

平成 31 年 4 月 25 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09674

研究課題名(和文) 封入体筋炎の治療戦略を切り拓くための新たなモデルマウスの開発と治療法の探索

研究課題名(英文) Muscle-dominant wild-type TDP-43 transgenic mice as a novel model of sporadic inclusion body myositis

研究代表者

山下 賢 (YAMASHITA, Satoshi)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・准教授

研究者番号：20457592

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：封入体筋炎(IBM)は難治性炎症性筋疾患であるが、その病態は不明である。本研究では患者骨格筋内へのTDP-43蓄積に着目し、骨格筋特異的TDP-43発現マウスを作製し、IBM患者に類似の臨床病理学的変化を評価し、筋変性の病態を解明した。本マウスでは筋逸脱酵素上昇とTubular aggregate形成、TDP-43の筋線維内凝集を認めた。変性筋のプロテオミクス解析では、Ca恒常性を制御するSR/ER局在蛋白やNT5C1Aが検出された。骨格筋内TDP-43発現はCa恒常性を傷害し、一次的に筋毒性を発揮する。またTDP-43とNT5C1Aは相互作用を示し、自己抗体の産生を介して炎症機序を惹起する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

封入体筋炎(IBM)は高齢者に好発する筋疾患であり、加齢に伴って起こる筋症=サルコペニアのモデルとなる点でも今後注目すべき疾患である。本疾患の骨格筋では、筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患に共通してTDP-43が沈着しており、TDP-43プロテインパチーの一型でもある。本マウスを用いて、TDP-43の筋線維内凝集を抑制する低分子化合物スクリーニングシステムを構築し、IBMの根治的治療法を探索することは、高齢者の運動機能を著しく低下させるサルコペニアやALSなどの神経変性疾患の治療法開発に展開可能であると期待される。

研究成果の概要(英文)：Muscle histology of inclusion body myositis (IBM) demonstrates inflammatory findings and degenerative features including accumulation of TDP-43. However, whether sarcoplasmic accumulation of TDP-43 is a primary trigger of muscle degeneration or a secondary event resulting from muscle degeneration in IBM remained unclear. Our study aimed to discover whether muscle-dominant expression of TDP-43 is a primary cause of muscle degeneration. We generated wild-type TDP-43 transgenic mice driven by a creatine kinase 8 promoter. The mice showed increased serum levels of myogenic enzymes. Muscle histology demonstrated myopathic changes including fiber size variation, abundant tubular aggregates, and TDP-43 aggregation. Proteomic analysis identified increased SR/ER-resident proteins as well as cytosolic 5'-nucleotidase 1A. Muscle-dominant wild-type TDP-43 expression indeed caused myotoxicity featuring tubular aggregates and TDP-43-positive inclusions.

研究分野：神経筋疾患

キーワード：封入体筋炎 TDP-43 Tubular aggregate NT5C1A ミトコンドリア

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

封入体筋炎 (IBM) は、緩徐進行性の経過で四肢、特に大腿部や手指屈筋、嚥下に関する筋群を傷害する難治性筋疾患であるが、近年日本において患者数が急増している。我々の検討においても、本邦の IBM 患者も欧米と同様に大腿部や手指屈筋に特徴的な症候を呈することや、高齢発症の症例ほど急速に機能障害が進行することが判明した (Hori, Yamashita et al. J Neurol Sci. 346: 133-137, 2014)。IBM の筋病理像として非壊死線維を取り囲むリンパ球浸潤に代表される炎症所見と、縁取り空胞 (rimmed vacuole: RV) と呼ばれる筋線維内の空胞形成を特徴とする変性所見をあわせ持つが、本疾患は他の炎症性筋疾患に有効なステロイドや免疫グロブリンに抵抗性であり、患者の QOL 低下を改善することが強く求められている。

IBM の変性筋においては TAR DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43) が高頻度に凝集する (Yamashita et al. Neuropathol Appl Neurobiol. 39: 406-416, 2013)。TDP-43 は筋萎縮性側索硬化症 (ALS) や前頭側頭葉変性症 (FTLD) のユビキチン陽性封入体の主要な構成成分であることが判明しており、本遺伝子のミスセンス変異は家族性 ALS の原因となることが知られている。しかし IBM における TDP-43 蓄積が、疾患発症のトリガーであるのか、筋変性の二次性変化であるのかは不明である。一部の IBM 患者血漿において 43 kDa の骨格筋成分に対する自己抗体が見出されており、最近自己抗体のターゲットが cytoplasmic 5' nucleotidase 1A (NT5C1A) であることが解明された。ELISA によって IBM 患者血漿中に IgM および IgA、IgG の免疫グロブリン各アイソタイプが検出されているが、病理学的に見出される TDP-43 蓄積をはじめとする変性所見と、リンパ球浸潤や特異的自己抗体に特徴付けられる炎症所見の因果関係は不明である。

## 2. 研究の目的

本研究では、本患者の骨格筋に TDP-43 が異常沈着することに着目し、(1) 骨格筋特異的 TDP-43 発現マウスを作製し、IBM 患者と同様の筋病理学的変化や運動機能の低下が再現可能か評価する。さらに、(2) 本マウスの変性筋を用いて網羅的プロテオミクス解析を行うことで、炎症と異常蛋白凝集とを関連づける分子メカニズムを同定する。また、(3) 本マウスから筋芽細胞培養系を構築し TDP-43 凝集形成を抑制しうる低分子化合物を網羅的にスクリーニングし、骨格筋特異的 TDP-43 発現マウスに投与することによって新規治療薬の有効性を検証することを目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) 骨格筋特異的 TDP-43 発現マウスの作製と IBM モデルとしての妥当性検証

クレアチンキナーゼ (CK) 8 プロモーターを用いて、ヒト野生型 TDP-43 cDNA を骨格筋特異的に発現するトランスジェニックマウスを作製し、本マウスの表現型について以下のように行動学的、生化学的、病理学的に解析し、IBM モデルマウスとしての妥当性を検証する。

- ① 行動学的解析: 経時的体重計測やロータロッドテストによる運動機能評価
- ② 生化学的解析: 血清中 CK や LD、AST などの筋逸脱酵素測定
- ③ 病理学的解析: HE および Gomori Trichrome 変法 (mGT) 染色による空胞形成や異常構造物、筋線維径の定量的評価、抗 TDP-43 抗体や抗  $\alpha$ B 抗体を用いた免疫染色による筋形質内凝集体形成の評価
- ④ 微細構造解析: 電子顕微鏡を用いた筋線維構造の形態学的評価

### (2) 骨格筋特異的 TDP-43 マウスにおける炎症所見の解明

IBM の病態における最大の謎である筋形質内異常蛋白凝集と炎症所見との因果関係を解明するために、筋形質内凝集を有する筋線維をレーザーマイクロダイセクションにより摘出し、LC-MS/MS を用いて網羅的にプロテオミクス解析を行い、炎症と異常蛋白凝集とを関連づける分子メカニズムを同定する。

### (3) *in vitro* 筋線維内 TDP-43 凝集体評価システムの構築

本マウス由来の筋芽細胞培養系を構築し、筋線維内 TDP-43 凝集体を形成し、定量可能な *in vitro* 評価システムを構築することによって、低分子化合物ライブラリーのスクリーニングを行い、筋線維内 TDP-43 凝集を低下させる薬剤を探索する。

### (4) 本マウスへの IL-6 レセプターモノクローナル抗体投与による有効性検証

近年、神経変性疾患において炎症細胞浸潤を伴わない炎症性サイトカインを中心とした微小炎症が注目されており、本マウスにおいても微小炎症の関与が病態を促進している可能性がある。そこで、IL-6 レセプターモノクローナル抗体 (MR16-1) を用いて、異常蛋白凝集や筋変性に対する治療効果を検討する。本マウスに IL-6 レセプターモノクローナル抗体 0.5 mg、8 週間腹腔内投与した後、筋病理学的、生化学的、行動学的変化に及ぼす影響を観察する。

## 4. 研究成果

### (1) 骨格筋特異的 TDP-43 発現マウスの作製と IBM モデルとしての妥当性検証

CK8 プロモーターにより野生型全長型ヒト TDP-43 cDNA を発現するフラグメントをマウス卵にマイクロインジェクションしたところ、PCR による遺伝子タイピングの結果、125 匹中 21 匹に導入遺伝子を確認した。これらのマウスの戻し交配を行い、少なくとも 3 系統がトランスジェニックマウスとして樹立された。これらの系統のマウス骨格筋内における全長型 TDP-43 蛋白発現レベルをウェスタンブロットにより確認すると、いずれも内在性マウス TDP-43 の 2 倍程度

の発現に留まった。興味深いことに、骨格筋特異的 TDP-43 発現マウスでは 35 kDa の TDP-43 断片を検出した。

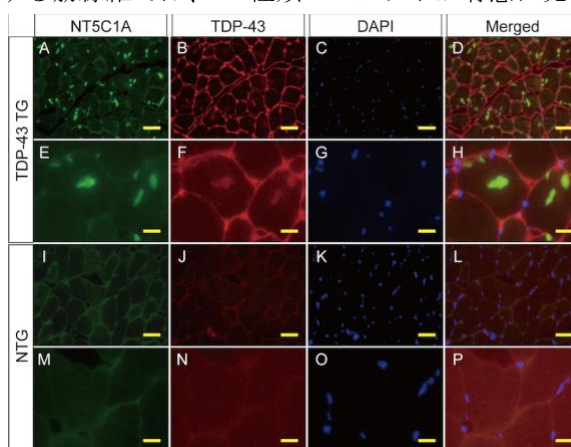
次に経時的体重変化を同胞対照マウスと比較すると、生後 36 週以降 TDP-43 発現マウスは有意に低体重を示した。一方ロータロッドテストによる運動機能評価では、18 ヶ月齢の段階で TDP-43 発現マウスに有意な運動機能の変化は見出されなかった。生化学的解析では、18 ヶ月齢の段階で TDP-43 発現マウスの血清 CK および LDH、AST のレベルは有意に増加していた。

HE および mGT 染色による病理学的解析では、18 ヶ月齢の TDP-43 発現マウスに高頻度に管状構造物の凝集体である tubular aggregate (TA) を認めた。筋線維径のヒストグラム解析では、TDP-43 発現マウスの筋線維径が左方移動し、平均の筋線維径も有意に減少した。抗 TDP-43 抗体による免疫染色では、TDP-43 発現マウスに高頻度に TDP-43 陽性の筋形質内凝集体を認める一方、抗 A $\beta$  40 抗体や抗 A $\beta$  42 抗体を用いた免疫染色では陽性凝集体は検出されなかった。

次に電子顕微鏡を用いた微細構造評価では、TDP-43 発現マウスにおいて自己食空胞を有する筋線維が散見され、さらに筋形質膜直下に異常ミトコンドリアを含む筋繊維が検出され、これらの所見は同胞対照マウスでは見られなかった。

## (2) 骨格筋特異的 TDP-43 マウスにおける炎症所見の解明

TDP-43 発現マウスにおいて、筋形質内に TDP-43 凝集を有する筋線維および小さな筋繊維をレーザーマイクロダイセクションにより摘出し、LC-MS/MS を用いて網羅的にプロテオミクス解析を実施した。筋形質内に TDP-43 凝集を有する筋線維では、45 種類のペプチドが有意に発現上昇していた。これらのペプチドを機能的に分類すると、筋小胞体局在蛋白やカルシウムの恒常性制御に関与する蛋白、ユビキチン・プロテアソーム分解関連蛋白が多く含まれていた。炎症に関連する蛋白として、近年 IBM 患者血清中に見出された自己抗体の標的抗原である NT5C1A が含まれていた。TDP-43 発現マウスにおける小胞体ストレスの関与について、小胞体シャペロン BiP あるいは小胞体ストレス関連アポトーシスに関与する CHOP の発現を免疫組織化学的に評価すると、TDP-43 凝集を有する筋線維への局在が確認された。また NT5C1A は、TDP-43 発現マウス骨格筋において TDP-43 と高頻度に共局在することが示された (右図)。



## (3) *in vitro* 筋線維内 TDP-43 凝集体評価システムの構築

本マウスより筋芽細胞の培養を行ったが、我々の培養条件下では細胞内に TDP-43 凝集体は検出されなかった。そこでマウス筋芽細胞ラインである C2C12 細胞に TDP-43 遺伝子のトランスフェクションを行ったところ、コントロールベクターに比して 48 時間および 72 時間後に有意に細胞の生存性が低下した。次に組換え TDP-43 蛋白に震盪操作あるいは酸処理を行うと、酸処理 TDP-43 では顕著に線維形成が確認された。これらの TDP-43 蛋白を C2C12 細胞に添加すると、酸処理 TDP-43 でより強く細胞生存性が傷害された。これらの一過性発現系では安定した TDP-43 発現が得られないことから、現在薬剤誘導性の TDP-43 安定発現細胞株を作成中であり、今後本細胞株を用いて *in vitro* 筋線維内 TDP-43 凝集体評価システムを構築する予定である。

## (4) 本マウスへの IL-6 レセプターモノクローナル抗体投与による有効性検証

IBM の病態においても関与が推測されている炎症性サイトカインを中心とした微小炎症を制御するために、IL-6 レセプターモノクローナル抗体 (MR16-1) を用いて、TDP-43 発現マウスの異常蛋白凝集や筋変性に対する治療効果を検討した。病理学的変化が顕著となる 18 ヶ月齢の本マウスに IL-6 レセプターモノクローナル抗体 (MR16-1) 0.5 mg、8 週間腹腔内投与し、2 週間毎に経時的体重変化、4 週間毎にロータロッドテストによる運動機能評価を行い、投与終了後に後肢近位筋の病理学的解析を実施した。MR16-1 治療群では未治療群に比較して高体重の傾向を示したが、運動機能および病理学的変化に有意差は見られなかった。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 20 件)

- ① Okumura K., Yamashita T., Masuda T., Misumi Y., Ueda A., Ueda M., Obayashi K., Jono H., Yamashita S., Inomata Y., Ando Y. Long-term outcome of patients with hereditary transthyretin V30M amyloidosis with polyneuropathy after liver transplantation. *Amyloid*, 23, 39-45 (2016).
- ② Azuma M., Hirai T., Yamada K., Yamashita S., Ando Y., Tateishi M., Iryo Y., Yoneda T., Kitajima M., Wang Y., Yamashita Y. Lateral asymmetry and spatial difference of iron deposition in the substantia nigra of Parkinson's disease patients measured

- with quantitative susceptibility mapping. *AJNR Am J Neuroradiol.*, 37, 782-788 (2016).
- ③ Mori A., Yamashita S., Nakajima M., Hori H., Tawara A., Matsuo Y., Misumi Y., Ando Y. CMAP decrement as a potential diagnostic marker for ALS. *Acta Neurol. Scand.*, 134, 49-53 (2016).
  - ④ Yamashita T., Ueda M., Saga N., Nanto K., Tasaki M., Masuda T., Misumi Y., Oda S., Fujimoto A., Amano T., Takamatsu K., Yamashita S., Obayashi K., Matsui H., Ando Y. Hereditary amyloidosis with cardiomyopathy caused by the novel variant transthyretin A36D. *Amyloid*, 23, 207-208 (2016).
  - ⑤ Mori Y., Yamashita S., Kato M., Masuda T., Takamatsu K., Kumamoto T., Sasaki R., Ando Y. Thomsen disease with ptosis and abnormal MR findings. *Neuromuscul. Disord.*, 26, 805-808 (2016).
  - ⑥ Suzuki, N., Mori-Yoshimura. M., Yamashita S., Nakano S., Murata KY., Inamori Y., Matsui N., Kimura E., Kusaka H., Kondo T., Higuchi I., Kaji R., Tateyama M., Izumi R., Ono H., Kato M., Warita H., Takahashi T., Nishino I., Aoki M. Multicenter questionnaire survey for sporadic inclusion body myositis in Japan. *Orphanet J Rare Dis.*, 11, 146 (2016).
  - ⑦ Ishizaki M., Kedoin C., Ueyama H., Maeda Y., Yamashita S., Ando Y. Utility of skinfold thickness measurement in non-ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.*, 27, 24-28 (2017).
  - ⑧ Yamamoto F., Yamashita S., Kawano H., Tanigawa T., Mihara Y., Gono T., Ando Y. Meningitis and ventriculitis due to *Nocardia araoensis* infection. *Intern. Med.*, 56, 853-859 (2017).
  - ⑨ Nakahara K., Nakane S., Nakajima M., Yamashita S., Mori, T., Ando Y. Effect of thymectomy for thymic atrophy in myasthenia gravis: A retrospective study on 93 patients. *J Neuroimmunol.*, 305, 182-185 (2017).
  - ⑩ Tawara N., Yamashita S., Zhang X., Korogi M., Zhang Z., Doki T., Matsuo Y., Nakane S., Maeda S., Sugie K., Suzuki N., Aoki M., Ando Y. Pathomechanisms of anti-cN1A autoantibodies in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol.*, 81, 512-525 (2017).
  - ⑪ Ikenoshita S., Yamashita S., Sakamoto T., Misumi Y., Ando Y. Hemi-atrophy of tongue with contralateral hemiparesis in a patient with MADSAM. *J. Clin. Neurol.*, 13, 422-423 (2017).
  - ⑫ Yamashita S., Tawara N., Ando Y. Anti-NT5C1A autoantibodies for the diagnosis and study of the pathogenesis of sporadic inclusion body myositis. *Clin. Exp. Neuroimmunol.*, 8, 292-301 (2017).
  - ⑬ Yamashita S., Nakama T., Ueda M., Honda S., Kimura E., Konagaya M., Ando Y. Tongue strength in patients with subacute myelo-optico-neuropathy. *J. Clin. Neurosci.*, 47, 84-88 (2018).
  - ⑭ Okada M., Yamashita S., Ueyama H., Ishizaki M., Maeda Y., Ando Y. Long-term effects of edaravone on survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *eNeurologicalSci.*, 11, 11-14 (2018).
  - ⑮ Tawara N., Yamashita S., Kawakami K., Kurashige T., Zhang Z., Tasaki M., Yamamoto Y., Nishikami T., Doki T., Zhang X., Matsuo Y., Kimura E., Tawara A., Maeda Y., Hauschka SD., Maruyama H., Ando Y. Muscle-dominant wild-type TDP-43 expression induces myopathological changes featuring tubular aggregates and TDP-43-positive inclusions. *Exp. Neurol.*, 309, 169-180 (2018).
  - ⑯ Mukaino A., Tsuda M., Yamashita S., Kosaka T., Wada K., Ando Y. Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with extensive cerebral cortex symptoms: A case report. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 174, 217-219 (2018).
  - ⑰ Kurisaki R., Ueyama H., Maeda Y., Sakamoto T., Nakahara K., Nakane S., Yamashita S., Ando Y.; 2016 Kumamoto Earthquake PD Study Group. Impact of major earthquakes on Parkinson's disease. *J. Clin. Neurosci.*, 61, 130-135 (2019).
  - ⑱ Yamashita S., Tawara N. Determination of cN1A autoantibodies by cell-based immunofluorescence cytochemistry. *Methods Mol. Biol.*, 1901, 89-94 (2019).
  - ⑲ Kumai Y., Samejima Y., Yamashita S., Ando Y., Orita Y., Miyamoto T., Matsubara K. Assessment of oropharyngeal swallowing dysfunction in myasthenia gravis patients presenting with difficulty in swallowing. *Auris Nasus Larynx*, in press, (2018).
  - ⑳ Doki T., Yamashita S., Wei FY., Hara K., Yamamoto T., Zhang Z., Zhang X., Tawara N., Hino H., Uyama E., Kurashige T., Maruyama H., Tomizawa K., Ando Y. Mitochondrial localization of PABPN1 in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Lab. Invest.*, in press, 2019.

- ① Satoshi Yamashita, Nozomu Tawara, Tsukasa Doki, Xiao Zhang, Ziwei Zhang, Yoshimasa Matsuo, Yasuhiro Yonemochi, Yukio Ando. Endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of a murine model and patients of inclusion body myositis. 21st International Congress of the World Muscle Society, Oct 6, 2016, Congress Palace, Granada, Spain
- ② Nozomu Tawara, Satoshi Yamashita, Mai Korogi, Xiao Zhang, Tsukasa Doki, Shunya Nakane, Yasushi Maeda, Yukio Ando. Effect of anti-Cytosolic 5' -nucleotidase 1A (NT5C1A) antibody on cultured muscle cells and muscle fibers of mice. 21st International Congress of the World Muscle Society, Oct 6, 2016, Congress Palace, Granada, Spain
- ③ Tsukasa Doki, Satoshi Yamashita, Ziwei Zhang, Xiao Zhang, Nozomu Tawara, Yasushi Maeda, Hirotake Hino, Eiichiro Uyama, Kimi Araki, Yukio Ando. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of oculopharyngeal muscular dystrophy. 21st International Congress of the World Muscle Society, Oct 5, 2016, Congress Palace, Granada, Spain
- ④ Xiao Zhang, Satoshi Yamashita, Nozomu Tawara, Tsukasa Doki, Ziwei Zhang, Yoshimasa Matsuo, Yasuhiro Yonemochi, Yukio Ando. Establishment of a murine model of vocal cord and pharyngeal weakness with distal myopathy. 21st International Congress of the World Muscle Society, Oct 6, 2016, Congress Palace, Granada, Spain
- ⑤ Satoshi Yamashita, Yoshimasa Matsuo, Nozomu Tawara, Xiao Zhang, Ziwei Zhang, Tsukasa Doki, Yukio Ando. Dysregulation of CYLD is involved in the pathogenesis of sporadic inclusion body myositis. XXIII World Congress of Neurology, Sept 20, 2017, Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan
- ⑥ Nozomu Tawara, Satoshi Yamashita, Xiao Zhang, Ziwei Zhang, Tsukasa Doki, Yoshimasa Matsuo, Shunya Nakane, Yasushi Maeda, Yukio Ando. Predominant atrophy in type 2 myofibers of sporadic inclusion body myositis with anti-cN1A autoantibody. XXIII World Congress of Neurology, Sept 20, 2017, Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan
- ⑦ Tsukasa Doki, Satoshi Yamashita, Fan-Yan Wei, Xiao Zhang, Ziwei Zhang, Nozomu Tawara, Hirotake Hino, Eiichiro Uyama, Kimi Araki, Kazuhito Tomizawa, Yukio Ando. Polyalanine expansion in PABPN1 causes mitochondrial dysfunction. XXIII World Congress of Neurology, Sept 17, 2017, Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan
- ⑧ Satoshi Yamashita, Yoshimasa Matsuo, Nozomu Tawara, Xiao Zhang, Ziwei Zhang, Tsukasa Doki, Yukio Ando. CYLD is a possible therapeutic target for sporadic inclusion body myositis. 22nd International Congress of the World Muscle Society, Oct 4, 2017, Palais du Grand Large, Saint Malo, France
- ⑨ Nozomu Tawara, Satoshi Yamashita, Xiao Zhang, Ziwei Zhang, Tsukasa Doki, Yoshimasa Matsuo, Shunya Nakane, Yasushi Maeda, Yukio Ando. Establishment of novel autoimmune animal model for sporadic inclusion body myositis. 22nd International Congress of the World Muscle Society, Oct 4, 2017, Palais du Grand Large, Saint Malo, France
- ⑩ Tsukasa Doki, Satoshi Yamashita, Fan-Yan Wei, Xiao Zhang, Ziwei Zhang, Nozomu Tawara, Hirotake Hino, Eiichiro Uyama, Kimi Araki, Kazuhito Tomizawa, Yukio Ando. Mitochondrial dysfunction in oculopharyngeal muscular dystrophy. 22nd International Congress of the World Muscle Society, Oct 5, 2017, Palais du Grand Large, Saint Malo, France
- ⑪ Xiao Zhang, Satoshi Yamashita, Nozomu Tawara, Tsukasa Doki, Ziwei Zhang, Yoshimasa Matsuo, Makiko Nagai, Yukio Ando. Intramuscular injection of recombinant adeno-associated viral vectors expressing mutant MATR3 recapitulates pathological features of VCPDM. 22nd International Congress of the World Muscle Society, Oct 4, 2017, Palais du Grand Large, Saint Malo, France
- ⑫ Ziwei Zhang, Satoshi Yamashita, Nozomu Tawara, Kensuke Kawakami, Tsukasa Doki, Yoshimasa Matsuo, Xiao Zhang, Yasushi Maeda, Yukio Ando. Mitochondrial analysis in wild-type TDP-43 transgenic mice mimicking sporadic inclusion body myositis. 22nd International Congress of the World Muscle Society, Oct 4, 2017, Palais du Grand Large, Saint Malo, France
- ⑬ Satoshi Yamashita, Tokunori Ikeda, Nozomu Tawara, Xiao Zhang, Tsukasa Doki, Yoshimasa Matsuo, Ziwei Zhang, Kentaro Hara, Yukio Ando. Clinical differences between sporadic inclusion body myositis with and without intramuscular amyloid-like deposits. The XVI International Symposium on Amyloidosis, March 26, 2018, KKR Hotel Kumamoto, Kumamoto, Japan
- ⑭ Kentaro Hara, Satoshi Yamashita, Xiao Zhang, Nozomu Tawara, Tsukasa Doki, Ziwei Zhang, Yoshimasa Matsuo, Makiko Nagai, Yukio Ando. Intramyofiber amyloid deposits

of transgenic mice overexpressing mutant Matrin 3 are involved in the pathogenesis of Vocal Cord Pharyngeal Distal Myopathy. The XVI International Symposium on Amyloidosis, March 26, 2018, KKR Hotel Kumamoto, Kumamoto, Japan

〔図書〕（計 6 件）

- ① 山下賢, 安東由喜雄. 眼咽頭遠位型ミオパチー. *Clinical Neuroscience* 34: 332-333, 2016.
- ② 山下賢. 検査、機能評価 運動ニューロン疾患で重要な機能評価はどのようなものですか?. In: 鈴木則宏, 監、青木正志、編. *神経内科 Clinical Questions & Pearls 運動ニューロン疾患*. 東京: 中外医学社; 2017. p. 110-116.
- ③ 山下賢, 安東由喜雄. 封入体筋炎と自己抗体. *BRAIN and NERVE* 70: 449-457, 2018.
- ④ 山下賢. ALS 患者の薬物療法選択における意思決定支援. *難病と在宅ケア* 24: 18-21, 2018.
- ⑤ 山下賢. 10 章 遺伝子、その他難病における診断・治療の現状と求める医薬品・医療機器・再生医療像 第 5 節 封入体筋炎. 希少疾患用医薬品の適応拡大と事業性評価 No. 1969. 東京: 技術情報協会; 2018. p. 465-471.
- ⑥ 山下賢. 封入体筋炎における自己抗体の意義は? *週刊日本医事新報* 4940: 54-55, 2018.

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

(1) 研究分担者：なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：安東 由喜雄  
ローマ字氏名：(ANDO, yukio)  
研究協力者氏名：竹田 直樹  
ローマ字氏名：(TAKEDA, naoki)  
研究協力者氏名：俵 望  
ローマ字氏名：(TAWARA, nozomu)  
研究協力者氏名：道鬼 つかさ  
ローマ字氏名：(DOKI, tsukasa)  
研究協力者氏名：松尾 圭将  
ローマ字氏名：(MATSUO, yoshimasa)

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。