

ヘルパーT細胞の分化とサイトカイン

Differentiation of Helper T Cells and Cytokines

久保允人, 大久保江美

Masato Kubo, Emi Okubo

胸腺にてT細胞へとプログラムされ、末梢に流れ出たナイーブT細胞は、そのままでは感染などの非常事態に対応する能力を備えていない。ナイーブT細胞が機能を有するサイトカインを産生する能力を獲得するためには、特殊なサイトカイン環境下で外来からの抗原刺激を受けることにより、さらにヘルパーT細胞へと分化する必要がある。ヘルパーT細胞は産生するサイトカインの違いから、現在まで最低Th1, Th2, Th17, FollicularヘルパーT細胞(T_{FH})と呼ばれる4つの異なるサブセットに分類されている。また、最近になってIL-9やIL-22といった特定のサイトカインを産生する新しいサブセットの存在も注目を集めている。本稿ではこれらヘルパーT細胞のサブセットについて解説するとともに、その分化過程についても解説していくこととする。



key words

T細胞, Th1, Th2, Th17, サイトカイン

はじめに

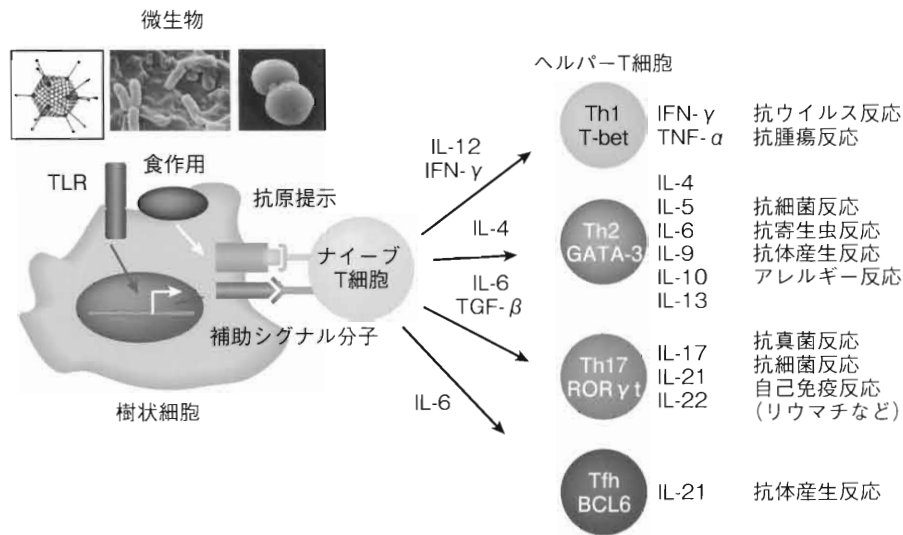
ヘルパーT細胞が異なるサブセットからなるという考えは、マウスよりクローン化されたヘルパーT細胞株が、サイトカイン産生パターンの違いから2つの異なるサブセットに分類された1980年代初頭のころに提唱された。以来研究が進むにつれ、ヘルパーT細胞にはIL-2, IFN- γ , TNF- α を産生するサブセットとIL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13などを産生するサブセットが存在することが明らかにされ、それぞれTh1とTh2と名づけられるようになった^{1), 2)}(図1)。今では、マウス・ヒトを問わず感染症・自己免疫性疾患・アレルギーなどの様々な免疫性疾患の病態の形成において重要な働きを持つことがわかり、T細胞による獲得性免疫反応はこの2つのサブセットによって説明がつくと考えられるようになった。ところが21世紀に入ると、IL-17を主に産生する新たなヘルパーT細胞のサブセット、Th17が寄生虫Borreliaに感染した場合出てくることが報告された³⁾。現在では、腸内細菌に対する防御反応、真菌に対する感染防御など生体防御反応に関わる一方で、自己免疫性反応においても中心的な役割を持つことが明らかにされてきている^{4), 5)}(図1)。また、最近では二次リンパ組織であるリンパ節に存在するT細胞はFollicularヘルパーT細胞(T_{FH})と呼ばれ、B細胞を抗体産生ができるプラズマ細胞へと変化させる際に働く特別なT細胞サブセットと考えられるようになった。このサブセットはTh1, Th2, Th17

とは異なる働きを持つサブセットとして着目されている(図1)。従来からリンパ濾胞に限局するT細胞は普通のヘルパーT細胞とは異なると考えられていたが、どう違うのかについては不明な点として残されていた。その点、 T_{FH} という考え方はこの疑問に答える概念となるであろう。

一方、最近では、さらに新しいサブセットも報告されている。これまでIL-9はTh2細胞より、IL-22はTh17より産生されるサイトカインと考えられてきたが、最近になってIL-9あるいはIL-22それぞれを産生するT細胞サブセットが報告された。抑制性T細胞(Treg)誘導に働くTGF- β は、同時にIL-9⁺IL-10⁺T細胞を誘導し、このサブセットは大腸炎や神経炎の発症に関わっている⁶⁾。これはIL-9がTh17を誘導する働きがあるからと考えられる⁷⁾。これに対して、ヒトの皮膚組織にホーミングするメモリーT細胞は、IL-22を単独で産生して、皮膚炎症の制御に関わっていることが示されるようになった⁸⁾。このように現在では、さらに細分化されることにより、これまで注目を集めなかったT細胞サブセットまでもが、それぞれのサイトカインの産生制御機構も明らかにされないまま、単にサイトカインの産生パターンが異なるだけでいかにも新しいT細胞サブセットかのように報告されているようにも思える。

I ヘルパーT細胞の機能とサイトカイン

Th1細胞はIL-2, IFN- γ , TNF- α を産生する。IL-2,



■図1 4種類のヘルパーT細胞サブセットと免疫疾患との関係

IFN- γ は細胞傷害性T細胞(CTL)の前駆細胞を活性化してCTLへの分化を促し、細胞傷害性活性を誘導する働きを持つ。一方、IFN- γ 、TNF- α はマクロファージを活性化して遅延性過敏症(DTH)反応を制御する。活性化されたCTLやマクロファージは、ウイルス感染などの細胞内感染防御および抗腫瘍免疫反応において機能することから、Th1細胞は主に細胞性免疫を制御するサブセットである(図1)。

Th2細胞はIL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-13などを産生することにより、抗体産生を制御するとともに、原虫・寄生虫・マイコプラズマなど主に細胞外で増殖する微生物に対する感染防御反応を制御する。特にIL-4はT-B相互作用に伴ってB細胞に働いてIgG1とIgE抗体のクラススイッチを引き起こす。一方、IL-5は好酸球の増殖を制御し、また、IL-9とIL-13はこれらの受容体を多く発現する気道上皮に働くことで、ともに喘息病態の炎症反応を制御する機能性サイトカインとして働いている。肥満細胞上には、IgEに特異的な受容体が発現しており、IL-4によりB細胞からの産生が誘導されたIgE抗体は、その受容体に結合する。この肥満細胞上のIgE抗体に特異抗原が結合すると、肥満細胞が活性化され、様々なメディエーターが放出されることにより、アレルギー反応を制御している。このことから、Th2細胞は、アレルギー病態と深い関係があるサブセットと言える(図1)。

Th17細胞はIL-17A、IL-17F、IL-21、IL-22を産生する

サブセットである。このサブセットは、当初ヒト難治性疾患である多発性硬化症のマウスモデル、実験的自己免疫性脳脊髄炎(experimental allergic encephalomyelitis; EAE)を用いた解析から、その存在が明らかにされた。この特徴的病態である脊髄での炎症は、ミエリンタンパク質(myelin-oligodendrocyte glycoprotein; MOG)でマウスを免疫することにより惹起される。IL-23に対する中和抗体での処理や、IL-23欠損マウスでは脊髄炎症によって起こる神経傷害がほぼ完璧に改善されること、炎症部位の近位にはIL-17AとIL-17Fを産生するサブセットが集まってくることから、Th17は当初IL-23によって誘導されるサブセットと考えられていた^{9)~11)}。しかしながら、IL-23欠損マウスでもTh17は存在することから、IL-23の存在とTh17の誘導とは一致しないことが明らかにされた。一方、IL-17AとIL-17Fの存在はEAE反応において必須であることから、Th17は自己免疫性炎症を制御するT細胞サブセットであることが明らかにされた⁴⁾。また、IL-10欠損マウスに見られる炎症性大腸炎に関しても、IL-17がエフェクターサイトカインとして働く。腸管内ではTregとTh17が優位に存在して、そのバランスによって自己免疫性炎症の病態が制御されていることから、自己免疫性炎症におけるTh17の働きがクローズアップされることになった。Th17は自己免疫疾患である乾癬に見られる皮膚性の炎症にも重要な働きを持つ。しかしながら、この場合エフェクターとして働いているサイトカインは、IL-17ではなく、IL-10ファミリーに属するサイトカイン

IL-22が炎症病態を構築している¹²⁾。このIL-22は炎症性大腸炎や急性肝炎での組織炎症にも寄与している^{13), 14)}(図1)。

T_{FH} はリンパ濾胞に分布してB細胞におけるクラススイッチを制御し、胚中心(germinal center; GC)において記憶B細胞におけるaffinity maturation(親和性成熟)の構築を制御するT細胞サブセットで、主にIL-21を産生することがその特徴と考えられている。機能解析と表面マーカーの解析から $CD62L^{low}$, $CD44^{high}$, $PD-1^+$, $ICOS^+$, $CXCR5^+$ が T_{FH} の特徴的な細胞表面マーカーと同定されたが¹⁵⁾, Th1, Th2, Th17のように培養系で誘導することができていないため、これらマーカーすべてを持った単一な細胞が、同時にIL-21も発現するのかは、今のところ明らかではない。また、IL-21はIgG1のクラススイッチを正に制御するが、IgEに対しては抑制的に働き、IgG2a, IgG2b, IgG2cに対してはクラススイッチに影響を与えないことから¹⁶⁾, IL-21はどちらかというGC内でのB細胞, T細胞の増殖を制御するサイトカインとも考えられる。最近の知見から、 $CXCR5$ を発現する一部のIL-4産生T細胞が T_{FH} として働く可能性があることが、GFPをレポーターとしてIL-4遺伝子座にノックインしたIL-4レポーターマウスの解析から示された¹⁷⁾。また、T細胞にBCL6を強制発現させると $CXCR5$ の発現が誘導され、GCに集積するようになり、 T_{FH} として働くことが報告されている¹⁸⁾。このことから、Th1, Th2, Th17などのヘルパーサブセットでも、BCL6を発現して、 $CXCR5$ を発現するようになると T_{FH} として働ける可能性が想定されるようになった。

II ヘルパーT細胞の分化とサイトカイン

これらヘルパーT細胞はいずれも、胸腺にて成熟し、末梢リンパ系器官へと分布するナイーブT細胞より機能分化する。ナイーブT細胞はヘルパーT細胞の先駆細胞であり、抗原提示細胞上の抗原を認識すると高濃度のIL-2を産生できるが、他の機能を反映するサイトカインを産生できない。ナイーブT細胞が機能を有するサイトカインを産生するためには、特定のサイトカイン環境下で外来からの抗原刺激を受ける必要がある。したがって、同一の抗原特異性を持ったT細胞でも、異なるサイトカイン環境下で抗原刺激を受けることにより、異なった機能を持ったヘルパーT細胞サブセットに分化することができる。

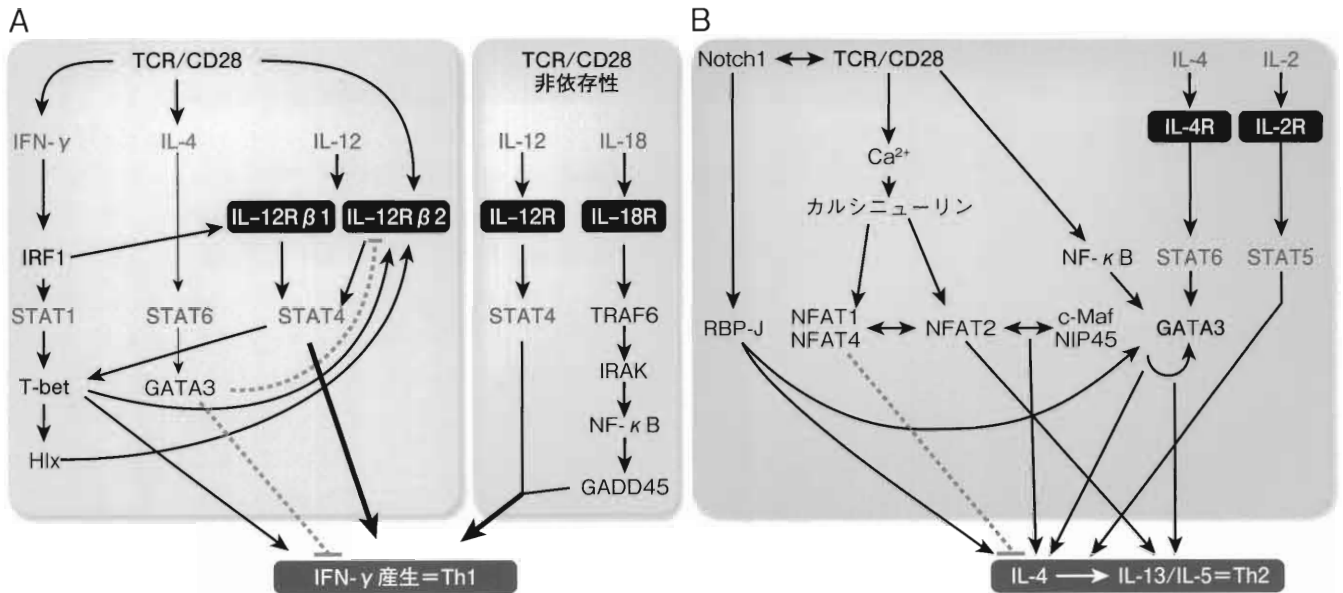
1. Th1分化を制御するサイトカインとシグナル伝達

T-betはTh1分化のマスターレギュレーターとして知られる。当初、IL-2プロモーター内に存在するT-boxと呼ばれるDNAモチーフに対して結合してプロモーターを活性化するT-box遺伝子ファミリー分子として同定された。このT-box認識配列は、IFN- γ のプロモーター領域にも複数存在しており、その発現がTh1特異的であることからIFN- γ の産生を制御するマスターレギュレーターと考えられるようになった¹⁹⁾。T-betは、直接IFN- γ 遺伝子座にクロマチンの構造変化を引き起こすことによりIFN- γ 産生を制御している²⁰⁾。このT-betは、Th1細胞だけではなく $CD8^+$ T細胞やナチュラルキラー(NK)細胞においても発現が認められ、Eomesodermin(以下、Eomesとする)と協調的に働くことによりIFN- γ の産生を規定する²¹⁾。また、T-betがより効率良くTh1分化を起こすためにはH2.0-like homeobox 1(以下、Hlxとする)との協調が必要である²²⁾。このTh1分化過程におけるT-betの発現は、T細胞自身から産生されるIFN- γ によって規定される(図2A)。

T細胞における初期IFN- γ の産生は、IL-12によって規定される。IL-12の受容体(R)は、 $\beta 1$ 鎖と $\beta 2$ 鎖から構成され、ナイーブT細胞は $\beta 1$ 鎖を発現しており、 $\beta 2$ 鎖の発現は抗原刺激によって誘導される。 $\beta 2$ 鎖の発現はTh1においてのみ認められ、ナイーブT細胞やTh2細胞上では発現していない。これは、IL-12Rの発現がTh2サイトカインIL-4によって抑制的に制御されるためである²³⁾。IL-12はIL-18と相乗的に働くことにより、さらに強力にIFN- γ 産生を誘導する²⁴⁾。IL-18は、TRAF6-IRAKを介してNF- κ Bを活性化し、IL-12Rシグナル伝達系と協調することによりGADD45 β とGADD45 γ を誘導し、IFN- γ 産生を増強する²⁵⁾(図2A)。

このようにIL-12によって誘導されたIFN- γ は、STAT1の活性化を介してT-betの発現を強く誘導する。そして、誘導されたT-betはHlxと協調してIL-12受容体の発現を誘導することにより、IL-12-STAT4経路を介してIFN- γ の産生を増強しTh1分化を促進する。したがって、T細胞が最初に抗原認識をする際に出会った樹状細胞より産生されるIL-12が、T細胞に微量のIFN- γ の産生を誘導し、これがIFN- γ -STAT1-T-bet-Hlx-IL-12R-IFN- γ のポジティブフィードバックループを起動することにより、Th1分化を効率的に制御するのである(図2A)。

IRF(interferon regulatory factor)ファミリー分子はIFN- γ によって誘導される転写制御を調節する因子である。



■図2 Th1分化を制御する分子機構

A: Th1分化とサイトカインシグナル.

B: Th2分化とサイトカインシグナル.

IRFファミリー分子IRF1の欠損マウスのマクロファージでは、LPS刺激によって誘導されるIL-12の発現が著しく低下していることから、IRF1はマクロファージにおけるIL-12産生を制御していた²⁶⁾。一方、IRF1はT細胞においてIL-12Rβ1鎖の発現を制御している。IL-12Rβ1鎖はIL-23でも受容体複合体の1つとして使われているが、IRF1欠損の影響はIL-12に局限されていた。このことから、IRF1はTh1分化を特異的に制御する転写因子であることが示された²⁷⁾。

2. Th2分化を制御するサイトカインとシグナル伝達

GATA3は初期T細胞分化過程に必須の転写因子であるが、後期T細胞分化ではTh2分化のマスターレギュレーターとして働くことが知られている。ナイーブT細胞がTh2細胞へと分化するためには、T細胞受容体(TCR)刺激に加えIL-4の存在が必要とされるが、このときGATA3はIL-4-STAT6を介して誘導される。また、このTh2への運命決定は、TCRシグナル導入後48時間の間に規定されている²⁸⁾。IL-4シグナル活性化によって核に移行したリン酸化STAT6は、GATA3の遠位プロモーターに存在するSTAT6の認識配列に結合して、GATA3の発現を誘導する。さらにGATA3遺伝子座の近位プロモーター領域に存在する

GATA3の認識配列に、GATA3が結合することによりその発現は増強され、分化が誘導される²⁹⁾。このように誘導されたGATA3は、IL-4遺伝子座に結合することにより、そのクロマチン構造を変化させTh2分化を誘導するのである^{30), 31)}。IL-4シグナルが機能しないSTAT6欠損マウスのT細胞にGATA3を高発現させた場合でも、IL-4遺伝子座のクロマチン構造の変化に伴いTh2分化が誘導されることから、この一連のIL-4-STAT6-GATA3のシグナル経路が証明されている^{31)~33)}(図2B)。またGATA3の重要性は、GATA3欠失T細胞において証明された。GATA3が存在しない条件では、ナイーブT細胞からのTh2分化だけに傷害が見られ、分化が決定した細胞ではIL-4産生が正常であった³⁴⁾。このことから、GATA3はIL-4の転写には寄与せずに分化決定を規定する転写因子であることが証明された。

Th2分化過程でGATA3が発現するにはIL-4-STAT6経路だけではなく、NF-κBの存在が必須である³⁵⁾(図2B)。T細胞におけるNF-κBの活性化は、補助シグナル分子CD28からのPI3キナーゼの活性化で誘導され、これがIL-4シグナルと協調してGATA3の発現は誘導される³⁶⁾。また、GATA3遺伝子の遠位プロモーターには、Notchシグナルの下流分子RBP-Jに対する認識配列が存在している。Notch1-Jagged1を介して起動されたシグナルによりRBP-Jが遠位

プロモーターに結合することでも、GATA3の発現が制御されている^{37), 38)} (図2B)。また、GATA3の発現を抑制的に制御している経路の存在も明らかにされている。ROG (repressor of GATA)はGATA3に会合する分子として同定され、GATA3の働きを抑制する分子である³⁹⁾。また、転写因子Runxは、GATA3遺伝子のリプレッサーとして働く。Runx1はナイーブT細胞において恒常的に発現している転写因子であり、その発現は抗原認識に伴うTCR刺激により減弱する。これによりTCRからのシグナルは、Runx1の発現を抑えることにより、GATA3の発現抑制を解除している⁴⁰⁾。

一方、Th2分化にはIL-2を介したSTAT5の活性化が必要とされることが示されている (図2B)。T細胞特異的なSTAT5欠損は、生体レベルで起こるTh2反応性を減弱させるためである。これは、IL-4受容体の発現誘導にIL-2-STAT5経路が必要とされるからと考えられる⁴¹⁾。

3. Th17分化を制御するサイトカインとシグナル伝達

Th17細胞の分化過程はTregと同様IL-4とIFN- γ で抑制的に制御されており、分化誘導にはTGF- β の存在を必要とすることから、これら2つのサブセットは前述してきたTh1あるいはTh2細胞とはまったく異なる環境下で分化が制御されている。この抑制はIL-4の場合STAT6を介しており、IFN- γ の場合はSTAT1-T-betを介して制御されている。また、ナイーブT細胞から産生されるIL-2の存在も、Th17分化には抑制的に働くことから、STAT5を介した経路も抑制的な制御に働くことが示されている。しかしながら、IL-2-STAT5経路はTGF- β で誘導されるTreg (iTreg)には活性化に働くので、この経路はTh17とiTregで異なる制御を行っている。これら、抑制的に働くサイトカインに対し、Th17の分化を制御するサイトカインとしてはTGF- β に加えてIL-6、IL-21の存在が必要とされる。

このように、Th17とiTregの分化はTGF- β など共通のサイトカインによって制御されている。このサイトカインはTCR刺激と協調的に作用することにより、ナイーブT細胞がTregとして機能するために必要とされる転写因子Foxp3を誘導する。また、同時に低レベルながらTh17分化のマスターレギュレーターと考えられているROR α やROR γ の発現も誘導する。そこにIL-6が存在するとFoxp3の発現は強力に抑制され⁴²⁾、それに代わってROR α やROR γ の発現が増強される⁴³⁾。T細胞にROR γ を強制発現させるとT

細胞はIL-17AとIL-17Fを産生する⁴⁴⁾。ROR α の強制発現でも同様のIL-17の産生が見られることから、ROR α もROR γ と同様Th17分化のマスターレギュレーターとして働く。このとき、ROR α やROR γ の発現は同時にIL-23に対する受容体やケモカイン受容体CCR6の発現も誘導する⁴³⁾。そのため、IL-23の作用点は分化が決定した後であり、Th17細胞の増殖を制御していると考えられるようになった。また、IL-23はTh17細胞をより機能型へと変化させるサイトカインとして必要とされるという考え方も提案されている⁴⁵⁾。IL-21はTh17から産生されるサイトカインでもあるが、当初は分化誘導に働いている可能性が示唆されていた。しかしながら、現在ではIL-23同様、Th17細胞の増殖を制御すると考えられている。

また、Th17分化に深く関わるサイトカインTGF- β とIL-6は、AhR (aryl hydrocarbon receptor)の発現を誘導する⁴⁶⁾。AhRはダイオキシンのような芳香族性炭化水素によって起こる転写を制御する転写因子である。AhRの活性化により誘導されるCYP1A1などのP450酵素は、ダイオキシンなどのリガンドと再度反応し、中間生成物が生成されることで転写を制御する。生体内リガンドの存在は不明であるが、AhR欠損マウスやAhRのアンタゴニストを使った実験では、Th17が特異的に抑制されることが示されている⁴⁷⁾。このことから、AhRの存在がTh17分化に必須であると考えられるようになった。

その他、ビタミンAの代謝産物であるレチノイン酸は、TregとTh17のバランスを制御する因子として注目されている。ナイーブT細胞はレチノイン酸の存在下、TGF- β で誘導されたFoxp3の発現を維持することができる⁴⁸⁾。一方、レチノイン酸はT細胞の増殖を強く抑制することから、Th17の増殖は抑制される。その結果としてレチノイン酸が多く存在する消化管などでは、Th17よりTregがより多く存在することとなり、食物抗原や腸内常在菌が寛容状態で保たれているとも考えられる。

おわりに

サイトカインパターンを指標としたT細胞サブセットの研究は、細分化され複雑になるきらいがある。筆者らは20年以上の月日をTh1・Th2分化制御のメカニズム解明に費やし、それなりの成果を上げることとなった。これらの成果が、Th17やTregの研究に対しても大きく貢献している。T_{REG}に

関しては、Th1やTh2のように*in vitro*の誘導系が存在しないため、いまだにその定義づけすらはっきりしない状態であるが、BCL6の関与などその分化メカニズムの研究に貢献する知見も得られつつある。T_{FH}の問題は、感染症やアレルギー、自己免疫疾患を考えるうえで非常に重要な課題であり、獲得性免疫における免疫監視機構を総合的に理解していく欠くべからざる研究と言える。さらには、最近の動向としては、新しいT細胞サブセットの存在が次々とクローズアップされてきている。おそらく、サブセットはサイトカインの数だけ出てきそうな勢いで、なぜそんなに多くのサブセットが必要なのか、そこにどんな意味があるのか興味深い反面、懐疑的にもさせられる。今一度サイトカインの発現制御の観点に立ち返った方向性の研究の積み重ねが必要なのではないだろうか。それぞれのサイトカインはおそらく異なる転写制御によってコントロールされているのではないだろうか。その意味では、今マスターレギュレーターと言われているT-bet, GATA3, RORcの機能も完全にわかったわけではなく、本当に分化を制御しているのかも不明瞭のまま取り残さ

れている課題とも言える。これからのさらなる研究が待たれるしだいである。

PROFILE 久保允人

■ 東京理科大学生命科学研究科 生命工学技術部門
理化学研究所横浜研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター
シグナル・ネットワーク研究チーム

■ E-mail : raysolfc@rcai.riken.jp

1991年東京大学大学院医学系研究科にて医学博士を取得後、トロント大学に続きSyntex Research研究所に留学。日本シンテックス新治リサーチセンター免疫研究所にて研究員を経て、1995年より東京理科大学生命科学研究科、2000年より同助教授。2003年より理化学研究所横浜研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターチームリーダー、2009年より東京理科大学生命科学研究科教授を兼任。プロ野球選手になりたかった免疫学者(日本ハム・西武のプロテストを受けるが落選)、阪神タイガース/柏レイソルファン。2007年より恩師多田富雄先生とともに“自然科学”と“リベラル・アーツ”(http://www.insla.jp/)を統合する会を運営している。

PROFILE 大久保江美

■ 東京理科大学基礎工学研究科 生物工学専攻 千葉研究室 修士2年
理化学研究所横浜研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター
シグナル・ネットワーク研究チーム

文献

- 1) Cher DJ, et al: J Immunol (1987) 138: 3688-3694
- 2) Cherwinski HM, et al: J Exp Med (1987) 166: 1229-1244
- 3) Infante-Duarte C, et al: J Immunol (2000) 165: 6107-6115
- 4) Bettelli E, et al: Curr Opin Immunol (2007) 19: 652-657
- 5) Diveu C, et al: Curr Opin Immunol (2008) 20: 663-668
- 6) Dardalhon V, et al: Nat Immunol (2008) 9: 1347-1355
- 7) Ilyaman W, et al: Proc Natl Acad Sci USA (2009) 106: 12885-12890
- 8) Duhon T, et al: Nat Immunol (2009) 10: 857-863
- 9) Yen D, et al: J Clin Invest (2006) 116: 1310-1316
- 10) Bowman EP, et al: Curr Opin Infect Dis (2006) 19: 245-252
- 11) McKenzie BS, et al: Trends Immunol (2006) 27: 17-23
- 12) Zheng Y, et al: Nature (2007) 445: 648-651
- 13) Zenewicz LA, et al: Immunity (2007) 27: 647-659
- 14) Zenewicz LA, et al: Immunity (2008) 29: 947-957
- 15) Fazilleau N, et al: Immunity (2009) 30: 324-335
- 16) Ozaki K, et al: Science (2002) 298: 1630-1634
- 17) Reinhardt RL, et al: Nat Immunol (2009) 10: 385-393
- 18) Nurieva RI, et al: Science (2009) 325: 1001-1005
- 19) Szabo SJ, et al: Cell (2000) 100: 655-669
- 20) Afkarian M, et al: Nat Immunol (2002) 3: 549-557
- 21) Szabo SJ, et al: Science (2002) 295: 338-342
- 22) Mullen AC, et al: Nat Immunol (2002) 3: 652-658
- 23) Szabo SJ, et al: J Exp Med (1997) 185: 817-824
- 24) Okamura H, et al: Curr Opin Immunol (1998) 10: 259-264
- 25) Yang J, et al: Nat Immunol (2001) 2: 157-164
- 26) Taki S, et al: Immunity (1997) 6: 673-679
- 27) Kano S, et al: Nat Immunol (2008) 9: 34-41
- 28) Seki N, et al: J Immunol (2004) 172: 6158-6166
- 29) Ranganath S, et al: Mol Cell Biol (2001) 21: 2716-2725
- 30) Zheng W, et al: Cell (1997) 89: 587-596
- 31) Kurata H, et al: Immunity (1999) 11: 677-688
- 32) Ouyang W, et al: Immunity (2000) 12: 27-37
- 33) Lee HJ, et al: J Exp Med (2000) 192: 105-115
- 34) Zhu J, et al: Nat Immunol (2004) 5: 1157-1165
- 35) Das J, et al: Nat Immunol (2001) 2: 45-50
- 36) Rodriguez-Palmero M, et al: Eur J Immunol (1999) 29: 3914-3924
- 37) Amsen D, et al: Immunity (2007) 27: 89-99
- 38) Fang TC, et al: Immunity (2007) 27: 100-110
- 39) Miaw SC, et al: Immunity (2000) 12: 323-333
- 40) Komine O, et al: J Exp Med (2003) 198: 51-61
- 41) Liao W, et al: Nat Immunol (2008) 9: 1288-1296
- 42) Bettelli E, et al: Nature (2006) 441: 235-238
- 43) Yang XO, et al: Immunity (2008) 28: 29-39
- 44) Ivanov II, et al: Cell (2006) 126:1121-1133
- 45) McGeachy MJ, et al: Immunity (2008) 28: 445-453
- 46) Veldhoen M, et al: Nature (2008) 453: 106-109
- 47) Veldhoen M, et al: J Exp Med (2009) 206: 43-49
- 48) Xiao S, et al: J Immunol (2008) 181: 2277-2284