

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460502

研究課題名(和文) MAIT細胞を用いた新しい動脈硬化症進展抑制法の開発

研究課題名(英文) Development of novel approaches for suppressing atherosclerosis by MAIT cells

## 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)：動脈硬化症の病巣進展に対してNKT細胞欠損マウスで病巣は縮小(すなわちNKT細胞は促進に機能)一方MAIT細胞欠損マウスで病巣は増大することから、自然T細胞亜群間で疾患の進展に対して相互抑制的に機能するモデルを考え研究を開始した。MAIT細胞欠損でNKT細胞が残存するマウスで、NKT細胞をさらに欠損させることで動脈硬化病巣は縮小か現状維持のいずれかとなると予想したが、病巣は却って増大し、病巣では炎症関連遺伝子の発現亢進を認めた。動脈硬化症の進展にはインバリアントNKT・MAIT細胞の他にもV<sub>5+</sub> NK1.1+ T細胞の関与が予想され、第3の細胞を含めた新たなモデルが必要であることが判明した。

研究成果の概要(英文)：Development of atherosclerosis was ameliorated in NKT cell-deficient mice and aggravated in MAIT cell-deficient apoE knockout (KO) mice. We assumed that a reciprocal regulatory circuit controls the disease process since NKT cells appeared to be activated in MR1-deficient apoE KO mice where the MAIT cells were absent. Although a reciprocal activation of MAIT cells in CD1d-deficient apoE KO mice was not confirmed, we established MR1/CD1d/apoE triple knockout (TKO) mice where both MAIT and NKT cells were deficient in apoE KO background to test whether the atherosclerotic lesion size either decreased or were similar to the lesion size of MR1-deficient apoE KO mice. In TKO, however, the lesion size was increased compared to the one of MR1/apoE double KO (DKO) mice with the presence of increased NK1.1+ V<sub>5+</sub> T cells, suggesting that a minimal regulatory circuit consisted of iNKT and MAIT cells is not sufficient to explain a rather complex process of the development of atherosclerosis.

研究分野：Immunology

キーワード：MAIT細胞 動脈硬化症 NKT細胞 動物モデル 自然T細胞 アポリポタンパクEノックアウトマウス 炎症制御 生活習慣病

1. 研究開始当初の背景

(1) 脂質抗原を認識する NKT 細胞が動脈硬化症を促進する。

NKT 細胞は 稀少細胞であるが主要組織適合抗原複合体クラス I (MHC I) 様の CD1d 分子によって提示される脂質抗原を認識するユニークな T 細胞亜群として知られている。生活習慣病の 1 つである動脈硬化症は高脂血症を背景に、血管炎症を基盤として発症する。我々は、脂質抗原を認識し、多彩な機能を発揮するという NKT 細胞の特性に着目し、動脈硬化症の病巣進展と NKT 細胞の関連について解析を行ったところ NKT 細胞は動脈硬化症の進展を促進することを Göran Hansson らの研究グループ (*J Exp Med* 2004) とは独立・同時に世界で初めて明らかにした (Nakai Y, Iwabuchi K *et al. Blood* 2004)。NKT 細胞の動脈硬化症促進効果は、高脂肪食・高脂血症に起因する酸化低密度リポ蛋白 (oxLDL) による CD1d 発現増加と、oxLDL で活性化された NKT 細胞の Th1 偏倚が基盤としてあることが判明した。その後、世界の他の研究室でも追試され (Major AS *et al ATVB* 2004; Aslanian AM *et al ATVB* 2005; VanderLaan PA *et al AJP* 2007; Rogers L *et al ATVB* 2008; To K *et al ATVB* 2009)、現在では NKT 細胞が動脈硬化症に対して促進的に機能することが確立されている。

(2) MAIT 細胞は新規 NKT 細胞であり、炎症に抑制的に働く可能性がある。

MHC class I 様分子 MR1 (MHC-related protein 1) により選択される粘膜関連インバリアント T (Mucosa-associated invariant T; MAIT) 細胞の存在が明らかにされている (Treiner E *et al Nature* 2003)。その名の如く V $\alpha$ 19J $\alpha$ 33 インバリアント V $\alpha$ 鎖を発現する MAIT の機能の解明は、主にその選択分子である MR1 の KO マウス (O Lantz, S Gilfillan により樹立) と野生型 (wild type; WT) マウスの比較からなされている。その局在から、腸管での機能を推定されているが、IL-10 の産生能が高く、マウス実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルで神経炎症を抑制する (Croxford L *et al Nat Immunol* 2006)。一方で結核菌に対する防御にも重要であることが最近示され (Gold MC *et al PLoS Biol* 2010)、粘膜に止まらないそのユニークな機能が次第に明らかとなって来ている。MAIT は C57BL/6 マウスの背景では NK1.1 を発現するので、MR 拘束性の新規 NKT 細胞亜群と考えることも可能である。以降、CD1d 拘束性 NKT 細胞を単に NKT、MR1 拘束性 NKT 細胞を MAIT と表す。

(3) MAIT を欠損した動脈硬化症モデルでは病巣が増大する

動脈硬化症の進展・発症に対する MAIT の役割を検討する目的で、ApoE KO と MAIT を欠損する MR1 KO の交配により MR1/ApoE double KO (MR1 DKO) を作出し、ApoE single KO (SKO) の病巣面積と定量比較した。その結果、病巣面積は有意に MR1 DKO (図中

は単に DKO) > SKO であった (図 1)。

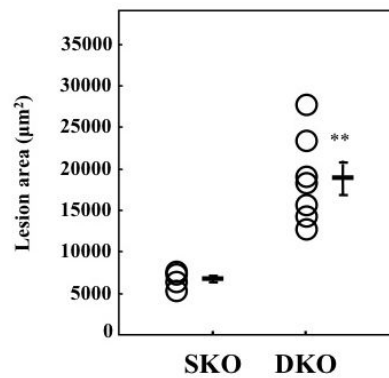


図 1. HFD 給餌各系統マウスにおける動脈硬化病巣  
各マウスの大動脈弁直下の病巣面積を比較定量した (\* $p < 0.05$ ).

このことは、MR1 欠損でその分化が障害される MAIT が病巣進展に抑制的に機能することを示唆している。さらに、我々は MR1 DKO 脾細胞を  $\alpha$ -GalCer で刺激し、NKT のサイトカイン産生をみると、若齢マウスでは MR1 DKO > SKO であったが、成熟マウスでは週齢に従い MR1 DKO << SKO という状態に陥ることが判明した。MR1 欠損下 (すなわち MAIT が欠損する) では、NKT が加齢に伴い自発的に活性化することが示唆された。

2. 研究の目的

上記の予備的な結果を得て、我々は動脈硬化症の進展に対して NKT (促進的) と MAIT (抑制的) はどのように関わるかを明らかにし、新しい動脈硬化症の予防・治療法を開拓したいと考えた。具体的には MR1 欠損による粥腫進展の促進メカニズム、NKT 細胞亜群 (NKT と MAIT) 間における相互作用 (図 2 に示すいくつかのモデルを想定した)、ヒト動脈硬化性疾患患者における NKT 細胞亜群の動態を明らかにすることを目的とした。

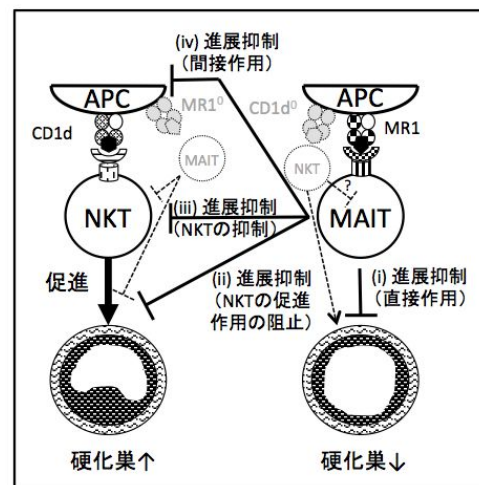


図 2 NKT と MAIT の動脈硬化病巣進展への影響と予想される細胞間相互作用

### 3. 研究の方法

MR1 DKOでの動脈硬化病巣拡大のメカニズムを MAIT の病巣での炎症制御と NKT 活性化の制御という観点から解析すべく、以下の実験を行った(機関承認番号 2013-144; 2014-142; 2015-063)。

(1) CD1d/MR1/ApoE triple KO (TKO)の作出と病巣解析

MR1 DKO における動脈硬化病巣の拡大が、残留した NKT とその活性化に依存しているのかあるいは MAIT の欠損により依存しているのかを、MR1, CD1d, ApoE 間の交配により各種 DKO, TKO を作出し、動脈硬化病巣解析・面積比較などを行う(表1)。

TKO vs DKO での病巣面積比較			想定メカニズム
TKO (NKT MAIT 両欠損)	>	CD1d	MAIT に抑制能有
	=	DKO	MAIT 自体に抑制能無
	<	(MAIT+)	MAIT に促進性有
	>	MR1	NKT に抑制能有
	=	DKO	MAIT 欠損の効果が優勢
	<	(NKT+)	NKT の促進効果が優勢

表1 想定病巣面積相関と各細胞の機能推定

(2) MR1 DKO の NKT 活性化動態の解析。

MAIT 細胞が細胞接触を介して NKT 細胞を抑制するか否かを WT 肝リンパ球 (iNKT ソース) と MAIT ソースとして  $V\alpha 19J\alpha 33Tg/C\alpha$  KO マウス(筑波大島村道夫先生より御供与)あるいは CD1d KO マウス肝リンパ球との混合培養による増殖反応で解析した。

(3) 動脈硬化病巣における MAIT の同定と陽性・欠損病巣における遺伝子発現解析。病巣より RNA を抽出し、マイクロアレイで網羅的あるいは RT-PCR で関連遺伝子に注目して発現比較を行った。

(4) MAIT 移入による病巣縮小効果の解析。

(5) MAIT リガンドを用いた NKT の抑制制御・動脈硬化進展制御。

(6) ヒト動脈硬化性疾患における NKT・MAIT の動態解析。ヒト末梢血より、フローサイトメトリーにて前方・側方散乱シグナルでリンパ球ゲートを取り、CD3 陽性分画を CD161/ $V\alpha 7.2$  両陽性細胞を MAIT として年齢・性別その他の属性に関して比較・解析を行った(旭川医大倫理委員会 承認番号 15021)。

### 4. 研究成果

(1) TKO の樹立と動脈硬化病巣の解析

樹立した TKO の動脈硬化病巣面積を MR1 DKO の病巣と比較することにより以下の知見を得た。TKO マウスにおいてむしろ DKO よりも病巣面積の増大が観察された(図3)。血清コレステロール値は病巣面積に比例せず、TKO マウスよりも DKO マウスにおいてむしろ高値であった。病巣部分における炎症関連遺伝子 (TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1, Nos2) の発現は、TKO マウスにおいて増強していた。以上より、TKO マウスにおける動脈硬化病巣面積は高脂血症以外のメカニズムによって増大していることが示唆された。

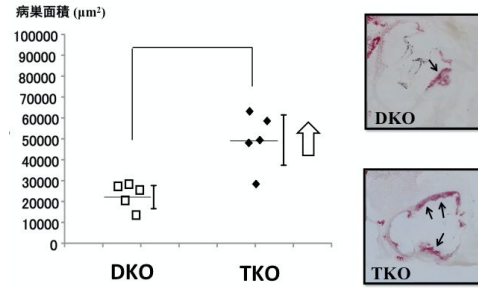


図3 TKO 及び MR1 DKO の病巣面積比較

(両群間  $p < 0.01$ )

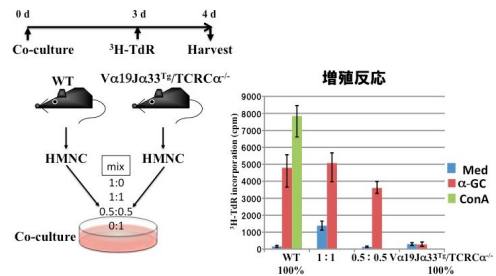
さらに TKO マウスでは NKT・MAIT 細胞ともに欠損し、NK1.1<sup>+</sup> T 細胞分画は消失すると予想される。実際には予想に反してわずかではあるが NK1.1<sup>+</sup> T 細胞が残存していた。その TCR-V $\beta$ 鎖の使用頻度を調べると、野生型マウスでは V $\beta 7^+$ , V $\beta 8^+$ の割合が大きいのに対し、TKO 残存 NK1.1<sup>+</sup> T 細胞では V $\beta 5^+$ の割合が大きく、使用 V $\beta$ レパトアが異なっていることが判明した。

TKO > MR1 DKO という結果は、前掲の表の想定で MR1 DKO マウスに残存する NKT が抑性能を有し、CD1d 遺伝子破壊を導入することで TKO マウスの NKT が欠損するため病巣の増大を来すという場合である。このスキームを成立させるためには、第3の細胞を想定しなければならない。

(2) NKT, MAIT の相互作用の解析

前項の結果から相互作用の内容は再考が必要であるが、MR1 DKO における NKT の自発活性化(若齢で同濃度のリガンドによるサイトカイン産生増強・CD69 陽性率大 老齢で exhaustion によるサイトカイン産生低下など)が MAIT 欠損による NKT の抑制解除によるものか否かについて明らかにする目的で混合培養を行った。すなわち、応答細胞の iNKT として WT 肝リンパ球にリガンドである  $\alpha$ -GalCer で刺激する時に  $V\alpha 19J\alpha 33Tg/C\alpha$  KO マウス肝リンパ球 (MAIT ソース) を混合培養した。その結果、図4に示すように MAIT は同時に存在しても iNKT 細胞の  $\alpha$ -GalCer による増殖を直接的には抑制しなかった。

図4 iNKT 応答への MAIT 添加の影響



WT あるいは  $V\alpha 19J\alpha 33Tg/C\alpha$  KO (MAIT Tg) マウス肝

リンパ球を各比率で混合し、 $\alpha$ -GalCer 存在下での iNKT の増殖を比較した。

(3) 動脈硬化病巣における MAIT の同定と陽性・欠損病巣における遺伝子発現解析

SKO 動脈硬化病巣では iNKT 由来の  $V\alpha 14J\alpha 18$  transcript と同様に、MAIT 由来の  $V\alpha 19J\alpha 33$  transcript も RT-PCR で検出出来た ((7)の結果と齟齬があるが、未解決である)。

前掲の炎症関連遺伝子の他に広く発現遺伝子を探索する目的で胸部大動脈サンプル(動脈硬化巣を含む)におけるマイクロアレイ解析を行った。その結果、*Slr1* (sarcolipin), *Slc2a5* (solute carrier family 2), *Retnlg* (resistin-like  $\gamma$ ) などの代謝関連遺伝子や、*Zbtb16* (PLZF), *Spp1* (Osteopontin), *Cish* (cytokine inducible SH2-containing protein) などの免疫調節関連遺伝子の発現が TKO マウス大動脈において MR1 DKO より多く発現していた。特に、*PLZF* や *Spp1* は NKT に強く発現が認められるものであるが TKO では CD1d 拘束性の NKT 細胞が欠損しており、前出の  $V\beta 5^+$  NKT 細胞などが発現している可能性もあり興味深い。また発現遺伝子の詳細な検討により新たな治療標的が明らかとなることが期待される。

(4) MAIT 移入による動脈硬化巣縮小の検討。

この実験が最も MAIT 機能に関して重要な解答を提供するものであるが、CD1d DKO (MAIT 残留)からの TKO への移入による病巣に対する効果は抑制有~無と未だ肯定・否定いずれも出来ておらず、さらなる検討が望まれる。

(5) MAIT リガンドを用いた実験に関しては活性のある 5-Amino-6-D-ribitylamouracil (5-A-RU) 誘導体が入手できず進められなかった。(4)とともに検討を継続する。

(6) ヒト末梢血中 MAIT と動脈硬化性疾患との関連。健康成人のデータについて解析を始めた。その結果、性差はなく、加齢にしたがって減少する傾向が認められた。今後、様々な生活習慣(喫煙その他)・動脈硬化性疾患との関連を検討して行く予定である。

(7) 病巣に浸潤する NKT・MAIT をはじめとする T 細胞に関して詳細に検討する目的で、網羅的なレパトア解析を行った。表 1 に示された全ての系統で検出出来ていず、また予備的であるが、興味深い結果が得られている。表 2 に SKO, MR1 DKO, TKO 胸部大動脈サンプルの結果を示す(レパトアジェネティクス社)。

TCR	V(D)J	Frequency (%)		
		TKO	MR1 DKO	SKO
MAIT	$V\alpha 19J\alpha 33$	ND	0.04	ND
iNKT	$V\alpha 14J\alpha 18$	0.05	1.42	52.63
$V\beta$	$V\beta 2$	7.50	4.70	1.26
	$V\beta 5$	15.56	11.27	3.77
	$V\beta 6$	3.45	4.77	ND
	$V\beta 7$	3.36	6.76	7.17
	$V\beta 8$	19.65	20.96	57.94

表 2 大動脈試料からの T 細胞検出情報

上記は動脈硬化巣を含む胸部大動脈 RNA より cDNA を合成後アダプター付加したのちアダプ

ター内配列と  $\alpha/\beta$ TCR 鎖定常領域配列間で非偏倚遺伝子増幅を行って、次世代シーケンサーで TCR 全て配列決定、有効全リードのうちの割合を算出したものである。それぞれ分化できない環境であるはずの TKO で iNKT, MR1 DKO で MAIT のリードが 0.05, 0.04 と非常に少ない数であるものの、認められている。一方、MAIT が検出出来て良いはずの SKO で ND (not detected) なのが疑問であるが、SKO で検出された T 細胞関連のリードの半数超が  $V\alpha 14J\alpha 18$  と  $V\beta 8$  と納得できる結果も得られている。前述の通り肝・脾リンパ球のフローサイトメトリー結果は TKO, MR1 DKO で  $NK1.1^+ V\beta 5^+$  T 細胞が増加していたが、NGS の結果でも  $V\beta 5$  のリードが増加していることは特筆される。MR1 KO では iNKT が SKO 並みに存在しても良いはずであるが、むしろかなり減少し、MR1/MAIT の欠損は間接的に iNKT・NKT の分化や分布に広汎な影響を与え得る可能性を提示した。

纏められる部分を論文にしつつ、検討が必要な部分について、今後も継続して最終的に論文として発表する予定である。特に、関連細胞について動脈硬化促進性・抑制性を明らかにして予防・治療の基礎としたい(図 5)。

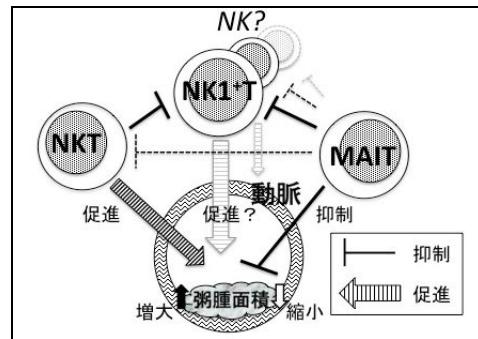


図 5 第 3 以降の細胞を考慮したモデル

<引用文献>

岩淵和也: NKT 細胞による動脈硬化症と肥満の進展機序. *血液フロンティア* 23: 941-8, 2013.

Libby P et al: Immune effector mechanisms in Atherosclerosis: from mice to humans. *Immunity* 38 (6): 1092-104, 2013.

Godfrey DI et al: The burgeoning family of unconventional T cells. *Nat Immunol* 16 (11): 1114-23, 2015.

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 20 件) 査読有・無:(有)(無)

Satoh M, Hoshino M, Fujita K, Iizuka M, Fujii S, Clingan CS, Van Kaer L, Iwabuchi K. Adipocyte-specific CD1d-deficiency mitigates diet-induced obesity and insulin resistance in mice. *Sci Rep* (accepted 2016/6/3) (有)

Okuno H, Satoh M, Takeuchi E, Eshima K, Terashima M, Komotori J, Habu S,

Tamauchi H, Iwabuchi K. Inhibitory function of NKT cells during early induction phase of nickel allergy. *Immunobiology* 221 (7): 833-8, 2016. (有) doi:

10.1016/j.imbio.2016.01.012.

佐藤 雅, 岩濑和也. 特集 代謝調節における免疫細胞の役割. NKT細胞・NK細胞の脂肪細胞での役割. 医学のあゆみ 257 (6): 681-5, 2016. (無)

Yamanaka T, Tamauchi H, Suzuki Y, Suzuki H, Horikoshi S, Terashima M, Iwabuchi K, Habu S, Okumura K, Tomino Y. Release from Th1-type immune tolerance in spleen and enhanced production of IL-5 in Peyer's patch by cholera toxin B induce the glomerular deposition of IgA. *Immunobiol* 221 (4): 577-85, 2016. (有) doi: 10.1016/j.imbio.2015.12.001. Takano S, Uchida K, Miyagi M, Inoue G, Aikawa J, Fujimaki H, Minatani A, Sato M, Iwabuchi K, Takaso M. Synovial macrophage-derived IL-1 $\beta$  regulates the calcitonin receptor in osteoarthritic mice. *Clin Exp Immunol* 183 (1): 143-9, 2016. (有) doi: 10.1111/cei.12712.

佐藤 雅, 岩濑和也. 特集 NKT細胞標的療法の新展開. 代謝性疾患とNKT細胞. 医学のあゆみ 254 (13): 1169-74, 2015. (無)  
岩濑和也. 特殊なリンパ球群の最近の話題. NKT細胞の分化と機能-最近の話題から. 炎症と免疫 23 (5): 2015. (無)

Noma H, Eshima K, Sato M, Iwabuchi K. Differential dependence on NF- $\kappa$ B-inducing kinase among NKT cell subsets in their development. *Immunology* 146 (1): 89-99, 2015. (有) doi: 10.1111/imm.12484.

Uchida K, Sato M, Inoue G, Onuma K, Miyagi M, Iwabuchi K, Takaso M. CD11c<sup>+</sup> macrophages and levels of TNF- $\alpha$  and MMP-3 are increased in synovial and adipose tissues of osteoarthritic mice with hyperlipidemia. *Clin Exp Immunol* 180 (3): 551-9, 2015. (有) doi: 10.1111/cei.12607.

Dong Z, Iwata D, Kitaichi N, Takeuchi M, Sato M, Endo N, Iwabuchi K, Ando R, Fukuhara J, Kinoshita S, Lennikov A, Kitamura M, Mizuuchi K, Kanda A, Noda K, Namba K-i, Yamagishi S-i, Ohno S, Ishida S. Amelioration of experimental autoimmune uveoretinitis by inhibition of

glyceraldehyde derived-advanced glycation end product formation. *J Leukoc Biol* 96 (12): 1077-85, 2014. (有) doi: 10.1189/jlb.3A0513-288RRR.

Ogawa F, Amano H, Eshima K, Ito Y, Matsui Y, Hosono K, Kitasato H, Iyoda A, Iwabuchi K, Satoh Y, Kumagai Y, Narumiya S, Majima M. Prostanoid induces premetastatic niche in regional lymph nodes mediated by chemokine system in dendritic cells. *J Clin Invest* 124 (11): 4882-94, 2014. (有) doi: 10.1172/JCI73530.

Kubota K, Iwabuchi K. Phenotypic changes in growth-arrested T cell hybrids: a possible avenue to produce functional T cell hybridoma. *Front Immunol* 5:229. (有) doi: 10.3389/fimmu.2014.00229, 2014.

Ito S, Iwaki S, Kondo R, Sato M, Iwabuchi K, Fujii S. TNF- $\alpha$  production in NKT cell hybridoma is regulated by sphingosine-1-phosphate: implications for atherosclerosis. *Coron Artery Dis* 25(4): 311-20, 2014. (有) doi: 10.1097/MCA.000000000000082.

Eshima K, Okabe M, Kajiura S, Noma H, Shinohara N, Iwabuchi K. Significant involvement of NF- $\kappa$ B-inducing kinase in proper differentiation of  $\alpha\beta$  and  $\gamma\delta$  T cells. *Immunology* 41(2): 222-32, 2014. (有) doi: 10.1111/imm.12186.

Albiero M, Rattazzi M, Menegazzo L, Boscaro E, Cappellari R, Pagnin E, Bertacco E, Poncina N, Dyar K, Ciciliot S, Iwabuchi K, Million R, Arrigoni G, Kraenkel N, Landmesser U, Agostini C, Avogaro A, Fadini GP. Myeloid calcifying cells promote atherosclerotic calcification via paracrine activity and allograft inflammatory factor-1 overexpression. *Basic Res Cardiol* 108: 368, 2013. (有) doi: 10.1007/s00395-013-0368-7.

Homma T, Kinugawa S, Takahashi M, Sobirin MA, Saito A, Fukushima A, Suga T, Takada S, Kadoguchi T, Masaki Y, Furihata T, Taniguchi M, Nakayama T, Ishimori N, Iwabuchi K, Tsutsui H. Activation of invariant natural killer T cells by  $\alpha$ -galactosylceramide ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury in mice. *J Mol Cell Cardiol* 62:

179-188, 2013. (有) doi: 10.1016/j.yjmc.2013.06.004.

Iwabuchi K, Satoh M. Invariant NKT cell serves as a novel therapeutic target for control of obesity. *Clin Lipidol* 8: 51-4, 2013. (無)doi: 10.2217/clp.12.83.

岩渕和也 : はじめに . 小特集 生活習慣病とNKT細胞-病態モジュレーター的面から . 医学のあゆみ 2013; 246 (3): 213 .(無)

佐藤 雅 , 岩渕和也: NKT細胞による動脈硬化症と肥満発症機序 . 医学のあゆみ 2013; 246 (3): 215-20. (無)

Andoh Y, Ogura H, Satoh M, Shimano K, Okuno H, Fujii S, Ishimori N, Eshima K, Tamauchi H, Otani T, Nakai Y, Van Kaer L, Tsutsui H, Onoé K, Iwabuchi K. Natural killer T cells are required for lipopolysaccharide-mediated enhancement of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Immunobiol* 218(4): 561-9, 2013. (有) doi: 10.1016/j.imbio.2012.07.022.

[学会発表](計 11件)

Satoh M, Iwabuchi K. NKT cell - adipocyte interaction modulate adipose tissue function. CD1-MR1 2015. 2015. 11. 18. (Melbourne, Australia)

Fujita K, Satoh M, Hoshino M, Shimano K, Eshima K, Gilfillan S, Miyake S, Van Kaer L, Yamamura T, Iwabuchi K. Development of atherosclerotic lesion in mice deficient for both CD1d- and MR1- restricted NKT cells. CD1-MR1 2015. 2015.11.18. (Melbourne, Australia)

Noma H, Eshima k, Satoh M, Iwabuchi K. Subtype-dependent requirement of NF-κB-inducing kinase in NKT cell differentiation. 第43回日本免疫学会 . 2014.12.10.京都国際会議場 (京都府京都市)

Eshima K, Noma H, Iwabuchi K. On the role of T-box family molecules in the differentiation and function of murine T cells. 第43回日本免疫学会 . 2014.12.10.京都国際会議場 (京都府京都市)

Iwabuchi K, Shimano K, Sato M, Gilfillan S, Miyake S, Van Kaer L, Yamamura T. Atherosclerotic development in CD1d/MR1/apolipoprotein E-deficient mice. 第43回日本免疫学会 . 2014.12.10.京都国際会議場 (同上)

岩渕和也. ApoE ノックアウトマウスの動脈硬化症の病巣進展における粘膜関連インバリアントT (MAIT) 細胞の役割 . 第103回日本病

理学学会総会 . 2014.4.26.広島国際会議場 (広島県広島市)

Iwabuchi K, Sato M, Eshima K, Gilfillan S, Miyake S, Yamamura T, Onoe K, Ogura H. Development of atherosclerotic lesion is aggravated in MR1<sup>-/-</sup> mice - an ameliorating role of MR1-restricted NKT cells in atherosclerosis- The 7<sup>th</sup> Intl Symposium on CD1/NKT cells. 2013. 9. 14. (Tours, France).

Satoh M, Eshima K, Takeuchi E, Iwabuchi K. Characterization of non-invariant NKT cells in visceral adipose tissue. The 7<sup>th</sup> Intl. Symposium on CD1/NKT cells. 2013. 9. 14. (Tours, France).

Okuno H, Sato M, Eshima K, Tamauchi H, Iwabuchi K. The role of T cell subsets in the development of nickel-induced allergic contact dermatitis. 第42回日本免疫学会. 2013.12.11.幕張メッセ . (千葉県千葉市)

Satoh M, Eshima K, Takeuchi E, Iwabuchi K. Characterization of non-invariant NKT cells in visceral adipose tissue. 第42回日本免疫学会. 2013.12.11. 幕張メッセ (同)

Shimano K, Sato M, Okuno H, Gilfillan S, Miyake S, Yamamura T, Ogura H, Iwabuchi K. Atherosclerotic lesion development in MR1/apolipoprotein E-deficient mice. 第42回日本免疫学会. 2013.12.11.幕張メッセ(同)

[ホームページ]

<http://www.med.kitasato-u.ac.jp/immunology/>  
6 . 研究組織

(1)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

(2)研究分担者

佐藤 雅 (SATO, Masashi)  
北里大学・医学部・助教  
研究者番号 : 40611843

(3)連携研究者

石森 直樹 (ISHIMORI, Naoki)  
北海道大学病院・准教授  
研究者番号 : 70399848

(4)研究協力者

藤井 聡 (FUJII, Satoshi)  
旭川医科大学・医学部・教授  
研究者番号 : 90291228

巖野 建太郎 (SHIMANO, Kentaro)

藤田 光紀 (FUJITA, Koki)

大石 祐太 (OHISHI, Yuhta)

星野 美幸 (HOSHINO, Miyuki)

Susan Gilfillan (Washington Univ)

Luc Van Kaer (Vanderbilt Univ)