

令和 5 年 5 月 3 日現在

機関番号：32206

研究種目：挑戦的研究（開拓）

研究期間：2019～2022

課題番号：19H05562・20K20470

研究課題名（和文）異常蛋白発現時期により多発性硬化症から多系統萎縮症へ移行する新モデルとグリア治療

研究課題名（英文）A novel model of multiple sclerosis and multiple system atrophy that are differentially manifested by the time of abnormal protein expression

研究代表者

吉良 潤一（Kira, Jun-ichi）

国際医療福祉大学・医学研究科・教授

研究者番号：40183305

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 20,000,000円

研究成果の概要（和文）：多発性硬化症(MS)と多系統萎縮症(MSA)で共通性のある α -synucleinの関与に着目し、凝集性の強い変異 α -synA53TをTet-off系で任意の期間オリゴデンドログリアに発現できるマウスを樹立した。離乳直後から変異 α -synを発現させると片麻痺/対麻痺/小脳失調等の多彩な症候と脳幹から頸髄にかけての顕著な脱髄を示す進行型MS様病態を呈した。成熟期に発現させると小脳失調を主徴とし脳幹から小脳白質がびまん性に脱髄するMSA-C様病態を示した。病巣ではミクログリアとアストログリアが炎症性に活性化し、 α -synucleinopathy-associated microgliaを同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多系統萎縮症(MSA)は、小脳/錐体外路/自律神経等を侵す治療法のない神経変性疾患である。一方、多発性硬化症(MS)は代表的な中枢神経脱髄疾患である。MSとMSAで共通性のある α -synの関与に着目し、凝集性の強い変異 α -synA53TをTet-off系で任意の期間オリゴデンドログリアに発現できるマウスを樹立し、世界初のMSA-C（多系統萎縮症小脳型）モデルマウスを確立した。このマウスの解析により病原性の高い α -synucleinopathy-associated microglia (SAM)の同定に成功した。このモデルは、グリア炎症を標的とした新薬の開発に大きく貢献できる。

研究成果の概要（英文）：We developed a novel multiple system atrophy (MSA) model by oligodendrocyte-specific over-expression of human A53T mutant α -synuclein in adult mice using Tet-Off regulation. Transgenic mice presented rapidly progressive ataxia and prominent demyelination in the brainstem/cerebellum with phosphorylated α -synuclein accumulation and substantial glial activation. With late re-inhibition of α -synuclein production, clinicopathological deterioration persisted despite the resolution of aggregated α -synuclein. Single-cell RNA sequencing of brain CD11b+ cells revealed a unique microglia cluster highly expressing Tlr2, Tgm2, Arg1, Msr1, and inflammatory cytokine genes that surrounded phosphorylated α -synuclein aggregates. Prophylactic administration of a colony-stimulating factor 1 receptor inhibitor increased these α -synuclein-associated microglia and worsened demyelination. Thus, a unique α -synuclein-associated microglia subset engages in progressive demyelination and neurodegeneration.

研究分野：神経内科学

キーワード：神経変性疾患 脱髄疾患 多系統萎縮症 多発性硬化症 α -シヌクレイン ミクログリア アストログリア 小脳失調

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

多系統萎縮症(multiple system atrophy, MSA)は、小脳/錐体外路/自律神経等を侵す治療法のない神経変性疾患で、オリゴデンドログリアに α -シヌクレイン(α -syn)から成る封入体(glial cytoplasmic inclusions, GCI)が形成され脱髄と神経脱落を生じる。一方、多発性硬化症(multiple sclerosis, MS)は代表的な中枢神経脱髄疾患で、現行の高価な疾患修飾薬は再発寛解型の再発を減らすことができるものの、再発寛解型の半数が移行する二次進行型(再発の有無に関わらず障害が次第に悪化する病型)や発病時から障害が慢性的に進行する一次進行型(約10%を占める)などの進行型MSには全く無効である。MS(脱髄)とMSA(変性)の両者に共通した病態機序を検討した報告はない。

進行型MSではT細胞浸潤は少なく活性化ミクログリアやアストログリアがグリア炎症を惹起し、髄鞘と軸索を障害する。MSでは脱髄範囲を超えて広汎にオリゴデンドログリアやアストログリアのコネキシンが脱落しglia syncytiumの破綻が生じている。そのグリア炎症やグリオパッチー機序は未解明であるため、グリアを標的とした治療薬がないことが最大の課題である。一方、小脳白質から脳幹が主に障害されるMSA-C(cerebellar variant)の髄液では、IL-6やgranulocyte macrophage-colony stimulating factorが有意に上昇し、これらの炎症性サイトカインが罹病期間や橋底部径と逆相関する(病初期ほど高い)。これはMSA-C初期の顕著なミクログリア活性化に合致する。興味深いことにMS患者が後にMSAを発症する例が少なくないこと、MS病巣では α -synがオリゴデンドログリア、ミクログリア、ニューロンに蓄積し、髄液で上昇していることが報告されている。また α -synはヘルパーT細胞やB細胞の分化とIgG産生を誘導する。そこで私たちはMSとMSAで共通面のあるグリオパッチーへの α -synの関与に着目した。

2. 研究の目的

以上の背景に基づいて、Hereditary Parkinsonismの原因でもあるA53T変異Synは、凝集性が強く細胞障害性が強いので、私たちは、Tet-offシステムによりオリゴデンドログリア特異的にヒト変異Syn A53Tを任意の時期に発現させ得る遺伝子改変マウスを樹立した。本研究の目的は、この遺伝子改変マウスを用いて、変異 α -syn発現時期によりMSとMSAを示す新規モデルを用いてグリオパッチー機序を解明し上記仮説を立証する、MSとMSAの髄液網羅的解析と分子病理学的解析により共通する病態関連分子を同定しバイオマーカーを確立する、グリアを標的とした治療を開発することである。

3. 研究の方法

オリゴデンドログリア特異的ヒト変異Syn A53T発現マウスにおける表現型解析:Tet0-SynA53T Tg/+マウスとPLP-tTA Tg/+マウスを交配させTet0-SynA53T Tg/+; PLP-tTA Tg/+マウスを樹立した。進行型MSモデルでは交配中から離乳時までdoxycycline(DOX)添加餌を与えSyn A53Tの発現を抑制し、離乳後は通常餌とし変異Synをオリゴデンドログリア特異的に発現させた。MSA-Cモデルでは生後8週齢より通常餌として変異Synを発現させた。2週齢ごとに行動学的解析(ロタロッドテスト)、神経病理学的・生化学的解析を行い、変異Syn蓄積とオリゴデンドログリア障害・脱髄、ミクログリア・アストログリア活性化が起こる部位と時期を検討し、進行型MSまたはMSA-C発症との関係性を検討した。

オリゴデンドログリア特異的ヒト変異Syn A53T発現マウスにおけるグリア分子組織免疫学的解析:ミクログリアやアストログリアの分子の詳細な組織免疫学的解析を行い、グリア活性化やグリア炎症の病態を解析した。

変異Syn発現の再抑制実験:MSA-C発症後の様々な時期(23週および27週以降)にDOX添加餌を再度与えることで変異Synの発現を抑制した際の影響を、臨床病理学的に検討した。

変異 α -synの発現がグリア炎症・グリオパッチーを起こす機序の解析:上記ヒト変異Syn A53T発現マウスの脳幹・小脳・脊髄からRNAを抽出し、マイクロアレイでRNA発現を解析した。さらに脳・脊髄より単離したミクログリアのsingle cell RNA sequence解析を行った。

変異Synの分解亢進による治療実験:MSA-Cモデルマウスで、Synの分解を促進する

proteolysis-targeting chimera (PROTAC)を、発症直後から4週間の間、週に2回脳室内投与し、その治療効果を臨床病理学的に検討した。

グリアを標的とした治療開発：MSA-Cモデルマウスで、ミクログリアを抑える colony-stimulating factor 1 receptor (CSFR1)阻害薬(BLZ945)の予防的及び治療的投与の効果を臨床病理学的ならびに分子生物学的に検討した。

MSA-C剖検例の解析：ヒトMSA-C剖検例6例の脳幹小脳病変で浸潤ミクログリアを免疫粗組織病理学的に解析し、MSA-Cモデルで認められたミクログリアと同様な特徴を示すものがあるかを検討した。

4. 研究成果

1) オリゴデンドログリア特異的ヒト変異 Syn A53T発現マウスの表現型解析では、生後8週齢より通常餌として変異 Syn を発現させたモデルでは、20週齢以降に進行性に小脳失調(92.5%)、尾・後脚麻痺、寡動を呈し、30週齢で死亡した。これらのマウスは、脳幹(橋)小脳白質、脊髄中心灰白質に脱髄と空胞変性を示し、MSA-Cモデルと考えられた。一方、離乳直後の髄鞘形成期から変異 -syn を発現させると単麻痺/片麻痺/対麻痺/小脳失調等の多彩な症候と脳幹から胸髄にかけての顕著な脱髄と活性化ミクログリアやT細胞の浸潤を伴う進行型MS様病態を呈した。MSA-Cモデルでは、MRIでも脳幹と脊髄中心灰白質にT2高信号病変を認めた。

MSA-Cモデルマウスでは、ヒト Syn の発現は脳全般にみられる一方、Serine129のリン酸化 Syn の蓄積は16週以降に脳幹・小脳・脊髄にfocalに発現し、次第に拡大した。リン酸化 Syn はNogo-A陽性のオリゴデンドログリアに主として蓄積し、ヒトMSA患者GCIに類似した。ウェスタンブロットでは、16週齢ではTBS-T可溶性分画にのみリン酸化 Syn が認められたが、24週齢ではTBS-T不溶性分画にも症候性のマウスで無症候性のマウスより強く認められた。TBS-T不溶性分画のリン酸化 Syn は30週齢ではさらに増加した。

MSA-Cモデルマウスでは、脳幹などのリン酸化 Syn 蓄積部位から、myelin basic protein (MBP)やtubulin polymerization promoting protein (TPPP)等の髄鞘蛋白が脱落し脱髄が進行し、MAP2陽性神経軸索・樹状突起が脱落した。一方、黒質や線条体のtyrosine hydroxylase (TH)陽性ニューロンは保たれていた。したがって、病理学的にもMSA-Cモデルの特徴をよく再現できていた。したがって、このオリゴデンドログリア特異的ヒト変異 Syn A53T発現マウスは、世界初のMSA-Cモデルマウスといえる。

2) MSA-Cモデルマウスでは、リン酸化 Syn 蓄積部位においてarginase-1 (Arg1)陽性、Toll-like receptor 2 (TLR2)陽性ミクログリアが著明に浸潤していた。ウェスタンブロットでも24週齢と30週齢でのArg1とTLR2の有意な増加を確認できた。また、リン酸化 Syn 蓄積部位では、glial fibrillary acidic protein (GFAP)陽性活性化アストログリアが顕著に増加していた。

3) MSA-Cモデルマウスにおいて、DOX添加餌を23週齢から再開しヒト変異 Syn の発現を抑えた場合には、運動機能は徐々に改善し野生型と同等のレベルに達した。一方、27週齢からDOX添加餌を再開しヒト変異 Syn の発現を抑えた場合には、運動機能の改善は部分的にとどまり、野生型までは回復しなかった。病理学的には、23週齢でヒト変異 Syn の発現を抑制したマウスでは脱髄は消失しArg1陽性ミクログリアやGFAP陽性アストログリアは消失した。他方、27週齢でヒト変異 Syn の発現を抑えたマウスでは、脱髄は持続しArg1陽性ミクログリアやGFAP陽性アストログリアの軽度の浸潤が続いていた。いずれのマウスでもリン酸化 Syn の蓄積はほとんど見られなかった。したがって、MSA-Cモデルマウスでは発症早期にcritical periodがあり、それを過ぎるとリン酸化 Syn の蓄積がなくなってもグリア炎症は持続し、脱髄や運動機能の回復は望めないことが明らかとなった。

4) PROTACの発症直後からの脳室内投与では、統計学的に有意ではないものの軽度運動機能が改善し、single-molecule array (Simoa)法で測定した血清neurofilament L(神経軸索障害のマーカー)が低下した。ウェスタンブロットでは、TBS-T可溶性分画のリン酸化 Syn が脳幹と脊髄で有意に低下した。またTBS-T不溶性分画のリン酸化 Syn は脊髄で有意に低下した。しかし、明らかな病理学的な脱髄の改善は認められなかった。したがって、PROTACは部分的にリン酸化

Syn を減少させ、subclinical に神経軸索障害を改善させるが、脳幹での TBS-T 不溶性分画でのリン酸化 Syn 凝集体の除去は不十分で、そのため臨床病理学的な治療効果が十分でないと考えられた。今後、さらに強力な PROTAC の開発が望まれる。

5) MSA-C モデルマウスの脳幹・小脳・脊髄から抽出した全 RNA のマイクロアレイ解析では、炎症性サイトカイン・ケモカイン遺伝子や major histocompatibility complex (MHC) 関連遺伝子の発現が著明に亢進していた。Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) パスウェイ解析では、免疫・炎症応答関係の遺伝子の顕著な dysregulation がみられた。ミクログリア関連では、炎症性サイトカインや injury-responsive (IR) microglia 関連遺伝子の発現が有意に亢進していた。アストログリアでは、A1 と pan-astroglia 関連遺伝子が発現亢進していた。

6) CD11b 陽性ミクログリアの single cell RNA sequence 解析では、t-SNE plot で、5 つのミクログリアクラスター、1 つの border-associated macrophage (BAM) クラスター、一つの monocyte クラスター、一つの好中球クラスターを同定できた。Cluster 2 は、Spp1、Gpnmb、Lgals3、Cts1 を高発現し、アルツハイマー病で報告された神経保護的な disease-associated microglia (DAM) と考えられた。Cluster 0 は、Tgm2、Tlr2、Arg1、Sdc4 及び炎症性サイトカイン遺伝子を高発現するユニークなクラスターで、KEGG パスウェイ解析では、differentially expressed gene (DEG) は、tumor necrosis factor (TNF) signaling pathway、nuclear factor-kappa B (NF- κ B) signaling pathway、phagosomes、cytokine-cytokine receptor interaction、TLR signaling pathway、chemokine signaling pathway、phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (PKB) signaling pathway、mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway に有意に多く認められた。Cluster 0 では、Nfkb1a、Nfkb2、Il1b、ケモカイン Ccl4、Ccl3、Ccl12 の発現が顕著に亢進していた。また組織免疫染色でも、リン酸化 Syn 蓄積部位に TLR2 陽性 Iba1 陽性ミクログリアや TGM2 陽性 Iba1 陽性ミクログリアが著明に浸潤していた。このような特徴から、Cluster 0 を α -synucleinopathy-associated microglia (SAM) と命名した。

7) CSF1R 阻害薬の治療的投与では臨床病理学的な変化は見られなかった。一方、予防的投与では、むしろ症状が悪化しリン酸化 Syn の蓄積が高度になって脱髄が悪化した。CSF1R 阻害薬の予防的投与を行ったマウスの脳脊髄から精製した CD11b 陽性ミクログリアの single cell RNA sequence 解析では、SAM が増加し、神経保護的とされる BAM が減少した。SAM は、Ccl12 や Msr1 を高発現していた。病理学的にもリン酸化 Syn 蓄積部位に、MSR1 陽性 Iba1 陽性ミクログリアの豊富な浸潤を認めた。したがって、SAM は MSA-C の増悪に関連した細胞群と考えられた。

8) 6 例の MSA-C 剖検例のうち、3 例は GCI が最も多い初期、残り 3 例は GCI が中等量の中期のオリブ核・橋・小脳病変を示した。6 例全例で初期から中期の橋横走線維の脱髄病変に MSR1 陽性 CD68 陽性ミクログリアが浸潤していた。MSR1 陽性 CD68 陽性ミクログリアの浸潤は、初期の脱髄病変で中期病変より高度だった。これらの MSR1 陽性ミクログリアは沈着したリン酸化 Syn に密着して存在していた。したがって、ヒト MSA-C においても、MSA-C モデルで認めた SAM に類似したミクログリアが病態の悪化に寄与していると考えた。

今後、離乳後に通常餌とした進行型 MS モデルマウスやヒト進行型 MS で同様な解析を進めている予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Une H, Yamasaki R, Nagata S, Yamaguchi H, Nakamuta Y, Indiasari UC, Cui YW, Shinoda K, Masaki K, Gotz M, Kira J:	4. 巻 18
2. 論文標題 Brain gray matter astroglia-specific connexin 43 ablation attenuates spinal cord inflammatory demyelination.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12974-021-02176-1	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 Watanabe M, et al.	4. 巻 93
2. 論文標題 Serum GFAP and neurofilament light as biomarkers of disease activity and disability in NMOSD	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e1299-e1311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.00000000000008160	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 Maimaitijang G, et al.	4. 巻 16
2. 論文標題 Long-term use of interferon- in multiple sclerosis increases V 1-V 2-V 9- T cells that are associated with a better outcome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12974-019-1574-5	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 Ogata H, et al.	4. 巻 6
2. 論文標題 Intrathecal cytokine profile in neuropathy with anti-neurofascin 155 antibody	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Clin Transl Neurol	6. 最初と最後の頁 2304-2316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acn3.50931	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 Zhang X, et al.	4. 巻 330
2. 論文標題 Cerebrospinal fluid cytokine/chemokine/growth factor profiles in idiopathic hypertrophic pachymeningitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neuroimmunol	6. 最初と最後の頁 38-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2019.01.010	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 Saitoh BY, et al.	4. 巻 31
2. 論文標題 Discriminative clinical and neuroimaging features of motor-predominant hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids and primary progressive multiple sclerosis: a preliminary cross-sectional study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mult Scler Relat Disord	6. 最初と最後の頁 22-31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.msard.2019.03.008	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 Barcelon EA, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Grand total EEG score can differentiate Parkinson's disease from Parkinson-related disorders	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Neurol	6. 最初と最後の頁 398
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2019.00398	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 Shimmura M, et al.	4. 巻 97
2. 論文標題 Higher postictal parasympathetic activity following greater ictal heart rate increase in right than left-sided seizures	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Epilepsy Behav	6. 最初と最後の頁 161-168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yebeh.2019.05.026	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 K, et al.	4. 巻 28
2. 論文標題 Temporal trends in clinical characteristics and door-to-needle time in patients receiving intravenous tissue plasminogen activator: a retrospective study of four hospitals in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Stroke and Cerebrovascular Dis	6. 最初と最後の頁 104305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104305.	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 Baba T, et al.	4. 巻 30
2. 論文標題 MOG antibody disease manifesting as progressive cognitive deterioration and behavioral changes with primary central nervous system vasculitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mult Scler Relat Disord	6. 最初と最後の頁 48-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.msard.2019.01.053	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 Mizuno Y, et al.	4. 巻 35
2. 論文標題 Intractable axonal neuropathy with multifocal peripheral nerve swelling in neuromyelitis optica spectrum disorders: a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mult Scler Relat Disord	6. 最初と最後の頁 16-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.msard.2019.06.033	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 Fujii T, et al.	4. 巻 39
2. 論文標題 Toxic myopathy with multiple deletions in mitochondrial DNA associated with long-term use of oral anti-viral drugs for hepatitis B	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 162-167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12548	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 Okadome T, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Creutzfeldt-Jakob disease-like diffusion-weighted imaging hyperintensity paralleled with neuropsychiatric symptoms in a patient with limbic encephalitis associated with anti-voltage-gated potassium channel complex antibodies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Exp Neuroimmunol	6. 最初と最後の頁 204-206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cen3.12525	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 Yokoyama J, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Brainstem posterior reversible encephalopathy syndrome in a case with Guillain-Barre syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Exp Neuroimmunol	6. 最初と最後の頁 267-271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cen3.12530	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 Zhao Y, et al.	4. 巻 117
2. 論文標題 Oligodendroglial connexin 47 regulates neuroinflammation upon autoimmune demyelination in a novel mouse model of multiple sclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci USA	6. 最初と最後の頁 2160-2169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1901294117	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 Shinoda K, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Contribution of cortical lesions to cognitive impairment in Japanese patients with multiple sclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 5228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-61012-3	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 Fukumoto S, et al.	4. 巻 113
2. 論文標題 Risk HLA-DRB1 alleles differentially influence brain and lesion volumes in Japanese patients with multiple sclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurol Sci	6. 最初と最後の頁 116768
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2020.116768	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 Sakoda A, et al.	4. 巻 38
2. 論文標題 Environmental risk factors for multiple sclerosis in Japanese people	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mult Scler Relat Disord	6. 最初と最後の頁 101872
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.msard.2019.101872	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 Ogata H, et al.	4. 巻 339
2. 論文標題 Unique HLA haplotype associations in IgG4 anti-neurofascin 155 antibody-positive chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neuroimmunol	6. 最初と最後の頁 577139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2019.577139	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 Fujii T, et al.	4. 巻 409
2. 論文標題 Central nervous system-specific antinuclear antibodies in patients with multiple sclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurol Sci	6. 最初と最後の頁 116619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2019.116619	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 Nakamura Y, et al.	4. 巻 27
2. 論文標題 Spinal Cord Involvement by Atrophy and Associations With Disability Are Different Between Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Neurol	6. 最初と最後の頁 92-99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ene.14038	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 Une H, et al.	4. 巻 408
2. 論文標題 Branchial Myorhythmia in a Case of Systemic Lupus Erythematosus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurol Sci	6. 最初と最後の頁 116501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2019.116501	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 Yamasaki R, et al.	4. 巻 40
2. 論文標題 A case of overlapping adult-onset linear scleroderma and Parry-Romberg syndrome presenting with widespread ipsilateral neurogenic involvement	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 109-115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12614	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 Nishimura Y, Masaki K, Matsuse D, Yamaguchi H, Tanaka T, Matsuo E, Hayashida S, Watanabe M, Matsushita T, Sadashima S, Sasagasako N, Yamasaki R, Isobe N, Iwaki T, Kira J	4. 巻 e13131
2. 論文標題 Early and extensive alterations of glial connexins, distal oligodendrogliopathy type demyelination, and nodal/paranodal pathology are characteristic of multiple system atrophy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Pathol	6. 最初と最後の頁 1-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bpa.13131	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 J, Matsukawa T, Uemura Y, Matsuse D, Yamasaki R, Kira J, Tsuji S, et al.	4. 巻 101920
2. 論文標題 High-dose ubiquinol supplementation in multiple-system atrophy : a multicentre, randomised, double-blinded, placebo-controlled phase 2 trial.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 eClinicalMedicine	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) 10.1016/j.eclinm.2023.101920	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15件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 松瀬大, 山口浩雄, 眞崎勝久, 西村由宇慈, 田中辰典, 雑賀徹, 田中謙二, 山崎亮, 吉良潤一, 磯部紀子
2. 発表標題 新規小脳型多系統萎縮症モデルのCSF-1R阻害剤治療.
3. 学会等名 第15回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西村由宇慈, 眞崎勝久, 松瀬大, 山口浩雄, 雑賀徹, 田中辰典, 田中謙二, 山崎亮, 岩城徹, 吉良潤一.
2. 発表標題 新規小脳型多系統萎縮症モデルによる脱髄・神経細胞障害機序とグリア制御による新規治療法開発の試み
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 松瀬大, 山口浩雄, 眞崎勝久, 西村由宇慈, 田中辰典, 雑賀徹, 田中謙二, 山崎亮, 吉良潤一
2. 発表標題 オリゴデンドロサイト特異的 シヌクレイン蓄積による小脳型多系統萎縮症モデルの樹立
3. 学会等名 第14回日本パーキンソン病・運動障害疾患学会 (Movement Disorder Society-Japan)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tatsunori Tanaka, Yuji Nishimura, Katsuhisa Masaki, Dai Matsuse, Hiroo Yamaguchi, Toru Saiga, Mitsuru Watanabe, Ryo Yamasaki, Kenji Tanaka and Jun-ichi Kira
2. 発表標題 Therapeutic drug search using model mice for multiple system atrophy and primary progressive multiple sclerosis
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroo Yamaguchi, Tatsunori Tanaka, Dai Matsuse, Yuji Nishimura, Katsuhisa Masaki, Toru Saiga, Mitsuru Watanabe, Ryo Yamasaki, Kenji Tanaka, Jun-ichi Kira
2. 発表標題 Gene expression profile of multiple system atrophy/primary progressive multiple sclerosis mice model
3. 学会等名 61st Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuji Nishimura, Katsuhisa Masaki, Dai Matsuse, Hiroo Yamaguchi, Toru Saiga, Tatsunori Tanaka, Mitsuru Watanabe, Ryo Yamasaki, Kenji Tanaka, Jun-ichi Kira
2. 発表標題 Drug targets for multiple system atrophy and primary progressive multiple sclerosis by a novel model
3. 学会等名 61st Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Dai Matsuse, Ryo Yamasaki, Maimaitjiang Guzailiayi, Hiroo Yamaguchi, Jun-ichi Kira
2. 発表標題 Early decrease of peripheral blood intermediate monocytes in multiple system atrophy cerebellar-type
3. 学会等名 61st Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masaki K, et al.
2. 発表標題 A novel model of multiple system atrophy-cerebellar type and primary progressive multiple sclerosis
3. 学会等名 The 24th Annual Meeting of the Japan Glia
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamaguchi H, et al.
2. 発表標題 Expression of mutant α -synuclein in oligodendrocytes during myelination period induces remarkable glial inflammation and demyelination in the spinal cord and brainstem/cerebellar white matter: a novel model of multiple system atrophy-cerebellar type and primary progressive multiple sclerosis
3. 学会等名 Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Saiga T, et al.
2. 発表標題 A novel model of primary progressive multiple sclerosis by oligodendroglial mutant alpha-synuclein
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 Matsuse D, et al.
2. 発表標題 A novel mice model of PPMS/MSA by oligodendroglial overexpression of mutant alpha-synuclein.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 眞崎勝久ら
2. 発表標題 オリゴドンドロサイト特異的 シヌクレイン蓄積による小脳型多系統萎縮症・一次進行型多発性硬化症モデル.
3. 学会等名 第31回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Dai Matsuse, Hiroo Yamaguchi, Katsuhisa Masaki, Yuji Nishimura, Tatsunori Tanaka, Toru Saiga, Kenji Tanaka, Ryo Yamasaki, Noriko Isobe, Jun-ichi Kira.
2. 発表標題 A population of inflammatory microglia exacerbates a novel mouse model of multiple system atrophy.
3. 学会等名 第63 回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Jun-ichi Kira, Hiroo Yamaguchi, Yuji Nishimura, Dai Matsuse, Katsuhisa Masaki, Ryo Yamasaki, Noriko Isobe
2. 発表標題 Synucleinopathy-associated microglia uncovered by a novel multiple system atrophy-cerebellar type (MSA-C) mouse model
3. 学会等名 The 147th Annual Meeting of the American Neurological Associ (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroo Yamaguchi, Yuji Nishimura, Dai Matsuse, Katsuhisa Masaki, Tatsunori Tanaka, Toru Saiga, Masaya Harada, Kenji Tanaka, Ryo Yamasaki, Noriko Isobe, Jun-ichi Kira.
2. 発表標題 Identification of synucleinopathy associated microglia in a novel mouse model of multiple system atrophy (MSA)-cerebellar type
3. 学会等名 Neuroscience 2022 (San Diego, USA) (招待講演)
4. 発表年 2022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	立川 正憲 (Tachikawa Masanori) (00401810)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(薬学域)・教授 (16101)	
研究分担者	松下 拓也 (Matsushita Takuya) (00533001)	九州大学・大学病院・講師 (17102)	
研究分担者	山口 浩雄 (Yamaguchi Hiroo) (00701830)	九州大学・大学病院・特任講師 (17102)	
研究分担者	松瀬 大 (Matuse Dai) (70596395)	九州大学・医学研究院・助教 (17102)	
研究分担者	山崎 亮 (Yamasaki ryo) (10467946)	九州大学・医学研究院・准教授 (17102)	
研究分担者	渡邊 充 (Watanabe Mitsuru) (30748009)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	

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