

令和元年6月6日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09704

研究課題名(和文) 多発性硬化症の治療ターゲット同定を目指した核内受容体TR 1を介する分子病態解明

研究課題名(英文) Establishment of treatment target for MS: Thyroid hormone receptor beta1 signaling is critically involved in the EAE pathogenesis

研究代表者

中嶋 秀人 (NAKAJIMA, Hideto)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号：20330095

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)：多発性硬化症(MS)病態における甲状腺ホルモン受容体 1 (TR 1)の役割について動物モデルの実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)を用いて検討した。EAEの中枢神経浸潤CD4T細胞にTR 1高度発現を認め、特にTh17細胞に特異的に発現した。TR 1の選択的アゴニストTRIACの投与でEAE発症が促進し、制御性T細胞のマスター転写因子Foxp3発現が低下した。次にTR 1特異的siRNA処理を行うとEAE発症が抑制され、中枢神経浸潤CD4T細胞のIL-17発現が低下しFoxp3発現が増加した。EAEにおいてTR 1はTh17細胞のpathogenicityに関与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は多発性硬化症(MS)患者の末梢血T細胞のDNAマイクロアレイの結果をもとに、核内受容体という比較的創薬の標的となりやすい分子を選んでおり、将来のMSの新規治療標的の発見と創薬という一連の成果が期待できる。また他のTh17や制御性T細胞の関与が認められる自己免疫疾患に対する汎用性のある治療成果も期待できる。近年、数多くの核内受容体が代謝性疾患だけでなく自己免疫疾患にも関与することが明らかにされているが、本研究成果は核内受容体を介した代謝性疾患と自己免疫疾患の新しいクロストークメカニズムを明らかにするという成果をもたらすことが期待される。

研究成果の概要(英文)：We investigated the role of thyroid hormone receptor 1 (TR 1) in the pathogenesis of experimental allergic encephalomyelitis (EAE), utilized as animal model for MS. TR 1 gene was highly expressed in the CNS infiltrating CD4 T cells, especially in Th17 cells, of EAE mice. TR 1 selective agonist TRIAC exacerbated the severity of EAE, and the expression of transcriptional factor Foxp3, as a lineage specification factor of regulatory T cells, was reduced in these mice. Next, the clinical severity of EAE was significantly reduced in mice treated with THRB specific siRNA. The transcriptional levels of IL-17 in the CNS infiltrating CD4 T cells were markedly reduced, and those of Foxp3 were elevated in mice treated with THRB specific siRNA. These results suggest that TR 1 has a key role in the mechanisms of the amelioration of EAE through the pathogenicity of Th17 cells.

研究分野：神経免疫

キーワード：多発性硬化症 甲状腺ホルモン受容体 1 EAE Th17 Treg 自己免疫性脳炎

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

多発性硬化症 (MS) は中枢神経のミエリン抗原に反応して IL-17 (Th17), IFN- γ (Th1) などの炎症性サイトカインを産生する中枢神経浸潤 CD4T 細胞が炎症を惹起する自己免疫疾患とされている。MS の臨床経過は、多くの場合、再発と寛解を繰り返すことが特徴であるが、寛解期であっても無症候性にミエリンの障害が慢性的に進行する。そのため、MS を無治療下に放置すると、身体機能の障害が徐々に進行悪化するだけでなく、脳萎縮や認知機能障害が進行するという問題も近年クローズアップされている。現在、MS の治療として疾患修飾薬 (DMT) となる種々の免疫抑制剤が開発され、疾患の進行予防目的で使用されているが、根治治療には至っておらず、治療選択を広げるため、またより高い治療効果を得るための新規の治療薬の開発が望まれている。

われわれは国立精神神経医療研究センターとの共同研究で MS の克服という目標のために MS の病態形成における CD4T 細胞における核内受容体の役割を解明し、核内受容体を標的とした新規治療法の開発に携わってきた (Doi Y, et al: Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105:8381-6)。そこで本研究では、これまで行われた患者と健常者の末梢血 T 細胞の網羅的遺伝子解析 DNA microarray の比較解析リストの中で上位に位置した核内受容体の一つである甲状腺ホルモン受容体 (TR 1) に着目した。MS の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) を用いて解析を始めたところ、EAE の発症時に所属リンパ節や脾臓である 2 次リンパ組織の CD4T 細胞よりも、中枢神経 (CNS) に浸潤した CD4T 細胞において、特異的に TR 1 の発現が高いこと、さらに Th17 細胞と制御性 T 細胞 (Treg) という相反する二つのサブセットに TR 1 が発現し、TR 1 が Treg のマスター遺伝子 Foxp3 の発現を抑制していることを明らかにした。近年 Th17 の研究が進み、Th17 細胞の病原性 (pathogenicity) や Treg/Th17 細胞の可塑性 plasticity が話題になっている。TR 1 はこの 2 つのサブセットに特異的に発現し、Foxp3 の発現を抑えること、また、実際に EAE の発症に関与するということは、TR 1 が Th17 の pathogenicity、もしくは Treg/Th17 の plasticity に影響を及ぼすことで自己免疫疾患の発症に関与していると考えられ、この領域において TR 1 が新しい見解を加える可能性を有している。

TR 1 の遺伝子異常は甲状腺ホルモン不応症 人ではいわゆる Refetoff 症候群を呈するため、内分泌・代謝の分野では盛んに研究され、また近年では TR 1 がスタチン抵抗性の高脂血症の治療標的として脚光を浴びているが (N Engl J Med. 2010;362:906-16.), 免疫の分野ではほとんど注目されてこなかった。しかし、これまでの研究により TR 1 は EAE の発症時にのみ脳炎惹起性の病原性 CD4T 細胞に発現しており、今後、TR 1 の発現抑制が EAE の発症を抑制することを見いだせれば、TR 1 が自己免疫疾患の発症に関与する可能性を示唆することにもなる。この TR 1 を介した免疫と内分泌・代謝系のクロストークを解明が、自己免疫疾患の発症メカニズムの解明にも繋がりがえるという点が注目されると考えられる。

本研究は MS 患者の末梢血 T 細胞の DNA macroarray の結果をもとに開始し、核内受容体という比較的創薬の標的となりやすい分子を選んでいく。そこで、患者データを元に開始された本研究が成功することにより、多発性硬化症の新規治療標的の発見と創薬という一連の成果が期待できる。また、他の Th17, Treg の関与が認められる炎症性・自己免疫疾患などに対する汎用性のある治療標的という卓越した成果が期待できる。近年、数多くの核内受容体 (PPAR / α , RAR, RXR, LXR, FXR etc.) が代謝性疾患だけでなく自己免疫疾患にも関与することが明らかにされ、そのどちらの分野においても創薬の標的となり実際に成果を挙げられている。本研究成果は核内受容体の新しい創薬の一面を明らかにすると共に、核内受容体を介した代謝性疾患と自己免疫疾患の新しいクロストークメカニズムを明らかにするという成果をもたらすことが期待できる。

2. 研究の目的

本研究では、EAE を用いて TR 1 特異的な siRNA と選択的アゴニストである TRIAC による TR 1 制御を行い、CD4T 細胞における TR 1 の役割、さらに TR 1 が Foxp3 を抑制する詳細な機序を解析する。TR 1 を介した免疫系と内分泌系のクロストークメカニズムを明らかにし、MS の発症における TR 1 の役割を解明するとともに、MS の新たな治療法の開発や創薬に寄与することを目的として行った。

また、Th17 関連サイトカイン・ケモカインのプロファイリング (multiplex cytokine assay), フローサイトメトリーによる濾胞ヘルパー T 細胞 (Tfh 細胞) サブセット (Tfh1 細胞, Tfh2 細胞, Tfh17 細胞) による MS 検体における Th17 細胞の pathogenesis の解析も試みた。

3. 研究の方法

(1) Pathogenic Th17 に関するサイトカイン・ケモカインのプロファイリング

MOG35-55 peptide を用いて EAE を誘導したマウスから、中枢神経浸潤、および末梢血 CD4T 細胞を採取し、Real-time PCR にて TR 1 の発現を経時的に比較した。CD4T 細胞に TR 1 をレンチウイルスで導入、もしくは siRNA でノックダウンした後、Foxp3 やサイトカインなどの発現を ELISA 法やフローサイトメトリーにて解析した。近年 Th17 細胞の中にも、EAE の発症に関与する pathogenic Th17 細胞と、IL-10 を産生し抑制的に働く non-pathogenic Th17 細胞の存在が明らかとなっているが、予め行った実験では、TR 1 の発現を抑制した時に、Th17 細胞の IL-10 の産生が増加した。つまり TR 1 は Th17 細胞に特異的に発現しているが、Th17 細胞の

pathogenicity に関与している可能性が高い。そこで、siRNA もしくはウイルスベクターを用いて TR 1 の発現を変化させた時の、Th17 細胞の pathogenicity に関与するサイトカイン・ケモカイン (IL-17, IFN- γ , GM-CSF, IL-10, T-bet, IL-23R, IL-1RN, CCL2, CCR6, etc.) を中心にフローサイトメトリー、ELISA, Real-Time PCR を用いて解析を行った。

(2) Th17/Treg plasticity についての検討

TR 1 は Th17 細胞の分化誘導中に Foxp3 の発現を抑制することが判明したため、上記と同様に naive CD4T 細胞もしくは naive Treg 細胞を用いて Th17 細胞を誘導する。その際 siRNA やウイルスベクターを用いて TR 1 の発現を変化させて、Foxp3, ROR- γ t, IL-17 などの発現を、フローサイトメトリー、ELISA, Real-Time PCR を用いて解析を行った。そこで、Th17 と Treg の reciprocal differentiation に関与するのか、IL-17 産生性の Treg 細胞が産生される plasticity に関与するのかを検討した。

(3) MS における Th17 細胞の pathogenicity についての検討

Th17 関連サイトカイン・ケモカインのプロファイリング測定 (multiplex cytokine assay: CCL17, CCL2, CXCL10, CXCL11, CXCL8, IFN- γ , IL-10, IL-17A, IL-17E, IL-18, IL-4, IL-6, IL-21, IL-23) により MS 保存血清検体の解析を行った。さらに濾胞ヘルパー T 細胞 (Tfh 細胞) について注目し解析を行った。Tfh 細胞は二次リンパ組織の濾胞胚中心形成に関与するとともに T 細胞依存的な抗体産生に重要な役割を果たすが、Tfh 細胞は末梢血中に循環して Tfh1 細胞、Tfh2 細胞、Tfh17 細胞のサブセットが種々の免疫制御に関連することが判明している。そこで、フローサイトメトリー解析により CD4+CXCR5+ゲーティングしたのちに CCR6 と CXCR3 で分画をとることで、Tfh1 (CCR6-CXCR3+), Tfh2 (CCR6-CXCR3-), Tfh17 (CCR6+CXCR3-) の比率について比較検討した。

4. 研究成果

MOG35-55peptide を用いた C57BL6/J マウスの EAE では TR 1 は EAE 発症初期の中枢神経浸潤 CD4T 細胞で高度に発現し、in vitro で誘導した Th17 細胞に特異的に発現した。TR 1 の選択的アゴニスト TRIAC の投与で EAE 発症が促進し、Treg 細胞のマスター転写因子 Foxp3 発現が低下した。次に PLP139-151peptide 用いて EAE を誘導した SJL マウスの adoptive transfer model に TR 1 特異的 siRNA 処理を行うと EAE 発症が抑制され、中枢神経浸潤 CD4T 細胞の IL-17 発現が低下し Foxp3 発現が増加した。そこで in vitro の解析を行ったところ、Th17 誘導条件下で脾臓細胞を抗 CD3 抗体で刺激しても IL-17 の産生は抑制されなかったが、牛胎児血清を含まない培養液では TR 1 特異的 siRNA 処理を行うことで IL-17 の産生が抑制された。以上より TR 1 の発現抑制は IL-17 の産生を抑制し EAE を改善させることが示唆された。

近年 Th17 細胞中に pathogenic Th17 細胞と IL-10 を産生し抑制的に働く non-pathogenic Th17 細胞があることが判明しているが、実際に siRNA で TR 1 発現を抑制すると Th17 細胞の IL-10 産生が増加した。さらに TR 1 発現細胞の解析で Th17 細胞と Treg 細胞との相反する二つのサブセットに発現していることが判明した。すなわち EAE の病態において TR 1 は Th17 細胞の pathogenicity に関与するとともに、Treg 細胞において Foxp3 の発現抑制に関与すると考えられた。

一方、保存血清検体を用いた Th17 関連サイトカイン・ケモカインのプロファイリング測定 (multiplex cytokine assay: CCL17, CCL2, CXCL10, CXCL11, CXCL8, IFN- γ , IL-10, IL-17A, IL-17E, IL-18, IL-4, IL-6, IL-21, IL-23) では、CCL2, CXCL10, CXCL8 は健常対照群に比して MS 群で高かったが、IL-17A は検出可能も低値、IL-17E は感度以下で、ケモカイン・サイトカインによる Th17 細胞の pathogenesis に証明は困難であった。そこで濾胞ヘルパー T 細胞 (Tfh 細胞) について注目した。Tfh 細胞は二次リンパ組織の濾胞胚中心形成に関与するとともに T 細胞依存的な抗体産生に重要な役割を果たし、さらに Tfh 細胞は末梢血中に循環し Tfh1 細胞、Tfh2 細胞、Tfh17 細胞のサブセットが種々の免疫制御に関連することが判明している。フローサイトメトリー解析により CD4+CXCR5+ゲーティングしたのちに CCR6 と CXCR3 で分画をとることで、健常者では Tfh1 (CCR6-CXCR3+) : Tfh2 (CCR6-CXCR3-) : Tfh17 (CCR6+CXCR3-) は 1 : 1 : 1 にバランスが取れていること、活動性のある MS 患者では Tfh1 あるいは Tfh17 が偏位する傾向がみられた。Tfh1/Tfh2/Tfh17 バランスは新規治療法の開発や MS の Th17 細胞の pathogenesis の解析に役立つことが期待できると考えられ、今後さらなる応用を目指す。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 15 件)

- (1) Nakajima H, Hara M, Morita A, Kamei S. Neurologic Complications of Varicella-Zoster Virus Infection. Human Herpesvirus Infection - Biological Features, Transmission, Symptoms, Diagnosis and Treatment 2019 Jan;1:1-11. 10.5772/intechopen.83036. 査読有
- (2) Nakamura Y, Nakajima H, Kimura F, Unoda K, Arawaka S. Preventive Effect of Cilostazol on Pneumonia in Patients with Acute Cerebral Infarction. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018 Sep;27(9):2354-2359. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.024. 査読有
- (3) Motoki M, Nakajima H, Sato T, Tada M, Kakita A, Arawaka S. Neuronal intranuclear inclusion disease showing intranuclear inclusions in renal biopsy 12

- years earlier. *Neurology*. 2018 Nov 6;91(19):884-886. doi:10.1212/WNL.0000000000006480. 査読有
- (4) Hirose T, Kimura F, Tani H, Ota S, Tsukahara A, Sano E, Shigekiyo T, Nakamura Y, Kakiuchi K, Motoki M, Unoda K, Ishida S, Nakajima H, Arawaka S. Clinical characteristics of long-term survival with noninvasive ventilation and factors affecting the transition to invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2018 Dec;58(6):770-776. doi: 10.1002/mus.26149. 査読有
 - (5) Kimura A, Takemura M, Saito K, Yoshikura N, Hayashi Y, Harada N, Nishida H, Nakajima H, Inuzuka T. Comparison of cerebrospinal fluid profiles in Alzheimer's disease with multiple cerebral microbleeds and cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *J Neurol*. 2017 Feb;264(2):373-381. doi: 10.1007/s00415-016-8362-2. 査読有
 - (6) Higashiyama A, Komori T, Inada Y, Nishizawa M, Nakajima H, Narumi Y. Diffuse (18)F-FDG uptake throughout the spinal cord in the acute phase of Neuromyelitis Optica Spectrum disorder. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Aug;44(9):1609-1610. doi: 10.1007/s00259-017-3735-z. 査読有
 - (7) Higashiyama A, Komori T, Inada Y, Nakajima H, Narumi Y. Central Nervous System Involvement of Intravascular Large B-Cell Lymphoma on 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2017 May;42(5):e258-e260. doi: 10.1097/RLU.0000000000001559. 査読有
 - (8) Nakajima H, Nakamura Y, Inaba Y, Tsutsumi C, Unoda K, Hosokawa T, Kimura F, Hanafusa T, Date M, Kitaoka H. Neurologic disorders associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: A comparison of anti-GAD antibody titers and time-dependent changes between neurologic disease and type I diabetes mellitus. *J Neuroimmunol*. 2018 Apr 15;317:84-89. doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.01.007. 査読有
 - (9) Shigekiyo T, Tani H, Nakajima H, Kimura F. Antecedent diffuse cerebellar lesions on diffusion-weighted MRI in nonalcoholic Wernicke's encephalopathy. *Neurol Sci*. 2018 Apr;39(4):789-790. doi: 10.1007/s10072-017-3190-4. 査読有
 - (10) Nakamura Y, Nakajima H, Hosokawa T, Yamane K, Ishida S, Kimura F. Acute Cerebellar Ataxia Associated with Anti-glutamic Acid Decarboxylase Antibodies Mimicking Miller Fisher Syndrome. *Intern Med*. 2018 Jan 15;57(2):269-271. doi: 10.2169/internalmedicine.9190-17. 査読有
 - (11) Nakamura Y, Nakajima H, Tani H, Hosokawa T, Ishida S, Kimura F, Kaneko K, Takahashi T, Nakashima I. Anti-MOG antibody-positive ADEM following infectious mononucleosis due to a primary EBV infection: a case report. *BMC Neurol*. 2017 Apr 19;17(1):76. doi: 10.1186/s12883-017-0858-6. 査読有
 - (12) Tsukahara A, Nakajima H, Hosokawa T, Kimura F, Yoshikawa T. Human herpes virus 6 brainstem encephalitis in a patient with primary macroglobulinemia. *Neurol Sci*. 2017 Mar;38(3):507-508. doi: 10.1007/s10072-016-2733-4. 査読有
 - (13) Hosokawa T, Nakajima H, Unoda K, Yamane K, Doi Y, Ishida S, Kimura F, Hanafusa T. Serial electrophysiological findings in Guillain-Barré syndrome not fulfilling AIDP or AMAN criteria. *J Neurol*. 2016 Sep;263(9):1709-18. doi: 10.1007/s00415-016-8192-2. 査読有
 - (14) Nakajima H, Yamane K, Kimura F, Oku H. Optic perineuritis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-related hypertrophic pachymeningitis: a case report. *Neurol Sci*. 2016 Apr;37(4):641-3. doi: 10.1007/s10072-015-2454-0. 査読有
 - (15) Azumagawa K, Nomura S, Shigeri Y, Jones LS, Sato DK, Nakashima I, Kashiwagi M, Tanabe T, Shimakawa S, Nakajima H, Tamai H. Post-vaccination MDEM associated with MOG antibody in a subclinical Chlamydia infected boy. *Brain Dev*. 2016 Aug;38(7):690-3. doi: 10.1016/j.braindev.2016.02.004. 査読有

[学会発表](計 19 件)

- (1) Nakajima H. Long-term outcome of anti-NMDA receptor encephalitis in Japan. 第 59 回日本神経学会学術大会. 2018 年
- (2) 中村 善胤, 廣瀬 昂彦, 細川 隆史, 中嶋 秀人, 杉野 正一, 木村 文治, 荒若 繁樹. 再発性 Fisher 症候群の検討. 第 59 回日本神経学会学術大会. 2018 年
- (3) 吉本 幸世, 垣内 謙祐, 宇野田 喜一, 石田 志門, 中嶋 秀人, 木村 文治, 荒若 繁樹. 高齢発症重症筋無力症の臨床的特徴. 第 59 回日本神経学会学術大会. 2018 年
- (4) 中嶋 秀人, 原 誠, 溝口 知孝, 秋本 高義, 横田 優樹, 江橋 桃子, 石原 正樹, 塩田 宏嗣, 森田 昭彦, 亀井 聡. 抗 NMDA 受容体脳炎の長期転帰. 第 30 回日本神経免疫学会学術集会. 2018 年
- (5) 原 誠, 中嶋 秀人, 秋本 高義, 横田 優樹, 江橋 桃子, 石原 正樹, 塩田 宏嗣, 森田 昭彦, 小川 克彦, 亀井 聡. 脳炎患者における抗神経細胞表面抗体の迅速スクリーニング診断. 第 30 回日本神経免疫学会学術集会. 2018 年

- (6) Hirose T, Kimura F, Tani H, Ota S, Nakamura Y, Shigekiyo T, Unoda K, Ishida S, Nakajima H, Arawaka S: Prolonged survival by non-invasive ventilation and the factors relating the switch to invasive ventilation in Japanese patients with ALS. 22th World Congress of Neurology, Kyoto, 2017.9.
- (7) Ishida S, Unoda K, Yamane K, Hosokawa T, Nakajima H, Kimura F, Sugino M, Arawaka S: Early morning off symptom in patients with Parkinson disease. 22th World Congress of Neurology, Kyoto, 2017.9
- (8) Kakiuchi K, Motoki M, Sano E, Ota S, Unoda K, Hosokawa T, Ishida S, Nakajima H, Kimura K, Arawaka S: Evaluation of muscle mri pattern in neuromuscular disease. 22th World Congress of Neurology, Kyoto, 2017.9
- (9) Nakamura Y, Nakajima H, Unoda K, Kimura F, Arawaka S: Cilostazol prevents pneumonia in acute cerebral infarction. 22th World Congress of Neurology, Kyoto, 2017.9
- (10) Tani H, Nakajima H, Unoda K, Hosokawa T, Ishida S, Kimura F, Arawaka S: Neurologic disorders associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: comparison of anti-gad antibodies titer and time-dependent changes between neurologic disease and type i diabetes mellitus. 22th World Congress of Neurology, Kyoto, 2017.9
- (11) Shigekiyo S, Unoda K, Ishida S, Nakajima H, Kimura F, Arawaka S: Evaluation of dat-spect and 123i-mibg myocardial scintigraphy in the diagnosis and staging of parkinson ' s disease. 22th World Congress of Neurology, Kyoto, 2017.9
- (12) Motoki M, Yoshimoto Y, Ishida S, Nakajima H, Kimura F, Arawaka S, Sato T, Tada M, Kakita A: Neuronal intranuclear inclusion disease showing eosinophilic intranuclear inclusion bodies in the renal biopsy performed 12 years ago: a case study. 22th World Congress of Neurology, Kyoto, 2017.9
- (13) Yoshimoto Y, Tsukahara A, Unoda K, Yamane K, Ishida S, Nakajima H, Kimura F, Arawaka S: Clinical features of the late onset myasthenia gravis in the osaka medical college hospital. 22th World Congress of Neurology, Kyoto, 2017.9
- (14) Hasegawa Y, Kimura F, Hirose T, Nakamura Y, Shigekiyo T, Tani H, Ishida S, Nakajima H: Prolonged survival of non-invasive ventilation in Japanese patients with ALS. 27th International Symposium on ALS/MND, Dublin, 2016
- (15) 中嶋秀人 . 単純ヘルペス脳炎成人例の転帰・後遺症および転帰影響因子 .(ガイドラインコース)単純ヘルペス脳炎の診療ガイドライン 2015 に基づく診断と治療 . 第 57 回日本神経学会学術大会 , 神戸 , 2016
- (16) Nakajima H, Tani H, Nakamura Y, Shigekiyo T, Tsukahara A, Unoda K, Hosokawa T, Ishida S, Kimura F: Neuralgic amyotrophy : clinical features and the effect of immunotherap . 第 57 回日本神経学会学術大会 , 神戸 , 2016.05
- (17) 細川 隆史 , 中嶋 秀人 , 長谷川 幸世 , 中村 善胤 , 重清 太郎 , 谷 裕基 , 廣瀬 昂彦 , 宇野田 喜一 , 石田 志門 , 木村 文治 : 低 Na 血症 , 高 CK 血症合併 GBS における感覚神経障害の有無と経時的な神経伝導検査所見も考慮した病型検討 . 第 28 回日本神経免疫学会学術集会 , 長崎 , 2016.09
- (18) 重清 太郎 , 木村 文治 , 中嶋 秀人 , 石田 志門 , 細川 隆史 , 宇野田 喜一 , 谷 裕基 , 廣瀬 昂彦 , 中村 善胤 , 長谷川 幸世 : 抗 NMDA 受容体脳炎に対する免疫吸着療法の有効性 . 第 28 回日本神経免疫学会学術集会 , 長崎 , 2016.09
- (19) 久保山 知彦 , 重清 太郎 , 細川 隆史 , 中嶋 秀人 , 木村 文治 : ナタリズマブ導入がフィンゴリモドによる肝障害と QOL の改善に奏功した多発性硬化症の 1 例 . 第 28 回日本神経免疫学会学術集会 , 長崎 , 2016.09

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

なし

取得状況 (計 0 件)

なし

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.nihon-u.ac.jp/department/neuro/>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：宇野田 喜一
ローマ字氏名：UNODA Kiichi
所属研究機関名：大阪医科大学
部局名：医学部
職名：助教
研究者番号（8桁）：70751163

(2)研究協力者

研究協力者氏名：土居 芳充
ローマ字氏名：DOI Yoshimitsu

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。