

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08472

研究課題名(和文) 副腎皮質ステロイドを補完する新規炎症制御薬の開発

研究課題名(英文) The novel anti-inflammatory drug development complementing with glucocorticoid

研究代表者

細矢 匡 (Hosoya, Tadashi)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師

研究者番号：60737104

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、先行研究で見出した化合物の有効性を複数の動物モデルを用いて検討した。本化合物は難溶だがSulfobutylether-β-Cyclodextrinの20%溶媒に溶解できた。本物質の腹腔内投与後の循環血漿濃度は投与後15分でピークに達し、24時間後には5%程度まで減少した。肝炎モデルではTNF $\alpha$ の産生抑制と生存期間の延長を得ることができたが、完全には肝障害を抑制できなかった。急性・慢性関節炎モデルで骨破壊、軟骨破壊を抑制し、炎症細胞浸潤も抑制した。また、慢性関節炎のモデルでは免疫細胞の抗原依存的な活性化の抑制と所属リンパ節の樹状細胞の減少が観察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リウマチ性疾患をはじめとした炎症性疾患の治療には新規の抗炎症薬が求められている。本化合物は炎症を誘導する主要な転写因子NF- $\kappa$ Bの阻害活性をもつ物質として、大規模化合物ライブラリーからスクリーニングによって見出されたが、実際に複数の炎症モデルで有効性を示した。今後、本化合物が有する炎症抑制のメカニズムについてのさらなる解析を行い、薬剤開発のステップを進めていく。

研究成果の概要(英文)：We investigated the efficacy of the newly identified compound in several inflammatory animal models. It was dissolved in 20% Sulfobutylether- $\beta$ -Cyclodextrin (SBE- $\beta$ -CD), reached its peak concentration after 15 minutes post-intraperitoneal administration, and decreased to approximately 5% after 24 hours. In a hepatitis model, it could suppress TNF $\alpha$  production and extend survival time, although it did not completely inhibit liver damage. In acute and chronic arthritis models, it suppressed bone and cartilage destruction and inflammatory cell infiltration. It also demonstrated the inhibition of antigen-dependent activation of immune cells and a reduction in dendritic cells in the lymph nodes in the chronic arthritis model.

研究分野：膠原病・リウマチ学分野

キーワード：NF- $\kappa$ B 関節炎モデル 急性肝炎モデル

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年の炎症性疾患の治療には多くの薬剤が開発されたが、膠原病の診療は依然としてステロイド(Glucocorticoid: GC)に大きく依存している。GCは免疫抑制による感染症の高いリスクであり、長期投与では骨粗鬆症や骨壊死、動脈硬化の進行など多数の合併症をもたらすため、新規の抗炎症薬が求められる。申請者はNF-κBを抑制する化合物のスクリーニングを実施し、15万個の化合物からGCと協調的にサイトカイン産生を抑制するリード化合物(INH#1)を同定した。NF-κBは炎症に必須の転写因子であると同時に、生理的にも不可欠であり完全な阻害は有害である。GCの抗炎症効果を増強させる化合物は、治療に要するGC投与量を削減しうだけでなく、内因性のGC作用の増強を介して、慢性炎症環境に生じたNF-κB活性の誘導と抑制の不均衡を是正しうる。同時に、感染症などで誘導されるNF-κBへの干渉を最小限にとどめ、必要な免疫応答を保持する理想的な抗炎症薬になりうる。

### 2. 研究の目的

本研究はリード化合物のターゲット分子と作用メカニズムを解明し、アカデミア発の創薬につなげる基礎検討を行う。

### 3. 研究の方法

#### 1. リード化合物の合成展開による新規化合物の取得、新規特許の取得

INH#1は既知の物質であるため、東京医科歯科大学薬科学分野教授の影近弘之先生との共同研究を行い、新規の誘導体を合成して物質特許を取得することを目指した。具体的にはINH#1と構造的に類似する化合物をスクリーニング化合物中から見出し、構造活性相関解析を行うことで合成展開を進めた。

#### 2. 培養細胞、疾患モデル動物を用いた疾患治療薬としての可能性の検討

新規誘導体の薬効はサイトカイン産生を指標に有効性評価を行い、細胞毒性も同時に評価した。実験にはヒト血球細胞(THP-1)、関節リウマチ滑膜線維芽細胞(RASFs)を用いた。また、サイトカイン・ケモカイン産生はIL-6, MMP-3, CXCL1, CXCL8, CCL2等を指標とした。

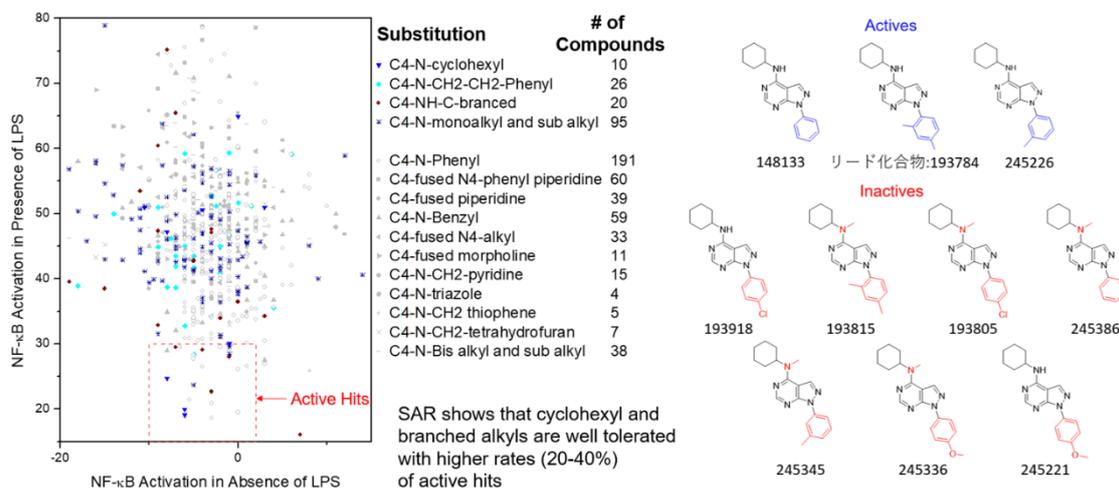
生体内での薬効評価はコラーゲン誘導関節炎などの関節炎モデル、LPSとgalactosamine投与による急性肝炎モデルなどを用いての解析を行った。関節炎では化合物投与による関節炎スコア、組織学的関節破壊への影響、誘導された抗コラーゲン抗体等の測定による免疫系への影響を解析する。急性肝炎産生モデルではTNFの産生、個体の生存を指標に解析を行った。

### 4. 研究成果

#### 1. リード化合物の合成展開による新規化合物の取得、新規特許の取得

まず、INH#1を見出したスクリーニングデータに着目し、Structure activity relationship: SAR解析を行った。化合物ライブラリーの15万個の化合物のうち、構造類似性から886化合物がINH#1と同じchemotypeであるPyrazolopyrimidine Compoundsに分類された。さらに、サブクラスであるN-Cyclohexyl-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine Analogsには10化合物が該当した。この10化合物のNFκB阻害活性と側鎖の構造を比較することで、C4位の窒素のビスアルキル化によってNFκB阻害活性が喪失することが分かった。そのため、この点に留意して合成展開を行い複数の誘導体を作成したが、NFκB阻害活性はINH#1が最も優れていたため、INH#1を用いて生体での実験に進むこととした。

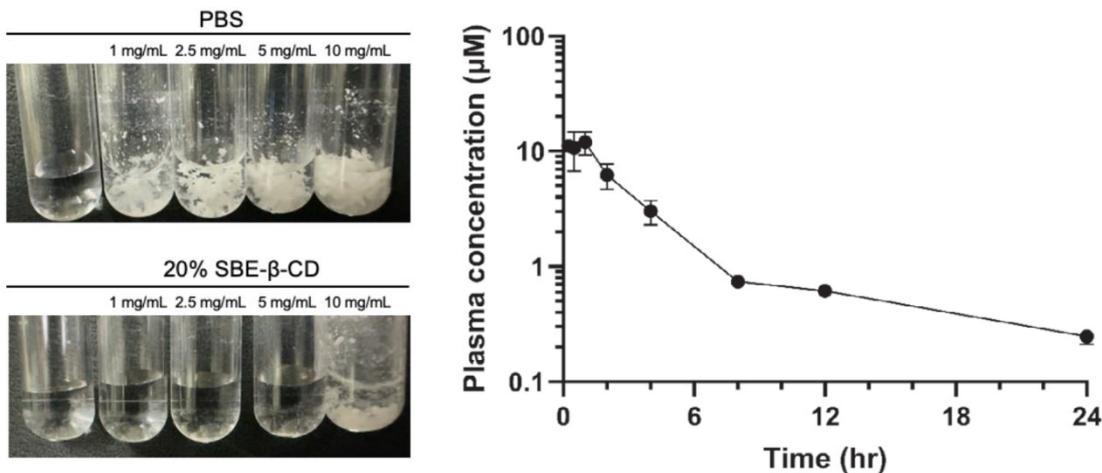
## リード化合物と構造類似性を有する スクリーニングライブラリー中の化合物のNFκB阻害活性と構造類似性の検討



## #2. 培養細胞、疾患モデル動物を用いた疾患治療薬としての可能性の検討

### #2-1. リード化合物の溶解性と体内動態の検討

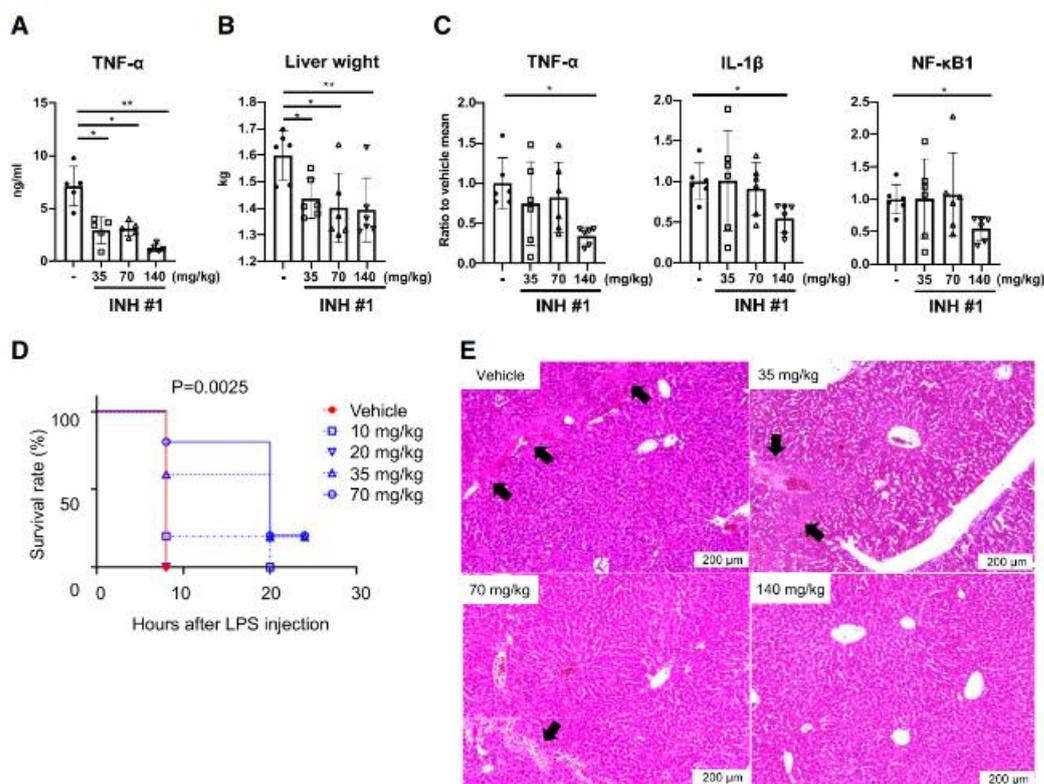
INH#1 の溶解性やマウスでの体内動態を検討した。INH#1 はリン酸緩衝生理食塩水には難溶であったが、修飾シクロデキストリンである Sulfobutylether- $\beta$ -Cyclodextrin (SBE- $\beta$ -CD) の 20% 溶媒を用いることで溶解性が得られた(左図)。また、マウスの腹腔内投与後の血中濃度を LC-MS/MS で定量したところ、INH#1 は投与後 15 分で速やかに循環血漿中に到達し、24 時間後には 5% 程度まで減少することが分かった(右図)。キナーゼターゲットを検討するために、5 $\mu$ M の濃度でキナーゼ阻害アッセイを行ったところ、P38 と Erk2 に軽度の阻害活性を有していることが分かった。



### #2-2. リード化合物の急性肝炎モデルにおける予防効果

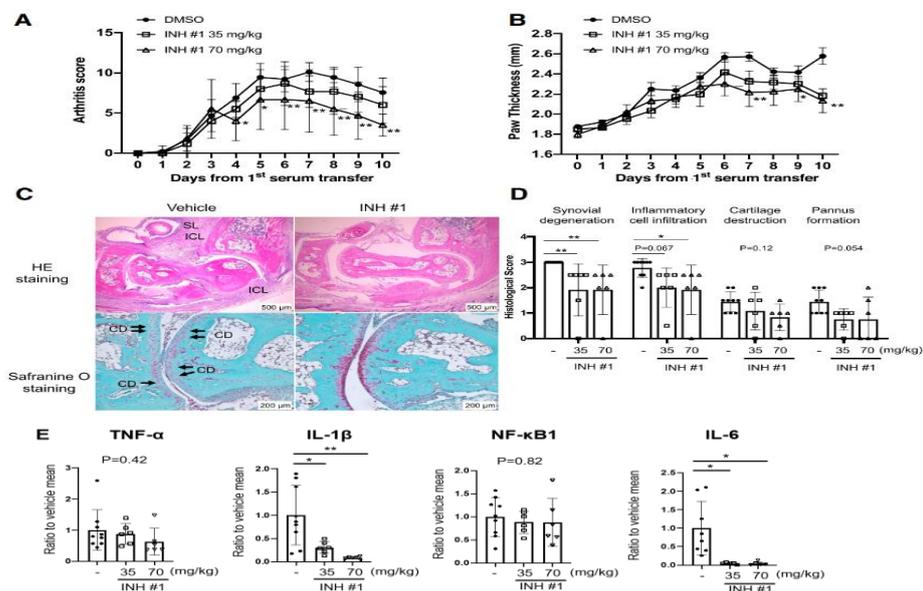
C57BL/6J マウスに、INH #1 を不空内投与し、1 時間後に LPS と D-(+)-galactosamine Hydrochloride (d-GalN) を IP し (LPS/d-GalN)、急性肝炎モデルを誘導した。1.5 時間後の血清 TNF- $\alpha$  と IL-1 $\beta$  (ELISA)、6 時間後の肝重量および肝臓の pro-inflammatory cytokine (RT-qPCR)、24 時間後の肝質量、肝酵素 (AST、ALT、LDH、ALP)、肝組織の HE 染色、肝臓の pro-inflammatory cytokine を確認した。生存率は 8 時間ごとに評価した。

INH #1 は TNF- $\alpha$  レベルを用量依存的に減少させた(図 A)。6 時間後の肝臓重量も INH #1 の用量依存的に減少し、肝の TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、NF- $\kappa$ B、IFN- $\gamma$  の転写が抑制された(図 B, C)。一方で、INH #1 投与群ではマウスは有意に生存期間が延長し(図 D)、24 時間後の肝組織の炎症は軽減していた(図 E)が、最終的には、投与に関わらず 80% のマウスが死亡した。INH#1 は抗炎症効果を発揮したが、肝障害を完全には抑制できず、個体死を予防することはできなかった。



## #2-2. リード化合物の急性関節炎モデルにおける予防効果

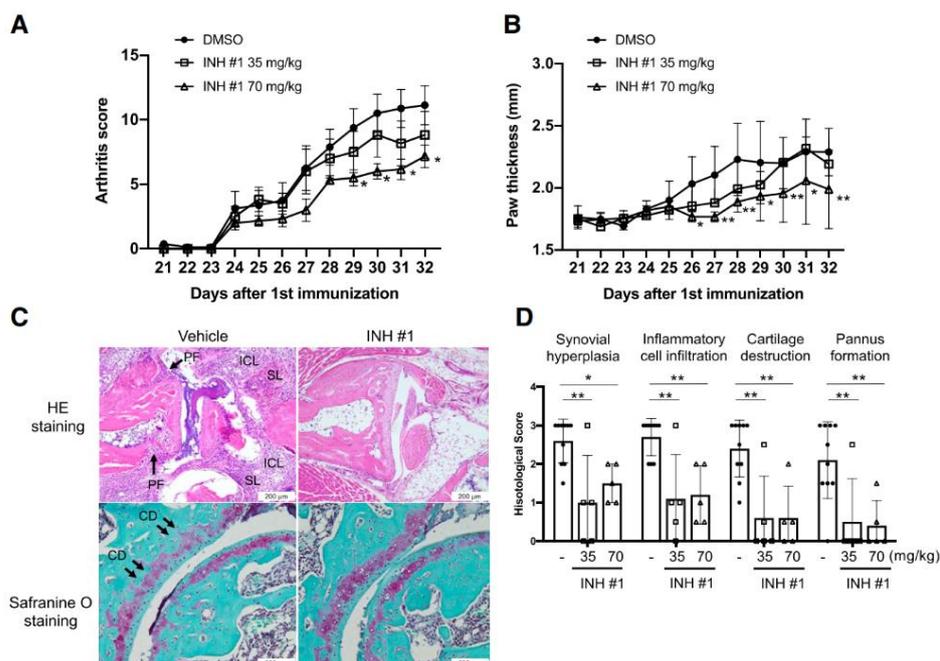
関節炎惹起能を有するK/BxNマウスの血清を、C57BL/6Jマウスに0日目と2日目に腹腔内投与することで発症させるserum-transfer arthritis (STA)は急性関節炎の動物モデルとして頻用されている。INH #1を1日目から10日目まで1日2回連続して腹腔内投与し、連日体重、関節炎スコア、足底の厚さを測定した。10日目にsacrificeし、後脚をHE染色とsafranin Oで染色し、組織学的評価・スケールを評価した。両前脚はpro-inflammatory cytokine (RT-qPCR) を評価した。STAモデルではINH #1高用量投与群で、関節炎スコアと足底の厚さが有意に減少し、組織学的スコアも一貫して低下した(図A-D)。関節のIL-1 $\beta$ 、IL-6については、INH #1投与により、その転写が抑制されたが、TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B1は同等であった(図E)。



## #2-3-1. リード化合物の慢性関節炎モデルにおける予防効果

免疫介在性の慢性関節炎のモデルとして、DBA/1Jマウスに、ウシII型コラーゲン (CII) と Freund' s adjuvant を混合した emulsion を1日目と21日目に皮内投与し、コラーゲン誘発関節炎 (CIA) を誘導した。21日目の2回目の emulsion 投与の1時間前に、INH #1をIPし、22日目から32日目まで1日2回連続して腹腔内投与した。連日、関節炎スコアと足底の厚さを測定した。32日目にsacrificeし、後脚をHE染色とsafranin O染色し、組織学的評価・スケールを評価した。両前脚はpro-inflammatory cytokine (RT-qPCR) を評価した。

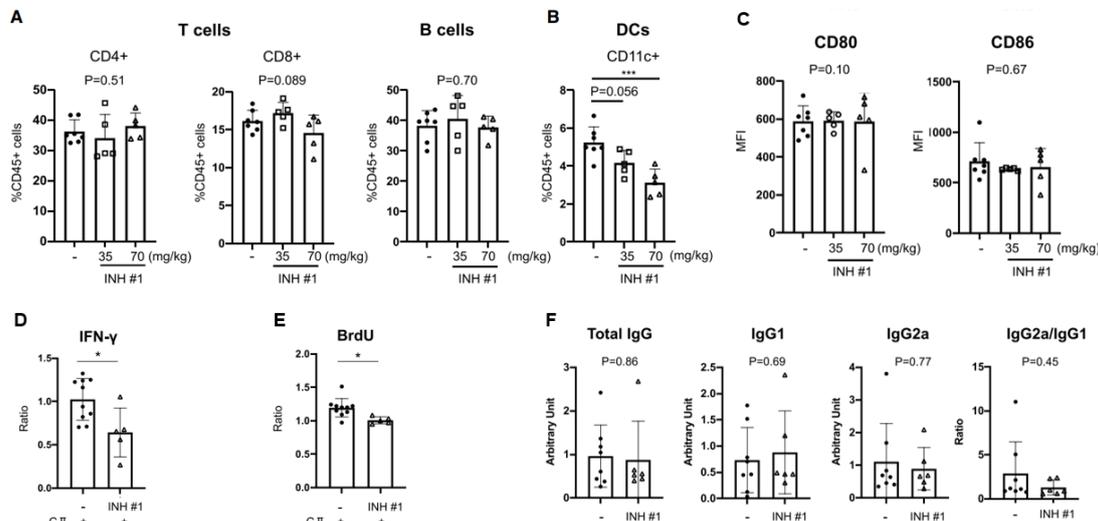
CIAモデルでは、INH #1高用量投与群で、関節炎スコアと足底の厚さが有意に減少し、組織学的スコアも一貫して低下した(図A-D)。一方で、関節のTNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6などのpro-inflammatory cytokineは差がなかった。



### #2-3-2. リード化合物の慢性関節炎モデルにおける免疫応答への効果

CIA マウスの sacrifice 時に脾臓を単細胞とし、プレATING後、CII を加え 72 時間培養後、上清を IFN- $\gamma$  (ELISA) と細胞増殖 (BrdU) を評価した。リンパ節では、T 細胞、B 細胞、樹状細胞を Flow cytometry で測定した。

リンパ節では、CD45+細胞に占める T 細胞と B 細胞の割合は同程度であった一方、CD11c+細胞の割合は INH #1 高用量群で減少した。しかし、CD11c+細胞の CD80 と CD86 発現強度は変わらなかった (図 A-C)。更に、INH #1 は脾細胞で、CII に対する IFN- $\gamma$  産生と DNA 合成を抑制したが、抗 CII 型コラーゲン抗体は抑制しなかった (図 D-F)。



これらの結果より、急性肝炎モデルにおいて、INH #1の予防投与は、炎症性メディエーターの即時産生を抑制し、LPS/d-Ga1Nによるマウスの早期死亡を阻止した。しかしながら、LPS/d-Ga1Nは糖質とリン脂質の代謝機能障害を介して肝不全と局所的な肝細胞壊死を引き起こしたため、24時間後の肝毒性と生存率は回復しなかった。これらの所見から、急性肝炎モデルではINH #1の抗炎症効果は短期的なサイトカイン抑制に限定されることが示唆された。

また、INH #1は急性関節炎 (STA) と慢性関節炎 (CIA) の2つの関節炎モデルにおいて関節炎を軽症化させた。CIAでは、樹状細胞の誘導を抑制することで、関節炎を抑制したと考えられた。STAではT細胞、B細胞非依存性に抗炎症効果を示したと考えられたが、詳細なメカニズムは、今回の検討では明らかにならなかった。関節局所の炎症性サイトカインは、INH #1投与により、STAモデルでは抑制された一方、CIAモデルで抑制されなかった。原因として、CIAモデルは慢性関節炎であり、評価時にはすでに関節炎は減少していた可能性がある。

INH #1は3つの炎症動物モデルにおいて抗炎症作用を示すことが確認された。INH #1の作用機序をさらに解明することで、免疫疾患および炎症性疾患における抗炎症作用を有する有望な化合物となる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Baba Hiroyuki, Hosoya Tadashi, Ishida Ryosuke, Tai Kenpei, Hatsuzawa Saki, Kondo Yuma, Kusuvara Hiroyuki, Kagechika Hiroyuki, Yasuda Shinsuke	4. 巻 388
2. 論文標題 Anti-Inflammatory Effects of a Novel Nuclear Factor- $\kappa$ B Inhibitory Derivative Derived from Pyrazolo[3,4-d]Pyrimidine in Three Inflammation Models	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics	6. 最初と最後の頁 788 ~ 797
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1124/jpet.123.001904	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 Kawata Daisuke, Iwai Hideyuki, Oba Seiya, Komiya Yoji, Koike Ryuji, Miyamoto Sho, Kanno Takayuki, Aina Akira, Suzuki Tadaki, Hosoya Tadashi, Yasuda Shinsuke	4. 巻 178
2. 論文標題 Diverse pro-inflammatory ability of mutated spike protein derived from variant strains of SARS-CoV-2	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cytokine	6. 最初と最後の頁 156592 ~ 156592
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cyto.2024.156592	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 Oba Seiya, Hosoya Tadashi, Kaneshige Risa, Kawata Daisuke, Yamaguchi Taiki, Mitsumura Takahiro, Shimada Sho, Shibata Sho, Tateishi Tomoya, Koike Ryuji, Tohda Shuji, Hirakawa Akihiro, Yoko Nukui, Otomo Yasuhiro, Nojima Junzo, Miyazaki Yasunari, Yasuda Shinsuke	4. 巻 14
2. 論文標題 Thrombosis and antiphospholipid antibodies in Japanese COVID-19: based on propensity score matching	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1227547
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2023.1227547	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 Hosoya Tadashi, Oba Seiya, Komiya Yoji, et al.	4. 巻 120
2. 論文標題 Apple-shaped obesity: A risky soil for cytokine-accelerated severity in COVID-19	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2300155120
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.2300155120	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 Hosoya Tadashi, Saito Tetsuya, Baba Hiroyuki, Tanaka Nao, Noda Seiji, Komiya Youji, Tagawa Yasuhiro, Yamamoto Akio, Mizoguchi Fumitaka, Kawahata Kimito, Miyasaka Nobuyuki, Kohsaka Hitoshi, Yasuda Shinsuke	4. 巻 61
2. 論文標題 Chondroprotective effects of CDK4/6 inhibition via enhanced ubiquitin-dependent degradation of JUN in synovial fibroblasts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 3427 ~ 3438
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keab874	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 Niwano Tomoko, Hosoya Tadashi, Kadowaki Saori, Toyofuku Etsushi, Naruto Takuya, Shimizu Masaki, Ohnishi Hidenori, Koike Ryuji, Morio Tomohiro, Imai Kohsuke, Yoshida Masayuki, Yasuda Shinsuke	4. 巻 61
2. 論文標題 An adult case of suspected A20 haploinsufficiency mimicking polyarteritis nodosa	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 e337 ~ e340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keac308	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11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 小宮 陽仁, 神谷 麻理, 川田 大介, 大庭 聖也, 岩井 秀之, 細矢 匡, 保田 晋助
2. 発表標題 リウマチ性疾患におけるCOVID19感染症の基礎研究 COVID-19の肺障害はFAS依存性の肺胞上皮細胞の細胞死により重症化する
3. 学会等名 日本リウマチ学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川田 大介, 岩井 秀之, 大庭 聖也, 小宮 陽仁, 細矢 匡, 保田 晋助
2. 発表標題 リウマチ性疾患におけるCOVID19感染症の基礎研究 SARS-CoV-2 S蛋白は由来株によるCOVID-19重症度を反映してマクロファージを直接活性化
3. 学会等名 日本リウマチ学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 COVID-19関連血栓症と抗リン脂質抗体の関連
2. 発表標題 大庭 聖也, 細矢 匡, 川田 大介, 庭野 智子, 小宮 陽仁, 佐々木 広和, 神谷 麻理, 山本 晃央, 岩井 秀之, 保田 晋助
3. 学会等名 日本リウマチ学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Seiya Oba, Tadashi Hosoya, Yoji Komiya, Daisuke Kawata, Mari Kamiya, Hideyuki Iwai, Sho Miyamoto, Takayuki Kanno, Tobiume Minoru, Akira Ainai, Tadaki Suzuki, Hideki Hasegawa, Shinsuke Yasuda.
2. 発表標題 The Underlying Mechanisms of Obesity-Related COVID-19 Exacerbations
3. 学会等名 米国臨床免疫学会 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Seiya Oba, Tadashi Hosoya, Yoji Komiya, Daisuke Kawata, Mari Kamiya, Hideyuki Iwai, Sho Miyamoto, Takayuki Kanno, Tobiume Minoru, Akira Ainai, Tadaki Suzuki, Hideki Hasegawa, Shinsuke Yasuda.
2. 発表標題 Obesity-related exacerbations of COVID-19 via accelerated cytokine responses.
3. 学会等名 The 2nd International Symposium of Clinical Immunology. (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoji Komiya, Tadashi Hosoya, Seiya Oba, Daisuke Kawata, Mari Kamiya, Hideyuki Iwai, Sho Miyamoto, Takayuki Kanno, Tobiume Minoru, Akira Ainai, Tadaki Suzuki, Hideki Hasegawa, Shinsuke Yasuda.
2. 発表標題 Inhibition of FAS-mediated alveolar epithelial cell death suppresses lung injury and subsequent inflammasome activation in murine COVID-19 model.
3. 学会等名 The 2nd International Symposium of Clinical Immunology. (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 馬場 洋行, 細矢 匡, 近藤 佑真, 初澤 早貴, 石田 良典, 影近 弘之, 保田 晋助,
2. 発表標題 High-throughput screeningで見出した新規NF- B抑制性化合物の動物モデルにおける抗炎症作用の検討
3. 学会等名 第44回 日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 馬場 洋行, 細矢 匡, 近藤 佑真, 初澤 早貴, 石田 良典, 影近 弘之, 保田 晋助
2. 発表標題 High-throughput screeningで見出した新規NF- B抑制性化合物の動物モデルにおける抗炎症作用の検討
3. 学会等名 第67回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hiroyuki Baba, Tadashi Hosoya, Yuma Kondo, Ryosuke Ishida, Hiroyuki Kagechika, Shinsuke Yasuda
2. 発表標題 Anti-inflammatory effects of novel NF- B inhibitory compounds in two inflammatory animal models,
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 馬場 洋行, 細矢 匡, 近藤 佑真, 石田 良典, 影近 弘之, 保田 晋助
2. 発表標題 新規NF- B抑制性化合物は生体内でも炎症発症抑制効果を示す、
3. 学会等名 第43回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroyuki Baba, Tadashi Hosoya, Yuma Kondo, Saki Hatsuzawa, Ryosuke Ishida, Hiroyuki Kagechika, Shinsuke Yasuda
2. 発表標題 Anti-inflammatory effects of novel NF- B inhibitory compounds in two inflammatory animal models
3. 学会等名 第7回生体医歯工学共同研究拠点(国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計13件

1. 著者名 庭野 智子, 細矢 匡	4. 発行年 2023年
2. 出版社 リウマチ科	5. 総ページ数 4
3. 書名 成人におけるA20ハプロ不全症	

1. 著者名 細矢 匡, 馬場 洋行, 近藤 祐真, 保田 晋助	4. 発行年 2023年
2. 出版社 臨床薬理の進歩	5. 総ページ数 12
3. 書名 炎症性疾患の発症・再燃を予防する新規薬剤の開発	

1. 著者名 川田 大介, 細矢 匡, 保田 晋助	4. 発行年 2023年
2. 出版社 臨床免疫・アレルギー科	5. 総ページ数 7
3. 書名 抗リン脂質抗体症候群(Antiphospholipid syndrome) 特集 全身性エリテマトーデス(SLE)と臓器障害	

1. 著者名 細矢匡、馬場洋行、近藤祐真、保田晋助	4. 発行年 2023年
2. 出版社 臨床薬理研究振興財団	5. 総ページ数 12
3. 書名 「炎症性疾患の発症・再燃を予防する新規薬剤の開発」, Novel drug identification and development for aiming inflammatory disease onset and relapse, 「臨床薬理の進歩」No.44	

1. 著者名 細矢匡	4. 発行年 2022年
2. 出版社 リウマチ科	5. 総ページ数 8
3. 書名 滑膜線維芽細胞におけるCDK4/6阻害の軟骨保護効果	

1. 著者名 細矢匡	4. 発行年 2022年
2. 出版社 リウマチ科	5. 総ページ数 7
3. 書名 膠原病・リウマチ診療における薬剤使用上の注意、IL-6阻害薬(生物学的製剤)	

1. 著者名 細矢匡、杉原毅彦、保田晋助	4. 発行年 2021年
2. 出版社 リウマチ科	5. 総ページ数 12
3. 書名 リウマチ性多発筋痛症におけるdrug-free remissionを可能にする新たな治療法	

1. 著者名 野田聖二、細矢匡、保田晋助	4. 発行年 2022年
2. 出版社 リウマチ科	5. 総ページ数 7
3. 書名 年齢を考慮したリウマチ性多発筋痛症・巨細胞性動脈炎のマネジメント	

1. 著者名 小宮陽仁、細矢匡	4. 発行年 2024年
2. 出版社 臨床精神医学	5. 総ページ数 9
3. 書名 膠原病とCOVID-19に伴う精神症状	

1. 著者名 小宮陽仁、細矢匡、保田晋助	4. 発行年 2022年
2. 出版社 リウマチ科	5. 総ページ数 7
3. 書名 COVID-19治療中の関節リウマチ治療	

1. 著者名 小宮陽仁、細矢匡	4. 発行年 2024年
2. 出版社 リウマチ科	5. 総ページ数 7
3. 書名 SARS-CoV-2に対する体液性免疫誘導とCOVID-19の後遺症としてみたリウマチ性疾患について	

1. 著者名 川田大介、細矢匡、保田晋助	4. 発行年 2023年
2. 出版社 臨床免疫・アレルギー科	5. 総ページ数 7
3. 書名 抗リン脂質抗体症候群	

1. 著者名 川田大介、細矢匡、保田晋助	4. 発行年 2022年
2. 出版社 炎症と免疫	5. 総ページ数 6
3. 書名 COVID-19とHIT様病態	

〔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
---------	---------