

致病新角色：先天性淋巴細胞

林聖閔¹ 杜芝穎² 陳政宏³

¹ 衛生福利部雙和醫院 過敏免疫風濕科

² 三軍總醫院 護理部

³ 台北慈濟醫院 過敏免疫風濕科

摘要

一種嶄新的淋巴細胞群在近年來的研究上被發現是免疫反應上扮演著重要的作用細胞，它們被命名為先天性淋巴細胞 (innate lymphoid cells, ILCs)。這一細胞群下，根據它們在細胞激素分泌功能及使用不同的轉錄因子而分為不同的亞群。它們由 T-bet(+) 干擾素 γ (+) 的第 1 群先天性淋巴細胞，GATA3(+) 介白素 5(+) 介白素 13(+) 的第 2 群先天性淋巴細胞，以及 ROR γ t(+) 介白素 17(+) 或介白素 22(+) 的第 3 群先天性淋巴細胞所組成。它填補了過去已知的免疫反應前期的空缺。第 1、2、3 群先天性淋巴細胞分別扮演著第 1、2、3 型免疫反應起始的重要功能，進而活化或調整對抗外來致病原的侵犯，包括病毒、細菌、及黴菌。相反的，這群細胞在過去的不同疾病動物模式上也被觀察到，因此在許多的自體免疫性及慢性發炎性疾病致病機轉上扮演著重要角色，如風濕性疾病、慢性過敏性呼吸系統疾病、腸道炎症、多發性硬化症、及惡性腫瘤等。逐漸了解包含先天性淋巴細胞的免疫反應機轉，使這些自體免疫性疾病及慢性發炎性疾病的產生機轉被更清楚建構，也提供未來在人類疾病的治療上更有效的一個新方向。

關鍵詞：先天性淋巴細胞 (Innate lymphoid cells, ILCs)
先天性免疫 (Innate immunity)
後天性免疫 (Adaptive immunity)

前言

先天性淋巴細胞 (innate lymphoid cells, ILCs) 是近年來逐漸被重視的一群細胞群，隨著對先天性淋巴細胞了解愈多，它們被認為是先天性免疫系統的一部分，但卻同樣具有類似後天免疫系統中 T 細胞 (T cells) 的功能，這群細胞填補免疫反應早期機轉中的空白。它們分化來自於共同淋巴前驅細胞，但卻不同於過去

熟知的淋巴細胞 (如 T、B 細胞)。先天性淋巴細胞表面不具有傳統淋巴細胞表面標記，且其細胞表面不表現接受專一性抗原反應的反應接受器，因此其活化機制並非由辨識特定的抗原而誘發；相對地，其類似先天性免疫系統中細胞有著其他非特異性接受器，接受由細胞損傷產生的特定細胞激素刺激，如先天性淋巴細胞 2 (ILC2) 具有介白素 33 (interleukin-33, IL33) 接受器。所以它們可以在組織損傷早期就被活

化，進一步調控其他反應，而它們的功能大部分來自於產生細胞激素調控後續的反應，不同的細胞激素也造成不同情況，個體會產生發炎反應、或保護性抗發炎反應¹，因此先天性淋巴細胞扮演早期免疫反應的重要角色。

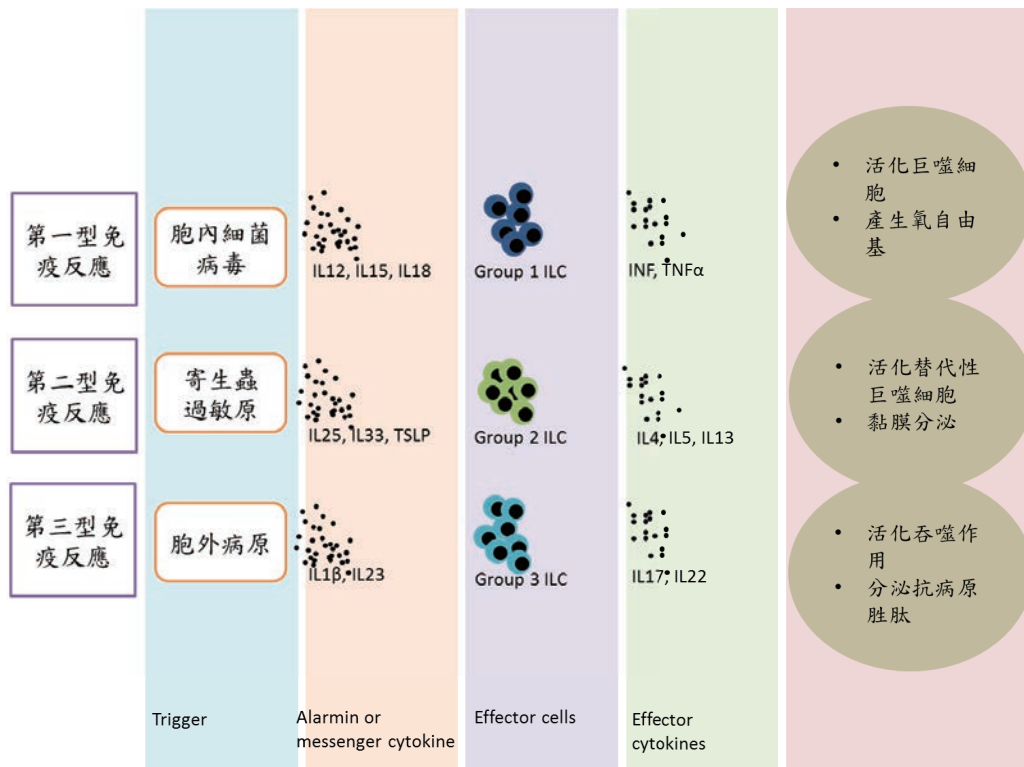
先天性淋巴細胞的特性

先天性淋巴細胞不具有B細胞或T細胞內基因重組的現象，因此缺乏表面特異性抗原接受器；同樣也缺乏骨髓性血液細胞 (myeloid hematological cells) 或樹突細胞 (dendritic cells, DCs) 所具有的細胞表面標記²。且無法藉由接受刺激而進行株落選擇或增生。但是，先天性淋巴細胞有類似T細胞的功能，在局部組織損傷、病原菌侵入或組織發炎時，接受刺激而活化，活化後的先天性淋巴細胞分泌大量的細胞激素，再進一步刺激局部組織及骨髓性血液細胞形成先天性免疫反應 (innate immunity)，同時也可調控後天性免疫反應 (adaptive immunity)。

由目前的研究得知，先天性淋巴細胞調控後天免疫反應經由兩個可能的機轉：第一，

先天性淋巴細胞利用調控樹突細胞活化，使樹突細胞遷移至周邊淋巴結，而活化其他免疫細胞；第二，先天性淋巴細胞於局部組織內刺激初始T細胞的分化及反應³。

所以先天性淋巴細胞認為在傷害早期產生反應，且調控後續不同的免疫反應，產生第1、2、3型免疫反應³。目前針對免疫反應過程推想 (如圖一)：當組織受到傷害，如感染或是發炎，骨髓性細胞 (如吞噬細胞、嗜中性白血球等) 及非血液細胞 (如表皮細胞或基質細胞) 會先活化進而分泌細胞激素，此細胞激素也被稱為訊息性細胞激素 (messenger cytokine) 或是警報激素 (alarmin cytokine)，先天性淋巴細胞接受來自受損或受活化的細胞分泌的細胞激素刺激後，進一步分泌作用性細胞激素 (effector cytokine)，且藉由作用性細胞激素產生特定的免疫反應，同時作用於淋巴細胞，使其活化產生免疫反應防止傷害，而此時也進入了後天性免疫系統的作用³。因此，先天性淋巴細胞的發現，填補了免疫反應在研究上早期機轉空白。



圖一：免疫反應的分類。

先天性淋巴細胞的分類

先天性淋巴細胞在骨髓由共同淋巴前趨細胞分化而來，進入周邊組織後成熟且開始具有功能³。雖無直接證據，但根據先天性淋巴細胞和 T 細胞在發展過程中是由相同轉錄因子來調控分化，因此先天性淋巴細胞被推測為 T 細胞在演化上的先驅細胞³。根據先天性淋巴細胞的功能，和 T 輔助細胞 (T helper cells, Th cells) 具有鏡像的關係。如：自然殺手細胞 (natural killer cells, NKs) 有著類似毒殺 T 細胞 (cytotoxic T cells) 的功能；有些先天性淋巴細胞分泌介白素 17 (IL17)，就如同第 17 型 T 輔助細胞的功能；而有些先天性淋巴細胞會分泌干擾素 γ (interferon gamma, $INF\gamma$)³，就如同第 1 型 T 輔助細胞的功能。

先天性淋巴細胞根據其功能、轉錄因子、分泌的細胞激素、及表面標記的不同而分為 3 群：第 1 群先天性淋巴細胞，也稱為 T-bet 先天性淋巴細胞，包括早已被發現的自然殺手細胞及先天性淋巴細胞 1 (ILC1)，其主要的功能在和對抗病毒及細胞內病原體相關⁴；第 2 群先天性淋巴細胞，也稱為 GATA3 先天性淋巴細胞，這一類細胞群包括先天性淋巴細胞 2 (ILC2)，主要由寄生蟲感染或過敏原刺激所誘發，其和疾病的相關如表一所述；第 3 群先天性淋巴細胞，也稱為 ROR γ t 先天性淋巴細胞，包括先天性淋

表一：先天性淋巴細胞 2 相關疾病或反應

位置	相關的疾病或反應
腸道	寄生蟲感染 細菌感染性腸炎
脂肪組織	脂肪代謝
肺臟	過敏性反應 黴菌性氣喘發作 病毒性氣喘發作 肺纖維化 慢性阻塞性肺病
鼻腔	慢性鼻竇炎
皮膚	過敏性皮膚炎
肝臟	纖維化
中樞神經	多發性硬化症

巴細胞 3 (ILC3) 及淋巴組織誘導細胞 (lymphoid tissue inducer cells, LTi)，其和調控細胞外的細菌和黴菌感染的免疫反應^{5,6}，以及次級淋巴組織的形成相關。然而隨著研究的進展，先天性淋巴細胞的分類也更詳細及透徹，且在不同群的先天性淋巴細胞，因所在的微環境影響而具相互分化轉變的情況 (表二)。根據這分類，也可將所產生的免疫反應分類為第 1、2、3 型免疫反應，而其分別是由不同種類的先天性淋巴細胞進行調控和活化 (如圖一)。

先天性淋巴細胞在不同環境或疾病中扮演的角色

一、感染

先天性淋巴細胞於調控活化身體面臨外來感染時免疫反應有十分重要的角色。先天性淋巴細胞 1 主要和細胞內的病原體有關，過去的研究顯示將先天性淋巴細胞 1 轉移到淋巴球缺乏的實驗鼠，可重建對於 *Toxoplasma gondii* 的免疫反應⁷；當然先天性淋巴細胞 1 也利用分泌干擾素 γ 對抗 *Salmonella enterica* 的感染⁸。先天性淋巴細胞 2 主要在於細胞外寄生蟲感染的免疫調控角色，在 *Nippostrongylus brasiliensis* 感染時先天性淋巴細胞 2 會分泌介白素 13 進而調控免疫反應⁹；此外維生素 A 缺乏會加強先天性淋巴細胞 2 的反應¹⁰，這些證據指出在營養失衡下，身體針對細胞外寄生蟲的侵犯有較強的免疫保護。先天性淋巴細胞 3 則和細胞外的細菌或黴菌感染相關，先天性淋巴細胞 3 分泌介白素 22 來對抗 *Citrobacter rodentium* 感染，介白素 22 也同樣會刺激非血液性細胞產生抗菌物質 (如 RegIII, RegIII, S100 等)¹¹；先天性淋巴細胞 3 分泌介白素 17 可對抗黴菌的感染，尤其是針對 *Candida albicans*¹²。

二、發炎抑制及組織修復

先天性淋巴細胞對於發炎反應的恢復及組織的修復也扮演著一定的角色。過去的研究發現，在感染流感病毒的實驗動物肺組織，當去除先天性淋巴細胞 2 時，非但不會影響對抗流感病毒的免疫反應，反而會限制組織的修復功

表二：先天性淋巴細胞的分類及特性

分類	包含細胞群	分布	功能	接受的刺激或促發育激素	分泌的作用激素	主要轉譯因子	相關疾病	備註
第一群先天性淋巴細胞	自然殺手細胞	全身包括次殺淋巴組織、周邊器官及血液	對抗病毒或細胞內感染、腫瘤細胞毒殺作用	IL7, IL15	INF γ , TNF α , perforin, granzymes	Emoes	克隆氏症，天胞瘡	
	先天性淋巴細胞 1	肝臟、子宮、皮膚、唾液腺、腸道	對抗病毒或細胞內感染	IL12, IL18	INF γ	T-bet	克隆氏症	
	先天性記憶細胞	抗病毒作用(?)						目前是否存在此種細胞仍未定論，但過去研究中可以發現有一群類似自然殺手細胞會有出現記憶性的反應。
第二群先天性淋巴細胞	先天性淋巴細胞 3 轉化至先天性淋巴細胞 1 的細胞	常見於人類口腔、及腸道黏膜	對抗病毒或細胞內感染	IL12 (由樹突細胞分泌 IL12 可使先天性淋巴細胞 3 轉變分泌 INF γ 的先天性淋巴細胞 1)	INF γ	T-bet 上升, ROR γ t 下降		原本表現先天性淋巴細胞 3 的表面標記及轉譯因子 (ROR γ t)，由於環境的刺激而轉變細胞表面標記且分泌 INF γ ，不同於第二部分的表現 CD103 的先天性淋巴細胞 1，相對表現 CD127。
	自然性先天性淋巴細胞 2	肺臟、腸道的 Peyer's patch、脂肪組織、皮膚、呼吸道 (包含鼻腔)	接受 IL33 的刺激，產生作用細胞激素，造成嗜伊紅性白血球增加、杯狀細胞分泌黏液、巨噬細胞活化、肌肉收縮。	IL7, IL25, IL33	IL13, IL5, IL9, GM-CSF, low IL4, amphiregulin, methionine-enkephalin	GATA3, ROR α , TCF-1, Notch	慢性鼻竇炎、氣喘、異位性皮膚炎、肥胖、腸道寄生蟲感染	
第三群先天性淋巴細胞	發炎性先天性淋巴細胞 2	出現於骨髓及周邊血液，在接受刺激後才出現於肺臟、腸道、脾臟、肝臟	接受 IL25 刺激，產生作用細胞激素，造成嗜伊紅性白血球增加、杯狀細胞分泌黏液、巨噬細胞活化、肌肉收縮		IL13, IL5, IL9, GM-CSF, little IL4			發炎性先天性淋巴細胞 2 可以根據不同的環境刺激而轉變為不同的先天性淋巴細胞功能
	淋巴組織誘導細胞	胎兒肝臟、淋巴結生長處	和形成淋巴結及 Peyer's patch 相關	Retinoid acid	Lymphotoxin a and b, IL17, IL22	GATA3 (早期), ROR γ t, aryl hydrocarbon receptor, Notch		
	NCR(+) 先天性淋巴細胞 3	腸道、扁桃腺	分泌 IL22 控制表皮細胞表現抗菌物質而形成黏膜免疫反應	IL1, IL7, IL23	IL22, INF γ		腫瘤發生、乾癬、脂肪代謝	
NCR(-) 先天性淋巴細胞 3	皮膚	IL17 為重要的發炎細胞激素。		IL17, IL22, INF γ				

能，其主要原因是缺乏先天性淋巴細胞 2 分泌的 amphiregulin¹³。但在人類先天性淋巴細胞 2 上，此項反應未被証實。

先天性淋巴細胞 3 可以藉由人類淋巴毒素 $\alpha 1\beta 2$ (lymphotoxin $\alpha 1\beta 2$, LT $\alpha 1\beta 2$) 的表現，與間質細胞的 LT β R 作用，維持間質細胞的存活及增生，使腸道系統內淋巴組織結構完整¹⁴。過去研究也證實具有部分放射線抗性的先天性淋巴細胞 3，藉由分泌介白素 22 促使受放射線而破壞的胸腺進行恢復¹⁵，進一步的研究顯示倚賴介白素 22 的組織修復，也可見在實驗鼠的肝臟¹⁶、及肺臟¹⁷ 發生。另外，在接受血液幹細胞移植或具有移植組織對抗寄主病 (graft-versus-host disease, GVHD) 的實驗鼠，介白素 22 具有維持腸道完整性的功能，且其主要來自於先天性淋巴細胞 3¹⁸，介白素 22 會使腸道的先驅細胞減少凋亡。藉由腸道菌叢的刺激而使腸道表皮細胞分泌介白素 25，介白素 25 藉由對樹突細胞作用來抑制先天性淋巴細胞 3 的功能，而腸道表皮組織的受損，會造成介白素 25 的下降，如此一來造成 ILC3 不受抑制且介白素 22 的分泌增加而增強組織的修復¹⁹。過去的研究可以發現維生素 A 及其代謝物可以經由調控淋巴組織誘導細胞影響實驗鼠的次級淋巴組織發展²⁰。如此可知，先天性淋巴細胞 3 在組織和器官的修復及維持功能上扮演著一定的角色。

三、慢性發炎

先天性淋巴細胞 2 相對於許多慢性發炎疾病，包括有慢性鼻竇炎、異位性皮膚炎、氣道慢性發炎。先前研究得知，表皮或是黏膜組織遭受刺激而產生胸腺基質淋巴生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP)、介白素 33、介白素 25，再進一步活化先天性淋巴細胞 2 分泌第 2 型免疫反應細胞激素介白素 5、介白素 13；而這個模式也可以藉由嗜鹼性白血球 (basophils) 分泌介白素 4²¹ 或是肥大細胞 (mast cells) 分泌前列腺素 D2 (prostaglandin D2)²² 來刺激發生。先天性淋巴細胞 2 所產生的介白素 5 會進一步吸引嗜酸性白血球 (eosinophils) 造成氣道發炎²³，介白素 13 則會使氣道的平滑肌收縮或增加黏

膜組織的黏液分泌，這些反應造成氣道阻力上升產生阻塞²⁴，同樣，先天性淋巴細胞 2 分泌介白素 13 也會回頭作用於表皮細胞，使表皮細胞表現介白素 33 再進一步造成第 2 型免疫反應²⁵。活化先天性淋巴細胞 2 也會促使第 2 型 T 輔助細胞的反應²⁶。目前的研究上，先天性淋巴細胞 2 和第 2 型 T 輔助細胞的協同作用會造成氣道的反應，而產生相關的疾病，如過敏性鼻炎、氣喘等^{27,28}。且在感染病毒後 (如 influenza virus、rhinovirus)，也發現會誘使介白素 33 及介白素 25 上升而刺激先天性淋巴細胞 2 活化而造成氣道反應惡化^{13,29,30}。然而，在腸道的部分，先天性淋巴細胞 2 同樣也扮演著一定的角色，於腸道主要是藉介白素 25 刺激先天性淋巴細胞 2 活化³¹。

先天性淋巴細胞 3 同樣在皮膚、肺臟、腸道、呼吸系統的慢性發炎，甚至在與腸炎相關的大腸惡性腫瘤都有扮演一定角色。乾癬是慢性發炎性皮膚疾病，其中最主要的細胞激素為介白素 17/ 介白素 23，在研究上先天性淋巴細胞 3 分泌的介白素 17 及介白素 22 可致使皮膚出現乾癬³²，因而先天性淋巴細胞 3 為乾癬致病機轉上有一定的角色¹。另外在實驗鼠模型，可以發現巨噬細胞會藉由介白素 1 β 刺激先天性淋巴細胞 3 增生，而先天性淋巴細胞 3 分泌介白素 17 而使氣道發炎³³，和慢性阻塞性肺病的產生相關²⁸。然而就腸道發炎而言，先天性淋巴細胞 3 扮演著不同的角色，許多研究顯示先天性淋巴細胞 3 可以減緩發炎而保護腸道，但是也有其他研究顯示，先天性淋巴細胞 3 會以發炎性先天性淋巴細胞 3 出現，產生介白素 17 及干擾素 γ 使腸道發炎破壞。先前研究也可以發現，先天性淋巴細胞 3 分泌介白素 22 會影響腸道共生菌種，限制實驗鼠腸道共生菌生長，如果此調控機轉出現異常就會造成共生菌擴散產生腸道發炎³⁴。當然許多研究顯示在一些情況下 (如 *Salmonella enterica* 感染或抗 CD40 單株抗體治療的實驗鼠模型) 先天性淋巴細胞 3 會降低 ROR γ t 的表現而增加 T-bet 表現而轉變為發炎性先天性淋巴細胞 3^{35,36}。在人類研究也證實其相關性，腸道感染病毒 (human immunode-

ficiency virus 或 Simian immunodeficiency virus) 會使腸道內先天性淋巴細胞 3 數目下降及介白素 22 分泌減少^{37,38}。而此機轉推測介白素 22 會藉岩藻醣基轉移酶 2 (fucosyltransferase 2) 使腸道表皮細胞岩藻醣化 (fucosylation) 或是糖基化 (glycosylation)，進而提供糖類食物給腸道菌，而這些腸道菌則限制其他微生物生長，藉以保護腸道^{39,40}。進一步研究顯示先天性淋巴細胞 3 受到巨噬細胞調控會分泌 GM-CSF，以調控腸道內骨髓性細胞平衡，而其中巨噬細胞主要接受來自於腸道共生菌刺激而產生介白素 1 β ，而介白素 1 β 會對先天性淋巴細胞 3 產生 GM-CSF 進行調控；當然調節型 T 細胞 (regulatory T cells, Treg) 也是經由相同方式受到調控使腸道對於攝入食物產生耐受性⁴¹。此外，先天性淋巴細胞 3 也被證實會產生淋巴毒素 $\alpha 1\beta 2$ 或是淋巴毒素 $\alpha 3$ 來調控免疫球蛋白 A (IgA) 生成，而免疫球蛋白 A 也會調控腸道共生菌的組成⁴²。此外，先天性淋巴細胞 3 也會表現第二型主要組織相容性複合體 (class II MHC)，一旦第二型主要組織相容性複合體表現喪失，就會出現 CD4 T 細胞自發性活化而產生腸道發炎⁴³。因此，先天性淋巴細胞 3 在調控腸道發炎的上扮演著重要角色。

四、惡性腫瘤

癌症發生和發炎相關早已被證實，然而惡性腫瘤的環境也會造成局部發炎而使病症惡化⁴⁴。目前也知道腸道菌叢平衡和惡性腫瘤的發生有關⁴⁵，腸道菌叢平衡已知是受到先天性淋巴細胞 3 的調控，先天性淋巴細胞 3 分泌介白素 22 來促使表皮細胞分泌抗菌因子而調節影響腸道菌叢生長⁴⁶。先天性淋巴細胞 3 分泌介白素 22 可以導致腸炎併發大腸惡性腫瘤⁴⁷。然而在其他的研究，先天性淋巴細胞 3 所分泌的介白素 22 扮演相對立的功能，當腸道發炎造成組織破壞，介白素 22 刺激組織修復使發炎減緩，這個情況下介白素 22 具有抗腫瘤發生功能；但是在腸道恢復期時介白素 22 促使發炎的功能則使腸道出現發生腫瘤的風險⁴⁸。此外，先天性淋巴細胞 3 也藉由降低表現 ROR γ t 而轉

變為發炎性先天性淋巴細胞 3，而發炎性先天性淋巴細胞 3 藉分泌介白素 12 對抗腫瘤發生⁴⁹。故目前研究先天性淋巴細胞 3 在腫瘤發生或抗腫瘤皆具有功能。

五、脂肪代謝

過去研究發現，在個體肥胖的情況時，脂肪組織內的先天性淋巴細胞 2 有一定程度減少，而這個減少現象同時伴隨著慢性發炎增加⁵⁰。藉由這個現象觀察，實驗上證實，把先天性淋巴細胞剔除後，會使實驗鼠體重增加及產生胰島素抗性，如進一步給予介白素 25 或介白素 33 活化先天性淋巴細胞 2，就可以減少代謝性疾病出現⁵⁰。其機轉主要來自脂肪組織內的嗜酸性球或 alternatively-activated 巨噬細胞的反應，而這些細胞皆是由於先天性淋巴細胞 2 所吸引或誘導分化的，也可能是因為先天性淋巴細胞 2 分泌介白素 13 或是 methionine-enkephalin peptide 直接作用於脂肪組織產生的影響。

應用潛力

由於先天性淋巴細胞和許多的疾病都扮演著調控的功能，而針對先天性淋巴細胞設計適當的調控改變，進而達到疾病控制。針對先天性淋巴細胞的研究正如火如荼進行，得到的成果讓我們對於免疫反應機轉更為了解。進而獲得在疾病致病機轉的更多發現，藉此可設計出各種方法來應用於疾病治療。針對先天性淋巴細胞，利用在不同時期，阻斷先天性淋巴細胞的反應。例如：阻斷先天性淋巴細胞活化、減少先天性淋巴細胞分化、阻斷先天性淋巴細胞遷移到反應組織、或是對抗先天性淋巴細胞所產生的作用細胞激素等。先前研究中，發現現在多發性硬化症患者身上使用抗分化抗原 25 (antiCD25) 後可以使病患血液中先天性淋巴細胞 3 減少，且抑制發炎情況⁵¹。當然臨床應用仍須進一步研究確認。此外，在惡性腫瘤治療上，免疫療法逐漸被重視，藉由使得自身免疫細胞或是腫瘤細胞上表面因子表現的調控，或是加強腫瘤細胞環境內細胞激素變化，進而使我們自身的免疫系統去偵測對抗腫瘤細胞，達到治

療目的，當然先天性淋巴細胞在腫瘤發生及惡化上扮演著重要功能，因此調控改變先天性淋巴細胞，也被認為是未來惡性腫瘤治療重要一環。

結 論

先天性淋巴細胞不僅僅只是扮演發炎破壞角色，如第 1 及第 3 群先天性淋巴細胞所作用的第 1 及第 3 型免疫反應，在發炎性疾病中產生組織破壞¹；在許多組織中先天性淋巴細胞扮演對抗外來感染的功能；此外，之前研究發現第 2 群先天性淋巴細胞，可以抑制第 1 型發炎免疫反應，而具有緩解發炎、組織修復的保護功能。因而在期望調控先天性淋巴細胞的功能來對抗疾病，同時也必須對其帶來的可能風險進行深入思考及評估。

參考文獻

- Xiong T, Turner JE. Innate lymphoid cells in autoimmunity and chronic inflammatory diseases. *Semin Immunopathol* 2018. [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s00281-018-0670-4.
- Spits H, Artis D, Colonna M, et al. Innate lymphoid cells—a proposal for uniform nomenclature. *Nature Reviews Immunology* 2013; 13: 145-9.
- Eberl G, Colonna M, Di Santo JP, McKenzie AN. Innate lymphoid cells. *Innate lymphoid cells: a new paradigm in immunology*. *Science* 2015; 348: aaa6566.
- Bernink JH, Peters CP, Munneke M, et al. Human type 1 innate lymphoid cells accumulate in inflamed mucosal tissues. *Nat Immunol* 2013; 14: 221-9.
- Sanos SL, Bui VL, Mortha A, et al. RORγ₁ and commensal microflora are required for the differentiation of mucosal interleukin 22-producing NKp46⁺ cells. *Nat Immunol* 2009; 10: 83-91.
- Satoh-Takayama N, Voshchenrich CA, Lesjean-Pottier S, et al. Microbial flora drives interleukin 22 production in intestinal NKp46⁺ cells that provide innate mucosal immune defense. *Immunity* 2008; 29: 958-70.
- Klose CS, Flach M, Mohle L, et al. Differentiation of type 1 ILCs from a common progenitor to all helper-like innate lymphoid cell lineages. *Cell* 2014; 157: 340-56.
- Songhet P, Barthel M, Stecher B, et al. Stromal IFN-γ signaling modulates goblet cell function during *Salmonella* Typhimurium infection. *PLoS One* 2011; 6: e22459.
- Fallon PG, Ballantyne SJ, Mangan NE, et al. Identification of an interleukin (IL)-25-dependent cell population that provides IL-4, IL-5, and IL-13 at the onset of helminth expulsion. *J Exp Med* 2006; 203: 1105-16.
- Spencer SP, Wilhelm C, Yang Q, et al. Adaptation of innate lymphoid cells to a micronutrient deficiency promotes type 2 barrier immunity. *Science* 2014; 343: 432-7.
- Zheng Y, Valdez PA, Danilenko DM, et al. Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens. *Nat Med* 2008; 14: 282-9.
- Gladiator A, Wangler N, Trautwein-Weidner K, LeibundGut-Landmann S. Cutting edge: IL-17-secreting innate lymphoid cells are essential for host defense against fungal infection. *J Immunol* 2013; 190: 521-5.
- Monticelli LA, Sonnenberg GF, Abt MC, et al. Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus. *Nat Immunol* 2011; 12: 1045-54.
- Scandella E, Bolinger B, Lattmann E, et al. Restoration of lymphoid organ integrity through the interaction of lymphoid tissue-inducer cells with stroma of the T cell zone. *Nature immunology* 2008; 9: 667-75.
- Dudakov JA, Hanash AM, Jenq RR, et al. Interleukin-22 drives endogenous thymic regeneration in mice. *Science* 2012; 336: 91-5.
- Maizels RM, Hewitson JP, Smith KA. Susceptibility and immunity to helminth parasites. *Curr Opin Immunol* 2012; 24: 459-66.
- Sonnenberg GF, Nair MG, Kirn TJ, Zaph C, Fouser LA, Artis D. Pathological versus protective functions of IL-22 in airway inflammation are regulated by IL-17A. *J Exp Med* 2010; 207: 1293-305.
- Hanash AM, Dudakov JA, Hua G, et al. Interleukin-22 protects intestinal stem cells from immune-mediated tissue damage and regulates sensitivity to graft versus host disease. *Immunity* 2012; 37: 339-50.
- Sawa S, Lochner M, Satoh-Takayama N, et al. RORγ₁ and innate lymphoid cells regulate intestinal homeostasis by integrating negative signals from the symbiotic microbiota. *Nat Immunol* 2011; 12: 320-6.
- van de Pavert SA, Ferreira M, Domingues RG, et al. Maternal retinoids control type 3 innate lymphoid cells and set the offspring immunity. *Nature* 2014; 508: 123-7.
- Kim BS, Wang K, Siracusa MC, et al. Basophils promote innate lymphoid cell responses in inflamed skin. *J Immunol* 2014; 193: 3717-25.
- Barnig C, Cernadas M, Dutile S, et al. Lipoxin A4 regulates natural killer cell and type 2 innate lymphoid cell activation in asthma. *Sci Transl Med* 2013; 5: 174ra26.
- Imai Y, Yasuda K, Sakaguchi Y, 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 U S A* 2013; 110: 13921-6.
- Hams E, Armstrong ME, Barlow JL, et al. IL-25 and type 2 innate lymphoid cells induce pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 367-72.
- Kabata H, Moro K, Koyasu S, Asano K. Group 2 innate lymphoid cells and asthma. *Allergol Int* 2015; 64: 227-34.
- Halim TY, Steer CA, Matha L, 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.

27. Halim TY. Group 2 innate lymphoid cells in disease. *Int Immunol* 2016; 28: 13-22.
28. Barnes PJ. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol*, 2018. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1038/s41577-018-0006-6.
29. Beale J, Jayaraman A, Jackson DJ, et al. Rhinovirus-induced IL-25 in asthma exacerbation drives type 2 immunity and allergic pulmonary inflammation. *Sci Transl Med* 2014; 6: 256ra134.
30. Snelgrove RJ, Gregory LG, Peiro T, et al. *Alternaria*-derived serine protease activity drives IL-33-mediated asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 583-592.
31. Neill DR, Wong SH, Bellosi A, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature* 2010; 464: 1367-70.
32. Pantelyushin S, Haak S, Ingold B, et al. RORgammat+ innate lymphocytes and gammadelta T cells initiate psoriasiform plaque formation in mice. *J Clin Invest* 2012; 122: 2252-6.
33. Kim HY, Lee HJ, Chang YJ, et al. Interleukin-17-producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity. *Nat Med* 2014; 20: 54-61.
34. Sonnenberg GF, Monticelli LA, Alenghat T, et al. Innate lymphoid cells promote anatomical containment of lymphoid-resident commensal bacteria. *Science* 2012; 336: 1321-5.
35. Klose CS, Kiss EA, Schwierzeck V, et al. A T-bet gradient controls the fate and function of CCR6-RORgammat+ innate lymphoid cells. *Nature* 2013; 494: 261-5.
36. Vonarbourg C, Mortha A, Bui VL, et al. Regulated expression of nuclear receptor RORgammat confers distinct functional fates to NK cell receptor-expressing RORgammat(+) innate lymphocytes. *Immunity* 2010; 33: 736-51.
37. Klatt NR, Estes JD, Sun X, et al. Loss of mucosal CD103+ DCs and IL-17+ and IL-22+ lymphocytes is associated with mucosal damage in SIV infection. *Mucosal Immunol* 2012; 5: 646-57.
38. Kim CJ, Nazli A, Rojas OL, et al. A role for mucosal IL-22 production and Th22 cells in HIV-associated mucosal immunopathogenesis. *Mucosal Immunol* 2012; 5: 670-80.
39. Pham TA, Clare S, Goulding D, et al. Epithelial IL-22RA1-mediated fucosylation promotes intestinal colonization resistance to an opportunistic pathogen. *Cell Host Microbe* 2014; 16: 504-16.
40. Goto Y, Obata T, Kunisawa J, et al. Innate lymphoid cells regulate intestinal epithelial cell glycosylation. *Science* 2014; 345: 1254009.
41. Mortha A, Chudnovskiy A, Hashimoto D, et al. Microbiota-dependent crosstalk between macrophages and ILC3 promotes intestinal homeostasis. *Science* 2014; 343: 1249288.
42. Kruglov AA, Grivennikov SI, Kuprash DV, et al. Nonredundant function of soluble LTalpha3 produced by innate lymphoid cells in intestinal homeostasis. *Science* 2013; 342: 1243-6.
43. Hepworth MR, Monticelli LA, Fung TC, et al. Innate lymphoid cells regulate CD4+ T-cell responses to intestinal commensal bacteria. *Nature* 2013; 498: 113-7.
44. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140: 883-99.
45. Garrett WS. Cancer and the microbiota. *Science* 2015; 348: 80-6.
46. Sonnenberg GF, Fouser LA, Artis D. Border patrol: regulation of immunity, inflammation and tissue homeostasis at barrier surfaces by IL-22. *Nat Immunol* 2011; 12: 383-90.
47. Kirchberger S, Royston DJ, Boulard O, et al. Innate lymphoid cells sustain colon cancer through production of interleukin-22 in a mouse model. *J Exp Med* 2013; 210: 917-31.
48. Huber S, Gagliani N, Zenewicz LA, et al. IL-22BP is regulated by the inflammasome and modulates tumorigenesis in the intestine. *Nature* 2012; 491: 259-63.
49. Eisenring M, vom Berg J, Kristiansen G, Saller E, Becher B. IL-12 initiates tumor rejection via lymphoid tissue-inducer cells bearing the natural cytotoxicity receptor NKp46. *Nat Immunol* 2010; 11: 1030-8.
50. Brestoff JR, Kim BS, Saenz SA, et al. Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity. *Nature* 2015; 519: 242-6.
51. Perry JS, Han S, Xu Q, et al. Inhibition of LT α cell development by CD25 blockade is associated with decreased intrathecal inflammation in multiple sclerosis. *Sci Transl Med* 2012; 4: 145ra106.

The Role of Innate Lymphoid Cells in the Diseases

Sheng-Hong Lin¹, Chih-Ying Tu², and Chen-Hung Chen³

¹Division of Allergy/Immunology/Rheumatology, Department of Internal Medicine, Shuang Ho Hospital, Taipei Medical University;

²Department of Nurse, Tri-service General Hospital, National Defense Medical Center;

³Division of Allergy/Immunology/Rheumatology, Department of Internal Medicine, Taipei Tzu Chi Hospital, The Buddhist Medical Foundation, Taiwan

A novel family of leukocytes, named with innate lymphoid cells, has emerged as important effector cells in immune reactions from recent researches. The subsets of innate lymphoid cells have different property of cytokine production and usage of transcription factor. The family consists of T-bet⁺INF γ ⁺ group 1 innate lymphoid cells, GATA3⁺IL5⁺IL13⁺ group 2 innate lymphoid cells, and ROR γ ⁺IL17⁺ and/or IL22⁺ group 3 innate lymphoid cells. The innate lymphoid cells contribute to the early processes in immune responses. The group 1, 2, and 3 innate lymphoid cells provided essential roles in induction of immune responses, including type 1, 2, and 3 immune reactions, respectively, to protect the invasion of dangerous pathogens, including virus, bacteria, and fungi. On the contrary, the cell family has been found in a variety of diseases by the evidences from experimental models, suggesting the innate lymphoid cells serve as important roles in the immune-pathogenesis of several autoimmune and chronic inflammatory disorders, including rheumatic diseases, chronic allergic pulmonary disorders, inflammatory bowel diseases, multiple sclerosis, and malignancies. The discoveries of works provided by innate lymphoid cells in a variety of autoimmune and autoinflammatory disorders promote further understanding in immune responses. The regulation of the innate lymphoid cells will provide the more effective and novel therapeutic strategy treatments in human diseases. (J Intern Med Taiwan 2018; 29: 262-270)