

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03501

研究課題名（和文）自然免疫系リンパ球を支えるIL-15産生性微小環境の同定と病態における役割

研究課題名（英文）IL-15-producing microenvironment supporting innate lymphoid cells and its role in diseases

研究代表者

生田 宏一（Ikuta, Koichi）

京都大学・医生物学研究所・教授

研究者番号：90193177

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000円

研究成果の概要（和文）：NK細胞とNKT細胞は、感染免疫応答、抗腫瘍免疫、炎症免疫疾患において重要な働きをしている。本研究では、NK細胞とNKT細胞の分化・維持・機能を支えるIL-15産生細胞を同定した。まず、NK細胞が骨髄造血細胞のIL-15に依存して分化することを示した。次に、CD244陽性iNKT細胞が胸腺上皮細胞のIL-15に依存して分化すること、この集団が腫瘍細胞の排除に重要な働きをすることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自然免疫系リンパ球は、感染免疫応答、抗腫瘍免疫、炎症免疫疾患において重要な働きをしているが、その分化や機能を支える微小環境については不明であった。本研究では、NK細胞が骨髄造血細胞のIL-15に依存して分化する発見から、造血細胞の分化を他の造血細胞が支持するという新規概念の提唱に発展した。また、散在型とクラスター型の2種類のNK細胞の発見から、NK細胞が機能の異なるサブセットに分かれている可能性が想起された。さらに、CD244陽性iNKT細胞は通常型iNKT細胞とは異なり全身循環性であることから、iNKT細胞も機能的に異なるサブセットに分かれている可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：Innate-like lymphocytes such as NK and NKT cells play pivotal roles in infectious immune responses, antitumor immunity, and inflammatory immune diseases. In this study, we identified IL-15-producing cells that support the differentiation, maintenance, and function of NK and NKT cells and clarified their functions. First, we demonstrated the reliance of NK cells on IL-15 derived from hematopoietic cells within the bone marrow for their differentiation. Furthermore, we have discerned two distinct subsets of bone marrow NK cells: scattered and clustered, with CXCL12 emerging as a critical factor in the distribution of the scattered population. Additionally, we have established the dependence of CD244+ iNKT cells on IL-15 produced by thymic epithelial cells for their differentiation. Notably, this subset exhibits elevated levels of IFN-g, akin to NK cells, and plays an important role in tumor cell elimination.

研究分野：免疫学

キーワード：自然免疫 サイトカイン 微小環境 IL-15 腫瘍免疫

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 自然リンパ球 (innate lymphoid cell, ILC)、NK 細胞、NKT 細胞、 $\gamma\delta$  T 細胞などの自然免疫系リンパ球は、傷ついた細胞から放出される細胞成分やサイトカインによって迅速に活性化され、自らも種々のサイトカインを分泌することで自然免疫応答を開始し適応免疫応答を惹起する重要な役割を担っている。これらの自然免疫系リンパ球は、寄生虫・ウイルスなどに対する感染防御、癌に対する抗腫瘍免疫、アレルギー・肥満などの炎症免疫疾患において重要な働きをしている。したがって、これらの免疫応答を制御するためには、自然免疫系リンパ球の生成と機能の調節機構を解明することが必要である。自然免疫系リンパ球の分化・維持・機能には、微小環境を形成するストローマ細胞が産生するサイトカイン IL-7 と IL-15 が大きな役割を果たしている。しかしながら、これらの自然免疫系リンパ球を支えるサイトカイン産生性微小環境の実体は長く不明であった。

(2) 研究代表者は、サイトカイン産生性微小環境の実体を明らかにするために、IL-7-GFP および IL-15-CFP ノックインマウスを作製し、IL-7 および IL-15 産生細胞の生体内分布を明らかにした。特に、骨髄では CXCL12-abundant reticular cell (CAR) 細胞が、胸腺では髄質胸腺上皮細胞が IL-15 を強く発現していた。次に、細胞特異的 IL-7 欠損マウスを作製し、肝細胞の IL-7 が肝内の NKT 細胞の維持に、胸腺上皮細胞の IL-7 が NKT 細胞の分化に重要な働きをすることを明らかにした。さらに、IL-15 産生細胞の機能を明らかにするために、細胞特異的 IL-15 欠損マウスを作製し解析を進めてきた。これまで NK 細胞が CAR 細胞の IL-15 に依存する可能性が報告されていたが、この予想に反して骨髄の造血細胞が産生する IL-15 が NK 細胞の分化に重要な働きをするという予備的結果を得ている。また、胸腺上皮細胞が産生する IL-15 が新規 CD244 陽性 iNKT 細胞の分化・成熟に必須であることも明らかにしつつある。

これまでの研究代表者らの研究によって、自然免疫系リンパ球の分化・維持を支える IL-7 産生性微小環境についてはかなり明らかになった。しかし、自然免疫系リンパ球の分化・成熟・維持を支える IL-15 産生性微小環境については不明の点が多い。そこで、細胞特異的 IL-15 欠損マウスという研究代表者が独自に作製した実験系を用いてこの問題を明らかにすることを着想した。

## 2. 研究の目的

以上のような背景を元に、本研究は研究代表者が独自に作製した細胞特異的 IL-15 欠損マウスを用いて、自然免疫系リンパ球の分化・維持・機能を支えるサイトカイン産生性免疫微小環境を同定し、その感染防御・抗腫瘍免疫・慢性炎症における機能を明らかにする。

### (1) NK 細胞の分化を支える骨髄 IL-15 産生性微小環境の同定

予備の結果から、骨髄の NK 細胞は造血細胞が産生する IL-15 に依存していた。NK 細胞の分化・維持・機能を支える骨髄 IL-15 産生性微小環境を、細胞特異的 IL-15 欠損マウスを用いて同定する。

### (2) 胸腺 IL-15 産生性微小環境に依存する新規 iNKT 細胞の機能と病態における役割

予備の結果から、胸腺上皮細胞が産生する IL-15 が CD244 陽性 iNKT 細胞の分化に必須であり、肺や脂肪などの特定の末梢組織に分布していた。したがって、CD244 陽性 iNKT 細胞は単なる成熟段階というよりは、機能的に異なるサブセットであることを示唆している。本研究では、この新規 iNKT 細胞の性質を詳しく解析し、独自の機能的サブセットを形成するかを検証する。さらに、CD244 陽性 iNKT 細胞が肺・脂肪組織などの末梢組織に分布した後に、抗腫瘍免疫や肥満などの病態において果たす役割を、細胞特異的 IL-15 欠損マウスを用いて明らかにする。

## 3. 研究の方法

### (1) NK 細胞の分化を支える骨髄 IL-15 産生細胞の同定

骨髄では、主に CAR 細胞、血管内皮細胞、単球、樹状細胞、マクロファージが IL-15 を産生する。一方、NK 細胞は主に IL-15 に依存して分化する。そこで、Prx1-Cre (間葉系ストローマ細胞)、Lepr-Cre (CAR 細胞)、Tie2-Cre (血管内皮細胞)、Vav-Cre (造血細胞)、CD11c-Cre (樹状細胞)、LysM-Cre (マクロファージ) と IL-15-flox マウスを交配した細胞特異的 IL-15 欠損マウスにおいて、骨髄のリンパ球共通前駆細胞、NK 前駆細胞、NK 細胞の数をフローサイトメトリーにて比較し、NK 細胞の分化を解析する。また、IL-15 産生細胞と NK 前駆細胞・NK 細胞が近接して存在するかどうかを免疫組織染色にて解析する。NK 細胞については、散在する細胞とクラスターを形成する細胞での違いも解析する。さらに、単離した未熟骨髄球、単球、樹状細胞、マクロファージと NK 細胞を共培養することで、NK 細胞の維持を担う IL-15 細胞を精査する。以上の実験により、NK 細胞の分化を支える骨髄の IL-15 産生細胞を同定する。

## (2) 胸腺 IL-15 産生性微小環境に依存する新規 iNKT 細胞の包括的解析

CD244 陽性 iNKT 細胞が FoxN1-Cre (胸腺上皮細胞) IL-15 欠損マウスの胸腺で特異的に減少すること、末梢では肺、脂肪組織、腸管粘膜固有層に多く分布するという予備的結果を得ている。そこで、胸腺と肺から CD244 陽性と CD244 陰性の iNKT 細胞をソートし、RNA-seq 法で発現遺伝子を比較し GO enrichment 解析などを行い、2つの亜集団の性質の違いを推定する。

一般的な iNKT 細胞は組織常在性のものが多い。これまでの予備的結果から、CD244 陽性分画と CD244 陰性分画とではケモカイン受容体の発現が異なり、CD244 陰性細胞が従来型の iNKT 細胞に近い。そこで、これら2つの iNKT 細胞の体内動態の違いを解析するために、パラピオシス実験をおこなう。

予備の結果から、CD244 陽性 iNKT 細胞が肺に多いこと、IFN- $\gamma$ を強く発現することがわかってきている。B16F10 メラノーマの肺転移モデルにおいて、iNKT 細胞が分泌する IFN- $\gamma$ が NK 細胞を活性化して、腫瘍細胞の排除に重要な働きをする。そこで、肺の CD244 陽性 iNKT 細胞が減少する胸腺 IL-15 欠損マウスにメラノーマ細胞を移入し、肺転移巣の数を解析する。転移巣が増加している場合には、肺における iNKT 細胞と NK 細胞の数と IFN- $\gamma$ 産生能を比較する。以上の実験から、CD244 陽性 iNKT 細胞が抗腫瘍免疫を亢進させるかを検証する。

## 4. 研究成果

### (1) NK 細胞の分化を支える骨髄 IL-15 産生細胞の同定

まず、Prx1-Cre、Lepr-Cre、Tie2-Cre によるストローマ細胞特異的 IL-15 欠損マウスにおいては、骨髄の NK 細胞の分化は正常であった。一方、Vav-Cre を用いた造血細胞特異的 IL-15 欠損マウスにおいては、NK 細胞の分化が著しく障害された。さらに、CD11c-Cre、LysM-Cre を用いた IL-15 欠損マウスにおいては、NK 細胞の分化は部分的に障害され、これらのダブル Cre による IL-15 欠損において分化障害はさらに強くなるが、Vav-Cre を用いた IL-15 欠損には及ばなかった。したがって、骨髄球系の多様な細胞が産生する IL-15 が NK 細胞の分化を支えていることが示された。次に、NK 細胞と骨髄から単離した単球、好中球、B 細胞を共培養したところ、単球と培養した場合のみ NK 細胞の維持が亢進した。したがって、骨髄球系細胞の中でも単球が産生する IL-15 が NK 細胞の分化に最も重要な働きをしている可能性が示唆された。

### (2) 骨髄 NK 細胞の局在解析

NK 細胞のレポーターマウス (Ncr1-Cre R26R-tdTomato) を用いて、第1世代 Cubic 法にて透明化を施した後で免疫染色をおこない、広域で深部にわたる骨髄 NK 細胞のイメージングに成功し、骨髄内で散在性の NK 細胞とクラスターを形成する NK 細胞の2種類の集団が存在することを明らかにした (図1)。さらに、NK 細胞特異的な CXCR4 欠損マウスを作製し解析したところ、散在性 NK 細胞のみが骨髄で顕著に減少した。したがって、CAR 細胞が産生する CXCL12 によって散在性 NK 細胞の分布が制御されていると考えられた。

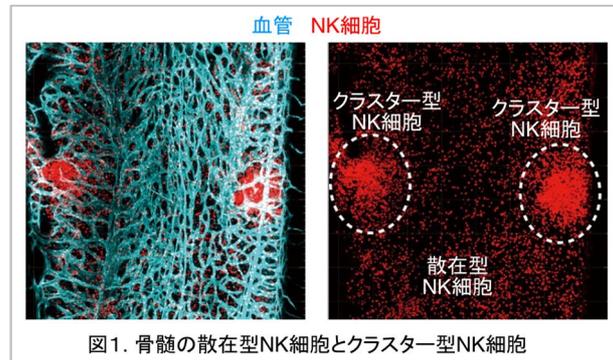


図1. 骨髄の散在型NK細胞とクラスター型NK細胞

### (3) 新規 CD244 陽性 iNKT 細胞の発見

iNKT 細胞の不均一性に注目し、NK 受容体 CD244 (2B4) とケモカイン受容体 CXCR6 を用い、胸腺内成熟 iNKT 細胞を CD244<sup>-</sup>CXCR6<sup>-</sup> (C0) iNKT 細胞、CD244<sup>+</sup>CXCR6<sup>+</sup> (C1) iNKT 細胞および CD244<sup>+</sup>CXCR6<sup>-</sup> (C2) iNKT 細胞に分画した。胸腺上皮細胞特異的 IL-15 欠損マウスを用いて、髄質胸腺上皮細胞由来の IL-15 が C0 iNKT 細胞から C2 iNKT 細胞への分化に必須であることを示した (図2)。

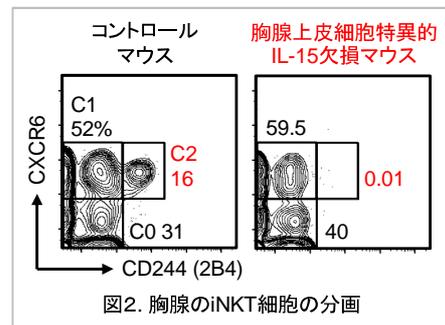


図2. 胸腺のiNKT細胞の分画

### (4) C2 iNKT 細胞の遺伝子発現プロファイリング解析

デジタル RNA-seq 法を用いて C1 iNKT 細胞と C2 iNKT 細胞の遺伝子発現を網羅的に解析した。C2 iNKT 細胞は IFN- $\gamma$  や グランザイムなどの細胞傷害活性物質を強く発現し NK 細胞に近い特徴を示すのに対し、C1 iNKT 細胞は ICOS や CD5 などの T 細胞受容体シグナル関連分子を強く発現し T 細胞に近い性質を示すことを見出した。

### (5) C2 iNKT 細胞の体内動態の解析

CD45.1 と CD45.2 の雌マウスを外科的に縫合して、8週間後に肺、脂肪、小腸粘膜下固有層、末梢血からリンパ球を採取し、iNKT 細胞をフローサイトメトリーにて解析してドナーとホストに由来する割合を算出した (パラピオシス実験)。その結果、肺の C2 iNKT 細胞分画のドナーとホストの割合が1対1となる一方、C1 iNKT 細胞分画ではドナー由来のものが1割であっ

た。したがって、末梢の C2 iNKT 細胞は従来の組織常在型 C1 iNKT 細胞と異なり、全身循環型の細胞であることを見出した。さらに、抗 CD45 抗体による血管内染色法によって体内の分布を解析した。その結果、肺の T 細胞の 85% が陽性となった一方、C1 iNKT 細胞は 10%、C2 iNKT 細胞は 30% が陽性となった。したがって、T 細胞の大部分が血管内に存在するのに対し、C1 iNKT 細胞はほとんどが血管外の組織内に存在し、C2 iNKT 細胞は C1 iNKT 細胞よりも血管内にいるものの割合が高いことがわかった。

(6) C2 iNKT 細胞による抗腫瘍免疫と抗ウイルス免疫の増強

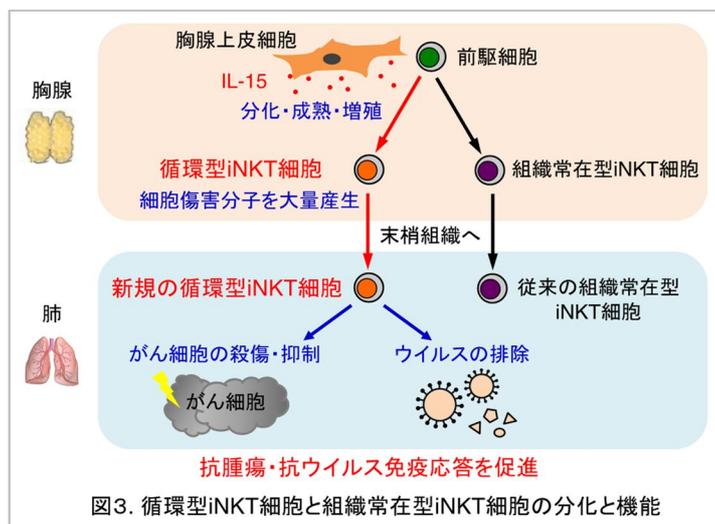
C2 iNKT 細胞を肺で欠く胸腺上皮細胞特異的 IL-15 欠損マウスに、メラノーマ細胞を静脈内注射したところ、肺に形成される転移巣が増加した。事前に正常マウスから単離した C2 iNKT 細胞を注入した胸腺上皮細胞特異的 IL-15 欠損マウスを用いて、メラノーマ細胞を注射すると転移巣が減少した。したがって、C2 iNKT 細胞は抗腫瘍免疫において重要な役割を果たすことが示された。

C2 iNKT 細胞を肺で欠く胸腺上皮細胞特異的 IL-15 欠損マウスに、インフルエンザウイルスを経鼻感染させると、4 日後のウイルス量が上昇していた。事前に正常マウスから単離した C2 iNKT 細胞を注入した胸腺上皮細胞特異的 IL-15 欠損マウスを用いて、インフルエンザウイルスを感染させると、ウイルス量が低下していた。したがって、C2 iNKT 細胞は抗ウイルス免疫において重要な役割を果たすことが示された。

(7) ヒトの CD244 陽性 iNKT 細胞の同定

ヒト末梢血中においてもマウスと同様に細胞傷害活性の高い CD244<sup>+</sup>CXCR6<sup>+</sup> C2 iNKT 細胞が存在することを示した。

(8) 以上の結果から、従来の組織常在型 C1 iNKT 細胞と異なり、胸腺の IL-15 に強く依存して分化する全身循環型 C2 iNKT 細胞は IFN- $\gamma$  やグランザイムなどの細胞傷害活性物質を強く発現し、抗腫瘍免疫と抗ウイルス免疫を増強させることを明らかにした ( 図 3 )。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Adachi, A., Honda, T., Dainichi, T., Egawa, G., Yamamoto, Y., Nomura, T., Nakajima, S., Otsuka, A., Maekawa, M., Mano, N., Koyanagi, N., Kawaguchi, Y., Ohteki, T., Nagasawa, T., Ikuta, K., Kito, A., and Kabashima, K.	4. 巻 148
2. 論文標題 Prolonged high-intensity exercise induces fluctuating immune responses to herpes simplex virus infection via glucocorticoids	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Allergy Clin. Immunol.	6. 最初と最後の頁 1575-1588.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2021.04.028	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 Bilal, M., Nawaz, A., Kado, T., Aslam, M. R., Igarashi, Y., Nishimura, A., Watanabe, Y., Kuwano, T., Liu, J., Miwa, H., Era, T., Ikuta, K., Imura, J., Yagi, K., Nakagawa, T., Fujisaka, S., and Tobe, K.	4. 巻 54
2. 論文標題 Fate of adipocyte progenitors during adipogenesis in mice fed a high-fat diet.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol. Metab.	6. 最初と最後の頁 101328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molmet.2021.101328	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 Ikuta, K., Hara, T., Abe, S., Asahi, T., Takami, D., and Cui, G.	4. 巻 434
2. 論文標題 The roles of IL-7 and IL-15 in niches for lymphocyte progenitors and immune cells in lymphoid organs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Curr. Top. Microbiol. Immunol.	6. 最初と最後の頁 83-101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-86016-5_4	査読の有無 無
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., Cui, G., Ikuta, K., and Katakai, T.	4. 巻 434
2. 論文標題 Lymph node stromal cells: diverse meshwork structures weave functionally subdivided niches	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Curr. Top. Microbiol. Immunol.	6. 最初と最後の頁 103-121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-86016-5_5	査読の有無 無
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 Ullrich, L., Lueder, Y., Juergens, A.-L., Wilharm, A., Barros-Martins, J., Bubke, A., Demera, A., Ikuta, K., Patzer, G. E., Janssen, A., Sandrock, I., Prinz, I., and Rampoldi, F.	4. 巻 12
2. 論文標題 IL-4 producing Vg1+/Vd6+ gd T cells sustain germinal center reactions in Peyer's patches of mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front. Immunol.	6. 最初と最後の頁 729607
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.729607	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 Jin, J., Yamamoto, R., Takeuchi, T., Cui, G., Miyauchi, E., Hojo, N., Ikuta, K., Ohno, H., and Shiroguchi, K.	4. 巻 13
2. 論文標題 High-throughput identification and quantification of single bacterial cells in the microbiota	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nat. Commun.	6. 最初と最後の頁 863
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-28426-1	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 Zhu Y, Cui G, Miyauchi E, Nakanishi Y, Mukohira H, Shimba A, Abe S, Tani-ichi S, Hara T, Nakase H, Chiba T, Sehara-Fujisawa A, Seno H, Ohno H and Ikuta K.	4. 巻 32
2. 論文標題 Intestinal epithelial cell-derived IL-15 determines local maintenance and maturation of intraepithelial lymphocytes in the intestine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int. Immunol.	6. 最初と最後の頁 307-319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz082	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 Tani-ichi S, Wagatsuma K, Cui G, Abe A, Miyachi H, Kitano S, Hara T, and Ikuta K.	4. 巻 204
2. 論文標題 Innate-like CD27+CD45RBhigh gd T cells require TCR signaling for homeostasis in peripheral lymphoid organs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Immunol.	6. 最初と最後の頁 2671-2684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1801243	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 Miyazaki K, Watanabe H, Yoshikawa G, Chen K, Hidaka R, Aitani Y, Osawa K, Takeda R, Ochi Y, Tani-ichi S, Uehata T, Takeuchi O, Ikuta K, Ogawa S, Kondoh G, Lin YC, Ogata H, and Miyazaki M.	4. 巻 5
2. 論文標題 The transcription factor E2A activates multiple enhancers that drive Rag expression in developing T and B cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci. Immunol.	6. 最初と最後の頁 eabb1455
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciimmunol.abb1455	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 Shimba A. and Ikuta K.	4. 巻 11
2. 論文標題 Glucocorticoids regulate circadian rhythm of innate and adaptive immunity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front. Immunol.	6. 最初と最後の頁 2143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.02143	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 Shimba A. and Ikuta K.	4. 巻 32
2. 論文標題 Immune-enhancing effects of glucocorticoids in response to day-night cycles and stress	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int. Immunol.	6. 最初と最後の頁 703-708
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxaa048	査読の有無 無
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 Shimba A. and Ikuta K.	4. 巻 42
2. 論文標題 Control of immunity by glucocorticoids in health and disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Semin. Immunopathol.	6. 最初と最後の頁 669-680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00281-020-00827-8	査読の有無 無
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 Kawakita M, Oyama T, Shirai I, Tanaka S, Araki K, Abe S, Asahi T, Cui G, Itoh F, Sasaki M, Shibata N, Ikuta K, Hatakeyama T, and Takahara K.	4. 巻 4
2. 論文標題 Cell wall N-glycan of <i>Candida albicans</i> ameliorates early hyper- and late hypo-immunoreactivity in sepsis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Commun. Biol.	6. 最初と最後の頁 342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-01870-3	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 Kuвано T, Izumi H, Aslam MR, Igarashi Y, Bilal M, Nishimura A, Watanabe Y, Nawaz A, Kado T, Ikuta K, Yamamoto S, Sasahara M, Fujisaka S, Yagi K, Mori H, and Tobe K.	4. 巻 16
2. 論文標題 Generation and characterization of a Meflin-CreERT2 transgenic line for lineage tracing in white adipose tissue	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0248267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0248267	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 Kansler ER, Dadi S, Krishna C, Nixon BG, Stamatides EG, Liu M, Kuo F, Zhang J, Zhang X, Capistrano K, Blum KA, Weiss K, Kedl RM, Cui G, Ikuta K, Chan TA, Leslie CS, Hakimi AA, and Li MO.	4. 巻 23
2. 論文標題 Cytotoxic innate lymphoid cells sense cancer cell-expressed interleukin-15 to suppress human and murine malignancies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nat. Immunol.	6. 最初と最後の頁 904-915
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-022-01213-2	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 Adachi A, Honda T, Egawa G, Kanameishi S, Takimoto R, Miyake T, Hossain MR, Komine M, Ohtsuki M, Gunzer M, Ikuta K, and Kabashima K.	4. 巻 150
2. 論文標題 Estradiol suppresses psoriatic inflammation in mice by regulating neutrophil and macrophage functions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J. Allergy Clin. Immunol.	6. 最初と最後の頁 909-919.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2022.03.028	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 Das Gupta D, Paul C, Samei N, Bieringer M, Staudenraus D, Marini F, Raifer H, Menke L, Hansal L, Camara B, Roth E, Daum P, Wanzel M, Mernberger M, Nist A, Bauer UM, Helmprobst F, Buchholz M, ... 4名... Ikuta K, Neubauer A, Burchert A, Jack HM, Klein M, Bopp T, Stiewe T, Pagenstecher A, and Lohoff M.	4. 巻 29
2. 論文標題 IRF4 deficiency vulnerates B-cell progeny for leukemogenesis via somatically acquired Jak3 mutations conferring IL-7 hypersensitivity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Death Differ.	6. 最初と最後の頁 2163-2176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41418-022-01005-z	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 Ejima A, Abe S, Shimba A, Sato S, Uehata T, Tani-ichi S, Munakata S, Cui G, Takeuchi O, Hirai T, Kato S, and Ikuta K.	4. 巻 209
2. 論文標題 Androgens alleviate allergic airway inflammation by suppressing cytokine production in Th2 cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J. Immunol.	6. 最初と最後の頁 1083-1094
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2200294	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 Ikuta K, Ejima A, Abe S, and Shimba A.	4. 巻 71
2. 論文標題 Control of immunity and allergy by steroid hormones	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Allergol. Int.	6. 最初と最後の頁 432-436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2022.07.006	査読の有無 無
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 Rodriguez-Caparros A, Tani-ichi S, Casal A, Lopez-Ros J, Sune C, Ikuta K, and Hernandez-Munain C.	4. 巻 13
2. 論文標題 Interleukin-7 receptor signaling is crucial for enhancer-dependent TCRd germline transcription mediated through STAT5 recruitment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front. Immunol.	6. 最初と最後の頁 943510
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.943510	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 Cui G, Shimba A, Jin J, Ogawa T, Muramoto Y, Miyachi H, Abe S, Asahi T, Tani-ichi S, Dijkstra JM, Iwamoto Y, Kryukov K, Zhu Y, Takami D, Hara T, ... 9名... Hatano E, Takahashi Y, Watarai H, Oike Y, Imanishi T, Ohno H, Ohteki T, Minato N, Kubo M, Hollander GA, Ueno H, Noda T, Shiroguchi K, and Ikuta K.	4. 巻 7
2. 論文標題 A circulating subset of iNKT cells mediates antitumor and antiviral immunity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci. Immunol.	6. 最初と最後の頁 eabj8760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciimmunol.abj8760	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 Akter S, Shimba A, Ikuta K, Al Mahmud R, Yamada S, Sasanuma H, Tsuda M, Sone M, Ago Y, Murai K, Tanaka H, and Takeda S.	4. 巻 28
2. 論文標題 Physiological concentrations of glucocorticoids induce pathological DNA double-strand breaks	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Genes Cells	6. 最初と最後の頁 53-67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12993	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 Asahi T, Abe S, Tajika Y, Rodewald HR, Sexl V, Takeshima H, and Ikuta K.	4. 巻 35
2. 論文標題 Retinoic acid receptor activity is required for the maintenance of type 1 innate lymphoid cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Int. Immunol.	6. 最初と最後の頁 147-155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxac057	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7件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 旭拓真、阿部真也、崔広為、榛葉旭恒、生田宏一
2. 発表標題 胎児肝臓に由来する1型自然リンパ球の同定
3. 学会等名 Kyoto T Cell Conference 第30回学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 榛葉旭恒、生田宏一
2. 発表標題 ストレスはグルココルチコイドを介してTh17細胞の分化を促進し腸炎を増悪させる
3. 学会等名 Kyoto T Cell Conference 第30回学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 生田宏一、榛葉旭恒、江島亜希
2. 発表標題 ステロイドホルモンによる免疫機能とアレルギーの制御
3. 学会等名 日本アレルギー学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ikuta, K. and Shimba, A.
2. 発表標題 Circadian control of immunity by glucocorticoids
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 崔広為、生田宏一
2. 発表標題 新規末梢循環型iNKT細胞の同定と機能解析
3. 学会等名 Kyoto T Cell Conference 第31回学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Daichi Takami, Shinya Abe, Akihiro Shimba, Takuma Asahi, Guangwei Cui, Shizue Tani-ichi, Takahiro Hara, and Koichi Ikuta
2. 発表標題 Lung local IL-7 affect the maintenance, distribution, and activation of ILC2 in allergic airway inflammations
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takuma Asahi, and Koichi Ikuta
2. 発表標題 Hepatic ILC1s lacking IL-7 receptor arise independently of conventional group 1 ILCs through parenchymal niches
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022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
研究分担者	榛葉 旭恒  (Shimba Akihiro)  (30812242)	京都大学・医学研究科・助教   (14301)	
研究分担者	谷一 靖江  (Shizue Tani-ichi)  (50432331)	京都大学・医学研究科・特定講師   (14301)	
研究分担者	崔 广為  (Guangwei Cui)  (70791276)	京都大学・医生物学研究所・助教   (14301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------