

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08791

研究課題名(和文) 心臓内でNKT細胞活性化・抗炎症作用を誘導する抗原提示細胞は何か

研究課題名(英文) Identification of cardiac APCs that activate NKT cells and induce anti-inflammatory function after alpha-GalCer infusion

研究代表者

岩淵 和也 (IWABUCHI, KAZUYA)

北里大学・医学部・教授

研究者番号：20184898

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：iNKT細胞は自然T細胞の1つとしてさまざまな機能を発揮するが、炎症性疾患の進展制御もそのうちの1つである。本研究では、心筋ミオシン重鎖(MyHC-)ペプチドを免疫して作製した自己免疫性心筋炎マウスモデルにおいて、1) iNKT細胞欠損TRAJ18欠損マウスでは心筋炎が重症化する、2) -ガラクトシルセラミド(-GC)でiNKT細胞を感作時投与により活性化すると、心筋炎後の線維化が有意に改善される、3) その際の心臓におけるリガンド提示細胞は、心マクロファージ(CX3CR1+, CD206+, MerTK+, class II MHC+)であることの可能性が高いことを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心疾患と続発する心不全は国民の死因の第2位を占め、予防法やより効果的な治療法の開発は喫緊の課題である。心不全の原因の1つである心筋炎症時に、心臓に集積したiNKT細胞はリガンドによる活性化を行うことにより、炎症性サイトカイン産生抑制を介して心筋防護効果を発揮することを明らかに出来た。抗炎症性効果をリガンド投与時期を予防的投与から治療的投与に展開出来れば実用化に希望が繋げる。

研究成果の概要(英文)：iNKT cell, as an innate subset of T cells, exhibits various function and plays a regulatory role in some inflammatory diseases. In the present study, I employed a model of experimental autoimmune myocarditis (EAMC) by sensitizing BALB/c mice with MyHC- peptides + complete Freund adjuvant (CFA) and demonstrated; 1) EAMC was aggravated in TRAJ18-/- mice in BALB/c background where iNKT-cell is deficient, 2) fibrotic lesion area was reduced in BALB/c mice when sensitized with MyHC- + CFA emulsion including -GC, 3) cardiac macrophage (CX3CR1+, CD206+, MerTK+, class II MHC+) is thought to be a candidate as ligand-presenting cell for iNKT cell. In case of myocarditis, as one of the causes for heart failure, iNKT cells accumulated in the heart in inflammatory condition exhibit protective role by reducing production of inflammatory cytokines, such as TNF- .

研究分野：免疫学

キーワード：NKT細胞 実験的自己免疫性心筋炎 マウス -ガラクトシルセラミド 心マクロファージ リモデリング 線維化 炎症制御

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

NKT 細胞は多様性のない主要組織適合抗原クラス I 様分子 (class Ib) である CD1d 拘束性に糖脂質抗原 (プロトタイプリガンドと α -galactosylceramide; α -GC して) を認識する自然 T 細胞として、*in vivo* でエフェクター細胞としてがん細胞・感染細胞を傷害・除去、ヘルパー細胞としてケモカイン産生により炎症・免疫細胞を動員、サイトカイン産生により生体防御反応を増強する一方、炎症・免疫反応を抑制的に調節する能力を有することはよく知られていた。

上記の細胞特性から炎症性疾患等の進展に対して NKT 細胞が増強・促進する例として多くの研究がなされていた。研究当初までに我々が NKT 細胞の炎症・免疫応答の増強面について報告したマウス疾患モデルとして、抗腫瘍応答の増強 (Minami K *et al. Blood* 106: 1685-1693, 2005), 病理的な側面であるが脂肪炎症の増強とその帰結としてのインスリン抵抗性増強 (Ohmura K *et al. ATVB* 30: 193-199, 2010; Satoh M *et al. Sci Rep* 6: 28473, 2016), 肥満促進 (Satoh M *et al. PLoS ONE* 7 (2): e30568, 2012), 動脈硬化促進 (Nakai Y *et al. Blood* 104: 2051-2059, 2004), 自己免疫性肝炎悪化 (Diao H *et al. Immunity* 21, 539-550, 2004) などがあった。

一方、NKT 細胞欠損で疾患のマウスモデルが重症化する、あるいは NKT 細胞存在下に α -GC 投与で改善傾向がある例は、平常時は NKT 細胞が症状を抑制、あるいは NKT 細胞の活性化が有益な効果を示す例であるが、それらには、心筋梗塞 (Sobirin MA *et al. Cir Res* 111 (8): 1037-47, 2012), 心臓の阻血再灌流傷害 (Homma A *et al. J Mol Cell Cardiol* 62: 179-188, 2013), ニッケル皮膚アレルギーの初期相 (Okuno H *et al. Immunobiol* 221 (7): 833-8, 2016), 実験的自己免疫性ぶどう膜炎 (Satoh M *et al. Exp Eye Res* in press) などがあった。

このうち、心筋の組織修復に関することとして、Sobirin らは心筋梗塞 (MI) 後の死亡率や心機能低下が冠状動脈結紮後 1, 4 日に NKT 細胞リガンドである α -GC 投与により、有意に改善されることを示した。ただし、梗塞範囲に対照群とは差がなかった。心エコー検査でも梗塞・PBS 投与対照群より梗塞・ α -GC 投与群で良い収縮能を保っていた。奏功メカニズムとして NKT 細胞からの IL-10 を介した免疫制御によって炎症が抑制され、より有効な心筋保護が誘導されたために心機能が保持されたと考えられる。しかし、この際に NKT 細胞に α -GC を提示した細胞種についての詳細は不明であった。

2. 研究の目的

そこで正常時・急性炎症時に心臓に集積した iNKT 細胞にリガンドを提示し、心筋保護作用を引出す細胞を明らかにすることを主に、より有効な iNKT 細胞応答を誘導するための抗原提示側の要因を明らかにしたいと考えた。

3. 研究の方法

当初上記の目的のため、まず心臓にどの程度血液 (骨髄) 由来細胞が存在するか、リガンドを提示するのに適した CD1d を発現した細胞は何かを明らかにする。さらに最終的な効果の判定系は C57BL/6 (B6) マウスを用いた MI モデルとし、細胞系譜特異的に CD1d gene を欠失した各種コンディショナルノックアウト (conditional knockout; cKO) マウスで MI を誘導、 α -GC の投与を行なった時の vehicle 投与群の生存率との比較で行う予定であった。しかし、B6-MI 系での研究が困難となったため readout を実験的自己免疫性心筋炎 (experimental autoimmune myocarditis; EAMC) マウス系統を BALB/c とした。系の変更はあったが、目的である「心臓における iNKT 細胞に対するリガンド提示細胞の探索」は同様に探究出来た。

(1) 心臓における iNKT 細胞にリガンドを提示し得る細胞の候補の探索

BALB/c マウスより深麻酔下に脱血・PBS 灌流し、心臓組織を採取する。細切後酵素 (collagenase D + DNase I) 処理し、cell debris を除去、単一浮遊細胞とし、FACS

にて各細胞亜群を常法に従いフローサイトメトリーにて解析した。

(2) 非免疫マウスにおけるリガンド投与 1 日・1 週間後の細胞動態・遺伝子発現の解析
BALB/c マウスに vehicle あるいは α -GC (2 μ g/匹) 投与し、(1) と同様に 1 日後、1 週間後に心臓より単一浮遊細胞を調整し、flow cytometry 解析を行う。一部のサンプルは全 RNA を AGPC 法で抽出、イソプロパノール沈殿、エタノール洗浄の後、cDNA 合成、各種プライマーを用いて real time PCR を行なって遺伝子発現を解析した。

(3) EAMC の誘導とその改良

EAMC は BALB/c マウスにマウス心筋ミオシン重鎖 α -アイソフォームの 614-629 番残基ペプチド (MyHC $\alpha_{614-629}$) と完全フロイントアジュバントのエマルジョン (免疫用乳剤) を皮下に初回免疫、7 日後に追加免疫することで誘導した。MyHC $\alpha_{614-629}$ は生理食塩水・培養液等に難溶性のため、免疫用乳剤作製に難渋するだけでなく EAMC 誘導率が悪いことから改良を加えた。

(4) EAMC 誘導マウスへの α -GC 投与の効果

(3) に準じ免疫するが、対照・薬剤は、マウスを初回免疫時に溶剤あるいは α -GC を 2 μ g/匹となるよう免疫用乳剤に混じて投与した。同様に初回免疫の 3 週間後に効果判定のために心臓の病理組織作成と遺伝子発現を解析し、効果の判定を行なった。

(5) TRAJ18 KO マウスにおける EAMC 誘導

BALB/c 背景 TRAJ18 KO マウスを渡会博士 (譲渡当時 東京大学医科学研究所幹細胞セロミクス ; 現在 金沢大学医学部分子再生医学) より受精卵で譲受し、北里大学医学部遺伝子高次機能解析センターで移植・仔マウスを得て、繁殖後に使用した。(3) に準じて同マウスに EAMC を誘導し、野生型の BALB/c で誘導した EAMC との間で、検査データ・病理組織などを比較した。

4 . 研究成果

(1) 心臓における iNKT 細胞にリガンドを提示し得る細胞の候補の探索

深麻酔マウスを脱血・安楽死後に、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) 灌流・洗浄後に心筋組織を酵素処理して得た単一浮遊細胞を FSC/SSC でゲート後に CD45⁺成分と CD45⁻成分に分けた。後者は CD31 と MEFSK4 で展開し CD31⁺の血管内皮細胞、MEFSK4⁺の線維芽細胞に分けられたが、これらの細胞では CD1d 発現は認められなかった。一方、前者 CD45⁺分画はその後 CD11b/F4/80 展開で CD11b⁺/F4/80⁺をマクロファージ (M ϕ)、CD11b⁺F4/80⁻のうち Ly6C⁺を単球 (Mo)、FSC^{lo}/F4/80⁻CD11c^{hi} 画分を樹状細胞 (DC) とした。解析の結果、心 M ϕ が最も高い MFI を示した。単離された心組織内の骨髓由来細胞のうち、細胞数、CD1d 発現強度から心 M ϕ が心臓に集積した iNKT 細胞がリガンド提示を受ける細胞として最も適格と考えられた。また、心マクロファージについて、各種表面抗原の発現を解析すると、MHC class II, CD86, CD206, CX₃CR1, MerTK など陽性であった。

(2) 非免疫マウスにおけるリガンド投与 1 日・1 週間後の細胞動態・遺伝子発現の解析
 α -GC 投与後に (1) と同様に解析すると、対照群 (vehicle 投与) に比較して 1 日後に CD1d 発現増強を伴って心 M ϕ が増加していた。1 週間後においても細胞数の増加は維持されていたが、CD1d 発現は投与前のレベルに復していた。この時心臓では、Mo/M ϕ をリクルートする *ccl2* の発現が 1 日後で増加しており、M ϕ の動態と合致していた。一方 *il4*, *ifng* など NKT 細胞から産生されるサイトカイン遺伝子の発現が 1 日後に上昇し、1 週後では投与前レベルに復していた。NKT 細胞をリクルートするケモカインである *cxcl16* については 1 日後に上昇した後、1 週後にかけても漸増していた。

これらの結果は非免疫マウスにおいても α -GC 投与を行うことで心臓でも NKT 細胞関連の遺伝子発現が認められることを示していると考えられ、心炎症を誘導する状況で NKT 細胞応答が何らかの関与をし得ると考えられた。

(3) EAMC の誘導とその改良

EAMC はこれまで文献で MyHC $\alpha_{614-629}$ (Ac(acetyl)-SLKLMATLFSTYASAD)と CFA の免疫用乳剤を皮下注射 (2回) することで誘導されると報告されてきた²。しかし実際に行くと使用するペプチドの難溶性によりその誘導は他のモデル (例えば実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎 EAU など) に比較して難しい (発症率が低い)。このことは、当然モデル疾患自体の研究にも影響し、さらに実験治療の研究においては発症していないための無症状と、実験治療が奏功したための無症状との区別が出来ないことは致命的であった。ペプチドの難溶性を改善するため、金属球ビーズを用いたホモジェナイザーで機械的に強く混ぜることで発症率はかなり上昇し、この系で線維化病巣面積の比較が出来るまでに改良出来、本研究では概ね MyHC $\alpha_{614-629}$ を用いた。しかし、MyHC ペプチドの免疫原性は変えずに水溶性を上げることが最善の改良であり、Anzai らが使用しているペプチドが優れている (J Exp Med 216: 369-83, 2019 ; MyHC $\alpha_{614-629}$ と同配列の両端に本来の配列にないアルギニン (R) を付加したもの)。

(4) EAMC 誘導マウスへの α -GC 投与の効果

図 1 EAMC 誘導後 21 日目の病理組織遺伝子発現

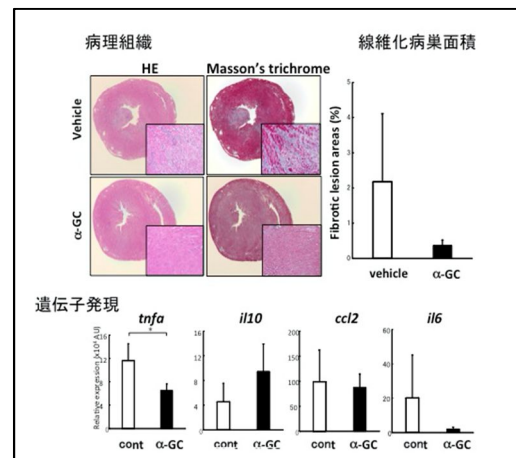
EAMC 誘導マウスの自然経過 (~60 日まで) における細胞動態と遺伝子発現

まず、EAMC を誘導した後の心臓中の細胞動態 (図 1) と残部の心臓における遺伝子発現について経時的に解析した。その結果、全経過中に漸増傾向を示した細胞は M ϕ であった。Mo, DC については細胞数としては 14 日をピークに以降漸減したが細胞数としては M ϕ に比べかなり少ないレベルでの推移であった。

一方、TCR β / α -GC-CD1d テトラマーで検出される iNKT 細胞は、21 日目より検出され始め、28 日をピークに以降減少した。心臓での遺伝子発現でみると iNKT 細胞数がピーク値を示した 28 日目において *il10* 発現が著明に増加していた。一方 *ifng* は免疫後より増加し続け 28 日目にピークを示した。以上の限られた情報ながら、誘導後の自然経過では iNKT 細胞が免疫後 21 日目より心臓に動員され、その後各種サイトカインを産生していることが示唆された。

EAMC 誘導時の α -GC 投与とその効果

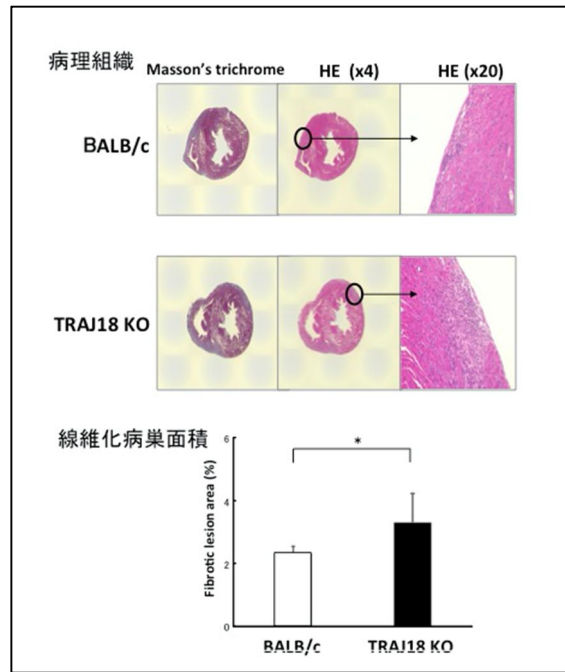
α -GC 投与は MI モデルの時には血管処置後 1, 4 日後であったが、EAU モデルでの使用経験から、まず予防的投与から検討した⁵。評価は病変が最も強くなるとされる 21 日目に採材し、行った。 α -GC 投与群は対照群に比して線維化病巣面積が減少し、同じ心臓の遺伝子発現を調べると *il10* の増加と逆に *tnfa*, *il6* の低下を認めた (図 1)。線維化関連のコラーゲン遺伝子 *coll1a1*, *col3a1* は低下傾向を示した。



(5) TRAJ18 KO マウスにおける EAMC 誘導

以上から、EAMC においても他の心臓の炎症性疾患（虚血性心疾患後の炎症性変化）と同様、iNKT 細胞の心筋リモデリングの改善（線維化病巣減少）が認められたが、やや関与の度合いを強める遺伝子改変動物を使用した確認が必要と思われた。そこで、iNKT 細胞を欠損し、かつ旧来の $J\alpha 281$ KO マウスのように広範な $J\alpha$ 遺伝子の発現抑制を生じない新しい $J\alpha 18$ KO (TRAJ18 KO) マウスを用いた EAMC の誘導を試みた。その結果、TRAJ18 KO マウスでは野生型マウスに比較して、心筋への炎症細胞浸潤・線維化病巣面積増大が認められた（図 2）。また、心筋傷害を

図 2 TRAJ18 KO マウスの EAMC ー病理ー



反映する筋細胞の逸脱酵素（クレアチンキナーゼ；CK）やトロポニン I（cTnI）の高値が検出され、iNKT 細胞非存在下では炎症抑制が低下している可能性が考えられた。抗原ペプチドに対する T 細胞増殖反応が低下していなかったが、培養上清中の *ifng*, *il17* の高い傾向と *il2* の有意の低下を認めた。これらの結果は iNKT 細胞の心筋炎症に対する調節的機能を補強するものと考えられた。

(6) 今後の展望

本研究から、感作時の iNKT 細胞のリガンドによる活性化が、*il10* 発現の誘導、抗原特異的 T 細胞の炎症性サイトカイン産生を抑制することを介して、EAMC における心筋炎・炎症後の線維化進展に対して抑止的に機能していることが推測された。この時 iNKT 細胞にリガンドを提示している主たる細胞は M ϕ であろうと考えた。EAMC における iNKT 細胞-M ϕ 間の炎症抑制・調節的作用を、より直接的に示すためには、あらかじめ clodronate liposome を用いた M ϕ 除去を行って、EAMC が重症化を証明するか、M ϕ 特異的 CD1d cKO (BALB/c の背景) を用いて、EAMC が重症化することを示す必要がある。心 M ϕ は CD206⁺であることから、また心筋梗塞での IL-10 産生能からも M2 と考えられる。心 M ϕ は常に M2 とすれば心臓における免疫応答は全て心筋保護的であるはずであるが、M2 の維持あるいは M1 化に iNKT 細胞がどの程度関与しているか今後明らかにできればと考えている。さらに iNKT 細胞の関与がさらに状況証拠的に示した iNKT 細胞からの IL-10 が免疫抑制に必須かは抗 IL-10 抗体でのブロック実験、より精密には iNKT 細胞特異的 IL-10 KO などの使用が必要となるかもしれない。また、iNKT 細胞リガンドの使用も予防的使用に止まっているが、発症時、極期近辺での使用では逆効果（増悪）なのか、あるいはリガンドの種類（Th1 バイアス・Th2 バイアス）によるのか、などを含め詳細な検討が必要である。

EAMC 誘導マウスでの自然経過で 3 週間後から iNKT 細胞が誘導（集積）することが分かったが、なぜこの時期に誘導されるのか、この時 iNKT 細胞が反応する内因性（糖脂質）抗原は何か、心臓由来の成分なのかなど興味は尽きない。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Yoshino K, Satoh M, Iwayama T, Kobayashi S, Okamoto H, Eshima K, Watarai H, Iwabuchi K	4. 巻 50
2. 論文標題 Amelioration of experimental autoimmune myocarditis through activation of Invariant natural killer T cells by administration of α -galactosylceramide	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kitasato Medical Journal	6. 最初と最後の頁 60-72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Satoh M, Saeki M, Yoshino K, Mita K, Iizuka M, Hattori A, Takeuchi E, Eshima K, Iwabuchi K.	4. 巻 50
2. 論文標題 De novo generation of CD1d1-deficient NKT-cell hybridomas from CD1d ^{-/-} mice or by gene editing of CD1d ⁺ hybridomas	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kitasato Medical Journal	6. 最初と最後の頁 34-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Eshima K, Misawa K, Ohashi C, Noma H, Iwabuchi K.	4. 巻 -
2. 論文標題 NF- κ B-inducing kinase contributes to normal development of cortical thymic epithelial cells: its possible role in shaping a proper T-cell repertoire.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/imm.13186	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Liu Y, Kitaichi N, Wu D, Hase K, Satoh M, Iwata D, Namba K, Kanda A, Noda K, Itai A, Iwabuchi K, Ishida S.	4. 巻 525
2. 論文標題 Attenuation of experimental autoimmune uveoretinitis in mice by IKK inhibitor IMD-0354.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 589-594
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.02.117.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi M, Kinugawa S, Takada S, Kakutani N, Furihata T, Sobirin MA, Fukushima A, Obata Y, Saito A, Ishimori N, Iwabuchi K, Tsutsui H.	4. 巻 105
2. 論文標題 The disruption of invariant natural killer T cells exacerbates cardiac hypertrophy and failure caused by pressure overload in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Exp Physiol	6. 最初と最後の頁 489-501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/EP087652.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwabuchi K, Van Kaer L.	4. 巻 -
2. 論文標題 Editorial: Role of CD1- and MR1-Restricted T Cells in Immunity and Disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front Immunol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2019.01837	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakasone Y, Kumagai K, Matsubara R, Shigematsu H, Kitaura K, Suzuki S, Satoh M, Hamada Y, and Suzuki R.	4. 巻 13
2. 論文標題 Characterization of T cell receptors in a novel murine model of nickel-induced intraoral metal contact allergy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0209246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0209248	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Satoh M, Iwabuchi K.	4. 巻 9
2. 論文標題 Role of NKT cells in the development of obesity and insulin resistance: insights from recent progress.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Immunol	6. 最初と最後の頁 1314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2018.01314	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Eshima K, Misawa K, Ohshima C, Iwabuchi K.	4. 巻 62
2. 論文標題 Role of T-bet, the master regulator of Th1 cells, in the cytotoxicity of murine CD4+ T cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Microbiol Immunol	6. 最初と最後の頁 348-356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10. 1111/1348-0421.12586.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 岩淵和也, 佐藤 雅.	4. 巻 70
2. 論文標題 NKT細胞と脂肪組織	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 生体の科学	6. 最初と最後の頁 130-134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岩淵和也	4. 巻 265
2. 論文標題 特集 MHCクラスIb拘束性T細胞研究の新展開 編者	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 251-292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Eshima K, Misawa K, Ohashi C, Iwabuchi K.	4. 巻 62
2. 論文標題 Role of T-bet, the master regulator of Th1 cells, in the cytotoxicity of murine CD4+ T cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Microbiol Immunol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10. 1111/1348-0421. 12586.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ren Y, Sekine-Kondo E, Shibata R, Kato-Itoh M, Umino A, Yanagida A, Satoh M, Inoue K, Yamaguchi T, Mochida K-i, Nakae S, Van Kaer L, Iwabuchi K, Nakauchi H, Watarai H	4. 巻 7
2. 論文標題 A novel mouse model of iNKT cell-deficiency generated by CRISPR/ Cas9 reveals a pathogenic role of iNKT cells in metabolic disease.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-12457-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takano S, Uchida K, Inoue G, Miyagi M, Aikawa J, Iwase D, Iwabuchi K, Matsumoto T, Satoh M, Mukai M, Minatani A, Takaso M.	4. 巻 190
2. 論文標題 Nerve growth factor regulation and production by macrophages in osteoarthritic synovium.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clin Exp Immunol	6. 最初と最後の頁 235-243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cei.13007.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takano S, Uchida K, Miyagi M, Inoue G, Aikawa J, Iwabuchi K, Takaso M.	4. 巻 2017
2. 論文標題 Adrenomedullin regulates IL-1 gene expression in F4/80+ macrophages during synovial inflammation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Immunol Res	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2017/9832430.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計24件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Satoh M, Iwabuchi K
2. 発表標題 The role of NKT cell-macrophageinteraction in obesity
3. 学会等名 EMBO Workshop CD1-MR1 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iwabuchi K
2. 発表標題 An overview of innate lymphocytes: unconventional T cells and innate lymphoid cells
3. 学会等名 The 48th Annual Meeting of Japanese Society for Immunology (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sato M, Iwabuchi K
2. 発表標題 The interaction of NKT cell and macrophage has regulatory function in obesity
3. 学会等名 The 48th Annual Meeting of Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshino K, Sato M, Watarai H, Iwabuchi K
2. 発表標題 Potential role of invariant NKT cells in experimental autoimmune myocarditis in mice
3. 学会等名 The 48th Annual Meeting of Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tajiri N, Sato M, Iwabuchi K
2. 発表標題 Relapse of experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) with super antigen is ameliorated by concomitant NKT-cell activation
3. 学会等名 The 48th Annual Meeting of Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hane K, Satoh M, Iwabuchi K
2. 発表標題 The alteration of NKT-cell function in mice fed on high fat diet
3. 学会等名 The 48th Annual Meeting of Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Imahashi N, Satoh M, Iwabuchi K
2. 発表標題 MR1/MAIT cell alleviates allergic contact dermatitis through reduction of IL-17 production
3. 学会等名 The 48th Annual Meeting of Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Morikawa Y, Eshima K, Murakami M, Kondou H, Iwabuchi K
2. 発表標題 Role of T-box transcription factor Eomesodermin, in Perforin/Granzyme exocytosis pathway of cytotoxicity by CD8+ CTLs
3. 学会等名 The 48th Annual Meeting of Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Murakami M, Eshima K, Iwabuchi K
2. 発表標題 The Roles of Eomesodermin in T cell exhaustion
3. 学会等名 The 48th Annual Meeting of Japanese Society for Immunology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 江島耕二、村上南、森川優樹、岩渕和也
2. 発表標題 T細胞疲弊化におけるT-boxファミリー転写因子Eomesoderminの役割の解析
3. 学会等名 京都Tセルカンファレンス (KTCC)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshino K, Satoh M, Iwabuchi K.
2. 発表標題 CD1d-positive antigen presenting cells in the heart.
3. 学会等名 The 47th Ann Meeting of The Japanese Immunology Society.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Satoh M, Iwabuchi K.
2. 発表標題 NKT cells control insulin sensitivity by interacting with adipocytes and macrophages.
3. 学会等名 The 47th Ann Meeting of The Japanese Immunology Society.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshino K, Satoh M, Iwabuchi K.
2. 発表標題 The effect of invariant NKT cell activation by α -galactosylceramide in the heart.
3. 学会等名 ILC2018 (Tokyo). The 3rd International Conference on Innate Lymphoid Cells (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sato M, Iwabuchi K.
2. 発表標題 NKT cell - adipocyte interaction have an important role in adipose tissue inflammation.
3. 学会等名 ILC2018 (Tokyo). The 3rd International Conference on Innate Lymphoid Cells (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩淵和也
2. 発表標題 炎症性疾患におけるNKT細胞の役割とその制御
3. 学会等名 第107回日本病理学会. シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩淵和也, 佐藤 雅
2. 発表標題 各種病態制御におけるNKT細胞のはたらき.
3. 学会等名 第62回日本薬学会関東支部会. シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kobayashi S, Sato M, Iwayama T, Yoshino K, Eshima K, Iwabuchi K.
2. 発表標題 Cardiac CD1d+ cells that present α -GalCer and activate NKT cells
3. 学会等名 The 46th Annual Meeting of Japanese Immunology Society
4. 発表年 2017年

1 . 発表者名 Eshima K, Misawa K, Ohashi C, and Iwabuchi K
2 . 発表標題 Implication of T-bet, the master regulator of Th1 cells, in the cytotoxicity of murine CD4+ T cells.
3 . 学会等名 The 46th Annual Meeting of Japanese Immunology Society
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Satoh M, Eshima K, Takeuchi E, Iizuka M, Iwabuchi K.
2 . 発表標題 Generation of CD1d-negative NKT-cell hybridomas.
3 . 学会等名 The 46th Annual Meeting of Japanese Immunology Society
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Iwayama T, Satoh M, Kobayashi S, Yoshino Y, Eshima K, Iwabuchi K.
2 . 発表標題 Development of experimental autoimmune myocarditis model and experimental therapeutics with NKT cell ligands.
3 . 学会等名 The 46th Annual Meeting of Japanese Immunology Society
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Ohashi C, Eshima K, Iwabuchi K.
2 . 発表標題 Spontaneous accumulation of myeloid-derived suppressor cell (MDSC)-like CD11b+/Gr-1+ cells in the periphery of NF- B-inducing kinase (NIK) mutant mice.
3 . 学会等名 The 46th Annual Meeting of Japanese Immunology Society
4 . 発表年 2017年

1. 発表者名 Misawa K, Eshima K, Iwabuchi K.
2. 発表標題 Analyses of genes expressed in the cortical thymic epithelial cells in immuno-compromised, alymphoplasia mice.
3. 学会等名 The 46th Annual Meeting of Japanese Immunology Society
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kato T, Satoh M, Iwabuchi K.
2. 発表標題 Tetramer-based analyses of antigen-specific T cells in relapse model of experimental autoimmune uveoretinitis in mice.
3. 学会等名 The 46th Annual Meeting of Japanese Immunology Society
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Iwabuchi K, Fujita K, Iizuka M, Van Kaer L, Satoh M,
2. 発表標題 NKT cell-adipocyte interactions play an important role in the development of obesity.
3. 学会等名 CD1-MR1 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Iwabuchi K, Van Kaer L	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Frontiers Media (Lausanne)	5. 総ページ数 427
3. 書名 The role of CD1- and MR1-restricted T cells in Immunity and Diseases	

〔産業財産権〕

〔その他〕

北里大学医学部免疫学・大学院医療系研究科細胞免疫学
<http://www.med.kitasato-u.ac.jp/immunology/>
 北里大学医学部免疫学・大学院医療系研究科細胞免疫学
<http://www.med.kitasato-u.ac.jp/immunology/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	佐藤 雅 (SATO Masashi) (40611843)	北里大学・医学部・講師 (32607)	
研究協力者	渡会 浩志 (WATARAI Hiroshi)		
研究協力者	吉野 和久 (Yoshino Kazuhisa)		
研究協力者	岩山 俊嗣 (IWAYAMA Toshitsugu)		
研究協力者	小林 秀策 (KOBAYASHI Shusaku)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	石森 直樹 (ISHIMORI Naoki) (70399848)	北海道大学・北海道大学病院・准教授 (10101)	