

京都大学	博士（薬科学）	氏名	高見 大地
論文題目	気道炎症における 2 型自然リンパ球の維持及び活性化に対する局所インターロイキン 7 の機能に関する研究		

（論文内容の要旨）

呼吸器系である肺は常にアレルゲンやウイルスなどの外敵の侵入にさらされている。外敵に対する防御において重要になるのが、肺組織内の免疫細胞の維持やサイトカイン産生などの免疫機構の構築である。肺の免疫系が異常に活性化する代表的な疾患に気管支喘息がある。気管支喘息において、気道炎症の初期にサイトカイン産生を担うのが、2 型自然リンパ球（group 2 innate lymphoid cell, ILC2）である。ILC2 は組織常在性の自然免疫系細胞であり、肺、腸管、皮膚、脂肪などの末梢組織に存在する。また、ILC2 はインターロイキン（IL）-7 受容体を高発現し、その生体内での分化において IL-7 を必要とする。IL-7 はリンパ球の分化や維持に必須のサイトカインであり、組織常在性記憶 T 細胞が末梢組織の IL-7 によって維持されることが報告されている。しかしながら、末梢組織に常在する ILC2 の維持や機能に対する IL-7 の役割は明らかにされていない。

この問題を明らかにするために、本研究では細胞特異的な IL-7 欠損マウスを用いて ILC2 を解析した。その結果、ILC2 が主に活性化されるパピンによる急性気道炎症モデルにおいて、気管支肺胞上皮細胞特異的 IL-7 欠損マウスで ILC2 の活性化が減弱していた。また、抗 IL-7 抗体を投与しても ILC2 の活性化が抑制され、気道炎症が減弱した。一方、2 型ヘルパー T 細胞が主に 2 型サイトカインを産生するイエダニ抗原によるアレルギー性気道炎症モデルにおいて、リンパ管内皮細胞特異的 IL-7 欠損マウスで ILC2 の生存と増殖が低下していた。以上の結果から、急性気道炎症においては気管支肺胞上皮細胞が産生する IL-7 に、アレルギー性気道炎症においてはリンパ管内皮細胞が産生する IL-7 に依存して、ILC2 が活性化または維持されることが明らかになった。次に、定常状態と各気道炎症における ILC2 の局在を IL-5-Venus レポーターマウスを用いて解析した。定常状態や炎症時の肺において ILC2 が気管支や太い血管の周辺に局在することが報告されているが、ILC2 の局在の変化については調べられていない。そこで、肺組織の免疫組織染色標本を画像解析し、ILC2 とストローマ細胞の距離を定量的に比較した。その結果、定常状態と急性気道炎症において ILC2 は気管支近傍に局在する一方、アレルギー性気道炎症時には ILC2 がリンパ管近傍に局在していた。また、急性炎症と慢性炎症の気管支肺胞洗浄液中の ILC2 の RNA-seq データを再解析することで、ケモカイン受容体 CCR4 及び CCR2 が炎症時の ILC2 の局在に関与している可能性が示唆された。そこで、CCR4 のリガンドである CCL17 の中和抗体を投与すると、パピンによる急性気道炎症における ILC2 の気管支近傍への局在の傾向が消失した。さらに、CCR2 のリガンドである CCL2 の中和抗体を投与すると、イエダニ抗原によるアレルギー性気道炎症における ILC2 のリンパ管近傍への局在の傾向が消失した。したがって、急性炎症及びアレルギー性炎症において、ILC2 はそれぞれ CCR4 と CCR2 の発現上昇により局在を変化させていることが明らかになった。以上の結果から、気道炎症において CCR4 や CCR2 などのケモカイン受容体の発現調節によって ILC2 は局在を変化させ、周囲の微小環境由来の IL-7 によって ILC2 の維持や活性化が促進されていることが示された。

気管支喘息などの気道炎症では、ILC2 が炎症の惹起に重要な役割を果たす。しかし、

肺組織における ILC2 を取り巻く微小環境やその機能制御機序は解明の余地がある。本研究で肺微小環境における ILC2 に対する IL-7 の機能、及び肺 ILC2 の炎症における局在変化を明らかにしたことが、喘息の病態機序の解明や ILC2、IL-7 を標的とした新たな治療法の発見の糸口となることが期待される。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

肺に常在する2型自然リンパ球 (ILC2) はインターロイキン (IL) -7 受容体を高発現し、その生体内における分化や維持に IL-7 を必要とする。しかしながら、末梢組織において ILC2 の維持や機能に対する IL-7 の役割は未解明である。そこで本研究では細胞特異的な IL-7 欠損マウスを用いて ILC2 を解析した。ILC2 が主に活性化される急性気道炎症モデルでは、気管支肺胞上皮細胞が産生する IL-7 が ILC2 の活性化を促進しており、一方で2型ヘルパーT細胞が主に活性化されるアレルギー性気道炎症モデルでは、リンパ管内皮細胞が産生する IL-7 が ILC2 の維持を促進することが明らかになった。また、定常状態および各気道炎症状態で肺における ILC2 の局在を IL-5-Venus レポーターマウスを用いて解析したところ、定常状態と急性気道炎症において ILC2 は気管支近傍に局在する一方、アレルギー性気道炎症時には ILC2 がリンパ管近傍に局在することを発見した。さらに、急性気道炎症の ILC2 では CCR4 が高発現し、アレルギー性気道炎症の ILC2 では CCR2 が高発現することを明らかになった。それぞれのケモカイン受容体のリガンドに対する中和抗体を投与し、気道炎症における ILC2 の局在を解析したところ、ILC2 の気管支やリンパ管近傍への局在の傾向が抗体投与群において消失した。本研究により、肺における ILC2 に対する局所 IL-7 の機能と、気道炎症における肺 ILC2 の局在と制御機構が示された。以上の研究は、気道炎症における IL-7 による ILC2 の制御機構の解明に貢献し、組織における免疫応答の機序の理解に寄与するところが多い。

よって、本論文は博士(薬科学)の学位論文として価値あるものと認める。また、令和5年2月15日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、(令和7年3月31日までの間)当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

要旨公表可能日：令和5年3月24日以降