

胸腺微小環境における T リンパ球の分化と選択

高 浜 洋 介

T リンパ球の分化と選択は、自己に寛容で非自己に応答しうる獲得免疫システムの形成に不可欠である。T リンパ球の分化と選択を担う胸腺微小環境は主に皮質と髄質から構成され、それぞれ皮質上皮細胞と髄質上皮細胞が各微小環境の構造と機能の特徴づけている。このうち皮質上皮細胞は、固有のプロテアソーム構成鎖 $\beta 5t$ の発現を介した正の選択などにより、非自己への応答性を有する T リンパ球を産生する。一方、髄質上皮細胞は核内因子 Aire の発現を介した負の選択などにより、T リンパ球の自己寛容性を確立する。すなわち、胸腺上皮細胞亜集団は固有の分子機能を備えることで獲得免疫システムの形成を担う。それゆえ、免疫システムの解明には、T リンパ球など血液系細胞を対象とする従来の免疫学研究に加えて、胸腺微小環境をはじめとする「免疫の場」に視点を移した新たな研究の枠組みが必要である。

1. はじめに

免疫応答の司令塔として自己と非自己の識別を担う T リンパ球は、造血幹細胞に由来する血液系細胞であり、胸腺にて分化する。胸腺内へと移入した T リンパ球前駆細胞は、ひとつひとつ異なる抗原認識特異性を有する抗原受容体を発現する T リンパ球へと分化する。産生された T リンパ球はまず、胸腺内に提示される自己抗原分子群への反応親和性によって細胞生死と分化系譜の選択をうけ、自己成分に寛容で非自己分子に応答しうる抗原認識特異性レパトア（レパートリー）を確立する。胸腺で T リンパ球がどのように分化しどのように選択されるかについては、これまで主に T リンパ球を中心に解明が進められてきた。一方、T リンパ球の分化を誘導しレパトアを選択する胸腺の器官機能を担う分子群については、皮質と髄質を主とする胸腺微小環境を構築する細胞の性状解析を含め、最近よ

うやく解析が始まったところである。得られつつある知見によると、皮質と髄質を構築する胸腺上皮細胞にはそれぞれユニークな自己抗原提示機構が含有され、それらは T リンパ球のレパトア形成に不可欠であることがわかってきた。ここでは、近年解析が進みつつある胸腺微小環境の分子理解、とりわけ胸腺上皮細胞の分子機能に視点を定め、T リンパ球の分化と選択の分子機構について解説する。

2. 免疫システム形成における胸腺の役割

獲得免疫システムの形成に胸腺が必須の役割を果たすことは、50 年前の 1961 年に初めて報告された¹⁻³⁾。実際、T リンパ球（T 細胞）は、胸腺に由来する（Thymus-derived）リンパ球との意味で命名されている。それまで胸腺は、鳥類での卵殻形成に関わる器官ではないかとか、何らかのホルモンを産生する分泌組織ではないかなどと推察されつつ、胸腺とは痕跡器官であり胸腺内の小リンパ球は何の役にも立たないといった理解が幅をきかせていた⁴⁾。加えて、成人の重症筋無力症患者で、胸腺摘出がしばしば治療効果をもたらすことは当時から知られており⁵⁾、胸腺とは、疾患時に有害になる器官ではあっても、健康な人体の形成と機能には不要な器官であるとの考えが主流であった。

しかし、1961 年、ほぼ同時に三つのグループによって、誕生直後に胸腺を摘出された動物（ウサギ・マウス・ラッ

徳島大学疾患ゲノム研究センター（〒770-8503 徳島市蔵本町 3-18-15）

T lymphocyte development and selection in the thymic microenvironments

Yousuke Takahama (Institute for Genome Research, University of Tokushima, 3-18-15 Kuramoto, Tokushima 770-8503, Japan)

ト)では、成獣に成長した後の様々な獲得免疫応答と生体防御が著しく低下することが報告された¹⁻³⁾。成獣での胸腺摘出によっては免疫応答の低下がみられないことから、胸腺は新生仔期の発達過程でおこる免疫システムの形成に重大な役割を果たすと考えられた。その後1971年、胸腺の形成を先天的に欠損するヌードマウスでは著明な免疫応答低下がみられることが報告され^{6,7)}、胎仔期または新生仔期の免疫システム形成に胸腺が不可欠の器官であることが確信されるようになった。さらに、転写因子Tbx1の欠損など22番染色体の異常によって胸腺の先天的形成不全を呈する完全DiGeorge症候群の患者や、ヌードマウスの変異責任遺伝子である転写因子Foxn1の欠損によって胸腺を先天的に欠損する患者において、著しいTリンパ球の減少と免疫不全がみられることから、獲得免疫システム形成に胸腺が必須であることはヒトでも確認された^{8,9)}。

胸腺は、軟骨魚類を含むすべての脊椎動物に存在し、脊椎動物の免疫システム形成に不可欠である。ヤツメウナギやスタウナギといった円口類およびそれらより下等とされる動物には胸腺はみられず、それゆえTリンパ球は生成されない¹⁰⁾。Tリンパ球を含む獲得免疫システムを必要とする脊椎動物とは異なり、無脊椎動物では自然免疫システムが生体防御の主体といわれている。

3. 胸腺微小環境を構成する胸腺上皮細胞

胸腺は、副甲状腺とともに、第三咽頭嚢に由来する器官であり、内胚葉性の咽頭嚢上皮細胞と神経冠由来の間葉系細胞の連携によって原基が形成される¹¹⁾。原基形成の後、造血幹細胞由来のTリンパ球前駆細胞が移入し、胸腺内の微小環境にて分化誘導され選択される。

胸腺の実質は主に、被膜に近く小リンパ球が高密度に存在する皮質(cortex)と、器官中央部に位置し皮質に比較してリンパ球密度の低い髄質(medulla)という異なる二つの微小環境によって構成される。皮質と髄質はそれぞれ皮質上皮細胞(cortical thymic epithelial cell, cTEC)と髄質上皮細胞(medullary thymic epithelial cell, mTEC)が各微小環境の構造と機能特徴づける。

cTECとmTECは、いずれも咽頭嚢内胚葉上皮由来の胸腺上皮共通前駆細胞から分化する¹²⁾。胸腺上皮共通前駆細胞からcTECとmTECへの分化にはFoxn1が必要であるが、2系列への分岐機構は知られていない。共通前駆細胞からcTECとmTECへの分化は胎生期ばかりでなく生後にも観察されており、継続的な胸腺上皮細胞分化は器官維持に寄与すると考えられている¹³⁾。

cTECとmTECは、細胞内のケラチン分子種の発現プロフィールなどで識別されるが、今世紀になって、細胞表面分子を含む様々なマーカー分子が同定され、単一細胞レベルで分取することができるようになってきた。具体的には、

コラゲナーゼやトリプシンなどで胸腺を処理して懸濁させた細胞(ほとんどが分化途上のTリンパ球系列の血液系細胞で胸腺上皮細胞など微小環境を構築する細胞は0.01~0.1%オーダーまたはそれ未満と稀少である)を種々のモノクローナル抗体で多重染色し、セルソーターなどを用いて稀少な胸腺上皮細胞を同定・精製することができる。この目的でしばしば用いられるマーカー分子には、血液系細胞に発現され胸腺上皮細胞に発現されないCD45、胸腺の非血液系細胞のうち胸腺上皮細胞に発現されるクラス2MHCやEpCAM、cTECに発現されmTECに発現されないLy51やCD205、mTECに発現されcTECに発現されないUEA1やCD80などがある。例えば、cTECとmTECの同定と精製には、それぞれCD45⁺EpCAM⁺Ly51⁺UEA1⁻とCD45⁻EpCAM⁺Ly51⁻UEA1⁺といった4色蛍光染色が用いられる。これらの分子マーカーを用いることによってcTECとmTECを高純度で精製し、各細胞集団の遺伝子やタンパク質の発現を直接解析することが可能になっている^{14,15)}。

4. 胸腺微小環境へのTリンパ球前駆細胞の移入

胎生期の肝臓や生後の骨髄などの一次造血器官で産生され血流に放出されたTリンパ球前駆細胞は、胸腺へと移入することでTリンパ球への分化をはじめ(図1①)。Tリンパ球前駆細胞の胸腺への移入には、接着因子と遊走因子の関与が知られている。

器官内に血管が形成される前の胎生期の胸腺への移入には、Tリンパ球前駆細胞に発現されるケモカイン受容体CCR7、CCR9、CXCR4が協調的に関与する^{16,17)}。CCR9とCXCR4のリガンドCCL25とCXCL12は胸腺原基上皮細胞に発現される一方、CCR7のリガンドCCL21は胸腺原基に近接した副甲状腺原基上皮細胞に発現される。Tリンパ球前駆細胞の胎生期胸腺への移入にはCCL21を産生する副甲状腺原基が関与する¹⁷⁾。

一方、生後の胸腺では器官内に血管が形成されており、Tリンパ球前駆細胞は血流から血管内皮への接着を経て移入する。この接着には、Tリンパ球前駆細胞に発現されるPSGL1と胸腺血管内皮細胞に発現されるP-selectinとの結合が関与する¹⁸⁾。また、生後の胸腺への移入にもケモカイン受容体のCCR7とCCR9が関与する^{19,20)}。

5. 胸腺皮質におけるTリンパ球の生成

生後胸腺内の血管は皮質髄質境界領域や髄質に豊富であるため、生後の胸腺に移入したばかりのTリンパ球前駆細胞は器官の深部に多い。Tリンパ球前駆細胞は胸腺微小環境から供給されるIL-7とDelta-like 4(DL4)に応答して増殖するとともにTリンパ球系列への分化を開始する^{21,22)}。IL7とDL4は皮質上皮細胞に高発現され、Tリン

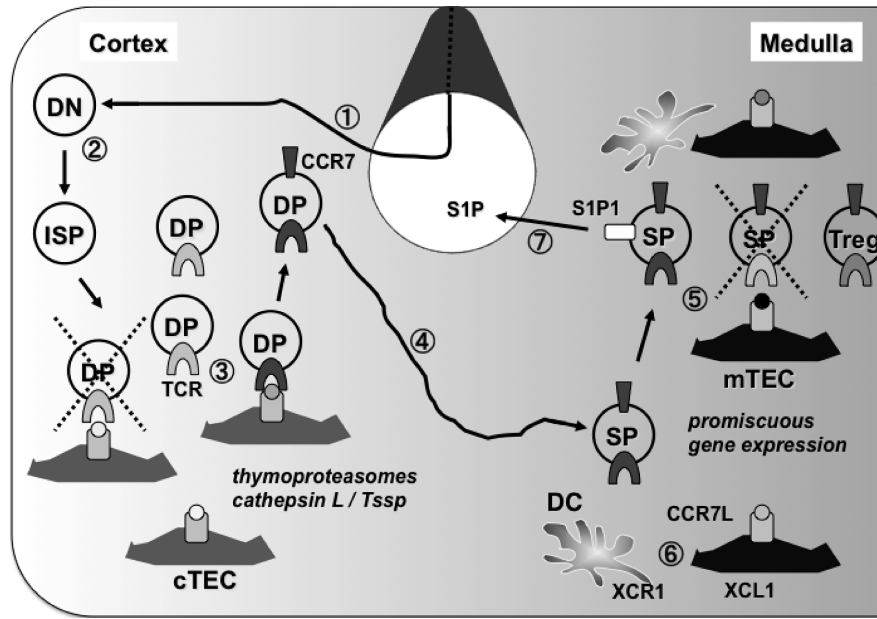


図1 胸腺微小環境におけるTリンパ球の分化と選択

①胸腺微小環境へのTリンパ球前駆細胞の移入, ②胸腺皮質におけるTリンパ球の生成, ③胸腺皮質における新生Tリンパ球の選択, ④正の選択による髄質への移入と髄質の形成, ⑤胸腺髄質における負の選択と制御性T細胞の産生, ⑥髄質上皮細胞と樹状細胞の協調による自己寛容の確立, ⑦胸腺微小環境からの成熟Tリンパ球の移出。DN, double negative; ISP, intermediate single positive; DP, double positive; SP, single positive; cTEC, cortical thymic epithelial cell; mTEC, medullary thymic epithelial cell; S1P, sphingosine-1-phosphate; S1P1, S1P receptor 1.

パ球系列への初期分化を開始した細胞は皮質に多く見られる^{23, 24)}(図1②)。

Tリンパ球への分化において決定的なイベントは、抗原認識を担う抗原受容体(T cell antigen receptor, TCR)の発現である。IL7とDL4による分化誘導シグナルをうけたTリンパ球前駆細胞内ではTCRβ遺伝子座のVDJ領域の不可逆的ゲノム構造変化(酵素反応による遺伝子再構成)がおこる。片側アレルの遺伝子再構成にてVDJのコドンフレームが適合しTCRβ鎖全長が翻訳される細胞では、TCRβ鎖がpTα鎖と会合したプレTCR複合体が膜表面に発現される。プレTCR複合体はリガンド非依存性に細胞質にシグナルを伝達し、もう片方のTCRβV(D)J領域の遺伝子再構成を停止させることで一つのTリンパ球に発現されるTCRβ鎖を一種類に限定させる²⁵⁾。プレTCRシグナルはまた、さらなるTリンパ球分化を促し、CD4とCD8の発現およびTCRα遺伝子座VJ領域の遺伝子再構成を誘導する。VJ再構成の結果コドンフレーム適合TCRα鎖の発現に成功した細胞はTCRαβ複合体すなわち抗原受容体を発現するようになる。このようにして、一つ一つの細胞で異なる抗原認識特異性を有し、集団全体として多様な特異性を有するCD4⁺CD8⁺TCRαβ⁺新生Tリンパ球が胸腺皮質にて産生される。

6. 胸腺皮質における新生Tリンパ球の選択

TCRの抗原認識特異性は、前項で述べたとおり、核内ゲノム構造の不可逆的変更によって決定される。このV(D)J遺伝子再構成が作動するからこそ、Tリンパ球は集団として抗原認識の多様性を獲得する。一方で、新生されたCD4⁺CD8⁺TCRαβ⁺Tリンパ球に発現されるTCRの認識特異性は、膜表面で認識する抗原リガンドと何の関わりもなく核内で生成されるため、新生CD4⁺CD8⁺TCRαβ⁺Tリンパ球のTCR初期レパトアは、生体の自己分子群に強い反応性を示す細胞や、生体にとって無用な認識特異性を示す細胞を含む。すなわち、V(D)J遺伝子再構成による抗原認識の多様性を確保するため、自己に対して有害または無用な細胞を排除しなければならないという点に、胸腺におけるTリンパ球選択の必然性がある(図1③)。

胸腺皮質で新生されたCD4⁺CD8⁺TCRαβ⁺Tリンパ球は、まずcTECに発現されるペプチドMHC複合体(peptide major histocompatibility complex; pMHC)とTCRとの相互作用によって選択される^{26, 27)}。このとき、pMHCとTCRとの親和性によってTリンパ球の生死が規定され、低親和性の相互作用があるときのみ細胞の生存とさらなる分化が誘導される²⁸⁾。このプロセスを正の選択(positive se-

lection) という。正常マウス個体では、低親和性の相互作用によって正の選択が誘導される細胞は新生 CD4+CD8+TCR $\alpha\beta$ +細胞の1~5%といわれる。一方、相互作用がない（親和性が低すぎる）ときや高親和性の相互作用があるときは、細胞生存が保証されず新生 T リンパ球は胸腺皮質にて排除される。自己 pMHC に対して低親和性を示す T リンパ球のみが正の選択を誘導されることによって、自己に有害性を示さず非自己に应答しうる T リンパ球が選抜される。

cTEC に提示され正の選択を誘導する pMHC のペプチドは cTEC に固有であり、その他の体細胞に提示される pMHC のペプチドとは異なる。cTEC には、cTEC に特異的に発現される構成鎖 $\beta 5t$ (Psm11) を含むプロテアソーム「胸腺プロテアソーム (thymoproteasome)」が発現され、そのため、cTEC に固有のクラス 1 MHC 会合ペプチドが産生される。cTEC 特異的な $\beta 5t$ 依存性の細胞質内ペプチド産生は、アロ抗原やウイルス抗原への応答性を備え正常な数を有する CD8 T リンパ球のレパトア確立に必要である²⁹⁻³¹。また、cTEC にはリソソームプロテアーゼのうち cathepsin L や thymus-specific serine protease (Tssp, Prss16) が高発現され、他の体細胞とは異なったクラス 2 MHC 会合ペプチドが提示されることで CD4 T リンパ球の正の選択を誘導する³²⁻³⁵。すなわち、cTEC には固有のタンパク質分解機構が内在し、cTEC 固有の自己抗原ペプチド産生提示機構は非自己分子群への応答性を有し生体を防御する T リンパ球の産生に必要である。

7. 正の選択による髄質への移入と髄質の形成

胸腺皮質での新生 T リンパ球における TCR シグナルは、新生 T リンパ球の細胞生死と分化能を決定するばかりでなく、ケモカイン受容体 CCR7 の発現を誘導する。胸腺内での CCR7 リガンド (CCL21 と CCL19) は主に mTEC に発現されるため、正の選択によって細胞生存を保証された T リンパ球は、mTEC に誘引されて髄質へと移動する³⁶⁻³⁸ (図 1④)。

新生 T リンパ球における TCR シグナルはまた、RANKL をはじめとする TNF スーパーファミリーサイトカインの産生を促す。RANKL の受容体である RANK は mTEC に高発現され、RANKL 刺激は mTEC の増殖を促進するため、皮質での正の選択は髄質の形成に大きく寄与する¹⁵。皮質の新生 T リンパ球は TCR シグナルを受けて CD40L や lymphotoxin をも産生し、これらの受容体 CD40 や LTBR を介して mTEC の更なる増殖と髄質形成を制御する³⁹⁻⁴²。このように、皮質における正の選択は、髄質への T リンパ球の移動に加えて、髄質の形成を促進する。

8. 髄質上皮細胞と樹状細胞による自己寛容の確立

皮質で正の選択をうけた T リンパ球は髄質へと移動し、髄質に局在する mTEC や樹状細胞と出会う。mTEC はゲノムにコードされたすべての遺伝子を低いレベルで発現する特殊な遺伝子発現様式を示す⁴³。無差別遺伝子発現 (promiscuous gene expression) とよばれるこの性質は、胸腺外の各臓器に特異的に発現される自己抗原を含めて自己生体に発現される分子群を髄質微小環境内に発現させる。正の選択を受けたばかりでいまだ幼若な T リンパ球は、髄質上皮細胞に提示される身体中の自己分子群に出会い、自己に反応する有害な T リンパ球は髄質にて「負の選択 (negative selection)」とよばれる排除を受ける。無差別遺伝子発現を含む mTEC の機能的成熟には mTEC の亜集団に発現される Aire (autoimmune regulator) と呼ばれる核内因子が重要である。Aire 依存性の mTEC 成熟と無差別遺伝子発現は T リンパ球の自己寛容確立に必須であり、Aire や成熟 mTEC の欠損は自己免疫疾患の発症につながる⁴⁴ (図 1⑤)。

髄質には、mTEC とともに樹状細胞 (dendritic cell, DC) が集積している。髄質での DC の局在には、mTEC の産生するケモカイン XCL1 による XCR1 (XCL1 受容体) 陽性 DC の誘引が関与する。mTEC による XCL1 産生と DC の髄質局在もまた Aire 依存性である⁴⁵。髄質では mTEC と DC が協調して、負の選択と制御性 T 細胞 (regulatory T cell, Treg cell) の産生による自己寛容確立を担う^{46,47} (図 1⑥)。制御性 T 細胞の生成をもたらす TCR シグナルと負の選択をもたらす TCR シグナルの差違は未解明である。

9. 胸腺微小環境からの成熟 T リンパ球の移出

髄質に移住した T リンパ球は髄質で約 4 日滞在する⁴⁸。この間に髄質にて提示された自己分子群への反応性から負の選択を生き抜いた T リンパ球は、転写因子 KLF2 の発現により、スフィンゴシン 1 リン酸受容体 S1P1 の発現を含む成熟 T リンパ球へと分化する⁴⁹。スフィンゴシン 1 リン酸は、胸腺実質をはじめ器官内の濃度に比べて血流中に豊富に存在するため、S1P1 を発現する成熟 T リンパ球は、スフィンゴシン 1 リン酸に誘引されて血流中に移出される⁵⁰ (図 1⑦)。

10. 結論と展望

このようにして胸腺で生成され、皮質と髄質での選択を順に経ることで、自己への寛容と非自己への反応性を備えた T リンパ球のみが胸腺から循環へと放出される。T リンパ球の分化誘導には、分化途上の T リンパ球系列細胞の生存と分化を支持する分子群が必要であり、胸腺微小環境はそれらを提供する場である。また胸腺微小環境を構成す

る細胞は、ケモカインなどの誘引因子や接着因子を産生することによって、分化途上のTリンパ球を適切に異なる微小環境へと局在させる⁵¹⁾。更にTリンパ球の選択には、皮膚上皮細胞に固有のタンパク質分解と、髄質上皮細胞に固有の無差別遺伝子発現を介して、皮膚と髄質にそれぞれ特殊な自己ペプチドが提示される必要がある^{52,53)}。

獲得免疫システムの司令塔であるTリンパ球の形成を担う胸腺の微小環境を構成する皮膚上皮細胞と髄質上皮細胞は、血液系細胞ではない上皮細胞の亜集団である。しかし、これらの上皮細胞には、獲得免疫システムにとって不可欠で固有の分子機構が含有されていることがわかってきた。これまでの免疫学はTリンパ球をはじめ血液系細胞を中心に研究が進められてきたが、胸腺微小環境とそれを構築する胸腺上皮細胞に視点を移した研究を進めていくこともまた、獲得免疫システムの解明には必須であると考えられる。「免疫の場」に視点を移した新たな研究の枠組みを構築していくことによって、従来の血液系細胞の解析から明らかにされることのなかった免疫システムの飛躍的な理解進展が期待される。

謝辞

本稿は、主として科学研究費補助金、なかでも免疫系特定領域研究と基盤研究の支援によって過去10年あまり徳島大学にて行ってきた研究の成果に基づく執筆である。この間ともに研究を進めてきた諸氏、とりわけ高田健介、大東いずみ、笠井道之、坂田三恵、黒部裕嗣、新田剛、上野智雄、岩波礼将、劉村蘭、齊藤ふみ、富田修平、赤松謙子、菅原剛彦をはじめとする職員各位と学生諸君を含む、現在と過去の研究室メンバー、Georg Holländer, Richard Boyd, Graham Anderson, Nancy Manley, Martin Lipp, 田中啓二、村田茂穂、清水誠、林良夫をはじめとする共同研究者各位に感謝する。また、長年にわたって研究室運営を支援いただいている久保美香氏に深謝する。

文 献

- 1) Archer, O. & Pierce, J. (1961) *Fed. Proc.*, **20**, 26.
- 2) Miller, J. (1961) *Lancet*, **2**, 748-749.
- 3) Arnason, B., Jankovic, B., & Waksman, B. (1962) *Nature*, **194**, 99-100.
- 4) Madawar, P. (1963) *Ciba Foundation Study Group*, **16**, 70.
- 5) Keynes, G. (1949) *Br. Med. J.*, **2**, 611-616.
- 6) Pantelouris, E. (1971) *Immunology*, **20**, 247-252.
- 7) Wortis, H., Nehlsen, S., & Owen, J. (1971) *J. Exp. Med.*, **134**, 681-692.
- 8) Markert, M., Hummell, D., Rosenblatt, H., Schiff, S., Harville, T., Williams, L., Schiff, R., & Buckley, R. (1998) *J. Pediatr.*, **132**, 15-21.
- 9) Amorosi, S., D'Armiento, M., Calcagno, G., Russo, I., Adriani, M., Christiano, A., Weiner, L., Brissette, J., & Pignata, C. (2008) *Clin. Genet.*, **73**, 380-384.
- 10) Boehm, T. (2011) *Nat. Rev. Immunol.*, **11**, 307-317.
- 11) Manley, N. & Blackburn, C. (2003) *Curr. Opin. Immunol.*, **15**, 225-232.
- 12) Rossi, S., Jenkinson, W., Anderson, G., & Jenkinson, E. (2006) *Nature*, **441**, 988-991.
- 13) Bleul, C., Corbeaux, T., Reuter, A., Fisch, P., Mönning, J., & Boehm, T. (2006) *Nature*, **441**, 992-996.
- 14) Gray, D., Seach, N., Ueno, T., Milton, M., Liston, A., Lew, A., Goodnow, C., & Boyd, R. (2006) *Blood*, **108**, 3777-3785.
- 15) Hikosaka, Y., Nitta, T., Ohigashi, I., Yano, K., Ishimaru, N., Hayashi, Y., Matsumoto, M., Matsuo, K., Penninger, J., Takayanagi, H., Yokota, Y., Yamada, H., Yoshikai, Y., Inoue, J., Akiyama, T., & Takahama, Y. (2008) *Immunity*, **29**, 438-450.
- 16) Calderon, L. & Boehm, T. (2011) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 7517-7522.
- 17) Liu, C., Saito, F., Liu, Z., Lei, Y., Uehara, S., Love, P., Lipp, M., Kondo, S., Manley, N., & Takahama, Y. (2006) *Blood*, **108**, 2531-2539.
- 18) Rossi, F., Corbel, S., Merzaban, J., Carlow, D., Gossens, K., Duenas, J., So, L., Yi, L., & Ziltener, H. (2005) *Nat. Immunol.*, **6**, 626-634.
- 19) Zlotoff, D., Sambandam, A., Logan, T., Bell, J., Schwarz, B., & Bhandoola, A. (2010) *Blood*, **115**, 1897-1905.
- 20) Krueger, A., Willenzon, S., Lyszkiewicz, M., Kremmer, E., & Förster, R. (2010) *Blood*, **115**, 1906-1912.
- 21) Peschon, J., Morrissey, P., Grabstein, K., Ramsdell, F., Maraskovsky, E., Gliniak, B., Park, L., Ziegler, S., Williams, D., Ware, C., Meyer, J., & Davison, B. (1994) *J. Exp. Med.*, **180**, 1955-1960.
- 22) Hozumi, K., Mailhos, C., Negishi, N., Hirano, K., Yahata, T., Ando, K., Zuklys, S., Holländer, G., Shima, D., & Habu, S. (2008) *J. Exp. Med.*, **205**, 2507-2513.
- 23) Alves, N., Huntington, N., Mention, J., Richard-Le Goff, O., & Di Santo, J. (2010) *J. Immunol.*, **184**, 5949-5953.
- 24) Koch, U., Fiorini, E., Benedito, R., Besseyrias, V., Schuster-Gossler, K., Pierres, M., Manley, N., Duarte, A., Macdonald, H., & Radtke, F. (2008) *J. Exp. Med.*, **205**, 2515-2523.
- 25) Yamasaki, S., Ishikawa, E., Sakuma, M., Ogata, K., Sakata-Sogawa, K., Hiroshima, M., Wiest, D., Tokunaga, M., & Saito, T. (2006) *Nat. Immunol.*, **7**, 67-75.
- 26) Starr, T., Jameson, S., & Hogquist, K. (2003) *Annu. Rev. Immunol.*, **21**, 139-176.
- 27) Laufer, T., DeKoning, J., Markowitz, J., Lo, D., & Glimcher, L. (1996) *Nature*, **383**, 81-85.
- 28) Naecher, D., Daniels, M., Hausmann, B., Guillaume, P., Luescher, I., & Palmer, E. (2007) *J. Exp. Med.*, **204**, 2553-2559.
- 29) Murata, S., Sasaki, K., Kishimoto, T., Niwa, S., Hayashi, H., Takahama, Y., & Tanaka, K. (2007) *Science*, **316**, 1349-1353.
- 30) Nitta, T., Murata, S., Sasaki, K., Fujii, H., Ripen, A., Ishimaru, N., Koyasu, S., Tanaka, K., & Takahama, Y. (2010) *Immunity*, **32**, 29-40.
- 31) Ripen, A., Nitta, T., Murata, S., Tanaka, K., & Takahama, Y. (2011) *Eur. J. Immunol.*, **41**, 1278-1287.
- 32) Nakagawa, T., Roth, W., Wong, P., Nelson, A., Farr, A., Deussing, J., Villadangos, J., Ploegh, H., Peters, C., & Rudensky, A. (1998) *Science*, **280**, 450-453.
- 33) Honey, K., Nakagawa, T., Peters, C., & Rudensky, A. (2002) *J. Exp. Med.*, **195**, 1349-1358.
- 34) Gommeaux, J., Grégoire, C., Nguessan, P., Richelme, M., Malissen, M., Guerder, S., Malissen, B., & Carrier, A. (2009) *Eur.*

- J. Immunol.*, **39**, 956–964.
- 35) Viret, C., Lamare, C., Guiraud, M., Fazilleau, N., Bour, A., Malissen, B., Carrier, A., & Guerder, S. (2011) *J. Exp. Med.*, **208**, 3–11.
- 36) Ueno, T., Saito, F., Gray, D., Kuse, S., Hieshima, K., Nakano, H., Kakiuchi, T., Lipp, M., Boyd, R., & Takahama, Y. (2004) *J. Exp. Med.*, **200**, 493–505.
- 37) Kurobe, H., Liu, C., Ueno, T., Saito, F., Ohigashi, I., Seach, N., Arakaki, R., Hayashi, Y., Kitagawa, T., Lipp, M., Boyd, R., & Takahama, Y. (2006) *Immunity*, **24**, 165–177.
- 38) Nitta, T., Nitta, S., Lei, Y., Lipp, M., & Takahama, Y. (2009) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 17129–17133.
- 39) Akiyama, T., Shimo, Y., Yanai, H., Qin, J., Ohshima, D., Maruyama, Y., Asaumi, Y., Kitazawa, J., Takayanagi, H., Penninger, J., Matsumoto, M., Nitta, T., Takahama, Y., & Inoue, J. (2008) *Immunity*, **29**, 423–437.
- 40) Irla, M., Hugues, S., Gill, J., Nitta, T., Hikosaka, Y., Williams, I., Hubert, F., Scott, H., Takahama, Y., Holländer, G., & Reith, W. (2008) *Immunity*, **29**, 451–463.
- 41) Boehm, T., Scheu, S., Pfeffer, K., & Bleul, C. (2003) *J. Exp. Med.*, **198**, 757–769.
- 42) White, A., Nakamura, K., Jenkinson, W., Saini, M., Sinclair, C., Seddon, B., Narendran, P., Pfeffer, K., Nitta, T., Takahama, Y., Caamano, J., Lane, P., Jenkinson, E., & Anderson, G. (2010) *J. Immunol.*, **185**, 4769–4776.
- 43) Derbinski, J., Schulte, A., Kyewski, B., & Klein, L. (2001) *Nat. Immunol.*, **2**, 1032–1039.
- 44) Mathis, D. & Benoist, C. (2009) *Annu. Rev. Immunol.*, **27**, 287–312.
- 45) Lei, Y., Ripen, A., Ishimaru, N., Ohigashi, I., Nagasawa, T., Jeker, L., Bösl, M., Holländer, G., Hayashi, Y., De Waal Malefyt, R., Nitta, T., & Takahama, Y. (2011) *J. Exp. Med.*, **208**, 383–394.
- 46) Hubert, F., Kinkel, S., Davey, G., Phipson, B., Mueller, S., Liston, A., Proietto, A., Cannon, P., Forehan, S., Smyth, G., Wu, L., Goodnow, C., Carbone, F., Scott, H., & Heath, W. (2011) *Blood*, **118**, 2462–2472.
- 47) Klein, L. & Jovanovic, K. (2011) *Semin. Immunol.*, **23**, 401–409.
- 48) McCaughy, T., Wilken, M., & Hogquist, K. (2007) *J. Exp. Med.*, **204**, 2513–2520.
- 49) Carlson, C., Endrizzi, B., Wu, J., Ding, X., Weinreich, M., Walsh, E., Wani, M., Lingrel, J., Hogquist, K., & Jameson, S. (2006) *Nature*, **442**, 299–302.
- 50) Matloubian, M., Lo, C., Cinamon, G., Lesneski, M., Xu, Y., Brinkmann, V., Allende, M., Proia, R., & Cyster, J. (2004) *Nature*, **427**, 355–360.
- 51) Takahama, Y. (2006) *Nat. Rev. Immunol.*, **6**, 127–135.
- 52) Takahama, Y., Nitta, T., Mat Ripen, A., Nitta, S., Murata, S., & Tanaka, K. (2010) *Semin. Immunol.*, **22**, 287–293.
- 53) Anderson, G. & Takahama, Y. (2012) *Trends Immunol.*, in press.
-