

令和 2 年 7 月 1 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09945

研究課題名(和文) マクロファージ-筋線維芽細胞系を標的とした慢性GVHD治療法の開発

研究課題名(英文) Development of a novel therapy for chronic GVHD targeting a macrophage-myofibroblast axis in fibrotic process

研究代表者

橋本 大吾 (Hashimoto, Daigo)

北海道大学・医学研究院・准教授

研究者番号：20419576

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)：マウスモデルを用いて、マクロファージ-筋線維芽細胞系を標的とした慢性GVHDの線維化治療法を開発した。抗CSF-1抗体によってマクロファージを除去して、線維化治療が可能であることを示した。HSP47 siRNA含有ビタミンA結合リポソーム(VA-lip HSP47)を用いて、筋線維芽細胞を特異的に標的とした慢性GVHD治療法を開発した。VA-lip HSP47の全身投与は、皮膚・唾液腺・涙腺などの線維化を抑制した。さらに、VA-lip HSP47の点眼によって、涙腺線維化やdry eye syndromeを抑制する局所療法も開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

同種造血幹細胞移植の技術の進歩により、より多く移植が行われるようになり、より多くの移植患者の長期生存が可能となっている。そのため慢性GVHDによる生活の質の低下を防ぐことはより重要になっている。本研究では、免疫抑制剤を使用せず線維化のメカニズムを標的にした新しい慢性GVHD治療法を開発した。これにより、感染症や腫瘍の再発を増加させずに、慢性GVHDの治療を行える可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In the current study, we developed a novel anti-fibrotic therapy for chronic GVHD using murine model of allogeneic bone marrow transplantation. We found that macrophage depletion using anti-CSF1R antibody ameliorated skin fibrosis in chronic GVHD. We also found that systemic administration of vitamin A coupled liposomes containing siRNA against HSP47 (VA-lip HSP47) could ameliorate fibrosis in the skin, lacrimal gland, and salivary gland in chronic GVHD. Finally, we found that ocular instillation of VA-lip HSP47 ameliorate lacrimal gland fibrosis and dry eye syndrome in chronic GVHD.

研究分野：Hematopoietic stem cell transplantation

キーワード：慢性移植片対宿主病 線維化 マクロファージ ドライアイ 筋線維芽細胞 HSP47 GVHD

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

同種造血幹細胞移植は、難治性の白血病の治療を目指せる重要な治療法であるが、慢性 GVHD は移植後長期にわたって患者の生活の質を低下させ、致命的ともなりうる医原性疾患である。現行の慢性 GVHD 治療は、免疫抑制剤による T 細胞抑制が中心となっている。しかし強力な T 細胞抑制を行う事は、移植本来の目的である抗腫瘍効果の減弱を招く可能性がある。

近年申請者らは、急性 GVHD が腸管や皮膚等の組織幹細胞を傷害して、GVHD を重症化させており、JAK1/2 阻害剤の局所投与により組織幹細胞を保護できる事を発見した。JAK1/2 阻害剤の局所投与は全身性の免疫抑制を起こす事無く、マクロファージや非血液細胞の炎症性サイトカインのシグナル伝達を阻害する事によって、種々のケモカインの発現を抑制し更なる炎症細胞や T 細胞の遊走を抑制し、GVHD を軽減していた。こうした知見から、T 細胞以外の細胞を標的することや、局所的な治療を行うことによって、より安全な GVHD 予防・治療を行える可能性が示唆される。

2. 研究の目的

本研究では、マクロファージと筋線維芽細胞が慢性 GVHD の病変で線維化を促進するメカニズムを解明し、これらの細胞を標的とした、安全性かつ有効性の高い新規慢性 GVHD 治療法の開発を目指す。さらに安全性を向上させるため、新規慢性 GVHD 治療薬を用いた、局所療法の開発も行う。

3. 研究の方法

慢性 GVHD のマウスモデルを利用して、慢性 GVHD による線維化に対するマクロファージ-筋線維芽細胞を標的とした新規 GVHD 予防・治療法を開発する。特に、線維化好発臓器である、涙腺・唾液腺・皮膚などの線維化に対する治療法の開発を目指す。慢性 GVHD による線維化の評価は、組織学的・生化学的・分子学的手法を併用して行うこととする。新規線維化治療薬は、日東電工との共同開発を行った。

4. 研究成果

(1) 慢性 GVHD による皮膚線維化の評価法を確立した

まず、慢性 GVHD モデルである、B10.D2 BALB/c の骨髄移植をおこなった。レシピエントである BALB/c マウスに前処置として全身放射線照射 7Gy を行い、マイナー組織適合抗原不一致である B10.D2 (Allo 群)から採取した骨髄細胞 5×10^6 個と脾細胞 2.5×10^7 個を輸注したところ、移植後 day20 頃から皮膚の硬化性病変が出現した。GVHD の発症しないコントロールとして、同系(Syn 群)の BALB/c マウスから採取した骨髄および脾細胞を同数輸注した。Day42 に背部の皮膚を採取して H&E 染色を行ったところ著明な線維化が見られた。

線維化の程度を定量化するため、組織切片の MT 染色を行い、光学顕微鏡を用い画像をデジタル化し Aperio Image Scope software (Aperio Technologies, Vista, CA)を用いて、染色されたコラーゲン沈着部位を自動的に定量した。さらに、皮膚 1mm² あたりのコラーゲン量を、Sircol Collagen Assay kit (Biocolor, Carrickfergus, Northern Ireland, United Kingdom)を用いて定量した。Allo 群マウスの皮膚では、両方法ともに Syn 群と比較してコラーゲン沈着量が増加していることが示され、皮膚の線維化を定量的に捉えられることが示された。

(2) 皮膚慢性 GVHD におけるマクロファージと筋線維芽細胞の定量評価法を確立した

上記の皮膚線維化病変において F4/80 の蛍光免疫染色を行ったところ、マクロファージが著明に浸潤していた。さらに線維化促進因子である TGF- β の蛍光免疫染色を行ったところ、線維化病変に浸潤しているマクロファージが、TGF- β を豊富に産生していることが示された。次に、筋線維芽細胞を評価するため、HSP47 の蛍光免疫染色を行ったところ、線維化巣には数多くの HSP47 陽性筋線維芽細胞が集積していた。F4/80 と HSP47 の positive pixel を Aperio Image Scope software を用いて自動的に定量し、マクロファージと筋線維芽細胞の定量評価とした。

(3) 筋線維芽細胞活性化における TGF- β の役割を解明した

マウスの皮膚から線維芽細胞を分離培養した。遺伝子組み換え TGF- β を加え、HSP47 の発現を定量 PCR 法によって確認した。TGF- β を加えると線維芽細胞が活性化し HSP47 の発現が上昇していた。さらに、マウス皮膚線維芽細胞株 (NIH3T3)も、TGF- β を加えることで HSP47 を発現することを発見した。これらの結果よりマウスの皮膚線維芽細胞は、マクロファージの産生する TGF- β によって活性化され、HSP47 を発現する筋線維芽細胞へと分化し線維化を生じることが判明した。

(4) マクロファージを標的とした皮膚慢性 GVHD による線維化の抑制

抗 CSF-1R 抗体 (clone: AFS98)を移植後週 3 回投与し、day42 に皮膚の評価を行った。F4/80

の蛍光免疫染色を行ったところ、Allo群で集積していたマクロファージは著明に減少していた。同時に HSP47 の蛍光免疫染色を行ったところ、HSP47 陽性の筋線維芽細胞も同様に著明に減少していた。以上より、in vivo でも筋線維芽細胞の分化にマクロファージが重要な役割を果たすことが示され、マクロファージは皮膚慢性 GVHD の線維化の治療の標的となることが示された。

(5) HSP47 を標的とした皮膚慢性 GVHD 治療法の確立

HSP47 はコラーゲン分泌に必須のシャペロン分子であり、線維化治療の標的として有望である。ただし、コラーゲンは正常組織では細胞外マトリクスの重要な構成成分であり、広範なコラーゲン産生阻害は、有害な作用を示すと考えられる。筋線維芽細胞はビタミン A を貯蔵する機能が指摘されており、ビタミン A 受容体を発現していると考えられる。こうした筋線維芽細胞を標的とする drug delivery system として、本研究ではビタミン A 結合リポソーム(VA-lip)を利用した。VA-lip に HSP47 に対する siRNA を包埋し、HSP47 siRNA 含有ビタミン A 結合リポソーム(VA-lip HSP47)を作成した。まず、非特異的な皮膚線維化を bleomycin の皮下投与を行って作成した。その後、VA-lip HSP47 を投与したところ、皮膚線維化部位での collagen 量が低下した。一方で、線維化を起こしていない部位での collagen 量は変化がなく、VA-lip HSP47 は、線維化病変の活性化筋線維芽細胞を特異的に標的にすることが示された。

次に、Allo 移植後に VA-lip HSP47 (4.5mg/kg)を週 3 回レシピエントマウスに静脈内投与した。移植後 42 日目に皮膚の評価をおこなったところ、VA-lip HSP47 を投与したマウスの皮膚では、HSP47 の発現が著明に低下し、筋線維芽細胞が減少していた。HSP47 の阻害により、異常な構造になったコラーゲンが細胞内に蓄積し、ER ストレスにより筋線維芽細胞が減少したと考えられる。コラーゲンの定量や MT 染色においても、皮膚線維化が有意に改善しており、筋線維芽細胞を標的とする VA-lip HSP47 は、皮膚慢性 GVHD の予防法として有効であることが確認された。移植後 21 日たって皮膚線維化が発症した後に、VA-lip HSP47 の投与を開始した場合にも、線維化の改善がみられ、VA-lip HSP47 は、線維化予防のみならず治療にも有効であることが示された。こうした、VA-lip HSP47 による皮膚線維化治療法の開発は非常に高く評価され、第 40 回日本造血細胞移植学会で Plenary session の演題に採択され、血液学の top journal である Blood 誌に掲載された。

(6) VA-lip HSP47 の皮膚以外の慢性 GVHD の有効性の検討

慢性 GVHD による線維化は涙腺や唾液腺にも生じ、sicca syndrome を生じる。特に涙腺線維化によって生じるドライアイは重症化しやすく、患者 QOL を著しく損なう。こうした臓器での、線維化を組織の MT 染色および、臓器全体での collagen assay での collagen 定量でおこなった。これらの臓器でも上記のマウス移植モデルで、HSP47 陽性の筋線維芽細胞が集積し、著しい線維化が生じることが示された。Sicca syndrome の発症も、マウス涙液量をろ紙を用いて定量することで示すことが出来た。移植後の VA-lip HSP47 の投与によって、涙腺や唾液腺の線維化も改善することが示され VA-lip HSP47 は、慢性 GVHD による様々な臓器の線維化治療に有用であることが示唆された。

(7) VA-lip HSP47 点眼を用いた慢性 GVHD の線維化に対する局所療法の確立

ここまでの研究で、VA-lip HSP47 の全身投与が慢性 GVHD の治療に有効であることが示されたが、慢性 GVHD の治療は長期にわたり、薬剤の全身投与が長期に渡るとは、医療経済的にも副作用の観点からも望ましくない。こうした観点から、移植後の QOL を著しく損なうドライアイを治療するため、VA-lip HSP47 点眼による局所的な涙腺の線維化抑制法を開発することとした。マウスの涙腺は眼窩外に存在するため、まず点眼した VA-lip HSP47 が涙腺まで到達するかどうかを、蛍光標識した VA-lip である、VA-lip Dy647 の点眼を用いて検討した。慢性 GVHD による dry eye を発症したマウスに、VA-lip Dy647 点眼を 2 μ l 投与し、1 時間後に涙腺の蛍光粒子を検出したところ、点眼した側の涙腺には蛍光粒子が観察され、反対側には見られなかった。以上より、VA-lip HSP47 点眼は、涙腺まで到達することが示された。

次に、移植後に VA-lip47 点眼を連日行って、涙腺の線維化を観察したところ、MT 染色でのコラーゲン沈着、collagen assay でのコラーゲン量ともに低下し、涙腺の線維化が予防されたことが示された。涙液分泌量の低下も抑制され、dry eye が予防されたことが示された。さらに、涙腺線維化による dry eye が発症した後に、VA-lip47 点眼を開始したところ、涙腺の線維化が改善し、驚くべきことに涙液量も回復することが示された。これらの結果から、VA-lip47 点眼は、慢性 GVHD による涙腺線維化と dry eye 症候群の予防と治療に有用であることが示された。これらの結果も高く評価され、第 23 回韓国骨髓移植学会(ICBMT2018)で招待発表を行い、第 42 回日本造血細胞移植学会の Plenary session に採択された (COVID19 のため誌上発表)。現在 VA-lip HSP47 の臨床応用に向けて、様々な線維化症での治験などが進行しており、慢性 GVHD での開発も進める必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ogasawara R, Hashimoto D, Kimura S, Hayase E, Ara T, Takahashi S, Ohigashi H, Yoshioka K, Tateno T, Yokoyama E, Ebata K, Kondo T, Sugita J, Onozawa M, Iwanaga T, Teshima T	4. 巻 8
2. 論文標題 Intestinal Lymphatic Endothelial Cells Produce R-Spondin3	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1~9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-29100-7	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 Hidaka D, Hayase E, Shiratori S, Hasegawa Y, Ishio T, Tateno T, Okada K, Goto H, Sugita J, Onozawa M, Nakagawa M, Kahata K, Endo T, Hashimoto D, Teshima T	4. 巻 32
2. 論文標題 The association between the incidence of intestinal graft-vs-host disease and antibiotic use after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Transplantation	6. 最初と最後の頁 e13361 ~ e13361
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ctr.13361	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 Eriguchi Y, Nakamura K, Yokoi Y, Sugimoto R, Takahashi S, Hashimoto D, Teshima T, Ayabe T, Selsted ME., Ouellette AJ	4. 巻 3
2. 論文標題 Essential role of IFN- in T cell-associated intestinal inflammation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 1~18
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1172/jci.insight.121886	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 該当する
1. 著者名 Takahashi S, Hashimoto D, Hayase E, Ogasawara R, Ohigashi H, Ara T, Yokoyama E, Ebata K, Matsuoka S, Hill GR., Sugita J, Onozawa M, Teshima T	4. 巻 131
2. 論文標題 Ruxolitinib protects skin stem cells and maintains skin homeostasis in murine graft-versus-host disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 2074 ~ 2085
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1182/blood-2017-06-792614	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 該当する

1. 著者名 Matsuda K, Ono S, Ishikawa M, Miyamoto S, Abiko S, Tsuda M, Yamamoto K, Kudo T, Shimizu Y, Hayase E, Hashimoto D, Teshima T, Matsuno Y, Sakamoto N	4. 巻 97
2. 論文標題 Cecum ulcer is a reliable endoscopic finding in cytomegalovirus colitis concomitant with graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Hematology	6. 最初と最後の頁 877 ~ 883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-018-3241-9	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 橋本 大吾	4. 巻 59
2. 論文標題 ニッチ機能による組織常在マクロファージの分化と機能の制御	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 1886 ~ 1894
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.11406/rinketsu.59.1886	査読の有無 無
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 Yamakawa T*, Ohigashi H*, Hashimoto D*, Hayase E, Takahashi S, Miyazaki M, Minomi K, Onozawa M, Niitsu Y, Teshima T (*: equally contributed)	4. 巻 131
2. 論文標題 Vitamin A-coupled liposomes containing siRNA against HSP47 ameliorate skin fibrosis in chronic graft-versus-host disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 1476 ~ 1485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood-2017-04-779934	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 Hayase E, Hashimoto D, Nakamura K, Noizat C, Ogasawara R, Takahashi S, Ohigashi H, Yokoi Y, Sugimoto R, Matsuoka S, Ara T, Yokoyama E, Yamakawa T, Ebata K, Kondo T, Hiramane R, Aizawa T, Ogura Y, Hayashi T, Mori H, Kurokawa K, Tomizuka K, Ayabe T, Teshima T	4. 巻 214
2. 論文標題 R-Spondin1 expands Paneth cells and prevents dysbiosis induced by graft-versus-host disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Exp Med	6. 最初と最後の頁 3507 ~ 3518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20170418	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 Shimoji S, Hashimoto D, Teshima T	4. 巻 58
2. 論文標題 Graft-versus-host disease in the ovary potentially causes female infertility after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Rinsho Ketsueki	6. 最初と最後の頁 827 ~ 834
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.58.827	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 Matsuda K, Ono S, Tanaka I, Inoue M, Kinowaki S, Ishikawa M, Tsuda M, Yamamoto K, Shimizu Y, Takahashi S, Hayase E, Hashimoto D, Teshima T, Sakamoto N	4. 巻 99
2. 論文標題 Histological and magnified endoscopic evaluation of villous atrophy in gastrointestinal graft-versus-host disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Hematol	6. 最初と最後の頁 1121 ~ 1128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-020-03966-y	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 Peled JU, Gomes ALC, Devlin SM, Littmann ER, Taur Y, Sung AD, Weber D, Hashimoto D, Slingerland AE, Slingerland JB, Maloy M, Clurman AG, Stein-Thoeringer CK, Markey KA, Docampo MD, Burgos da Silva M, Khan N, Gessner A, Messina JA, Romero K, Lew MV, Bush A, Bohannon L, Brereton DG, Fontana E, et al.	4. 巻 382
2. 論文標題 Microbiota as Predictor of Mortality in Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 N Engl J Med	6. 最初と最後の頁 822 ~ 834
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1056/NEJMoa1900623.	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 該当する

1. 著者名 Stein-Thoeringer CK, Nichols KB, Lazrak A, Docampo MD, Slingerland AE, Slingerland JB, Clurman AG, Armijo G, Gomes ALC, Shono Y, Staffas A, Burgos da Silva M, Devlin SM, Markey KA, Bajic D, Pinedo R, Tsakmaklis A, Littmann ER, Pastore A, Taur Y, Monette S, Arcila ME, Pickard AJ, et al, Hashimoto D, et al.	4. 巻 366
2. 論文標題 Lactose drives Enterococcus expansion to promote graft-versus-host disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 1143 ~ 1149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.aax3760	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 該当する

1. 著者名 Yokoyama E, Hashimoto D, Hayase E, Ara T, Ogasawara R, Takahashi S, Ohigashi H, Tateno T, Hasegawa Y, Chen X, Teshima T.	4. 巻 55
2. 論文標題 Short-term KRP203 and posttransplant cyclophosphamide for graft-versus-host disease prophylaxis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone Marrow Transplant	6. 最初と最後の頁 787 ~ 795
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41409-019-0733-8	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 Matsuoka S, Hashimoto D, Kadowaki M, Ohigashi H, Hayase E, Yokoyama E, Hasegawa Y, Tateno T, Chen X, Aoyama K, Oka H, Onozawa M, Takeda K, Akashi K, Teshima T.	4. 巻 105
2. 論文標題 Myeloid differentiation factor 88 signaling in donor T cells accelerates graft-versus-host disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 226 ~ 234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2018.203380	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 Ohigashi H, Hashimoto D, Hayase E, Takahashi S, Ara T, Yamakawa T, Sugita J, Onozawa M, Nakagawa M, Teshima T	4. 巻 3
2. 論文標題 Ocular instillation of vitamin A-coupled liposomes containing HSP47 siRNA ameliorates dry eye syndrome in chronic GVHD.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Blood Adv	6. 最初と最後の頁 1003 ~ 1010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2018028431	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9件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Ogasawara R, Hashimoto D, Hayase E, Takahashi S, Ara T, Ohigashi H, Yoshioka K, Tateno T, Teshima T
2. 発表標題 小腸リンパ管内皮細胞はR-Sondin3産生細胞でありGVHDの標的となる
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ara T, Hashimoto D, Hayase E, Naizat C, Matsuda K, Ono S, Matsuno Y, Shiratori S, Goto H, Nakagawa M, Endo T, Teshima T
2. 発表標題 腸管杯細胞は移植片対宿主病のバイオマーカーであり、その増殖因子IL-25は移植片対宿主病を軽減する
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hashimoto D
2. 発表標題 Crosstalk between microbiota and host immune system affects the outcomes of hematopoietic stem cell transplantation
3. 学会等名 The 7th Global Network Forum on Infection and Immunity (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hashimoto D
2. 発表標題 ニッチ機能による組織常在マクロファージの分化・維持・多様化の制御,
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ohigashi H, Hashimoto D, Yamakawa T, Teshima T
2. 発表標題 Vitamin A-coupled liposomes containing siRNA against HSP47 ameliorate fibrosis in chronic GVHD.
3. 学会等名 The international congress of BMT (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ebata K, Hashimoto D, Takahashi S, Hayase E, Ogasawara R, Teshima T.
2. 発表標題 Intestinal microbiota play a critical role in neutrophil engraftment posttransplant and recovery after chemotherapy by stimulating T cell production of IL-17A.
3. 学会等名 59th ASH Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hayase E, Hashimoto D, Takahashi S, Ohigashi H, Takahiro T, Ara T, Yokoyama E, Teshima T.
2. 発表標題 Gastric stem cells are targeted in upper gastrointestinal GVHD.
3. 学会等名 59th ASH Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山川知宏, 橋本大吾, 早瀬英子, 高橋秀一郎, 大東寛幸, 新津洋司郎, 豊嶋 崇徳
2. 発表標題 HSP47 siRNA含有ビタミンA結合リポソームは慢性移植片対宿主病の皮膚線維化を改善する
3. 学会等名 第40回日本造血細胞移植学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ohigashi H, Hashimoto D, Hayase E, Takahashi S, Ara T, Yamakawa T, Sugita J, Onozawa M, Nakagawa M, Teshima T
2. 発表標題 HSP47 siRNA含有ビタミンA結合リポソーム点眼は慢性GVHDによる涙腺線維化とドライアイを改善する
3. 学会等名 第42回日本造血細胞移植学会総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Press Release
造血幹細胞移植後の慢性 GVHD による線維化の新治療法を開発
https://www.hokudai.ac.jp/news/180404_pr2.pdf

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