

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04239

研究課題名(和文) 全身性強皮症におけるB細胞機能異常の包括的解析と治療ターゲットの同定

研究課題名(英文) Comprehensive analysis of autoantigen-reactive B cell in systemic sclerosis and identification of therapeutic targets

研究代表者

佐藤 伸一 (Sato, Shinichi)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：20215792

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：強皮症においてB細胞は重要な役割を果たすことが示唆されており、その中でも自己抗原反応性B細胞が、病態の形成と進展に特に重要であると考えられている。しかしながら、自己抗原反応性B細胞は患者体内に僅かしか存在していないため、現在までにこれを直接検討した研究はなく、病態に果たす役割は明らかではない。本研究では、医工連携研究によって独自に開発された微量タンパク分析システムを用いて自己抗原反応性B細胞を単一B細胞レベルで解析した。さらに、SScモデルマウスを用いた単一B細胞解析を通じて、病態における自己抗原反応性B細胞の機能解析を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自己抗原反応性B細胞の解析は単一の細胞集団ではなく、その機能は細胞ごとに異なっていると想定される。しかしながら、技術的な困難から、これまで自己抗原反応性B細胞の単一細胞解析は、タンパク質レベルでは行われていなかった。本研究は医工連携研究によって開発された分析システムを用いて、自己抗原反応性B細胞の単一細胞解析をタンパク質レベルで実現した。本研究で用いた手法は強皮症以外の自己免疫疾患にも応用可能と考えられ、その学術的意義は高いと考えた。

研究成果の概要(英文)：It has been suggested that B cells play an important role in systemic sclerosis (SSc), and among them, autoantigen-reactive B cells are considered to be particularly important in the development of the disease. However, the role of autoantigen-reactive B cells in the pathogenesis is unclear because they are only present in a small number and there are no direct studies to date. In this study, autoantigen-reactive B cells were analyzed at the single B cell level using a microprotein analysis system developed by a medical engineering collaboration. Furthermore, we analyzed the function of autoantigen-reactive B cells through single B cell analysis using SSc model mice.

研究分野：自己免疫疾患

キーワード：強皮症 自己免疫疾患 B細胞 サイトカイン マイクロ・ナノデバイス

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年の研究により、B 細胞の働きは単に抗体を産生するのみではなく、多彩な機能を介して、免疫系において中心的な役割を果たすことが明らかになってきた。自己免疫疾患においても、B 細胞は重要な役割を果たすことが示唆されており、その中でも自己抗原特異的 B 細胞が、病態の形成と進展に特に重要であると考えられている。しかしながら、自己抗原特異的 B 細胞は患者体内に僅かしか存在しておらず、現在までにこれを直接検討した研究はなく、病態に果たす役割は明らかではない。申請者はこれまで、皮膚科領域における代表的な全身性自己免疫疾患である全身性強皮症を対象とし、様々な B 細胞異常を報告してきたが、本疾患に関しても自己抗原特異的 B 細胞と病態との関連は依然として不明である。本研究では、拡張ナノ空間と、これを制御する micro-nano fluidics を応用した独自の手法で自己抗原特異的 B 細胞を単一 B 細胞レベルで、タンパク質と核酸の両者を含めて包括的に検討し、自己抗原特異的 B 細胞の全身性強皮症の病態への関与を解明することを目指した。

#### 1) B 細胞の持つ多彩な機能

免疫学のめざましい発展により B 細胞の役割は単に抗体産生に留まらず、抗原提示や、T 細胞をはじめとする他の炎症細胞の活性化や分化誘導、炎症性サイトカインの産生といった多彩な領域に及ぶことが明らかとなっている。自己免疫疾患においても、古くから B 細胞は自己抗体産生の担い手であるため、病態の形成や進展に深く関連していると考えられてきたが、B 細胞の役割が当初考えられていたよりも複雑であることが示されるにつれて、その重要性はますます大きくなっている。このような背景から近年、自己免疫疾患の治療として、抗 CD20 抗体を用いた B 細胞除去療法が注目を集めるようになってきた。B 細胞の除去は、多くの自己免疫疾患で一定の効果を示しているため、B 細胞は自己免疫の病態を増悪する、いわゆる「悪玉」のイメージが強かった。ところが最近になって、申請者のグループを含む多数の施設より、新しいサブセットである制御性 B 細胞の存在(Nature 491:7423, 2012)が報告され、interleukin (IL)-10 を産生し抑制性の機能を持つことが明らかにされた。また、感染症に罹患しやすくなるという観点からも、一概に全ての B 細胞を消し去ることに對して疑問視されるようになってきた。そもそも B 細胞は単一の細胞集団ではなく、メモリー B 細胞、germinal center B 細胞、B1-B 細胞などといった多数のサブセットがあるが、自己免疫疾患におけるそれぞれの役割は、十分に明らかとされていないままである。

#### 2) 全身性強皮症の病態と B 細胞異常の関わり

全身性強皮症は線維化(皮膚硬化、肺線維症など)、免疫異常(自己抗体産生など)、血管障害(潰瘍など)を主徴とする自己免疫疾患である。全身性強皮症は人口 5,000 人当たり 1.38 人が罹患しているとされ、稀な疾患ではない。重症型の全身性強皮症の 10 年生存率は 71%とされ、予後不良な疾患である。全身性強皮症では 90%以上で自己抗体が検出されることから、自己抗体の出現は全身性強皮症の中心的な異常と捉えられているものの、自己抗体そのものには病原性がないと考えられている。この理由として、自己抗体が線維化を引き起こすという直接的な証拠がないことが挙げられる。しかし、自己抗体の力価は病勢と相関がみられ、また自己抗体の種類は全身性強皮症の病型と密接に関連することから、自己抗体を産生する自己抗原特異的 B 細胞が何らかの機序で全身性強皮症の発症に深く関与していることは疑いない。申請者は、これまで全身性強皮症における B 細胞異常のメカニズムを明らかにしてきた。すなわち、B 細胞に特異的に発現する CD19 を過剰に発現するマウスでは自己免疫が誘導されること(Immunity 3:39, 1995; PNAS 92: 11558, 1995; J Immunol 157:4371,1996; PNAS 94:13158,1997; JEM 186:19223,1997)、全身性強皮症由来 B 細胞上の CD19 発現量が約 20%有意に増加していること(J Immunol 165:6635,2000)、全身性強皮症の動物モデルで CD19 を欠損させると、線維化と自己免疫が改善すること(J Clin Invest 109:1453,2002; Am J Pathol 172:1650,2008; Arthritis Rheum 58:3574,2008)、全身性強皮症由来 B 細胞ではメモリー B 細胞が異常に活性化していること(Arthritis Rheum 50:4002,2004)、全身性強皮症の動物モデルに抗 CD20 抗体を投与して B 細胞を除去すると、線維化が改善すること(Am J Pathol 169:954,2006)、CD19 は Toll 様受容体のシグナルを増強することによって、線維化を誘導すること(Am J Pathol 172:1650,2008)などを見いだした。これらの知見に基づき、申請者は全身性強皮症に対する、抗 CD20 抗体による B 細胞除去療法の有効性を検討するため、自主臨床試験を開始し、肺線維症に対して著効例を複数経験している。しかし感染症による死亡例も経験しており、B 細胞全てを除去するのではなく、B 細胞と全身性強皮症の病態の関わりをより詳細に明らかにすることによって、治療ターゲットを絞り込む必要があると考えている。

#### 3) 自己免疫疾患における B 細胞解析の現状

細胞からのサイトカイン産生や遺伝子発現の解析を行う際には一般的に 10<sup>4</sup>-6 個の細胞が必要とされている。しかし、人体から得られる B 細胞には限りがあり、前述の B 細胞の各サブセットを患者に過度の負担をかけることなく十分量得ることは困難である。さらに自己抗原特異的 B 細胞はごく僅かしか存在しないため、従来解析に必要な量を確保することは物理的に不可能である。さらに、細胞の多様性解析の重要性が様々な分野で注目されており、この両者の点から単一細胞レベルでの解析が必要とされている。特に B 細胞はそれぞれが独自の B 細胞

胞受容体(BCR)を発現しており、人体で最も多様性を持つ細胞の一つであることから、単一細胞解析が重要である。近年、単一細胞解析のツールは盛んに開発されているが、あくまでも多量に発現する mRNA 定量解析の実現に留まっており、これまでタンパク質解析を単一細胞レベルで実現したものは世界に例を見ない。詳細は後述するが、申請者は東京大学大学院工学系研究科・北森武彦教授のグループと共同で単一細胞からのタンパク質および核酸解析を開発しており (Anal Chem 72:1144,2000; Small 10:1514, 2014)、これまでに他に類を見ない、自己免疫疾患における B 細胞の機能解析を行うことが出来ると考えている。

## 2. 研究の目的

以上より全身性強皮症を対象として自己抗原特異的 B 細胞と、それを含む B 細胞サブセットの解析を単一細胞レベルで行うことにより、これまで不明であった病態への関与を解明することを目指す。具体的には、単一 B 細胞レベルでのサイトカインや転写因子、リン酸化蛋白を含むタンパク質に対する定量的解析を通じて、自己抗原特異的 B 細胞の特徴を明らかとし、病態の理解と新たな治療ターゲットの同定を目指す。自己免疫疾患において自己抗原特異的 B 細胞については長年注目されながらも、技術的な面から、これまで解析することができなかった。このブラックボックスを新たな技術で解き明かす、極めて独創性の高い研究である。単一 B 細胞のタンパク質と核酸の両者を同時に解析した研究は例がなく、研究成果は全身性強皮症のみならず、他の自己免疫疾患の病態解明、新規治療ターゲットの同定にも応用できると考えられ、その波及効果は極めて大きいと想定される。

## 3. 研究の方法

前述の通り、本研究では全身性強皮症患者体内に存在する自己抗原特異的 B 細胞の機能と形質を解析し、広く自己免疫疾患における B 細胞の役割を明らかとした。具体的には重症型の全身性強皮症の自己抗原であるトポイソメラーゼ I (topo I) に特異的な BCR を持つ、topo I 特異的 B 細胞を抽出し、単一細胞レベルで真に topo I 特異的な B 細胞のサイトカイン産生能と mRNA 発現を、拡張ナノ空間と micro-nano fluidics を用いた方法で解析した。さらに、全身性強皮症のマウスモデルとして広く用いられているブレオマイシン (BLM) 誘発全身性強皮症モデルを作成し、そこから得られた B 細胞を同様の手法で解析することで、BCR の抗原親和性が全身性強皮症に及ぼす影響を単一細胞レベルにおいて *in vivo* で解析した。

### 1) 全身性強皮症患者からの B 細胞抽出

申請者の施設には年間 1,000 人を超える全身性強皮症患者が来院している。これらの患者から、通常の診療で得られる血液検体から血球分離剤を用いて単核球を分離した。次に抗 CD19 抗体などの B cell lineage marker と、ビオチン化 topo I 抗原を用いて、topo I 特異的 B 細胞を蛍光標識し、他の細胞から識別した。

### 2) 全身性強皮症患者における単一 B 細胞解析

単一 B 細胞から得られたサイトカインの定量解析を行った。具体的には工学的な革新的技術を用いて、細胞処理に扱う深さ 100  $\mu\text{m}$  の流路と、酵素抗体反応に用いる深さ 10-100 nm の拡張ナノサイズの流路を作成し、この大きな隔りがある 2 つの流路を micro-nano fluidics と呼ばれる流体力学によってコントロールすることで、拡張ナノ空間における ELISA 法、すなわちマイクロ ELISA を行った。同時に得られた単一 B 細胞の抗原特異性を確認するため、topo I を含む自己抗原を流路に固層化し、免疫グロブリンの抗原特異性を確認した。

### 3) 全身性強皮症モデルマウス解析

#### 3-a) BLM 誘発全身性強皮症モデルの作成

BLM を 4 週間連日マウスの皮下へ投与し、BLM 誘発強皮症モデルを作成した。モデルの作成には野生型マウスである C57BL/6 マウスを用いた。

#### 3-b) 病理組織学的評価

BLM 誘発強皮症マウスにおける線維化を評価した。具体的には皮膚および肺を取り出し、病理組織学的に評価した。

#### 3-c) 全身性強皮症モデルマウスにおける単一 B 細胞解析

全身性強皮症モデルマウスから得た B 細胞を用いてヒトと同様に単一 B 細胞解析を行った。

## 4. 研究成果

全身性強皮症患者末梢血中に存在する topo I 反応性 B 細胞はごく少数であることが見いだされた。従って、前述の通り従来のタンパク質解析手法では、これらの B 細胞が産生するサイトカインの測定は不可能であることが明らかとなった。マイクロ ELISA による解析で、topo I 抗原に対する親和性が低い topo I 低親和性 B 細胞では、主に炎症抑制性のサイトカインが産生

され、一方で、topo I 抗原に対する親和性が高い topo I 高親和性 B 細胞では、主に炎症促進性のサイトカインが産生されることが示唆された。

マウスを用いた検討では、BLM 誘発強皮症モデルマウスにおいても、ヒト全身性強皮症患者の場合と同様に、topo I に対する親和性が低い B 細胞と高い B 細胞が存在していることが明らかとなった。これらの B 細胞の存在は BLM 誘発強皮症モデルマウスの線維化の程度と相関しており、topo I 反応性 B 細胞が有する topo I に対する親和性の違いが、全身性強皮症の病態に影響を与えていることが示唆された。

本研究は自己抗原反応性 B 細胞の機能を初めて解析したものである。今回用いた研究手法と、得られた成果は、他の自己免疫疾患に対しても応用可能であることが示唆され、新たな病因論と治療戦略の開発に寄与することが期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Saigusa R, Yamashita T, Miura S, Hirabayashi M, Nakamura K, Miyagawa T, Fukui Y, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y.	4. 巻 28
2. 論文標題 A potential contribution of decreased galectin-7 expression in stratified epithelia to the development of cutaneous and esophageal manifestations in systemic sclerosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Exp Dermatol.	6. 最初と最後の頁 536-542
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/exd.13900.	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 Kuzumi A, Yoshizaki A, Fukasawa T, Ebata S, Miura S, Yoshizaki A, Sumida H, Asano Y, Sato S.	4. 巻 33
2. 論文標題 Serum levels of human $\alpha$ -defensin 2: possible association with fibrosis and vasculopathy in patients with systemic sclerosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Eur Acad Dermatol Venereol.	6. 最初と最後の頁 e272-e274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdv.15546.	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 Miyagawa T, Asano Y, Saigusa R, Hirabayashi M, Yamashita T, Taniguchi T, Takahashi T, Nakamura K, Miura S, Yoshizaki A, Miyagaki T, Sato S.	4. 巻 33
2. 論文標題 A potential contribution of trappin-2 to the development of vasculopathy in systemic sclerosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Eur Acad Dermatol Venereol.	6. 最初と最後の頁 753-760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdv.15387.	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 Sumida H, Asano Y, Tamaki Z, Aozasa N, Taniguchi T, Toyama T, Takahashi T, Ichimura Y, Noda S, Akamata K, Saigusa R, Miyazaki M, Kuwano Y, Yanaba K, Yoshizaki A, Sato S.	4. 巻 45
2. 論文標題 Prediction of therapeutic response before and during i.v. cyclophosphamide pulse therapy for interstitial lung disease in systemic sclerosis: A longitudinal observational study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 1425-1433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14669.	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 Numajiri H, Yoshizaki A, Fukasawa T, Ebata S, Nakamura K, Yamashita T, Saigusa R, Miura S, Hirabayashi M, Yoshizaki A, Sumida H, Asano Y, Kazoe Y, Mawatari K, Kitamori T, Sato S.	4. 巻 45
2. 論文標題 Rapid alteration of serum interleukin-6 levels may predict the reactivity of i.v. cyclophosphamide pulse therapy in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 1221-1224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14580.	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 Saigusa Ryosuke, Asano Yoshihide, Taniguchi Takashi, Hirabayashi Megumi, Nakamura Kouki, Miura Shunsuke, Yamashita Takashi, Takahashi Takehiro, Ichimura Yohei, Toyama Tetsuo, Yoshizaki Ayumi, Trojanowska Maria, Sato Shinichi	4. 巻 20
2. 論文標題 Fli1-haploinsufficient dermal fibroblasts promote skin-localized transdifferentiation of Th2-like regulatory T cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-018-1521-3	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 Saigusa Ryosuke, Asano Yoshihide, Yamashita Takashi, Takahashi Takehiro, Nakamura Kouki, Miura Shunsuke, Ichimura Yohei, Toyama Tetsuo, Taniguchi Takashi, Sumida Hayakazu, Tamaki Zenshiro, Miyazaki Miki, Yoshizaki Ayumi, Sato Shinichi	4. 巻 89
2. 論文標題 Systemic sclerosis complicated with localized scleroderma-like lesions induced by K?bner phenomenon	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci	6. 最初と最後の頁 282 ~ 289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2017.12.005	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 Hirabayashi Megumi, Asano Yoshihide, Yamashita Takashi, Miura Shunsuke, Nakamura Kouki, Taniguchi Takashi, Saigusa Ryosuke, Takahashi Takehiro, Ichimura Yohei, Miyagawa Takuya, Yoshizaki Ayumi, Miyagaki Tomomitsu, Sugaya Makoto, Sato Shinichi	4. 巻 45
2. 論文標題 Possible pro-inflammatory role of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in the active phase of systemic sclerosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 182 ~ 188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14088	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 Fukasawa Takemichi, Yoshizaki Ayumi, Ebata Satoshi, Nakamura Kouki, Saigusa Ryosuke, Miura Syunsuke, Yamashita Takashi, Hirabayashi Megumi, Ichimura Yohei, Taniguchi Takashi, Asano Yoshihide, Shimizu Hisashi, Kazoe Yutaka, Mawatari Kazuma, Kitamori Takehiko, Sato Shinichi	4. 巻 69
2. 論文標題 Contribution of Soluble Forms of Programmed Death 1 and Programmed Death Ligand 2 to Disease Severity and Progression in Systemic Sclerosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Arthritis & Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1879 ~ 1890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.40164	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 Taniguchi Takashi, Asano Yoshihide, Nakamura Kouki, Yamashita Takashi, Saigusa Ryosuke, Ichimura Yohei, Takahashi Takehiro, Toyama Tetsuo, Yoshizaki Ayumi, Sato Shinichi	4. 巻 44
2. 論文標題 Fli1 Deficiency Induces CXCL6 Expression in Dermal Fibroblasts and Endothelial Cells, Contributing to the Development of Fibrosis and Vasculopathy in Systemic Sclerosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1198 ~ 1205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3899/jrheum.161092	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10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 Suga H, Kuzumi A, Asano Y, Yoshizaki A, Sato S
2. 発表標題 Elevated Serum Interleukin-34 Levels Are Correlated with Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis.
3. 学会等名 2018 ACR (82th)/ARHP (53th) Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fukasawa T, Yoshizaki A, Ebata S, Nakamura K, Asano Y, Kazoe Y, Mawatari K, Kitamori T, Sato S
2. 発表標題 Direct Interaction between Autoreactive B Cells and Endothelial Colony Forming Cells Induces Cytokine Production from B cells through B Cell Receptor and IL-6-JAK2-STAT3 Signaling Pathway, Suppressing Proliferation of Endothelial Colony Forming Cells in Systemic Sclerosis.
3. 学会等名 2018 ACR (82th)/ARHP (53th) Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Matsumoto A, Yoshizaki A, Nakanishi H, Ishikawa S, Fukayama M, Sato S
2 . 発表標題 Heterozygote deficiency of the keratinocyte proline-rich protein enhances the skin barrier by increasing lysophosphatidic acid receptor expression.
3 . 学会等名 The 5th Eastern Asia Dermatology Congress ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Yoshizaki A, Fukasawa T, Ebata S, Yoshizaki A, Kazoe Y, Mawatari K, Kitamori T, Sato S.
2 . 発表標題 Serum levels of soluble PD-1 and PD-L2 associate with abnormal immune activation and disease severity in patients with systemic sclerosis.
3 . 学会等名 The 5th Eastern Asia Dermatology Congress ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Numajiri H, Yoshizaki A, Fukasawa T, Ebata S, Asano Y, Sato S
2 . 発表標題 B cell depletion ameliorates tissue fibrosis through regulating macrophage differentiation in a bleomycin-induced systemic sclerosis model mouse.
3 . 学会等名 2018 The 19th Annual European Congress of Rheumatology ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Ryosuke Saigusa, Yoshihide Asano, Ayumi Yoshizaki, Maria Trojanowska, Shinichi Sato
2 . 発表標題 Fli1-deficient B cells induce scleroderma-like vascular disorganization via activating pro-angiogenic gene program in dermal microvascular endothelial cells - A possible role in scleroderma vasculopathy
3 . 学会等名 2017 SID (76th) Annual Meeting ( 国際学会 )
4 . 発表年 2017年



1 . 発表者名 M Kamata, KM Candando, E Kountikov, A Yoshizaki, T Miyagaki, JM Lykken, JC Poe, S Sato, T Tedder
2 . 発表標題 B10 cells suppress contact dermatitis in an antigen specific manner
3 . 学会等名 2017 SID (76th) Annual Meeting ( 国際学会 )
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Takemichi Fukasawa, Ayumi Yoshizaki, Satoshi Ebata, Kouki Nakamura, Ryosuke Saigusa, Takashi Yamashita, Yoshihide Asano, Yutaka Kazoe, Kazuma Mawatari, Takehiko Kitamori, Shinichi Sato
2 . 発表標題 Distinct B cell cytokine production is determined by B cell autoantigen affinity and is related to its pathogenic role in systemic sclerosis
3 . 学会等名 The 42nd Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology ( 国際学会 )
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Ayumi Yoshizaki, Kouki Nakamura, Satoshi Ebata, Takemichi Fukasawa, Yoshihide Asano, Yutaka Kazoe, Kazuma Mawatari, Takehiko Kitamori, Shinichi Sato
2 . 発表標題 The novel micro-fluidic system reveals the pathogenic roles of vascular endothelium-specific B cells in cutaneous arteritis
3 . 学会等名 The 42nd Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology ( 国際学会 )
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Fukasawa T, Yoshizaki A, Ebata S, Asano Y, Kazoe Y, Mawatari K, Kitamori T, Sato S
2 . 発表標題 The cytokine profile revealed with the high sensitive microfluidic-ELISA system associates with the efficacy of antibody drugs in psoriasis
3 . 学会等名 11th Asian Dermatological Congress held in conjunction with the 18th Dubai World Dermatology & Laser Conference and Exhibition-Dubai Derma ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018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
研究 分担者	吉崎 歩  (Yoshizaki Ayumi)  (40530415)	東京大学・医学部附属病院・講師   (12601)	
研究 分担者	北森 武彦  (Kitamori Takehiko)  (60214821)	東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・教授   (12601)	