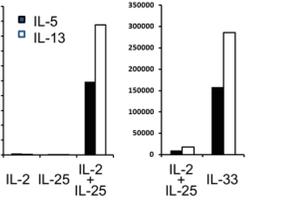
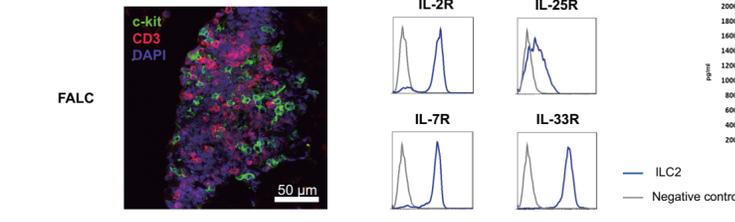
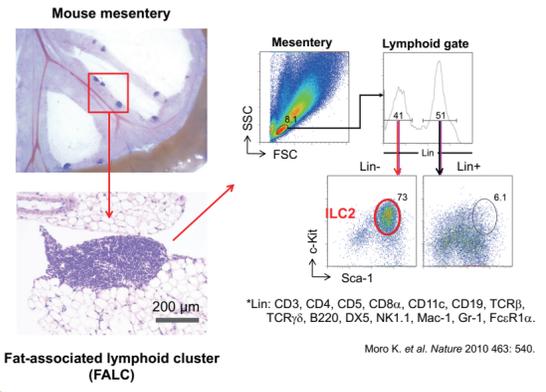


Background of our research



Team leader

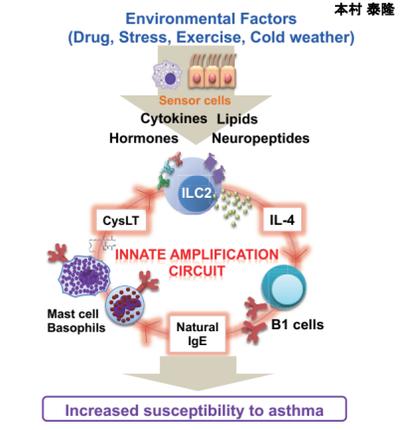
茂呂 和世

Technical Staff

望月 美穂
星野 なつき

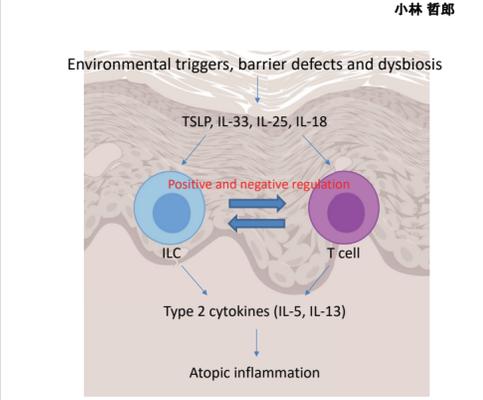
2型自然リンパ球(Group 2 innate lymphoid cells: ILC2)は我々の研究室で発見した新しい免疫細胞であり、これまで報告されていたT細胞、B細胞、NK細胞、NKT細胞とは異なる自然免疫系で働くリンパ球である。発見当初 ILC2 は脂肪組織に見出されたリンパ球集積「Fat-associated lymphoid cluster "FALC"」に局限する細胞であると考えられていたが、現在では肺、皮膚、血液、消化器、目、鼻など様々な組織に存在することが明らかになり、共通して Lin⁻IL-7R α ⁺GATA3⁺ の表現型を示す一方で、各組織特徴的な機能や役割を持つことが報告されている。ILC2はIL-2R、IL-7R、IL-25R、IL-33Rといった様々なサイトカインに対する受容体を持っています。中でもIL-25やIL-33は強力なILC2活性化因子であり、ILC2はIL-25やIL-33に反応し多量の2型サイトカインを産生する事で、寄生虫排除やアレルギー増悪に重要な役割を果たすことが明らかになっています。特にアレルギー性疾患におけるILC2の重要性は世界中で注目されており、新規治療ターゲットとしての開発も進められている。また最近では、肥満や線維症といった慢性疾患にもILC2が深く関与することが明らかになりつつある。本研究室ではILC2について多方向からアプローチすることで、ILC2の生体内での存在意義や疾患との関わりを解明し、最終的に新規治療法の提案へと繋がるような成果を目標に解析を進めています。

ILC2は環境因子に応答しアレルギー体質を形成する



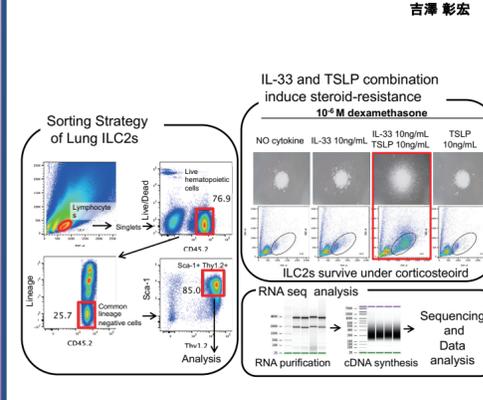
薬剤、ストレス、運動、寒冷などの環境因子は、アレルギー症状を増悪することがよく知られている。しかしながら、環境要因がアレルギー症状を悪化させるメカニズムはよくわかっていない。我々は、2型自然リンパ球(ILC2)が薬剤やストレスによって放出される因子に応答してIL-4を産生することでB1細胞から自然IgEを誘導することを発見した。また、自然IgEが、マスト細胞や好塩基球などのIgE受容体(Fc ϵ R1)陽性の顆粒球の生存、増殖させる作用があることがわかった。さらに、これらの細胞は、システインロイコトリエン(cysLT)を介してILC2からIL-4産生を誘導した。このことから、ILC2、B1細胞およびFc ϵ R1陽性顆粒球の間でフィードバック機構が形成され、この機構が進行することによってアレルギーに対する感受性の亢進、いわゆるアレルギー体質を形成することが示唆された。

アトピー性皮膚炎における皮膚常在性自然リンパ球とT細胞のクロストーク



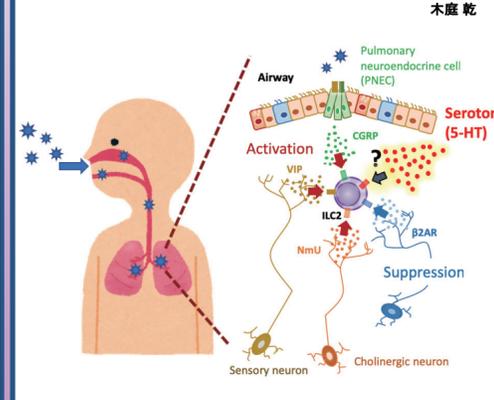
アトピー性皮膚炎は環境因子、バリア破壊、常在細菌叢の乱れが複合的に作用し誘導される慢性炎症疾患である。その病態は抗原特異的なIgEによって説明されてきたが、近年皮膚常在性のリンパ球系細胞が皮膚炎の発症、増悪に大きく関与することが示されつつある。本プロジェクトでは自然免疫系の自然リンパ球(ILC)と獲得免疫系のT細胞のアトピー炎症における差別的な役割のダイナミズムを描き出す。特にILCとT細胞のクロストークに着目し、それぞれの活性化調節機構を明らかにする。

重症喘息におけるステロイド抵抗性ILC2を識別する新規バイオマーカーの探索



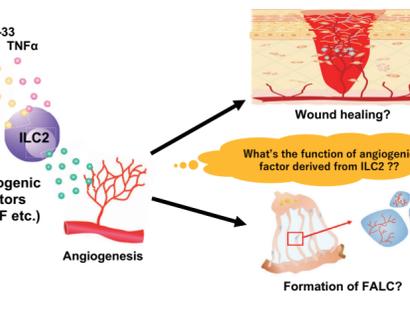
2型自然リンパ球(ILC2)は、近年同定された新規の免疫細胞であり、重症喘息における新たな治療対象として注目を集めている。気道炎症を抑制する吸入ステロイド薬は、同疾患における第一選択薬であるが、患者の5-10%には、徐々にステロイドの効果が発揮されなくなり、治療困難となる。我々は、そのようなステロイドによる治療が困難となった、重症喘息の治療ターゲットとなり得る、ILC2の新規バイオマーカーを見出そうとしている。このために、IL-33とTSLPで肺ILC2を同時刺激し、ステロイド抵抗性を獲得させた上で、それらの細胞から得られたRNAを用いてトランスクリプトーム解析を行っている。

セロトニンによる新規ILC2抑制機構



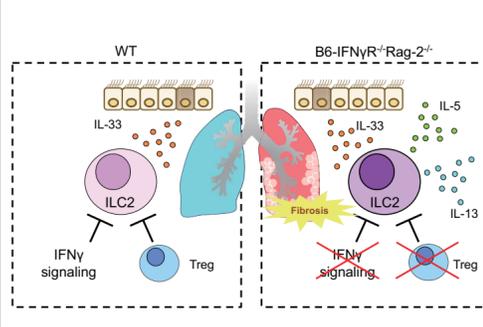
2型サイトカインの過剰産生に起因するアレルギー疾患は、日本人の2分の1が発症する国民病として深刻な社会問題となっている。様々なアレルギー病態でILC2の重要性が報告され、その制御機構の解明が急がれる中、我々は多様な免疫細胞を比較したRNAシーケンズデータを解析し、ILC2がセロトニンの受容体Htr1Bを特異的に発現することを見出した。必須アミノ酸であるトリプトファンから生成されるセロトニンは、生体内でホルモン、神経伝達物質、サイトカインなど様々な用途に用いられる非常に多機能なモノアミンである。これまでの解析から、セロトニンがILC2の増殖やサイトカイン産生を抑制する因子であることが強く示唆された。本研究では、アレルギー性疾患におけるセロトニンの新たな生理的役割を、ILC2の抑制という観点から明らかにし、その抑制機構の破綻とアレルギー疾患の因果関係を解明する。

ILC2による血管新生制御機構



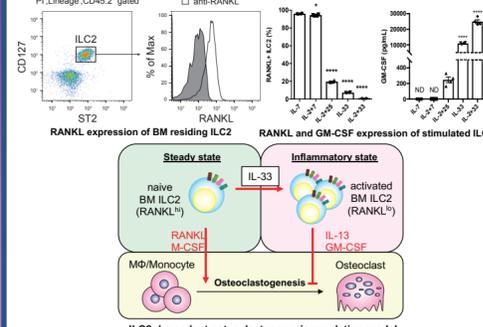
血管新生とは、既存の血管から新しい血管網が形成される現象のことである。血管新生は多くの疾患において重要な役割を担っており、癌の腫瘍進展や糖尿病網膜症、虚血性心疾患、動脈硬化症などと関与が深いことが明らかになっている。また、疾患だけでなく、胎児の個体発生過程における血管形成や、組織修復時の創傷治癒過程なども起こることが知られている。当研究室ではIL-25およびIL-33刺激下におけるILC2のRNAシーケンズ解析から、両方の刺激で発現上昇する遺伝子群に血管新生関連遺伝子が多く含まれることを見出している。ILC2における血管新生関連遺伝子の発現は他の免疫細胞と比べて高く、またIL-25やIL-33のシグナルが血管新生に寄与するという報告があることから、IL-25やIL-33に暴露されたILC2が血管新生に誘導する可能性は十分に高いと考えられた。そこで本研究では、血管新生が重要であることが示唆されている創傷治癒とFALC形成という2つの現象に着目し、なぜILC2において血管新生関連遺伝子の発現が高いのか、ILC2が血管新生に対してどのように機能するかを解明することを目指している。

肺線維症におけるILC2の役割解明



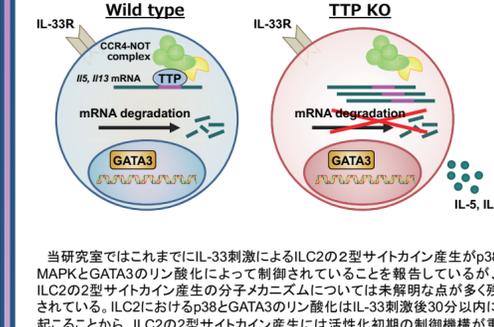
特発性間質性肺炎(Ideopathic interstitial pneumonia: IIPs)は、肺泡間質の炎症・線維化が起きる、原因不明の疾患である。一部のIIPs患者の肺では2型免疫応答が亢進していることが知られており、ILC2の病態形成への関与も報告されているが、その詳細なメカニズムは明らかになっていない。私たちはILC2の抑制機能が破綻した遺伝子改変マウスIFN γ R^{-/-}Rag-2^{-/-}で肺の炎症・線維化が自然に起きることを見出した。このマウスの病態はH1IPsをよく模しており、新たなモデルマウスとして使用できる可能性がある。

ILC2による破骨細胞分化の制御機構



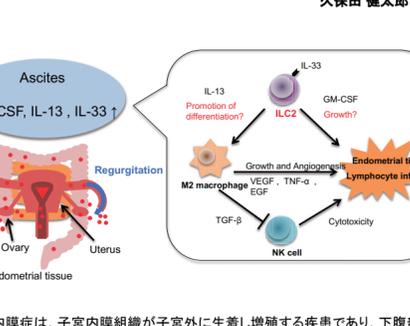
ILC2は肺、腸管、脂肪組織といった様々な組織に存在する細胞であり、それぞれの組織で特異的な疾患や免疫応答に寄与することが報告されている。造血幹細胞が保持する多くの免疫細胞の分化の場である骨髄中にもILC2は存在するが、その大部分がILC2の活性化マーカーを発現しないため、骨髄はILC2の分化・成熟の場であると考えられている。一方で、当研究室では近年、胎生期の脂肪組織にILC2の前駆細胞が存在し、脂肪組織の関与系細胞がILC2の分化支持能を持つことを報告しており、ILC2が骨髄外の微小環境において分化・成熟する可能性を示している。このような背景を踏まえ我々は、骨髄常在性ILC2は単なる未成熟ILC2ではなく、他組織のILC2と同様に組織特異的な機能を有しているのではないかと考えた。本研究では、ILC2が破骨細胞分化に重要なRANKL、IL-13、M-CSF、GM-CSFといった様々な因子を高発現することに着目し、ILC2を介した骨形成制御機構の詳細なメカニズムとその重要性の解明を目指している。

TristetraprolinによるILC2の2型サイトカイン産生制御機構



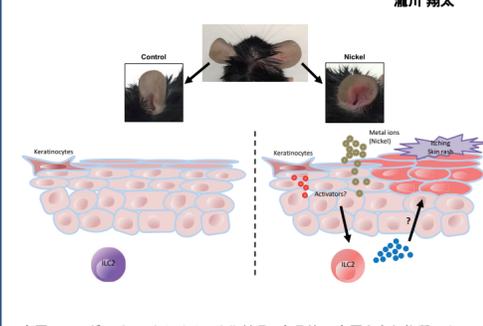
当研究室ではこれまでIL-33刺激によるILC2の2型サイトカイン産生がp38 MAPKとGATA3のリン酸化によって制御されていることを報告しているが、ILC2の2型サイトカイン産生の分子メカニズムについては未解明な点が多く残されている。ILC2におけるp38とGATA3のリン酸化はIL-33刺激後30分以内に起こることから、ILC2の2型サイトカイン産生には活性化初期の制御機構が重要であると考えられた。そこで、ILC2の活性化初期の遺伝子発現変動に着目したところ、RNA結合タンパク質であるTristetraprolin (TTP)がILC2に過剰発現したことが、遺伝子発現を抑制していることを見出された。TTPはmRNAの分解を誘導することで、遺伝子発現を抑制している。TTPをILC2に過剰発現させたところ、ILC2からの2型サイトカイン産生が有意に抑制され、IL5、IL13 mRNAの分解も亢進していた。また、TTP欠損マウスでは常態下におけるILC2からのIL-5産生が亢進しており、ILC2の活性化の指標の一つである肺胞洗浄液中へのILC2と好塩球の浸潤が確認された。以上のことから、TTPは常態下ILC2におけるIL5 mRNAの分解を誘導することで過剰なIL-5産生を抑制していることが示唆された。近年、脂肪酸や神経ペプチドといったさまざまな生理活性物質がILC2の活性化を誘導することが報告されている。これらの物質は、生体内において恒常的に存在することから、TTPは常態下においてこれらの物質によるILC2の活性化を抑制するに重要な役割を果たしているのではないかと考えられる。

子宮内膜症の発症・増悪におけるILC2の役割解明



子宮内膜症は、子宮内膜組織が子宮外に生着し増殖する疾患であり、下腹部痛や月経困難症などの激しい痛みを主症状とする。妊娠率低やがん化のリスクを伴うことから、女性のQOLを著しく低下させる要因として社会問題となっているものの、子宮内膜症の詳細な発症機構は依然として明らかとなっていない。近年、子宮内膜症患者の腹水中でGM-CSF、IL-13、IL-33といったアレルギー性疾患の発症に重要な2型サイトカインが増加すること、一部の患者でアレルギー薬であるロイコトリエン拮抗薬が鎮痛効果を発揮することが見出され、2型免疫応答による慢性炎症が子宮内膜症の発症・増悪に関与していることが示唆されている。本研究では、強力な2型サイトカインの産生細胞であるILC2が子宮内膜症の発症に関与する可能性を考慮、子宮内膜症モデルマウスを用いて解析を行っている。これまでの解析から、内膜症病変にILC2が存在することを確認しており、現在その機能や役割の解明を目指している。

自然リンパ球を介した金属アレルギー発症機構



金属アレルギーは、アクセサリーや化粧品、食品等の金属を含む物質によって引き起こされる皮膚疾患である。パラジウムやコバルトなど様々な金属に起因するアレルギーが知られているが、中でもニッケルアレルギーは最も一般的であり、他の金属と比べて多くの症例が報告されている。IV型(遅延型)アレルギーに分類されるニッケルアレルギーは、これまでその発症機構にT細胞の介在が必須であると考えられてきた。しかし、我々はT細胞を欠損したマウスにおいてもニッケルアレルギーが発症することを見出し、また皮膚部位においてILCが活性化していることを明らかにした。これらの知見は、T細胞を介した従来の発症機構とは独立した、ILCによる未知の金属アレルギー発症機構が存在することを示唆している。本研究では、ILCがニッケルアレルギーの発症にどのように関与するのか、その詳細なメカニズムを解明する。

Support staff

萩原 泰穂
茂呂 和世
斎藤 千香
青嶋 宣子

小寺 暁

Welcome to Moro Lab !!