

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 4 月 28 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08741

研究課題名(和文) 癌促進 C5a - C5a 受容体系の臨床を含めた総合的解析および癌標的治療法への応用

研究課題名(英文) Comprehensive investigation of cancer promotion C5a-C5a receptor system including clinical analysis and application of the system to a cancer therapeutic target.

研究代表者

今村 隆寿 (IMAMURA, TAKAHISA)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・准教授

研究者番号：20176499

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：癌C5a受容体(C5aR)発現は癌浸潤、病期、リンパ節・肝臓転移、および予後不良との相関がみられた。前立腺癌では、C5aR発現は臨床病理学的パラメーターとの相関はみられなかったが、C5aによる株化癌細胞グルタミン消費、増殖、浸潤の亢進が認められた。さらに、癌免疫抑制に関わるPD-L1のC5aによる発現亢進はC5aの癌免疫応答からの回避への関与を示唆した。アルザス反応による内因性C5a産生により、C5aR発現癌細胞の浸潤と腫瘍形成が亢進し、MDSC浸潤も誘導された。これら癌進展および癌免疫応答回避作用から、C5a-C5aR系標的治療法の有効性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

C5aが約半分の症例で前立腺癌が発現するC5a受容体を介して癌細胞のグルタミン代謝、増殖や浸潤能を亢進すること、さらにキラーTリンパ球による抗腫瘍免疫応答を抑制するPD-L1の癌細胞発現を増加させることは、生体防御系の補体系の分子C5aの癌促進かつ抗腫瘍免疫抑制への関与を示しており、これまで炎症メディエーターと考えられていたC5aの新たな概念を提示して学術的意義が高い。C5aやC5a受容体に対する抗体や受容体拮抗剤等によるC5a-C5a受容体シグナルの遮断は癌進行抑制効果が推測され、この系を標的として開発された薬剤は新たな前立腺癌治療として臨床的に有効性が期待されて社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：Cancer cell C5a-receptor (C5aR) expression correlated to invasion, clinical stage advance, metastasis to lymph nodes and liver and poor prognosis. Prostate cancer (PC) C5aR expression did not relate to clinicopathological parameters, but C5a augmented PC cell glutamine consumption, proliferation, invasion in C5aR-dependent manner. PD-L1 expression increase by C5a suggested a participation of C5a in evasion from the anticancer immune responses. Endogenous C5a generation augmented cancer cell invasion and tumor formation and induced myeloid-derived suppressor cells (MDSC) accumulation. These effects of the C5a-C5aR system on cancer-promoting and anticancer immune response evasion suggested an availability of the system as a therapeutic target.

研究分野：医歯薬学

キーワード：C5a 前立腺癌 グルタミン 増殖 浸潤 転移 アルザス反応 受容体拮抗剤

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

癌組織での補体系活性化は、ヒトや実験動物で報告されていた。補体活性化で産生されるアナフィラトキシン C5a は、抗腫瘍性 T リンパ球の応答を抑制する myeloid-derived suppressor cell (MDSC) を癌組織に引き寄せで癌に好都合な微小環境の形成など間接的な作用は報告されていたが、癌に対する直接的な作用は未だ不明であった。申請者は、ヒトの癌組織で様々な癌細胞が種々の頻度で C5aR を発現することを明らかにしてきた。また、胆管癌細胞株を使って、C5aR 陽性癌は C5a 刺激により運動性が活発化して浸潤活性が亢進すること、これには癌細胞からのマトリックスメタプロテアーゼ放出増加が関与していることを証明した (Nitta et al, *Clin. Cancer Res.* 19: 2004-2013, 2013)。さらに癌細胞プロテアーゼによる血漿中 C5 から C5a 産生を介した自己活性化機構を示した (Nitta et al, *Oncol. Rep.* 32: 1715-1719, 2014)。また、乳癌、胃癌、腎癌における C5a の癌増殖・浸潤亢進作用やこれらに関わるシグナル系を明らかにした。

2. 研究の目的

癌細胞の C5aR 発現と患者の臨床病理学的パラメーターとの関係を解析する。子宮頸癌の浸潤と C5aR 発現との相関、前立腺癌に対する C5a の癌促進作用を増殖、浸潤、癌免疫応答からの回避に関与する PD-L1 発現について調べる。さらに、同種癌細胞を移植したマウス皮膚にアルサス反応によって癌組織での C5a 産生を誘導し、内因性 C5a の癌進展への効果を検討する。

3. 研究の方法

1) 癌細胞 C5aR 発現と臨床病理学的パラメーターとの関係解析

免疫組織染色で決定した患者癌細胞の C5aR 発現と患者癌の進達度、病期、転移、予後との関係を統計学的手法で解析した。

2) 株化前立腺癌細胞の C5aR 発現解析

数種の株化ヒト前立腺癌細胞 C5aR 発現を real-time RT-PCR、immunoblotting と flow cytometry で調べた。

3) 前立腺癌細胞グルタミン消費測定

C5a 添加癌細胞培養 6 時間後の培養液グルタミン濃度を Glutamine Assay Kit-WST で測定した。

4) C5a の前立腺癌細胞増殖亢進作用測定

株化ヒト前立腺癌細胞を C5a 存在下で 24 時間培養し、Cell Counting Kit-8 で細胞数を測定した。C5a 受容体拮抗剤 W-54011 を癌細胞培養内に添加し C5a の増殖亢進作用に対する抑制効果を調べた。

5) C5a の前立腺癌浸潤能亢進作用の測定

C5a の癌細胞浸潤能亢進効果を Matrigel Invasion Chamber Assay で調べた。

6) C5a の前立腺癌 PD-L1 発現亢進作用測定

株化ヒト前立腺癌細胞を C5a 存在下で 24 時間培養し、PD-L1 産生と細胞膜発現を immunoblotting と flow cytometry で各々定量化した。

7) アルサス反応の誘導

抗卵白アルブミンマウス抗体を癌細胞液に添加して皮内注射し、直後に尾静脈から卵白アルブミンを注射して、受身アルサス反応を惹起した。

8) C5a 受容体発現マウス癌細胞作製

マウス腎癌細胞株 Renca に CMV plasmid に挿入したマウス C5a 受容体遺伝子を ProFection Mammalian Transfection System で 48 時間感染させた。G418 添加培養液で 2 週間培養して C5aR 発現細胞のみを増殖させた。

9) アルサス反応の浸潤・腫瘍形成亢進測定

C5aR 発現 Renca と mock Renca 細胞を異なる波長の蛍光で標識して同数混合後同系統のマウスに皮下注射し、注射部にアルサス反応を誘導した。両細胞の浸潤は組織切片で蛍光分布面積で測定した。腫瘍形成は両細胞を別の部位に皮内注射し、腫瘍の大きさを腫瘍の長径 X 短径で表した。

10) アルサス反応による myeloid-derived suppressor cell(MDSC)浸潤誘導の測定

アルサス反応を誘導した Renca 細胞接種部の浸潤 MDSC を 14 日目の組織で数えた。異なる波長の蛍光で標識した抗 CD11b 抗体と抗 Ly6g 抗体を組織切片に反応させ、merge して両蛍光陽性細胞を MDSC とした。

4 . 研究成果

1) 癌細胞 C5aR 発現と臨床病理学的パラメーターとの関係

乳癌では、腫瘍の大きさ、Ki-67 labeling index、リンパ節転移、臨床ステージと正の相関があり、エストロゲンとプロゲステロン受容体とは負の相関がみられた。胃癌では、深達度、臨床ステージ、リンパ節転移、脈管侵襲度、肝臓転移との正の相関があった。また、予後不良との関係が乳癌、胃癌、尿上皮癌で認められた。

子宮頸癌では、未浸潤の CIN3 に比べ浸潤初期の stage I では C5aR 高発現の割合が高かった (図 1)。以上より、C5a の癌進展作用は臨床的に明らかになり、C5aR 発現が予後因子と成る可能性が示された。

Lesion	C5aR expression		P-value
	Low	High	
CIN3	23	3	0.021
Stage I	13	10	

C5aR, C5a receptor; CIN3, cervical intraepithelial neoplasia 3.

図 1. C5aR 発現と子宮頸癌浸潤との関係

2) 前立腺癌 C5aR の発現

前立腺癌患者 161 名中 83 名(52%)が陽性であったが、PSA 濃度を含めた臨床病理学的パラメーターとの相関はみられなかった。治療困難な去勢抵抗型癌(CRPC)では 6 例中 3 例が陽性で

あった。前立腺癌株 LNCap(去勢感受型)、C4-2(CRPC)、DU145(CRPC)、PC3(CRPC)はすべて C5aR の mRNA、たんぱく質を発現し細胞膜にもみられた。

3) C5a による前立腺癌細胞のグルタミン消費、増殖、浸潤、PD-L1 発現の亢進

C5a は濃度と C5aR に依存して、グルタミン消費を 2.1 倍(図 2) 増殖を 1.3 倍、浸潤を 3 倍亢進した。PD-L1 は産生が 1.4 倍、細胞膜発現が 2.6 倍亢進した。

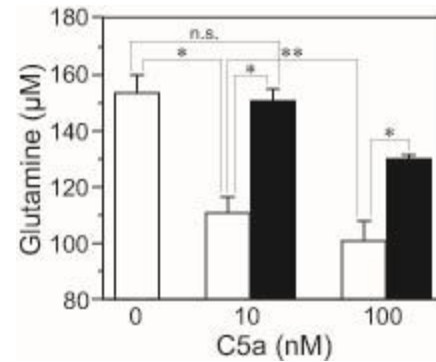


図 2. C5a による前立腺癌グルタミン消費亢進.

黒棒は W-54011 存在下で培養

4) アレルギー反応による Renca 細胞浸潤・腫瘍形成亢進

アレルギー反応により C5a 産生を Renca 接種部に誘導すると、C5aR 発現 Renca が非発現 Rence に比べて 24 時間で 1.3 倍広がった。腫瘍形成は 7 日目で 1.4 倍、14 日目で 1.6 倍亢進した(図 3)。

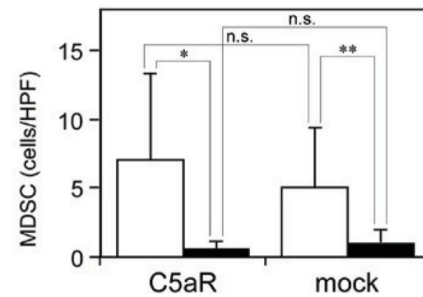


図 3. アレルギー反応による Renca 腫瘍形成亢進

白棒はアレルギー反応誘導.

5) アレルギー反応による MDSC 浸潤誘導

アレルギー反応部皮膚では、CD11b(+)Ly6g(+)発現の MDSC の浸潤が誘導された(図 4)。C5aR 陽性、陰性の細胞皮下接種部位による浸潤の差は認められなかった。

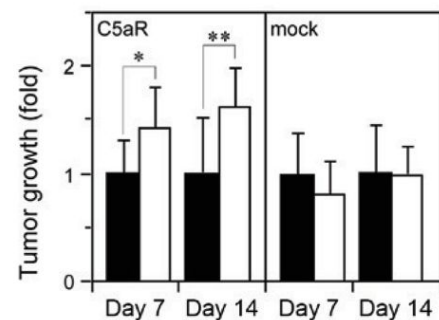


図 4. Renca 接種部の MDSC 浸潤数.

白棒はアレルギー反応誘導.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Imamura, R., Kitagawa, S., Kubo, T., Irie, A., Kariu, T., Kamba, T., & Imamura, T.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Augmentation of Proliferation, Invasion and PD-L1 Expression by C5a.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BJU International	6. 最初と最後の頁 印刷中
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 Tanaka, T., Nakamatsu, K., & Imamura, T.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Metastasis of malignant pleural mesothelioma to maxillary gingiva: a case report and literature review.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Oral Maxillofac. Surg. Med. Pathol.	6. 最初と最後の頁 印刷中
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 Ogi H, Tanaka T, Yoshitake Y, Shinohara M, Nakayama H, and Imamura T.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 A rare mandibular osteosarcoma case of Li-Fraumeni syndrome with a germline p53R273H mutation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Oral Maxillofac. Surg. Med. Pathol.	6. 最初と最後の頁 印刷中
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 Yoneda, M., Imamura, R., Nitta, H., Taniguchi, K., Saito, F., Kikuchi, K., Ogi, H., Tanaka, T., Katabuchi, H., Nakayama, H., & Imamura, T.	4. 巻 17
2. 論文標題 Enhancement of cancer invasion and growth via the C5a-C5a receptor system: Implications for cancer promotion by autoimmune diseases and association with cervical cancer invasion.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncol. Lett.	6. 最初と最後の頁 913-920
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ol.20189.9715	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 Kariu, T., Ikeda, T., Nakashima, K., Potempa, J. & Imamura, T.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 A natural anti-periodontitis medicine, epimedokoreanin B, inhibits virulence activities of gingipains from Porphyromonas gingivalis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biosci. Biotech. Biochem.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1080/09168451.2019.1597615	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 Islam, W., Fang, J., Imamura, T., Etrych, T., Subr, V., Ulbrich, K., & Maeda, H.	4. 巻 17
2. 論文標題 Augmentation of the enhanced permeability and retention effect with nitric oxide-generating agents improves the therapeutic effects of nanomedicines.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol. Cancer Therap.	6. 最初と最後の頁 2643-2653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-18-0696	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 Imamura, T., Murakami, Y., & Nitta, H.	4. 巻 398
2. 論文標題 Aeromonas sobria serine protease (ASP): a subtilisin family endopeptidase with multiple virulence activities.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biol. Chem.	6. 最初と最後の頁 1055-1068
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1515/hsz-2016-0344	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 Kariu, T., Nakao, R., Ikeda, T., Nakashima, K., Potempa, J., & Imamura, T.	4. 巻 52
2. 論文標題 Inhibition of gingipains and Porphyromonas gingivalis growth and biofilm formation by prenyl flavonoids.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Periodont. Res.	6. 最初と最後の頁 89-96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jre.12372	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 Irie A, Imamura T, Michibata Y, Kubo T, Takeda N, Shibuya I, Sogo S, Araki K, Nishimura Y.	4. 巻 23
2. 論文標題 Accumulation of HLA-DR4 in colonic epithelial cells causes severe colitis in homozygous HLA-DR4 transgenic mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Inflamm. Bowel Dis.	6. 最初と最後の頁 2121-2133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MIB.0000000000001282	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 Tanaka, T., Imamura, T., Yoneda, M., Irie, A., Ogi, H., Nagata, M., Yoshida, R., Fukuma, D., Kawahara, K., Shinohara, M., & Nakayama, H.	4. 巻 49
2. 論文標題 Enhancement of active MMP release and invasive activity of lymph node metastatic tongue cancer cells by elevated signaling via the TNF- α -TNFR1-TNFR2 pathway and a possible involvement of angiopoietin-like 4 in lung metastasis	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Int. J. Oncol.	6. 最初と最後の頁 1377-1384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2016.3653	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 Nitta, H., Shimose, T., Emi, Y., Imamura, T., Ohnishi, K., Kusumoto, T., Yamamoto, M., Fukuzawa, K., Takahashi, I., Higashi, H., Tsuji, A., Akagi, Y., Oki, E., Maehara, Y., & Baba, H.	4. 巻 33
2. 論文標題 Expression of anaphylatoxin C5a receptor in gastric cancer: Implications with vascular invasion and patient outcome.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Med. Oncol.	6. 最初と最後の頁 118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12032-016-0834-9	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 Wada, Y., Maeda, Y., Kubo, T., Kikuchi, K., Eto, M., & Imamura, T.	4. 巻 12
2. 論文標題 Relation of anaphylatoxin C5a receptor (CD88) expression of urothelial cancer to poor prognosis of patients treated by radical cystectomy or nephroureterectomy.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Oncol. Lett.	6. 最初と最後の頁 3995-4000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2016.5137	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 Imamura, T., Yamamoto-Ibusuki, M., Sueta, A., Kubo, T., Irie, A., Kikuchi, K., Kariu, T., & Iwase, H.	4. 巻 23
2. 論文標題 Influence of the C5a-C5a receptor system on breast cancer progression and patient prognosis.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 876-885
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12282-015-0654-3	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 Kaida, T., Nitta, H., Kitano, Y., Yamamura, K., Arima, K., Izumi, D., Higashi, T., Kurashige, J., Imai, K., Hayashi, H., Iwatsuki, M., Ishimoto, T., Hashimoto, D., Yamashita, Y., Chikamoto, A., Imamura, T., Ishiko, T., Beppu, T., & Baba, H.	4. 巻 51
2. 論文標題 C5a receptor (CD88) promotes motility and invasiveness of gastric cancer by activating RhoA.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 84798-84809
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 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 北川さき, 今村隆二, 神波大己, 今村隆寿
2. 発表標題 C5aは前立腺がんの増殖, 浸潤およびPD-L1の発現を促進する.
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今村隆二, 北川さき, 米田雅一, 神波大己, 今村隆寿
2. 発表標題 C5a-C5a受容体系の前立腺癌促進作用.
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今村隆二, 今村隆寿, 北川さき, 米田雅一, 神波大巳
2. 発表標題 前立腺癌におけるC5a-C5a受容体系の機能解明
3. 学会等名 第28回泌尿器分子細胞研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北本康則, 小林剛, 今村隆寿, 田熊淑男
2. 発表標題 高感度ELISAによる微量尿トロンビンの検出
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今村隆寿, 今村隆二, 米田雅一
2. 発表標題 内因性C5aによる癌浸潤亢進と癌C5a受容体発現の臨床的関連性.
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今村隆寿, 米田雅一, 今村隆二, 新田英利
2. 発表標題 C5a-C5a受容体系は癌促進に関連し治療標的となる可能性がある
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今村隆二, 米田雅一, 神波大巳, 今村隆寿
2. 発表標題 前立腺癌進行におけるC5a-C5a受容体系. The C5a-C5a receptor system in prostate cancer progression.
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Imamura, R., Imamura, T., Kitagawa, S., Yoneda, M., & Kamba, T
2. 発表標題 Prostate cancer promotion via the C5a-C5a receptor system.
3. 学会等名 35th Japan-Korea Urological Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 米田雅一, 中山秀樹, 今村隆寿
2. 発表標題 C5aの癌転移促進と内因性C5aによる同種浸潤亢進. Cancer metastasis promotion by C5a and homologous cancer invasion enhancement by endogenous C5a.
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 北本康則, 今村隆寿, 有菌健二, 北村 洋, 小林 剛, 田熊淑男
2. 発表標題 糖尿病性腎症早期の患者尿トロンビン濃度測定による糸球体炎症の評価
3. 学会等名 第60回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 今村隆寿, 米田雅一, 今村隆二, 中山秀樹
2. 発表標題 癌促進におけるC5a-C5a受容体系: マウスと臨床病理学的データを使った研究
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田中拓也, 尾木秀直, 吉田遼司, 廣木晃之, 福間大喜, 川原健太, 松岡裕一郎, 坂田純基, 有田英生, 中嶋 光, 今村隆寿, 中山秀樹
2. 発表標題 アンギオポエチンライク4の発現は口腔扁平上皮癌の予後マーカーとなりうる
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 今村隆寿, 前田喜寛, 和田孝浩
2. 発表標題 尿上皮癌アナフィラトキシンC5a受容体発現は根治手術後患者の予後不良を示唆する
3. 学会等名 第105回日本病理学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 北本康則, 今村隆寿, 北村洋, 田熊淑男, 有菌健二
2. 発表標題 糖尿病性腎症進行期におけるトロンピン尿増加は糸球体炎症の腎傷害進行への関与を示唆する
3. 学会等名 第59回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Irie, A., Imamura, T., Michibata, Y., Kubo, T., Takeda, N., Shibuya, I., Sogo, S., Araki, K., & Nishimura, Y.
2. 発表標題 Aberrant accumulation of HLA-DR and reduced mucin production in colonic epithelial cells of HLA-DR4 transgenic mice and ulcerative colitis patients.
3. 学会等名 16th International Congress of Immunology (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 今村隆寿, 米田雅一, 河野吉昭, 中山秀樹
2. 発表標題 C5a-C5a受容体は癌転移を促進し、癌微小環境C5aは癌浸潤を亢進する
3. 学会等名 第75回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 入江 厚, 今村隆寿, 道端弥生, 久保多津子, 竹田直樹, 澁谷 功, 十河真司, 荒木 喜美, 西村泰治
2. 発表標題 大腸上皮細胞の小胞体ストレスがHLA-DR4トランスジェニックマウスのホモ接合体に発症する大腸炎の病因である
3. 学会等名 第25回日本組織適合性学会大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Irie, A., Michibata, Y., Kubo, T., Imamura, T., Takeda, N., Araki, K., Shibuya, I., Sogo, S., & Nishimura, Y.
2. 発表標題 Endoplasmic reticulum causes ulcerative colitis-like severe colitis in the homozygotes of HLA-DR4 transgenic mice.
3. 学会等名 第45回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 今村 隆寿、他	4. 発行年 2018年
2. 出版社 総合医学社	5. 総ページ数 123-128
3. 書名 救急・集中治療 特集：徹底ガイド DICのすべて 2019-20、臨時増刊号：凝固炎症反応と感染・炎症・免疫	

〔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
連携研究者	入江 厚 (IRIE ATSUSI) (30250343)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・講師 (17401)	
連携研究者	河野 吉昭 (KAWANO YOSHIAKI) (30593793)	熊本大学・大学院生命科学研究部(臨)・講師 (17401)	
連携研究者	指宿 睦子 (IBUSUKI MUTSUKO) (30448526)	熊本大学・乳癌分子標的治療学寄附講座・特任准教授 (17401)	