

令和 6 年 4 月 22 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02939

研究課題名（和文）B細胞、IL-6、IL-17を軸とした全身性強皮症の一元的病態仮説の確立

研究課題名（英文）Establishment of a unitary pathogenesis hypothesis for systemic sclerosis based on B cells, IL-6 and IL-17

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） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：全身性強皮症（SSc: systemic sclerosis）の病態は複雑であり、肺、皮膚などの線維化、皮膚潰瘍、肺高血圧症といった多彩な血管障害、そして自己抗体産生などの免疫異常を呈する。さらにSScに対してこれまで有効性が確認された治療は2剤（シクロフォスファミド、ニンテダニブ）のみであり、これらの多彩な病態を一元的に説明する病態仮説を提示することは困難であった。本研究では、申請者の施設で世界に先駆けて施行したリツキシマブの医師主導治験やプロダルマブの探索的Ⅰ相試験の結果に基づいて、B細胞を中心とした病態仮説を提示し、様々な側面から、本SSc病態仮説についての検証を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、SScにおけるB細胞、IL-6、IL-17を中心とした病態仮説について検討した。これまでSScの病態を説明しうる病態仮説はほとんど提示されてきていない。その理由として、SScの病態が複雑なために一元化された病態仮説を作成することが困難であったこと、そして病態仮説を作成するために必須である、SScに有効性が証明された薬剤が極めて少ないことが挙げられる。本研究では、実際に有効性が認められた薬剤のターゲットに基づき、SScにおける主要病態を説明しうる仮説を見いだした点が意義深い。この病態仮説は他の自己免疫疾患においても応用可能であり、新規治療法が見いだされることが期待される。

研究成果の概要（英文）：The pathogenesis of systemic sclerosis (SSc) is complex, with fibrosis of the lungs and skin, skin ulcers, various vascular damage such as pulmonary hypertension, and immune abnormalities such as autoantibody production. Furthermore, only two treatments (cyclophosphamide and nintedanib) have so far been validated for SSc, making it difficult to propose a pathological hypothesis to explain these diverse conditions in a unified manner. Based on the results of the investigator-initiated clinical trial of rituximab and the exploratory phase I study of brodalumab, both conducted at the applicant's institution, this study proposed a B-cell-based pathological hypothesis and tested this SSc pathological hypothesis from various aspects.

研究分野：自己免疫疾患

キーワード：強皮症 自己免疫 B細胞 サイトカイン 新規治療法開発

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

全身性強皮症 (systemic sclerosis; SSc) の病態は複雑であり、肺、皮膚などの線維化、皮膚潰瘍、肺高血圧症といった多彩な血管障害、そして自己抗体産生などの免疫異常を呈する。さらにこれまで有効性が確認された治療はシクロフォスファミド、ニンテダニブの 2 剤のみであり、これらの多彩な病態を一元的に説明する病態仮説を提示することは困難であった。申請者は医師主導治験にて抗 CD20 抗体であるリツキシマブによる B 細胞除去療法の SSc に対する有効性を世界で初めて証明し、同薬剤は保険承認を取得した。また申請者によって開始された抗 IL (interleukin)-17 受容体 A (IL-17RA) 抗体製剤であるプロダルマブの探索試験では、その有効性が示唆され、また引き続き実施された検証試験によってその薬効は証明された。加えて抗 IL-6 受容体 (IL-6R) 抗体であるトシリズマブの国際共同治験では、その肺線維症への有効性が示唆されている。本研究では、これらの B 細胞、IL-17、IL-6 といった治療ターゲットに基づいた病態仮説を提示し検証することが目的である。本研究によりブラックボックスであった SSc の病態の一端が解明され、病態仮説に基づいた新たな治療ターゲットの同定に繋がる可能性が高いと考えられる。

1) 全身性強皮症の治療の現状

SSc は線維化、血管障害、免疫異常を 3 主徴とする自己免疫疾患である。重症型の SSc では、10 年生存率は約 70% とされており膠原病の中で最も予後不良であり最後に残された難病といえる。1990 年代から多数の治験が行われてきたが、そのうちプラセボと有意差がついた薬剤はわずか 2 剤 (シクロフォスファミド、ニンテダニブ) である。両剤とも %VC を主要評価項目としているが、プラセボとの差はごくわずかであり数 % 程度の %VC の改善にすぎなく限られた有効性しか示さない。一方トシリズマブ (抗 IL-6R 抗体) は、主要評価項目である皮膚硬化ではプラセボとの間に有意差は認めなかったものの、副次評価項目の %VC については悪化を有意に抑制した。このような状況の中で、申請者は世界に先駆けてリツキシマブ (抗 CD20 抗体) による B 細胞除去療法の医師主導治験を 2017 年に開始した。結果として、リツキシマブはプラセボと比較して主要評価項目である皮膚硬化を有意に改善し、副次評価項目である %VC も有意に改善した。皮膚硬化を主要評価項目とした治験で、プラセボと比較して有意差を示せたのは本試験が世界で初めてであり、現在保険収載に向けて手続きを進めている。さらに 2017 年に申請者は、リツキシマブと並行して SSc の皮膚硬化に対してプロダルマブ (抗 IL-17RA 抗体) の探索的相 I 相試験を開始した。その結果皮膚硬化は治療前と比較して有意に改善し、現在第 III 相試験が進行中である。このように SSc の病態形成では IL-6、B 細胞、IL-17RA が重要な役割を担っていることが明らかにされつつあるが、IL-17RA は多彩な細胞に発現し、IL-6 も多彩な細胞から産生され、さらにこの 3 者の SSc 病態における関与の程度についても明らかではない。そこで本研究では、この B 細胞、IL-6、IL-17 を中心とする SSc 病態仮説を立て、それを検証し新たな治療ターゲットの同定を目指す。

2) SSc における自己反応性 B 細胞の病原性

SSc では抗 topo I 抗体などの様々な自己抗体が産生され、自己抗体は SSc の病型、重症度、活動性などと密接に相関する。しかし SSc の自己抗体には病原性はないと一般的に考えられている。その理由としては、自己抗体が細胞膜を通過して細胞内に入るという証拠がないことなどが挙げられる。申請者は自己抗体には病原性がなくても、自己抗体を産生する自己反応性 B 細胞から線維化を誘導するサイトカインが産生され、それによって病原性を発揮するという仮説を立てた。IL-6 は線維芽細胞に直接働き、コラーゲン産生を誘導することが広く知られているため、topo I 反応性 B 細胞から産生される IL-6 が病原性を有すると予想される。

3) SSc 病態に対する、IL-17 の関与

IL-17 の SSc 病態への関与を解析した論文は多数あるが、IL-17 が線維化を促進するとする報告から、逆に線維化を抑制するという報告まであり見解の一致には至っていない。しかし前述の如く、探索的相 I 相試験においてプロダルマブの有効性が示唆され、SSc の病態には IL-17 が関与している可能性が示された。さらに予備実験ではあるが、プロダルマブ投与によって SSc 末梢血中の B 細胞が減少することも観察している。また Th17 細胞 (Th17) と B 細胞の共培養によって B 細胞の生存率が増加し、IL-17 が B 細胞をアポトーシスによる細胞死から防御することも示されている。従って IL-17 が B 細胞の生存を促進している可能性が考えられる。

4) SSc における T 細胞の Th17 偏位

制御性 T 細胞 (Treg) が、IL-6、IL-21、IL-23 などの作用によって、Th17 に変化することは数多くの論文で報告されている。SSc では、一部の報告で末梢血や皮膚で Th17 が増加しているとされ、逆に Treg が減少していることが報告されている。従って SSc でも IL-6 などの作用によって、Treg から変化した Th17 が SSc の病態に関与している可能性が考えられる。

5) B細胞、IL-6、IL-17を中心としたSSc病態仮説の提示

我々は上記から、既にSSc患者において有効性が示された治療ターゲット、即ちB細胞、IL-6、IL-17を中心としたSScの病態仮説を構想している。プロダルマブ投与によってSSc末梢血中のB細胞が減少したことから、IL-17は自己反応性B細胞を含めてB細胞の生存・維持に関与している可能性がある。この場合、IL-17はTh17細胞あるいはB細胞自身から産生されていることが予測される。自己反応性B細胞から産生されるIL-6などが、TregをTh17に変化させ、Th17から産生されるIL-17が、線維芽細胞からのコラーゲン産生を増加させ線維化を誘導する可能性が考えられる。同時に、B細胞から産生されるIL-6も線維芽細胞のコラーゲン産生を増加させることが知られていることから、IL-17とともに線維化に関与している可能性がある。このように本病態仮説は、B細胞、IL-6、IL-17の関与を一元的に説明できる仮説と考えられる。さらに申請者はリツキシマブ、トシリズマブ、プロダルマブの治療後に、SScに伴う爪郭部の血管障害やレイノー症状が改善し、潰瘍も改善することを観察しており、B細胞、IL-6、IL-17はSScの血管障害をも誘導している可能性がある。従って、この病態仮説はSScの線維化、自己抗体産生、そして血管障害といった3つの主要病態も一元的に説明できる仮説と考えられる。

2. 研究の目的

SSc病態仮説について検証するとともに、本仮説に関与する他の分子や、本仮説におけるB細胞、IL-6、IL-17それぞれの相対的な関与などについても明らかにすることが本研究の目的である。これまでSScの病態を説明しうる病態仮説はほとんど提示されてきていない。その理由として、SScの病態が複雑なために一元化された病態仮説を作成することが困難であったこと、そして病態仮説を作成するために必須である、SScに有効性が証明された薬剤が極めて少ないことが挙げられる。本研究では、申請者の施設で世界に先駆けて施行したリツキシマブの医師主導治験やプロダルマブの探索的Ⅰ相試験の結果に基づいて、病態仮説を提示している点に独自性がある。またSScでは3つの主要病態を同時に説明しうる仮説の作成も困難であったが、この病態仮説では3つの主要病態を一元的に説明することができることも特徴である。さらに、この病態仮説を検証する過程で新たな治療ターゲットの同定に繋がる可能性も高く、新規治療法開発の礎となることも目的としている。

3. 研究の方法

1) ヒトSScでのB細胞、T細胞フェノタイプ解析(プロダルマブ、リツキシマブ投与前後)

IL-17がT細胞やB細胞のサブセットに与える影響を検討するために、プロダルマブ投与前後で末梢血T細胞(CD3+T細胞、CD4+T細胞、CD8+T細胞、Th1、Th2、Th17、Tregなど)およびB細胞(全B細胞、naive B cell, transitional B cell, non-switched memory B cell, switched memory B cell, IgG+ class switched memory B cell, double negative B cell, plasmablast, plasma cellなど)のフェノタイプ解析を行った。またIL-17によって生存が維持されている可能性があるtopoⅠ反応性B細胞の数が、プロダルマブ投与によって減少するかどうかについても解析を行った。さらにリツキシマブ投与前後に上記の末梢血T細胞フェノタイプ解析を行い、特にTh17、Tregの変化を検討した。

2) SSc患者由来topoⅠ反応性B細胞のin vitro解析

2-1) TopoⅠ反応性B細胞のmicrofluidic ELISAによる単一細胞レベルでのサイトカイン測定
ヒトSSc患者よりピオチン化topoⅠを用いてtopoⅠ反応性B細胞を蛍光標識し分離した。次に、我々が過去に開発したmicrofluidic ELISAによって単一細胞レベルでサイトカインを測定した。

2-2) TopoⅠ反応性B細胞の機能解析

TopoⅠ反応性B細胞におけるIL-17RAの発現量、IL-17A, F, C, Eを作用させた場合の活性化、増殖、アポトーシス、免疫グロブリン産生、抗topoⅠ抗体産生を解析した。topoⅠ反応性B細胞で増強したCD19発現量がIL-17刺激によってさらに変化するかどうかについても検討を行った。

3) SSc由来線維芽細胞の機能に対するIL-17の作用

IL-17が、線維芽細胞からのコラーゲン産生を増加させるかどうかについては見解の一致を見ていない。本研究ではSSc生検皮膚より新たに線維芽細胞を分離し、IL-17の刺激を加えて、その増殖能およびコラーゲン産生能を評価した。

4) ヒト真皮微小血管内皮細胞に対するIL-6、IL-17の作用

IL-6、IL-17がSScに類似する血管障害を誘導するかどうかを明らかにするため、ヒト真皮微小血管内皮細胞にIL-6、IL-17を作用させ、血管内皮細胞の安定性に寄与するPECAM-1、PDGF-Bなど分子やICAM-1などの細胞接着分子の発現やアポトーシスの誘導などについて解析した。

5) SSc マウスモデルにおける topo I 反応性 B 細胞の病原性の確認

Topo I 誘導 SSc モデルマウスを用いて、topo I 反応性 B 細胞を抽出し、B 細胞の病原性について検討を行った。検討には topo I 反応性 B 細胞の野生型マウスに対する養子移入実験を用いた。

4. 研究成果

1) Topo I 抗体陽性 SSc 患者における末梢血中の topo I 反応性 B 細胞の存在率

多くの自己免疫疾患において、メモリー B 細胞である CD27+ B 細胞分画には自己抗体反応性 B 細胞が濃縮されていることが知られている。SSc においても CD27+ B 細胞の活性が亢進していることが示唆されている。従って、今回我々はヒト SSc 患者の topo I 反応性 B 細胞を検討するにあたり、CD27+ B 細胞を解析対象とした。まず SSc 患者における topo I 反応性 CD27+ B cell の数を調べるため、末梢血中の topo I-APC+topo I-PE+CD27+CD19+細胞の存在率を FACS により検討した。これらの細胞は健康人や抗セントロメア(CENP)抗体陽性 SSc 患者ではほとんど存在しなかったのに対して、topo I 特異的抗体陽性 SSc 患者では有意に高率に存在した。さらに末梢血中における topo I 反応性 CD27+ B 細胞数は平均 50 個/ml であった。従来法において B 細胞から産生されるサイトカインの濃度を検討するには 10^4 - 10^6 個の B 細胞が必要であり、つまり検討に必要な topo I 反応性 CD27+ B 細胞数を十分量得るためには、200-20000 ml の採血が必要となる。従って、従来法による topo I 反応性 CD27+ B 細胞の直接的な検討は困難であるため、今回の研究では微量タンパク質の定量分析が可能な独自の microfluidic ELISA を用い、引き続き以下の検討を行った。

2) Topo I 反応性 B 細胞は多彩なサイトカインを産生する

Topo I-APC+topo I-PE+CD27+ CD19+細胞の抗原反応性を確認するために、B 細胞から産生される抗 topo I-IgG 抗体価を検討した。96 well plate に単一細胞として抽出された末梢血中 topo I-APC+topo I-PE+CD27+ CD19+細胞を 48 時間培養し、培養液中の抗 topo I-IgG と total IgG レベルを uELISA システムを用いて測定した。本研究では抗 topo I-IgG の OD 値を total IgG の OD 値で割ることによって補正した値を抗 topo I-IgG 抗体の抗体価と定義した。Topo I-non reactive CD27+ B cell である topo I-APC-topo I-PE-CD27+CD19+細胞から産生された IgG の topo I 抗体価をバックグラウンドとすると、健康人、抗 CENP 抗体陽性 SSc 患者、抗 topo I 抗体陽性 SSc 患者から得た topo I-APC+topo I-PE+CD27+ CD19+細胞のうち、抗 topo I 抗体陽性 SSc 患者のみでバックグラウンドの平均+6SD 以上の抗体価を示す抗 topo I-IgG 産生が見られた。このことから健康人および抗 CENP 抗体陽性 SSc 患者の末梢血中に見られた topo I-APC+topo I-PE+CD27+CD19+細胞は非特異的に topo I 抗原に結合した B 細胞であり、topo I 反応性 CD27+ B 細胞は抗 topo I 抗体陽性 SSc 患者にのみ検出可能数存在することが示唆された。

次に topo I 反応性 B 細胞が産生するサイトカインについて検討するため、single cell PCR により mRNA の発現量を測定した。抗 Topo I 抗体陽性 SSc 患者から得た topo I-reactive CD27+ B cells において IL-2、IL-6、IL-10、IL-14、IL-16、IL-23、IL-35 および tumor growth factor (TGF)- 1、の発現が認められた。多くの B 細胞は主に 1 種類のサイトカインを産生しており、複数種類のサイトカインを産生する B 細胞は僅かであった。一方でコントロールとして用いた topo I-non-reactive CD27+ B 細胞ではこれらのサイトカイン発現はほとんど認められなかった。

3) B 細胞の topo I 抗原への親和性は自身のサイトカイン産生能に影響する

Topo I-non-reactive CD27+ B 細胞がサイトカインをほぼ産生しない一方で、topo I-reactive CD27+ B 細胞が多様なサイトカインを産生することから、抗原に対する反応性の違いが B 細胞のサイトカイン産生能に影響を与えると仮説を立て、検討を続けた。Topo I-reactive CD27+ B 細胞は抗 topo I-IgG の抗体価によって low affinity 群と high affinity 群に分けられた。つまり、low affinity 群の抗 topo I-IgG はバックグラウンドより 2-4SD 上の抗体価を有し、high affinity 群ではバックグラウンドより 6-8SD 上の抗体価を有していた。これら 2 群の topo I-reactive CD27+ B 細胞において、SSc の病態に特に重要と認識されている炎症性サイトカインである IL-2、IL-6、IL-23 や TGF- 1、および抗炎症性サイトカインである IL-10 や IL-35 の蛋白産生能を single cell レベルで検討した。Low affinity 群では IL-10 や IL-35 といった抗炎症性サイトカインを産生する B 細胞の割合が多く、high affinity 群では IL-6 や IL-23 といった炎症性サイトカインを産生する B 細胞の割合が多いことが示された。一方で IL-2 や TGF- 1 を産生する B 細胞の割合は 2 群間において大きな差を認めなかった。さらに両群における IL-2、IL-6、IL-10、IL-23、IL-35、TGF- 1 産生性 B 細胞から産生されるサイトカイン量を単一細胞レベルで測定したところ、IL-10 と IL-35 の産生量は low affinity 群において high affinity 群より有意に多く、これとは逆に IL-6 と IL-23 の産生量は high affinity 群において low affinity 群よりも有意に多かった。

4) Topo I 反応性 B 細胞はサイトカイン産生を介して T 細胞の分化を制御する

ここまで示された結果から topo I 反応性 CD27+ B 細胞は様々なサイトカインを産生

しており、これによって topo I 反応性 CD27+ B 細胞が Th17 の分化を制御し、SSc の病態形成において中心的な役割を果たしている可能性について検討を行った。抗 topo I 抗体陽性 SSc 患者の末梢血から low affinity として high affinity topo I-reactive CD27+ B 細胞、およびコントロールである topo I-non-reactive CD27+ B 細胞を 100 個ずつ抽出し、 10^4 個の CD4+ T 細胞と 96 well plate 上で 48 時間共培養を行った。その後 CD4+ T 細胞における Foxp3 および RORgt の mRNA 発現を real time PCR にて検討した。いずれの CD27+ B 細胞も Foxp3 および RORgt の発現に影響を与えなかった。Topo I 反応性 CD27+ B cell が T 細胞に影響を与えなかった原因として 96 well plate では生体内の反応場のサイズを模倣出来ていない、つまり、B 細胞から産生されたサイトカインが十分に T 細胞に作用する前に拡散している可能性を考え、微小空間での細胞培養を可能とする独自の IMT plate を用いて 96 well plate と同様の培養を行った。その結果、low affinity topo I-reactive CD27+ B 細胞は CD4+ T 細胞の Foxp3 発現を上昇させ、high affinity CD27+ B 細胞は RORgt 発現を上昇させた。これらの CD4+ T 細胞の Foxp3 および RORgt 発現は、蛍光細胞染色によっても確認された。さらに、IL-10 もしくは IL-35 に対する中和抗体は CD4+ T 細胞の Foxp3 発現を抑制し、一方で IL-6 もしくは IL-23 に対する中和抗体は RORgt 発現を阻害した。以上より自己抗原反応性 B 細胞は T 細胞と密に接することで Th の分化を誘導し、その誘導能は自己抗原に対する affinity の違いによって特徴付けられる、サイトカイン産生能に依存することが示唆された。

5) 生体における topo I 抗原に対する affinity の上昇は topo I 反応性 B cell からのサイトカイン産生能を変化させる

一般的に生体において抗原に暴露された B 細胞は、抗原が排除されるまで somatic hypermutation によって抗原との親和性を高める。従って、topo I 反応性 B 細胞に関しても、自己抗原である topo I 抗原に対する親和性は罹病期間の中で増加すると考えられる。この親和性の増加が病態に与える影響を検討するために、我々が最近確立した topo I 誘導 SSc モデルマウスを用いて引き続き解析を進めた。Topo I 抗原を 4 回免疫したマウスでは皮膚硬化と肺線維化が誘導された一方で、1 回のみ免疫されたマウスにはこのような線維化は認められなかった。Topo I 抗原を 1 回免疫したマウスと 4 回免疫したマウスにおいて、脾臓 B 細胞中に含まれる topo I-APC+topo I-PE+CD19+細胞の割合は、免疫を行っていないコントロールマウスと比べて有意に増加しており、その増加は 4 回免疫したマウスにおいて 1 回免疫したマウスと比較して顕著であった。さらに単一細胞レベルでの解析により、topo I 抗原で 4 回免疫したマウスより得た topo I-APC+topo I-PE+CD19+細胞から産生される抗 topo I 抗体の抗体価は、1 回免疫したマウスから得た topo I-APC+topo I-PE+CD19+細胞と比較して顕著に高力価であることが示された。

6) Topo I 反応性 B 細胞の病原性は Th17 分化を促進することで発揮される

topo I に対する親和性が SSc の病態に与える影響を検討するために、topo I による 1 回免疫後および 4 回免疫後のマウスから抽出した topo I-APC+topo I-PE+CD19+細胞を用いて養子移入実験を行った。1 回あるいは 4 回、topo I 抗原で免疫したマウスから得た topo I-APC+topo I-PE+CD19+細胞を野生型マウスに養子移入し、topo I による免疫を 3 回行ったところ、1 回免疫後に得た topo I-APC+topo I-PE+CD19+細胞の養子移入は、コントロールと比較して皮膚硬化と肺線維化を有意に抑制した)。一方で 4 回免疫後に得た topo I-APC+topo I-PE+CD19+細胞は、これらの線維化を有意に増強した。さらに、topo I 抗原で 4 回免疫後に得た topo I-APC+topo I-PE+CD19+細胞の養子移入は、それ単独で野生型マウスに皮膚硬化と肺線維化を誘導した。これらの線維化は、IL-6 もしくは IL-23 に対する中和抗体を養子移入の際に投与することによって有意に抑制された。以上のことから、SSc の病態は topo I 反応性 B 細胞から産生される IL-6 および IL-23 を介し、Th17 の分化を促進することによって生じる事が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Matsuda K, Sato S, Yoshizaki A, et al.	4. 巻 135
2. 論文標題 Significance of anti-transcobalamin receptor antibodies in cutaneous arteritis revealed by proteome-wide autoantibody screening	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Autoimmunity	6. 最初と最後の頁 102995 ~ 102995
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jaut.2023.102995	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 該当する

1. 著者名 Matsuda M, Yoshizaki A, Sato S, et al.	4. 巻 N/A
2. 論文標題 Rapid improvement of systemic sclerosis-associated intestinal pseudo-obstruction with intravenous immunoglobulin administration	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 N/A
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/rheumatology/kead093	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 該当する

1. 著者名 Kuzumi A, Sato S, Yoshizaki A, et al.	4. 巻 159
2. 論文標題 Long-term Outcomes After Rituximab Treatment for Patients With Systemic Sclerosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JAMA Dermatology	6. 最初と最後の頁 374 ~ 374
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1001/jamadermatol.2022.6340	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 該当する

1. 著者名 Matsuda K, Sato S, Yoshizaki A, et al.	4. 巻 135
2. 論文標題 Significance of anti-transcobalamin receptor antibodies in cutaneous arteritis revealed by proteome-wide autoantibody screening	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Autoimmunity	6. 最初と最後の頁 102995 ~ 102995
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jaut.2023.102995	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 該当する

1. 著者名 Ebata S, Sato S, Yoshizaki A, et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 New Era in Systemic Sclerosis Treatment: Recently Approved Therapeutics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 4631 ~ 4631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11154631	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 Kuzumi A, Yoshizaki A, Matsuda KM, Kotani H, Norimatsu Y, Fukayama M, Ebata S, Fukasawa T, Yoshizaki-Ogawa A, Asano Y, Morikawa K, Kazoe Y, Mawatari K, Kitamori T, Sato S.	4. 巻 12
2. 論文標題 Interleukin-31 promotes fibrosis and T helper 2 polarization in systemic sclerosis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 5947
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-26099-w.	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0件

〔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・特任准教授 (12601)	

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
---------	---------