

## 新規 2 型自然リンパ球 ‘Fas-expressing natural helper 細胞’

兵庫医科大学免疫学講座

福岡あゆみ

Key words: allergy — Fas — IgE — innate lymphoid cells

## はじめに

花粉症や食物アレルギー等を代表とする I 型アレルギーの発症には、獲得免疫が関与し、Th2 細胞が産生する Th2 サイトカインや B 細胞の産生する IgE 抗体が重要であると考えられてきた。しかし、2010 年に、Th2 サイトカインを産生する新規の細胞として 2 型自然リンパ球 (group 2 innate lymphoid cells ; ILC2s) が相次いで同定され、注目されている。ILC2s は、上皮細胞由来のサイトカインである IL-25, IL-33 および TSLP に応答し、IL-5 や IL-13 を大量に産生することから、アレルギー疾患への関与が示唆されている。

最近、著者らはアポトーシス誘導に重要なデスレセプターの 1 つである Fas を欠損した BALB/c マウス (BALB/c Fas<sup>-/-</sup>マウス) が、野生型マウスや他の遺伝的バックグラウンドの Fas 欠損および Fas 変異マウスと比較し、血中 IgE 値が非常に高く、アレルギー性眼瞼炎様の症状を呈することを発見した。また、BALB/c Fas<sup>-/-</sup>マウスの脾臓において、B 細胞に直接作用し、IgE 抗体産生を促進する機能を有する新しい ILC2s を見だし、Fas-expressing natural helper (F-NH) 細胞と名付けた。

本稿では、まず ILC2s および Fas を介したアポトーシスについて概説し、次に著者らが同定した F-NH 細胞について紹介する。

## 2 型自然リンパ球 (group 2 innate lymphoid cells ; ILC2s)

長年、Th2 サイトカインの主な産生細胞は Th2 細胞であると考えられてきた。しかし、2010 年に 3 つの研

究グループから natural helper (NH) 細胞、nuocytes, innate helper 2 (Ih2) 細胞という Th2 サイトカインを産生する新しい自然リンパ球が同定された<sup>1)-3)</sup>。これらの細胞はリンパ球様の形態を示しているが、T 細胞や B 細胞、その他の免疫細胞に発現している細胞表面分子 (Lineage マーカー) を発現していなかった<sup>1)-3)</sup>。一方、Thy-1, Sca-1, IL-7 レセプター (CD127), IL-2 レセプター α 鎖 (CD25) および IL-33 レセプター (T1/ST2) を発現しており、IL-2 と IL-25 または IL-33 の刺激により、IL-5 や IL-13 を大量に産生する機能を有していた<sup>1)-3)</sup>。これらの細胞は自然免疫に関与し Th2 サイトカインを産生する細胞であることから、総称して 2 型自然リンパ球 (group 2 innate lymphoid cells ; ILC2s) と呼ばれている。

ILC2s は、抗原や寄生虫の侵入により上皮細胞から産生された IL-33 などの刺激を受け IL-5 や IL-13 を産生することで、好酸球増多や杯細胞からのムチン産生を誘導し、アレルギー応答や寄生虫排除に関与する<sup>1)-5)</sup>。一方で、インフルエンザ感染時には、上皮細胞成長因子の 1 つであるアンフィレギュリン (amphiregulin ; AREG) を産生し、気道上皮の修復に働いている<sup>6)</sup>。また、ILC2s が産生する IL-9 はオートクラインに作用し ILC2s の生存維持や Th2 サイトカイン等の産生に関与している<sup>7)8)</sup>。さらに、好塩基球が産生する IL-4 や、肥満細胞が産生するプロスタグランジン D2 (PGD2) が ILC2s の応答を促進するという報告があり<sup>9)-11)</sup>、ILC2s が発揮する機能だけでなく、ILC2s に作用する因子や細胞も明らかになりつつある (Fig. 1)。

また、ヒトにおいても ILC2s が発見され、Lineage マーカー陰性で CD127 および PGD2 のレセプター

Received: September 4, 2015, Accepted: April 15, 2016

## A NOVEL TYPE OF INNATE LYMPHOID CELLS ‘FAS-EXPRESSING NATURAL HELPER CELLS’

Ayumi Fukuoka

Department of Immunology, Hyogo College of Medicine

Abbreviations: AREG “amphiregulin”, CRTH2 “chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells”, FasL “Fas ligand”, F-NH “Fas-expressing natural helper”, Ih2 “innate type2 helper”, Lin “Lineage”, ILC2s “group 2 innate lymphoid cells”, NBNT “non-B, non-T”, NH “natural helper”, PGD2 “prostaglandin”, TNF “tumor necrosis factor”, TSLP “thymic stromal lymphopoietin”

福岡あゆみ：兵庫医科大学免疫学講座 [〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1 番 1 号]

E-mail: afukuoka@hyo-med.ac.jp

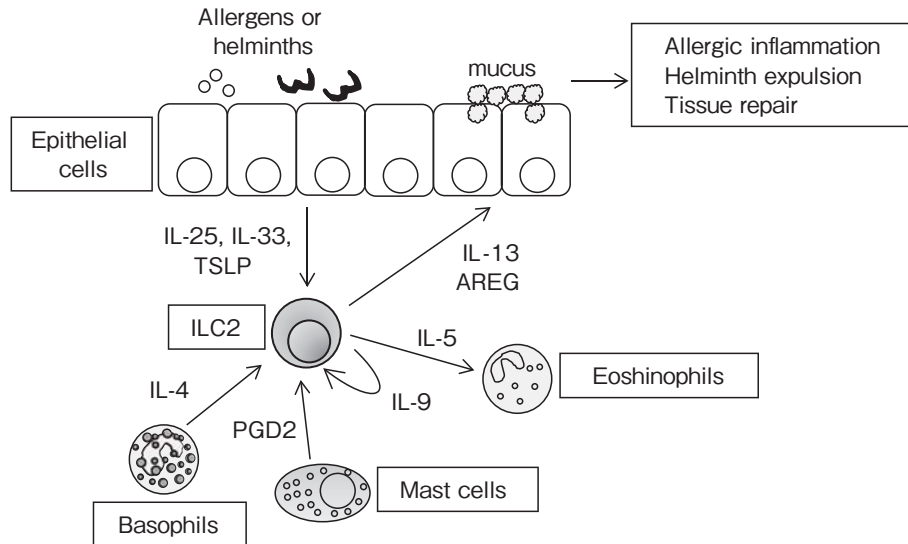


Fig. 1. Induction of ILC2s-mediated type 2 immune responses.

After invasion of allergens or helminths, epithelial cells secrete IL-25, IL-33 or TSLP, and ILC2s are activated and secrete Th2 cytokines. ILC2s-derived IL-13 induces mucus production, goblet cell hyperplasia, and IL-5 induces recruitment of eosinophils. ILC2s also secrete amphiregulin (AREG), and induce tissue repair. IL-9 facilitates Th2 cytokines and AREG production, and promotes survival of ILC2s by autocrine. ILC2s responses are promoted by basophils-derived IL4 or mast cells-derived prostaglandin D2 (PGD2).

(chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells; CRTH2) 陽性であることが報告されている<sup>12)</sup>。ヒトの ILC2s は胎児の消化管や肺、成人の肺や末梢血に存在する<sup>6)12)</sup>。また、アトピー性皮膚炎患者の皮膚や慢性副鼻腔炎患者の鼻茸で増加していることから、これらの疾患への ILC2s の関与が示唆されている<sup>12)-14)</sup>。

## Fas を介したアポトーシス

### 1) アポトーシス誘導シグナル経路

Fas (CD95, APO-1, TNFRSF6) は Tumor Necrosis Factor (TNF) 受容体スーパーファミリーに属する I 型膜貫通タンパクであり、アポトーシスの誘導に重要なデスレセプターの 1 つである<sup>15)</sup>。Fas はほとんどの組織で発現し、様々な細胞系列で検出される<sup>16)</sup>。一方で、Fas リガンド (FasL, CD95L, TNFSF6) の発現は限られており、主に脾臓やリンパ節等のリンパ組織で発現し、活性化 T 細胞や NK 細胞等が発現している<sup>16)</sup>。Fas を介したアポトーシスの経路を Fig. 2 に示す。FasL や多価のアゴニスティックな抗 Fas モノクローナル抗体が結合すると、Fas, FADD および caspase-8 を含む Death-Inducing Signaling Complex (DISC) が形成され、caspase-8 を活性化した後、2 つの経路でアポトーシスが誘導される<sup>17)</sup>。1 つは活性化された caspase-8 が直接アポトーシス実行 caspase である caspase-3 や caspase-7 を活性化する経路であ

る<sup>18)</sup>。もう 1 つは、活性化された caspase-8 が Bid を活性化し、ミトコンドリアからのシトクロム c の放出、および caspase-9 の活性化を介して、caspase-3 や caspase-7 を活性化する経路である<sup>19)-21)</sup>。この 2 つの経路のどちらが働くかは細胞種によって異なり、前者の経路は主にリンパ球において誘導され、後者は肝細胞において誘導される<sup>22)</sup>。

### 2) 免疫系における Fas を介したアポトーシスの役割

自己免疫疾患のモデルマウスとして長年用いられている *lpr* マウスや *gld* マウスは、それぞれ Fas および FasL の突然変異マウスであり、Fas を介したアポトーシスが阻害されている<sup>23)-25)</sup>。これらのマウスでは、脾臓やリンパ節で異常 T 細胞 ( $B220^+CD3^+CD4^-CD8^-T$  細胞) が蓄積し、脾腫やリンパ節腫大が認められる<sup>23)26)27)</sup>。また、自己抗体を産生する B 細胞も蓄積し、抗 DNA 抗体などの自己抗体が増加した結果、自己免疫疾患を発症する<sup>23)26)28)</sup>。自己免疫性リンパ増殖症候群の患者は、Fas 遺伝子座に変異を持つことが報告されており、ヒトにおいても Fas を介したアポトーシスは、自己免疫性の細胞除去に重要である<sup>29)30)</sup>。

Fas 欠損マウスおよび *lpr* マウスは、これらの持つ遺伝的背景により異なる表現型を示す<sup>28)31)</sup>。MRL 系統の遺伝的背景を有する *lpr* マウスは、関節リウマチや糸様体腎炎などを伴う全身性の自己免疫疾患を発症する<sup>26)</sup>。一方、C57BL/6 系統の遺伝背景を有する Fas 欠損マウスや *lpr* マウスは、異常 T 細胞の蓄積は認め

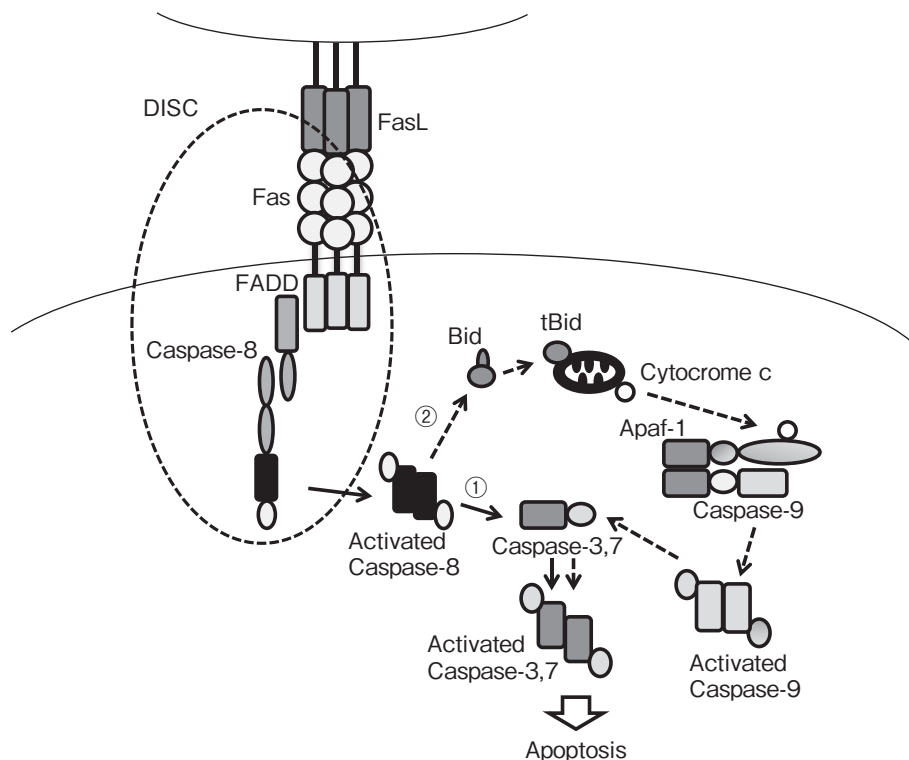


Fig. 2. Fas-mediated apoptosis signaling.

After binding of FasL, Fas recruits FADD and caspase-8, and they form death-inducing signaling complex (DISC). In the DISC, caspase-8 is activated by auto-processing and then released from DISC. Activated caspase-8 induces apoptosis in two distinct pathways. First, activated caspase-8 directly cleaves caspase-3 and -7, and activated caspase-3 and -7 induce apoptosis (①). Second, activated caspase-8 truncates Bid, and truncated Bid (tBid) translocates from the cytosol to the outer mitochondrial membrane where it triggers cytochrome c release from mitochondria. Released cytochrome c binds Apaf-1 and they activate caspase-9. Activated caspase-9 activates caspase-3 and -7, and they induce apoptosis (②).

られるが、全身性の自己免疫疾患は発症しない<sup>32-35</sup>。このように、Fas欠損により生じる表現系は遺伝的背景に依存するが、これまで報告されているいずれの遺伝的背景下においてもFas欠損または変異マウスがアレルギー性疾患を発症するという報告はなかった。

### Fas-expressing natural helper 細胞

#### 1) Fas-expressing natural helper 細胞の同定

著者らはBALB/c系統のマウスにおけるFasの役割を検討する目的で、C57BL/6系統のFas欠損マウス(B6 Fas<sup>-/-</sup>マウス)をBALB/cマウスに10回以上のバッククロスすることで、BALB/c系統のFas欠損マウス(BALB/c Fas<sup>-/-</sup>マウス)を作製した<sup>36</sup>。その結果、BALB/c Fas<sup>-/-</sup>マウスは15週齢頃から好酸球浸潤を伴ったアレルギー性眼瞼炎様の症状を呈した<sup>36</sup>。この症状は他のFas欠損および変異マウスでは観察されないBALB/c Fas<sup>-/-</sup>マウス特有の表現系であった。更に、BALB/c Fas<sup>-/-</sup>マウスの血中IgE抗体濃度は、眼瞼炎

を発症しない野生型(WT)マウス、B6 Fas<sup>-/-</sup>マウスおよびMRL-lpr/lprマウスと比較して、非常に高い値を示していた<sup>36-38</sup>。このことから、BALB/c Fas<sup>-/-</sup>マウスにおけるアレルギー性眼瞼炎の発症にはIgE抗体が関与している可能性が示唆された。しかし、*in vitro*において、BALB/c Fas<sup>-/-</sup>マウス由来のB細胞をIL-4および抗CD40抗体存在下で培養しても、IgE抗体の産生量はWTマウス由来のB細胞と同等であった<sup>37</sup>。また、BALB/c Fas<sup>-/-</sup>マウス由来のCD4<sup>+</sup>T細胞を抗CD3抗体および抗CD28抗体で刺激した時のIL-4産生量も、WTマウス由来のCD4<sup>+</sup>T細胞と同等であった<sup>36</sup>。これらの結果は、BALB/c Fas<sup>-/-</sup>マウス由来のB細胞やT細胞以外の細胞(Non-B, Non-T; NBNT細胞)がB細胞に作用し、IgE抗体産生を促進している可能性を示唆していた。この可能性を検証する目的で、筆者らは、IL-4および抗CD40抗体存在下において、BALB/c Fas<sup>-/-</sup>マウス脾臓由来のNBNT細胞(B220<sup>-</sup>CD3<sup>+</sup>細胞)とWTマウス由来のB細胞を1

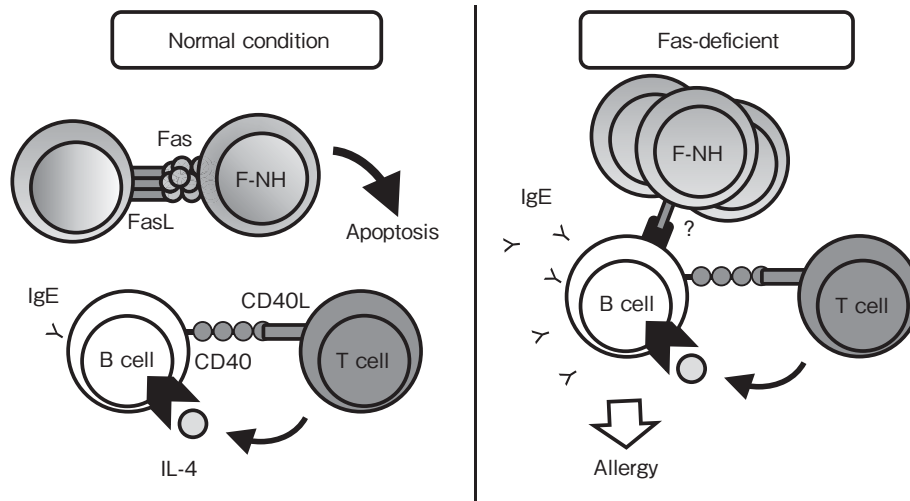


Fig. 3. Current model of F-NH cells-mediated enhancement of IgE production.

Under normal conditions, F-NH cells are eliminated by Fas-mediated apoptosis. However, in the absence of Fas, the number of F-NH cells increases excessively. Increased F-NH cells promote IgE production of B cells by direct cell-cell contact.

対1の割合で共培養を行った。7日間の共培養後、培養液中のIgE抗体濃度を測定した結果、B細胞単独での培養と比較し、共培養を行ったB細胞からのIgE抗体産生量は約3倍増加していた<sup>37)</sup>。さらに、筆者らは、Fas欠損NBNT細胞がIgE抗体産生の促進に働くことを確認する目的で、B細胞やT細胞が存在しないRag2欠損マウスとBALB/c Fas<sup>-/-</sup>マウスを交配し、BALB/c Fas<sup>-/-</sup> Rag2<sup>-/-</sup>ダブルノックアウトマウスを作製した<sup>37)</sup>。その結果、BALB/c Fas<sup>-/-</sup> Rag2<sup>-/-</sup>ダブルノックアウトマウスの脾臓由来の細胞をWTマウス由来のB細胞と共培養した場合も、B細胞からのIgE抗体産生の促進が認められた<sup>37)</sup>。次に、筆者らはIgE抗体の産生促進に働く細胞を同定する目的で、WTマウスと比較してBALB/c Fas<sup>-/-</sup>マウスの脾臓で増加している細胞の探索を行った。その結果、両マウス群のNBNT細胞においてNK細胞、樹状細胞、顆粒球やマクロファージの割合には差が認められなかった<sup>37)</sup>。しかし、BALB/c Fas<sup>-/-</sup>マウスにおいて、Lineage (Lin) マーカー (B220, CD3, CD4, CD8, CD11b, CD11c, Gr-1, Dx5, Siglec-F, IgE) 陰性で、Thy-1およびSca-1陽性 (Lin<sup>-</sup> Thy-1<sup>+</sup> Sca-1<sup>+</sup>) 細胞の割合が、顕著に増加していた<sup>37)</sup>。更に、BALB/c Fas<sup>-/-</sup>マウス由来のLin<sup>-</sup> Thy-1<sup>+</sup> Sca-1<sup>+</sup>細胞とWTマウス由来のB細胞の共培養を行った結果、IgE抗体産生の促進が認められた<sup>37)</sup>。以上の結果から、Lin<sup>-</sup> Thy-1<sup>+</sup> Sca-1<sup>+</sup>細胞がB細胞に作用してIgE抗体産生促進に関与する細胞であることが示唆された。

NH細胞等の既知のILC2sも、Thy-1およびSca-1が陽性であることから、BALB/c Fas<sup>-/-</sup>マウス由来の

Lin<sup>-</sup> Thy-1<sup>+</sup> Sca-1<sup>+</sup>細胞は、既知のILC2sと同一の細胞である可能性が考えられた。筆者らは、この可能性を検証する目的で、Lin<sup>-</sup> Thy-1<sup>+</sup> Sca-1<sup>+</sup>細胞に発現する細胞表面マーカーの解析を行った。その結果、Lin<sup>-</sup> Thy-1<sup>+</sup> Sca-1<sup>+</sup>細胞は既知のILC2s同様にCD25陽性であった<sup>37)</sup>。しかし、Lin<sup>-</sup> Thy-1<sup>+</sup> Sca-1<sup>+</sup>細胞は既知のILC2sのマーカーであるIL-33レセプター (T1/ST2)が陰性であるのに対し、既知のILC2sでは発現が確認されていないIL-18レセプター (IL-18Rα)が陽性であった<sup>37)</sup>。さらに、WTマウスを用いてFACS解析を行った結果、WTマウスのLin<sup>-</sup> Thy-1<sup>+</sup> Sca-1<sup>+</sup> IL-18Rα<sup>+</sup>細胞はFas陽性であった<sup>37)</sup>。一方、既知のILC2sではFasの発現は確認されていない。更に、Lin<sup>-</sup> Thy-1<sup>+</sup> Sca-1<sup>+</sup> IL-18Rα<sup>+</sup>細胞はIL-2+IL-18の*in vitro*刺激によって増殖し、IL-5およびIL-13を産生した<sup>37)</sup>。これらの結果から、既知のILC2sとLin<sup>-</sup> Thy-1<sup>+</sup> Sca-1<sup>+</sup> IL-18Rα<sup>+</sup>細胞は、「IgE抗体産生を促進する作用」および「IL-18に対する反応性」の点で異なる機能を有することが明らかとなった。以上の結果から、筆者らはFas陽性のLin<sup>-</sup> Thy-1<sup>+</sup> Sca-1<sup>+</sup> IL-18Rα<sup>+</sup>細胞を新しいILC2sとして、Fas-expressing natural helper (F-NH)細胞と名付けた<sup>37)</sup>。

## 2) F-NH細胞におけるFasの役割

WTマウスでは、BALB/c Fas<sup>-/-</sup>マウスと比較してF-NH細胞の割合が非常に少なかった<sup>37)</sup>。また、WTマウス由来のF-NH細胞はFasを発現していたことから、定常状態ではFasがF-NH細胞にアポトーシスを誘導することにより、その数を制御している可能性が示唆された。実際、WTマウス由来のF-NH細胞をア

ゴニステックな抗 Fas 抗体 (RK-8) で 12 時間 *in vitro* 刺激を行った結果, F-NH 細胞は細胞死を起こし, アポトーシス様の形態を示した<sup>37)</sup>.

最後に, 筆者らは BALB/c Fas<sup>-/-</sup> マウスと同様 WT マウス由来の F-NH 細胞も IgE 抗体産生を促進する機能を有しているか検討した. WT マウス由来の F-NH 細胞と B 細胞の共培養を行った結果, WT マウス由来の F-NH 細胞も IgE 抗体の産生を促進する機能を有していることが明らかとなった<sup>37)</sup>. 以上の研究結果から, Fas の欠損により, F-NH 細胞が過剰に存在することで IgE 抗体産生が促進され, アレルギー疾患の発症に繋がる可能性が示唆された (Fig. 3). 実際, Fas 遺伝子座に変異を持つ自己免疫性リンパ増殖症候群の患者では血清 IgE 抗体が高値を示し, 血中好酸球数が増加する症例が存在することが報告されている<sup>39)</sup>.

### 3) 今後の課題

F-NH 細胞の特徴は, B 細胞との共培養により B 細胞からの IgE 抗体産生を促進する働きである. IgE 抗体産生には IL-4 が重要であることから, 筆者らは F-NH 細胞が IL-4 を産生すると予想した. しかし, IL-4 を加えずに F-NH 細胞と B 細胞の共培養した場合や, F-NH 細胞と B 細胞をトランスウェルで仕切りそれぞれの接触を阻害した条件では, IgE 抗体産生の促進は認められなかった<sup>37)</sup>. 更に, F-NH 細胞を IL-2 および IL-18 で刺激すると IL-5 と IL-13 の産生は認められるが, IL-4 は検出されなかった<sup>37)</sup>. これらの結果から, F-NH 細胞は IL-4 を産生することで IgE 抗体産生を促進するのではなく, B 細胞と接触することにより何らかの細胞表面分子を介して B 細胞に作用し, IgE 抗体産生を促進していると考えられる. しかし, F-NH 細胞がどのような細胞表面分子を介して IgE 抗体の促進に関与するかは現時点では不明であり, さらに詳細な解析が必要である.

### おわりに

ILC2s に対する研究は急速に進んでおり, 様々なマウスモデルやノックアウトマウスを用いた研究から, ILC2s の分化過程や感染防御およびアレルギー性疾患への関与が明らかになりつつある. ILC2s は自然免疫に関与する細胞として登場した. しかし最近, ILC2s は Th2 細胞に作用して Th2 細胞増殖や Th2 サイトカイン産生を促進するという報告もあり, ILC2s の獲得免疫への関与が注目されている<sup>40)41)</sup>. 著者らが発見した F-NH 細胞は, B 細胞に直接作用して IgE 産生を促進する特徴を有していることから, 自然免疫と獲得免疫を繋ぐ橋渡し役として働いている可能性がある. しかし, F-NH 細胞がどのようなメカニズムで B 細胞に作

用するのかは明らかではなく, 今後の重要な課題である. F-NH 細胞の詳細な解析により, さらにアレルギー発症のメカニズムや治療法の開発に繋がることが期待される.

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) 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.
- 2) 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.
- 3) Price AE, Liang H-E, Sullivan BM, Reinhardt RL, Easley CJ, Erle DJ, et al. Systemically dispersed innate IL-13-expressing cells in type 2 immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 11489-94.
- 4) 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.
- 5) Wolterink RGJK, KleinJan A, van Nimwegen M, Bergen I, de Bruijn M, Levani 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.
- 6) Monticelli LA, Sonnenberg GF, Abt MC, Alenghat T, Ziegler CGK, Doering TA, et al. Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus. *Nat Immunol* 2011; 12: 1045-54.
- 7) Turner J-E, Morrison PJ, Wilhelm C, Wilson M, Ahlfors H, Renault J-C, 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.
- 8) Wilhelm C, Hirota K, Stieglitz B, Van Snick J, Tolaini M, Lahl 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.
- 9) 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.
- 10) Kim BS, Wang K, Siracusa MC, Saenz SA, Brestoff JR, Monticelli LA, et al. Basophils promote innate lymphoid cell responses in inflamed skin. *J Immunol* 2014; 193: 3717-25.
- 11) Xue L, Salimi M, Panse I, Mjösberg JM, McKenzie

- ANJ, 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. e7.
- 12) 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 defined by expression of CRTH2 and CD161. *Nat Immunol* 2011; 12: 1055–62.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Yonehara S, Ishii A, Yonehara M. A cell-killing monoclonal antibody (anti-Fas) to a cell surface antigen co-downregulated with the receptor of tumor necrosis factor. *J Exp Med* 1989; 169: 1747–56.
- 16) Suda T, Okazaki T, Naito Y, Yokota T, Arai N, Ozaki S, et al. Expression of the Fas ligand in cells of T cell lineage. *J Immunol* 1995; 154: 3806–13.
- 17) Itoh N, Yonehara S, Ishii A, Yonehara M, Mizushima S, Sameshima M, et al. The polypeptide encoded by the cDNA for human cell surface antigen Fas can mediate apoptosis. *Cell* 1991; 66: 233–43.
- 18) Juo P, Kuo CJ, Yuan J, Blenis J. Essential requirement for caspase-8/FLICE in the initiation of the Fas-induced apoptotic cascade. *Curr Biol* 1998; 8: 1001–8.
- 19) Li P, Nijhawan D, Budihardjo I, Srinivasula SM, Ahmad M, Alnemri ES, et al. Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *Cell* 1997; 91: 479–89.
- 20) Li H, Zhu H, Xu C-j, Yuan J. Cleavage of BID by caspase 8 mediates the mitochondrial damage in the Fas pathway of apoptosis. *Cell* 1998; 94: 491–501.
- 21) Luo X, Budihardjo I, Zou H, Slaughter C, Wang X. Bid, a Bcl2 interacting protein, mediates cytochrome c release from mitochondria in response to activation of cell surface death receptors. *Cell* 1998; 94: 481–90.
- 22) Scaffidi C, Fulda S, Srinivasan A, Friesen C, Li F, Tomaselli KJ, et al. Two CD95 (APO-1/Fas) signaling pathways. *EMBO J* 1998; 17: 1675–87.
- 23) Cohen PL, Eisenberg RA. Lpr and gld: single gene models of systemic autoimmunity and lymphoproliferative disease. *Annu Rev Immunol* 1991; 9: 243–69.
- 24) Roths JB, Murphy ED, Eicher EM. A new mutation, gld, that produces lymphoproliferation and autoimmunity in C3H/HeJ mice. *J Exp Med* 1984; 159: 1–20.
- 25) Andrews BS, Eisenberg RA, Theofilopoulos AN, Izui S, Wilson CB, McConahey PJ, et al. Spontaneous murine lupus-like syndromes. Clinical and immunopathological manifestations in several strains. *J Exp Med* 1978; 148: 1198–215.
- 26) Cohen PL, Eisenberg RA. The lpr and gld genes in systemic autoimmunity: life and death in the Fas lane. *Immunol Today* 1992; 13: 427–8.
- 27) Nishimura Y, Ishii A, Kobayashi Y, Yamasaki Y, Yonehara S. Expression and function of mouse Fas antigen on immature and mature T cells. *J Immunol* 1995; 154: 4395–403.
- 28) Izui S, Kelley VE, Masuda K, Yoshida H, Roths JB, Murphy ED. Induction of various autoantibodies by mutant gene lpr in several strains of mice. *J Immunol* 1984; 133: 227–33.
- 29) Fisher GH, Rosenberg FJ, Straus SE, Dale JK, Middleton LA, Lin AY, et al. Dominant interfering fas gene mutations impair apoptosis in a human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Cell* 1995; 81: 935–46.
- 30) Rieux-Laucat F, Le Deist F, Hivroz C, Roberts IA, Debatin KM, Fischer A, et al. Mutations in Fas associated with human lymphoproliferative syndrome and autoimmunity. *Science* 1995; 268: 1347–9.
- 31) Vidal S, Kono DH, Theofilopoulos AN. Loci predisposing to autoimmunity in MRL-Fas lpr and C57BL/6-Fas lpr mice. *J Clin Invest* 1998; 101: 696–702.
- 32) Warren RW, Caster SA, Roths JB, Murphy ED, Pisetsky DS. The influence of the lpr gene on B cell activation: Differential antibody expression in lpr congenic mouse strains. *Clin Immunol Immunopathol* 1984; 31: 65–77.
- 33) Senju S, Negishi I, Motoyama N, Wang F, Nakayama K, Nakayama K, et al. Functional significance of the Fas molecule in naive lymphocytes. *Int Immunol* 1996; 8: 423–31.
- 34) Pisetsky DS, Caster SA, Roths JB, Murphy ED. Lpr gene control of the anti-DNA antibody response. *J Immunol* 1982; 128: 2322–5.
- 35) Yajima N, Sakamaki K, Yonehara S. Age-related thymic involution is mediated by Fas on thymic epithelial cells. *Int Immunol* 2004; 16: 1027–35.
- 36) Takahashi S, Futatsugi-Yumikura S, Fukuoka A, Yoshimoto T, Nakanishi K, Yonehara S. Fas deficiency in mice with the Balb/c background induces blepharitis with allergic inflammation and hyper-IgE production in conjunction with severe autoimmune disease. *Int Immunol* 2013; 25: 287–93.
- 37) Fukuoka A, Futatsugi-Yumikura S, Takahashi S, Kazama 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.
- 38) Futatsugi-Yumikura S, Matsushita K, Fukuoka A, Takahashi S, Yamamoto N, Yonehara S, et al. Pathogenic Th2-type follicular helper T cells contribute to the development of lupus in Fas-deficient mice. *Int Immunol* 2014; 26: 221-31.
- 39) Kim Y-J, Dale JK, Noel P, Brown MR, Nutman TB, Straus SE, et al. Eosinophilia is associated with a higher mortality rate among patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Am J Hematol* 2007; 82: 615-24.
- 40) 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; 69: 1300-7.
- 41) 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; 41: 283-95.