

令和元年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：2016～2018

課題番号：16H05172

研究課題名(和文) サイトカイン産生性免疫微小環境による自然免疫系細胞と慢性炎症・感染防御の制御

研究課題名(英文) Control of innate immune cells, chronic inflammation and infection by cytokine-producing immune microenvironment

研究代表者

生田 宏一 (IKUTA, Koichi)

京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・教授

研究者番号：90193177

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：自然リンパ球やNK細胞などの自然免疫系細胞は、アレルギーや感染防御などにおいて重要な働きをしている。その分化と維持にはサイトカインIL-7とIL-15が必要であるが、これらのサイトカインを産生する細胞の実体は不明である。本研究は、細胞特異的なIL-7およびIL-15欠損マウスを用いて、骨髄、胸腺、肝臓、腸管において環境を構成する各細胞が産生するこれらのサイトカインが、自然免疫系細胞の分化と維持ならびに炎症において果たす機能を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、自然免疫系細胞をサイトカインIL-7とIL-15によって助ける組織内の細胞が同定された。そのため、今後は、アレルギーや自己免疫疾患などの慢性炎症ならびに寄生虫などに対する感染防御などの病態における、自然免疫系細胞の役割の総合的な理解が進むと考えられる。また、将来、IL-7とIL-15を用いて自然免疫系細胞を介して、これらの病態を人為的にコントロールすることにも貢献するであろう。

研究成果の概要(英文)：Innate immune cells, such as innate lymphoid cells and NK cells, play important roles in allergy and infection. Although the cytokines IL-7 and IL-15 are essential for development and maintenance of innate immune cells, the cells producing these cytokines are not well characterized. By using cell-type specific conditional knockout mice, we revealed the functions of the cytokines produced by each type of stromal cells in bone marrow, thymus, liver and intestines, in development, maintenance and pathogenesis of innate immune cells.

研究分野：免疫学

キーワード：リンパ球 生体分子 発生・分化 サイトカイン ストローマ細胞 NK細胞 自然リンパ球

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

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細胞は抗原と出会うと迅速に応答し、さまざまなサイトカインを産生することで獲得免疫応答への橋渡しをする役割を担っている。これらの自然免疫系細胞は、近年、アレルギー疾患・肥満などの慢性炎症や寄生虫・ウイルスに対する感染防御などにおいて重要な働きをしていることが報告されている。自然免疫系細胞の分化・成熟・維持にはサイトカイン IL-7 と IL-15 が大きな役割を果たしている。例えば、自然リンパ球は IL-7、NK細胞は IL-15、NKT細胞と $\gamma\delta$ T細胞は IL-7 と IL-15 に依存している。しかしながら、これらのサイトカインを産生するストローマ細胞の実体は長く不明であった。

サイトカイン産生性ストローマ細胞の分布と機能を明らかにするために、研究代表者らは IL-7-GFP ノックインマウスを独自に作製して、骨髄ストローマ細胞や胸腺上皮細胞のみならずリンパ節の細網線維芽細胞、腸管上皮細胞、リンパ管内皮細胞において IL-7 の発現を検出し、IL-7 産生細胞の生体内分布を初めて明らかにした (Hara, Tani-ichi et al, J Immunol, 189:1577, 2012)。続いて、組織特異的 IL-7 遺伝子破壊マウスを作製して、胸腺上皮細胞が産生する IL-7 が腸管上皮内 $\gamma\delta$ T細胞の発生に必須であること (Shitara et al, J Immunol, 190:6173, 2013)、肝細胞が産生する IL-7 が肝臓内の T細胞と NKT細胞の維持に重要な働きをすること (Liang et al, J Immunol, 189:4444, 2012) を明らかにした。さらに、IL-15-CFP ノックインマウスを作製して、骨髄の間葉系ストローマ細胞、胸腺の髄質上皮細胞、リンパ節の細網線維芽細胞、高内皮性静脈、樹状細胞において IL-15 の発現を検出し、IL-15 産生細胞の生体内分布を初めて明らかにした (Cui et al. Proc Natl Acad Sci USA, 111:1915, 2014)。さらに、研究代表者らは、IL-15 産生細胞の局所における機能を明らかにするために、組織特異的 IL-15 遺伝子破壊マウスを作製し解析を進めており、胸腺上皮細胞が産生する IL-15 が CD8 T細胞や NKT細胞の成熟に必要であることを明らかにしつつある (Cui et al, 未発表)。

これまでの研究代表者らの研究によって、サイトカイン産生性免疫微小環境と通常のリンパ球の関係についてはかなり明らかになった。しかし、近年注目されている自然リンパ球、NK細胞、NKT細胞、 $\gamma\delta$ T細胞などの自然免疫系細胞との関係についてはほとんど解析されていない。一方、自然免疫系細胞の分化・成熟・維持には IL-7 と IL-15 が密接に関係していることから、組織特異的 IL-7 および IL-15 遺伝子破壊マウスという研究代表者らのユニークな実験系を用いて、この問題にアプローチすることを着想するに至った。さらに、サイトカイン産生性免疫微小環境による制御機構を明らかにすることで、自然免疫系細胞が関わる慢性炎症や感染防御などの病態の全体像を解明することができると考えられた。

これまでの予備的実験から、骨髄や腸管での IL-7 cKO マウスにて自然リンパ球に影響が出ることがわかりつつあるので (原、未発表) 組織特異的遺伝子破壊マウスの実験系がこの問題の追及に有効であると考えられる。また、様々な組織特異的遺伝子破壊マウスの作製は順調に進んでおり、一部では解析に取り掛かっている状況である。本研究では、これまでの IL-7 に関する解析をさらに進めるとともに、IL-15 や肝臓・脂肪組織・肺などの他の組織についても研究を進展させ、自然免疫系細胞の慢性炎症や感染防御の病態への関与の包括的理解を目指す。

2. 研究の目的

本研究は、研究代表者らが独自に作製した組織特異的 IL-7 および IL-15 遺伝子破壊マウスを用いて、サイトカイン産生性免疫微小環境による自然免疫系細胞の分化・成熟・維持ならびに慢性炎症・感染防御の制御機構を明らかにする。骨髄、肝臓、腸管、脂肪組織、肺において微小環境を構成する各細胞が産生する IL-7 および IL-15 が、自然リンパ球、NK細胞、NKT細胞、 $\gamma\delta$ T細胞などの自然免疫系細胞の分化・成熟・維持において果たす機能を、組織特異的遺伝子破壊マウスを用いて明らかにする。さらに、腸管において微小環境を構成する各細胞が産生する IL-15 が炎症性腸炎において果たす役割を、組織特異的遺伝子破壊マウスを用いて明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 組織特異的 IL-7 および IL-15 遺伝子破壊マウスの作製

すでに作製した IL-7-flox、IL-15-flox マウスを以下の Cre マウスと交配し、各組織特異的遺伝子破壊マウスを作製する (括弧内は Cre 発現細胞): Prx1-Cre (間葉系ストローマ細胞)、Lepr-Cre (CXCL12-abundant reticular (CAR)細胞)、Col2,3-Cre (骨芽細胞)、Vil-Cre (消化管上皮細胞)、Alb-Cre (肝細胞)、LysM-Cre (マクロファージ)、Tie2-Cre (血管・リンパ管内皮細胞)、Adipoq-Cre (脂肪細胞)。

(2) 骨髄の IL-7 と IL-15 産生細胞の機能

骨髄では主に CAR 細胞と血管内皮細胞が IL-7 と IL-15 を産生する (Hara et al, J Immunol, 189:1577, 2012; Cui et al. Proc Natl Acad Sci USA, 111:1915, 2014)。また、自然リンパ球 (ILC) は IL-7 に依存して ILC 共通前駆細胞を経て 2 型自然リンパ球に、NK細胞は IL-7 と IL-15 に依存して NK 前駆細胞を経て NK細胞に分化する。そこで、Prx1-Cre、Lepr-Cre、Tie2-Cre、Col2,3-Cre

と IL-7-flox、IL-15-flox マウスを交配した IL-7 cKO、IL-15 cKO マウスの骨髄のリンパ球共通前駆細胞、ILC 共通前駆細胞、自然リンパ球、NK 前駆細胞、NK 細胞の数を FACS にて比較し、自然リンパ球と NK 細胞の分化がどの段階で障害されるのかを解析する。また、ストローマ細胞とこれらの前駆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。以上の実験により、骨髄の中でどの細胞が自然リンパ球や NK 細胞のニッチとなっているかを明らかにする。

(3) 肝臓の IL-15 産生細胞の機能

Alb-Cre IL-15 cKO マウスの肝臓内リンパ球を単離し、FACS にて NK 細胞と NKT 細胞の数を比較し、肝細胞が産生する IL-15 がこれらの細胞の成熟・維持において果たす役割を明らかにする。さらに、Alb-Cre だけでは影響が弱い場合には、Tie2-Cre や LysM-Cre とのダブル Cre IL-15 cKO マウスで同様の解析をおこない、肝臓内のマクロファージと内皮細胞が産生する IL-15 が NK 細胞、NKT 細胞、T 細胞の維持において果たす役割を明らかにする。

(4) 腸管上皮細胞が産生する IL-15 の機能

IL-15 KO マウスでは腸管上皮内リンパ球が減少する。そこで、Vil-Cre IL-15 cKO マウスの腸管上皮と粘膜固有層から細胞を単離し、腸管上皮内リンパ球、自然リンパ球、NK 細胞、NKT 細胞、T 細胞の数を FACS にて解析し、腸管上皮細胞が産生する IL-15 が腸管の自然免疫系細胞の成熟・維持において果たす役割を明らかにする。次に、Vil-Cre IL-15 cKO マウスに大腸炎を誘導し、体重減少と下痢を指標として大腸炎の発症の経過を解析する。さらに、粘膜固有層と腸管上皮内の自然リンパ球、NK 細胞、NKT 細胞、T 細胞の数を FACS にて解析する。以上の実験により、腸管上皮細胞が産生する IL-15 が大腸炎の発症において果たす役割を明らかにする。

(5) 脂肪組織の IL-7 産生細胞の機能

脂肪組織には自然リンパ球、NK 細胞、NKT 細胞、T 細胞、マクロファージなどが存在し、肥満に関与することが知られている。一方、環境側の細胞として脂肪細胞、血管内皮細胞、間葉系ストローマ細胞などが存在する。そこで、Adipoq-Cre、Tie2-Cre、Prx1-Cre、LysM-Cre と IL-7-flox マウスを交配した組織特異的遺伝子破壊マウスの脂肪組織から RNA を単離し、IL-7 の mRNA レベルを定量的 RT-PCR 法にて測定する。また、脂肪組織からリンパ球を回収し、上記の自然免疫系細胞の数を FACS にて解析する。以上の実験により、脂肪組織の中でどの細胞が産生する IL-7 が自然免疫系細胞の成熟・維持に重要かを明らかにする。

4. 研究成果

(1) 骨髄の IL-7 産生細胞の機能

骨髄において CAR 細胞で IL-7 遺伝子が破壊される Lepr-Cre IL-7cKO マウスを解析し、CAR 細胞が多能性幹細胞からリンパ球までの分化を担うニッチとして働くことを明らかにした (Gomes, Hara et al, Immunity 45:1219, 2016)。

また、Lepr-Cre IL-7cKO マウスを解析し、2 型自然リンパ球 (ILC2) が大きく減少していることを見出した。さらに、骨芽細胞で IL-7 遺伝子が破壊される Col2.3-Cre IL-7cKO マウスを解析し、ILC2 が半減していた。以上の結果から、骨髄における ILC2 の分化が CAR 細胞と骨芽細胞が産生する IL-7 に依存することを明らかにした (原ら、投稿準備中)。

(2) 骨髄の IL-15 産生細胞の機能

まず、骨髄において血液細胞特異的な Vav-Cre IL-15 cKO マウスで NK 細胞の分化が障害され、間葉系ストローマ細胞特異的な Lepr-Cre IL-15 cKO マウスでは変化はなかった。また、血管内皮細胞と血液細胞に特異的な Tie2-Cre IL-15 cKO マウスで NK 細胞の分化が障害され、野生型マウス由来の骨髄細胞を移植することで NK 細胞の分化が回復したことから、血液細胞由来の IL-15 が NK 細胞の分化に必要であることがわかった。また、免疫染色で NK 細胞の一部が樹状細胞やマクロファージとクラスターを作って存在していた。したがって、単球、好中球、樹状細胞、マクロファージが産生する IL-15 が NK 細胞の分化を担っている可能性が示唆された (阿部ら、投稿準備中)。

(3) 胸腺の IL-15 産生細胞の機能

胸腺上皮細胞と血管内皮細胞で IL-15 遺伝子が破壊される Foxn1-Cre、Tie2-Cre IL-15cKO マウスを解析し、胸腺髄質上皮細胞由来の IL-15 が iNKT 細胞の成熟に重要であり、特に新たに分画した CD244⁺ iNKT 細胞の分化に必須であることを明らかにした。CD244⁺ iNKT 細胞は CD244⁻ iNKT 細胞よりも IFN- γ やグランザイム B の発現が高く、エフェクター機能が強いと考えられた。末梢組織を調べると、肺において CD244⁺ iNKT 細胞が多く存在していた。メラノーマ細胞の肺転移を調べると、FoxN1-Cre IL-15 cKO マウスでは転移巣が増加した。したがって、胸腺上皮細胞が産生する IL-15 は特殊な CD244⁺ iNKT 細胞の分化を支持し、肺における抗腫瘍応答を高めることが明らかになった (崔ら、投稿準備中)。

(4) 二次リンパ器官の IL-15 産生細胞の機能

リンパ節およびパイエル板において細網線維芽細胞と血管内皮細胞で IL-15 遺伝子が破壊さ

れる CCL19-Cre、Tie2-Cre IL-15cKO マウスを解析し、細網線維芽細胞由来の IL-15 が 1 型自然リンパ球の維持に必須であることを明らかにした (Gil-Cruz et al, Nat. Immunol. 17:1388, 2016)。

(5) 腸管の IL-15 産生細胞の機能

腸管上皮細胞で IL-15 遺伝子が破壊される Vil-Cre IL-15 cKO マウスを解析し、腸管上皮細胞が CD8 α 陽性腸管上皮内リンパ球 (IEL) の維持に必要であることを明らかにした。一方、血管内皮細胞と血液細胞に特異的な Tie2-Cre IL-15 cKO マウスで IEL に変化がなかったことから、血管内皮細胞とマクロファージが産生する IL-15 は IEL の維持に必要でないことがわかった。次に、デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) による大腸炎を発症させると、Vil-Cre IL-15 cKO マウスでも大腸炎の程度に変化はなかった (朱ら、投稿準備中)。

(6) 肝臓の IL-15 産生細胞の機能

肝臓において、肝細胞で IL-15 遺伝子が破壊される Alb-Cre IL-15cKO マウスを解析し、肝細胞由来の IL-15 が肝臓内の 1 型自然リンパ球 (ILC1) の維持に必要であるが、conventional NK (cNK) 細胞の維持には関与しないことを明らかにした。一方、マクロファージで IL-15 遺伝子が破壊される LysM-Cre IL-15cKO マウスを解析し、マクロファージ由来の IL-15 が肝臓内の ILC1 と cNK 細胞の維持に必要であることが明らかとなった (旭ら、未発表データ)。

(7) 脂肪細胞が産生する IL-7 の機能

脂肪細胞が産生する IL-7 の機能を解析するために Adipoq-Cre IL-7 cKO マウスを解析したが、予想に反して全身の B 細胞が著しく減少していた。骨髄の CAR 細胞で adiponectin が発現していること、Adipoq-Cre IL-7 cKO マウスでは CAR 細胞の IL-7 が欠損するために、B 細胞分化が障害されることが明らかとなった (Mukohira et al, Int Immunol, in press)。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計9件)

1. Mukohira H, Hara T, Abe S, Tani-ichi S, Sehara-Fujisawa A, Nagasawa T, Tobe K, and Ikuta K. Mesenchymal stromal cells in bone marrow express adiponectin and are efficiently targeted by an adiponectin promoter-driven Cre transgene. *Int Immunol*, in press.
2. Rodríguez-Caparrós A, García V, Casal Á López-Ros J, García-Mariscal A, Tani-ichi S, Ikuta K, and Hernández-Munain C: Notch signaling controls transcription via the recruitment of RUNX1 and MYB to enhancers during T cell development. *J Immunol*, 202; 2460-2472, 2019.
doi: 10.4049/jimmunol.1801650.
3. Baumann N, Torti N, Welten SPM, Barnstorf I, Borsa M, Pallmer K, Oduro JD, Cicin-Sain L, Ikuta K, Ludewig B, and Oxenius A. Tissue maintenance of CMV-specific inflationary memory T cells by IL-15. *PLoS Pathog*, 14(4): e1006993, 2018.
doi: 10.1371/journal.ppat.1006993.
4. Shimba A, Cui G, Tani-ichi S, Ogawa M, Abe S, Okazaki F, Kitano S, Miyachi H, Yamada H, Hara T, Yoshikai Y, Nagasawa T, Schütz G, and Ikuta K. Glucocorticoids drive diurnal oscillations in T cell distribution and responses by inducing interleukin-7 receptor and CXCR4. *Immunity*, 48: 286-298, 2018.
doi: 10.1016/j.immuni.2018.01.004.
5. Nakamizo S, Honda T, Adachi A, Nagatake T, Kunisawa J, Kitoh A, Otsuka A, Dainichi T, Nomura T, Ginhoux F, Ikuta K, Egawa G, and Kabashima K. High fat diet exacerbates murine psoriatic dermatitis by increasing the number of IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells. *Sci Rep*, 7: 14076, 2017.
doi: 10.1038/s41598-017-14292-1.
6. Gil-Cruz C, Perez-Shibayama C, Onder L, Chai Q, Cupovic J, Cheng H, Novkovic M, Lang PA, Geuking MB, McCoy KD, Abe S, Cui G, Ikuta K, Scandella E, and Ludewig B. Fibroblastic reticular cells regulate intestinal inflammation through IL-15-mediated control of group 1 innate lymphoid cells. *Nat Immunol*, 17: 1388-1396, 2016.
doi: 10.1038/ni.3566.
7. Shinoda K, Hirahara K, Inuma T, Ichikawa T, Suzuki AS, Sugaya K, Tumes DJ, Yamamoto H, Hara T, Tani-ichi S, Ikuta K, Okamoto Y, and Nakayama T. Thy-1⁺IL-7⁺ lymphatic endothelial cells in iBALT provide a survival niche for memory T-helper cells in allergic airway inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 113 (20): E2842-2851, 2016.
doi: 10.1073/pnas.1512600113.
8. Terashima A, Okamoto K, Nakashima T, Akira S, Ikuta K, and Takayanagi, H. Sepsis-induced osteoblast ablation causes immunodeficiency. *Immunity*, 44: 1434-1443, 2016.
doi: 10.1016/j.immuni.2016.05.012.
9. Gomes AC, Hara T, Lim VY, Herndler-Brandstetter D, Nevius E, Sugiyama T, Tani-ichi S, Schlenner S, Richie E, Rodewald H, Flavell RA, Nagasawa T, Ikuta K, and Pereira JP. Hematopoietic stem cell

niches produce lineage-instructive signals to control multipotent progenitor differentiation. *Immunity*, 45: 1219-1231, 2016.
doi: 10.1016/j.immuni.2016.11.004.

[学会発表](計28件)

(1) 国際学会

1. Zhu Y, Cui G, and Ikuta K. Intestinal epithelial cell-derived IL-15 supports the homeostasis of intraepithelial lymphocytes. The 25th East Asia Joint Symposium on Biomedical Research. Chongqing, China. October 26, 2018
2. Cui G. and Ikuta K. Competition between STAT5 and PI3K of IL-7R modulates T cell development and homeostasis. The 25th East Asia Joint Symposium on Biomedical Research. Chongqing, China. October 25, 2018.
3. Shimba A, Cui G, Tani-ichi S, and Ikuta K. Glucocorticoids drive diurnal oscillation in T cell distribution and response by inducing interleukin-7 receptor and chemokine receptor CXCR4. The 16th International Student Seminar. Kyoto, March 1, 2018.
4. Terashima A, Okamoto K, Nakashima T, Ikuta K, and Takayanagi H. Osteoblasts mediate immunosuppression during sepsis by regulating lymphopoiesis. The 5th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society. Kanazawa, October 29-November 2, 2017.
5. Tani-ichi S, and Ikuta K. IL-7R α signaling upregulates growth hormone signaling-related gene in naive T cells. Keystone Symposium: Integrating Metabolism and Immunity. Dublin, June 1, 2017.
6. Shimba A, and Ikuta K. Glucocorticoids drive circadian changes in T-cell homing and response via IL-7 receptor. Immunology 2017 (AAI). Washington D.C., May 15, 2017.
7. Hara T, and Ikuta K. Identification of bone marrow IL-7 niche critical for B lymphopoiesis. KTCC 2017. Kyoto, March 15-17, 2017.
8. Cui G, Shimba A, Tani-ichi S, Hara T, and Ikuta K. Competitive signaling between STAT5 and PI3K of IL-7R modulates T cell development and homeostasis in vivo. KTCC 2017. Kyoto, March 15-17, 2017.
9. Shimba A, Cui G, Tani-ichi S, Hara T, and Ikuta K. Regulation of IL-7 receptor expression by a proximal enhancer. KTCC 2017. Kyoto, March 16, 2017.
10. Ikuta K. Roles of IL-7 in development and response of the immune system. The 11th International Symposium of the Institute Network. Tokushima, January 27, 2017.
11. 榛葉旭恒、崔広為、阿部真也、朱媛博、向平妃沙、谷一靖江、原崇裕、生田宏一：Role of glucocorticoids in T cell homeostasis and T cell response、The 23rd East Asia Joint Symposium、台北、2016年10月19日
12. 谷一靖江、生田宏一：Role of TCR γ enhancer 'E γ 4' for the development and function of $\gamma\delta$ T cells、International Congress of Immunology 2016、メルボルン、2016年8月22日
13. 崔広為、榛葉旭恒、谷一靖江、原崇裕、生田宏一：Competitive signaling between STAT5 and PI3K of the IL-7R modulates T cell development and homeostasis in vivo、International Congress of Immunology 2016、メルボルン、2016年8月23日

(2) 国内学会

1. Asahi T, Shimba A, Cui G, Abe S, Zhu Y, Ejima A, Takami D, Tani-ichi S, Hara T, and Ikuta K. Local IL-15 dependency of liver-resident ILC1、第47回日本免疫学会学術集会、福岡、2018年12月10日
2. Abe S, Hara T, Cui G, Asahi T, and Ikuta K. Hematopoietic cell-derived IL-15 supports the development and maintenance of NK, NKT and memory CD8 T cells in bone marrow、第47回日本免疫学会学術集会、福岡、2018年12月10日
3. Mukohira H, Hara T, Tani-ichi S, and Ikuta K. CXCL12-expressing bone marrow stromal cells express adiponectin and are targeted by Adipoq-Cre transgene、第47回日本免疫学会学術集会、福岡、2018年12月10日
4. Zhu Y, Cui G, Shimba A, Abe S, Hara T, Tani-ichi S, and Ikuta K. Intestinal epithelial cell-derived IL-15 supports the homeostasis of intraepithelial lymphocytes、第47回日本免疫学会学術集会、福岡、2018年12月12日
5. 江島亜希、岡崎史恵、榛葉旭恒、生田宏一 マウス喘息モデルにおける性ステロイドホルモンの影響の解析 第41回日本分子生物学会年会、横浜、2018年11月30日
6. 崔広為、生田宏一 胸腺内IL-15産生性免疫微小環境の機能解析 Kyoto T Cell Conference 第28回学術集会、京都、2018年6月15日
7. Shimba A, Cui G, and Ikuta K. Glucocorticoids drive diurnal changes in distribution and response of T cells via IL-7 receptor expression、第46回日本免疫学会学術集会、仙台、2017年12月14日

8. Cui G, Shimba A, Zhu Y, Tani-ichi S, Hara T, and Ikuta K. Competition between STAT5 and PI3K of the IL-7R modulates T cell and type 2 ILC development in vivo、第 46 回日本免疫学会学術集会、仙台 2017 年 12 月 14 日
9. Tani-ichi S, and Ikuta K. Exploring the signals upregulating IL-7R α expression via NF κ B activation in T cells、第 46 回日本免疫学会学術集会、仙台、2017 年 12 月 14 日
10. 岡崎史恵、榛葉旭恒、崔広為、生田宏一 グルココルチコイドは IL-7 受容体の発現を介して T 細胞の体内分布および活性化の日内変動を制御する ConBio2017 (生命科学系学会合同年次大会) 神戸、2017 年 12 月 6 日
11. 阿部真也、原崇裕、崔広為、生田宏一 Identification of IL-15 niche for NK cells in bone marrow、第 45 回日本免疫学会学術集会、宜野湾、2016 年 12 月 7 日
12. 寺島明日香、岡本一男、審良静男、生田宏一、高柳広 Immunodeficiency caused by sepsis-induced osteoblast ablation、第 45 回日本免疫学会学術集会、宜野湾、2016 年 12 月 7 日
13. 崔広為、榛葉旭恒、阿部真也、朱媛博、向平妃沙、谷一靖江、原崇裕、生田宏一 Local function of the IL-15 niche in thymus、第 45 回日本免疫学会学術集会、宜野湾、2016 年 12 月 7 日
14. 原崇裕、生田宏一 骨髄におけるリンパ球分化を制御する IL-7 産生ストローマ細胞の同定、第 26 回 Kyoto T Cell Conference、大津、2016 年 5 月 20 日
15. 崔広為、榛葉旭恒、朱媛博、小川真、谷一靖江、原崇裕、生田宏一 Competitive balance between STAT5 and PI3K signaling pathways of IL-7R modulates T cell development and homeostasis in vivo、第 26 回 Kyoto T Cell Conference、大津、2016 年 5 月 21 日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

該当なし。

〔その他〕

ホームページ等：

(1) 多能性造血幹細胞からリンパ球までの分化を方向付ける骨髄ニッチの同定

<https://www.infront.kyoto-u.ac.jp/achievements/post-1160/>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：谷一 靖江

ローマ字氏名：TANI-ICHI, Shizue

所属研究機関名：京都大学

部局名：医学研究科

職名：助教

研究者番号(8桁)：5 0 4 3 2 3 3 1

(2)研究協力者

研究協力者氏名：崔 広為

ローマ字氏名：CUI, Guangwei

研究協力者氏名：向平 妃沙

ローマ字氏名：MUKOHIRA, Hisa

研究協力者氏名：朱 媛博

ローマ字氏名：Zhu, Yuanbo

研究協力者氏名：小川 真

ローマ字氏名：OGAWA, Makoto

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。