

令和 5 年 5 月 4 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07899

研究課題名(和文) 自己免疫性グリア病における時空間的免疫制御によるneural repairの研究

研究課題名(英文) Spatiotemporal dynamics of immune cells with ability of neural repair in the CNS of autoimmune gliopathy

研究代表者

河内 泉 (Kawachi, Izumi)

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：40432083

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：多発性硬化症(MS)と視神経脊髄炎(NMO)は、異なる2つの特性「自己免疫」と「神経回路破壊」を特徴とする自己免疫性グリア病である。脳梗塞モデル動物の知見を基盤に、ケモカイン・マスタレギュレーター分子の発現動態等の解析から、neural repair能を持つ可能性がある「脳特異的な制御性・修復向性免疫細胞群」と神経回路を破綻させる「神経回路破綻向性免疫細胞群」のプロファイルを明らかにした。脳の恒常性維持と神経回路修復のプロセスを探索することにより、自己免疫性グリア病におけるneural repairに向けた創薬開発が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

中枢神経系自己免疫疾患の二大疾患「多発性硬化症」と「視神経脊髄炎」の原因や機能回復に必要なneural repairの機序は未だに不明である。本研究では脳特異的な「制御性・修復向性免疫細胞群」と「神経回路破綻向性免疫細胞群」の特徴の詳細が解析された。Neural repairを目的とした分子標的治療の開発はunmet medical needsが高いため、その病態基盤の一部を明らかにしたことは治療開発に応用できる可能性があり、社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：Multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica (NMO) are the two main 'autoimmune gliopathy' of the central nervous system (CNS). We provided evidence that not only neuro-destructive immune properties but also neuro-protective immune properties with ability of tissue remodeling and homeostasis could be present in the CNS under autoimmune gliopathy. Further studies to elucidate mechanisms how neuro-destructive and neuro-protective immune properties aggregate these diseases will provide therapeutic targets for neuro-protection against neurological disorders including autoimmune gliopathy.

研究分野：神経内科学

キーワード：多発性硬化症 視神経脊髄炎 neural repair

1. 研究開始当初の背景

自己免疫性グリア病には、オリゴデンドロサイトと髄鞘を標的とする MS (オリゴデンドロサイトパチー)、アストロサイトを標的とする NMO (アストロサイトパチー) がある。両疾患の「自己免疫」と「神経回路破壊」の特徴は以下である (下線は我々の研究成果である)。

- (1) 自己免疫性グリア病「MS」と「NMO」では異なる形式で自己免疫が作動している
MS の自己抗原は不明である。活性化リンパ球の血液脳関門通過を遮断する natalizumab (VLA-4 抗体)、CD20⁺ B 細胞を除去する ofatumumab (CD20 抗体)、CCR7⁺ T 細胞を二次リンパ器官に隔絶する fingolimod¹ などの「分子標的治療の成功」は、MS の病態に「CD20⁺ B 細胞の活性化と CCR7⁺ T 細胞の CNS への遊走」が鍵を握ることを明らかにした。B 細胞は、濾胞性樹状細胞と共に「髄膜にリンパ節類似構造」を形成し、CNS の内部で自己抗体を産生する^{2, 3}。
NMO の自己抗原はアストロサイトに発現する AQP4 分子である⁴。MS の疾患修飾薬の多くは NMO の病態を悪化させるため、NMO の自己免疫病態は MS とは異なると考えられている。NMO は、1) AQP4 抗体と補体によるアストロサイト細胞死、2) interleukin (IL)-6⁵ 産生と IL-6 による形質芽細胞由来の AQP4 抗体産生促進、3) MS や肥厚性硬膜炎⁶ とは対照的な髄膜の異所性リンパ節類似構造の欠落⁷ が特徴である。

- (2) 自己免疫性グリア病「MS」と「NMO」では異なる形式で神経回路が破壊される
オリゴデンドロサイトパチーである MS には、1) オリゴデンドロサイト・神経連関による「脱髄に特異的な神経回路破綻」、2) 髄膜のリンパ節類似構造や活性化ミクログリアによる「炎症特異的な神経回路破綻」、3) 「活性化アストロサイトによる神経回路破綻」、4) 鉄沈着などによる「細胞老化としての神経回路破綻」が、異常ミトコンドリアの集積を伴う神経細胞脱落や軸索障害を引き起こす²。神経回路破綻が蓄積した患者は、重篤な運動・認知機能障害を持つ「進行型 MS」に移行する。
アストロサイトパチーである NMO には、1) アストロサイト・神経連関による「アストロサイト細胞死に特異的な神経回路破綻」が、神経細胞脱落や異常ミトコンドリアの集積を伴う軸索障害を引き起こす^{7, 8}。神経回路の破壊形式は NMO と MS では異なることを反映して、NMO では進行型の経過は稀である。一方、アストロサイト細胞死は病変量が大きくなるため、NMO の神経機能障害は重篤である。

以上のように、MS と NMO では自己免疫・炎症極性と神経回路破壊の特性が異なる。一方、両疾患の機能回復に必要な neural repair の機序は不明なままである。Unmet medical needs が高い neural repair に向けた創薬アプローチには「MS と NMO の持つ疾患の独自の特性」を考慮する必要がある。

- (3) Neural repair には制御性免疫細胞が重要な役割を果たす-脳梗塞マウスモデルの知見

近年、脳梗塞マウスモデルの知見から、損傷脳に起こる時空間的な免疫動態の変化が neural repair を「正」に促進することが明らかにされた。無菌で炎症のない脳に血管閉塞を起こす「脳梗塞モデル」は、neural repair に限定して働く「免疫分子」を描出できるツールである。

脳梗塞・急性期: 炎症型マクロファージと自然 T 細胞 ($\gamma\delta$ T 細胞) は、死細胞由来の damage-associated molecular patterns (DAMPs) を認識し、炎症性 IL-1 β /23/17 を産生することで炎症を惹起し、脳浮腫を進行させる。p40 中和抗体による IL-12/23 抑制や fingolimod による T 細胞の遊走抑制は、脳浮腫や運動機能障害を改善させる効果を持つことが知られている⁹。

脳梗塞・亜急性期: Msr1 などのスカベンジャー受容体を高発現した修復型マクロファージが DAMPs を壊死組織から除去し、炎症を収束させ、組織修復に向かわせる。レチノイン酸受容体アゴニスト Am80 の投与は、Msr1 の転写因子 Mafk の発現を促すことで、DAMPs 除去を促進し、運動機能障害を改善させる効果を持つ¹⁰。

脳梗塞・慢性期: 抗原特異的な制御性 T 細胞 (Treg) は CCL1/CCL20 依存的に脳に浸潤し、IL-2/33 やセロトニン依存的に増殖し、amphiregulin (Areg) を産生する。Areg は IL-6 産生を抑制し、アストロサイトの活性化を抑制することで炎症を動的平衡状態にし、神経細胞を保護する。Treg や Areg 投与は運動機能障害を改善させる効果を持つ¹¹。

2. 研究の目的

「1. 研究開始当初の背景」から、次に示す「問い」「仮説」を立て、証明することを本研究の目的とした。

問い：脳梗塞マウスモデルで発見された neural repair を「正」に促進する免疫システム「脳特異的制御性免疫細胞」は、MS と NMO の neural repair にも作動するのか？

仮説：異なる自己免疫・炎症極性と神経破壊特性を持つ MS と NMO では、疾患独自の形式で「脳特異的制御性免疫細胞」が neural repair を促進する

本研究では、脳梗塞モデル動物の知見を基盤に、neural repair 能を持つ「脳特異的な制御性・修復向性免疫細胞」のヒトホモログを同定し、自己免疫性グリア病における脳の恒常性維持と神経回路修復のプロセスを探索することを目的とした。

NMO の診断バイオマーカー・AQP4 抗体の発見から 10 数年が経過し、MS と NMO には異なる自己免疫と神経回路破壊が存在することが明らかになった。一方、異なる 2 つの特性「自己免疫」と「神経回路破壊」を持つ自己免疫性グリア病「MS と NMO」は、重篤な運動・認知機能障害に対して有効な治療法がないため、neural repair に向けた創薬は unmet medical needs の高い重要な領域となっている。近年、ミクログリアや樹状細胞の再定義と innate lymphoid cells (ILCs) などの新たな免疫細胞群の発見から「自然免疫」の理解が深まり、さらに臓器特異的な組織修復・再生に重要な役割を持つ「自然・適応免疫」の意義も明らかにされつつある。本研究により、MS と NMO において、(1) 免疫システムがどのように 2 つの異なる役割「神経回路破壊」と「再生・修復」を時空間的に展開させるのか？(2) 「再生・修復」能を持つ免疫因子は何か？を明らかにできると考え、免疫学と神経科学を融合させた neural repair 研究を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

- (1) 「MS と NMO の標的の場である中枢神経組織を用いた時空間依存的な免疫細胞動態の検討」

脳病変を時空間的 4 ステージ (初期病変 [I], 初期活動性病変 [EA], 後期活動性病変 [LA], 非活動性病変 [IA]) に分類し、免疫細胞の浸潤動態を解析した。具体的には、免疫組織化学 (IH) 法 / in situ hybridization (ISH) 法を用い、(a) 細胞表面分子 (CD3 など)、(b) マスターレギュレーター分子 (Foxp3 など)、(c) サイトカイン分子 (IL-17 など) の発現パターンから、免疫細胞を自然免疫系列 (マクロファージなど)、獲得免疫系列 (T, B 細胞)、自然免疫と獲得免疫の両者の特徴を持つ免疫系列 (ILCs など) を時空間的に解析した。脳梗塞マウスモデルで得られたストラテジーを用い、MS と NMO のステージ別の病変で、neural repair を発揮するための制御性および修復向性プロファイルと神経回路破綻性プロファイルを検討した。

- (2) 「MS と NMO の血液・髄液を用いた時間依存的な免疫細胞動態の検討」

MS, NMO, 疾患対照の急性期, 亜急性期, 寛解期の血液・髄液を使い、(1) で検討した「ヒト脳特異的な神経回路破綻向性と制御性および修復向性免疫細胞」の血液・髄液での免疫細胞動態を、FACS 法, qRT-PCR 法を用い、neural repair を発揮するための制御性・修復向性・脳特異性プロファイルと神経回路破綻性プロファイルを検討した。

4. 研究成果

- (1) 「中枢神経における『脳特異的な神経回路破綻向性免疫細胞・制御および修復向性免疫細胞』の解析」

MS と NMO では、I/EA, LA, IA の各ステージで中枢神経病変に浸潤する免疫細胞のパターンは異なっていた。具体的には、MS の中枢神経病変では、CD3⁺ T 細胞, CD8⁺ T 細胞, CD20⁺ B 細胞は、LA ステージや IA ステージに比較して、EA ステージで多く浸潤していた。CD3⁺ T 細胞の中でも、melanoma cell adhesion molecule (MCAM)⁺ T 細胞と Foxp3⁺ T 細胞が EA ステージで多く浸潤していた。マスターレギュレーター分子の観点から、前者は IL-17 産生をする神経回路破綻向性免疫細胞、後者は制御および修復向性免疫細胞と考えられ、炎症極期から、炎症惹起と炎症制御がせめぎ合っていることが推定された。NMO の中枢神経病変においても、CD3⁺ T 細胞, CD8⁺ T 細胞, CD20⁺ B 細胞は、LA ステージや IA ステージに比較して、EA ステージで多く浸潤していた。CD3⁺ T 細胞の中でも、MCAM⁺ T 細胞と Foxp3⁺ T 細胞が多く浸潤していた。マスターレギュレーター分子の観点から、前者は IL-17 産生に特化した神経回路破綻向性免疫細胞、後者は制御および修復向性免疫細胞と考えられ、NMO においても、炎症極期から、炎症惹起と炎症制御がせめぎ合っていることが推定された。さらに、NMO の EA ステージでは、顆粒球が活性化された形で浸潤しており、MS とは異なる構成の免疫細胞も浸潤していた。

(2) 「血液・脳脊髄液における『神経回路破綻向性免疫細胞・制御および修復向性免疫細胞』の動態解析」

表面抗原マーカーを使用した FACS 法による解析で、MS、NMO、疾患対照由来血液では、CD3⁺ T 細胞、CD4⁺ T 細胞に有意な差はなかったが、NMO 患者由来血液では疾患対照血液と比較して、CD3⁺CD4^{neg} T 細胞、特に CD3⁺CD4^{neg}CCR6⁺ T 細胞が有意に減少していた。FACS sorting により分画化した細胞群を用いた qRT-PCR 法の解析から、NMO 患者由来血液で頻度が減少していた細胞群は、中枢神経に浸潤する神経回路破綻向性免疫細胞と免疫細胞プロファイルが類似していた。

本研究により、MS と NMO は共通した炎症動態と異なる炎症動態の両者が存在することが明らかとなった。MS と NMO の EA 期では共通して Foxp3⁺ T 細胞に代表される制御および修復向性免疫細胞の浸潤も多いことから、MS と NMO で neural repair に関与する免疫細胞群の一部は共通であることが推定された。一方、MS と NMO の EA 期では共通して IL-17 に特化した神経回路破綻向性免疫細胞が浸潤しているが、NMO の EA 期ではさらに浸潤量が多いこと、活性化した形式で顆粒球が存在することが特徴的であった。神経回路破綻向性免疫細胞の観点から、MS と NMO の炎症動態は共通する動態と異なる動態を有することが推定された。

神経回路破綻が蓄積し、重篤な運動・認知機能障害を持つ「進行型 MS」と重篤な後遺症を持つ「NMO」は未だに有効な治療法がなく、unmet medical needs が高い状態が続いている。本研究を基盤に、さらに MS と NMO の neural repair 機構の分子メカニズムが明らかになれば、neural repair に向けた創薬開発の大きな第一歩になると考えられる。

<引用文献>

1. Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, et al. Relapse of multiple sclerosis in a patient retaining CCR7-expressing T cells in CSF under fingolimod therapy. *Mult Scler* 2013;19:1230-1233.
2. Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:137-145.
3. Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:2188-2197.
4. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106-2112.
5. Yanagawa K, Kawachi I, Toyoshima Y, et al. Pathologic and immunologic profiles of a limited form of neuromyelitis optica with myelitis. *Neurology* 2009;73:1628-1637.
6. Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, et al. Hypertrophic pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Brain* 2014;137:520-536.
7. Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, et al. Cognitive impairment and cortical degeneration in neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2013;73:65-76.
8. Hokari M, Yokoseki A, Arakawa M, et al. Clinicopathological features in anterior visual pathway in neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2016;79:605-624.
9. Shichita T, Sugiyama Y, Ooboshi H, et al. Pivotal role of cerebral interleukin-17-producing gammadeltaT cells in the delayed phase of ischemic brain injury. *Nature medicine* 2009;15:946-950.
10. Shichita T, Ito M, Morita R, et al. MAFB prevents excess inflammation after ischemic stroke by accelerating clearance of damage signals through MSR1. *Nature medicine* 2017;23:723-732.
11. Ito M, Komai K, Mise-Omata S, et al. Brain regulatory T cells suppress astrogliosis and potentiate neurological recovery. *Nature* 2019;565:246-250.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11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 0件）

1. 著者名 Ueki Satoshi, Hatase Tetsuhisa, Kiyokawa Megumi, Kawachi Izumi, Saji Etsuji, Onodera Osamu, Fukuchi Takeo, Igarashi Hironaka	4. 巻 65
2. 論文標題 Visual outcome of aquaporin-4 antibody-positive optic neuritis with maintenance therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 699 ~ 703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10384-021-00858-0	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 Niino Masaaki, Fukumoto Shoko, Okuno Tatsusada, Sanjo Nobuo, Fukaura Hikoaki, Mori Masahiro, Ohashi Takashi, Takeuchi Hideyuki, Shimizu Yuko, Fujimori Juichi, Kawachi Izumi, Kira Jun-ichi, Takahashi Eri, Miyazaki Yusei, Mifune Nobuhiro	4. 巻 57
2. 論文標題 Correlation of the symbol digit modalities test with the quality of life and depression in Japanese patients with multiple sclerosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Multiple Sclerosis and Related Disorders	6. 最初と最後の頁 103427 ~ 103427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.msard.2021.103427	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 Kawachi Izumi, Otaka Hiromichi, Iwasaki Kosuke, Takeshima Tomomi, Ueda Kengo	4. 巻 11
2. 論文標題 A Principal Component Analysis Approach to Estimate the Disability Status for Patients with Multiple Sclerosis Using Japanese Claims Data	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurology and Therapy	6. 最初と最後の頁 385 ~ 396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40120-022-00324-0	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 河内泉	4. 巻 79
2. 論文標題 視神経脊髄炎の臨床像と自然経過. 特集: 多発性硬化症と視神経脊髄炎update. 基礎・臨床研究の最新知見. 11. 脱髄性疾患の診断update	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 1521 ~ 1527
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 河内泉	4. 巻 39
2. 論文標題 モノクローナル抗体の意義. A. モノクローナル抗体の基礎	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1472 ~ 1476
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 河内泉	4. 巻 78
2. 論文標題 開発中の治療と今後の展望. 特集: 免疫性神経疾患update. III. 診断と治療 多発性硬化症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 1851-1861
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 Watanabe Mitsuru, Nakamura Yuri, Sato Shinya, Niino Masaaki, Fukaura Hikoaki, Tanaka Masami, Ochi Hirofumi, Kanda Takashi, Takeshita Yukio, Yokota Takanori, Nishida Yoichiro, Matsui Makoto, Nagayama Shigemi, Kusunoki Susumu, Miyamoto Katsuichi, Mizuno Masanori, Kawachi Izumi, Saji Etsuji, 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 Kawachi Izumi	4. 巻 Early View
2. 論文標題 Autoimmunity to glutamate receptor channels	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurology and Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ncn3.12650	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 Kawachi Izumi, Otaka Hiromichi, Iwasaki Kosuke, Takeshima Tomomi, Ueda Kengo	4. 巻 11
2. 論文標題 Treatment Status and Healthcare Cost Trends for Patients with Multiple Sclerosis in Japan: A Claims Database Analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurology and Therapy	6. 最初と最後の頁 1253 ~ 1268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40120-022-00374-4	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 Drudge Christopher, Zhao Melody, Tanaka Satoru, Tanaka Nozomu, Otaka Hiromichi, Kawachi Izumi, H?ring Dieter A., Brennan R?is?n, Adlard Nicholas, Samjoo Imtiaz A.	4. 巻 13
2. 論文標題 Systematic review and network meta analysis comparing ofatumumab with other disease modifying therapies available in Japan for the treatment of patients with relapsing multiple sclerosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 234 ~ 245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cen3.12717	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8件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Izumi Kawachi
2. 発表標題 Neurodegeneration in gray matter of MS and NMOSD. Hot Topic 8: Neurodegeneration in demyelinating CNS disease
3. 学会等名 The 37th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Izumi Kawachi
2. 発表標題 Autoimmune neurologic disorders; What we have learned from MS and NMO
3. 学会等名 AOCN-NPSICON 2021 (5th Annual National Conference of Neuropathology Society of India (NPSICON 2021) with Asia-Oceanian Society of Neuropathology (AOCN) Congress) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河内泉
2. 発表標題 多発性硬化症の炎症性グリア変性と神経変性-進行型の病態update. シンポジウム 多発性硬化症: 再発によらない進行への理解を深める
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akihiro Nakajima, Etsuji Saji, Ayaka Ono, Takahiro Wakasugi, Fumihito Yanagimura, Kaori Yanagawa, Osamu Onodera, Izumi Kawachi
2. 発表標題 Clinical characteristics of patients with late-onset NMOSD in a Japanese cohort
3. 学会等名 28th Annual Meeting of the European Charcot Foundation (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河内泉
2. 発表標題 MSの認知機能障害とその評価
3. 学会等名 第38回日本神経治療学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河内泉
2. 発表標題 A diagnostic dilemma: Brain tumor or inflammatory demyelinating disease
3. 学会等名 第61回日本神経病理学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河内泉
2. 発表標題 多発性硬化症の個別化医療を考える「個別化医療に役立つ「免疫学的機序からみたrelapsing MSとprogressive MSの病態」最新情報」
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河内泉
2. 発表標題 神経疾患における痛みを改めて考える「多発性硬化症における痛みのメカニズム」
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 河内泉（分担執筆）(編集：下畑享良)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 604
3. 書名 H. 脱髄性疾患. 非感染性炎症性疾患. 3-1. 肥厚性硬膜炎. 脳神経内科診断ハンドブック	

1. 著者名 河内泉（分担執筆）(編集：福井次矢、高木誠、小室一成)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2224
3. 書名 自己免疫性脳炎・脳症. 今日の治療指針 2022年版 [デスク判]	

1. 著者名 河内泉 (分担真筆) (編集: 下畑享良)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 428
3. 書名 COVID-19における免疫応答 -Neuro-COVID-19を理解するために- COVID-19神経ハンドブック	

〔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
研究 分担者	柿田 明美 (Kakita Akiyoshi) (80281012)	新潟大学・脳研究所・教授 (13101)	
研究 分担者	五十嵐 博中 (Igarashi Hironaka) (20231128)	新潟大学・脳研究所・教授 (13101)	

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