

## 【要約】

# T-bet regulates IL-33-induced airway inflammation by suppressing IL-9 production from innate lymphoid cells

(T-bet は innate lymphoid cell による IL-9 産生の抑制を介して、IL-33 誘導性気道炎症を制御する。)

千葉大学大学院医学薬学府  
先端医学薬学専攻  
(主任：中島 裕史教授)

松木 彩子

## 【目的】

近年、Thy1<sup>+</sup> CD45<sup>+</sup> Lin<sup>-</sup>で定義され、様々な分子刺激によりサイトカイン産生が誘導される自然リンパ球 (innate lymphoid cell; ILC) の存在が報告されている。中でも、CD25 陽性の group2 ILC (ILC2) と呼ばれる細胞群は、IL-25 や IL-33 による刺激に応答し、IL-5・IL-13 などの Th2 サイトカインを産生して T 細胞非依存性好酸球性炎症を惹起する。

これまでに group1 ILC や group3 ILC の分化誘導においては、Th1 細胞のマスター転写因子である T-bet の重要性が知られていたが、ILC2 に対する役割は未だ不明である。そこで、肺 ILC2 の分化や機能に対する T-bet の役割を明らかにすることを目的とした。

## 【方法】

- 1) 野生型 (WT) マウスの肺 Thy1.2<sup>+</sup> Lineage markers<sup>-</sup> ILC における T-bet 発現を解析した。
- 2) T-bet<sup>-/-</sup>マウスにおいて、健常状態および IL-33 誘導性気道炎症の病態を WT マウスと比較解析した。獲得免疫系の影響を排除するため、Rag2<sup>-/-</sup>マウスと Rag2<sup>-/-</sup>T-bet<sup>-/-</sup>マウスに IL-33 点鼻投与し、気道好酸球浸潤と肺 ILC2 の分化及びサイトカイン産生能を解析した。
- 3) T-bet<sup>-/-</sup>ILC において IL-33 存在下で高発現する遺伝子を、RNA-sequence により網羅的に解析した。
- 4) WT マウスの肺 ILC に IL-33 存在下で T-bet を過剰発現し、分化や機能に対する影響を解析した。
- 5) IL-33 を投与したマウスに対し抗 IL-9 抗体を投与して、気道炎症を解析した。

## 【結果】

- 1) IFN- $\gamma$  添加により、ILCのT-betや、T-betのシグナル下流に位置するIL-12R  $\beta$  2のmRNA発現が誘導された。これより、IFN- $\gamma$  がT-betの誘導を介してILC2への制御能を発揮する可能性が示唆された。
- 2) 健常状態においては、WTマウスとT-bet<sup>-/-</sup>マウスの気道好酸球浸潤や肺ILC2の細胞数・サイトカイン産生能に有意差を認めなかった。これより、T-betは定常状態の肺ILC2の分化や機能制御には関与していないことが示唆された。
- 3) 一方、IL-33を点鼻投与したT-bet<sup>-/-</sup>マウスでは、WTマウスと比べて好酸球性気道浸潤の増悪と肺ILC2の増加を認めたが、サイトカイ

ン産生能に差は見られなかった。この結果より、T-betは肺ILC2の accumulationを制御し、気道炎症の抑制にかかわっていることが推測された。

4) T・Bリンパ球を欠損するRag2<sup>-/-</sup>マウスとT-bet<sup>-/-</sup>マウスとを掛け合わせ、獲得免疫系の影響を排除したRag2<sup>-/-</sup> T-bet<sup>-/-</sup>マウスを作製し、IL-33投与実験を行った。その結果、Rag2<sup>-/-</sup> T-bet<sup>-/-</sup>マウスではRag2<sup>-/-</sup>マウスと比して好酸球性炎症増悪や肺ILC2の増加に加え、ILC2によるIL-5・IL-13産生能にも亢進を認めた。これより、非T・非Bリンパ球に発現するT-betが気道炎症制御に貢献すること、また獲得免疫系はILC2のサイトカイン産生能に抑制的に機能していることが示唆された。

5) T-bet<sup>-/-</sup>マウス由来の肺ILCをin vitroでIL-33刺激すると、WTマウス由来の肺ILCをIL-33刺激した場合と比べ、*I19*遺伝子の発現が著明に亢進していることが、RNAシーケンスによる網羅的遺伝子解析より判明した。また、IL-33投与したT-bet<sup>-/-</sup>マウスより採取した肺ILCでは、IL-33投与したWTマウスの肺ILCに比較しIL-9産生が亢進していた。さらに、WTマウスより採取した肺ILCに T-betを過剰発現させると、CD25陽性ILC2によるIL-9産生が抑制されていた。

6) 抗IL-9抗体を投与しIL-9を中和したところ、T-bet<sup>-/-</sup>マウスにおけるIL-33誘導性気道好酸球浸潤をWTマウスと同程度まで改善させた。これより、T-bet欠損マウスでは、IL-33投与により肺ILC2からIL-9が過剰産生されるため、WTマウスと比べて好酸球性気道炎症が増悪することが示唆された。

これらの結果からT-betは、IL-33刺激により誘導される肺ILC2のIL-9産生抑制を介して、ILC2増殖や気道炎症の重症化を抑えることが示唆された。

### 【考察】

気道中IL-33刺激によりILC2増殖とIL-9を含むTh2サイトカイン産生が誘導されると、好酸球性気道炎症が惹起される。IL-9はILC2の細胞寿命を延長させたり、肥満細胞を活性化して気道炎症を悪化させたりするほか、ILC2からのサイトカイン産生を惹起する役割がある。

T-betが欠損すると、ILC2からのIL-9産生への制御機構が働かず、ILC2生存期間の延長からILC2の増殖蓄積、Th2サイトカインの増加を招き、その結果、IL-33誘導性気道性炎症を悪化させることが推測さ

れた。

**【結論】** T-betはIL-33の存在下でILC2におけるIL-9産生を抑制し、気道好酸球浸潤を制御している。