



〔千葉医学会奨励賞〕

制御性T細胞サブセットの分化と組織恒常性維持機構

上野 達矢¹⁾ 遠藤 将大²⁾

(2024年10月29日受付, 2024年12月1日受理, 2025年3月10日公表)

要 旨

免疫系は自己を攻撃・排除せず, 非自己のみを攻撃する「自己免疫寛容」のシステムを有する。「末梢性免疫寛容」を担う細胞として, CD4+Foxp3+CD25+の表現型を有する制御性T細胞 (regulatory T cell, Treg) の存在と重要性が明らかとなった。Treg細胞は主に胸腺内で分化する thymus-derived Treg (tTreg) 細胞と, 胸腺内でポジティブセレクションを受けたNaïve CD4T細胞から末梢でTreg細胞へと分化するPeripherally derived Treg (pTreg) 細胞の2つが存在し, 非リンパ組織において, これら2つが協調的に働くことで組織恒常性の維持に寄与している。Treg細胞には, 各組織に常在し恒常性の維持や修復に寄与する集団 (組織常在性Treg; Tissue-resident Treg, TR-Treg) の存在が明らかにされている。近年TR-Treg細胞の解析が進んでおり, その詳細を理解することは自己免疫疾患や炎症性疾患の新規治療法の開発に繋がると考えられ, 精力的に研究が行われている。

Key words: 組織常在性Treg, tTreg, pTreg, 自己免疫疾患, 組織恒常性維持

I. 緒 言

免疫系は, 自己と非自己を識別し, 自己は攻撃・排除せず, 非自己のみを攻撃する生体の恒常性を維持するシステムとして「自己免疫寛容」を有する。このような免疫系の自己と非自己の識別においては「中枢性免疫寛容」として胸腺におけるT細胞のセレクションが深く関与している。

T細胞は胸腺内で分化成熟する過程において, 胸腺髄質上皮細胞 (medullary thymic epithelial

cell, mTEC) によって提示された自己抗原とT細胞の有するT細胞抗原受容体 (T cell receptor, TCR) のアフィニティーの違いにより運命決定される。自己抗原に対しアフィニティーの高いTCRを有するT細胞はアポトーシスを起こすネガティブセレクションによって排除される。しかしながら, 一部のT細胞はネガティブセレクションを逃れ自己反応性T細胞として末梢組織に存在する[1]。一方で, 定常状態においてヒトやマウスで自己反応性T細胞が自己を過剰に攻

¹⁾ 千葉大学医学部

現松戸市立総合医療センター初期研修医1年

²⁾ 千葉大学大学院医学研究院実験免疫学

Tatsuya Ueno¹⁾, Yukihiko Endo²⁾. Various subsets of regulatory T cells and their function in tissue homeostasis.

¹⁾ School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670.

Junior resident, Matsudo City General Hospital, Chiba 270-2296.

²⁾ Department of Experimental Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University Chiba 260-8670.

Phone: 043-226-2182. Fax: 043-311-3610. E-mail: yuki.1230@chiba-u.jp

Received October 29, 2024, Accepted December 1, 2024, Published March 10, 2025.

撃し自己免疫疾患を誘発することはない。このことは、末梢組織における自己に対する免疫応答を抑制する機序の存在が考えられ、近年「末梢性免疫寛容」として制御性T細胞 (regulatory T cell, Treg) の存在が明らかとなった[2]。

Treg細胞はCD4+Foxp3+CD25+の表現型を有する細胞集団である。古くからIL-2 receptor α -chain (CD25)を発現したCD25+T細胞は自己免疫疾患を抑制することが知られていた[3]。その後、ヒトの致死的な全身性自己免疫疾患であるIPEX症候群 (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome) やマウスで致死的な全身性自己免疫疾患を発症するScurfyマウスの原因遺伝子として転写因子Foxp3 (Forkhead box P3) が同定された[4]。Foxp3遺伝子異常はTreg細胞の分化や機能障害を引き起こし、致死的な自己免疫疾患を発症することから、末梢組織における自己免疫寛容を担う細胞としてTreg細胞の重要性が示された[5]。

Treg細胞の免疫応答抑制メカニズムについては精力的に研究がなされている。代表的な抑制機構として、免疫抑制性サイトカインの産生 (IL-10など) やCTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) を介した抗原提示細胞上の共刺激分子の発現低下などが知られている。近年の研究では、Treg細胞は自己免疫寛容のみならず、非自己抗原、がん抗原、移植抗原に対する免疫応答や末梢組織に常在することで、組織修復や

再生など組織の恒常性維持にも重要であることが示されている。

本稿では、これまでの知見をもとにTreg細胞の分化メカニズムと末梢組織におけるTreg細胞の役割について概説する。

II. Treg細胞への分化について

Treg細胞は、主に胸腺内で分化することが知られている。このようなTreg細胞をthymus-derived Treg (tTreg)細胞と呼ぶ。従来、このようなtTreg細胞は二段階過程 (two-step process) を経て成熟することが報告されている[6]。第一段階では、TCRを介した強いシグナルによってIL-2の受容体であるCD25が誘導される。このような細胞はCD4+Foxp3-CD25+の表現型を示すが (CD25+Treg前駆細胞)、この段階ではFoxp3の発現誘導は起こらない。第二段階では、TCRシグナル非依存的にCD4+Foxp3-CD25+細胞がIL-2を受容することにより、TCR下流のSTAT5のリン酸化が誘導されFoxp3の発現誘導が起こる。これにより、CD25+Treg前駆細胞は成熟したCD4+Foxp3+CD25+ (Treg)細胞へと分化する[7]。一方、上述とは異なるTreg前駆細胞として、CD4+Foxp3+CD25-の表現型を示す細胞が同定された (Foxp3+Treg前駆細胞)[8]。このような由来の異なる2つのTreg前駆細胞から成熟したTreg細胞は異なる機能を有することが報告され

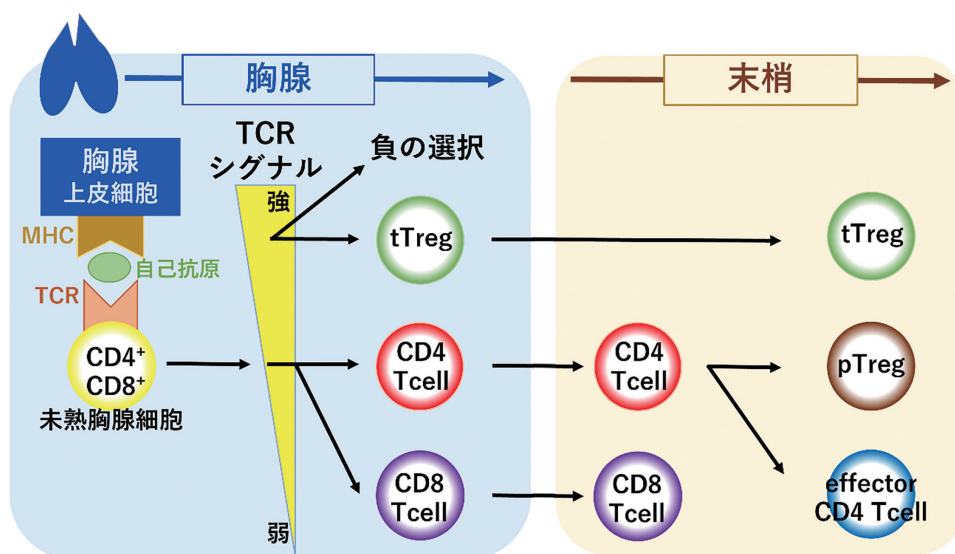


図1 Treg細胞の分化模式図

ている。例えば、CD25+Treg前駆細胞は実験的
自己免疫性脳脊髄炎 (experimental autoimmune
encephalomyelitis, EAE) に対する抑制能を示
すが、Foxp3+Treg前駆細胞は示さない。一方、
Foxp3+Treg前駆細胞は大腸炎モデルにおいて抑
制能を示すが、CD25+Treg前駆細胞は示さない
[9]。このことから、異なる2つのTreg前駆細胞
は成熟後、協調的に働くことで生体恒常性の維持
に寄与することが示唆されている。しかし、近年
tTreg細胞の分化過程において、新たな説が報告
された。

これまで、上述のように2つの異なるTreg前駆
細胞、すなわち、CD25+Treg前駆細胞とFoxp3+
Treg前駆細胞は各々成熟したTreg細胞へと分化
し、異なる機能を示すことが報告されていたが、近
年、primary pathwayとalternative pathwayの
2つの経路により成熟したTreg細胞へと分化す
ることが新たに報告された。強いTCRシグナル
依存的に分化したCD25+Treg前駆細胞は、TGF-
 β シグナル依存的にTCRシグナルの受容を阻害さ
れ、TCRシグナルの低下に伴いFOXOの発現が
誘導される。Foxp3遺伝子座のプロモーター領域
には、FOXOの結合領域が存在しており、FOXO
の結合を介してFoxp3+Treg前駆細胞へと分化す
る[10,11]。さらに、Foxp3+Treg前駆細胞はIL-2
依存的に成熟したTreg細胞へと分化する。この
ような分化過程をprimary pathwayといい、一方
で、IL-2が豊富な環境において、CD25+Treg前駆
細胞が直接成熟したTreg細胞へ分化する過程を
alternative pathwayということが報告された[12]。
しかし、これまでに報告された2つのtTreg細胞へ
の分化経路については未だ議論の余地があり、今
後の研究に注目していく必要がある。

Treg細胞への分化機構は胸腺内で成熟するも
のとは別の機構も存在する。T細胞が胸腺内で
分化成熟する過程において、T細胞は自己抗原と
TCRのアフィニティーの違いにより運命決定され
るが、自己抗原に対しアフィニティーの高すぎず
低すぎないTCRを有するT細胞はポジティブセ
レクションを受けCD4+CD8- (Naïve CD4T) 細胞
となる。Naïve CD4T細胞は胸腺から末梢へと移
出しリンパ節において抗原提示を受け、種々のサ
イトカインを介して様々な特徴を示すヘルパー T

(Th) 細胞へと分化する。同様に、末梢において
Naïve CD4T細胞からTreg細胞へと分化する細
胞も存在し、このようなTreg細胞をPeripherally
derived Treg (pTreg) 細胞と呼ぶ。そのため、
tTreg細胞とpTreg細胞は異なる抗原特異性を有
しており、tTreg細胞は自己抗原により分化誘導
されるのに対し、pTreg細胞は非自己抗原、すな
わち常在細菌の分泌物や食物などの抗原により分
化誘導されると考えられる。このような異なる分
化経路を経るtTreg細胞とpTreg細胞は非リンパ
組織において、協調的に働くことで自己免疫疾患
や炎症性疾患の抑制のみならず、生体恒常性の維
持に寄与している[13]。

Ⅲ. 組織常在性Treg細胞の役割について

Treg細胞は抗原刺激を受ける前はナイーブ
な表現型を示すCCR7hiCD44loTreg (central
Treg) 細胞であり、二次リンパ組織において抗
原刺激を受けることで活性化した表現型を示す
CCR7loCD44hiTreg (effector Treg) 細胞へと
分化する[14]。このようなeffector Treg細胞は、
非リンパ組織に局在することで自己免疫疾患や炎
症性疾患の抑制のみならず、組織修復にも寄与す
ることが明らかにされた[15]。興味深いことに、
effector Treg細胞には各Th細胞サブセットを特
徴付ける転写因子T-bet, GATA3, RoRytを発現
するサブセットの存在が明らかとなっており、各
転写因子の発現によって組織特異性を有する可能
性が示唆される[16]。近年、各組織に常在し、組
織恒常性の維持や修復に寄与するTreg (組織常
在性Treg; Tissue-resident Treg, TR-Treg) 細胞
は、その組織に特徴的な抗原を認識すると考えら
れ、各組織Treg細胞の遺伝子発現解析やTCRレ
パトア解析が行われてきた。これらの解析により、
TR-Treg細胞はその組織特有の表現型を示し固有
のTCRを有した細胞がクローン増殖していること
が報告された[17,18]。以上のことから、TR-Treg
細胞の詳細を理解することは自己免疫疾患や炎症
性疾患の新規治療法の開発に繋がると考えられ、
精力的に研究が行われている。

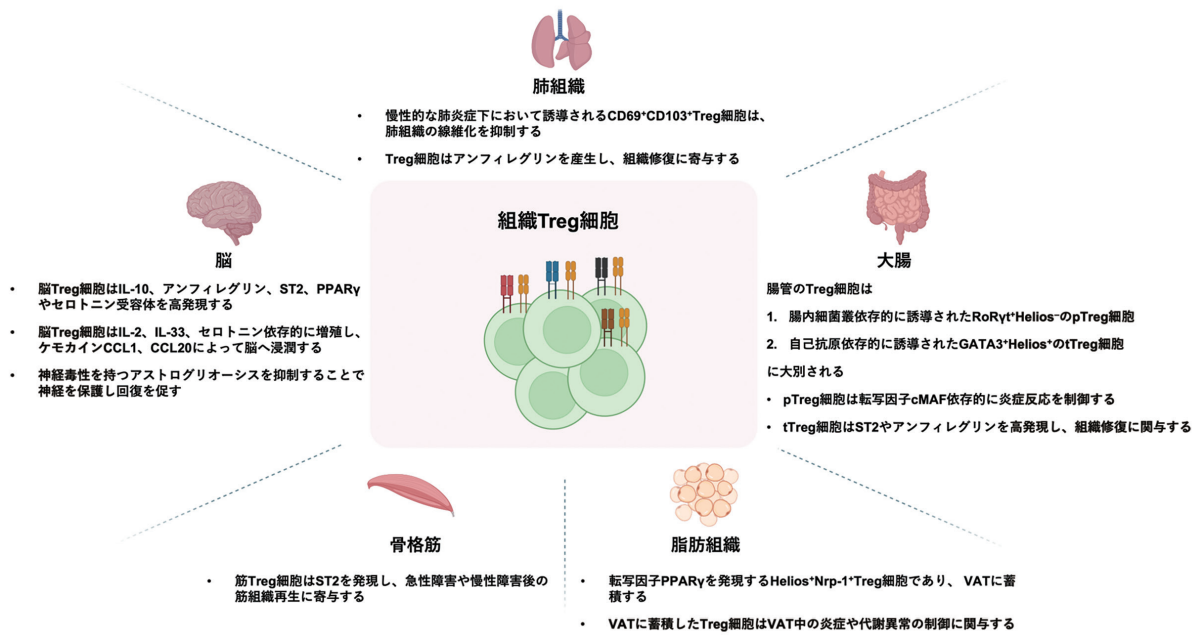


図2 組織Treg細胞の特徴

Ⅲ-1. 肺組織におけるTreg細胞

肺組織は外界と接する臓器であり、常に様々な抗原にさらされている。そのため、肺組織における免疫恒常性の維持は非常に重要である。近年では2型免疫応答によって、TR-Treg細胞の表現型が変わり、例えば、ST2⁺Treg細胞は急性肺障害時に産生される炎症性サイトカインや単球の蓄積を阻害することで炎症性疾患の抑制に寄与する[19]。また、肺組織の線維化は病原性Th2細胞によるアンフィレグリン産生やIL-5を介してリプログラミングされた好酸球がオステオポンチンを産生することで誘導されることが知られている[20]。しかしながら、このような慢性的な肺炎症では、CD69⁺CD103⁺TR-Treg細胞の誘導が生じ、特にCD103は、肺組織の上皮で発現が認められるE-カドヘリンと結合することで、組織に常在し、肺組織の線維化を抑制することが報告されている[21]。一方で、Treg細胞もアンフィレグリンを産生することで組織修復に寄与することが報告されている[22]。

Ⅲ-2. 大腸におけるTreg細胞

腸管は腸内細菌叢や食物抗原が存在する特異な組織である。これまでの報告から、腸管TR-Treg細胞にはその遺伝子の発現に応じて大きく2種類に分類されることが知られており、GATA3⁺

Helios⁺ (tTreg細胞) やRoR γ ⁺Helios⁻ (pTreg細胞) が存在する[23]。故に、腸管のTR-Treg細胞は由来の異なるTreg細胞が混在している。一般的に、pTreg細胞由来のTR-Treg細胞は、腸内細菌叢に反応して誘導され転写因子cMAF依存的に炎症反応を制御する[24]。一方、tTreg細胞由来のTR-Treg細胞は腸内細菌叢に対する反応性は乏しいが、自己に対する反応性が高くIL-33受容体として知られるST2やアンフィレグリンの発現が高いことから、組織修復に関与すると考えられている[25]。

Ⅲ-3. 脂肪組織におけるTreg細胞

内臓脂肪組織 (Visceral Adipose Tissues, VAT) では、興味深いことにVAT中のCD4⁺T細胞のおよそ50%以上がTR-Treg細胞であることが知られている。このようなTR-Treg細胞は脂肪細胞の分化に重要な転写因子であるPPAR γ を発現し、VAT中に集積する。VATに集積したTR-Treg細胞はtTreg細胞のマーカーとして用いられるHeliosやneuropilin-1 (Nrp-1) の発現が高いことから、tTreg細胞由来であることが考えられている[26]。近年では、TCRシーケンス解析によってリンパ節のconventional CD4⁺T細胞とVAT Treg細胞間にオーバーラップしたTCR配列がほとんど存在しないことが報告されており、

上述の可能性を支持する結果となっている。一方で、VAT Treg細胞は詳細な研究がされており、リンパ組織ではPPAR γ の発現が低下しており、VATへの浸潤が可能な状態である。VATへ浸潤したTreg細胞は微小環境でリモデリングされPPAR γ を高発現し、VAT TR-Treg細胞になることが提唱されている。このようなVAT TR-Treg細胞はVAT中の炎症や代謝異常の制御に関与することが報告されている[27]。

III-4. 脳におけるTreg細胞

脳内のTreg細胞数は定常状態では少なく、Treg細胞の特徴や機能について不明な点が多い。近年、虚血性脳卒中後のマウスの脳内にTreg細胞が蓄積することで、虚血性脳損傷の慢性期における神経学的回復を促進することが報告された[28]。これは、脳TR-Treg細胞が産生した低親和性上皮成長因子受容体(EGFR)のリガンドであるアンフィレグリンが、神経毒性を持つアストログリオシスを抑制することで、神経を保護し回復を促すためと考えられている。脳TR-Treg細胞は、IL-10やアンフィレグリン、ST2、PPAR γ などの発現が高く、上述した脂肪組織に存在するTR-Treg細胞と類似した特徴を示す[27]。一方、セロトニン受容体5-HT7をコードするHtr7など、神経系に関連する独自の遺伝子も発現していることが分かっており、セロトニンによって脳TR-Treg細胞が増殖することが報告されている。脳TR-Treg細胞の増殖は、IL-2、IL-33、セロトニンに依存しており、脳への浸潤はケモカインCCL1とCCL20によって促進されると考えられている。

III-5. 骨格筋におけるTreg細胞

骨格筋は機械的ストレスにより頻繁に障害を受けるが、その修復と再生には、筋TR-Treg細胞が重要な役割を果たすことが分かっている。筋TR-Treg細胞は急性障害及び慢性障害後の組織再生に重要であり、Treg細胞が抗原を認識することで筋肉内へ集積すると考えられる[29]。骨格筋の機能や再生能力の低下は、加齢による骨格筋前駆細胞である衛生細胞の減少によって起こる[30]。一般的に、筋TR-Treg細胞はST-2を発現しIL-33を認

識することで組織再生に寄与する。しかし、骨格筋内でIL-33を産生する間葉経間質細胞は老化に伴い数が減少するため、これに伴い筋TR-Treg細胞数が減少し、加齢に伴う骨格筋の機能や再生能力の低下に寄与すると考えられる[31]。

IV. 結 言

本稿ではTreg細胞について、tTreg細胞とpTreg細胞各々の分化経路とその役割、ならびに各末梢組織におけるTR-Treg細胞の存在とその役割をはじめ、最近の知見も含めつつ解説した。Treg細胞は自己免疫寛容や組織恒常性の維持を通じ、生体恒常性に大きく寄与していることが判明しているものの、その詳細は分化経路や標的臓器によって幅広く異なることから未だ不明な点も多く、今後の研究でのさらなる進展が期待される。

貢 献 者

T. U. は研究構想の立案、研究データの収集・解析、本論文の執筆を行った。

Y. E. は T. U. が研究構想の立案するのをサポートし、データ収集・解析における指導と本論文の修正、また最終稿の確認を行った。

利益相反

本稿執筆にあたり、著者は財源のおよび非財源的な利益相反を有しない。

財源支援

本稿執筆に関連した研究を行うにあたり、千葉大みらい医療基金スカラーシップ研究助成から支援を受けた。

倫理的承認

該当なし。

データの可用性

該当なし。

謝 辞

本研究にあたり、ご指導いただきました実験免疫学の木村元子先生、遠藤将大先生、那須亮先生、長谷川一太先生、WangYangsong先生、加納舜佳さんに深く感謝致します。また、木村元子先生には本稿の厳格な校閲を賜り、重ねて深謝申し上げます。

Abstract

The immune system can eliminate non-self-components such as pathogens, but does not attack self-components, establishing "self-tolerance". One of the major mechanisms for self-tolerance is mediated by regulatory T (Treg) cells. Treg cells are primarily composed of thymus-derived Treg (tTreg) cells, which differentiate in the thymus, and peripherally derived Treg (pTreg) cells, which differentiate from naïve CD4T cells in the periphery upon stimulation. Furthermore, recent reports have shown that there are tissue-resident Treg (TR-Treg) cells, a population of Treg cells that contribute to tissue homeostasis and tissue repair in various tissues. The analysis of TR-Treg cells has been progressing in recent years, and their detailed understanding may lead to the development of novel therapies for autoimmune and inflammatory diseases, which is the subject of intensive research.

文 献

- 1) Hinterberger M, Aichinger M, Prazeres da Costa O, Voehringer D, Hoffmann R, Klein L. (2010) Autonomous role of medullary thymic epithelial cells in central CD4 (+) T cell tolerance. *Nat Immunol* 11, 512-9.
- 2) Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. (2008) Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell* 133, 775-87.
- 3) Sakaguchi S, Sakaguchi N, Shimizu J, Yamazaki S, Sakihama T, Itoh M, Kuniyasu Y, Nomura T, Toda M, Takahashi T. (2001) Immunologic tolerance maintained by CD25+ CD4+ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance. *Immunol Rev* 182, 18-32.
- 4) Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L, Kelly TE, Saulsbury FT, Chance PF, Ochs HD. (2001) The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet* 27, 20-1.
- 5) Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. (2003) Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol* 4, 330-6.
- 6) Lio CW, Hsieh CS. (2008) A two-step process for thymic regulatory T cell development. *Immunity* 28, 100-11.
- 7) Burchill MA, Yang J, Vogtenhuber C, Blazar BR, Farrar MA. (2007) IL-2 receptor beta-dependent STAT5 activation is required for the development of Foxp3+ regulatory T cells. *J Immunol* 178, 280-90.
- 8) Tai X, Erman B, Alag A, Mu J, Kimura M, Katz G, Guintert T, McCaughy T, Etzensperger R, Feigenbaum L, Singer DS, Singer A. (2013) Foxp3 transcription factor is proapoptotic and lethal to developing regulatory T cells unless counterbalanced by cytokine survival signals. *Immunity* 38, 1116-28.
- 9) Owen DL, Mahmud SA, Sjaastad LE, Williams JB, Spanier JA, Simeonov DR, Ruscher R, Huang W, Proekt I, Miller CN, Hekim C, Jeschke JC, Aggarwal P, Broeckel U, LaRue RS, Henzler CM, Alegre ML, Anderson MS, August A, Marson A, Zheng Y, Williams CB, Farrar MA. (2019) Thymic regulatory T cells arise via two distinct developmental programs. *Nat Immunol* 20, 195-205.
- 10) Kerdiles YM, Stone EL, Beisner DR, McGargill MA, Ch'en IL, Stockmann C, Katayama CD, Hedrick SM. (2010) Foxo transcription factors control regulatory T cell development and function. *Immunity* 33, 890-904.
- 11) Ouyang W, Beckett O, Ma Q, Paik JH, DePinho RA, Li MO. (2010) Foxo proteins cooperatively control the differentiation of Foxp3+ regulatory T cells. *Nat Immunol* 11, 618-27.
- 12) Tai X, Indart A, Rojano M, Guo J, Apenes N, Kadakia T, Craveiro M, Alag A, Etzensperger R, Badr ME, Zhang F, Zhang Z, Mu J, Guintert T, Crossman A, Granger L, Sharrow S, Zhou X, Singer A. (2023) How autoreactive thymocytes differentiate into regulatory versus effector CD4+ T cells after avoiding clonal deletion. *Nat Immunol* 24, 637-51.
- 13) Bilate AM, Lafaille JJ. (2012) Induced CD4+Foxp3+ regulatory T cells in immune tolerance. *Annu Rev Immunol* 30, 733-58.
- 14) Smigielski KS, Richards E, Srivastava E, Thomas KR, Dudda JC, Klonowski KD, Campbell DJ. (2014) CCR7 provides localized access to IL-2 and defines

- homeostatically distinct regulatory T cell subsets. *J Exp Med* 211, 121-36.
- 15) Panduro M, Benoist C, Mathis D. (2016) Tissue Tregs. *Annu Rev Immunol* 34, 609-33.
 - 16) Cretney E, Kallies A, Nutt SL. (2013) Differentiation and function of Foxp3 (+) effector regulatory T cells. *Trends Immunol* 34, 74-80.
 - 17) Feuerer M, Herrero L, Ciolletta D, Naaz A, Wong J, Nayer A, Lee J, Goldfine AB, Benoist C, Shoelson S, Mathis D. (2009) Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med* 15, 930-9.
 - 18) Cho J, Kuswanto W, Benoist C, Mathis D. (2019) T cell receptor specificity drives accumulation of a reparative population of regulatory T cells within acutely injured skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 116, 26727-33.
 - 19) Liu Q, Dwyer GK, Zhao Y, Li H, Mathews LR, Chakka AB, Chandran UR, Demetris JA, Alcorn JF, Robinson KM, Ortiz LA, Pitt BR, Thomson AW, Fan MH, Billiar TR, Turnquist HR. (2019) IL-33-mediated IL-13 secretion by ST2+ Tregs controls inflammation after lung injury. *JCI Insight* 4, e123919.
 - 20) Morimoto Y, Hirahara K, Kiuchi M, Wada T, Ichikawa T, Kanno T, Okano M, Kokubo K, Onodera A, Sakurai D, Okamoto Y, Nakayama T. (2018) Amphiregulin-producing pathogenic memory T helper 2 cells instruct eosinophils to secrete osteopontin and facilitate airway fibrosis. *Immunity* 49, 134-50, e6.
 - 21) Ichikawa T, Hirahara K, Kokubo K, Kiuchi M, Aoki A, Morimoto Y, Kumagai J, Onodera A, Mato N, Tumes DJ, Goto Y, Hagiwara K, Inagaki Y, Sparwasser T, Tobe K, Nakayama T. (2019) CD103hi Treg cells constrain lung fibrosis induced by CD103lo tissue-resident pathogenic CD4 T cells. *Nat Immunol* 20, 1469-80.
 - 22) Arpaia N, Green JA, Moltedo B, Arvey A, Hemmers S, Yuan S, Treuting PM, Rudensky AY. (2015) Distinct function of regulatory T cells in tissue protection. *Cell* 162, 1078-89.
 - 23) Cho I, Lui PP, Ali N. (2020) Treg regulation of the epithelial stem cell lineage. *J Immunol Regen Med* 8, 100028.
 - 24) Xu M, Pokrovskii M, Ding Y, Yi R, Au C, Harrison OJ, Galan C, Belkaid Y, Bonneau R, Littman DR. (2018) c-MAF-dependent regulatory T cells mediate immunological tolerance to a gut pathobiont. *Nature* 554, 373-7.
 - 25) Schiering C, Krausgruber T, Chomka A, Fröhlich A, Adelman K, Wohlfert EA, Pott J, Griseri T, Bollrath J, Hegazy AN, Harrison OJ, Owens BMJ, Löhning M, Belkaid Y, Fallon PG, Powrie F. (2014) The alarmin IL-33 promotes regulatory T-cell function in the intestine. *Nature* 513, 564-8.
 - 26) Kolodin D, van Panhuys N, Li C, Magnuson AM, Ciolletta D, Miller CM, Wagers A, Germain RN, Benoist C, Mathis D. (2015) Antigen- and cytokine-driven accumulation of regulatory T cells in visceral adipose tissue of lean mice. *Cell Metab* 21, 543-57.
 - 27) Feuerer M, Herrero L, Ciolletta D, Naaz A, Wong J, Nayer A, Lee J, Goldfine AB, Benoist C, Shoelson S, Mathis D. (2009) Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med* 15, 930-9.
 - 28) Ito M, Komai K, Mise-Omata S, Iizuka-Koga M, Noguchi Y, Kondo T, Sakai R, Matsuo K, Nakayama T, Yoshie O, Nakatsukasa H, Chikuma S, Shichita T, Yoshimura A. (2019) Brain regulatory T cells suppress astrogliosis and potentiate neurological recovery. *Nature* 565, 246-50.
 - 29) Muñoz-Rojas AR, Mathis D. (2021) Tissue regulatory T cells: regulatory chameleons. *Nat Rev Immunol* 21, 597-611.
 - 30) Kuswanto W, Burzyn D, Panduro M, Wang KK, Jang YC, Wagers AJ, Benoist C, Mathis D. (2016) Poor repair of skeletal muscle in aging mice reflects a defect in local, interleukin-33-dependent accumulation of regulatory T cells. *Immunity* 44, 355-67.
 - 31) Spallanzani RG, Zemmour D, Xiao T, Jayewickreme T, Li C, Bryce PJ, Benoist C, Mathis D. (2019) Distinct immunocyte-promoting and adipocyte-generating stromal components coordinate adipose tissue immune and metabolic tenors. *Sci Immunol* 4, eaaw3658.
-