

平成 23 年 5 月 30 日現在

研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2008～2010  
 課題番号：20390106  
 研究課題名（和文）樹状細胞・NK-T 細胞ネガティブフィードバック機構を応用する獲得免疫制御  
 研究課題名（英文）Regulation of acquired immunity via negative feedback mechanism between dendritic cells and NK-T cells  
 研究代表者  
 岩渕 和也（IWABUCHI KAZUYA）  
 北里大学・医学部・教授  
 研究者番号：20184898

研究成果の概要（和文）：樹状細胞からのサイトカイン産生バランスが、IL-12・IL-23/プロスタグランジン E<sub>2</sub> の系、IL-10/TNF- $\alpha$  の系、IL-33/ノルアドレナリンの系により制御されていることを新たに明らかにした。NK-T 細胞は、その脂質抗原認識能を介して、内臓脂肪症候群（特にタイプ II 亜群）で促進的な役割を果たしており、動脈硬化症では、MR1 拘束性亜群が CD1d 拘束性亜群をネガティブに制御している可能性を見いだした。

研究成果の概要（英文）：We demonstrated that balances of cytokines are negatively or positively regulated in dendritic cells with a unique combination such as IL-12/23 production by prostaglandin E<sub>2</sub>, IL-10 by TNF- $\alpha$ , and IL-33 by noradrenalin. We also found that NK-T cells (especially type II subset) play an accelerating role in visceral fat syndrome. In atherosclerotic model, CD1d-restricted NKT cell subset seemed to be negatively regulated by MR1-restricted NKT cell subset.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	9,600,000	2,880,000	12,480,000
2009年度	2,900,000	870,000	3,770,000
2010年度	2,900,000	870,000	3,770,000
年度			
年度			
総計	15,400,000	4,620,000	20,020,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・実験病理学

キーワード：樹状細胞・NK-T 細胞・ネガティブフィードバック・免疫制御・病態モデル・生活習慣病・動脈硬化症・自然免疫

## 1. 研究開始当初の背景

我々は BALB/c マウス Th1 サイトカインである IFN- $\gamma$ 、Th2 サイトカインである IL-4 で前処理し、抗原である  $\alpha$ -galactosylceramide ( $\alpha$ -GC) を取り込ませた樹状細胞 (DC) で NK-T 細胞を刺激すると、それぞれのサイトカインとは逆方向の偏倚指向性のサ

イトカインの産生増強を示すことを見いだし (IFN- $\gamma$  は IL-4  $\uparrow$  ; IL-4 は IFN- $\gamma$   $\uparrow$ )、NK-T 細胞のサイトカイン産生にはネガティブフィードバックが働いていると推測された。

## 2. 研究の目的

そこで、このメカニズムを明らかにし、

NK-T 細胞の獲得免疫応答をカウンターレギュレーションすることで、より良い免疫応答の誘導が可能となるのではないかと考えた。すなわち、NK-T 細胞が、早期・大量に産生するサイトカインは、次いで生じる獲得免疫応答の質・強度を規定することから、DC および NK-T 細胞を標的とした免疫増強や抑制、さらには自己免疫疾患や炎症性疾患の制御や治療が可能となるのではないかと考えた。

### 3. 研究の方法

(1) DC-NK-T 細胞・ネガティブフィードバック機構で働く分子の解明: Th1/Th2 サイトカイン処理 (*in vitro*, *in vivo*) 後の DC 上の補助刺激分子、抑制性受容体の発現をフローサイトメトリーで、細胞内シグナルを Rho, p38 MAPK, JNK, GSK-3 等に対する阻害剤をプローブとして検索した。

(2) 各種サイトカイン, Toll 様受容体 (TLR) リガンド, 生理活性物質処理 DC の応答と NK-T 細胞の機能修飾: 各物質単独あるいは複合処理後の DC の機能修飾を, NK-T 細胞刺激能や免疫偏倚との関連で解析した。産生サイトカイン・ケモカインの解析に当たっては, フローサイトメトリーを利用した多種類同時測定系の系を用いた。

(3) 臓器特異的自己免疫疾患モデルマウスを用いた NK-T 細胞制御の応用: 自己免疫性肝炎 (Con A), 自己免疫性ぶどう膜網膜炎 (EAU) ではオステオポンチン (OPN) が病態の重症化に関与していることをこれまで明らかにしてきた。一方, NK-T 細胞活性化後の遺伝子発現プロファイルから, 通常の T 細胞に比較して大量の OPN を発現していた。OPN の発現を低下, あるいは NK-T 細胞機能をネガティブフィードバック機構により修飾することで病態制御を試みた。EAU は 6 週齢 B6 雌マウスに, ヒト視細胞間レチノイド結合蛋白質ペプチド (hIRBP<sub>1-20</sub>) 200 $\mu$ g を完全アジュバントとともに側腹部皮下に免疫し, 同日に百日咳毒素 0.1 $\mu$ g を腹腔内投与することによって誘導した。翌日よりマウスを散瞳後、眼底を観察し, Thuruau らの基準に従って、臨床経過をスコア化 (0~4) した。また, 眼球についてはグルタルアルデヒド前固定/ホルマリン後固定後, パラフィン切片を HE 染色し, 病理組織学的評価 (0~4) を行った。また, NK-T 細胞の分化に対する OPN の影響についても解析した。

(4) 生活習慣病マウスモデルにおける NK-T 細胞機能の研究

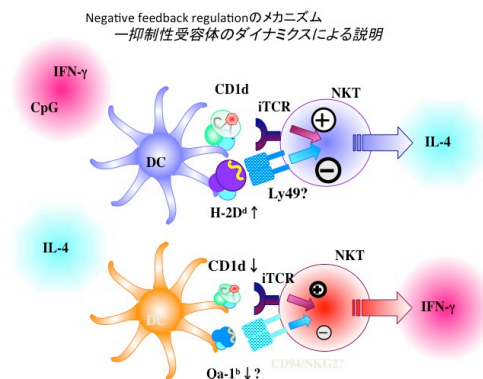
①内臓脂肪症候群モデル: C57BL/6 (WT), J $\alpha$ 18<sup>-/-</sup>, CD1d<sup>-/-</sup>の各系統のマウスに高脂肪餌 (High fat diet; HFD: 脂肪含量 32%) または対照群として普通餌 (Standard fat diet; SFD: 脂肪含量 4.3%) を 18 週間給餌し, 体

重を経時的に測定した。臓器重量は採材時に秤量し, 顕微鏡切片を作製し, HE, Oil-red-O 染色を行い, 脂肪沈着量や細胞サイズの定量化を行なった。肥満マウスの耐糖能やインスリン抵抗性の評価は, 経腹腔耐糖能試験 (IPGTT) やインスリン耐性試験 (ITT) を行った。IPGTT は負荷後 0, 30, 60, 120 分で血糖値を測定し, ITT は絶食/インシュリン静注後同様に採血し, 血糖値を測定した。

②動脈硬化症モデル: 動脈硬化症自然発症 apoE 単一欠損 (SKO) と, MR1 も欠損した二重欠損 (DKO) の 2 系統のマウスに, それぞれ SFD または HFD を 8 週から 5 週間給餌し, 13 週齢で大動脈の連続凍結切片を作製, Oil red O 染色後, 病巣面積を定量比較した。SKO および DKO の CD1d 拘束性 NK-T 細胞の動態を調べる目的で, 若齢及び成熟マウスの肝臓・脾臓の CD1d 拘束性の type I, II NK-T の割合を算出した。さらに, 活性化を調べる目的で CD69 陽性細胞の割合を算出した。NK-T 細胞は,  $\alpha$ -GC 負荷 CD1d<sup>-</sup> dimer<sup>+</sup> /TCR<sup>+</sup> の分画を Type I NK-T, NK1.1<sup>+</sup> /TCR $\beta$ <sup>+</sup> の分画を全 NK-T とし, type II NK-T 細胞は, [全 NK-T(%)] - [type I NK-T(%)] により算出した。

### 4. 研究成果

(1) DC-NK-T 細胞・ネガティブフィードバック機構で働く分子の解明: 考えられるメカニズムを下図に示す。



(2) 各種サイトカイン, TLR リガンド, 生理活性物質処理 DC の応答と NK-T 細胞の機能修飾

①IL-12・IL-23/PGE<sub>2</sub>: IL-17 は, IL-23 刺激下に NK-T 細胞からも産生され, 自己免疫疾患の進展に影響を与え得る。我々は, prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 存在下に分化させた DC は LPS 刺激により, Erk 経路のシグナルの減弱を伴って, IL-23 産生が対照群に対して減少することを見いだした (Immunology 2010)。また Erk 経路の阻害剤 U0126

存在下で LPS 刺激した場合、対照群に対して IL-12 が増加、IL-23 が減少した。すなわち、DC を介した NK-T 細胞からの IL-17 産生を減少させる新規の方法が開発された。

②IL-10/TNF- $\alpha$  : DC からの抗炎症性サイトカイン IL-10 産生は、TNF- $\alpha$  マウスで低下しており、外来性に添加した TNF- $\alpha$  は、TNF- $\alpha$  マウス由来 DC の低下していた TLR 刺激による IL-10 産生を回復させた。この際 Erk, p38 MAPK (p38), Akt 等の活性化の回復を伴うことが判明した。一方 Erk, p38, PI3K の阻害剤は、TLR リガンド刺激による野生型 DC からの IL-10 産生を低下させ、これらのキナーゼが TNF- $\alpha$  受容体 (TNFR1) 下流にあって IL-10 産生に関与していることを明らかにした。NK-T 細胞は TNF- $\alpha$  を産生することから、DC からの IL-10 産生にも影響を与える可能性が高く、新たなフィードバック制御の可能性が示唆された (Cell Immunol 2011)。

③IL-33/noradrenalin : IL-33 は IL-1 ファミリーに属する Th2 免疫偏倚に重要な役割を有する新規サイトカインであり、DC から LPS 刺激により産生される。分担者の柳川は、IL-33 産生がノルアドレナリン (NA) 等の catecholamine の同時刺激によって著明に亢進することを見いだした (J Immunol 2010, Brains Behav Immun 2011)。この現象はアゴニストや阻害剤を用いた実験から  $\beta_2$  受容体  $\rightarrow$  cAMP  $\rightarrow$  PKA 経路によるものであることが判明した。ストレスとアレルギーを繋ぐ重要な知見であるとともに、NK-T 細胞は交感神経やそのトランスミッターである NA にも影響を受けることが知られていることから、この制御ループにも関与していることが強く示唆される。

(3) 臓器特異的自己免疫疾患モデルマウスを用いた NK-T 細胞制御機能

自己免疫性ぶどう膜網膜炎 (EAU) の誘導時に OPN の発現を siRNA で低下させた場合、臨床スコア・組織病理スコアともに有意に低下した。一方、NK-T 細胞欠損マウスではむしろ臨床スコアは上昇し、NK-T 細胞は EAU では beneficial な効果を有していると考えられた。この点は、Con A 肝炎モデルとは異なっていた。OPN マウス胸腺では NK-T 細胞の成熟過程に障害が生じ (stage II  $\rightarrow$  III にブロック)、NK-T 細胞数の低下を、また末梢では GATA3/NF-ATc 系を介して IL-4 産生の低下を示された (PNAS 2008)。ネガティブフィードバック機構を応用した制御法については、背景系統の違いから BALB/c で成功した方法は適用出来なかったため、抗 Qa-1<sup>b</sup> 抗体の投与あるいは OCH/ $\alpha$ -GC の複

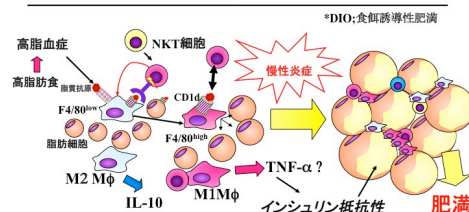
合投与等、別のアプローチを適用すべきと考えられた (Ohta ら 2005)。

(4) 生活習慣病マウスモデルにおける NK-T 細胞機能の研究

①内臓脂肪症候群モデル : J $\alpha$ 18<sup>-/-</sup> は WT と同様の体重増加を示し、一方全ての CD1d 拘束性 NK-T 細胞を欠損する CD1d<sup>-/-</sup> では有意に低い体重増加しか示さなかったことから、type II NK-T 細胞が食餌誘導性肥満 (DIO) で主たる役割を果たす、あるいは type I の機能を完全に代替出来る、と考えられた。HFD 摂食下では、過剰な脂質抗原が直接経路で、あるいは自己脂質抗原を介した間接経路により、NK-T 細胞が活性化されていることが推測される。WT や J $\alpha$ 18<sup>-/-</sup> マウスでの脂肪肝や脂肪細胞の肥大の状態から、NK-T 細胞が肝における非アルコール性脂肪肝や脂肪組織の慢性炎症を増強させていることが考えられた。その結果、WT や J $\alpha$ 18<sup>-/-</sup> マウスでは、耐糖能異常やインスリン抵抗性がより顕症化しているものと考えられた (下図)。

まとめとモデル

マウス	NKT細胞	DIO*	耐糖能異常
WT	type I & II	+	++
J $\alpha$ 18 <sup>-/-</sup>	type II	+	++
CD1d <sup>-/-</sup>	-	±	+



②動脈硬化症モデル : DKO マウスでは SKO マウスよりも動脈硬化症の病巣面積は有意に拡大することが明らかとなった。この背景には、CD1d 拘束性 NK-T 細胞 (NKT) の若齢からの自然活性化と、老齢マウスでの疲弊によるアナジーが存在することが判明した。MR1 分子の欠損により、MR1 拘束性 NK-T 細胞 (MAIT) が欠損するが、野生型では MAIT を介した NKT の活性制御により病巣進展の抑制がなされていると推測された (MAIT  $\approx$  NKT の直接あるいは DC を介した間接的な相互制御)。また、MAIT が動脈硬化病巣の進展を直接抑制する可能性も残されており、細胞移入による検討が必要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計 18 件)

- ① Yanagawa Y, Matsumoto M, Togashi H. Adrenoreceptor-mediated enhancement of interleukin-33 production by dendritic cells. *Brain Behav Immun*. (in press) 査読有
- ② Kurotaki D, Kon S, Bae K, Ito K, Matsui Y, Nakayama Y, Kanayama M, Kimura C, Narita Y, Nishimura T, Iwabuchi K, Mack M, van Rooijen N, Sakaguchi S, Uede T, Morimoto J. CSF-1-dependent red pulp macrophages regulate CD4 T cell responses. *J Immunol* 186(4):2229-37, 2011. 査読有
- ③ Hirata N, Yanagawa Y, Ogura H, Satoh M, Noguchi M, Matsumoto M, Togashi H, Onoe K, Iwabuchi K. The role of tumor necrosis factor- $\alpha$  for interleukin-10 production by murine dendritic cells. *Cell Immunol* 266: 165-171, 2011. 査読有
- ④ Ebihara T, Azuma M, Oshiumi H, Kasamatsu J, Iwabuchi K, Matsumoto K, Saito H, Taniguchi T, Matsumoto M, Seya T. Identification of INAM, a polyI:C-inducible membrane protein, that participates in dendritic cell-mediated natural killer cell activation. *J Exp Med* 207 (12): 2675-87, 2010. 査読有
- ⑤ Yanagawa Y, Matsumoto M, Togashi H. Enhanced dendritic cell antigen uptake via  $\alpha_2$  adrenoreceptor-mediated PI3K activation following brief exposure to noradrenaline. *J Immunol* 185 (10): 5762-8, 2010. 査読有
- ⑥ Kasamatsu J, Sutoh Y, Fugo K, Otsuka N, Iwabuchi K, Kasahara M. Identification of a third variable lymphocyte receptor in the lamprey. *Proc Natl Acad Sci USA* 107(32): 14304-8, 2010. 査読有
- ⑦ Iwabuchi K, Yanagawa Y, Minami K, Mizuuchi K, Maeda K, Ogura H, Satou S, Iwata D, Hirata H, Iwabuchi C, and Onoe K. Differential enhancement of T helper type 1 (Th1)/Th2 cytokine production by natural killer T cells through negative feedback regulation with pre-treated dendritic cells. *Curr Immunol Rev* 6 (2): 78-87, 2010. 査読有
- ⑧ Hayashi F, Yanagawa Y, Onoe K, Iwabuchi K. Dendritic cell differentiation with prostaglandin E<sub>2</sub> results in selective attenuation of the ERK pathway and decreased interleukin-23 production. *Immunology* 131 (1): 67-76, 2010. 査読有
- ⑨ Iwata D, Kitaichi N, Ebihara A, Iwabuchi K, Yoshida K, Namba K, Ozaki M, Ohno S, Umezawa K, Yamashita K-i, Todo S, Ishida S, Onoe K. Nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) inhibitor, Dehydroxymethylepoxyquinomicin(DHMEQ) ameliorates experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51(4): 2077-84, 2010. 査読有
- ⑩ Hirata N, Yanagawa Y, Satoh M, Ogura H, Ebihara T, Noguchi M, Matsumoto M, Togashi H, Seya T, Onoe K, Iwabuchi K. Dendritic cell-derived TNF- $\alpha$  is responsible for development of IL-10-producing CD4<sup>+</sup> T cells. *Cell Immunol* 261 (1): 37-41, 2010. 査読有
- ⑪ Ohmura K, Ishimori N, Ohmura Y, Tokuhara S, Nozawa A, Hori S, Andoh Y, Fujii S, Iwabuchi K, Onoe K, Tsutsui H. Natural killer T cells are involved in adipose tissue inflammation and glucose intolerance in diet-induced obese mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30: 193-199, 2010. 査読有
- ⑫ Iwata D, Kitamura M, Kitaichi N, Saito Y, Kon S, Morimoto J, Miyazaki A, Kitamei H, Namba K-i, Yoshida K, Ohno S, Uede T, Onoe K, Iwabuchi K. Prevention of experimental autoimmune uveoretinitis by blockade of osteopontin with small interfering RNA. *Exp Eye Res* 90 (1): 41-8, 2010. 査読有
- ⑬ Hirata N, Yanagawa Y, Iwabuchi K, Onoe K. Selective regulation of interleukin-10 production via Janus kinase pathway in murine conventional dendritic cells. *Cell Immunol* 258: 9-17, 2009. 査読有
- ⑭ Miyazaki Y, Iwabuchi K, Iwata D, Miyazaki A, Kon Y, Niino M, Kikuchi S, Yanagawa Y, Van Kaer L, Sasaki H, Onoe K. Expansion of CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> T cells producing high levels of interferon- $\gamma$  in peripheral blood of patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 14: 1044-1055, 2008. 査読有
- ⑮ Diao H, Iwabuchi K, Li L, Onoe K, Van Kaer L, Kon S, Saito Y, Morimoto J, Denhardt D, Rittling S, and Uede T.

Osteopontin regulates development and function of invariant natural killer T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 15884-9, 2008. 査読有

- ⑫ Hirata N, Yanagawa Y, Ebihara T, Seya T, Uematsu S, Akira S, Hayashi F, Iwabuchi K, Onoé K. Selective synergy in anti-inflammatory cytokine production upon cooperated signaling via TLR4 and TLR2 in murine conventional dendritic cells. *Mol Immunol* 45 (10): 2734-42, 2008. 査読有
- ⑬ Wakao H, Wakao R, Sakata S, Iwabuchi K, Oda A, Fujita H. *In vitro* induction of natural killer T cells from embryonic stem cells prepared by somatic cell nuclear transfer. *FASEB J* 22 (7): 2223-31, 2008. 査読有
- ⑭ Yanagawa Y, Iwabuchi K, Onoé K. Cooperative action of IL-10 and IFN- $\gamma$  to regulate dendritic cell function. *Immunology* 127: 345-353, 2008. 査読有

[学会発表] (計 24 件)

- ① Iwabuchi K, Iwata D, Kitamura M, Kitaichi N, Kon S, Kitamei H, Namba K, Yoshida K, Ishida S, Ohno S, Rittling SR, Denhardt DT, Uede T, Onoé K. Amelioration of experimental autoimmune uveoretinitis by blockade of osteopontin with antibody or small interfering RNA. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology 2010. 8. 27 (Kobe).
- ② Hayashi F, Yanagawa Y, Onoé K, Iwabuchi K. Selective attenuation of the ERK pathway and decreased interleukin-23 production in dendritic cells differentiated with prostaglandin E<sub>2</sub>. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology 2010. 8. 25 (Kobe).
- ③ Hirata N, Yanagawa Y, Iwabuchi K, Satoh M, Ogura H, Seya T, Onoé K, Noguchi M. The role of dendritic cell-produced TNF- $\alpha$  in generation of IL-10-producing CD4<sup>+</sup> T cells. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology 2010. 8. 24 (Kobe).
- ④ Satoh M, Ogura H, Andoh Y, Nakayama T, Tanihuchi M, Onoé K, Iwabuchi K. Type II NKT cells operate diet-induced obesity. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology 2010. 8. 23 (Kobe).
- ⑤ Ogura H, Satoh M, Gilfillan S, Miyake S, Onoé K, Iwabuchi K.

MR1-restricted NKT cells exhibit beneficial role for the development of atherosclerosis. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology 2010. 8. 23 (Kobe).

- ⑥ 岩渕和也・佐藤雅・小倉尚子・小野江和則・Susan Gilfillan, Luc Van Kaer・島村道夫・三宅幸子・山村隆. 生活習慣病マウスモデルにおける CD1d 拘束性と MR1 拘束性 NKT 細胞の異なる機能発現. 第 20 回 KTCC. 2010. 6. 5 (京都)
- ⑦ Yanagawa Y, Iwabuchi K, Matsu-moto M, Onoé K, Togashi H. Cooperative effects of IL-10 and IFN- $\gamma$  on dendritic cell functions. 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会, 2009. 12. 4 (大阪)
- ⑧ Hayashi F, Yanagawa Y, Onoé K, Iwabuchi K. Effect of prostaglandin E<sub>2</sub> on IL-23 production and ERK activity in conventional dendritic cells. 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会, 2009. 12. 4 (大阪)
- ⑨ Hirata N, Yanagawa Y, Iwabuchi K, Noguchi M, Onoé K. JAK-PI3K pathway operates IL-10 production in murine dendritic cells. 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会, 2009. 12. 4 (大阪)
- ⑩ Ogura H, Satoh M, Van Kaer L, Nakayama T, Taniguchi M, Onoé K, Iwabuchi K. Enhanced development of atherosclerosis in [ $\beta_2m^{-/-}$   $\rightarrow$  Ldlr<sup>-/-</sup>] irradiation bone-marrow chimeras –possible involvement of innate T cell other than CD1d-restricted NKT cells. 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会, 2009. 12. 2 (大阪)
- ⑪ Satoh M, Ogura H, Andoh, Ishimori N, Fujii S, Nakayama T, Taniguchi M, Van Kaer L, Onoé K, Iwabuchi K. Diet-induced obesity is suppressed in CD1d-deficient but not in invariant NKT cell-deficient mice. 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会, 2009. 12. 2 (大阪)
- ⑫ Iwabuchi K, Iwata D, Kitamura M, Saito Y, Kon S, Morimoto J, Ohno S, Ishida S, Uede T, Onoé K. Administration of osteopontin small interfering RNA ameliorates experimental autoimmune uveoretinitis model in mice. 第 9 回オステオポンチン研究会, 2009. 9.13 (札幌)
- ⑬ Obata Y, Iwabuchi K. Further characterization of NKT-cell hybridomas with invariant T-cell antigen receptor. The 1<sup>st</sup> International Young Researcher Seminar in Zoonosis

- Control. 2009. 8.19-21 (ニセコ)
- ⑭ 岩渕和也. 「NKT 細胞の機能と生活習慣病の進展における役割」第 15 回福岡大学グローバル FU プログラムセミナー. 2009. 7.16 (福岡)
- ⑮ 岩渕 和也, 小野江和則. 食餌誘導性肥満進展における NKT 細胞の役割. 第 99 回日本病理学会総会. 2009. 4. 29 (東京)
- ⑯ Satoh M, Iwabuchi K, Ogura H, Onoé K. NKT cells control the volume of visceral fat in mice fed high fat diet (HFD). The 5<sup>th</sup> Intl Symposium on CD1/NKT cells. 2009. 3. 24 (Kamakura, Japan)
- ⑰ Ogura H, Andoh Y, Iwabuchi K, Satoh M, Fujii S, Onoé K. A collaborative role of NK cells with NKT cells in the lipopolysaccharide-induced aggravation of atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. The 5<sup>th</sup> Intl. Symposium on CD1/NKT cells. 2009. 3. 24 (Kamakura, Japan)
- ⑱ Satoh M, Iwabuchi K, Ogura H, Fujii S, Onoé K. Involvement of allograft inflammatory factor-1 for the development of atherosclerosis in murine model. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会, 2008. 12.3 (京都)
- ⑲ Hirata N, Yanagawa Y, Ebihara T, Seya T, Uematsu S, Akira S, Hayashi F, Iwabuchi K, Onoé K. TLR4 acts in synergy with TLR2 in IL-10 production by murine dendritic cells. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会, 2008. 12.2 (京都)
- ⑳ Ogura H, Andoh Y, Iwabuchi K, Satoh M, Fujii S, Onoé K. A collaborative role of NK cells with NKT cells in the aggravation of atherosclerosis induced by lipopolysaccharide administration. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会, 2008. 12.1 (京都)
- ㉑ 岩渕和也: A 演説 ナチュラルキラーT (NKT) 細胞機能の分化と生体内における新しい役割. 第 54 回日本病理学会秋期特別総会, 2008. 11. 21 (松山)
- ㉒ 青柳武史, 山下健一郎, 柳川芳毅, 後藤了一, 五十嵐瑠美, 芳賀さなえ, 尾崎倫孝, 小野江和則, 梅澤一夫, 藤堂省: 新規 NF- $\kappa$ B 阻害薬 DHMEQ による免疫抑制樹状細胞の誘導. 第 48 回日本リンパ網内系学会総会, 2008.6.14 (札幌)
- ㉓ 平田徳幸, 柳川芳毅, 海老原敬, 瀬谷司, 植松智, 審良静男, 林史恵, 岩渕和也, 小野江和則: TLR4 と TLR2 を介した選択

的かつ相乗的な抗炎症性サイトカインの産生. 第 48 回日本リンパ網内系学会総会, 2008. 6.14 (札幌)

- ㉔ 柳川芳毅, 平田徳幸, 小野江和則: シンポジウム 樹状細胞研究の新展開と樹状細胞免疫療法の現状と将来. 「樹状細胞におけるサイトカイン産生バランスの制御機構」第 48 回日本リンパ網内系学会総会, 2008. 6.13 (札幌)

[その他]

ホームページ等;

<http://web.med.kitasato-u.ac.jp/edures/immunol.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

平成 21 年度に岩渕和也に変更

2008

小野江 和則 (ONOÉ KAZUNORI)

北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授

研究者番号: 40002117

2009~2010

岩渕 和也 (IWABUCHI KAZUYA)

北里大学・医学部・教授

研究者番号: 20184898

### (2) 研究分担者

2008

岩渕 和也 (IWABUCHI KAZUYA)

北海道大学・遺伝子病制御研究所・准教授

研究者番号: 20184898

2008~2010

柳川 芳毅 (YANAGAWA YOSHIKI)

北海道大学・遺伝子病制御研究所・助教

2008

北海道医療大学・薬学部・講師 2009~2010

研究者番号: 20322852