

平成 28 年 10 月 24 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293204

研究課題名(和文) コネキシンサイトパチーによる脱髄性疾患の誘導機構の解明と新規分子標的療法の開発

研究課題名(英文) connexin cytopathy in the pathogenesis of demyelinating disorders

研究代表者

吉良 潤一 (Kira, Jun-ichi)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：40183305

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円

研究成果の概要(和文)：多発性硬化症(MS)、視神経脊髄炎(NMO)、Balo病の脱髄病巣におけるコネキシン(Cx)の病理学的解析が完了し、急性期脱髄ではアストロサイトのCx43が広汎に脱落することを見出した。さらに、NMO脊髄病変の分布、進展に関する研究を行い、側索や後索に病変が多く存在すること、isolated perivascular lesionsも白質に多発することを見出した。Cx43脱落機序を解明するために、マウス大脳由来初代培養アストロサイトを用い、T細胞の中でもTh1由来の液性因子がCx43を低下させることを見出した。加えて高容量のIL-17でもCx43の発現を低下させることを発見した。

研究成果の概要(英文)：We found the extensive loss of connexins in active lesions of demyelinating disorders including multiple sclerosis, neuromyelitis optica and Balo's disease. Also we performed combined neuropathological and neuroradiological studies in spinal cord lesions from NMO patients. We showed all of isolated perivascular lesions, early lesion of NMO, were located in lateral and posterior columns in spinal cord. In addition, we examined whether T lymphocyte could influence cultured astrocytic Cx43 by using in vitro assay. We revealed that Th1-derived factor could downregulate the expression of astrocytic Cx43.

研究分野：脱髄性疾患

キーワード：多発性硬化症 視神経脊髄炎 Balo病 コネキシン アストロサイト

## 1. 研究開始当初の背景

多発性硬化症(multiple sclerosis, MS)は、中枢神経髄鞘を標的とする T 細胞が起こす自己免疫疾患と考えられている。ところが MS の最重症型で脱髄層と非脱髄層が交互に同心円状に配列する巨大病巣を呈する Baló 病において、私たちは病巣の leading edge では脱髄に先行してまずアストロサイトの Cx43 が広汎に脱落し、次いでオリゴデンドロサイトの Cx32、そして最後に髄鞘蛋白が脱落することを見出した(Masaki et al, Acta Neuropathol, 2012)。同様な Cx 群の広範囲での脱落は、古典的な MS や、視神経脊髄炎(neuromyelitis optica, NMO)の病巣でも認められることを発見した。つまり、脱髄性疾患では白質・灰白質を問わず広汎にコネキシンサイトパッチが生じている。

一方、ヒトでは Cx32 の変異は末梢神経の脱髄性疾患である Charcot-Marie-Tooth 病の原因となるが、本症では感染などをトリガーに脳に巨大な脱髄巣が出現することが知られている。さらにアストロサイトの Cx43、Cx30 の double knockout マウスでは、脳に広汎な脱髄が生じることが報告されており、Cx が中枢神経髄鞘の維持に極めて重要な役割を果たしているのは確実である。

脱髄性疾患の T 細胞浸潤や免疫グロブリン・補体沈着は血管周囲の狭い領域に限られるのに、なぜ広汎な脱髄病巣が形成されるかは大きな謎だった。私たちは、上記発見にもとづいて、血管周囲性炎症に伴いアストロサイトの Cx 蛋白群が失われると、次々に隣接するアストロサイト間の gap junction (GJ) が失われアストロサイトシンシチウムが広範囲にわたって破綻するために、アストロサイト・オリゴデンドロサイト間、アストロサイト・軸索間の Cx も脱落し髄鞘の脱落や軸索障害をきたすとの全く新しい仮説を立てた。

## 2. 研究の目的

本研究では、脱髄性疾患における Cx の脱落メカニズム、Cx 脱落に伴うアストロサイトシンシチウムの破綻による脱髄・軸索障害機序を、MS 患者血液と剖検中枢神経標本、MS の動物モデルと培養細胞を用いて解明し、コネキシンサイトパッチを標的とした新たな分子標的療法を開発する。

## 3. 研究の方法

MS6 例(1 例は Marburg 型 MS)、NMO11 例(1 例は抗 AQP4 抗体陽性例、1 例は NMO spectrum disorder) の剖検標本を使用し、免疫組織化学染色を施行した。アストロサイトに関連する蛋白として AQP4、GFAP、Cx43、Cx30、MLC1 を対象抗原として染色、一方で脱髄評価としてオリゴデンドロサイトに関連する

Cx32、Cx47、ミエリン関連糖蛋白(MAG)、ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白(MOG)、オリゴデンドロサイト特異蛋白(OSP)、ミエリン塩基性蛋白(MBP)、Nogo-A を免疫染色した。CD68 陽性マクロファージを指標とした炎症の時期と上記蛋白発現のパターンについて疾患毎に比較を行った。

NMO11 例については脊髄病巣の分布や広がりを経路学的に評価し、さらに脊髄長大病変を伴う抗 AQP4 抗体陽性 NMO 患者 15 例、抗 AQP4 抗体陰性 MS15 例の 3-tesla MRI 所見についても神経放射線学的解析を施行した。

さらに、新生児マウス脳から単離した初代培養アストロサイトとミクログリアを用い、各種 T 細胞由来因子によるコネキシン蛋白の発現変化を細胞免疫染色、immunoblot、定量 PCR、scrape loading assay にて検討した。

加えて、筋萎縮性側索硬化症のモデルである変異 SOD1-Tg マウスにおいても Cx 発現について縦断的に解析を行った。

## 4. 研究成果

MS、NMO、Balo 病の脱髄病巣におけるコネキシン蛋白の神経病理学的解析が完了し、急性期の脱髄病巣では共通してアストロサイトの Cx43 脱落が広汎に認められることを見出した(Masaki K, et al. PLOS ONE 2013)。これら一連の研究成果を英文総説として発表した(Masaki K. Neuropathology, 2015)。

NMO 患者の脊髄病変の分布、進展に関する神経病理学的・神経放射線学的研究では、灰白質病変のみならず、白質とくに側索や後索に病変が多く存在すること、早期病巣と考えられる isolated perivascular lesions も白質にのみ多発していたことを見出し、国際神経病理学会雑誌 Brain Pathology に報告した(Hayashida S, et al. Brain Pathol 2016)。Isolated perivascular lesion でも Cx43 は発現が低下していた。

加えて、マウス大脳由来初代培養アストロサイトを用いて Cx43 発現を変化しうる因子を検討した結果、T 細胞サブセットの中でも Th1 細胞由来の液性因子が Cx43 発現を低下させることを見出した。サイトカインの中では IFN $\gamma$  が用量依存的に Cx43 を低下させ、加えて高用量の IL-17 でも Cx43 の発現を低下させることを見出した(Watanabe M, et al. in preparation)。これらサイトカインの影響は、アストロサイトへの直接作用ではなく、ミクログリアの活性化を介した間接的な作用であることも証明した。一方、Cx43 脱落と脱髄の関連を in vivo

で評価するため、Tamoxifen により inducible なアストロサイト特異的 Cx43 conditional knockout(cKO)マウス(Cx43icKO mice)を新規作製した。灰白質でのみ Cx43 発現を低下させる Cx43icKO mice では、実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)の重症度が軽減することを見出し、現在その病態機序解析をすすめている(Une H, et al. in preparation)。

最後に、変異 SOD1-Tg マウスにおいて、脊髄灰白質のオリゴデンドロサイトで Cx47 や Cx32 の発現が病気の進行とともに著明に低下することを発見した(Cui Y, et al. J Neuroinflammation 2014)。逆にアストロサイトの Cx43 は発現が亢進しており、グリア細胞間情報連絡の破綻やヘミチャネルの発現亢進が神経変性の進行に寄与している可能性が示唆された。

#### 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 26 件)

- 1) Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, Yonekawa T, Masaki K, Sato S, Kawano Y, Kira J: South Japan Multiple Sclerosis Genetics Consortium. 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
- 2) Kawamura N, Yamasaki R, Yonekawa T, Matsushita T, Kusunoki S, Nagayama S, Fukuda Y, Ogata H, Matsuse D, Murai H, Kira J. Anti-neurofascin antibody in patients with combined central and peripheral demyelination. Neurology 81: 714-722, 2013.
- 3) Uehara T, Yamasaki T, Okamoto T, Koike T, Kan S, Miyauchi S, Kira J, Tobimatsu S : Efficiency of a small-world"brain network depends on consciousness level : a resting-state fMRI study. Cereb Cortex 24(6):1529-39, 2014.
- 4) 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. Mult Scler 19: 1696-1703, 2013.
- 5) 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 (4) e61835, 2013.
- 6) Nagara Y, Tateishi T, Yamasaki R, Hayashi S, Kawamura M, Kikuchi H, Motomura Iinuma K, Tanaka M, Iwaki T, Matsushita T, Ohyagi Y, Kira J: Impaired cytoplasmic-nuclear transport of hypoxia-inducible factor-1  $\alpha$  in amgotrophic lateral sclerosis. Brain Pathol 23: 534-546, 2013
- 7) Soejima N, Ohyagi Y, Nakamura N, Himeno E, Iinuma KM, Sakae N, Yamasaki R, Tabira T, Murakami K, Irie K, Kinoshita N, LaFerla FM, Kiyohara Y, Iwaki T, Kira J: Intracellular accumulation of toxic turn amyloid- $\beta$  is associated with endoplasmic reticulum stress in Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res 10 : 11-20, 2013
- 8) Kamada T, Sun W, Takase K, Shigeto H, Suzuki SO, Ohyagi Y, Kira J: Spontaneous Seizures in a Rat Model of Multiple Prenatal Freeze Lesioning. Epilepsy Res 105: 280-291, 2013.
- 9) Isobe N, Yonekawa T, Matsushita T, Masaki K, Yoshimura S, Fichna J, Chen S, Furmaniak J, Smith BR, Kira J. Clinical relevance of serum aquaporin-4 antibody levels in neuromyelitis optica. Neurochem Res 38: 997-1001, 2013
- 10) Masaki K, Suzuki SO, Matsushita T, Matsuoka T, Imamura S, Yamasaki R, Suzuki M, Suenaga T, Iwaki T, Kira J: Connexin 43 astrocytopathy linked to rapidly progressive multiple sclerosis and neuromyelitis optica. PLoS One 8: e72919, 2013
- 11) Suzuki M, Kawasaki H, Masaki K, Suzuki SO, Terada T, Tsuchida T, Tokuyama T, Kono S, Komori T, Baba S, Kira J, Miyajima H. An autopsy case of Marburg variant of multiple sclerosis (acute multiple sclerosis). Intern Med 52: 1825-32, 2013
- 12) Yonekawa T, Murai H, Utsuki S, Matsushita T, Masaki K, Isobe N, Yamasaki R, Yoshida M, Kusunoki S, Sakata K, Fujii K, Kira J. A nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 201385: 732-739, 2013
- 13) Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, Masaki K, Sato S, Kawano Y, Ochi H, Kira J. Genetic and infectious profiles influence cerebrospinal fluid IgG abnormality in Japanese multiple sclerosis patients. PLOS ONE 9: e95367, 2014
- 14) Cui Y\*, Masaki K\*, Yamasaki R, Imamura S, Suzuki SO, Hayashi S, Sato S, Nagara Y, Kawamura MF, Kira J. Extensive dysregulations of oligodendrocytic and astrocytic connexins are associated with disease progression in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model. J Neuroinflammation. 11: 42, 2014 (\*equal contribution)
- 15) Ainiding G, Kawano Y, Sato S, Isobe N, Matsushita T, Yoshimura S, Yonekawa T, Yamasaki R, Murai H, Kira J: Interleukin 2

- receptor  $\alpha$  chain gene polymorphisms and risks of multiple sclerosis and neuromyelitis optica in southern Japanese. *J Neurol Sci* 337: 147-150, 2014.
- 16) Cui YW, Kawano Y, Yamasaki R, Shi N, Masaki K, Isobe N, Yonekawa T, Matsushita T, Tateishi T, Hayashi S, Kira J: Decreased CCR2 and CD62L expressions on peripheral blood classical monocytes in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol* 5: 92-96, 2014.
  - 17) Kira J, Itoyama Y, Kikuchi S, Hao Q, Kurosawa T, Nagato K, Tsumiyama I, von Rosenstiel P, Zhang-Auberson L, Saida T: Fingolimod (FTY720) therapy in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis over 12-months: results of a phase 2 observational extension. *BMC Neurol* 14: 21. doi: 10.1186/1471-2377-14-21.
  - 18) Kobayakawa Y, Sakuni K, Kajitani K, Poirier F, Kadoya T, Horie H, Kira J, Nakabeppu Y: Galactin-1 deficiency improves axonal swelling of motor neurons in SOD1G93A transgenic mice. *Neuropathol Appl Neuro* 41: 227-44, 2015
  - 19) Niino M, Sato S, Fukazawa T, Masaki K, Miyazaki Y, Matsuse D, Yamasaki R, Takahashi E, Kikuchi S, Kira J. Decreased serum vitamin D levels in Japanese patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 15; 279: 40-5, 2015
  - 20) Song ZY, Yamasaki R, Kawano Y, Sato S, Masaki K, Yoshimura S, Matsuse D, Murai H, Matsushita T, Kira J. Peripheral blood T cell dynamics predict relapse in multiple sclerosis patients on fingolimod. *PLOS ONE* 28; 10: e0124923, 2015
  - 21) Ramanathan S, Sato S, Matsushita T, Masaki K, Yamasaki R, Dale RC, Kira JI, Brilot F. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein are uncommon in Japanese opticospinal multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015 May 26. pii: 1352458515586089
  - 22) Sato S, Yamamoto K, Matsushita T, Isobe N, Kawano Y, Iinuma K, Niino M, Fukazawa T, Nakamura Y, Watanabe M, Yonekawa T, Masaki K, Yoshimura S, Murai H, Yamasaki R, Kira JI; and the Japan Multiple Sclerosis Genetics Consortium (JMSGC). Copy number variations in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Ann Neurol*. 78: 762-774, 2015
  - 23) Ogata H, Yamasaki R, Hiwatashi A, Oka N, Kawamura N, Matsuse D, Kuwahara M, Suzuki H, Kusunoki S, Fujimoto Y, Ikezoe K, Kishida H, Tanaka F, Matsushita T, Murai H, Kira J. Characterization of IgG4 anti-neurofascin 155 antibody-positive polyneuropathy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015 Oct;2(10):960-71.
  - 24) Tanaka K, Yamada T, Torii T, Yoshimura T, Takase K, Togao O, Wakata Y, Hiwatashi A, Nakashima N, Kira J, Murai H. Pure dysarthria and dysarthria-facial paresis syndrome due to internal capsule and/or corona radiata infarction. *BMC Neurol*. 2015 Oct 7;15:184.
  - 25) Chatani H, Hagiwara K, Hironaga N, Ogata K, Shigeto H, Morioka T, Sakata A, Hashiguchi K, Murakami N, Uehara T, Kira J, Tobimatsu S. Neuromagnetic evidence for hippocampal modulation of auditory processing. *Neuroimage*. 2016 Jan 1;124(Pt A):256-66.
  - 26) Yamasaki R, Matsushita T, Fukazawa T, Yokoyama K, Fujihara K, Ogino M, Yokota T, Miyamoto K, Niino M, Nomura K, Tomioka R, Tanaka M, Kawachi I, Ohashi T, Kaida KI, Matsui M, Nakatsuji Y, Ochi H, Fukaura H, Kanda T, Nagaishi A, Togo K, Mizusawa H, Murai H, Kira JI. Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2015 Nov 12. pii: 1352458515617248. [Epub ahead of print]
- 〔学会発表〕(計 33 件)
- 1) 吉良潤一:MS 治療ガイドラインを用いた治療の標準化 第 54 回日本神経学会学術大会 2013.5.29 ~ 6.1 東京
  - 2) 吉良潤一:大学院教育の実態からみた課題と展望 第 54 回日本神経学会学術大会 2013.5.29 ~ 6.1 東京
  - 3) 吉良潤一:MS 治療 フロントライン 第 54 回日本神経学会学術大会 2013.5.29 ~ 6.1 東京
  - 4) 吉良潤一:日本人多発性硬化症の疫学と臨床像からみたフィンゴリモードへの期待 Kyoto MS Forum 2013.6.21 京都
  - 5) 吉良潤一:脱髄性疾患の最近の話題:障害の進行と病巣の拡がりを決める要因について 鳥取県多発性硬化症講演会 2013.7.11 鳥取
  - 6) 吉良潤一:国立大学病院国際医療連携ネットワークの現状(第 4 報) 第 10 回国立大学医療連携・退院支援関連部門連絡協議会 2013.7.19 宮城
  - 7) 吉良潤一:脱髄性疾患の最近の話題:病巣の拡がりや障害の進行を決める因子を探る 第 11 回岩手県神経免疫疾患セミナー 2013.9.6 岩手
  - 8) 吉良潤一:脱髄性疾患のトピックス:障害進行と病巣の拡がりを決める要因を探る 第 5 回 Meet the Expert in Sapporo 2013.9.7 札幌
  - 9) Kira J: NMO & Related Disorders ECTRIMS 2013.10.2 ~ 5 Copenhagen
  - 10) 吉良潤一:グリアネットワーク分子を標的とした脱髄性疾患の病態 大阪・紀和

- 神経免疫研究会 2013.10.25 大阪
- 11) Kira J: EFFICACY AND SAFETY OF FINGOLIMOD IN JAPANESE PATIENTS WITH ms CLINICAL TRIAL AND POST-MARKETING EXPERIENCE PACTRIMS 2013.11.6~8 京都
  - 12) 吉良潤一: グリアを標的とした脱髄性疾患の病態と治療の展望 第4回新潟MS研究会 2013.11.15 新潟
  - 13) 吉良潤一: 九大神経内科における難病医療ネットワーク事業への取り組み~16年の歩みをふりかえって~ 第9回山梨神経難病セミナー 2013.11.19 山梨
  - 14) 吉良潤一: 医療等の提供体制のあり方 希少性難治性疾患患者に関する医療の向上及び患者支援のあり方に関する研究班(西澤班)平成25年度班会議分科会1 2013.12.11 東京
  - 15) 吉良潤一: 認知症の治療と予防について 平成25年度温古研修・講演会 2014.1.28 福岡
  - 16) 吉良潤一: 3年間の総括と次への展望 分科会1報告 希少性難治性疾患患者に関する医療の向上及び患者支援のあり方に関する研究班フォーラム 2014.2.2 東京
  - 17) 吉良潤一: アレルギー性炎症と中枢神経障害 第8回順天堂眼アレルギー研究会 2014.2.26 東京
  - 18) 吉良潤一: 鍵となる分子からみた多発性硬化症の病態と治療 第33回京都神経フォーラム 2014.4.18 東京
  - 19) Kira J: My way to "Keep Pioneering": Integrated neuroscience and immunology research produces a paradigm shift for intractable neurologic disease 第55回日本神経学会学術大会 2014.5.21~24 福岡
  - 20) Kira J: Neurology Education in Japan 第55回日本神経学会学術大会 2014.5.21~24 福岡
  - 21) 吉良潤一: 50周年記念祝賀会リレーライド講演 九州大学神経内科設立50周年記念祝賀会 2014.5.24 福岡
  - 22) Kira J: International Exchange & Friendship over 50 years Neurologists in the World Session 2014.5.25 福岡
  - 23) Kira J: Medical Needs for New Therapies for SPMS in Japan protocol CBAF312A2304 Investigator Meeting 2014.6.15 東京
  - 24) 吉良潤一: "脱髄性疾患の病態と治療: 現状と展望" 第100回宮崎神経内科懇話会(平成27年4月30日) 2015.4.30 宮崎
  - 25) Jun-ichi Kira: "Reappraisal of Longitudinally Extensive Spinal Cord Lesions in NMOSD: Mechanism and Treatments" "1th ITCN and 2015 AMTNS 第一回台湾国際神経医学大会" 2015.5.8 台湾
  - 26) Jun-ichi Kira: "Anti-neurofascin (NF) 155 antibody-positive CIDP/CCPD" "1th ITCN and 2015 AMTNS 第一回台湾国際神経医学大会" 2015.5.8 台湾
  - 27) Jun-ichi Kira: Demyelinating Disease in Asians: Mechanism and Treatment Lecture at University of Indonesia 2015.8.5 Indonesia
  - 28) Jun-ichi Kira: Demyelinating Disease in Asians: Mechanism and Treatment "National Congress PERDOSSI (The Indonesia's Neurologist Association) VIII, Makassar 2015 From Basic to Clinical Aspect of Neurology" 2015.8.8 Indonesia
  - 29) 吉良潤一: ニューロン・グリアアセンブリの視点から神経疾患の病態を考える" 名古屋大学環境医学研究所病態神経科学分野(山中研)大学院講義" 2015.9.4 愛知県名古屋市
  - 30) 吉良潤一: 長大な脊髄病巣を有するMS・NMOの病態と治療 第17回北陸神経免疫フォーラム 2015.9.12 金沢
  - 31) 吉良潤一: 神経系の細胞間相互作用の破綻からみたCIDPとMSの病態 第3回山梨神経疾患セミナー 2015.10.28 山梨
  - 32) Jun-ichi Kira: Environmental Influences on Demyelinating Disease in Asians "8th PACTRIMS Environmental Influences in MS & NMO" 2015.11.20 Seoul, Korea
  - 33) 吉良潤一: Roles of Glia in Neurological Diseases 第20回グリア研究会 ランチョンセミナー 2015.12.5 名古屋市立大学
- 〔図書〕(計25件)
- 1) Kira J: Neuroinflammation in Neurological Disorders Neuron-Glia Interaction in Neuro-inflammation. Advances in Neurobiology 7. Akio Suzumura, Kazuo Ikenaka (Editor)Springer 21-48, 2013.
  - 2) Kira J: Multiple sclerosis: etiology and mechanism, with special reference to Asians. Neuroimmunological Diseases. Kusunoki S (Eds.). Springer. (in press)
  - 3) 吉良潤一: 運動性ニューロン病. 神中整形外科学 改訂23版. 岩本幸英(編). 南山堂 pp765-768, 2013.
  - 4) 吉良潤一: 若年性上肢遠位筋萎縮症(平山病). 神中整形外科学 改訂23版. 岩本幸英(編). 南山堂 pp768, 2013.
  - 5) 吉良潤一: シャルコー・マリー・トゥース病. 神中整形外科学 改訂23版. 岩本幸英(編). 南山堂 pp769, 2013.
  - 6) 吉良潤一: 脊髄小脳変性症. 神中整形外科学 改訂23版. 岩本幸英(編). 南山堂 pp770, 2013.
  - 7) 吉良潤一: 多発性硬化症. 神中整形外科学 改訂23版. 岩本幸英(編). 南山堂

- pp771, 2013.
- 8) 吉良潤一：多発性硬化症．今日の神経疾患治療指針 第2版 水澤英洋、鈴木則宏、梶龍兒、吉良潤一、神田隆、齊藤延人(編)．医学書院 pp. 528-533, 2013.
  - 9) 吉良潤一：視神経脊髄炎．今日の治療指針 2013年版 私はこう治療している．山口徹、北原光夫、福井次矢(編)．医学書院 pp. 808-809, 2013.
  - 10) 松瀬大、吉良潤一：多発性硬化症．免疫性神経疾患ハンドブック 楠進(編) 南山堂 pp.68-89, 2013.
  - 11) 立石貴久、岩木三保、吉良潤一：難病医療ネットワークと地域ケアの実際を知る．新ALSケアブック・第二版．日本ALS協会 第9章 1節 pp. 245-254, 2013.
  - 12) 立石貴久、吉良潤一：ALSのバイオマーカー．シリーズ(アクチュアル脳・神経疾患の臨床)．すべてがわかる筋委縮性側索硬化症・運動ニューロン疾患．辻省次(総編集)．祖父江元(責任編集)．中山書店 pp. 260-265, 2013.
  - 13) 雑賀徹、吉良潤一：ALS 4(Serataxin 遺伝子異変によるALS)．シリーズ(アクチュアル脳・神経疾患の臨床)．すべてがわかる筋委縮性側索硬化症・運動ニューロン疾患．辻省次(総編集)．祖父江元(責任編集)．中山書店 pp. 356-360, 2013.
  - 14) 吉村怜、宮坂信之、吉良潤一：ステロイド診療マニュアル．新興医学出版社 2013．
  - 15) 山崎亮、吉良潤一：多発性硬化症．免疫疾患イラストレイテッド．田中良哉(編)．羊土社 pp.218-226, 2013.
  - 16) 山崎亮、吉良潤一：G-CSFの中枢神経保護作用．G-CSFS(顆粒球コロニー刺激因子)の基礎と臨床．東條有伸(編)．医薬ジャーナル pp. 53-64, 2013.
  - 17) 河野祐治、吉良潤一：多発性硬化症・視神経脊髄炎．希少疾患ライブラリー．ケアネットドットコム (<http://www.carenet.com>) ．2013年オンライン出版．
  - 18) 吉良潤一：Bell 麻痺．神経：筋疾患 今日の診断指針(第7版)．金澤一郎、永井良三(編)．医学書院 pp.667-669, 2015．
  - 19) 松瀬大、吉良潤一：多発性硬化症・視神経脊髄炎．診療ガイドライン Up-To-Date 2014-2015．門脇孝、宮地良樹、小室一成(監)．メディカルレビュー社 pp. 524-529, 2014．
  - 20) 吉良潤一：髄液の免疫学的検査．臨床神経内科学 改訂6版．廣瀬源二郎、田代邦雄、葛原茂樹(監)．南山堂 pp. 742-743, 2016．
  - 21) 吉良潤一：ヒト白血球抗原(HLA)検査．臨床神経内科学 改訂6版 廣瀬源二郎、田代邦雄、葛原茂樹(監)．南山堂 pp. 840, 2016．
  - 22) 吉良潤一：免疫療法．臨床神経内科学 改訂6版．廣瀬源二郎、田代邦雄、葛原茂樹(監)．南山堂 pp. 880-881, 2016．
  - 23) 吉良潤一：多発性硬化症．今日の治療指針 2015年版 - 私はこう治療している．山口徹、北原光夫(監)．医学書院 pp. 882-884, 2015．
  - 24) 米川智、吉良潤一：頭頸部前屈時の疼痛を主訴とした28歳女性．神経感染症を究める．アクチュアル脳・神経疾患の臨床．辻省次(総編集)．水澤英洋(専門編集)．中山書店 pp. 311-312, 2014．
  - 25) 緒方英紀、山崎亮、吉良潤一：中枢神経障害を合併したニューロパチーにおける抗neurofascin抗体の意義．Annual Review 神経 2015．鈴木則宏、祖父江元、荒木信夫、宇川義一、川原信隆(編)．中外医学社 pp. 206-211, 2015．
- 〔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  
吉良 潤一(Kira, Jun-ichi)  
九州大学・大学院医学研究院・教授  
研究者番号：40183305
- (2)研究分担者  
松下 拓也(Matsushita, Takuya)  
九州大学・大学院医学研究院・講師  
研究者番号：00533001  
山崎亮(Yamasaki, Ryo)  
九州大学病院・講師  
研究者番号：10467946  
眞崎勝久(Masaki, Katsuhisa)  
九州大学・大学院医学研究院・助教  
研究者番号：90612903
- (3)連携研究者  
なし