, Altuntas CZ, Gulen MF, Liu C, Giltiay N, Qin H, et al. Astrocyte-restricted ablation of interleukin-  
20 17-induced Act1-mediated signaling ameliorates autoimmune encephalomyelitis. *Immunity*. 2010 Mar  
21 26;32(3):414–25.
- 22 29. Kuwabara T, Ishikawa F, Kondo M, Kakiuchi T. The role of IL-17 and related cytokines in inflammatory  
23 autoimmune diseases. *Mediators Inflamm*. 2017 Feb 20;2017:3908061.
- 24 30. Choi GB, Yim YS, Wong H, Kim S, Kim H, Kim SV, et al. The maternal interleukin-17a pathway in mice  
25 promotes autism-like phenotypes in offspring. *Science*. 2016 Feb 26;351(6276):933–9.
- 26 31. Li H, Dang Y, Yan Y. Serum interleukin-17 A and homocysteine levels in children with autism. *BMC*  
27 *Neurosci*. 2024 Mar 12;25(1):17.
- 28 32. Boerrigter D, Weickert TW, Lenroot R, O'Donnell M, Galletly C, Liu D, et al. Using blood cytokine  
29 measures to define high inflammatory biotype of schizophrenia and schizoaffective disorder. *J*  
30 *Neuroinflammation* [Internet]. 2017 Dec;14(1). Available from: [http://dx.doi.org/10.1186/s12974-017-](http://dx.doi.org/10.1186/s12974-017-0962-y)  
31 [0962-y](http://dx.doi.org/10.1186/s12974-017-0962-y)
- 32 33. El Kissi Y, Samoud S, Mtiraoui A, Letaief L, Hannachi N, Ayachi M, et al. Increased Interleukin-17 and  
33 decreased BAFF serum levels in drug-free acute schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2015 Jan;225(1–2):58–63.
- 34 34. Debnath M, Berk M. Th17 pathway-mediated immunopathogenesis of schizophrenia: mechanisms and  
35 implications. *Schizophr Bull*. 2014 Nov;40(6):1412–21.
- 36 35. Davami MH, Baharlou R, Ahmadi Vasmehjani A, Ghanizadeh A, Keshtkar M, Dezhkam I, et al. Elevated  
37 IL-17 and TGF- $\beta$  serum levels: A positive correlation between T-helper 17 cell-related pro-inflammatory  
38 responses with major depressive disorder. *Basic Clin Neurosci*. 2016 Apr;7(2):137–42.
- 39 36. Reich K, Papp KA, Matheson RT, Tu JH, Bissonnette R, Bourcier M, et al. Evidence that a neutrophil-  
40 keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. *Exp Dermatol*. 2015  
41 Jul;24(7):529–35.