

【目的】腸管は上皮、粘膜固有層、粘膜下層、筋層、漿膜といった解剖学的に異なる複数の層から構成され、特に筋層には神経細胞が密集し、蠕動運動、栄養吸収などの生体活動に必須の役割を果たす。2型自然リンパ球（Group 2 innate lymphoid cells : ILC2）は、抗原非特異的に2型サイトカインを多量に産生し、寄生虫の排除やアレルギー性疾患に重要な役割を果たす自然リンパ球である。腸管における ILC2 に関する研究は、粘膜固有層に注目し行われてきた一方で、筋層内にも ILC2 が存在することは知られていなかった。我々は、腸管筋層に ILC2 が存在し（Muscularis ILC2 : MS ILC2）、粘膜固有層 ILC2（Lamina propria ILC2 : LP ILC2）とは異なる表現型や性質を持つ集団であることを明らかにした。MS ILC2 は筋層マクロファージや腸管神経細胞と共局在し、腸管神経制御および蠕動運動制御など腸管の機能に重要な役割を果たすことが示唆されている。そこで本研究では、腸管筋層で独自の機能を持つと期待される MS ILC2 の生体内での存在意義を明らかにするため、炎症性腸疾患における MS ILC2 を介した病態形成機構を明らかにする（概略図）。

【方法】MS ILC2 の炎症性腸疾患の病態形成への寄与を明らかにするために、各種マウスを用いて、デキストラン硫酸ナトリウム（DSS）誘発性腸炎モデルの解析を行った。DSS 誘発性腸炎誘導後のマウスにおいて、体重減少や大腸の長さといった病態変化を測定した。また、MS ILC2 の機能変化を調べるため、コントロール群および DSS 誘発性腸炎群において、MS ILC2 の IL-5、IL-13 および Amphiregulin（AREG）の発現を比較した。さらに、免疫組織化学染色を用いて免疫細胞および非免疫細胞の局在の変化を観察した。MS ILC2 を介した腸管蠕動運動の制御機構を明らかにするために、2型寄生虫である *Nippostrongylus brasiliensis* を各マウスに感染させ、色素入りの餌の腸内移動時間を計測することで蠕動運動の変化を比較した。

【結果】野生型マウスと比較し、ILC2 を含む全リンパ球が欠損した  $\gamma_c^{-/-}$  Rag2 $^{-/-}$  マウスおよび、ILC2 活性化因子である IL-33 $^{-/-}$  マウスにおいて、DSS 誘発性腸炎を誘導後の体重減少が顕著に低下し、水を再飲水させることによる体重の回復が見られず、大腸の長さも有意に短縮した。MS ILC2 由来の IL-5、IL-13 および AREG 発現が DSS 誘発性腸炎誘導後に顕著に増加した。さらに、免疫組織化学染色を用いた解析から腸炎誘導後に IL-33 $^{+}$  細胞が粘膜下層および筋層で増加することが明らかになった。*Nippostrongylus brasiliensis* 感染後の蠕動運動の変化を観察したところ、餌の腸内移動時間が遅延することを見出した。さらに、ILC2 関連サイトカインである IL-25、IL-33、TSLP に対する欠損マウスにおいてこの遅延が回復することを見出し、ILC2 を介した蠕動運動障害への寄与が示唆された。

筋層 ILC2 の腸炎における組織特異的機能（仮説）

