

令和 3 年 5 月 28 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07187

研究課題名(和文) 2型自然リンパ球によるIL-4を介した免疫制御機構の解明

研究課題名(英文) Mechanism of IL-4-mediated immune regulation by group 2 innate lymphoid cells

研究代表者

本村 泰隆 (Motomura, Yasutaka)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：10587794

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：2型自然リンパ球(ILC2)は、アレルギー病態をはじめとする様々な免疫疾患に寄与することからILC2の活性化機序の解明は急務となっている。本研究では、カルシウム(Ca<sup>2+</sup>)シグナル経路を介した新たなILC2活性化経路を明らかにした。また、Ca<sup>2+</sup>シグナルを介してILC2が産生するIL-4は、抗原特異的IgE産生を誘導することでアレルギー感受性の亢進を促した。したがって、ILC2におけるIL-4産生機構およびアレルギー病態におけるILC2によるIL-4を介した新たな役割が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦では、気管支喘息やアトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患は増加の一途をたどり、2人に1人が患うほど深刻化している。近年見出されたILC2は、多量の2型サイトカインを産生することで、アレルギー炎症を引き起こすことが明らかとなった。本研究では、アレルギー病態におけるILC2の新たな役割を見出したことから、アレルギー病態の理解に大きく貢献するとともに、新たな治療戦略を提案する成果を生み出した。

研究成果の概要(英文)：Group 2 innate lymphoid cells (ILC2) contribute to various immunological diseases including allergic disorders. Therefore, it is urgent to elucidate the activation mechanism of ILC2. In this study, we identified a novel pathway for ILC2 activation via the calcium (Ca<sup>2+</sup>) signaling pathway. In addition, IL-4 produced by ILC2 via Ca<sup>2+</sup> signaling promoted increased allergic susceptibility by inducing antigen-nonspecific IgE production. Taken together, we clarified the mechanism of IL-4 production by ILC2 and the novel role of IL-4-mediated by ILC2 in the pathogenesis of allergy.

研究分野：免疫学

キーワード：自然リンパ球 IgE IL-4

## 1. 研究開始当初の背景

IL-4 は、Th2 細胞分化や B 細胞からの IgE 産生を制御し、2 型獲得免疫反応に中心的な役割を持つサイトカインであることは既知の事実として知られているが、どの細胞由来の IL-4 が Th2 細胞分化を制御するのかという疑問は未だ解明されていない。これまで Th2 細胞分化を制御する IL-4 の産生細胞として、好塩基球、肥満細胞、好酸球そして NKT 細胞が考えられ、数多くの研究がなされてきたが、未だ明確な答えが得られていない。そのため、その他の自然免疫細胞の関与が示唆されているものの、未だ特定には至っていなかった。また、Th2 細胞や濾胞ヘルパー T (T<sub>fh</sub>) 細胞は、抗原刺激を受けて IL-4 を産生することで、B 細胞からの抗原特異的 IgE 産生を誘導することもよく知られているが、寄生虫感染およびアレルギー病態において、抗原特異的 IgE 以外に、抗原に反応しない(あるいはアフィニティーの弱い)ポリクローナル IgE も検出されることが知られていた。ポリクローナル IgE の生理機能については長い間議論されてきたが、未だ結論に至っておらず、その産生制御機構も未解のままであった。現在、気管支喘息において IL-4 受容体および IgE を標的とした生物学的製剤が劇的な効果を示している。これらの標的は抗原特異的 IgE と考えられているが、血清中にはポリクローナル IgE の方が圧倒的に多いことや、また、アスピリン喘息など抗原に依存しないアレルギー病態でも IgE の関与が示されていることから抗原非依存的な IgE 反応を無視することはできない。そのため、ポリクローナル IgE の役割を理解することは 2 型免疫応答、中でもアレルギー病態を理解するうえで、重要な課題であると言える。

## 2. 研究の目的

ILC2 は、2010 年に当研究室で見出した新規の自然リンパ球であり、上皮細胞から産生される IL-33 に応答し、抗原非依存的に迅速な 2 型免疫応答を制御する。当初、IL-33 刺激下で ILC2 は、IL-5、IL-13 産生する一方で、IL-4 産生は見られないことから、IL-4 産生能をもたない細胞であると考えられてきた。しかし、我々は、Ca<sup>2+</sup>シグナルを介した新たな ILC2 活性化経路を見出し、この経路を介して ILC2 の IL-4 産生が制御されていることを見出した。そこで、本研究では、ILC2 における IL-4 産生機序の全貌を明らかにするとともに、生体での ILC2 由来 IL-4 の役割を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

ILC2 からの IL-4 産生を誘導する因子を同定するため、IL-4 の発現を追跡できる IL-4GFP レポーターマウスに様々なサイトカインを投与し、ILC2 の IL-4 産生を解析した。また、ILC2 が産生する IL-4 が B 細胞からの IgE 産生および Th2 細胞分化を誘導する可能性を検証するため、in vitro における共培養により解析を行った。さらに、ILC2 が誘導するポリクローナル IgE の生体での役割を調べるため、ポリクローナル IgE をマウスに投与し、生体で起こる変化を調べるとともに、アレルギー炎症を誘導することによりアレルギー病態への役割を解析した。

## 4. 研究成果

様々なサイトカインを検証した結果、IL-2 と IL-33 を IL-4GFP レポーターマウスに投与することで ILC2 からの IL-4 産生が顕著に誘導されることを見出した。これまでに in vitro の解析から、システニルロイコトルエン(CysLTs)が ILC2 のカルシウムシグナルを介して IL-

4 産生を誘導することを明らかにしたことに加え、IL-33 投与によりマウスの肺胞洗浄液中の CysLTs 量が亢進することから、生体において IL-2 と IL-33 が CysLTs による ILC2 からの IL-4 産生を誘導することが示唆された。興味深いことに、IL-2 と IL-33 を投与したマウスでは、血清中の IgE の亢進が見られた。このことから、ILC2 から産生される IL-4 が B 細胞からの IgE 産生を誘導する可能性が考えられた。そこで、in vitro において、ILC2 と B 細胞を共培養したところ CysLT 刺激依存的に IgE 産生が誘導され、抗 IL-4 中和抗体により IgE 産生が抑制された。さらに、ILC2 による B 細胞からの IgE 産生は、すべてのリンパ球がない Il2rgRag2 重欠損マウスに ILC2 と B 細胞を移入することによっても観察されたことから、ILC2 が IL-4 を介して IgE 産生を誘導することが明らかとなった。一方で、IL-4 の重要な役割として Th2 細胞への分化誘導が知られている。ILC2 が IL-4 を介して Th2 細胞の分化を制御しうるか検証するため、ナイーブ T 細胞と ILC2 を共培養し、解析を行ったところ、CysLTs 依存的に Th2 細胞分化が誘導された。この効果は抗 IL-4 抗体を加えることで抑制されたことから、ILC2 が産生する IL-4 が Th2 細胞への分化にも寄与することが示唆された。

IL-2/IL-33 を投与したマウスにおいて亢進する IgE は、自然免疫系が抗原に依存せずに誘導する抗原非特異的 IgE であることが考えられた。我々は、抗原に依存せずに誘導される IgE を 'Innate IgE' と名付け、その生理的役割に着目した。Innate IgE をマウスに投与したところ、アレルギー症状は見られなかったものの、末梢組織の好塩基球が顕著に増加していた。In vitro において、Innate IgE は、肥満細胞の脱顆粒を誘導しない一方で、生存を促した。この結果は、in vivo の結果と一致していた。このことから、Innate IgE は好塩基球とマスト細胞の生存を促すことにより、アレルギーになりやすい状態を作り出していることが考えられた。そこで、Innate IgE を投与したマウスにアレルギー炎症を誘導したところ、未投与群のマウスに比べ、激しいアレルギー炎症を呈した。以上の結果から、ILC2 はカルシウムシグナルを介して IL-4 を産生し、Th2 細胞分化を誘導するとともに B 細胞からの Innate IgE 産生を誘導することにより、好塩基球とマスト細胞を増やし、アレルギーになりやすい状態、いわゆるアレルギー体質を形成することが考えられた。今後は、ILC2 が産生する IL-4 および Innate IgE が、種々のアレルギー病態にどのような役割を持つかを検証していく予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Satoh-Takayama Naoko, Kato Tamotsu, Motomura Yasutaka, Kageyama Tomoko, Taguchi-Atarashi Naoko, Kinoshita-Daitoku Ryo, Kuroda Eisuke, Di Santo James P., Mimuro Hitomi, Moro Kazuyo, Ohno Hiroshi	4. 巻 52
2. 論文標題 Bacteria-Induced Group 2 Innate Lymphoid Cells in the Stomach Provide Immune Protection through Induction of IgA	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immunity	6. 最初と最後の頁 635 ~ 649.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2020.03.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Miyajima Yurina, Ealey Kafi N, Motomura Yasutaka, Mochizuki Miho, Takeno Natsuki, Yanagita Motoko, Economides Aris N, Nakayama Manabu, Koseki Haruhiko, Moro Kazuyo	4. 巻 32
2. 論文標題 Effects of BMP7 produced by group 2 innate lymphoid cells on adipogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 407 ~ 419
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxaa013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Jiang Xi, Kumar Ashutosh, Motomura Yasutaka, Liu Tian, Zhou Yong, Moro Kazuyo, Zhang Kam Y. J., Yang Qing	4. 巻 63
2. 論文標題 A Series of Compounds Bearing a Dipyrido-Pyrimidine Scaffold Acting as Novel Human and Insect Pest Chitinase Inhibitors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 987 ~ 1001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.9b01154	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Hosokawa Hiroyuki, Romero-Wolf Maile, Yang Qi, Motomura Yasutaka, Levanon Ditsa, Groner Yoram, Moro Kazuyo, Tanaka Tomoaki, Rothenberg Ellen V.	4. 巻 217
2. 論文標題 Cell type-specific actions of Bcl11b in early T-lineage and group 2 innate lymphoid cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 e20190972
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20190972	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Motomura Yasutaka, Kobayashi Tetsuro, Moro Kazuyo	4. 巻 51
2. 論文標題 The Neuropeptide CGRP Induces Bipolar Syndrome in Group 2 Innate Lymphoid Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Immunity	6. 最初と最後の頁 598 ~ 600
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.immuni.2019.09.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyai Tomohiro, Takano Junichiro, Endo Takaho A., Kawakami Eiryō, Agata Yasutoshi, Motomura Yasutaka, Kubo Masato, Kashima Yukie, Suzuki Yutaka, Kawamoto Hiroshi, Ikawa Tomokatsu	4. 巻 32
2. 論文標題 Three-step transcriptional priming that drives the commitment of multipotent progenitors toward B cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genes & Development	6. 最初と最後の頁 112 ~ 126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/gad.309575.117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagashima Hiroyuki, Okuyama Yuko, Fujita Tsuyoshi, Takeda Takeo, Motomura Yasutaka, Moro Kazuyo, Hidaka Takanori, Omori Koki, Sakurai Tsuyoshi, Machiyama Tomoaki, Ndhlovu Lishomwa C., Riccardi Carlo, So Takanori, Ishii Naoto	4. 巻 141
2. 論文標題 GITR cosignal in ILC2s controls allergic lung inflammation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 1939 ~ 1943.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2018.01.028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Yasutaka Motomura
2. 発表標題 Group 2 Innate lymphoid cells regulates the susceptibility to allergic inflammation via IL-4-dependent innate amplification circuit
3. 学会等名 17th International Congress of Immunology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasutaka Motomura
2. 発表標題 Group 2 innate lymphoid cells regulate allergic susceptibility
3. 学会等名 The 48th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本村 泰隆
2. 発表標題 Type2炎症におけるIL-4/IL-13の新たな役割
3. 学会等名 Hanshin Type 2 Seminar (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本村 泰隆
2. 発表標題 2型自然リンパ球によるアレルギー体質形成機構
3. 学会等名 第20回京阪神小児・成人アレルギーフォーラム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本村 泰隆
2. 発表標題 自然リンパ球と喘息・間質性肺炎 臨床応用への可能性
3. 学会等名 Scientific Exchange Meeting (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本村 泰隆
2. 発表標題 アレルギー性疾患におけるGroup 2 innate lymphoid cell (ILC2)の役割
3. 学会等名 第83回臨床アレルギー研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasutaka Motomura, Shigeo Koyasu, Kazuyo Moro
2. 発表標題 Group2 innate lymphoid cells regulate susceptibility to allergic lung inflammation via an innate amplification circuit.
3. 学会等名 The 3rd International Conference on Innate Lymphoid Cells (ILC2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本村泰隆、小安重夫、茂呂和世
2. 発表標題 ILC2 regulate susceptibility to allergic lung inflammation via an innate amplification circuit driven by IL-4
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本村泰隆、小安重夫、茂呂和世
2. 発表標題 2型自然リンパ球による抗原に依存しないアレルギー病態増悪機構
3. 学会等名 第46回日本臨床免疫学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本村泰隆
2. 発表標題 2型自然リンパ球による抗原非特異的アレルギー増悪機構の解明
3. 学会等名 第83回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本村泰隆
2. 発表標題 The role of group 2 innate lymphoid cells in antigen non-specific allergic disorders
3. 学会等名 第58回日本呼吸器学会学術講演会 呼吸器領域若手グローバル研究者シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本村泰隆
2. 発表標題 2型自然リンパ球による新しいアレルギー発症メカニズム
3. 学会等名 第14回皮膚免疫疾患研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件



8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------