

令和 2 年 5 月 21 日現在

機関番号：34419

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15628

研究課題名(和文)RNAシーケンシングを用いた進行型多発性硬化症に対するバイオマーカーの同定

研究課題名(英文)Identification of biomarkers in animal models of progressive multiple sclerosis using RNA sequencing

研究代表者

佐藤 文孝(SATO, Fumitaka)

近畿大学・医学部・助教

研究者番号：30779327

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、病態の異なる二つの進行型多発性硬化症(MS)動物モデルを多変量解析し、末梢バイオマーカーの探索を行った。中枢神経系(CNS)トランスクリプトームデータの主成分分析(PCA)では、プロラクチン減少が病態の進行に関与することを示唆した。CNSと脾臓トランスクリプトームデータのパターンマッチングでは、両モデルに共通して増減する333個のバイオマーカー候補を同定した。それらの中には、MS患者の末梢血中でも同様に増加(PER1/MIR6883とFKBP5)・減少(SLC16A1/MCT1)している遺伝子が含まれており、これらの遺伝子が病態に関与するバイオマーカーとなり得ることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多発性硬化症(MS)は病勢の違いにより進行型と再発寛解型に分類され、再発寛解型の多くの症例はのちに進行型へと移行する。再発寛解型MSの治療や病態の解明は進んでいるが、進行型MSの病態は不明な点が多く、治療薬の開発も遅れている。二つの病態の異なる進行型MS動物モデルを比較検討した研究は本研究が世界で初めてであり、両モデルの病勢進行に関与しているプロラクチンは治療薬の標的となり得ることを示唆した。また、二つの進行型MS動物モデルおよびヒト進行型MS患者において共通して増減する末梢バイオマーカー候補因子の探索を行った研究も極めて少なく、今後のMS臨床研究に新しい光明を投じる可能性を示唆した。

研究成果の概要(英文)：We have established two murine models of progressive multiple sclerosis (MS) by sensitizing SJL/J and A.SW mice with myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG).

Neuropathologically, SJL/J mice exhibit T cell infiltration in the central nervous system (CNS); A.SW mice develop CNS antibody deposition. In this study, using the two distinct progressive EAE models, we aimed to determine biomarkers contributing to the homogeneity and heterogeneity. Using principal component analysis (PCA) of CNS transcriptome data, we found the down-regulation of CNS prolactin in the two models. Pattern matching analysis of spleen transcriptome with CNS PCA showed 333 splenic surrogate markers including Stfa211, which reflected the changes in the CNS. Among the surrogate markers in the spleen, two genes (PER1/MIR6883 and FKBP5) and one gene (SLC16A1/MCT1) were also significantly up-regulated and down-regulated in human MS peripheral blood. This suggests that these genes may be biomarkers in progressive MS.

研究分野：神経免疫学

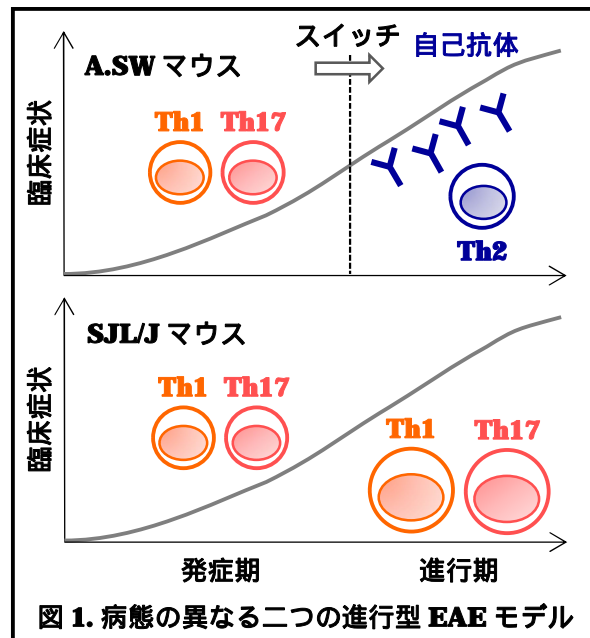
キーワード：バイオインフォマティクス 多変量解析 ビッグデータ バイオマーカー 動物モデル 進行型多発性硬化症

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 多発性硬化症 (MS) は、中枢神経系に脱髄と軸索障害の二つの病変が見られる慢性炎症性疾患であるが、その発症機序はいまだ明らかでない。MS の主症状としては神経麻痺による視覚障害、運動障害、感覚障害などである。MS 患者の多くは再発寛解型から始まり、そのうち進行型に移行する。病理学的に MS 病変部位には T 細胞浸潤が観察されており、かつ再発寛解型では免疫を修飾する疾患修飾薬によりある程度の治療効果が認められることから、MS 病態の中心は T 細胞であると考えられている。しかしながら、進行型に有効な薬剤やバイオマーカーはいまだ乏しい。その原因として、再発寛解型から進行型へ移行する機構が判明していない事が挙げられる。

(2) 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) は MS の動物モデルとして最も頻用されている。我々はこれまでに、同じ遺伝的背景をもつ A.SW マウスと SJL/J マウスを髄鞘抗原の一つであるミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質 (MOG) で感作することで、両マウスにヒト進行型 MS に類似した進行型 EAE を誘導することに成功した。進行型 EAE 発症直後、A.SW マウスの脳内では T ヘルパー 1 (Th1) 細胞が産生するインターフェロン ( $IFN-\gamma$ ) および Th17 細胞が産生するインターロイキン (IL)-17 が多量に検出された。しかしながら、病態の進行に伴って  $IFN-\gamma$  の量は減少する一方、A.SW マウスの脳内に自己抗体の沈着が増加した。抗体の産生には Th2 細胞が重要であり、かつ Th2 細胞は Th1 細胞の機能を抑制できることから、A.SW マウスの脳内では Th1 細胞と Th2 細胞のバランスが病勢進行に伴い Th2 細胞優位に変化していることが示唆された。一方、進行型 EAE を発症した SJL/J マウスの脳内では、病勢進行に伴い  $IFN-\gamma$  および IL-17 は EAE 発症直後から増加し続け、Th2 細胞免疫は低いままであった。つまり、SJL/J マウスでは Th1 細胞と Th17 細胞が一貫して病勢進行に関与していることが示唆された (図 1)。上記の成果より、我々は進行型 MS の病勢は個々の患者によって異なる因子に依存しており、その事がバイオマーカーの欠如、治療効果・画像・病理の症例による相違に繋がっている可能性を提唱している。



### 2. 研究の目的

(1) 当研究室で確立した病態の異なる二つの進行型 EAE を用い、脳のトランスクリプトームデータを主成分分析を中心にバイオインフォマティクス的手法により多変量解析し、中枢神経系における進行型病勢に共通するバイオマーカー候補を同定する。

(2) 脳および脾臓サンプルのトランスクリプトームデータを用いてパターンマッチングを行い、中枢神経系の病態を反映する末梢代替マーカー候補を同定する。

(3) データマイニングを用いて、二つの進行型 EAE より同定された末梢代替マーカー候補がヒト MS 患者の末梢血中でも同様に変化しているかを検討する。

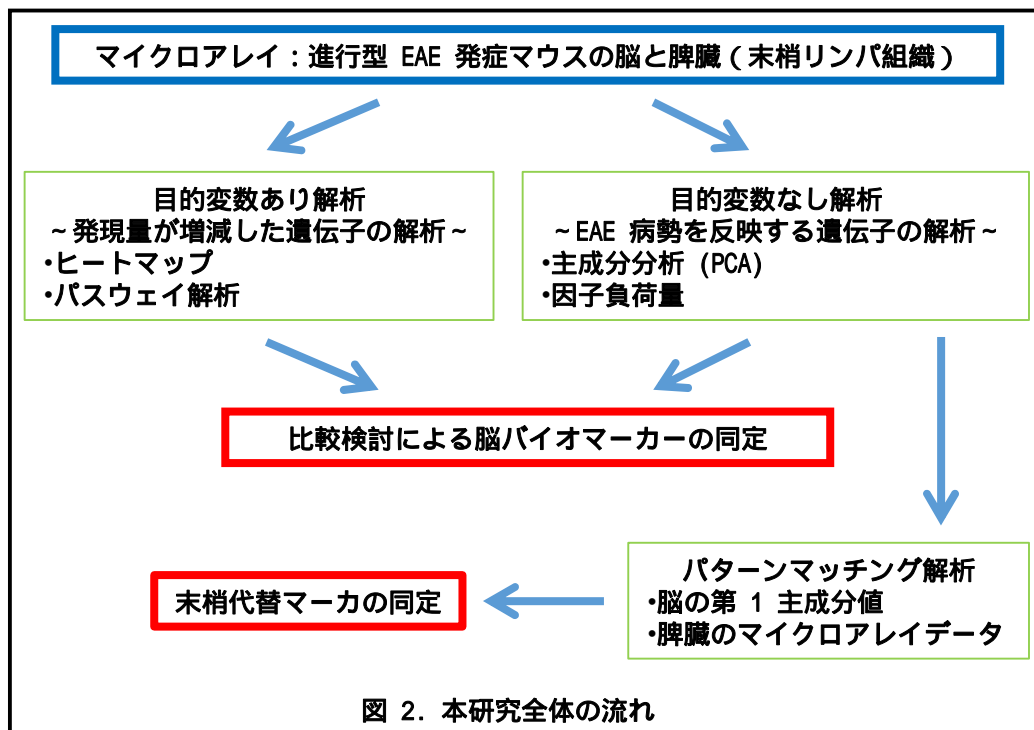
### 3. 研究の方法

(1) 病態の異なる二つの進行型 EAE の誘導および網羅的遺伝子発現の解析

A.SW マウスおよび SJL/J マウスに MOG を完全フロイントアジュバント (CFA) に混合して皮下注射し、進行型 EAE を誘導した。MOG 感作の前日に、SJL/J マウスにはカードランを一匹あたり 5 mg 腹腔内投与した。EAE 症状のピーク時に EAE マウスから脳および脾臓を採取し、液体窒素で凍結させた。両サンプルから RNA を抽出し、Affymetrix GeneChip Mouse Gene 1.0 ST Array を用いてマイクロアレイ解析を行った。対象群として同じ週齢の CFA のみを投与した脳・脾臓サンプルも用意した。

(2) 脳バイオマーカーの同定

マイクロアレイの脳トランスクリプトームデータを用い、図 2 に示した“目的変数あり解析”として EAE 群と対照群との二群間での比較を、ヒートマップとパスウェイ解析にて行った。ヒートマップの作成は統計ソフトウェア“R”を用いて行った。パスウェイ解析には DAVID (NIH, <https://david.ncifcrf.gov/>) を用いた。一方、“目的変数なし解析”として四群すべてのマイクロアレイデータに対して“R”を用いて、主成分分析 (PCA) を行うとともに因子負荷量を算出した。これらのデータを比較検討することにより、二つの進行型 EAE 発症マウスに共通す



る遺伝子（群）の同定を行った。

### (3) 抹消代替マーカーの同定

脳の PCA データと脾臓のマイクロアレイデータを、“R”を用いてパターンマッチング解析を行い、脳病変の変化を反映する抹消代替マーカーの同定を行った。また、ヒト MS 患者の末梢血において共通して増加・減少している遺伝子のデータを GEO プロファイルデータベース (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/profiles/>) より取得した。得られたヒト MS データを二つの進行型 EAE にて共通して増加・減少していた遺伝子と比較検討し、ヒト MS における抹消代替マーカー候補の検索を行った。

## 4. 研究成果

(1) 二つの進行型 EAE の脳トランスクリプトームデータにおいて顕著に増加または減少した遺伝子をヒートマップにて検討した結果、リポカリン 2 (*Lcn2*), ケモカイン (*Cxcl13* と *Ccl13*), 補体成分 3a 受容体 (*C3ar1*), 主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) の関連遺伝子 (*H2-Aa* と *Cd74*) などの免疫反応に関与する遺伝子が共通して両 EAE マウスの脳内において増加していた。両 EAE マウスの脳内において共通して減少していた遺伝子としては、セリンペプチダーゼインヒビター (*Serp1b1a*) やガラクトース転移酵素 (*Ugt8a*) などを見いだした。一方、両 EAE マウスの脾臓サンプルにおいては、ピルビン酸脱水素酵素キナーゼ (*Pdk4*) セリンペプチダーゼインヒビター (*Serpina3n*) などが共通して増加しており、グリコフォリン A (*Gypa*), ケル式血液型 (*Ke1*), Rh 式血液型 (*Rhd*) などの赤血球関連遺伝子が共通して減少していた。

(2) パスウェイ解析を用いて二つの進行型 EAE の脳トランスクリプトームデータの増加・減少した遺伝子を分類した結果、A.SW マウスでは一つのネットワーク、SJL/J マウスでは五つのネットワークが高いネットワークスコア (> 35) を持つことを見いだした。A.SW マウスのネットワークの中には MHC 関連遺伝子 (*H2-Aa*, *Cd74* など) Fc 受容体関連遺伝子 (*Fcgr2a*, *Fcgr2b* など), 補体関連遺伝子 (*C3ar1*, *C5ar1* など) などの免疫反応に関連した遺伝子の発現増加が含まれていた。SJL/J マウスのトップ 1 ネットワークは 1 型インターフェロンや一酸化窒素合成酵素に関連した遺伝子の発現増加により構成されており、トップ 2 ネットワークは A.SW マウスのトップ 1 ネットワークと同様の Fc 受容体や補体関連遺伝子で構成されていた。髄鞘抗原の一つである MOG に関連したパスウェイ解析を検討した結果、Th2 関連遺伝子 (*Gata3*, *I15*) の発現が A.SW マウス脳内では増加していた一方、SJL/J マウスの脳内では減少していた。この結果は、A.SW マウスの脳内に自己抗体の沈着が見られた病理像を支持するとともに、両マウスでは異なる因子によって EAE 病勢が進行することを示唆した。

(3) それぞれの EAE 群および対照群の四群を区別するバイオマーカーを検討するため、脳トランスクリプトームデータを用いて PCA を行った結果、両マウスとも第一主成分軸上で EAE 群と対象群を二つに分けることができた (図 3)。つまり、PCA により二つの進行型 EAE の病勢に共通する因子を第一主成分軸上に見出した。そこで、第一主成分軸に強く寄与している因子 (遺伝子) のランク付け (因子負荷量の算出) を行った結果、*Lcn2*, *Cxcl13*, *Cd74*, 免疫グロブリン (*Igkv8-28*, *Ighv1-55*), *H2-Aa* などの免疫関連遺伝子発現の増加およびプロラクチン

(*Pr1*) の減少が両モデルの病態に共通して関わる因子であることを見出した。同様に脾臓トランスクリプトームデータを用いて PCA を行った結果、両マウスとも第一主成分軸上で EAE 群と対象群が二つに分類された。第一主成分に対する因子負荷量を算出した結果、カテプシン阻害物質 (*Stfa211*) やトリプシン遺伝子 (*Try5* と *Try10*) などの遺伝子発現の増加および *Gypa*, *Kel*, *Rhd* などの赤血球関連遺伝子発現の減少が両モデルの病態に共通して関わる因子であった。PCA, ヒートマップ, パスウェイ解析の結果を比較すると, *Lcn2*, *Cxcl13* など 17 個の遺伝子発現の増減が脳内および抹消リンパ組織における進行型 MS に共通するバイオマーカーならびに治療薬の標的となる可能性が示唆された (図 4)。

(4) 脳病変を反映する抹消代替マーカーを同定するため、脳の第一主成分値と脾臓トランスクリプトームデータの間で相関する因子をパターンマッチングにて解析した。その結果、333 個の遺伝子が正に、304 個の遺伝子が負に有意に相関していた。それらの相関した遺伝子のトップ 10 の中に、*Stfa211* が正に、*Kel* が負に相関していることを見いだした。つまり、それら二つの遺伝子が進行型 EAE における抹消代替マーカーとなることが示唆された。そこで、本研究で同定された合計 637 個 (脳の第一主成分値と脾臓トランスクリプトームデータの間で正に相関する 333 個と負に相関する 304 個の遺伝子) の抹消代替マーカー候補がヒト MS 患者でも同様に変化しているかを検討するため、ヒト MS 末梢血のトランスクリプトームデータを取得しデータマイニングを用いて検索を行った。その結果、ヒト MS 患者の末梢血中でも時計遺伝子 (*PER1*) および FK506 結合タンパク質 (*FKBP5*) の二つの遺伝子が顕著に増加しており、一方で SLC トランスポーター遺伝子 (*SLC16A1*) が顕著に減少していた。以上より、これらの遺伝子が進行型 MS の抹消代替マーカーとなる可能性が示唆された。

参考文献 ; Omura S., Sato F. et al. Bioinformatics Analyses Determined the Distinct CNS and Peripheral Surrogate Biomarker Candidates Between Two Mouse Models for Progressive Multiple Sclerosis. *Front. Immunol.*, 2019, 10: 516.

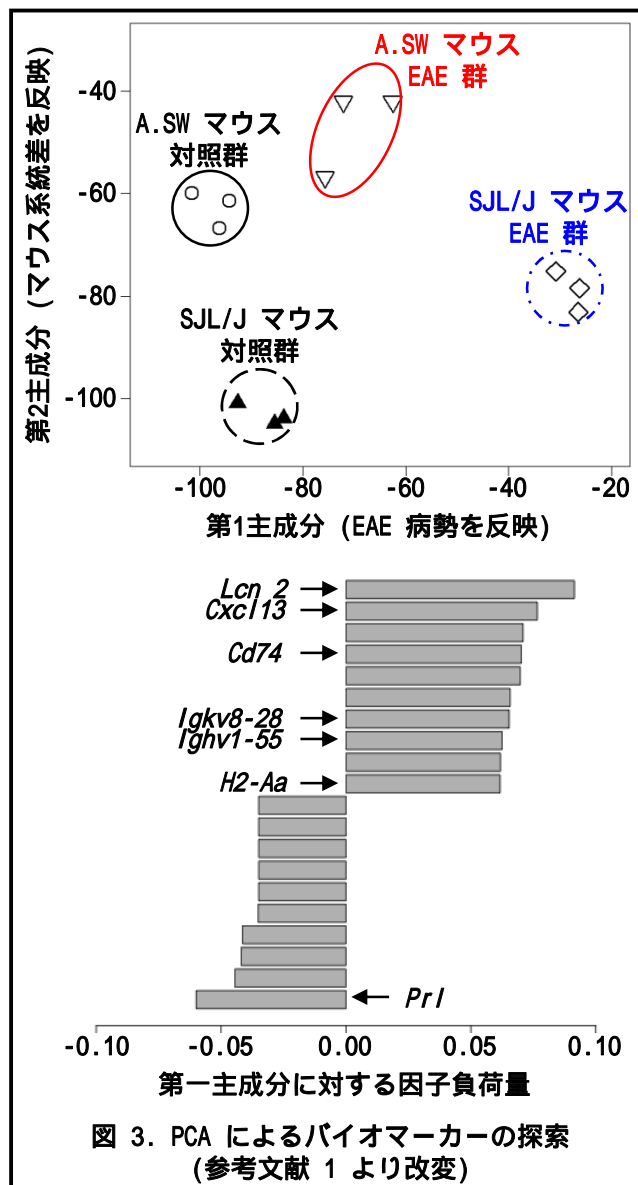


図 3. PCA によるバイオマーカーの探索 (参考文献 1 より改変)

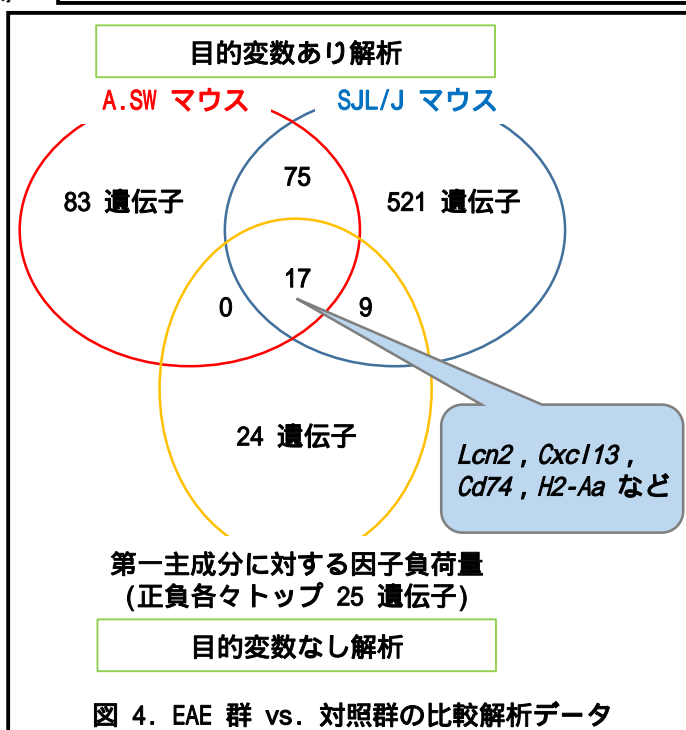


図 4. EAE 群 vs. 対照群の比較解析データ

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 6件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 佐藤文孝	4. 巻 34
2. 論文標題 主成分分析(PCA)を用いた進行型多発性硬化症動物モデルの解析	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BioClinica	6. 最初と最後の頁 53 ~ 59
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 Omura Seiichi, Sato Fumitaka, Martinez Nicholas E., Park Ah-Mee, Fujita Mitsugu, Kennett Nikki J., Cvek Ur?ka, Minagar Alireza, Alexander J. Steven, Tsunoda Ikuo	4. 巻 10
2. 論文標題 Bioinformatics Analyses Determined the Distinct CNS and Peripheral Surrogate Biomarker Candidates Between Two Mouse Models for Progressive Multiple Sclerosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2019.00516	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 Omura Seiichi, Sato Fumitaka, Martinez Nicholas E., Range Tierra, Ekshyyan Lesya, Minagar Alireza, Alexander J. Steven, Tsunoda Ikuo	4. 巻 163
2. 論文標題 Immunoregulation of Theiler's virus-induced demyelinating disease by glatiramer acetate without suppression of antiviral immune responses	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Archives of Virology	6. 最初と最後の頁 1279 ~ 1284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00705-018-3729-6	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 該当する
1. 著者名 Omura Seiichi, Kawai Eiichiro, Sato Fumitaka, Martinez Nicholas E., Minagar Alireza, Al-Kofahi Mahmoud, Yun J. Winny, Cvek Urska, Trutschl Marjan, Alexander J. Steven, Tsunoda Ikuo	4. 巻 9
2. 論文標題 Theiler's Virus-Mediated Immunopathology in the CNS and Heart: Roles of Organ-Specific Cytokine and Lymphatic Responses	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2018.02870	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 Sato Fumitaka, Kawai Eiichiro, Martinez Nicholas E., Omura Seiichi, Park Ah-Mee, Takahashi Satoru, Yoh Keigyou, Tsunoda Ikuo	4. 巻 7
2. 論文標題 T-bet, but not Gata3, overexpression is detrimental in a neurotropic viral infection	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-10980-0	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 Park Ah-Mee, Omura Seiichi, Fujita Mitsugu, Sato Fumitaka, Tsunoda Ikuo	4. 巻 8
2. 論文標題 Helicobacter pylori and gut microbiota in multiple sclerosis versus Alzheimer's disease: 10 pitfalls of microbiome studies	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clin Exp Neuroimmunol	6. 最初と最後の頁 215 ~ 232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cen3.12401	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 -

[学会発表] 計24件(うち招待講演 6件/うち国際学会 9件)

1. 発表者名 佐藤文孝、尾村誠一、朴雅美、藤田貢、Sundar Khadka、崎山奈美江、甲木蒼紫、中村優美和、西尾和人、角田郁生
2. 発表標題 Altered microbiota could affect distinct CNS immune gene expressions in the Theiler's virus model of MS.
3. 学会等名 Sendai Conference 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤文孝、尾村誠一、朴雅美、藤田貢、Sundar Khadka、西尾和人、角田郁生
2. 発表標題 Alteration of microbiota and immune gene expressions in the central nervous system in a picornavirus-induced acute flaccid myelitis model.
3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤文孝、尾村誠一、Nicholas E. Martinez、Tierra Range、Lesya Ekshyyan、Alireza Minagar、J. Steven Alexander、角田郁生
2. 発表標題 Glatiramer acetate is safe for a virus-induced demyelinating disease model.
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 角田郁生、佐藤文孝、尾村誠一、Sundar Khadka、藤田貢、朴雅美、甲木蒼紫、中村優美和、崎山奈美江、Felicia Lindeberg
2. 発表標題 Immune system and Theiler 's virus-induced animal model for seizures/epilepsy.
3. 学会等名 第53回日本てんかん学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾村誠一、佐藤文孝、Sundar Khadka、中村優美和、甲木蒼紫、西尾和人、掛谷秀昭、角田郁生
2. 発表標題 Efficacy of CMG treatment and microbiota changes in a mouse model of multiple sclerosis.
3. 学会等名 第6回公開シンポジウム化学コミュニケーションのフロンティア
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾村誠一、佐藤文孝、朴雅美、藤田貢、J. Steven Alexander、Phillip C.S.R. Kilgore、Urska Cvek、角田郁生
2. 発表標題 Bioinformatics analyses identified phase-specific heart biomarkers and blood surrogate markers for a mouse model of viral myocarditis
3. 学会等名 The 16th Annual Meeting of Louisiana Biomedical Research Network (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 角田郁生、尾村誠一、佐藤文孝、朴雅美、藤田貢、崎山奈美江、Alireza Minagar、Phillip C.S.R. Kilgore、Urska Cvek、J. Steven Alexander
2. 発表標題 Neurotropic virus infection downregulates lymphatic molecules, suppressing lymphocyte exit from the central nervous system
3. 学会等名 The 12th China-Japan International Conference of Virology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤文孝、Nicholas E. Martinez、尾村誠一、朴雅美、藤田貢、Alireza Minagar、J. Steven Alexander、角田郁生
2. 発表標題 Potential prebiotic $\alpha$ -glucan curdlan differently alters viral versus autoimmune models of MS
3. 学会等名 Sendai Conference 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾村誠一、清水和秋、桑原基、森川みゆき、藤田貢、朴雅美、佐藤文孝、Erika Pedio、楠進、角田郁生
2. 発表標題 Exploratory factor analysis determines latent factors associated with distinct sets of anti-glycolipid antibodies in Guillain-Barré syndrome
3. 学会等名 第30回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤文孝、尾村誠一、朴雅美、藤田貢、崎山奈美江、高橋智、楊景堯、角田郁生
2. 発表標題 Overexpression of the transcription factor T-bet renders resistant C57BL/6 mice lethal in a neurotropic viral infection
3. 学会等名 第23回日本神経感染症学会総会・学術大会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 角田郁生、尾村誠一、佐藤文孝、朴雅美、藤田貢
2. 発表標題 多発性硬化症の遺伝子プロファイル主成分分析PCAによるリンパ管バイオマーカーの同定
3. 学会等名 第90回日本産業衛生学会 アレルギー・免疫毒性研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐藤文孝、Nicholas E. Martinez、Fridrik Karlsson、尾村誠一、朴雅美、藤田貢、 Matthew B. Grisham、角田郁生
2. 発表標題 タイラーウイルス誘導性脳脊髄炎モデルにおける制御性T細胞の役割
3. 学会等名 第27回日本サイトメトリー学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐藤文孝、Kimberly N. Legaux、Tawsha G. Creason、尾村誠一、朴雅美、藤田貢、 Karen Y. Stokes、角田郁生
2. 発表標題 An RNA virus triggers inflammatory demyelination in the central nervous system by activating anti-myelin autoimmune T cells
3. 学会等名 Sendai Conference 2017（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 尾村誠一、佐藤文孝、Nicholas E. Martinez、朴雅美、藤田貢、 Phillip C.S.R. Kilgore、 Urska Cvek、 Marjan Trutschl、 Alireza Minagar、 J. Steven Alexander、角田郁生
2. 発表標題 Computational analysis determined the homogeneities and heterogeneities between two distinct EAE models for progressive multiple sclerosis
3. 学会等名 Sendai Conference 2017（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐藤文孝、尾村誠一、朴雅美、藤田貢、Karen Y. Stokes、角田郁生
2. 発表標題 Viral infection activates myelin-specific T cells, triggering MS-like CNS inflammatory demyelination
3. 学会等名 第23回世界神経学会議（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 尾村誠一、佐藤文孝、Nicholas E. Martinez、朴雅美、Urska Cvek、Alireza Minagar、J. Steven Alexander、角田郁生
2. 発表標題 Bioinformatics analysis determined the CNS and peripheral lymphoid surrogate biomarker candidates between two distinct EAE models for progressive multiple sclerosis
3. 学会等名 第23回世界神経学会議（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐藤文孝、川合英一郎、Nicholas E. Martinez、尾村誠一、藤田貢、朴雅美、崎山奈美江、高橋智、楊景堯、角田郁生
2. 発表標題 転写因子T-bet過剰発現は神経向性ウイルス感染を増悪させる
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 尾村誠一、佐藤文孝、藤田貢、朴雅美、J. Steven Alexander、Phillip C.S.R. Kilgore、Urska Cvek、角田郁生
2. 発表標題 次世代シーケンシングを用いたウイルス性脳脊髄炎モデルの解析； リンパ管分子発現低下が免疫細胞の中枢神経内停滞に関連する
3. 学会等名 第22回日本神経感染症学会総会・学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 尾村誠一、佐藤文孝、朴雅美、藤田貢、J. Steven Alexander、Phillip C.S.R. Kilgore、Urska Cvek、角田郁生
2. 発表標題 Bioinformatics analyses identified phase-specific heart biomarkers and blood surrogate markers for a mouse model of viral myocarditis
3. 学会等名 第65回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐藤文孝、Nicholas E. Martinez、尾村誠一、朴雅美、藤田貢、角田郁生
2. 発表標題 Protective and detrimental effects of curdlan, a Th17 cell inducer, in immune-mediated demyelination induced by a neurotropic viral infection
3. 学会等名 第46回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Sato Fumitaka、Omura Seiichi、Martinez Nicholas E.、Tsunoda Ikuo	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 700
3. 書名 Neuroinflammation (2nd edition)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

「近畿大学医学部微生物学講座：業績集」 <a href="http://www.med.kindai.ac.jp/microbio/nihongopublication.html">http://www.med.kindai.ac.jp/microbio/nihongopublication.html</a> 「researchmap」 <a href="https://researchmap.jp/">https://researchmap.jp/</a> 「ORCID」 <a href="https://orcid.org/">https://orcid.org/</a> 「ResearchGate」 <a href="https://www.researchgate.net/">https://www.researchgate.net/</a> 「Loop」 <a href="https://loop.frontiersin.org/">https://loop.frontiersin.org/</a>
--

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