

令和 5 年 5 月 7 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03562

研究課題名(和文)免疫性神経疾患におけるT細胞制御遺伝子プログラムを応用した神経変性病態の解明

研究課題名(英文)Elucidation of neurodegenerative pathology using regulatory gene program of T cells in immune neurological diseases

研究代表者

千原 典夫 (CHIHARA, NORIO)

神戸大学・医学部附属病院・特命講師

研究者番号：70781821

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：多発性硬化症患者で良好な経過を反映するPD-1陽性CD8陽性T細胞において、PD-1と共発現する遺伝子について網羅的遺伝子発現解析を行い、複数のT細胞機能低下状態に共通する抑制性遺伝子群を含む遺伝子プログラムを同定した。転写因子c-Mafによる遺伝子発現制御によってT細胞のこの遺伝子プログラムが制御されていた。c-MafはヒトCD8陽性T細胞にPD-1などの共抑制性受容体の遺伝子発現および蛋白発現を誘導し、抑制性サイトカインIL-10の産生を促進した。さらに、c-Maf陽性CD8陽性T細胞はMSで病原性とされる同種のCD4陽性T細胞の生存を抑え、免疫制御能を持つことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、MS患者の病勢や治療反応性を反映したCD8陽性T細胞亜分画を新たに同定し、その免疫制御機能を発見した。このT細胞亜分画は進行性の良好な経過を反映した新たなバイオマーカーとして用いることができるのみならず、そのPD-1と共発現する遺伝子群が神経障害の進行する患者の予防する新規治療標的となる可能性があり、今後さらに検討を行ってゆく。

研究成果の概要(英文)：Global gene expression analysis of genes co-expressed with Programmed cell death 1(PD-1) in PD-1-expressing CD8+ T cells reflecting a favorable course in patients with multiple sclerosis (MS) identified a gene program that includes a group of co-inhibitory genes program common to multiple T cell dysfunctional states. We found that this gene program in T cells is regulated by the transcription factor c-Maf. c-Maf induced gene and protein expression of co-inhibitory receptors such as PD-1 in human CD8+ T cells and promoted the production of the immunosuppressive cytokine IL-10. Furthermore, c-Maf-expressing CD8+ T cells suppressed the survival of allogeneic CD4+ T cells, which are considered pathogenic in MS, demonstrating that c-Maf-expressing CD8+ T cells have immunomodulatory properties.

研究分野：神経免疫学

キーワード：多発性硬化症 個別化医療 PD-1 c-Maf 共抑制性受容体

1. 研究開始当初の背景

多発性硬化症(multiple sclerosis; MS)をはじめとする免疫性神経疾患では、病態の核として、T細胞上に発現する共抑制性受容体の機能不全が知られ、慢性的な持続炎症と病態進行の原因となっている可能性がある。MSは中枢神経内に多発性の炎症性病変を生じる疾患で、T細胞やB細胞の介在する自己免疫性炎症病態が詳細に解析されてきた。臨床的には永年にわたって再発と寛解を繰り返すが、徐々に神経変性が進行して車椅子生活を余儀なくされる例も稀ではない。

MS患者において Programmed cell death 1(PD-1)をはじめとする複数の共抑制性受容体はその遺伝子上の SNPs が病態と関連する報告や患者での共抑制性受容体発現が健常対象者と比して低下している報告があり、これら受容体を介した病原性 T細胞制御の破綻を示唆する。このことから本来、組織からの抑制性シグナルを受けた T細胞は共抑制性受容体を共発現した機能低下細胞となるはずだが、MSにおいては T細胞上の共抑制性受容体共発現が何らかの形で不完全なものとなるため慢性的な炎症が持続し神経障害を引き起こす可能性があるのではないかと考えた。

MS病態において CD8陽性(CD8+)T細胞はその神経細胞傷害性機能が想定されてきたが、最近になり炎症病態抑制性の機能が報告され注目されている。申請者は予備実験として MS患者末梢血を用いて、PD-1陽性(PD-1+)CD8+T細胞の病勢や治療反応性との関連を分析し、炎症発作の急性期脳脊髄液においてはこの細胞亜分画がステロイドパルス療法への反応性の良い群で増加し、寛解期末梢血においてはインターフェロンβ(IFN-β)治療によって分化誘導され再発抑制と関連していることを発見した。

2. 研究の目的

本研究では申請者が取り組んできた免疫学的解析手法を用いて、疾患修飾治療薬によって良好な経過をとる患者で認められる PD-1を含む共抑制性受容体発現の遺伝子制御機構と進行性病態での役割の解明を目指した。

3. 研究の方法

一般に MSは慢性的な症状の再発と進行性の神経障害を呈するが、早期からの疾患修飾薬介入によって一部の症例では良好な経過をとる例が見られる。例えば IFN-β治療で効果が得られた例はレスポンドーとして10年を超えて安定した経過をとる。しかし、再発寛解を繰り返すうちに約5割の患者が移行するともされる進行性の病態(二次性進行型)では既存の治療薬が効果不十分であり、レスポンドーで認められる進行性経過を予防する免疫学的機構を明らかにすることがより広範な患者の進行抑制に繋がる。本研究では疾患修飾治療薬によって MS患者において PD-1と共発現が誘導された T細胞内の遺伝子群を用いてトランスクリプトーム解析を行う。具体的には MS患者検体を用いて、IFN-β治療によって発現が回復する共抑制性受容体を含む遺伝子群を網羅的遺伝子発現解析によって抽出する。その上で、他の抑制性遺伝子群とも共通の遺伝子プログラムを構築し、その制御機構の鍵となる転写因子を同定する。

4. 研究成果

1. IFN-β 治療によって PD-1+CD8+T 細胞に誘導される共抑制性受容体群の同定

まず、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づいて神戸大学医学部附属病院内の倫理委員会の許可を得た上で IFN-β 治療によって寛解を得ている 7 名の MS 患者末梢血を用いて PD-1+CD8+T 細胞と PD-1 陰性(PD-1-)CD8+T 細胞をセルソートし Thermo Fisher 社の Clariom™ S マイクロアレイを用いて網羅的な遺伝子発現解析を行ったところ両者の間に 170 個の発現変動遺伝子を認められた。特に PD-1+CD8+T 細胞では、PD-1-CD8+T 細胞と比して 58 個の遺伝子群の発現が亢進していた。その中には Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) や T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains (TIGIT) といった既知の共抑制性受容体があり、他の未知の共抑制性受容体遺伝子群を含有している可能性が示唆された(図 1)。

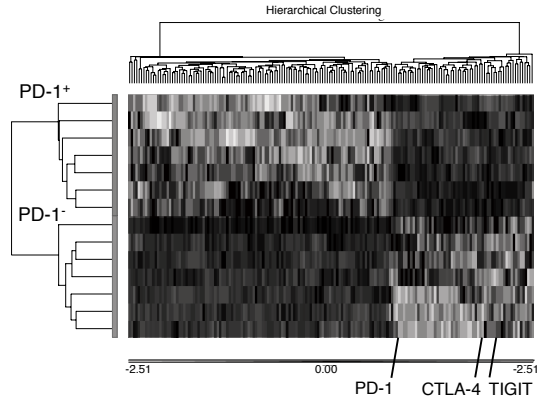


図1. IFN-β によってPD-1と共発現する遺伝子群を同定
IFN-β 投与MS患者末梢血中のPD-1+CD8+T細胞およびPD-1-CD8+T細胞の網羅的遺伝子発現解析によって両者間で170個の発現変動遺伝子群を同定した。PD-1との共発現遺伝子には複数の既知の共抑制性受容体が含まれていた。

2. MS の良好な経過を反映した T 細胞内の病態制御遺伝子プログラムの解明

次に、MS 患者で IFN-β によって PD-1+CD8+T 細胞に発現誘導される遺伝子として、上記の共抑制性受容体を含む 59 個を抽出した。以前に同定した複数の T 細胞機能低下状態に共通する遺伝子プログラム(Chihara N et al., Nature, 2018)との比較検討によって PD-1 と共発現する IFN-β 誘導遺伝子群を直接制御する転写因子を in silico 解析で絞り込んだ。転写因子 c-Maf は様々な T 細胞機能低下状態に共通して発現し、共抑制性受容体を含む遺伝子プログラム制御の鍵因子の一つである。本研究で、MS 患者検体を用いた解析においても CD8+T 細胞において PD-1 と共発現する遺伝子の 70%を潜在的に制御していた。レンチウイルスを用いた c-Maf の強制発現系を用いた検討によって、c-Maf はヒト CD8+T 細胞に PD-1 などの共抑制性受容体の遺伝子発現および蛋白発現を誘導し、抑制性サイトカインの一つであるインターロイキン 10(IL-10)の産生を促進した。さらに、c-Maf+CD8+T 細胞は MS で病原性とされる同種の CD4+T 細胞の生存を IL-10 依存性に抑制し、免疫制御機能を持つことが明らかとなった。

本研究を通じて同定した新たな遺伝子プログラムは MS を皮切りに、類似の病態が個々に解析されてきた視神経脊髄炎、重症筋無力症、自己免疫性脳炎、慢性炎症性脱髄性多発神経炎などの免疫性神経疾患全体への応用のみならず、その T 細胞機能制御における普遍的な役割から、ひいては慢性的な免疫応答が二次的増悪因子となることが知られるパーキンソン病やアルツハイマー型認知症などの神経変性抑制の鍵となる因子を含む可能性があり、より広い分野への波及効果が期待できる。

<引用文献>

Koto S, Chihara N, et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm., 9(4) : e1166, 2022

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 8件）

| | |
|---|-----------------------------|
| 1. 著者名 Koto Shusuke, Chihara Norio, Akatani Ritsu, Nakano Hiroko, Hara Atsushi, Sekiguchi Kenji, Matsumoto Riki, Toda Tatsushi | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Transcription Factor c-Maf Promotes Immunoregulation of Programmed Cell Death 1?Expressed CD8⁺ T Cells in Multiple Sclerosis | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation | 6. 最初と最後の頁 e1166 ~ e1166 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/NXI.0000000000001166 | 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 Koda Kazuma, Makino Ai, Yoshikawa Masaaki, Nishioka Hitomi, Okayama Kiminobu, Togo Masaya, Chihara Norio, Ueda Takehiro, Sekiguchi Kenji, Matsumoto Riki | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Bilateral fusiform gyrus contusions after head injury on the left parietal region | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Neurology and Clinical Neuroscience | 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) 10.1111/ncn3.12600 | 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 Sekiya Hiroaki, Koga Shunsuke, Otsuka Yoshihisa, Chihara Norio, Ueda Takehiro, Sekiguchi Kenji, Yoneda Yukihiko, Kageyama Yasufumi, Matsumoto Riki, Dickson Dennis W. | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Clinical and pathological characteristics of later onset multiple system atrophy | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Neurology | 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) 10.1007/s00415-022-11067-1 | 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 Ikkaku Tomoko, Sengoku Atsushi, Hara Atsushi, Chihara Norio, Matsumoto Riki, Okuda Shiho | 4. 巻 59 |
| 2. 論文標題 A Therapeutic Experience of Rapid Progressive HTLV-1 Associated Myelopathy in a Convalescent Rehabilitation Ward: A Case Report | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine | 6. 最初と最後の頁 217 ~ 222 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2490/jjrmc.21022 | 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 Nakano Takahiro, Chihara Norio, Matoba Kento, Tachibana Hisatsugu, Okuda Shiho, Otsuka Yoshihisa, Ueda Takehiro, Sekiguchi Kenji, Kowa Hisatomo, Leypoldt Frank, Wandinger Klaus-Peter, Matsumoto Riki | 4. 巻 61 |
| 2. 論文標題 Immunotherapy-responsive Non-paraneoplastic Encephalitis with Antibodies against GAD, LGI1, and GABA_A Receptor | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Internal Medicine | 6. 最初と最後の頁 419 ~ 423 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.7846-21 | 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 Chihara Norio, Matsumoto Riki, Yamamura Takashi | 4. 巻 17 |
| 2. 論文標題 Satralizumab: An Interleukin-6 Receptor-blocking Therapy for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Neurology | 6. 最初と最後の頁 11 ~ 11 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.17925/USN.2021.17.1.11 | 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 Mitsui Suguru, Tanaka Yugo, Kimura Kenji, Jimbo Naoe, Chihara Norio, Maniwa Yoshimasa | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Paraneoplastic Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Associated with Atypical Thymic Carcinoid: A Case Report | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery | 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) 10.5761/atcs.cr.20-00354 | 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 Zhang Huiyuan, Madi Asaf, Yosef Nir, Chihara Norio, Awasthi Amit, 他20名 | 4. 巻 33 |
| 2. 論文標題 An IL-27-Driven Transcriptional Network Identifies Regulators of IL-10 Expression across T Helper Cell Subsets | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Cell Reports | 6. 最初と最後の頁 108433 ~ 108433 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.108433 | 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 Chihara Norio | 4. 巻 92 |
| 2. 論文標題 At the dawn of personalised medicine in neuromyelitis optica spectrum disorder: the impact of the disease activity on pregnancy | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry | 6. 最初と最後の頁 1~1 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jnnp-2020-324602 | 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 Mori Sotaro, Kurimoto Takuji, Murai Yusuke, Ueda Kaori, Sakamoto Mari, Chihara Norio, Yamada-Nakanishi Yuko, Nakamura Makoto | 4. 巻 2020 |
| 2. 論文標題 Efficacy for the Annual Relapse Rate after the Immunosuppressive Therapy in Patients Associated with Anti-AQP4 or Anti-MOG Antibody-Positive Optic Neuritis | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Ophthalmology | 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) 10.1155/2020/8871146 | 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 Chihara Norio | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Role of effector T cells in multiple sclerosis | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Clinical and Experimental Neuroimmunology | 6. 最初と最後の頁 140~147 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cen3.12594 | 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 Mori Sotaro, Kurimoto Takuji, Ueda Kaori, Sakamoto Mari, Chihara Norio, Satake Wataru, Yamada-Nakanishi Yuko, Nakamura Makoto | 4. 巻 19 |
| 2. 論文標題 A case of neurosarcoidosis presenting with multiple cranial neuropathies | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology Case Reports | 6. 最初と最後の頁 100796~100796 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoc.2020.100796 | 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 Takai Yoshiki、Misu Tatsuro、Kaneko Kimihiko、Chihara Norio、Narikawa Koichi、他18名 | 4. 巻 143 |
| 2. 論文標題 Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: an immunopathological study | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Brain | 6. 最初と最後の頁 1431 ~ 1446 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awaa102 | 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 該当する |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Konaki Ryouhei、Chihara Norio、Hara Atsushi、Fujisawa Satoshi、Muramae Naokazu、Nakasone Kazutaka、Ueda Takehiro、Sekiguchi Kenji、Matsumoto Riki | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 A case of area postrema syndrome associated with sick sinus syndrome in an elderly patient with neuromyelitis optica spectrum disorder: Case report | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Neurology and Clinical Neuroscience | 6. 最初と最後の頁 183 ~ 185 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ncn3.12380 | 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 Katanazaka Kimitaka、Chihara Norio、Akazawa Sayaka、Ueda Takehiro、Sekiguchi Kenji、Matsumoto Riki | 4. 巻 61 |
| 2. 論文標題 A case of spinal cord infarction accompanied with neuromyelitis optica spectrum pathophysiology | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Rinsho Shinkeigaku | 6. 最初と最後の頁 127 ~ 131 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5692/clinicalneurology.cn-001535 | 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 - |

〔学会発表〕 計43件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 1件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 Norio Chihara |
| 2. 発表標題 IL-6 and its targeting therapy in autoimmune diseases in the CNS, including neuromyelitis optica and multiple sclerosis |
| 3. 学会等名 Federation of Clinical Immunology Societies (FOCiS) 2021 Virtual Annual Meeting (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 ~ 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 千原 典夫 |
| 2. 発表標題 患者参加型のMS診療 Patient Reported Outcomeの活用 |
| 3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 千原 典夫, 赤谷 律, 原 敦, 古東 秀介, 松本 理器 |
| 2. 発表標題 Identification of type-1 interferon driven proinflammatory gene set on helper T cells in MS |
| 3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 刀坂 公崇, 千原 典夫, 栗本 拓治, 十河 正弥, 関谷 博顕, 上田 健博, 関口 兼司, 中村 誠, 松本 理器 |
| 2. 発表標題 抗MOG抗体関連疾患におけるくすぶり病変は疾患活動性を反映する |
| 3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 辻 麻人, 千原 典夫, 十河 正弥, 関谷 博顕, 上田 健博, 関口 兼司, 松本 理器 |
| 2. 発表標題 超高齢発症(Ultra-late-onset)重症筋無力症は集学的治療を要する独立した疾患群である |
| 3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 齋藤 早紀, 中谷 真子, 高谷 直美, 渡辺 優子, 堺 亜香, 植松 美和, 十河 正弥, 千原 典夫, 松本 理器 |
| 2. 発表標題 てんかん診療における長時間ビデオ脳波モニタリングの病棟運用開始に向けた多職種での取り組み |
| 3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 北野 良多, 十河 正弥, 千原 典夫, 関口 兼司, 松本 理器 |
| 2. 発表標題 クリプトコッカス髄膜炎後にてんかん性失語重積状態をきたし治療に難渋した一例 |
| 3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 村上 友梨, 関谷 博顕, 十河 正弥, 千原 典夫, 関口 兼司, 松本 理器 |
| 2. 発表標題 球麻痺で発症し診断に時間を要した高齢発症ALSの1例 |
| 3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 一柳 明希子, 上田 健博, 千原 典夫, 関口 兼司, 松本 理器 |
| 2. 発表標題 胸腺腫非合併重症筋無力症患者に対する胸腺摘除術の有無が予後に与える影響の検討 |
| 3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 城間 京香, 千原 典夫, 赤谷 律, 橋本 由貴, 十河 正弥, 関谷 博頭, 上田 健博, 関口 兼司, 松本 理器 |
| 2. 発表標題 Validation of the SDMT as a measure of silent progression in MS: a retrospective cohort study |
| 3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 赤谷 律, 千原 典夫, 原 敦, 古東 秀介, 松本 理器 |
| 2. 発表標題 抗AQP4抗体陽性NMOSD患者末梢血ではB細胞中のDN2の割合が増大し, 病勢を反映している |
| 3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 関口 兼司, 千原 典夫, 小林 成美, 河野 誠司, 前田 英一, 松本 理器 |
| 2. 発表標題 Virtual professor's round : A useful education tool in clinical clerkship for medical students |
| 3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 清家 尚彦, 千原 典夫, 松下 達生 |
| 2. 発表標題 Clinical evaluation and analysis of outpatients with epilepsy in a general hospital |
| 3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 刀坂 公崇, 十河 正弥, 千原 典夫, 上田 健博, 関口 兼司, 松本 理器 |
| 2. 発表標題 終夜ビデオ脳波モニタリングが自己免疫性病態の評価に有用であった焦点てんかんの1例 |
| 3. 学会等名 第119回日本神経学会地方会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 田中 智子, 刀坂 公崇, 十河 正弥, 千原 典夫, 上田 健博, 関口 兼司, 木村 英仁, 児玉 良典, 篠山 隆司, 松本 理器 |
| 2. 発表標題 髄液胎盤型アルカリフォスファターゼ測定が診断に有用であった脊髄再発germinomaの一例 |
| 3. 学会等名 第119回日本神経学会地方会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 岩本 宗矩, 十河 正弥, 牧野 愛, 西居 正汰, 吉川 正章, 千原 典夫, 上田 健博, 関口 兼司, 小谷 穰治, 松本 理器 |
| 2. 発表標題 重症Guillain-Barre症候群の発症後にCOVID-19と判明した1例 |
| 3. 学会等名 第233回日本内科学会近畿地方会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 赤澤 明香, 十河 正弥, 森本 耕平, 的場 健人, 岡山 公宣, 千原 典夫, 上田 健博, 関口 兼司, 松本 理器 |
| 2. 発表標題 扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかんにおけるてんかん性放電の振幅最大点の検討 |
| 3. 学会等名 第54回日本てんかん学会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 原 敦, 千原 典夫, 赤谷 律, 錦織 隆成, 近藤 誉之, 松本 理器 |
| 2. 発表標題 自己免疫生てんかんの疾患活動期では抗体産生性plasmablastsが増加する |
| 3. 学会等名 第54回日本てんかん学会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 的場 健人, 十河 正弥, 森本 耕平, 岡山 公宣, 武田 侑己, 城間 京香, 末廣 大知, 千原 典夫, 松本 理器 |
| 2. 発表標題 一側性周期性放電に伴いlepileptic negative myoclonusを呈した一例 |
| 3. 学会等名 第54回日本てんかん学会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 千原 典夫 |
| 2. 発表標題 NMOSDの免疫病態とIL-6の関わり |
| 3. 学会等名 第25回日本神経感染症学会総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 原 敦, 千原 典夫, 赤谷 律, 辻 麻人, 刀坂 公崇, 錦織 隆成, 近藤 誉之, 塩見 悠真, 橋本 黎, 吉村 元, 川本 未知, 松本 理器 |
| 2. 発表標題 自己免疫性脳炎の疾患活動期では末梢血でplasmablastsが増加する |
| 3. 学会等名 第33回日本神経免疫学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 末廣 大知, 赤澤 明香, 岡山 公宣, 関谷 博顕, 十河 正弥, 千原 典夫, 関口 兼司, 松本 理器 |
| 2. 発表標題 全身性エリテマトーデス, シェーグレン症候群の関与が疑われた運動神経優位の自己免疫性多発神経炎の一例 |
| 3. 学会等名 第39回日本神経治療学会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 千原 典夫 |
| 2. 発表標題 T細胞における共抑制性受容体遺伝子群とその制御機構の解明 |
| 3. 学会等名 第7回神緑会YIA受賞講演(招待講演) |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 千原 典夫 |
| 2. 発表標題 新時代を迎えた視神経脊髄炎治療 |
| 3. 学会等名 兵庫県眼科医会 視神経脊髄炎セミナー(招待講演) |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 玉田 亮吾, 上田 健博, 松野 泰幸, 甲田 一馬, 千原 典夫, 関口 兼司, 松本 理器 |
| 2. 発表標題 混合性結合組織病を背景に脳静脈血栓症とそれに伴うくも膜下出血をきたした1例 |
| 3. 学会等名 第234回日本内科学会近畿地方会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 牧野 愛, 上田 健博, 武田 涼輔, 吉川 正章, 千原 典夫, 関口 兼司, 立原 素子, 松本 理器 |
| 2. 発表標題 肺腺癌治療中に多発脳神経・馬尾神経障害を来し髄膜癌腫症と診断した一例 |
| 3. 学会等名 第120回日本神経学会近畿地方会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 土田 愛, 岡山 公宣, 武田 涼輔, 上月 淳, 曾 菲亞, 十河 正弥, 千原 典夫, 上田 健博, 関口 兼司, 松本 理器 |
| 2. 発表標題 緩徐進行性の認知機能障害・不随意運動・意識障害を呈した自己免疫性 glial fibrillary acidic protein (GFAP) アストロサイトパチーの一例 |
| 3. 学会等名 第120回日本神経学会近畿地方会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 松野 泰幸, 十河 正弥, 上月 淳, 山形 大志, 西居 正汰, 武田 涼輔, 吉川 正章, 岡山 公宣, 千原 典夫, 上田 健博, 関口 兼司, 長嶋 宏明, 藤本 陽介, 児玉 良典, 篠山 隆司, 松本 理器 |
| 2. 発表標題 けいれんと認知機能低下で発症した軟膜炎を伴う髄膜脳炎の一例 |
| 3. 学会等名 第121回日本神経学会近畿地方会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 千原 典夫 |
| 2. 発表標題 視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD)の病態・治療について |
| 3. 学会等名 第121回日本神経学会近畿地方会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 千原 典夫 |
| 2. 発表標題 視神経脊髄炎スペクトラム (NMOSD) の病態・病因におけるIL-6の関わり |
| 3. 学会等名 日本臨床免疫学会アニュアルエビデンスレビュー2022 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 赤谷 律, 千原 典夫, 古東 秀介, 松本 理器 |
| 2. 発表標題 B 細胞の表現型解析は抗 AQP4 抗体陽性 視神経脊髄炎関連疾患と他疾患の鑑別に有用である. |
| 3. 学会等名 第 61 回日本神経学会学術大会 |
| 4. 発表年 2020年～2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 千原 典夫, 赤谷 律, 古東 秀介, 松本 理器 |
| 2. 発表標題 Co-inhibitory molecule expressions on helper T cells reflect the diversity of MS and NMO. |
| 3. 学会等名 第 61 回日本神経学会学術大会 |
| 4. 発表年 2020年～2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 小牧 遼平, 千原 典夫, 上田 健博, 関口 兼司, 松本 理器 |
| 2. 発表標題 Challenges using MRI vascular patterns to diagnose tumefactive demyelinating lesions. |
| 3. 学会等名 第 61 回日本神経学会学術大会 |
| 4. 発表年 2020年～2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 古東 秀介, 千原 典夫, 小田 哲也, 中野 孝宏, 下村 雅浩, 細見 雅史, 松本 理器, 濱口 浩敏 |
| 2. 発表標題 多発性硬化症における変形性脊椎症は脊髄病変と関連する. |
| 3. 学会等名 第 61 回日本神経学会学術大会 |
| 4. 発表年 2020年 ~ 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 原 敦, 関口 兼司, 山口 星一郎, 小牧 遼平, 末廣 大知, 森本 耕平, 野田 佳克, 千原 典夫, 松本 理器 |
| 2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬誘発筋炎2症例の診断マーカーの検索 |
| 3. 学会等名 第 61 回日本神経学会学術大会 |
| 4. 発表年 2020年 ~ 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 千原 典夫, 赤谷 律, 古東 秀介, 原 敦, 松本 理器 |
| 2. 発表標題 ヘルパーT細胞の共抑制分子発現はMSとNMOの多様性を反映している. |
| 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 ~ 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 古東 秀介, 千原 典夫, 小田 哲也, 中野 孝宏, 下村 雅浩, 細見 雅史, 松本 理器, 濱口 浩敏 |
| 2. 発表標題 多発性硬化症における脊髄病変と変形性脊椎症の関連についての検討. |
| 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 ~ 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 城間 京香, 千原 典夫, 原 敦, 水谷 優, 関口 兼司, 松本 理器 |
| 2. 発表標題 経過中にキャスルマン病と診断した多クローン性高 グロブリン血症を伴う多巣性運動ニューロパチーの1例 |
| 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～2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 赤谷 律, 千原 典夫, 原 敦, 古東 秀介, 松本 理器 |
| 2. 発表標題 視神経脊髄炎と類縁疾患の鑑別にB 細胞の表現型解析が有用である. |
| 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～2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 武田 侑己, 辻 麻人, 赤澤 明香, 上田 健博, 千原 典夫, 関口 兼司, 児玉 貴之, 篠山 隆司, 松本 理器 |
| 2. 発表標題 髄膜脳炎様症状で発症し脳腫瘍との鑑別を要した視神経脊髄炎スペクトラムの一例. |
| 3. 学会等名 第 117 回神経学会近畿地方会 |
| 4. 発表年 2020年～2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 田中 智子, 十河 正弥, 赤澤 明香, 刀坂 公崇, 辻 麻人, 岡山 公宣, 千原 典夫, 上田 健博, 関口 兼司, 松本 理器 |
| 2. 発表標題 焦点感覚発作から焦点意識保持強直発作を呈し、帯状回もしくは補足運動野由来の発作が疑われた抗MOG抗体陽性的大脑皮質脳炎の2 症例. |
| 3. 学会等名 第16回日本てんかん学会近畿地方会 |
| 4. 発表年 2020年～2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 田中 智子, 十河 正弥, 岡山 公宣, 千原 典夫, 上田 健博, 関口 兼司, 松本 理器 |
| 2. 発表標題 焦点感覚発作から焦点意識保持強直発作を呈し帯状回由来の発作を疑った抗M OG抗体陽性大脳皮質脳炎の1例. |
| 3. 学会等名 第118回日本神経学会近畿地方会 |
| 4. 発表年 2020年～2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 牧野愛, 上田健博, 赤澤明香, 辻麻人, 千原典夫, 関口兼司, 松本理器, 丸山治彦 |
| 2. 発表標題 Brown-Sequard症候群で発症したキソカラ脊髄炎の診断に至った1例. |
| 3. 学会等名 第231回日本内科学会近畿地方会 |
| 4. 発表年 2020年～2021年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|---|
| <p>神戸大学大学院医学研究科・内科学講座 脳神経内科学分野 ホームページ https://www.med.kobe-u.ac.jp/sinkei/research/index.html 神戸大学大学院医学研究科・内科学講座 脳神経内科学分野 ホームページ https://www.med.kobe-u.ac.jp/sinkei/research/index.html</p> |
|---|

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 | 松本 理器 (Matsumoto Riki) (00378754) | 神戸大学・医学研究科・教授 (14501) | |

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 | 古屋敷 智之 (Furuyashiki Tomoyuki) (20362478) | 神戸大学・医学研究科・教授 (14501) | |

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 |
|---------|---------|
| | |