

# Cutting Edge

齋藤杏子

国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所  
免疫アレルギー・感染研究部  
福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科

松本健治

国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所  
免疫アレルギー・感染研究部 部長

森田英明

国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所  
免疫アレルギー・感染研究部 室長

## 自然リンパ球

### はじめに

鼻副鼻腔におけるアレルギー疾患は、抗原特異的な免疫応答（獲得免疫）、すなわち抗原特異的免疫グロブリン E (immunoglobulin E : IgE) 抗体および 2 型ヘルパー T (Th2) 細胞を主体に引き起こされると考えられてきた。事実、アレルギー性鼻炎は、花粉やダニなどの特定の抗原を吸入することにより症状が誘発され、抗原の排除や抗アレルギー薬の投与によって症状がある程度軽減される。一方で、実臨床では抗原曝露後一定期間を経ても症状が改善しない症例や、抗アレルギー薬投与中にも急な症状増悪を来す症例もしばしば経験される。また、海外では局所性アレルギー性鼻炎 (local allergic rhinitis : LAR) という、血中の特異的 IgE 抗体が陰性でありながら鼻局所にアレルギー炎症を来す疾患概念も提唱されており、その背景には抗原特異的な機序（獲得免疫）だけでは説明ができない現象が存在するものと考えられる。副鼻腔炎は近年、いわゆる蓄膿症とは明らかに異なる性質をもつ、新しいタイプの慢性副鼻腔炎の症例が急激に増加してきている。この新しいタイプの慢性副鼻腔炎は、鼻茸中に多数の好酸球浸潤を認めることから好酸球性副鼻腔炎と呼ばれ、好酸球浸潤を来す他のアレルギー疾患と類似した病態の関与が示唆されるが、詳細についてはいまだ不明な点が多い。アレルギー性鼻炎とは異なり、特定の抗原の吸入により症状が増悪する疾患ではないため、好酸球性副鼻腔炎の病態には獲得免疫以外の機序、すなわち抗原特異的ではない免疫反応（自然免疫）の関与が示唆される。

気道の慢性炎症性疾患として知られる気管支喘息も、増悪の原因の多くはダニなどの特定の抗原の吸入ではなく、ウイルス感染やストレス、喫煙など、抗原特異的ではない刺激によるものであることが知られている。長年そのメカ

ニズムは不明であったが、本稿で紹介する自然リンパ球の発見とともに、その病態メカニズムの理解が急速に進みつつある。そこで本稿では、鼻副鼻腔疾患における自然免疫の役割について、自然リンパ球の機能を中心に概説する。

### 自然リンパ球とは

自然リンパ球 (innate lymphoid cell : ILC) は、2013年に定義された新しいリンパ球系の免疫細胞群である<sup>1)</sup>。T細胞やB細胞とは異なり、抗原の微細な構造を認識して高度な特異性を生み出す抗原受容体 (T細胞受容体やB細胞受容体) を発現していないため、抗原特異的な反応を起こすことはできない。一方で、サイトカインや脂質メディエーター、神経ペプチドなどの多彩な情報伝達物質に対する受容体を有することで、周囲の細胞が発する種々のシグナルに反応し、即座に大量のサイトカインを産生することができる。これらの特徴から、おもに自然免疫に関与するリンパ球という意味で、自然リンパ球と名づけられた。ILCはヘルパーT細胞と同様に、産生するサイトカインや転写因子の種類によって、3つのサブセットに分類される。そのなかでも、Th2細胞と同様にGATA3を発現し、インターロイキン (interleukin : IL) -4、IL-5やIL-13などの2型サイトカインを産生する Group 2 ILC (ILC2) は、アレルギー疾患の病態に深く関与する可能性が示唆されている<sup>2)</sup> (図1)。ILC2は、おもに上皮細胞から放出/産生されるIL-33や、胸腺間質性リンパ球新生因子 (thymic stromal lymphopoietin : TSLP)、IL-25などのサイトカインや、おもにマスト細胞や好酸球から産生されるシステインルイコトリエン (CysLTs : leukotriene [LT]C<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) やプロスタグランジン D<sub>2</sub> (prostaglandin D<sub>2</sub> : PGD<sub>2</sub>) などの脂質メディエー