

#### チームリーダー 茂呂 和世

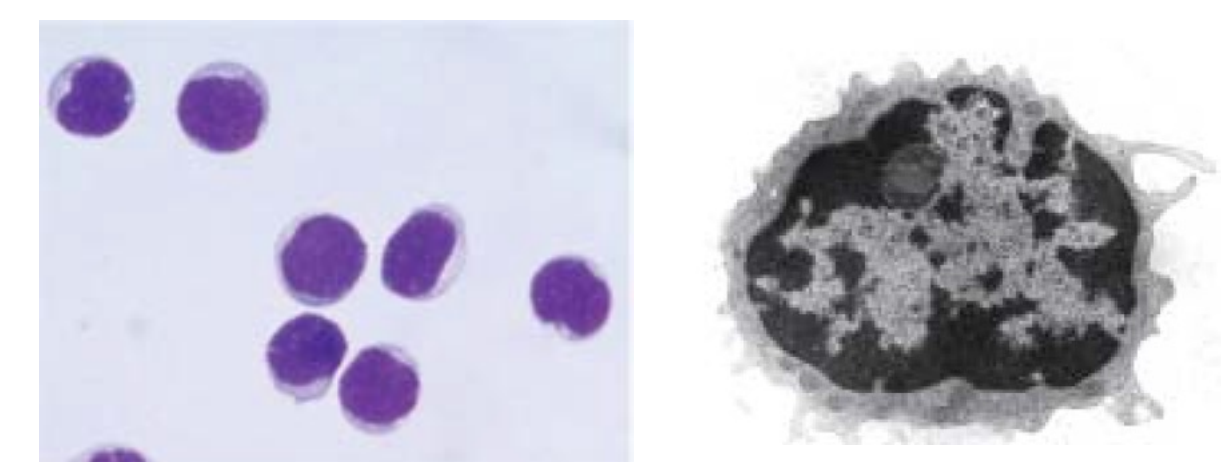


自然免疫システム研究チームでは、2010年に世界に先駆けて報告した新しい免疫細胞、“2型自然リンパ球（Group 2 innate lymphoid cell: ILC2）”に着目した研究を行っています。

自然免疫系の細胞であるILC2はT細胞とは異なり抗原認識機構を介さずに活性化し、多量の2型サイトカインを産生することで寄生虫排除を担う一方、アレルギー病態に深く関与することが明らかとなりました。その後の研究から、ILC2は、脂肪組織、肺、腸、皮膚、骨髄、脳、筋肉など全身の様々な組織に存在し、アレルギー性炎症の惹起以外にも、肥満や線維症などの慢性炎症やリウマチなどの自己免疫性疾患の病態にも関わることが見いだされ、世界的に脚光を浴びている細胞であり、近年では、これらの疾患においてILC2を標的とした臨床研究・創薬開発に注目が寄せられています。当研究室では、ILC2の基礎的な機能解析から病態発症機構、治療法開発まで一貫して行うことで多様な疾患の理解につなげたいと思っています。

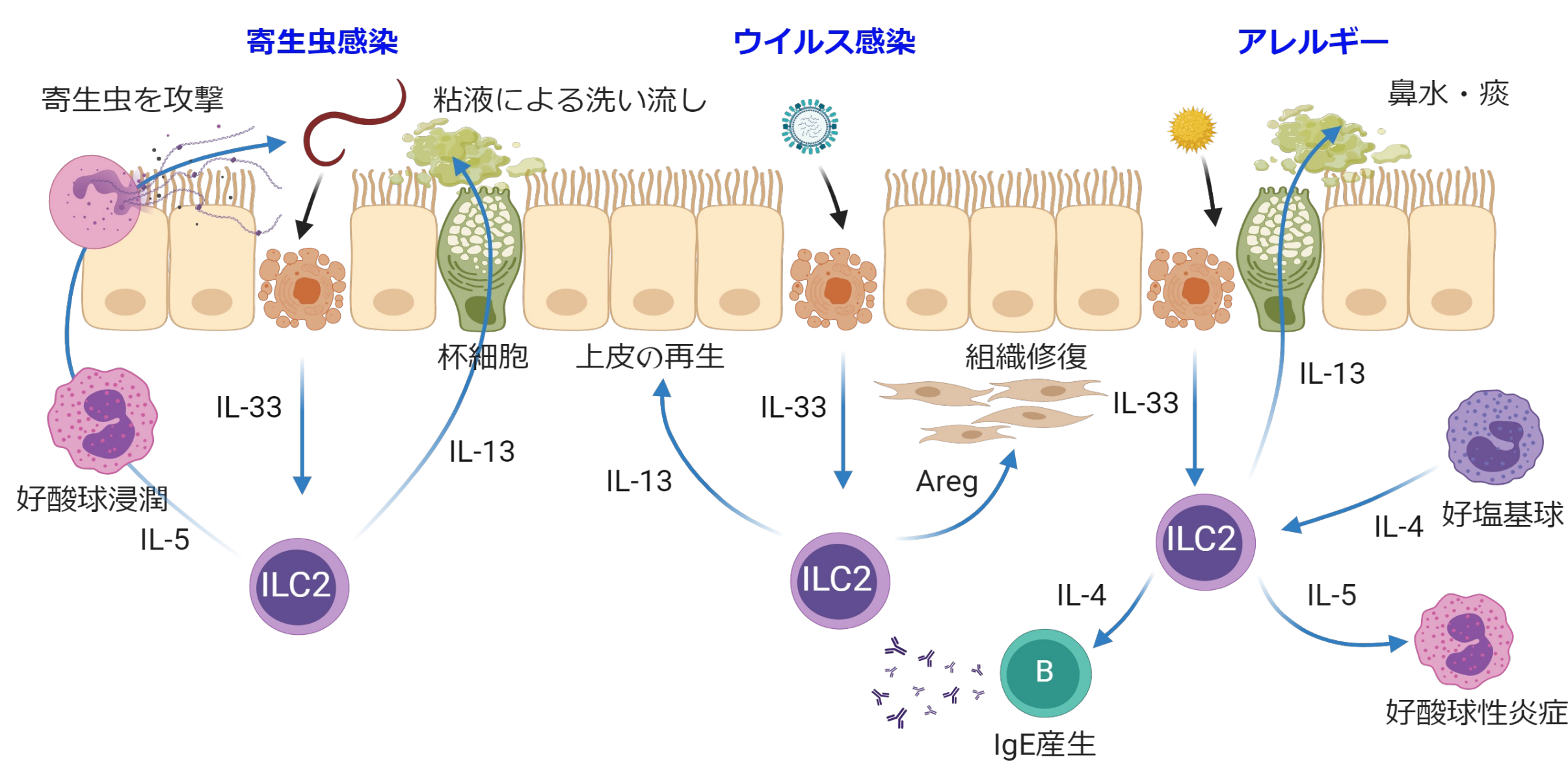
2010年に世界に先駆けて報告した新しい免疫細胞  
2型自然リンパ球（Group 2 innate lymphoid cell: ILC2）

Innate production of T<sub>H</sub>2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit<sup>+</sup>Sca-1<sup>+</sup> lymphoid cells



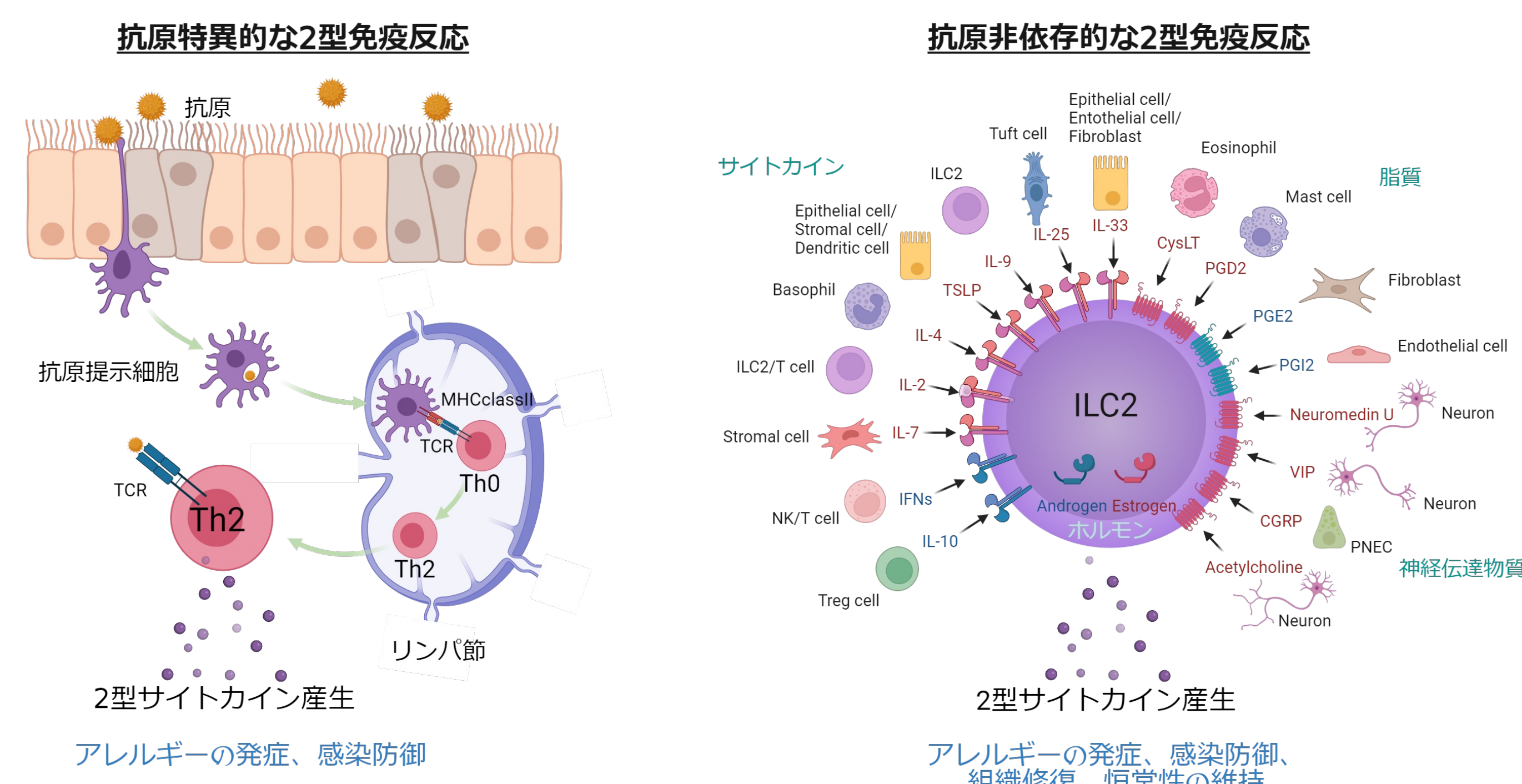
(Moro et al. *Nature* 2010)

### ILC2は寄生虫排除、感染における組織修復を進める 一方、アレルギーの発症・悪化に関与する



成熟したILC2は他の免疫細胞の成熟マーカーや抗原認識受容体を発現せず、傷害を受けた上皮細胞から放出されるIL-25やIL-33などのサイトカインに強く応答し、IL-5やIL-13などの2型サイトカインを多量に産生することで2型免疫応答を引き起こします。このことから、気管支喘息やアトピー性皮膚炎など様々な疾患の病態に関与することが予想されます。

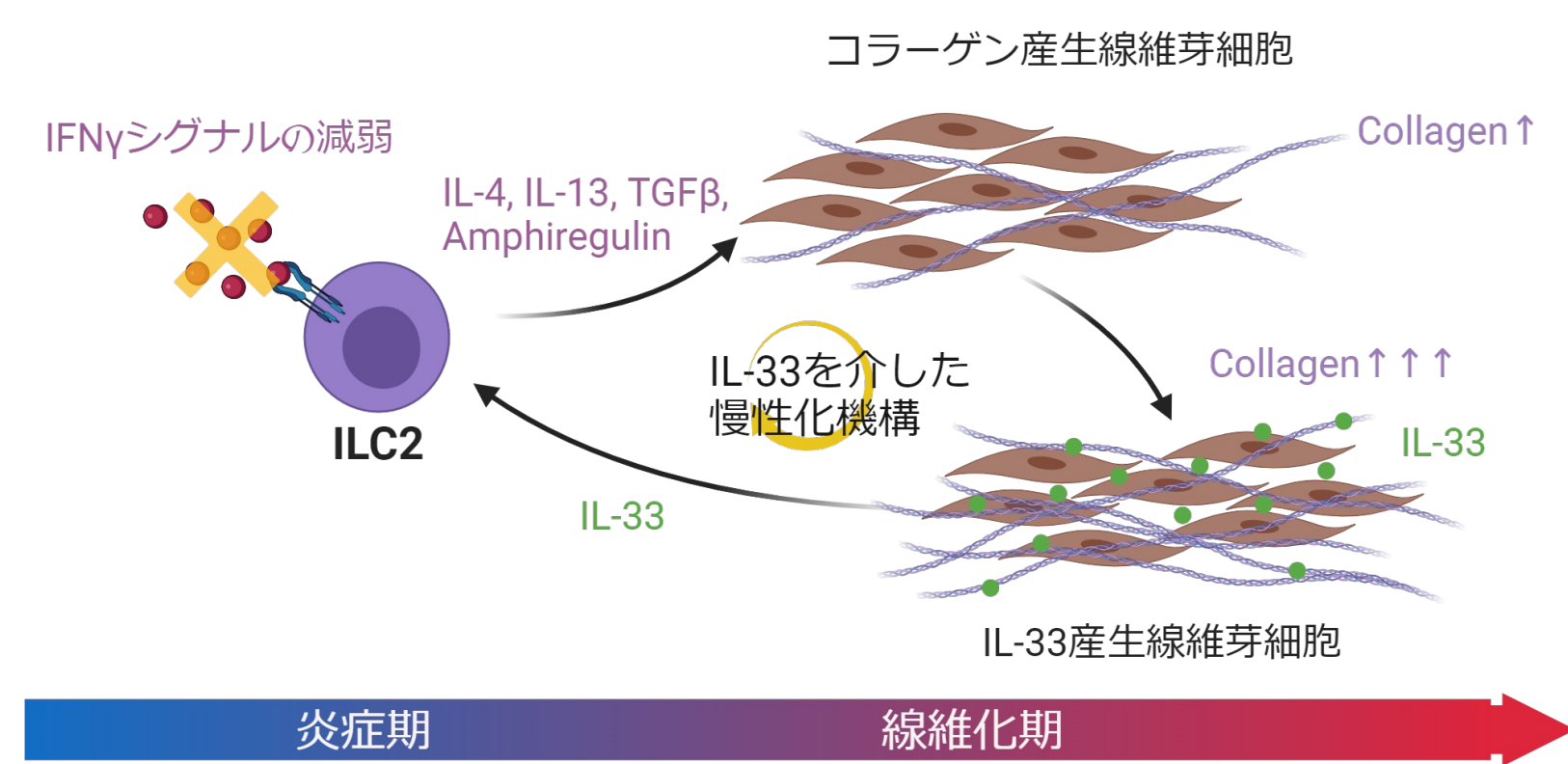
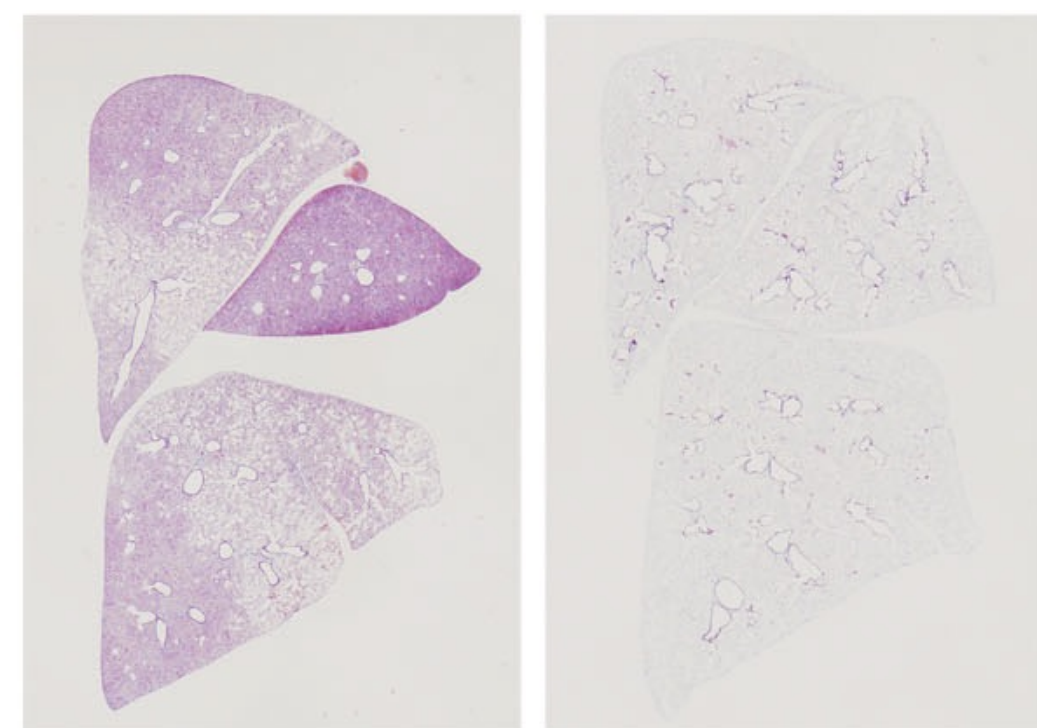
### ILC2の発見によって進んだアレルギーの病態理解



これまで、アレルギーの病態は抗原が生体に侵入し、抗原に対するTh2細胞と抗体産生を中心とした獲得免疫系の反応として理解されてきました。一方で、ILC2は外的ストレスなどによって組織の細胞から産生される様々な因子（サイトカインや神経ペプチドによって活性化され、ILC2研究はアレルギーの病態に抗原非特異的な新しい病態機序を加えました。

### ILC2が誘導する肺線維症の新しい病態機序

ILC2の活性化によって起こるマウスの肺の線維化が（左）、ILC2の欠損によって消失する（右）



(Otaki et al. *Nature Communications* 2023)

指定難病である特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis : IPF）の病態解明に役立つ新たなモデルマウスを開発し、このモデルマウスを解析することによって、病気の発症と進行にILC2が重要な役割を担うことを明らかにしました。ILC2の活性化は線維芽細胞からのコラーゲン産生を誘導し、また線維芽細胞はILC2を活性化するIL-33を産生することから、肺線維症の慢性化および不可逆性を生み出す可能性があることが明らかになりました。

### ILC2の分化、 活性化・抑制機構、サイトカイン応答機構の解明

ARTICLE  
Peripheral PDGFRα<sup>+</sup>gp38<sup>+</sup> mesenchymal cells support the differentiation of fetal liver-derived ILC2  
J. Exp. Med. 2018 Vol. 215 No. 6 1609–1626



Interferon and IL-27 antagonize the function of group 2 innate lymphoid cells and type 2 innate immune responses  
VOLUME 17 NUMBER 1 JANUARY 2016



BRIEF DEFINITIVE REPORT

Posttranscriptional regulation of ILC2 homeostatic function via tristetraprolin  
J. Exp. Med. 2021 Vol. 218 No. 12



当研究室では、ILC2、さらにはその前駆細胞がすでに胎生期に脂肪組織、肺、腸管などの末梢組織に存在することを見出し、また、末梢組織においてILC2の分化を支持するストローマ細胞を同定したことからILC2が末梢組織で分化することを明らかにしました。

アレルギーではILC2を抑制することが重要であることが明らかになってきたことから、ILC2の抑制メカニズムの研究も重要です。これまでにIFNγやIL-27がILC2の活性を強力に抑制することを報告しています。また、これらのILC2の活性化および抑制機構の分子メカニズムには、転写因子による転写制御のほかマイクロRNA、mRNAの安定性や翻訳などの転写後制御機構の関与を明らかにしてきました。



未知なる世界に飛び込み、  
ILC2を中心とした自然免疫システムの謎を解く仲間を募集します