

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 9 月 12 日現在

機関番号：82674

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670481

研究課題名(和文)慢性甲状腺炎に伴う自己免疫性橋本脳症の背景遺伝子多型の網羅的解析

研究課題名(英文) Exome-wide association study on Hashimoto encephalopathy with thyroiditis

## 研究代表者

田中 雅嗣 (Tanaka, Masashi)

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・協力研究員

研究者番号：60155166

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：橋本脳症は慢性甲状腺炎を伴い認知症や精神症状を呈する自己免疫性脳症である。本研究においては、エクソン領域のアミノ酸置換を伴う機能的多型24万個を網羅的に解析した。連続剖検におけるリンパ濾胞を伴う慢性甲状腺炎群56例と対照群1780例の比較ではHLA-DRA領域に最も顕著な関連を認めた。抗N末端 -エノラーゼ(NAE)抗体陽性の橋本脳症群46例とNAE抗体陰性の橋本甲状腺炎群41例ならびに対照群48例の比較においては、HLA領域の多型に加えて、抗原となりうる蛋白質における複数のアミノ酸置換が検出された。橋本脳症の発症機構、病型分類ならびに治療応答性に関連する遺伝子多型を探索する端緒が得られた。

研究成果の概要(英文)：Hashimoto encephalopathy associated with thyroiditis is an autoimmune disease characterized by dementia and psychological symptoms. In the present study, we analyzed 240K functional SNPs in the whole exome region. In autopsied cases, chronic lymphocytic thyroiditis was associated with polymorphisms in the HLA-DRA locus. Comparison between the anti-NAE Ab-positive Hashimoto encephalopathy group and the anti-NAE Ab-negative Hashimoto thyroiditis group revealed several missense mutations in the genes encoding proteins that potentially influence their antigenicity. These studies would pave the way to identification of genetic polymorphisms associated with pathogenesis, subtype classification, and variations in response to steroid therapy of Hashimoto encephalopathy.

研究分野：ゲノム医学

キーワード：橋本脳症 慢性甲状腺炎 エクソーム解析 HLA-DRA 抗N末端 -エノラーゼ 関連解析

### 1. 研究開始当初の背景

慢性甲状腺炎(橋本病)は、日本人の3~5%が罹患する極めて頻度の高い疾患で、国民病の一つともいえる。一方、“橋本脳症”は、慢性甲状腺炎に伴い認知症や精神症状を呈する自己免疫性脳症で、複数の臨床病型が存在する。一般に、橋本脳症では免疫療法が奏功するが、一部は治療抵抗性である。本研究の目的は、“橋本脳症”患者のエクソン領域(エクソーム)を主体に rare variant を網羅的に解析し、橋本脳症の発症、病型や治療に関連する背景遺伝子多型を探索することにある。これによって、橋本脳症における、免疫関連遺伝子や甲状腺関連遺伝子などの背景因子が明らかになれば、本症の病態の解明や新たな治療法の開発につながると期待される。

### 2. 研究の目的

研究代表者らは、高齢者剖検例の全エクソン領域関連解析 Geriatric Exome Wide Association Study (G-EWAS)を進めており、24万個の非同義置換を Illumina HumanExome BeadChip によって解析し、現在までに剖検2305例における多型頻度を明らかにしている。同じエクソン・アレイを用いて、筋萎縮性側索硬化症650例、国立長寿医療研究センターの長期縦断研究対象者2030人、岐阜・三重の心血管性疾患患者5000例の全エクソン領域の機能的な多型を分析している。

一方、慢性甲状腺炎(橋本病)は日本人の3~5%が罹患する極めて頻度の高い疾患で、国民病の一つともいえる。本申請課題の対象である“橋本脳症”は、この慢性甲状腺炎に伴い、認知症や精神症状などを呈する自己免疫性脳症で、内分泌系と神経系の境界領域の疾患ともいえる(Brain et al. Lancet 1966; Shaw et al. Neurology 1991; 米田誠ら, Annual Review 2005; 米田誠ら, Annual Review 2013)。橋本脳症の精神・神経症状は多彩であり、意識障害で発症する急性脳症型、うつや妄想を呈する慢性精神病型、小脳失調型などの複数の病型が存在する。臨床症状が多彩であるため見過ごされることも多い(Ghika-Schmid et al. Mov Disord 1996)。さらに、橋本脳症の多くはステロイドを主体とした免疫療法が奏功する治療可能な認知症(treatable dementia)の一つともとらえられるが、約2割の患者は治療に抵抗性である。

研究分担者の米田らは、橋本脳症患者の診断マーカーを、プロテオーム解析を用いて同定し、患者血清中に解糖系酵素  $\alpha$ -enolase の N 末端部位を標的とする自己抗体(抗 NAE 抗体; NH2-terminal of alpha enolase)を分子診断マーカーとして同定し、本症の血液診断を可能にした(Fujii, Yoneda et al. J Neuroimmunol 2005; Yoneda et al. J Neuroimmunol 2007; Nakagawa, Yoneda et al. JNNP 2007; Inoue, Yoneda et al. Neuroscience 2011; Matsunaga, Yoneda et al. Eur Neurol 2012; Ishitobi, Yoneda et al. Psychiatr Clin Neurosci 2013)。現在、国

内外から総数で約1,900件(年間約300件以上)の抗 NAE 抗体の解析依頼があり、同時に臨床情報も集積し、橋本脳症の臨床的特徴が明らかとなってきている。

一方、慢性甲状腺炎(橋本病)では、サイログロブリンなどに特有な遺伝子多型(SNP)が報告されている(Endocrine 2010)が、“橋本脳症”に関する背景遺伝子の検索は報告されていない。東京都健康長寿医療センターの剖検1695例中56例(3.3%)において巣状リンパ球性甲状腺炎(focal lymphocytic thyroiditis)の所見を検出し(Arai et al. Endocrine J 2000)、橋本病の発症に寄与する HLA-DR 多型(HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DR5)ならびに T 細胞の調節因子である CTLA-4 の多型と巣状リンパ球甲状腺炎との関連を検討している。

本研究の目的は、橋本脳症患者のエクソームを主体に rare variant を網羅的に解析し、橋本脳症の発症、病型や治療に関連する背景遺伝子多型を探索することにある。これによって、橋本脳症における、免疫関連遺伝子や甲状腺関連遺伝子などの背景因子が明らかになれば、本症の病態の解明や新たな治療法の開発につながると期待される。

### 3. 研究の方法

全国から多数の抗 NAE 抗体の解析の依頼があり、臨床情報も集積している。多施設の橋本脳症患者288名、橋本病患者288名、正常対照2000名を対象に、HumanExome BeadChip (Illumina 社)を用いて、エクソームの約24万の一塩基変異、挿入欠失変異を網羅的に検出する。必要に応じ、確認のためのゲノムシーケンスも追加する。その後、橋本脳症における特有な遺伝子多型の有無を検討し、統計学的に有意な臨床要素との関連を検討する。福井県立大学において患者・対照者の白血球から DNA を抽出する。DNA chip によるタイピングを三重大学で実施し、臨床病理とのデータ連結および個人情報を除いた関連解析は東京都健康長寿医療センターで行う。

橋本脳症患者：現在までに1,900件の抗 NAE 抗体(橋本脳症の分子診断マーカー; Fujii, Yoneda et al. J Neuroimmunol 2005; Yoneda et al. J Neuroimmunol 2007)と臨床情報の集積がある。これらの症例から、臨床要素(臨床病型、治療の種類と反応性)を考慮し、解析対象患者を抽出する。また、現在、年間300件以上の抗 NAE 抗体の解析の依頼と臨床情報の集積があり、解析に必要な橋本脳症の患者数は全国規模で得られている。

脳症を呈さない橋本病患者：橋本病(抗甲状腺抗体陽性)で、精神・神経症状(脳症)を呈していない患者を近畿大学内分泌内科岸谷講師と協力して DNA を採取する。平成26年4月までに100名の橋本病患者の DNA を収集する予定であった。

正常対照：既に、申請者を含む多施設でコ

ンソーシウムを形成している(G-EWAS)の剖検患者 2,305 名(甲状腺を含む全身臓器の病変が判明している)より得られたエクソームの遺伝子多型データを利用した。

本研究に関しては福井県立大学倫理審査委員会にて承認された。全国多施設の患者の DNA 採取のため、主治医宛に文書にて研究の趣旨を説明・協力を得て、患者(家族)より文書による同意を得た上で採血をし、福井県立大学に送付された。福井県立大学にて、PAXgene Blood DNA kit (PreAnalytiX, QIAGEN/BD Company) を用いて全 DNA を抽出し、保存した。PAXgeneTMBlood DNA kit は、付属の専用採血管を用いることで、採血後 1 週間以内であれば送付された DNA の抽出が可能な利点を有し、多施設からの DNA 検体収集に適している。

連結可能匿名化し個人情報を除いた形で DNA を扱う。臨床情報との対応は、福井県立大学のみで可能とした。

採取した DNA は、HumanExome BeadChip (Illumina 社) を用いてエクソン領域の約 24 万の一塩基変異、挿入欠失変異を網羅的にタイピングした。DNA タイピングは、三重大学生命科学支援センターに委託した。必要に応じ、シークエンス解析を追加した。

エクソームデータは、アミノ酸の置換、種間の保存性、日本人における頻度などを加味し、有意な遺伝子多型を抽出する。対照としては、脳症を呈していない橋本病患者、G-EWAS より得られている 2,305 名の剖検からのデータを用い比較検討する。

ゲノムエクソームデータと橋本脳症の発症、臨床病型、治療反応性などとの関連を検討した。

#### 4. 研究成果

本研究においては、全エクソン領域のアミノ酸置換を伴う機能的多型 24 万個を HumanExome BeadChip を用いて網羅的に解析した。連続剖検におけるリンパ濾胞を伴う慢性甲状腺炎群 56 例と対照群 1780 例の比較では HLA-DRA 領域に最も顕著な関連を認めた [ $P = 4.94 \times 10^{-6}$ , OR = 10.53 (95% CI 2.56 - 43.39)]。この多型は非閉塞性無精子症との関連が報告されていた。一方、抗 N 末端  $\alpha$ -エノラーゼ (NAE) 抗体陽性の橋本脳症の患者群 46 例と NAE 抗体陰性で脳症を伴わない橋本甲状腺炎の患者群 41 例ならびに対照群 48 例の比較においては、プロテインキナーゼ A を細胞内で繋ぎ止める機能を有する蛋白質の 2 種の多型 (Val>Ile, Glu>Asp) が注目された。これら 2 種の多型は連鎖不平衡にあり、橋本脳症への難罹患性を賦与する多型であった [ $P = 1.84 \times 10^{-4}$ , OR = 0.12 (95% CI 0.04-0.40)]。この蛋白質は重症筋無力症において自己抗体が形成されることが報告されている。自己免疫疾患あるいは移植片対宿主病において抗原となる蛋白質における複数のアミノ酸置換を伴う多型が注目された。今後、橋本脳症

の発症におけるこれらの遺伝子多型の役割を解明する必要がある。また橋本脳症の病型分類ならびにステロイド治療に対する応答性の相違に関連する遺伝子多型を探索する端緒が得られた。本研究成果は橋本脳症の新たな治療法の開発につながると期待される。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 44 件)

1. Mitoma H, Adhikari K, Aeschlimann D, Chattopadhyay P, Hadjivassiliou M, Hampe CS, Honnorat J, Joubert B, Kakei S, Lee J, Manto M, Matsunaga A, Mizusawa H, Nanri K, Shanmugarajah P, Yoneda M, Yuki N. Consensus paper: Neuroimmune mechanisms of cerebellar ataxias. *Cerebellum* 2016 Apr;15 (2):213-32. doi: 10.1007/s12311-015-0664-x. (査読有、オープンアクセス)
2. Nanri K, Okuma M, Sato S, Yoneda M, Taguchi T, Mitoma H, Yamada J, Unezaki S, Nagatani T, Otsubo S, Sugawara M, Tanaka N, Mizusawa H. Prevalence of autoantibodies and the efficacy of immunotherapy for autoimmune cerebellar ataxia. *Intern Med* 2016;55(5):449-54. doi: 10.2169/internalmedicine.55.5156. (査読有)
3. Makoto Yoneda. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) following immunization with human papillomavirus vaccines (Editorial). *Intern Med* 2016 (in press). (査読有、掲載決定)
4. Kumpei Tanisawa, Masashi Tanaka: Exome-wide Association Study Identifies CLEC3B Missense Variant p.S106G as Being Associated With Extreme Longevity in East Asian Populations. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* pii: glw074. doi: 10.1093/gerona/glw074 (2016) (査読有)
5. Masaya Ishigaki, Masumi Iketani, Maki Sugaya, Mayumi Takahashi, Masashi Tanaka, Seisuke Hattori, Ikuroh Ohsawa: STED super-resolution imaging of mitochondria labeled with TMRM in living cells. *Mitochondrion* 28: 79–87 doi: 10.1016/j.mito.2016.03.009 (2016) (査読有)
6. Masashi Tanaka, Guan Wang, Yannis P. Pitsiladis: Advancing sports and exercise genomics: moving from hypothesis-driven single study approaches to large multi-omics collaborative science. *Physiol Genomics* 48: 173–174. (査読有) doi:10.1152/physiolgenomics.00009.2016. (2016) (査読有)
7. Yannis P. Pitsiladis, Masashi Tanaka, et al.: Athlome Project Consortium: a concerted effort to discover genomic and other “omic” markers of athletic performance. *Physiol Genomics* 48: 183–190. (査読有) doi:10.1152/physiolgenomics.00105.2015 (2016) (査読有)

8. Kumpei Tanisawa, Masashi Tanaka, Mitsuru Higuchi: Gene-exercise interactions in the development of cardiometabolic diseases. *J Phys Fitness Sports Med* 5: 001-012 doi: 10.7600/jpfs.5.000 (2016) (査読有)
9. Yasunori Fujita, Yu Taniguchi, Shoji Shinkai, [Masashi Tanaka](#), Masafumi Ito: Secreted growth differentiation factor 15 as a potential biomarker for mitochondrial dysfunctions in aging and age-related disorders. *Geriatr Gerontol Int* 16 (Suppl. 1): 17-29 (2016) (査読有)
10. Yasunori Fujita, Masafumi Ito, Toshio Kojima, Shuichi Yatsuga, Yasutoshi Koga, [Masashi Tanaka](#): GDF15 is a novel biomarker to evaluate efficacy of pyruvate therapy for mitochondrial diseases. *Mitochondrion* 20: 34-42 (2015) (査読有)
11. Heying Zhou, Seiji Mori, [Masashi Tanaka](#), Motoji Sawabe, Tomio Arai, Masaaki Muramatsu, Makiko Naka Mieno, Shoji Shinkai, Yoshiji Yamada, Motohiko Miyachi, Haruka Murakami, Kiyoshi Sanada, Hideki Ito: A missense single nucleotide polymorphism, V114I of the Werner syndrome gene, is associated with risk of osteoporosis and femoral fracture in the Japanese population. *J Bone Miner Metab* 33: 694-700 (2015) (査読有)
12. Miki Yamada, Noriko Sato, Shinobu Ikeda, Tomio Arai, Motoji Sawabe, Seiji Mori, Yoshiji Yamada, Masaaki Muramatsu, [Masashi Tanaka](#): Association of the chromodomain helicase DNA-binding protein 4 (CHD4) missense variation p.D140E with cancer: potential interaction with smoking. *Genes Chromosomes Cancer* 54:122-128 (2015) (査読有)
13. Yoko Honda, Yoko Araki, Taketoshi Hata, Kenji Ichihara, Masahumi Ito, [Masashi Tanaka](#), Shuji Honda: 10-Hydroxy-2-decenoic Acid, the major lipid component of royal jelly, extends the lifespan of *Caenorhabditis elegans* through dietary restriction and target of Rapamycin signaling. *J Aging Res* 2015; 425261. (2015) (査読有)
14. Daisuke Nishizawa, [Masashi Tanaka](#) et al. Associations between the orexin (hypocretin) receptor 2 gene polymorphism Val308Ile and nicotine dependence in genome-wide and subsequent association studies. *Mol Brain* 8: 1. 08 (2015) (査読有)
15. Shuichi Yatsuga, Yasunori Fujita, Akiko Ishii, Yoshihiro Fukumoto, Hajime Arahata, Tatsuyuki Kakuma, Toshio Kojima, Masafumi Ito, [Masashi Tanaka](#), Reo Saiki, Yasutoshi Koga: Useful biomarker for mitochondrial disorders. *Ann Neurol* 78:814-23. doi: 10.1002/ana.24506 (2015) (査読有)
16. Kumpei Tanisawa, Tomoko Ito, Xiaomin Sun, Zhen-Bo Cao, Shizuo Sakamoto, [Masashi Tanaka](#), Mitsuru Higuchi: Polygenic risk for hypertriglyceridemia is attenuated in Japanese men with high fitness levels. *Physiol Genomics* 46: 207-215 (2014) (査読有)
17. Kumpei Tanisawa, Tomoko Ito, Xiaomin Sun, Ryuken Ise, Satomi Oshima, Zhen-Bo Cao, Shizuo Sakamoto, [Masashi Tanaka](#), Mitsuru Higuchi: High cardiorespiratory fitness can reduce glycosylated hemoglobin levels regardless of polygenic risk for type 2 diabetes mellitus in non-diabetic Japanese men. *Physiol Genomics* 46: 497-504 (2014) (査読有)
18. Kumpei Tanisawa, Tomoko Ito, Xiaomin Sun, Ryuken Ise, Satomi Oshima, Zhen-Bo Cao, Shizuo Sakamoto, [Masashi Tanaka](#), Mitsuru Higuchi: Strong influence of dietary intake and physical activity on body fatness in elderly Japanese men: age-associated loss of polygenic resistance against obesity. *Genes Nutr* 9: 5 (2014) (査読有)
19. E Mikami, N Fuku, H Murakami, H Tsuchie, H Takahashi, N Ohiwa, H Tanaka, Y P Pitsiladis, M Higuchi, M Miyachi, T Kawahara, [Masashi Tanaka](#): ACTN3 R577X genotype is associated with sprinting in elite Japanese athletes. *Int J Sports Med* 35: 172-177 (2014) (査読有)
20. Yasuhiro Kitazoe, [Masashi Tanaka](#): Evolution of mitochondrial power in vertebrate metazoans. *PLoS One* 9: 6.06 (2014) (査読有)
21. Natsumi Uehara, Masato Mori, Yoshimi Tokuzawa, Yosuke Mizuno, Shunsuke Tamaru, Masakazu Kohda, Yohsuke Moriyama, Yutaka Nakachi, Nana Matoba, Tetsuro Sakai, Taro Yamazaki, Hiroko Harashima, Kei Murayama, Keisuke Hattori, Jun-Ichi Hayashi, Takanori Yamagata, Yasunori Fujita, Masafumi Ito, [Masashi Tanaka](#), Ken-ichi Nibu, Akira Ohtake, Yasushi Okazaki: New MT-ND6 and NDUFA1 mutations in mitochondrial respiratory chain disorders. *Ann Clin Translat Neurol* 1: 361-369 (2014) (査読有)
22. Tatsuya Fujii, Fumihito Nozaki, Keiko Saito, Anri Hayashi, Yutaka Nishigaki, Kei Murayama, [Masashi Tanaka](#), Yasutoshi Koga, Ikuko Hiejima, Tomohiro Kumada: Efficacy of pyruvate therapy in patients with mitochondrial disease: A semi-quantitative clinical evaluation study. *Mol Genet Metab* 112: 2.133-138 (2014) (査読有)
23. Toshiyuki Imasawa, [Masashi Tanaka](#), Yutaka Yamaguchi, Takashi Nakazato, Hiroshi Kitamura, Motonobu Nishimura: 7501T>A mitochondrial DNA variant in a patient with glomerulosclerosis. *Ren Fail* 36: 1461-1465 (2014) (査読有)
24. Toshiyuki Imasawa, [Masashi Tanaka](#), Naoki Maruyama, Takehiko Kawaguchi, Yutaka Yamaguchi, Rodrigue Rossignol, Hiroshi

- Kitamura, Motonobu Nishimura: Pathological similarities between low birth weight-related nephropathy and nephropathy associated with mitochondrial cytopathy. *Diagn Pathol* 9: 09 (2014) (査読有)
25. Hiroshi Mitoma, Makoto Yoneda, Fumito Saitow, Hidenori Suzuki, Akiko Matsunaga, Masamichi Ikawa, Hidehiro Mizusawa. Presynaptic dysfunction caused by CSF from a patient with ataxic form of Hashimoto's encephalopathy. *Neurol Clin Neurosci* 2014;2:104-108.doi:10.1111/ncn3.105 (査読有)
  26. 松永晶子, 米田誠. 内分泌疾患に伴う認知症 (甲状腺機能低下症を含む), *Brain & Nerve* 68, 399-405, 2016. (査読無)
  27. 米田誠. One point advice, *Medical Practice* 33, 816, 2016. (査読無)
  28. 米田誠. 橋本脳症の神経症候の多様性とその病態. *神経治療学* 33, 27-33, 2016. (査読無)
  29. 米田誠. 橋本脳症の診断と治療. *Neuroinfection* 21 巻, 14-17, 2016. (査読無)
  30. 米田誠. 橋本脳症.  $\alpha$ -エノラーゼ, 自己免疫性脳炎: 抗原・抗体は何をしている? *Clin Neurosci* 33, 104-107, 2015. (査読無)
  31. 松永晶子, 米田誠. 橋本脳症. 知っておきたい神経疾患. *精神科* 26, 159-163, 2015. (査読無)
  32. 徳田直輝, 今井啓輔, 笠井高士, 木村彩香, 阿部能成, 富永敏行, 福居顯二, 米田誠, 中川正法, 水野敏樹. 免疫グロブリン静注療法, 血漿交換療法に抵抗性で, 長期ステロイド経口投与が有効であった辺縁系型の橋本脳症の一例. *臨床神経* 55, 737-741, 2015. (査読有)
  33. 伊倉 崇浩, 藤城 弘樹, 高橋 幸利, 米田誠, 斎藤 知之, 千葉 悠平, 鎌田 鮎子, 勝瀬 海, 平安 良雄. 抗  $\alpha$  エノラーゼ N 末端抗体陽性のレヴィ小体型認知症の 1 例 橋本脳症との鑑別診断. *BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩* 67 巻 7 号, 967-972, 2015. (査読無)
  34. 松永晶子, 米田誠. 橋本脳症. 知っておきたい神経疾患. *精神科* 26, 159-163, 2015. (査読無)
  35. 米田誠. 橋本脳症. 免疫性神経疾患 - 基礎・臨床研究の最新知見 -. *日本臨床(別冊)*, 603-606, 2015. (査読無)
  36. 松永晶子, 米田誠. 橋本脳症. 免疫症候群 - その他の免疫疾患を含めて -. *日本臨床別冊(増刊)領域別症候群シリーズ vol. 34*, 99-101, 2015. (査読無)
  37. 米田誠. 橋本脳症. 免疫性神経疾患 - 病態解明と治療の最前線. *医学のあゆみ* 255, 533-535, 2015. (査読無)
  38. 米田誠. 免疫性神経疾患の新しい展開 脳から自律神経障害まで - 自己免疫性脳炎とその周辺 -. *臨床神経* 53 巻 11 号 Page1059-1062, 2014. (査読有)
  39. 米田誠. 橋本脳症 *日本臨床* II, 2014;27:713-716. (査読無)
  40. 松永晶子, 米田誠. 小脳失調症. こんな神経症状から始まる悪性腫瘍 - 傍腫瘍性小脳失調症の実態 -, 成人病と生活習慣病 44. 401-405, 2014. (査読無)
  41. 榎本宗一, 松永晶子, 米田誠. 甲状腺機能低下症. *日本臨床*, 219-223, 2014. (査読無)
  42. 松永晶子, 米田誠. 甲状腺機能亢進症. *日本臨床*, 214-218, 2014. (査読無)
  43. 米田誠. 橋本脳症. *日本臨床*, 224-227, 2014. (査読無)
  44. 米田誠. 橋本脳症 - 病因・病態と診断・治療 - *Medical Practice (MP)* 31, 1766-1770, 2014. (査読無)
- [学会発表] (計 6 件)
1. Toru Kishitani, Akiko Matsunaga, Masamichi Ikawa, Tomomi Kame, Osamu Yamamura, Tadanori Hamano, Yasunari Nakamoto, Makoto Yoneda. AAN, Washington, Apr18 -25, 2015.
  2. Masamichi Ikawa, Tomoko Muramatsu, Katsuya Sugimoto, Akiko Matsunaga, Osamu Yamamura, Tadanori Hamano, Yasunari Nakamoto, Hidehiko Okazawa, Makoto Yoneda. Pathophysiological decrease in the regional cerebral blood flow in Hashimoto's encephalopathy: A multiple-case SPECT study. AAN, Washington, Apr18 -25, 2015.
  3. 米田誠. 橋本脳症の診断と治療. シンポジウム「自己免疫性脳炎の臨床像と治療」. 第 20 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 平成 27 年 10 月 22-23 日 長野.
  4. Akiko Matsunaga, Toru Kishitani, Tomoko Muramatsu, Tomomi Kame, Masamichi Ikawa, Osamu Yamamura, Tadanori Hamano, Yasunari Nakamoto, Makoto Yoneda. Clinical and immunological features of Hashimoto's encephalopathy presenting with limbic symptoms. 2014 AAN, Philadelphia, Apr 26 to May 3, 2014.
  5. Masamichi Ikawa, Tomoko Muramatsu, Katsuya Sugimoto, Akiko Matsunaga, Osamu Yamamura, Tadanori Hamano, Yasunari Nakamoto, Hidehiko Okazawa, Makoto Yoneda. Pathophysiological Decrease in the Regional Cerebral Blood Flow in Hashimoto's Encephalopathy: A Multiple-Case SPECT Study. The 67th Annual Meeting of AAN, Washington, Apr 18 to 25, 2014.
  6. Toru Kishitani, Akiko Matsunaga, Masamichi Ikawa, Tomomi Kame, Osamu

Yamamura, Tadanori Hamano, Yasunari Nakamoto, Makoto Yoneda. Clinical and immunological features of limbic form of Hashimoto's encephalopathy. The 68th Annual Meeting of AAN, Washington, Apr 18 to 25, 2014.

東京都健康長寿医療センター研究所・協力研究員

研究者番号：60155166

(2)研究分担者 米田 誠 (Makoto Yoneda)  
福井県立大学看護福祉学部・教授

研究者番号：70270551

〔図書〕(計5件)

1. Makoto Yoneda, Akiko Matsunaga, Masamichi Ikawa. Hashimoto's encephalopathy. In Neuroimmunological Diseases. Edited by Susumu Kusunoki, Springer, NY, USA. (in press) 2016.2.
2. 米田誠. 橋本脳症. シリーズ《アクチュアル 脳・神経疾患の臨床》『免疫性神経疾患 病態と治療のすべて』中山書店免疫性神経疾患. 中山書店, 東京, p280-284, 2016.
3. 南里和紀, 大熊美咲, 米田誠. 小脳失調症に免疫療法は有用か. シリーズ《アクチュアル 脳・神経疾患の臨床》『免疫性神経疾患 病態と治療のすべて』中山書店免疫性神経疾患. 中山書店, 東京, p498-502, 2016.
4. 米田誠. SIADH, CPM, 橋本脳症, 感染と薬剤の両方が関与する脳炎, 臨床神経内科学改定第6版, 南山堂, 東京, p315-319, 2016.
5. 米田誠. 甲状腺機能異常に伴う神経・筋障害(橋本脳症を含む), 「EBMに基づく脳神経疾患の「基本治療指針第4版」, メディカルビュー社, 東京, 582-586, 2016.

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者 田中 雅嗣 (Masashi Tanaka)  
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)