

特 集

アレルギー免疫治療の最新の進歩

## 自然リンパ球によるアレルギー応答誘導

獨協医科大学 免疫学

橋口 昌章 小端 哲二

### はじめに

これまでアレルギー応答において、T細胞が中心的役割を果たし、T細胞により様々な応答が誘導された結果、種々のアレルギー症状が現れると考えられてきたが、近年では、そのみならず、あらたにカテゴライズされた自然リンパ球 (innate lymphoid cell, ILC) により、応答が誘導もしくは増大されることが明らかとなってきた。そこで、本稿では、これについて焦点を当て、これまでの ILC のアレルギー応答への関与について紹介したい。

### 自然リンパ球 (ILC)

ILC は、近年同定された T 細胞、B 細胞とは異なるリンパ球群であり、各組織に広く存在する。産生されるサイトカインにより、グループ 1~3 に分類される<sup>1)</sup> (図 1)。グループ 1 ILC (ILC1) はヘルパー 1 型 T 細胞 (Th1) と類似したサイトカイン、すなわち、インターフェロン (interferon, IFN)- $\gamma$  産生が特徴となる。ILC1 には、これまで知られていたナチュラルキラー (natural killer, NK) 細胞なども含まれる。グループ 2 ILC (ILC2) は、ヘルパー 2 型 T 細胞 (Th2) とサイトカイン産生が類似し、インターロイキン (interleukin, IL)-5 および IL-13 が認められる。ただし、Th2 細胞の最も特徴的なサイトカインは IL-4 であるが、ILC2 の IL-4 産生量は比較的少ないことも知られている。グループ 3 ILC (ILC3) はヘルパー 17 型 T 細胞 (Th17) とサイトカイン産生が類似し、IL-17 もしくは IL-22 産生が認められる。リンパ組織の発達に必要な細胞である lymphoid tissue inducer (LTi) のほか、IL-22 を産生する ILC22 と呼ばれる細胞も ILC3 に含まれる。ILC の産生するサイトカインは Th 細胞と類似しているが、応答様式が異なる。T 細胞が抗原提示細胞に提示された抗原を T 細胞抗原受容体を持ちいて抗原特異的に認識して活性化するのに対して、ILC は、他の細胞から放出されたサイトカインがサイトカイン受容体に結合することなどにより活性化する。

ILC の各組織での割合は低く、リンパ組織で 1% 程度もしくはそれ以下であり、T 細胞がリンパ節中に半数以上存在することと比べるとかなり低い。しかし、1 個あたりの産生されるサイトカイン量は細胞内サイトカイン染色等でみられるように T 細胞の産生量と比べて非常に高い。

これらすべてのグループの ILC は T 細胞のマーカーである CD3 や B 細胞のマーカーである CD19 などの系統マーカー (Lineage, Lin) 陰性であり、さらに、CD127 (IL-7R $\alpha$ )<sup>+</sup>、また、ヒトにおいては CD161 (NKR1P1)<sup>+</sup> であるが、グループ間において発現する分子に若干の違いがある (表 1)。表現型として、ILC1 では、IL-12R $\beta$ 2 鎖が陽性である。ILC2 では、IL-25R (IL-17RB) および IL-33R (ST2/T1) が陽性である。ILC3 では、IL-23R が陽性である。ILC 前駆細胞への分化には、すべてのグループにおいて、以前よりリンパ節や腸管に存在するパイエル板の発達および NK 細胞の分野に必要であることが知られていた basic helix-loop-helix モチーフを持つ転写因子 inhibitor of DNA binding 2 (Id2) が必要である。また、IL-2R や IL-7R などの受容体を構成する gc からのシグナルも必要であり、増殖因子として知られるサイトカインにより維持されていると考えられている。その後の各グループへの分化には、ILC1 では Th1 のマスター因子として知られる T-bet の発現により ILC1 への分化が担われている。ILC2 は Th2 のマスター因子として知られる GATA-3 や、Th17 の分化に重要な ROR $\alpha$  により ILC2 への分化が制御されている。ILC3 は Th17 のマスター因子として知られている ROR $\gamma$  以外にも Th2 や ILC2 への分化に必要な GATA-3 より分化が担われている。一方、これらのそれぞれのグループは、可塑性も示唆されており、特に、ILC1 と ILC3 は T-bet と ROR $\gamma$  発現のバランスにより IFN- $\gamma$  を多く産生したり、IL-22 を多く産生したりする。

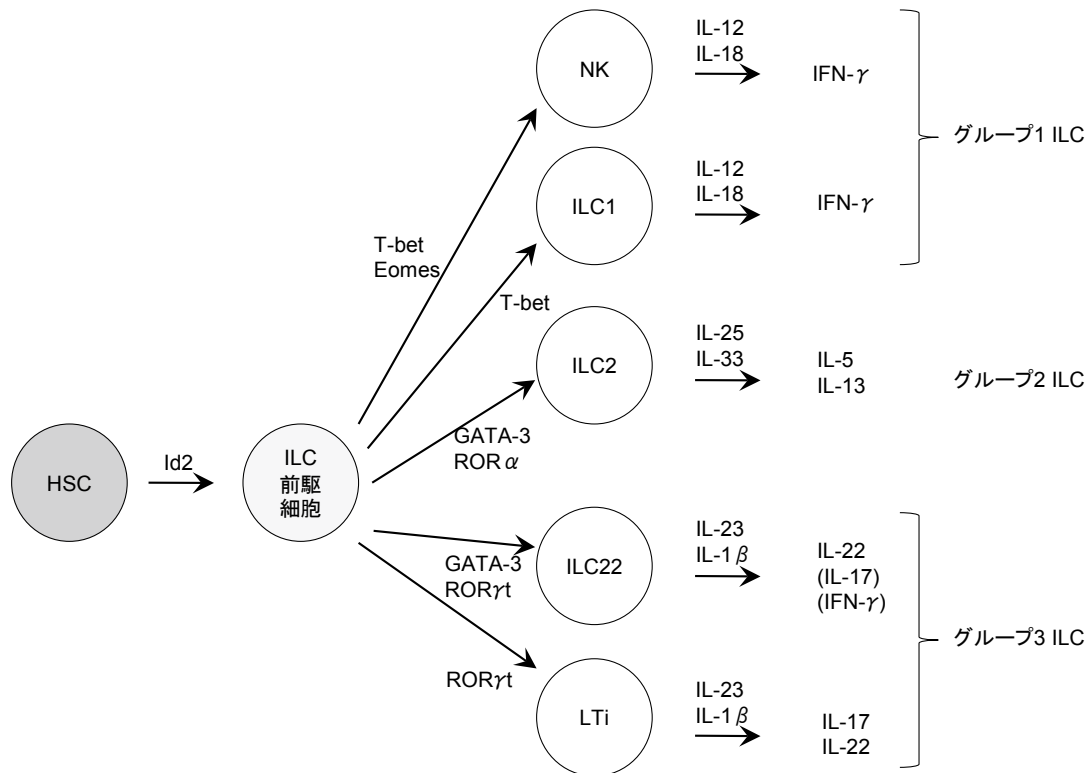


図1 ILCの分化と産生サイトカイン

表1 ヒト ILC 表現型

Marker	Group 1 ILC		Group 2 ILC	Group 3 ILC	
	NK cells	ILC1s	ILC2s	LTi	NCR <sup>+</sup> ILC3
CD25	-/+	low	low	ND	low
CD56	+	-	ND	-	50%
CD117 (KIT)	-	-	+/-	+	+
CD127 (IL-7R $\alpha$ )	-/+	+	+	+	+
CD161	-/+	+/-	+	+/-	+
NKp44 (NCR2)	-/+	+/-	-	-	+
NKp46 (NCR1)	+	+/-	-	-	+
ICOS	Low	+	+	ND	+
CRTH2	-	-	+	-	-
IL-1R	-	+	+	+	+
IL-23R	-	-	ND	+	+
IL-12R $\beta$ 2	+	+	-	-	-
IL-17RB	-	-	+	-	-
IL-33R $\alpha$	-	-	+	-	-

ND : not determined

## ILC2 とアレルギー応答

ILCのうち ILC2がアレルギー応答に関与する。マウスをもちいた研究により2009年から2010年にかけて、さまざまな組織においてIL-5およびIL-13を産生する細胞群が存在することが報告された。腸間膜脂肪組織に付随する natural helper 細胞、腸間膜リンパ節に存在する nuocyte (nu はギリシア文字 13 番目、IL-13を産生することから名付けられた)、各組織に存在する innate helper type 2 cells (Ih2)、などが挙げられる。これらの細胞は表現型等が若干異なるものの、IL-5とIL-13産生は一樣に認められることから、多くの名前は混乱を招きやすいという理由で、ILC2として総称を呼ぶことが提唱され、現在はそれに倣う傾向にある。また、ILC2と類似した type 2 multipotent progenitor cell (MPP<sup>type2</sup>) と呼ばれる細胞は、応答が少し異なるため、ILC2には分類しないことも多い。

ILC2は生体内では、元来、寄生虫排除に寄与していたと考えられている。すなわち、IL-13を産生することで杯細胞からの粘液を増加させ接着を防御し、また、IL-5を産生することで好酸球の分化、活性化を行い、寄生虫排除に貢献していたと考えられる。実際、マウスに蠕虫を感染させると、ILC2が非常に強く応答する。

ILC2は先述のようにIL-25RおよびIL-33Rを発現し、これらにより活性化される。また、胸腺間質性リンパ球新生因子(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)により活性化することも報告されている。TSLPの受容体は、IL-7R $\alpha$ とTSLPRによって構成され、IL-7と類似した機能を持つことが推測され、興味深い。IL-25はIL-17と構造上は類似しIL-17Eとして分類されてきたサイトカインで、上皮細胞などにより産生される。受容体はIL-17Bの受容体でもあるIL-17RBである。IL-33はIL-1ファミリーに属すサイトカインで、通常は上皮細胞などの細胞内に蓄積され、細胞が破壊されると放出されるため、Alarminとしても知られる。受容体はIL-33R $\alpha$ とIL-1ファミリーの受容体の一部であるIL-1RAcPにより構成され、MyD88やIRAKを介しNF $\kappa$ B経路を活性化することが知られている。

アレルギー性喘息の特徴は好酸球性炎症の惹起と好酸球数の増加が挙げられるが、T細胞、B細胞が成熟できないRAG-2欠損マウスにIL-33を投与することにより、気道過敏性、杯細胞過形成、IL-4、IL-5、IL-13産生を伴った肺への好酸球浸潤を誘導できる<sup>2)</sup>。これは、T細胞非存在下でも気道過敏性を誘導しうることを示し、ILCが関与していることを示唆している。また、ILC2は、糖脂質により誘導される気道過敏性やインフルエンザウ

イルス感染による気道過敏性においても重要であることが明らかとなってきた。IL4<sup>egfp</sup>/IL13<sup>tdTomato</sup> レポーターマウスでは卵白アルブミン誘導気道過敏性においてIL-13産生は、Th2細胞よりむしろ、肺に存在するILC2により担われており、この細胞の重要性を示唆している。また、IL-13がIL-33誘導性気道炎症に重要<sup>3-5)</sup>であるが、IL13欠損マウスに野生型ILC2を移入することにより、糖脂質により惹起される気道過敏性を誘導できたため、ILC2由来のIL-13が重要であることが明らかとなっている<sup>3)</sup>。

近年では、パピインやダニ抗原といった多くのアレルギーがプロテアーゼ活性を有し、このプロテアーゼ活性がアレルギーの誘導に重要であることが明らかとなってきた。この機構として、プロテアーゼが気道上皮細胞を損傷し、これによりIL-33が産生されることが考えられている。また、気道上皮細胞は病原体関連分子パターンに対応するパターン認識受容体を発現しているが、Der p IIやDer p VIIといったダニアレルギーはToll様受容体(TLR)4を活性化し、NF $\kappa$ Bを活性化することが知られている。この活性化はTSLP、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-25、IL-33の産生を誘導することも報告されている。プロテアーゼによるアレルギー応答誘導は、その微小環境で誘導経路が決まってくるようである。

RAG欠損マウスでは、パピインは肺において炎症を誘導し<sup>6)</sup>、また肺への好酸球浸潤、粘液過剰産生が認められる。一方で、IL-2受容体等の $\gamma$ cをコードするIL2rgおよびRag2両欠損マウス、および、Rag1欠損マウスに抗IL-2R $\alpha$ 抗体を投与した場合では上記の減少は認められず、ILC2がパピイン誘導アレルギーのメディエーターであることが示されている。このように、ILC2は、これらのパピインやダニ抗原などによるアレルギー応答に重要であり、T細胞の非存在下では、肺における炎症の主たる役者となっている。パピインやダニ抗原などによるアレルギー応答における好酸球増加や粘液産生には、IL-5やIL-13が高産生される必要があることが報告されているが、先述のようにILCはサイトカインを多量に産生できるため、アレルギー応答を誘導するIL-5/IL-13産生細胞としてILC2である可能性が高い。

一方で、プロテアーゼ活性を有するアレルギーに対する応答において、ILC2を欠損するマウスにおいてはTh2応答が弱くしか誘導されず、Th2細胞が誘導されるには、ILC2が必要であることも報告されている<sup>7)</sup>。この時、ILC2により産生されるIL-13は樹状細胞のリンパ節への遊走を亢進することで、Th2細胞への分化を促してい

ることも明らかとなっている。これらのことより、ILC2 単独では、アレルギー応答の誘導は弱く、T 細胞や他の細胞群と協調してアレルギー応答を誘導している系も、当然ながら存在するようである。ただし、誘導された Th2 細胞の IgE 産生への寄与が何れだけ大きいかなどは、未だ不明な点が多く、今後の報告が待たれる。

## ヒトにおける ILC2

これまで、ゲノム全体と疾患の関連性において、IL-25 受容体の構成鎖をコードする IL17RB 遺伝子多型と喘息が関連し<sup>8)</sup>、また、IL-33 受容体  $\alpha$  鎖をコードする *IL-IRL1* は喘息罹患性のみならず、アトピー性皮膚炎およびアレルギー性鼻炎とも関連がある<sup>9-11)</sup>。これらのサイトカインは ILC2 の活性化因子であり、ILC2 が直接これらの疾患に関与している可能性も高い。

ヒトにおけるアレルギー応答への ILC の関与も少しずつではあるが、報告されてきた。喘息患者の唾液中には IL-13 および IL-5 を産生する CD34<sup>+</sup> の非 T 非 B 細胞が存在し、また、この細胞は TSLPR と IL-33R を発現し、これらのサイトカインに反応して Th2 型サイトカインとケモカインを発現することが報告されている。また、喘息患者の血中可溶性 IL-33R $\alpha$  の濃度が上昇していることが報告されている<sup>12)</sup>。さらに、アレルギー性鼻炎患者の血中および組織での IL-33 と可溶性 IL-33R $\alpha$  量が上昇していることも報告されている<sup>13)</sup>。喘息患者では、上皮細胞および気道平滑筋細胞が IL-33 を高産生している<sup>14,15)</sup>。また、喘息患者では、肺組織での IL-25 および IL-25 受容体発現が上昇している<sup>16,17)</sup>。アトピー性皮膚炎患者では、皮膚に存在する ILC2 が増加し、さらに、ダニ抗原の皮内投与で ILC2 の顕著な集積と Th2 型サイトカイン産生が誘導される<sup>18)</sup>。慢性副鼻腔炎患者の鼻ポリープでは ILC2 の蓄積が認められ、アレルギー応答に関与していることが示唆される<sup>19)</sup>。アトピー性皮膚炎の損傷部でも ILC2 の蓄積が認められ、皮膚におけるアレルギー応答への関与が推察される。なお、皮膚由来の ILC2 は TSLP により活性化されるが、IL-25 や IL-33 によっては活性化の度合いが低いことが知られ、ILC の存在場所、微小環境によって活性化の様式が異なっていることも示唆されている。一方、一部の喘息患者はコルチコステロイド耐性であることが知られているが、マウスをもちいた研究で、TSLP 非存在下でコルチコステロイドにより抑制される ILC2 の機能が、TSLP 存在下では維持されることが報告され、興味深い。

## 結 語

ILC は発見から僅か数年で、さまざまな局所で機能し

ていることが明らかとなってきた。しかしながら、まだ歴史も浅く、不明な点も多い。これまでのところ、ILC2 は IgE 非依存性、Th2 型サイトカイン依存性の肺でのアレルギー応答を中心に解析されてきており、IgE 依存性アレルギー応答において ILC の関与は不明な点が多い。寄生虫排除には T 細胞より産生される IL-4 および IL-13 が必須であることも知られており<sup>20)</sup>、また、一方で、IgE 産生は T 細胞とそれより産生される Th2 型サイトカインが不可欠である。これらのことに鑑みると、IgE 依存性アレルギー応答においては、ILC2 は補助的な役割を果たすに過ぎないことも考えられる。しかしながら、ILC2 が IgE 依存性アレルギー応答を制御している可能性も少なからずある。マスト細胞は IL-33 を産生するため、マスト細胞上で Fc $\epsilon$ R が架橋されることにより IL-33 が産生され、これが、ILC2 を活性化することが考えられる。

ILC2 の活性化には、状況によって異なるようであるが、IL-25、IL-33、TSLP のいずれかが重要である。これからはこれらのサイトカインおよびその受容体をターゲットにした治療が注目されていくと考えられる。

以上のように、ILC2 がアレルギー応答に関与していることは明らかであり、これから更なる知見が蓄積し、それをもとに治療法が開発されることが待たれる。

## 文 献

- 1) Spits H, Artis D, Colonna M, et al : Innate lymphoid cells — a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol* **13** : 145-149, 2013.
- 2) Kondo Y, Yoshimoto T, Yasuda K, et al : Administration of IL-33 induces airway hyperresponsiveness and goblet cell hyperplasia in the lungs in the absence of adaptive immune system. *Int Immunol* **20** : 791-800, 2008.
- 3) Kim HY, Chang YJ, Subramanian S, et al : Innate lymphoid cells responding to IL-33 mediate airway hyperreactivity independently of adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol* **129** : 216-227, 2012.
- 4) Price AE, Liang HE, Sullivan BM, et al : Systemically dispersed innate IL-13-expressing cells in type 2 immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* **107** : 11489-11494, 2010.
- 5) Barlow JL, Bellosi A, Hardman CS, et al : Innate IL-13-producing nuocytes arise during allergic lung inflammation and contribute to airways hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol* **129** : 191-198, 2012.
- 6) Gregory LG, and Lloyd CM : Orchestrating house dust

- mite-associated allergy in the lung. *Trends Immunol* **32** : 402-411, 2011.
- 7) Halim TY, Steer CA, Matha L, et al : Group 2 innate lymphoid cells are critical for the initiation of adaptive T helper 2 cell-mediated allergic lung inflammation. *Immunity* **40** : 425-435, 2014.
  - 8) Jung JS, Park BL, Cheong HS, et al : Association of IL-17RB gene polymorphism with asthma. *Chest* **135** : 1173-1180, 2009.
  - 9) Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, et al : A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med* **363** : 1211-1221, 2010.
  - 10) Torgerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY, et al : Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nat Genet* **43** : 887-892, 2011.
  - 11) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, et al : Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population. *Nat Genet* **43** : 893-896, 2011.
  - 12) Oshikawa K, Kuroiwa K, Tago K, et al : Elevated soluble ST2 protein levels in sera of patients with asthma with an acute exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* **164** : 277-281, 2001.
  - 13) Kamekura R, Kojima T, Takano K, et al : The role of IL-33 and its receptor ST2 in human nasal epithelium with allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* **42** : 218-228, 2012.
  - 14) Prefontaine D, Lajoie-Kadoch S, Foley S, et al : Increased expression of IL-33 in severe asthma : evidence of expression by airway smooth muscle cells. *J Immunol* **183** : 5094-5103, 2009.
  - 15) Prefontaine D, Nadigel J, Chouiali F, et al : Increased IL-33 expression by epithelial cells in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* **125** : 752-754, 2010.
  - 16) Wang YH, Angkasekwinai P, Lu N, et al : IL-25 augments type 2 immune responses by enhancing the expansion and functions of TSLP-DC-activated Th2 memory cells. *J Exp Med* **204** : 1837-1847, 2007.
  - 17) Corrigan CJ, Wang W, Meng Q, et al : Allergen-induced expression of IL-25 and IL-25 receptor in atopic asthmatic airways and late-phase cutaneous responses. *J Allergy Clin Immunol* **128** : 116-124, 2011.
  - 18) Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, et al : A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med* **210** : 2939-2950, 2013.
  - 19) Mjösberg JM, Trifari S, Crellin NK, et al : Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CCR4 and CD161. *Nat Immunol* **12** : 1055-1062, 2011.
  - 20) Voehringer D, Reese TA, Huang X, et al : Type 2 immunity is controlled by IL-4/IL-13 expression in hematopoietic non-eosinophil cells of the innate immune system. *J Exp Med* **203** : 1435-1446, 2006.