

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03680

研究課題名(和文)9系統の新規強皮症モデルマウスを活用した全身性強皮症の発症メカニズムの解析

研究課題名(英文)The analysis of SSc pathogenesis utilizing 9 strains of new murine models

研究代表者

浅野 善英 (Asano, Yoshihide)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：60313029

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、各種細胞特異的Fli1欠失マウスを活用し、SScの発症初期の遺伝子プログラムの異常を同定することを目的に立案された。主な研究成果として、活性化Fli1+/-B細胞は活性化マクロファージ存在下でTLR9依存性にIL-6を過剰産生する、Fli1の発現低下はnewly formed B細胞の割合を増加させ、特にB-1a B細胞様の形質を持つ細胞の割合を増加させる、Fli1 Bck0マウス脾臓のNF- $\kappa$ B分画にはage-associated B細胞が含まれている、の3点が明らかとなった。以上より、SScの初期病態の形成にB細胞におけるFli1の発現低下が関与している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

SScは緩徐に進行する希少疾患ゆえに、発症初期の病態を制御する遺伝子プログラムの同定は極めて困難であり、この点が早期例に対する治療戦略を確立するうえで大きな障害となっている。本研究は、複数のモデルマウスを活用してSScの発症初期の遺伝子プログラムの異常を同定することを目的として立案された。今回の検討により、SScの病態形成の初期に誘導される自己免疫の起源となるB細胞の形質変化が明らかとなった。今回同定したB細胞集団を対象にSSc関連転写因子ネットワークの同定を進め、SScの病態解明と新規治療薬開発の基盤となるデータの構築を進めていく予定である。

研究成果の概要(英文)：This study was undertaken to investigate the gene program which is driven in the early stage of systemic sclerosis by using animal models with deficiency of Fli1 in various cell types. Major findings were as follows: (i) activated Fli1 +/- B cells produce excessive amount of IL-6 in the presence of macrophages through TLR9 stimulation, (ii) Fli1 deficiency increases the proportion of newly formed B cells, especially B-1a-like B cells, (iii) age-associated B cells are detected in splenic newly formed B cells. These results suggest that Fli1 deficiency is associated with the induction of B cell subset which likely plays a key role in early disease process of systemic sclerosis.

研究分野：全身性強皮症

キーワード：全身性強皮症 線維化 血管障害 免疫異常 転写因子FLI1

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

研究代表者は2000年から全身性強皮症(SSc)に関する臨床研究・基礎研究に従事しており、2006年から転写因子Fli1に関する基礎研究に着手した。以後、SScの動物モデルの開発に携わってきたが、2009年に皮膚線維化を自然発症するモデルマウス、2010年に皮膚血管障害を自然発症するモデルマウス、2014年にSScの主要3病態を疾患特異的病態カスケードに沿って自然発症するモデルマウスの確立に成功した。2017年には上皮細胞特異的Fli1欠失マウスを用いた研究により、上皮細胞の形質異常によりSScの臓器選択性(皮膚100%、食道70%、肺30%)と自己免疫の起源(胸腺における中枢性免疫寛容の破綻)が説明可能であることを証明した。一方、研究代表者はヒト臨床検体を用いた研究にも従事してきたが、その過程で「SScは緩徐に進行する希少疾患ゆえに、発症初期の病態を制御する遺伝子プログラムの同定は極めて困難であり、この点が早期例に対する治療戦略を確立するうえで大きな障害となっている」ことに思い至った。以上の背景に基づき、複数のモデルマウスを活用してSScの発症初期の遺伝子プログラムの異常を同定することがSSc研究のブレイクスルーになると考え、本研究の立案に至った。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は「独自に開発したSScモデルマウスを活用して、ヒトでは解析が極めて困難な発症初期の遺伝子プログラムの異常を解明し、強皮症の病態解明および早期治療戦略の基盤となる病態概念を確立すること」である。

### 3. 研究の方法

C57BL/6の背景を持つ野生型マウス、*Fli1*<sup>+/-</sup>マウス、B細胞特異的*Fli1*欠失マウス(*Fli1* BcK0マウス: *Fli1*<sup>flox/flox</sup>; *Cd19-Cre*<sup>+/-</sup>)を使用した。*Fli1*<sup>+/-</sup>マウスと*Fli1* BcK0マウスはボストン大学のMaria Trojanowska氏から供与を受けた。これらのマウスにおいてSSc類似病態を誘導するため、プレオマイシン(BLM)を1週間連日皮下注(200 µg)した。マウス体内からマクロファージを除去する場合は、クロドロン酸内包リポソーム(200 µL)をday 0およびday 4に腹腔内投与した。脾臓由来B細胞のIL-6産生量はQuantikine Mouse IL-6 ELISA Kit (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)で測定した。マクロファージの単離は、10%牛胎児血清を含むダルベッコ変法イーグル培地に懸濁した脾細胞をプレートに入れ、37 °Cの培養器内で2時間培養した後に上清を吸引除去し、37 °Cに温めたPBSで3回洗浄した後、プレートに吸着した細胞をaccumax (Innovative Cell Technologies, San Diego, USA)を用いて回収した。Flow cytometry (FCM)による細胞抗原の測定はFACSVerse™ (BD Biosciences, San Jose, CA, USA)を用いて行った。

### 4. 研究成果

#### (1) 本研究開始時のSSc研究の動向

本研究の開始(2019年)に先行し、2017年11月にSScに対するリツキシマブ(抗CD20抗体)の医師主導治験が本邦で開始され(研究代表者は治験分担医師として参加)、2019年4月の時点でB細胞除去療法の有用性が示唆されていた。一方、研究代表者は2016年~2018年に行った基盤研究B「各種細胞特異的Fli1欠失マウスを用いた全身性強皮症の系統的病態解析」により、SScの病態形成においてB細胞とマクロファージが中心的な役割を果たしている可能性を示唆するデータを得ていた。そのような背景に基づき、まず*Fli1*<sup>+/-</sup>マウスおよびWTマウスから単離した脾臓B細胞と脾臓マクロファージを用いた検討を行うこととした。

#### (2) *Fli1*<sup>+/-</sup>B細胞の形質変化に関する検討

まず、*Fli1*<sup>+/-</sup>マウス由来脾臓B細胞では、WTマウス由来脾臓B細胞に比して*Fli1* mRNAの発現量が30%減少していることをqRT-PCRで確認した。ヒトSScではトシリズマブ(抗IL-6受容体抗体)がリツキシマブと同等の治療効果を示すことが報告されていることに鑑み、B細胞が産生するIL-6に注目することとした。*Fli1*<sup>+/-</sup>マウスとWTマウスにBLMを1週間投与し、脾臓B細胞を採取して無刺激で48時間培養したところ、*Fli1*<sup>+/-</sup>B細胞のIL-6分泌量がWT B細胞よりも有意に増加していた。一方、マウス体内からマクロファージを除去した状態で同じ実験を行ったところ、2群間の差は消失した。同条件下で採取したB細胞をマクロファージ(*Fli1*<sup>+/-</sup>マウスとWTマウスから、BLM刺激あるいはPBS刺激後に脾臓マクロファージを単離)と共培養したところ、*Fli1*<sup>+/-</sup>B細胞のIL-6産生亢進にはBLM刺激により活性化されたマクロファージが必要であること、マクロファージ側のFli1の発現量は*Fli1*<sup>+/-</sup>B細胞のIL-6産生量に影響しないこと、が明らかとなった。同様の共培養実験をTranswell存在下(細胞同士を非接触とした状態)で行ったところ、同様の結果が得られ、同現象は液性因子を介していることが示唆された。

#### (3) *Fli1*<sup>+/-</sup>B細胞はIL-1やCpG-ODNに対する反応が亢進している

B細胞からIL-6産生を誘導する液性因子について、過去の文献をもとに候補分子を選定し、それらについて*in vitro*でB細胞の刺激実験を行った。その結果、IL-1βおよびODN1826 (TLR9

のリガンドである CpG-ODN の一種)で刺激した際、*Fli1*<sup>-/-</sup> B 細胞からの IL-6 産生量が WT B 細胞に比して有意に増加した。以上より、*Fli1*<sup>-/-</sup> B 細胞からの IL-6 産生量の亢進は TLR9 のシグナル伝達経路に関係していることが示唆された。

#### (4) *Fli1* の発現低下が B 細胞集団の変化および各細胞の形質変化に及ぼす影響について

次に、*Fli1* の発現低下が B 細胞集団の変化および各細胞の形質変化に及ぼす影響について検討することとした。まず、IL-6 を過剰産生する B 細胞集団を同定するため、ODN1826 で刺激培養した B 細胞を flow cytometry で解析したところ、CD19 発現量と IL-6 産生量との間に正の相関がみられた。また、PBS 群では *Fli1*<sup>-/-</sup> B 細胞と WT B 細胞との間に CD19 発現量の差は見られなかったが、1 週間 BLM 投与を行った群では *Fli1*<sup>-/-</sup> B 細胞において有意に CD19 の発現量の亢進が見られた。さらに、この差はクロドロン酸によりマクロファージを除去した条件下でも同様に見られたため、CD19 発現亢進による B 細胞の活性化能亢進は B 細胞の *Fli1* 低下により誘導されている変化であることが示唆された。

マウスの脾臓 CD19 陽性 B 細胞は、CD21 と CD23 の染色パターンにより Follicular B 細胞 (FoB; CD21<sup>int</sup>CD23<sup>high</sup>)、Marginal zone B 細胞 (MZB; CD21<sup>high</sup>CD23<sup>-/low</sup>)、Newly formed B 細胞 (NF-B; CD21<sup>-/low</sup>CD23<sup>-</sup>) の 3 群に大別される。本マーカーを用いて *Fli1*<sup>-/-</sup> B 細胞の亜分類を行うと、WT B 細胞と比較して NF-B 分画が有意に増加していた。本細胞群の増加と *Fli1* 低下との関連を更に検討するため、*Fli1* Bck0 マウスを用いて同様の検討を行ったところ、同マウス由来脾臓 B 細胞では NF-B 分画が顕著に増加していた。NF-B 分画に存在する個々の B 細胞に関して更に解析すると、同細胞群の中に CD19 を高発現する集団があり、それらの CD19<sup>high</sup> 細胞は *Fli1* が低下するほど増加し、CD19<sup>high</sup> 細胞は TLR9 の発現が亢進していた。

NF-B 分画は FoB, MZB 以外の複数かつ様々なサブタイプの B 細胞が含まれている分画だが、通常のマウスにおいてはその大部分が未分化な CD93 陽性の Transitional B 細胞である。一方、*Fli1*<sup>-/-</sup> マウスおよび *Fli1* Bck0 マウスの NF-B 分画では CD93 陰性細胞の割合が増加しており、これらの細胞は CD43 陽性細胞の割合が増加しており、更にその中で CD5 陽性細胞の割合が増加していた。このことから、*Fli1* 低下 B 細胞は CD19<sup>high</sup>CD21<sup>-/low</sup>CD23<sup>-</sup>CD93<sup>-</sup>CD43<sup>+</sup> の表面抗原パターンを示す B-1 B 細胞様細胞、特に CD5 陽性の細胞割合が増えていることから B-1a B 細胞様の形質を持つ細胞群であると考えられた。

CD11b や CD11c は骨髄系細胞、T-bet は T 細胞にそれぞれ発現するマーカーとされ、通常の B 細胞には発現がほとんど見られない。しかし、近年 CD11b および CD11c を発現する異常な B 細胞のサブセットが全身性エリテマトーデスや SSc、関節リウマチなどの自己免疫疾患患者の末梢血に増加していることが報告されている。同細胞群は特にメスの高齢マウスの脾臓において増加することから、age-associated B 細胞 (ABC) と呼称され注目されている。その後の研究により、同細胞群は TLR7 や TLR9 シグナルにより増殖・活性化し、自己免疫応答に密接に関わることや T-bet を発現し得ることなどが報告されている。

*Fli1* Bck0 マウス脾臓の NF-B 分画では、CD11b 陽性細胞や CD11c 陽性細胞、T-bet 陽性細胞が出現しており、その中の一部は CD11b<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup>、T-bet<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup> の形質を有していた。ABC の定義や表面抗原パターンに関しては複数の説が提唱されているが、これらの表面抗原パターンの細胞が増えていることから、*Fli1* Bck0 マウスで増加している細胞の一部には ABC が含まれている可能性が考えられた。

#### (5) 本研究の成果

今回の一連の研究により、*Fli1* の発現低下が B 細胞において自己免疫の起源となる変化を誘導している可能性が示唆された。

#### (6) 今後の予定

今回同定した B 細胞集団を対象に経時的に ATAC-seq を行い、*Fli1* の発現低下によって誘導される転写因子ネットワークの同定およびその時間的な変化を検討する予定である。マクロファージや線維芽細胞、血管内皮細胞についても同様の検討を行い、細胞種横断的あるいは細胞種特異的な SSc 関連転写因子ネットワークを同定し、病態解明と新規治療薬開発の基盤となるデータの構築を進めていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Miura S, Asano Y, Saigusa R, Yamashita T, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Yoshizaki A, Sato S, Kadono T.	4. 巻 97
2. 論文標題 Regulation of skin fibrosis by RALDH1-producing dermal dendritic cells via retinoic acid-mediated regulatory T cell induction: A role in scleroderma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci.	6. 最初と最後の頁 125-134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2020.01.002.	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 Toyama S, Yamashita T, Saigusa R, Miura S, Nakamura K, Hirabayashi M, Miyagawa T, Fukui Y, Omatsu J, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y.	4. 巻 47
2. 論文標題 Decreased serum cathepsin S levels in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 1027-1032
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15458.	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, Taniguchi T, Saigusa R, Fukayama M, Takahashi T, Yamashita T, Hirabayashi M, Miura S, Nakamura K, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y.	4. 巻 59
2. 論文標題 Fli1 deficiency induces endothelial adiponin expression, contributing to the onset of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Rheumatology (Oxford).	6. 最初と最後の頁 2005-2015
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/kez517.	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 Nakamura K, Taniguchi T, Hirabayashi M, Yamashita T, Saigusa R, Miura S, Takahashi T, Toyama T, Ichimura Y, Yoshizaki A, Trojanowska M, Fujiu K, Nagai R, Sato S, Asano Y.	4. 巻 72
2. 論文標題 Altered properties of endothelial cells and mesenchymal stem cells underlying the development of scleroderma-like vasculopathy in Klf5 <sup>+/-</sup> ;Fli1 <sup>+/-</sup> mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arthritis Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 2136-2146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.41423.	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 Omatsu J, Saigusa R, Miyagawa T, Fukui Y, Toyama S, Awaji K, Ikawa T, Norimatsu Y, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y.	4. 巻 30
2. 論文標題 Serum S100A12 levels: possible association with skin sclerosis and interstitial lung disease in systemic sclerosis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Exp Dermatol.	6. 最初と最後の頁 409-415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/exd.14218.	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 Ikawa T, Miyagawa T, Fukui Y, Toyama S, Omatsu J, Awaji K, Norimatsu Y, Watanabe Y, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y.	4. 巻 24
2. 論文標題 Association of serum CXCL12 levels with arthropathy in patients with systemic sclerosis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Rheum Dis.	6. 最初と最後の頁 260-267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1756-185X.14037.	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 Yuki F, Nakamura K, Hirabayashi M, Miyagawa T, Toyama S, Omatsu J, Awaji K, Ikawa T, Norimatsu Y, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y.	4. 巻 ND
2. 論文標題 Serum vasohibin-1 levels: a potential marker of dermal and pulmonary fibrosis in systemic sclerosis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Exp Dermatol.	6. 最初と最後の頁 ND
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/exd.14321.	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 Awaji K, Miyagawa T, Fukui Y, Toyama S, Omatsu J, Norimatsu Y, Ikawa T, Watanabe Y, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y.	4. 巻 ND
2. 論文標題 A potential contribution of decreased serum galectin-10 levels to systemic inflammation and pulmonary vascular involvement in systemic sclerosis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Exp Dermatol.	6. 最初と最後の頁 ND
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/exd.14320.	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 Ikawa T, Miyagawa T, Fukui Y, Minatsuki S, Maki H, Inaba T, Hatano M, Toyama S, Omatsu J, Awaji K, Norimatsu Y, Watanabe Y, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y.	4. 巻 ND
2. 論文標題 Association of serum CCL20 levels with pulmonary vascular involvement and primary biliary cholangitis in patients with systemic sclerosis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Rheum Dis.	6. 最初と最後の頁 ND
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1756-185X.14103.	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 Norimatsu Y, Miyagawa T, Fukui Y, Omatsu J, Toyama S, Awaji K, Ikawa T, Watanabe Y, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y.	4. 巻 ND
2. 論文標題 Serum levels of tissue factor pathway inhibitor: potential association with Raynaud's phenomenon and telangiectasia in patients with systemic sclerosis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 ND
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15893.	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 Miura Shunsuke, Asano Yoshihide, Saigusa Ryosuke, Yamashita Takashi, Taniguchi Takashi, Takahashi Takehiro, Ichimura Yohei, Toyama Tetsuo, Yoshizaki Ayumi, Sato Shinichi, Kadono Takafumi	4. 巻 97
2. 論文標題 Regulation of skin fibrosis by RALDH1-producing dermal dendritic cells via retinoic acid-mediated regulatory T cell induction: A role in scleroderma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 125 ~ 134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jderm.2020.01.002	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 Takuya, Taniguchi Takashi, Saigusa Ryosuke, Fukayama Maiko, Takahashi Takehiro, Yamashita Takashi, Hirabayashi Megumi, Miura Shunsuke, Nakamura Kouki, Yoshizaki Ayumi, Sato Shinichi, Asano Yoshihide	4. 巻 in press
2. 論文標題 Fli1 deficiency induces endothelial adiponectin expression, contributing to the onset of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/kez517	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 Asano Yoshihide, Masui Yuri, Toyama Tetsuo, Sato Shinichi	4. 巻 46
2. 論文標題 Unique correlation profile of adiponectin and retinol binding protein 4 in patients with systemic sclerosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 819 ~ 820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14994	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 Fukui Yuki, Miyagawa Takuya, Hirabayashi Megumi, Yamashita Takashi, Saigusa Ryosuke, Miura Shunsuke, Nakamura Kouki, Yoshizaki Ayumi, Sato Shinichi, Asano Yoshihide	4. 巻 46
2. 論文標題 Possible association of decreased serum CXCL 14 levels with digital ulcers in patients with systemic sclerosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 584 ~ 589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14914	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 Ohta Seiichi, Matsuura Mai, Kawashima Yuta, Cai Xinyu, Taniguchi Machiko, Okochi Hitoshi, Asano Yoshihide, Sato Shinichi, Ito Taichi	4. 巻 179
2. 論文標題 Facile fabrication of PEG-coated PLGA microspheres via SPG membrane emulsification for the treatment of scleroderma by ECM degrading enzymes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Colloids and Surfaces B: Biointerfaces	6. 最初と最後の頁 453 ~ 461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.colsurfb.2019.04.028	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 Saigusa Ryosuke, Yamashita Takashi, Miura Shunsuke, Hirabayashi Megumi, Nakamura Kouki, Miyagawa Takuya, Fukui Yuki, Yoshizaki Ayumi, Sato Shinichi, Asano Yoshihide	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 oesophageal manifestations in systemic sclerosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Experimental Dermatology	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 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 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 Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology	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 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 Yamashita Takashi, Asano Yoshihide, Saigusa Ryosuke, Taniguchi Takashi, Hirabayashi Megumi, Miyagawa Takuya, Nakamura Kouki, Miura Shunsuke, Yoshizaki Ayumi, Trojanowska Maria, Sato Shinichi	4. 巻 139
2. 論文標題 Cyclophosphamide Pulse Therapy Normalizes Vascular Abnormalities in a Mouse Model of Systemic Sclerosis Vasculopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6. 最初と最後の頁 1150 ~ 1160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2018.11.016	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 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 浅野善英
2. 発表標題 会頭特別企画 1 Dermatropic/trophic 他科領域と繋がる皮膚科研究 皮膚と他臓器病変をつなぐ：全身性強皮症
3. 学会等名 第120回日本皮膚科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年 ~ 2022年

1. 発表者名 浅野善英
2. 発表標題 シンポジウム 4 膠原病の最新情報 強皮症の血管病変の治療
3. 学会等名 第51回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年 ~ 2022年



1. 発表者名 Awaji K, Miyagawa T, Yamashita T, Fukui Y, Omatsu J, Toyama S, Ikawa T, Norimatsu Y, Watanabe Y, Yoshizaki A, Trojanowska M, Sato S, Asano Y.
2. 発表標題 Abnormally activated B cells with TLR9 up-regulation in Fli1-depleted mice: a possible predisposing condition for systemic sclerosis
3. 学会等名 The 46th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Ikawa T, Miyagawa T, Fukui Y, Toyama S, Omatsu J, Awaji K, Norimatsu Y, Watanabe Y, Yoshizaki A, Sato S, Asano Y.
2. 発表標題 CCL5/CCR5 feedforward loop by FLI1 deficiency in microvascular endothelial cells contributes to SSc vasculopathy
3. 学会等名 The 46th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Asano Y.
2. 発表標題 Endothelial dysfunction in the pathogenesis of SSc
3. 学会等名 7th Systemic Sclerosis World Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Yuki Fukui, Takuya Miyagawa, Kouki Nakamura, Megumi Hirabayashi, Jun Omatsu, Satoshi Toyama, Ayumi Yoshizaki, Shinichi Sato, Yoshihide Asano.
2. 発表標題 Myeloid cell-specific Fli1 knockout mice exhibit systemic sclerosis-like vasculopathy and delayed wound healing due to impaired vasculogenesis.
3. 学会等名 The 49th Annual ESDR Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshihide Asano
2. 発表標題 Vascular abnormalities in systemic sclerosis
3. 学会等名 24th World Congress of Dermatology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshihide Asano
2. 発表標題 Skin research provides a window into new aspects of systemic disease pathogenesis
3. 学会等名 The 44th Annual Meeting of JSID (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関