

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 4 月 30 日現在

機関番号：17401
研究種目：若手研究
研究期間：2018～2019
課題番号：18K15370
研究課題名(和文) 封入体筋炎治療への架け橋となる新規モデルマウスの開発

研究課題名(英文) Active immunization mouse model by cN1A peptides

研究代表者

俵 望 (Tawara, Nozomu)

熊本大学・病院・非常勤診療医師

研究者番号：00802109

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：孤発性封入体筋炎(sIBM)は高齢発症の難治性筋疾患である。近年患者血清中に自己抗体「抗cN1A抗体」が同定され、病態解明の端緒と期待されている。本研究ではcN1Aペプチドの能動免疫マウスを開発し、治療法開発を目指した。3種類のcN1Aペプチドをマウスに能動免疫し、臨床病理学的に解析した。cN1Aペプチド接種群において、抗cN1A抗体が検出され、体重が減少し、運動機能が低下した。またペプチド接種群で内在核線維の増加、CD8陽性リンパ球の浸潤がみられ、p62やLC3-IIの発現が亢進した。本マウスは、sIBMに類似する臨床病理学的特徴を再現し、病態解明および治療法探索の有用なツールとなる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々はsIBMに検出される自己抗体の標的抗原を免疫するマウスを作成し、自己免疫的病態と蛋白分解経路異常との関連性を解明し、本疾患の病態を模した初めてのモデルマウスを確立した。同時に有効な治療法のないsIBMの治療法開発のツールとなり、マウス血清中の本抗体の病原性を再度抗体移入実験によって検証し、抗体除去治療研究も行うことが可能となる。さらにcN1A特異的なT細胞やB細胞を増殖、活性化させ野生型マウスに移入することでcN1A特異的なリンパ球の病原性についても検証できる。これらの液性免疫因子および細胞性免疫因子の病原性を深く検証することで、疾患特異的な治療法開発を行うことが可能となる。

研究成果の概要(英文)：Sporadic inclusion body myositis (sIBM), an intractable myopathy, frequently affects elderly person. Autoantibodies for cytosolic 5'-nucleotidase 1A (cN1A) have been found in the sera from sIBM patients. This study investigated the pathogenic roles of anti-cN1A autoantibodies by active immunization of cN1A peptides. Autoantibodies to the related cN1A peptides were detected in the sera from all the groups injected with the peptides. The peptide-injected groups showed a reduction in body weight changes and exercise capacity. The peptide-injected groups showed an increase in the number of myofibers with internal nuclei and inflammatory infiltrates of CD8-positive cells. Expression levels of p62 and LC3-II were increased in the muscles from the peptide-injected group. Active immunization model of cN1A peptides mimics histological and clinical aspects of sIBM. This murine model provides a useful tool for understanding the pathogenesis of sIBM and for developing new therapeutic strategies.

研究分野：脳神経内科

キーワード：孤発性封入体筋炎 抗cN1A抗体 自己免疫機序 蛋白分解機構

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 孤発性封入体筋炎 (sIBM) は高齢者で最も頻度の高い炎症性筋疾患であり、緩徐に上肢遠位筋および下肢近位筋の筋力低下・筋萎縮が進行する。本疾患は 1967 年に Chou ら¹ によって初めて報告され、1971 年に Yunis と Samaha² によって炎症性筋疾患の新たな病型としての疾患概念が確立された。1991 年に Mendell ら³ は sIBM 患者の筋線維にアミロイド様の凝集が形成されることを見出した。

(2) sIBM の病態は未解明であり、これまで免疫学的異常や蛋白分解機構の破綻、ミトコンドリア機能異常の関与が推測されてきた⁴。免疫学的機序として、骨格筋組織での主要組織適合遺伝子複合体 (MHC-1) の発現亢進や CD8 陽性細胞障害性 T リンパ球の浸潤等が挙げられる。中でも Salajegheh ら⁵ は患者血漿中に自己抗体の存在を発見し、2013 年になってその標的抗原が cytosolic 5'-nucleotidase 1A (cN1A) であると報告された^{6,7}。

2. 研究の目的

(1) 抗 cN1A 抗体の病原性については未だ十分には解明されていないが、我々は本抗体陽性の患者から抽出した IgG を腹腔内に投与した受動免疫マウスについて解析し、p62 陽性の筋形質内凝集とマクロファージの浸潤などの病理変化を報告した⁸。さらに本マウスの骨格筋では、p62 の発現が亢進する一方、抗原である cN1A の発現が低下していた。

(2) 本研究の目的は、抗 cN1A 抗体の病原性を検証し、続発する免疫応答を解明することである。cN1A ペプチドを野生型 C57BL/6 マウスに接種することによって筋炎が誘導されるか評価するとともに、本疾患患者の臨床病理学的特徴と比較した。

3. 研究の方法

(1) cN1A ペプチドの作成

抗 cN1A 抗体のエピトープを解析した既報告^{6,7}に基づき、3 種類のペプチド領域を選定し、相当するマウスの配列を合成した (GenScript Japan, Tokyo, Japan)。

(2) cN1A ペプチド接種による能動免疫マウス

熊本大学動物実験倫理審査の承認を得て、2 ヶ月齢の雌の C57BL/6 マウスに対してペプチド-1 およびペプチド-3、ペプチド-5 を各群 5 匹ずつに接種した。第 1 週目に抗原ペプチドおよび完全フロイントアジュバント (CFA) 溶液を各マウスの足底および尾底部に接種し、同時に百日咳毒素溶液を腹腔内投与した。第 2 および 3、4 週目には抗原ペプチドおよび CFA 溶液を各マウスの尾底部に接種した。コントロール群は CFA のみ接種した。全てのマウスは 6 週目に屠殺し、解析を行った。

(3) 運動機能評価

運動機能評価のためにトレッドミルと握力計測を行った。トレッドミルはペプチド接種前と屠殺前の毎週評価し、マウスが走行を停止した時の速度を記録した。握力計測はマウスが水平棒を把握後にマウス尾部を水平に牽引した際の最大張力を記録した。さら実験の能動免疫 IBM スコアを独自に作成し、評価に用いた。

(4) 自己抗体検出とウェスタンブロットによる蛋白発現解析

ドットブロット法により能動免疫後の自己抗体の存在を確認した。Radioimmunoprecipitation assay (RIPA) 溶液で希釈した各ペプチド溶液をニトロセルロース膜上に滴下し、乾燥後、5% スキムミルクでブロッキングし、各マウスの希釈血清と 4 で一晩反応させ、horseradish peroxidase (HRP) 標識抗マウス IgG 抗体を用いて検出した。

各マウスの腓腹筋における蛋白発現は、ウェスタンブロット法により評価した。腓腹筋の蛋白濃度を定量後、12% SDS-PAGE に電気泳動し、フッ化ポリビニリデン (PVDF) 膜に転写した。膜は 5% スキムミルクでブロッキングし、各一次抗体 (ウサギ抗 cN1A 抗体、抗 MHC-I 抗体、ウサギ抗 p62/SQSTM1 抗体、マウス抗 LC3 抗体、抗 GAPDH 抗体) と 4 で一晩反応させ、各 HRP 標識二次抗体を用いて検出した。各バンドは ImageJ 1.50i software (NIH) を用いて定量化した。

(5) 組織学的解析

10 μm 厚の腓腹筋凍結標本は 4% パラホルムアルデヒドで固定後、5% ヤギ血清/0.02% triton X/PBS 溶液で 1 時間ブロッキングし、各一次抗体 (ウサギ抗 cN1A 抗体、抗 MHC-I 抗体、ウサギ抗 p62/SQSTM1 抗体、マウス抗 LC3 抗体) と 4 で一晩反応させた。各一次抗体に対するシグナルは各 HRP 標識二次抗体と反応後、3,3'-diamino benzidine-4HCl (DAB) 溶液を用いて検出した。

(6) 統計解析

各平均値の有意差は Mann-Whitney 検定もしくは 二乗検定、one-way analysis of variance 検定により評価した。

4. 研究成果

(1) cN1A ペプチドの作成

抗 cN1A 抗体のエピトープを解析した既報告^{6,7}では、Plukら⁷は 25-50 残基および 221-243 残基、341-368 残基を、Larmanら⁶は 59-94 残基および 30-65 残基、204-239 残基、334-368 残基をエピトープとして報告している。これらの報告に共通するアミノ酸残基を選択し、相当するマウス配列領域をそれぞれペプチド-1 およびペプチド-3、ペプチド-5 と名付け、能動免疫の候補ペプチドとした。

(2) マウス血清中の自己抗体検出

それぞれのペプチドあるいは CFA を 4 週間免疫した後、初めに各群のマウスにおける cN1A ペプチドに対する自己抗体の有無を評価した。ドットプロット解析では、それぞれの cN1A ペプチドを接種されたマウスの血清において相当するペプチドに対する自己抗体が検出されたが、CFA のみを投与されたコントロール群ではいずれの自己抗体も検出されなかった。とりわけペプチド-1 およびペプチド-5 接種群で自己抗体に対する強いシグナルが検出された。

(3) 経時的体重変化と運動機能評価

次に cN1A ペプチド能動免疫の運動機能に及ぼす影響を解明するために、体重経時変化および運動機能評価を行った。初回および 2 回目の接種後に全ての群の体重が減少したが、その後正常な体重増加に転じた。ペプチド-3 を接種したマウスでは、他の群に比較して有意な体重減少を示した。トレッドミルテストによる運動機能評価では、ペプチド-3 およびペプチド-5 を接種された群で有意な運動機能の低下がみられた。しかし握力測定や EAIBM スコアでは有意な変化は認められなかった。

(4) マウス骨格筋における組織学的評価

さらに抗 cN1A 抗体の病原性を確認するために、各群のマウスの組織学的変化を評価した。ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色では、コントロール群を含む全ての群で血管周囲の炎症細胞浸潤を認めたが、cN1A ペプチドを接種された各群のマウス腓腹筋において筋線維の大小不同、非壊死線維に浸潤・包囲する単核球細胞が見られた。一方、CFA のみを接種したコントロール群では正常な病理を示した。ゴモリ・トリクローム変法染色 (mGT) では、すべての群において縁取り空胞 (RV) などの異常はみられなかった。内在核を有する筋線維数は、cN1A ペプチドを接種したマウスの腓腹筋および前脛骨筋、大腿四頭筋において有意に増加していた。

(5) 骨格筋組織における炎症細胞浸潤

筋線維における MHC-1 の発現亢進と CD8 陽性細胞障害性 T 細胞の非壊死線維への浸潤は、sIBM の典型的な病理変化である。全てのペプチド接種群において、腓腹筋筋内鞘への CD8 陽性 T 細胞の浸潤を認めた。しかし MHC-1 の筋線維への発現については、ペプチド接種群とコントロール群において差異は見られなかった。

(6) 骨格筋組織における異常蛋白凝集

sIBM の変性所見として、アミロイド やリン酸化タウ、TAR DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43)、p62 などの筋形質内異常凝集が挙げられる。p62 の免疫染色では、ペプチド-1 接種群でびまん性の染色を示し、ペプチド-3 およびペプチド-5 接種群でドット状に染色される筋線維を認めたが、コントロール群では微かなシグナルを呈するのみであった。LC3 の免疫染色では、p62 と同様に、ペプチド-1 接種群でびまん性、ペプチド-3 およびペプチド-5 接種群でドット状に染色される筋線維が見られた。しかし、TDP-43 やユビキチン、アミロイド の凝集はいずれの群にも認めなかった。

LC3 の蛋白発現に関しては、LC3-II / LC3-I 比がペプチド-1 接種群の腓腹筋において有意に増加していた。同様に p62 蛋白発現は、ペプチド-1 接種群の腓腹筋での有意な増加が見られた。しかし MHC-1 や cN1A の発現量に有意な変化は認めなかった。

最後にミトコンドリア機能異常も sIBM の病態の一因と考えられることから、succinate dehydrogenase (SDH) 染色や cytochrome c oxidase (CCO) 染色により異常ミトコンドリアの有無を評価した。CCO 欠損 SDH 濃染筋線維はいずれの群においても認めなかった。

(7) 得られた成果の国内外における位置づけとインパクト、今後の展望について

今日まで抗 cN1A 抗体の病原性、さらには sIBM にみられる炎症及び変性変化を誘導する機序は全く解明されていない。我々の受動免疫に関する既報告⁸では、本抗体陽性 IgG を添加した細胞および抗体陽性患者の骨格筋において cN1A 発現が低下していたが、本研究の能動免疫ではペプチド-1 接種群で減少する傾向はみられたものの、いずれの群においても cN1A 発現に有意差は認めなかった。cN1A は骨格筋に高発現し、エネルギーバランスの生理的コントロールや代謝制御、細胞複製など多彩な機能を有することが報告されている⁹。したがって、今後 cN1A に関するパスウェイに及ぼす本抗体の影響について検討する必要がある。さらに受動免疫、能動免疫いずれにおいても p62 の筋形質内凝集が共通して見出されており、cN1A とオートファジーを

はじめとする蛋白分解機構との関連性についても解明すべきである。
これまで sIBM の病態を再現するマウスモデルは存在しなかったが、cN1A ペプチドの能動免疫モデルは本疾患の臨床病理学的特徴を再現しており、病態解明および新たな治療法開発に有用なツールとなる。

<引用文献>

1. Chou SM. Myxovirus-like structures in a case of human chronic polymyositis. *Science* 1967;158:1453-1455.
2. Yunis EJ and Samaha FJ. Inclusion body myositis. *Lab Invest* 1971;25:240-248.
3. Mendell JR, Sahenk Z, Gales T, et al. Amyloid filaments in inclusion body myositis. Novel findings provide insight into nature of filaments. *Arch Neurol* 1991;48:1229-1234.
4. Greenberg SA. Inclusion body myositis: clinical features and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 2019;
5. Salajegheh M, Lam T and Greenberg SA. Autoantibodies against a 43 KDa muscle protein in inclusion body myositis. *PLoS One* 2011;6:e20266.
6. Larman HB, Salajegheh M, Nazareno R, et al. Cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoimmunity in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol* 2013;73:408-418.
7. Pluk H, van Hoeve BJ, van Dooren SH, et al. Autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in inclusion body myositis. *Ann Neurol* 2013;73:397-407.
8. Tawara N, Yamashita S, Zhang X, et al. Pathomechanisms of anti-cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoantibodies in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol* 2017;81:512-525.
9. Careddu MG, Allegrini S, Pesi R, et al. Knockdown of cytosolic 5'-nucleotidase II (cN-II) reveals that its activity is essential for survival in astrocytoma cells. *Biochim Biophys Acta* 2008;1783:1529-1535.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tawara Nozomu, Yamashita Satoshi, Kawakami Kensuke, Kurashige Takashi, Zhang Ziwei, Tasaki Masayoshi, Yamamoto Yasuhiro, Nishikami Tomo, Doki Tsukasa, Zhang Xiao, Matsuo Yoshimasa, Kimura En, Tawara Akie, Maeda Yasushi, Hauschka Stephen D., Maruyama Hirofumi, Ando Yukio	4. 巻 309
2. 論文標題 Muscle-dominant wild-type TDP-43 expression induces myopathological changes featuring tubular aggregates and TDP-43-positive inclusions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Experimental Neurology	6. 最初と最後の頁 169 ~ 180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.expneurol.2018.08.006	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 Hamanaka Kohei, Miyatake Satoko, Koshimizu Eriko, Tsurusaki Yoshinori, Mitsuhashi Satomi, Iwama Kazuhiro, Alkanaq Ahmed N., Fujita Atsushi, Imagawa Eri, Uchiyama Yuri, Tawara Nozomuほか	4. 巻 21
2. 論文標題 RNA sequencing solved the most common but unrecognized NEB pathogenic variant in Japanese nemaline myopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genetics in Medicine	6. 最初と最後の頁 1629 ~ 1638
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41436-018-0360-6	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 Mizutani Hironori, Nakane Shunya, Ikeda Tokunori, Nakamura Hideo, Takamatsu Koutaro, Makino Keishi, Tawara Nozomu, Mukaino Akihiro, Watari Mari, Matsui Hiroataka, Mukasa Akitake, Ando Yukio	4. 巻 5
2. 論文標題 CSF TACI and BAFF levels in patients with primary CNS lymphoma as novel diagnostic biomarkers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Clinical and Translational Neurology	6. 最初と最後の頁 1611 ~ 1616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acn3.668	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 Yamashita Satoshi, Tawara Nozomu	4. 巻 1901
2. 論文標題 Determination of cN1A Autoantibodies by Cell-Based Immunofluorescence Cytochemistry	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 89 ~ 94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-8949-2_7	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 Doki Tsukasa, Yamashita Satoshi, Wei Fan-Yan, Hara Kentaro, Yamamoto Takahiro, Zhang Ziwei, Zhang Xiao, Tawara Nozomu, Hino Hirotake, Uyama Eiichiro, Kurashige Takashi, Maruyama Hirofumi, Tomizawa Kazuhito, Ando Yukio	4. 巻 99
2. 論文標題 Mitochondrial localization of PABPN1 in oculopharyngeal muscular dystrophy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 1728 ~ 1740
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-019-0243-8	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 Xiao, Yamashita Satoshi, Hara Kentaro, Doki Tsukasa, Tawara Nozomu, Ikeda Tokunori, Misumi Yohei, Zhang Ziwei, Matsuo Yoshimasa, Nagai Makiko, Kurashige Takashi, Maruyama Hirofumi, Ando Yukio	4. 巻 249
2. 論文標題 A mutant MATR3 mouse model to explain multisystem proteinopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 182 ~ 192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/path.5289	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 Yamashita Satoshi, Matsuo Yoshimasa, Tawara Nozomu, Hara Kentaro, Yamamoto Masanori, Nishikami Tomo, Kawakami Kensuke, Zhang Xiao, Zhang Ziwei, Doki Tsukasa, Ando Yukio	4. 巻 9
2. 論文標題 CYLD dysregulation in pathogenesis of sporadic inclusion body myositis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11606
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-48115-2	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 Yamashita Satoshi, Kimura En, Zhang Ziwei, Tawara Nozomu, Hara Kentaro, Yoshimura Akiko, Takashima Hiroshi, Ando Yukio	4. 巻 60
2. 論文標題 Muscle pathology of hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement with TFG mutation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Muscle & Nerve	6. 最初と最後の頁 739 ~ 744
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mus.26683	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 Nakane Shunya, Mukaino Akihiro, Higuchi Osamu, Yasuhiro Maeda, Takamatsu Koutaro, Yamakawa Makoto, Watari Mari, Tawara Nozomu, Nakahara Kei-ichi, Kawakami Atsushi, Matsuo Hidenori, Ando Yukio	4. 巻 108
2. 論文標題 A comprehensive analysis of the clinical characteristics and laboratory features in 179 patients with autoimmune autonomic ganglionopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Autoimmunity	6. 最初と最後の頁 102403 ~ 102403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaut.2020.102403	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15件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Satoshi Yamashita, Tokunori Ikeda, Nozomu Tawara, Xiao Zhang, Tsukasa Doki, Yoshimasa Matsuo, Ziwei Zhang, Kentaro Hara, Yukio Ando.
2. 発表標題 Clinical differences between sporadic inclusion body myositis with and without intramuscular amyloid-like deposits.
3. 学会等名 The XVI International Symposium on Amyloidosis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kentaro Hara, Satoshi Yamashita, Xiao Zhang, Nozomu Tawara, Tsukasa Doki, Ziwei Zhang, Yoshimasa Matsuo, Makiko Nagai, Yukio Ando.
2. 発表標題 Intramyofiber amyloid deposits of transgenic mice overexpressing mutant Matrin 3 are involved in the pathogenesis of Vocal Cord Pharyngeal Distal Myopathy.
3. 学会等名 The XVI International Symposium on Amyloidosis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Satoshi Yamashita, Nozomu Tawara, Tokunori Ikeda, Xiao Zhang, Tsukasa Doki, Yoshimasa Matsuo, Ziwei Zhang, Kentaro Hara, Yukio Ando.
2. 発表標題 Clinical characteristics of sporadic inclusion body myositis with anti-NT5C1A antibodies.
3. 学会等名 第59回日本神経学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nozomu Tawara, Satoshi Yamashita, Ziwei Zhang, Xiao Zhang, Kentaro Hara, Tsukasa Doki, Yoshimasa Matsuo, Shunya Nakane, Yukio Ando.
2. 発表標題 Generation of novel active immunization model of sporadic inclusion body myositis.
3. 学会等名 第59回日本神経学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Xiao Zhang, Satoshi Yamashita, Nozomu Tawara, Tsukasa Doki, Kentaro Hara, Ziwei Zhang, Yukio Ando.
2. 発表標題 Overexpression of mutant MATR3 recapitulates clinicopathological features of VCPDM and ALS in mice.
3. 学会等名 第59回日本神経学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kentaro Hara, Xiao Zhang, Satoshi Yamashita, Nozomu Tawara, Tsukasa Doki, Ziwei Zhang, Yukio Ando.
2. 発表標題 Similarity of pathological features between patients with VCPDM and mice injected with AAV vectors.
3. 学会等名 第59回日本神経学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ziwei Zhang, Satoshi Yamashita, Nozomu Tawara, Tsukasa Doki, Xiao Zhang, Kentaro Hara, Yukio Ando.
2. 発表標題 The relationship between myofiber necrosis and CD59 levels in immune mediated necrotizing myopathy.
3. 学会等名 第59回日本神経学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tawara Nozomu、Zhang Ziwei、Yamashita Satoshi、Hara Kentaro、Zhang Xiao、Doki Tsukasa、Nakane Shunya、Ando Yukio
2. 発表標題 Active immunization mouse model of sporadic inclusion body myositis
3. 学会等名 24th International Congress of the World Muscle Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoshi Yamashita, Nozomu Tawara, Tokunori Ikeda, Kentaro Hara, Ziwei Zhang, Xiao Zhang, Tsukasa Doki, Yukio Ando
2. 発表標題 Clinicopathological features of sporadic inclusion body myositis with anti- cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoantibodies
3. 学会等名 24th International Congress of the World Muscle Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kentaro Hara, Satoshi Yamashita, Xiao Zhang, Nozomu Tawara, Tsukasa Doki, Ziwei Zhang, Yoshimasa Matsuo, Yukio Ando
2. 発表標題 Possible efficacy of rapamycin on myodegeneration in VCPDM mouse model
3. 学会等名 24th International Congress of the World Muscle Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoshi Yamashita, Nozomu Tawara, Ziwei Zhang, Kensuke Kawakami, Tsukasa Doki, Xiao Zhang, En Kimura, Akie Tawara, Yukio Ando
2. 発表標題 Development and comparison of two possible mouse models of inclusion body myositis
3. 学会等名 第60回日本神経学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	Kentaro Hara, Satoshi Yamashita, Xiao Zhang, Nozomu Tawara, Tsukasa Doki, Ziwei Zhang, Yoshimasa Matsuo, Yukio Ando
2. 発表標題	Rapamycin treatment reduced protein aggregates in the myofibers of the mutant MATR3 transgenic mice
3. 学会等名	第60回日本神経学会総会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	山下 賢、道鬼 つかさ、俵 望、原 健太郎、安東 由喜雄、中村 治雅、小牧 宏文
2. 発表標題	Remudy登録項目案に基づいた当院眼咽頭型筋ジストロフィー症例の解析
3. 学会等名	第5回日本筋学会学術集会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	山下 賢、原 健太郎、俵 望
2. 発表標題	一目でわかる筋病理-筋疾患を正しく診断するために-
3. 学会等名	第37回日本神経治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	山下 賢、原 健太郎、俵 望、田中 つかさ、安東 由喜雄
2. 発表標題	オートファジー促進薬を用いた多系統蛋白質症治療の可能性
3. 学会等名	第37回日本神経治療学会学術集会
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 協力 者	山下 賢 (Yamashita Satoshi) (20457592)	熊本大学・大学院生命科学研究部・准教授 (17401)	