

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 23 日現在

機関番号：20101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670178

研究課題名(和文)濾胞ヘルパーT細胞の新規遷移マーカーによる免疫病理診断法の開発

研究課題名(英文)Development of immunopathologic diagnosis with a new transition marker of follicular helper T cells

研究代表者

一宮 慎吾 (Ichimiya, Shingo)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：30305221

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では濾胞ヘルパーT細胞(Tfh細胞)とその遷移サブセットの機能解析を行い、得られた結果を免疫関連疾患の病理診断へ応用すること目的とした。Tfh細胞はBob1転写制御因子を高発現している事実を見出し、Bob1がTfh細胞数を規定する独自の機構を担っていること明らかにした(Eur J Immunol. 2016)。また免疫アレルギー疾患ではTh2細胞優位とTfh2細胞優位の傾向が同様であることが示され、エフェクターヘルパーT細胞の機能偏倚の背景に共通した機構が存在する可能性が示唆された(Clin Immunol. 2015)。Tfh細胞に特異的な機能分子に着目した研究を現在も続けている。

研究成果の概要(英文)：In this study, we performed functional analysis of T follicular helper (Tfh) cells and their transitional cell subsets to apply novel findings for histopathological examinations of immune-related disorders. As a result, we found high expression of a Bob1 transcription factor in Tfh cells and the involvement of Bob1 in the regulation of cell numbers of Tfh cells (Eur J Immunol. 2016). Further, we revealed that Tfh2-cell polarization preferentially occurred in the patients with allergic asthma and allergic rhinitis, as seen as Th2-cell polarization in the patients (Clin Immunol. 2015). This implies the common mechanism underlying Tfh2-cell and Th2-cell polarization, suggesting that a manner of skewing of Tfh-cell subset would reflect a disease-specific feature of helper CD4(+) T cells. By virtue of a characteristic molecule(s) in Tfh cells and Tfh-cell subsets, further studies might lead to a new modality for histopathological diagnosis of immune-related disorders.

研究分野：免疫病理学

キーワード：濾胞ヘルパーT細胞 免疫組織化学 免疫病理学 病理診断学 免疫関連疾患

1. 研究開始当初の背景

(1) ヘルパーCD4⁺T細胞は分化多様性を自ら許容して免疫システム全体を統御する一方で、その偏りは様々な疾患病態の形成や進行に深く関与している。種々のヘルパーT細胞の分化系譜はナイーブCD4⁺T細胞から直接的に分化する経路が考えられてきたが、リンパ濾胞胚中心の形成を促して抗原特異的抗体の産生を調節する濾胞ヘルパーT細胞(Tfh細胞)にはTfh1細胞やTfh2細胞、Tfh17, Tfr細胞といった種々の遷移サブセットが存在し、各々はTh1細胞やTh2細胞、Th17細胞、Treg細胞と類似の機能や可塑性を有することが明らかにされている。しかし免疫病態とTfh細胞あるいはTfh細胞サブセットとの関係については、不明な点が多く残されている。(2)我々は免疫病態のさらなる理解や臨床への応用を目指し、手術材料や血液検体を用いて、ヒトTfh細胞の研究を行っている。これまでにTfh細胞の新たな分化機構を見出し、初期分化段階におけるTfh/Th1中間細胞の存在を示唆した(Nagashima T, et al. Am J Pathol 2011)。また胚中心過形成を特徴とする睡眠時無呼吸症候群の扁桃組織は転写制御因子Bob1(Pou2af1, OCA-B, OBF1)を高発現するTfh細胞(Bob1⁺Tfh細胞)が多数存在することが判明し、さらにBob1遺伝子欠損マウス(Bob1^{-/-}マウス)の免疫組織にはTfh細胞が高頻度に観察された。したがってBob1はTfh細胞の機能を負に調節していると考えられ、胚中心過形成などの免疫組織病変にはBob1制御系を逸脱したTfh細胞が原因となっている可能性が示唆される。

2. 研究の目的

(1)Bob1によるTfh細胞の機能制御機構は不明であることから、Tfh細胞におけるBob1の機能的意義を探り、さらに種々のTfh細胞遷移サブセットのBob1の機能発現を検証する。Bob1⁺Tfh細胞を中継ハブとしたヘルパーT細胞の新たな分化系譜の存在を作業仮説として、得られた結果に基づいてBob1⁺Tfh細胞からTfh細胞サブセットへ移行する機能メカニズムを明らかにする。さらにエフェクターヘルパーT細胞へ至る機能分子群を抽出し、この過程から見出されるTfh細胞遷移サブセットのマーカー(Tfh細胞遷移マーカー)を選別する。そして免疫病理学的意義について検討を加える。

(2)ヘルパーT細胞のバランス異常が知られる免疫関連疾患を対象として、血液検体中のTfh細胞遷移サブセットの発現プロファイルを解析する。研究の進展によりエフェクターヘルパーT細胞の分化過程の状態、また機能分化のバランス異常が免疫病理学的に可視化される可能性があり、病理診断や病態解析から疾病メカニズムの理解が深まる。検討を重ねることによって、疾病克服への臨床応用に向けた卓越した成果が見込まれる。

3. 研究の方法

(1)扁桃手術材料を含む免疫組織や血液からセルソーターを用いてリンパ球を分離し、ナイーブCD4⁺T細胞(CD3⁺CD4⁺CD27⁺CD45RA⁺)やTfh細胞(CD3⁺CD4⁺CXCR5⁺PD-1⁺)などの種々のエフェクターヘルパーT細胞を解析した。ナイーブCD4⁺T細胞にはレンチウイルスベクターを用いてBob1遺伝子を導入し、FACSや定量PCR法、ELISA法などによってTfh細胞におけるBob1の機能的意義を検討した。抗CD3/CD28抗体ビーズにてリンパ球刺激を行った。手術材料の扁桃組織や血液検体を対象としたヒトリンパ球の解析に加えて、Bob1^{-/-}マウスやOT-II Bob1^{-/-}マウス、CD45.1コンジュニックマウスを用いた研究を行い、抗原刺激にはヒツジ赤血球(SRBC)やトリ卵白アルブミン(OVA)を使用した。

(2)種々の細胞の遺伝子発現については、マイクロアレイによるトランスクリプトーム解析を行う。得られた発現プロファイルを比較検討することによって、細胞特異的な遺伝子群を抽出した。細胞種や系譜に特徴的なマーカーに関しては、様々な免疫関連疾患の病理組織を対象として免疫組織化学やISH法を施行し検討を重ね、マーカーの選別や機能解析を行った。

4. 研究成果

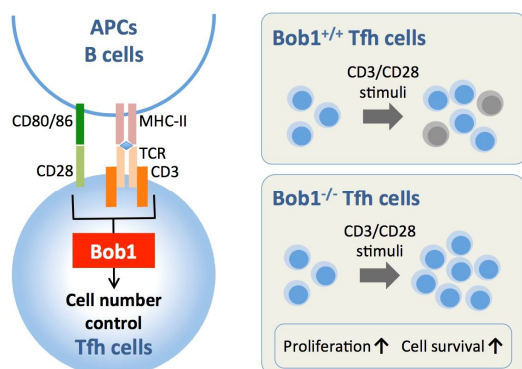
(1)Tfh細胞におけるBob1の機能的意義(Bob1 limits cellular frequency of T follicular helper cells. Eur J Immunol. 2016)

ヒトリンパ球やマウスモデルを用いて解析したところ、ナイーブCD4⁺T細胞からTfh細胞への機能分化段階にBob1が直接的に関与する結果は乏しかった。すなわちTfh細胞の機能維持に重要であるBcl6の発現にはBob1は影響せず、またIL-21、CXCR5、PD-1といったTfh細胞を特徴づける機能分子の発現にもほとんど影響を与えなかった。加えてB細胞との共培養実験においても、Bob1^{-/-}Tfh細胞はBob1^{+/+}Tfh細胞と同様のB細胞活性化能を有していた。

一方でBob1^{-/-}マウスの個体内のTfh細胞を解析したところ、興味深いことにTfh細胞数は野生型マウスと比較して約2.7倍(脾細胞中)に有意に増加していた。CD45.1コンジュニックマウスへの移入実験においても同様の結果が示され、Bob1はTfh細胞数を制御する働きがあると考えられた。invitroモデルの研究から、Bob1が関連する細胞内モジュールとしては、CD3やCD28刺激に対する細胞増殖シグナルの抑制とともに細胞死シグナルの促進の双方が示唆された。

Tfh細胞の機能特性を鑑みると、T細胞抗原受容体(TCR)は樹状細胞やマクロファージに対する応答に加えて、リンパ濾胞胚中心内においてB細胞の活性化に必要である。Bob1関連の細胞内機構の意義を考察すると、こうした抗原提示細胞からのTCR刺激を調節するモジュールとして、Bob1関連の細胞内機構が

存在しているのかもしれない。それは TCR や CD28 からのシグナルを過度にならないよう、適切に反応する装置である可能性が示唆される。結果の概要について下図にまとめた。



免疫組織化学的検討によって、ヒト扁桃組織の胚中心内には Bob1 を発現する Tfh 細胞が観察されたが、Tfh 細胞遷移サブセットや通常のエフェクターヘルパー T 細胞には Bob1 の発現は乏しかった。したがって Bob1 関連モジュールは免疫組織内の Tfh 細胞に必要とされ、Tfh 細胞遷移サブセットや他のエフェクターヘルパー T 細胞の依存度は非常に低いと考えられる。このことから Bob1 は Bcl6 に加えて、組織内 Tfh 細胞の機能マーカーとして位置づけられる。

(2) 免疫アレルギー疾患における Tfh 細胞遷移サブセットの機能偏倚

(Alteration of circulating type 2 follicular helper T cells and regulatory B cells underlies the comorbid association of allergic rhinitis with bronchial asthma. Clin Immunol. 2015)

Tfh 細胞の遷移サブセットはそれぞれが特異的なサイトカイン産生や B 細胞の抗体産生を制御している。制御性 B 細胞は IL-10 や TGF- β を産生し、T 細胞の免疫反応を抑制する働きをもつ細胞群である。気管支喘息やアレルギー性鼻炎の患者は Th2 優位であることが知られるが、Tfh 細胞の遷移サブセットを解析したところ、IL-4 を産生し、IgE 抗体の産生を誘導する Tfh2 細胞が相対的に増加し (Tfh2 細胞シフト) 制御性 B 細胞が減少していること、さらには Tfh2 細胞と制御性 B 細胞の不均衡と末梢血中の好酸球数との関連性が認められた。

この結果は免疫アレルギー疾患では Th2 細胞優位の傾向と Tfh2 細胞優位の傾向が同様であることを示しており、さらなる検証が必要であるものの通常のエフェクターヘルパー T 細胞の機能偏倚は Tfh 細胞遷移サブセットの機能偏倚背景には共通したメカニズムが存在している可能性があり、その偏倚と制御性 B 細胞が関連して免疫病態を形成押していることが示された。さらには Tfh 細胞遷移サブセットの免疫組織学的特徴が明らかに

なれば、エフェクターヘルパー T 細胞の機能バランス異常の可視化が可能となるかもしれない。

(3) Tfh 細胞遷移マーカーの選択同定とその機能解析、免疫病理診断への応用 (研究続行中)

Tfh 細胞遷移マーカーの選択同定に向けて解析を続けている。特に (2) の結果を踏まえて Tfh2 細胞に焦点をあて研究を行っているが、Tfh2 細胞は血液中に多く存在し扁桃などの免疫組織では殆ど検出されない。このため遺伝子解析に用いる程の Tfh2 細胞数を得るにはある程度の血液量が必要である、収量を上げるための条件設定の改良を現在も続けている。この前段階の研究として、Tfh2 細胞シフトを示す免疫アレルギー患者 (n=3) と健常者 (n=3) の血液検体におけるナイーブ CD4⁺ T 細胞のトランスクリプトーム比較を行った (Agilent SurePrint human gene expression v3 60K microarray)。ヒートマップ解析を行ったところ、2 群のナイーブ CD4⁺ T 細胞のトランスクリプトームは類似しておらず、2 群に特徴的な有意差ある遺伝子クラスターが存在した。このクラスター遺伝子の解析はまだ途中であるが、ARSD や POLRMT などの遺伝子群に関しては検証が終わり、病理組織を用いた免疫組織化学解析を行っている。同クラスターには lncRNA も複数含まれており、病理組織解析に利用可能かどうかさらなる解析を進めたい。

(4) 今後の研究展開について

本研究では Tfh 細胞における Bob1 の機能的意義を明らかにし、また Tfh 細胞遷移サブセットの機能偏倚はエフェクターヘルパー T 細胞の機能偏倚と類似していることが判明した。当初目的とした研究は達成されていないが、現在までのところ Tfh 細胞遷移サブセットの機能偏倚の条件がナイーブ CD4⁺ T 細胞に内包されている可能性が見出されている。ナイーブ CD4⁺ T 細胞は様々な臓器組織に数多く認められることから、疾患背景にあるヘルパー T 細胞の機能的アンバランスをナイーブ CD4⁺ T 細胞の特性から明確化できるかもしれない。このような観点も含めて、病理組織解析への応用を目指したヘルパー T 細胞の研究をこれからも続けて行きたいと考えている。

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 14 件)

Yamashita K, Kawata K, Matsumiya H, Kamekura R, Jitsukawa S, Nagaya T, Ogasawara N, Takano K, Kubo T, Kimura S, Shigehara K, Himi T, Ichimiya S. Bob1 limits cellular frequency of T follicular helper cells. Eur J Immunol. 2016; in

press. (査読有)

Ichimiya S, Kamekura R, Kawata K, Kamei M, Asai M, Akasaka S, Himi T. Functional RNAs control T follicular helper cells. *J Hum Genet.* 2016; in press. (査読有)

Murata K, Tsukahara T, Emori M, Shibayama Y, Mizushima E, Matsumiya H, Yamashita K, Kaya M, Hirohashi Y, Kanaseki T, Kubo T, Himi T, Ichimiya S, Yamashita T, Sato N, Torigoe T. Identification of a novel human memory T cell population with the characteristics of stem-like chemo-resistance. *Oncoimmunol.* 2016; in press. (査読有)

Hashimoto A, Sato T, Iyama S, Yoshida M, Ibata S, Tatekoshi A, Kamihara Y, Horiguchi H, Murase K, Kawano Y, Takada K, Miyanishi K, Kobune M, Ichimiya S, Kato J. Narrow-Band Ultraviolet B phototherapy ameliorates acute graft-versus-host disease of the intestine by expansion of regulatory T cells. *PLoS One.* 2016; 11: e0152823. doi: 10.1371/journal.pone. 0152823.(査読有)

Kamekura R, Yamashita K, Jitsukawa S, Nagaya T, Ito F, Ichimiya S, Himi T. Role of crosstalk between epithelial and immune cells, the epimicrobiome, in allergic rhinitis pathogenesis. *Adv Otorhinolaryngol.* 2016; 77: 75-82. doi: 10.1159/000441878. (査読有)

Yamashita K, Ichimiya S, Kamekura R, Nagaya T, Jitsukawa S, Matsumiya H, Takano K, Himi T. Studies of Tonsils in basic and clinical perspectives: from the past to the future. *Adv Otorhinolaryngol.* 2016; 77: 119-24. doi: 10.1159/000441902. (査読有)

Takano K, Nomura K, Abe A, Kamekura R, Yamamoto M, Ichimiya S, Takahashi H, Himi T. Clinicopathological analysis of salivary gland tissue from patients with IgG4-related disease. *Acta Otolaryngol.* 2016; 23: 1-5. (査読有)

Kamekura R, Shigehara K, Miyajima S, Jitsukawa S, Kawata K, Yamashita K, Nagaya T, Kumagai A, Sato A, Matsumiya H, Ogasawara N, Seki N, Takano K, Kokai Y, Takahashi H, Himi T, Ichimiya S. Alteration of circulating type 2 follicular helper T cells and regulatory B cells underlies the comorbid association

of allergic rhinitis with bronchial asthma. *Clin Immunol.* 2015; 158: 204-11. doi: 10.1016/j.clim.2015.02.016. (査読有)

Kubo T, Sugimoto K, Kojima T, Sawada N, Sato N, Ichimiya S. Tight junction protein claudin-4 is modulated via Δ Np63 in human keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 455: 205-11. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.10.148. (査読有)

Kubo T, Kamekura R, Kumagai A, Kawata K, Yamashita K, Mitsuhashi Y, Kojima T, Sugimoto K, Yoneta A, Sumikawa Y, Yamashita T, Sato N, Himi T, Ichimiya S. Δ Np63 controls a TLR3-mediated mechanism that abundantly provides thymic stromal lymphopoietin in atopic dermatitis. *PLoS One.* 2014; 9: e105498. doi: 10.1371/journal.pone.0105498. (査読有)

Tsukahara T, Emori M, Murata K, Hirano T, Muroi N, Kyono M, Toji S, Watanabe K, Torigoe T, Kochin V, Asanuma H, Matsumiya H, Yamashita K, Himi T, Ichimiya S, Wada T, Yamashita T, Hasegawa T, Sato N. Specific targeting of a naturally presented osteosarcoma antigen, papillomavirus binding factor peptide, using an artificial monoclonal antibody. *J Biol Chem.* 2014; 289: 22035-47. doi: 10.1074/jbc.M114.568725. (査読有)

亀倉隆太, 氷見徹夫, 一宮慎吾. Tfh 細胞サブセットと病態形成. 特集 I: 濾胞ヘルパー T 細胞 (Tfh 細胞) の分化と胚中心形成. *臨床免疫・アレルギー科* 63: 214-217, 2015. (査読無)

亀倉隆太, 氷見徹夫, 一宮慎吾. アレルギー性鼻炎の病態形成におけるエプイムノームの役割. 特集 アレルギー疾患ガイドラインダイジェストに寄せる. *アレルギーの臨床* 35: 57-63, 2015. (査読無)

森雅亮, 横田俊平, 小林法元, 永井和重, 一宮慎吾. 若年性皮膚筋炎における間質性肺炎 剖検所見からの知見と今後の対応. *小児科* 55: 1077-1084, 2014. (査読無)

[学会発表](計 21 件)

亀倉隆太, 實川純人, 長屋朋典, 川田耕司, 重原克則, 一宮慎吾, 氷見徹夫. シラカバ花粉症の病態形成における血液濾胞ヘルパー T 細胞の役割. 第 34 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 2016 年 2 月 4-6 日, 鳥羽国際ホテル, 三重県, 鳥羽市.

Kamekura R, Shigehara K, Jitsukawa S, Kawata K, Himi H, Ichimiya S. Alteration of circulating type 2 follicular helper T cells and regulatory B cells underlies the comorbid association of allergic rhinitis with bronchial asthma. AAAAI Annual Meeting The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Los Angeles, LA, USA. March, 4-7, 2016.

Kawata K, Yamashita K, Matsumiya H, Kamekura R, Jitsukawa S, Nagaya T, Shigehara K, Seki N, Himi T, Ichimiya S. Functional involvement of BOB1 in the numerical regulation of follicular helper T cells. The 44th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. Nov. 18-20, 2015. Sapporo Convention Center, Sapporo.

Shigehara K, Kamekura R, Kawata K, Nagaya T, Ichimiya S. The analysis of follicular helper T cells in the patients with chronic obstructive pulmonary disease. The 44th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. Nov. 18-20, 2015. Sapporo Convention Center, Sapporo.

Kamekura R, Shigehara K, Jitsukawa S, Nagaya T, Kawata K, Himi T, Ichimiya S. Relative decrease in regulatory B cells is associated with the progression of allergic rhinitis to bronchial asthma under the unique skewing of type 2 follicular helper T cells. The 44th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. Nov. 18-20, 2015. Sapporo Convention Center, Sapporo.

川田耕司, 山下恵司, 松宮弘, 實川純人, 亀倉隆太, 長屋朋典, 氷見徹夫, 一宮慎吾. 濾胞ヘルパーT細胞の細胞数超世知における転写制御因子 Bob1 の関与. 第95回北海道医学大会病理分科会, 第48回北海道病理談話会. 2015年10月17日, 札幌医科大学, 北海道, 札幌市.

亀倉隆太, 高野賢一, 實川純人, 長屋朋典, 一宮慎吾, 氷見徹夫. IgG4 関連ミクリツツ病の病態形成における濾胞ヘルパーT細胞と制御性B細胞の役割. 第28回日本口腔・咽喉学会学術集会. 2015年9月10-11日, ホテル阪神. 大阪府, 大阪市.

重原克則, 亀倉隆太, 宮島さつき, 高橋弘毅, 伊藤進, 一宮慎吾. アトピー型気管支喘息およびアレルギー性鼻炎におけ

る末梢血濾胞ヘルパーT細胞の解析. 第19回北海道アレルギー研究会. 2015年6月27日, 京王プラザホテル, 北海道, 札幌市.

亀倉隆太, 重原克則, 實川純人, 小笠原徳子, 高野賢一, 氷見徹夫, 一宮慎吾. アレルギー性気道疾患の病態形成における濾胞ヘルパーT細胞と制御性B細胞の役割. 第64回日本アレルギー学会学術大会. 2015年5月26日 □ 28日, グランドプリンスホテル新高輪 国際館パミール, 東京.

山下恵司, 川田耕司, 實川純人, 長屋朋典, 松宮弘, 亀倉隆太, 一宮慎吾, 氷見徹夫. ヒト口蓋扁桃に存在する濾胞ヘルパーT細胞の機能制御機構の解明. 第116回日本耳鼻咽喉科学会総会学術集会. 2015年5月20-23日, 東京国際フォーラム, 東京.

Kamekura R, Shigehara K, Jitsukawa S, Kawata K, Himi H, Ichimiya S. Alteration of circulating type 2 follicular helper T cells and regulatory B cells underlies the comorbid association of allergic rhinitis with bronchial asthma. AAI Annual Meeting Immunology 2015. New Orleans, LA, USA. May, 8-12, 2015.

亀倉隆太, 重原克則, 實川純人, 川田耕司, 氷見徹夫, 一宮慎吾. 2型濾胞ヘルパーT細胞と制御性B細胞はアレルギー性鼻炎から気管支喘息への移行に関与している. 第104回日本病理学会総会. 2015年4月30日 □ □ 5月2日, 名古屋国際会議場, 愛知県, 名古屋市.

佐藤明紀, 亀倉隆太, 川田耕司, 川田将也, 山下恵司, 實川純人, 熊谷綾子, 佐藤昇志, 一宮慎吾. リンパ管内皮細胞のリンパ管管腔形成におけるレプチンの役割. 第104回日本病理学会総会. 2015年4月30日 □ □ 5月2日, 名古屋国際会議場, 愛知県, 名古屋市.

實川純人, 亀倉隆太, 川田耕司, 熊谷綾子, 佐藤明紀, 長屋朋典, 山下恵司, 氷見徹夫, 一宮慎吾. 甲状腺癌におけるソーティングネキシン5の機能的意義. 第104回日本病理学会総会. 2015年4月30日 □ □ 5月2日, 名古屋国際会議場, 愛知県, 名古屋市.

Jitsukawa S, Kamekura R, Yamashita K, Nagaya T, Kawata K, Shigehara K, Himi T, Ichimiya S. Unique polarization of follicular helper T cell subsets in allergic diseases. The 44th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. Dec. 10-12, 2014. Kyoto

International Conference Center,
Kyoto.

Kawata K, Yamashita K, Mitsuhashi Y, Nagaya T, Jitsukawa S, Kamekura R, Shigehara K, Seki N, Himi T, Ichimiya S. Pou2af1 regulates the viability of follicular helper T cells. The 44th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. Dec. 10-12, 2014. Kyoto International Conference Center, Kyoto.

長屋朋典, 亀倉隆太, 山下恵司, 實川純人, 関伸彦, 川田耕司, 一宮慎吾, 氷見徹夫. 濾胞ヘルパーT細胞の分化誘導機構と疾患関連性の検討. 第27回日本口腔・咽頭学会学術集会. 2014年9月11-12日, ホテルライフォート札幌, 北海道, 札幌市.

熊谷綾子, 山下恵司, 長屋朋典, 山下利春, 一宮慎吾. アトピー性皮膚炎の表皮における p53 ファミリー分子の機能的意義. 第103回日本病理学会総会. 2014年4月24-26日, 広島国際会議場, 広島県, 広島市.

長屋朋典, 亀倉隆太, 山下恵司, 三橋由佳梨, 實川純人, 長島勉, 熊谷綾子, 関伸彦, 氷見徹夫, 一宮慎吾. 濾胞ヘルパーT細胞の分化機構と免疫病態との関連. 第103回日本病理学会総会. 2014年4月24-26日, 広島国際会議場, 広島県, 広島市.

山下恵司, 長屋朋典, 三橋由佳梨, 實川純人, 亀倉隆太, 熊谷綾子, 関伸彦, 氷見徹夫, 一宮慎吾. 濾胞ヘルパーT細胞による抗体産生プログラムの制御機構. 2014年4月24-26日, 広島国際会議場, 広島県, 広島市.

- ② 佐藤明記, 山下恵司, 三橋由佳梨, 長屋朋典, 熊谷綾子, 佐藤昇志, 一宮慎吾. リンパ管内皮細胞の形成におけるレプチンの役割. 第103回日本病理学会総会. 2014年4月24-26日, 広島国際会議場, 広島県, 広島市.

〔図書〕(計1件)

Himi T (editor). 70th Anniversary: Department of Otolaryngology, Sapporo Medical University School of Medicine. 128 pages, Karger AG, 2016.

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:

種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等
<http://web.sapmed.ac.jp/immunology/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者
一宮 慎吾 (ICHIMIYA, Shingo)
札幌医科大学・医学部・教授
研究者番号: 30305221

(2) 研究分担者
なし

(3) 連携研究者
氷見 徹夫 (HIMI, Tetsuo)
札幌医科大学・医学部・教授
研究者番号: 90181114

佐藤 昇志 (SATO, Noriyuki)
札幌医科大学・医学部・名誉教授
研究者番号: 50158937

(4) 研究協力者
川田 耕司 (KAWATA, Koji)

亀倉 隆太 (KAMEKURA, Rhyuta)