

令和 3 年 5 月 30 日現在

機関番号：17102
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2018～2020
課題番号：18K08410
研究課題名（和文）自己免疫疾患におけるサイトカイン産生性エフェクターB細胞の役割

研究課題名（英文）Role of cytokine-producing effector B cells in autoimmune diseases

研究代表者
新納 宏昭（NIIRO, HIROAKI）

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：20380636
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：自己免疫疾患に対するB細胞標的療法の臨床的效果によって、B細胞の抗体非依存性機能、中でもサイトカイン産生能が着目されるようになった。本研究では、GM-CSF、CXCL9/10、IFN γ を産生する新規メモリーB細胞サブセットを同定し、これらのサブセットの分化誘導メカニズムならびに自己免疫疾患の病態における役割について明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年の研究から、B細胞には病原性ならびに制御性サブセットの両方が存在することが明らかとなった。自己免疫疾患に対する現在のB細胞標的療法は、これら両方のサブセットを無差別に標的とするものである。本研究で得られた知見は、本疾患における病原性サブセットのみを標的とした理想的B細胞標的療法の開発につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：The clinical efficacy of B cell-targeted therapy for autoimmune diseases has gained attention to the antibody-independent functions of B cells, particularly their ability to produce cytokines. In this study we identified novel memory B cell subsets that produce GM-CSF, CXCL9/10, and IFN γ , and elucidated the differentiation induction mechanisms and their roles in the pathogenesis of autoimmune diseases.

研究分野：リウマチ学

キーワード：自己免疫疾患 B細胞 免疫学

1. 研究開始当初の背景

自己免疫疾患における B 細胞の役割は、T 細胞の指令のもとで自己抗体を産生することであると長い間認識されてきた。ところが、抗 CD20 抗体などの殺 B 細胞療法の臨床応用に伴い、本疾患の病態における B 細胞の抗体産生以外の役割が明らかになった。すなわち、B 細胞は、自己抗体を産生する形質細胞への分化とは別に、抗体非依存性の機能を営むエフェクター B 細胞 (effector B cell: Beff) へも分化する。Beff は、抗原提示、共刺激分子発現、炎症性メディエーター産生などを介して他の免疫・炎症細胞と相互作用しながら病原性を発揮する。Beff の抗体非依存性機能の中で近年着目されているのがサイトカイン産生である。B 細胞の TNF や IL-6 産生はこれまで報告があるが、我々は関節リウマチ (RA) において関節液 B 細胞の TNF family サイトカイン RANKL の産生と破骨細胞分化誘導について報告した。また、多発性硬化症では抗 CD20 抗体療法が GM-CSF 産生性 B 細胞を標的にしていることが最近報告された。

エフェクター CD4+T 細胞にはサイトカイン産生能の異なるサブセット (Th1, Th2, Th17, Tfh) が存在し、これらは特異的のマーカーを用いて純化が可能である。一方、Beff については、炎症性サイトカイン産生・抗原提示・共刺激分子発現の亢進など機能的側面から定義されていることが多く、特異的のマーカーについては未だ不明な部分が多い。ヒト末梢血には異なる B 細胞サブセットが存在し、我々はそれらが異なる活性化機構をもつことを報告した。また、我々は、RA 患者の RANKL 産生性 Beff は switched memory B 細胞内の CD80+CD86+CXCR3+ 分画に豊富に存在することを示した。

全身性自己免疫疾患の代表として、RA、全身性エリテマトーデス (SLE)、全身性強皮症 (SSc) がある。これらの疾患は共通して HLA-class II 関連のため CD4+T 細胞の病態における重要性が示唆される。ただ各病態では、異なるエフェクター CD4+T 細胞サブセットの関与が示唆されること、B 細胞は HLA-class II を発現し CD4+T 細胞と直接相互作用することから、サイトカイン産生性 Beff の誘導には CD4+T 細胞サイトカインが重要であると予想される。我々は、RA 患者の RANKL 産生性 Beff の誘導には BCR と CD40 刺激に加え、Th1 サイトカイン IFN が重要であることを見いだした。一方、最近我々は Th2 サイトカイン IL-4 が GM-CSF 産生性 Beff を誘導し、この Beff は SSc で増加しているという予備結果を得ている (未発表データ)。SLE 患者に特徴的なサイトカイン産生性 Beff については未だ知見に乏しいが、転写因子 T-bet を発現した B 細胞の SLE 病態への関与が報告され、この B 細胞のサイトカイン産生への可能性も示唆される。

以上より、各自己免疫疾患において病原性をもつサイトカイン産生性 Beff は異なっている可能性が強く示唆される。

2. 研究の目的

本研究では、自己免疫疾患に特徴的なサイトカイン産生性 Beff に着目し、その (1) 誘導メカニズム、(2) 機能的意義 (非 B 細胞への作用)、(3) 自己免疫疾患 (RA, SSc, SLE) における量的・質的異常ならびに臨床データとの相関、(4) プロスペクティブな分離・純化を目的とした Beff の新規マーカーの同定、を目的とする。

3. 研究の方法

(1) サイトカイン産生 Beff の誘導メカニズム: フローサイトメトリーにて純化したヒト末梢血 B 細胞サブセット (naïve, IgD+ memory, double-negative, switched memory) を用い、抗原/共刺激 (BCR/CD40) に加え、CD4+T 細胞サブセット (Th1, Th2, Th17, Tfh) の特徴とされるサイトカイン (IFN , IL-4, IL-17, IL-21) の刺激を行い、サイトカイン発現を mRNA レベル (real-time PCR) や蛋白レベル (フローサイトメトリーと ELISA) にて評価を行う。GM-CSF 産生性 Beff については発現誘導のための dose や time course について詳細に検討を行う。T-bet 発現 Beff についてはこうした刺激条件にて T-bet が誘導されるかをまず確認し、TNF や IL-6 などを含め特徴的なサイトカイン産生が見られるか検討を行う。我々は Th1 環境下で RANKL 産生性 Beff が誘導されることを見出したが、この Beff の発現する液性因子についてさらに検討を行う。

(2) サイトカイン産生性 Beff の機能的意義 (非 B 細胞への作用): GM-CSF の標的細胞として主に単球・マクロファージが想定されるため、GM-CSF 産生性 Beff がこうした細胞の増殖・分化・活性化などに影響を与えるか検討を行う。また、GM-CSF 産生性 Beff の誘導に IL-4 が必要

なため、この条件下で 特定の樹状細胞 (DC)分化を誘導する可能性もあり、 DC サブセット特有の表面マーカー発現などの検討を行う。

(3)自己免疫疾患(RA, SSc, SLE)における量的・質的異常、臨床データとの相関: RA 患者における RANKL 産生 Beff は関節液中で増加していることは既に報告したが、この Beff の量的・質的異常、またその他の臨床データとの関連については不明な部分が多いため解析を進める。GM-CSF 産生性 Beff については、予備実験結果では SSc 患者の末梢血において増加を認めた。この Beff と線維化病態(皮膚硬化、間質性肺炎)といった臨床データとの相関についても解析を行う。T-bet 発現 Beff については、そのサイトカイン産生を含め、SLE のこういった臨床病態と関連性が深いかについて検討を行う。

(4)プロスペクティブな分離・純化を目的とした Beff の新規マーカーの同定: 我々は、RANKL 産生 Beff が switched memory B 細胞内の CD80+CD86+CXCR3+分画に豊富に存在 することを見いだした。同様に、GM-CSF 産生性 Beff をプロスペクティブに分離・純化を可能にする新規マーカーを同定する。

4. 研究成果

(1) GM-CSF 産生性 Beff の分化誘導メカニズム: フローサイトメトリーにて純化したヒト末梢血 switched memory B 細胞を用い、抗原受容体/共刺激 (BCR/CD40L)に加え CD4+T 細胞サブセット(Th1, Th2, Th17, Tfh)の特徴とされるサイトカイン(IFN γ , IL-4, IL-17, IL-21)併存下にて B 細胞のサイトカイン発現を評価した。その結果、Th2 サイトカイン IL-4 の併存下にて B 細胞の GM-CSF 産生が特徴的に増加することを mRNA レベル(real-time PCR)ならびに蛋白レベル (intracellular staining, ELISA)にて確認した。ヒト末梢血の Tfh は IFN γ , IL-4, IL-17 を IL-21 と同時に発現する Tfh1, Tfh2, Tfh17 サブセットにさらに分類可能とされるが、IL-21 自体は GM-CSF 産生 Beff を誘導できないが、Tfh2 条件下では誘導可能であることを mRNA ならびに蛋白レベルにて確認した。ただ、GM-CSF 産生 Beff の誘導レベルは Th2 > Tfh2 条件下であった。

(2) GM-CSF 産生性 Beff の他のサイトカイン産生性: ヒト GM-CSF 産生性 Beff が GM-CSF 以外に特徴的なサイトカインを産生しないか検討した結果、IL-6 も強力に発現することが判明した。IL-13 は IL-4 と受容体を共有する Th2 サイトカインとして重要である。IL-13 も IL-4 と同様に GM-CSF 産生性 Beff を誘導することを mRNA ならびに蛋白レベルにて確認した。加えて、Th2 サイトカインは組織修復として線維化にも深く関与するとされているため、線維化サイトカイン TGF β の GM-CSF 産生性 Beff への効果について検討を行った。その結果、TGF β は IL-4 や IL-13 に共同して GM-CSF 産生性 Beff の誘導を増強することが mRNA ならびに蛋白レベルにて判明した。

(3) GM-CSF 産生性 Beff をプロスペクティブに分離・純化する新規マーカーの同定: Th2 サイトカイン IL-4 や IL-13, 線維化サイトカイン TGF β にて特異的に誘導される GM-CSF 産生性 Beff をプロスペクティブに分離・純化可能にする表面マーカーについて検討を行った。その結果、CD30 陽性集団に GM-CSF 産生性 Beff は enrich されることが判明した。一方、CXCR3 や CD20 などの表面マーカーは、Th1 サイトカイン IFN γ や Tfh サイトカイン IL-21 の環境下で著明に変動することも判明した。さらに、CD30 陽性集団に発現する転写因子を検討した結果、形質細胞分化に深く関与する Blimp-1 発現は低いことが判明し、GM-CSF 産生性 Beff 誘導は B 細胞の抗体産生とは異なる分子メカニズムであることが示唆された。

(4) GM-CSF 産生性 Beff の機能的意義: Th2 サイトカイン IL-4 の環境下で GM-CSF は単球の樹状細胞分化を促進することから、Th2 環境下で GM-CSF 産生性 Beff が同様の作用を示すか、CD14+ 単球との共培養(in vitro)にて検討を行った。その結果、この新規 Beff は単球由来樹状細胞 (DC-SIGN+CD14+CD86+)を誘導することが判明した。

(5) GM-CSF 産生性 Beff の SSc 病態における意義: 強皮症 (SSc)の病態には Th2 サイトカインや線維化サイトカインの関与が知られている。SSc における GM-CSF 産生性 Beff の関与について検討を行った結果、この新規 Beff は健康人に比較して SSc 患者に有意に多く、中でも限局型よりびまん型に、さらには間質性肺炎などの線維化病変をもつ SSc 患者に多いことが判明した。

(6) RANKL 産生性 Beff の産生する新規液性因子の同定: RA 患者における関節破壊への関与が示唆される RANKL 産生性 Beff は、Th1 環境下にてメモリーB 細胞から分化誘導される。マイクロアレイを用いて、この分化過程において著明に発現増強される遺伝子について網羅的解析を行った結果、ケモカイン CXCL9 と CXCL10 を新たに同定した。さらに、Th1 細胞との共培養下にて、CXCR3+スイッチメモリーB 細胞から T-bet+CXCL9/10 産生性 Beff が誘導された。さらに、この Beff は、RA 患者の関節液中に豊富に存在し、共存する活性化 Th1 細胞と正の相関が見られた。Beff から産生される CXCL9/10 は CD4+T 細胞の関節内への集簇に関与することが強く示唆され

る。

(7) CD4+T 細胞と類似した機能をもつ CD8+T 細胞 : RA において、CD4+T 細胞は B_{eff} の分化誘導に重要な役割を果たすが、CD8+T 細胞の中にも同様の機能をもつサブセット (PD-1^{hi}CD8⁺) を新たに同定した。このサブセットは、IL-21 産生を介して高い B 細胞ヘルパー能を持ち、近年 CD4+T 細胞サブセットの一つとして着目されている末梢性ヘルパー T 細胞 (Tph) と類似していることが判明した。このサブセットによるサイトカイン産生性 B_{eff} の分化誘導についてはさらに解析が必要である。

(8) SLE における IFN 産生性 B_{eff} の存在 : SLE 患者において、上記 RA 患者でも同定された T-bet 発現 B_{eff} が存在することを見出した。興味深いことに、この B_{eff} は高い IFN 産生能を持つことも判明した。SLE 病態は IFN signature で特徴づけられることから、T-bet 発現 B_{eff} の分化誘導メカニズムや病態への役割について今後さらに解析が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Higashioka K, Ota Y, Maehara T, Moriyama M, Ayano M, Mitoma H, Akahoshi M, Arinobu Y, Horiuchi T, Nakamura S, Akashi K, Niiro H	4. 巻 21
2. 論文標題 Association of circulating SLAMF7+Tfh1 cells with IgG4 levels in patients with IgG4-related disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Immunol	6. 最初と最後の頁 31
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12865-020-00361-0	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 Higashioka K, Kikushige Y, Ayano M, Kimono Y, Mitoma H, Kikukawa M, Akahoshi M, Arinobu Y, Horiuchi T, Akashi K, Niiro H	4. 巻 201
2. 論文標題 Generation of a novel CD30+ B cell subset producing GM-CSF and its possible link to the pathogenesis of systemic sclerosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Exp Immunol	6. 最初と最後の頁 233-243
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cei.13477	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 Nakayama T, Yoshimura M, Higashioka K, Miyawaki K, Ota Y, Ayano M, Kimoto Y, Mitoma H, Ono N, Arinobu Y, Kikukawa M, Yamada H, Akashi K, Horiuchi T, Niiro H	4. 巻 360
2. 論文標題 Type 1 helper T cells generate CXCL9/10-producing T-bet+ effector B cells potentially involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Immunol	6. 最初と最後の頁 104263
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cellimm.2020.104263	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 Ayano Masahiro, Tsukamoto Hiroshi, Mitoma Hiroki, Kimoto Yasutaka, Akahoshi Mitsuteru, Arinobu Yojiro, Miyamoto Toshihiro, Horiuchi Takahiko, Niiro Hiroaki, Nagafuji Koji, Harada Mine, Akashi Koichi	4. 巻 21
2. 論文標題 CD34-selected versus unmanipulated autologous haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe systemic sclerosis: a post hoc analysis of a phase I/II clinical trial conducted in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 30
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13075-019-1823-0	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 Takaki-Kuwahara Ayako, Arinobu Yojiro, Miyawaki Kohta, Yamada Hisakata, Tsuzuki Hirofumi, Irino Kensuke, Ayano Masahiro, Kimoto Yasutaka, Mitoma Hiroki, Akahoshi Mitsuteru, Tsukamoto Hiroshi, Horiuchi Takahiko, Niiro Hiroaki, Akashi Koichi	4. 巻 21
2. 論文標題 CCR6+ group 3 innate lymphoid cells accumulate in inflamed joints in rheumatoid arthritis and produce Th17 cytokines	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-019-1984-x	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 Ueda S, Akahoshi M, Takeda A, Inoue Y, Omoto A, Ayano M, Kimoto Y, Mitoma H, Arinobu Y, Niiro H, Tsukamoto H, Horiuchi T, Hikita SI, Fukuhara T, Ishibashi T, Sonoda KH, Akashi K	4. 巻 5
2. 論文標題 Long-term efficacy of infliximab treatment and the predictors of treatment outcomes in patients with refractory uveitis associated with Behcet 's disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Rheumatol	6. 最初と最後の頁 9-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5152/eurjrheum.2017.17068	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 Otsuka Y, Kiyohara C, Kashiwado Y, Sawabe T, Nagano S, Kimoto Y, Ayano M, Mitoma H, Akahoshi M, Arinobu Y, Niiro H, Akashi K, Horiuchi T	4. 巻 13
2. 論文標題 Effects of tumor necrosis factor inhibitors and tocilizumab on the glycosylated hemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis; an observational study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0196368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0196368	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 Yamaguchi K, Mishima K, Ohmura H, Hanamura F, Ito M, Nakano M, Tsuchihashi K, Ota SI, Wada N, Uchi H, Ariyama H, Kusaba H, Niiro H, Akashi K, Baba E	4. 巻 109
2. 論文標題 Activation of central/effector memory T cells and Th1 polarization in malignant melanoma patients treated with anti-PD-1 antibody.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 3032-3042
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13758	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12件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 吉村 元樹、三嶋 耕司、綾野 雅宏、木本 泰孝、三苫 弘喜、赤星 光輝、有信 洋二郎、赤司 浩一、堀内 孝彦、新納 宏昭
2. 発表標題 実臨床におけるペリムマブ使用下でのSLE患者の臨床経過の検討
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉村 元樹、三嶋 耕司、綾野 雅宏、木本 泰孝、三苫 弘喜、赤星 光輝、有信 洋二郎、赤司 浩一、堀内 孝彦、新納 宏昭
2. 発表標題 肺病変・慢性感染症合併の関節リウマチ患者における生物学的製剤の使用
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazuhiko Higashioka, Hiroaki Niiro
2. 発表標題 A novel IL-21-producing CD8+ T cell subset involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis
3. 学会等名 Keystone Symposia B Cell-T Cell Interactions (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shoichiro Inokuchi, Hiroki Mitoma, Shotaro Kawano, Masahiro Ayano, Yasutaka Kimoto, Mitsuteru Akahoshi, Yojiro Arinobu, Koichi Akashi, Takahiko Horiuchi, Hiroaki Niiro
2. 発表標題 Activation of caspase-1 in CD16-positive monocyte and correlation with disease activity in systemic lupus erythematosus
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuhiko Higashioka, Masahiro Ayano, Yasutaka Kimoto, Hiroki Mitoma, Mitsuteru Akahoshi, Yojiro Arinobu, Koichi Akashi, Takahiko Horiuchi, Hiroaki Niino
2. 発表標題 Pathologic role of activated SLAMF7+Tfh1 cells in facilitating IgG4 production by B cells in IgG4-related disease
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shotaro Kawano, Hiroki Mitoma, Shoichiro Inokuchi, Masahiro Ayano, Yasutaka Kimoto, Mitsuteru Akahoshi, Yojiro Arinobu, Koichi Akashi, Takahiko Horiuchi and Hiroaki Niino
2. 発表標題 Tumor Necrosis Factor Receptor 2 Signaling Potentiates Proliferation and Suppressive Activities of Follicular Regulatory T Cells
3. 学会等名 2019 ACR/ARP Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuhiko Higashioka, Masahiro Ayano, Yasutaka Kimoto, Hiroki Mitoma, Mitsuteru Akahoshi, Yojiro Arinobu, Koichi Akashi, Takahiko Horiuchi and Hiroaki Niino
2. 発表標題 Identification of IFN- γ -producing Effector B Cells in Humans: Their Relevance to the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus
3. 学会等名 2019 ACR/ARP Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新納 宏昭
2. 発表標題 膠原病とエフェクターB細胞
3. 学会等名 第46回日本臨床免疫学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新納 宏昭
2. 発表標題 キャッスルマン病
3. 学会等名 第33回日本臨床リウマチ学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 東岡 和彦、中山 剛志、三嶋 耕司、綾野 雅宏、木本 泰孝、三苫 弘喜、赤星 光輝、有信 洋二郎、赤司 浩一、堀内 孝彦、新納 宏昭
2. 発表標題 関節リウマチにおけるIL-21産生性CD8+T細胞の役割
3. 学会等名 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuhiko Higashioka, Masahiro Ayano, Yasutaka Kimoto, Hiroki Mitoma, Mitsuteru Akahoshi, Yojiro Arinobu, Koichi Akashi, Takahiko Horiuchi and Hiroaki Niiro.
2. 発表標題 Distinct Roles of Tfh2, SLAMF7+ Tfh1 Cells and Th1 Cells in the Pathogenesis of IgG4-RD
3. 学会等名 2018 ACR/ARHP Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 (5) Shoichiro Inokuchi, Hiroki Mitoma, Shotaro Kawano, Masahiro Ayano, Yasutaka Kimoto, Mitsuteru Akahoshi, Yojiro Arinobu, Koichi Akashi, Takahiko Horiuchi and Hiroaki Niiro
2. 発表標題 Deoxyribonuclease 1-like-3 Digests Self-DNA from Dead Cells and Prevents Autoimmunity
3. 学会等名 2018 ACR/ARHP Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 福井 次矢 (分担 新納宏昭: 高安動脈炎、巨細胞性動脈炎)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2160
3. 書名 今日の治療指針 2019年版 [デスク判]	

1. 著者名 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究(自己免疫班)、 日本リウマチ学会 (分担 新納宏昭)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 280
3. 書名 全身性エリテマトーデス診療ガイドライン2019	

〔産業財産権〕

〔その他〕

九州大学医学部 第一内科 (病態修復内科) http://www.1nai.med.kyushu-u.ac.jp
--

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------