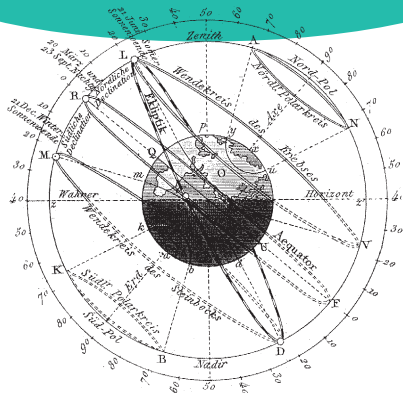


【解説】



自然リンパ球 (ILC: Innate Lymphoid Cell) の役割

澤 新一郎

近年、哺乳類免疫組織に抗原受容体をもたない自然リンパ球が多数存在し、免疫応答における主要サイトカイン産生源として重要な役割を果たすことが明らかになった。自然リンパ球は細胞障害活性をもつNK細胞とサイトカイン産生を主体とする1-3型ヘルパーILCに分類され、それらの分化に必要な転写因子群はT細胞と重複する。リンパ球における抗原受容体の発現は生物進化過程における獲得免疫系の発達という観点から興味深く、今後の研究展開が期待される。

はじめに

侵入した感染微生物に対し、生体は自然免疫と獲得免疫の2つの免疫系を使い分け、感染防御を行う。前者は微生物基本構造のパターン認識を基本とする免疫応答であり、迅速な免疫系の起動が特徴である。後者は遺伝子再編成によるT細胞受容体、抗体を利用した抗原識別を行うため、多彩な抗原に対する特異的な免疫応答が可能であるが、起動に時間を要する。外界と広汎な接触面を有する粘膜は微生物の侵入口であり、生体は微生物の

侵入を未然に防ぐべく、上皮バリアを構築するとともに侵入した微生物に対する迅速な応答を起動する必要がある。近年の研究から、生体、特に粘膜組織において、抗原受容体をもたないリンパ球が数多く存在することが明らかとなり、粘膜バリア機能の維持や感染初期応答などの粘膜免疫におけるキープレイヤーとして注目されている。これらのリンパ球はリンパ球系共通前駆細胞 (Common lymphoid progenitor; CLP) を起源とし、細胞質が乏しいリンパ球様の形態をもつことから自然リンパ球 (Innate lymphoid cell; ILC) と命名された⁽¹⁾。今日ILCと呼ばれる細胞群は、1975年に発見されたウイルス感染細胞や腫瘍細胞に対する障害活性をもつNK (Natural Killer) 細胞⁽²⁾、1997年に発見されリンパ組織形成に重要なLTi (Lymphoid Tissue inducer) 細胞⁽³⁾やその近縁細胞^(4,5)、2001年に報告されたIL-25依存的にTh2免疫応答を誘発する非T非B細胞⁽⁶⁾をはじめ2010年以降発見されたNH (Natural Helper) 細胞⁽⁷⁾やNuocyte⁽⁸⁾などを包含する概念である。現在、ILCは機能的な観点から1型、2型、3型に分類されている。さらに、「NK細胞はILCではあるが、細胞障害活性をもつという点で1-3型のILCとは区別される」との概念が定着してき

Roles of Innate Lymphoid Cells
Shinichiro SAWA, 東京大学医学系研究科

た⁹⁾。一方、ILC同様に迅速な応答を起こすリンパ球としてインバリアント鎖をもつMAITやiNKT細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、natural IgMを産生するB1細胞や脾臓辺縁帯に存在するMarginal Zone (MZ) B細胞が知られ、免疫初期応答における重要性が報告されている。これら非典型的T細胞、B細胞はILCとは別にinnate lymphocyteと呼ばれることもあるが、日本語の自然リンパ球はILCならびにinnate lymphocyte両方の概念を含んでおり、しばしば混乱を招く。本稿では自然リンパ球としてILCのみを紹介し、innate lymphocyteは他稿を参照していただきたい。

ILCの分類

末梢組織においてナイーブCD4⁺T細胞が特定のサイトカイン発現パターンを有するヘルパーT細胞へと分化するにあたり、各々特定の転写因子が必須の役割を果たすことが知られている。たとえばインターフェロン γ (IFN- γ)を産生し、マクロファージ活性化を誘導するヘルパー1型T細胞(Th1細胞)への分化には転写因子T-bet、IL-5やIL-13産生を介した好酸球分化誘導やIgE産生にかかわるヘルパー2型T細胞(Th2細胞)への分化にはGATA3が、好中球誘導や抗菌ペプチドを介した感染防御に必要なIL-17、GM-CSFやIL-22を産生するヘルパーT細胞群であるTh17細胞の分化にはROR γ tが必須の役割を果たすことが知られている¹⁰⁾。これらヘルパーT細胞の分類は、免疫応答に関与する細胞群、分子群を整理分類し、特定の「型」として複雑な生体免疫応答を理解するうえで好都合であった。たとえば、Th2細胞が関与する一連の免疫応答は、IL-5やIL-13を起点とし、気管支喘息やアトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患の病態形成や寄生虫防御を担う「Type 2免疫応答」として理解しやすい。

ILCもサイトカインの発現パターンに基づき機能的な分類を行うことができる⁹⁾。CLPから分化し、転写制御因子Id2およびサイトカイン受容体IL-2受容体 γ 鎖(IL2R γ c)依存的に発生する自然リンパ球は①T-bet依存的に分化し、IFN γ を産生する1型ILC、②GATA3依存的に分化し、IL-5、IL-13を産生する2型ILC(ILC2)、③転写因子ROR γ tを発現しIL-17AまたはIL-22を産生する3型ILC(ILC3)に分類された。これらILC分化に必要な転写因子はいずれもT細胞系列の細胞に発現すること、ILCは未分化段階でGATA3を発現することが報告されており、各ILCサブセット特異的に発現する転写因子はこれまで報告されていない。

ヒトの腸管上皮内にNK受容体NKp44と転写因子T-betを発現するILCが同定された。これらのILCはPerforinやGranzyme Bを産生しないものの、IFN γ を産生する。また、ROR γ tやヒトのILC2において強く発現するCRTH2の発現が認められず、新規ILCサブセット、ILC1と考えられるようになった^{11, 12)}。また、マウスの腸管においても同様の細胞群が確認され、IL-15非依存的に分化することもわかり、Eomesoderminの発現や分化経路の違いからILC1はNK細胞と異なる細胞系列に属する細胞であることがわかった。ILC1が産生するIFN γ はマクロファージの活性化を誘導し、*T. gondii*などの細胞内寄生細菌感染からの防御に重要な役割を果たす¹³⁾。また、クローン病患者において炎症局所における増加が観察され、腸炎の病態形成との関連性が示唆されている^{11, 12)}。一方、T-bet依存的に分化したCCR6陰性ILC3はROR γ t発現を喪失するとともにILC1分画へと分化する経路も提唱されている¹⁴⁾。

哺乳類免疫応答におけるILCの位置づけ

ヘルパーT細胞は免疫応答の方向性を決定づける司令塔的な細胞であるが、ヘルパーT細胞の分化を決定づける初期イベントには不明な点が多い。たとえば、T細胞は抗原に対する応答性の違いのみでTh1型やTh2型細胞に分化しうるのであるだろうか？あるいは、組織局所における環境、たとえば免疫応答初期におけるサイトカイン濃度により、すでにヘルパーT細胞の分化は指向性が定められているのであるだろうか？この問いに対する回答として、ILCはわれわれに大きなヒントを与えてくれる。

抗原に感作されていないはずの個体に強いアレルギー応答が起きる現象はTh2細胞以外にエフェクターサイトカイン産生細胞が存在することを示唆している。気管支喘息のエフェクター細胞である好酸球の分化や粘膜局所への遊走にはサイトカインIL-5やIL-13が重要な役割を果たす。TakeiらはT細胞を欠損するRAG1欠損マウスに気管支喘息誘発物質であるPapainを吸入させたマウスでもIL-5、IL-13が産生され、肺の好酸球増加や粘液産生の増加認め、ILC2を欠損するRORa^{sg/sg}マウスではこれらのアレルギー応答が観察されなかったことから、Papain誘導性の気管支喘息においてはILC2がエフェクター細胞であることを突き止めた¹⁵⁾。また、ILC2より産生されたIL-13が樹状細胞の所属リンパ節への遊走や活性化を促し、ナイーブCD4T細胞のTh2細胞分化を誘導することから、ILC2が気管支喘息慢性期における

「Type 2免疫応答」の引き金となる細胞群であることも証明した⁽¹⁶⁾。これらの研究成果は、迅速な免疫応答を特徴とするILCがヘルパーT細胞の分化方向を決定づけるとともに、速やかな液性免疫の誘導を介し、より大きな免疫応答を起動しうることを示したものである。

ILCの進化的考察

獲得免疫系は脊椎動物以降に出現したと考えられ、胸腺や抗原受容体再編成に必要なRAG遺伝子は軟骨魚類(サメ)にすでに備わっている。それより進化的上流に位置すると考えられる円口類(ヤツメウナギ)にはRAG遺伝子は存在せず、TCRやBCRと構造が全く異なる抗原レセプター、Variable lymphocyte receptor (VLR)が備わっている。抗原受容体をもたないILCが進化のどの過程において出現し、われわれ哺乳類免疫系の一翼を担うに至ったか興味深い。

ILC3の一つ、Lymphoid Tissue inducer細胞(LTi細胞)はリンパ節、パイエル板、腸管孤立リンパ組織の形成に重要な役割を果たす⁽¹⁷⁾。リンパ節は哺乳類特異的な2次リンパ器官であり、パイエル板は哺乳類ならびに鳥類の一部で、その存在が確認されている。T細胞、ILC3ともCLPから分化し、その分化過程においてNotchシグナルが重要な役割を果たすが、Lin⁻ Integrin $\alpha_4\beta_7^+$ IL-7R α^+ ステージ以降もNotchシグナルが入り続けると、T細胞への分化偏倚が認められる⁽¹⁸⁾。T細胞の成熟には胸腺微小環境必須であるが、胸腺が備わらない円口類以下の下等脊椎動物においても腸管リンパ組織(Gut associated lymphoid tissue; GALT)は存在することから、LTi細胞をはじめとするILCは円口類にも存在、つまり、「ILCはT細胞のプロトタイプリンパ球」としての仮説が成り立つ。

上記仮説と対立するように、「ILCとT細胞が個々に進化した」との仮説を立てることもできる。LTi細胞は膜型LT $\alpha_1\beta_2$ を発現し、腸管リンパ組織の構築とともにT細胞非依存的なIgA産生に重要な役割を果たす⁽¹⁹⁾ことが知られている。また、Morthaらは腸管粘膜固有層におけるGM-CSFの主要産生細胞がILC3であることに注目し、GM-CSFで誘導されたマクロファージは制御性T細胞数の維持に重要であり、GM-CSF欠損マウスは経口免疫寛容が破綻することを明らかにした⁽²⁰⁾。さらに、腸管のILC3がMHCクラスII分子を発現し、CD4⁺T細胞の免疫不応答性を誘導するとの報告⁽²¹⁾もある。以上から、「ILCは獲得免疫系が形成後、後付けされるように進化した」可能性もあるのではないだろうか。

おわりに

ILCの発見により、免疫初期応答や獲得免疫系の迅速な誘導といった、免疫学的に重要な課題が徐々に解明されてきた。T細胞とILCとの機能的相同性は免疫系の進化過程におけるリンパ球分化の仕組みを理解するうえで興味深い。ILCエフェクター機能の発揮にかかわる細胞内シグナル伝達経路や、生体内における維持機構など、未解決の課題が数多く残されている。ILCという新たな視点を切り口として、ヒト免疫系の全貌と自己免疫疾患、アレルギー、移植免疫といった今日の医療に残された大きな課題が解決されることを願っている。

文献

- 1) H. Spits & J. P. Di Santo: *Nat. Immunol.*, **12**, 21 (2011).
- 2) R. Kiessling, E. Klein, H. Pross & H. Wigzell: *Eur. J. Immunol.*, **5**, 117 (1975).
- 3) R. E. Mebius, P. Rennert & I. L. Weissman: *Immunity*, **7**, 493 (1997).
- 4) N. Satoh-Takayama, C. A. Vosshenrich, S. Lesjean-Pottier, S. Sawa, M. Lochner, F. Rattis, J. J. Mention, K. Thiam, N. Cerf-Bensussan, O. Mandelboim *et al.*: *Immunity*, **29**, 958 (2008).
- 5) S. Sawa, M. Cherrier, M. Lochner, N. Satoh-Takayama, H. J. Fehling, F. Langa, J. P. Di Santo & G. Eberl: *Science*, **330**, 665 (2010).
- 6) M. M. Fort, J. Cheung, D. Yen, J. Li, S. M. Zurawski, S. Lo, S. Menon, T. Clifford, B. Hunte, R. Lesley *et al.*: *Immunity*, **15**, 985 (2001).
- 7) K. Moro, T. Yamada, M. Tanabe, T. Takeuchi, T. Ikawa, H. Kawamoto, J. Furusawa, M. Ohtani, H. Fujii & S. Koyasu: *Nature*, **463**, 540 (2010).
- 8) D. R. Neill, S. H. Wong, A. Bellosi, R. J. Flynn, M. Daly, T. K. Langford, C. Bucks, C. M. Kane, P. G. Fallon, R. Pannell *et al.*: *Nature*, **464**, 1367 (2010).
- 9) H. Spits, D. Artis, M. Colonna, A. Diefenbach, J. P. Di Santo, G. Eberl, S. Koyasu, R. M. Locksley, A. N. McKenzie, R. E. Mebius *et al.*: *Nat. Rev. Immunol.*, **13**, 145 (2013).
- 10) C. Dong: *Nat. Rev. Immunol.*, **8**, 337 (2008).
- 11) J. H. Bernink, C. P. Peters, M. Munneke, A. A. te Velde, S. L. Meijer, K. Weijer, H. S. Hreggvidsdottir, S. E. Heinsbroek, N. Legrand, C. J. Buskens *et al.*: *Nat. Immunol.*, **14**, 221 (2013).
- 12) A. Fuchs, W. Vermi, J. S. Lee, S. Lonardi, S. Gilfillan, R. D. Newberry, M. Cella & M. Colonna: *Immunity*, **38**, 769 (2013).
- 13) C. S. Klose, M. Flach, L. Möhle, L. Rogell, T. Hoyler, K. Ebert, C. Fabiunke, D. Pfeifer, V. Sexl, D. Fonseca-Pereira *et al.*: *Cell*, **157**, 340 (2014).
- 14) C. Vonarbourg, A. Mortha, V. L. Bui, P. P. Hernandez, E. A. Kiss, T. Hoyler, M. Flach, B. Bengsch, R. Thimme, C. Holscher *et al.*: *Immunity*, **33**, 736 (2010).
- 15) T. Y. Halim, A. MacLaren, M. T. Romanish, M. J. Gold, K. M. McNagny & F. Takei: *Immunity*, **37**, 463 (2012).
- 16) T. Y. Halim, C. A. Steer, L. Mathä, M. J. Gold, I. Marti-

- nez-Gonzalez, K. M. McNagny, A. N. McKenzie & F. Takei: *Immunity*, **40**, 425 (2014).
- 17) G. Eberl, S. Marmon, M. J. Sunshine, P. D. Rennert, Y. Choi & D. R. Littman: *Nat. Immunol.*, **5**, 64 (2004).
 - 18) M. Cherrier, S. Sawa & G. Eberl: *J. Exp. Med.*, **209**, 729 (2012).
 - 19) M. Tsuji, K. Suzuki, H. Kitamura, M. Maruya, K. Kinoshita, I. I. Ivanov, K. Itoh, D. R. Littman & S. Fagarasan: *Immunity*, **29**, 261 (2008).
 - 20) A. Mortha, A. Chudnovskiy, D. Hashimoto, M. Bogunovic, S. P. Spencer, Y. Belkaid & M. Merad: *Science*, **343**, 1249288 (2014).
 - 21) M. R. Hepworth, L. A. Monticelli, T. C. Fung, C. G. Ziegler, S. Grunberg, R. Sinha, A. R. Mantegazza, H. L. Ma, A. Crawford, J. M. Angelosanto *et al.*: *Nature*, **498**, 113 (2013).

プロフィール

澤 新一郎 (Shinichiro SAWA)

<略歴>2000年大阪大学医学部医学科卒業/同年神奈川県立こども医療センター有給研修医/2002年大阪大学大学院医学系研究科入学(平野俊夫教授)/2006年同大学大学院医学系研究科単位取得退学/同年学位(医学博士)取得/同年吹田市立病院小児科非常勤医師/同年パスツール研究所(フランス・パリ)博士研究員/2011年国立成育医療研究センター免疫科フェロー/2012年東京大学大学院医学系研究科免疫学講座助教,現在に至る<研究テーマと抱負>マウスリンパ節形成をモデルとした免疫組織の時空間的形成と制御機構の解明に興味をもっている.自然リンパ球や間葉系ストロマ細胞など,これまで未分類であった細胞に研究の光りをあてるべく,遺伝子工学を駆使した各種レポーターマウスの作成と解析に注力している

Copyright © 2015 公益社団法人日本農芸化学会