

## Innate Lymphoid Cells and Infection

Chang-Hwa Song<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Microbiology and <sup>2</sup>Research Institute for Medical Sciences, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

The functions of innate lymphoid cells (ILCs) have been known to play an important role in immunity and immune responses. ILCs are rapidly-responding cells that are involved in tissue remodeling, cancer, the regulation of autoimmune inflammation and resistance to pathogens. Understanding the role of ILCs in regulating immune response could be useful for the development of new therapeutic strategies against emerging or re-emerging infectious diseases. However, the relevance of ILCs in infectious diseases was not fully uncovered. This review provides an overview of the current knowledge of the functional characteristics of ILCs and how these cells interact with pathogens to mediate immune responses.

**Key Words:** Infections, Innate lymphoid cells, Innate immunity

### INTRODUCTION

면역반응은 크게 선천면역반응과 적응면역반응으로 나누어 생각해 볼 수 있다. 병원체의 감염은 숙주에 큰 부담을 주며 병원체와 숙주 간 상호작용에서 균형이 깨지게 되면 질병으로 나타나게 된다. 병원체의 감염 시 첫 번째로 나타나는 숙주의 방어체계는 선천면역반응이다 (1). 선천면역반응은 즉각적인 반응이며 태어날 때부터 유전적으로 물려받은 체계에 의한 면역반응이다 (2). 선천면역반응 체계에 포함되는 세포로는 기저세포(mast cells), 호산구(eosinophils), 호염구(basophils), 중성구(neutrophils), 자연살해세포(natural killer cells), 큰포식세포 (macrophages), 수지상세포(dendritic cells) 등이 있다 (2). 그 외 보체계나 기타 염증매개자의 성분과 같은 혈액 단백질을 포함한다 (2). 선천면역계는 병원체의 특징적인 분자구조를 인식하게 되

는데 병원체들이 공유하고 있는 성분을 병원체연관분자유형(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)이라고 한다 (3). 숙주세포는 병원체연관분자유형에 따라 직접 병원체를 삼켜 제거하거나 항원제시를 통해 적응면역반응을 활성화시킨다 (3). 항원제시세포는 미감작 림프구를 활성화시키거나 분화를 유도하여 효율적으로 항원을 제거한다 (2).

여기에서 우리는 선천면역계에서 잘 알려져 있지 않았던 선천림프세포(innate lymphoid cells; ILCs)의 역할에 대해 알아보려고 한다. 선천림프세포는 마우스나 사람 모두에서 발견되었으며 염증반응의 조절에 영향을 주는 것으로 알려졌다 (4). 선천림프세포의 특징은 T 세포 수용체(TCR)나 B 세포 수용체(BCR)를 가지고 있지 않아 항원 특이적 방식으로 반응하지 않는 골수유래세포로서, 림프구 전구체(common lymphoid progenitor, CLP)에서 분화된다 (5). ILCs는 림프계열의 세포에 해당되며 미생물들과 빈번하게 접촉이 이루어지는 피부, 장, 폐 등의 상피 장벽

Received: April 18, 2017/ Revised: April 20, 2017/ Accepted: April 24, 2017

\*Corresponding author: Dr. Chang-Hwa Song. Department of Microbiology, College of Medicine, Chungnam National University, 266 Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 35015, Korea.

Phone: +82-42-580-8245, Fax: +82-0504-067-5722, e-mail: songch@cnu.ac.kr

\*\*This study was supported by research fund of Chungnam National University.

©This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

에 분포한다. 이러한 선천림프세포는 감염에 대한 면역반응을 증재하거나 염증 조절 또는 항상성 유지에 관여하는 것으로 알려져 있다 (6). 선천림프세포는 그룹 1(ILC1과 NK cells), 그룹 2(ILC2), 그룹 3(ILC3s와 lymphoid tissue inducer cells) 등 총 3개의 그룹으로 분류할 수 있다 (6). 병원체 감염에서 선천림프세포의 역할과 기능에 관하여는 알려진 바가 많지 않지만 그 중요성에 관한 논의가 꾸준히 이루어지고 있으며 다른 면역반응과의 연계성 등 아직 연구되어야 할 부분들이 많기 때문에 세균 감염에서 선천림프세포의 중요성에 대한 인식이 필요하다고 판단되어 선천림프세포와 세균 감염과의 상호작용에 관한 최신지견들을 소개하고자 한다.

### 1. 선천림프세포(ILCs) 집단

ILC는 면역반응에서 다양한 역할을 하는 독립적인 집단으로, 성숙되는 과정에서 RAG 단백질이 필요 없지만 림프구 전구체로부터 유래하기 때문에 림프세포(lymphoid cells)라고 분류된다 (5).

집단 1에 해당되는 선천림프세포는 ILC1과 NK 세포로 이들은 IFN- $\gamma$ 와 TNF- $\alpha$ 를 생성한다. 이들의 전사인자는 Eomes나 T-box transcription factor (T-bet)로 알려져 있다 (5). NK 세포는 잘 알려진 것처럼 감염된 세포나 암세포 등을 죽이는 세포독성이 있고 혈액과 조직 사이를 순환하는 많은 부위에 존재한다 (1). 반면에 ILC1은 조직에 머물고 있는 세포로서 간, 장, 비장, 피부, 복강, 자궁, 침샘 등의 기관에서 분리된다 (1, 5, 7, 8). ILC1은 IL-12, IL-15, IL-18 등의 자극에 의해 IFN- $\gamma$ 나 TNF- $\alpha$ 와 같은 사이토카인을 분비하여 병원체에 대한 방어기능을 촉진하는 중요한 역할을 수행한다 (5). ILC1은 세포 내 기생세균 뿐만 아니라 세포 외 세균에 대한 면역반응을 증진시키는데 중요한 것으로 알려져 있다 (9, 10).

집단 2에 해당되는 선천림프세포는 natural helper cells (NHCs), noucytes, innate type 2 helper cells (Ih2), 또는 multipotent progenitor type 2 (MPP<sup>type2</sup>) 등으로 불리우며 IL-25, IL-33, thymic stromal lymphopoietin (TSLP) 등으로 자극하면 IL-5와 IL-13을 생산한다 (11). ILC2는 지방조직, 비장, 비강조직, 폐, 장, 피부 등에서 발견된다 (5, 12). KLRG1과 IL-25 receptor의 발현이 높은 ILC2를 염증성 ILC2s라고도 부르는데 이들은 기생충 감염에 대한 면역반응을 증재하고 *Candida albicans* 감염에 대항한다 (13).

집단 3에 해당되는 선천림프세포는 장내에서 발견되며

활성화될 때 IL-17A, IL-22, TNF- $\alpha$ , GM-CSF 등을 분비한다. ILC3는 NCR22 세포, NKp46<sup>+</sup> ILCs, ILC 22s, NKR-Lti 세포로 불리기도 한다 (14, 15). ILC3 세포는 MyD88 의존적인 방식으로 장내 환경을 인식하는 아교세포(glial cell)와 함께 기능적 단위를 이루며 IL-22 분비를 통해 면역반응을 조절한다 (16). 최근 보고에 따르면 ILC3 세포는 세포 외 세균이나 곰팡이에 의한 마우스 감염 시 빨리 반응한다 (4, 15). IL-22는 장상피세포를 자극하여 항미생물 펩티드를 생성하고 병원성 세균에 의해 유도되는 조직 손상, 균의 파종이나 증식을 억제한다 (4).

### 2. ILC1의 유래와 기능

ILC1과 NK 세포는 서로 유사한 점이 많지만 NK 세포가 혈액 내에서 순환하는 반면, ILC1은 대부분 조직 내에서 발견된다는 차이가 있다 (17). ILC1의 대표적인 표면항원은 CD122<sup>+</sup> CD49a<sup>+</sup> CD49b<sup>+</sup> TRAIL<sup>+</sup> CD127<sup>+</sup> CD69<sup>+</sup> CXCR3<sup>+</sup> CXCR6<sup>+</sup>이고 반면에 NK 세포는 CD122<sup>+</sup> CD40a<sup>+</sup> CD49b<sup>+</sup> TRAIL<sup>+</sup> CD127<sup>+</sup> CD69<sup>+</sup> CXCR3<sup>+</sup> CXCR6<sup>+</sup>이다 (7, 10, 17). ILC1은 IL-7R $\alpha$  (CD127)를 발현하지만 분화하는 과정에서 IL-7을 필요로 하지 않으며 대신 IL-15 신호가 필요하다 (10). NK 세포와 ILC1을 이분법적으로 나누는 것은 매우 어렵지만 전사인자인 Eomes와 T-bet의 발현에 따라 구분할 수 있다. NK 세포는 Eomes<sup>+</sup>T-bet<sup>+</sup>이며 T-bet과 Eomes 모두를 필요로 하는 반면, ILC1은 Eomes<sup>+</sup>T-bet<sup>+</sup>로 T-bet에 의존적이다 (7). NK 세포는 바이러스 감염 또는 항암면역에서 중요한 기능을 하는 것으로 알려졌으나 ILC1의 면역반응은 알려진 부분이 거의 없다.

### 3. ILC2의 유래와 기능

ILC2는 태아의 간에서 유래하지만 배아의 발달과정 초기에는 매우 수가 적으며 성인이 될 때까지 그 수가 늘어나는 것으로 알려져 있다 (18). ILC2는 모든 조직에서 IL-7R $\alpha$ , IL-2R $\alpha$  (CD25), Sca-1, KLRG1 등과 같이 보존된 마커들을 가지고 있다 (12). ILC2는 전사인자인 ROR $\alpha$ 와 GATA-3를 많이 발현하고 있으며 (11), 조직에 상재하는 세포로서 특히 장이나 폐에 많다 (8). ILC2는 Th2 세포처럼 IL-5를 생성하여 호염구의 활성화나 모집에 영향을 주어 helminth 같은 기생충에 대한 면역반응에 기여한다 (19).

#### 4. ILC3의 유래와 기능

ILC3는 점막의 림프세포로 처음 발견되었으며 NK 세포에서 발현되는 NKp44를 일부 발현하고 있고 IL-22를 생성한다 (16). ILC3는 IL-7 신호를 받아야 발달할 수 있으며 전사인자 ROR $\gamma$ t를 필요로 한다 (15). ILC3가 생성하는 IL-22는 보호면역반응을 촉발하여 세균 감염 시 상피세포를 보호하는 역할을 하는 것으로 알려졌다 (14). ILC3에 해당하는 lymphoid tissue inducer (LTi) 세포는 특징적으로 CCR6의 발현이 높으며 태아 발달시기에 림프절과 Peyer's patches의 발달을 조절한다 (20).

#### 5. 병원체 감염에 대한 ILC의 기능

ILC는 병원체에 의한 감염이나 집락 형성이 쉬운 곳에 일반적으로 많이 분포한다 (4, 6). 또한 모든 ILC는 바이러스, 세균, 곰팡이에 대한 선천면역반응에서 중요한 역할을 수행할 수 있는 것으로 알려져 있다 (6). ILC는 염증이 진행함에 따라 숙주로부터 유래한 사이토카인이나 성장인자 등에 의해 빠르게 활성화된다 (6). 특히 ILC1이 세포 내 세균이나 감염생물에 대한 면역반응에 중요한 이유는 ILC1이 생성하는 IFN- $\gamma$  때문이다. ILC1은 모든 조직에서 발견되지만 IFN- $\gamma$ 를 생성할 수 있으므로 세포 내 병원체에 대한 방어면역에서 중요하다고 말할 수 있다 (21). *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*의 감염 시 NK 세포가 CD27을 통한 활성화로 IFN- $\gamma$ 를 과량 생성하지만 NK 세포가 결여될 때 세균의 감소효과가 떨어진다고 알려졌다 (21). ILC1과 NK 세포의 방어기작은 서로 분리되어 있다. 최근 연구에 의하면 장내 ILC1은 장내세균에 대한 보호반응에서 중요하다 (21). *Toxoplasma gondii*의 감염 시 ILC1은 주로 IFN- $\gamma$ 를 생성하거나 TNF- $\alpha$ 를 생성한다 (21). ILC1이 감염을 제어할 수 있는 이유는 단핵구를 감염이 일어난 염증부위로 빠르게 불러들이기 때문인데 이는 ILC1이 완전히 없고 감소된 NK 세포를 가지고 있는 T-bet 결핍 마우스를 사용한 연구실험을 통해 밝혀졌다 (22). 또한 NK 세포와 ILC1의 발달에 필요한 전사인자인 Nfil3가 결핍되면 *Citrobacter rodentium*이나 *Clostridium difficile*과 같은 세균 감염에 대한 선천면역반응이 약화된다고 (23). *Citrobacter rodentium*에 대한 선천면역반응은 적응면역반응이 발달하기 전 ILC3로부터 생성되는 IL-22의 생성과 깊은 관계가 있는데 IL-22가 STAT3 의존적인 항미생물 단백질(RegIII $\beta$

또는 RegIII $\gamma$ ) 생성을 자극하는 중요한 역할을 하기 때문이다 (24). 최근 보고에 의하면 *Clostridium difficile*의 감염 시 T 세포와 B 세포가 결핍된 Rag1<sup>-/-</sup> 마우스에 비해 ILC가 추가적으로 더 결핍된 Ragyc<sup>-/-</sup> 마우스의 경우 감염에 더 취약했던 이유는 Rag1<sup>-/-</sup> 마우스가 상대적으로 ILC1이나 ILC3의 발현을 증가시킬 수 있었기 때문이라고 제시하였다 (9). 또한 장관계 감염에 대한 연구 결과 중 장관 고유층의 ILC가 IFN- $\gamma$ 를 주로 생성하고 있다는 사실이 *Salmonella enterica* serovar Typhimurium의 감염 연구를 통해 알려졌다 (9). 따라서 지금까지 알려진 바에 의하면 적어도 장내 ILC1이 미생물 병원체에 대한 면역방어기전에 기여하는 부분이 적지 않지만 그 외 부위에 존재하는 ILC1나 ILC3 등의 기능에 대해서는 좀더 연구가 필요하다.

#### 6. ILC3에 의한 면역반응

ILC3는 natural cytotoxicity triggering receptor (NCRs)를 발현하고 있으며 IL-22를 생성하는 것으로 알려져 있다 (25). 특히, 림프조직발달에 중심 역할을 수행하는 사이토카인으로 알려진 lymphotoxin (LT) $\alpha$ 1 $\beta$ 2의 발현이 기저세포(stromal cell)상에 발현된 LT $\beta$  수용체(LT $\beta$ R)를 통해 Peyer's patches와 림프절의 발달을 유도할 때 필요하다 (20). LT $\alpha$ 1 $\beta$ 2를 통해 ILC3는 *Citrobacter rodentium* 감염 시 장상피세포를 활성화시켜 CXCL1이나 CXCL2와 같은 케모카인을 생성하여 중성구를 유입시켜 미생물을 제거한다 (26).

ILC3는 숙주의 병리현상을 가속시키기도 하는데, 예를 들면 ILC3가 생성하는 IL-22가 *Helicobacter hepaticus*에 감염된 Rag<sup>-/-</sup> 마우스의 경우 대장암을 유발하는 등 종양을 촉진하는데 기여하기도 한다 (27). 또한 건선환자의 말초혈액이나 피부병변에서 ILC3가 의미있게 증가되어 있는 것은 IL-17이나 IL-22를 생성하는 NCR<sup>+</sup>ILC3가 병변부위에서 유도되기 때문이라는 연구결과도 ILC3이 연관된 병리현상이라고 볼 수 있다 (28). ILC3에 의한 IL-17 생성은 고지방식을 투여한 마우스의 큰포식세포에 의한 IL-1 $\beta$  생성으로 천식유도에 영향을 줄 수도 있으며, 비만인 경우 ILC3에 의해 생성된 IL-22가 장내 미생물 군무리에 간접적으로 영향을 주어 비만의 발달을 가져올 수도 있다 (26).

ILC3는 제2형 MHC 분자를 발현하고 있어, T 림프구에 항원을 제시할 수 있지만 T 림프구의 증식을 유도하기보다는 정상군무리에 특이적인 CD4 양성 T 림프구 반응을

제한하여 즉각적인 염증반응이 일어나는 것을 조절함으로써 장내 미생물 군무리에 대한 면역반응에 기여한다 (14, 26). 비장의 ILC3는 형질세포 생존인자인 B cell activating factor (BAFF), CD40 ligand (CD40L), Delta-like ligand (DLL)1을 발현하여 가장자리구역 B 림프구가 IgM을 생성하게 한다 (26). 이처럼 ILC3는 적응면역반응에도 직간접적으로 영향을 미치고 있어 이들 세포의 기능에 관하여는 더 많은 연구가 필요하다.

ILC가 직접적으로 병원체 연관 분자양식(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)를 인식하지 못하는데 어떻게 ILC는 조직 손상, 감염이나 조직 항상성의 붕괴 등을 어떻게 인식할 수 있는지는 여전히 잘 모른다. 비타민이나 일부 대사산물이 ILC에 의해 직접적으로 인식된다는 보고가 있는데, 예를 들어 비타민 A가 전환되면 retinoic acid로 작용하게 되는데 이는 ILC에 있는 RAR이나 RXR 수용체에 결합할 수 있어 분화에 영향을 미친다 (29). ILC3에서 발현되고 있는 대사산물 감지 수용체인 aryl hydrocarbon receptor (Ahr)에 대한 리간드로는 양배추나 브로콜리와 같은 채소에 있는 indol-3-carbinol인데 CCR6-ILC3의 숙적 펩타이드는 Ahr에 매우 의존적이다 (30). 그 외 ILC의 활성화에 관여하는 여러 사이토카인들이 있으므로, ILC를 활성화시키는 조건에 대해서는 좀더 많은 연구가 필요하다.

## CONCLUSION

ILC는 T 림프구의 표현형과 기능면에서 닮은 풀인 면역세포 집단으로 분류될 수 있다. NK 세포는 세포독성 T 림프구와 연계하여 생각해볼 수 있고 ILC1, ILC2, ILC3는 Th1, Th2, Th17 세포와 연계되어 있다. 다만, T 림프구와 ILC가 다른 점이라면 ILC는 항원 수용체를 발현하지 않고 자극에 의해 클론이 선택되어 확장되지는 않는다는 것이다. 대신 ILC는 감염되거나 손상된 조직에서 발생하는 신호에 즉각적으로 반응하여 사이토카인과 같은 단백질을 분비한다. 이처럼 ILC의 능력은 질병을 방지하거나 치료를 위한 면역반응을 증진시키거나 조절하는 것이다. ILC의 발달과 활성화에는 다양한 요소들이 작용하게 되며 ILC의 기능을 잘 조절하여 필요한 면역반응에 사용할 수 있다면 임상적응에 매우 큰 도움을 줄 수 있을 것이다. 특히, 즉각적인 ILC의 활성화와 작동, 조절기능 등을 활용하면 항원 특이적인 B 림프구나 T 림프구의 확장과

밀접하게 관련되어 있는 질병의 통제에 도움을 줄 수 있을 것이다. 여전히 ILC의 기능과 활성화 과정에 대한 의문점은 많이 남아 있으며, 특히 세균 감염에서 ILC의 역할은 많은 연구가 필요하다. 또한 ILC 자체의 기능 뿐 아니라 다른 면역세포들과의 상호작용 등에 관한 기능이 규명된다면 감염 시 발생하는 면역반응 조절에 관하여 새로운 시각을 갖게 될 것이다.

## REFERENCES

- 1) Fuchs A, Vermi W, Lee JS, Lonardi S, Gilfillan S, Newberry RD, *et al.* Intraepithelial type 1 innate lymphoid cells are a unique subset of IL-12- and IL-15-responsive IFN- $\gamma$ -producing cells. *Immunity* 2013;38:769-81.
- 2) Beutler B. Innate immunity: an overview. *Mol Immunol* 2004;40:845-59.
- 3) Nguyen TA, Pang KC, Masters SL. Intercellular communication for innate immunity. *Mol Immunol* 2016.
- 4) Sonnenberg GF, Artis D. Innate lymphoid cells in the initiation, regulation and resolution of inflammation. *Nat Med* 2015;21:698-708.
- 5) Cortez VS, Robinette ML, Colonna M. Innate lymphoid cells: new insights into function and development. *Curr Opin Immunol* 2015;32:71-7.
- 6) Spits H, Artis D, Colonna M, Dieffenbach A, Di Santo JP, Eberl G, *et al.* Innate lymphoid cells—a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol* 2013;13:145-9.
- 7) Daussy C, Faure F, Mayol K, Viel S, Gasteiger G, Charrier E, *et al.* T-bet and Eomes instruct the development of two distinct natural killer cell lineages in the liver and in the bone marrow. *J Exp Med* 2014;211:563-77.
- 8) Gasteiger G, Fan X, Dikiy S, Lee SY, Rudensky AY. Tissue residency of innate lymphoid cells in lymphoid and non-lymphoid organs. *Science* 2015;350:981-5.
- 9) Abt MC, Lewis BB, Caballero S, Xiong H, Carter RA, Susac B, *et al.* Innate Immune Defenses Mediated by Two ILC Subsets Are Critical for Protection against Acute *Clostridium difficile* Infection. *Cell Host Microbe* 2015;18:27-37.
- 10) Klose CS, Flach M, Möhle 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.

- 11) Saenz SA, Siracusa MC, Monticelli LA, Ziegler CG, Kim BS, Brestoff JR, *et al.* IL-25 simultaneously elicits distinct populations of innate lymphoid cells and multipotent progenitor type 2 (MPP<sup>type2</sup>) cells. *J Exp Med* 2013;210:1823-37.
- 12) Diefenbach A, Colonna M, Koyasu S. Development, differentiation, and diversity of innate lymphoid cells. *Immunity* 2014;41:354-65.
- 13) Huang Y, Guo L, Qiu J, Chen X, Hu-Li J, Siebenlist U, *et al.* IL-25-responsive, lineage-negative KLRG1<sup>hi</sup> cells are multipotential 'inflammatory' type 2 innate lymphoid cells. *Nat Immunol* 2015;16:161-9.
- 14) Mortha A, Chudnovskiy A, Hashimoto D, Bogunovic M, Spencer SP, Belkaid Y, *et al.* Microbiota-dependent crosstalk between macrophages and ILC3 promotes intestinal homeostasis. *Science* 2014;343:1249288.
- 15) Sanos SL, Bui VL, Mortha A, Oberle K, Heners C, Johner C, *et al.* ROR $\gamma$  and commensal microflora are required for the differentiation of mucosal interleukin 22-producing NKp46<sup>+</sup> cells. *Nat Immunol* 2009;10:83-91.
- 16) Ibiza S, García-Cassani B, Ribeiro H, Carvalho T, Almeida L, Marques R, *et al.* Glial-cell-derived neuroregulators control type 3 innate lymphoid cells and gut defence. *Nature* 2016;535:440-3.
- 17) Sojka DK, Plougastel-Douglas B, Yang L, Pak-Wittel MA, Artyomov MN, Ivanova Y, *et al.* Tissue-resident natural killer (NK) cells are cell lineages distinct from thymic and conventional splenic NK cells. *Elife* 2014;3:e01659.
- 18) Bando JK, Liang HE, Locksley RM. Identification and distribution of developing innate lymphoid cells in the fetal mouse intestine. *Nat Immunol* 2015;16:153-60.
- 19) McSorley HJ, Blair NF, Smith KA, McKenzie AN, Maizels RM. Blockade of IL-33 release and suppression of type 2 innate lymphoid cell responses by helminth secreted products in airway allergy. *Mucosal Immunol* 2014;7:1068-78.
- 20) Eberl G, Marmon S, Sunshine MJ, Rennert PD, Choi Y, Littman DR. An essential function for the nuclear receptor ROR $\gamma$ t in the generation of fetal lymphoid tissue inducer cells. *Nat Immunol* 2004;5:64-73.
- 21) Jiao Y, Huntington ND, Belz GT, Seillet C. Type 1 Innate Lymphoid Cell Biology: Lessons Learnt from Natural Killer Cells. *Front Immunol* 2016;7:426.
- 22) Klose CS, Kiss EA, Schwierzeck V, Ebert K, Hoyler T, d'Hargues Y, *et al.* A T-bet gradient controls the fate and function of CCR6ROR $\gamma$ t<sup>+</sup> innate lymphoid cells. *Nature* 2013;494:261-5.
- 23) Geiger TL, Abt MC, Gasteiger G, Firth MA, O'Connor MH, Geary CD, *et al.* Nfil3 is crucial for development of innate lymphoid cells and host protection against intestinal pathogens. *J Exp Med* 2014;211:1723-31.
- 24) 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.
- 25) Satoh-Takayama N, Vosschenrich CA, Lesjean-Pottier S, Sawa S, Lochner M, Rattis F, *et al.* Microbial flora drives interleukin 22 production in intestinal NKp46<sup>+</sup> cells that provide innate mucosal immune defense. *Immunity* 2008;29:958-70.
- 26) McKenzie AN, Spits H, Eberl G. Innate lymphoid cells in inflammation and immunity. *Immunity* 2014;41:366-74.
- 27) Kirchberger S, Royston DJ, Boulard O, Thornton E, Franchini F, Szabady RL, *et al.* Innate lymphoid cells sustain colon cancer through production of interleukin-22 in a mouse model. *J Exp Med* 2013;210:917-31.
- 28) Pantelyushin S, Haak S, Ingold B, Kulig P, Heppner FL, Navarini AA, *et al.* ROR $\gamma$ t<sup>+</sup> innate lymphocytes and  $\gamma\delta$  T cells initiate psoriasiform plaque formation in mice. *J Clin Invest* 2012;122:2252-6.
- 29) Veldhoen M, Brucklacher-Waldert V. Dietary influences on intestinal immunity. *Nat Rev Immunol* 2012;12:696-708.
- 30) Kiss EA, Vonarbourg C, Kopfmann S, Hobeika E, Finke D, Esser C, *et al.* Natural aryl hydrocarbon receptor ligands control organogenesis of intestinal lymphoid follicles. *Science* 2011;334:1561-5.