

Banyu Foundation Research Grant 2013—生活習慣病領域—

研究成果報告書(追加助成) <概要>

所 属	神戸大学大学院医学研究科 内科学講座 循環器内科学分野
氏 名	佐々木 直人
研究テーマ	制御性 T 細胞による動脈硬化病変形成抑制の分子機序の解明と制御性 T 細胞を誘導・制御することによる新規動脈硬化予防法・治療法の開発

概要の構成は自由ですが、研究助成報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。研究目的、研究手法、研究成果などを 1 ページにまとめてください。(図表、写真などの貼付を含む)

【研究背景・目的】

我が国での動脈硬化性疾患は、癌について死亡原因の第2位となっており、その発症機序を解明し、有効な治療法や予防法を開発することが切に望まれている。動脈硬化症は慢性炎症性疾患であるという考えが一般的となったが、直接的にその炎症・免疫反応を制御することによる治療法は、未だ臨床において確立されていない。獲得免疫系の中心的役割を果たす T 細胞の中には、炎症を引き起こすようなエフェクター T 細胞(Teff)と、炎症を負に制御するような制御性 T 細胞/Regulatory T cell (Treg) が存在し、このバランスが前者に傾くことにより、動脈硬化の病態悪化に寄与することが明らかになった。申請者は、マウスにおいて、獲得免疫系の制御により動脈硬化が治療・予防できることを示し、ヒトにおいても、末梢血液中 Treg の割合の減少と冠動脈疾患発症との関連性を見出している (*Circulation*. 120:1996-2005, 2009, *ATVB*. 30:2495-2503, 2010, *ATVB*. 31:1963-1972, 2011, *Cardiovasc Res*. 102:107-117, 2014, *Journal of the AHA*. 3:e000719, 2014, *Circ J*. 78:2935-2941, 2014)。本研究は、Treg が動脈硬化抑制に作用することを証明し、分子レベルでの抑制機序について詳細に検討することを目的とする。さらに、Treg をターゲットとした、炎症・免疫反応を制御することによる新規の動脈硬化治療法・予防法を見出すことを目的とする。

【研究手法・成果】

(1)制御性 T 細胞による動脈硬化病変形成抑制の分子機序の解明

(A)通常の動脈硬化病変形成における Treg による抑制の分子機序の検討

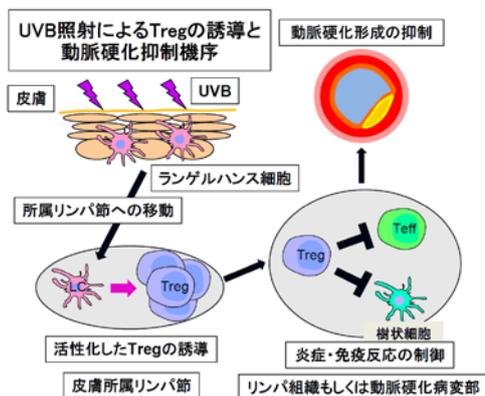
共同研究により、薬剤投与により Foxp3 陽性 Treg を特異的に減少させることのできる DEREG マウスを入手した。このマウスと LDL 受容体遺伝子欠損(*Ldlr*^{-/-})マウスを交配して DEREG/*Ldlr*^{-/-}マウスを作製し、免疫反応および動脈硬化に与える影響について検討した。Treg を減少させると、リンパ組織および動脈硬化病変部において Teff の活性化を認め、動脈硬化病変の悪化が見られた。Treg は炎症・免疫応答を抑制することにより、動脈硬化抑制に働くことが示された(論文投稿準備中)。

(B)大動脈瘤形成における Treg の役割およびその抑制の分子機序の検討

アポリポ蛋白遺伝子 E 欠損(*Apoe*^{-/-})マウスを用いて、アンジオテンシン II の投与により大動脈瘤を誘導し、Treg の役割について検討を行った。IL-2(インターロイキン-2)と抗 IL-2 抗体の複合体の投与を行い Foxp3 陽性 Treg の数を増加させると、大動脈瘤形成は有意に抑制された。DEREG/*Apoe*^{-/-}マウスを作製し、Treg を減少させると、大動脈瘤破裂による死亡率は増加した。Foxp3 陽性 Treg は大動脈瘤の病態抑制に働くことが明らかになった(*Hypertension*. 65:889-895, 2015)。

(2)制御性 T 細胞を誘導・制御することによる新規動脈硬化予防法・治療法の開発

Apoe^{-/-}マウスの皮膚に紫外線(UVB, 290-320nm の波長)照射を行うことにより、Foxp3 陽性 Treg の誘導、Teff の免疫応答の抑制とともに動脈硬化形成の抑制を認めた。Treg を減少させた DEREG/*Apoe*^{-/-}マウスにおいて、UVB 照射による動脈硬化抑制効果は消失した。さらに、ランゲルハンス細胞を特異的に除去した易動脈硬化マウス(*Lang-DTR*/*Apoe*^{-/-})において、UVB 照射による Treg の増加および動脈硬化抑制効果は消失した。以上より、UVB 照射はランゲルハンス細胞の何らかの機能修飾を介して Treg を誘導し、抗動脈硬化的に作用することが示された。皮膚からの動脈硬化予防という新規の予防・治療法の可能性を示すことができ、臨床応用が期待される(論文投稿中)。



Banyu Foundation Research Grant 2013—生活習慣病領域—

研究成果報告書(追加助成) <詳細>

所 属	神戸大学大学院医学研究科 内科学講座 循環器内科学分野
氏 名	佐々木 直人
研究テーマ	制御性T細胞による動脈硬化病変形成抑制の分子機序の解明と制御性T細胞を誘導・制御することによる新規動脈硬化予防法・治療法の開発

目的/研究方法/結果/考察/今後の課題など(3 ページ以内)

【研究背景・目的】

日本人の4人に1人は心臓病や脳血管疾患などの動脈硬化性疾患で死亡している。高齢化や危険因子となりうる成人病の罹患率の上昇などによりさらに増加が見込まれる動脈硬化性疾患の発症機序を解明し、有効な治療法や予防法を開発することが切に望まれている。

動脈硬化症は、血管内皮細胞障害から始まる慢性炎症性疾患であるという考えが一般的となり、単球やT細胞などの免疫細胞がその発症や進展の中心的役割を果たしていることが明らかになっている。動脈硬化病変には酸化LDLや熱ショック蛋白などのある種の特異的抗原が存在し、T細胞はマクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞からこれらの抗原を提示され、炎症を引き起こすようなエフェクターT細胞(Teff)に分化し、病態を進行させていると考えられる。しかし、炎症・免疫反応に対して直接的に介入することによる治療は未だ臨床の現場では行われていない。T細胞の中には、炎症を負に制御するような制御性T細胞/Regulatory T cell (Treg)が存在し、自己免疫疾患をはじめとする様々な慢性炎症性疾患において病的な免疫応答を抑制することが明らかになったが、動脈硬化症においてもこの細胞集団が病変形成に抑制的に働くことが示唆されている。

我々は、動脈硬化症における炎症・免疫反応の関与の解明および、その制御による新規の動脈硬化治療法を開発を目指して研究を行ってきた。特に、免疫抑制的に働くTregおよび免疫寛容性樹状細胞に注目し、これらの誘導が動脈硬化病変形成抑制に関わることを示してきた(Sasaki N et al. *Circulation*. 2009, Takeda M et al. *ATVB*. 2010, Nakajima K et al. *ATVB*. 2011, Kita T et al. *Cardiovasc Res*. 2014, Kasahara K et al. *Journal of the AHA*. 2014)。ヒトにおいても、末梢血液中のTregの減少と冠動脈疾患発症との関連性を見出し報告した(Emoto T et al. *Circ J*. 2014)。

以上のように、Tregの誘導による新規動脈硬化治療法の可能性について示したが、Tregが動脈硬化抑制に働くことの直接的な証拠はなく、抑制の詳細な機序は未だ十分には解明されていない。本研究において、Tregが動脈硬化抑制に関与することの直接的な証明と、分子レベルでの抑制機序について明らかにする。

大動脈瘤は進行すれば死亡率が高く、近年増加の一途をたどっているが、その発症や進展の機序はいまだ不明な点が多く、特に効果的な内科的治療法はない。その病態悪化において、動脈硬化性疾患と共通した慢性炎症が重要な役割を果たすことが明らかになってきている。Tregが大動脈瘤形成抑制に働く可能性が示唆されているが、その直接的な証明はなされていない。本研究により、この疾患においてTregの果たす役割について明らかにする。

ヒトとマウスとではTregの特異的なマーカーにおいて多少の違いはみられるが、その最も特異的な分子である転写因子Foxp3の欠損により、致死的な自己免疫疾患をきたすことから、Tregはヒトとマウスいずれにおいても自己免疫寛容の維持のために必須であると思われる。ヒトにおいても、安全にその活性や数を増やすことができるような方法が開発されれば、将来、自己免疫疾患のみならず、動脈硬化性疾患の患者の治療にも応用することができると期待される。動脈硬化症にはどのような抗原が関与するかは未だ不明な点が多いが、未知の多くの抗原によるヘルパーT細胞を介した過剰な免疫反応を、Tregを調節・誘導することにより抑制するという方法は、合理的であると思われる。以前より、紫外線照射(特にUVB, 290-320nmの波長)により、マウスの接触性皮膚炎のモデルにおいて免疫反応が抑制されることが報告されたが、その一つの機序としてUVB照射によるTregの誘導が示唆されている。UVB照射は、既に臨床の現場において、皮膚疾患や骨髄移植後の移植片対宿主病などの病態の改善に有効な治療法として確立されており、その一つの重要な機序として、全身でのTregの増加による過剰な免疫応答の抑制も示唆されている。本研究は、UVB照射による動脈硬化抑制への影響を検討し、炎症・免疫反応を制御することによる新規の動脈硬化治療法・予防法を見出すことを目的とする。

【研究方法・結果】**(1)制御性 T 細胞による動脈硬化病変形成抑制の分子機序の解明****(A)通常の動脈硬化病変形成における Treg による抑制の分子機序の検討**

転写因子である Foxp3 は内在性 Treg に最も特異的な分子であり、その抑制能の維持において必要不可欠である。共同研究により、DEREG マウス (Foxp3 陽性制御性 T 細胞特異的ジフテリアトキシンレセプター-eGFP 融合蛋白発現トランスジェニックマウス) を入手しており、このマウスへのジフテリアトキシンの投与により、特異的かつ容易に Foxp3 陽性 Treg を減少させることが可能である。DEREG マウスとアポリポ蛋白遺伝子 E 欠損 (*Apoe*^{-/-}) マウスもしくは LDL 受容体遺伝子欠損 (*Ldlr*^{-/-}) マウスとを交配して DEREG/*Apoe*^{-/-} マウスおよび DEREG/*Ldlr*^{-/-} マウスを作製した。一定期間のジフテリアトキシン投与を行うことにより Treg を減少させて、全身の免疫反応、脂質代謝および動脈硬化病変形成に与える影響について検討した。

Foxp3 陽性 Treg の減少した DEREG/*Apoe*^{-/-} マウスでは、動脈硬化病変のサイズに変化を認めなかった。このマウスでは、Teff の免疫応答の増強および血液中のコレステロール値の有意な低下を認め、T 細胞の活性化による動脈硬化促進作用に対して、血液中コレステロールの減少が動脈硬化抑制的に作用したのではないかと推測される。

Foxp3 陽性 Treg の減少により脂質の変化を認めた原因として、apoE 遺伝子の欠損の関与について明らかにするために、DEREG/*Ldlr*^{-/-} マウスを用いて同様の実験を行った。このマウスでは Treg の減少により、Teff の免疫応答の増強を認めたが、血液中のコレステロール値に変化を認めなかった。さらに、このマウスでは著明な動脈硬化病変の形成を認め、Treg は動脈硬化抑制に働くことが示された。

(B)大動脈瘤形成における Treg の役割およびその抑制の分子機序の検討

マウスにアンジオテンシン II の持続投与を行うことにより、血圧の上昇とともに腹部大動脈瘤を形成することが知られている。以下の方法を用いることにより、Foxp3 陽性 Treg が大動脈瘤形成抑制に働くかどうかを検討した。

高脂肪食を負荷した *Apoe*^{-/-} マウスに、浸透圧ミニポンプを用いてアンジオテンシン II の投与を行い、大動脈瘤を作成した。全身の Treg を増加させる目的で IL-2 (インターロイキン-2)/IL-2 抗体複合体の投与を、コントロール群としてリン酸緩衝生理食塩水の投与を行い、大動脈瘤の発症率、死亡率についての評価を行った。IL-2/IL-2 抗体複合体投与により、脾臓細胞や末梢リンパ節において、CD4 陽性 T 細胞数に占める Foxp3 陽性 Treg の割合は劇的に増加した。アンジオテンシン II 投与により、IL-2/IL-2 抗体複合体投与群およびコントロール群ともに著明な収縮期血圧の上昇を認めたが、両群における有意差は認めなかった。IL-2/IL-2 抗体複合体投与群においては、コントロール群と比較して、大動脈瘤の発症率、死亡率が有意に低下した。大動脈瘤病変部における炎症細胞の浸潤について組織学的検討を行ったところ、IL-2/IL-2 抗体複合体投与群において、マクロファージの有意な減少および、Foxp3 陽性 Treg の有意な増加を認めた。

次に、DEREG/*Apoe*^{-/-} マウスを用いて、アンジオテンシン II 投与により大動脈瘤を誘導し、Treg の減少により大動脈瘤形成が促進されるかどうかについて検討した。リンパ組織および病変部における炎症・免疫細胞の評価については上記と同様に行った。Foxp3 陽性 Treg が高度に減少した DEREG/*Apoe*^{-/-} マウスでは、コントロール群と比較して血圧の有意な差は認めなかった。Treg の減少は、大動脈瘤発症率には影響を与えなかったが、有意に死亡率を増加させた。組織学的検討を行ったところ、大動脈壁へのマクロファージの浸潤に関しては両群で差は認めなかったが、DEREG/*Apoe*^{-/-} マウスにおいて CD4 陽性 T 細胞の浸潤が増加し、Foxp3 陽性 Treg は著明に減少していた。

以上の研究成果については、原著論文として報告を行った (*Hypertension*, 65:889-895, 2015)。

(2)制御性 T 細胞を誘導・制御することによる新規動脈硬化予防法・治療法の開発

普通食で飼育した *Apoe*^{-/-} マウスにおいて、5kJ/m² の線量の UVB 照射を週に 1 回、6 週齢から開始して 20 週齢までの合計 14 回施行した。20 週齢にて大動脈基部および胸腹部大動脈における動脈硬化の定量評価を行った。UVB 照射群において、動脈硬化形成が有意に抑制されることが明らかになった。免疫染色を用いて動脈硬化病変部での炎症性細胞浸潤の評価を行ったところ、UVB 照射群にて、マクロファージおよび CD4 陽性 T 細胞の浸潤の著明な減少を認めた。

UVB 照射により、リンパ組織での Foxp3 陽性 Treg の増加およびその免疫抑制に関わる重要な分子である CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4) の著明な発現増加を認めた。脾臓細胞を分離し、T 細胞の刺激薬である Concanavalin A で刺激して上澄みの細胞培養液中のサイトカインについて ELISA

目的/研究方法/結果/考察/今後の課題など(3 ページ以内)

を用いて測定したところ、Th1(タイプ 1 ヘルパー T 細胞)由来の炎症性サイトカインである IFN- γ の有意な産生低下を認めた。

DEREG/*Apoe*^{-/-}マウスを用いて、UVB 照射の実験を行い、動脈硬化抑制における Foxp3 陽性 Treg の誘導の関与を検討した。Treg が減少した DEREG/*Apoe*^{-/-}マウスでは、UVB 照射による動脈硬化抑制効果は打ち消され、その抑制機序として Treg の誘導が必須であることが示唆された。

UVB は皮膚の Langerin 陽性樹状細胞(主に表皮ランゲルハンス細胞)を活性化することにより、Treg の誘導を促すことが報告されている。共同研究により、我々は *Lang-DTR* マウス(Langerin 陽性樹状細胞特異的ジフテリアトキシンレセプターノックインマウス)を入手しており、*Apoe*^{-/-}マウスと交配して表皮のランゲルハンス細胞を特異的に除去できるような *Lang-DTR/Apoe*^{-/-}マウスを作製した。このマウスを用いて UVB 照射の実験を行い、UVB 照射による Treg の誘導および動脈硬化形成の抑制における表皮ランゲルハンス細胞の役割について検討を行った。皮膚ランゲルハンス細胞を除去したマウスでは、UVB 照射による Treg の増加および動脈硬化抑制効果は認めず、皮膚ランゲルハンス細胞は Treg の誘導および動脈硬化抑制に必須であることが示された。適量の UVB 照射は、皮膚から全身の免疫調節に働き、動脈硬化予防的に作用した。

【考察・今後の課題】

(1)制御性 T 細胞による動脈硬化病変形成抑制の分子機序の解明

(A)通常の動脈硬化病変形成における Treg による抑制の分子機序の検討

Ldlr^{-/-}マウスにおいては、Foxp3 陽性 Treg が動脈硬化抑制に働くことが示され、その一つの重要な機序として、Teffの免疫応答の抑制が考えられた。しかし、マウスのバックグラウンドの違いにより、Treg の減少は脂質代謝に異なる影響を与えることが明らかとなり、その機序について今後さらなる検討が必要である。

(B)大動脈瘤形成における Treg の役割およびその抑制の分子機序の検討

IL-2 と抗 IL-2 抗体の複合体の投与は、効果的に Foxp3 陽性 Treg の数を増加させると報告されており、我々はこの確立された方法を用いて検討を行った。興味深いことに、Foxp3 陽性 Treg を増加させると、大動脈瘤形成の有意な抑制を認めた。増加した Foxp3 陽性 Treg は大動脈瘤病変部において炎症・免疫応答を抑制することにより、大動脈瘤形成抑制に働くことが示唆された。

DEREG/*Apoe*^{-/-}マウスは、ジフテリアトキシンの投与により Foxp3 陽性 Treg を高度に減少させることができるが、数日のうちに Treg の数が元に戻ってしまう。Treg の減少は大動脈瘤による死亡率を有意に増加させたが、その発症率には影響を与えなかった。これは、一旦減少した Foxp3 陽性 Treg が速やかに回復することが原因かもしれない。よって、Treg の数を安定して減少させるようなプロトコルを検討する必要がある。今後、Treg による大動脈瘤形成抑制の詳細な分子機序を解明することにより、新規の大動脈瘤治療法の開発につながることを期待される。

(2)制御性 T 細胞を誘導・制御することによる新規動脈硬化予防法・治療法の開発

マウスを用いた多くの研究成果にもかかわらず、Treg と Teff のバランスを変えるような動脈硬化の治療法は、未だ確立されていない。抗体薬などの生物学的製剤の全身投与は、ヒトにおいては予期せぬ副作用をきたすことが懸念され、慎重に検討する必要がある。

我々は、UVB 照射により皮膚免疫の修飾による Treg の誘導を介した新規の動脈硬化予防・治療法の可能性を示すことができた(論文投稿中)。UVB 照射は、既に臨床の現場において、皮膚疾患の病態の改善に有効な治療法として確立されており、その一つの重要な機序として、Treg の増加の関与も示唆されている。UVB 照射は、ヒトにおいて Treg と Teff のバランスを Treg 側に傾けることができ、比較的安全に使用できる数少ない方法の一つである。また、動脈硬化性疾患を抑制するために、数多くの薬剤が投与され医療経済を圧迫しているが、UVB 照射による治療は経済的負担の極めて少ない治療法と期待される。

以上のように、UVB を用いた炎症免疫反応の制御による心血管病の治療法の開発は、新規性、独創性、臨床応用の可能性などいずれも高いと考えられる。今後、心血管病のハイリスク患者において、UVB 照射による治療・予防効果を検討し、臨床応用を目指したいと考えている。

Banyu Foundation Research Grant 2013—生活習慣病領域—
研究成果報告書(追加助成) <発表実績/予定一覧>

所 属	神戸大学大学院医学研究科 内科学講座 循環器内科学分野
氏 名	佐々木 直人

1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 掲載年次順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 論文 PDF 添付ありとなしに分けてリストを作成のこと。 ・ 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。 ・ 国内外雑誌を問わない。 ・ 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 	
① <論文 PDF 添付あり>	
1	Yodoi K, Yamashita T*, Sasaki N* , Kasahara K, Emoto T, Matsumoto T, Kita T, Sasaki Y, Mizoguchi T, Sparwasser T, Hirata K. (*corresponding authors, equal contribution) Foxp3+ regulatory T cells play a protective role in angiotensin II-induced aortic aneurysm formation in mice. <i>Hypertension</i> . 65:889-895, 2015. (査読有り)
2	Emoto T, Sasaki N* , Yamashita T, Kasahara K, Yodoi K, Sasaki Y, Matsumoto T, Mizoguchi T, Hirata K. (*corresponding author) The regulatory / effector T cell ratio is reduced in coronary artery disease. <i>Circ J</i> . 78:2935-2941, 2014. (査読有り)
3	Kasahara K, Sasaki N* , Yamashita T*, Kita T, Yodoi K, Sasaki Y, Takeda M, Hirata K. (*corresponding authors, equal contribution) CD3 antibody and IL-2 complex combination therapy inhibits atherosclerosis by augmenting a regulatory immune response. <i>Journal of the American Heart Association</i> . 3:e000719, 2014. (査読有り)
4	Kita T, Yamashita T*, Sasaki N* , Kasahara K, Sasaki Y, Yodoi K, Takeda M, Nakajima K, Hirata K. (*corresponding authors, equal contribution) Regression of atherosclerosis with anti-CD3 antibody via augmenting a regulatory T cell response in mice. <i>Cardiovasc Res</i> . 102:107-117, 2014. (査読有り)
② <論文 PDF 添付なし>	
1	Sasaki N* , Yamashita T, Kasahara K, Takeda M, Hirata K. (*corresponding author) Regulatory T cells and tolerogenic dendritic cells as critical immune modulators in atherogenesis. <i>Current Pharmaceutical Design</i> . 21:1107-1117, 2015. (査読有り)
2	
3	

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。 国内外を問わない。 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2015 年 10 月	第 43 回 日本臨床免疫学会総会 <u>佐々木直人</u> 、山下智也、福永淳、山口智之、坂口志文、錦織千佳子、平田健一 紫外線(UVB)照射による動脈硬化抑制効果の検討
2	2015 年 4 月	第 79 回日本循環器学会学術集会 <u>佐々木直人</u> 、山下智也、平田健一 Regulatory T Cells and Tolerogenic Dendritic Cells are Critical Immunomodulators Linking the Skin and Intestinal Immune System to Atherosclerosis
3	2015 年 4 月	第 79 回日本循環器学会学術集会 笠原 和之、 <u>佐々木 直人</u> 、山下 智也、淀井 景子、松本 卓也、江本 拓央、溝口 泰司、平田 健一 Foxp3+ Regulatory T Cells and T Regulatory Type 1 Cells Cooperatively Inhibit the Development of Atherosclerosis in Mice
4	2015 年 4 月	第 79 回日本循環器学会学術集会 淀井 景子、 <u>佐々木 直人</u> 、山下 智也、笠原 和之、佐々木 義浩、江本 拓央、松本 卓也、溝口 泰司、北 智之、平田 健一 Foxp3+ Regulatory T Cells Play a Protective Role in Angiotensin II-induced Aortic Aneurysm Formation in Mice
5	2014 年 3 月	第 78 回日本循環器学会学術集会 江本 拓央、 <u>佐々木 直人</u> 、溝口 泰司、松本 卓也、淀井 景子、佐々木 義浩、笠原 和之、山下 智也、平田 健一 The effector/ regulatory T cell ratio is reduced in coronary artery disease
6	2014 年 3 月	第 78 回日本循環器学会学術集会 淀井 景子、 <u>佐々木 直人</u> 、山下 智也、笠原 和之、佐々木 義浩、江本 拓央、松本 卓也、溝口 泰司、平田 健一 Regulatory T Cells Play a Protective Role in Angiotensin II-Induced Aortic Aneurysm Formation
7	2014 年 3 月	第 78 回日本循環器学会学術集会 笠原 和之、 <u>佐々木 直人</u> 、山下 智也、佐々木 義浩、淀井 景子、平田 健一 Anti-CD3 antibody and interleukin-2 complex combination therapy inhibits atherosclerosis development by dramatically augmenting a regulatory immune response
8	2014 年 3 月	第 78 回日本循環器学会学術集会 <u>佐々木直人</u> 、山下智也、笠原 和之、佐々木 義浩、淀井 景子、平田健一 Regulation of Pathogenic Inflammatory Responses via Modulating Skin Immune System for Prevention of Atherosclerosis

9	2014年2月	第43回日本心血管作動物質学会 佐々木直人、山下智也、平田健一 免疫制御による動脈硬化性疾患予防・治療戦略
3. 投稿、発表予定 (投稿中の論文も含める)		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		