

平成 30 年 6 月 2 日現在

機関番号：82401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15362

研究課題名（和文）ILC2をターゲットとしたアレルギー性疾患の予防法の確立

研究課題名（英文）Role of ILC2 in the formation of maternal allergic inflammation and allergic susceptibility of the offspring

研究代表者

茂呂 和世（Moro, Kazuyo）

国立研究開発法人理化学研究所・統合生命医科学研究センター・チームリーダー

研究者番号：90468489

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：アレルギー性疾患の発症において母体内の環境が世代を超えてどのような影響を持つかを明らかにするために解析を行った。ILC2は妊娠中に子宮と胎盤で増加し、これらのILC2はIL-33によって増加することが明らかになった。また、母マウスにIL-33投与をおこないアレルギー性炎症を誘発させると生まれきた仔は気管支喘息症状が悪化することも明らかになった。このことは母親の胎内環境が仔のアレルギー誘発に影響を与えることを示している。

研究成果の概要（英文）：We examined the distribution of ILC2 and found that ILC2 exist in the uterus and placenta of pregnant mice. While there was a low number of ILC2 in the uterus of non-pregnant mice, they increased during pregnancy. Moreover, induction of allergic inflammation in pregnant mice by administration of IL-33 further increased the number of ILC2 in the uterus and placenta, suggesting ILC2 in these organs play an important role in induction of type 2 immune responses during pregnancy, raising the possibility that maternal allergic inflammation affects allergic susceptibility of the offspring via ILC2.

Next, we administrated IL-33 into female mice, and after pregnancy and delivery, we examined cell populations and cytokine production in the lung and BALF of their offspring. We found that the numbers of ILC2 and eosinophils in the lung were increased and high amounts of IL-5 were detected in the BALF of offspring derived from IL-33-treated mothers.

研究分野：免疫学

キーワード：ILC2 アレルギー

1. 研究開始当初の背景

アレルギー性疾患は、皮膚、肺、目、腸管など多様な組織で発症する疾患で、我が国では国民の3人に1人がなんらかのアレルギー性疾患に罹患していると言われている。アレルギー性疾患の治療はステロイド療法を中心に様々な診療科で進められているが、根治療法は存在しない。近年、2型自然リンパ球(ILC2)の発見によって、アレルギー性疾患の発症機構にはこれまで知られてきた抗原依存的なものと非依存的なものの2つの経路が存在することが明らかになってきた。様々なアレルギー性疾患において、ILC2はIL-33に反応することで増殖し、さらにIL-4、IL-5、IL-13などの2型サイトカイン産生してアレルギー症を悪化させることが報告されている。ILC2の発見以前は、アレルゲンを認識したT細胞がB細胞のIgE分泌を促進し、肥満細胞を活性化することでアレルギー性疾患が発症すると考えられてきた。しかしながら、ILC2の産生する2型サイトカインは抗原非依存的にアレルギー性炎症を誘導することが明らかになり、さらに抗原依存なIgE分泌も促進すると考えられるようになった。そのため、ILC2の発見は単に新しいアレルギー発症機構の発見にとどまらず、これまで定義されてきたアレルギーの概念そのもの見直しを問うことになり、診断法、治療法の再検討が世界中で進められている。

2. 研究の目的

アレルギーは生後まもなく発症がみられる疾患で、一度発症したアレルギーは体内のTh1/Th2サイトカインバランスを2型に傾けることでさらなるアレルギー性疾患を誘導するため、発症後の治療ではなく出生前の予防が重要であると考えられている。ILC2は肺や腸管、皮膚など様々な組織に存在することから喘息、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎など多診療領域のアレルギー性疾患への関与が報告されている。我々はこれまでにIFNやIL-27がILC2に対する抑制効果をもつことを報告しており、すでにアトピー性皮膚炎に罹患した犬へのIFN治療が行われている獣医領域の成果に鑑みて、ILC2を標的としたアレルギー治療の有効性は高いと考えられる。しかしながら、IFNやIL-27のヒトへの投与は発熱や疼痛を伴う点や副作用、高額であるなどの問題から現実的ではない。そのような中、ILC2が子宮や胎盤、胎児にも豊富に存在することが明らかになり、これらのILC2がアレルギー体質の誘導に関わることが示唆されたため、胎児期のILC2を抑制することでアレルギー体質の発現防止が可能になれば、生後のアレルギー性疾患の発症を予防する有効な予防法になるのではないかと考えるに至った。

そこで本研究では、子宮や胎盤、胎児におけるILC2の動態とILC2の活性・抑制に関わるサイトカインのダイナミクスを明らかに

し、母体の体内環境が胎児のアレルギー発症機構にどのような影響を及ぼすかを明らかにすることで、将来的なアレルギー性疾患の予防法の確立を目指した。

3. 研究の方法

妊娠期、出産直後、胎児のILC2についての知見を得るために各時期のマウスILC2動態をフローサイトメトリー解析並びにELISA解析によって精査した。さらにアレルギー性炎症をもつ母親から生まれた仔がアレルギー性疾患の発症、増悪に関しどのような挙動を示すかを明らかにするために気管支喘息モデルマウスを用いた解析を行った。

4. 研究成果

本研究からILC2は健常マウスの子宮には存在するが胎盤には存在しないことが分かった。一方でIL-33を投与することにより胎盤にILC2が出現することが分かった。胎児では、ILC2は末梢組織にすでに存在することも明らかになった。子宮や胎盤のILC2は他の組織のILC2同様IL-33に反応することで2型サイトカインを多量に産生した。

アレルギー性疾患の発症が母体内の環境によってすでに決定される可能性を探るため、母マウス気管支喘息を誘導した仔の解析を行った。その結果、気管支喘息を持つ母から生まれた仔は定状態での変化はみられないものの、気管支喘息を誘導するとILC2や好酸球の増加が認められた。この結果は、母親がアレルギーを持つことで母体内のIL-33生量が増し、仔のILC2を増加させることで生後のアレルギー性炎症を悪化させることを示唆した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 8件)

1. Nagashima H, Okuyama Y, Fujita T, Takeda T, Motomura Y, Moro K, Hidaka T, Omori K, Sakurai T, Machiyama T, Ndhlovu LC, Riccardi C, So T, Ishii N. GITR cosignal in ILC2s controls allergic lung inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, doi:10.1016/j.jaci.2018.01.028 (2018). 査読有り
2. Wagner M, Moro K, Koyasu S. Plastic Heterogeneity of Innate Lymphoid Cells in Cancer. *Trends Cancer, Trends Cancer* 3, 326-335, doi:10.1016/j.trecan.2017.03.008 (2017). 査読有り
3. Kojo S, Tanaka H, Endo TA, Muroi S, Liu Y, Seo W, Tenno M, Kakugawa K, Naoe Y, Nair K, Moro K, Katsuragi Y, Kanai A, Inaba T, Egawa T, Venkatesh B, Minoda A, Kominami R, Taniuchi I. Priming of

lineage-specifying genes by Bcl11b is required for lineage choice in post-selection thymocytes. *Nat Commun* 8, 702, doi:10.1038/s41467-017-00768-1 (2017). 査読有り

4. Kamatani T, Fukunaga K, Miyata K, Shirasaki Y, Tanaka J, Baba R, Matsusaka M, Kamatani N, Moro K, Betsuyaku T, Uemura S. Construction of a system using a deep learning algorithm to count cell numbers in nanoliter wells for viable single-cell experiments. *Sci Rep* 7, 16831, doi:10.1038/s41598-017-17012-x (2017). 査読有り
5. Ealey KN, Moro K, Koyasu S. Are ILC2s Jekyll and Hyde in airway inflammation? *Immunol Rev* 278, 207-218, doi:10.1111/imr.12547 (2017). 査読無し
6. Moro K, Kabata H, Tanabe M, Koga S, Takeno N, Mochizuki M, Fukunaga K, Asano K, Betsuyaku T, Koyasu S. Interferon and IL-27 antagonize the function of group 2 innate lymphoid cells and type 2 innate immune responses. *Nat Immunol* 17, 76-86, doi:10.1038/ni.3309 (2016). 査読有り
7. Morita H, Moro K, Koyasu S. Innate lymphoid cells in allergic and nonallergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 138, 1253-1264, doi:10.1016/j.jaci.2016.09.011 (2016). 査読無し

〔学会発表〕(計 38 件)

1. 茂呂和世、2 型自然リンパ球とサイトカイン、第 91 回日本細菌学会総会、3/29/2018、福岡国際会議場、福岡市
2. Kazuyo Moro、Role of fetal liver and peripheral tis、第 46 回日本免疫学会学術集会、12/12/2017、仙台国際センター、(宮城県。仙台市)
3. 茂呂和世、2 型自然リンパ球によるアレルギー発症機、第 54 回日本小児アレルギー学会学術大会、11/18/2017、ホテル東日本宇都(栃木県・宇都宮市)
4. 茂呂和世、2 型自然リンパ球の IL-4 産生機構、第 66 回日本アレルギー学会学術大会、6/16/2017、東京国際フォーラム(東京都・千代田区)
5. Kazuyo Moro、Discovery of group 2 innate lymphoid cells、The American Association of Immunologists Annual meeting、5/13/2017、Walter E. Washington convention center (Washington D.C.・USA)
6. Kazuyo Moro、Group 2 innate lymphoid cell and allergic inflammation、Advances in Targeted Therapies Meeting、3/29/2017、Mandelieu、(France・

Mandelieu)

7. 茂呂和世、今さら聞けない ILC、第 3 回総合アレルギー講習会、12/17/2016、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
8. 茂呂和世、2 型自然リンパ球の発見と機能解析、第 45 回日本免疫学会学術集会、12/6/2016、沖縄コンベンションセンター(沖縄県、宜野湾市)
9. 茂呂和世、ILC2 をターゲットとした喘息治療の展望、第 53 回日本小児アレルギー学会、10/9/2016、ホテルメトロポリタン(群馬県・高崎市)
10. 茂呂和世、2 型自然リンパ球の役割、第 44 回日本臨床免疫学会総会、9/8/2016、京王プラザホテル(東京都・新宿区)
11. Kazuyo Moro、Suppression mechanism of Group 2 innate lymphoid cells、FASEB IgE and Allergy, 50 Years & Onward、7/26/2016、Marriott Hotel (West Palm Beach, USA)
12. 茂呂和世、ILC2 による好酸球性炎症誘導機構、第 65 回日本アレルギー学会学術大会、6/18/2016、東京国際フォーラム(東京都・千代田区)
13. 茂呂和世、寄生虫感染における自然免疫の終息と獲得、第 81 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、5/14/2016、長崎大学坂本キャンパス(長崎県・長崎市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ims.riken.jp/labo/56/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

茂呂 和世 (Kazuyo Moro)

国立研究開発法人理化学研究所・統合生命医
科学研究センター・チームリーダー

研究者番号：90468489

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()