

【目的】 6番目のリンパ球として2010年に報告した2型自然リンパ球 (Group 2 innate lymphoid cells : ILC2) は、上皮細胞から産生されるIL-25やIL-33によって多量の2型サイトカイン、IL-5、IL-6、IL-13を産生する。ILC2の発見は2型サイトカインが関与する寄生虫感染機構やアレルギー性疾患発症機構の理解へとつながったが、ILC2同様に2型サイトカインを抗原刺激によって産生するTh2細胞がIL-5、IL-6、IL-13に加えIL-4を産生するのにに対し、ILC2のIL-4産生は遺伝子発現レベルでは検出されるもののタンパクレベルでの検出は疑問視されてきた。そこで本研究では、ILC2がどのような状況でIL-4を産生し、そのIL-4がどのように獲得免疫機構に影響を与えるかについて調べた。

【方法】 本研究では、計画を①ILC2によるIL-4産生機構の解明と②ILC2によるIL-4を介した獲得免疫誘導機構の解明に分けて解析を行った。①ではILC2によるIL-4産生がどのような因子がどの時期に働くかによって起きるかを中心にpapain誘導性喘息モデルマウスを用いて解析した。②ではIL-4によって誘導されることが知られているTh2細胞の分化とB細胞によるIgE産生に焦点を当て解析した。

【結果】 本研究からILC2はIL-33によって活性化することで転写因子であるIRF4を発現し、その後IL-2刺激が入ることでLTD4受容体であるcysLT₁を発現することが明らかになった。LTD4刺激を受けることでカルシウムシグナルがILC2内で伝達され、その結果IL-4産生が起こる。ILC2によって産生されたIL-4はTh2細胞を誘導し、ナイーブなB細胞をIgE産生B細胞へとクラススイッチさせることが明らかになった。この抗原非依存的なIgEは肥満細胞や好塩基球などのFcε受容体に結合し、生存維持に働くことが明らかになった。

ILC2のIL-4産生機構と獲得免疫誘導機構

