

神経系による2型自然リンパ球と2型炎症応答の制御

森山 彩野[†]

1. はじめに

病原体の一つである寄生虫が感染すると、免疫細胞の働きによってホストの体内では2型炎症応答が誘導される。この炎症応答は寄生虫の排除において重要である一方で、花粉・食品などのアレルゲンや毒素による刺激に対しても誘導されて喘息や食物アレルギー、皮膚炎といったアレルギー性疾患を引き起こすことが知られており、生体内で適切に制御される必要がある。2型自然リンパ球 (group 2 innate lymphoid cell: ILC2) はインターロイキン (IL)-5, 13などの2型サイトカインを産生して2型炎症応答の制御に関わる自然免疫細胞であり、2型炎症応答の制御機構をさらに明らかにするためにILC2の制御機構の研究が進められている。免疫細胞は免疫系のさまざまな細胞との相互作用や生理活性物質により体内で厳密に制御されているが、免疫系以外のシステム、たとえば神経系からも制御を受けていることがわかりつつある。本稿では神経系によるILC2と2型炎症応答の制御について解説する。

2. 2型炎症応答とILC2

2型炎症応答は寄生虫の感染や、アレルゲン、毒素、アジュバントなどの刺激により生体内で引き起こされる炎症応答である^{1,2)}。刺激物質の侵入に応じて免疫細胞からIL-

4, 5, 13などの2型サイトカインや免疫グロブリンE (IgE) が産生され、好酸球をはじめとしたエフェクター細胞の働きと粘膜分泌や平滑筋収縮によって、原因となった刺激物質が体内から排除される。2型炎症応答は寄生虫の感染に対しては生体防御機構として働くが、アレルゲンなどに対して起こるとアレルギー症状をもたらす生体に有害な反応となる。したがって、2型炎症応答がどのように制御されるかを知ることが、生体にとって有益な反応と有害な反応のバランスを調節するために重要である。

2型サイトカインの産生は2型炎症応答の主体であり、獲得免疫細胞の一つである2型ヘルパーT細胞から多く分泌されることが知られている。2型ヘルパーT細胞に加え、自然免疫細胞の一つであるILC2も2型サイトカインを多く産生し2型炎症応答に関わることが、複数のグループから2010年に報告された³⁻⁵⁾。マウスを用いた実験では、腸管寄生線虫である *Nippostrongylus brasiliensis* (*N. brasiliensis*) の感染や、アラーミン (障害を受けた細胞から炎症初期に放出されるサイトカイン) の投与により引き起こされた急性の2型炎症応答の初期においてILC2が2型サイトカインの主要産生細胞であることがわかっている。

3. ILC2の機能制御

ILC2は自然免疫細胞であるが、獲得免疫細胞であるT細胞やB細胞と同じくリンパ系共通造血前駆細胞から分化する。現在のところヒトとマウスで研究が進んでいるが、より下等な脊椎動物にも存在するようである⁶⁾。ILC2は肺組織や腸管粘膜固有層、脂肪組織、リンパ組織や皮膚などさまざまな組織に存在している。異なる組織に存在するILC2は主要な転写因子や2型サイトカインの発現は共通しているものの、ケモカイン受容体の発現パターンなど異なる遺伝子発現プロファイルを持つ⁷⁾。多くのILC2はそれぞれの組織にとどまって存在しているが、炎症時には組織間を移動するような移動性の高いILC2もみられる⁸⁾。ILC2はT細胞やB細胞の活性化において最も重要な抗原特異的受容体や、樹状細胞などの活性化において重要な役割を持つToll様受容体に代表されるパターン認識受容体を持たず、炎症性サイトカインをはじめとしたさまざまな生理活性物質を感知することで活性化が制御される。たとえば細胞障害時に放出されるアラーミンであるIL-33はILC2

Jill Roberts Institute for Research in Inflammatory Bowel Disease, Joan and Sanford I. Weill Department of Medicine, Department of Microbiology and Immunology, Weill Cornell Medicine, Cornell University (アメリカ合衆国ニューヨーク州ニューヨーク市413 East 69th Street)

Neuronal regulation of group 2 innate lymphoid cells and type 2 inflammation

Saya Moriyama[†] (Jill Roberts Institute for Research in Inflammatory Bowel Disease, Joan and Sanford I. Weill Department of Medicine, Department of Microbiology and Immunology, Weill Cornell Medicine, Cornell University, 413 East 69th Street, New York, NY 10021, USA)

[†] 現所属: 国立感染症研究所免疫部, 〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1 [Current address: Department of Immunology, National Institute of Infectious Diseases, Toyama 1-23-1, Shinjuku, Tokyo, 162-8640, Japan]

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2019.910711

© 2019 公益社団法人日本生化学会

の反応を促進し、インターフェロンは抑制する。サイトカイン産生機能を獲得するまでに時間のかかる2型ヘルパーT細胞と異なり、ILC2は刺激物質の侵入に応じてすばやく反応して活性化するため、特に2型炎症応答の初期に大きな役割を持つと考えられている。

4. 神経系によるILC2や2型炎症応答の制御

さまざまな免疫細胞が免疫系だけでなく神経系によっても制御されているが、ILC2も同様に神経伝達物質や神経ペプチドに対する受容体を発現し、これらを介して制御を受けることが明らかになりつつある。これまでに促進性の制御として、ニューロメジンU受容体NMUR1や血管作動性腸管ペプチド受容体VPAC2、カルシトニン遺伝子関連ペプチド受容体CARCRLを介した2型サイトカインの産生や細胞増殖の制御が報告されている⁹⁾(表1)。

抑制性の制御としては $\alpha 7$ ニコチン受容体($\alpha 7nAChR$)の働きが報告されていたが¹⁰⁾、これに加えて著者らはカテコールアミン受容体である $\beta 2$ アドレナリン受容体もILC2の働きと2型炎症応答を抑制的に制御することを報告した¹¹⁾。以下でその詳細を解説する。

5. $\beta 2$ アドレナリン受容体($\beta 2AR$)によるILC2の制御

1) ヒトやマウスのILC2は $\beta 2AR$ を発現している

我々はILC2を制御する因子の候補として、網羅的遺伝子発現解析と組織由来のILCを使った定量PCR法解析の結果から、 $\beta 2$ アドレナリン受容体($\beta 2AR$)に注目した。カテコールアミンの受容体は2種類の α アドレナリン受容体と3種類の β アドレナリン受容体が存在しているが、ILC2は特に $\beta 2AR$ を発現していた。マウスの腸管や肺、リンパ組織由来のILC2で高い $\beta 2AR$ 発現がみられ、ヒト肺検体や末梢血に含まれるILC2でも $\beta 2AR$ 発現がみられた。

組織内でのILC2の局在を確認するためにマウスの腸管とリンパ節を蛍光免疫組織化学染色したところ、ILC2は腸管を構成する上皮、粘膜固有層と筋層の中でも、特に粘膜固有層に観察された。カテコールアミンを作るアドレナリン作動性神経細胞も粘膜固有層と筋層にみられ、ILC2

のごく近傍に存在していた。また、リンパ節においてILC2はB細胞領域である濾胞の近傍やT細胞領域の近傍、髄質部分にみられた。これらの場所はアドレナリン作動性の交感神経細胞により神経支配されていることが報告されている^{12,13)}。

2) $\beta 2AR$ は2型炎症応答を抑制的に制御する

続いて、2型炎症応答における $\beta 2AR$ の生体内での働きを明らかにするために $\beta 2AR$ 欠損マウスを用いて解析を行った。腸管と肺で強い2型炎症応答を引き起こす腸管寄生線虫*N. brasiliensis*をマウスに感染させて免疫応答を解析したところ、 $\beta 2AR$ 欠損マウスではILC2反応の亢進がみられ、好酸球の集積や粘膜分泌細胞の反応など2型炎症応答が亢進されて寄生虫の排除が促進されていた。一方、 $\beta 2AR$ 作動薬を投与したC57BL/6マウスに*N. brasiliensis*を感染させたところ、作動薬投与マウスではILC2反応と2型炎症応答が抑制され、寄生虫の排除が抑制されていた。また、*N. brasiliensis*感染やIL-33やカビ抽出物の経鼻投与により誘導された肺での2型炎症応答においても、 $\beta 2AR$ 欠損マウスではILC2反応の亢進がみられ、 $\beta 2AR$ 作動薬投与マウスでは抑制されていた。これらの結果から、 $\beta 2AR$ 刺激によってILC2の反応や2型免疫応答が抑制されると考えられた。

3) ILC2に発現した $\beta 2AR$ は2型炎症応答を抑制的に制御する

これらの $\beta 2AR$ による変化がILC2のもつ $\beta 2AR$ によるものであるかを明らかにするため、IL-7受容体発現下で $\beta 2AR$ が欠損するマウス(*Il7r^{Cre}Adrb2^{fllox/fllox}*)に*N. brasiliensis*を感染させた。ILC2は定常状態からIL-7受容体を発現しており、*Il7r^{Cre}Adrb2^{fllox/fllox}*のILC2は $\beta 2AR$ を持たない。T細胞の影響を避けるために抗体によりT細胞を枯渇させた状態で寄生虫感染後の応答を解析したところ、*Il7r^{Cre}Adrb2^{fllox/fllox}*マウスでは*Il7r^{Cre}*マウスに比べてILC2の増加および寄生虫体数の減少がみられた。また、T細胞やB細胞に加えILCも欠損する*Il2rg Rag2*欠損マウスに野生型あるいは $\beta 2AR$ 欠損型マウス由来のILC2前駆細胞を移植し、ILC2へ分化するのを待ってから*N. brasiliensis*を感染させたところ

表1 神経伝達物質や神経ペプチドによるILC2の制御

神経伝達物質, 神経ペプチド	受容体	ILC2の制御
ニューロメジンU	NMUR1	細胞分裂および2型サイトカイン産生促進
血管作動性腸管ペプチド(VIP)	VPAC2	2型サイトカイン産生促進
カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)	CARCRL	2型サイトカイン産生促進
不明	$\alpha 7$ ニ	2型サイトカイン産生抑制
カテコールアミン	$\beta 2$ アドレナリン受容体	細胞分裂および2型サイトカイン産生抑制

ろ、 β 2AR欠損型 ILC2を持つマウスでは野生型の ILC2を持つマウスに比べて ILC2と好酸球の増加がみられた。これらのことから、ILC2に発現する β 2ARが ILC2反応を抑制し、2型免疫応答を抑制すると考えられた。

4) ILC2に発現した β 2ARは炎症時の細胞増殖を抑制する

β 2AR作動薬投与マウスから単離された ILC2を用いて RNA シークエンス法による網羅的な遺伝子発現解析を行ったところ、細胞増殖の制御を示唆するデータが得られた。2型炎症応答を起こした β 2AR欠損マウスや β 2AR作動薬投与マウスの ILC2を解析すると、 β 2AR欠損マウスでは細胞増殖マーカーである Ki67を発現する細胞が増え、 β 2AR作動薬投与マウスでは減少していた。また、C57BL/6マウスから単離した ILC2を *in vitro* で培養したところ、 β 2AR作動薬存在下では細胞増殖が抑制された。さらに、野生型マウスと β 2AR欠損マウスの骨髓細胞を用いてミックス骨髓キメラマウスを作製し解析したところ、定常状態では野生型と β 2AR欠損型の ILC2が同程度検出されるが、寄生虫感染後は β 2AR欠損 ILC2の方が多くみられた。したがって、ILC2に発現する β 2ARは2型炎症応答時に ILC2の細胞増殖を抑制すると考えられた。

6. まとめと今後の展望

以上のことから、ILC2に発現する β 2ARは2型炎症応答発生時に ILC2の増殖を抑え、2型炎症応答を抑制的に抑制すると考えられる(図1)。これにより2型炎症応答初期の過剰な免疫応答が調節されていることが予想される。 β 2ARのリガンドであるカテコールアミンはアドレナリン作動性の交感神経から放出され、ストレスの検知を中枢神経系から末端に伝達している。またその血中濃度は日内

変動することが知られており、この日内変動やストレスに応じて放出されたカテコールアミンが β 2ARを介して ILC2や2型炎症応答を制御しているのであろう。

肺での2型炎症応答や ILC2の反応にも β 2ARによる抑制的な制御がみられている。 β 2ARは2型炎症応答である喘息の治療薬のターゲットの一つであり、ILC2の制御は β 2刺激薬のこれまで知られていなかった作用機序の一つである可能性がある。

また、今回は急性の2型炎症応答と ILC2の反応に注目したが、慢性の2型炎症応答における ILC2も同様の制御を受けるかどうか今後の重要な研究課題である。これを明らかにするためには新たな ILC2研究のためのツールの開発が必要である。ILC2の主な機能である2型サイトカインの産生は2型ヘルパー T細胞からも行われている。急性炎症の初期は ILC2がメインの産生細胞であるが、その後は分化・増殖した2型ヘルパー T細胞からの産生も大きな役割を占めると考えられる。慢性炎症における ILC2の制御機構を明らかにするためには ILC2特異的な遺伝子操作マウスを使用することなどが必要であるが、ILC2と2型ヘルパー T細胞は転写因子や表面分子マーカーを共通して持っており、ILC2のみに特異的な Cre マウスは現在までに報告されていない。したがって通常の Cre/Flox マウスのみを使った操作では ILC2特異的な遺伝子操作をすることは困難となっている。さまざまな組織における ILC2や他の免疫細胞の遺伝子発現解析結果を用いるなどして、ILC2のみに特異的に遺伝子操作をできる仕組みを作ることが今後の ILC2研究の発展に向けて重要な課題の一つである。

謝辞

本稿で紹介した β 2ARによる ILC2と2型炎症応答の研究は米国コーネル大学 David Artis 研究室で行われました。研究室メンバーおよび共同研究者と、研究留学をサポートしてくださった日本学術振興会と内藤記念科学振興財団に深く感謝します。

文 献

- 1) Artis, D. & Spits, H. (2015) The biology of innate lymphoid cells. *Nature*, **517**, 293–301.
- 2) Pulendran, B. & Artis, D. (2012) New paradigms in type 2 immunity. *Science*, **337**, 431–435.
- 3) Moro, K., Yamada, T., Tanabe, M., Takeuchi, T., Ikawa, T., Kawamoto, H., Furusawa, J., Ohtani, M., Fujii, H., & Koyasu, S. (2010) Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)/Sca-1(+) lymphoid cells. *Nature*, **463**, 540–544.
- 4) Neill, D.R., Wong, S.H., Bellosi, A., Flynn, R.J., Daly, M., Langford, T.K., Bucks, C., Kane, C.M., Fallon, P.G., Pannell, R., et al. (2010) Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature*, **464**, 1367–1370.

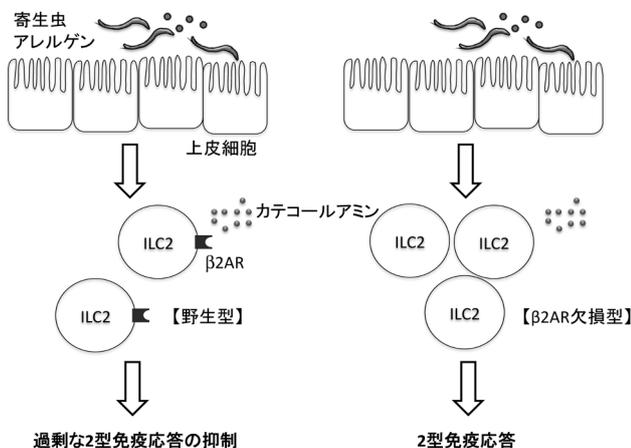


図1 β 2ARによる過剰な ILC2反応と2型免疫応答抑制の模式図

- 5) Price, A.E., Liang, H.E., Sullivan, B.M., Reinhardt, R.L., Eisley, C.J., Erle, D.J., & Locksley, R.M. (2010) Systemically dispersed innate IL-13-expressing cells in type 2 immunity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 11489–11494.
- 6) Vivier, E., van de Pavert, S.A., Cooper, M.D., & Belz, G.T. (2016) The evolution of innate lymphoid cells. *Nat. Immunol.*, **17**, 790–794.
- 7) Ricardo-Gonzalez, R.R., Van Dyken, S.J., Schneider, C., Lee, J., Nussbaum, J.C., Liang, H.E., Vaka, D., Eckalbar, W.L., Molofsky, A.B., Erle, D.J., et al. (2018) Tissue signals imprint ILC2 identity with anticipatory function. *Nat. Immunol.*, **19**, 1093–1099.
- 8) Huang, Y., Mao, K., Chen, X., Sun, M.A., Kawabe, T., Li, W., Usher, N., Zhu, J., Urban, J.F. Jr., Paul, W.E., et al. (2018) S1P-dependent interorgan trafficking of group 2 innate lymphoid cells supports host defense. *Science*, **359**, 114–119.
- 9) Klose, C.S. & Artis, D. (2019) Neuronal regulation of innate lymphoid cells. *Curr. Opin. Immunol.*, **56**, 94–99.
- 10) Galle-Treger, L., Suzuki, Y., Patel, N., Sankaranarayanan, I., Aron, J.L., Maazi, H., Chen, L., & Akbari, O. (2016) Nicotinic acetylcholine receptor agonist attenuates ILC2-dependent airway hyperreactivity. *Nat. Commun.*, **7**, 13202.
- 11) Moriyama, S., Brestoff, J.R., Flamar, A.L., Moeller, J.B., Klose, C.S.N., Rankin, L.C., Yudanin, N.A., Monticelli, L.A., Putzel, G.G., Rodewald, H.R., et al. (2018) beta2-adrenergic receptor-mediated negative regulation of group 2 innate lymphoid cell responses. *Science*, **359**, 1056–1061.
- 12) Felten, D.L., Felten, S.Y., Carlson, S.L., Olschowka, J.A., & Livnat, S. (1985) Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue. *J. Immunol.*, **135**(Suppl), 755s–765s.
- 13) Livnat, S., Felten, S.Y., Carlson, S.L., Bellinger, D.L., & Felten, D.L. (1985) Involvement of peripheral and central catecholamine systems in neural-immune interactions. *J. Neuroimmunol.*, **10**, 5–30.

著者寸描

●森山 彩野 (もりやま さや)

国立感染症研究所免疫部主任研究官。理学博士。

■略歴 2007年東京大学薬学部卒業。09年同大学院薬学系研究科修士課程修了。12年大阪大学大学院生命機能研究科博士課程終了。理化学研究所基礎科学特別研究員，日本学術振興会海外特別研究員・博士研究員（米国コーネル大学David Artis研究室）を経て19年より現職。

■研究テーマと抱負 感染免疫応答に興味をもって研究を行っています。

■趣味 読書，夏フェス参加。