

201024016B

厚生労働省科学研究費補助金

(難治性疾患克服研究事業)

免疫性神経疾患に関する調査研究

(H20-難治-一般-016)

平成20年度～22年度 総合研究報告書

研究代表者 楠 進

(近畿大学医学部神経内科 教授)

平成23年(2011年)3月

厚生労働省科学研究費補助金

(難治性疾患克服研究事業)

免疫性神経疾患に関する調査研究

(H20-難治-一般-016)

平成20年度～22年度 総合研究報告書

研究代表者 楠 進

(近畿大学医学部神経内科 教授)

平成23年(2011年)3月

目 次

I. 総合研究報告	1
免疫性神経疾患に関する調査研究 楠 進 (近畿大学医学部神経内科)	
分担研究報告	8
II. 研究成果解説資料	157

I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）総合研究報告書
免疫性神経疾患に関する調査研究

研究代表者 楠 進 近畿大学医学部神経内科教授

【研究要旨】

本研究班は、新しいメンバー構成で平成 20 年度に発足したものである。平成 22 年度までの 3 年間、本研究班では対象疾患である、多発性硬化症 (MS)、重症筋無力症 (MG)、ギラン・バレー症候群 (GBS)、フィッシャー症候群 (MFS)、慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP)、多巣性運動ニューロパチー (MMN)、単クローン抗体を伴う末梢神経炎 (クロー・フカセ症候群)、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の 8 疾患、および関連疾患に対して、臨床疫学調査、病態および発症機序の解明、診断・治療ガイドライン作成、新規治療法開発などを目的とした研究を行い、さまざまな成果をあげることができた。特に着目される成果としては、MMN および今回から対象疾患として追加された HAM の全国調査を行ったこと、MS 関連疾患である視神経脊髄炎 (NMO) の病態が明らかになったこと、GBS の標的抗原としてガングリオシド複合体の存在が明らかになったことなどである。その他、以下のような成果を得ることができた。

NMO はアストロサイトの広範な障害を特徴とするアストロサイトパチーであることが証明され、抗 AQP4 抗体自身がアストロサイト傷害を引き起こすことが示された。Th17 や Th1 細胞は NMO 再発のトリガーとなることが示唆され、抗 AQP4 抗体産生細胞である plasmablasts を標的とする IL-6 受容体阻害療法の可能性が示された。また Baló 病は抗 AQP4 抗体非依存性のアストロサイトパチーであることが判明した。血清 Sema4A 高値 MS は重症例が多く IFN β 治療抵抗性であることや、MAIT 細胞、CCR2⁺CCR5⁺細胞などが MS 病態に影響することも明らかになった。

免疫性小脳疾患では脊髄小脳変性症に比して Feedforward 制御が亢進していた。正常卵細胞胞体内にも卵巣奇形腫と同様の NR2B 抗原発現があり、卵巣奇形腫を伴わない NMDAR 脳炎の発症への関与が示唆された。抗 NAE 抗体は橋本脳症に特異的であり免疫療法が有効であることが示された。悪性リンパ腫 IVL の診断に髄液 BCA-1 測定が有用であった。

HAM の全国予備調査で患者数は約 3600 人と推定され、以前の調査と比較し九州以外の大都市圏での増加が確認された。HTLV-1 特異的細胞傷害性 T 細胞、OX40 陽性細胞などの病態への関与が示唆され、髄液中 CXCL10 やネオオプテリンは疾患活動性の指標となることが明らかになった。

MG 新規自己抗体である抗 Lrp4 抗体を発見した。また抗リアノジン受容体抗体陽性例では興奮収縮連関の障害を来すこと、AChR MIR 抗体価は MG 治療反応性と相関すること、AChR α 67-76 に対する阻害抗体は病型予測に有用であることなどが示された。MuSK 抗体陽性患者は球麻痺クリーゼを発症しやすい傾向があった。MG 患者血清には小胞体ストレス蛋白 GRP94 に対する自己抗体が存在すること、過形成胸腺の胚中心形成にハッサル小体が関与することなども明らかになった。また胸腺腫合併 MG では抗 titin 抗体、抗 Kv1.4 抗体の陽性率が高いことが示された。

抗 GD1a/GD1b 複合体抗体陽性 GBS は重症化の傾向があるがIVIg とステロイドパルス療法の併用によって重症化を防ぐ可能性がある。GM1/GalNAc-GD1a 複合体は Ranvier 絞輪軸索膜上で複合体を形成し、純粋運動型 GBS の標的抗原となっている。Bickerstaff 型脳幹脳炎では GQ1b に特異性の高い抗体が高頻度に見られるなど、GQ1b 抗体の微細反応性の違いが臨床症状に反映される。軸索型 GBS は感覚神経伝導検査も含めた診断基準の必要性が示された。

CIDP は多様な臨床像が特徴であり脱髄を中心とする classical なタイプと一次性の軸索障害を合併するタイプとに分類される。CIDP の遺伝子発現解析では免疫応答を背景とした脱髄が responder の主病態であることが示された。抗 LM1-IgG 抗体陽性 CIDP が報告された。感覚障害優位 CIDP の診断には下肢体性感覚誘発電位が有用である。MMN 全国疫学調査では発生率は約 100 万人に対し 0.5-0.7 人と推定され、IVIg 有効率は既報告通りであった。POEMS 症候群の新規治療法として自己末梢血幹細胞移植やサリドマイド療法の効果と安全性が検討され、IL-12 が POEMS 症候群における脱髄性ニューロパチーの Key molecule であることが示された。

SRP 抗体価は同抗体陽性筋炎の治療反応マーカーとして可能性がある。封入体筋炎の診断において、深指屈筋を被検筋に選べば容易に筋原性と診断できることが示された。抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎や封入体筋炎の臨床的特徴が明らかになった。

研究分担者

池田修一 (信州大学医学部内科学 (脳神経内科・リウマチ・膠原病内科)、出雲周二 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科附属難治ウイルス病態制御研究センター)、大原義朗 (金沢医科大学学生体感染防御学)、荻野美恵子 (北里大学医学部神経内科学)、梶 龍兒 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部感覚情報医学講座臨床神経科学分野)、神田 隆 (山口大学大学院医学系研究科脳神経病態学・神経内科学)、菊地誠志 (国立病院機構北海道医療センター神経内科)、吉良潤一 (九州大学大学院医学研究院神経内科学分野)、桑原 聡 (千葉大学大学院医学研究院神経内科学)、高 昌星 (信州大学医学部保健学科生体情報検査学、教授)、郡山達男 (広島市民病院神経内科)、清水 潤 (東京大学医学部附属病院神経内科)、清水優子 (東京女子医科大学神経内科)、鈴木則宏 (慶應義塾大学医学部神経内科)、錫村明生 (名古屋大学環境医学研究所神経免疫学)、園生雅弘 (帝京大学医学部神経内科学)、祖父江元 (名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学)、田中正美 (国立病院機構宇多野病院)、中辻裕司 (大阪大学大学院医学系研究科神経内科)、中村龍文 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座)、西澤正豊 (新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学)、野村恭一 (埼玉医科大学総合医療センター神経内科)、原 寿郎 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野小児科学)、藤井義敬 (名古屋市立大学大学院医学研究科腫瘍・免疫外科学)、藤原一男 (東北大学大学院医学系研究科神経・多発性硬化症治療学寄付講座)、松井 真 (金沢医科大学脳脊髄神経治療学神経内科)、松尾秀徳 (国立病院機構長崎川棚医療センター神経内科)、水澤英洋 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学)、本村政勝 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科第一内科)、山村 隆

(国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部)、吉川弘明 (金沢大学保健管理センター)、渡邊修 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座神経内科・老年病学)

研究協力者

小川雅文 (国立精神・神経センター病院神経内科)、小野寺宏 (国立病院機構西多賀病院)、斎田孝彦 (国立病院機構宇多野病院)、田平 武 (順天堂大学大学院認知症診断予防治療学)、千葉厚郎 (杏林大学医学部神経内科)、野村芳子 (瀬川小児神経学クリニック)、三木哲郎 (愛媛大学大学院医学系研究科加齢制御内科学)、宮本勝一 (近畿大学医学部神経内科)、武藤多津郎 (藤田保健衛生大学医学部神経内科)、山野嘉久 (聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター分子医科学研究部門)、米田 誠 (福井大学医学部病態制御医学講座内科学(2))

A. 研究目的

指定対象疾患である多発性硬化症 (MS)、重症筋無力症 (MG)、ギラン・バレー症候群 (GBS)、フィッシャー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIPD)、多巣性運動ニューロパチー (MMN)、単クローン抗体を伴う末梢神経炎 (クロウ・フカセ症候群)、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)、並びに関連のある免疫性神経疾患 (アトピー性脊髄炎、傍腫瘍性神経症候群、特発性筋炎など) を対象とする。これらの疾患について、1) 全国臨床疫学調査に基づいて疫学的特徴、臨床像、免疫遺伝学的背景、現状の治療成績を明らかにすること、2) 全国調査の分析結果から、病態および発症機序の解明をすること、3) 病態や発症機序に立脚した診断・治療ガイドラインの作成及び新しい画期的な治療法を開発すること、及び 4) 発症予防法を発見することを目的とし、これらの成果を患者さん、

医療関係者に還元することを研究目的とする。

B. 研究方法

(倫理面への配慮)

研究全般を通して倫理的課題については十分な配慮を行った。患者の臨床検査データやサンプルを使用したり、治療薬を投与したりするすべての臨床研究において十分なインフォームドコンセントを得た。さらに、疫学調査では患者のプライバシーの保護に十分配慮し、個人情報が出ないように細心の注意を払った。また、それぞれの施設内での倫理委員会での許可を得て研究を行った。動物を使用する研究は、動物愛護の観点より各施設の動物実験に関する指針・マニュアルを遵守した。

C. 研究結果及び考察

対象8疾患、および関連疾患に対して、臨床疫学調査、病態および発症機序の解明、診断・治療ガイドライン作成、新しい画期的な治療法の開発などを目的とした研究を行い、多くの成果を得た。具体的な内容については、分担研究者毎に後述する。

D. 結論

全国疫学調査にて小児MS、HAM、MMNなどの患者数が推計された。MS/NMOの特徴、および病態を引き起こすメカニズムが明らかになった。MGの新たな抗体の意義が報告された。GBSやCIDPの血清学的、電気生理学的な補助診断法が検討された。その他、以下のような知見が明らかになった。

(1) 小児における急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) とMSの全国疫学調査を行い、患者数はADEM約300人、MS約130人と推計された。(2) 抗AQP4抗体の陽性率は20-30%程度であり地域差はなかった。またELISA、FACS、Sf9細胞などを用いた新規測定

法が確立された。(3) NMOはアストロサイトの広範な障害を特徴とするアストロサイトパチーであり、抗AQP4抗体自身が病原性を有することが示された。(4) 急性期NMO患者髄液ではGFAPが上昇し疾患活動性に相関する。(5) NMOは液性免疫機構の他に髄膜側から供給される細胞性免疫機構も重要な役割を果たしている。(6) IL-6はNMOの病態に重要な役割を果たしており、抗AQP4抗体産生細胞であるplasmablastsを標的とするIL-6受容体阻害療法の可能性が示された。(7) 脊髄微小血管由来内皮細胞の解析ではNMO患者血清が内皮細胞claudin-5遺伝子発現を低下させバリア機能を低下させていた。(8) IL-25は血液脳関門 (BBB) バリア機能を保護し、IFN- β 1b はBBB 構成血管内皮細胞におけるZO-1発現を増加させることでバリア機能を高めている。(9) 測定感度や病態の変化により病初期に抗AQP4抗体陰性のNMO症例が存在する。(10) 光干渉断層計は非侵襲的で再現性も高く、MS/NMOの神経変性バイオマーカーとなりえる。(11) MS患者の認知機能評価にBRB-N日本語版が有用である。またNMOでも高次脳機能障害が見られる。(12) NMOで延髄中心管周囲に病変が認められた場合には寛解期にも発作性呼吸障害に注意する必要がある。(13) Baló病ではNMOとは異なる抗AQP4抗体非依存性アストロサイトパチーを早期から生じている。(14) MSとNMOに共通した遺伝学的要素やAQP4関連の病巣形成が存在する。(15) MS発症にROR γ tを発現しIL-17産生に特化した活性化innate Tが関与している。

(16) CCR2⁺CCR5⁺細胞は再発病態形成において重要な役割を果たしている。(17) IFN β によりB細胞subtype構成が変化し、またIFN β がBDNF産生を増加させ神経修復や防御に関与している可能性が示された。(18) MSのMRIは3mmスライスが有用であり、雲状造影効果はNMOの特徴である。(19) Tumefactive MSの病態機序としてTh2シフトの関

与が示唆される。(20) 血清Sema4A高値MSは重症例が多くIFN β 治療抵抗性である。(21) プロテオーム解析によって補体C4フラグメントがMS/NMOの疾患活動性・再発マーカーとなる可能性が示された。(22) 乳酸菌の経口投与は腸管膜リンパ節でのIL-10産生細胞が増加し、実験的自己免疫性脳脊髄炎は軽症化した。(23) タイラーウイルスDAはMSモデルを誘導しBLC/CXCL13発現が亢進する。(24) TMEV感染によりPD-1/PDL1が増加する。またBMDCのDelta1発現が増加し、抗Delta1 mAb投与によりTMEV-IDDが抑制された。(25) ミクログリアはDC同様の抗原提示機能を有し、制御性DCの増加誘導がミッドカイン阻害薬の治療効果に関与する。(26) 悪性リンパ腫IVLの診断に髄液BCA-1が有用である。(27) 抗NAE抗体は橋本脳症に特異的で免疫療法が有効である。(28) 小脳失調を主徴とする橋本脳症が存在し、一部患者の髄液は小脳プルキンエ細胞興奮性シナプスの促進機能を阻害する。(29) 免疫性小脳疾患では脊髄小脳変性症に比してFeedforward制御が亢進している。(30) 正常卵細胞にも奇形腫と同様のNR2B抗原の発現があり、卵巣奇形腫を伴わない抗NMDAR脳炎発症との関連が示唆される。(31) IL-9はアストロサイトのCCL-20産生を介しTh17の中樞神経への移行を誘導する。(32) 全国疫学調査にてHAM有病率は人口10万人あたり3人、患者数は約3600人と推定した。94年の調査と比較し九州以外の大都市圏で患者が増加していた。(33) p38 MAPK、actin polymerizationなどがHTLV-Iの感染伝播効率を規定する。(34) HAMは経過と疾患活動性から急速進行性、慢性進行性(活動性、非活動性)、慢性非進行性の群に分けられる。(35) 髄液中CXCL10やネオプテリン、血清中sIL-2RやCXCL10がHAMのバイオマーカーとして有望である。(36) OX40陽性細胞やIFN γ CXCL10系がHAMの病態形成に関与している。(37) MG新規自己抗体である抗

Lrp4抗体を見出した。また抗リアノジン受容体抗体陽性例では興奮収縮連関の障害を来すこと、AChR MIR抗体価はMG治療反応性と相関すること、AChR α 67-76に対する阻害抗体は病型の予測に有用であることなどが示された。(38) MuSK抗体陽性患者は球麻痺クリーゼを発症しやすく、病理学的に運動終板破壊を生じない傾向があった。(39) MG患者血清で小胞体ストレス蛋白GRP94に対する自己抗体が存在した。(40) 過形成胸腺の胚中心形成にハッサル小体が関与することが明らかになった。(41) 抗titin抗体、抗Kv1.4抗体は胸腺腫MGで陽性率が高かった。またMG約50名中1名に甲状腺癌が合併していた。(42) MG胸腺摘出術前のステロイド投与は胸腺摘出術後のクリーゼを抑制した。(43) 小児MG胸腺摘除術はステロイド抵抗性の全身型に有効例が多かった。(44) 胸腺腫合併MGでは全例で筋組織にMHCclass Iの発現を認め、抗リアノジン受容体抗体も陽性であった。(45) MG胸腺ではIL-17シグナルが有意に増加しており、年齢が高いほど顕著であった。(46) 抗Syp抗体はLEMS/MGや肺小細胞癌のバイオマーカーとなる可能性がある。(47) 進行胸腺腫瘍においてKras遺伝子異常が見られた。(48) MG筋線維の一部に形態異常ミトコンドリアが存在する。(49) 抗GD1a/GD1b抗体陽性GBSは重症化の傾向があるがIVIgとステロイドパルス療法の併用によって重症化が防げる可能性がある。(50) GM1とGalNAc-GD1aはRanvier絞輪軸索膜上で複合体を形成し、純粋運動型GBSの標的抗原となっている。(51) Bickerstaff型脳幹脳炎ではGQ1bに特異性の高い抗体が高頻度に見られ、GQ1b抗体の微細反応性の違いが臨床症状に反映されている。(52) 軸索型GBSは感覚神経伝導検査も含めた診断基準が必要であり、真のA波はAIDPに特異的である。(53) 一側上肢に限局した神経原性筋萎縮症を来す患者群にIVIg有効例が存在する。(54) 急性自

律性感覚性ニューロパチーは小径線維の障害から始まり、重症例では大型神経節細胞の障害に至る。(55) CIDPは多様な臨床像が特徴であり脱髄を中心とするclassicalなタイプと一次性の軸索障害を合併するタイプとに分類される。(56) CIDPの遺伝子発現解析では免疫応答を背景とした脱髄がresponderの主病態であることが示された。

(57) CIDP患者血清はRho-kinase依存性にマウスDRGニューロンの伸長を抑制することからRho-kinase阻害剤がCIDP治療薬となる可能性がある。(58) 脛骨神経SEPでの近位優位障害の所見はCIDP診断に有用である。(59) 抗LM1-IgG抗体陽性CIDPを報告した。(60) 拡散テンソル画像はCIDPなどの末梢神経障害において末梢神経の非侵襲的評価法として有用である。(61) 疫学調査にてMMNはALSよりも男性が多く、平均年齢は若く、患者比率はALSの約22分の1、MMN発生率は約100万人に対し0.5-0.7人であると推定された。(62) POEMS症候群の新規治療法として自己末梢血幹細胞移植やサリドマイド療法の効果と安全性が検討され、IL-12がPOEMS症候群における脱髄性ニューロパチーに重要であることが示された。(63) シェーグレン症候群関連末梢神経障害では後根神経節神経細胞の障害度が臨床像を規定する。(64) 抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎は慢性経過、不整脈、左室機能障害などが特徴である。(65) 封入体筋炎は男性に多く、発症中央値が63歳、下肢筋力低下で初発し、約3割が嚥下困難に至る。(66) 皮膚筋炎・多発筋炎はCyA持続点滴が進行抑制に有用である。(67) IP-10とMCP-1はPM、DMともに強く発現しており正の相関がある。悪性腫瘍を伴う炎症性筋疾患でも同様であり、MIP-3 α が強発現している症例もある。(68) ELISA法での抗SRP抗体価は同抗体陽性筋炎の治療反応マーカーとして期待される。(69) 筋成熟に必要なMyogeninは封入体筋炎の病態に関与している可能性がある

る。(70) 封入体筋炎は深指屈筋を被検筋に選ばば容易に筋原性と診断でき、ALSとの鑑別にも有用である。

E. 研究発表

平成20年度から22年度の3年間の研究発表について研究分担者毎に後述する。

F. 知的所有権の出願・取得状況

1) 特許出願・取得

平成20年度から22年度の3年間の研究発表について研究分担者毎に後述する。

2) 実用新案登録

なし

3) その他

なし

研究代表者:所属施設 近畿大学医学部 神経内科

氏名 楠 進

1. 研究目的

ギラン・バレー症候群 (GBS)、Miller Fisher 症候群 (MFS)、慢性炎症性脱髄性ニューロパチー (CIDP)、多巣性運動ニューロパチー (MMN) などの免疫性末梢神経疾患において、ガングリオシド (糖脂質) に対する自己抗体を解析し、病態や新規治療法開発について検討した。

1) GBS における糖脂質複合体

GBS の約 60%で陽性となる抗糖脂質抗体は病態に直接関与することが知られているが、近年我々は2種類の糖脂質の複合体に対する抗体が GBS や MFS にて存在することを見出した。本研究では糖脂質複合体抗体陽性症例の臨床像について検討した。

2) 抗 GQ1b 抗体、抗 GT1a 抗体

MFS における抗 GQ1b IgG 抗体の陽性率は 90%以上と高いが、Bickerstaff 型脳幹脳炎 (BBE) や眼球運動障害を伴う GBS でも高頻度に検出される。同じ GQ1b を標的とする抗体が上昇しながらも異なる神経症候を呈する原因を解析するために GQ1b および GT1a に対する抗体反応性について調べた。

3) MMN、CIDP における抗糖脂質抗体

MMN では従来から GM1 抗体陽性例が多いことが指摘されているが病態との関連は不明

である。本研究では GBS と同様に糖脂質複合体に対する抗体について検討し、病態解析をおこなった。また CIDP は病態に直接関与する自己抗体は見つかっていないため、糖脂質に対する抗体活性を検討した。

2. 研究方法

当教室にて糖脂質抗体を測定した GBS、MFS、CIDP、MMN 症例を対象とした。

測定は、各症例の急性期血清を用い、ELISA 法にて IgG 及び IgM 糖脂質抗体を測定した。複合体抗原は、糖脂質抗原 2 種を重量比 1:1 で混合して作成した。抗体陽性例の臨床的特徴についてサマリー及び聞き取り調査を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は近畿大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。全ての患者から書面によるインフォームドコンセントを得た上で採血を行った。また、患者から得られた情報は当教室でのみ使用し厳重に保管されている。

3. 研究結果および考察

1) 抗 GM1/GalNAc-GD1a 複合体

IgG 抗 GM1 抗体、抗 GalNAc-GD1a 抗体はそれぞれ純粋運動型 GBS と関連し、電気生理学的に軸索型と関連することが知られている。抗 GM1/GalNAc-GD1a 複合体抗体は防衛

医大 35 例中 4 例、近畿大 189 例中 6 例、合計 10 例で陽性であった。これらは純粋運動型の臨床像を呈し、病初期から運動神経幹中間部に伝導ブロックがみられ治療後速やかに改善し、再髄鞘化を示す所見もみられないことから、一次的な脱髄によるものではなく Ranvier 絞輪部における可逆性伝導障害であると考えられた。以上より GM1/GalNAc-GD1a 複合体は Ranvier 絞輪軸索膜上で形成され純粋運動型 GBS の標的抗原となっている可能性がある。

・抗 GD1a/GD1b 複合体

本複合体抗体陽性例は人工呼吸器装着率が高く、抗体価と重症度は相関関係があるとされている。聞き取り調査で回答のあった本抗体陽性 92 例について解析を行ったところ、重症度が高いほど自律神経障害や脳神経麻痺の合併率が高く、回復も不良であった。IVIg とステロイドパルス療法の併用症例では、回復が良い傾向があり、同併用療法により重症化が防げる可能性が示された。

2) BBE と MFS は抗 GQ1b 抗体価が抗 GT1a 抗体価より高い症例が GBS に比し高く、BBE は抗 GQ1b 抗体活性が+PA で増強する例が MFS に比し少なかった。これは BBE における抗 GQ1b 抗体は、GQ1b そのものに対する特異性が高く、この反応性の違いが中枢神経障害をきたす要因の一つと考えられた。BBE と GBS は球麻痺を有する例が MFS に比し多かった。球麻痺を有する例では抗 GT1a 抗体価が高く、抗 GT1a 抗体価が抗 GQ1b 抗体価より高い例が多かった。外眼筋麻痺を有する例は GQ1b+PA に対する抗体価が高

く。筋力低下を有する例は抗 GT1a 抗体価が抗 GQ1b 抗体価より高い症例が多かった。失調を有する例は GQ1b+PA に対する抗体価が高く、抗 GQ1b 抗体価が抗 GT1a 抗体価より高い症例が多かった。以上より、抗体の反応特異性の違いが臨床症状の多様性に関連することが示唆された。

3) 純粋運動型 GBS との関連が示唆されている GM1/GalNAc-GD1a 複合体に対する抗体は、今回対象とした MMN15 例の患者血清ではみられなかった。また CIDP における自己抗体を検索したところ、20 例中 4 例に LM1 に対する IgG 抗体が陽性であった。LM1 は末梢神経ミエリンに局在するため標的抗原である可能性があり、今後多数例での検討が重要である。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

我々が発表した糖脂質複合体は GBS の新たな標的抗原として学術的に重要な成果であり、国際的にも認知されている。さらに我々は、糖脂質抗原と抗体の反応特異性の違いが臨床症状の多様性に関連することを示したが、この知見によって GBS、MFS、BBE の治療法の選択や予後の予測が容易になり、患者に大きな利益をもたらすという社会的な貢献につながった。

5. 今後の展望

糖脂質複合体という斬新な発見は難治性疾患である GBS の病態を明らかにするための重要な成果となった。この成果を足がかりにして、GBS、MFS、CIDP、MMN などの研究対象疾患である難治性免疫性末梢神経疾

患の病態解明、診断マーカーの確立、予後の予測、そして、より確実な治療法確立を目指す。

6. 結論

GM1/GalNAc-GD1a 複合体は Ranvier 絞輪軸索膜上で形成され純粋運動型 GBS の標的抗原である。抗 GD1a/GD1b 抗体陽性 GBS は IVIg とステロイドパルスの併用によって重症化が防げる可能性がある。BBE は GQ1b に特異性の高い抗体が高頻度に見られ GQ1b 抗体の微細反応性の違いが臨床症状に反映されている。抗 LM1-IgG 抗体陽性 CIDP がみられた。

7. 研究発表

(1)国内

口頭発表 (50) 件

原著論文による発表 (6) 件

それ以外 (レビュー) による発表 (20) 件

そのうち主なもの

発表論文

小川剛, 海田賢一, 園生雅弘, 上田昌美, 鎌倉恵子, 楠進. Pure motor Guillain-Barré 症候群の新規標的抗原: GM1/GalNAc-GD1a 複合体-電気生理所見を中心として. 末梢神経 21: 58-66 (2010)

学会発表

小川剛, 海田賢一, 上田昌美, 木村文彦, 楠進, 鎌倉恵子. 抗 GM1/GalNAc-GD1a 複合体抗体陽性 Guillain-Barré 症候群 58 例の臨床的特徴. 第 22 回日本神経免疫学会学術集会、東京 (2010)

(2)海外

口頭発表 (9) 件

原著論文による発表 (15) 件

それ以外 (レビュー) による発表 (6) 件

そのうち主なもの

発表論文

Kaida K, Kusunoki S. Antibodies to gangliosides and ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome. J Neuroimmunol. 223: 5-12 (2010)

学会発表

*Kusunoki S. Antibodies to glycoconjugates in autoimmune neuropathies. 42nd Annual Meeting of the American Society for Neurochemistry, St. Louis, USA, March 19-23, 2011

8. 知的所有権の出願・取得状況

(予定を含む)

なし

研究分担者：所属施設 信州大学医学部内科（脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）
氏名 池田 修一

1. 研究目的

一側上肢から始まる神経原性筋萎縮症の病態を明らかにし、また治療法を確立する。

2. 研究方法

過去6年間に一側上肢から始まる神経原性筋萎縮症を主訴に当科へ入院した患者を対象に、その臨床像、画像所見、末梢神経の電気生理学的所見を検討した。

（倫理面の配慮）

本研究は信州大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。

3. 研究結果および考察

上記に適合する患者は67名であり、その中の87%はALS(24%)、神経痛性筋萎縮症(21%)、頸椎症(16%)、MMN、CIDP、平山病、複合性局所疼痛症候群などの既存の疾患概念に適合した。神経痛性筋萎縮症は疼痛が先行して、運動麻痺が出現する病態であり、麻痺は上肢近位部と遠位部の両方がある。病変の主座は腕神経叢にあり、免疫関連の炎症性と考えられる。本症患者に対してステロイド・パルス(SP)療法と免疫グロブリンの大量静注療法(IVIg)を行い、両治療を受けた患者は全員症状の改善が得られた。一方、残り13%の患者は一側上肢に限局する筋萎縮であり、疼痛の先行はなかった。または末梢神経伝導速度、頸部脊椎の異常が見られなかったため、当初ALSまたは運動ニューロン病が疑われた。これらの患者に対してもSP+IVIgを行ったところ、75%で症状の改善がみられたことより、本病態も腕神経叢の炎症が原因と考えられた。いずれにしてもこの疼痛が先行しない一側上肢の神経原性筋萎縮症は既知の疾患概念には当てはまらないものである。

特発性腕神経叢障害は神経痛性筋萎縮症を含めると本研究対象者の34%を占めていた。これらの患者の87%がSP、IVIgまたはその両方で症状が有意に改善したことから、本病変の原因は免疫介在性の炎症と考えられる。しかし患者血清中には特異的な抗グングリオシド抗体が見出せなかった。臨床的には発病後より早期に加療を受けた患者ほど治療に対する反応性がよかった。以上よりこうした病態に対する注

目が重要と考えられた。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

従来、画像所見、電気生理学的所見に特異的なものを欠くため、あまり注目されていなかった。この中に治療により明らかに改善する病態が35%前後の頻度であることを本研究により示されたことの意義は大きい。

5. 今後の展望

特発性腕神経叢障害の多様な病態を臨床医に広く理解してもらう必要がある。また同時に本病態を診断するための生化学的マーカーの検索が重要である。

6. 結論

一側上肢から発症する神経原性筋萎縮症の病態は多様であり、この中には従来知られていない疾患概念がある。この概念は広義には特発性腕神経叢障害であり、病因的には免疫介在性末梢神経炎と考えられる。本病態を早期に診断して積極的な加療が必要である。

7. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 (44) 件
原著論文による発表 (11) 件
それ以外（レビュー等）による発表 (3) 件
そのうち主なもの
発表論文

1. 下島恭弘、池田修一：特集 膠原病に伴う神経・筋障害：診断と治療の進歩 I. 膠原病・類縁疾患に伴う神経・筋障害の診断と治療 4. 血管炎症候群. 日本内科学会雑誌 2010; 99:23-32.
2. 下島恭弘、池田修一：Behçet 病 神経内科から. 2010; Clinical Neuroscience 2010; 28:189-191.
3. 松田正之：多発性硬化症. 総合臨牀 2008; 57:577-579.

学会発表

1. 福島和広、池田修一：感覚障害や神経痛を

伴わない一側上肢に局限した神経原性筋萎縮：Immune-modulation therapy の有効性に関する検討. 第21回日本末梢神経学会学術集会, 仙台, 2010

2. 松田正之、五野貴久、森田洋、加藤修明、小平農、田澤浩一、池田修一：免疫グロブリン関連アミロイドーシスにおける末梢神経障害の臨床生理学的検討. 第50回日本神経学会総会, 仙台, 2009
3. 加藤修明、田澤浩一、石井亘、松田正之、池田修一：多発性硬化症に対する Mitoxantrone 治療. 第49回日本神経学会総会, 横浜, 2008
4. 福島和広、矢崎正英、山本寛二、Irrani S, Vincent A, 池田修一：低体温発作を合併する抗 VGKC 交替陽性辺縁系脳炎；自験例の臨床的検討および既報告例の文献的考察. 第20回日本神経免疫学会学術集会, 新潟, 2008
5. 内藤康介、森田洋、吉田邦広、松田正之、池田修一：Brachial plexopathy に対する免疫療法の治療効果に関する検討. 第19回日本末梢神経学会学術集会, 名古屋, 2008

(2) 海外

口頭発表 (0) 件
 原著論文による発表 (9) 件
 それ以外（レビュー等）による発表 (0) 件
 そのうち主なもの
 発表論文

1. Tojo K, Nitta K, Ishii W, Sekijima Y, Morita H, Takahashi Y, Tanaka K, Ikeda S: A young man with anti-NMDAR encephalitis following Guillain-Barré syndrome. Case Rep Neurol, 2011; 3:7-13.
2. Tachibana N, Shirakawa T, Ishii K, Takahashi Y, Tanaka K, Arima K, Yoshida T, Ikeda S: Expression of various glutamate receptors

including N-Methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) in an ovarian teratoma removed from a young woman with anti-NMDAR encephalitis. Intern Med 2010; 49:2167-2173.

3. Hineno A, Kinoshita T, Kinoshita M, Arakura F, Naito K, Shimojima Y, Matsuda M, Yoshida K, Ikeda S: Calciphylaxis as a catastrophic complication in a patient with POEMS syndrome. Case Rep Neurol 2009; 1:47-53.
4. Fukushima K, Hineno A, Kodaira M, Machida K, Ishii W, Kaneko T, Shimojo H, Uhara H, Yamamoto K, Morita H, Yoshida K, Ikeda S: Reversible extensive leukoencephalopathy in Sweet disease: A case report. J Neurol Sci 2008; 275:178-180.
5. Tazawa K, Matsuda M, Yoshida T, Shimojima Y, Gono T, Morita H, Kaneko T, Ueda H, Ikeda S: Spinal Nerve Root Hypertrophy on MRI: Clinical Significance in the Diagnosis of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. Intern Med 2008; 47:2019-2024.

学会発表

なし

8. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）
 - (1) 特許取得
なし
 - (2) 実用新案登録
なし
 - (3) その他
なし

1. 研究目的

HAMはHTLV-I感染によって引き起こされる慢性進行性の難治性脊髄疾患である。HAMの特徴は、HTLV-I感染者の1%以下に発症し、未発症HTLV-Iキャリアと比べて、HTLV-Iプロウイルス量および、HTLV-I特異的細胞傷害性Tリンパ球(CTL)が多いことである。しかし、その発症機序については未だ不明な点が多く、また根治治療法は確立していない。われわれは、3年間の本研究班においてHAMの全国疫学的把握、発症機序の解明、治療法の確立を目指して、以下のような研究を行った。

- 1)1999年より当施設で行っているHTLV-Iキャリア外来の現状と、HAM患者の動向の検討。
- 2)HAM患者の全国疫学調査は、1995年の三次調査以来行われておらず、HAM患者の現状を把握するための第四次全国疫学調査(2009年)。
- 3)HAMの発症機序について、脊髄を用いた病巣部位の研究があまりなされていないためHAM患者脊髄をもちいての発症機序の研究。
- 4)HAMの治療にはHTLV-Iプロウイルス量の減少が最も有用と考えられるが、生体内での感染細胞の減少に最も重要である、HTLV-I特異的CTLの機能解析および機能にかかわる因子解析。
- 5)HTLV-I感染は慢性のウイルス感染症であるが、HTLV-I特異的CTLが免疫疲労を起こしていないかの検討。

2. 研究方法

上記研究課題に対して、それぞれ以下の方法で研究を行った。

1) 1999年より2008年まで鹿児島大学病院神経内科HTLV-1キャリア外来を受診した318人を対象にリンパ節腫脹や皮膚病変の有無や神経学的診察、HTLV-1プロウイルス量、HTLV-1抗体価、リンパ球サブセット、インターロイキン2受容体を検査した。

2) 2007年より2008年にかけて、通院あるいは入院したことのあるHAM患者を対象に全国の神経内科専門病院、HAM患者会の情報を基に現在通院中の施設にアンケート調査を施行した。内部コントロールとしてALSを用いた。調査内容は、年齢、性別、診断確定年月日、発症時年齢、初診時と現在の運動障害度(13段階)、髄液HTLV-1抗体陽性の有無である。患者名は無記名とした。

3) 剖検のえられたHAM患者3例の脊髄凍結切片を用い、免疫組織学的検討を行った。単染色はポリマー増感法にて免疫組織化学を行い、2重染色は蛍光抗体法にて行い共焦点レーザー顕微鏡で観察した。HTLV-I特異的CTLの同定にはテトラマーを用いた。またCTLの細胞傷害性分子である、perforin、granzyme BおよびFasLの染色を行った。アポトーシス細胞の同定には活性型Caspase 3抗体を用いた。HTLV-I感染細胞の同定には抗Tax

抗体を用いた。

4) 24名のHLA-A2陽性HAM患者の末梢血リンパ球を用いた。HLA-A2でのimmunodominant CTL エピトープはTax11-19であり、細胞内IFN- γ 陽性細胞を検出してCTLを同定した。このエピトープのTCR結合部位の人工変異抗原を用いてHTLV-I Tax特異的CTLの抗原認識の特異度を測定した(TCR finger printing法)。CTLのエピトープ部位のシークエンスにより、自然発生変異抗原を検出した。患者を抗原認識特異度の高い群と低い群とに分けて、ウイルス抗原遺伝子の非同義置換部位数および同義置換部位数と非同義置換/同義置換比(dN/dS ratio)を計測することにより、CTLのウイルスへの淘汰圧を検討した。

5) 32例のHAM患者、31例のHTLV-Iキャリア、および11例の正常コントロールよりのPBMCを用い、免疫疲労関連分子であるTim-3およびPD-1の発現をflow cytometryにて検出した。さらにCD4+、CD8+T細胞およびHTLV-I特異的CTLでのTim-3およびPD-1の発現、Tim-3+/-およびPD-1+/- HTLV-I特異的CTLでのIFN- γ 産生能、Tim-3+/-およびPD-1+/- HTLV-I特異的CTLでの抗原刺激後CD107a発現(細胞傷害性因子の放出能)を検討した。

(倫理面への配慮)

HAM患者剖検脊髄組織および末梢血リンパ球を用いた研究は、患者よりインフォームドコンセントを得、鹿児島大学

倫理委員会の承諾を得て行った。また、HAM全国疫学調査は、国立感染症研究所倫理委員会の承諾を得て行った。

3. 研究結果および考察

各研究課題に関する研究結果および考察は以下のものである。

1) HTLV-1キャリア数は304人で平均年齢46.8歳、HTLV-1プロウイルス量 279 ± 428 コピー/ 10^4 PBMC、HTLV-I抗体価(PA) 2^5-2^{11} 倍であった。キャリア外来にて早期HAMが4例あり、運動障害0-1で排尿障害主体であった。キャリア外来への再来者66人について最初と最終のウイルス量を比較すると有意に増加した。ウイルス量1000コピー以上は11人で、家族にHAMがいたのは2人であった。HTLV-1キャリア外来にて早期のHAMを発見でき、ウイルス量高値のキャリアは予防的治療を検討する必要がある。

2)回収率は32.9%(273/829施設)であった。HAM患者は749人、ALSは955人であった。HAM患者の分布は九州の49.7%について関東18.7%、近畿14.6%と都市圏でも多く認められた。診断年度では2004年が71人と多かった。HAMの発症年齢は 49.4 ± 15.4 歳とALSより若く、男女比は1:2.5で、年間有病率10万人あたり0.59であった。HAMの運動障害は初診時、平均4.2がその後6.1と悪化し、57.5%が進行していた。有病率についてはALSを10万人あたり4で推定すると、ALSが約4900人に対し、HAMは全国に約3600人いるものと考えられた。新たな患者が最低72.0%(413/574例)を占め、増加傾向に

あった。近畿、関東地区でも HAM 患者が多数おり、都市圏で HTLV-I キャリアが関東地区で 17.3%、近畿で 20.3%と増えている報告との関連が考えられた。運動障害は初診時と比べ、進行している事が多く、HAM はやはり進行性の疾患であることが伺われた。

3) HAM 患者脊髄内の HTLV-I 蛋白陽性細胞は CD4 細胞のみであり、過去の HAM 患者剖検脊髄を用いた研究で、HTLV-I DNA および mRNA が CD4 陽性細胞にのみ検出された報告と一致した。一方、アポトーシスは浸潤 CD4 陽性細胞のみではなく、一部のオリゴデンドロサイトにも認められた。HTLV-I 感染 CD4 陽性細胞と HTLV-I 特異的 CD8 陽性 CTL の末梢血よりの浸潤により HAM の脊髄で炎症が起こり、炎症部位周囲の非感染オリゴデンドロサイトが主に傷害を受けていると考えられた。

4) 抗原認識特異度の低い CTL の方が認識特異度の高い CTL より、CTL 頻度が低いにもかかわらず、HTLV-I に対するウイルス淘汰圧が高く、HTLV-I ウイルス量が低かった。抗原認識特異度の低い CTL は、変異抗原ウイルスを効率よく認識することで、ウイルス排除により有効に働く可能性が考えられた。これらの結果は、CTL ワクチンなどで CTL を増強して、生体内の HTLV-I 感染細胞を除去する治療を考える時、単一の CTL クローンを刺激するより、多様な CTL を刺激することがより有効である可能性を示している。

5) HAM および HTLV-I キャリア両群における Tim-3 の発現は、正常者と比べて、リンパ球全体ならびに HTLV-I Tax 特異的 CTL において低下していた。HAM とキャリアでは、HTLV-I 特異的 CTL での Tim-3 陽性細胞率および CD107a 発現には差がなかった。以上より、HTLV-I 感染症では他の慢性ウイルス感染症と異なり、ウイルス特異的 CTL を含む免疫細胞は疲弊していないことを示された。さらに、HAM とキャリアでは、HTLV-I 特異的 CTL あたりの CTL 活性には差がないことより、HAM におけるウイルス量の増大は他の原因による可能性が示された。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HTLV-I キャリア外来にて早期の HAM 患者を発見できたことより、HTLV-I キャリア外来は、キャリアの不安や疑問を解消するだけでなく、新たな HAM 患者同定に有用であることが示された。また、第 4 次全国 HAM 疫学調査により、現在全国に約 3600 人の HAM 患者が存在することが推定された。また、本調査により、関東地区や、近畿地区で HAM 患者の割合が増加してきており、HAM は単に九州地区の風土病的疾患ではなく、全国的ひろがりがあること、また、都市圏で増加していることが浮き彫りとなった。このことから、全国規模の HTLV-I 感染症ならびに HAM の疾患対策が必要であると考えられた。

HAM の発症機序に関しては、末梢血よりの CD4+ HTLV-I 感染細胞と CD8+ HTLV-I 特異的 CTL の中枢神経への浸潤

により炎症がおこり、周囲の中樞神経系細胞が傷害を受ける、bystander damage が HAM の発症機序と考えられた。これは、中樞神経系細胞にウイルスの感染なしに、末梢血よりのウイルス感染細胞が浸潤して起こる臓器の炎症として新たな疾患モデルを提供していると考えられた。また、この発症モデルに基づき、HAM の治療法確立には、第一に末梢血よりの感染細胞の除去が重要であり、次に感染細胞および免疫細胞の中樞神経系への浸潤の抑制、中樞神経系での炎症の抑制が重要であることが明らかとなった。また、HTLV-I 感染細胞の除去に重要な役割をもつ HTLV-I 特異的 CTL の機能に重要な因子や、疲労状態についての知見も得られ、CTL 増強によるウイルス感染細胞の除去治療法に関しても、基礎となりうる新たな知見が得られた。

5. 今後の展望

HAM の全国疫学調査に関しては、今後もデータ解析を継続し、解析結果を広く報告する予定である。中樞神経における HAM の発症機序の解明はかなり前進したと考えられ、治療法確立には、感染細胞の除去が最も重要であることが明らかとなったので、今後は感染細胞除去による治療法の確立に向けて研究を継続する予定である。また、HAM と HTLV-I キャリアの HTLV-I 特異的 CTL には、細胞傷害能に関して質的差異はないことより、HAM でウイルス量が高いことには、ウイルス側の要因または、宿主側の他の要因による可能性が示された。HAM でなぜウイルス量が高くなるのかにつき、今後

も検討を重ねその機序を明らかにすることにより、ウイルス量減少のための治療法確立の基盤を明らかにする予定である。

6. 結論

HAM キャリア外来により、早期 HAM 患者を発見できることが明らかになり、重要と考えられた。全国疫学調査により HAM 患者は全国に約 3600 人存在することが推測され、都市部で増加傾向であることが明らかとなった。今後、全国的な疾病対策の継続が必要であると考えられた。HAM の脊髄での発症機序はかなりのところまで解明された。今後は HTLV-I 感染細胞が HAM で増加するメカニズムの解明と、感染細胞を減少させる治療法確立のための研究が必要である。

7. 研究発表

(1) 国内

口頭発表	24 件
原著論文による発表	0 件
それ以外（レビュー等）による発表	0 件

そのうち主なもの

論文発表

なし

学会発表

1. 松崎敏男、久保田龍二、有村公良、出雲周二：HTLV-I キャリア外来の現状と HAM 患者の動向について。第 50 回日本神経学会総会、仙台、2009
2. 児玉大介、久保田龍二、出雲周二：HTLV-I 関連脊髄症(HAM/TSP)における RNA マイクロアレイ解析による検

- 討。第2回 HTLV-I 研究会、東京、2009
3. 久保田龍二、松浦英治、田中勇悦、高嶋博、出雲周二：HTLV-I 感染リンパ球と CTL の浸潤による neural bystander damage。第3回 HTLV-I 研究会、東京、2010
 4. 松崎敏男、久保田龍二、出雲周二：HAM 患者の全国疫学調査。第3回 HTLV-I 研究会、東京、2010
 5. Abdelbary N、Abdullah H、松崎敏男、林大輔、田中勇悦、高嶋博、出雲周二、久保田龍二：Reduced Tim-3 expression on HTLV-I Tax-specific CTL in HTLV-I infection。第3回 HTLV-I 研究会、東京、2010

(2) 海外

- | | |
|------------------|-----|
| 口頭発表 | 4 件 |
| 原著論文による発表 | 5 件 |
| それ以外（レビュー等）による発表 | 0 件 |

そのうち主なもの

論文発表

1. Matsuura E, Umehara F, Nose H, Higuchi I, Matsuoka E, Izumi K, Kubota R, Saito M, Izumo S, Arimura K, Osame M: Inclusion body myositis associated with human T-lymphotropic virus-type I infection: eleven patients from an endemic area in Japan. *J Neuropath Exp Neurol.* 2008; 67:41-49,
2. Hayashi D, Kubota R, Takenouchi N, Tanaka Y, Hirano R, Takashima H, Osame M, Izumo S, Arimura K: Reduced

Foxp3 expression with increased cytomegalovirus-specific CTL in HTLV-I-associated myelopathy. *J Neuroimmunol.* 2008; 200: 115-124

3. Hayashi D, Kubota R, Takenouchi N, Nakamura T, Umehara F, Arimura K, Izumo S, Osame M: Accumulation of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I)-infected cells in the cerebrospinal fluid during the exacerbation of HTLV-I-associated myelopathy. *J Neurovirol.* 2008; 14: 459-63
4. Azakami K, Sato T, Araya N, Utsunomiya A, Kubota R, Suzuki K, Hasegawa D, Izumi T, Fujita H, Aratani S, Fujii R, Yagishita N, Kamijuku H, Kanekura T, Seino KI, Nishioka K, Nakajima T, Yamano Y: Severe loss of invariant NKT cells exhibiting anti-HTLV-1 activity in patients with HTLV-1-associated disorders. *Blood.* 2009; 114:3208-15
5. Kamihira S, Yamano Y, Iwanaga M, Sasaki D, Satake M, Okayama A, Umeki K, Kubota R, Izumo S, Yamaguchi K, Watanabe T: Intra-and inter-laboratory variability in human T-cell leukemia virus type-1 proviral load quantification using real-time polymerase chain reaction assays: a multi-center study. *Cancer Sci.* 2010; 101: 2361-7

学会発表

1. White Y, Yoshimitsu M, Kozako T, Akimoto M, Toji S, Matsushita K,

- Kubota R, Izumo S, Uozumi K, Shimeno S, Soeda S, Arima N: Increased frequency of HTLV-I Tax specific CD8+ regulatory T-cells in HTLV-I infected individuals. 51th American Society of Hematology Annual Meeting. New Orleans, USA, 2009
2. Kubota R, Matsuura E, Izumo S: Neural bystander damage by infiltrating virus-infected T cells and the cytotoxic lymphocytes in HTLV-I-associated neurological disease. 17th International Congress of Neuropathology. Salzburg, Austria, 2010
3. Abdullah HM, Higuchi I, Kubota R, Matsuura E, Hashiguchi A, Abdelbary NH, Inamori Y, Izumo S: HTLV-I associated polymyositis: a trial to unfold the story. 17th International Congress of Neuropathology. Salzburg, Austria, 2010
4. Izumo S, Xing H, Hayakawa H, Mori K, Arishima S, Kubota R, Gelpi E, Budka H: A role of astrocyte dysfunction in pathogenesis of AIDS encephalopathy. 17th International Congress of Neuropathology. Salzburg, Austria, 2010
8. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）
- （1）特許取得
なし
- （2）実用新案登録
なし
- （3）その他
なし