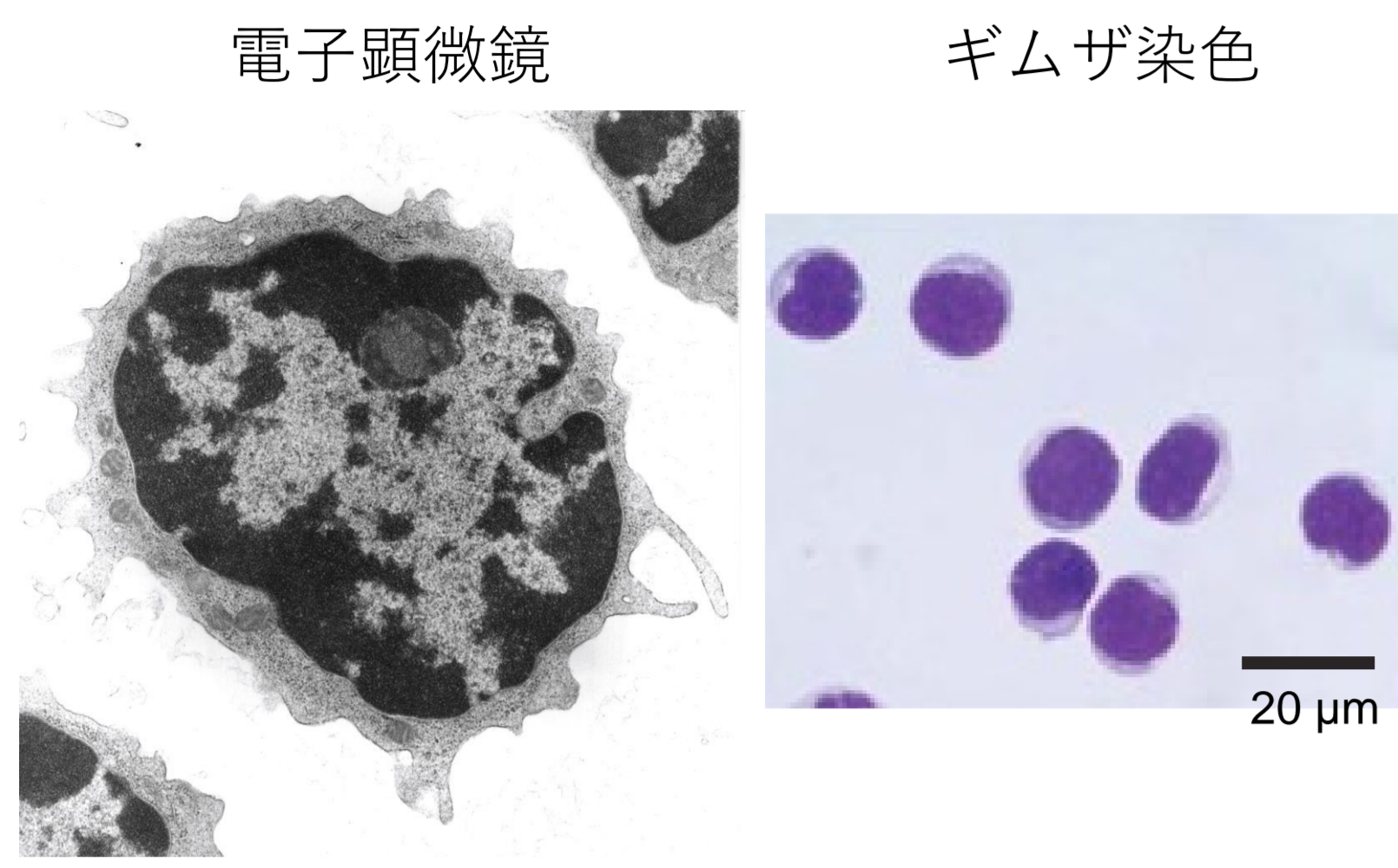


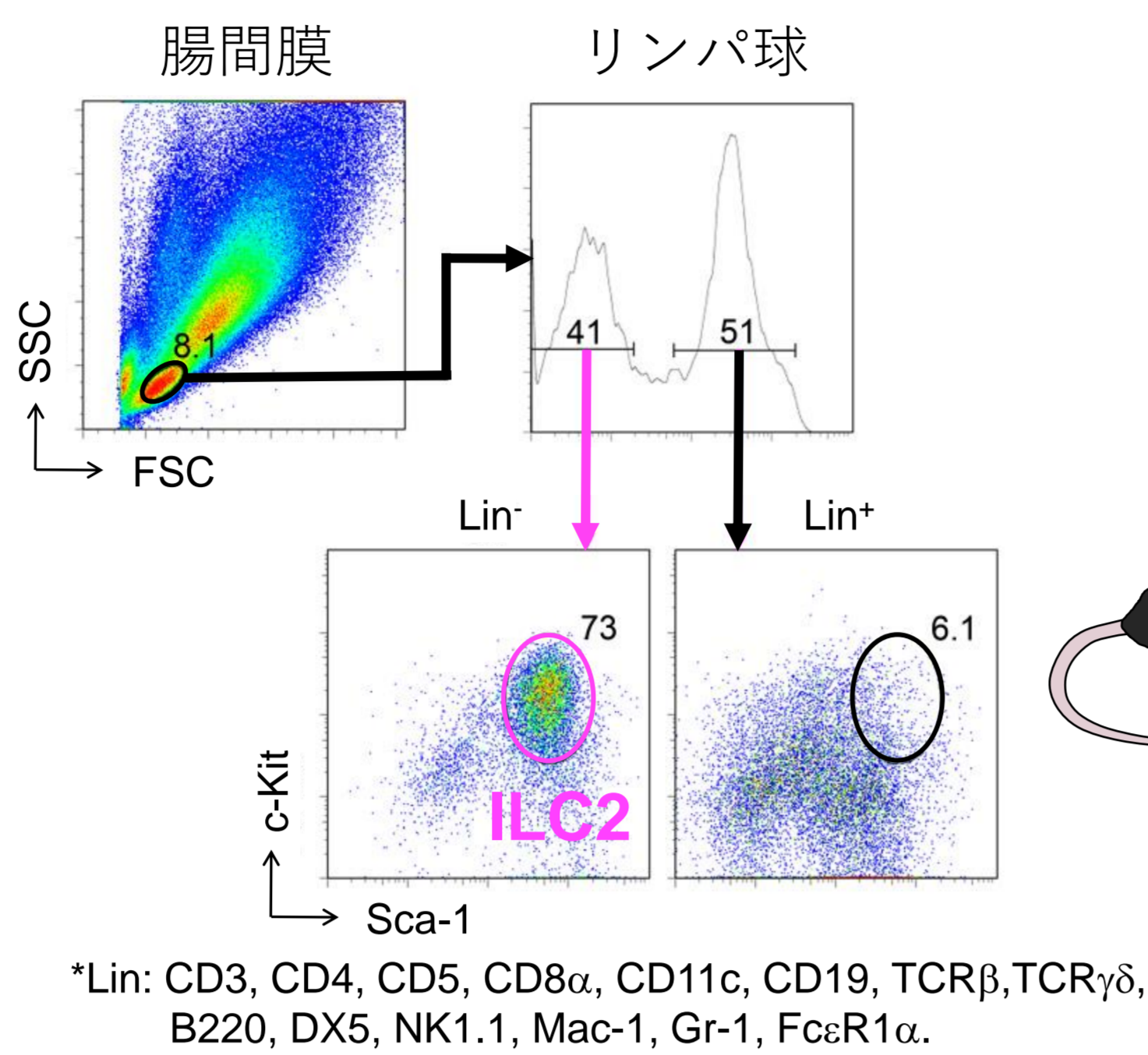
2型自然リンパ球におけるアレルギー発症機構の解明

2型自然リンパ球 (Group 2 innate lymphoid cells : ILC2)

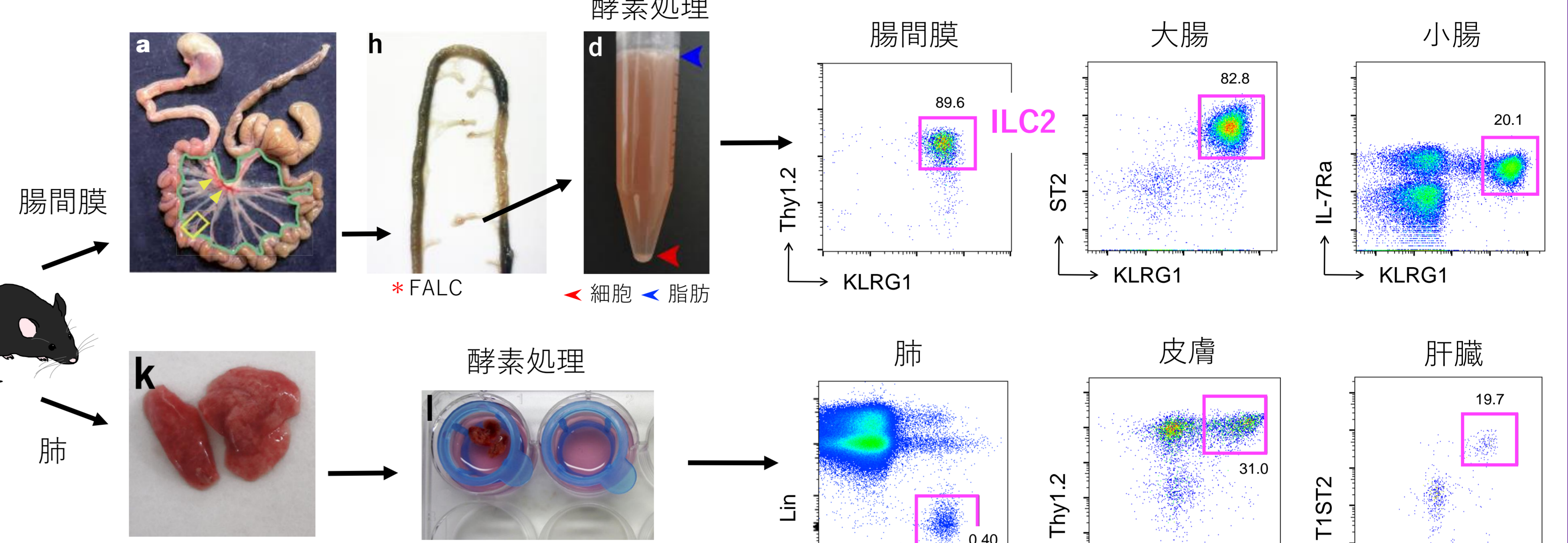
A. 新しいリンパ球: 2型自然リンパ球(ILC2)



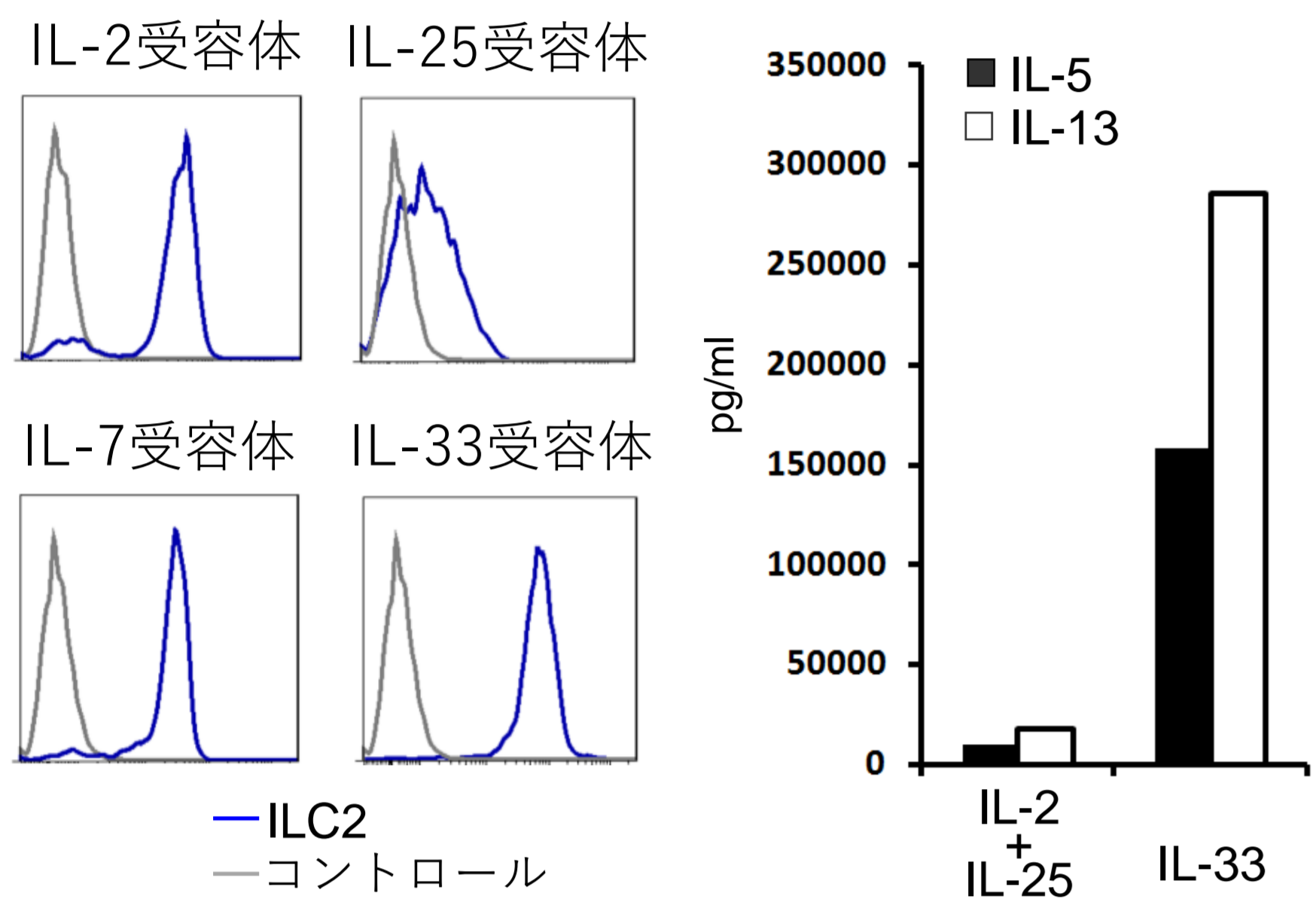
B. ILC2は脂肪組織で発見された



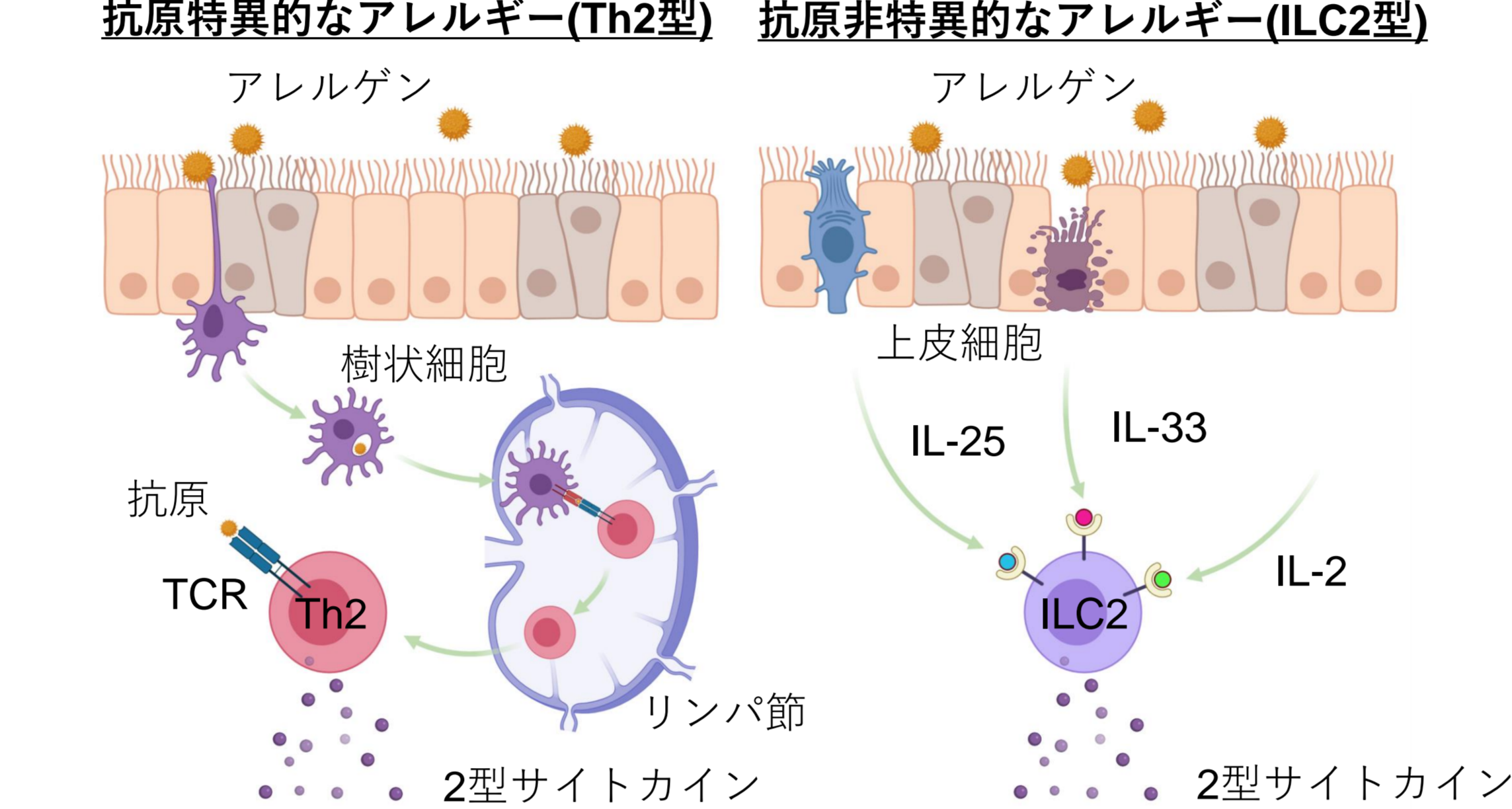
C. ILC2は全身の様々な末梢組織に存在する



D. ILC2が発現するサイトカイン受容体およびサイトカイン産生



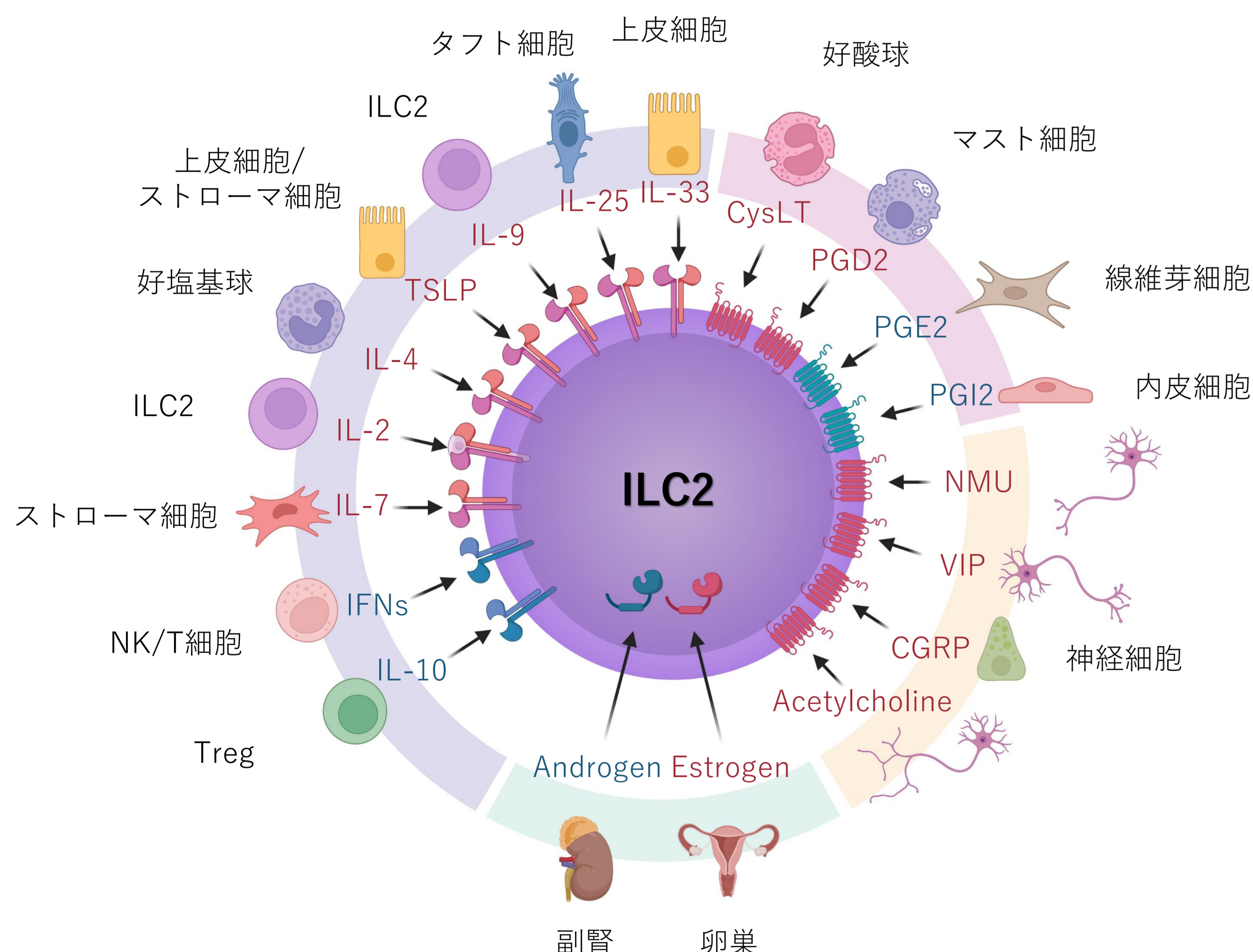
E. ILC2はアレルギー病態の形成に重要な役割を果たす



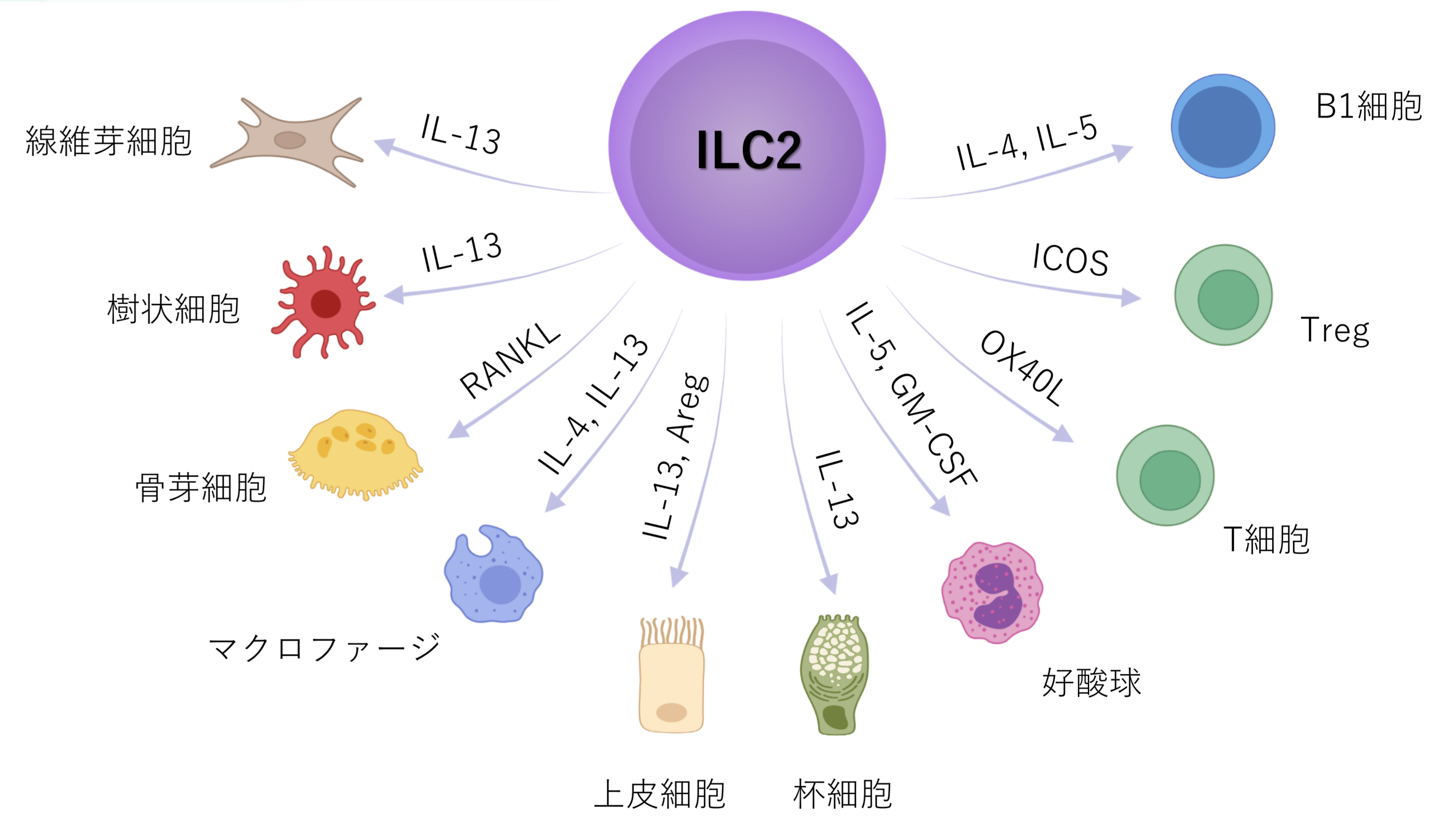
2型自然リンパ球(Group 2 innate lymphoid cells: ILC2)は我々の研究室で発見した新しい免疫細胞であり、これまで報告されていた T 細胞、B 細胞、NK 細胞、NKT 細胞とは異なる自然免疫系で働くリンパ球である(A)。発見当初 ILC2 は脂肪組織に見出されたリンパ球集積「Fat-associated lymphoid cluster「FALC」」に局限する細胞であると考えられていたが(B)、現在では肺、皮膚、血液、消化器、目、鼻など様々な組織に存在することが明らかになり、共通して Lin⁻IL-7Rα⁺GATA3⁺ の表現型を示す一方で、各組織特徴的な機能や役割を持つことが報告されている(C)。ILC2 はIL-2受容体、IL-7受容体、IL-25受容体、IL-33受容体といった様々なサイトカインに対する受容体を発現する(D)。中でもIL-25やIL-33は強力なILC2活性化因子であり、ILC2はIL-25やIL-33に反応し多量の2型サイトカイン(IL-5, IL-13)を産生する事で、寄生虫排除やアレルギー増悪に重要な役割を果たすことが明らかになっている(D)。これまでアレルギー性疾患は抗原特異的に働くTh2細胞に焦点を当てて研究がなされてきたが、ILC2の発見により、抗原非特異的な2型免疫反応がアレルギー病態の形成に重要な役割を果たすことが明らかになった(E)。近年、世界中でILC2研究が盛んに行われ、ILC2の機能制御を理解することこそが、アレルギー発症メカニズムの解明、根本的な予防法・治療法の確立に重要であると考えられている。

Moro K. et al. Nature 2010 463: 540.

ILC2は多様な因子により機能が制御されている

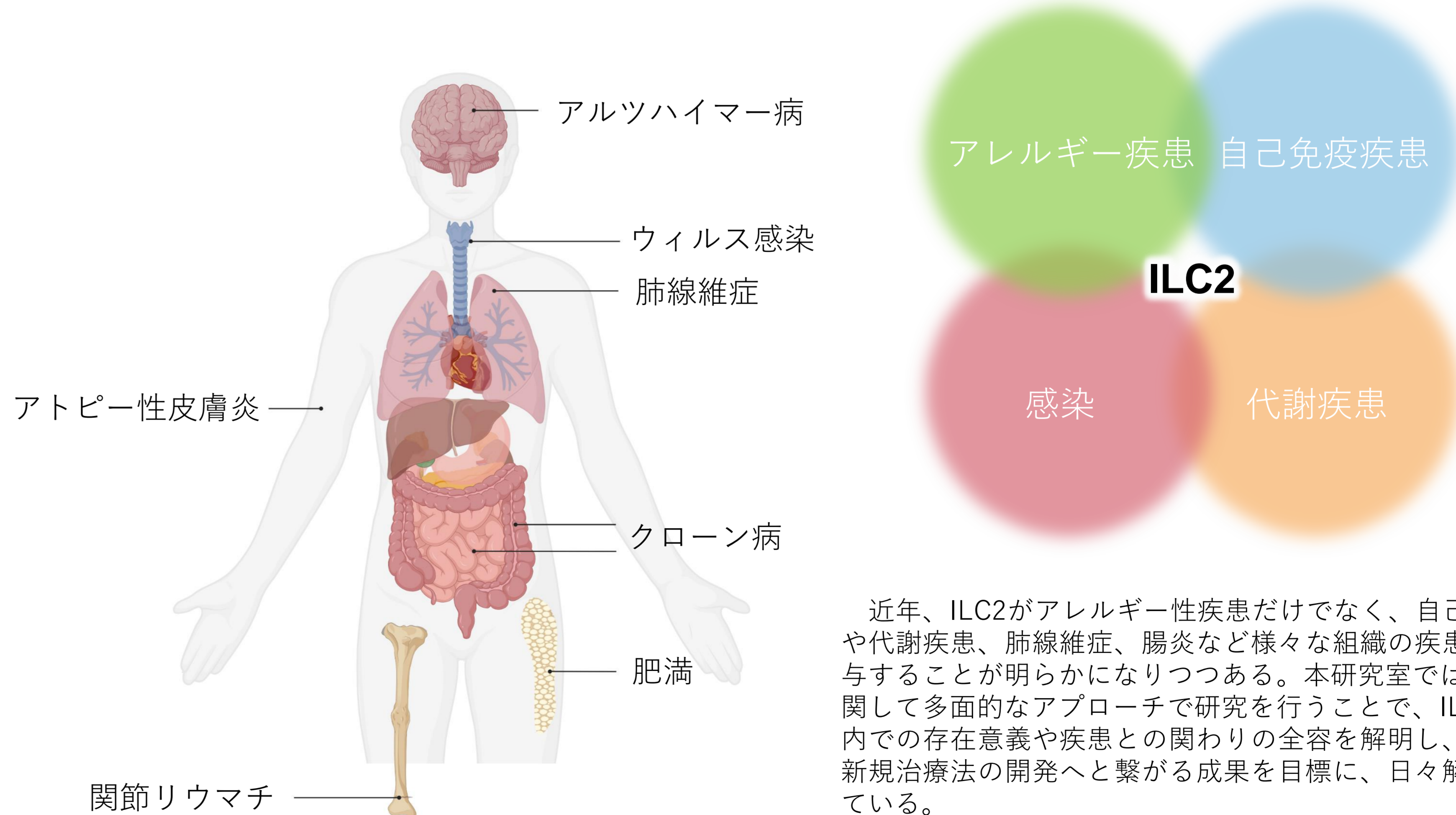


ILC2を介した免疫制御機構



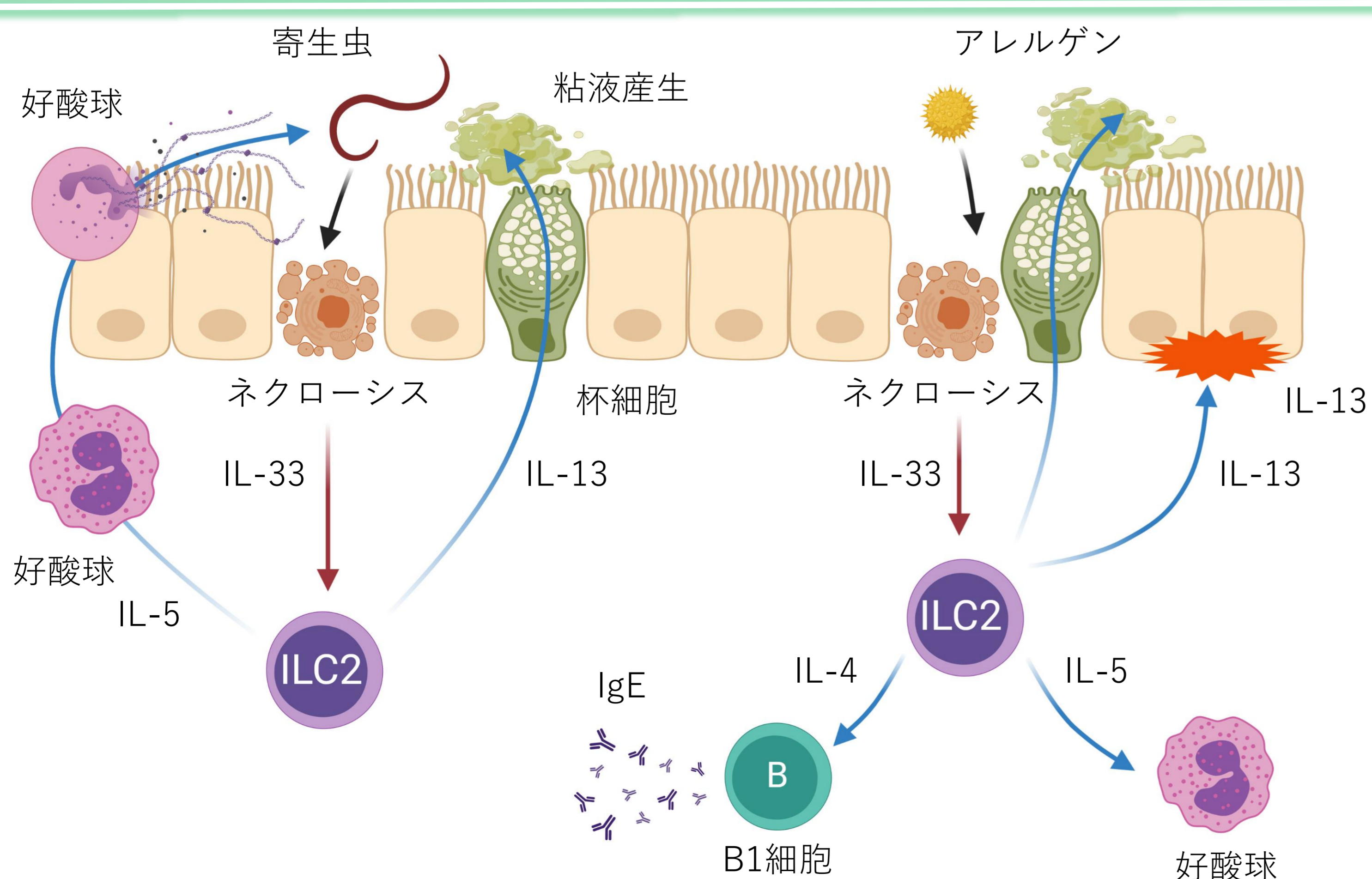
ILC2は2型サイトカインだけでなく、多様なサイトカインやリガンドを産生・発現し、他の免疫細胞や組織の細胞の機能を制御することで、炎症反応や組織の恒常性維持に重要な役割を果たす。現在も、明らかになっていない因子の存在も示唆されており、今後の研究により、ILC2の新たな産生因子の同定、機能の解明が期待される。

様々な疾患に関与するILC2



近年、ILC2がアレルギー性疾患だけでなく、自己免疫疾患や代謝疾患、肺線維症、腸炎など様々な組織の疾患に深く関与することが明らかになりつつある。本研究室では、ILC2に関して多面的なアプローチで研究を行うことで、ILC2の生体内での存在意義や疾患との関わりを解明し、最終的に新規治療法の開発へと繋がる成果を目標に、日々解析を進めている。

ILC2は寄生虫排除、アレルギーに重要な役割を果たす



上皮細胞が損傷を受けると細胞死(ネクローシス)によりIL-33が放出される。IL-33はILC2を活性化し、IL-5、IL-13の産生を誘導する。ILC2より産生されたIL-5は好酸球の浸潤を引き起こし、IL-13は上皮細胞の粘液産生を促進することで、寄生虫の排除に重要な役割を果たす。一方で、寄生虫感染防御に働くこれらの2型サイトカインがアレルギー発症の起点となることが明らかになってきている。さらに、活性化されたILC2が分泌するIL-4はB1細胞からのIgE産生を促し、アレルギーの慢性化を引き起こすことも明らかになってきている。

学べる実験技術

- ・疾患モデルマウスの解析 (喘息、肺線維症、アトピー性皮膚炎、金属アレルギー、ウイルス感染、腸炎、慢性副鼻腔炎、子宮内膜症など)
- ・ヒト疾患検体を用いた解析
- ・組織解析 (腸間膜、肺、皮膚、腸、リンパ組織、鼻ポリープなど)
- ・免疫学的解析 (フローサイトメーター、免疫組織化学染色、ELISAなど)
- ・細胞培養
- ・ILC2を標的とした創薬
- ・遺伝子工学実験 (PCR、RNAシーケンズなど)



当研究室では大阪大学大学院医学系研究科 生体防御学研究室 理化学研究所 自然免疫システム研究チームのメンバーと一緒に研究しています!