

令和 5 年 5 月 10 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07870

研究課題名(和文) 自己抗体の病因的意義の解明に基づいた封入体筋炎の診断と治療法開発

研究課題名(英文) Diagnostic and therapeutic approach for sporadic inclusion body myositis via identification of pathomechanism of the autoantibodies.

研究代表者

山下 賢(YAMASHITA, Satoshi)

国際医療福祉大学・国際医療福祉大学成田病院・教授

研究者番号：20457592

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：封入体筋炎(sIBM)患者血清中に抗細胞質5'-ヌクレオチダーゼ1A(cN1A)抗体が報告されたが、その病原性は不明である。本研究では、本抗体陽性患者の臨床的特徴およびcN1Aペプチドの能動免疫により自己抗体の病原性を検討した。sIBMと診断された365人のうち、201例(55.1%)が抗cN1A抗体陽性であった。本抗体陽性患者では、手指屈曲筋力低下の頻度、握力の左右差の絶対値に有意差が認められた。また、ペプチドを接種した全群で内在核を有する筋線維数が増加し、非壊死線維へのCD8陽性T細胞の包囲や侵入、p62やLC3陽性凝集体が認められた。抗cN1A抗体はsIBM様の臨床特徴を再現した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

封入体筋炎(sIBM)は、50歳以上の患者で最も多い炎症性筋疾患であり、本邦でもその患者数は増加傾向にある。本症に有効な治療法はなく、本質的な病態の理解と疾患モデルの確立は喫緊の課題である。抗cN1A抗体陽性患者は、手指屈曲優位の筋力低下を伴うことが多く、本抗体がsIBMの臨床病理学的特徴の修飾因子となる可能性が示された。また、cN1Aペプチドの能動免疫によりsIBMの炎症および変性面の特徴が再現され、抗cN1A抗体が病態メカニズムにおいて重要な役割を果たすことが示唆された。本モデルは、sIBMの病態を解明し、新たな治療戦略の開発に有用である。

研究成果の概要(英文)：Autoantibodies against cytosolic 5'-nucleotidase 1A (cN1A) were found in the sera of patients with sporadic inclusion body myositis (sIBM). However, the pathogenic role of the autoantibodies remained unknown. This study investigated the differences in clinical features between sIBM patients with and without the autoantibodies, and the pathogenic properties of the autoantibodies using active cN1A peptides immunization. Among 365 patients classified as sIBM, 201 (55.1%) patients were positive for anti-cN1A antibodies. Patients positive for anti-cN1A antibodies revealed significant differences in finger flexion weakness frequency, and absolute values between grip strength of both hands. The number of myofibers with internal nuclei increased in all the peptide-injected groups, with surrounding or invading CD8-positive T cells into myofibers, aggregates, and p62 and LC3 upregulation. Active cN1A peptide immunization reproduces clinicohistological sIBM aspects in wild-type mice.

研究分野：脳神経内科学

キーワード：封入体筋炎 cN1A 能動免疫 マウスモデル

1. 研究開始当初の背景

(1) 封入体筋炎 (sIBM) は、50 歳以上の患者で最も多い炎症性筋疾患であり、本邦でもその患者数は増加傾向にある。本症は遠位および近位筋の緩徐進行性の筋力低下と筋萎縮を特徴とするが、有効な治療法はなく、本質的な病態の理解と疾患モデルの確立は喫緊の課題である。sIBM の病態には変性と炎症が関与すると考えられてきたが、依然として不明である。今日までに免疫異常、タンパク分解障害、ミトコンドリア機能異常などの関与が推測されている。免疫異常に関しては、Salajegheh らは初めて sIBM 患者の血漿および血清サンプルから自己抗体の存在を明らかにした¹⁾。さらに 2013 年、自己抗体の標的抗原が細胞質 5'-ヌクレオチダーゼ 1A (cN1A) であると報告された。Larman らは、ドットプロットアッセイによる sIBM 診断において、抗 cN1A 抗体の反応性が中程度の場合の感度と特異性はそれぞれ 70%と 92%、高反応の場合は 34%と 98%と報告した²⁾。Pluk らは、免疫沈降法を用いて、sIBM 患者の血清サンプルの 33%に抗 cN1A 抗体があることを証明した³⁾。

(2) 病因的意義に関しては、本抗体陽性患者の免疫グロブリン G (IgG) を C57BL/6 マウスの腹腔内に接種する受動免疫を行なったところ、筋線維に p62 陽性凝集体とマクロファージの浸潤が認められた⁴⁾。これらの結果は、sIBM の筋変性における cN1A 抗体の病原性の可能性を示唆した。

2. 研究の目的

本研究は、抗 cN1A 抗体陽性および陰性患者の臨床病理学的特徴を比較するとともに、野生型マウスに cN1A ペプチドを能動免疫して臨床病理学的変化を評価し、抗 cN1A 抗体の病因的役割と自己抗体が誘発する免疫変化を立証することが目的である。

3. 研究の方法

(1) 患者とデータ収集

本研究では、2015 年 6 月から 2022 年 3 月までに臨床的に sIBM が疑われた連続 570 名を対象とした。抗 cN1A 抗体は、血清サンプルを用いてセルベースアッセイ法により定性的に評価した。そのうち、2011 年欧州神経筋センター (ENMC) 基準により、clinicopathologically defined、clinically defined、または possible sIBM に分類された患者について、以下の指標で臨床特性を評価した。すなわち診察時および発症時の年齢、女性比率、罹病期間、肥満度 (BMI)、初期症状、嚥下障害の有無、筋力低下分布 (膝伸展筋力 < 股屈曲筋力、深指屈曲筋力 < 肩外転筋力)、握力左右差の絶対値、血清クレアチンキナーゼ (CK) 値、抗 C 型肝炎ウイルス (HCV) と抗成人 T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-I) 抗体の有無、2016 年 ACR/EULAR 分類基準に基づくシェーグレン症候群 (SjS) の合併、肺機能検査 (%肺活量、%強制肺活量)、心機能検査 (駆出率、%左室内径短縮率)、封入体筋炎機能評価スケールスコア、ステロイドおよび免疫グロブリン静注療法の使用および有効性を評価した。治療効果は、主治医の判断により、CK の低下または MRC 筋力スコアの 1 以上の改善と定義した。研究目的のための血清、筋肉サンプルおよび臨床記録の使用については、ヘルシンキ宣言に従って、すべての参加者から書面によるインフォームドコンセントを得た。本研究は、熊本大学病院の倫理委員会 (No.937 および No.1124) により承認された。

(2) cN1A ペプチドによるマウスの能動免疫

2 ヶ月齢の雌性 C57BL/6 マウスを、コントロールおよび組換えマウス cN1A ペプチド-1、ペプチド-3、ペプチド-5 の 4 群 (1 群 5 匹) に割り付けた。ペプチド-1、ペプチド-3、ペプチド-5 の抗原ペプチド 200 μg と完全フロイントアジュバント (CFA: M. tuberculosis 400 μg + 不完全フロイントアジュバント 100 μl) を、第 1 週目に各マウスの足底と尾部にそれぞれ注入した。同時に、各マウスに 350ng の百日咳毒素を腹腔内注射した。対照群のマウスには、CFA および百日咳毒素を注射した。各マウスは、2、3、4 週目に各ペプチド (ペプチド-1、3、5) 200 μg および CFA200 μl (対照群は CFA のみ) を注射した。すべてのマウスは 6 週目に安楽死の上、病理解析を行なった。

(3) 臨床病理学的解析

マウスの運動能力は、トレッドミル試験 (LE8710; Panlab Harvard Apparatus, Barcelona, Spain) で分析した。骨格筋凍結切片は一般的な病理染色とともに、以下の一次抗体を用いて免疫染色を行なった。一次抗体として、抗 CD8 (1:1,000 希釈, Abcam)、抗 MHC クラス I (1:100 希釈, Abcam)、マウス抗 p62 / SQSTM1 (1:250 希釈, Medical & Biological Laboratories)、マウス抗 LC3 (1:1,000 希釈, Medical & Biological Laboratories) 抗体を用いた。すべての動物実験は、熊本大学倫理委員会の承認 (番号 A2021-005) を受け、熊本大学の関連ガイドラインおよび規則に従って実施された。

4. 研究成果

(1) 抗 cN1A 抗体陽性患者における上肢遠位優位の筋力低下

対象となった570例のうち365例が2011年ENMC基準により、clinicopathologically defined、clinically defined、またはpossible sIBMを満たした。365人のうち、201人(55.1%)が抗cN1A抗体陽性、164人が陰性であった。抗体陽性例では、深指屈曲筋力<肩外転筋力の頻度($p=0.0389$ 、カイ二乗検定)、握力左右差の絶対値($p=0.0097$ 、カイ二乗検定)、歩行障害による発症頻度($p=0.0395$ 、カイ二乗検定)に有意差が見られ、抗体陽性例は上肢遠位筋優位の筋力低下を呈することが示された。主治医がステロイド療法が有効と判断した割合は、抗体陽性群で高かった($p=0.0025$ 、カイ二乗検定)。肺機能や重症度などの他の指標は、両群間に有意差はみられなかった。2013年以降、抗cN1A抗体と関連する臨床的特徴が明らかにされつつある。少数患者を対象とした初期の研究では、本抗体陽性患者では起立が遅く、MRC筋力スコアが低く、努力肺活量が低く、車椅子や歩行器の使用頻度が高く、嚥下障害や顔面筋罹患が多いことが示された⁵⁾。さらに、311例の大規模な解析では、上肢近位筋の筋力低下を示す患者の頻度が低く、顔面筋の罹患頻度が高く、チトクローム酸化酵素欠損線維の頻度が高く、生存期間が短縮するという予後への影響が見られた⁶⁾。一方、若年性筋炎患者では比較的高い頻度で本抗体が陽性となり、抗体陽性例では呼吸器症状がより重く、頻繁に入院して多剤治療を要する⁷⁾。本研究は、患者数が365人と比較的多く、抗体陽性例から得られた明確な臨床的特徴が、自己抗体の病因的意義を支持する可能性がある。

(2) SjSの合併は抗cN1A抗体と関連しない

2011年ENMC IBM診断基準を満たした365名のうち、27名(7.4%)が生検と血清学的検査に基づいてSjSと診断されたのに対し、338名はSjSの合併が否定もしくは十分に検索されていなかった。SjS合併群と非合併群の臨床特性を比較したところ、SjS合併群では、女性比率($p<0.0001$ 、カイ二乗検定)、BMI($p=0.0003$ 、カイ二乗検定)、握力左右差の絶対値($p=0.0345$ 、カイ二乗検定)、CK($p=0.001$ 、カイ二乗検定)に有意差が見られ、おそらく女性優位であることを反映した。さらに、cN1A抗体陽性患者の割合は、SjSを合併群と非合併群の間で同様であった。さらに、ステロイドまたはIVIgの使用頻度、ステロイドまたはIVIgの有効性は、両群間で同様であった。したがって、今回の観察では、cN1A自己抗体とSjSの間に有意な関連は認めなかった。

(3) cN1Aペプチド接種マウスの運動能力の減少

cN1Aペプチドの能動免疫が運動機能へ及ぼす影響を調べるため、トレッドミル試験による運動能力を調査した。ペプチド-1注射マウスおよび対照群と比較して、ペプチド-3およびペプチド-5注射マウスの運動活性が有意に低下した。

(4) cN1Aペプチド接種マウスにおける炎症性細胞浸潤と内在核線維の増加

抗cN1A抗体の病原性を確認するため、cN1Aペプチドを接種したマウスの組織学的変化を検討した。ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色では、cN1Aペプチドを接種したマウスでは、筋線維径の変化と非壊死線維を包囲・浸潤した単核球みられた一方、CFAのみを投与したマウスでは、筋組織像は正常だった。ゴモリトリクローム変法では、縁取り空胞(RV)は認められなかった。内在核線維数は、ペプチドを接種した群で有意に増加した。次に免疫学的変化を評価したところ、すべてのペプチド注射マウスにおいてCD8陽性T細胞の浸潤が高頻度に観察された。MHC-Iの発現は、ペプチド接種群では筋膜上に発現亢進したが、コントロール群ではみられなかった。さらに変性変化を評価したところ、p62の免疫反応性はペプチド-1接種マウスでは筋線維がびまん性に染色され、ペプチド-3と5の接種マウスでは点状に染色され、対照マウスでは微弱なシグナルしか観察されなかった。LC3の免疫反応性は、ペプチド-3および5接種マウスでは、ドット状のパターンを示した。抗cN1A自己抗体の病原性については、依然として議論の余地がある。我々の以前の研究では、抗cN1A抗体陽性患者由来のIgGを受動免疫すると、マクロファージの浸潤を伴うp62の筋肉内凝集が誘導されたが、CD8陽性T細胞は誘導されなかった。さらに体重変化やロータロッド試験などで測定した運動機能に有意差は認められなかった。すなわち受動免疫モデルと患者間の類似性は変性面の組織変化に限られていた。一方、能動免疫モデルは、RV、TDP-43の核外局在、アミロイド沈着、ミトコンドリア異常は見られないものの、患者と臨床的にも組織学的にもかなりの類似性を持つ。今回作成した能動免疫モデルは、少なくともsIBMの炎症と変性の両方の病態を再現しており、sIBMの病態の解明や治療開発に有用なツールとして期待される。

<引用文献>

- 1) Salajegheh M, Lam T, Greenberg SA: Autoantibodies against a 43 kDa muscle protein in inclusion body myositis. *PLoS One* 6: e20266, 2011
- 2) Larman HB, Salajegheh M, Nazareno R et al: Cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoimmunity in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol* 73: 408-418, 2013
- 3) Pluk H, van Hoeve BJ, van Dooren SH et al: Autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in inclusion body myositis. *Ann Neurol* 73: 397-407, 2013
- 4) Tawara N, Yamashita S, Zhang X et al: Pathomechanisms of anti-cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoantibodies in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol* 81:

- 512-525, 2017
- 5) Goyal NA, Cash TM, Alam U et al: Seropositivity for NT5c1A antibody in sporadic inclusion body myositis predicts more severe motor, bulbar and respiratory involvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87: 373-378, 2016
 - 6) Lilleker JB, Rietveld A, Pye SR et al: Cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoantibody profile and clinical characteristics in inclusion body myositis. *Ann Rheum Dis* 76: 862-868, 2017
 - 7) Yeker RM, Pinal-Fernandez I, Kishi T et al: Anti-NT5C1A autoantibodies are associated with more severe disease in patients with juvenile myositis. *Ann Rheum Dis* 77: 714-719, 2018

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Tawara Nozomu, Yamashita Satoshi, Takamatsu Koutaro, Yamasaki Yoshimune, Mukaino Akihiro, Nakane Shunya, Farshadyeganeh Paniz, Ohno Kinji, Ando Yukio	4. 巻 63
2. 論文標題 Efficacy of salbutamol monotherapy in slow channel congenital myasthenic syndrome caused by a novel mutation in CHRND	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Muscle & Nerve	6. 最初と最後の頁 E30-E32
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/mus.27166	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	4. 巻 10
2. 論文標題 Recent Progress in Oculopharyngeal Muscular Dystrophy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1375 ~ 1375
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm10071375	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 Tawara Nozomu, Yamashita Satoshi, Nagatoshi Chikako, Nakajima Makoto, Ichimura Yuki, Okiyama Naoko, Ando Yukio	4. 巻 60
2. 論文標題 Anti-NXP2 antibody-positive dermatomyositis with aortic thrombus in normal aortic wall	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 e159 ~ e161
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/rheumatology/keaa713	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 Kumai Yoshihiko, Miyamoto Takumi, Matsubara Keigo, Satoh Chisei, Yamashita Satoshi, Orita Yorihisa	4. 巻 48
2. 論文標題 Swallowing dysfunction in myasthenia gravis patients examined with high-resolution manometry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 1135 ~ 1139
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.anl.2021.05.002	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 Tawara Nozomu, Nakane Shunya, Kudo Noritaka, Kosaka Takayuki, Takamatsu Koutaro, Wada Kuniyasu, Kobayashi Asako, Yamashita Satoshi, Funagura Naofumi, Inoue Toshihiro, Ando Yukio	4. 巻 24
2. 論文標題 Binasal hemianopia caused by bilateral optic perineuritis due to sarcoidosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eNeurologicalSci	6. 最初と最後の頁 100354 ~ 100354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ensci.2021.100354	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 Shimazaki Rui, Uruha Akinori, Kimura Hideki, Nagaoka Utako, Kawazoe Tomoya, Yamashita Satoshi, Komori Takashi, Miyamoto Kazuhito, Matsubara Shiro, Sugaya Keizo, Nagao Masahiro, Isozaki Eiji	4. 巻 16
2. 論文標題 Rimmed Vacuoles in Myositis Associated with Antimitochondrial Antibody	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Neurology	6. 最初と最後の頁 510 ~ 510
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3988/jcn.2020.16.3.510	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 Keiichi Nakahara, Tokunori Ikeda, Koutaro Takamatsu, Nozomu Tawara, Kentaro Hara, Yuki Enokida, Naomi Tanoue, Sawana Narita, Akiko Fujii, Yoshinori Yamanouchi, Jun Morinaga, Satoshi Yamashita	4. 巻 74
2. 論文標題 A Randomized Phase 2 Trial of Antibiotic Prophylaxis Versus No Intervention for Muscle Biopsy in A Neurology Department	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Medica Okayama	6. 最初と最後の頁 261 ~ 264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18926/AMO/59961	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 Hara Kentaro, Nozaki Kentaro, Matsuo Yoshimasa, Tawara Nozomu, Yamashita Satoshi	4. 巻 91
2. 論文標題 Biological significance of target fibres in amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1241 ~ 1242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jnnp-2020-324151	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 Oyama Munenori, Ohnuki Yuko, Inoue Michio, Uruha Akinori, Yamashita Satoshi, Yutani Sachiko, Tanboon Jantima, Nakahara Jin, Suzuki Shingo, Shiina Takashi, Nishino Ichizo, Suzuki Shigeaki	4. 巻 15
2. 論文標題 HLA-DRB1 allele and autoantibody profiles in Japanese patients with inclusion body myositis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0237890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0237890	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 Amato Anthony A., Hanna Michael G., Machado Pedro M., Badrising Umesh A., Chinoy Hector, Benveniste Olivier, Yamashita Satoshi, ほか	4. 巻 96
2. 論文標題 Efficacy and Safety of Bimagrumb in Sporadic Inclusion Body Myositis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e1595 ~ e1607
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000011626	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 山下 賢	4. 巻 26
2. 論文標題 各種難病の最新治療情報 変性と炎症がクロストークする封入体筋炎の病態メカニズム	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 難病と在宅ケア	6. 最初と最後の頁 43 ~ 46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 山下 賢	4. 巻 69
2. 論文標題 指定難病最前線 (Volume 108) 封入体筋炎	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 新薬と臨床	6. 最初と最後の頁 1124 ~ 1130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 山下 賢	4. 巻 26
2. 論文標題 【筋ジストロフィーの治療開発の最新情報】(第6部)眼咽頭型筋ジストロフィーと患者レジストリの意義	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 難病と在宅ケア	6. 最初と最後の頁 26～29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 山下 賢、青木 正志	4. 巻 39
2. 論文標題 【エイジング】加齢と神経疾患 運動ニューロン疾患	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 91～94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Satoshi Yamashita, Kentaro Hara, Nozomu Tawara
2. 発表標題 The impact of HTLV-I infection on clinical features of inclusion body myositis
3. 学会等名 26th International Congress of the World Muscle Society (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Satoshi Yamashita, Kentaro Hara, Nozomu Tawara, Mitsuharu Ueda
2. 発表標題 Clinical features of inclusion body myositis associated with HTLV-I infection
3. 学会等名 第62回日本神経学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下賢
2. 発表標題 封入体筋炎を取り巻く免疫学的病態
3. 学会等名 第39回日本神経免疫学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下賢
2. 発表標題 ALSに対する新規治療
3. 学会等名 第39回日本神経治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Satoshi Yamashita, Kentaro Hara, Kentaro Nozaki, Yoshimasa Matsuo, Nozomu Tawara
2. 発表標題 Target fibers in ALS are associated with selective autophagy-mediated clearance of denervated fibers
3. 学会等名 31st International Symposium on ALS/MND（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Satoshi Yamashita, Akihiro Mukaino, Yoshimune Yamasak, Kentaro Hara, Nozomu Tawara, Asako Kakimoto, Hidetsugu Ueyama
2. 発表標題 Clinical features of inclusion body myositis associated with Sjogren's syndrome
3. 学会等名 第61回日本神経学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 向野晃弘、山下賢、山崎義宗、竹内陽介、俵望、吉田遼司、本田由美、山下太郎、柿本麻子、上山秀嗣、安東由喜雄、植田光晴
2. 発表標題 シェーグレン症候群を合併した封入体筋炎における免疫治療有効性因子の臨床的探索
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 大山宗徳、大貫優子、井上道雄、漆葉章典、山下賢、湯谷佐知子、Jantima Tanboon、中原仁、鈴木進悟、椎名隆、西野一三、鈴木重明
2. 発表標題 封入体筋炎とHLA-DRB1*01:01の関連
3. 学会等名 第38回日本神経治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 山下賢	4. 発行年 2022年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 603
3. 書名 脳神経内科診断ハンドブック	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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