

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年3月31日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22390178

 研究課題名（和文） 遺伝子間相互作用と膜蛋白マイクロアレイ解析に基づいた
多発性硬化症の分子標的療法開発

 研究課題名（英文） Development of molecular targeted therapy of multiple sclerosis on
the basis of membrane protein microarray analysis and gene interactions

研究代表者

吉良 潤一（KIRA JUN-ICHI）

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：40183305

研究成果の概要（和文）：

日本人脱髄性疾患では、疾患表現型に関わらず DRB1*0901 が共通の疾患抵抗性遺伝子である一方、疾患感受性遺伝子は疾患表現型により異なることを明らかにした。IL7RA 遺伝子は欧米白人同様に疾患感受性遺伝子となっており、さらに CC 遺伝子型と DRB1*0405 アリルの両者を有する場合にのみ、MS 疾患感受性に寄与していた。IL2RA 遺伝子は、rs7090512 の C アリルは HLA-DRB1*0405、または HLA-DRB1*1501 と相互作用するときのみ疾患感受性に寄与する可能性が示された。無細胞タンパク質合成系を利用して、CIDP において Baló 病より有意に多い自己抗原として LUZP1 が、MS において CIDP と Baló 病より有意に多い自己抗原として SOX6 が得られた。高感度抗 AQP4 抗体測定法により、IgG1 は罹病期間と関連し、IgG2 は脊髄病変長と逆相関があった。

研究成果の概要（英文）：

In Japanese demyelinating disease, whereas DRB1*0901 is a disease resistance gene regardless of the disease phenotype, disease susceptibility gene revealed that depending on the disease phenotype. IL7RA gene, a disease susceptibility gene in Western Caucasian, was shown to be a disease susceptibility gene in Japanese MS. The IL2RA gene, may contribute to disease susceptibility only when it interacts with HLA-DRB1*1501 or HLA-DRB1*0405. By using a cell-free protein synthesis system, LUZP1 is obtained as a self-antigen significantly more in CIDP than Baló disease, SOX6 was obtained as a self-antigen significantly more in MS than Baló disease and CIDP. The high sensitivity anti-AQP4 antibody assay revealed that IgG1 is associated with disease duration, and there was a reverse correlation between the spinal cord lesion length IgG2.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	6,400,000	1,920,000	8,320,000
2011 年度	5,600,000	1,680,000	7,280,000
2012 年度	2,500,000	750,000	3,250,000
年度			
年度			
総計	14,500,000	4,350,000	18,850,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：多発性硬化症, 遺伝子間相互作用, サイトカイン, 自己抗体

1. 研究開始当初の背景

アジア人の MS は、欧米人に比し視神経と脊

髄の障害が高度である点と、大脳・小脳病巣が著しく少ない点に特徴がある。このため、アジア

人の MS は視神経と脊髄を選択的に侵す OSMS と大脳や小脳も含めて多巣性に中枢神経系を侵す通常型(conventional MS, CMS)に大別されてきた。しかし、OSMS でも NMO に特異的に出現するとされる NMO-IgG (AQP4 抗体) が 30~70%で検出されることから、AQP4 抗体陽性例は NMO と同一で MS とは異なると考えられるようになった。従来のアジア人 MS 研究では、CMS・OSMS の臨床病型に基づいて各サブタイプの疾患感受性および抵抗性遺伝子、免疫プロフィール等を解析してきた。しかし、AQP4 抗体陽性例では MRI で高率に脳病巣が認められるため、AQP4 抗体陽性者が一部 CMS の中に含まれていたと考えられ、事実 CMS の 10~15%が AQP4 抗体陽性と報告されている。したがって、このことが、これまでの臨床病型に基づく解析を通じて得られた結果が欧米白人の MS での研究結果と一部異っていた要因の可能性がある。そこで、私たちが新規開発したフローサイトメリーによる超高感度 AQP4 抗体測定により、NMO 診断基準を満たす症例や AQP4 抗体陽性だが NMO 基準は満たさない NMO spectrum disorder 症例を除外した、より均質な non-NMO MS 患者を対象に HLA 等免疫関連遺伝子間の相互作用(epistatic interaction)解析による疾患感受性・抵抗性遺伝子型の同定を行うことで、欧米人 MS と比較した真のアジア人 MS の免疫遺伝学的特徴を明らかにすることができると考えた。さらに従来実施不可能であった膜蛋白を標的とした antigen microarray 解析を行うことで、in vivo で functional な自己抗体プロフィールを明らかにできる。これにより、アジア人の non-NMO MS に特徴的な免疫遺伝学的背景と免疫プロフィール病態特異的な免疫分子を標的とした新規治療法の開発を目指すことを立案した。

2. 研究の目的

視神経脊髄型多発性硬化症(OSMS)では、視神経脊髄炎(NMO)に特異的な aquaporin-4 (AQP4)抗体が高率に検出されるため、OSMS は NMO と同一で MS とは異なると考えられようになった。本研究では NMO 診断基準を満たす症例や AQP4 抗体陽性の NMO spectrum disorder 例を除いた、より均質な non-NMO MS 群で、①HLA クラス II・免疫関連遺伝子間相互作用(epistatic interaction)解析による疾患感受性遺伝子型の同定、②網羅的髄液サイトカイン解析と膜蛋白を標的とした自己抗体の antigen microarray 解析により病態特異的な免疫プロフィールの同定を行い、③同定された疾患感受性遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを用い日本人 non-NMO MS の病態に重要な免疫分子を標的とする新規治療法を開発する

3. 研究の方法

対象:超高感度 AQP4 抗体測定法にもとづき、NMO 診断基準を満たす症例や AQP4 抗体陽性

の NMO spectrum disorder 例を NMO 群として除外し、より均質な non-NMO MS 群を抽出し対象とする。

方法:①HLA クラス II 遺伝子・免疫関連遺伝子多型を決定し、遺伝子間相互作用(epistatic interaction)を解析し疾患感受性遺伝子型を同定する。②網羅的髄液サイトカイン測定と自己抗体の antigen microarray による免疫プロフィールの解析を行う。③non-NMO MS 群と NMO 群とを比較し、non-NMO MS 群に特徴的な疾患感受性遺伝子・免疫プロフィールを明らかにする。④同定された疾患感受性遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを用いた experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)の系で日本人 non-NMO MS の病態に重要な免疫分子を標的としたモノクローナル抗体による新規治療法を開発する。

4. 研究成果

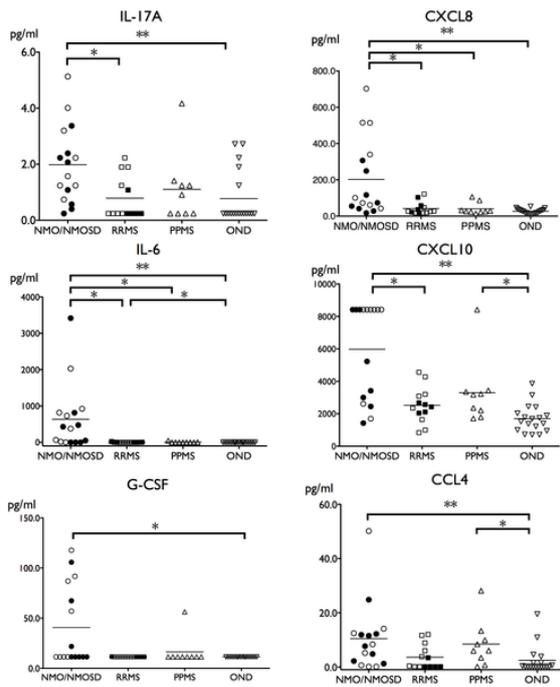
(1)特発性再発性中枢神経脱髄性疾患(視神経脊髄炎、多発性硬化症)、その他の炎症性中枢神経疾患、非炎症性神経疾患、健常者を対象に ELISA、aquaporin-4 (AQP4) 蛋白を発現させた HEK293 細胞を用いたフローサイトメリーおよび間接蛍光免疫法による3者で抗 AQP4 抗体の測定を行い、NMO に対する感度・特異度明らかにした。感度・特異度はフローサイトメリーを用いた測定法がもっとも高かった(それぞれ 51.7%、100.0%)。また ELISA による測定方法も従来の間接蛍光免疫法に劣らない感度特異度であった。

(2)フローサイトメリーを用いた測定方法により抗 AQP4 抗体の IgG サブクラスを確認し、IgG1 による mean fluorescence intensity (MFI) ratio と罹病期間に正の相関がある一方、IgG2 サブクラスの MFI ratio は脊髄病変長と逆相関していることを明らかにした。抗 AQP4 抗体の IgG2 サブクラスは神経保護的に作用している可能性がある。

(3)またこれらの測定法を用いて特発性再発性中枢神経脱髄性疾患を厳密に NMO、non-NMO MS に分類し、その遺伝的背景を健常者群と比較した。この結果 IL-7 受容体 α 鎖 (IL7RA)遺伝子の SNP が欧米白人同様に疾患感受性遺伝子となっていることを発見した。

	HC (n = 158), n (%)	Non-NMO MS (n = 187), n (%)	Non-NMO MS vs HC, C/T*	
			P_{corr}	OR (95% CI)
Allele frequencies				
T allele	64 (20.25)	40 (10.70)	0.0018 ^b	2.12 (1.38-3.25)
C allele	252 (79.75)	334 (89.30)		
Genotype frequencies				
TT	6 (3.80)	0 (0.00)	0.0056 ^b	2.13 (1.32-3.43)
TC	52 (32.91)	40 (21.39)		
CC	100 (63.29)	147 (78.61)		

(4)サイトカイン/ケモカイン解析においては NMO 患者髄液では IL-17、IL-8、IL-6、GCSF の濃度が non-NMO MS や非炎症性神経疾患群と比較して高いことを見いだした。



(5) 日本人脱髄性疾患を NMO/NMOSD (NMO; 視神経脊髄炎) と non-NMO/NMOSD MS (MS; 多発性硬化症) に分類し、HLA-DRB1 および DPB1 アリルを健常者と比較した。その結果、MS 患者では、DRB1*0405 と DPB1*0301 が疾患感受性遺伝子、DRB1*0901 と DPB1*0401 が疾患抵抗性遺伝子となっていた。一方、NMO 患者では、DRB1*1602 と DPB1*0501 が疾患感受性遺伝子、DRB1*0901 が疾患抵抗性遺伝子となっていた。また、DRB1*1602 と DPB1*0501 は抗 AQP4 抗体陽性の NMO のみで疾患感受性遺伝子となっていた。以上の結果から、日本人脱髄性疾患では、疾患表現型に関わらず DRB1*0901 が共通の疾患抵抗性遺伝子である一方、疾患感受性遺伝子は疾患表現型により異なることを明らかにした。

(6) IL-7RA rs6897932 の CC 遺伝子型と DRB1*0405 との遺伝子間相互作用を検討した結果、CC 遺伝子型と DRB1*0405 アリルの両者を有する場合にのみ、日本人の MS 疾患感受性遺伝子に寄与することを見いだした。

(7) 小麦胚芽を用いた無細胞タンパク質合成系で作製された蛋白ライブラリーとアルファスクリーンにより MS に特徴的な自己抗体プロファイルの作成と新規自己抗体の検索を行なった。ミエリンや炎症関連抗原に限定せずに 2182 種類の蛋白質を用いて、MS 患者で自己抗原となりやすい、反対になりにくい蛋白質の候補が得られ、引き続き後期スクリーニングの選定が進んだ。さらに、これまでに準備できた 182 種類の蛋白質を用いて、MS 患者再発期、健常者、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 重症筋無力症 (MG) と Guillain-Barré 症候群 (GBS) 患者血清での結果と比較検討し、自己抗原と判定された抗原数は、ALS 特異的は 6 種類、MS 特異的は 2 種類、GBS

特異的は 0 種類、MG 特異的は 1 種類、健常者特異的は 2 種類あった。MS 患者に多い自己抗原として、potassium channel tetramerisation domain containing 14、transcription factor B1、mitochondrial などがあった。

(8) 日本人脱髄性疾患を NMO/NMOSD (NMO; 視神経脊髄炎) と MS (MS; 多発性硬化症) に分類し、欧米人では疾患感受性遺伝子として報告されている IL2RA の 3 つの SNP (rs2104286、rs12722489、rs7090512) を検討した。その結果、MS 患者と健常者、NMO/NMOSD と健常者での比較では、いずれの SNP でも遺伝子型の頻度に有意差は無かった。しかし MS の疾患感受性遺伝子である HLA-DRB1*0405 を有するサブグループでは rs7090512 の C アリルの頻度が MS で健常者より有意に高かった。同じく MS の疾患感受性遺伝子である HLA-DRB1*1501 を有するサブグループでは rs7090512 の C アリルの頻度が MS で健常者より有意に高く、NMO/NMOSD も健常者より有意に高かった。rs7090512 の C アリルは HLA-DRB1*040 または HLA-DRB1*1501 と相互作用するときのみ疾患感受性に寄与していた。rs7090512 自体が疾患感受性の本態なのか、それとも rs7090512 と強い連鎖不平衡にあり、rs2104286、rs12722489 とは連鎖不平衡が弱いと予測される真の疾患感受性変異があるのかは検討課題である。

(9) 小麦胚芽を用いた無細胞タンパク質合成系で作製された蛋白ライブラリーとアルファスクリーンにより、これまでに判明していた MS 患者で自己抗原となりやすい、反対になりにくい蛋白質の候補に関して、MS 患者 10 例、Baló 病 9 例、慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) 患者 5 例の血清で比較検討した。CIDP において Baló より有意に多い自己抗原として LUZP1 が、MS において CIDP と Baló より有意に多い自己抗原として SOX6 が得られた。それらの意義に関しては検討課題である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 51 件)

【原著】

(1) Riwanti Estiasari, Matsushita T, Masaki K, Akiyama T, Yonekawa T, Isobe N, Kira J: Comparison of clinical, immunological and neuroimaging features between anti-aquaporin-4 antibody-positive and -negative Sjögren's syndrome patients with central nervous system manifestations. *Multiple Sclerosis* 18: 807-816, 2012. doi: 10.1177/1352458511431727 (査読あり)

(2) Isobe N, Yonekawa T, Matsushita T, Kawano Y, Masaki K, Yoshimura S, Fichna J, Chen S, Furmaniak J, Smith BR, Kira J: Quantitative

- assays for anti-aquaporin-4 antibody with subclass analysis in neuromyelitis optica. *Multiple Sclerosis* 18:1541-1551, 2012. doi: 10.1177/1352458512443917 (査読あり)
- (3) Masaki K, Suzuki SO, Matsushita T, Yonekawa T, Matsuoka T, Isobe N, Motomura K, Wu XM, Tabira T, Iwaki T, Kira J: Extensive loss of connexins in Baló's disease: evidence for an auto-antibody-independent astrocytopathy via impaired astrocyte-oligodendrocyte/myelin interaction. *Acta Neuropathol* 123: 887-900, 2012. doi: 10.1007/s00401-012-0972-x. (査読あり)
- (4) Yoshimura S*, Isobe N*, Matsushita T, Yonekawa T, Masaki K, Sato S, Kawano Y, Kira J: Distinct genetic and infectious profiles in Japanese neuromyelitis optica patients according to anti-aquaporin-4 antibody status. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84: 29-34, 2013. doi: 10.1136/jnnp-2012-302925. (査読あり)
- (5) Yoshimura S, Isobe N, Yonekawa T, Matsushita T, Masaki K, Sato S, Kawano Y, Yamamoto K, Kira J: Genetic and infectious profiles of Japanese multiple sclerosis patients. *PLoS ONE* 7:e48592, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0048592. (査読あり)
- (6) Huang J, Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, Yonekawa T, Sato S, Yamasaki R, Kira J: A NOTCH4 missense mutation confers resistance to multiple sclerosis in Japanese. *Multiple Sclerosis* (in press). (査読あり)
- (7) Isobe N, Yonekawa T, Matsushita T, Masaki K, Yoshimura S, Fichna J, Chen S, Furmania K, Smith BR, Kira J: Clinical relevance of serum aquaporin-4 levels in neuromyelitis optica. *Neurochem Res* 38:997-1001.2013. doi: 10.1007/s11064-013-1009-0 (査読あり)
- (8) Matsushita T, Tateishi T, Isobe N, Yonekawa T, Yamasaki R, Murai H, Kira J: Characteristic cerebrospinal fluid cytokine/chemokine profiles in neuromyelitis optica, relapsing remitting or primary progressive multiple sclerosis. *PLoS ONE* 8:e61835.2013, doi: 10.1371/journal.pone.0061835. (査読あり)
- (9) Matsuoka T, Suzuki SO, Suenaga T, Iwaki T, Kira J: Reappraisal of aquaporin-4 astrocytopathy in Asian neuromyelitis optica and multiple sclerosis patients. *Brain Pathol* 21: 516-532, 2011. doi: 10.1111/j.1750-3639.2011.00475.x. (査読あり)
- (10) Fang L*, Isobe N*, Yoshimura S, Yonekawa T, Matsushita T, Masaki K, Doi H, Ochi K, Miyamoto K, Kawano Y, Kira J: Interleukin-7 receptor alpha gene polymorphism influences multiple sclerosis risk in Asians. *Neurology* 76: 2125-2127, 2011. *Equal contribution. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821f466c (査読あり)
- (11) McElroy JP, Isobe N, Gourraud PAFD, Cailler GSJ, Matsushita T, Kohriyama T, Miyamoto K, Nakatsuji Y, Miki T, Hauser SL, Oksenberg JR, Kira J: SNP based analysis of the HLA locus in Japanese multiple sclerosis patients. *Gene Immunity* 12: 523-530, 2011. doi: 10.1038/gene.2011.25 (査読あり)
- (12) Yonekawa T, Matsushita T, Minohara M, Isobe N, Masaki K, Yoshimura S, Nishimura S, Kira J: T cell reactivities to myelin protein-derived peptides in neuromyelitis optica patients with anti-aquaporin-4 antibody. *Neurology Asia*. 16: 139-142, 2011.(査読あり)
- (13) Doi H, Matsushita T, Isobe N, Tateishi T, Kira J: Analysis of cerebrospinal fluid cytokines and growth factors in multiple sclerosis patients with and without chronic headaches. *Neurology Asia* 16: 65-70, 2011. (査読あり)
- (14) Kikuchi H, Mifune N, Niino M, Ohbu S, Kira J, Kohriyama T, Ota K, Tanaka M, Ochi H, Nakane S, Maezawa M, Kikuchi S: Impact and characteristics of quality of life in Japanese patients with multiple sclerosis. *Qual Life Res* 20: 119-131, 2011. doi: 10.1007/s11136-010-9725-2. (査読あり)
- (15) Matsuoka T, Suzuki SO, Iwaki T, Tabira T, Ordinario AT, Kira J: Aquaporin-4 astrocytopathy in Baló's disease. *Acta Neuropathol* 120: 651-660, 2010. doi: 10.1007/s00401-010-0733-7. (査読あり)
- (16) Okada K, Matsushita T, Kira J, Tsui S: B-cell activating factor of the TNF family is up-regulated in neuromyelitis optica. *Neurology* 74: 177-178, 2010. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c919ee. (査読あり)
- (17) Isobe N, Matsushita T, Yamasaki R, Ramagopalan SV, Kawano Y, Nishimura Y, Ebers GC, Kira J: Influence of HLA-DRB1 alleles on the susceptibility and resistance to multiple sclerosis in Japanese patients with respect to anti-aquaporin 4 antibody status. *Multiple Sclerosis* 16: 147-155, 2010. doi: 10.1177/1352458509355067 (査読あり)
- (18) Matsushita T, Isobe N, Kawajiri M, Mogi M, Tsukada K, Horiuchi M, Yamasaki R, Ohyagi Y, Kira J: CSF angiotensin II and angiotensin-converting enzyme levels in anti-aquaporin-4 autoimmunity. *J Neurol Sci* 295: 41-45, 2010. doi: 10.1016/j.jns.2010.05.014 (査読あり)
- (19) Yoshimura S, Ochi H, Isobe N, Matsushita T, Motomura K, Matsuoka T, Minohara M, Kira J: Altered production of brain-derived neurotrophic factor by peripheral blood immune cells in multiple sclerosis. *Mult Scler* 16: 1178-1188, 2010. doi: 10.1177/1352458510375706. (査読あり)

(20) Matsushita T, Isobe N, Piao H, Matsuoka T, Ishizu T, Doi H, Masaki K, Yoshimura T, Yamasaki R, Ohyagi Y, Kira J: Reappraisal of brain MRI features in multiple sclerosis and neuromyelitis optica patients according to anti-aquaporin-4 antibody status. J Neurol Sci 291: 37-43, 2010. doi:

10.1016/j.jns.2010.01.009. (査読あり)

(21) Qiu W, Wu JS, Zhang MN, Matsushita T, Kira J, Carroll WM, Mastaglia L, Kermode AG: Longitudinally extensive myelopathy in Caucasians: a West Australian study of 26 cases from the Perth Demyelinating Diseases Database. J Neurol Neurosurgery Psychiatry 81: 209-212, 2010. doi: 10.1136/jnnp.2009.172973. (査読あり)

[学会発表] (計 91 件)

(1) Kira J: Anti-neurofascin antibody in patients with combined central and peripheral demyelination. Philippine Neurological Association 34th annual convention 2012.11.7~10 Philippines.

(2) Kira J: Nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan. Philippine Neurological Association 34th annual convention 2012.11.7~10 Philippines.

(3) Kira J: Immunological & pathological features of NMO. 7th LACTRIMS & 5th Rio de Janeiro Neurology Association 2012.11.28~30 Brazil.

(4) Kira J: Demyelinating Diseases in Asian Population. 7th LACTRIMS & 5th Rio de Janeiro Neurology Association 2012.11.28~30 Brazil.

(5) Kira J: Cutting Edges of MS & NMO. Keystone Symposium Multiple Sclerosis 2013.1.11~16 USA.

(6) Kira J: Chronic Progressive Multiple Sclerosis & HDLS: differential diagnosis & implication for roles of microgliopathy in white matter disease. International Symposium on Hereditary Diffuse Leukoencephalopathy with Axonal Spheroids 2013.2.21 東京.

(7) 吉良潤一: 多発性硬化症の大規模遺伝・環境因子が語る有病率増加の原因: 発症増加を予防できるか. 第 53 回日本神経学会学術大会 2012.5.22~25 東京.

(8) 吉良潤一, 糸山泰人, 菊地誠志, Qi Hao, 斎田孝彦: 日本人多発性硬化症患者を対象とした fingolimod の継続投与試験 (12ヶ月) (口演). 第 53 回日本神経学会学術大会 2012.5.22~25 東京.

(9) 吉良潤一: 最近の話題: MS variants and MS mimics. 第 10 回松山 MS 講演会 2012.5.31 松山.

(10) 吉良潤一: MS Variants & MS Mimics: 多発性硬化症のスペクトラムからみた病態と治療. 第 1 回東京神経難病フォーラム 2012.7.5 東京.

(11) 吉良潤一: MS Variants & MS Mimics: 最近の話題 難治性炎症性中枢神経疾患研究の現状と展望. 秋田臨床神経懇話会『特別講演会』2012.7.17 秋田.

(12) 吉良潤一: 脱髄性疾患に共通する抗体非依存性アストロサイトパチー. 第 5 回名古屋大学グローバル COE 国内シンポジウム 2012.7.17 名古屋.

(13) 吉良潤一: 脱髄性疾患に共通する抗体非依存性アストロサイトパチー. 第 9 回国立大学医療連携・退院支援関連部門連絡協議会 2012.7.20 東京.

(14) 吉良潤一: 日本人における FTY720 の core study/extension study の詳細報告と自験例での T 細胞サブセットの検討. Novartis Neuroscience Forum 2012 2012.11.24 東京.

(15) 吉良潤一: 日本から世界に発信するイムセラのエビデンス. イムセラ発売 1 周年講演会 2013.2.2 東京.

(16) 吉良潤一: パネルディスカッション. イムセラ発売 1 周年講演会 2013.2.2 東京.

(17) 吉良潤一: 中枢神経を侵す難治性炎症性疾患: 最近の話題. 第 34 回神経学セミナー 2013.3.8 東京.

(18) Kira J: Nosology & Pathology of Opticospinal MS. 2011.4.9~16 American Academy of Neurology Honolulu

(19) Kira J: Reappraisal of Longitudinally Extensive Spinal Cord Lesions in MS & NMO 2011/4/30 East Asia Neurology Forum 台湾

(20) Kira J: Roles of Astrocyte in Demyelinating Disorders 9/14~17 第 34 回日本神経科学大会 横浜

(21) Kira J: Asian OSMS & NMO 10/13~16 5th World Congress on Controversies in Neurology 北京

(22) Kira J: OSMS & NMO in Japanese 2011/10/13 Lecture at Peking University People's Hospital 北京

(23) 吉良潤一: MS 治療ガイドラインの国際比較 2011/11/18 第 29 回日本神経治療学会総会 福井

(24) 吉良潤一: 神経内科治療ガイドライン: 多発性硬化症 2011.5.18~20 第 52 回日本神経学会総会 名古屋

(25) 吉良潤一: 日本人多発性硬化症の増加と若年化を引き起こした遺伝・環境要因は何か 9/15~17 第 23 回日本神経免疫学会学術集会 東京

(26) Kira J: Immunopathology of Multiple Sclerosis, Neuromyelitis optica, and Baló's Disease. National Taiwan University Hospital Lecture. 2010/4/29. 台湾

(27) Kira J: Epidemiology and Recent Trends of Multiple Sclerosis in Asia. Taiwan Neurological Society Lecture. 2010/5/1. 台湾

(28) Kira J: Westernization of MS in Asia:

Epidemiology and Overview. PACTRIMS.

2010/8/26~8/28. Indonesia

(29) Kira J, et al: Extensive Aquaporin-4 Loss in Baló's Concentric Sclerosis: Anti-Aquaporin-4 (AQP4) Antibody-Independent Astrocytopathy in Baló's Concentric Sclerosis. ECTRIMS.

2010/10/13-10/16. スウェーデン

(30) Kira J: Immunological Basis and Treatment of Multiple Sclerosis. Quadricentennial Neuroscience Summit (UST). 2011/1/20. "フィリピン

(31) Kira J: Asian Variants of MS. Neuroimmunology Session. Quadricentennial Neuroscience Summit (UST). 2011/1/20. フィリピン

[図書] (計 14 件)

1. 吉良潤一ら 医学書院 今日の神経疾患治療指針 第2版 (多発性硬化症) 2013
2. 吉良潤一ら 医学書院 今日の治療指針 2013 年版—私はこう治療している(視神経脊髄炎) 2013
3. 吉良潤一ら 弘文堂 多発性硬化症 2012
4. 吉良潤一ら 医学書院 標準神経病学 第2版 (脱髄性・非感染症炎症性疾患) 2012
5. 吉良潤一ら 文光堂 眼のサイエンス(なぜ抗アクアポリン抗体で視神経炎が起きるのか?) 2010

[産業財産権]

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

吉良 潤一 (KIRA JUN-ICHI)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号:40183305

(2)研究分担者

松下 拓也 (MATSUSHITA TAKUYA)

九州大学・医学研究院・学術研究員

研究者番号:00533001

河村 信利 (KAWAMURA NOBUTOSHI)

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号:00432930

河野 祐治 (KAWANO YUJI)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号:20333479

吉村 怜 (YOSHIMURA SATOSHI)

九州大学・大学病院・共同研究員

研究者番号:20596390

(3)連携研究