

201324020B

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
(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
(H23-難治-一般-017)

平成23年度～25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26年(2014年)3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
(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
(H23-難治-一般-017)

平成23年度～25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26年(2014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	6
II. 研究成果解説資料	139

I. 総合研究報告

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、平成20年度から22年度の研究班で構成されたメンバーを基に、平成23年度に新たに発足した。平成23年度から25年度までの3年間、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・ファセ症候群)(POEMS)、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、様々な成果を得ることができた。

特に着目される成果としては、視神経脊髄炎(NMO)の初の全国疫学調査が行われたことがあげられる。NMO患者は約2500名、不全型を含めると約4500名と推計された。地域差は西日本にやや多い傾向があった。また、NMOに対する抗IL-6受容体抗体治療、POEMS症候群に対するサリドマイド治療などの医師主導型治験が本研究班の研究成果を基に進められていることも特筆すべき成果である。

その他、以下のような成果をあげることができた。

全国疫学調査にて、小児NMO有病率は小児人口10万人当たり0.07人、脱髄性疾患における小児NMOの割合は4.9%と推計された。GBS疫学調査では軸索型GBSおよびFisher症候群の頻度は欧米より高かった。BBE疫学調査では発症は約100名/年と推算された。MMN全国疫学調査では発生率は100万人に対して0.5-0.7人であると推定された。

MSの遺伝子バンクを基盤研と共同で立ち上げた疾患感受性遺伝子の解析が始まった。NMOは病態がさらに明らかになり、アストロサイト自体が分泌する炎症性サイトカインが傷害をきたすこと、抗AQP4抗体産生細胞であるplasmablasts増加が病態バイオマーカーになることなどが示された。これらの知見を基に難治性NMOに対する抗IL-6受容体抗体シズマブの臨床治験が始まった。さらに、抗MOG抗体、Sema4A、TCR α 鎖コピー数多型、11C酢酸PETなどの病態識別マーカーや検査が続々と登場し、さらなる病態解明に役立っている。動物モデルEAEの研究では、TPB2、プロテオグリカン、PIR-B、HCA3551などの新規治療標的候補も続々報告された。自己免疫性脳炎は、抗GAD抗体、抗NMDAR抗体、抗LGI-1抗体、抗NAE抗体などの自己抗体関連脳炎脳症の病態や臨床像の解析が進んだ。

HAMはCXCL10、N-アセチルラクタサミンによる糖鎖修飾、CCL1など病態に関連する因子が規定されてきた。またHAM患者登録システム(HAMねっど)が稼働し、患者への有用な情報提供が期待される。

MGは、多施設共同研究にて臨床像の解析、PSLや免疫抑制薬の長期使用例の解析など、貴重なデータが示された。また、抗AChR-MIR抗体によって重症度を予見でき、抗Kv1.4抗体は胸腺腫再発やMG再燃の指標となることが明らかになった。

GBS/FSは、インフルエンザ先行感染例、治療前後の血清IgG値による重症度予測、新たな標的抗原などの治験が得られた。これらの症例蓄積とともに、さらに新たな因子の発見が期待される。

抗ganglionic AChR抗体陽性症例の臨床像はより明らかになり、臨床応用が近づいている。

ガングリオシド複合体抗体陽性GBSの病態解析にGM1-GD1a hybrid dimerが有用であった。

CIDP/MMNは、神経超音波検査による新たな検査方法やTAG-1欠損マウスによる解析が進んだ。

クロー・ファセ症候群は、サリドマイドの医師主導型治験を継続しており、病態ではIL-12が重要であることが示された。抗MAG抗体陽性ニューロパチーに対しては早期Rituximab療法が試みられた。

筋炎は、様々な原因や病態の疾患が混同していることが示され、抗Jo-1抗体陽性筋炎の筋症状は軽微で筋外症状が主体の症例が多い。炎症性筋疾患で悪性腫瘍合併は約3割であり、臓器は胃、乳房が多く、組織型では腺癌が多かったことなどが明らかになった。

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（金沢医科大学大学生体感染防御学）、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）、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）、郡山達男（広島市立広島市総合リハビリテーションセンター リハビリテーション病院）、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）、新野正明（国立病院機構北海道医療センター神経内科）、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多発性硬化症治療学寄附講座）、松井 真（金沢医科大学神経内科学）、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（長崎総合科学大学医療電子コース）、山村 隆（国立精神・神経医療研究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

檜沢公明（総合花巻病院神経内科）、海田賢一（防衛医科大学校内科学講座3神経内科）、栗山長門（京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学）、斎田孝彦（関西多発性硬化症センター）、田平 武（順天堂大学大学院認知症診断・予防・治療学）、玉腰暁子（北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野）、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老年・神経・総合診療内科学）、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脳神経内科学）、山野嘉久（聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター病因・病態解析部門）、米田 誠（福井県立大学看護福祉学部）

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(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(クロウ・フカセ症候群)、HTLV-I 関連脊髄症(HAM)、並びに関連のある免疫性神経疾患について、1)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)病態および発症機序の解明をすること、3)診断・治療ガイドラインを作成して新規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する。

B. 研究方法

(倫理面への配慮)

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。疫学調査では患者のプライバシーの保護に十分配慮し、個人情報流出し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. 研究結果および考察

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

全国疫学調査では小児 NMO 有病率は小児人口 10 万人当たり 0.07 人、脱髄性疾患における小児 NMO の割合は 4.9% と推計した。NMO 全国疫学調査では全国の患者数は、NMO 患者は約 2500 名、不全型を含めると約 4500 名と推計された。地域差は西日本にやや多い傾向であった。GBS 疫学調査では軸索型 GBS および Fisher 症候群の頻度は欧米より高かった。BBE 疫学調査では発症は約 100 名/年と推算した。MMN 全国疫学調査では発生率は 100 万人に対して 0.5-0.7 人であると推定された。

MS の遺伝子バンクを基盤研と共同で立ち上げた疾患感受性遺伝子の解析が始まった。NMO は病態がさらに明らかになり、アストロサイト自身が分泌する炎症性サイトカインが傷害をきたすこと、抗 AQP4 抗体産生細胞である plasmablasts 増加が病態バイオマーカーになることなどが示された。これらの知見を基に難治性 NMO に対する抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブの臨床試験が始まった。さらに、抗 MOG 抗体、Sema4A、TCR α 鎖コピー数多型、11C 酢酸 PET などの病態識別マーカーや検査が続々と登場した。動物モデル EAE の研究では、TPB2、プロテオグリカン、PIR-B、HCA3551 などの新規治療標的候補も続々報告され期待されるが、臨床応用されるまでには、さらなる解析が必要である。

自己免疫性脳炎は、抗 GAD 抗体、抗 NMDAR 抗体、抗 LGI-1 抗体、抗 NAE 抗体などの自己抗体関連脳炎脳症の病態や臨床像の解析が進んだ。

HAM は CXCL10、N-アセチルラクタミンによる糖鎖修飾、CCL1 など病態に関連する因子が規定されてきた。HAM 患者登録システム (HAM ねっと) が稼働した。

MG は、多施設共同研究にて臨床像の解析、

PSL や免疫抑制薬の長期使用例の解析など、貴重なデータが示された。抗 AChR-MIR 抗体によって重症度を予見でき、抗 Kv1.4 抗体は胸腺腫再発や MG 再燃の指標となることが明らかになった。

GBS/FS は、インフルエンザ先行感染例、治療前後の血清 IgG 値による重症度予測、新たな標的抗原などの治験が得られたが、これらの症例蓄積とともに、さらに新たな因子の発見も求められる。抗 ganglionic AChR 抗体陽性症例の臨床像はかなり明らかになった。ガングリオシド複合体抗体陽性 GBS の病態解析に GM1-GD1a hybrid dimer が有用であることが示された。

CIDP/MMN は、病態解析や診断方法の確立が遅れており、神経超音波検査のような新たな検査方法や TAG-1 欠損マウスのような動物モデルでの研究成果が期待される。

クロー・フカセ症候群は、サリドマイドの医師主導型治験を継続しており、その結果が期待される。病態では IL-12 が重要であることが示された。抗 MAG 抗体陽性ニューロパチーに対しては早期 Rituximab 療法が試みられた。

筋炎は、様々な原因や病態の疾患が混同している。抗 Jo-1 抗体陽性筋炎の筋症状は軽微で筋外症状が主体の症例が多い。炎症性筋疾患で悪性腫瘍合併は 28% であり、臓器は胃、乳房が多く、組織型では腺癌が多かった。

E. 研究発表

研究分担者毎に後述する。

F. 知的所有権の出願・取得状況

研究分担者毎に後述する。

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

1) 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) 等の免疫介在性末梢神経障害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。

2) 多発性硬化症 (MS) のモデル動物である実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) を用いて、プロテオグリカンと中枢性神経免疫疾患の関連について検討した。

2. 研究方法

1) 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、臨床的特徴や電気生理検査をカルテ、あるいは聞き取り調査にて収集した。GBS 疫学調査については電気生理学所見についてより詳細に解析した。糖脂質抗体測定は各症例の急性期血清を用い、ELISA 法にて IgG 及び IgM 糖脂質抗原を測定した。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。また GM1-GD1a hybrid dimer を用いて抗 GM1/GD1a 複合体抗体の反応性を検討した。

2) 代表的なプロテオグリカンであるコンドロイチン硫酸 (CS) とケラタン硫酸 (KS) のノックアウトマウスに対して、EAE を誘導して解析した。CS は 6 位硫酸化酵素を欠損し正常 CS ができないマウス (C6ST1-KO)、逆にその酵素を強制発現させたマウス (C6ST1-Tg)、KS はケラタン硫酸合成酵素欠損マウス (KS-KO) を使用した。いずれも B6 バッククロスし、コントロールに野生型 B6 マウス (Wt) を用いた。EAE は MOG (35-55) ペプチドを用いて誘導し、EAE 臨床スコアと病理学的に評価した。MOG 特異的リンパ球の recall response は MOG 感作 12 日目脾臓と所属リンパ節を摘出し、リンパ球を MOG 再刺激下で 48 時間培養し、3[H] 取り込みによる細胞増殖と、培養上

清のサイトカインを測定し評価した。

(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、各施設の倫理委員会の承認後、十分なインフォームドコンセントを得た。さらに、臨床疫学調査では患者のプライバシーの保護に十分留意し、個人情報流出しないように細心の注意を払った。また、それぞれの施設内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。

3. 研究結果および考察

1) GBS 疫学調査では、病型は Ho 診断基準では AIDP 42%、AMAN 18%、unclassified 40%、Hadden 基準では demyelinating 53%、axonal 15%、equivocal 26%、normal 6% であり、軸索型の頻度が欧米より高かった。Hadden 分類での軸索型は回復不良であり、抗 GM1-IgG 抗体は軸索型の指標と考えられた。

GM1-GD1a hybrid dimer は、抗 GM1/GD1a 複合体抗体陽性の 12 例中 10 例が強く反応したことから、同 dimer は複合体類似の構造を有することを確認した。

抗 Galactocerebroside (Gal-C) 抗体陽性 GBS の臨床所見および電気生理学的所見を検討したところ、感覚障害および自律神経障害を呈した症例が有意に多く、また Gal-C 抗体の産生と呼吸器感染の関連が示唆された。

インフルエンザウイルス感染後の神経疾患は GBS 25 例、MFS 8 例、BBE 1 例、脳炎・脳症 7 例、脳神経障害 5 例であった。抗糖脂質抗体は 46 例中 19 例で検出されていた。GQ1b に対する IgG 抗体が 11 例 (GBS 2 例、MFS 7 例、BBE 1 例、脳症 1 例) と最も多く検出され、次いで GM1 に対する IgG 抗体が 4 例、GD1b に対する IgG 抗体が 4 例でみられた。

2) C6ST1-KOのEAEスコアはWtに比べて有意に増悪し、C6ST1-Tgは有意に軽症化した。MOG特異的リンパ球のrecall responseは有意差を認めなかった。つまりCS (C6ST1) はEAEの病態を抑制することが示された。一方、KS-KOのEAEスコアはWtに比べて有意に軽症であった。KS-KO由来のMOG特異的リンパ球のrecall responseはWtに比べて細胞増殖反応は弱かったことから、KSはEAE induction phaseにて病態促進的に働いていることが推測された。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

GBS 疫学調査は我が国と海外との臨床的特徴を比較することが出来、学術的にも国際的にも大変有用なデータが得られた。GM1-GD1a hybrid dimer、抗Gal-C抗体、インフルエンザウイルス感染などとGBSとの関連については、これまでにはない新たな知見が得られ、学術的に意義があった。またEAEを用いた動物実験では、プロテオグリカンが神経免疫疾患に関与することを証明した画期的な研究成果であった。

5. 今後の展望

これらの知見は、疾患の診断向上や新たな治療法開発につながる。研究のさらなる発展が期待される。

6. 結論

GBS疫学調査では、病型はHo診断基準では軸索型の頻度が欧米より高かった。Hadden分類での軸索型は回復不良であり、抗GM1-IgG抗体は軸索型の指標と考えられた。

ガングリオシド複合体抗体陽性GBSの病態解析にGM1-GD1a hybrid dimerが有用であることが示された。

抗Gal-C抗体陽性GBSは感覚障害および自律神経障害を呈した症例が有意に多い。

インフルエンザウイルス感染後の神経疾患はGBS25例、MFS8例、BBE1例、脳炎・脳症7例、脳神経障害5例であった。

EAEの実験結果から、CS (C6ST1) はEAEの病態を抑制し、KSはEAEの病態を促進することが

確認された。この結果から、C6ST1補充療法、KS制限酵素や中和抗体を用いた治療がEAEの新たな治療法となる可能性がある。

7. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 (50) 件

原著論文による発表 (10) 件

それ以外 (レビュー等) による発表 (20) 件

(2) 海外

口頭発表 (10) 件

原著論文による発表 (15) 件

それ以外 (レビュー等) による発表 (5) 件

主なもの

Mitsui Y, Kusunoki S, Arimura K, Kaji R, Kanda T, Kuwabara S, Sonoo M, Takada K; and the Japanese GBS Study Group. A multicentre prospective study of Guillain-Barre Syndrome in Japan: a focus on the incidence of subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Nov 22. doi:10.1136 [Epub]

Samukawa M, Hamada Y, Kuwahara M, Takada K, Hirano M, Mitsui Y, Sonoo M, Kusunoki S; Japanese GBS Study Group. Clinical features in Guillain-Barre syndrome with anti-Gal-C antibody. *J Neurol Sci*. 2014, 337:55-60.

Miyamoto K, Tanaka N, Moriguchi K, Ueno R, Kadomatsu K, Kitagawa H, Kusunoki S. Chondroitin 6-O-sulfate ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Glycobiology*. 2014, 24:469-75.

Kusunoki S. Autoantibodies in neuroimmunological diseases; relevance of fine specificity. *Exp Neurol*. 2013, 250:219-20.

8. 知的所有権の出願・取得状況

(予定を含む)

なし

卵巣奇形腫非合併抗 *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体脳炎の抗原提示部位の検索

研究分担者：所属施設 信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科
氏 名 池田修一

1. 研究目的

抗 *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体脳炎は NMDA 受容体の NR1/NR2 ヘテロマーに対する抗体が出現することにより発症する自己免疫性辺縁系脳炎である。本症は卵巣奇形腫内の神経組織が抗原として提示され発症する傍腫瘍性症候群の一型であると強調されてきた。しかし 577 例を検討した Dalmau らの報告 (Lancet Neurol, 2013) によると、本症女性例の約 6 割は脳炎発症時に卵巣奇形腫を伴っていない。このような卵巣奇形腫非合併患者における NMDA 受容体抗原の提示部位を明らかにする目的で、我々は正常のヒト・ウシの卵巣を検索した。

2. 研究方法

剖検で得られたヒトとウシの卵巣とウシ未受精卵 1031 個。

i) パラフィン切片を用いた免疫組織化学的検索：抗 NR1, NR2A, NR2B 抗体を使用して ABC 法で染色した。

ii) 蛋白化学的検索：ウシ卵巣と未受精卵をそれぞれ PBS 溶液でホモゲナイズし遠心分離。沈殿分画をさらに RIPA 溶液でホモゲナイズし遠心上清を NMDA 受容体サブユニットの各抗体で免疫沈降した。得られた沈降物を用いウエスタンブロッティングを行った。また沈降物をトリプシン消化した後、液体クロマトグラフィー質量分析器で分析した。さらにウシ未受精

卵と抗 NMDA 受容体脳炎患者の血清 IgG を反応させ、両者の親和性を免疫蛍光抗体法で検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は信州大学医学部倫理委員会の承諾を得た。またウシの細胞、臓器の取り扱いに際しては学内の実験動物に関する規定に沿った。

3. 研究結果および考察

i) ヒト、ウシの卵巣の免疫組織化学検索では原始卵胞の細胞質が抗 NR2B 抗体で特異的に染色された。

ii) ウシの凍結卵巣ならびに未受精卵の細胞膜から得られた蛋白のウエスタンブロット法では NR1・NR2A・NR2B 各サブユニットと考えられる陽性バンドが得られた。これらを液体クロマトグラフィー質量分析器で分離して各ペプチドのアミノ酸配列を決定したところ、NMDA 受容体の遺伝子情報と一致する、NR1・NR2A・NR2B・NR2C のペプチドフラグメントが同定できた。

iii) ウシ未受精卵は抗 NMDA 受容体脳炎患者の高力価の血清 IgG と強く反応し、細胞膜表面に抗 NMDA 受容体が発現していることが示唆された。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

今回の一連の検索で示されたのは、1.

ウシ未受精卵にはNMDA受容体を構成するNR1・NR2A・NR2B・NR2C各サブユニットのタンパクが完全型として存在する、2. それらのサブユニットはNMDA受容体の形で未受精卵の細胞膜表面に発現し、抗原決定基としての生物学的作用を有している、ということである。これまで抗NMDA受容体脳炎の抗原提示部位は卵巣奇形腫内の神経組織または脳内とされてきたが、正常卵胞にNMDA受容体の発現が示されたことから、本症女性例では卵巣奇形腫の合併・非合併を問わず卵巣における何らかの刺激が抗原提示を誘発し抗NMDA受容体抗体の産生、脳炎の発症につながると考えられた。脳以外の身体部位におけるNMDA受容体の発現を見出した報告は国内外で初めてであり、本研究結果は若年女性に好発する抗NMDA受容体脳炎の成因解明に貢献する。

5. 今後の展望

正常卵巣がどのような機序でNMDA受容体抗原を提示して脳炎を発症するのか、その詳細な過程を検索する。

6. 結論

抗NMDA受容体脳炎女性例では、正常卵巣に対する何らかの刺激が卵胞自体のNMDA受容体を抗原として提示し発症する可能性が示された。

7. 研究発表

1) 国内

口頭発表	35件
原著論文による発表	3件
それ以外（レビュー等）の発表	0件
そのうち主なもの 論文発表	

- 1) 立花直子、有馬邦正、池田修一：特集 中枢神経系感染症Up-To-Date. 抗NMDA受容体脳炎に合併した卵巣奇形腫と正常卵巣におけるNMDA受容体の分布. 最新医学、66:967-972、2011.
- 2) 岸田 大、池田修一：リウマチ性多発筋痛症. Clinical Neuroscience、別冊 30:335-336、2012.
- 3) 岸田 大、池田修一：特集 肥厚性硬膜炎 - update- 抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎と肥厚性硬膜炎. 神経内科、76:439-445、2012.

学会発表

- 1) 立花直子、石井恵子、高橋幸利、田中恵子、有馬邦正、池田修一. 若年女性の卵巣における NMDAR 関連抗原の発現に関する免疫組織化学的検討. 第52回日本神経学会総会、名古屋市、2011年5月18-20日、名古屋国際会議場.
- 2) 福島和広、日根野晃代、内藤康介、森田洋、池田修一、鈴木聖子、桑原基、楠進. 感覚障害や神経痛を伴わない一側上肢に限局した神経原性筋萎縮症：臨床像およびIVIg療法の有効性に関する検討. 第52回日本神経学会総会、名古屋市、2011年5月18-20日、名古屋国際会議場.
- 3) 立花直子、高橋幸利、田中恵子、斉藤祐子、有馬邦正、池田修一. 抗NMDAR脳炎患者と非脳炎患者の卵巣奇形腫における炎症細胞浸潤の比較検討. 第16回日本神経感染症学会学術集会、東京、2011年11月4-5日、学術総合センター.
- 4) Naoko Tachibana, Shu-ichi Ikeda. シンポジウム S(1)-8-3: Localization of NMDAR-related epitopes in

- ovarian teratoma : comparison between patients and controls. 第53回日本神経学会総会、東京、2012年5月22-25日、東京国際フォーラム.
- 5) 小川有香、池田修一他. 過去10年間における高齢発症重症筋無力症患者の臨床像と治療法の検討. 第53回日本神経学会総会、東京、2013年5月29-6月1日、東京国際フォーラム.
- 2) 海外
 口頭発表 0件
 原著論文による発表 10件
 それ以外（レビュー等）の発表 0件
 そのうち主なもの
 論文発表
- 1) Tachibana N, Kinoshita M, Saito Y, Ikeda S: Identification of the N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR)-Related Epitope, NR2B, in the Normal Human Ovary: Implication for the Pathogenesis of Anti-NMDAR Encephalitis. *Tohoku J Exp Med*, 230:13-16, 2013.
- 2) Naito K, Fukushima K, Suzuki S, Kuwahara M, Morita H, Kusunoki S, Ikeda S: Intravenous immunoglobulin (IVIg) with methylprednisolone pulse therapy for motor impairments of neuralgic amyotrophy: clinical observations in 10 cases. *Intern Med*, 51:1493-1500, 2012.
- 3) Shimojima Y, Ishii W, Matsuda M, Katoh N, Tazawa K, Sekijima Y, Ikeda S: Coadministration of cyclosporin a with prednisolone in acute interstitial pneumonia complicating polymyositis/dermatomyositis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*, 5:43-52, 2012.
- 4) Tachibana N, Ikeda S: Localization of NMDAR-related epitopes in ovarian teratoma: comparison between patients and controls. *Rinsho Shinkeigaku*, 52:982-984, 2012.
- 5) 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*, 3:7-13, 2011.
- 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

研究分担者：鹿児島大学大学院医歯学総合研究科難治ウイルス病態制御研究センター
出雲周二

1. 研究目的

HAMはHTLV-1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は、HTLV-1感染者の約0.3%に発症し、その特徴は未発症HTLV-1キャリアと比べて、HTLV-1プロウイルス量および、HTLV-1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、また根治療法は確立していない。根治療法には、HTLV-1感染細胞を除去することが重要と考えられる。そのためわれわれは、3年間の本研究班において以下の研究でHAMのCTL機能の評価、HTLV-1感染細胞の免疫能、および感染細胞の糖鎖解析を行った。

1) HAMではCTLが多いにもかかわらずHTLV-1ウイルス量が多いため、キャリアと比べHAMのCTLの機能低下が起きているかの検討。

2) HAMを含め、キャリアでも免疫不全が指摘されているが詳細は不明であるため、HTLV-1感染細胞における表面抗原と免疫能についての検討。

3) 近年、HTLV-1 HBZ遺伝子が発見されたが、HBZに対する細胞性免疫についてはよく分かっていない。CTLエピトープを同定し、HAMとキャリアでHBZ特異的CTLを同定する。

4) 糖鎖は細胞間認識に重要であるが、HTLV-1感染細胞の糖鎖はほとんど解明されていない。レクチンアレイ等で糖鎖を解析する。

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) HLA-A24陽性のHAM患者、およびHTLV-1キャリアのPBMCを用いて、HLA-A24拘束性Tax301-309特異的CTLの頻度の比較、および抗原添加時のサイトカイン（IFN- γ ）、ケモカイン（MIP-1 β ）、脱顆粒細胞（CD107a発現）の比較。

2) HAM患者PBMCを数時間培養後ウイルス蛋白を発現させ、感染細胞を同定した。表面マーカーを検索し、T細胞レセプター（TCR）刺激での細胞内シグナル伝達物質のリン酸化を検討した。

3) アルゴリズムによりHLA-A*0201に結合するHBZ蛋白のエピトープ候補を抽出し、患者PBMCに候補ペプチドを添加してエピトープを同定した。その後HAMとキャリアのCTLを比較した。

4) HAM患者PBMC中のCD4+細胞の膜表面蛋白のレクチンアレイを行い、特異的な糖鎖を同定し、感染細胞上での発現を検討した。

（倫理面への配慮）

HAM患者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。

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 Tax301-309特異的CTLの頻度はHAMではキャリアの約2倍高かったが、抗原刺激に対するサイトカイン、ケモカイン、および脱顆粒能は両群で差がみられなかった。このことよりHAMとキャリアのHTLV-1特異的CTLの機能には差がないことがわかった。

2) 生体内でのHTLV-1感染細胞はほとんどがCD4+細胞であったが、CD8+細胞の一部も感染していた。単球系には感染はみられなかった。感染細胞の表面マーカーは、CD2+CD4+CD5+CD26-CD45RO+CD45RA-CCR4+CCR7-であった。感染細胞ではTCR/CD3の発現が低下しており、HAMの感染細胞はTCRシグナルは有意に低下していた。HTLV-1感染細胞ではTCR/CD3の発現が低下しており、そのためTCRよりのシグナル伝達の低下を起し、免疫機能の低下を起していることが明らかとなった。

3) HAMおよびキャリアで、2個のHBZのCTLエピトープを同定した。HBZ特異的CTLの頻度は、HAMの方がキャリアよりも高かった。他のHTLV-1蛋白と比べHBZ蛋白が恒常的に発現していれば、今後HTLV-1感染細胞を減らすHAMの治療を考える上で、HBZに対する免疫療法の検討が必要であろう。

4) レクチンアレイの結果より、N-グリカンのN-アセチルラクトサミンを特異的に認識するSTLおよびUDAレクチンの結合が、キャリアと比べHAMで高かった。すなわち、HAMの感染細胞ではN-アセチルラクトサミン糖鎖が上昇していた。今後結合分子を同定し、感染細胞の新規標的分子となる可能性がある。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

HTLV-1感染細胞の性状については、現在までの研究では多くが感染細胞株を用いた研究であり、生体内の感染細胞の同定が困難なために生体内での感染細胞の性状を明らかにする研究は少なかった。今回われわれは、HAM患者の感染細胞を同定し、その性状の一部を明らかにしたことは学術的意義があると考えられる。また、感染細胞における糖鎖研究はほとんどなされておらず、このようなアプローチによる感染細胞の解析は今後も重要になっていくと考えられる。HAMは、発展途上国で多く、先進国の中では日本の患者数が最も多い疾患である。HAMの感染細胞の解析と細胞性免疫の解析による、生体内からのHTLV-1撲滅に向けての取り組みは、国際的にも重要と考えられる。

5. 今後の展望

HAMの根治療法確立には、感染細胞の除去が最も重要であると考えられる。本研究班での研究で、感染細胞に強く発現している糖鎖や、表面マーカーを同定した。しかし、未だ特異度が低いため、より特異的に発現する分子を同定し、新規治療の標的分子を明らかにしていくことが、感染細胞除去による治療法の確立につながると考えられる。また、HAMとHTLV-1キャリアのHTLV-1特異的CTLには、サイトカイン産生能や脱顆粒に関して質的差はないことより、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

HTLV-1感染細胞の表面抗原マーカーやTCR/CD3発現低下による免疫不全が明らかとなった。感染細胞に特徴的に検出される糖鎖も明らかになった。今後HTLV-1感染細胞の性状や特異的に表面に発現する分子を明らかにし、新規標的分子を同定することが重要と思われる。また、CTLを用いた免疫療法の可能性も検討が必要である。

7 研究発表

(1) 国内

口頭発表	26件
原著論文による発表	0件
それ以外（レビュー等）の発表	6件

そのうち主なもの
発表論文
なし。

学会発表

- 久保田龍二、Abdelbary NH、松崎敏男、林 大輔、高嶋 博、出雲周二：HAM の HTLV-1 特異的 CTL における T 細胞疲労関連分子の検討。第 52 回日本神経学会総会。2011年5月 名古屋
- 松崎敏男、久保田龍二、出雲周二：HAM 患者の全国疫学調査。第 52 回日本神経学会総会。2011年5月 名古屋

- 松崎敏男、久保田龍二、齋藤峰輝、高嶋 博、出雲周二：早期 HAM の診断基準提唱と臨床。第 53 回日本神経学会総会。2012年5月 東京
- 児玉大介、久保田龍二、出雲周二：オミクス解析手法を用いた HAM 病態の検討と治療標的候補遺伝子の探索。第 17 回日本神経感染症学会総会。2012年10月 京都
- 久保田龍二、高嶋 博、出雲周二：HAM 患者 HTLV-1 感染 CD4+T 細胞における免疫能低下。第 54 回日本神経学会総会。2013年5月 東京

(2) 海外

口頭発表	14件
原著論文による発表	5件
それ以外（レビュー等）の発表	0件

そのうち主なもの
発表論文

- Kozako T, Akimoto M, Toji S, White Y, Suzuki S, Arima T, Suruga Y, Matsushita K, Shimeno H, Soeda S, Kubota R, Izumo S, Uozumi K, Arima N. Target epitopes of HTLV-1 recognized by class I MHC-restricted cytotoxic T lymphocytes in HAM/TSP patients and infected patients with autoimmune disorders. J Med Virol. 2011; 83(3):501-9
- Abdelbary NH, Abdullah HM, Matsuzaki T, Hayashi D, Tanaka Y, Takashima H, Izumo S, Kubota R. Reduced Tim-3 expression on HTLV-1 Tax-specific cytotoxic T lymphocytes in HTLV-1 infection. J Infect Dis. 2011; 203(7):948-59
- Abdullah HM, Higuchi I, Kubota R,

- Matsuura E, Hashiguchi A, Abdelbary NH, Inamori Y, Takashima H, Izumo S. Histopathologic differences between human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-positive and HTLV-1-negative polymyositis. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2011; 2: 12-7
4. Kozako T, Yoshimitsu M, Akimoto M, White Y, Matsushita K, Soeda S, Shimeno H, Kubota R, Izumo S, Arima N. Programmed death-1 (PD-1)/PD-1 ligand pathway-mediated immune responses against human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis and carriers with autoimmune disorders. *Hum Immunol*. 2011; 72(11):1001-6
5. Kawabata T, Higashimoto I, Takashima H, Izumo S, Kubota R. Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1)-specific CD8+ cells accumulate in the lungs of patients infected with HTLV-1 with pulmonary involvement. *J Med Virol*. 2012; 84(7): 1120-7
- 学会発表
1. Matsuzaki T, Kodama T, Kubota R, Izumo S. Recent epidemiologic trends of HAM/TSP in Japan. 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses, Leuven, Belgium, 2011
2. Matsuura E, Kubota R, Tanaka Y, Takashima H, Izumo S. Neural bystander damage by infiltrating virus-infected T cells and the cytotoxic lymphocytes in HTLV-1-associated neurological disease. 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses, Leuven, Belgium, 2011
3. Kubota R, Takashima H, Izumo S. Impaired T cell receptor signaling in HTLV-1-infected CD4+ cells from HAM/TSP patients. 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses, Montreal, Canada, 2013
4. Kodama D, Izumo K, Kubota R, Matsuzaki T, Takashima H, Izumo S. Characterization of glycans of CD4+T cells in HAM/TSP. 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses, Montreal, Canada, 2013
5. Matsuzaki T, Kubota R, Takashima H, Izumo S. Early diagnosis of HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP) in HTLV-1 carrier clinic. 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses, Montreal, Canada, 2013
- 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。

研究分担者： 金沢医科大学 医学部 微生物学
大原 義朗

1. 研究目的

ウイルス性脱髄を引き起こすカルジオウイルスおよび HTLV-I について、それぞれのウイルスがどのようにして脱髄を引き起こすかを解析し、さらに新規創薬ターゲットの開発を目指す。

2. 研究方法

ウイルス性脱髄の発症にはウイルス持続感染が不可欠である。そこで、ヒトカルジオウイルス (Saffold ウイルス、SAFV) の疾患との関連およびマウスカルジオウイルス (Theiler ウイルス、TV) の持続感染機序を明らかにするために、

1. 小児 MS 5 例の血清・髄液、成人 MS 30 例の末梢血単核球における SAFV 遺伝子の存在を RT-PCR により検索した。

2. TV 感染による脱髄における形質細胞様樹状細胞 (pDC) の役割を明らかにするために、TV 接種後の各種サイトカインの産生、ウイルス結合、ウイルス増殖をそれぞれ ELISA、FACS、WB で測定した。またペア型免疫グロブリン受容体 (PIR-B) の役割を明らかにするために、TV 感染 PIR-B KO マクロファージにおける IL-6 産生を測定した。

3. さらに、pDC における発現遺伝子の変動を DNA マイクロアレイで解析した。

また HTLV-1 持続感染によって引き起こされる脱髄 (HAM) に関しては、

4. メタロチオネインプロモーターの下流に Tax 遺伝子を導入したヒト白血病細胞株 Jurkat 由来の stable transformant である JPX9 細胞を用いて、培地への CdCl₂ 添加により Tax を発現誘導し、その前後で変動する遺伝子群をマイクロアレイ解析した。

5. HTLV-1 マイナス鎖にコードされる新規遺伝子 HBZ の mRNA 発現を RT-PCR で検索した。

6. 高度免疫不全マウスの脾臓内に直接ヒト細胞を移植するヒト化法を用いて HTLV-1 感染マウスモデルを開発し、自家製 HTLV-1 中和抗 HTLV-1 gp46 抗体または HTLV-1 感染者から精製した IgG による HTLV-1 感染阻害効果を検討した。

(倫理面への配慮) 本研究は関連各施設の倫理委員会の承諾を得た後に施行した。十分な説明と同意のもと、書面による研究協力承諾書が得られた被験者から採集した検体のみを用い、すべてコード化された番号を割り振り、匿名化状態で取り扱われた。

3. 研究結果および考察

1. 小児および成人のいずれからでも SAFV は検出されなかった。しかし、多くの症例が IFN 療法中であり、ウイルス検出を困難にしている可能性が考えられるため、最終結論を得るにはより詳細な解析が必要である。

2. TV 接種による IFN- α および IL-12 産生量は pDC において極めて微量であった。pDC への TV の結合は確認できなかった。また、WB によりカプシド蛋白 VP1 の発現増加も確認できなかった。すなわち TV は pDC に感染しないことが明らかとなった。通常 pDC は IFN- α を多量に産生することによりウイルス排除に寄与するが、TV に反応しないことから TV は持続感染に移行しやすくなることが示唆された。また TV 感染 PIR-B KO マクロファージでは IL-6 産生が亢進しており、PIR-B がマクロファージでの IL-6 産生を抑制していることが示された。

3. TV が pDC には結合しないことから pDC には TV 受容体が発現していないことが想定された。そこで pDC と従来型 DC (cDC) の発現遺伝子の比較を行い、cDC で pDC の 2 倍以上の発現が

見られる約 900 個の遺伝子を選別した。さらにマクロファージ、好酸球、T 細胞、DAPI2 および FcRγ KO 細胞などにおいて、TV の結合と VP1 の発現について検討し、TV 受容体候補遺伝子を約 30 個にまで絞り込むことができた。

4. HTLV-1 の転写制御因子 Tax の標的遺伝子を網羅的に解析した結果、Tax 発現誘導に伴って最も強く誘導される遺伝子として、単球および Th2 細胞の遊走を引き起こして炎症形成に関与するとされているケモカイン CCL1 を同定した。

5. RT-PCR 解析から、HBZ mRNA の発現量は tax mRNA より 1,000 倍以上高かった。また、ATL 患者、HAM 患者における HBZ mRNA の発現量は AC より有意に高く、プロウイルス量、HAM 患者の運動障害度・髄液中ネオプテリン濃度と有意な正の相関を示した。炎症反応が強い進行期の HAM 患者では、慢性期の患者と比較して HBZ mRNA が高発現しており、病勢との相関が認められた。一方、Tax 発現と病勢との相関は見いだせなかった。

6. NOG マウスの脾臓から分離したヒト CD4、CD8 陽性 T 細胞双方から HTLV-1 プロウイルス、tax および HBZ mRNA が検出され、マウス体内でヒト T 細胞に HTLV-1 感染が成立することを確認した。HTLV-1 感染者の PBMC と同様に、マウスから回収したヒト PBMC に Tax 蛋白の発現は認められなかったが、短時間培養すると CD4 陽性 CCR4 陽性 T 細胞分画に選択的に発現誘導された。自家製抗 HTLV-1 中和モノクローナル抗体 (LAT27) および HTLV-1 感染者血漿から分離精製した IgG 分画は、いずれもマウス体内においてヒト T 細胞への HTLV-1 感染を完全に阻害した。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究では、マウスカルジオウイルス持続感染における pDC や PIR-B 役割、HAM におけるケモカイン CCL1、HBZ mRNA の役割を明らかにした。これらの成果はウイルス性脱髄の詳細な病態メカニズム解明に重要な情報を提供した。

また新たに発見されたヒトカルジオウイルスと神経疾患の疫学的な関連性調査は世界的に不十分であり、更なる大規模調査が望まれる。さらにマウスカルジオウイルス感染受容体の同定を試み、LAT27 および HTLV-1 感染者から精製した IgG が、マウス体内においてヒト T 細胞への HTLV-1 感染を完全に阻害することを明らかにした。

5. 今後の展望

ヒトカルジオウイルスと神経疾患の継続的な疫学的関連性調査はヒトの脱髄疾患の原因究明の一助となるであろう。マウスカルジオウイルス感染受容体の同定は、ウイルス性脱髄のメカニズム解明に繋がる。さらに自家製抗 HTLV-1 中和モノクローナル抗体による HTLV-1 感染の完全阻害は新薬開発に重要な情報をもたらすものと期待される。

6. 結論

ヒトおよびマウスカルジオウイルスに関するデータは、ウイルス性脱髄の全容解明のための重要な情報を与えるものである。また HTLV-1 感染の完全阻害に関するデータは、新たな抗 HTLV-1 薬の開発に寄与するものである。

7. 研究発表

7 研究発表

1) 国内	
口頭発表	30 件
原著論文による発表	1 件
それ以外 (レビュー等) の発表	0 件

そのうち主なもの

論文発表

1. 大原義朗, 長山成美: 5. 感染症疾患「ウイルス性脳炎」今日の神経疾患治療指針第 2 版(水澤英洋他編), 医学書院, p388-390, 2013.

学会発表

1. 大原義朗, 姫田敏樹, 大桑孝子, 村木靖: 小児脳炎への関与が疑われる Saffold ウイルスの *in*

- vitro* 持続感染. 第54回日本神経学会, 東京, 2013.
2. 大原義朗, 姫田敏樹, 大桑孝子, 村木靖, 西山修平, 高橋利幸, 藤盛寿一, 三須建郎, 中島一郎, 藤原一男, 糸山泰人, 青木正志, 石崎義人, 原寿郎, 中村龍文: Saffold ウイルスの持続感染と神経病原性の可能性. 第18回日本神経感染症学会, 宮崎, 2013.
 3. 姫田敏樹, 大桑孝子, 村木靖, 大原義朗: Saffold ウイルス (SAFV) Leader 蛋白のIFN 産生抑制能の解析. 第25回日本神経免疫学会, 下関, 2013.
 4. 齊藤峰輝, 塩浜康雄, 後川潤, 高嶋博, 大原義朗: HTLV-1標的遺伝子CCL1のHAM発症における病因的意義. 第25回日本神経免疫学会, 下関, 2013.
 5. 大原義朗: 新しいピコルナウイルス感染症ーヒトカルジオウイルスを中心にー. 第44回日本小児感染症学会, 福岡, 2012.
 6. 大原義朗, 姫田敏樹, 村木靖, 大桑孝子, 西山修平, 高橋利幸, 藤盛寿一, 三須建郎, 中島一郎, 藤原一男, 糸山泰人, 青木正志, 中村龍文: 末梢血を対象としたMSにおけるSaffold ウイルス感染の解析. 第53回日本神経学会, 東京, 2012.
 7. 姫田敏樹, 大桑孝子, 村木靖, 大原義朗: カルジオウイルスの持続感染とIFN応答. 第24回日本神経免疫学会, 軽井沢, 2012.
 8. 大原義朗, 姫田敏樹, 大桑孝子, 村木靖, 西山修平, 高橋利幸, 藤盛寿一, 三須建郎, 中島一郎, 藤原一男, 糸山泰人, 青木正志, 石崎義人: Saffold virus感染と神経疾患の関係. 第17回神経感染症学会, 京都, 2012.
 9. 姫田敏樹, 大桑孝子, 村木靖, 大原義朗: *In vitro*におけるSaffold ウイルスの持続感染. 第60回日本ウイルス学会, 大阪, 2012.
 10. 姫田敏樹, 細見卓司, N.Asif, 清水博之, 大桑孝子, 村木靖, 大原義朗: ヒトカルジオウイルス (Saffold ウイルス) 感染性クローンの作製. 第15回日本神経ウイルス研究会, 金沢, 2011.
 11. 大原義朗, 姫田敏樹, 村木靖, 大桑孝子, 西山修平, 高橋利幸, 藤盛寿一, 三須建郎, 中島一郎, 藤原一男, 糸山泰人: 神経疾患とヒトカルジオウイルス Saffold virus の関係. 第52回日本神経学会, 名古屋, 2011.
 12. 姫田敏樹, 大桑孝子, 村木靖, 大原義朗: 感染応答を制御する2つのウイルス非構成蛋白. 第23回日本神経免疫学会, 東京, 2011.
 13. 大原義朗, 姫田敏樹, 大桑孝子, 村木靖, 西山修平, 高橋利幸, 藤盛寿一, 三須建郎, 中島一郎, 藤原一男, 糸山泰人, 石崎義人, 原寿郎: 神経疾患におけるSaffold virus感染の疫学的調査. 第16回日本神経感染症学会, 東京, 2011.
- 2) 海外
- | | |
|------------------|------|
| 口頭発表 | 7 件 |
| 原著論文による発表 | 13 件 |
| それ以外 (レビュー等) の発表 | 0 件 |
- そのうち主なもの
- 論文発表
1. T Himeda, T Hosomi, T Okuwa, Y Muraki, Y Ohara: Saffold virus type 3 (SAFV-3) persists in HeLa cells. PLoS ONE 8: e53194, 2013.
 2. T Himeda, Y Ohara: Saffold virus, a novel human cardiovirus with unknown pathogenicity. J Virol 86: 1292-1296, 2012.
 3. T Himeda, T Okuwa, M Nojiri, Y Muraki, Y Ohara: The anti-apoptotic protein L* of Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV) contains a mitochondrial targeting signal. Virus Res 155: 381-388, 2011.
 4. T Himeda, T Hosomi, N Asif, H Shimizu, T Okuwa, Y Muraki, Y Ohara: The Preparation of an infectious full-length cDNA clone of saffold virus. Virol J 8: 110, 2011.
 5. T Himeda, Y Ohara: Roles of two non-structural viral proteins in virus-induced demyelination. Clin Exp Neuroimmunol 2: 49-58, 2011.
 6. T Himeda, M Nojiri, T Okuwa, Y Muraki, Y Ohara: Reverse genetic analysis of the recombination in theilovirus based on the infectious cDNA clones. J Plant Pathol Microbiol 2: 4, 2011.
- 学会発表
1. Y Muraki, T Okuwa, T Noda, T Himeda, S Hongo, Y Ohara: Analysis of influenza C virus possessing substitutions in its CM2

transmembrane region. Options for the Control of Influenza VIII, Cape Town, South Africa, 2013.

2. Y Muraki, T Okuwa, T Himeda, S Hongo, Y Ohara: Disulphide-linked CM2 oligomers are required for efficient replication of influenza C virus. 5th International Negative Strand Virus Meeting, Granada, Spain, 2013.
3. T Himeda, T Okuwa, Y Muraki, Y Ohara: Reverse genetics of Saffold virus. 17th Europic Conference, Saint-Raphael, 2012.
4. T Himeda, T Okuwa, Y Muraki, Y Ohara: Persistent infection of SAFV-3 *in vitro*. Current Progress in Enterovirus 71 Research in the Asia-Pacific Region, Tokyo, 2012.
5. Y Muraki, T Okuwa, T Himeda, Y Ohara: The cysteine residues in the extracellular domain of CM2 are dispensable but influence the influenza C virus replication. XV International Congress of Virology, Sapporo, 2011.
6. T Himeda, T Hosomi, N Asif, H Shimizu, T Okuwa, Y Muraki, Y Ohara: Synthesis of infectious Saffold virus type 3 RNA by T7 RNA polymerase in terminated by a human preproparathyroid hormone (PTH) signal in the viral genome. XV International Congress of Virology, Sapporo, 2011.
7. T Okuwa, Y Muraki, T Himeda, Y Ohara: Glycosylation of influenza C virus CM2 protein affects the early phase of viral replication. XV International Congress of Virology, Sapporo, 2011.

8 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1 特許取得

該当なし

2 実用新案登録

該当なし

3 その他

該当なし