

【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

