

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02647

研究課題名(和文) 肺上皮細胞を介した2型自然リンパ球の数的制御機構

研究課題名(英文) Lung epithelial cells regulate ILC2 homeostasis

研究代表者

海老原 敬 (Ebihara, Takashi)

秋田大学・医学系研究科・教授

研究者番号：20374407

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：2型自然リンパ球(ILC2)は、肺に多く分布しIL-5やIL-13を産生することによりアレルギー炎症を誘導する。私達は、転写因子Runxが肺ILC2に及ぼす細胞内因性機能と細胞外因性機能の研究を行った。転写因子Runxの機能欠損により、ILC2は激しいアレルギー炎症の際に疲弊様現象を起こしアレルギー炎症を軽快させることが分かった。また、肺上皮・間質細胞にRunxの機能欠損を誘導するとILC2数が減少した。特に肺上皮細胞のRunxがILC2の分化・維持に寄与することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ILC2は、アレルギー炎症によっていくつかの亜集団に分かれることは分かっていたが、未だに活性化したILC2の運命決定機構は明らかになっていない。私達は、激しいアレルギー炎症状態においてILC2が疲弊様現象をきたすことを初めて明らかにした。そして転写因子Runxが疲弊様現象を抑制しているという結果は、アレルギー炎症を制御する上で重要な発見である。また、ILC2肺内環境に上皮細胞の転写因子Runxが影響を与えるという結果は、気管支喘息誘導機序を解き明かす一助になる発見である。

研究成果の概要(英文)：Group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) preferentially develop in the lung and contribute to acute allergic inflammation. We clarified physiological roles of transcription factor family Runx proteins in regulating ILC2 homeostasis and activity in a cell-intrinsic or cell-extrinsic manner. ILC2s deficient for Runx protein function fell into exhausted-like low reactivity during severe allergic airway inflammation, leading to decreased allergic inflammation mediated by decreased eosinophil recruitment. We also identified exhausted-like ILC2s expressing Tigit and IL-10 in airways of wild type mice with severe and chronic allergy. Furthermore, Runx deficiency in lung epithelial cells or stromal cells decreased ILC2 number in the lung. Our data also suggested that Runx proteins in epithelial cells are involved in the reduction of lung ILC2s. Thus, Runx proteins are key transcription factors in the maintenance of ILC2 activity and number in the lung.

研究分野：実験病理学

キーワード：ILC2 Runx 疲弊様現象 肺内環境

1. 研究開始当初の背景

自然リンパ球 (ILC: Innate lymphoid cell) は、初期の免疫応答を担う重要な細胞であり、ヘルパーサイトカイン産生を担うヘルパー自然リンパ球 (ILC1、ILC2、ILC3) と細胞障害活性をもつナチュラルキラー細胞 (NK 細胞) に分類される。IFN- γ を産生する ILC1 や NK 細胞は抗腫瘍免疫や抗ウイルス免疫を、IL-5 や IL-13 を産生する ILC2 はアレルギー炎症や抗寄生虫免疫を、IL-17 や IL-22 を産生する ILC3 は病原性大腸菌等の細胞外病原体に対する免疫を、それぞれ誘導する。特に、ヘルパー ILC は 2010 年に初めて見つかった細胞であり、疾患における新たな機能の発見は未だに大きな着目を浴びている (Moral, Nature 2020; Bielecki, Nature 2021)。

自然リンパ球の分化機構に注目が集まるなか、我々は、転写因子 Runx ファミリーに着目した。Runx ファミリーは、Runx1、Runx2、Runx3 によって構成される転写因子のファミリーであり、様々な細胞の分化や機能を制御する生体にとって重要な転写因子である。Runx は、転写因子として機能するために Cbf と結合する必要があるが、Cbf の欠損により全ての Runx の不活性化が誘導される。Runx1 と Runx3 は様々な血球で発現することが分かっており、Runx2 は主に骨芽細胞に発現する。まず、ヘルパー ILC における Runx の発現を調べたところ、どの ILC も Runx3 の mRNA 発現が最も高いことが分かった (Ebihara T, Nat Immunol 2015)。そこで、Runx3 レポーターマウスでマーカーの発現を調べたところ、ILC サブセットにより発現レベルが異なり、ILC1 で高発現、ILC3 で中程度、ILC2 で低発現することが分かった。そこで、全血球において Runx3 の不活性化を誘導したところ (Runx3^{fl/fl}: Vav1-Cre マウス)、ILC1 と ILC3 の減少を認めたと、ILC2 は正常に分化し、機能も正常であった。その理由として、ILC2 は他の ILC より Runx1 を発現しているため、Runx1 と Runx3 を共に欠損させなければ表現型を得られない可能性があった。そこで、PLZF 陽性 ILCP から Cbf の不活性化を誘導し、ILC2 を含めた全ての ILC で、全ての Runx が機能しなくなるマウス (Cbfb^{fl/fl}: PLZF-Cre マウス) を作製した。しかし、PLZF と Runx1/Runx3 は上皮細胞・間質細胞に発現しているとする報告もあるため (Felicetti Oncogene 2004, Haley, Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2011)、上皮細胞・間質細胞にも何らかの異常が想定された。

2. 研究の目的

本研究では、肺 ILC2 の分化・機能制御において、転写因子 Runx の細胞内因的制御機構と細胞外因的制御機構を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

Cbfb^{fl/fl}: PLZF-Cre マウス、Runx1^{fl/fl}: PLZF-Cre マウス、Runx3^{fl/fl}: PLZF-Cre マウス、Runx1^{fl/fl} Runx3^{fl/fl}: PLZF-Cre の ILC2 を解析し、Runx の細胞内因的制御機構と細胞外因的制御機構を明らかにする。必要に応じて薬剤誘導性 Cre である Rosa26-Cre-ERT2 マウスも使用する。また、上皮細胞や間質細胞特異的に Cbf の機能欠損を誘導し肺 ILC2 への影響を検討するために、肺上皮細胞特異的 Cre (SFTPC-Cre-ERT2, Scgb1a1-Cre-ERT2)、間質細胞特異的 Cre (Col1a2-Cre-ERT2, PDGFRa-Cre-ERT2, Foxd1-Cre)、内皮細胞特異的 Cre (Cdh5-Cre-ERT2) を使用する。

4. 研究成果

Cbfb^{fl/fl}: PLZF-Cre マウスは無事に生まれたが、下肢の湾曲と跛行を認め、著名な体格異常も認めた (図 1)。骨芽前駆細胞で Runx2 と PLZF を発現するため、骨形成障害が想定された (Liu TM, Tissue Eng Part B Rev 2013)。まず、Cbfb^{fl/fl}: PLZF-Cre マウスにおける肺・皮膚・小腸・脂肪の ILC2 を評価したところ、肺のみで ILC2 数の減少を認めた。そこで、肺の組織を評価したところ肺胞破壊像をみとめた。次に、肺 ILC2 の表現型を調べたところ、全ての組織において ILC2 の成熟化・活性化マーカーである KLRG1 の発現上昇と IL-5 の産生上昇を認めた。以上より、Cbfb^{fl/fl}: PLZF-Cre マウスでは、1) 肺 ILC2 の分化微小環境異常、2) COPD 様肺胞病変、3) ILC2 の活性化、を認めた。

そこで、ILC2 の細胞内因的 Cbf 欠損によって肺 ILC2 の減少・活性化が生じるかどうか検討するために、骨髄競合キメラマウスを作成した (Miyamoto, Ebihara Nat Commun 2019)。結果、Cbf 欠損 ILC2 は正常に分化したが、過剰な活性化状態になることが分かった。そこで、肺上皮細胞・間質細胞における Cbf 欠損により肺 ILC2 が減少するかどうか調べるために、野生株骨髄細胞 (CD45.1 陽性) を Cbfb^{fl/fl}: PLZF-Cre マウスに骨髄移植したところ、肺だけで ILC2 が減少することが分かった。以上より、Cbf 欠損 ILC2 の過剰な活性化は細胞内因的遺伝子欠損によるものであり、肺 ILC2 の減少は肺上皮細胞・間質細胞の Cbf 欠損によることが示唆された。



(1) Cbfb/Runx は定常状態の肺 ILC2 の機能を負に制御する

まず、Cbfb^{f/f}:PLZF-Cre マウスにおける ILC2 の異常活性化について、調べることにした (Miyamoto, Ebihara Nat Commun 2019)。定常状態の Cbfb^{f/f}:PLZF-Cre マウスの肺 ILC2 で何が起きているのか調べるために、トランスクリプトーム解析を行った。結果、ILC2 の機能を制御するマスターレギュレーター、GATA-3 の発現量自体には大きな変化が起きていなかったが、GATA-3 により正に制御される遺伝子群の発現が上昇し、GATA-3 に負に制御される遺伝子群の発現が減少していることが分かった。Runx が GATA-3 に拮抗的に結合して、GATA-3 による転写制御に対して抑制的に働くことが報告されているため、同じ現象が起きている可能性が示唆された。どの Runx が ILC2 の機能を負に制御しているのか検討するために、Runx1^{f/f}: Cre-ERT2 マウス、Runx3^{f/f}: Cre-ERT2 マウス、Runx1^{f/f} Runx3^{f/f}: Cre-ERT2 マウスの ILC2 機能を調べたところ、Runx1 と Runx3 の両方が欠損しなければ ILC2 の活性化現象は誘導されなかった。さらに、定常状態における Cbfb^{f/f}/Runx 欠損 ILC2 の機能を検討するために、Cbfb^{f/f}:Cre-ERT2 マウスの ILC2 を試験管内で増殖させてから遺伝子欠損誘導を行い、RAG1 KO/gc KO マウスに移入したところ、気道内好酸球数が上昇することが分かった。以上より、定常状態の肺では、Cbfb^{f/f}/Runx は GATA-3 を拮抗阻害することにより、過剰な ILC2 の活性化を抑制することが示唆された。

(2) Cbfb/Runx はアレルギー炎症時の疲弊様現象を抑制する

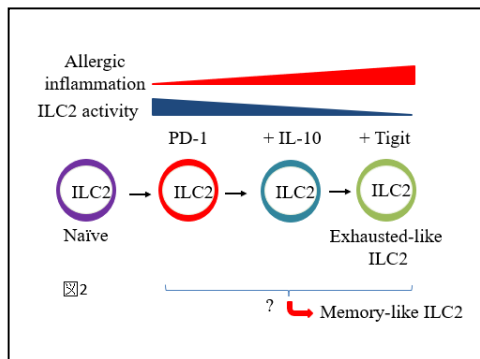
定常状態の Cbfb^{f/f} 欠損肺 ILC2 は活性化状態になっていたため、アレルギー炎症を起こすとより激しいアレルギー炎症が起きることが想定された。そこで、Cbfb^{f/f} 欠損 ILC2 のアレルギー炎症時の応答を調べるために、肺 ILC2 を分離し、ILC2 の主たる活性化サイトカインである IL2/IL-33 で6日間の刺激を行い、IL-5/IL-13の産生を測定した (Miyamoto, Ebihara Nat Commun 2019)。すると、予想に反して、活性化 Cbfb^{f/f} 欠損 ILC2 は、細胞増殖・サイトカイン産生共に減少することが分かった。次に、活性化 Cbfb^{f/f} 欠損 ILC2 による低応答性の作用機序を調べるために、IL2/IL-33 刺激をした Cbfb^{f/f} 欠損 ILC2 のトランスクリプトーム解析を行った。結果、疲弊 T 細胞で発現が上昇している遺伝子群 (PD-1, Tigit, IL-10 等) の発現上昇を認めた。また、Gene set enrichment 解析から疲弊 CD8 T 細胞と活性化 Cbfb^{f/f} 欠損 ILC2 は、非常に似た転写発現プロファイルを持つことが分かった。そこで、疲弊マーカー (PD-1, Tigit, IL-10) を高発現している低応答性の ILC2 を“疲弊様 ILC2”と呼ぶことにした。

定常状態の ILC2 に対しては、Cbfb^{f/f}/Runx は GATA-3 を拮抗阻害することで活性を負に制御する。この阻害機構が活性化 ILC2 でも機能するかどうか調べるために、ILC2 に Runx3 を過剰発現させ IL-2/IL-33 刺激を行ったところ、ILC2 の活性は低下した (Miyamoto, Ebihara Nat Commun 2019)。これは、Cbfb^{f/f} 欠損 ILC2 では、GATA-3 の機能亢進は起きているはずだが、他の作用機序が働いて低応答になっていることを意味した。また、GATA-3 の機能亢進マウスでは、疲弊様現象は認められていない (Nawijin MC, JI 2001)。よって、Cbfb^{f/f} 欠損 ILC2 が疲弊様現象を呈する理由には、定常状態と活性化状態では Cbfb^{f/f} 結合場所が変わり、ILC2 における Runx の機能が変化することが想定された。そこで非活性化状態と活性化状態の ILC2 における Cbfb^{f/f} の結合場所をクロマチン免疫沈降にて調べたところ、活性化した ILC2 には、ILC2 の機能を司るとされる遺伝子群近傍のエンハンサー領域 (H3K27ac) に新しい Cbfb^{f/f} 結合場所が生じることが分かった。反対に、活性化 ILC2 において、IL-10 のような疲弊マーカーの遺伝子座は H3K27 がトリメチレーションされているが、Cbfb^{f/f} の欠損によりメチル化が減少することが分かった。以上より、Cbfb^{f/f}/Runx は、サイトカイン刺激時の ILC2 活性を維持し疲弊様現象を抑制する機能をもつことが分かった。

(3) Cbfb 欠損疲弊様 ILC2 の生理的意義

疲弊様 ILC2 が野生株マウスでも生じうる細胞なのか検討するために、マウスに高容量のパパインを点鼻し気管内の ILC2 を調べたところ、気管内 ILC2 の 2-3% が PD1+Tigit+IL-10+ であり、IL-5 や IL-13 の mRNA 産生が減少することが分かった (Miyamoto, Ebihara Nat Commun 2019)。そこで、Cbfb^{f/f} 欠損疲弊様 ILC2 のアレルギー炎症における機能を調べるために、Cbfb^{f/f}:PLZF-Cre マウスの骨髄を移植し同様のパパイン点鼻投与による急性アレルギー炎症を起こした。結果、Cbfb^{f/f}:PLZF-Cre マウスの骨髄を移入したマウスでは ILC2 が疲弊様現象を起こし、アレルギー炎症が軽快することが分かった。また、より直接的に Cbfb^{f/f} 欠損疲弊様 ILC2 の生理的機能を調べるために、RAG-2 KO/gc KO マウスに Cbfb^{f/f} 欠損 ILC2 を移入し、同様のパパインによるアレルギー炎症を起こしたところ、Cbfb^{f/f} 欠損 ILC2 を移入したマウスではアレルギー炎症が軽快することが分かった。以上より、Cbfb^{f/f}/Runx は、ILC2 の活性化状態の維持に必須な転写因子であり、疲弊様 ILC2 への分化を抑制し、アレルギー炎症の助長に寄与することが示唆された。

これらの結果より、ILC2 が段階的に疲弊様マーカーを発現し、最終的には低活性化型になるというモデルを発表した (Ebihara T Trends in Immunology 2019) (図 2)。



(4) ILC2の分化微小環境異常とCOPD様病変

まず、どのRunxの欠損によりCbf^{fl/fl}:PLZF-Creマウスの肺におけるILC2減少とCOPD様現象が生じるか検討するために、Runx1^{fl/fl}:PLZF-Creマウス、Runx3^{fl/fl}:PLZF-Creマウス、Runx1^{fl/fl}Runx3^{fl/fl}:PLZF-CreのILC2を作成し肺ILC2と肺組織を評価した。結果、Runx3の欠損だけでは肺ILC2の数は減少しなかったが、Runx1の欠損で軽度減少、Runx1とRunx3の欠損でCbf^{fl/fl}:PLZF-Creマウスと同様な肺ILC2の減少を認めた。また、いずれのマウスも、Cbf^{fl/fl}:PLZF-Creマウスのような明確な肺組織の変化は認めなかった。よって、Cbf^{fl/fl}:PLZF-Creマウスの肺ILC2減少には特にRunx1が重要であること、COPD様肺胞破壊像に関しては、Cbfを欠損させ、全てのRunxの機能欠損を誘導させる必要があることが示唆された。

次に、肺組織におけるRunx1の発現を調べるために、レポーターマウスで評価したところ、特に肺上皮細胞における発現を強く認めたが、肺間質や内皮細胞にも弱い発現を認めた(図3)。また、どの細胞がPLZF-CreマウスによってCbfの欠損が誘導されるかどうか検討するために、Rosa26-FSF-tdTomatoマウスと掛け合わせ、細胞運命系譜マウスを作製したところ、特に上皮細胞で強陽性となり、肺間質や内皮細胞も弱陽性となった。以上より、Cbf^{fl/fl}:PLZF-Creマウスの肺ILC2減少は、上皮細胞のCbf欠損に起因している可能性が強く示唆されたが、Cbf^{fl/fl}:PLZF-Creマウスの肺では上皮以外にも様々な細胞にCbf欠損の影響もが生じている可能性が示唆された。

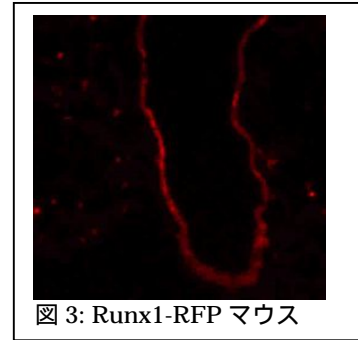


図3: Runx1-RFPマウス

次に、上皮・間質細胞におけるCbfがILC2数の維持に必須であるかどうか調べるために、Cbf^{fl/fl}:Cre-ERT2マウスにタモキシフェンを投与した。Cbf欠損を1か月誘導したが、肺ILC2数に大きな変化はなかった。そこで、Cbf^{fl/fl}:PLZF-Creマウスの肺ILC2減少がいつ生じるか検討するために、生後1日のマウスを調べたところ、肺ILC2の数は減少していなかった。しかし、生後3週では減少していた。また、生後1日目からCbf^{fl/fl}:Cre-ERT2マウスにタモキシフェンを投与し、10日目で評価したところ、肺ILC2の減少を認めた。したがって、上皮・間質細胞におけるCbf欠損によって初期の肺における増殖が障害を受けている可能性が示唆された。

そこで、どの上皮・間質細胞におけるCbf欠損によって肺ILC2が減少するか検討するために、上皮細胞特異的CreとしてShh-CreによりCbf欠損を誘導したところ、肺ILC2の優位な減少を認めたが、Cbf^{fl/fl}:PLZF-Creマウスのように大きな差ではなかった。どの肺上皮細胞によるCre欠損によりILC2が減少するかどうか検討するために、肺上皮細胞特異的cre(Sftpc-cre-ERT2)と気管上皮特異的Cre(Scgb1a1-Cre-ERT2)を用いてCbf欠損を誘導したが、肺ILC2に大きな変化はなかった。よって、より広範的な上皮細胞にCbf欠損を誘導しなければ、肺ILC2の減少は認めないことが示唆された。

上記より、Cbf^{fl/fl}:PLZF-Creマウスの上皮細胞以外の細胞のCbf/Runxが肺ILC2の分化微小環境に影響を与えている可能性も考えられたため、間質細胞特異的Cre(Col1a2-Cre-ERT2, PDGFRa-Cre-ERT2, Foxd1-Cre)と内皮細胞特異的Cre(Cdh5-Cre-ERT2)を用いてCbf欠損を誘導したが、大きな変化はなかった。

Cbf^{fl/fl}:PLZF-Creマウスの肺間質・上皮細胞においてCbf欠損が誘導される細胞群を検討するために、Rosa26-FSF-tdTomatoマウスと掛け合わせたところ、その赤色発現パターンと上皮・内皮細胞マーカーにより二つの内皮細胞、4つの上皮細胞、4つの間質細胞を同定できた。そこで、各細胞集団でCbf欠損によるトランスクリプトームの変化をRNA-seqにて解析した。それぞれの細胞集団で広範な転写発現の変化を認めた。特に上皮細胞で変化する遺伝子群のうちいくつかが面白い分子を見つけたので、現在評価中である。

何らかの免疫細胞の異常によりCOPD様病変が生じている可能性を検討するために、Cbf^{fl/fl}:PLZF-Creの骨髓を移入し肺組織を調べたが肺組織に異常は生じなかった。そこで何らかの間質・上皮細胞のCbf欠損によりCOPD様病変が生じている可能性を考え、上記全ての遺伝子欠損マウスで肺組織を検討したが、COPD様病変はCbf^{fl/fl}:PLZF-Creマウス以外の遺伝子欠損マウスでは確認することが出来なかった。また、Cbf^{fl/fl}:PLZF-Creマウスでも、特に体格異常が著しいマウスにのみCOPD様病変を認めた。極端なカロリー制限でCOPD様肺胞破壊像を認めるとい報告があり(Bishai JM, Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2007)、食餌接種量とCOPD様病変との相関も考慮にいれる必要があった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Takashi Ebihara*, Ichiro Taniuchi	4. 巻 40
2. 論文標題 Exhausted-like Group 2 Innate Lymphoid Cells in Chronic Allergic Inflammation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Trends Immunol	6. 最初と最後の頁 1095-1104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.it.2019.10.007	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 Ardain A, Domingo-Gonzalez R, Das S,, Ebihara T,, Colonna M, Leslie A, Khader SA.	4. 巻 570
2. 論文標題 Group 3 Innate Lymphoid Cells Mediate Early Protective Immunity Against Tuberculosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 528-532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-019-1276-2	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 Miyamoto C, Kojo S, Yamashita M, Moro K, Lacaud G, Shiroguchi K, Taniuchi I, and Ebihara T*	4. 巻 10
2. 論文標題 Runx/Cbf complexes protect group 2 innate lymphoid cells from exhausted-like hyporesponsiveness during allergic airway inflammation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-08365-0	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 T. Ebihara* and I. Taniuchi	4. 巻 20
2. 論文標題 Transcription factors in the development and function of Group 2 innate lymphoid cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 E1377
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20061377	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 T. Ebihara*	4. 巻 9
2. 論文標題 Dichotomous Regulation of Acquired Immunity by Innate Lymphoid Cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9051193	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 Ebihara T*, Tatematsu M, Fuchimukai A, Yamada T, Yamagata K, Takasuga S, Yamada T	4. 巻 70
2. 論文標題 Trained innate lymphoid cells in allergic diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 174-180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2020.11.007	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 7) Tenno M, Kojo S, Lawir DF, Hess I, Shiroguchi K, Ebihara T, Endo TA, Muroi S, Satoh R, Kawamoto H, Boehm T, Taniuchi I.	4. 巻 215
2. 論文標題 Cbf 2 controls differentiation of and confers homing capacity to prethymic progenitors.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Exp Med	6. 最初と最後の頁 595-610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20171221	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 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 海老原 敬
2. 発表標題 アレルギー性疾患における ILC2 の疲弊様現象とその制御機構
3. 学会等名 第 2 4 回那須ティーチン (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 海老原敬*, 香城諭, 谷内一郎
2. 発表標題 RunxによるILC2疲弊現象の制御機構
3. 学会等名 KTCC 2018
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Takashi Ebihara
2. 発表標題 Runx proteins prevent Group 2 innate lymphoid cells from exhaustion in allergic inflammation
3. 学会等名 ILC 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 海老原 敬
2. 発表標題 転写因子Runx による2 型自然リンパ球疲弊様現象の制御機構
3. 学会等名 東京免疫フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Takashi Ebihara
2. 発表標題 Runx proteins prevent Group 2 innate lymphoid cells from exhausted-like hyporesponsiveness in allergic inflammation
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 海老原敬	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 11
3. 書名 標準微生物学 第14版 第30章 ウイルスの病原性	

〔産業財産権〕

〔その他〕

http://www.riken.jp/en/research/rikenresearch/highlights/20190315_FY20180063/

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
---------------------------	-----------------------	----

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		
米国	Stem Cell Biology Group	Cancer Research UK Manchester Institute	The University of Manchester