

[第9回日本アレルギー学会学術大会賞受賞論文]

綜 説

Group 2 innate lymphoid cells (ILC2s)

¹⁾慶應義塾大学医学部呼吸器内科

²⁾理化学研究所統合生命医学研究センター免疫細胞システム研究グループ

³⁾東海大学医学部内科学系呼吸器内科

加畑 宏樹¹⁾²⁾ 茂呂 和世²⁾ 小安 重夫²⁾ 浅野浩一郎¹⁾³⁾

Key words: asthma — IL-33 — innate lymphoid cells — natural helper cells — Th2

はじめに

従来、アレルギー性疾患では獲得免疫によって誘導される Th2 細胞及び IL-4 や IL-5, IL-13 などの Th2 サイトカインが重要な役割を担っていると考えられてきた。しかし、2010 年に獲得免疫を介さずに IL-5 や IL-13 を産生する新しいリンパ球、Group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) が同定され、アレルギー性疾患における自然免疫の関与が注目されている。本総説では、ILC2s の同定、分化誘導機序、自然免疫・獲得免疫における役割、疾患との関連などに関して最新の知見を踏まえて解説する。

Group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) の同定

2001 年に Fort らは IL-25 をマウスに投与すると、末梢血中の好酸球数の増加や Th2 型サイトカイン (IL-4, IL-5, IL-13) の発現が亢進することを発

見し、この反応が T 細胞・B 細胞を欠損した *Rag1* ノックアウトマウスや *Rag2* ノックアウトマウスでも同様に生じることを報告した¹⁾。その後、2002 年に Hurst らは、IL-25 によって誘導される好酸球浸潤は、マスト細胞や NK 細胞を欠損したマウスでも誘導されるが、common gamma (γ c) 鎖と *Rag2* を共に欠損した *Il2rg/Rag2* ダブルノックアウトマウスでは誘導されないことを報告した²⁾。すなわち、IL-25 により好酸球を誘導する細胞は、T 細胞や B 細胞、マスト細胞、NK 細胞ではなく、 γ c 鎖を分化誘導に必要とする新しい細胞である可能性が示唆された。2008 年に近藤、善本らは、IL-33 をマウスに点鼻投与すると、肺胞洗浄液中の好酸球数が増加し、気道上皮の杯細胞過形成が誘導されて気道過敏性が亢進することを発見し、この反応も T 細胞や B 細胞、好塩基球、マスト細胞、NK 細胞非依存性に誘導されるが、*Il13* ノックアウトマウス及び *Il2rg/Rag2* ノックアウト

Received: August 29, 2014, Accepted: November 12, 2014

GROUP 2 INNATE LYMPHOID CELLS (ILC2s)

Hiroki Kabata¹⁾²⁾, Kazuyo Moro²⁾, Shigeo Koyasu²⁾ and Koichiro Asano¹⁾³⁾

Division of Pulmonary Medicine, Keio University School of Medicine¹⁾, Laboratory for Immune Cell Systems, RIKEN Research Center for Allergy and Immunology²⁾, Division of Pulmonary Medicine, Tokai University School of Medicine³⁾

Abbreviations: γ c “Common gamma”, CLP “Common lymphoid progenitor”, DLL1 “Delta-like ligand 1”, FALC “Fat-associated lymphoid cluster”, ILC2s “Group 2 innate lymphoid cells”, KLRG1 “Killer cell lectin-like receptor G1”, Lin “Lineage”, NH “Natural helper”, PLZF “Promyelocytic leukaemia zinc finger protein”, TL1A “TNF-like ligand 1A”, TNFRSF25 “TNF-receptor super family member DR3”, VIP “Vasoactive intestinal peptide”, OVA “Ovalbumin”

加畑宏樹：慶應義塾大学医学部呼吸器内科〔〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35〕

E-mail: kabata.h@hotmail.co.jp

トマウスでは誘導されないことを報告した³⁾。これらのことから、IL-33もIL-25と同様に何らかの細胞を介してTh2型免疫応答を誘導することが明らかとなったが、その原因となる細胞に関してはやはり同定されなかった。

そのような中、2010年に茂呂らは、マウスやヒトの腸間膜の脂肪組織中にリンパ球が集簇している部分が存在していることを発見し、この構造をFat-associated lymphoid cluster (FALC)と命名した⁴⁾。さらに、このFALCの中に、IL-33やIL-2+IL-25の刺激によって多量のIL-5及びIL-13を産生する新しいリンパ球を発見し、Natural helper (NH)細胞と命名した⁴⁾。NH細胞は、既知のリンパ球や血球系細胞を識別する表面抗原 (Lineage (Lin) マーカー: CD3, CD4, CD5, CD8, CD19, B220, NK1.1, Gr-1, FcεRIα, CD11b, CD11c, TER119 など) が陰性であり、Sca-1, c-Kit, IL-33受容体(T1/ST2), IL-2受容体(CD25), Thy1, IL-7受容体(CD127)を発現するという特徴を有していた。さらに、この細胞はRag2ノックアウトマウスには存在するが、Il2rg/Rag2ノックアウトマウスには存在しないことから、前述のIL-25やIL-33に応答してTh2型免疫応答を誘導する細胞として脚光を浴びることとなった。また、この報告とほぼ同時期に、NeilらはIL-13 reporter マウスを用いてIL-25もしくはIL-33に反応して腸間膜リンパ節に出現するGFP陽性のLinマーカー陰性、IL-25受容体、IL-33受容体、IL-7受容体、ICOS陽性の細胞をNuocyteと命名し⁵⁾、PriceらもIL-4及びIL-13 reporter マウスを用いて、IL-25もしくはIL-33投与により腸間膜リンパ節などに出現するreporter陽性のLinマーカー陰性の細胞をInnate helper type 2(Ih2)細胞として報告した⁶⁾。これらの新しく同定された細胞は、NK細胞やLymphoid tissue-inducer (LTi)細胞と同様に、抗原特異的な受容体を有さず、抗原非特異的な免疫応答を引き起こすことから、総称して自然リンパ球と呼ばれている。また、2013年に、自然リンパ球を産生するサイトカインの種類によって、Group 1 (IFN-γを産生)、Group 2 (IL-5, IL-13を産生)、Group 3 (IL-17+/-IL-22を産生)に分類す

ることが提唱され、NH細胞やNuocyte、Ih2細胞はGroup 2 innate lymphoid cells(ILC2s)に分類されるようになった⁷⁾。

その後、様々な臓器においてILC2sが存在していることが明らかとなり、肺⁸⁾⁻¹²⁾や皮膚¹³⁾⁻¹⁵⁾の他にも全身の組織(脳、心臓、筋肉、腸管、肝臓など)にILC2sが存在していることが報告されている¹⁶⁾。我々のグループも定常状態のマウスの肺においてILC2sを同定し、この細胞はFALCから単離したNH細胞と比較して、表面抗原の発現パターン¹²⁾や遺伝子発現のプロファイル¹⁷⁾が非常に類似していることから、Lung NH細胞と呼んでいる。

また、ヒトにおいても、胎児の腸管や肺、成人の肺や血液、慢性副鼻腔炎の患者の鼻茸においてLinマーカー陰性、IL-7受容体、CD161, CRTH2陽性の細胞が同定されており、IL-2+IL-25もしくはIL-2+IL-33の刺激によりIL-13を産生するという性質を有していることからhuman ILC2sと呼ばれている⁴⁾¹⁸⁾⁻²⁰⁾。

以上のように、2001年より存在が示唆されていた新しい自然リンパ球が2010年によく同定され、現在までにマウスやヒトの様々な臓器に存在することが明らかとなっている。

ILC2sの分化誘導機構 (Fig. 1)

ILC2sを含めた自然リンパ球はId2陽性のCommon lymphoid progenitor (CLP)細胞から分化すると考えられているが²¹⁾⁻²³⁾、LTi細胞や一部のNK細胞を除いた自然リンパ球は、特にPromyelocytic leukaemia zinc finger protein (PLZF)の発現が高い細胞から誘導される²⁴⁾。この細胞はマウスの胎児の肝臓や成体の骨髄においてLinマーカー陰性、IL-7受容体、c-Kit、αβ7陽性細胞として同定可能である。また、別のグループは骨髄におけるLinマーカー陰性、Sca-1, Id2, GATA3陽性細胞(LSIG細胞)をIL-33やIL-25の存在下で培養するとNK細胞の成熟のマーカーとして知られるkiller cell lectin-like receptor G1 (KLRG1)の発現が高まり、IL-5やIL-13を産生する細胞となることを報告しており²⁵⁾、これらの細

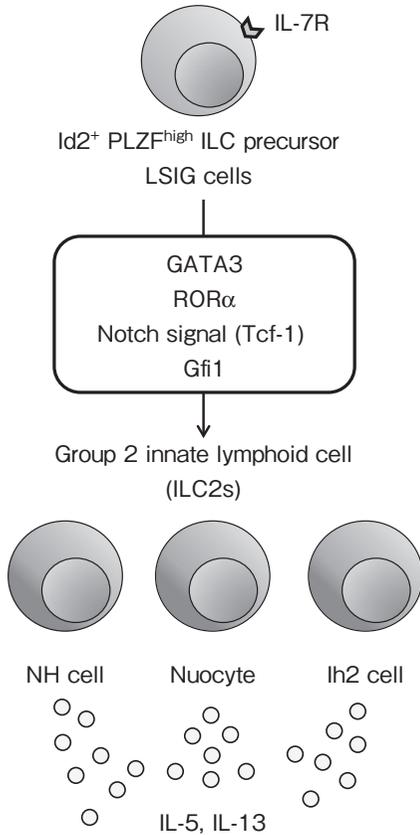


Fig. 1. Development of ILC2s.

ILC2s are developed from ILC precursor or LSIG cells. GATA3, ROR α , Notch signal, and Gfi1 are required for the differentiation of ILC2s.

胞が ILC2s の前駆細胞であると考えられている。

ILC2s の分化誘導には IL-7 が重要であると考えられており⁴⁾²³⁾, ILC2s は *Rag2* ノックアウトマウスや胸線欠除した *nu/nu* マウスにおいても存在するが, *Il2rg/Rag2* ノックアウトマウスや *Il7* ノックアウトマウスでは ILC2s が存在しない⁴⁾. IL-7 受容体は IL-7R α と γ c 鎖の 2 量体から形成されることから²⁶⁾, *Il2rg/Rag2* ノックアウトマウスでは IL-7 のシグナルが遮断されることが, ILC2s が分化しない原因ではないかと推測される。

転写因子に関しては, Th2 細胞と同様に GATA3 が ILC2s の分化誘導に重要な働きをしている^{25)27)–29)}. IL-33 の刺激により p38MAPK を介し

て GATA3 のリン酸化が誘導され, IL-5 及び IL-13 の産生が亢進することが報告されているが, GATA3 は IL-33 受容体や IL-2 受容体の発現を維持する働きも有している. また, 転写因子 ROR α ³⁰⁾³¹⁾ も ILC2s の分化に必要であり, ROR α が欠損したマウスでは ILC2s の数が著明に減少する. ただし, 残存した少数の ILC2s における GATA3 の発現は維持されており, IL-5 や IL-13 の産生能は変化しないことから, ROR α は GATA3 とは別の経路において ILC2s の分化に関与していることが示唆されている²⁸⁾.

OP9-DLL1 stromal cell は Notch リガンド Delta-like ligand 1 (DLL1) を発現し, IL-7 存在下で CLP 細胞との共培養を行うことにより T 細胞の分化誘導を促すことが知られているが, CLP を OP9-DLL1 細胞とともに IL-7 と IL-33 の存在下で培養することで ILC2s も誘導されることから, Notch リガンドが ILC2s の分化誘導にも関与していると考えられる³¹⁾. また, Notch signal は Tcf1 の発現を誘導するが, この Tcf1 を欠損するマウスでは ILC2s の数が減少し, GATA3 や IL-7 受容体の発現が約 30~50% に減少することが知られており, Notch signal の下流の Tcf1 が ILC2s の誘導に関与していると考えられている³²⁾.

最近, Gfi1³³⁾ という因子が ILC2s の機能に関与していることが報告され, *Gfi1* 欠損マウスでは ILC2s の細胞数は減少しないが, IL-33 受容体や GATA3 の発現が低下し, 一方で IL-17A の遺伝子発現が亢進することから, Gfi1 は ILC2s としての表現型を維持し, ILC3s に移行することを抑制している因子ではないかと推測されている³³⁾.

ヒトにおいては, 胸線の細胞をもちいて OP9-DLL1 細胞との共培養を行うと T 細胞や ILC2s が誘導されることが示されており, Notch signal が強いと T 細胞よりも ILC2s への分化に傾くことが報告されている³⁴⁾. また, GATA3 はヒトの ILC2s においても重要な働きをしており, TSLP が STAT5 を介して GATA3 を活性化することが示されている³⁵⁾.

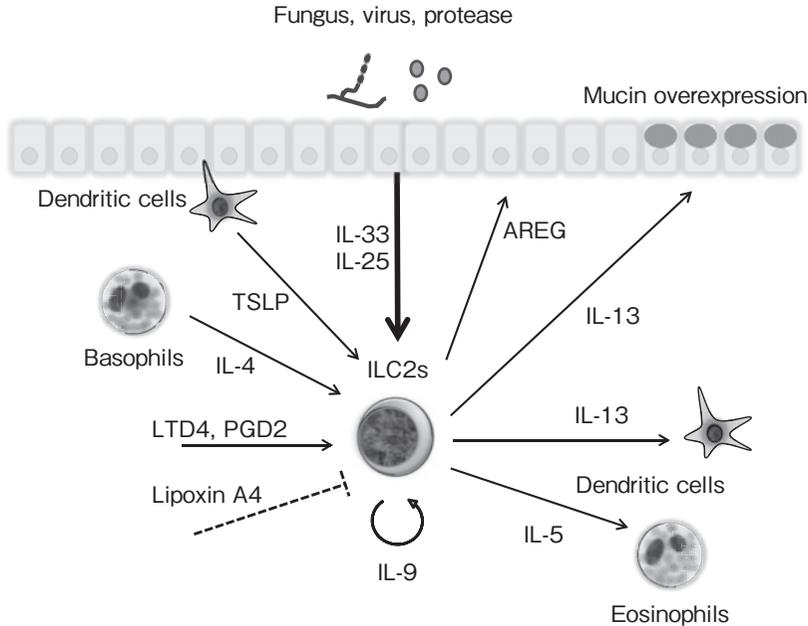


Fig. 2. Summary of interaction and function of ILC2s in lung.

ILC2s respond to epithelial cytokines such as IL-33 and IL-25. Other cytokines and lipid mediators influence their function. ILC2s produce IL-5, IL-9, IL-13, and Amphiregulin (AREG). IL-5 stimulates eosinophil activation and survival. IL-9 stimulates survival of ILC2 by autocrine. IL-13 induces mucin overexpression and stimulates dendritic cells. AREG induces repair responses in the airway epithelium.

ILC2s と自然免疫 (Fig. 2, Table 1)

ILC2s の最大の特徴は獲得免疫を介さずに、IL-33 や IL-25 の刺激により大量の IL-5 や IL-13 を産生することである。IL-33 や IL-25 は上皮細胞由来サイトカインと呼ばれており、病原体(ウイルス, 真菌, 寄生虫)やアレルゲン, 細胞障害によって上皮細胞や内皮細胞などから産生・放出される。肺においては、ILC2s のサイトカイン産生は IL-25 よりも IL-33 刺激に応じたときに高いことが知られている³⁶⁾。

寄生虫感染では IL-33 や IL-25 を介して ILC2s が活性化され、IL-5 による好酸球の誘導や、IL-13 による杯細胞過形成が生じ、寄生虫の排除や駆除が促進される。この反応は獲得免疫が生じるよりも早期に生じる迅速な自然免疫の反応であり、ILC2s は寄生虫感染に対する初期防御において重

要な役割を担っていると考えられる⁴⁾⁻⁶⁾。また、Löfller 症候群という寄生虫感染などによって好酸球性肺炎が生じる病態があるが、このモデルマウスにおいても ILC2s が病態形成に関与していることが報告されている³⁷⁾。

気管支喘息をはじめとしたアレルギー性疾患では、従来獲得免疫が重要な役割を果たしていると考えられていたが、Th2 細胞や獲得免疫を介さずに、ILC2s による IL-5 や IL-13 の産生を介して好酸球性炎症が生じることが判明し、このような病態は「自然型アレルギー」と呼ばれるようになった。これまでに、様々な自然型アレルギーによる喘息モデルマウスが報告されており、真菌の *Alternaria* やダニ、パパイン(プロテアーゼ)、キチン、 α -GalCer などをマウスに経気道的に投与すると、ILC2s が誘導され、獲得免疫を介さずに喘息病態が生じる⁸⁾⁻¹²⁾。また、ウイルス感染(インフルエン

Table 1 ILC2s-associated disease in mice and human

<Mouse>
Respiratory disease
Asthma
Protease: Papain ^{9, 17, 44, 49, 54, 62} , <i>Alternaria</i> extract ^{8, 20, 55} , House dust mite ^{10, 48}
Others: Ovalbumin (OVA) ^{10, 48, 63} , α -GalCer ¹¹
Influenza virus infection ^{18, 38, 64}
Rhinovirus infection (neonatal mice) ⁶⁵
Pulmonary eosinophilia (Chitin) ³⁷
Interstitial pneumonia (Bleomycin) ⁶⁶
Skin disease
Atopic dermatitis (MC903) ^{13, 15}
Hepatic disease
Liver fibrosis ⁴¹
Viral hepatitis ⁴³
Biliary atresia ⁴²
<Human>
Chronic rhinosinusitis and nasal polyp ^{19, 58, 67}
Eosinophilic pleural effusion ⁵⁹
Atopic dermatitis ^{13, 15}

ザ)時にも、ILC2sが産生するIL-13を介して気道過敏性が亢進することが報告されており³⁸⁾、これらの知見はヒトにおける非アトピー型喘息やウイルス感染などによって喘息が増悪する病態にILC2sが関わっている可能性を示唆している。一方、インフルエンザ感染時にILC2sが気道の修復を促進することが示されており、この場合にはILC2sから産生される上皮成長因子の一種であるアンフィレギュリン(AREG)が関与しているという報告もある¹⁸⁾。

近年、気道疾患以外の報告も散見されるようになり、アトピー性皮膚炎¹⁴⁾¹⁵⁾³⁹⁾や接触性皮膚炎⁴⁰⁾、肝硬変⁴¹⁾、胆道閉鎖症⁴²⁾、ウイルス性肝炎⁴³⁾のモデルマウスにおいてもILC2sの関与が報告されている。

ILC2s と獲得免疫

ILC2sは自然免疫を担うリンパ球であるが、最近ではILC2sと獲得免疫の相互作用に関する報告も散見される。プロテアーゼの一種であるパ

インを用いた獲得免疫の喘息モデルマウスにおいて、ROR α を欠損したマウスを用いると気道炎症が抑制されることが示され、ILC2sから産生されるIL-13が樹状細胞の遊走能を高めることで、獲得免疫の成立を促進させる働きがあることが報告されている⁴⁴⁾。また、Fasを発現したLinマーカー陰性、Thy1、Sca-1陽性細胞はB細胞からのIgE産生能を亢進させる働きがあり、このような機能を有するILC2sはF-NH細胞と命名されている⁴⁵⁾。ほかにも、ILC2sがTh2細胞を介した獲得免疫を増強させることが報告されており^{46)~48)}、ILC2sは自然免疫と獲得免疫の橋渡し役としての役割を有している可能性が示唆されている。

Ovalbumin (OVA)を用いた獲得免疫による喘息モデルマウスにおいて、ILC2sがIL-5やIL-13の主要な産生源となっているという報告もある¹⁰⁾が、自験データではOVA喘息モデルマウスではILC2sはほとんど誘導されておらず¹²⁾、別のグループがILC2sを欠損するマウスを用いて検討を行っているが、OVA喘息モデルマウスの好酸

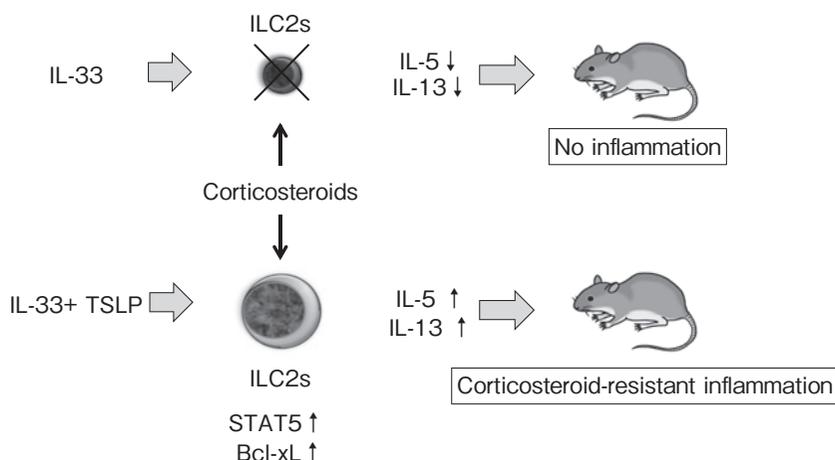


Fig. 3. IL-33 + TSLP induce corticosteroid resistance in ILC2s.

ILC2s stimulated by IL-33 alone are suppressed by corticosteroids. However, a combination of IL-33 and TSLP induces STAT5 phosphorylation and Bcl-xL expression. Therefore, ILC2s become resistant to corticosteroids and induce corticosteroid-resistant inflammation.

球数や IL-5 産生は ILC2s が存在しなくても変化がなかったことから⁴⁸⁾, 獲得免疫のモデルにおける Th2 サイトカイン産生源としての ILC2s の役割は限定的であると考えられる。

ILC2s の定常状態での働き

定常状態における ILC2s の役割についてはまだ報告が少ない。腹腔内には B 細胞が存在し, IgA 抗体を産生することで自然免疫に寄与していることが知られているが, ILC2s は IL-5 の他に IL-6 も産生し, 定常状態における B1 細胞の分裂や IgA 抗体産生を促進する⁴⁾。また, 健康人の腸管や血液中に存在する好酸球が食事の影響で日内変動することが知られているが, 食事や概日リズムに関与している血管作動性腸管ペプチド (Vasoactive intestinal peptide: VIP) が ILC2s からの IL-5 産生を誘導することで, 体内の好酸球が変動することが報告されている¹⁶⁾。

ILC2s を修飾する要因

上皮細胞由来サイトカインである IL-25 や IL-33 によって ILC2s は活性化されるが, 他のサイト

カインや脂質メディエーターの影響により, ILC2s の機能が修飾されることが近年報告されている。

ILC2s は特定の環境下で IL-9 も産生するが⁴⁹⁾, この IL-9 はオートクリン機構により ILC2s のアポトーシスを防ぐ作用や IL-5, IL-13, アンフィレギュリンの産生を高める働きがある⁵⁰⁾。また, TSLP は ILC2s の STAT5 のリン酸化や Bcl-xL の発現を介してアポトーシスを防ぐ作用がある¹²⁾。ステロイドは ILC2s のアポトーシスを誘導し, IL-33 による気道炎症を抑制する効果があるが, IL-33 と TSLP の存在下では ILC2s はステロイド抵抗性を獲得し, ステロイドにより気道炎症が抑制されなくなる。IL-33 や TSLP は重症喘息患者の気道において発現が亢進していることが報告されており⁵¹⁾⁻⁵³⁾, ILC2s がステロイド抵抗性の喘息病態に関与している可能性が示唆される (Fig. 3)。さらに, パパインをマウスに点鼻投与した際に, 好塩基球から IL-4 が産生されるが, この IL-4 が ILC2s の IL-33 に対する反応性を高める働きを有していることが報告されている¹⁷⁾。また, 最近, ILC2s が TNF-receptor superfamily mem-

ber DR3 (TNFRSF25)を高発現していることが明らかとなり、骨髄系細胞や上皮細胞、内皮細胞などから産生されるTL1Aによって、IL-25やIL-33非依存的にILC2sが活性化されることが報告されている⁵⁴⁾。

脂質メディエーターに関しては、LTD4やPGD2がILC2sからのIL-5やIL-13産生を誘導する⁵⁵⁾⁵⁶⁾一方、Lipoxin A4はILC2sからのIL-5やIL-13産生を抑制する働きがあることが示されている⁵⁷⁾。このように、IL-33やIL-25以外のサイトカインや脂質メディエーターによりILC2sの働きが修飾される可能性があり、ILC2sの周囲のサイトカインや脂質メディエーターの環境も重要であると考えられる。

ILC2s とヒト疾患の関与 (Table 1)

Mjosbergらの報告¹⁹⁾以降、ヒトにおいてもILC2sが検出されるようになり、ILC2sと様々な疾患の関連が報告されつつある。Mjosbergらは慢性副鼻腔炎患者の鼻茸中にILC2sが増加していることを報告したが、別のグループも鼻茸を合併した慢性副鼻腔炎患者の副鼻腔粘膜内にLin マーカー陰性、IL-7R, CD161, CRTH2 陽性のILC2sが増加しており、IL-2+IL-33刺激にてIL-13を産生することを報告している⁵⁸⁾。

また、気胸や血胸の患者において、胸水中の好酸球分画が10%以上に上昇する病態は好酸球性胸水と呼ばれているが、気胸患者の胸水中ではIL-33やTSLP、ILC2sが増加しており、好酸球が増加する原因がILC2sである可能性が示唆されている⁵⁹⁾。さらに、アトピー性皮膚炎¹³⁾¹⁵⁾患者の皮膚でもILC2sが増加していることが複数のグループから報告されており、アトピー性皮膚炎の病態にILC2sが関与している可能性がある。また、特発性間質性肺炎患者のBAL中でもILC2sが増加しており、マウスを用いた実験ではILC2sから産生されるIL-13が間質性肺炎の病態に関与している可能性が示唆されている⁶⁰⁾。

マウスでの検討により気管支喘息とILC2sの関連が示唆されているが、健常人と軽症喘息患者、重症喘息患者の末梢血中のILC2sを比較した検

討では差が見られなかった⁵⁷⁾。一方、気管支喘息患者の気管支肺胞洗浄液中ではILC2sが増加しているとの学会報告もあり、全身性ではなく局所性にILC2sが気管支喘息に関わる可能性がある。

ILC2sを標的とした治療薬に関しては、ステロイドやロイコトリエン受容体拮抗薬が有用な可能性がある。ただし、先述のとおり、ILC2sは周囲の環境によってステロイド抵抗性を獲得することが報告されており、TSLPの下流のSTAT5も標的候補と考えられるが、実際の患者における検討は今後の課題である。また、mTOR阻害薬のラパマイシンがIL-33によるILC2sを介した炎症を抑制するとの報告もあり、今後の検討が期待される⁶¹⁾。

おわりに

2010年ようやくILC2sの実体が同定され、研究者たちのこれまでのフラストレーションを晴らすかのように急速に研究が進んでいる。当初は、IL-33やIL-25に反応して2型免疫応答を行う細胞という視点から、喘息やアトピー性皮膚炎における自然型アレルギーや寄生虫感染に対する関与が注目されていたが、その後の検討により、獲得免疫との橋渡し役としての役割や、肺や肝臓の線維化、気道の修復など多面的な機能を有していることが明らかとなりつつある。また、IL-33やIL-25以外にも脂質メディエーターやTL1AといったILC2sを活性化させる新しい機序も報告され、IL-4やIL-9、TSLPなどの修飾因子の存在も明らかとなったことから、ILC2sの生体内における複雑な制御機構が徐々に解明されつつある。今後もマウスモデルや実際の患者においてILC2sの多面的な役割が明らかとなり、様々な疾患との関連が報告されてくるだろう。将来的には、ILC2sの機能を適切に制御できるような治療薬の開発が期待される。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

文 献

- 1) Fort MM, Cheung J, Yen D, Li J, Zurawski SM, Lo S, et al. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo. *Immunity* 2001; 15: 985–95.
- 2) Hurst SD, Muchamuel T, Gorman DM, Gilbert JM, Clifford T, Kwan S, et al. New IL-17 family members promote Th1 or Th2 responses in the lung: in vivo function of the novel cytokine IL-25. *J Immunol* 2002; 169: 443–53.
- 3) Kondo Y, Yoshimoto T, Yasuda K, Futatsugi-Yumikura S, Morimoto M, Hayashi N, et al. Administration of IL-33 induces airway hyperresponsiveness and goblet cell hyperplasia in the lungs in the absence of adaptive immune system. *Int Immunol* 2008; 20: 791–800.
- 4) Moro K, Yamada T, Tanabe M, Takeuchi T, Ikawa T, Kawamoto H, et al. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit (+) Sca-1 (+) lymphoid cells. *Nature* 2010; 463: 540–4.
- 5) Neill DR, Wong SH, Bellosi A, Flynn RJ, Daly M, Langford TK, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature* 2010; 464: 1367–70.
- 6) Price AE, Liang HE, Sullivan BM, Reinhardt RL, Eislely CJ, Erle DJ, et al. Systemically dispersed innate IL-13-expressing cells in type 2 immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 11489–94.
- 7) Spits H, Artis D, Colonna M, Diefenbach A, Di Santo JP, Eberl G, et al. Innate lymphoid cells—a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 145–9.
- 8) Bartemes KR, Iijima K, Kobayashi T, Kephart GM, McKenzie AN, Kita H. IL-33-responsive lineage- CD25 + CD44 (hi) lymphoid cells mediate innate type 2 immunity and allergic inflammation in the lungs. *J Immunol* 2012; 188: 1503–13.
- 9) Halim TY, Krauss RH, Sun AC, Takei F. Lung natural helper cells are a critical source of Th2 cell-type cytokines in protease allergen-induced airway inflammation. *Immunity* 2012; 36: 451–63.
- 10) Klein Wolterink RG, Kleinjan A, van Nimwegen M, Bergen I, de Bruijn M, Levni Y, et al. Pulmonary innate lymphoid cells are major producers of IL-5 and IL-13 in murine models of allergic asthma. *Eur J Immunol* 2012; 42: 1106–16.
- 11) Kim HY, Chang YJ, Subramanian S, Lee HH, Albacker LA, Matangkasombut P, et al. Innate lymphoid cells responding to IL-33 mediate airway hyperreactivity independently of adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 216–27 e1–6.
- 12) Kabata H, Moro K, Fukunaga K, Suzuki Y, Miyata J, Masaki K, et al. Thymic stromal lymphopoietin induces corticosteroid resistance in natural helper cells during airway inflammation. *Nat Commun* 2013; 4: 2675.
- 13) Kim BS, Siracusa MC, Saenz SA, Noti M, Monticelli LA, Sonnenberg GF, et al. TSLP elicits IL-33-independent innate lymphoid cell responses to promote skin inflammation. *Sci transl med* 2013; 5: 170ra16.
- 14) Imai Y, Yasuda K, Sakaguchi Y, Haneda T, Mizutani H, Yoshimoto T, et al. Skin-specific expression of IL-33 activates group 2 innate lymphoid cells and elicits atopic dermatitis-like inflammation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 13921–6.
- 15) Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, Xue L, Gutowska-Owsiak D, Wang X, et al. A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med* 2013; 210: 2939–50.
- 16) Nussbaum JC, Van Dyken SJ, von Moltke J, Cheng LE, Mohapatra A, Molofsky AB, et al. Type 2 innate lymphoid cells control eosinophil homeostasis. *Nature* 2013; 502: 245–8.
- 17) Motomura Y, Morita H, Moro K, Nakae S, Artis D, Endo TA, et al. Basophil-derived interleukin-4 controls the function of natural helper cells, a member of ILC2s, in lung inflammation. *Immunity* 2014; 40: 758–71.
- 18) Monticelli LA, Sonnenberg GF, Abt MC, Alenghat T, Ziegler CG, Doering TA, et al. Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus. *Nat Immunol* 2011; 12: 1045–54.
- 19) Mjosberg JM, Trifari S, Crellin NK, Peters CP, van Drunen CM, Piet B, et al. Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are distinct from group 2 innate lymphoid cells. *Nat Immunol* 2013; 14: 1153–62.

- phoid cells are defined by expression of CRTH2 and CD161. *Nat Immunol* 2011; 12: 1055–62.
- 20) Doherty TA, Khorram N, Chang JE, Kim HK, Rosenthal P, Croft M, et al. STAT6 regulates natural helper cell proliferation during lung inflammation initiated by *Alternaria*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 303: L577–88.
 - 21) Yokota Y, Mansouri A, Mori S, Sugawara S, Adachi S, Nishikawa S, et al. Development of peripheral lymphoid organs and natural killer cells depends on the helix-loop-helix inhibitor Id2. *Nature* 1999; 397: 702–6.
 - 22) Yang Q, Saenz SA, Zlotoff DA, Artis D, Bhandoola A. Cutting edge: Natural helper cells derive from lymphoid progenitors. *J Immunol* 2011; 187: 5505–9.
 - 23) Klose CS, Flach M, Mohle L, Rogell L, Hoyler T, Ebert K, et al. Differentiation of type 1 ILCs from a common progenitor to all helper-like innate lymphoid cell lineages. *Cell* 2014; 157: 340–56.
 - 24) Constantinides MG, McDonald BD, Verhoef PA, Bendelac A. A committed precursor to innate lymphoid cells. *Nature* 2014; 508: 397–401.
 - 25) Hoyler T, Klose CS, Souabni A, Turqueti-Neves A, Pfeifer D, Rawlins EL, et al. The transcription factor GATA-3 controls cell fate and maintenance of type 2 innate lymphoid cells. *Immunity* 2012; 37: 634–48.
 - 26) Rochman Y, Spolski R, Leonard WJ. New insights into the regulation of T cells by gamma(c) family cytokines. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 480–90.
 - 27) Liang HE, Reinhardt RL, Bando JK, Sullivan BM, Ho IC, Locksley RM. Divergent expression patterns of IL-4 and IL-13 define unique functions in allergic immunity. *Nat Immunol* 2012; 13: 58–66.
 - 28) Furusawa J, Moro K, Motomura Y, Okamoto K, Zhu J, Takayanagi H, et al. Critical role of p38 and GATA3 in natural helper cell function. *J Immunol* 2013; 191: 1818–26.
 - 29) Klein Wolterink RG, Serafini N, van Nimwegen M, Vosshenrich CA, de Bruijn MJ, Fonseca Pereira D, et al. Essential, dose-dependent role for the transcription factor Gata3 in the development of IL-5+ and IL-13+ type 2 innate lymphoid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 10240–5.
 - 30) Halim TY, MacLaren A, Romanish MT, Gold MJ, McNagny KM, Takei F. Retinoic-acid-receptor-related orphan nuclear receptor alpha is required for natural helper cell development and allergic inflammation. *Immunity* 2012; 37: 463–74.
 - 31) Wong SH, Walker JA, Jolin HE, Drynan LF, Hams E, Camelo A, et al. Transcription factor RORalpha is critical for nuocyte development. *Nat Immunol* 2012; 13: 229–36.
 - 32) Yang Q, Monticelli LA, Saenz SA, Chi AW, Sonnenberg GF, Tang J, et al. T cell factor 1 is required for group 2 innate lymphoid cell generation. *Immunity* 2013; 38: 694–704.
 - 33) Spooner CJ, Lesch J, Yan D, Khan AA, Abbas A, Ramirez-Carrozzi V, et al. Specification of type 2 innate lymphocytes by the transcriptional determinant Gfi1. *Nat Immunol* 2013; 14: 1229–36.
 - 34) Gentek R, Munneke JM, Helbig C, Blom B, Hazenberg MD, Spits H, et al. Modulation of Signal Strength Switches Notch from an Inducer of T Cells to an Inducer of ILC2. *Front Immunol* 2013; 4: 334.
 - 35) Mjosberg J, Bernink J, Golebski K, Karrich JJ, Peters CP, Blom B, et al. The transcription factor GATA3 is essential for the function of human type 2 innate lymphoid cells. *Immunity* 2012; 37: 649–59.
 - 36) Barlow JL, Peel S, Fox J, Panova V, Hardman CS, Camelo A, et al. IL-33 is more potent than IL-25 in provoking IL-13-producing nuocytes (type 2 innate lymphoid cells) and airway contraction. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 933–41.
 - 37) Yasuda K, Muto T, Kawagoe T, Matsumoto M, Sasaki Y, Matsushita K, et al. Contribution of IL-33-activated type II innate lymphoid cells to pulmonary eosinophilia in intestinal nematode-infected mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 3451–6.
 - 38) Chang YJ, Kim HY, Albacker LA, Baumgarth N, McKenzie AN, Smith DE, et al. Innate lymphoid cells mediate influenza-induced airway hyper-reactivity independently of adaptive immunity. *Nat Immunol*

- 2011; 12: 631–8.
- 39) Roediger B, Kyle R, Yip KH, Sumaria N, Guy TV, Kim BS, et al. Cutaneous immunosurveillance and regulation of inflammation by group 2 innate lymphoid cells. *Nat Immunol* 2013; 14: 564–73.
- 40) Imai Y, Yasuda K, Sakaguchi Y, Futatsugi-Yumikura S, Yoshimoto T, Nakanishi K, et al. Immediate-type contact hypersensitivity is reduced in interleukin-33 knockout mice. *J Dermatol Sci* 2014; 74: 159–61.
- 41) McHedlidze T, Waldner M, Zopf S, Walker J, Rankin AL, Schuchmann M, et al. Interleukin-33-dependent innate lymphoid cells mediate hepatic fibrosis. *Immunity* 2013; 39: 357–71.
- 42) Li J, Razumilava N, Gores GJ, Walter S, Mizuochi T, Mourta R, et al. Biliary repair and carcinogenesis are mediated by IL-33-dependent cholangiocyte proliferation. *J Clin Invest* 2014; 124: 3241–51.
- 43) Liang Y, Jie Z, Hou L, Aguilar-Valenzuela R, Vu D, Soong L, et al. IL-33 induces neutrophils and modulates liver injury in viral hepatitis. *J Immunol* 2013; 190: 5666–75.
- 44) Halim TY, Steer CA, Matha L, Gold MJ, Martinez-Gonzalez I, McNagny KM, et al. Group 2 innate lymphoid cells are critical for the initiation of adaptive T helper 2 cell-mediated allergic lung inflammation. *Immunity* 2014; 40: 425–35.
- 45) Fukuoka A, Futatsugi-Yumikura S, Takahashi S, Kazana H, Iyoda T, Yoshimoto T, et al. Identification of a novel type 2 innate immunocyte with the ability to enhance IgE production. *Int Immunol* 2013; 25: 373–82.
- 46) Oliphant CJ, Hwang YY, Walker JA, Salimi M, Wong SH, Brewer JM, et al. MHCII-Mediated Dialog between Group 2 Innate Lymphoid Cells and CD4 T Cells Potentiates Type 2 Immunity and Promotes Parasitic Helminth Expulsion. *Immunity* 2014 [Epub ahead of print].
- 47) Drake LY, Iijima K, Kita H. Group 2 innate lymphoid cells and CD4 T cells cooperate to mediate type 2 immune response in mice. *Allergy* 2014 [Epub ahead of print].
- 48) Gold MJ, Antignano F, Halim TY, Hirota JA, Blanchet MR, Zaph C, et al. Group 2 innate lymphoid cells facilitate sensitization to local, but not systemic, TH2-inducing allergen exposures. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1142–8.
- 49) Wilhelm C, Hirota K, Stieglitz B, Van Snick J, Tolaini M, Lahi K, et al. An IL-9 fate reporter demonstrates the induction of an innate IL-9 response in lung inflammation. *Nat Immunol* 2011; 12: 1071–7.
- 50) Turner JE, Morrison PJ, Wilhelm C, Wilson M, Ahlfors H, Renauld JC, et al. IL-9-mediated survival of type 2 innate lymphoid cells promotes damage control in helminth-induced lung inflammation. *J Exp Med* 2013; 210: 2951–65.
- 51) Prefontaine D, Nadigel J, Chouiali F, Audusseau S, Semlali A, Chakir J, et al. Increased IL-33 expression by epithelial cells in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 752–4.
- 52) Prefontaine D, Lajoie-Kadoch S, Foley S, Audusseau S, Olivenstein R, Halayko AJ, et al. Increased expression of IL-33 in severe asthma: evidence of expression by airway smooth muscle cells. *J Immunol* 2009; 183: 5094–103.
- 53) Shikotra A, Choy DF, Ohri CM, Doran E, Butler C, Hargadon B, et al. Increased expression of immunoreactive thymic stromal lymphopoietin in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 104–11 e1–9.
- 54) Yu X, Pappu R, Ramirez-Carrozzi V, Ota N, Caplazi P, Zhang J, et al. TNF superfamily member TL1A elicits type 2 innate lymphoid cells at mucosal barriers. *Muc Immunol* 2014; 7: 730–40.
- 55) Doherty TA, Khorram N, Lund S, Mehta AK, Croft M, Broide DH. Lung type 2 innate lymphoid cells express cysteinyl leukotriene receptor 1, which regulates TH2 cytokine production. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 205–13.
- 56) Xue L, Salimi M, Panse I, Mjosberg JM, McKenzie AN, Spits H, et al. Prostaglandin D2 activates group 2 innate lymphoid cells through chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1184–

- 94.
- 57) Barnig C, Cernadas M, Dutile S, Liu X, Perrella MA, Kazani S, et al. Lipoxin A4 regulates natural killer cell and type 2 innate lymphoid cell activation in asthma. *Sci Transl Med* 2013; 5: 174ra26.
- 58) Shaw JL, Fakhri S, Citardi MJ, Porter PC, Corry DB, Kheradmand F, et al. IL-33-responsive innate lymphoid cells are an important source of IL-13 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 432–9.
- 59) Kwon BI, Hong S, Shin K, Choi EH, Hwang JJ, Lee SH. Innate type 2 immunity is associated with eosinophilic pleural effusion in primary spontaneous pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 577–85.
- 60) Hams E, Armstrong ME, Barlow JL, Saunders SP, Schwartz C, Cooke G, et al. IL-25 and type 2 innate lymphoid cells induce pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 367–72.
- 61) Salmund RJ, Mirchandani AS, Besnard AG, Bain CC, Thomson NC, Liew FY. IL-33 induces innate lymphoid cell-mediated airway inflammation by activating mammalian target of rapamycin. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1159–66.
- 62) Kamijo S, Takeda H, Tokura T, Suzuki M, Inui K, Hara M, et al. IL-33-mediated innate response and adaptive immune cells contribute to maximum responses of protease allergen-induced allergic airway inflammation. *J Immunol* 2013; 190: 4489–99.
- 63) Barlow JL, Bellosi A, Hardman CS, Drynan LF, Wong SH, Cruickshank JP, et al. Innate IL-13-producing nuocytes arise during allergic lung inflammation and contribute to airways hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 191–8 e1–4.
- 64) Gorski SA, Hahn YS, Braciale TJ. Group 2 innate lymphoid cell production of IL-5 is regulated by NKT cells during influenza virus infection. *PLoS pathogens* 2013; 9: e1003615.
- 65) Hong JY, Bentley JK, Chung Y, Lei J, Steenrod JM, Chen Q, et al. Neonatal rhinovirus induces mucous metaplasia and airways hyperresponsiveness through IL-25 and type 2 innate lymphoid cells. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 429–39.
- 66) Li D, Guabiraba R, Besnard AG, Komai-Koma M, Jabir MS, Zhang L, et al. IL-33 promotes ST2-dependent lung fibrosis by the induction of alternatively activated macrophages and innate lymphoid cells in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2014 [Epub ahead of print].
- 67) Miljkovic D, Bassiouni A, Cooksley C, Ou J, Hauben E, Wormald PJ, et al. Association between Group 2 Innate Lymphoid Cells enrichment, nasal polyps and allergy in Chronic Rhinosinusitis. *Allergy* 2014; 69: 1154–61.