

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 21 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461116

研究課題名(和文) 免疫老化への介入による新規循環器疾患治療戦略の確立

研究課題名(英文) Amelioration of adipose inflammation and insulin resistance in aged and diet-induced obese mice by targeting programmed death-1+ adipose T cells

研究代表者

新村 健 (Shinmura, Ken)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：70206332

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：「免疫老化」は老化関連疾患と密接に関連している。糖尿病は老化関連疾患の一つである一方、糖尿病状態は個体の老化を促進する。加齢に伴い増加するProgrammed death-1 (PD-1) 陽性記憶型CD4陽性T細胞(老化関連T細胞)が、肥満に伴うインスリン抵抗性の発症に関連していること、老化関連T細胞への介入がインスリン抵抗性の改善をもたらすことを明らかにすることを本研究の目的とした。本研究の結果、加齢マウスと同様に高脂肪食負荷肥満マウスでも老化関連T細胞が脂肪組織の炎症とインスリン抵抗性を惹起していた。老化関連T細胞への介入は、加齢や肥満に関連した慢性炎症に対する新しい治療戦略となりうる。

研究成果の概要(英文)：Obesity is associated with accelerated biological aging and predisposes to the early onset of aging-related diseases. We investigate the mechanisms of how obesity accelerates aging. Diet-induced and age-related adiposity were associated with an accumulation of Programmed Death-1(PD-1)+ memory phenotype(MP) CD4+ T cells having features of senescence in visceral adipose tissue(VAT). The PD-1+ MP CD4+ T cells stimulated macrophage infiltration and promoted M1 macrophage polarization, while reducing regulatory T cells in VAT. Immunological depletion of PD-1+ T cells attenuated adipose inflammation and improved insulin resistance in diet-induced obese mice, while adoptive transfer of PD-1+ MP CD4+ T cells in VAT induced adipose inflammation and insulin resistance in non-obese mice. Adipose macrophages was involved in the development of PD-1+ MP CD4+ T cells. We proposed that T cell senescence originating in VAT contributes to the mechanism of how obesity causes aging.

研究分野：医歯薬学

キーワード：免疫老化 炎症 T細胞 インスリン抵抗性 肥満 脂肪細胞 抗体治療 マクロファージ

## 1. 研究開始当初の背景

加齢に伴う燻り型の慢性炎症 (Inflammaging) は、老化の本質的現象とも考えられ、加齢関連疾患の発症・進展や、高齢者での感染症重篤化・遷延化に寄与している。加齢に伴う免疫系の変化は、特異的獲得免疫応答性の低下と向炎症性応答の増強からなり、これらは“免疫老化”と呼ばれている。この免疫老化は、胸腺萎縮による T 細胞の枯渇に加え、特徴的な機能を持つ特殊な CD4 T 細胞 (programmed cell death-1 [PD-1] 陽性記憶型 CD4 陽性 T 細胞) 分画の出現・増加による可能性がある (Shimatani 他. *PNAS* 2009;106:15807-12)。しかしこれまで、PD-1 陽性記憶型 T 細胞が、加齢関連疾患の発症・進展に関与することを証明した研究はなく、また PD-1 陽性記憶型 T 細胞を標的とした分子標的治療が、これらの発症・進展予防に有効な新規治療戦略となりうるかも検討されていなかった。そこで本研究では、免疫老化への介入の標的細胞として、加齢に伴い増加し炎症促進効果を担う PD-1 陽性記憶型 T 細胞に着目することとした。

## 2. 研究の目的

本研究の最終目標は、加齢に伴う免疫機能の変化、特に T 細胞機能の低下が、加齢関連疾患の発症や高齢者の循環器疾患の病態とその進展において果たす役割を解明すること、次に免疫老化に対する介入法を開発し、それが加齢関連疾患や高齢者の循環器疾患への新たな治療戦略となりうるかを明らかにすることであった。

本研究では、免疫老化の病態に寄与している標的細胞として PD-1 陽性記憶型 T 細胞に着目し、内臓脂肪組織における慢性炎症とインスリン抵抗性進展における PD-1 陽性脂肪組織 T 細胞の役割を明らかにすること、PD-1 陽性脂肪組織 T 細胞の除去が肥満と脂肪組織炎症、インスリン抵抗性との関連を絶つことができるか否かを明らかにすることを目的に研究を行った。

研究開始時に我々は、マウスにおいて加齢や食事性肥満に関連したインスリン抵抗性の発症に伴い PD-1 陽性記憶型 T 細胞発現が脂肪組織において増加することを確認していた。そこで以後、具体的な研究項目として、(1) 食事性肥満により PD-1 陽性記憶型 T 細胞が増加する分子機序、(2) 脂肪組織における PD-1 陽性記憶型 T 細胞と他の炎症性細胞との相互関係、(3) PD-1 陽性記憶型 T 細胞によるインスリン抵抗性の誘導機序、(4) PD-1 陽性脂肪組織 T 細胞の除去による治療効果の判定、を行った。

## 3. 研究の方法

### 動物実験

4 週齢の雄性 C57BL/6J マウスを 2 群に分け、通常食 (6%脂肪) または高脂肪食 (60 Kcal%脂肪) で飼育した。加齢マウスは 77 週齢または 100 週齢の雄性 C57BL/6J マウスを用いた。

カロリー制限 (CR) 実験においては、50 週齢の雄性 C57BL/6J マウスを 2 群に分け、一群は通常食の自由摂取環境で 28 週間飼育した。他群は食事自由摂取時の 90% 相当のカロリー量で 2 週間、それ以降は食事自由摂取時の 60% 相当のカロリー量で 26 週間飼育した。

### 抗 PD-1 抗体治療

加齢マウスの脂肪組織炎症における PD-1 陽性 T 細胞の役割を明らかにする目的で、まず我々は 77 週齢の加齢マウスを 2 群に分け、一群は抗マウス PD-1 抗体 (J43, hamster IgG) (250  $\mu$ g/mouse) を、他群ではコントロール IgG を腹腔内に週 3 回 3 週間にわたって定期的に投与した。

次に食事性肥満マウスの脂肪組織炎症における PD-1 陽性 T 細胞の役割を明らかにする目的で、我々は雄性 C57BL/6J マウスに 4 週齢から高脂肪食を開始し 18 週齢を迎えた食事性肥満マウスを 2 群に分け、一群は抗マウス PD-1 抗体 (J43) (250  $\mu$ g/mouse) を、他群ではコントロール IgG を腹腔内に週 3 回 3 週間にわたって定期的に投与した。同一週齢の通常食で飼育されたやせた雄性 C57BL/6J マウスを対照群とした。

### 糖負荷試験 (OGTT) とインスリン負荷試験 (ITT)

糖負荷試験 (16 時間の絶食後 1.5 g/kg のブドウ糖を経口投与) とインスリン負荷試験 (4 時間の絶食後 0.75-2 U/kg のインスリンを腹腔内投与) を行った。

### 脂肪組織における炎症性細胞の kinetics

4 週齢から通常食または高脂肪食の自由摂取条件で飼育した雄性 C57BL/6J マウスにおいて 6 週齢、8 週齢、12 週齢の時点で、内臓脂肪を摘出し、免疫染色法、real-time PCR 法により、マクロファージ、好中球、好酸球、B 細胞、T 細胞の浸潤数と局在、炎症性サイトカイン発現を評価した。インスリン抵抗性の出現時期と PD-1 陽性記憶型 T 細胞出現の時相を対比した。

### Stromal vascular fraction の単離とフローサイトメトリ

脾臓細胞または脂肪組織 SVF の細胞懸濁液は CD16/32 モノクローナル抗体 (2.4G2) でブロック後、一次抗体ミクスチャとインキュベートした。フローメトリは FACS AriaIII を用いて行い、FlowJo software を用いてデータを解析した。

### 脂肪細胞と王冠様構造の定量的解析

脂肪組織切片を H&E 染色し、顕微鏡観察下で脂肪細胞サイズを計測した。同時に王冠様構造の数を計算した。

## 免疫染色

新鮮な脂肪組織は固定後、0.1% Triton X-100 を用いて透過処理した。5% bovine serum albumin でブロッキング後さまざまな 1 次抗体 [CD3, PD-1 (J43), F4/80] とインキュベートし、続いて Alexa Fluor 488, 647 抱合型 2 次抗体とインキュベートした。BODIPY 558/568 を用いて脂肪細胞を、DAPI を用いて核を対比染色した。血管は Griffonia simplicifolia IB4 isolectin 抱合型 AlexaFluor 488 を用いて染色した。標本は共焦点顕微鏡 (LSM 510 META, Carl Zeiss) を用いて観察し、LSM 510 ソフトウェアを用いて画像を解析した。

## Real-time PCR

ABI Prism 7700 sequence detection system を用いて定量的 real-time PCR を行った。内因的コントロールとして 18S ribosomal RNA を用いた。

## PD-1 陽性記憶型 T 細胞の性状解析

18 週齢の食事性肥満マウスの内臓脂肪から PD-1 陽性記憶型 T 細胞を抽出し、抗原刺激下での増殖能を評価し、PD-1 陰性 CD44 陽性、PD-1 陰性 CD44 陰性 T 細胞と比較した。また PD-1 陽性記憶型 T 細胞における増殖機能、サイトカイン産出能、遺伝子発現レベル、細胞老化、DNA 傷害を評価した。

## RAW264.7 遊走試験

CD4 陽性または CD8 陽性 T 細胞を通常食飼育 6 週齢マウスの脾臓または高脂肪食飼育 18 週齢マウスの内臓脂肪からマグネットビーズを用いて抽出した。フローサイトメトリを用いてそれらの細胞を CD44 陰性 PD-1 陰性、CD44 陽性 PD-1 陰性 (R2)、CD44 陽性 PD-1 陽性 T 細胞 (R3) の 3 群に分けた。そして 24-well Boyden chambers と fluoroblock inserts (8- $\mu$ m pore inserts) を用いて、マクロファージの遊走アッセイを行った。RAW 細胞は  $5 \times 10^4$ /well の割合で上方のウェルにまかれ、3 群にわけられた T 細胞は下段のチャンバー内で培養された。5.5 時間共培養し、マクロファージの遊走は calcein AM でラベルした表面を移動したマクロファージを共焦点顕微鏡で観察し評価した。IL-6 と OPN 活性を阻害するために、メディウム中に抗 IL-6 (2  $\mu$ g/ml) および抗 OPN (3  $\mu$ g/ml) 中和抗体を加えて同様の実験を行った。

## 細胞共培養実験

PD-1 陽性 T 細胞がマクロファージに及ぼす影響を検討するために、先の実験と同じ方法で、通常食飼育 6 週齢マウスの脾臓または高脂肪食飼育 18 週齢マウスの内臓脂肪から T 細胞を抽出し、3 群に分けた。RAW264.7 マクロファージを 6-well Multiwell Boyden chamber の下段ウェルにまき、12 時間飢餓状態においた。その後、同数の T 細胞を上段ウェルに加え、24 時間の共培養を行った。RAW マクロファ

ージにおける遺伝子発現を qPCR で検討した。IL-6 と OPN 活性を阻害するために、メディウム中に抗 IL-6 (2  $\mu$ g/ml) および抗 OPN (3  $\mu$ g/ml) 中和抗体を加えて同様の実験を行った。

CD3 陽性 T 細胞を 6 週齢のマウスから抽出し、低酸素条件、パルミチン酸 (200  $\mu$ g/ml)、AGEs (advanced glycated end products, 50  $\mu$ g/ml)、または lipopolysaccharides (LPS, 100ng/ml) 刺激下で 24 時間培養し、フローメトリ解析を行った。

## レシピエントマウスへの PD-1 陰性または PD-1 陽性 T 細胞の細胞移植実験

PD-1 陽性 T 細胞の細胞移植が脂肪組織の炎症に及ぼす影響を明らかにする目的で、14 週間高脂肪食で飼育された 18 週齢の食事性肥満マウスの内臓脂肪から抽出した PD-1 陽性 T 細胞を熱可逆性ゼラチンポリマー (Mebiol gel) の溶解し、エコーガイド下に通常食で飼育したレシピエントマウスの内臓脂肪に直接的に注入した。1 回あたり  $1 \times 10^6$  個の細胞を 4 週齢のマウスに週 3 回 2 週間にわたって移植した。別のレシピエントマウスには、同じ細胞数の PD-1 陰性 CD3 陽性 T 細胞または vehicle のみ (熱可逆性ゼラチンポリマー) を同じ回数注入した。OGTT、ITT を実施し、インスリン抵抗性の出現を観察した。

## マクロファージ共培養実験と in vivo マクロファージ除去実験

In vitro において PD-1 陽性 T 細胞の誘導にマクロファージが不可欠を明らかにするため、18 週齢の食事性肥満マウスの内臓脂肪からマクロファージを抽出し、6 週齢のマウス脾臓から抽出した PD-1 陰性 T 細胞と共培養した。4 日後、CD44 陽性 PD-1 陽性 T 細胞の割合をフローサイトメトリで解析した。同様の実験を、抗 PD-L1 (5  $\mu$ g/ml)、抗 MHC-I (20  $\mu$ g/ml)、抗 MHC-II (10  $\mu$ g/ml) 抗体の存在下でも実施した。

In vivo において脂肪組織における PD-1 陽性 T 細胞の誘導にマクロファージが不可欠を明らかにするため、クロドロネートリポゾーム (250  $\mu$ l/mouse) を 4 週齢マウスに腹腔内投与することによりマクロファージを in vivo で除去した。クロドロネートリポゾームは隔日で 4 週間にわたり投与し、同時に高脂肪食飼育を行った。対照群では、同じ量の PBS リポゾームを同様のプロトコールでマウスに投与し、高脂肪食飼育を行った。

## 4. 研究成果

(1) **加齢マウスにおいて PD-1 陽性脂肪組織細胞集団の増加は、インスリン抵抗性を伴った。** まず我々は加齢マウスでの検討を行った、100 週齢の加齢マウスは、耐糖能異常とインスリン抵抗性を示した。加齢に伴い脾臓組織のみならず内臓脂肪でも PD-1 陽性記憶型

(CD44<sup>high</sup> かつCD62L<sup>low</sup>) T細胞は増加していた。

CRを実施した加齢マウスでは、同週齢の食餌自由摂取 (AL) 加齢マウスと比べ、有意に体重、内臓脂肪重量は減少した。CRマウスではALマウスと比べ耐糖能異常、インスリン抵抗性共に改善していた。CRマウスでは、内臓脂肪における脂肪細胞径、王冠様構造の数、脂肪細胞重量あたりのCD11b陽性 F4/80陽性マクロファージの数、さらには炎症性サイトカインの発現レベルが、ALマウスと比べいずれも低かった。さらにCRマウスでは、脂肪細胞重量あたりのPD-1陽性脂肪組織T細胞数が、同週齢のALマウスと比べ有意に少なかった。

### **(2) 食事性肥満マウスにおいてPD-1陽性脂肪組織T細胞集団の増加は、インスリン抵抗性を伴った。**

次に我々は、食事性肥満マウスにおけるPD-1陽性脂肪組織T細胞集団の出現の経時的变化を観察した。高脂肪食は通常食に比べ、有意に体重、脂肪組織重量を増加させ、耐糖能異常とインスリン抵抗性を引き起こした。

内臓脂肪組織における免疫細胞の集束の経時的動態を検討すると、高脂肪食をはじめ2週間よりも早い時期では、マクロファージが脂肪組織に浸潤してくる細胞の腫瘍細胞であることがわかった。好酸球 (Siglec-F と CD11bを発現) は高脂肪食を開始し2週間で増加するがその後は減少した。B細胞 (CD45と CD19を発現) は高脂肪食開始後2週間で増加し、その後も継続して増加した。高脂肪食は内臓脂肪組織において進行的にCD4陽性T細胞と CD8陽性 T細胞を増加させた。興味深いことに高脂肪食開始後2週間で、総T細胞数におけるPD-1陽性T細胞も脂肪組織重量当たりのPD-1陽性T細胞数共に増加し、その後もそれらは増加し続けた。皮下脂肪組織、脾臓、循環血中のPD-1陽性T細胞数も高脂肪食負荷で増加したが、内臓脂肪に比べるとその増加は軽度であった。免疫染色検査による観察では、PD-1陽性T細胞は、王冠様構造の中に局在し、マクロファージと一緒に死につつある脂肪細胞を取り囲んでいた。

### **(3) PD-1陽性脂肪組織T細胞は、SASPを喪失し、マクロファージの遊走を刺激した。**

脂肪組織ナイーブT細胞やPD-1陰性記憶型T細胞と比べると、PD-1陽性記憶型T細胞はその増殖能は有意に低かった。食事性肥満マウスの内臓脂肪から抽出したPD-1陽性脂肪組織T細胞は、PD-1陰性脂肪組織T細胞と比べ、オステオポンチンやIL-6の発現レベルが高かった。PD-1陽性脂肪組織記憶型T細胞は高率にp21WAF1/CIP1を発現していたが、PD-1陰性記憶型T細胞ではその発現はみられなかった。さらにPD-1陽性脂肪組織記憶型T細胞では

PD-1陰性記憶型T細胞と比べ、H2AX (pS139) の発現レベルが高かった。これらの所見から、PD-1陽性脂肪組織記憶型T細胞は、DNA傷害反応 (DNA damage response) に特徴的な性質を持つことが示唆された。

次に我々は、RAW264.7マクロファージをナイーブT細胞 (PD-1陰性CD44陰性)、PD-1陰性記憶型T細胞、またはPD-1陽性記憶型T細胞と共培養した。PD-1陽性記憶型T細胞との共培養した際のみマクロファージの遊走は促進され、RAW細胞におけるTNF、IL-6、CCL2の発現レベルは増加した。PD-1陽性記憶型T細胞によるマクロファージに対するこれらの効果は、IL-6またはオステオポンチン (OPN) の中和抗体の投与により遮断された。

### **(4) PD-1陽性T細胞の免疫学的除去により加齢マウスのインスリン抵抗性は改善し、脂肪組織の炎症も軽減した。**

加齢マウスに対しPD-1陽性T細胞除去作用のある抗PD-1抗体治療を行うことにより、食事摂取量、体重、脂肪組織重量を変えずに糖代謝、インスリン抵抗性の改善が認められた。抗PD-1抗体治療は、加齢マウスの脾臓細胞、脂肪組織ともにCD4陽性記憶型T細胞と CD8陽性記憶型T細胞の割合を減らし、ナイーブT細胞の割合を増やした。

抗PD-1抗体治療は加齢マウスの脂肪組織におけるM1型マクロファージの割合を減らし、制御性T細胞 (Foxp3陽性) の割合を増加した。さらに抗PD-1抗体治療は脂肪細胞サイズ自体は変えずに脂肪組織における王冠様構造の数を減じ、脂肪組織におけるtumor necrosis factor (TNF)、interleukin (IL)-6, chemokine ligand (CCL) 2, OPN の発現レベルを減少した。

### **(5) PD-1陽性T細胞の免疫学的除去により食事性肥満マウスのインスリン抵抗性は改善し、脂肪組織の炎症も軽減した。**

まず我々は、14週間高脂肪食飼育した食事性肥満マウスに対しPD-1陽性T細胞除去作用のある抗PD-1抗体治療を週3回3週間にわたって行った。抗PD-1抗体治療は、食事摂取量、体重、脂肪組織重量を変えずに糖代謝、インスリン抵抗性を改善した。抗PD-1抗体治療は、食事性肥満マウスの脂肪組織において、PD-1陽性T細胞とM1型マクロファージを優位に減少させたが、制御性T細胞は増加させた。さらに抗PD-1抗体治療は食事性肥満マウスの脂肪組織において脂肪細胞サイズ自体は変えずに王冠様構造の数を減じ、脂肪組織におけるTNF、IL-6、CCL2、CD11cの発現レベルを減少させ、IL-10とCD206の発現レベルを増加させた。

### **(6) 通常食飼育若年非肥満マウスへ脂肪組織**

### へのPD-1陽性T細胞の細胞移植により、脂肪組織の炎症とインスリン抵抗性が再現された。

食事性肥満マウスの内臓脂肪からPD-1陽性T細胞を抽出し、通常食で飼育したレシピエントマウスの内臓脂肪にエコーガイド下に直接細胞移植をおこなった。免疫学的検討により我々は、移植した細胞が内臓脂肪において生着していることを確認した。

PD-1陽性T細胞の細胞移植は、非肥満マウスにおいて食事摂取量、体重、脂肪組織重量を変えなく、インスリン抵抗性を誘発した。PD-1陽性T細胞の細胞移植は、脂肪組織におけるマクロファージの集積を刺激し、マクロファージの極性をM1型に変化させた。さらにPD-1陽性T細胞の細胞移植により非肥満マウスの脂肪組織において王冠様構造が出現していた。PD-1陰性T細胞の細胞移植もまたインスリン抵抗性を誘発し、脂肪組織におけるマクロファージの集積を促進したが、その程度は、PD-1陽性T細胞の細胞移植と比べ、軽度であった。

### (7) T細胞におけるPD-1の発現は、高脂肪食負荷時、マクロファージの存在下、環境因子により誘導されると考えられた。

食事性肥満マウスの内臓脂肪組織にPD-1陽性脂肪組織T細胞が出現するメカニズムを明らかにする目的で、我々は若年非肥満マウスから抽出した脾臓由来T細胞を、低酸素状態、パルミチン酸添加、AGEs添加、LPS添加といった様々な刺激にさらすことによるPD-1の発現誘導を検討した。しかし、これらの刺激はどれもT細胞老化の特徴的な変化を誘導することはなかった。

肥満が自己免疫状態と関連することを示唆する報告は多くみられるため我々は、PD-1陽性脂肪組織T細胞は自己反応性T細胞由来ではないかと予想した。実際、若年非肥満マウスから抽出した脾臓CD4陽性T細胞とCD8陽性T細胞は、食事性肥満マウスの内臓脂肪由来の脂肪組織マクロファージを共培養することによってPD-1陽性T細胞へと変化した。

高脂肪食に反応しマクロファージのMHC class Iとclass IIの発現レベルは増加した。高脂肪食に反応し脂肪組織におけるPD-L1とPD-L2の発現レベルは増加した。脂肪細胞はPD-L1を発現していたが、PD-L2は発現していなかった。高脂肪食に反応しマクロファージのPD-L1発現レベルは増加した。PD-1陰性CD4陽性T細胞がマクロファージとの共培養によりPD-1陽性CD4陽性T細胞へと変化する現象は、MHC IまたはMHC IIの中和抗体投与により抑制された。一方この現象は、PD-L1中和抗体の投与によっては抑制されなかった。

若年非肥満マウスの脾臓から抽出されたCD4陽性T細胞とCD8陽性T細胞は食事性肥満マウスの脂肪組織から抽出したマクロファージ

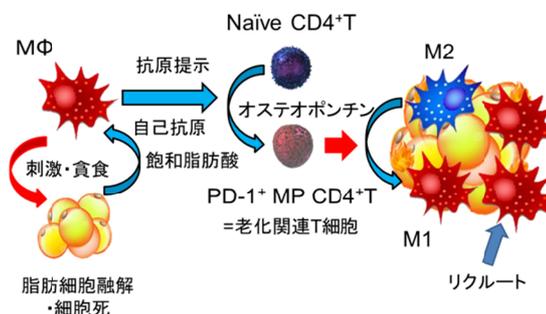
と共培養することによってOPN陽性T細胞へと変化した。一方、CD3/CD28刺激はCD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞におけるPD-1発現を誘導したが、これらの細胞はほとんどOPNを発現していなかった。

*In vivo*におけるPD-1陽性T細胞発生においてもマクロファージが必須であることを確認する目的で、高脂肪食負荷時にクロドロネートリポソーム治療によりマクロファージを除去した。このマウスでは内臓脂肪におけるPD-1陽性CD4陽性T細胞の割合、PD-1陽性CD8陽性T細胞の割合が、ともに減少していた。

### 結論

加齢マウスと同様に、高脂肪食負荷肥満マウスでも老化関連T細胞が脂肪組織の炎症とインスリン抵抗性を惹起していると考えられた。老化関連T細胞に介入することが、加齢や肥満に関連した慢性炎症による耐糖能異常に対する新しい治療戦略となる可能性が示唆された。本研究の成果の概略を下図に示す。

脂肪組織における炎症惹起におけるマクロファージとT細胞の相互関係に関する仮説



### 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2件)

1. Shinmura K. Cardiac senescence, heart failure, and frailty: a triangle in elderly people. (査読有) *Keio J Med* 2016 May 10. [Epub ahead of print] doi.org/10.2302/kjm.2015-0015-IR.

2. Yamamoto T, Tamaki K, Shirakawa K, Ito K, Yan X, Katsumata Y, Anzai A, Matsushashi M, Endo J, Inaba T, Tsubota K, Sano M, Fukuda K, Shinmura K. Cardiac Sirt1 mediates the cardioprotective effect of caloric restriction by suppressing local complement system activation after ischemia/reperfusion. (査読有) *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016 Apr 15;310(8):H1003-14. doi:10.1152/ajpheart.

00676.2015.

〔学会発表〕(計5件)

1. Shirakawa K, Shinmura K, Endo J, Kataoka M, Yamamoto T, Katsumata Y, Anzai A, Isobe S, Yoshida N, Fukuda K, Sano M. Obesity accelerates T cell senescence in visceral adipose tissue. AHA Scientific sessions 2015 November 10, 2015. Orange County Convention Center (Orlando, FL, USA)

2. Shinmura K. Senescence-related T cells in visceral adipose tissue promote adipose inflammation in diet-induced obese mice. 第57回日本老年医学会学術集会 2015年6月13日. パシフィコ横浜(神奈川県、横浜市)

3. Shirakawa K, Yan X, Shinmura K, Endo J, Tamaki K, Katsumata Y, Yamamoto T, Anzai A, Matsuhashi T, Fukuda K, Sano M. Amelioration of adipose inflammation and insulin resistance in aged and diet-induced obese mice by targeting programmed death 1+ adipose T cells. 第79回日本循環器学会学術集会 2015年4月24日. 大阪国際会議場(大阪府、大阪市)

4. 白川公亮、佐野元昭、遠藤 仁、玉城香代子、伊藤健太郎、山本恒久、勝俣良紀、安西 淳、松橋智弘、福田恵一、森本耕吉、渡邊光博、八木田秀雄、新村 健. Amelioration of adipose inflammation and insulin resistance by targeting programmed death 1+ adipose T cells. 第14回日本抗加齢医学会総会 2014年6月7日. 大阪国際会議場(大阪府、大阪市)

5. Shirakawa K, Yan X, Sano M, Endo J, Ito K, Yamamoto T, Katsumata Y, Anzai A, Matsuhashi T, Fukuda K, Morimoto K, Watanabe M, Yagita H, Shinmura K. Programmed death 1+ T cells integrate adipose inflammation and develop insulin resistance in aged and type 2 diabetic mice. 第78回日本循環器学会学術集会 2014年3月23日. 東京国際フォーラム(東京都、千代田区)

〔図書〕(計1件)

1. 新村 健、門 小響、白川公亮、玉城香代子、遠藤 仁、佐野元昭、福田恵一。Programmed death-1 陽性T細胞を標的とした加齢関連及び肥満関連脂肪組織炎症並びにインスリン抵抗性治療戦略の開発。代謝異常治療研究基金研究業績集 第41集 2015年, p81-95.

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等  
なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

新村 健 (SHINMURA, KEN)  
兵庫医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 70206332

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

福田 恵一 (FUKUDA, KEIICHI)  
慶應義塾大学・医学部・教授  
研究者番号: 20199227

佐野 元昭 (SANO, MOTOAKI)  
慶應義塾大学・医学部・准教授  
研究者番号: 30265798

遠藤 仁 (ENDO, JIN)  
慶應義塾大学・医学部・助教  
研究者番号: 50398608