

令和 4 年 5 月 4 日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K22925

研究課題名(和文) 全身性強皮症の自己抗原反応性B細胞のサイトカイン産生が他の免疫系に与える影響解析

研究課題名(英文) Analysis of the effect of cytokine production by autoantigen-reactive B cells in systemic sclerosis on other immune systems.

研究代表者

深澤 毅倫 (Fukasawa, Takemichi)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80884056

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、マイクロ空間を用いた独自の技術と方法論を用い、全身性強皮症(systemic sclerosis; SSc)における自己反応性B細胞の機能と役割を明らかにした。topo1抗原への親和性とサイトカイン産生能との関係について、high affinityなB細胞においてIL-6やIL-23などの炎症性サイトカインを産生するB細胞の割合が多く、産生量も多かった。同様にlow affinityなB細胞からはIL-10やIL-35の抑制性サイトカインを産生するB細胞の割合が多く、産生量も多かった。前者はTh17細胞を誘導し、後者はTreg細胞を誘導することも明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、自己抗原反応性B細胞の機能を明らかとすることで、数あるB細胞集団中から、病原性を有するB細胞集団を明らかとする。さらに我々の技術では、少数の自己抗原反応性B細胞のタンパク分析を可能としており、表面抗原の分析によって新たな治療ターゲットの同定につながる事が期待される。このような研究は他に類がなく、他の自己免疫疾患においても応用可能であることから、革新的かつ創造的な研究となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we used original microspace-based techniques and methodologies to elucidate the function and role of autoreactive B cells in systemic sclerosis (SSc). Regarding the relationship between affinity to topo1 antigen and cytokine production capacity, the proportion of B cells producing inflammatory cytokines such as IL-6 and IL-23 was higher in high affinity B cells, and the amount produced was also higher. Similarly, low affinity B cells produced a higher percentage of B cells that produced IL-10 and IL-35 inhibitory cytokines, and the amount produced was also higher. The former was also shown to induce Th17 cells and the latter Treg cells.

研究分野：皮膚科学

キーワード：自己反応性B細胞 サイトカイン 全身性強皮症 T細胞 microfluidics 単一細胞解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1) 全身性強皮症の病態に対する自己抗原反応性 B 細胞の関与

全身性強皮症(systemic sclerosis; SSc)は、自己免疫、皮膚および内臓諸臓器の線維化、血管障害を主徴とする。有効な治療法がなく、患者の QOL は著しく障害されるため、病態の解明と新たな治療法の開発が求められている。SSc の病因は不明だが、その発症には自己免疫が重要と考えられている。その根拠として、SSc では線維化や血管障害が顕在化する前から、核内抗原である topoisomerase (topo) I などに対する自己抗体が検出されること、出現する自己抗体の種類によって、合併症の頻度や予後が大きく異なることが挙げられる。このように自己免疫反応によって産生される自己抗体は SSc の病態と密接に関連しており、その自己抗体産生の担い手である B 細胞は病態形成において中心的な役割を果たすと考えられる。しかし、自己抗原の多くは核内や細胞質内に存在するため、細胞外にある自己抗体が、直接病態形成に関与するとは考えにくい。このため、自己抗原反応性 B 細胞と SSc の病態の関係は不明瞭なままであった。

2) B 細胞の持つ免疫系における多彩な機能と抗原特異性

近年の研究により、B 細胞は抗体産生のみならず多彩な機能を持つことが明らかとなってきた。B 細胞は抗原提示を行い、サイトカインを産生し、さらに他の免疫細胞の分化と活性化を誘導し、免疫系に対して様々な影響を与える。これらの多彩な機能を B 細胞が発揮するには、B 細胞受容体 (B cell receptor; BCR) に特異的に結合する抗原刺激が必要であり、各々の B 細胞はそれぞれ独自の BCR を持つことから、B 細胞機能の多くは抗原特異的に発揮されると考えられる。このように B 細胞は抗原特異的な BCR 刺激を介して重要な役割を果たし、自己免疫疾患において自己抗原反応性 B 細胞が病態の中心をなす可能性がある。

3) 自己抗原反応性 B 細胞解析における課題

このように重要と考えられる自己抗原反応性 B 細胞の直接的な役割が、現在までに明らかになっていない第一の理由として、患者から得られる自己抗原反応性 B 細胞は僅かしかなく、解析出来る細胞数に限りがあるという点がある。第二に、少数の自己抗原反応性 B 細胞から産生されるサイトカインは微量であるため、enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) 法や LUMINEX 法®といった従来法では検出力が不足している点がある。第三に自己抗原反応性 B 細胞の機能を解析するためには、他の免疫細胞などとの細胞間相互作用の検討が不可欠であるが、細胞培養プレートや ELISA プレートといった従来のデバイスでは細胞に対してサイズが大きすぎるため、生体内での細胞同士のやり取りが ex vivo で再現できていない点があった。自己抗原反応性 B 細胞の解析には、これらの問題点を解決する新しい手法が必要となっていた。

2. 研究の目的

以上の背景より、本研究では SSc における自己抗原反応性 B 細胞の機能解析を行うことを目的とした。この機能解析に伴う問題点は、医工連携研究によって確立した新しい独自の手法を用いて解決することとした。本研究ではマイクロチップ上に形成されたマイクロ空間を用い、自己抗原反応性 B 細胞の解析を行うことで、自己抗原反応性 B 細胞から産生されるサイトカインを検出することが可能となり、また自己抗原反応性 B 細胞が他の細胞と相互作用した際のサイトカイン産生能を検討することも可能となった。このような手法により解析を行うことで、ブラックボックスであった SSc における自己抗原反応性 B 細胞の機能が明らかとなることが期待される。本研究で得られる新しい知見は他の自己免疫疾患にも応用可能であることが予想され、自己免疫疾患全体における新たな病因論を創造出来る可能性がある。

3. 研究の方法

1) マイクロ空間における B 細胞機能解析

マイクロチップを用いた独自のアッセイ系を用いて、topo I 特異的 B 細胞の解析を行った。

SSc 患者末梢血からの topo I 特異的 B 細胞抽出

抗 topo I 抗体陽性の SSc 患者から、通常の診療で得られた採血検体を用い、蛍光標識された topo I 抗原に結合する B 細胞をセルソーターで抽出することにより topo I 特異的 B 細胞を得た。

topo I 特異的 B 細胞の遺伝子発現解析

topo I 特異的 B 細胞の発現する遺伝子の解析を行った。

マイクロチップ上での共培養

マイクロチップ上で topo I 特異的 B 細胞および T 細胞を培養し、細胞間相互作用を検討し、B 細胞が T 細胞に与える影響の検討を行った。

マイクロ ELISA によるサイトカイン、抗原結合能解析

B 細胞や T 細胞から培養液中に放出された微量のサイトカインを、マイクロ空間に展開した捕捉抗体結合ビーズを用いて解析した。検出には高感度な熱レンズ顕微鏡検出系を用いることで、従来法よりも 10^{2-4} 倍の感度で解析が可能となった。さらに topo I 特異的 B 細胞が産生する抗 topo I 抗体をマイクロチップ上で検討した。

2) SSc モデルマウス解析

topo I 誘導 SSc モデルマウス作成

野生型マウスに topo I 抗原を免疫し、SSc モデルマウスを作成した。

マイクロ空間による B 細胞機能解析

ヒトと同様に、topo I 特異的 B 細胞の解析を行った。

養子移入実験による topo I 特異的 B 細胞の病原性確認

topo I 誘導 SSc マウスから得た topo I 特異的 B 細胞を野生型マウスへ養子移入し、病理組織・血清サイトカイン・自己抗体を解析した。

4 . 研究成果

本研究では、マイクロ空間を用いた独自の技術と方法論を用い、SSc における自己反応性 B 細胞の機能と役割を明らかにした。まず抗 topo I 抗体陽性 SSc 患者における末梢血中の topo I 特異的 B 細胞のサイトカイン産生能の解析を行い、interleukin (IL)-6 や IL-23 の炎症性サイトカインを産生する B 細胞や IL-10 や IL-35 の抑制性サイトカインを産生する B 細胞が topo I 特異的 B 細胞集団中に存在することを見出した。さらに topo I 抗原への親和性とサイトカイン産生能との関係について、high affinity な B 細胞において IL-6 や IL-23 を産生する B 細胞の割合が多く、産生量も多かった。同様に low affinity な B 細胞においては IL-10 や IL-35 の抑制性サイトカインを産生する B 細胞の割合が多く、産生量も多かった。さらに topo I 抗原に対して high affinity な B 細胞が多いほど、皮膚硬化が強くと、肺機能が悪かった。

次に topo I 誘発 SSc モデルマウスにおいて、B 細胞の affinity の上昇とサイトカイン産生能の関係について検討した。topo I 蛋白を免疫する毎に B 細胞の topo I に対する affinity は強められ、Low affinity な B 細胞が多い、topo I 1 回免疫モデルでは、IL-10 や IL-35 といった抑制性のサイトカインを産生する B 細胞の割合が多いのに対し、high affinity な B 細胞が多い、topo I 4 回免疫モデルでは、IL-6 や IL-23 の炎症性サイトカインを産生する割合が多かった。これらの high affinity な B 細胞は Th17 細胞を誘導し、low affinity な B 細胞は Treg 細胞を誘導することも明らかにした

これらの B 細胞の養子移入実験により、topo I を 1 回免疫後に得られた topo I 反応性 B 細胞は topo I 誘発 SSc モデルマウスの線維化病変を抑制したのに対し、topo I を 4 回免疫後に得た topo I 反応性 B 細胞は線維化病変を促進することが明らかとなった。さらにこれらの線維化病変は IL-6 もしくは IL-23 に対する中和抗体によって有意に抑制され、IL-6 もしくは IL-23 欠損マウスに topo I 抗原を 4 回免疫したマウスから得た topo I 反応性 B 細胞は、線維化病変を誘導しなかった。B 細胞受容体の下流に位置し、affinity maturation に関わる Bruton's tyrosine kinase の阻害薬は、topo I high affinity B 細胞を減らし、low affinity B 細胞を増やすことが明らかとなった。今回の研究により、topo I 特異的 B 細胞は topo I に対する親和性が低い場合には線維化病変を抑制し、親和性が高くなると線維化病変を増悪させ、これらの機能は B 細胞からのサイトカイン産生を介して発揮されることが示唆された。

B 細胞は様々な機能を有しており、自己免疫疾患においても重要な役割を果たす。特に B 細胞受容体を介した自己抗原刺激は、自己反応性 B 細胞の活性化とサイトカイン産生を誘導し、その結果、病態の形成と進展に大きく関与すると考えられる。しかし、自己抗原に対する反応性やサイトカイン産生能、他細胞との相互作用などを含めた自己反応性 B 細胞の機能に関する直接的な検討は、技術的な難しさから全く行われていなかった。今回、このような新たな手法を用いて解析を行うことで、ブラックボックスであった SSc における自己抗原反応性 B 細胞の機能が明らかとなった。本研究で得られた新たな知見は、他の自己免疫疾患にも応用可能であることが予想され、自己免疫疾患全体における新たな病因論を創造出来る可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Ebata Satoshi, Yoshizaki Ayumi, Fukasawa Takemichi, Asano Yoshihide, Oba Koji, Sato Shinichi	4. 巻 47
2. 論文標題 Rapid decrease of serum surfactant protein D levels predicts the reactivity of rituximab therapy in systemic sclerosis associated interstitial lung disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 796 ~ 800
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15379	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 Fukayama Maiko, Yoshizaki Ayumi, Fukasawa Takemichi, Ebata Satoshi, Kuzumi Ai, Yoshizaki Ogawa Asako, Asano Yoshihide, Oba Koji, Sato Shinichi	4. 巻 47
2. 論文標題 Interleukin (IL) 17F and IL 17E are related to fibrosis and vasculopathy in systemic sclerosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 1287 ~ 1292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15508	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 Y. Norimatsu, A. Yoshizaki, T. Fukasawa, S. Ebata, K. Oba, S. Sato	4. 巻 39
2. 論文標題 COVID-19 pandemic highlighted the importance of telemedicine in the collagen disease of systemic sclerosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Rheumatology	6. 最初と最後の頁 160
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kazuki M Matsuda, Ayumi Yoshizaki, Hirohito Kotani, Ai Kuzumi, Maiko Fukayama, Takemichi Fukasawa, Satoshi Ebata, Asako Yoshizaki-Ogawa, Yoshihide Asano, Koji Oba, Shinichi Sato	4. 巻 5
2. 論文標題 Clinical Significance of Anti-U1 Ribonucleoprotein Antibody in Anti-Topoisomerase I Antibody-Positive Systemic Sclerosis Patients: A Retrospective Observational Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Archives of Clinical and Biomedical Research	6. 最初と最後の頁 76-84
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kotani Hirohito, Yoshizaki Ayumi, Matsuda Kazuki M., Norimatsu Yuta, Kuzumi Ai, Fukayama Maiko, Fukasawa Takemichi, Ebata Satoshi, Yoshizaki-Ogawa Asako, Asano Yoshihide, Oba Koji, Sato Shinichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Serum Calponin 3 Levels in Patients with Systemic Sclerosis: Possible Association with Skin Sclerosis and Arthralgia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 280 ~ 280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10020280	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 Matsuda K.M., Yoshizaki A., Kotani H., Norimatsu Y., Kuzumi A., Fukayama M., Fukasawa T., Ebata S., Yoshizaki Ogawa A., Asano Y., Oba K., Sato S.	4. 巻 35
2. 論文標題 Serum heat shock protein 27 levels in patients with systemic sclerosis: a possible biomarker of skin sclerosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology	6. 最初と最後の頁 250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdv.16885	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 Kuzumi Ai, Yoshizaki Ayumi, Ebata Satoshi, Fukasawa Takemichi, Yoshizaki-Ogawa Asako, Asano Yoshihide, Oba Koji, Sato Shinichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Serum TARC Levels in Patients with Systemic Sclerosis: Clinical Association with Interstitial Lung Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 660 ~ 660
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10040660	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 Yuta Norimatsu, Ayumi Yoshizaki, Yuki Ohno, Yuka Mizuno, Haruka Watanabe, Hirohito Kotani, Kazuki M Matsuda, Maiko Fukayama, Ai Kuzumi, Satoshi Ebata, Takemichi Fukasawa, Asako Yoshizaki-Ogawa, Shinichi Sato	4. 巻 5
2. 論文標題 Cutaneous Sarcoidosis as a Predictor of Cardiac Sarcoidosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Archives of Clinical and Biomedical Research	6. 最初と最後の頁 368-375
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda Kazuki Mitsuru, Yoshizaki Ayumi, Kotani Hirohito, Kuzumi Ai, Fukayama Maiko, Ebata Satoshi, Fukasawa Takemichi, Yoshizaki Ogawa Asako, Sato Shinichi	4. 巻 5
2. 論文標題 Development of a prediction model of treatment response in patients with cutaneous arteritis: Insights from a cohort of 33 patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15868	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 Norimatsu Yuta, Yoshizaki Ayumi, Kabeya Yoshinori, Fukasawa Takemichi, Omatsu Jun, Fukayama Maiko, Kuzumi Ai, Ebata Satoshi, Yoshizaki-Ogawa Asako, Asano Yoshihide, Ichimura Haruka, Yonezawa Sho, Nakano Hiroki, Sato Shinichi	4. 巻 141
2. 論文標題 Expert-Level Distinction of Systemic Sclerosis from Hand Photographs Using Deep Convolutional Neural Networks	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6. 最初と最後の頁 2536 ~ 2539
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2021.03.020	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 Fukasawa Takemichi, Yoshizaki Ayumi, Ebata Satoshi, Yoshizaki-Ogawa Asako, Asano Yoshihide, Enomoto Atsushi, Miyagawa Kiyoshi, Kazoe Yutaka, Mawatari Kazuma, Kitamori Takehiko, Sato Shinichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Single-cell-level protein analysis revealing the roles of autoantigen-reactive B lymphocytes in autoimmune disease and the murine model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.67209	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 Numajiri Hiroko, Kuzumi Ai, Fukasawa Takemichi, Ebata Satoshi, Yoshizaki Ogawa Asako, Asano Yoshihide, Kazoe Yutaka, Mawatari Kazuma, Kitamori Takehiko, Yoshizaki Ayumi, Sato Shinichi	4. 巻 73
2. 論文標題 B Cell Depletion Inhibits Fibrosis via Suppression of Profibrotic Macrophage Differentiation in a Mouse Model of Systemic Sclerosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthritis & Rheumatology	6. 最初と最後の頁 2086 ~ 2095
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.41798	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 Ebata, S., Yoshizaki, A., Oba, K., Kashiwabara, K., Ueda, K., Uemura, Y., Watadani, T., Fukasawa, T., Miura, S., Yoshizaki-Ogawa, A., Asano, Y., Okiyama, N., Kodera, M., Hasegawa, M., & Sato, S.	4. 巻 3
2. 論文標題 Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Lancet Rheumatology	6. 最初と最後の頁 489-497
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 Kuzumi Ai, Yoshizaki Ayumi, Matsuda Kazuki M., Kotani Hirohito, Norimatsu Yuta, Fukayama Maiko, Ebata Satoshi, Fukasawa Takemichi, Yoshizaki-Ogawa Asako, Asano Yoshihide, Morikawa Kyojiro, Kazoe Yutaka, Mawatari Kazuma, Kitamori Takehiko, Sato Shinichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Interleukin-31 promotes fibrosis and T helper 2 polarization in systemic sclerosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-26099-w	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 Ebata Satoshi, Yoshizaki Ayumi, Fukasawa Takemichi, Yoshizaki Ogawa Asako, Asano Yoshihide, Kashiwabara Kosuke, Oba Koji, Sato Shinichi	4. 巻 49
2. 論文標題 Percentage of residual B cells after 2 weeks of rituximab treatment predicts the improvement of systemic sclerosis associated interstitial lung disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 179 ~ 183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16206	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 Enomoto Atsushi, Fukasawa Takemichi, Terunuma Hiroshi, Nakagawa Keiichi, Yoshizaki Ayumi, Sato Shinichi, Miyagawa Kiyoshi	4. 巻 39
2. 論文標題 Decrease in MAP3Ks expression enhances the cell death caused by hyperthermia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hyperthermia	6. 最初と最後の頁 200 ~ 208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/02656736.2021.2024281	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 Ebata Satoshi, Yoshizaki Ayumi, Fukasawa Takemichi, Yoshizaki-Ogawa Asako, Asano Yoshihide, Kashiwabara Kosuke, Oba Koji, Sato Shinichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Increased Red Blood Cell Distribution Width in the First Year after Diagnosis Predicts Worsening of Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease at 5 Years: A Pilot Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 2274 ~ 2274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics11122274	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 Ebata Satoshi, Oba Koji, Kashiwabara Kosuke, Ueda Keiko, Uemura Yukari, Watadani Takeyuki, Fukasawa Takemichi, Miura Shunsuke, Yoshizaki-Ogawa Asako, Yoshihide Asano, Yoshizaki Ayumi, Sato Shinichi	4. 巻 5
2. 論文標題 Predictors of rituximab effect on modified Rodnan skin score in systemic sclerosis: a machine-learning analysis of the DesiReS trial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keac023	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 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Satoshi Ebata, Ayumi Yoshizaki, Koji Oba, Kosuke Kashiwabara, Keiko Ueda, Yukari Uemura, Takeyuki Watadani, Takemichi Fukasawa, Shunsuke Miura, Asako Yoshizaki-Ogawa, Yoshihide Asano, Naoko Okiyama, Masanari Kodera, Minoru Hasegawa and Shinichi Sato
2. 発表標題 Safety and Efficacy of Rituximab for Systemic Sclerosis: A Double-Blind, Parallel-Group Comparison, Investigators Initiated Confirmatory Randomized Clinical Trial (DESIRE Study)
3. 学会等名 American college of rheumatology 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 深澤毅倫、吉崎歩、佐藤伸一	4. 発行年 2022年
2. 出版社 大道学館出版部	5. 総ページ数 5
3. 書名 「臨床と研究」	

1. 著者名 深澤毅倫	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 5
3. 書名 皮膚科 膠原病 皮疹から全身を診る	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------	---------