

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293217

研究課題名(和文)GVHDによるホメオスタシス破綻のメカニズム

研究課題名(英文)Mechanisms of disruption of homeostasis in GVHD

研究代表者

豊嶋 崇徳(Teshima, Takanori)

北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：40284096

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円

研究成果の概要(和文)：同種造血幹細胞移植後の移植片対宿主病(GVHD)の新たな制御法の開発のため、標的臓器ダメージのメカニズムを研究し、正常組織のホメオスタシスの維持を司る組織幹細胞とそのニッチがアロ応答性T細胞の標的であり、腸内細菌叢を制御する内因性抗菌ペプチド産生機構もダメージを受け、生体のホメオスタシス、エコロジーの破綻がGVHDの病態形成に深く関与している可能性が示唆された。腸幹細胞増殖因子R-Spondin1は腸幹細胞・ニッチシステムの増殖因子で、レシピエントに短期投与することで腸幹細胞・ニッチシステムを保護し、GVHDを抑制し、二次的な感染症を抑制し、移植成績を向上させる新規薬剤治療として期待できる。

研究成果の概要(英文)：We studied on target tissue injury in graft-versus-host disease (GVHD) following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and found that intestinal stem cells and their niche are targeted by alloreactive donor T cells. Intestinal ecology system is also disturbed and such a disruption of tissue homeostasis of intestinal microbial ecology is associated with clinical manifestation of GVHD. We found that Intestinal stem cell growth factor R-spondin1 promotes growth of both intestinal stem cells and Paneth cells. Brief administration of R-spondin1 to hosts protects the intestinal stem-niche system, ameliorates GVHD, prevents infection, and improves transplant outcome. Our study suggests that such novel strategies to maintain host homeostasis could improve transplant outcome.

研究分野：血液内科学

キーワード：造血幹細胞移植 GVHD 腸幹細胞 パネート細胞 R-Spondin1 defensin

1. 研究開始当初の背景

同種造血細胞移植は白血病など造血器悪性腫瘍の根治的治療法として普及しているが、移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD) が最大の課題であり、その克服が移植成績向上のために必須である。従来、このGVHD研究はアロ応答性ドナーT細胞活性化のメカニズムの解明に焦点が当てられ、その成果に基づいてT細胞活性化の抑制を主眼においた治療法の開発が進められてきた。一方、エフェクター・フェーズにおける標的臓器の組織障害のメカニズムについては不明な点が多かった。有効なGVHD制御法の開発のためにはドナーT細胞活性化とともに組織障害のメカニズムも理解する必要があり、今回、新たな組織幹細胞学の視点からGVHDの病態メカニズムを理解するために研究を行った。

2. 研究の目的

申請者が注目したのは腸GVHDの病理学的特徴としてクリプトにダメージが顕著である点である。従来、GVHDの標的細胞は上皮細胞であるとされてきたが、成熟上皮細胞からなる絨毛よりもその前駆細胞が主体のクリプトにGVHDのダメージが強いことから、より未分化な前駆細胞が標的になるのではないかと考えた。とくにクリプトには腸幹細胞とそのニッチであるパネート細胞が存在することから、腸幹細胞・ニッチシステムの破綻が腸GVHDの本質ではないかと仮説を立てた。近年、幹細胞学の研究の進展により、組織幹細胞・ニッチシステムが同定され、その解析が可能となってきたため、こういった新たな手技を用いて研究を実施した。さらに、腸以外のGVHD標的組織においても組織幹細胞が標的となるかどうかを検討し、この仮説を特定組織での現象ではなく、普遍的な原理として確立することができる。このような従来と異なる新たな視点は、新たなGVHD制御法の開発のために必要であり、その基盤データを与えることを目的として研究を実施した。

3. 研究の方法

腸GVHDの研究には標準的なマウス移植モデルであるB6 B6D2F1を行なった。皮膚GVHDの研究にはBALB/c B6モデルを用いた。GVHDの評価は生存率、臨床スコア、病理スコアで行った。腸、皮膚幹細胞を同定するためにLgr5-GFPマウスを用いた。パネート細胞の起源を検討するために、R26TomatoマウスとLgr5-GFPマウスを交配した。パネート細胞はH&E染色ではクリプトに存在する胞体に好酸性顆粒を有する細胞として同定した。また、免疫蛍光染色法を用い、lysozyme+, α -defensin+, MMP7+細胞として同定した。ドナーT細胞のレポーターマウスとしては、Lck-CreマウスとR26Tomatoマウスを交配して作成した、Lck-Cre/tomatoマウスを用いた。糞便中の α -defensinの測定には北海道大学先端生命科学院綾部時芳教授らが開発したELISA系を用いた。腸内細菌叢のメタゲノム解析は文部科学省

科学研究費 新学術領域研究「ゲノム支援」の支援を受け実施した(共同研究者、九州大学大学院医学研究科細菌学、小椋義俊、林哲也博士、東京工業大学大学院生命理工学研究科生命情報、森宙史、黒川顕博士)。その解析にはPCA法、PERMANOVA法、Simpson index、Shannon indexなどを用いた。R-Spondin1 (R-Spo1)は協和発酵キリン株式会社より供与され、100 - 200 μ gを3 - 6日間静脈内投与した。また α -defensin4を合成し(共同研究者、北海道大学先端生命科学研究院蛋白質科学研究室、相沢智康教授作成)、125 μ gを経口投与した。

4. 研究成果

B6 B6D2F1モデルにおいては重症の全身GVHDが発症した。移植後の腸管の免疫蛍光染色により、全身放射線療法(TBI)の影響によって、GVHD非発症コントロールである同系移植群と、同種移植群ともに移植後3日目にはパネート細胞は残存していたものの、Lgr5+腸幹細胞が減少した。5日目には同系移植群で腸幹細胞が回復したが、同種移植群では腸幹細胞が回復せず、パネート細胞の減少も観察された。以上の結果からGVHDにおいて腸幹細胞・ニッチシステムがGVHDの標的になることが明らかになった。Lgr5+腸幹細胞はGVHD発症群においては、胃、十二指腸、空腸、回腸など同細胞が生理的に存在する全腸管組織において減少が認められた。パネート細胞は十二指腸、空腸、回腸など同細胞が生理的に存在する全腸管組織において減少が認められ、小腸のみならず、腸管全般にわたる変化であると結論づけられた。

パネート細胞は腸幹細胞ニッチとしての機能のほかに抗菌ペプチドの腸内分泌により腸内エコロジーを制御している。GVHD発症例では、パネート細胞障害によりパネート細胞由来内因性抗菌ペプチド α -defensinの産生低下が移植後小腸の免疫組織学的解析、qPCR法において認められ、糞便中 α -defensin1、4の低下をELISA法で確認した。腸内細菌叢をメタゲノム解析したところ、GVHD発症群において生理的な多様性の喪失をSimpson index、Shannon indexを用いて確認した。またProteobacteriaの増加、Firmicutesの減少といった菌交代現象がみられ、PCA法、PERMANOVA法を用いた解析によってGVHD非発症群とGVHD発症群の腸内細菌叢パターンは有意に異なっていた。このような結果から、GVHDでは組織幹細胞・ニッチシステムが標的となり、そのダメージによってもたらされる、生体のホメオスタシス、腸内エコロジーの破綻が病態形成に関与するものと考えられた。

申請者らはwntアゴニストR-Spo1が腸幹細胞増殖活性を有し、腸幹細胞をGVHDから保護することを報告したが(Takashima et al: J Exp Med 2011)、今回、R-Spo1のパネート細胞に対する効果を検討した。ナイーブマウスにR-Spo1を3日間投与したところ、既報のよう

に腸幹細胞の増殖に加え、新たにパネート細胞の増殖が免疫組織化学的検査において認められた。次いでその機序を検討するためLgr5レポーターマウスにR - Spo1を3日間投与した。新規に出現したパネート細胞はLgr5陽性であり、腸幹細胞由来であることが明らかにされた。すなわちR - Spo1は腸幹細胞に作用してその増殖とパネート細胞への分化を促進するものと考えられる。さらにR - Spo1投与により出現したパネート細胞はMMP7陽性であり、機能的であることが示された。その結果、糞便中の α -defensin 1、4の濃度が有意に上昇することがELISA法によって示された。

このようなR - Spo1の作用が造血幹細胞移植後のGVHDに対しどのような影響を及ぼすかマウスモデルを用いて検討した。R - Spo1を移植前後day -3からday +3まで投与したところ、腸幹細胞・ニッチシステムダメージを有意に抑制した。さらにパネート細胞保護効果によって α -defensinの産生が保持され、その結果、腸内細菌叢の多様性が有意に保持され、GVHDによる菌交代現象が抑制された。また大腸ゴブレット細胞のムチン産生能も保持された。GVHD発症時には腸内ではProteobacteriaの増加、Firmicutesの減少が認められ、それぞれ変化の程度とGVHD重症度には相関が認められたが、R - Spo1投与によりこのような変化が抑制された。腸内細菌叢は腸の免疫系に影響を及ぼすことが知られているが、腸内細菌叢の正常化に伴い、腸へのドナーT細胞浸潤が有意に抑制された。また腸上皮保護作用と腸内細菌菌交代の抑制からGVHDに付随する腸内病原菌の組織侵入が抑制され、R - Spo1はGVHDのみならず感染症の予防効果も相まって移植成績向上に寄与する可能性が示唆された。

次いで、このような腸においてみられた組織幹細胞ダメージが皮膚GVHDにおいてもみられるか観察した。Lck-Cre/tomato マウスをドナーとして移植を行い、移植後継時的に皮膚を採取し、免疫染色を行ったところ、GVHD群において移植後10-14日で表皮-真皮接合部および毛包周囲にドナーT細胞の浸潤を認めた。とくにCXCR3+T細胞の浸潤が優位に増加していた。GVHD発症群の皮膚組織においてCXCL9のmRNA発現レベルの上昇を認め、これがCXCR3+T細胞の皮膚浸潤に関与するものと考えられた。さらにLgr5-GFPマウスをレシピエントとして移植を行ったところ、GVHD発症群においてLgr5+毛包幹細胞の減少がみられ、GVHDの標的細胞であることが明らかになった。これにより、GVHD発症群で毛包数の有意な現象と脱毛を認めた。従来の研究ではCK15+毛包前駆細胞がGVHDの標的であるとの報告があるが、本研究ではその中でもより未分化なLgr5+CK15+毛包幹細胞が標的であることを初めて示した。一方、Lgr5+CK15+毛包前駆細胞はより保たれており、より未分化な細胞群のほうがGVHDに対する感受性が高いものと考えられ、腸GVHDと同様な普遍的な現象であると考えられた。

本研究によって、GVHD組織ダメージの本質は組織幹細胞・ニッチシステムのダメージによる生体のホメオスタシスとエコロジーの破綻であるという新たな概念を提唱する基盤ができた。さらに幹細胞・ニッチシステムの保護による生体の恒常性維持を図る試みは移植成績の向上に繋がる可能性が示唆され、GVHD制御のための新たなブレーク・スルーの基盤データとなるものと考えられる。

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 27 件)

1. Teshima T, Reddy P, Zeiser R: Acute Graft-versus-Host Disease: Novel Biological Insights. Biol Blood Marrow Transplant 22(1):11-16,2016. 査読有
DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.10.001
2. Uryu H, Hashimoto D, Kato K, Hayase E, Matsuoka S, Ogasawara R, Takahashi S, Maeda Y, Iwasaki H, Miyamoto T, Saijo S, Iwakura Y, Hill GR, Akashi K, Teshima T: -Mannan induces Th17-mediated pulmonary graft-versus-host disease in mice. Blood 125(19):3014-3023,2015. 査読有
DOI: 10.1182/blood-2014-12-615781
3. Eriguchi Y, Nakamura K, Hashimoto D, Shimoda S, Shimono N, Akashi K, Ayabe T, Teshima T: Decreased secretion of Paneth cell -defensin in graft-versus-host disease. Transpl Infect Dis 17:702-706,2015. 査読有
DOI: 10.1111/tid.12423
4. Teshima T: The primacy of IL-6 in IPS? Blood 125(15):2320-2322,2015. 査読有
DOI: 10.1182/blood-2015-02-629816
5. Koyama M, Hashimoto D, Nagafuji K, Eto T, Ohno Y, Aoyama K, Iwasaki H, Miyamoto T, Hill GR, Akashi K, Teshima T: Expansion of donor-reactive host T cells in primary graft failure after allogeneic hematopoietic SCT following reduced-intensity conditioning. Bone Marrow Transplant 49(1):110-115,2014. 査読有
DOI:10.1038/bmt.2013.134
6. Sugiyama H, Maeda Y, Nishimori H, Yamasuji Y, Matsuoka KI, Fujii N, Kondo E, Shinagawa K, Tanaka T, Takeuchi K, Teshima T, Tanimoto M: Mammalian target of rapamycin inhibitors permit regulatory T cell reconstit

- ution and inhibit experimental chronic graft-versus-host disease.
 Biol Blood Marrow Transplant 20(2):183-191,2014. 査読有
 DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.11.018
7. Shono Y, Shiratori S, Kosugi-Kanaya M, Ueha S, Sugita J, Shigematsu A, Kondo T, Hashimoto D, Fujimoto K, Endo T, Nishio M, Hashino S, Matsuno Y, Matsushima K, Tanaka J, Imamura M, Teshima T:
 Bone marrow graft-versus-host disease: evaluation of its clinical impact on disrupted hematopoiesis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.
 Biol Blood Marrow Transplant 20(4):495-500,2014. 査読有
 DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.12.568
 8. Shiratori S, Wakasa K, Okada K, Sugita J, Akizawa K, Shigematsu A, Hashimoto D, Fujimoto K, Endo T, Kondo T, Shimizu C, Hashino S, Teshima T:
 Stenotrophomonas maltophilia infection during allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience.
 Clin Transplant 28(6):656-661,2014. 査読有
 DOI: 10.1111/ctr.12356
 9. Shigematsu A, Kobayashi N, Yasui H, Shindo M, Kakinoki Y, Koda K, Iyama S, Kuroda H, Tsutsumi Y, Imamura M, Teshima T:
 High level of serum soluble interleukin-2 receptor at transplantation predicts poor outcome of allogeneic stem cell transplantation for adult T cell leukemia.
 Biol Blood Marrow Transplant 20(6):801-805,2014. 査読有
 DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.02.014
 10. Takashima S, Eto T, Shiratsuchi M, Hidaka M, Mori Y, Kato K, Kamezaki K, Oku S, Henzan H, Takase K, Matsushima T, Takenaka K, Iwasaki H, Miyamoto T, Akashi K, Teshima T:
 The use of oral beclomethasone dipropionate in the treatment of gastrointestinal graft-versus-host disease: the experience of the Fukuoka blood and marrow transplantation(BMT)group.
 Intern Med 53(12):1315-1320,2014. 査読有
 DOI: 10.2169/internalmedicine.53.1858
 11. Leemhuis T, Padley D, Keever-Taylor C, Niederwieser D, Teshima T, Lanza F, Chabannon C, Szabolcs P, Bazarachi A, Koh MB:
 Essential requirements for setting up a stem cell processing laboratory.
 Bone Marrow Transplant 49(8):1098-1105, 2014. 査読有
 DOI: 10.1038/bmt.2014.104
 12. Shiratori S, Fujimoto K, Nishimura M, Hatanaka KC, Kosugi-kanaya M, Okada K, Sugita J, Shigematsu A, Hashimoto D, Endo T, Kondo T, Abe R, Hashino S, Matsuno Y, Shimizu H, Teshima T :
 Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning for mycosis fungoides and Sezary syndrome.
 Hematol Oncol 2014. 査読有
 DOI: 10.1002/hon.2162
 13. Takahata M, Hashino S, Onozawa M, Shigematsu A, Sugita J, Fujimoto K, Endo T, Kondo T, Tanaka J, Imamura M, Teshima T:
 Hepatitis B virus (HBV) reverse seroconversion(RS) can be prevented even in non-responders to hepatitis B vaccine after allogeneic stem cell transplantation: long-term analysis of intervention in RS with vaccine for patients with previous HBV infection.
 Transpl Infect Dis 16(5):797-801,2014. 査読有
 DOI: 10.1111/tid.12283
 14. Teshima T,
 JAK inhibitors: a home run for GVHD patients?
 Blood 123(24): 3691-3693,2014. 査読有
 DOI: 10.1182/blood-2014-04-570325
 15. Shima T, Miyamoto T, Kikushige Y, Mori Y, Kamezaki K, Takase K, Henzan N, Numata A, Ito A, Takenaka K, Iwasaki H, Kamimura T, Eto T, Nagafuji K, Teshima T, Kato K, Akashi K:
 Quantification of hematogones at the time of engraftment is a useful prognostic indicator in allogeneic stem cell transplantation.
 Blood 121(5):840-848,2013. 査読有
 DOI: 10.1182/blood-2012-02-409607
 16. Shima T, Forraz N, Sato N, Yamauchi T, Iwasaki H, Takenaka K, Akashi K, McGuckin C, Teshima T :
 A novel filtration method for cord blood processing using a polyester fabric filter.
 Int J Lab Hematol 35:436-446,2013. 査読有
 DOI: 10.1111/ijlh.12039
 17. Muta T, Miyamoto T, Fujisaki T, Ohno Y, Kamimura T, Kato K, Takenaka K, Iwasaki H, Eto T, Takamatsu Y, T

- Teshima T, Akashi K:
Evaluation of the feasibility and efficacy of autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma.
Intern Med 52(1):63-70,2013. 査読有
18. Watanabe H, Ikesue H, Tsujikawa T, Nagata K, Uchida M, Suetsugu K, Egashira N, Muta T, Kato K, Takenaka K, Ohga S, Matsushima T, Shiratsuchi M, Miyamoto T, Teshima T, Akashi K, Oishi R:
Decrease in venous irritation by adjusting the concentration of injected bendamustine.
Biol Pharm Bull 36(4):574-7578,2013
査読有
DOI: 10.1248/bpb.b12-00901
19. Yamasaki S, Miyagi-Maeshima A, Kakugawa Y, Matsuno Y, Ohara-Waki F, Fuji S, Morita-Hoshi Y, Mori M, Kim S, Mori S, Fukuda T, Tanosaki R, Shimono T, Tobinai K, Saito D, Takaue Y, Teshima T, Heike Y:
Diagnosis and evaluation of intestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following reduced-intensity and myeloablative conditioning regimens.
Int J Hematol 97(3):421-426,2013.
査読有
DOI: 10.1007/s12185-013-1297-9
20. Miyatake Y, Olibveira AL, Jarbou MA, Ota S, Tomaru U, Teshima T, Hall WW, Kasahara M:
Protective roles of epithelial cells in the survival of adult T-cell leukemia/lymphoma cells.
Am J Pathol 182(5):1832-1842,2013.
査読有
DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.01.015
21. Shimoji S, Kato K, Eriguchi Y, Takenaka K, Iwasaki H, Miyamoto T, Oda Y, Akashi K, Teshima T:
Evaluating the association between histological manifestations of cord colitis syndrome with GVHD.
Bone Marrow Transplant 48(9):1249-1252,2013. 査読有
DOI: 10.1038/bmt.2013.44
22. Eto T, Takase K, Miyamoto T, Ohno Y, Kamimura T, Nagafuji K, Takamatsu Y, Teshima T, Gondo H, Taniguchi S, Akashi K, Harada M:
Autologous peripheral blood stem cell transplantation with granulocyte colony-stimulating factor combined conditioning regimen as a postremission therapy for acute myelogenous leukemia in first complete remission.
Int J Hematol 98(2):186-196,2013.
査読有
DOI: 10.1007/s12185-013-1378-9
23. Muroi K, Miyamura K, Ohashi K, Murata M, Eto T, Kobayashi N, Taniguchi S, Imamura M, Ando K, Kato S, Mori T, Teshima T, Mori M, Ozawa K:
Unrelated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells for steroid refractory acute graft-versus-host disease: a phase I/II study.
Int J Hematol 98(2):206-213,2013.
査読有
DOI: 10.1007/s12185-013-1399-4
24. Miyamoto T, Yoshimoto G, Kamimura T, Muta T, Takashima S, Ito Y, Shiratsuchi M, Choi I, Kato K, Takenaka K, Iwasaki H, Nagafuji K, Takamatsu Y, Teshima T, Akashi K:
Combination of high-dose melphalan and bortezomib as conditioning regimen for autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma.
Int J Hematol 98(3):337-345,2013.
査読有
DOI: 10.1007/s12185-013-1402-0
25. Aoyama K, Saha A, Tolar J, Riddle MJ, Veenstra RG, Taylor PA, Blomhoff R, Panoskaltsis-Mortari A, Klebanoff CA, Socie G, Munn DH, Murphy WJ, Serody JS, Fulton L, Teshima T, Chandraratna RA, Dmitrovsky E, Guo Y, Noelle RJ, Blazar BR:
Inhibiting retinoic acid signaling ameliorates graft-versus-host disease by modifying T-cell differentiation and intestinal migration.
Blood 122(12):2125-2134,2013. 査読有
DOI: 10.1182/blood-2012-11-470252
26. Eriguchi Y, Uryu H, Nakamura K, Shimoji S, Takashima S, Iwasaki H, Miyamoto T, Shimono N, Hashimoto D, Akashi K, Ayabe T, Teshima T:
Reciprocal expression of enteric antimicrobial proteins in intestinal graft-versus-host disease.
Biol Blood Marrow Transplant 19(10):1525-1529,2013. 査読有
DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.07.027
27. Ito Y, Miyamoto T, Kamimura T, Takase K, Henzan H, Sugio Y, Kato K, Ohno Y, Eto T, Teshima T, Akashi K:
Clinical outcomes of allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory follicular lymphoma: a retrospective analysis by the Fukuoka Blood and Marrow Transplantation Group.
Int J Hematol 98(4):463-471,2013

査読有

DOI: 10.1007/s12185-013-1430-9

〔学会発表〕(計 9 件)

1. 豊嶋 崇徳 :
造血幹細胞移植の新たな展開.
日本血液学会関東甲信越地方会,
2016.3.19, ホテル東京ガーデンパレス(東
京都・文京区)
2. 豊嶋 崇徳 :
GVHD 組織障害の新たな概念.
第 38 回 日本造血幹細胞移植学会総会,
2016 年 3 月 3 日 ~ 2016 年 3 月 5 日, 名古
屋国際会議場(愛知県・名古屋市)
3. Teshima T:
Emerging concepts on tissue injury in
GVHD.
BMT Tandem Meetings 2016,
2016.2.17-2016.2.22, Honolulu,(USA)
4. Hayase E, Hashimoto D, Nakamura
K, Ogura Y, Hayashi T, Kurokawa K,
Ayabe T, Teshima T:
R-spondin 1 promotes Paneth cell gro
wth,maintains intestinal microbial ecol
ogy,and ameliorates GVHD.
American Society of Hematology,
2015.12.4-2015.12.8, Orlando,(USA)
5. 橋本 大吾, 豊嶋 崇徳 :
Key players in intestinal GVHD.
第 76 回日本血液学会学術集会,
2014.10.31-2014.11.02, 大阪国際会議場
(大阪府・大阪市)
6. 下地 園子, 加藤 光次, 辻極 秀次,
江里口 芳裕, 瓜生 英尚, 高嶋 秀一郎,
橋本 大吾, 宮本 敏浩, 岩崎 浩己,
赤司 浩一, 豊嶋 崇徳 :
同種造血幹細胞移植後の不妊.
第 76 回日本血液学会学術集会,
2014.10.31-2014.11.02, 大阪国際会議場
(大阪府・大阪市)
7. Teshima T:
Role of the intestinal tract for acute
GVHD.
Kolloquium 2014 Immunity and Infect
ion, 2014.6.30, Freiburg University (Fr
eiburg, Germany)
8. Teshima T :
Mechanisms of intestinal and pulmona
ry GVHD after allogeneic stem cell tr
ansplantation.
Kolloquium 2014 Hematology and Onc
ology. 2014.6.30, Freiburg University
(Freiburg, Germany)
9. Teshima T :
Reciprocal expression of antimicrobial
peptides in GVHD.
GvHGvL 2014. 2014.3.26-28, Thon-Dit
tmer Palais Regensburg(Germany)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: 皮膚繊維症治療剤
発明者: 豊嶋 崇徳、橋本 大吾、
新津 洋司郎、味呑 恵二郎
権利者: 日東電工株式会社
種類: 特許
番号: 特許願 2015-112071
出願年月日: 27 年 5 月 29 日
国内外の別: 国内

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

なし

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

豊嶋 崇徳 (TESHIMA TAKANORI)
北海道大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 40284096