

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H01045

研究課題名(和文) 遺伝環境リスクと病態特異的抗神経分子抗体に基づく脱髄疾患の自己免疫機構解明と治療

研究課題名(英文) Elucidation of autoimmune mechanisms and development of novel therapy for demyelinating diseases based on genetic and environmental risk factors and disease-specific anti-neural antibodies

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) 35,300,000円

研究成果の概要(和文)：抗原未同定の慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)において、IgG4クラスの新規ノド抗体を発見し、その責任抗原としてパラノド蛋白LGI4を同定することに成功した。抗LGI4抗体陽性CIDPは、高齢発症で感覚性失調を呈し、髄液蛋白が著明に高値となること、亜急性発症でギラン・バレー症候群様の病型と慢性発症で著明な神経根肥厚を呈する病型の二つがあることを明らかにした。既知抗体が陰性の多発性硬化症(MS)と視神経脊髄炎(NMO)において、マウス視神経を用いた組織免疫染色法を開発し、IgG3クラス主体の新規抗ノド抗体を発見し、ごく最近、責任抗原候補を同定することに成功し、受け身移入実験を進めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗原未同定の慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)において、新規ノド抗体とその責任抗原を同定し得たことにより、ランビエノドを標的とする自己抗体介在性ノドパチーの病態解明が進むことが期待できる。抗ノド抗体陽性例では、免疫グロブリン大量静注療法単独では有効性が乏しいことから、ステロイド剤や免疫抑制薬を早期から併用する必要がある。本研究成果は、CIDPの診断と治療ガイドラインの改訂に大きく貢献すると期待される。また既知抗体が陰性の多発性硬化症(MS)と視神経脊髄炎(NMO)において、世界初の抗ノド抗体を発見した意義は極めて大きい。責任抗原候補を同定できたので、病態解明が大きく進展すると期待できる。

研究成果の概要(英文)：As for the peripheral nerve demyelinating diseases, we have discovered a novel IgG4 anti-nodal/paranodal antibodies in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) and identified the relevant antigen to be a nodal protein, LGI4. Anti-LGI4 antibody-positive patients had a relatively old age of onset (mean 58 years), motor weakness and deep and superficial sensory impairment with Romberg sign, and extremely high levels of cerebrospinal fluid protein. There are two subtypes of anti-LGI4 antibody-positive CIDP: one group showed typical CIDP with subacute onset resembling Guillain-Barre syndrome while another group showed multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy with spinal root hypertrophy. Concerning the central nervous system demyelinating diseases, we have discovered a novel nodal antibodies in patients with multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) who were seronegative for known autoantibodies.

研究分野：内科学一般およびその関連分野

キーワード：神経免疫疾患 脱髄疾患 多発性硬化症 慢性炎症性脱髄性多発神経炎 自己免疫 遺伝子 環境因子
アトピー

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1．研究開始当初の背景：

慢性脱髄疾患は、中枢神経(central nervous system, CNS)を侵す多発性硬化症(multiple sclerosis, MS)と末梢神経(peripheral nervous system, PNS)を侵す慢性炎症性脱髄性多発神経炎(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)が代表的な疾患である。CNS と PNS の両者の脱髄を呈する中枢末梢連合脱髄症(combined central and peripheral demyelination, CCPD)や、CNS を侵す視神経脊髄炎(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)、アトピー性脊髄炎等の類縁疾患が存在する。私たちは日本人 MS では DRB1*15:01 と DRB1*04:05 が遺伝リスクであることを報告している。さらにアトピー性脊髄炎と一部の MS/NMO で神経障害性疼痛を呈する一群で IgG2 抗 PlexinD1 抗体が陽性で、DPB1*02:01 が遺伝リスク、アトピーが環境に基づいたリスクであることを明らかにした。また、CCPD では高率に CNS と PNS のランビエ絞輪に局在する neurofascin (NF) 155 に対する IgG4 クラスの自己抗体が存在することを見出した。一方、生活環境調査により日本人 MS の環境リスクとしてヘリコバクターピロリ菌感染の減少を同定している。

2．研究目的：

本研究では、これらの CNS 及び PNS を侵す慢性脱髄疾患を包括的に対象とし、遺伝環境リスクを背景に病態特異的抗神経分子抗体の産生を伴う自己免疫が成立・作用していく過程を解明し、病態バイオマーカーの確立と病態を再現したモデル作成による新規治療開発を行なうことを目的とした。

3．研究の方法：

本研究では、1) 抗 NF155 抗体陽性 CIDP の免疫学的・遺伝学的解析、2) 抗 NF155 抗体陽性 CIDP の中枢神経の潜在的脱髄病変の検討、3) 抗 Plexin D1 抗体陽性例の神経障害疼痛における臨床的意義の検討、4) 脱髄性疾患の血液バイオマーカーの検討、5) 環境因子の検討、6) 脱髄性疾患の遺伝リスクの解析、7) 神経組織を用いた tissue-based assay(組織免疫染色)による新規自己抗体の探索、8) 新規抗神経抗体の責任抗原の同定、9) 脱髄疾患病態モデルの作成を実施した。

4．研究成果：

1) IgG4 抗 NF155 抗体陽性 CIDP の免疫学的・遺伝学的解析：髄液サイトカインの Bio-Plex による網羅的測定により、抗 NF155 抗体陰性 CIDP では、Th1 サイトカインである IFN- γ のみが増加していたが、抗 NF155 抗体陽性 CIDP は、Th1 サイトカインである IFN- γ に加えて、IL-13 や eotaxin 等の Th2 サイトカインが増加していたのが特徴だった。しかも、髄液蛋白・細胞数と、IL-13 や

eotaxin の値は正相関を示した。髄液サイトカインの Canonical discriminant analysis (CDA)により、IgG4 抗 NF155 抗体陽性と陰性の CIDP を識別する最もよい指標となるサイトカインは、IL-10, IL-13、IL-4 だった。これらは、いずれも IgG4 へのクラススイッチに必要とされるサイトカインだった。したがって、抗 NF155 抗体陽性 CIDP では、Th2 サイトカインが IgG4 自己抗体の誘導ばかりでなく、炎症の惹起にも重要であると考えられた。IgG4 抗 NF155 抗体陽性 CIDP は全例が HLA-DRB1*15:01-DRB5*01:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02 または HLA-(A*24:02)-B*52:01-C*12:02-DRB1*15:02-DRB5*01:02-DQA1*01:03-DQB1*06:01 のいずれかのハプロタイプを保有していた。したがって、HLA-DRB1*15 の保有頻度は、日本人健常対照より有意に高く、本疾患のリスク遺伝子と考えられた。HLA-(A*24:02)-B*52:01-C*12:02-DRB1*15:02-DRB5*01:02-DQA1*01:03-DQB1*06:01 は、日本人やモンゴル人に多く見られるハプロタイプであることから、この遺伝的リスクのために、日本人で IgG4 抗 NF155 抗体陽性 CIDP が、欧米白人より高率と考えられた。

2) 抗 NF155 抗体陽性 CIDP の中枢神経の潜在的脱髄病変の検討：IgG4 抗 NF155 抗体陽性 CIDP では、MRI では視神経病巣は認められないものの、視覚誘発電位検査では約 80%と高率に異常を認め、その大部分が潜在性脱髄病巣であることを明らかにした。すなわち、本症では、末梢神経のみならず中枢神経である視神経が高頻度で抗 NF155 抗体により障害されることが、初めて示された。このことは、抗 NF155 抗体が、CNS と PNS を侵す CCPD で発見されたこととよく合致する。また、IgG4 抗 NF155 抗体陽性 CIDP では、blink reflex で 90%以上の高率に異常を認めた。さらに三叉神経肥厚を 70%と高率に認め、三叉神経肥厚は罹病期間と正相関を示した。このことは、IgG4 抗 NF155 抗体陽性 CIDP では、脳神経が高率に障害され、脳神経肥厚が末梢神経肥厚と並行してみられ、罹病期間が長くなるほど顕著であることが初めて明らかとなった。したがって、本症では神経肥厚をきたす前に早期に強力な免疫療法を導入することが必要と考えられた。

3) 抗 Plexin D1 抗体陽性例の神経障害疼痛における臨床的意義の検討：Painful trigeminal neuropathy の 14.3%で抗 Plexin D1 抗体が陽性となることを発見した。Plexin D1-IgG は、マウス三叉神経節の小型痛覚ニューロンと特異的に反応した。抗 Plexin D1 抗体の感度、特異度の高い ELISA 法の開発に成功した。特発性 small fiber neuropathy の 15.8%で抗 Plexin D1 抗体が陽性になることを見出した。さらに、患者血清由来抗 Plexin D1 抗体を、マウス髄腔内に投与することで、アロディニア(痛覚過敏)の再現に成功した。以上により、抗 Plexin D1 抗体は、painful

trigeminal neuropathy や small fiber neuropathy などの神経障害疼痛の原因の一つであることを証明できた。これにより、autoantibody-mediated neuropathic pain の疾患概念の確立に大きく貢献できた。

4) 脱髄性疾患の血液バイオマーカーの検討：SIMOA 法で測定した髄液と血清の NfL、GFAP は高い正相関を示した。sGFAP は、NMOSD で健常対照及び MS より優位に高値だった。sNfL は NMOSD と MS で健常対照より有意に高値だった。sGFAP は再発時に増加し、総合障害度(Expanded Disability Status Scale, EDSS)スコアと有意な正相関を示した。sGFAP/sNfL 比は、感度 73%、特異度 75.8%で NMOSD と MS を識別することができた。以上から、sGFAP、sNfL は NMOSD の診断と再発の有用な血液バイオマーカーと考えられた。また、MS の治療薬であるインターフェロン が V 1-V 2-V 9- T 細胞を増やすことが予後良好な経過と有意に相関することを明らかにした。したがって、V 1-V 2-V 9- T 細胞はインターフェロン super-responder の血液マーカーとなると考えられた。さらに、CIDP においては、血清抗 NF155 抗体の感度・特異度の高い ELISA 法を開発することに成功した。

5) 環境因子の検討：MS における詳細な生活環境調査により、20 歳時の肥満、初潮年齢の低年齢化、喫煙（能動喫煙も受動喫煙も）が、MS のリスク因子、米食が抵抗因子であることを明らかにした。我が国での米食の減少は、MS 有病率の増加に寄与していると考えられた。

6) 脱髄性疾患の遺伝リスクの解析：NMOSD の全ゲノム SNP 関連解析により、Potassium Calcium-Activated Channel Subfamily M Alpha 1 をコードする KCNMA-1 の発現を低下させる多型（rs151652 の AA アリル）が、横断性脊髄炎の比率を有意に増加させ重症度を高くすることを初めて明らかにした。アストログリアの足突起に発現する Potassium Calcium-Activated Channel Subfamily M Alpha 1 は、軸索興奮時のカリウムイオンの排出に関わっているため、アストログリアのカリウムイオンのバッファリングの障害が、軸索障害を増悪させ重症度を悪化させると考えられた。日本人 MS では、HLA-DRB1*15:01 と HLADRB1*04:05 が疾患感受性遺伝子となっているが、DRB1*15:01 キャリアーでは重症化しやすく脳病巣や大脳皮質病巣が増加しやすい一方、進行性多巣性白質脳症を引き起こす JC ウイルス感染には抵抗性であることを明らかにした。他方、DRB1*04:05 キャリアーは総合障害度が低く、脳病巣が少なく、JC ウイルス感染に感受性だった。したがって、進行性多巣性白質脳症を起こす頻度の高い疾患修飾薬であるフィンゴリモドは、重症化しやすい DRB1*15:01 キャリアーに使用するのが適

切と考えられた。

7) 神経組織を用いた tissue-based assay(組織免疫染色)による新規自己抗体の探索：抗原未同定の慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)において、IgG4 クラスの新規ノド抗体を発見し、その責任抗原としてパラノド蛋白 LGI4 を同定することに成功した。抗 LGI4 抗体陽性 CIDP は、高齢発症で感覚性失調を呈し、髄液蛋白が著明に高値となること、亜急性発症でギラン・バレー症候群様の病型と慢性発症で著明な神経根肥厚を呈する病型の二つがあることを明らかにした。

8) 新規抗神経抗体の責任抗原の同定：既知抗体が陰性の多発性硬化症(MS)と視神経脊髄炎(NMO)において、マウス視神経を用いた組織免疫染色法を開発し、IgG3 クラス主体の新規抗ノド抗体を発見し、ごく最近、責任抗原候補を同定することに成功し、受け身移入実験を進めている。

9) 脱髄疾患病態モデルの作成：オリゴデンドログリア特異的・時限的 Cx47icKO マウスでは、MS のモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)が重症化し、慢性期には再発性・進行性となり、二次性進行型 MS モデルが樹立できた。このモデルでは、ミクログリアとアストログリアが炎症性に活性化し、炎症性ケモカインを産生することで、末梢から Th17 細胞の浸潤が増加した。Cx47 が脱落することで、本来は Cx47 と gap junction channel を形成する Cx43 がヘミチャネル化し、炎症性サイトカインなどを放出するために、脱髄炎が増悪すると考えられた。一方、アストログリア特異的・時限的 Cx43 icKO マウスに EAE を誘導すると、急性期から慢性期にかけて軽症化した。ミクログリアの活性化も軽減し T 細胞浸潤も減少した。したがって、脱髄炎が惹起されるときに Cx43 が存在することが炎症の重症化に不可欠と考えられた。グリア Cx は、gap junction channel を形成し、エネルギー源の供給やカリウムイオンのバッファリング作用を通じて脳の恒常性を維持する役割を担っているが、Cx47 の脱落で Cx43 がヘミチャネル化するとグリア炎症が増幅されることを明らかにできた。このことは、グリア Cx が代謝的な役割のみならず炎症制御に重要な役割を担っていることを示している。

以上の研究成果において述べたように、本研究では CNS および PNS の脱髄炎において重要な役割を果たす新規自己抗体とその責任抗原を同定することができた。さらに脱髄炎の重症化、慢性化においてグリア Cx が重要な役割を果たすことを証明できた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26件／うち国際共著 15件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Watanabe M, Nakamura Y, Michalak Z, Isobe N, Barro C, Leppert D, Matsushita T, Hayashi F, Yamasaki R, Kuhle J, Kira J	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 -
1. 著者名 Maimaitijiang G, Watanabe M, Shinoda K, Isobe N, Nakamura Y, Masaki K, Matsushita T, Yoshikai Y, Kira J	4. 巻 16
2. 論文標題 Long-term use of interferon- in multiple sclerosis increases V 1-V 2-V 29- T cells that are associated with a better outcome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neuroinflamm	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 Kira J, Isobe N	4. 巻 329
2. 論文標題 Helicobacter pylori infection and demyelinating disease of the central nervous system	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neuroimmunol	6. 最初と最後の頁 14-19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jneuroim.2018.06.017	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, Lin Z, Fukumoto S, Shinoda K, Sakoda A, Matsushita T, Hayashida S, Isobe N, Watanabe M, Hiwatahi A, Yamasaki R, Kira J	4. 巻 27
2. 論文標題 Spinal cord involvement by atrophy and associations with disability are different between MS and NMOSD	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 Zhao Y, Yamasaki R, Yamaguchi H, Nagata S, Une H, Cui Y, Masaki K, Nakamuta Y, Iinuma K, Watanabe M, Matsushita T, Isobe N, Kira J	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 Watanabe M, Nakamura Y, Sato S, Niino M, Kira J, et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 HLA genotype-clinical phenotype correlations in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders based on Japan MS/NMOSD Biobank data.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 607
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-79833-7	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 Hayashi F, Isobe N, Glanville J, Matsushita T, Maimaitijiang G, Fukumoto S, Watanabe M, Masaki K, Kira J	4. 巻 8(1)
2. 論文標題 A new clustering method identifies multiple sclerosis-specific T cell receptors.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann Clin Transl Neurol	6. 最初と最後の頁 163-176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acn3.51264.	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 Fujii T, Lee E-J, Miyachi Y, Yamasaki R, Lim Y-M, Iinuma K, Sakoda A, Kim K-K, Kira J	4. 巻 8(5)
2. 論文標題 Anti-Plexin D1 antibodies relate to small fiber neuropathy and induce neuropathic pain in animals.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 e1028
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/NXI.0000000000001028.	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 Saitoh BY, Tanaka E, Yamamoto N, Kruininge DV, Iinuma K, Nakamuta Y, Yamaguchi H, Yamasaki R, Matsumoto K, Kira J	4. 巻 95
2. 論文標題 Early postnatal allergic airway 1 inflammation induces dystrophic microglia leading to excitatory postsynaptic surplus and autism-like behavior.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Behavior and Immunity	6. 最初と最後の頁 362-380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbi.2021.04.008	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 該当する

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 Miyachi Y, Fujii T, Yamasaki R, Tsuchimoto D, Iinuma K, Sakoda A, Fukumoto S, Matsushita T, Masaki K, Isobe N, Nakabeppu Y, Kira J	4. 巻 12
2. 論文標題 Serum anti-oligodendrocyte autoantibodies in patients with multiple sclerosis detected by a tissue-based immunofluorescence assay	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Neurol	6. 最初と最後の頁 681980
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2021.681980	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 Hayashi F, Isobe N, Cossu D, Yokoyama K, Sakoda A, Matsushita T, Hattori N, Kira J	4. 巻 360
2. 論文標題 Elevated mycobacterium avium subsp. paratuberculosis (MAP) antibody titer in Japanese multiple sclerosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Neuroimmunol	6. 最初と最後の頁 577701
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2021.577701	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 Fujii T, Yamasaki R, Miyachi Y, Nagata S, Maimaitijiang G, Nakamura Y, Shinoda K, Matsushita T, Isobe N, Kira J	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 該当する

1. 著者名 Zhao Y, Yamasaki R, Yamaguchi H, Nagata S, Une H, Cui Y, Masaki K, Nakamuta Y, Iinuma K, Watanabe M, Matsushita T, Isobe N, Kira J	4. 巻 117 (4)
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 該当する

1. 著者名 Ogata H, Isobe N, Zhang X, Yamasaki R, Fujii T, Machida A, Morimoto N, Kaida K, Masuda T, Ando Y, Kuwahara M, Kusunoki S, Nakamura Y, Matsushita T, Kira J	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 該当する

1. 著者名 Shinoda K, Matsushita T, Nakamura Y, Masaki K, Sakai S, Nomiyama H, Togao O, Hiwatashi A, Niino M, Isobe N, Kira J	4. 巻 10(1)
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 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 52228
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 該当する

1. 著者名 Watanabe M, Nakamura Y, Isobe N, Tanaka M, Sakoda A, Hayashi F, Kawano Y, Yamasaki R, Matsushita T, Kira J	4. 巻 17(1)
2. 論文標題 Two susceptible HLA-DRB1 alleles for multiple sclerosis differentially regulate anti-JC virus antibody serostatus along with fingolimod.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12974-020-01865-7	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 Fujii T, Yamasaki R, Miyachi Y, Iinuma K, Hashimoto Y, Isobe N, Matsushita T, Kira J	4. 巻 7
2. 論文標題 Painful trigeminal neuropathy associated with anti-Plexin D1 antibody	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 e819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/NXI.0000000000000819	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 Matsushita T, Masaki K, Isobe N, Sato S, Yamamoto K, Nakamura Y, Watanabe M, Suenaga T, Kira J	4. 巻 7
2. 論文標題 Genetic factors for susceptibility to and manifestations of neuromyelitis optica.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Clin Transl Neurol	6. 最初と最後の頁 2082-2093
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acn3.51147	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 Hayashida S, Masaki K, Suzuki SO, Yamasaki R, Watanabe M, Koyama S, Isobe N, Matsushita T, Takahashi K, Tabira T, Iwaki T, Kira J	4. 巻 30(6)
2. 論文標題 Distinct microglial and macrophage distribution patterns in the concentric and lamellar lesions in Balo's disease and neuromyelitis optica spectrum disorders.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Pathol	6. 最初と最後の頁 1144-1157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bpa.12898	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 Fukumoto S, Nakamura Y, Watanabe M, Isobe N, Matsushita T, Sakoda A, Hiwatashi A, Shinoda K, Yamasaki R, Tsujino A, Kira J	4. 巻 413
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 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 116768-116768
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 Fujii T, Yamasaki R, Kira J	4. 巻 10
2. 論文標題 Novel Neuropathic Pain Mechanisms Associated With Allergic Inflammation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2019.01337	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, Isobe N, Zhang X, Yamasaki R, Fujii T, Machida A, Morimoto N, Kaida K, Masuda T, Ando Y, Kuwahara M, Kusunoki S, Nakamura Y, Matsushita T, Kira J	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 Journal of Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 577139-577139
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, Yamasaki R, Miyachi Y, Nagata S, Maimaitijiang G, Nakamura Y, Shinoda K, Matsushita T, Isobe N, Kira J	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 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 116619-116619
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 Sakoda A, Matsushita T, Nakamura Y, Watanabe M, Shinoda K, Masaki K, Isobe N, Yamasaki R, Kira J	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 Multiple Sclerosis and Related Disorders	6. 最初と最後の頁 101872-101872
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, Zhang X, Yamasaki R, Fujii T, Machida A, Morimoto N, Kaida K, Masuda T, Ando Y, Kuwahara M, Kusunoki S, Nakamura Y, Matsushita T, Isobe N, Kira J	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 Annals of Clinical and Translational Neurology	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 8件 / うち国際学会 17件)

1. 発表者名 Yamasaki R, Zhao Y, Wijering M, Fang M, Une H, Li G, Yamaguchi H, Kira J
2. 発表標題 Glial assembly via gap junction controls CNS disorders: insights from disease model mice.
3. 学会等名 17th Asian Oceanian Congress of Neurology (AOCN 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Zhang X, Ogata H, Imamura T, Fujii T, Yamasaki R, Kira J
2. 発表標題 LG14 is a novel autoantigen for nodopathy/paranodopathy type chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy
3. 学会等名 American Neurological Association 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fukumoto S, Watanabe M, Niino M, Masaki K, Matsushita T, Sakoda A, Hayashi F, Kira J, Isobe N
2. 発表標題 Correlation between cognitive and brain MRI parameters in Japanese patients with multiple sclerosis.
3. 学会等名 ECTRIMS 2021 The Digital Experience 37th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nagata S, Yamasaki R, Ozdemir E, Yamaguchi H, Masaki K, Kira J, Isobe N
2. 発表標題 Iguratimod improves a secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) model by therapeutic administration.
3. 学会等名 15th Congress of the International Society of Neuroimmunology. (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kira J, Isobe N, Niino M, et al.
2. 発表標題 Continued increase of multiple sclerosis and neuromyelitis optica in Japan. Updates from the 5th Nationwide survey
3. 学会等名 145th Annual Meeting of the American Neurological Association 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Zhang X, Ogata H, Yamasaki R, Kaida K, Kuwahara M, Kusunoki S, Matsushita T, Isobe N, Kira J
2. 発表標題 Two subtypes of anti-neurofascin 155/contactin-1 antibody-negative CIDP by CSF cytokine profiling
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ogata H, Zhang X, Inamizu S, Yamasaki R, Matsushita T, Isobe N, Kira J
2. 発表標題 Frequent subclinical cranial nerve involvement in anti-neurofascin 155 antibody-positive CDP
3. 学会等名 2020 Peripheral Nerve Society Annual Meeting (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Watanabe M, Isobe N, Matsushita T, Maceski AM, Nakamura Y, Masaki K, Kira J, Leppert D, Kuhle J
2. 発表標題 Serum glial fibrillary acidic protein, but not S100B or neurofilament light chain predicts future relapses in neuromyelitis optica spectrum disorders.
3. 学会等名 MSVirtual2020 (8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yamasaki R, Ogata H, Zhang X, Machida A, Morimoto N, Kaida K, Masuda T, Ando Y, Kuwahara M, Kusunoki S, Kira J
2. 発表標題 CSF cytokine profile and HLA haplotype in IgG4 anti-neurofascin 155 (NF155) antibody-positive CDP.
3. 学会等名 60th Annual Meeting of The Japanese Society of Neurology. 2019.5.22. Osaka, Japan. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsushita T, Sato S, Yamamoto K, Watanabe M, Nakamura Y, Isobe N, Kira J, the Japan Multiple Sclerosis Genetics Consortium
2. 発表標題 Genetic studies on Japanese multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders.
3. 学会等名 60th Annual Meeting of The Japanese Society of Neurology. 2019.5.22. Osaka, Japan. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Matsushita T, Sato S, Yamamoto K, Watanabe M, Nakamura Y, Isobe N, Kira J, the Japan Multiple Sclerosis Genetics Consortium
2 . 発表標題 Genome-wide association studies for neuromyelitis optica and the clinical phenotypes.
3 . 学会等名 60th Annual Meeting of The Japanese Society of Neurology. 2019.5.22. Osaka, Japan. (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Ogata H, Yamasaki R, Kadoya M, Kaida K, Matsui M, Kuwabara S, Kusunoki S, Isobe N, Kira J
2 . 発表標題 The first nationwide survey results of IgG4 anti-neurofascin155 (NF155) antibody-positive neuropathy.
3 . 学会等名 60th Annual Meeting of The Japanese Society of Neurology. 2019.5.22. Osaka, Japan. (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Fujii T, Yamasaki R, Miyachi Y, Iinuma K, Kira J
2 . 発表標題 Anti-plexin D1 antibody and painful neuropathy.
3 . 学会等名 60th Annual Meeting of The Japanese Society of Neurology. 2019.5.22. Osaka, Japan. (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Fujii T, Yamasaki R, Miyachi Y, Iinuma K, Kira J
2 . 発表標題 Quantitative measurement of anti-plexin D1 antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay.
3 . 学会等名 60th Annual Meeting of The Japanese Society of Neurology. 2019.5.24. Osaka, Japan. (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Sakoda A, Matsushita T, Nakamura Y, Watanabe M, Shinoda K, Isobe N, Kira J
2. 発表標題 Environmental factors for neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) in Japanese population.
3. 学会等名 60th Annual Meeting of The Japanese Society of Neurology. 2019.5.24. Osaka, Japan. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsushita T, Masaki K, Sato S, Yamamoto K, Watanabe M, Nakamura Y, Isobe N, Kira J, the Japan Multiple Sclerosis Genetics Consortium
2. 発表標題 A novel risk molecule associated with neurological impairment identified by genome-wide association studies for neuromyelitis optica.
3. 学会等名 The 6th MS Summer College in Fukuoka. 2019.8.3. Fukuoka, Japan. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fujii T, Yamasaki R, Miyachi Y, Nagata S, Maimaitijiang G, Nakamura Y, Shinoda K, Matsushita T, Isobe N, Kira J
2. 発表標題 Central nervous system-specific antinuclear antibodies associated with secondary progression and greater disability in MS.
3. 学会等名 ECTRIMS 2019. 2019.9.13. Stockholm, Sweden. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉良潤一
2. 発表標題 免疫性神経疾患の最新のトピックス：新規自己抗体とモデルからみた病態の解明と治療.
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会. 2019.5.24. 大阪. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉良潤一
2. 発表標題 MS・NMOSDの遺伝的リスク：多様な臨床像はなぜ生じるか.
3. 学会等名 日本神経免疫学会学術集会. 2019.9.26. 千葉. (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉良潤一
2. 発表標題 抗Plexin D1抗体による神経障害性疼痛と自律神経障害.
3. 学会等名 第72回日本自律神経学会. 2019.11.2. 福岡. (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎亮
2. 発表標題 抗PlexinD1抗体が各種神経疾患における神経障害性疼痛に及ぼす影響.
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会. 2019.5.23. 大阪. (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 緒方英紀
2. 発表標題 自己抗体陽性CIDP.
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会. 2019.5.23. 大阪. (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 緒方英紀, 山崎亮, 吉良潤一
2. 発表標題 抗neurofascin 155抗体陽性慢性炎症性脱髄性多発神経炎.
3. 学会等名 第30回日本末梢神経学会学術集会. 2019.8.23. 石川.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 緒方英紀, 山崎亮, 磯部紀子, 角谷真人, 海田賢一, 松井真, 桑原聡, 楠進, 吉良潤一
2. 発表標題 抗neurofascin 155抗体関連ニューロパチー全国調査結果.
3. 学会等名 第31回日本神経免疫学会学術集会. 2019.9.26. 千葉.
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	松下 拓也 (Matsushita Takuya) (00533001)	九州大学・大学病院・講師 (17102)	遺伝学的解析
研究分担者	山崎 亮 (Yamasaki Ryo) (10467946)	九州大学・医学研究院・准教授 (17102)	動物モデルでの解析
研究分担者	藤井 敬之 (Fujii Takayuki) (30822481)	九州大学・大学病院・医員 (17102)	神経障害性疼痛の解析

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	緒方 英紀 (Ogata Hidenori) (90778838)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	抗ノド抗体の解析
研究分担者	磯部 紀子 (Isobe Noriko) (60452752)	九州大学・医学研究院・教授 (17102)	免疫遺伝学的解析
研究分担者	萬谷 博 (Manyu Hiroshi) (20321870)	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）・東京都健康長寿医療センター研究所・研究副部長 (82674)	抗原エピトープの解析
研究分担者	海田 賢一 (Kaida Kenichi) (40531190)	埼玉医科大学総合医療センター・脳神経内科・教授 (82406)	末梢神経脱髄性疾患の解析
研究分担者	渡邊 充 (Watanabe Mitsuru) (30748009)	九州大学・医学研究院・助教 (17102)	中枢神経脱髄性疾患におけるバイオマーカー解析
研究分担者	中村 優理 (Nakamura Yuri) (40822375)	国際医療福祉大学・福岡薬学部・准教授 (17102)	画像、マーカー、遺伝子解析

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