

令和 2 年 5 月 26 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08884

研究課題名(和文) 胸腺上皮細胞分岐分子メカニズムの研究

研究課題名(英文) The mechanism regulating the development of thymic epithelial cells

研究代表者

大東 いずみ(OHIGASHI, Izumi)

徳島大学・先端酵素学研究所(プロテオ)・准教授

研究者番号：00596588

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：胸腺髄質上皮細胞(mTEC)と胸腺皮質上皮細胞(cTEC)の分化分岐制御分子機構を明らかにするために、これらの細胞を対象とした網羅的な発現解析を行い、機能や分化制御の研究に有用な発現プロファイルを明らかにした。また、発現プロファイルから注目したある転写因子を欠損するマウスでは、胸腺皮質領域の縮小とcTEC機能を担う遺伝子の発現低下が検出された。さらに、発現プロファイルから注目した分子の一つであり、cTECで高い発現が検出されたPITHD1は、cTECの分化や機能における役割は大きくないが、雄性生殖能獲得に重要なプロテアソーム結合分子であることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、これまで技術的に困難であったcTECとmTECの網羅的なプロテオーム解析を行い、トランスクリプトームプロファイルと統合することで、これらの細胞における網羅的な発現プロファイルを明らかにした。これは、T細胞の抗原認識特異性レパトアの形成を担う胸腺微小環境の構築機構の基盤理解に向けての有用な研究リソースになると考えられる。また、cTECとmTECの発現プロファイルから注目したPITHD1は、予想外なことに、雄性生殖能に重要なプロテアソーム会合分子であることを明らかにした。この発見は、男性不妊の原因となる分子機構の解明、および、治療法開発につながると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We did comprehensive expression analysis of cTECs and mTECs and isolated transcriptional regulators that showed significant expression difference between cTECs and mTECs. We found that mice deficient in a homeobox transcription factor highly detected in cTECs showed thymus hypoplasia and reduced expression of cTEC-genes. We also focused on PITHD1 highly detected in cTECs. PITHD1 has a putative proteasome binding domain, but is functionally unknown gene. We found that PITHD1 bind with proteasomes in the testis but not in the thymus. PITHD1-KO mice showed severe male infertility accompanied with morphological and motile abnormalities of sperm. PITHD1 deficiency reduced proteasome activity in the testis and altered the amount of proteins important for fertilization capability. However, the PITHD1-KO mice showed no detectable defects in the thymus. Collectively, our results identify PITHD1 as a proteasome-interacting protein that plays a nonredundant role in the male reproductive system.

研究分野：免疫学

キーワード：胸腺 胸腺上皮細胞 プロテオーム プロテアソーム 精巣 生殖機能

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

免疫応答の司令塔として中心的役割を担う T 細胞の自己と非自己の識別能は、生体に侵入した外来微生物から自己生体を守る獲得免疫システムにとって欠かすことのできない性状である。T 細胞は胸腺で分化し、その分化過程において選択を受け、自己と非自己の識別能を有する抗原認識特異性レパトアが形成される。胸腺は、皮質と髄質のふたつの微小環境から構成され、皮質での T 細胞の初期分化と正の選択による生体に有用なレパトアの選択、髄質での T 細胞の負の選択と制御性 T 細胞生成による自己寛容性の成立は、免疫システムの頑強性と適応性の礎となる。共通の胸腺上皮 (thymic epithelial cell: TEC) 前駆細胞から分化する胸腺皮質上皮細胞 (cortical TEC: cTEC) と胸腺髄質上皮細胞 (medullary TEC: mTEC) はそれぞれ、皮質と髄質の微小環境を構成する主要な細胞であり、これらの上皮細胞の機能が、それぞれの微小環境の役割を特徴づける。

cTEC と mTEC の分化機構に関する研究は、分化経路や TEC 前駆細胞の性状解析が盛んに行われている。その中でも、私たちを含む国内外のグループによる研究は、mTEC と cTEC は、どちらの特徴も有さない共通前駆細胞からの分化過程で、cTEC 分子を一時的に発現する前駆細胞段階を経て分化することを明らかにした(引用文献 1-3)。さらに、成獣マウスの胸腺に存在する cTEC 分子を発現する細胞の一部は、cTEC と mTEC へと分化する前駆細胞活性を保持することや、機能的な mTEC を生成する mTEC 幹細胞の存在が明らかにされている(引用文献 4-7)。いっぽう、TEC 前駆細胞からの分化を制御する分子メカニズムに関しては、転写因子 Foxn1 の発現が cTEC と mTEC 分化に必須であることが知られている(引用文献 8)。しかし、TEC 前駆細胞から cTEC と mTEC への運命決定がどのように制御されているのか、cTEC と mTEC の分岐分化を制御する分子メカニズムは全く解明されていない。

2. 研究の目的

本研究では、cTEC 特異的な胸腺プロテアソーム構成鎖 beta5t の発現を指標とした細胞分化能解析から得られた、cTEC と mTEC は beta5t を発現する前駆細胞段階を経て分化するという結果を受け、その分岐と分化を制御する分子メカニズムを解明し、T 細胞の分化とレパトア形成を担う胸腺微小環境を構築する分子本態の解明を目指す。

3. 研究の方法

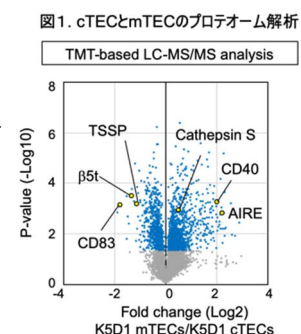
cTEC と mTEC の分岐分化を制御する分子メカニズムの探索に向けてのプラットフォームを整備するために、これらの細胞を対象とした網羅的なトランスクリプトーム解析とプロテオーム解析を行い、そのデータを統合した分子発現プロファイルを得た。このプロファイルを基に、cTEC と mTEC の間で発現差分が検出され、さらに、転写制御のアノテーションを有する分子を抽出した。抽出した分子の中から、欠損マウスが作製されており、欠損胸腺の入手が可能なものについてはそれらを手し、cTEC と mTEC の分岐分化制御の有無を組織解析にて検討した。また、抽出した分子の一つであり、ホメオボックスを有する転写因子については、欠損マウスを手し、胸腺の組織解析と cTEC における遺伝子発現解析を行った。さらに、分子発現プロファイルから抽出した分子であり、cTEC での高い発現が検出された PITHD1 の欠損マウスを作製し、PITHD1 の機能的役割について検討した。

4. 研究成果

(1) 胸腺上皮細胞のトランスオミクスプロファイリング

近年、cTEC と mTEC を対象とした網羅的なトランスクリプトーム解析は多くの研究者らによって行われているが、十分な数の cTEC と mTEC を調整することは技術的に困難であるため、多数の細胞を必要とするプロテオーム解析は行われていなかった。cTEC と mTEC を精製するには、胸腺組織を酵素で分離する必要があるが、その場合、1 匹の正常 C57BL/6 (B6) マウスから精製可能な cTEC と mTEC は 1×10^4 個以下である。そこで、1 つの胸腺における cTEC と mTEC の実際の数を、免疫組織染色法を用いて in situ 解析で検討したところ、いずれの細胞も、 1×10^6 個以上存在することが明らかとなった。この結果は、酵素消化法による胸腺組織の分離は、cTEC と mTEC の細胞数、並びに、これらの細胞のバイオロジーの過小評価をもたらす可能性を示唆し、米国免疫学会誌 The Journal of Immunology にこの成果を発表した (Sakata, et al. 2018)。

次に、cTEC と mTEC のプロテオーム解析に必要な十分な細胞数を得ることが困難であるという問題を解決するために、胸腺上皮前駆細胞の増殖亢進により胸腺過形成を呈する Keratin5-Cyclin D1 トランスジェニック (K5D1) マウスに着目し、このマウスにおける TEC の数と機能について検討した。K5D1 マウスの TEC の数は B6 マウスよりも約 100 倍多いが皮質と髄質の構造、cTEC と mTEC のトランスクリプトームプロファイル、および、胸腺内での T 細胞分化は B6 と同様であった。そこで、K5D1 TEC を用いてプロテオーム解析を行ったところ、プロテオームプロファイルは、cTEC と mTEC で対称的な相違を示した (図 1)。さらに、トランスクリプトームプロファイルとプロテオームプロファイル統合したデータから、cTEC と mTEC の間で発現差分が大きく、且つ、胸腺での機能が明らかにされていない分子を検出



した。この TEC を対象としたプロテオーム、トランスクリプトーム解析結果は、米国科学雑誌 Cell Reports にて発表した (Ohigashi, et al. 2019)。この研究成果は、機能的な胸腺構築を制御するメカニズムの解明に向けて、有用なリソースを提供すると考えられる。

また、cTEC と mTEC のプロテオーム解析と並行して、CD8T 細胞の正の選択に必須な胸腺プロテアソームの構成鎖である beta5t を欠損した K5D1-b5tK0 マウスの cTEC の解析も行った。K5D1-b5tK0 マウスでは、胸腺過形成を呈さない b5t-K0 マウスと同様に、胸腺での CD8T 細胞の産生が障害され、K5D1-b5tK0 cTEC のトランスクリプトームプロファイルは、b5t-K0 cTEC のプロファイルと大きな違いは見られない。そこで、K5D1-b5tK0 cTEC のプロテオーム解析を行い、K5D1 cTEC のプロファイルと比較したところ、これらの細胞のプロファイルは酷似していたが、多くのプロテアソーム構成鎖のタンパク発現が beta5t 欠損により低下していた。一方で、beta5t のホモログである beta5 や beta5i のタンパク発現は、beta5t 欠損により上昇していた。プロテアソームはユビキチン化タンパクを分解し、細胞の恒常性維持やストレス応答に関与する。そこで、cTEC におけるユビキチン化タンパク量や、ストレス応答に関与する分子の発現を検討したところ、K5D1-b5tK0 cTEC では、ユビキチン化タンパクの蓄積、および、ストレス応答関連分子の発現異常は検出されなかった。また、beta5t を欠損することで多くのプロテアソーム構成鎖のタンパクの量的変化が検出されたのにも関わらず、b5t-K0 cTEC におけるプロテアソーム活性の低下は検出されなかった。これらのことから、beta5t 依存的な胸腺プロテアソームは、cTEC の恒常性維持よりも、寧ろ、CD8T 細胞の正の選択を惹起する自己ペプチド産生に特化して機能することが明らかになった (Ohigashi, et al. Cell Rep 2019)。

(2) 候補分子を欠損するマウス胸腺の解析

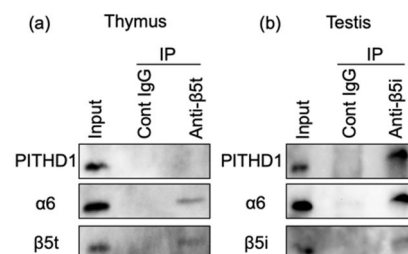
cTEC と mTEC のトランスクリプトーム、および、プロテオームプロファイルを基に、cTEC と mTEC で発現差が検出される転写関連分子を抽出した。さらに、抽出した分子について、beta5t 発現 TEC 前駆細胞を含む胎仔 TEC と、髄質系列へとすでに運命決定している胎仔 mTEC 幹細胞における発現を比較した。その中から、cTEC、および、beta5t 発現 TEC 前駆細胞を含む胎仔 TEC で発現が高い TRPS1、Setd7、COUP-TF1、Bnc1、Bahd1、髄質系列細胞で発現が高い UTF1、Sp6、Grh13、Elf5 を欠損した胸腺を入手し、組織解析で検討したところ、cTEC と mTEC の分岐分化制御におけるこれらの分子の寄与は僅少であることが明らかになった。一方で、cTEC、および、beta5t 発現 TEC 前駆細胞を含む胎仔 TEC で発現が高いホメオボックス転写因子を欠損するマウスの胸腺は、コントロールと比較すると小さく、特に、皮質領域が縮小していた。また、このマウスの cTEC では、Foxn1 や beta5t の mRNA の発現低下が検出された。さらに、組織解析において、髄質では、Foxn1 タンパクを発現する細胞はコントロールマウスと同様に検出されるが、皮質では、Foxn1 を発現する細胞は著しく減少していた。これらのことから、当該ホメオボックス転写因子は、cTEC の分化、増殖維持に関与すると考えられる。今後、この転写因子がどのようなメカニズムで cTEC の分化、増殖維持を制御するのかを明らかにすると共に、この転写因子を活性化する上流のシグナル経路の解明を目指す。

(3) cTEC で高発現する PITHD1 の機能解析

cTEC と mTEC のトランスクリプトーム、および、プロテオームプロファイルを基に、(2)で記載した転写制御因子に加え、cTEC で発現が高いものの、その機能が明らかにされていない PITHD1 に注目した。PITHD1 は、プロテアソームに結合しうる PITH ドメインを有するが、生体内での機能や、実際にプロテアソームと会合するのか否かは明らかにされていない。そこでまず、胸腺で発現するプロテアソームへの PITHD1 の結合能を免疫沈降法で検討した。その結果、PITHD1 は cTEC 特異的な胸腺プロテアソームだけでなく、免疫プロテアソームを含む胸腺で発現されるプロテアソームには会合しないことが明らかになった (図 2a)。また、PITHD1 欠損マウスの胸腺での TEC と T 細胞の分化は正常であり、PITHD1 欠損は TEC の分化と機能に大きな影響を及ぼさないことも明らかになった。

図2. PITHD1は精巣内免疫プロテアソームと会合する

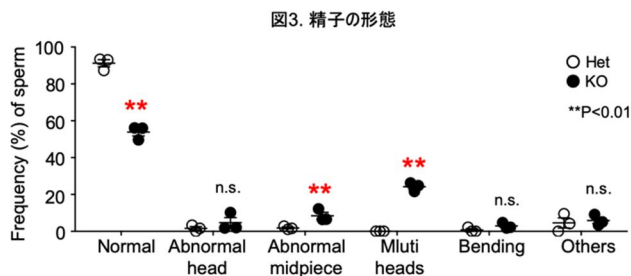
- (a) cTEC特異的に発現する胸腺プロテアソームの構成鎖beta5tに対する抗体で免疫沈降した胸腺由来タンパクの免疫プロット
 (b) 免疫プロテアソーム構成鎖であるbeta5iに対する抗体で免疫沈降した精巣由来タンパクの免疫プロット



一方で、予想外なことに、マウスの系統維持のための交配において、PITHD1 欠損オスマウスが不妊であることに気がついた。そこで、精巣における PITHD1 の発現とプロテアソームへの結合能を検討したところ、PITHD1 は、伸長精子細胞で発現しており、精巣で発現される免疫プロテアソームに結合することが明らかになった (図 2b)。さらに、不妊の原因を探るべく精子の解析を行ったところ、PITHD1 欠損マウスでは、精子の形態と運動能に異常を来していた (図 3)。

また、PITHD1 欠損マウスでは、精巢細胞のプロテアソーム活性が低下し、精子の生殖機能に与えるタンパクの量が低下していた。

これらの結果から、PITHD1 は雄性生殖機能に重要なプロテアソーム会合分子であることが明らかになり、この成果を、米国生化学分子生物学会誌 *Journal of Biological Chemistry* にて発表した (Kondo, et al. 2020)。この発見は、男性不妊の原因となる分子機構の解明、および、治療法開発につながると考えられる。



<引用文献>

1. Ohigashi I, et al. Aire expressing thymic medullary epithelial cells originate from 5t-expressing progenitors. *Proc Natl Acad Sci USA* (2013)110:9885-9890.
2. Baik S, et al. Generation of both cortical and Aire+ medullary thymic epithelial compartments from CD205+ progenitors. *Eur J Immunol* (2013) 43:589-594
3. Alves NL, et al. Serial progression of cortical and medullary thymic epithelial microenvironments. *Eur J Immunol* (2014) 44:16-22
4. Hamazaki Y, et al. Medullary thymic epithelial cells expressing Aire represent a unique lineage derived from cells expressing claudin. *Nat Immunol* (2007) 8:304-311
5. Sekai M, et al. Medullary thymic epithelial stem cells maintain a functional thymus to ensure lifelong central T cell tolerance. *Immunity* (2014) 41:753-761
6. Wong K, et al. Multilineage potential and self renewal define an epithelial progenitor cell population in the adult thymus. *Cell Rep* (2014) 8:1198-1209
7. Ulyanchenko S, et al. Identification of a bipotent epithelial progenitor population in the adult thymus. *Cell Rep* (2016) 14:2819-2832
8. Nehls M, et al. Two genetically separable steps in the differentiation of thymic epithelium. *Science* (1996) 272:886-889

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Khanom US, Ohigashi I, Fujimori S, Kondo K, Takada K, Takahama Y.	4. 巻 203
2. 論文標題 TCR affinity for in vivo peptide-induced thymic positive selection fine-tunes TCR responsiveness of peripheral CD8+ T cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 881-887
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4049/jimmunol.1900097	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Cowan JE, Malin J, Zhao Y, Seedhom MO, Harly C, Ohigashi I, Kelly M, Takahama Y, Yewdell JW, Cam M, Bhandoola A.	4. 巻 10
2. 論文標題 Myc controls a distinct transcriptional program in fetal thymic epithelial cells that determines thymus growth	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-019-13465-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Ohigashi I, Tanaka Y, Kondo K, Fujimori S, Kondo H, Palin AC, Hoffmann, V, Kozai M, Matsushita Y, Uda S, Motosugi R, Hamazaki J, Kubota H, Murata S, Tanaka K, Katagiri T, Kosako H, Takahama Y	4. 巻 29
2. 論文標題 Trans-omics impact of thymoproteasome in cortical thymic epithelial cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 2901-2916
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.celrep.2019.10.079	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Kondo H, Matsumura T, Kaneko M, Inoue K, Kosako H, Ikawa M, Takahama Y, Ohigashi I	4. 巻 295
2. 論文標題 PITHD1 is a proteasome-interacting protein essential for male fertilization	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 1658-1672
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1074/jbc.RA119.011144	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeuchi A, Ozawa M, Kanda Y, Kozai M, Ohigashi I, Kurosawa Y, Rahman MA, Kawamura T, Shichida Y, Umemoto E, Miyasaka M, Ludewig B, Takahama Y, Nagasawa T, Katakai T.	4. 巻 9
2. 論文標題 A distinct subset of fibroblastic stromal cells constitutes the cortex-medulla boundary subcompartment of the lymph node	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2018.02196	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Cosway EJ, Ohigashi I, Schauble K, Parnell SM, Jenkinson WE, Luther S, Takahama Y, Anderson G.	4. 巻 201
2. 論文標題 Formation of the intrathymic dendritic cell pool requires CCL21-mediated recruitment of CCR7+ progenitors to the thymus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 516-523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1800348	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takahama Y, Ohigashi I, Murata S, Tanaka K.	4. 巻 71
2. 論文標題 Thymoproteasome and peptidic self	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Immunogenetics	6. 最初と最後の頁 217-221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00251-018-1081-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kondo K, Ohigashi I, Takahama Y	4. 巻 31
2. 論文標題 Thymus machinery for T-cell selection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 119-125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxy081	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sakata M, Ohigashi I, Takahama Y.	4. 巻 200
2. 論文標題 Cellularity of thymic epithelial cells in the postnatal mouse.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 1382-1388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kozai M, Kubo Y, Katakai T, Kondo H, Kiyonari H, Schaeuble K, Luther SA, Ishimaru N, Ohigashi I, Takahama Y.	4. 巻 214
2. 論文標題 Essential role of CCL21 in establishment of central self-tolerance in T cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 1925-1935
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20161864	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ohigashi I, Ohte Y, Setoh K, Nakase H, Maekawa A, Kiyonari H, Hamazaki Y, Sekai M, Sudo T, Tabara Y, Sawai H, Omae Y, Yuliwulandari R, Tanaka Y, Mizokami M, Inoue H, Kasahara M, Minato N, Tokunaga K, Tanaka K, Matsuda F, Murata S, Takahama Y.	4. 巻 2
2. 論文標題 A human PSMB11 variant affects thymoproteasome processing and CD8+ T cell production	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.93664	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takahama Y, Ohigashi I, Baik S, Anderson G.	4. 巻 17
2. 論文標題 Generation of diversity in thymic epithelial cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Reviews Immunology	6. 最初と最後の頁 295-305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/nri.2017.12	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計18件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Ohigashi I, Tanaka Y, kondo K, Fujimori S, Palin A, Kondo H, Kosako H, Takahama Y
2. 発表標題 Trans-omics impact of thymoproteasome in cortical thymic epithelial cells
3. 学会等名 ThymE: T cell and thymus biology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fujimori S, Ohigashi I, Takahama Y, Takada S
2. 発表標題 Role of β -catenin in thymic epithelial progenies of β 5t positive progenitors
3. 学会等名 ThymE: T cell and thymus biology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村松直美、大東いずみ、高浜洋介
2. 発表標題 CD8T細胞の正の選択におけるペプチドスイッチ仮説の検証
3. 学会等名 第29回 Kyoto T cell conference
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大東いずみ、高浜洋介
2. 発表標題 胸腺上皮細胞のオミクスプロファイリング
3. 学会等名 第29回 Kyoto T cell conference
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤森さゆ美、大東いずみ、高田慎治、高浜洋介
2. 発表標題 胸腺上皮細胞特異的なWnt/ β -cateninシグナル経路活性制御の影響
3. 学会等名 第18回 四国免疫フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大東いずみ、小迫英尊、高浜洋介
2. 発表標題 胸腺上皮細胞のオミクスプロファイリング
3. 学会等名 第42回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤森さゆ美、大東いずみ、高浜洋介、高田慎治、
2. 発表標題 マウス胸腺上皮細胞の分化には β -catenin依存性経路の精緻な制御が必要である
3. 学会等名 第42回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤博之、松村貴史、小迫英尊、伊川正人、高浜洋介、大東いずみ
2. 発表標題 新規プロテアソーム会合因子PITHD1は精子形成を制御する
3. 学会等名 第42回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ohigashi I
2. 発表標題 Trans-omics profiling of thymic epithelial cells
3. 学会等名 The 4th Symposium of the inter-university research network for trans-omics medicine (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤博之、高浜洋介、大東いずみ
2. 発表標題 胸腺皮質上皮細胞で高発現する新規分子の機能解析
3. 学会等名 第28回 Kyoto T cell Conference
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 近藤博之、松村貴史、小迫英尊、伊川正人、高浜洋介、大東いずみ
2. 発表標題 プロテアソームに会合する新規分子PITHD1の機能解析
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤森さゆ美、大東いずみ、高田慎治、高浜洋介
2. 発表標題 マウス胸腺上皮細胞特異的なWnt/b-cateninシグナル経路活性化による胸腺形成異常
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Umme Shahina Khanom, Kenta Kondo, Izumi Ohigashi and Yousuke Takahama
2. 発表標題 Affinity required for positive selection to generate functional CD8+ T cells in vivo
3. 学会等名 第17回四国免疫フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ohigashi I, Takahama Y
2. 発表標題 Human PSMB11 polymorphisms that affect thymoproteasome processing and CD8+ T cell generation
3. 学会等名 The 8th ThymOz (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大東いずみ、高浜洋介
2. 発表標題 T細胞の自己免疫寛容確立におけるCCL21の役割
3. 学会等名 第37回胸腺研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松井尚子、大東いずみ、山本遥平、中川英刀、近藤和也、高浜洋介
2. 発表標題 ヒト胸腺を用いた胸腺上皮細胞の解析
3. 学会等名 第37回胸腺研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ohigashi I, Ishimaru N, Katakai T, Takahama Y
2. 発表標題 Essential role of CCL21 in establishment of central tolerance in T cells
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤森さゆ美、大東いずみ、竹本龍也、高田慎治、高浜洋介
2. 発表標題 マウス胸腺皮質上皮細胞亜集団におけるWnt/beta-cateninシグナル経路の活性化
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	高浜 洋介 (TAKAHAMA Yousuke)		
研究協力者	竹本 龍也 (TAKEMOTO Tatsuya)		