

平成28年度 委託研究開発成果報告書

## I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業 ユニットタイプ  
「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」研究開発領域  
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation  
(AMED-CREST) “Creation of Basic Medical Technologies to Clarify and  
Control the Mechanisms Underlying Chronic Inflammation” research area

研究開発課題名： (日本語) 臓器特異的自己免疫疾患の病態解明による慢性炎症制御法の開発  
(英語) Therapeutic approaches for the control of chronic inflammation through elucidation  
of the pathogenesis of organ-specific autoimmune disease

研究開発担当者 (日本語) 徳島大学先端酵素学研究所・教授 松本 満

所属 役職 氏名： (英語) Institute for Enzyme Research, Tokushima University, Professor, Mitsuru  
Matsumoto

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語)

開発課題名： (英語)

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名： (英語)

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

### ・ 研究開発代表者による報告の場合

慢性炎症のプロトタイプと考えられる臓器特異的自己免疫疾患の病態解明に引き続き取り組んだ。その成果を以下の3点について報告する。

1. 遺伝性自己免疫疾患の原因遺伝子 Aire (Autoimmune regulator) の機能障害が胸腺髄質上皮細胞 (medullary thymic epithelial cell: mTEC) において、どのような遺伝子の発現変化が自己免疫疾患の発症

をもたらすかを明らかにする目的で、Aire 欠損マウスと野生型マウス（共に NOD 背景）の mTEC における遺伝子発現を RNA-seq 法によって検討した。また、Aire を過剰に発現するマウス（Aire-Tg : NOD 背景）と野生型マウスの遺伝子発現比較を併せて行い、Aire により制御される遺伝子群の同定を試みた。すなわち、Aire の発現量に依存して増減を示す遺伝子として約 30 個を選び出した。その結果、mTEC において Aire が制御する遺伝子群は自己反応性 T 細胞の負の選択にはたらく組織特異的自己抗原遺伝子のみならず、mTEC の分化誘導作用を介して二次的に組織特異的自己抗原遺伝子の発現調節に関わると考えられる遺伝子が存在した。

Aire-Tg マウスでも Aire 欠損マウスと同様に自己免疫病態（多発性筋炎様症状）が観察されることから、その発症メカニズムを解析した。Aire-Tg マウスは野生型マウスと同程度の制御性 T 細胞を産生したが、野生型マウス由来の制御性 T 細胞を Aire-Tg マウスに移入した場合には筋組織特異的な自己免疫応答が抑制されたのに対して、Aire-Tg マウス由来の制御性 T 細胞は Aire-Tg マウスに移入しても筋組織特異的な自己免疫応答を抑制する活性を示さなかった。一方、*in vitro* の実験による制御性 T 細胞の活性を評価する実験においては Aire-Tg 由来の制御性 T 細胞も野生型マウス由来の制御性 T 細胞と同程度の抑制活性を示した。すなわち、Aire を過剰に発現する mTEC によって選択される制御性 T 細胞のレパトアは、野生型マウスの mTEC で選択される制御性 T 細胞のレパトアと異なり、筋組織特異的な自己免疫応答を抑制出来ない可能性が考えられた。

2. モデル自己抗原 ovalbumin (OVA) を mTEC で発現するトランスジェニックマウス (RIP-OVA Tg) と OVA 特異的 TCR Tg との交配によって観察される負の選択が Aire 欠損マウスでは障害される。しかしながら、このことが脾ランゲルハンス細胞で発現する OVA に対する自己免疫応答を必ずしも惹起しない理由を明らかにすることを試みた。その結果、脾ランゲルハンス細胞に細胞傷害をもたらす薬剤を併用することによって、負の選択障害を認める個体においてのみ糖尿病を発症することを見出した。負の選択障害の存在下に細胞傷害性薬剤を投与することがどのようなメカニズムによって I 型糖尿病を惹起するかについて脾ランゲルハンス細胞が発現する種々の炎症関連分子を探索したが、現在のところその特定には至っていない。一方、上記 Aire-Tg (NOD 背景) の 1 ラインで糖尿病抵抗性の獲得を認めたので、その病態解析を行ったところ、Aire-Tg の脾リンパ節では Aire 発現樹状細胞の何らかの異常によって、脾ランゲルハンス細胞由来の自己抗原が提示されていないことが明らかになった。今後はこのメカニズムを利用して I 型糖尿病の発症抑制技術開発のための基盤作りに取り組む。

3. 前年度までの研究から、主に骨髄球系の細胞に発現する炎症関連分子が、mTEC の一部においても発現していることを見出した。興味深いことに、当該分子の発現が Aire 欠損マウスの mTEC では欠損していた。当該分子の欠損マウスを樹立し、その免疫学的性状について解析を行ったところ、当該分子の mTEC 上の発現の有無自体は mTEC の分化や機能には影響を及ぼさないことが判明した。一方、当該分子を発現する mTEC の胸腺における自己寛容の成立機構における役割については、当該分子を発現する mTEC を消去することができる遺伝子改変マウスを樹立して解析を行う必要がある。

## Outline of the research activities

We have investigated the pathogenesis of organ-specific autoimmunity, which is a prototypic chronic inflammation, to obtain three following results.

1. In order to elucidate how the defect in *Aire*, a gene responsible for the hereditary type of autoimmune disease, in medullary thymic epithelial cells (mTECs) results in the alteration of transcriptome that induces the development of organ-specific autoimmunity, we have performed RNA-seq analysis to compare between *Aire*-deficient mice and wild-type mice (both on NOD background). In addition, we have performed RNA-seq analysis between *Aire*-transgenic mice (*Aire*-Tg) and wild-type mice hoping to identify *Aire*-controlled genes. We have come up with almost thirty genes that might be important for the development of mTECs besides tissue-restricted antigen (TRA) genes that are involved in the elimination of autoreactive T cells (negative selection).

Because not only *Aire*-deficient mice but also *Aire*-Tg develop the autoimmunity (against muscle tissues in this case), we have investigated the mechanisms underlying the pathogenesis in which *Aire* plays a role. *Aire*-Tg produced normal numbers of regulatory T cells (Tregs). When Tregs isolated from wild-type NOD mice were transferred into *Aire*-Tg, we have observed the amelioration of the disease. In contrast, Tregs from *Aire*-Tg did not show such an effect. Because Tregs from *Aire*-Tg showed no obvious defect in the suppressive activity using an *in vitro* suppression assay, it is possible that Tregs produced in *Aire*-Tg might have the defect in the generation of Treg repertoire that can suppress muscle-specific autoimmunity.

2. Although OVA-specific T cells (OT-2 T cells) escaped the negative selection in RIP-OVA Tg on *Aire*-deficient background, which express OVA in the mTECs together with  $\beta$ -islets of the pancreas, mice do not develop type I diabetes. We have tried to understand why the defect in the negative selection alone does not result in the development of autoimmunity. In combination with a cytotoxic agent against  $\beta$ -islets, we found that many mice with the defect in the negative selection developed type I diabetes. With the use of this knowledge, we are hoping to develop a novel strategy to prevent the development of type I diabetes.

3. We found that a subset of mTECs express an inflammatory molecule that is normally expressed on the myeloid cells. Interestingly, *Aire*-deficient mice lack this subset of the mTECs. We have generated mice that are deficient for this inflammatory molecule, and found that they are obviously normal without showing any signs of the defect in mTEC development, suggesting that the molecule itself may not be functional in this occasion. However, it will be important to test whether this subset of mTECs plays an important role for the establishment of self-tolerance by generating the mouse strain that specifically lacks this subset of mTECs with the use of knockin technology.

### 初年度から最終年度までの全研究開発期間における活動総括概要

I型糖尿病や関節リウマチといった臓器特異的自己免疫疾患は原因不明の難病であり、原因に基づいた根本的治療法の開発が望まれている。こうした臓器特異的自己免疫疾患は標的臓器に対する自己免疫応答が遷延化・慢性化することによって形成されるが、この遷延化や慢性化の機構については十分に解明されていない。本研究課題では自己免疫応答が遷延化・慢性化する仕組みを明らかにし、病態の慢性化を阻止することによって、臓器特異的自己免疫疾患に対する新たな治療法を開発することを目的とした。すなわち、臓器特異的自己免疫疾患は自己反応性 T 細胞の対応自己抗原に対する反応性（自己反応性）の存在のみによって成立するのではなく、初期の自己免疫病態（急性期反応）に自己反応性を慢性

化させる炎症関連要因が介在するとの仮説に基づき、慢性化要因としての炎症病態の解明を試みた。

その解析モデルとして、我々が樹立した臓器特異的的自己免疫疾患モデル動物（多発性筋炎モデルおよび I 型糖尿病モデル）を用いた。すなわち、Aire は胸腺髄質上皮細胞（medullary thymic epithelial cell: mTEC）に発現し自己寛容の成立機構に寄与すると考えられているが、Aire 過剰発現モデルマウスでは Aire 欠損マウスと同様に mTEC の分化障害による自己抗原の発現低下を認め、ヒトの多発性筋炎に類似した筋組織特異的な自己免疫病態を発症することを見出した。本モデルマウスにおいては、その病初期に筋組織に浸潤する免疫細胞の中に多量のマクロファージを認めたことから、マクロファージが自己反応性 T 細胞の持続的活性化に関与していると考えた。そこで病初期にマクロファージの除去を行ったところ、多発性筋炎病態の改善を認めた。このように、抗原非特異的な細胞が臓器特異的的自己免疫疾患の成立に重要な役割をはたしていることが明らかとなった。

他方、Aire 欠損によって胸腺内で膵組織特異的 T 細胞の負の選択が障害され、末梢に自己反応性 T 細胞が存在するが、そのみでは膵臓ランゲルハンス細胞を標的とする自己免疫応答～糖尿病の発症が誘導されない現象を TCR トランスジェニックマウス OT-2 Tg）とモデル自己抗原を発現するトランスジェニックマウス（RIP-OVA Tg）を用いた実験から見出した。そこで、炎症の存在が自己反応性 T 細胞による自己免疫病態を顕在化させる要因であるとの仮説に基づき膵臓ランゲルハンス細胞に薬剤による傷害を加え、それに続いて起こる炎症反応が自己免疫病態（I 型糖尿病）を顕在化させるモデルを樹立することに成功した。すなわち、炎症と自己反応性 T 細胞の共存によって糖尿病が誘発されるモデルを用いた研究から、病原性の炎症の性状を明らかにし、臓器特異的的自己免疫疾患に対する新たな治療法を開発できる可能性がある。

主に骨髄球系の細胞に発現する炎症関連分子が、胸腺髄質上皮細胞（mTEC）の一部においても発現していることを見出し、その意義について研究を行った。炎症関連分子を発現する mTEC は、自己反応性 T 細胞の除去に必要な自己抗原遺伝子の発現や胸腺細胞の移動に関わるケモカイン遺伝子の発現が高いことを見出した。さらに興味深いことに、当該分子の発現が Aire 欠損マウスの mTEC においては欠損していた。当該分子の欠損マウスを樹立し、その免疫学的性状について解析を行ったところ、当該分子自体の mTEC 上の発現の有無は mTEC の発生や分化には影響を及ぼさず、また全身諸臓器に自己免疫病態をもたらすことはなかった。しかしながら、当該分子を発現する mTEC の胸腺における自己寛容の成立機構における役割については、当該分子を発現する mTEC を特異的に消去することができる遺伝子改変マウスを新たに樹立して研究を行う必要がある。

以上の研究から、どのような細胞においてどのような炎症関連分子のはたらきが自己寛容の破綻をもたらすかを明確にする必要がある。さらに臓器特異的的自己免疫疾患と炎症との関連性を明らかにする取り組みにより、炎症の制御を技術基盤とする臓器特異的的自己免疫疾患への新たな治療法の開発を目指す。

## **Outline of the research activities throughout the research term from the first year to the end**

Organ-specific autoimmune diseases such as type I diabetes and rheumatoid arthritis are intractable because of the lack of clear pathogenesis. Accordingly, it has been hoped to establish novel therapeutics based on the exact pathogenesis of the disease. These organ-specific autoimmune diseases develop by the prolonged immune reaction that ultimately induces the chronic inflammation. However, the mechanisms underlying for the chronic inflammation have not been elucidated. We have approached, in this project, to develop the novel therapeutics that would modulate the chronic inflammation. In other words, acute autoimmune reaction alone does not cause the organ-specific autoimmune disease. Instead, we assume that other factors that are involved in the chronic inflammation might be an important factor that accounts for the process of organ-specific autoimmunity.

For this purpose, we have utilized our mouse models (Aire-Tg for polymyositis-like autoimmunity; RIP-OVA Tg crossed with OT-2 TCR-Tg lacking Aire for type I diabetes). Aire is a gene responsible for the hereditary type of autoimmune disease that is expressed in medullary thymic epithelial cells (mTECs). We found that Aire-Tg, like Aire-deficient mice, paradoxically developed organ-specific autoimmunity against muscle tissues due to the defect in the maturation program of the mTECs. Because there were many macrophages in the muscle lesion, we thought that those macrophages in the early phase of the disease might be responsible for the continuous inflammatory changes in the muscle tissues. Indeed, Aire-Tg in which macrophages were depleted showed amelioration of the polymyositis-like autoimmunity. Thus, antigen-nonspecific reactions elicited by macrophages play an important role for the pathogenesis of antigen-specific autoimmune diseases.

Although OVA-specific T cells (T cells from OT-2 TCR-Tg) escaped the negative selection when crossed with RIP-OVA Tg (which express OVA both in mTECs and  $\beta$ -islets in the pancreas) in the absence of Aire, mice do not develop the type I diabetes. We have tried to know why the defect in the negative selection alone does not result in the development of autoimmunity. In combination with the cytotoxic agent against  $\beta$ -cell islets, we found that many mice with the defect in the negative selection developed type I diabetes. With the use of this knowledge, we are hoping to develop the novel strategy for the prevention of the development of type I diabetes.

Since we found that inflammation-related molecules are expressed in a subset of mTECs, we have been trying to understand the significance of this finding because mTECs expressing inflammation-related molecules also express high levels of tissue-restricted antigens together with chemokines. Interestingly, Aire-deficient mice lack this mTEC population. Mice lacking inflammation-related molecules did not show any obvious defect in the development of mTECs without any signs of autoimmunity in the organs. However, it will be important to test whether this subset of mTECs play an important role for the establishment of self-tolerance by generating a mouse strain that specifically lacks this subset of mTECs with the use of knockin technology.

Together, better understanding for the chronic inflammation will illuminate the pathogenesis of organ-specific autoimmunity that ultimately help to develop novel therapeutics for the treatment of organ-specific autoimmune diseases.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 8 件)

1. Matsumoto, M. Switching on the Aire conditioner.  
*Eur. J. Immunol.* 2015, 45, 3237-40. (doi: 10.1002/eji.201546098)
2. Nishijima, H., Kitano, S., Miyachi, H., Morimoto, J., Kawano, H., Hirota, F., Morita, R., Mouri, Y., Masuda, K., Imoto, I., Ikuta, K., and Matsumoto, M. Ectopic Aire expression in the thymic cortex reveals inherent properties of Aire as a tolerogenic factor within the medulla.  
*J. Immunol.* 2015, 195, 4641-9. (doi: 10.4049/jimmunol.1501026)
3. Kawano, H., Nishijima, H., Morimoto, J., Hirota, F., Morita, R., Mouri, Y., Nishioka, Y., and Matsumoto, M. Aire expression is inherent to most medullary thymic epithelial cells during their differentiation program. *J. Immunol.* 2015, 195, 5149-58. (doi: 10.4049/jimmunol.1501000)
4. Matsumoto, M. Control of chronic inflammation through elucidation of organ-specific autoimmune disease mechanisms. Chronic Inflammation – Mechanisms and Regulation - (Masayuki Miyasaka and Kiyoshi Takatsu, Eds., Springer Nature, Japan) 2015, Chapter 37, pp489-500.
5. Mouri, Y., Nishijima, H., Kawano, H., Hirota, F., Sakaguchi, N., Morimoto, J., and Matsumoto, M. NIK in thymic stroma establishes central tolerance by orchestrating cross-talk with not only thymocytes but also dendritic cells. *J. Immunol.* 193(9): 4356-67, 2014. doi: 10.4049/jimmunol.
6. Nishikawa, Y., Nishijima, H., Matsumoto, M., Morimoto, J., Hirota, F., Takahashi, S., Luche, H., Fehling, H.J., Mouri, Y., and Matsumoto, M. Temporal lineage tracing of aire-expressing cells reveals a requirement for aire in their maturation program. *J. Immunol.* 192(6): 2585-2592, 2014.
7. Matsumoto, M., Nishikawa, Y., Nishijima, H., Morimoto, J., Matsumoto, M., and Mouri, Y. Which model better fits the role of aire in the establishment of self-tolerance: the transcription model or the maturation model? *Front. Immunol.* 4: 210, 2013.
8. Ueda, Y., Katagiri, K., Tomiyama, T., Yasuda, K., Habiro, K., Katakai, T., Ikehara, S., Matsumoto, M., and Kinashi, T. Mst1 regulates integrin-dependent thymocyte trafficking and antigen recognition in the thymus. *Nat. Commun.* 3: Article number 1098, 2012.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Expression of Ly6C/6G defines a novel Aire-dependent subset of medullary thymic epithelial cells with tolerogenic function, ポスター, Junko Morimoto, Yumiko Nishikawa, Hitoshi Nishijima and Mitsuru Matsumoto, 12<sup>th</sup> International Congress on SLE, 2017/3/27, 国外
2. Paradoxical development of polymyositis-like autoimmunity through augmented expression of AIRE, 口頭, Hitoshi Nishijima, Yasuhiro Mouri, Junko Morimoto, Mitsuru Matsumoto, 7<sup>th</sup> International Workshop of Kyoto T Cell Conference, 2017/3/17, 国内
3. Paradoxical development of polymyositis-like autoimmunity through augmented expression of human AIRE in mice, ポスター, Hitoshi Nishijima, Yasuhiro Mouri, Junko Morimoto, Mitsuru Matsumoto, Controversies in Rheumatology and Autoimmunity 2017, 2017/3/9, 国外

4. ヒト AIRE トランスジェニックマウスに誘導される多発性筋炎病態の解析, 口頭, 西嶋 仁、松岡慶樹、毛利安宏、森本純子、松本 満, 第 36 回日本胸腺研究会, 2017/2/4, 国内
5. Massive infiltration of macrophages and eosinophils in the muscle of mice overexpressing Aire in thymic and peripheral antigen-presenting cells, ポスター, Hitoshi Nishijima, Yoshiki Matsuoka, Yasuhiro Mouri, Junko Morimoto, and Mitsuru Matsumoto, The 11<sup>th</sup> International Symposium of the Institute Network, 2017/1/26, 国内
6. Searching for the factors required for the development of chronic inflammation associated with organ-specific autoimmunity, ポスター, Yasuhiro Mouri and Mitsuru Matsumoto, The 19<sup>th</sup> Takeda Science Foundation, 2017/1/20, 国内
7. Possible defect in the Treg production in mice overexpressing AIRE/Aire which exhibit muscle-specific autoimmunity, ポスター, Hitoshi Nishijima, Yoshiki Matsuoka, Yasuhiro Mouri, Junko Morimoto, and Mitsuru Matsumoto, The 19<sup>th</sup> Takeda Science Foundation, 2017/1/20, 国内
8. Expression of Ly6 family protein defines a novel Aire-dependent subset of medullary thymic epithelial cells with tolerogenic function, ポスター, Junko Morimoto, Yumiko Nishikawa, Yasuhiro Mouri Hitoshi Nishijima, and Mitsuru Matsumoto, The 19<sup>th</sup> Takeda Science Foundation, 2017/1/20, 国内
9. Possible defect in the Treg production in mice overexpressing AIRE/Aire which exhibit muscle-specific autoimmunity, 口頭, Hitoshi Nishijima, Yoshiki Matsuoka, Yasuhiro Mouri, Junko Morimoto, and Mitsuru Matsumoto, 第 45 回日本免疫学会総会, 2016/12/6, 国内
10. Immunological tolerance mediated by Aire, 口頭, Mitsuru Matsumoto, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/12/1, 国内
11. Massive infiltration of macrophages and eosinophils in the muscle of mice overexpressing Aire in thymic and peripheral antigen-presenting cells, ポスター, Hitoshi Nishijima and Mitsuru Matsumoto, Cell Symposia, 2016/9/20, 国外
12. T細胞免疫寛容と自己免疫疾患 第44回日本臨床免疫学会特別講演、口頭、松本 満、京王プラザホテル、東京、2016.9.8、国内
13. 胸腺皮質上皮細胞への異所性発現による Aire の機能解析, 口頭, 毛利安宏、森本純子、河野 弘、西嶋 仁、松本 満, 第 26 回 Kyoto T Cell Conference, 2016/5/16, 国内
14. Augmented expression of the autoimmune regulator (AIRE) induces paradoxical development of polymyositis-like autoimmunity, ポスター, Hitoshi Nishijima and Mitsuru Matsumoto, Immunology 2016, 2016/5/16, 国外
15. トレランスの破壊と自己免疫疾患、口頭、松本 満、つくば自己免疫病セミナー特別講演、オークラフロンティアホテル、筑波、2016.3.19、国内
16. Augmented expression of the autoimmune regulator (AIRE) induces paradoxical development of polymyositis-like autoimmunity in mice., 口頭, Hitoshi Nishijima and Mitsuru Matsumoto., The Fifth Bizan Immunology Symposium at University of Tokushima, Mar. 2016., 国内
17. Aire依存的負の選択機構の解析、口頭、毛利安宏、松本 満、第35回日本胸腺研究会藤井節郎記念ホール 2016.2.6、国内
18. AIRE遺伝子と自己免疫疾患と胸腺について、口頭、松本 満、第35回日本胸腺研究会特別講演、徳島大学藤井節郎記念ホール 2016.2.6、国内

19. Role of Aire in the establishment of self-tolerance. Program in Immunology, 口頭, Matsumoto, M., University of Alabama at Birmingham, Birmingham, December 9, 2015., 国外
20. Role of Aire in the establishment of self-tolerance., 口頭, Matsumoto, M., Autoimmunity and its regulation. 44<sup>th</sup> JSI meeting, Sapporo, Japan, November 20, 2015., 国内
21. Autoimmunity and its regulation., 口頭, Mitsuru Matsumoto and Hitoshi Kohsaka., 44<sup>th</sup> JSI meeting, Japan, November 20, 2015., 国内
22. Paradoxical development of polymyositis-like autoimmunity by the additive expression of AIRE., 口頭, Hitoshi Nishijima, Yasuhiro Mouri, Junko Morimoto, Hiroshi Kawano, and Mitsuru Matsumoto., 第44回日本免疫学会総会、札幌 2015. 11. 19, 国内
23. A novel Aire-dependent subset of medullary thymic epithelial cells that express Ly6 family protein., 口頭, Junko Morimoto, Yumiko Nishikawa, Hiroshi Kawano, Yasuhiro Mouri, Hitoshi Nishijima, and Mitsuru Matsumoto., 第44回日本免疫学会総会、札幌、2015. 11. 19, 国内
24. Aire expression is inherent to all medullary thymic epithelial cells during their differentiation program., ポスター, Hiroshi Kawano, Hitoshi Nishijima, Junko Morimoto, Yasuhiro Mouri and Mitsuru Matsumoto., The 4th European Congress of Immunology, Vienna, Austria, Sep. 7, 2015., 国外
25. Role of Aire in the establishment of immunological tolerance., 口頭, Mitsuru Matsumoto, Junko Morimoto, Hiroshi Kawano, Yasuhiro Mouri and Hitoshi Nishijima., The 10<sup>th</sup> International Symposium of the Institute Network – Towards the next generation research for cancer and immunology - The alumni hall at the Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, Japan, July 23-24, 2015., 国内
26. 胸腺における自己寛容の成立機構とその破綻、口頭、松本 満、第5回T-cell Camp特別講演、ヒルトン小田原 2015.5.31、国内
27. 胸腺皮質上皮細胞への異所性発現による Aire の機能解析、口頭、毛利安宏、森本純子、河野 弘、西嶋 仁、松本 満、第25回 Kyoto T Cell Conference、芝蘭会館 2015. 5. 16、国内
28. 高感度レポーターマウスを用いた胸腺髄質上皮細胞におけるAire発現様式の検討、口頭、河野弘、森本純子、毛利安宏、西嶋 仁、西岡安彦、松本 満、第25回 Kyoto T Cell Conference、芝蘭会館 2015. 5. 15、国内
29. Aire expression is inherent properties of all medullary thymic epithelial cells during their differentiation program., 口頭, Mitsuru Matsumoto, Hiroshi Kawano, Hitoshi Nishijima, Junko Morimoto, Yasuhiro Mouri and Yasuhiko Nishioka, Venice Thymus Meeting 2015, Venice, Italy, Apr. 9, 2015., 国外
30. Unexpected disturbance of the development of medullary thymic epithelial cells at immature stages by the long-term ablation of Aire-expressing cells., ポスター, Hiroshi Kawano and Mitsuru Matsumoto., Controversies in Rheumatology and Autoimmunity 2015, Sorrento, Italy, Mar. 12-14, 2015., 国外
31. Transgenic Aire expression at the ectopic sites to elucidate the unique function of Aire., 口頭, Mitsuru Matsumoto., The Forth Bizan Immunology Symposium at The University of Tokushima (BISUT4) Immune System Development, Deviation, and Regulation, Fujii Memorial Hall, Tokushima University, February 29, 2015., 国内
32. Aire expression in medullary thymic epithelial cells is conditional., 口頭, Hiroshi Kawano and Mitsuru Matsumoto., The Forth Bizan Immunology Symposium at The University of Tokushima (BISUT4). Immune System Development, Deviation, and Regulation. Fujii Memorial Hall, Tokushima University, February 29, 2015., 国内



33. Unexpected disturbance of the development of medullary thymic epithelial cells at immature stages by the long-term ablation of mature Aire-expressing cells., 口頭, Hiroshi Kawano, Junko Morimoto, Yasuhiro Mouri, Hitoshi Nishijima, Yasuhiko Nishioka, and Mitsuru Matsumoto., 第43回日本免疫学会総会、京都、2014. 12. 10, 国内
34. Approaches to identify Aire-regulated non-tissue-restricted antigen genes by the ectopic expression of Aire in thymic cortex., 口頭, Hitoshi Nishijima, Junko Morimoto, Yasuhiro Mouri, Hiroshi Kawano, Koichi Ikuta, and Mitsuru Matsumoto., 第43回日本免疫学会総会、京都、2014. 12. 10, 国内
35. Ectopic Aire expression in thymic cortex reveals inherent properties of Aire as a medullary stromal factor., ポスター, Mitsuru Matsumoto and Hitoshi Nishijima., European Society for Immunodeficiencies 2014, Prague, Czech Republic, Oct. 29, 2014., 国外
36. 自己免疫疾患の病態にかかわる胸腺上皮細胞のはたらき、口頭、松本 満、御茶ノ水地区学術講演会、東京ガーデンパレス 2014.10.22、国内
37. 臓器特異的自己免疫疾患の病態解析、口頭、松本 満、東京リサーチパークセミナー、協和発酵キリン株式会社 2014.8.29、国内
38. Ectopic Aire expression in thymic cortex reveals inherent properties of Aire as a stromal factor for medullary thymic microenvironment., ポスター, Hitoshi Nishijima and Mitsuru Matsumoto., The 9th International Symposium of the Institute Network. Ichokaikan, Osaka University, Suita, June 19-20, 2014., 国内
39. Ectopic Aire expression in thymic cortex reveals inherent properties of Aire as a stromal factor for medullary thymic microenvironment., 口頭, Hitoshi Nishijima and Mitsuru Matsumoto., 9th International Symposium of the Institute Network, Icho-Kaikan, Osaka University, Suita, Jun 19, 2014., 国内
40. 胸腺皮質上皮細胞への異所性発現によるAireの機能解析、口頭、西嶋 仁、生田宏一、松本 満、第24回Kyoto T Cell Conference、京都平安ホテル、2014. 5. 16、国内
41. Ectopic Aire expression in thymic cortex reveals inherent properties of Aire as a stromal factor for medullary thymic microenvironment., 口頭, Nishijima, H., Morimoto, J., Kawano, H., Mouri, Y., Ikuta, K., and Matsumoto, M., ThymOz 7, Heron Island, Australia, April 2-7, 2014., 国外
42. Ectopic Aire expression in thymic cortex reveals inherent properties of Aire as a stromal factor for medullary microenvironment., ポスター, Matsumoto, M., Morimoto, J., Kawano, H., Mouri, Y., and Nishijima, H., 9th International Congress on Autoimmunity. Acropolis, Nice, March 26-30, 2014., 国外
43. Requirement of Aire expression within thymic medulla but not cortex for establishing self-tolerance., 口頭, Nishijima, H., Morimoto, J., Mouri, M., Nishikawa, Y., Ikuta, K., and Matsumoto, M., 第42回日本免疫学会総会、千葉、2013. 12. 11, 国内
44. Aire-dependent organization of thymic microenvironment for the establishment of self-tolerance., 口頭, Matsumoto, M., Research seminar at German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany, October 22, 2013., 国外
45. Aire-dependent organization of thymic microenvironment for the establishment of self-tolerance., 口頭, Matsumoto, M., WIP-Workshop. Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, Germany. October 11, 2013., 国外

46. Temporal lineage tracing of Aire-expressing cells reveals a requirement of Aire for their maturation program., ポスター, Matsumoto, M., Nishikawa, Y., Mouri, Y., and Nishijima, H., 15<sup>th</sup> ICI2013, MiCo Milano Congressi, Milan, Italy, August 27, 2013., 国外
47. Luche, H., Fehling, H.J., and Mouri, Y. Temporal lineage tracing of Aire-expressing cells reveals a requirement for Aire in their maturation program., 口頭, Matsumoto, M., Nishikawa, Y., Nishijima, H., Matsumoto, M., Hirota, F., Takahashi, S., The 6<sup>th</sup> International Workshop of Kyoto T Cell Conference, Shiran-Kaikan, Kyoto, June 3, 2013., 国内
48. AIRE遺伝子を導入したHeLa細胞における細胞周期依存的なAIREタンパク質のリン酸化、口頭、西嶋 仁、毛利安宏、西川裕美子、松本 満、第54回日本生化学会中国・四国支部例会、徳島大学大塚講堂、2013. 5. 31、国内
49. Temporal fate-mapping study reveals essential roles of Aire in the maturation program of Aire-expressing cell lineage., ポスター, Matsumoto, M., Nishikawa, Y., Mouri, Y., and Nishijima, H., IMMUNOLOGY 2013-AAI Annual Meeting, Hawaii Convention Center, Honolulu, Hawaii, May 3, 2013., 国外
50. Temporal lineage tracing of Aire-expressing cells reveals a requirement of Aire for their full maturation program., 口頭, Nishikawa, Y., Mouri, Y., Nishijima, H., and Matsumoto, M., Controversies in Rheumatology and Autoimmunity, Hotel Novotel Budapest City, Budapest, Hungary, April 4, 2013., 国外
51. Aire-dependent organization of thymic microenvironment for the establishment of self-tolerance., 口頭, Matsumoto, M., 2013 SKKU International Symposium on Molecular Medicine: New Trends in Cancer and Autoimmunity Research. Sungkyunkwan University School of Medicine, Suwon, Republic of Korea, February 28, 2013., 国外
52. 遺伝性自己免疫疾患の原因遺伝子AIREを導入したHeLa細胞における細胞周期依存的AIREタンパク質のリン酸化、ポスター、西嶋 仁、毛利安宏、西川裕美子、松本 満、第35回日本分子生物学会年会、福岡、2012. 12. 12、国内
53. Differential requirement of Aire in two transgenic models for the negative selection of autoreactive thymocytes against self-antigens., 口頭, 毛利安宏、西川裕美子、西嶋 仁、松本 満、第41回日本免疫学会総会、神戸、2012. 12. 6, 国内
54. Timing-controlled fate-mapping study reveals essential roles of Aire in the maturation program of Aire-expressing cell lineage., 口頭, 西川裕美子、毛利安宏、西嶋 仁、松本 満、第41回日本免疫学会総会、神戸、2012. 12. 5, 国内
55. Aire-dependent organization of thymic microenvironment for the establishment of self tolerance., 口頭, Matsumoto, M., Centennial of Hashimoto Disease. ACROS Fukuoka, Fukuoka, Japan, December 1-4, 2012., 国内
56. Temporal fate-mapping reveals essential roles of Aire in the maturation program of mTECs., 口頭, Matsumoto, M., ThymUS 2012, Trump International Beach Resort, Sunny Isles Beach, Florida, November 4-9, 2012., 国外
57. Aire-dependent organization of thymic microenvironment for the establishment of self tolerance., 口頭, Matsumoto, M., IEIIS/HIS 2012. National Center of Sciences Building, Tokyo, Japan, October 23-26, 2012., 国内

58. Functional analysis of Aire, a gene responsible for the hereditary type of autoimmune disease, ポスター, Matsumoto, M., Mouri, Y., Nishikawa, Y., and Nishijima, H., Days of Molecular Medicine 2012, Palais Liechtenstein, Wien, Austria, October 8-10, 2012., 国外
59. Aire controls organization of thymic microenvironment for the establishment of self tolerance., 口頭, Matsumoto, M., European Congress of Immunology 2012, Scottish Exhibition & Conference Center, Glasgow, Scotland, September 5-8, 2012., 国外
60. Roles of Aire in thymic epithelial cells in the medulla for the establishment of self-tolerance., 口頭, Matsumoto, M., FOCiS 2012. Vancouver Convention Centre, Vancouver, Canada, June 20, 2012., 国外
61. AIRE-dependent organization of thymic microenvironment for the establishment of self tolerance., 口頭, Mouri, Y., Nishikawa, Y., Nishijima, H., and Matsumoto, M., 5th Congress of the Federation of Immunological Societies of Asia Oceania, New Delhi, India, March 14-17, 2012., 国外
62. Aire-dependent organization of thymic microenvironment for the establishment of self tolerance., 口頭, Matsumoto, M., The 4th symposium for the next priority research on Immunological Self - Recognition and its Disorders – Shiran-kaikan Kyoto University, Kyoto, January 27-28, 2012., 国内
63. Negative selectionにおけるAire発現細胞由来自己抗原の役割、口頭、毛利安宏、西川裕美子、西嶋仁、松本 満、第40回日本免疫学会総会、千葉、2011. 11. 27.、国内
64. AIRE遺伝子を導入したHeLa細胞における細胞周期依存的なAIREタンパク質のリン酸化、ポスター、西嶋 仁、毛利安宏、西川裕美子、松本 満、第40回日本免疫学会総会、千葉、2011. 11. 27.、国内
65. Aire-dependent organization of thymic microenvironment for the establishment of self tolerance., ポスター, Matsumoto, M., Mouri, Y., Nishikawa, Y., and Nishijima, H., 5th Asian Congress on Autoimmunity, Suntec City, Singapore, November 17-19, 2011., 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 「ネオ・セルフの生成・機能・構造」, 横須賀忠、松本 満, 免疫ふしぎ未来, 2016/8/7, 国内.

(4) 特許出願

該当なし