

令和 4 年 8 月 31 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07397

研究課題名(和文) 進行性多巣性白質脳症：JCウイルス感染が誘導する組織反応と、宿主免疫応答の解明

研究課題名(英文) Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML); Analysis of anti-JC viral reaction and host immune response

研究代表者

宍戸 由紀子(宍戸一原由紀子)(Yukiko, Shishido-Hara)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：40313267

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：進行性多巣性白質脳症(PML)は、JCウイルス感染による脱髄脳症である。本研究で我々は、経時的MRI画像所見と解剖症例の比較から、PML病変の伸展パターンが、A)中心前回・前頭回を含む大脳病変、B)深部灰白質・脳幹を含む縦走病変、C)小脳・脳幹病変(テント下病変)、D)深部白質の粟粒状病変に分類され、神経線維に沿った病巣伸展が特徴であることを明らかにした。病変部では乏突起膠細胞だけでなく、神経細胞の変性・脱落も認められる。また、脳生検検体の解析から、初期病変では、約70%の症例で炎症細胞浸潤を伴うことも明らかにした。新知見は、PMLの早期診断と病態解明に大いに貢献すると考える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

進行性多巣性白質脳症(PML)は、持続・潜伏感染していたJCウイルス(JCV)が、宿主免疫低下に伴い再活性化して発症する。1980年代、AIDSの流行に伴い症例数が増加したが、近年は免疫系に作用する薬剤と関連したPML発症が注目されている。従来、AIDS合併PMLが亜急性・進行性で予後不良であったのに対し、薬剤関連PMLは休薬にて良好な予後も期待できることから、PMLの早期診断の必要性が高まってきた。我々の研究は、PML病変の伸展パターンを明らかにし、MRIによる早期画像診断を可能にしたことに加え、宿主炎症反応の評価から病勢把握と治療方針決定にも重要な情報を提供する。

研究成果の概要(英文)：Although progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is known as a fatal disease, some recent cases have shown favorable prognosis. Early diagnosis with magnetic resonance imaging (MRI) is important, and we have found that PML lesions develop as four distinctive patterns: A) cerebral lesion, B) central lesion including deep gray matter, C) infratentorial lesion of the brain stem and cerebellum, and D) punctate lesions in the deep white matter. These lesions develop in 3 steps: 1) initiation of a small demyelinating lesion, 2) extension/expansion, and 3) fusion. We also found that 70% of biopsy cases show inflammatory reactions, which suggest anti-viral inflammatory response. Understanding the spreading patterns of PML lesions and potential host inflammatory reactions would be important for early MRI diagnosis and favorable prognosis.

研究分野：神経病理学

キーワード：進行性多巣性白質脳症 JCウイルス 免疫再構築症候群 宿主免疫応答 早期画像診断

1. 研究開始当初の背景

進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)は、JC ウイルス感染による脱髄脳症である。JC ウイルスは人口の約 70%に潜伏・持続感染し、免疫能の低下した宿主で再活性化して、日和見感染症である PML を発症する。本疾患は、1958 年に新しい脱髄脳症としてその疾患概念が提唱され、1965 年にウイルス感染症であることが明らかになった。1971 年に分離・同定された JC ウイルスは、環状二本鎖 DNA をゲノムとして有し、腫瘍ウイルスとして有名な simian virus 40(SV40)とは約 70%のホモロジーがある。その後 PML は、1980 年代、後天性免疫不全症候群(AIDS)の合併症として、その症例数が増加した。

2004 年、多発性硬化症の治療に伴う新規抗体医薬 natalizumab が販売されると、2005 年には有害事象として PML 発症が問題となった。その後、natalizumab は一時的に販売中止となったが、現在は risk と benefit のバランスを考えた使用が可能となっている。これを機会に、免疫系に作用する薬剤と関連した PML の発症が注目されるようになった。PML は、多発性硬化症の疾患修飾薬(disease modifying drug: DMD)の他、膠原病治療におけるステロイドや methotrexate と関連しても発症することが知られている。また、免疫不全の原因が明らかでない高齢者や、糖尿病・痛風患者に発症することもある。

AIDS 合併 PML と、薬剤関連を中心とする non-AIDS PML では、その臨床像は大きく異なる。かつて、AIDS 合併 PML の多くは致死性であったが、薬剤関連 PML は比較的予後良好で、社会復帰した症例の報告もある。早期診断・早期治療は必須であるが、一方、早期発見されても重篤な免疫再構築症候群(immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS)を合併する症例もあり、予後決定因子が何なのかは明らかではない。

2. 研究の目的

本研究は、典型的 AIDS-PML とは異なった、薬剤関連 PML を主体とした non-AIDS PML の病態・病理を解明することを目的としている。両者の相違は、宿主免疫能のレベルの相違に起因することが推測されたことから、PML 生検脳、剖検脳を臨床病理学的に解析し、JC ウイルス感染が誘導する組織反応と、宿主免疫応答を明らかにすることを目標とした。研究成果は、薬剤関連 PML の病態解明に寄与するだけでなく、PML の早期診断をも可能にすると期待された。

3. 研究の方法

[1] MRI 画像の経時的変化と対比が可能な PML 剖検脳を解析し、活動性病変と非活動性病変の周囲組織反応の特徴を、病理組織学的に明らかにした。

[2] 脳生検で得られた組織片から、造影効果を伴った PML 病変において、出現する炎症細胞の特徴を明らかにした

4. 研究成果

PML 病変の伸展様式からみた、画像所見の特徴

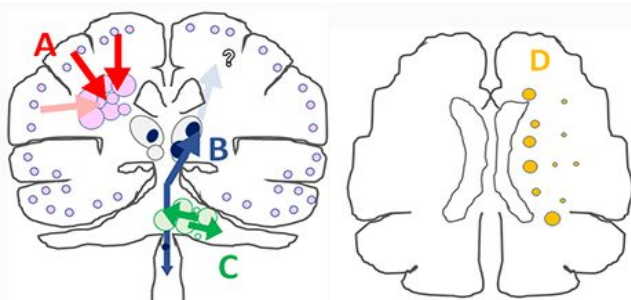


図 1 PML 病変伸展の 4 パターン [参考文献 1 より]

本研究で我々は、経時的な MRI 画像変化と剖検脳の組織学的検索から、PML 病変は、A) 中心前回・前頭回を含む大脳病変、B) 深部灰白質・脳幹を含む縦走病変、C) 小脳・脳幹病変(テント下病変)、D) 深部白質の粟粒状病変の 4 パターンに分類されることを明らかにした。脳生検症例においては、どれか 1 つのパターンが出現、解剖症例では複数のパターンの組み合わせで病変が出現することが多い(図 1)。

Pattern A: 中心前回・前頭回を含む大脳病変

AIDS-PML では、中心前回や前頭回の皮質下白質で融合性に広がる T2/FLAIR 高信号の大型病変が特徴的であるが、本研究から中心前回皮質直下の線状高信号は、その後、皮質白質へ拡大することが明らかになった。剖検脳では、皮髄境界周囲の多数の小型脱髄病変が、中心前回や上中前頭回で、神経線維の走行に沿って白質深部へ伸展することが明らかになった。隣接する脳回から伸展する神経線維が交叉する深部で、脱髄病変は融合・拡大する。従って、初期病変が出現した皮質直下よりも、深部の病変融合部位において、高度な組織変性が確認された。

初期 PML 病巣は、皮髄境界近傍に好発する。剖検脳を詳細に観察すると、皮髄境界近傍の初期脱髄巣は、脳全体(両側大脳半球の前頭葉、頭頂葉、後頭、側頭葉)に出現していた。脱髄巣は大きさ 1mm 以下で、皮質中心に分布する脳回もあれば、皮髄境界上や、皮質下白質での分布が目

立つ脳回もある。また、中心前回や前頭回に見られた小型脱髄巣は、神経線維に沿って非連続性に深部へ伸展していたが (skipping extension)、その他の領域の初期脱髄巣の多くは皮髄境界近傍にとどまっていた。

Pattern B: 深部灰白質・脳幹病変 (縦走病変)

PML では、視床や基底核にも病変が出現する。神経病理学的に、剖検例においては視床、両側赤核、両側黒質などの神経細胞に高度な変性が認められ、網様体 (reticular formation: RF) や三叉神経視床路 (trigeminothalamic tract: TTT) の他、橋縦走線維 (longitudinal fiber: LF) など、脳幹を縦走する線維が選択的に傷害されていた。PML 病理診断の指標となる、核腫大を示す乏突起膠細胞は少数みられたが、主たる病理は神経路の選択的脱髄と神経細胞の著しい変性であった。尚、PML 視床病変は頻繁に報告されているが、その解釈についてはあまり議論されていない。JC ウイルスは神経細胞にも感染し、小脳顆粒層では JC virus granular cell neuronopathy (JCV GCN)、大脳皮質では JC virus encephalopathy (JCE) などの病型をきたす。深部灰白質病変は、PML とは異なる表現型の可能性もある。尚、縦走病変は脊髄にも及びうるが、頻度は極めて稀である。

Pattern C: 小脳・脳幹病変 (テント下病変)

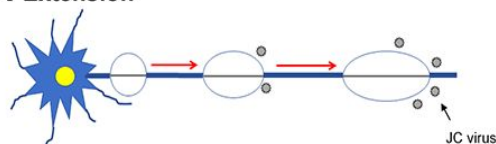
小脳・脳幹は、PML の好発部位である。特に、中小脳脚の点状病変 (punctate lesion) は、初期病巣として単独で出現しうる。MRI 画像で、中小脳脚病変は特徴的の三日月シグナルを示すことがあり、crescent sign と呼ばれている。剖検脳では、中小脳脚から、橋横走線維や小脳白質に伸展する脱髄病変が確認された。前述の縦走線維が著しく変性・脱落していたのに対し、脱髄をきたした横走線維は比較的保たれていた。即ち、進行度と伸展方向の異なる病変が、橋で交叉していることが解かる。小脳白質でも広範に脱髄が見られたが、神経線維は比較的保たれていた。尚、歯状核の神経細胞は、著しく変性・脱落していた。尚、中小脳脚で点状造影効果を示す鑑別疾患として、CLIPPERS 症候群がある。PML との鑑別には、中小脳脚から小脳白質または橋の横走線維にそった T2/FLAIR 高信号病変の伸展の有無を検討する必要がある。

Pattern D: 深部白質の粟粒状病変

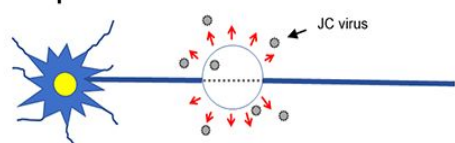
初期病変は、血流のあるところなら、脳のどこでも出現しうる。症例 1 において、1.5 テスラ MRI では明らかではなかったが、剖検脳では深部白質にも小型脱髄巣が散在していた。背景には、血管周囲を中心に、軽度の脳浮腫もみられた。濃度分解能の高い 7 テスラの MRI では、浮腫を背景に散在する脱髄巣は milky way-like appearance として捉えられているのかもしれない。初期脱髄病変は最小で約 300 ミクロン程度であるが、神経線維の走行に沿った楕円形を示すことが多い。血管は脱髄病変の周囲に位置する。これは、MS など炎症性脱髄性疾患とは異なる病理所見である。

3-STEP 仮説: PML 病変は神経線維に沿って、伸展する。

A Extension



B Expansion



C Extension, expansion, and fusion

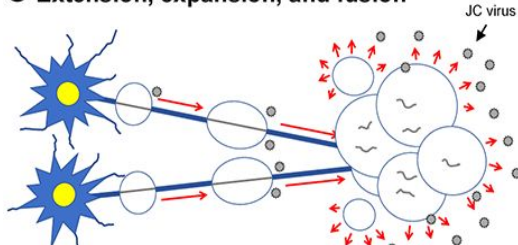


図 2 PML 病変伸展の 3 ステップ [参考文献 1 より]

4 つの病変分布パターンは、次の 3 つのステップで形成されると考えた (図 2)。

1st STEP, initiation: JC ウイルスは血流によって脳に到達し、初期 PML 病巣を形成する。初期病巣は血流があればどこにでも出現しうるが、大脳全体の皮髄境界周囲と中小脳脚は、初期病巣の好発部位である。視床も初期病変の形成部位になりうる。尚、初期病巣は点状または粟粒状 (punctate lesion) である。

2nd STEP, extension/expansion: JC ウイルスの増殖巣は、神経線維の走行にそって、非連続性に伸展・分布する (skipping extension)。特に、中心前回や上中前頭回から白質深部への伸展は好発する。また脳幹を縦走する神経線維や、中小脳脚から橋・小脳に横走する神経線維も傷害を受けやすい。神経軸索を保持することにより、ウイルスは効率よく遠隔地での増殖巣形成が可能となる。病変は亜急性に拡大するが、局所病変の深さ (進行度) とは相関しない場合もある。局所でウイルス増殖巣が拡大し (expansion)、遠隔地への伸展が起きない場合もある。

3rd STEP, fusion: 進行期には、伸展・拡大した病巣が融合していく (fusion)。融合病変は、神経線維が交叉する領域で形成されやすく、また増殖するウイルスが合流し、高度な組織変性をも

たらしやすい。脱髄病変は、神経線維の走行に沿って伸展・融合する。また高頻度にT細胞や形質細胞などの炎症細胞浸潤を伴うことを明らかにした。さらに初期病変における感染細胞の核は小さく、ドット状の封入体を示す場合があること、周囲に反応性グリアの増生を伴うことなども報告し、薬剤関連 PML で見られる初期病変の、画像診断と病理診断に貢献する結果を得ることができた。

JC ウイルス感染が誘導する組織反応と、宿主免疫応答

a) PML 初期病変における感染細胞の特徴

薬剤関連 PML では、約 70%の症例で MRI 画像上、造影効果が認められる。今回、本研究においても、約 50 症例を越える脳生検検体の解析の結果、約 70%の症例で、病理組織学的に炎症細胞浸潤を伴っていることが明らかになった。脳生検検体における PML 病変は不明瞭で、少数の T 細胞や形質細胞が集簇する領域に、JCV 感染を疑うグリア細胞が少数見られたにすぎなかった。軽度に腫大した細胞核には、ドット状の封入体が確認され、PCR でも少量のウイルス DNA が検出された。その後、膠原病を背景に PML が疑われた脳生検症例を多数、病理診断したが、多くの症例で類似の病理所見が確認された。脳生検される PML 症例は、ウイルス量が極めて少ないか、検出感度以下であることが多い。また、高頻度に炎症細胞浸潤を伴っている。教科書に記載された PML 病理像(剖検で見られる終末像)とは所見が相違しているが、脳生検では初期の PML 病変をみていると解釈している。

b) PML 初期病変における炎症細胞の特徴

-JCV と、宿主免疫能のバランスが病勢・病態を決定する。

1980 年代、AIDS 流行により PML 症例数が増加したことは既に述べたが、1996 年に anti-retroviral therapy (ART) 療法が導入されると、免疫再構築症候群(immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS)が新たな問題となった。IRIS とは、AIDS の ART 導入後や、骨髄幹細胞移植や化学療法などにおいて、白血球数の回復、即ち宿主免疫能が再構築される過程で起こる日和見感染と、その病態悪化(paradoxical clinical deterioration)である。再構築された宿主免疫が、JCV 抗原を認識する為に病態が悪化した状態が PML-IRIS である。AIDS 患者において、ART 療法に伴う PML-IRIS は予後不良であった。一方、多発性硬化症にて natalizumab を使用した場合、PML は高頻度に IRIS を合併して発症するが、後は比較的良好である。何故、natalizumab 関連 PML-IRIS が予後良好なのか長く不明であったが、本研究から疑問解決への糸口が見えてきた。

約 50 症例に及ぶ PML 脳生検検体の病理学的解析から、多くの症例で T 細胞の他、B 細胞や形質細胞など、多彩な炎症所見を反映していることが明らかになった。出現する炎症細胞の数や種類は PML の病態・病勢と関係すると推測されるが、MRI 画像所見では造影効果として捉えられ、炎症の内容やレベルまでは評価できない。今回、我々の研究で、予後良好な PML では CD4⁺、CD8⁺ T 細胞と、形質細胞が均衡を保って出現していることが明らかになり、しばしば T 細胞の clonality が制限していることなども解ってきた。急速な臨床症状の悪化を示して死亡・病理解剖となった症例(fatal PML-IRIS)では、CD8⁺ T リンパ球の単独浸潤が報告されており、秩序の保たれた宿主免疫が、ウイルス増殖を抑制し、良好な予後が期待されると推測された(図 3)。

まとめ

本研究において我々は、JC ウイルス感染により形成される PML 病変の伸展パターンを明らかにし、薬剤関連 PML においては高頻度に宿主の免疫応答が見られることを明らかにした。秩序の保たれた宿主免疫応答は良好な予後をもたらすが、秩序を失った宿主免疫応答は致命的となる。今後はウイルス増殖を抑制するのみならず、過剰な宿主免疫応答を制御することが、本疾患の治療に重要と考えられる。

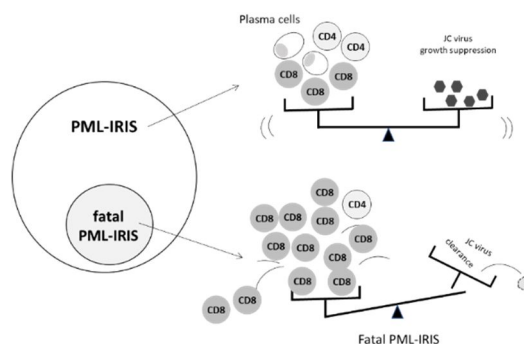


図 3 PML にみられる炎症反応 [参考文献 2 より]

[参考文献]

1. 宍戸-原 由紀子, 鹿戸将史 進行性多巣性白質脳症(PML)の MRI 画像診断 MRI が捉えた、伸展する脱髄病変の病理 Brain Nerve 72(9) 973-986, 2020
2. 宍戸-原 由紀子 進行性多巣性白質脳症 JC ウイルス感染と宿主応答の病理 京都府立医科大学雑誌 130 (11) 691-701, 2021

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Masuno Ryuhei, Yunaiyama Daisuke, Shishido-Hara Yukiko, Yoshimaru Daisuke, Maruyama Chifumi, Araki Yoichi, Goto Hiroshi, Nagao Toshitaka, Saito Kazuhiro	4. 巻 105
2. 論文標題 Magnetic Resonance Imaging of Orbital Solitary Fibrous Tumors: Radiological-Pathological Correlation Analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the Belgian Society of Radiology	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5334/jbsr.2097	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 Sanjo Nobuo, Nose Yurie, Miyamoto Shouhei, Shishido-Hara Yukiko, Saito Tatsuya, Fukuda Tetsuya, Yamamoto Kurara, Kobayashi Daisuke, Yokota Takanori	4. 巻 60
2. 論文標題 Early Pathological JC Virus Lesions in a Patient without Any MRI-based Indications	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1279 ~ 1282
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.6040-20	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 Kanai Risa, Miyagawa Hayashino Aya, Shishido Hara Yukiko, Nakamura Naoya, Omatsu Ikoi, Morinaga Yukiko, Shimura Yuji, Kuroda Junya, Imura Tetsuya, Itoh Kyoko, Konishi Eiichi	4. 巻 71
2. 論文標題 Mantle cell lymphoma with EBV positive Hodgkin and Reed?Sternberg like cells in a patient after autologous PBSCT: Phenotypically distinct but genetically related tumors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 96 ~ 101
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/pin.13038	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 穴戸-原 由紀子、鹿戸 将史	4. 巻 72
2. 論文標題 総説 進行性多巣性白質脳症(PML)のMRI画像診断-MRIが捉えた、伸展する脱髄病変の病理	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE	6. 最初と最後の頁 973 ~ 986
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11477/mf.1416201631	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 Morisako Tamaki, Shishido-Hara Yukiko, Inaba Tohru, Takeuchi Hayato, Miyagawa-Hayashino Aya, Kodama Yoshinori, Takahashi Yoshinobu, Konishi Eiichi, Hashimoto Naoya	4. 巻 79
2. 論文標題 Primary CNS CD45-Depleted T-Cell Lymphoma: The First Pathologically Confirmed Case	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neuropathology & Experimental Neurology	6. 最初と最後の頁 817 ~ 820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jnen/nlaa049	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 Kaneko Yoshitsugu, Hirao Kentaro, Serisawa Shuntaro, Kanetaka Hidekazu, Shimizu Soichiro, Hirai Hideaki, Shishido Hara Yukiko, Umahara Takahiko, Sakurai Hirofumi, Hanyu Haruo	4. 巻 20
2. 論文標題 Association between clinical symptoms and post mortem neuropathology in dementia with Lewy bodies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 261 ~ 262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.13853	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 Hamaguchi Mai, Suzuki Keisuke, Fujita Hiroaki, Uzuka Takeo, Matsuda Hadzki, Shishido-Hara Yukiko, Arai Satoko, Nakamura Toshiki, Kikuchi Shigeru, Nakamichi Kazuo, Saijo Masayuki, Hirata Koichi	4. 巻 267
2. 論文標題 Successful treatment of non-HIV progressive multifocal leukoencephalopathy: case report and literature review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neurology	6. 最初と最後の頁 731 ~ 738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00415-019-09629-x	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 Akimoto Jiro, Fukami Shinjiro, Suda Tomohiro, Ichikawa Megumi, Haraoka Rei, Kohno Michihiro, Shishido-Hara Yukiko, Nagao Toshitaka, Kuroda Masahiko	4. 巻 36
2. 論文標題 First autopsy analysis of the efficacy of intra-operative additional photodynamic therapy for patients with glioblastoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Tumor Pathology	6. 最初と最後の頁 144 ~ 151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10014-019-00351-0	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 Nishigori Ryusei, Warabi Yoko, Shishido-Hara Yukiko, Nakamichi Kazuo, Nakata Yasuhiro, Komori Takashi, Isozaki Eiji	4. 巻 58
2. 論文標題 Inflammatory Cerebellar PML with a CD4/CD8 Ratio of 2.9 Showed a Favorable Prognosis in a Patient with Rheumatoid Arthritis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 3323 ~ 3329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.3038-19	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 Ono Daisuke, Shishido Hara Yukiko, Mizutani Saneyuki, Mori Yoko, Ichinose Keiko, Watanabe Mutsufusa, Tanizawa Tohru, Yokota Takanori, Uchihara Toshiki, Fujigasaki Hiroto	4. 巻 39
2. 論文標題 Development of demyelinating lesions in progressive multifocal leukoencephalopathy (PML): Comparison of magnetic resonance images and neuropathology of post mortem brain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 294 ~ 306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12562	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 Murakami Chiaki, Yoshida Yuka, Yamazaki Tatsuya, Yamazaki Ayako, Nakata Satoshi, Hokama Yohei, Ishiuchi Shogo, Akimoto Jiro, Shishido-Hara Yukiko, Yoshimoto Yuhei, Matsumura Nozomi, Nobusawa Sumihito, Ikota Hayato, Yokoo Hideaki	4. 巻 36
2. 論文標題 Clinicopathological characteristics of circumscribed high-grade astrocytomas with an unusual combination of BRAF V600E, ATRX, and CDKN2A/B alternations	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Tumor Pathology	6. 最初と最後の頁 103 ~ 111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10014-019-00344-z	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 Sanjo Nobuo, Nose Yurie, Shishido-Hara Yukiko, Mizutani Saneyuki, Sekijima Yoshiki, Aizawa Hitoshi, Tanizawa Toru, Yokota Takanori	4. 巻 266
2. 論文標題 A controlled inflammation and a regulatory immune system are associated with more favorable prognosis of progressive multifocal leukoencephalopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neurology	6. 最初と最後の頁 369 ~ 377
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00415-018-9140-0	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 Shishido Hara Yukiko, Yazawa Takuya, Chiba Tomohiro, Kojima Kaoruko, Ishii Jun, Kobayashi Keiichi, Lee Jeung Hun, Sumiishi Ayumi, Tsuchiya Kazuhiro, Uchihara Toshiki, Shiokawa Yoshiaki, Takayama Nobuyuki, Nagane Motoo, Kamma Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Detection of t(14;18)(q32;q21) for IgH/BCL 2 in central nervous system tumor like lesions with chronic perivascular inflammation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 244 ~ 258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cen3.12541	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9件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 穴戸-原 由紀子
2. 発表標題 「白質病変をみわける」
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会教育コース（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 穴戸-原 由紀子
2. 発表標題 病理学から見た進行性多巣性白質脳症
3. 学会等名 第61回日本神経病理学会総会学術研究会 イブニングセミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 穴戸-原 由紀子
2. 発表標題 中枢神経系の感染症 -感染症の病変形成・伸展と、宿主反応を考える
3. 学会等名 第61回日本神経病理学会総会学術研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 穴戸-原 由紀子
2. 発表標題 薬剤関連の進行性多巣性白質脳症 (PML) 脳生検にみられる初期病変の特徴
3. 学会等名 第66回日本病理学会秋期特別集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 穴戸-原 由紀子
2. 発表標題 中枢神経系感染症における宿主反応 -ウイルス感染を中心に-
3. 学会等名 第40回日本画像医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 穴戸-原 由紀子
2. 発表標題 中枢神経系の腫瘍性疾患：病理診断は確定診断か？
3. 学会等名 第40回日本画像医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 穴戸-原由紀子
2. 発表標題 PML脳生検の現状と課題 -臨床のニーズに応える病理診断を目指して-
3. 学会等名 第60回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 穴戸-原由紀子、小野大介、水谷真之、森容子、市野瀬慶子、渡邊睦房、谷澤徹、横田隆徳、内原俊記、藤ヶ崎浩人
2. 発表標題 進行性多巣性白質脳症：MRI画像と神経病理の比較からみた脱髄病変の発生・伸展様式
3. 学会等名 第19回日本神経病理学会近畿地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 穴戸-原由紀子
2. 発表標題 脳生検でみる腫瘍性/非腫瘍性炎症性疾患の臨床と病理
3. 学会等名 第60回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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
研究分担者	三須 建郎 (Misu Tatsuro) (00396491)	東北大学・大学病院・講師 (11301)	
研究分担者	中道 一生 (Nakamichi Kazuo) (50348190)	国立感染症研究所・ウイルス第一部・主任研究官 (82603)	
研究分担者	高橋 礼典 (Takahashi Reisuke) (50453725)	東京医科大学・医学部・准教授 (32645)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	長尾 俊孝 (Nagao Toshitaka) (90276709)	東京医科大学・医学部・主任教授 (32645)	
研究分担者	鹿戸 将史 (Kanoto Masashi) (90400572)	山形大学・医学部・准教授 (11501)	

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