

令和 2 年 5 月 17 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K19599

研究課題名(和文) 骨髄由来抑制細胞を利用した自己免疫疾患の新規治療

研究課題名(英文) Novel treatment of autoimmune diseases using myeloid-derived suppressor cell

研究代表者

西村 啓佑 (Nishimura, Keisuke)

神戸大学・医学研究科・医学研究員

研究者番号：20771497

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：骨髄MDSCはGM-CSF存在下で培養すると樹状細胞に分化し、T細胞を活性化する。mTOR阻害剤とGlutamine代謝阻害剤存在下では、MDSCは樹状細胞への分化が抑制された。この理由としてPD-L1の上昇、TGFの増加などが考えられた。またmTOR阻害剤とGlutamine代謝阻害剤はTh17細胞への分化を抑制した。上記2剤を関節炎モデルマウスに投与したところ、単剤でも関節炎抑制効果が認められたが、併用療法でさらに関節炎を抑制した。両者を投与すると脾臓のTh17細胞数を著明に減らした。またGlutamine代謝阻害剤は脾臓におけるMDSCを有意に減少させた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

関節リウマチ治療は生物学的製剤やJAK阻害剤の登場により、治療成績は格段に改善したが、2～3割の関節リウマチ患者では寛解が得られていない。我々はmTOR阻害剤のラパマイシンとグルタミン代謝阻害剤DONの併用療法で関節リウマチモデルであるSKGマウスの関節炎抑制効果を示すことができた。機序としてはCD4陽性T細胞の増殖とTh17細胞の分化を抑制することである。mTORおよびグルタミン代謝を同時に阻害することによる新しい関節リウマチの治療戦略を示すことができた。

研究成果の概要(英文)：Glutamine metabolism and the mechanistic mTOR pathway are activated cooperatively in the differentiation and activation of inflammatory immune cells. This study investigated how inhibiting both glutamine metabolism with DON and mTOR with rapamycin affects immune cells and the arthritis in a mouse model. We revealed that rapamycin and DON additively suppressed CD4+ T cell proliferation, and both of them inhibited Th17 cell differentiation. While DON inhibited the differentiation of dendritic cells and macrophages and facilitated that of Ly6G+ granulocytic (G)-MDSCs more strongly than did rapamycin, G-MDSCs treated with rapamycin but not DON suppressed CD4+ T cell proliferation in vitro. The combination of rapamycin and DON significantly suppressed the arthritis in SKG mice more strongly than did each monotherapy in vivo. The numbers of CD4+ T and Th17 cells in the spleen were lowest in mice treated with the combination therapy.

研究分野：リウマチ・膠原病

キーワード：関節リウマチ 骨髄由来抑制細胞 代謝

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

MDSC (myeloid-derived suppressor cell) は heterogenous な細胞集団で癌や炎症性疾患、感染症などで誘導されることが知られている。MDSC は様々な機序で effector T 細胞や NK 細胞を抑制する。MDSC はこれまでに癌領域を中心に研究されているが、近年は実験的自己免疫性脊髄炎や関節炎モデルマウスなどを用いて、自己免疫疾患における MDSC の役割も少しずつ解明されてきている。我々は関節炎モデルマウスである SKG マウスの骨髄で関節炎発症に伴い、MDSC が増加することを見出した。MDSC は顆粒型 (G-MDSC) と単球型 (M-MDSC) に分類することができ、関節炎を起こした SKG マウスの骨髄では主に G-MDSC が増加していた。さらに MDSC を SKG 関節炎マウスに養子移入すると関節炎を抑制することを見出した。マウス骨髄細胞を取り出すと、ほとんどが MDSC である。これに GM-CSF を添加すると樹状細胞へ分化する。分化する前の MDSC は免疫抑制的であるが、分化した樹状細胞は T 細胞を刺激する炎症性樹状細胞である。従って MDSC が炎症性樹状細胞に分化しないように制御することは免疫治療につながると考えた。申請者は細胞の代謝制御に着目し様々な代謝制御剤を用いて、下記を明らかにした。

2. 研究の目的

SKG マウスにおける mTOR の役割や mTOR 阻害剤であるラパマイシンの役割はまだ解明されていない。また MDSC の代謝経路も不明である。また mTOR 複合体の 1 つである mTORC1 の活性化は細胞内のアミノ酸濃度によって引き起こされる。様々なアミノ酸はアミノ酸トランスポーターを介してグルタミンと交換で細胞内へ移動する。mTOR とグルタミンを含むアミノ酸には密接な関係があるが、免疫細胞において mTOR とグルタミン代謝を同時に阻害した効果は解明されていない。今回我々は mTOR 阻害剤であるラパマイシンとグルタミン阻害剤である 6-diazo-5-oxo-L-norleucine (DON) を用いて免疫細胞への相乗効果と関節リウマチモデルである SKG マウスへの関節炎の治療効果を解明した。

3. 研究の方法

本研究は神戸大学動物実験施設の許可 (実験番号 P170601) を得て施行した。メスの SKG マウスと BALB/c マウスは日本クレアから購入し、神戸大学動物実験施設で飼育した。

フローサイトメトリーは FACS Verse (BD Bioscience) を用いて、FlowJo software (Tree Star) で解析を行った。

骨髄前駆細胞の培養：SKG マウスの骨髄細胞を GM-CSF 10ng/ml を投与した RPMI-1640 で培養を行い、そこへラパマイシン 1 μ M, DON 5 μ M、ラパマイシン 1 μ M+DON 5 μ M、DMSO をそれぞれ添加した。培養 3 日目に浮遊細胞を取り除き、GM-CSF を投与した培養液を交換した。培養 5 日目に培養細胞を回収し、フローサイトメトリーで解析した。

G-MDSC と CD4 陽性 T 細胞の分離：BALB/c マウスの骨髄細胞からビオチン標識抗 Ly6G 抗体を用いて、また BALB/c マウスの脾細胞からビオチン標識抗 CD4 抗体を用いて、manual MACS system (Miltenyi Biotec) で G-MDSC と CD4 陽性 T 細胞をそれぞれ分離した。

CD4 陽性 T 細胞の増殖：CFSE で標識した CD4 陽性 T 細胞を CD3 と CD28 で刺激を行い、そこへラパマイシン、DON、ラパマイシン+DON を添加した。3 日間培養を行い、CFSE 標識 CD4 陽性 T 細胞をフローサイトメトリーで解析した。

Th17 細胞の分化：manual MACS で分離した CD4 陽性 T 細胞を Th17 分化条件下で培養を行った。CD3、CD28 を固相化し、IL-6 20ng/ml, TGF- β 5ng/ml, 抗 IFN- γ 2.5 μ g/ml, 抗 IL-4 2.5 μ g/ml を添加した。そこへ DMSO、ラパマイシン、DON、ラパマイシン+DON を投与した。5 日間培養を行い、細胞を回収後にフローサイトメトリーで解析を行った。

ウェスタンブロット：分離した CD4 陽性 T 細胞を CD3 と CD28 で刺激を行い、そこへ DMSO、ラパマイシン、DON、ラパマイシン+DON、Torin 1 をそれぞれ添加し、24 時間培養を行った。細胞を回収し、ウェスタンブロットで S6 キナーゼ (S6K)、リン酸化 S6 キナーゼ (Thr389)、Akt、リン酸化 Akt (Ser473)、アクチンを解析した。

関節炎の誘導：8 週齢の SKG マウスにザイモサン A 2mg を腹腔内へ投与した。ザイモサン A 投与後 14 から 21 日で関節炎が生じる。

SKG マウスへラパマイシンと DON を投与：SKG マウスにザイモサン A を投与 14 日後に溶媒、ラパマイシン 3mg/kg, DON 1.6mg/kg, ラパマイシン 3mg/kg+DON 1.6mg/kg を週 3 回腹腔内投与を行った。

関節炎の評価：関節炎の重症度評価は下記の通り行った。0=関節腫脹なし、0.1=1 指の腫脹、0.5=軽度の前肢・後肢関節の腫脹、1.0=重度の前肢・後肢関節の腫脹。最大値は 5.8 である。

関節組織：後肢をパラホルムアルデヒドで固定し、EDTA で脱灰し、パラフィンで包埋した。ヘマトキシリン・エオジン染色を行った。組織学的スコアは下記の通り行った。0=炎症なし、1=軽度の滑膜肥厚もしくは滑膜組織に炎症細胞の浸潤、2=滑膜肥厚、滑膜組織に炎症細胞の浸潤、局所の軟骨のびらん、3=関節腔への炎症所見、パンヌス形成、軟骨の破壊、骨びらん。

免疫染色：ImmunoCruz ABC Staining System (Santa Cruz Biotechnology) を用いて、CD3、CD11b、カドヘリンを染色した。

4. 研究成果

1) ラパマイシンと DON は CD4 陽性 T 細胞の増殖や Th17 細胞への分化を抑制する

まずラパマイシンと DON の CD4 陽性 T 細胞増殖への影響を調べた。CD4 陽性 T 細胞を CD3 と CD28 で刺激を行い、そこへ DMSO、ラパマイシン、DON を添加して培養を行った。ラパマイシンや DON 単独でもそれぞれ CD4 陽性 T 細胞の増殖を抑制したが、ラパマイシンと DON を組み合わせた場合、より強く CD4 陽性 T 細胞の増殖を抑制した。

さらにグルタミンナーゼ 1 阻害剤である C968 を用いて同様の実験を行った。C968 は用量依存的に CD4 陽性 T 細胞の増殖を抑制し、ラパマイシンとの併用により相乗効果を認めた。これらからグルタミン代謝と mTOR 阻害が CD4 陽性 T 細胞の増殖を相乗的に抑制することを確認した。

次に mTORC1 と mTORC2 の活性を調べるため、ウェスタンブロットを用いて、S6K のリン酸化 (Thr389) と Akt のリン酸化 (Ser473) を解析した。CD4 陽性 T 細胞を CD3 と CD28 で刺激し、DMSO、ラパマイシン、DON、ラパマイシン+DON、Torin 1 (mTORC1, mTORC2 阻害剤) をそれぞれ添加し、24 時間培養を行った。ラパマイシンは DON の有無にかかわらず、mTORC1 と mTORC2 を強く抑制した。一方で DON は mTORC1 を部分的に、mTORC2 を軽度抑制した。

mTOR 経路を含む代謝経路は Th17 細胞や制御性 T 細胞のバランスを調整している。ラパマイシンや DON が T 細胞分化にどのように影響を及ぼすかについて調べるため、Th17 細胞分化条件下の細胞培養にそれらの薬剤を添加した。ラパマイシンや DON はいずれも有意に Ror γ 陽性 Th17 細胞の分化を抑制したが 2 剤を併用すると Th17 細胞分化に相乗効果はみられなかった。Foxp3 陽性制御性 T 細胞の割合はラパマイシンを添加すると有意に上昇した。これらから Th17/制御性 T 細胞分化は mTOR シグナルが主体であることが判明した。

2) ラパマイシンと DON は *in vitro* において骨髄細胞が樹状細胞やマクロファージへ分化することを抑制し、G-MDSC を増加させる

ラパマイシンや DON が *in vitro* において骨髄細胞の分化へどのように影響を及ぼすかを調べるため、骨髄細胞を GM-CSF 下で培養を行い、そこへラパマイシンや DON を添加した。その後、樹状細胞、マクロファージ、MDSC の割合を FACS で解析した。DON は骨髄細胞が樹状細胞への分化することを抑制し、MDSC の増殖をもたらし、ラパマイシンや DON を併用すると単剤よりもマクロファージへの分化を強く抑制した。さらに両剤を併用すると M-MDSC への分化は抑制し、G-MDSC の増殖が促進した。DON はラパマイシンよりも強く樹状細胞、マクロファージ、M-MDSC への分化を抑制し、G-MDSC への分化を促進させた。

3) ラパマイシンで誘導した G-MDSC は *in vitro* で強い免疫抑制能を有する

次にラパマイシンや DON を添加して増殖した G-MDSC の機能を調べた。骨髄細胞を GM-CSF で培養し、ラパマイシンや DON を添加して得られた培養細胞から G-MDSC を分離した。分離した G-MDSC と CFSE でラベルした CD4 陽性 T 細胞を共培養し T 細胞の増殖効果を見た。ラパマイシンを添加して得られた G-MDSC だけが T 細胞増殖を抑制し、DON では T 細胞増殖抑制効果はみられなかった。さらにラパマイシンを添加して得られた G-MDSC は TGF- β や PD-L1 が高発現していた。これらの実験からグルタミン代謝ではなく、mTOR が G-MDSC の免疫抑制能と関連していた。

4) ラパマイシンと DON は SKG マウスの関節炎を相乗的に抑制する

最後にラパマイシンと DON の生体での治療効果を SKG マウスにおいて実験した。SKG マウスに ギイモサン A を投与し、関節炎を起こし DMSO、ラパマイシン、DON およびラパマイシンと DON の 2 剤を投与した。それぞれ単剤を投与するよりもラパマイシン+DON の 2 剤で治療したグループの関節炎スコアは最も低かった。また関節炎の組織学的スコアも 2 剤併用群が最も優れていた。2 剤併用群には治療関連死や体重減少もみられなかった。

次に SKG マウスの脾臓を FACS で解析した。ラパマイシン+DON の 2 剤を投与したマウス脾細胞の CD4 陽性 T 細胞はコントロール群および DON 群よりも低値であった。さらにラパマイシン群、DON 群、ラパマイシン+DON 群ではコントロール群と比較して、Ror γ 陽性 Th17 細胞は有意に少なかった。4 群間において制御性 T 細胞、樹状細胞、マクロファージの割合に有意差はなかった。ラパマイシン群では他群に比して MDSC や G-MDSC の比率が高かった。一方で DON 群では MDSC や G-MDSC の比率が有意に低値であった。

以上よりラパマイシンと DON を投与すると CD4 陽性 T 細胞の増殖や Th17 細胞の分化を抑制することにより関節炎を抑制することが示された。

さらにそれぞれの薬剤で治療をした SKG マウス後肢を免疫染色で解析した。滑膜細胞(カドヘ

リン-11) 骨髄細胞 (CD11b), Tリンパ球 (CD3) をそれぞれ染色した。カドヘリン-11, CD11b, CD3 の比率はいずれも臨床的な関節炎スコアと相関したが、ラパマイシン、DON、ラパマイシン + DON の3群間で差はみられなかった。ラパマイシンやDONの標的は免疫細胞だけでなく、滑膜細胞へも影響している可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ueda Yo, Saegusa Jun, Okano Takaichi, Sendo Sho, Yamada Hirotaka, Nishimura Keisuke, Morinobu Akio	4. 巻 9
2. 論文標題 Additive effects of inhibiting both mTOR and glutamine metabolism on the arthritis in SKG mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6374
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-42932-1	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 Nishimura Keisuke, Waki Daisuke, Kadoba Keiichiro, Mukoyama Hiroki, Yokota Toshihiko, Murabe Hiroyuki	4. 巻 29
2. 論文標題 Efficacy of Plasma Exchange in Anti neutrophil Cytoplasmic Antibody associated Vasculitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Therapeutic Apheresis and Dialysis	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1744-9987.12828	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 Ito Y, Arita M, Kumagai S, Takei R, Noyama M, Tokioka F, Nishimura K, Koyama T, Notohara K, Ishida T.	4. 巻 14
2. 論文標題 Serological and morphological prognostic factors in patients with interstitial pneumonia with autoimmune features.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Pulm Med	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12890-017-0453-z.	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 Takei R, Arita M, Kumagai S, Ito Y, Tokioka F, Koyama T, Saito R, Nishimura K, Tokumasu H, Ishida T.	4. 巻 23
2. 論文標題 Radiographic fibrosis score predicts survival in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Respirology	6. 最初と最後の頁 385 ~ 391
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/resp.13175.	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 Ito Yuhei, Arita Machiko, Kumagai Shogo, Takei Reoto, Noyama Maki, Tokioka Fumiaki, Nishimura Keisuke, Koyama Takashi, Tachibana Hiromasa, Ishida Tadashi	4. 巻 13
2. 論文標題 Radiological fibrosis score is strongly associated with worse survival in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2018.1442170	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 Akashi K, Saegusa J, Sendo S, Nishimura K, Okano T, Yagi K, Yanagisawa M, Emoto N, Morinobu A.	4. 巻 1
2. 論文標題 Knockout of endothelin type B receptor signaling attenuates bleomycin-induced skin sclerosis in mice.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Arthritis Research Therapy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-016-1011-4.	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 Morinobu A, Tanaka S, Nishimura K, Takahashi S, Kageyama G, Miura Y, Kurosaka M, Saegusa J, Kumagai S.	4. 巻 10
2. 論文標題 Expression and Functions of Immediate Early Response Gene X-1 (IEX-1) in Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0164350	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 Okano T, Saegusa J, Nishimura K, Takahashi S, Sendo S, Ueda Y, Morinobu A	4. 巻 7
2. 論文標題 3-bromopyruvate ameliorate autoimmune arthritis by modulating Th17/Treg cell differentiation and suppressing dendritic cell activation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 1038/srep42412.	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 Kageyama G, Okano T, Yamamoto Y, Nishimura K, Sugiyama D, Saegusa J, Tsuji G, Kumagai S, Morinobu A.	4. 巻 6
2. 論文標題 Very high frequency of fragility fractures associated with high-dose glucocorticoids in postmenopausal women: A retrospective study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bone Reports	6. 最初と最後の頁 3-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bonr.2016.11.003.	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12件(うち招待講演 0件/うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Keisuke Nishimura, Keiichiro kadoba, Hiroki Mukoyama, Rintaro Saito, Daisuke Waki, Toshihiko Yokota
2. 発表標題 Shear Wave Elastography in the Evaluation of Submandibular Gland Characteristics in IgG4-Related Disease
3. 学会等名 American College of Rheumatology 2019 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 keiichiro Kadoba, Keisuke Nishimura, Hiroki Mukoyama, Rintaro Saito, Daisuke Waki, Toshihiko Yokota
2. 発表標題 The Efficacy of Denosumab for Prevention of Osteoporotic Fractures in Patients with Connective Tissue Diseases Receiving Very High Doses of Glucocorticoid
3. 学会等名 American College of Rheumatology 2019 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西村啓佑、脇大輔、門場啓一郎、向山宙希、横田敏彦
2. 発表標題 ANCA関連血管炎に対する血漿交換療法の有用性
3. 学会等名 第39回 日本アフェレシス学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西村啓佑, 脇大輔, 門場啓一郎, 向山宙希, 横田敏彦
2. 発表標題 IgG4関連疾患の顎下腺病変における超音波shear wave elastographyの有用性
3. 学会等名 第46回 日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yo Ueda, Jun Saegusa, Takaichi Okano, Sho Sendo, Keisuke Nishimura, Hirotaka Yamada, Soshi Takahashi, Kengo Akashi, Akio Morinobu
2. 発表標題 Inhibition of the mTOR Pathway and Glutaminolysis Facilitates the Expansion of Myeloid-Derived Suppressor Cells and Synergistically Ameliorates Arthritis in SKG Mice.
3. 学会等名 第46回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takaichi Okano, jun Saegusa, Keisuke Nishimura, Yo Ueda, Sho Sendo, Soshi Takahashi, Miwa Nishida, Kengo Akashi, Akira Onishi, Akio Morinobu
2. 発表標題 3-bromopyruvate ameliorate autoimmune arthritis by modulating Th17/Treg cell differentiation and suppressing dendritic cell activation
3. 学会等名 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 R. Saito, K. Nishimura, H. Mukoyama, Y. Nakamura, T. Nagamoto, K. Akashi, A. Onishi, Y. Kogata, J. Saegusa, A. Morinobu, T. Yokota
2. 発表標題 THE CLINICAL FEATURES OF 223 BEHCET'S DISEASE PATIENTS IN JAPAN
3. 学会等名 EULAR Congress 2017 Annual European Congress of Rheumatology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 千藤 莊, 仲 郁子, 津田 耕作, 岡野 隆一, 西田 美和, 明石 健吾, 高橋 宗史, 上田 洋, 西村 啓佑, 大西 輝, 古形 芳則, 三枝 淳, 森 信 暁雄
2. 発表標題 SKGマウス肺病変の進展に伴って増加するCD11b+Gr1dim cellはGM-CSFによって誘導される
3. 学会等名 第60回日本リウマチ学会・学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Soshi Takahashi, Jun Saegusa, Ikuko Naka, Kosaku Tsuda, Takaichi Okano, Kengo Akashi, Miwa Nishida, Keisuke Nishimura, Sho Sendo, Yo Ueda, Akira Onishi, Yoshinori Kogata, Akio Morinobu*
2. 発表標題 Glutaminase1 inhibitor inhibits synoviocytes proliferation and ameliorates inflammatory arthritis in mice
3. 学会等名 第60回日本リウマチ学会・学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 K. Akashi, J. Saegusa, S. Sendo, K. Nishimura, K. Tsuda, I. Naka, T. Okano, S. Takahashi, M. Nishida, Y. Ueda, A. Morinobu
2. 発表標題 KNOCKOUT OF ENDOTHELIN TYPE B RECEPTOR SIGNALING ATTENUATES BLEOMYCIN-INDUCED SKIN SCLEROSIS IN MICE
3. 学会等名 EULAR Congress 2016 Annual European Congress of Rheumatology (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 T. Okano, J. Saegusa, K. Nishimura, S. Takahashi, S. Sendo, Y. Ueda, A. Onishi, A. Morinobu.
2. 発表標題 3-BROMOPYRUVATE AMELIORATES AUTOIMMUNE ARTHRITIS BY EXERTING A DUAL EFFECT ON BOTH TH17 AND TREG CELL DIFFERENTIATION AND DENDRITIC CELL ACTIVATION
3. 学会等名 EULAR Congress 2016 Annual European Congress of Rheumatology (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 OKANO Takaichi, SAEGUSA Jun, NISHIMURA Keisuke, UEDA Yo, SENDO Sho, TAKAHASHI Soshi, MORINOBU Akio
2. 発表標題 Dual Effect of 3-Bromopyruvate on Both Th17 and Treg Cell Differentiation and Dendritic Cell Activation Ameliorates Autoimmune Arthritis in Mice
3. 学会等名 第45回日本免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----