

令和 2 年 5 月 25 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：17K08885

研究課題名(和文) 胸腺髄質上皮細胞の分化制御に機能するAIRE遺伝子発現ネットワークの解明

研究課題名(英文) Analysis of AIRE-dependent gene-expression network which controls the differentiation of mTECs

研究代表者

西嶋 仁 (NISHIJIMA, Hitoshi)

徳島大学・先端酵素学研究所(次世代)・助教

研究者番号：60425410

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)：胸腺はT細胞が自己寛容性と非自己への応答性を確立するのに重要な器官である。胸腺髄質上皮細胞(mTEC)で発現しているAireは、mTECにおける多様な自己抗原の発現に重要な役割を担う。Aireノックアウトマウスに加えて、Aireを過剰に発現するマウス(huAIREトランスジェニックマウス、3xAireノックインマウス)のmTECの遺伝子発現を解析した結果、Aireの発現量に依存する因子に加えて、AireノックアウトmTECでも、Aire過剰発現mTECでも発現低下する因子を同定した。また胸腺における「負の選択」を解析した結果、Aire過剰発現mTECでも「負の選択」が障害されていた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自己免疫疾患原因遺伝子Aireの同定によって自己免疫疾患の原因究明は、分子生物学的にアプローチできる研究分野へと一変した。本研究は胸腺髄質上皮細胞(mTEC)の遺伝子発現プロファイルがAire欠失時とAire過剰発現時でどのように変化するかをin vivoにおいて解析した。また、AIRE欠失及び、AIRE過剰発現による胸腺における「負の選択」機構を検討して、Aireで発現する遺伝子群との相関性を解析した。すなわち胸腺における「負の選択」に機能するAireのターゲット因子の絞り込みを行った。この結果は、T細胞の自己と非自己の識別が胸腺で如何に教育されるのかを理解するものである。

研究成果の概要(英文)：The thymus is an important organ for T cells to establish self-tolerance and non-self responsiveness. Aire expressed in thymic medullary epithelial cells (mTECs) plays an important role in the expression of various antigens in mTEC. In addition to Aire knockout mice, we analyzed mTEC gene expression in mice that over-express Aire (huAIRE transgenic mouse, 3xAire knock-in mouse). We identified the factors that down-regulate in mTECs from both Aire knockout mice and Aire overexpressing mice. We analyzed "negative selection" in the model-system which employed OT-II and RIP-OVA transgenic mice, "negative selection" was also impaired in Aire over-expressing mice. We have newly categorized the regulation of gene expression by Aire.

研究分野：免疫学

キーワード：Aire 胸腺上皮細胞 負の選択 遺伝子発現

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

獲得免疫系は自己と非自己を識別し、非自己のみを攻撃する生体防御システムであり、中心的役割を担うリンパ球がT細胞である。自己と非自己を識別するためのT細胞抗原受容体(TCR)のレパトアは、胸腺皮質における正の選択と、それに続く胸腺髄質における負の選択によって形成される。

自己寛容とは、自己組織に対して免疫担当細胞が攻撃しないシステムであり、その破綻は自己免疫疾患をもたらす。胸腺で成熟したT細胞は、遺伝子再編成によって形成された様々なTCRを持ちうるが、自己組織と反応するTCRを持つT細胞の大部分は胸腺における負の選択で除去されるか、制御性T細胞に分化誘導されると考えられている(中枢性自己寛容)。中枢性自己寛容が成立するメカニズムは、mTECsが様々な組織に特異的な自己抗原(組織特異的自己抗原: TRA)を異所性に発現することによって可能となる。これらのTRAがmTECや樹状細胞のMHC分子によってT細胞に提示される。mTECにおいてTRAの発現を制御している中心的な転写調節因子がAireであり、Aire遺伝子はヒトの遺伝性自己免疫疾患である自己免疫性多腺性内分泌疾患I型の原因遺伝子として同定された経緯を持つ。Aire遺伝子をノックアウトしたマウス(Aire-KO)でも、TRAの胸腺内の発現低下と自己免疫疾患の病態が観察されることから、Aireの免疫学的機能は種を超えて保存されており、自己寛容成立における重要性が確認される。

Aireの免疫学的機能が、TRA発現のみで説明できるのかについては疑問がある。ラットインスリンプロモーター制御下で卵白アルブミン(OVA)を発現するTgマウス(RIP-OVA-Tg: 胸腺および膵臓においてOVAの発現を認める)と、OVAを特異的に認識するTCRを発現するCD4 T細胞を産生するTgマウス(OT-II-Tg)を交配したdouble Tgマウスは、胸腺でOVA抗原が発現するために、負の選択によってCD4 T細胞の減少を認める。Aire-KO背景で作出したdouble Tg(RIP-OVA-Tg, OT-II-Tg)マウスでは、CD4 T細胞の減少は認められず、負の選択が障害される。確かに実験的に負の選択がAire依存的事であることを観察できる。本来膵臓で発現するインスリンもmTECでTRAとして発現しており、その発現はAire-KOマウスでは低下する。しかし、負の選択が障害された原因を、RIP-OVA-Tgの胸腺におけるOVA発現がAire-KOで消失していると結論するのは早計で、実際にはOVA発現はAire-KOマウス胸腺でも変化がない。すなわち負の選択へのAireの機能的関与として、TRA発現以外の機序が想定される。現在ではAireの機能として、TRA発現を含めて多岐な機能が漠然と捉えられている。クロマチン免疫沈降-塩基配列決定(ChIP-seq)法によってAireが結合するゲノムの位置情報は、ヒストン修飾(アセチル化 H3K27)との相関性により、広範囲なスーパーエンハンサー領域を形成していることが示唆されているが、AIREの多岐な機能を実行する遺伝子の詳細については不明である。

AireはSANDドメインとPHDモチーフを有する転写因子様のタンパク質である。しかし、SANDドメインにはDNAの結合能に必須のアミノ酸が置換されており、AireがDNAに直接結合する可能性については否定的である。一方、PHDモチーフは、*in vitro*においてヒストンH3のメチル化状態を認識すると報告されている。しかしながら、Aire依存的に発現する因子は多数報告されてきたが、未だにAireが特定の遺伝子を活性化させる機構については不明である。生理的環境下であるmTECsにおいて、Aireは核内構造体を形成している。核内構造体は、転写やRNAプロセッシングなどの核機能を担っているが、その機能が未知なものも多い。そのため、Aireの転写調節機能を解析するためには、mTECsにおけるAIREとクロマチンとの接点を明らかにする必要がある。

2. 研究の目的

転写調節因子Aireは、胸腺髄質上皮細胞(mTECs)における多様な自己抗原の発現に重要な役割を担う。しかしながら、その分子メカニズムには依然、不明な点が多く、とりわけAireが自己抗原の発現を直接制御すると考えるモデル(transcription model)が、培養細胞を用いた「*in vitro*」の実験に基づく点は注意を要する。これに対し申請者らは、Aireの主たる機能がmTECsの分化・成熟過程の制御であるとするモデル(maturation model)を提唱している。遺伝子改変マウス由来のmTECsを用いた「*in vivo*」の実験を中心にして、Aire依存的な遺伝子発現ネットワークの解析した。すなわち、mTECsにおけるAireの標的遺伝子の決定こそが、真のAireの機能を明らかにするものと考え、その全貌解明を目指した。

3. 研究の方法

mTECsにおけるAire依存的な遺伝子発現を多面的に解析する。すなわち、Aire欠損マウス、及び、Aire過剰発現マウスのmTECsを分取して、遺伝子発現プロファイルを検討する。Aire過剰発現マウスは、MHC class IIプロモーター下にヒトAIREを発現するトランスジェニックマウスをNODマウス背景において樹立した(huAIRE-Tg/NOD)。期待通りMHC class IIを発現するmTECsでhuAIREの発現が増加していた。さらに我々は、Aire遺伝子座にウイルス由来P2A配列を利用して、Aire遺伝子を重複させたノックインマウスを作成しており(3xAire)より生理的条件に近いAire過剰発現マウスの解析を行っている。

これらAireを過剰発現するマウス(C57black6に戻し交配したhuAIRE-Tg、及び、3xAire)背景で、OVA(ovalbumin)をモデル自己抗原とした、RIP-OVA依存的なOVA特異的T細胞

の負の選択を検討して、Aire 過剰発現時の負の選択機構を検討した。

4. 研究成果

(1) huAIRE を過剰に発現するトランスジェニックマウスの作成

Aire の欠損が臓器特異的自己免疫疾患をもたらすので、Aire 機能を高めることによって自己免疫疾患の病態が改善されるのか検討した。MHC class II プロモーター下に huAIRE を発現するトランスジェニックマウスを NOD マウス背景において樹立し (AIRE-Tg/NOD)、huAIRE の発現レベルの異なる 3 ライン (huAIRE の発現の高い順: 2m9L, 1m4L, 8L) を樹立した。1 型糖尿病は、T 細胞がインシュリンを産生する膵臓ランゲルハンス島 (膵ラ氏島) の細胞を攻撃することによって起こる自己免疫疾患である。MHC-II の変異がリスクアレルであり、主要な遺伝的要因である。NOD マウスは、ヒトの 1 型糖尿病関連遺伝子多型 MHC-II と類似した変異を持ち、30 週程度で高頻度に糖尿病を発症する。

Aire-KO NOD マウスは重篤な自己免疫疾患症状を示し、著明な生育障害を認めて、20 週を超えて生存するマウスはほとんどいない。病理学的解析では、NOD マウス本来の病原部位である膵ラ氏島炎に変わり、腺房へのリンパ球浸潤が認められる。作製した huAIRE-Tg は全ラインで Aire-KO の表現型を改善し生育できることから、ヒト AIRE がマウス Aire を機能的に相補する事を確認できた。huAIRE 発現の高いライン 2m9L では、腺房炎も膵ラ氏島炎も一切認めなかった。さらに我々は huAIRE の発現量を高めることを目的として、ヘテロ接合体同士を交配して、ホモ接合体 (huAIRE-Tg/Tg) を作出した。2m9L-Tg/Tg は膵臓に病変を認めないにも関わらず、生後 10 週前後から体重が減少して全例が死亡した。病理学的解析で、骨格筋・心臓に著明な免疫細胞浸潤を認めた (図 1)。2m9L の遺伝子挿入部位は、ADL-PCR 法によって 16 番染色体 Sim2 遺伝子と Cldn14 遺伝子の遺伝子間領域であり、1m4L の遺伝子挿入部位は、FISH 法によって 19 番染色体 19qB と異なる領域であることを確認した。2m9L-Tg と 1m4L-Tg とを交配して作出したコンパウンドヘテロ接合体でも、全例で骨格筋・心臓への免疫細胞浸潤を示す多発性筋炎様の病態を認めることから、遺伝子挿入部位とは関係なく、外因性 huAIRE の発現レベルが高すぎる場合には多発性筋炎様の自己免疫疾患が発症することが判明した。

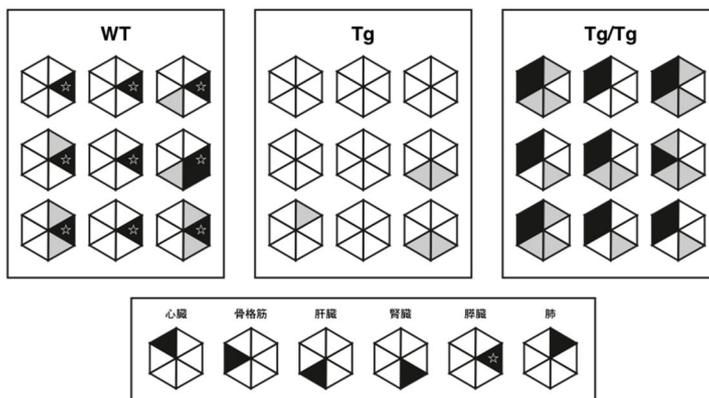


図 1 huAIRE-Tg (ヘテロ Tg とホモ Tg/Tg) の病理解析

(2) 多発性筋炎様の病態について

2m9L-Tg/Tg は 4 週零頃から末梢 T 細胞の活性化を認め、7 週零頃からミオシン重鎖を認識する自己抗体が産生され始める。筋組織には主に、T 細胞、マクロファージ、好酸球が浸潤している。Rag2 ノックアウト (遺伝子再構成ができないため、T 細胞・B 細胞が消失する) 背景では病態は完全に抑圧できるが、B 細胞欠損マウスは重症化しないが病態は発症する。産生自己抗体の静脈への注入では病態を誘導できない。また、プレドニゾロン (合成ステロイド) の投与で病態を抑制できる。

2m9L-Tg/Tg 骨髄細胞を WT へ移植しても病態を発症しない実験結果から、病態発症には胸腺における huAIRE の発現が必須であることが判明した。中枢性自己寛容について検討するために、前述の RIP-OVA-Tg と OT-II-Tg の double Tg マウスを、2m9L-Tg/Tg 背景で作出した。2m9L-Tg/Tg 背景では、RIP-OVA 存在下においても CD4 が減少せずに負の選択が障害されていたため (図 2)、2m9L-Tg/Tg の胸腺では中枢性自己寛容に異常があり、自己反応性 T 細胞が負の選択を逃れて末梢に逸脱する可能性が示唆された。

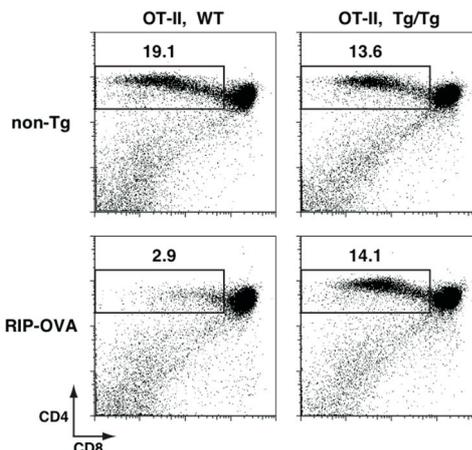


図 2 huAIRE-Tg/Tg の負の選択障害

2m9L-Tg/Tg の脾臓から調整した T 細胞を NOD.scid マウス (DNA-PK を欠損するため、末梢血中に機能的な T 細胞・B 細胞が消失し、重度複合免疫不全症を呈する) に養子細胞移植を行うと、レシピエントマウスは 2m9L-Tg/Tg 同様に骨格筋・心臓への免疫細胞浸潤を示す多発性筋炎様の病態を認めた。この結果は、2m9L-Tg/Tg では確かに筋炎を誘導する自己反応性 T 細胞が末梢に逸脱・活性化していることを示している。Myh7 (mTEC^{high} で発現するミオシン

重鎖遺伝子)の発現が、2m9L-Tg/Tg で低下しているために自己寛容が成立しない可能性があるが、病態を発症しない2m9L-Tg でも低下しており、この結果も TRA 発現だけで AIRE の免疫学的機能を説明するには否定的であった。

(3) mTECs の遺伝子発現プロファイル解析

huAIRE-Tg/Tg と Aire-KO は、ともに負の選択が障害されているが、発症する自己免疫病態には解離がある。この病態の違いを理解するために、それぞれのマウス胸腺から mTEC^{high} を調整して、発現変動する遺伝子群を次世代高速シーケンサーを用いて解析した。Aire-KO で発現変動する遺伝子群 (図3A 黒丸、白丸) が huAIRE-Tg で大部分が回復する (図3B)。huAIRE-Tg/Tg では Aire-KO 以上に発現変動する遺伝子は多いが (図3C)、Aire-KO で発現変動する遺伝子群とは異なっている (図3D)。huAIRE-Tg/Tg と Aire-KO 共に発現変動する遺伝子群、及び huAIRE-Tg/Tg で発現上昇し、Aire-KO で発現減少する遺伝子群等を絞り込んだ。

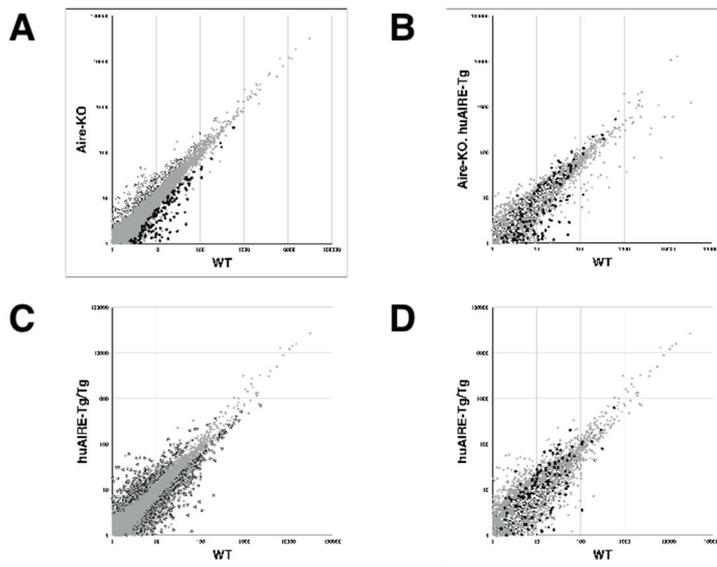


図3 Aire-KO と huAIRE-Tg の mTEC の遺伝子発現解析

(4) huAIRE-Tg で観察される糖尿病抵抗性獲得

2m9L-Tg 骨髄細胞を WT へ移植したマウスは糖尿病抵抗性を示し、WT 骨髄細胞を 2m9L-Tg へ移植したマウスは糖尿病抵抗性を認めない実験結果から、意外にも糖尿病抵抗性の獲得は胸腺で huAIRE が発現することが原因でなく、骨髄由来の抗原提示細胞 (BM-APC) における huAIRE の発現が必要・十分であることが判明した。

B 細胞欠損 NOD マウスや NOD.scid マウスを用いた実験より、細胞生物学的には、糖尿病発症に必須な樹状細胞 (もしくはマクロファージ) の機能不全が 2m9L-Tg の糖尿病抵抗性獲得の原因であることが分かった。腓ラ氏島自己抗原 IGRP を認識する TCR を発現する CD8 T 細胞を産生する Tg マウス (NY8.3) 若しくはインシュリンとクロモグラニン A の融合ペプチドを認識する TCR を発現する CD4 T 細胞を産生する Tg マウス (BDC2.5) を用いて、末梢における抗原提示能を検証した。その結果、NY8.3 由来 CD8 T 細胞も BDC2.5 由来 CD4 T 細胞も、WT に移入した場合は腓リンパ節で増殖するのに対して、2m9L-Tg に移入した場合には増殖が低下しており、膵臓抗原の提示に問題があることが示された。

NOD マウスの糖尿病発症において、Xcr1 陽性樹状細胞 (cDC1) の必要性が報告されている。抗原を取り込んだ cDC1 はリンパ節へ遊走し、クロスプレゼンテーションによって T 細胞を活性化させる。2m9L-Tg の腓リンパ節では cDC1 の減少を認めるため (図4) 膵臓抗原の提示機能が低下した結果、糖尿病発症に抵抗性を獲得したと考えられる。

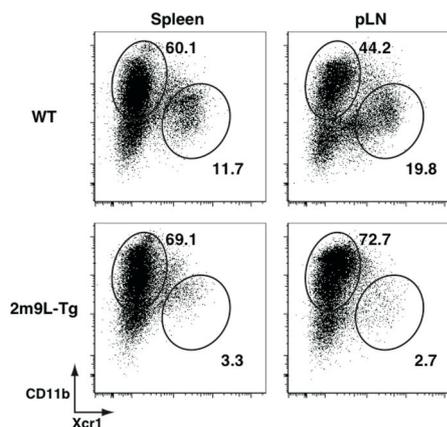


図4 Xcr1 樹状細胞の減少

(5) 3xAire マウスの作成と解析

huAIRE-Tg の mTECs では発現変動する因子が多数であったため、Aire のターゲットとなる因子の絞り込みが困難であった。huAIRE の発現量が高いことと、mTEC^{low} から huAIRE が発現していることが原因かもしれない。また、マウス Aire とヒト AIRE の違いの可能性もあるため、マウス Aire 遺伝子座にウイルス由来 P2A 配列を介してマウス Aire cDNA を 2 つ追加したノックインマウスを樹立した。期待通り Aire を発現する mTEC^{high} のみでマウス Aire の発現増強を認めた。このマウスは若年期で特定の病態は観察されないが、老年期の病態解析はまだ進行中である。中枢性自己寛容について検討したところ、3xAire KI/KI 背景では「負の

選択」の部分的に障害されており、その程度は雌で顕著であった。雌 3xAire KI/KI から mTEC^{high} を調整して RNA-seq により網羅的に遺伝子発現を検討した結果、WT と比較して 3xAire KI/KI で発現上昇する 40 遺伝子と発現低下する 44 遺伝子を同定した。Aire-KO 同様 3xAire KI/KI でも負の選択が障害されるため、Aire-KO 同様の発現変動を示す因子を抽出すると、3xAire KI/KI、Aire-KO で発現低下を示した 28 遺伝子を同定した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Matsumoto Minoru, Tsuneyama Koichi, Morimoto Junko, Hosomichi Kazuyoshi, Matsumoto Mitsuru, Nishijima Hitoshi	4. 巻 32
2. 論文標題 Tissue-specific autoimmunity controlled by Aire in thymic and peripheral tolerance mechanism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 117 ~ 131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz066	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 Matsumoto Minoru, Nishijima Hitoshi, Morimoto Junko, Tsuneyama Koichi, Matsumoto Mitsuru	4. 巻 1
2. 論文標題 AIRE - The Autoimmune Regulator	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 eLS	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/9780470015902.a0027281	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 Morimoto Junko, Nishikawa Yumiko, Kakimoto Takumi, Furutani Kohei, Kihara Naoki, Matsumoto Minoru, Tsuneyama Koichi, Kozono Yuko, Kozono Haruo, Hozumi Katsuto, Hosomichi Kazuyoshi, Nishijima Hitoshi, Matsumoto Mitsuru	4. 巻 201
2. 論文標題 Aire Controls in Trans the Production of Medullary Thymic Epithelial Cells Expressing Ly-6C/Ly-6G	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 3244 ~ 3257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1800950	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 Nishijima Hitoshi, Kajimoto Tatsuya, Matsuoka Yoshiki, Mouri Yasuhiro, Morimoto Junko, Matsumoto Minoru, Kawano Hiroshi, Nishioka Yasuhiko, Uehara Hisanori, Izumi Keisuke, Tsuneyama Koichi, Okazaki Hi-mi, Okazaki Taku, Hosomichi Kazuyoshi, Shiraki Ayako, Shibutani Makoto, Mitsumori Kunitoshi, Matsumoto Mitsuru	4. 巻 86
2. 論文標題 Paradoxical development of polymyositis-like autoimmunity through augmented expression of autoimmune regulator (AIRE)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Autoimmunity	6. 最初と最後の頁 75 ~ 92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaut.2017.09.006	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 -

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 10件）

1. 発表者名 Nishijima Hitoshi, Sugita Mizuki, Morimoto Junko, Matsumoto Minoru, Matsumoto Mitsuru
2. 発表標題 Functional and transcriptomic analysis of medullary thymic epithelial cells with augmented Aire
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 Matsumoto Mitsuru, Morimoto Junko, Matsumoto Minoru, Tsuneyama Koich, Miyazawa Ryuichiro, Nishijima Hitoshi
2. 発表標題 Aire-dependent establishment of self-tolerance studied by genetically modified mice
3. 学会等名 EMBO Workshop ThymE, Rehovot (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsumoto Mitsuru, Morimoto Junko, Matsumoto Minoru, Nishijima Hitoshi
2. 発表標題 Tissue-specific autoimmunity modified by Aire in thymic and peripheral tolerance
3. 学会等名 5th International Congress on Controversies in Rheumatology and Autoimmunity (CORA) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsumoto Mitsuru, Matsumoto Minoru, Morimoto Junko, Tsuneyama Koichi, Nishijima Hitoshi
2. 発表標題 Tissue-specific autoimmunity manipulated by Aire in thymic and peripheral tolerance
3. 学会等名 Immunology of Diabetes Society Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsumoto Mitsuru、Morimoto Junko、Matsumoto Minoru、Nishijima Hitoshi
2. 発表標題 Aire controls in trans the production of medullary thymic epithelial cells expressing Ly6C/Ly6G
3. 学会等名 5th European Congress of Immunology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Morimoto Junko、Nishikawa Yumiko、Kihara Naoki、Hosomichi Kazuyoshi、Nishijima Hitoshi、Matsumoto Mitsuru
2. 発表標題 Expression of Ly6C/6G defines a novel subset of medullary thymic epithelial cells
3. 学会等名 Immunology 2018 - AAI Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsumoto Minoru、Nishijima Hitoshi、Morimoto Junko、Tsuneyama Koichi、Matsumoto Mitsuru
2. 発表標題 Manipulation of thymic and peripheral tolerance by AIRE defines distinct tissue-specific autoimmunity
3. 学会等名 11th International Congress on Autoimmunity (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nishijima Hitoshi、Morimoto Junko、Matsumoto Minoru、Matsumoto Mitsuru
2. 発表標題 胸腺髄質上皮細胞におけるAire発現レベルと組織特異的自己抗原遺伝子発現との関連性に関する検討
3. 学会等名 28 Kyoto T cell Conference (KTCC)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsumoto Minoru、Nishijima Hitoshi、Morimoto Junko、Matsumoto Mitsuru
2. 発表標題 Distinct tissue-specific immune response revealed by manipulation of thymic and peripheral tolerance by Aire
3. 学会等名 1st International Symposium for "Neo-self" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Morimoto Junko、Nishijima Hitoshi、Matsumoto Minoru、Matsumoto Mitsuru
2. 発表標題 Analysis of the role of thymic APCs and Aire in the production of thymic Tregs
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nishijima Hitoshi、Morimoto Junko、Matsumoto Minoru、Matsumoto Mitsuru
2. 発表標題 Transcriptomic analysis of medullary thymic epithelial cells with augmented Aire expression
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Morimoto Junko、Nishikawa Yumiko、Kihara Naoki、Hosomichi Kazuyoshi、Nishijima Hitoshi、Matsumoto Mitsuru
2. 発表標題 Expression of Ly6C/6G defines a novel subset of medullary thymic epithelial cells
3. 学会等名 5th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Matsumoto Minoru、Nishijima Hitoshi、Morimoto Junko、Tsuneyama Koichi、Matsumoto Mitsuru
2. 発表標題 Transgenic human AIRE expression in NOD acquired resistance to the diabetes due to the impaired presentation of self-antigens in the pancreas
3. 学会等名 第46回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Matsumoto Minoru、Nishijima Hitoshi、Morimoto Junko、Tsuneyama Koichi、Matsumoto Mitsuru
2. 発表標題 Acquisition of the resistance to autoimmune diabetes by the expression of human AIRE in BM-derived APCs in NOD
3. 学会等名 Thym0z8 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsumoto Mitsuru、Morimoto Junko、Matsumoto Minoru、Tsuneyama Koichi、Nishijima Hitoshi
2. 発表標題 A novel Aire-dependent subset of mTECs with tolerogenic functions is defined by Ly6 family protein expression
3. 学会等名 Thym0z8 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nishijima Hitoshi、Matsumoto Mitsuru
2. 発表標題 ヒトAIREトランスジェニックマウスに誘導される自己免疫性筋炎病態の解析
3. 学会等名 第16回四国免疫フォーラム
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
--	---------------------------	-----------------------	----