

# プレス発表資料



令和5年4月11日  
秋 田 大 学

## 記者説明のお知らせ

秋田大学研究グループの成果が国際科学雑誌「Journal of Experimental Medicine」に掲載

## 慢性気道アレルギー炎症を制御する新規メカニズムの解明 ～2型自然リンパ球の活性化による細胞死～

秋田大学大学院医学系研究科 海老原 敬 教授らの国際共同研究チームは、慢性気道アレルギー炎症を制御する新規メカニズムを解明しました。私達は、TIGIT という細胞膜受容体が活性化しすぎた ILC2 に発現すると、近くにいるマクロファージにより ILC2 が除去されるという現象を見出しました。この現象を利用することにより、新規慢性アレルギー治療の開発が可能になると考えています。この成果は、*Journal of Experimental Medicine* 誌へ4月10日に掲載されました。

つきましては、この研究成果について、下記のとおり記者説明を行いますので、お集まりくださるようお願いいたします。

研究成果の概要については、別紙のとおりです。

## 記

日 時：令和5年4月14日（金）午後2時～

場 所：秋田大学医学部（本道キャンパス）管理棟2階会議室

説明者：秋田大学大学院医学系研究科 微生物学講座 海老原 敬 教授

秋田大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科 山田 俊樹 医員

※本記者説明に参加を希望される場合は、下記担当へ事前にお電話でご連絡いただきますようお願いいたします。

【担当】秋田大学広報課 018-889-3018

### 【お問い合わせ先】

秋田大学大学院医学系研究科 微生物学講座 海老原 敬

TEL：018-884-6080

E-mail：tebihara@med.akita-u.ac.jp

# プレス発表資料



令和5年4月11日  
秋 田 大 学

秋田大学研究グループの成果が国際科学雑誌「Journal of Experimental Medicine」に掲載

## 慢性気道アレルギー炎症を制御する新規メカニズムの解明 ～2型自然リンパ球の活性化による細胞死～

### 概要

秋田大学大学院医学系研究科微生物学講座を中心とした国際共同研究グループ\*は慢性アレルギー炎症を制御する新規メカニズムを解明いたしました。喘息、アトピー性皮膚炎、好酸球性副鼻腔炎などの慢性アレルギーは、2型自然リンパ球（ILC2）から産生される過剰な炎症性液性物質（サイトカイン）により悪化します。今まで、活性化しすぎた ILC2 がどのように生体から除去されるのか分かっていませんでした。私達は、TIGIT という細胞膜受容体が活性化しすぎた ILC2 に発現すると、近くにいるマクロファージにより ILC2 が除去されるという現象を見出しました。この現象を ILC2 の「Activation-induced cell death (AICD: 活性化による細胞死)」と名付けました。この現象を利用することにより、新規慢性アレルギー治療の開発が可能になると考えています。

### ※共同研究グループ

秋田大学大学院医学系研究科 微生物学講座教授 海老原敬、助教 立松恵、助教 高須賀俊介、技術職員 澁向茜、博士課程大学院 山形建基

秋田大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座教授 山田武千代、医員 山田俊樹

秋田大学 バイオサイエンス教育・研究サポートセンター准教授 関信輔

九州大学医学部生命科学科 薬理学分野教授 久場敬司

理化学研究所 生命医科学研究センター 免疫遺伝子発現研究 YCI ラボリーダー 吉田英行

理化学研究所 生命医科学研究センター 免疫転写制御研究チーム チームリーダー谷内一郎

Institute of Immunology, Hannover Medical School. Prof. Günter Bernhardt

筑波大学 医学医療系 免疫学研究室教授 洪谷和子、教授 洪谷彰

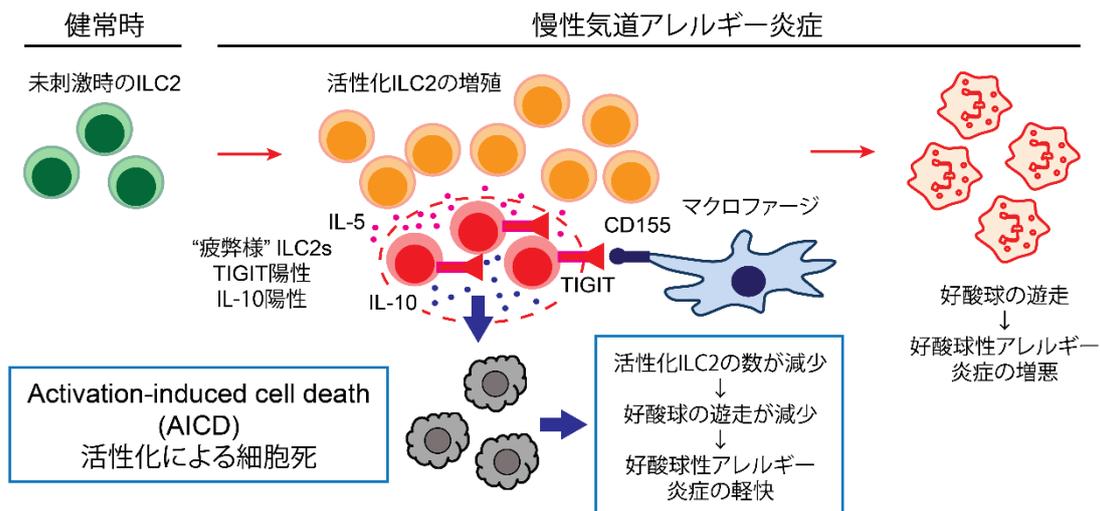
## 1. 背景

秋田大学医学部微生物学講座では、「体質」をコントロールする免疫細胞、自然リンパ球の研究をしています。その中で、2型自然リンパ球(ILC2)は気道や皮膚といったアレルギーを起こしやすい場所に多く局在し、2型サイトカイン(IL-5やIL-13など)を産生することにより好酸球性アレルギー炎症を誘導します。ILC2は慢性アレルギー炎症の進展に従って、その数が増加していきませんが、体内で過剰に活性化したILC2がどのように除去されているのか不明でした。私達は、気道アレルギー炎症で活性化したILC2を調べていたところ、過剰に活性化したILC2が抑制性膜分子であるTIGITを発現し、「疲弊様」になることを見出していました(Miyamoto, Ebihara. et al., Nat Commun 2019)。しかし、TIGITを発現したILC2の生理的意義は不明でした。

## 2. 研究手法・成果

私達は、TIGITを発現したILC2を発見・追跡するために、薬剤(タモキシフェン)投与によりTIGIT発現細胞に赤色発光を誘導し、一度誘導されると死ぬまで赤色を発色し続けるマウスを作製しました。そして、このマウスに喘息(慢性気道アレルギー)を発症させ、赤いILC2の挙動や性質を調べました。結果、1) TIGIT陽性ILC2は、非常に活性化したILC2であり、慢性アレルギーの間、常に誘導されていること、2) 生体内ですぐに細胞死を迎えること、3) ILC2の近くにいるマクロファージ(食細胞)がTIGITのリガンドであるCD155を発現し、TIGIT陽性ILC2に細胞死を誘導すること、4) TIGIT陽性ILC2の細胞死を阻害すると、慢性気道アレルギー炎症が増悪すること、を明らかにしました。以上より、過剰に活性化したILC2が生体から除去されることは、過剰な炎症を抑制するための大事な生体防御システムであることが分かりました(下図)。

活性化したILC2は非常によく増える細胞であり、今までILC2が活性化により細胞死を迎えることは想定されていませんでした。よって、この細胞死をILC2のActivation-induced cell death: AICD(活性化による細胞死)と名付けました。



**新規慢性アレルギー炎症の抑制機構**  
活性化ILC2にAICDを誘導できれば、慢性アレルギー炎症の新しい治療薬となる

### 3. 波及効果

本研究により、慢性アレルギー炎症を抑制するための新しい制御機構が明らかになりました。ILC2 は組織に常在しサイトカインを産生し続けることで慢性アレルギー炎症を誘導します。現在のアレルギー関連の抗体医薬は、そのサイトカインや受容体をターゲットにしているため、炎症細胞の数をコントロールする治療薬が望まれています。慢性アレルギー患者の ILC2 に AICD を誘導する抗体医薬を開発できれば、新しい治療戦略となります。

### 4. 今後の予定

今後は慢性アレルギー患者の検体を用いて、TIGIT 陽性 ILC2 の存在を明らかにしていく予定です。検体アクセスの容易さから、好酸球性副鼻腔炎の鼻茸を第一に考えており、当大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座と共同研究を継続していきます。結果的に、ILC2 の AICD 現象がヒトの慢性アレルギー炎症において、どのような機能を果たしているのか明らかにしていきます。

#### <論文タイトルと著者>

“TIGIT mediates activation-induced cell death of ILC2s during chronic airway allergy”

Toshiki Yamada, Megumi Tatematsu, Shunsuke Takasuga, Akane Fuchimukai, Kenki Yamagata, Shinsuke Seki, Keiji Kuba, Hideyuki Yoshida, Ichiro Taniuchi, Günter Bernhardt, Kazuko Shibuya, Akira Shibuya, Takechiyo Yamada and Takashi Ebihara

*Journal of Experimental Medicine* 220 (7): e20222005, 2023.

<https://doi.org/10.1084/jem.20222005>

#### <用語解説>

##### [1] 2型自然リンパ球 (ILC2)

組織に常在し、2型サイトカイン(下記)を産生し、最終的に好酸球を遊走させることにより、アレルギー炎症を誘導する免疫細胞。気道、皮膚など、アレルギー炎症を起こしやすい所に多く分布する。マウスでは ILC2 が欠損するとアレルギー炎症が軽快する。ヒトのアレルギー患者(喘息、アトピー性皮膚炎、好酸球性副鼻腔炎など)において、ILC2 の活性と数が病勢と相関する。

##### [2] 好酸球

白血球の一種。アレルギー炎症を起こす顆粒(主要塩基性タンパク質、好酸球カチオン性タンパク質など)を持っており、脱顆粒によりアレルギー炎症が誘導される。

##### [3] 2型サイトカイン

アレルギー炎症の際、様々な免疫細胞(ILC2、Th2細胞、好酸球、マスト細胞など)から産生される液性タンパク質で、アレルギー炎症を誘導・増悪させる因子。代表的なものは、IL-4、IL-5、IL-13など。

##### [4] 受容体とリガンド

受容体は主に細胞外の生体分子:リガンドと結合することで、細胞に細胞外の情報を伝える分子。

##### [5] TIGIT と CD155

TIGITは抑制性の受容体であり、刺激により細胞の活性が低下する。膜タンパク質 CD155 が主なりガンド。ILC2 の他に、抑制性 T 細胞、腫瘍内の疲弊 CD8 陽性 T 細胞、NK 細胞等の免疫細胞にも発現する。

[6] マクロファージ

食細胞の一つ。特に気管内では主たる免疫細胞の一つ。侵入した異物貪食し、除去する機能を持つ。以前より、CD155 を高発現することが知られていた。

<お問い合わせ先>

海老原 敬

秋田大学大学院医学系研究科 微生物学講座 010-8543 秋田県秋田市本道 1-1-1

TEL: 018-884-6180 e-mail: tebihara@med.akita-u.ac.jp