

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K11477

研究課題名(和文) 抗MOG抗体が介在する自己免疫性視神経炎の病態解析

研究課題名(英文) Study on the anti-MOG antibody-related autoimmune optic neuritis

研究代表者

田中 恵子 (Tanaka, Keiko)

新潟大学・脳研究所・非常勤講師

研究者番号：30217020

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：自己免疫性視神経炎531例で抗MOG/AQP4抗体検査を行い、陽性例の臨床的特徴を論文化した。免疫病態解明のためマウスモデルを作製した。患者抗体はマウスMOGに結合不良のため、ヒト型MOG発現(hMOG)マウスを作製し、MOGでの受動・能動免疫を行い、AQP4抗体モデルと対比しての病態解析に着手した。hMOGマウス作出に時間を要し解析途上ながら、表現型に差がないこと、AQP4マウスは補体介在性の組織破壊が目立つが、hMOGマウスの炎症変化は軽微で補体関与が乏しく脱髄変化も軽度であった。さらに神経細胞機能変化、免疫学的反応の差異を解析し、至適治療法開発への方策を考察して論文化する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

急性視神経炎を生じるAQP4抗体陽性NMOSDとMOG抗体関連疾患(MOGAD)は多発性硬化症とは異なる難治性の自己免疫性疾患である。それぞれの臨床像や経過・治療法が異なると考えられるが、MOGADの病態は不明である。我々は、ヒト型AQP4/MOGを発現する遺伝子改変マウスを作製し、各抗体投与マウスの中枢神経組織変化、免疫的病態を比較検討した。MOGADモデルでは組織炎症変化が軽度で補体の関与も乏しい。AQP4群では組織保護を目指した補体活性抑制を要するが、MOGADでは炎症抑制が主である。病態に基づく治療選択により、患者の療養支援体制や医療経済上の負担が大きく異なることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Autoimmune optic neuritis with anti-AQP4 or anti-MOG antibodies differ in their clinical features, neuropathology, treatment response, and prognosis. We aimed to identify immunological and pathophysiological difference between them using transgenic mice expressing human-type AQP4 or MOG and treatment with each antibody, and to propose proper treatment methods based on each pathogenesis. Since patients' antibodies do not recognize mouse MOG efficiently, we produced human-type MOG (hMMOG) expressing transgenic mice and administered MOG-sensitized lymphocytes intravenously and later anti-MOG IgG from the patients with MOG-antibody-positive optic neuritis patients. In comparison with previously produced human-AQP4 expressing mice treated with AQP4 antibodies, the clinical phenotype did not differ between them, however, inflammatory changes with complement deposition are very weak in hMOG mouse that need different treatment strategies.

研究分野：神経免疫学, 脳神経内科学

キーワード：急性視神経炎 抗MOG抗体 抗AQP4抗体 ヒト型MOG発現マウス 炎症病態機序

1. 研究開始当初の背景

myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) は中枢神経髄鞘の最外層に発現する糖蛋白で、げっ歯類を MOG で免疫すると脱髄性脳炎を惹起する。近年、MOG を標的とした自己抗体を生じるヒトの中枢性脱髄疾患の報告が相次ぎ、小児では急性散在性脳脊髄炎、成人例では慢性再発性炎症性視神経炎や視神経脊髄炎など複数の病型が知られる (Reindle M et al. Nat Rev Neurol 9, 2013)。抗体の除去や産生抑制の治療効果が有効で、抗 MOG 抗体が発症病態に直接的に関与する可能性が考えられるものの、MOG 自体の機能は不明であり、MOG を標的とする免疫反応が生じる背景や、末梢リンパ組織で産生された本抗体の中枢神経内移行の過程、病型毎に神経組織部位特異的に炎症を生じる理由など、不明の点が多い。本症の病態解明には、患者由来の抗体により誘導された疾患モデルでの検討が不可欠である。同様の視神経炎を生じる抗アクアポリン 4 (AQP4) 抗体陽性視神経脊髄炎は、病態解明が進み、アストロサイトに発現する AQP4 を標的として補体介在性に高度の組織破壊が見られることが明らかになっている。抗 AQP4 抗体陽性例の血清 IgG をマウス・ラットに投与することで、NMO の病理学的所見が再現される。一方、抗 MOG 抗体については、人に生じる抗 MOG 抗体が齧歯類の MOG に対し結合力が弱い (Mayer MC. Et al. J Immunol 191,2013)、適切な病態モデルがない状態である。そのため、本研究では、ヒト型 MOG を発現する遺伝子改変マウスを作製し、患者に生じる抗 MOG 抗体の作用パターンおよび本疾患の発症機序を明らかにし、AQP4 モデルと比較しながら、それぞれの病態に応じた個別の治療法の開発が必要になっている。

2. 研究の目的

中枢神経脱髄疾患のなかで MOG を標的とする視神経炎患者の臨床病態を明らかにし、機能が不明である MOG 蛋白に対する自己抗体の病態形成における意義を明らかにすることを目的とした。そのため、1) 視神経炎多数例について抗 MOG 抗体および抗 AQP4 抗体検査を行い、それぞれの臨床的特徴、免疫学的治療に対する反応性や経過予後について、MOG 抗体群と AQP4 抗体群を対比させて臨床病態を明らかにする。2) 本症の発症病態研究には、本症患者に生じる抗体が認識するヒト型 MOG を発現するモデル系が必須であるため、遺伝子改変マウスを作製し、疾患由来の抗体を用いて病型特異的炎症動態および脱髄機序について組織学的、免疫学的検討を行い、AQP4 群・MOG 群の早期診断およびそれぞれに適切な治療方策を検討した。

3. 研究の方法

- 1) ヒト MOG cDNA 全長、またはヒト AQP4 M23 subtype を組み込んだ発現ベクターを HEK 293 細胞に導入して細胞表面に発現させ、患者検体を反応させて蛍光免疫染色を行い、抗体の有無を判定した。神経眼科グループとの連携のもと、視神経炎連続症例で両抗体検査を行い、陽性例の臨床像をデータベースとして集積した。
- 2) ヒト型 MOG を発現する遺伝子改変マウスを作製した。具体的には、マウス MOG 発現細胞でヒトとマウスの MOG アミノ酸配列の異なる部位を置換した変異体で、ヒト抗体の反応が確認されている部位の報告に基づき、ヒト型 MOG 構造部分を CAG-i res-tdT vector に挿入した発現ベクターを作製し、HEK293 細胞にトランスフェクトして患者検体の反

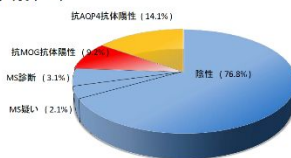
応を確認した。

- 3) すでに作製済みのヒト型 AQP4 の発現系も用いて、視神経炎患者検体での抗 MOG・抗 AQP4 抗体検査を行い、臨床情報の収集とデータベース作成した。
- 4) ヒト型 MOG 変異体を組み込んだ発現ベクターを用いて、iCre-loxp システムで作成したマウス、CNP1(iCreS)K1 あるいは CNP1(CreERT2)K1 を交配して oligodendrocyte にヒト抗体反応性 MOG 構造が過剰発現するマウスを作成した。
- 5) ヒト型 MOG 発現マウスについて、LPS などで炎症を惹起したのち、マウス脳内に抗 MOG 抗体陽性患者血清から分離した IgG 画分を投与し、経時的に物体探索行動、形状認知機能などでの視機能を検査した。今後は、視機能異常が生じたマウスについて、網膜電図 (electroretinography : ERG) による網膜・視神経の機能を計測する予定である。
- 6) 病態モデルマウスについて、眼球-視神経-脳組織を摘出し、切片化してリンパ球マーカー、補体マーカーなどを用いた各種染色を施し、形態学的観察を行っている。
- 7) 神経組織内でのサイトカイン・ケモカインの発現パターンについて定量的 RT-PCR を行い、炎症動態を調べる予定である。

4. 研究成果

- 1) 集積した抗 MOG 抗体陽性例について、抗 AQP4 抗体陽性例、両抗体陰性例との臨床的特徴を詳細に比較検討した。検査を行った 356 例中、MOG 抗体陽性例は 9.2%、抗 AQP4 抗体陽性例は 14.1% であり、AQP4 群では女性が 84% であるが、MOG 群では 48% で、AQP4 群より MOG 群の発症年齢が若年であった。MOG 群では、急性期に眼球後面から全長に及ぶ視神経の腫脹が見られ、視機能低下も高度ながら、免疫療法に対する反応は良好で視機能回復が速やかであった。しかし、視神経炎での再発頻度は AQP 群と同様に高かった。

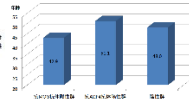
① 陽性率



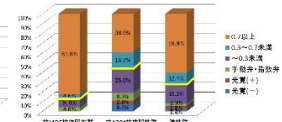
② 男女比率



③ 平均年齢

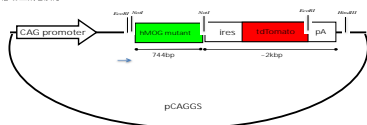


④ 平均回復後視力



- 2) 視神経症状を主徴とする患者検体の反応が強い hMOG 構造部分を CAG-ires-tdT vector に挿入した mutant plasmid を作製し、hMOG mutant を組み込んだ vector を用いて、iCre-loxp システムで作成したマウス、CNP1(iCreS)K1 および CNP1(CreERT2)K1 を交配して oligodendrocyte に hMOG が過剰発現するマウス、hAQP4 発現マウスも同様に作製した。

CAG-ires-tdT vectorにhMOG mutantを挿入 (P425, 8860)
HEK293細胞にtransfection
産生液を回収



ires, internal ribosomal entry site. pA, rabbit to globin pA
hMOG, human myelin oligodendrocyte glycoprotein

- 3) 8 - 12 週令の hMOG 発現マウスに LPS などで炎症を惹起し、ヒトの抗 MOG 抗体 IgG を静脈内、一部は脳内に投与し、抗体の効果を観察した。Wild 型、抗体非投与 hMOG 発現マウスの間で、表現型に明らかな差異は見られなかった。
- 4) MOG IgG 投与マウスの脳の組織学的変化を AQP4 群と比較した。MOG 群では、血管

周囲に軽度の炎症細胞浸潤がみられるが、補体の沈着はなく、髄鞘破壊の所見は軽度であった。

- 5) MOG 群と AQP4 群では補体の関与に差があり、組織傷害の程度が異なる。
- 6) 急性期の治療方策として、AQP 群では補体活性化抑制を目指した治療が必要と思われるが、MOG 群では早期の炎症反応の抑制により、良好な予後が期待される。今後は、再発頻度が高い両疾患の免疫病態についての詳細な検討が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計44件（うち査読付論文 33件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 10件）

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 A Al-Diwani, J Theorell, V Damato, J Bull, N McGlashan, E Green, AK Kienzler, R Harrison, Ta Hassanali, L Campo, M Browne, A Easton, HS Majd, K Tenaka, R Iorio, RC Dale, P Harrison, J Geddes, D Quested, D Sharp, ST Lee, DW. Nauen, M Makuch, B Lennox, D Fowler, F Sheerin, P Waters, MI Leite, A Hande, SR Irani. | 4. 巻 0 |
| 2. 論文標題 Cervical lymph nodes and ovarian teratomas as germinal centres in NMDA receptor-antibody encephalitis | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 BRAIN | 6. 最初と最後の頁 1-13 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 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 Keiko Tanaka, Takashi Tani, Katsuhiko Ogawa, Masako Kinoshita, Masami Tanaka | 4. 巻 in press |
| 2. 論文標題 Trial of cytotoxic T cell induction in mice as an ex vivo model of paraneoplastic neurologic syndrome with anti Hu antibodies | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Clin Exp Neuroimmunol | 6. 最初と最後の頁 1-7 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 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 Okamoto S, Takaki M, Hinotsu K, Kawai H, Sakamoto S, Okahisa Y, Takao S, Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K, Yamada N | 4. 巻 239(2) |
| 2. 論文標題 Impairment of early neuronal maturation in anti-NMDA-receptor encephaliti | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Psychopharmacology (Berl) | 6. 最初と最後の頁 525-531 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00213-021-06036-x. Epub 2021 Dec 2. PMID: 34854935 | 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 - |
| 1. 著者名 Keiko Tanaka, Yoko Kitagawa, Kiyoe Hori, Masako Kinoshita, Masami Tanaka | 4. 巻 499 |
| 2. 論文標題 Evaluation of the concordance between GluN1-GluN2 heteromer live-cell-based assay and GluN1 monomer biochip kit assay on anti-NMDAR autoantibody detection | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Immunological Methods | 6. 最初と最後の頁 113150 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 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 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Shunsuke Yoshimura, Shinsuke Nakagawa, Toshiyuki Takahashi, Keiko Tanaka, Akira Tsujino | 4. 巻 39(4) |
| 2. 論文標題 FTY720 Exacerbates Blood-Brain Barrier Dysfunction Induced by IgG Derived from Patients with NMO and MOG Disease | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Neurotox Res | 6. 最初と最後の頁 1300-1309 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12640-021-00373-7. Epub 2021 May 17 | 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 Kohji Azumagawa, Ichiro Nakashima, Kimihiko Kaneko, Hiroyuki Torisu, Yasunari Sakai, Ryutaro Kira, Hiroshi Sakuma, Keiko Tanaka, Yasushi Shigeri, Yoshie Tanaka, Hideto Nakajima, Shuichi Shimakawa, Hiroshi Tamai | 4. 巻 43(6) |
| 2. 論文標題 A nation-wide survey of Japanese pediatric MOG antibody-associated diseases | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Brain Dev | 6. 最初と最後の頁 705-713 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2021.01.008. Epub 2021 Feb 18. | 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 Atsuhiko Sugiyama, Masahide Suzuki, Tomoki Suichi, Tomohiko Uchida, Takahiro Iizuka, Keiko Tanaka, Makoto Yoneda, Satoshi Kuwabara | 4. 巻 60(9) |
| 2. 論文標題 Gerstmann's Syndrome in a Patient Double-positive for Antibodies against the N-methyl-D-aspartate Receptor and NH2-terminal of -enolase | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Intern Med | 6. 最初と最後の頁 1463-1468 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.6344-20. Epub 2020 Nov 23. | 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 Takenobu Kashihara, Ichiro Nozaki, Kenji Sakai, Jota Minamikawa, Keiko Nakamura-Shindo, Akio Akagi, Taro Ozaki, Hiroto Nakano, Ai Shimizu, Junji Komatsu, Keisuke Shima, Tokuhei Ikeda, Miharu Samuraki-Yokohama, Tsuyoshi Hamaguchi, Kazuo Iwasa, Keiko Tanaka, Masahito Yamada | 4. 巻 202 |
| 2. 論文標題 Recovery from multidisciplinary therapy-refractory anti-NMDA receptor encephalitis after over three years of mechanical ventilation | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Clin Neurol Neurosurg | 6. 最初と最後の頁 106477 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clineuro.2021.106477 | 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 - |

| | |
|---|----------------------|
| 1. 著者名 Takashi Shibata, Hiroki Kawai, Shinji Sakamoto, Ko Tsutsui, Takashi Kanbayashi, Keiko Tanaka, Manabu Takaki | 4. 巻 44(3) |
| 2. 論文標題 Rituximab Was Effective for Treatment of Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis in Early Adolescence in Initially Suspected Dissociative Disorder | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Clin Neuropharmacol | 6. 最初と最後の頁 99-100 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/WNF.0000000000000443 | 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 K Nokura, T Kako, F Azuma, M Samukawa, S Kusunoki, K Tanaka. | 4. 巻 3 |
| 2. 論文標題 Paraneoplastic cerebellar degeneration and limbic/brainstem encephalopathy associated with small cell lung cancer with serum positivity for anti-Hu and multiple anti-ganglioside (GM2, GQ1b, GalNAC-GD1a, GT1a) antibodies: A case report. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Neurology and Neurosurgery | 6. 最初と最後の頁 1-6 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15761/NNS.1000128 Vol.3:1-6 | 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 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 秋山夏葵, 三輪矢真人, 梅田能生, 田中恵子, 小宅睦郎, 藤田信也 | 4. 巻 60 |
| 2. 論文標題 新規てんかん重積で発症した小細胞肺癌に関連する傍腫瘍性抗gamma aminobutyric acid (GABA)B受容体抗体辺縁系脳炎の一例 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 臨床神経学雑誌 | 6. 最初と最後の頁 869-873 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 - |

| | |
|---|--------------------|
| 1. 著者名 Keiko Tanaka, Meiko Kawamura, Kenji Sakimura, Nobuo Kato. | 4. 巻 21 |
| 2. 論文標題 Significance of autoantibodies in autoimmune encephalitis in relation to antigen localization: a non-systematic review | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Int J Mol Sci21 | 6. 最初と最後の頁 1-15 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21144941 | 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 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 田中 恵子 | 4. 巻 73 |
| 2. 論文標題 抗VGKC複合体抗体と辺縁系脳炎 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Brain Nerve | 6. 最初と最後の頁 605-610 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 田中恵子 | 4. 巻 38 |
| 2. 論文標題 自己免疫性脳炎-抗NMDA受容体脳炎・辺縁系脳炎 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 精神科 | 6. 最初と最後の頁 578-585 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 Hirohata S, Tanaka K | 4. 巻 6 |
| 2. 論文標題 Differential expression of antibodies to NMDA receptor in anti-NMDA receptor encephalitis and in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Lupus Science & Medicine | 6. 最初と最後の頁 e000359 ~ e000359 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/lupus-2019-000359 | 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 Yaguchi H, Tsuji T, Yabe I, Hirayama E, Nomura T, Ohashi I, Mito Y, Tanaka K, Tajima Y | 4. 巻 409 |
| 2. 論文標題 Incidence of anti-NMDAR encephalitis in patients undergoing resection of ovarian teratoma in a single institution | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences | 6. 最初と最後の頁 116608 ~ 116608 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2019.116608 | 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 Shojima Y, Nishioka K, Watanabe M, Jo T, Tanaka K, Takashima H, Noda K, Okuma Y, Urabe T, Yokoyama K, Hattori N | 4. 巻 58 |
| 2. 論文標題 Clinical Characterization of Definite Autoimmune Limbic Encephalitis: A 30-case Series | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Internal Medicine | 6. 最初と最後の頁 3369 ~ 3378 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.3029-19 | 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 Sakamoto S, Kawai H, Okahisa Y, Tsutsui K, Kanabayashi T, Tanaka K, Mizuki Y, Takagi M, Yamada N | 4. 巻 73 |
| 2. 論文標題 Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis in Psychiatry | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Acta Medica Okayama | 6. 最初と最後の頁 189-195 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 Ishikawa H, Kezuka T, Shikishima K, Yamagami A, Hiraoka M, Chuman H, Nakamura M, Hoshi K, Goseki T, Mashimo K, Mimura O, Yoshitomi T, Tanaka K | 4. 巻 126 |
| 2. 論文標題 Epidemiologic and Clinical Characteristics of Optic Neuritis in Japan | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Ophthalmology | 6. 最初と最後の頁 1385 ~ 1398 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ophtha.2019.04.042 | 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 - |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Kasahara H, Sato M, Nagamine S, Makioka K, Tanaka K, Ikeda Y | 4. 巻 58 |
| 2. 論文標題 Temporal Changes on ¹²³ I-Iomazenil and Cerebral Blood Flow Single-photon Emission Computed Tomography in a Patient with Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Internal Medicine | 6. 最初と最後の頁 1501 ~ 1505 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.0987-18 | 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 田中 恵子 | 4. 巻 37 |
| 2. 論文標題 自己免疫性神経障害 | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Clinical Neuroscience | 6. 最初と最後の頁 1392-1393 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 Keiko Tanaka | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Autoimmune encephalomyelitis | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Clinical and Experimental Neuroimmunology | 6. 最初と最後の頁 234-243 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cen3.12547 | 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 田中 恵子 | 4. 巻 148 |
| 2. 論文標題 自己免疫性てんかん Autoimmune epilepsy | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 日本医師会雑誌 | 6. 最初と最後の頁 1744- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 Tanaka Keiko | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Neuroimmunology: Are naturally occurring anti-NMDAR autoantibodies pathogenic? | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Nature Reviews Neurology | 6. 最初と最後の頁 255-256 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/nrneuro1.2018.41 | 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 Kasahara Hiroo, Sato Masayuki, Nagamine Shun, Makioka Kouki, Tanaka Keiko, Ikeda Yoshio | 4. 巻 58 |
| 2. 論文標題 Temporal Changes on ¹²³ I-Iomazenil and Cerebral Blood Flow Single-photon Emission Computed Tomography in a Patient with Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Internal Medicine | 6. 最初と最後の頁 1501 ~ 1505 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.0987-18 | 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 田中恵子 | 4. 巻 37 (11) |
| 2. 論文標題 自己免疫性神経障害 神経疾患と神経障害性疼痛 各論2:末梢神経障害による神経障害性疼痛 病態と治療 | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Clinical Neuroscience | 6. 最初と最後の頁 1392-1393 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 Taniguchi Go, Fuse Hitomi, Okamura Yumiko, Mori Harushi, Kondo Shinsuke, Kasai Kiyoto, Takahashi Yukitoshi, Tanaka Keiko | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Improvement in anti-N-methyl-d-aspartate receptor antibody-mediated temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement without immunotherapy | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Epilepsy & Behavior Case Reports | 6. 最初と最後の頁 96 ~ 98 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebcr.2018.07.005 | 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 Bando Hironori, Iguchi Genzo, Kanie Keitaro, Nishizawa Hitoshi, Matsumoto Ryusaku, Fujita Yasunori, Odake Yukiko, Yoshida Kenichi, Suda Kentaro, Fukuoka Hidenori, Tanaka Keiko, Ogawa Wataru, Takahashi Yutaka | 4. 巻 21 |
| 2. 論文標題 Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency as a form of paraneoplastic syndrome | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Pituitary | 6. 最初と最後の頁 480 ~ 489 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11102-018-0901-7 | 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 Yamagami Akiko, Wakakura Masato, Inoue Kenji, Ishikawa Hitoshi, Takahashi Toshiyuki, Tanaka Keiko | 4. 巻 43 |
| 2. 論文標題 Clinical Characteristics of Anti-aquaporin 4 Antibody Positive Optic Neuritis in Japan | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Neuro-Ophthalmology | 6. 最初と最後の頁 71~80 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/01658107.2018.1520905 | 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 田中恵子 | 4. 巻 70 |
| 2. 論文標題 グルタミン酸受容体抗体 抗NMDAR抗体を中心に | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Brain & Nerve | 6. 最初と最後の頁 287-295 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 田中恵子 | 4. 巻 35 |
| 2. 論文標題 自己抗体の意義を考えるー診断に有用な自己抗体、病態に直接かかわる自己抗体 | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 神経眼科 | 6. 最初と最後の頁 398-403 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 田中恵子 | 4. 巻 70 |
| 2. 論文標題 傍腫瘍性神経症候群 | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科 | 6. 最初と最後の頁 606-611 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 Kinoshita Masako, Daifu Masako, Tanaka Keiko, Tanaka Masami | 4. 巻 307 |
| 2. 論文標題 Prognostic value of oligoclonal IgG bands in Japanese clinically isolated syndrome converting to clinically definite multiple sclerosis | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Neuroimmunology | 6. 最初と最後の頁 1~6 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2017.03.010 | 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 Tanaka Masami, Kinoshita Masako, Tanaka Keiko | 4. 巻 24 |
| 2. 論文標題 Intermittent drug holidays in fingolimod therapy for multiple sclerosis | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Multiple Sclerosis Journal | 6. 最初と最後の頁 236~237 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1352458517722647 | 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 Tsutsui Ko, Kanbayashi Takashi, Takaki Manabu, Omori Yuki, Imai Yumiko, Nishino Seiji, Tanaka Keiko, Shimizu Tetsuo | 4. 巻 Volume 13 |
| 2. 論文標題 N-Methyl-D-aspartate receptor antibody could be a cause of catatonic symptoms in psychiatric patients: case reports and methods for detection | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Neuropsychiatric Disease and Treatment | 6. 最初と最後の頁 339~345 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/NDT.S125800 | 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 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Omata Taku, Kodama Kazuo, Watanabe Yoshimi, Iida Yukiko, Furusawa Yoshiaki, Takashima Akiko, Takahashi Yukitoshi, Sakuma Hiroshi, Tanaka Keiko, Fujii Katsunori, Shimojo Naoki | 4. 巻 39 |
| 2. 論文標題 Ovarian teratoma development after anti-NMDA receptor encephalitis treatment | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Brain and Development | 6. 最初と最後の頁 448~451 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2016.12.003 | 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 Tanaka M, Shikata Y, Kinoshita M, Inoue Y, Tanaka K, Saida T. | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Neuromyelitis optica patient relapsed after 9 years with seroreversion of anti-aquaporin 4 antibodies | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Clin Exp Neuroimmunol | 6. 最初と最後の頁 47-48 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 Toru Kishitani, Akiko Matsunaga, Masamichi Ikawa, Kouji Hayashi, Osamu Yamamura, Tadanori Hamano, Osamu Watanabe, Keiko Tanaka, Yasunari Nakamoto, Makoto Yoneda | 4. 巻 96 |
| 2. 論文標題 Limbic encephalitis associated with anti-NH2-terminal of a-enolase antibodies. A clinical subtype of Hashimoto encephalopathy | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Medicine | 6. 最初と最後の頁 e6181 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 - |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Houzen Hideki, Kondo Kimito, Niino Masaaki, Horiuchi Kazuhiro, Takahashi Toshiyuki, Nakashima Ichiro, Tanaka Keiko | 4. 巻 89 |
| 2. 論文標題 Prevalence and clinical features of neuromyelitis optica spectrum disorders in northern Japan | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Neurology | 6. 最初と最後の頁 1995 ~ 2001 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000004611 | 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 古川 貴大、松井尚子、田中恵子、和泉 唯信、梶 龍兒 | 4. 巻 57 |
| 2. 論文標題 耳下腺炎を契機に発症し、脳病変のみを反復した シェーグレン症候群合併視神経脊髄炎関連疾患の 1 例 | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 臨床神経 | 6. 最初と最後の頁 77-81 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 田中恵子 | 4. 巻 213 |
| 2. 論文標題 自己免疫性脳炎 | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 特集/神経免疫疾患治療とリハビリテーション Update Monthly Book Medical Rehabilitation | 6. 最初と最後の頁 37-42 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 田中恵子 | 4. 巻 119 |
| 2. 論文標題 抗NMDA受容体脳炎の臨床と病態 | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 精神神経学雑誌 | 6. 最初と最後の頁 573-580 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 田中恵子 | 4. 巻 70 |
| 2. 論文標題 グルタミン酸受容体抗体 抗NMDAR抗体を中心に | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Brain & Nerve | 6. 最初と最後の頁 289-293 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 松井尚子、田中恵子、梶 隆兒 | 4. 巻 70 |
| 2. 論文標題 スティッフ・パーソン症候群と自己抗体 | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Brain & Nerve | 6. 最初と最後の頁 357-362 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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17件（うち招待講演 10件 / うち国際学会 4件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 田中恵子、渡邊ユリ、崎村建司、阿部 学、川村名子 |
| 2. 発表標題 自己免疫性脳炎関連自己抗体の網羅的検出系作成と各抗体の検出頻度 |
| 3. 学会等名 第32回日本神経免疫学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Keiko Tanaka, Meiko Kawamura, Ena Nakatsukasa, Rie Natsume, Kenji Sakimura, Manabu Abe |
| 2. 発表標題 Generation of autoantibody-detection panel against synapse-related antigens to diagnose and explore the pathogenesis of antibody-mediated autoimmune neurological disorders |
| 3. 学会等名 The 10th NIPS-PRI-BRINU Joint Symposium |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名 田中恵子 |
| 2. 発表標題 自己抗体が介在する自己免疫性視神経炎 |
| 3. 学会等名 第58回日本神経眼科学会総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 田中恵子 |
| 2. 発表標題 抗体介在性自己免疫性脳炎をめぐる新たな広がり |
| 3. 学会等名 第117回日本精神神経学会学術総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Keiko Tanaka, Meiko Kawamura, Takeshi Kezuka, Hitosh Ishikawa |
| 2. 発表標題 Anti-MOG antibody-positive optic neuritis patients have characteristic clinical features with certain antibody-binding epitope on human MOG extracellular domain |
| 3. 学会等名 34th Congress of the European committee for treatment and research in multiple sclerosis (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 田中恵子 |
| 2. 発表標題 抗MOG抗体関連疾患 抗MOG抗体陽性視神経炎の臨床的特徴 |
| 3. 学会等名 第30回日本神経免疫学会学術集会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 田中恵子 |
| 2. 発表標題 精神症状を主徴とする自己免疫性脳炎 自己抗体に関する最近 の話題 |
| 3. 学会等名 第114回 日本精神神経学会学術集会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 田中恵子 |
| 2. 発表標題 自己免疫性脳炎・自己免疫性てんかんー脳の炎症・虚血と自己抗体 |
| 3. 学会等名 第12回東葛北部脳血管障害病診連携研究会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 田中恵子 |
| 2. 発表標題 自己免疫性脳炎に関する最近の話題 |
| 3. 学会等名 Neurological Disease Forum ~For Young Neurologist (招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Tanaka Keiko |
| 2. 発表標題 Approaches for the diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis |
| 3. 学会等名 World Congress of Neurology (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Koike N, Kawamura M, Oono M, Sakimura K, Tanaka K |
| 2. 発表標題 Exploring the epitopes of anti-MOG antibodies in the patients with inflammatory demyelinating disease presenting various clinical phenotypes |
| 3. 学会等名 World Congress of Neurology (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Keiko Tanaka, Ko Tsutsui, Takashi Kanbayashi, Kenji Sakimura |
| 2. 発表標題 Clinical profile and long-term outcome of Japanese patients with NMDAR encephalitis |
| 3. 学会等名 69th American Academy of Neurology (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 田中 恵子、大野 萌、崎村 建司 齋藤 摩美、筒井 幸、神林 崇 |
| 2. 発表標題 精神症状を主徴とする自己免疫性脳炎 - 自己抗体に関する最近の話題 |
| 3. 学会等名 第113回日本精神神経学会学術総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 田中恵子, 毛塚剛司、石川 均、崎村建司 |
| 2. 発表標題 抗AQP4抗体および抗MOG抗体陽性視神経炎における臨床的特徴の比較検討 |
| 3. 学会等名 第29回日本神経免疫学会学術集会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 田中恵子 |
| 2. 発表標題 抗AQP4抗体および抗MOG抗体陽性視神経炎における臨床的特徴の比較検討 |
| 3. 学会等名 第55回日本神経眼科学会総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 天野永一朗、石戸秀明、石原資、大津信一、町田明、田中恵子 |
| 2. 発表標題 精神症状と難治性の部分発作で発症し急性期免疫治療及び卵巣嚢腫摘出術が著効した抗NMDAR脳炎の30歳女性例 |
| 3. 学会等名 第18回茨城県神経免疫フォーラム |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 田中恵子 |
| 2. 発表標題 自己免疫性脳炎・脳症と自己抗体一分野を超えて共観する疾患群一 |
| 3. 学会等名 第 14 回姫路ミゾリピンフォーラム（招待講演） |
| 4. 発表年 2017年 |

〔図書〕 計4件

| | |
|-------------------------|------------------|
| 1. 著者名 田中恵子 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 医学書院 | 5. 総ページ数 1260 |
| 3. 書名 今日の治療指針 2021年版 | |

| | |
|-----------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 田中恵子:田中章景、南学正臣 編集 | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 中山書店 | 5. 総ページ数 659 |
| 3. 書名 内科学書 改定第9版 Vol 6 | |

| | |
|------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 田中恵子:安藤 孝志、山中 克郎 編 | 4. 発行年 2017年 |
| 2. 出版社 羊土社 | 5. 総ページ数 256 |
| 3. 書名 神経内科がわかる、好きになる | |

| | |
|------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 田中恵子：篠原 幸人 編 | 4. 発行年 2017年 |
| 2. 出版社 医学書院 | 5. 総ページ数 637 |
| 3. 書名 神経救急・集中治療ハンドブック 第2版 | |

〔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 |
|---------|---------|
|---------|---------|