

【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学 I)



研究課題名 新たに発見した“ナチュラルヘルパー細胞”の機能 解明

慶應義塾大学・医学部・教授 こやす しげお
小安 重夫

研究分野：免疫学

キーワード：サイトカイン、リンパ球、自然免疫、アレルギー・免疫関連疾患

【研究の背景・目的】

我々は、腹腔内の脂肪組織、特に腸間膜にリンパ節とは異なるリンパ球の集積を見だし、fat-associated lymphoid cluster (FALC)と名付け、FALCに存在し、c-Kit、IL-2受容体、IL-7受容体、IL-33受容体などを発現する、これまでに報告のない新しいリンパ球を発見し、「ナチュラルヘルパー(NH)細胞」と名付けた。NH細胞はSCFやIL-7によって生存が維持され、IL-2によって増殖し、IL-33刺激によってIL-5やIL-13などのTh2サイトカインを高発現することから、自然免疫系で寄生虫感染防御やアレルギーの病態に関わることが予想される。本研究では、NH細胞の分化経路、感染やアレルギーにおける機能を明らかにすることを旨とする。

【研究の方法】

NH細胞の分化経路に関しては、IL-7やIL-7受容体、c-Kitやc-KitのリガンドであるSCFの変異マウス、IL-7受容体やc-Kitの中和抗体、c-Kitの阻害剤、などを駆使してIL-7受容体経路とc-Kit経路の機能を明らかにする。また、骨髄におけるNH細胞の前駆細胞の同定やその移動経路、脂肪組織由来のサイトカインの機能などに注目し、なぜ脂肪組織にNH細胞が集積するかなどを明らかにする。NH細胞の機能に関しては、獲得免疫系とNH細胞の相互作用に注目する。様々なサイトカインがNH細胞に働きかけてTh2サイトカインを誘導するが、なかでもIL-33は強力にTh2サイトカインを誘導する。同様にIL-2とIL-25は相乗的に作用してIL-33と同程度の強力なサイトカイン誘導能を示す。IL-2やIL-2受容体の欠損マウス(これらのマウスはTregの欠損により炎症を誘起することから、それを避けるためにRag2との2重欠損マウスとして用いる)、IL-33受容体欠損マウス、などを用い、これらのマウス由来のNH細胞の機能を検討することでそれぞれのサイトカインを介したNH細胞の機能を明らかにする。獲得免疫系のT細胞やB細胞のみならず、自然免疫系のNK細胞も持たない $\gamma_c^{-/-}$ Rag2 $^{-/-}$ マウスはNH細胞も欠損する。そこでこのマウスをレシピエントとし、T細胞やNH細胞を含む様々な細胞を移植したのちに寄生虫感染やアレルギー反応を誘

導することでNH細胞と他の細胞系譜との機能的関係を明らかにする。

【期待される成果と意義】

これまでの研究から、寄生虫感染初期の自然免疫反応の時期に速やかにTh2サイトカインが産生されることは知られていたが、それがどのような細胞によるかは不明であった。我々の研究は、このTh2サイトカイン産生細胞がNH細胞であることを強く示唆する。本研究を遂行することで、寄生虫感染防御機構における自然免疫系と獲得免疫系の役割分担が明らかになると期待される。また、Th2サイトカインはアレルギー反応においても重要であり、IL-13による杯細胞の過形成を介したムチン産生は喘息においても見られ、またIL-5による好酸球の増多は多くのアレルギー反応において観察される。本研究からは、アレルギー疾患における自然免疫系の機能に関しても新たな知見が得られると期待している。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Moro, K., Yamada, T., Tanabe, M., Takeuchi, T., Ikawa, T., Kawamoto, H., Furusawa, J.-I., Ohtani, M., Fujii, H. and Koyasu, S. (2010) Innate production of Th2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit⁺Sca-1⁺ lymphoid cells. *Nature* 463:540-544.

【研究期間と研究経費】

平成22年度－26年度
166,800千円

【ホームページ等】

ホームページ：<http://www.koyasu.umin.ne.jp>
電子メール：koyasu@sc.itc.keio.ac.jp