

視神経脊髄炎の前部視覚路障害における臨床・免疫・病理学的特徴の研究

分担研究者： 河内泉

所属施設名： 新潟大学脳研究所・医歯学総合病院神経内科

研究要旨

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica spectrum disorder; NMOSD) と多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) は代表的な二大中枢神経系自己免疫疾患である。NMOSD と MS において、視神経炎による視機能異常は quality of life に影響する重要な神経徴候である。臨床所見では、NMOSD 症例では視神経炎発症時には視力低下、視野検査での mean deviation 値低下、The Optic Neuritis Treatment Trial による視野障害分類での total loss of vision 型を呈する割合の上昇を認め、その程度は MS より重篤であった。MRI 画像所見では視神経炎発症時の造影病変長が、NMOSD 症例で有意に長く、optical coherence tomography 検査では NMOSD の視神経炎罹患眼で retinal nerve fiber layer 及び ganglion cell complex 厚が薄く、視神経炎による二次的な逆行性軸索変性が重度であることが推測された。視機能の予後に関しては、NMOSD 症例では視神経炎の発症から視力の回復に長期間を要した。病理学的所見では、NMOSD 症例で視神経病巣に血管中心性の補体沈着、aquaporin-4 (AQP4) 分子を欠いたアストロサイト (pattern specific loss of AQP4) を認める他に、脱髄プラークを超えてその周囲の AQP4^{loss} periplaque white matter にも SMI31⁺ 軸索腫大が多く認められた。同部位には voltage-dependent anion channel 1⁺ ミトコンドリアの異常集積と transient receptor potential melastatin 4 の異常集積を神経軸索内に認めた。その程度は MS より顕著であった。以上より、NMOSD の視神経には 'astrocyte-neuron interaction を介した AQP4 依存性・脱髄非依存性の神経変性機構' が存在し、NMOSD の視機能予後不良の一端を担っている可能性が示唆された。

A. 研究目的

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica spectrum disorder; NMOSD) と多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) は代表的な二大中枢神経系自己免疫疾患である。両疾患の視神経炎による視機能異常は quality of life に影響する重要な神経徴候である。しかし NMOSD と MS の視機能障害の相違点に関する詳細な検討は限られている。そこで我々は、その差異と背景にある病態を明らかにするため、臨床神経学、神経眼科学、神経放射線学、免疫病理学的方面から、前部視覚路障害を比較検討した。

B. 研究方法

NMOSD 30 症例及び MS 49 症例の臨床経過、視力、視野、光干渉断層法 (optical coherence tomography; OCT), MRI 画像所見を後方視的に検討した。尚、NMOSD 症例は、血清アクアポリン 4 (AQP4) 抗体陽性症例に限定した。次に、NMOSD 13 例、MS 7 例、疾患対照 8 例剖検例の視神経、脊髄、大脳を病理学的に解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は新潟大学医学部倫理委員会の審査・承認を得ている。研究の対象となる個人の人権擁護のため、同意取得後に研究を開始し、厳重な個人情報管理を行っている。

C. 研究結果

臨床的検討の結果は以下である。NMOSD 症例では MS 症例と比較して視神経炎発症時の視力が有意に低下していた。NMOSD 症例では視野検査で mean deviation (MD) 値が低下し、The Optic Neuritis Treatment Trial による視野障害分類では total loss of vision 型を呈する割合が上昇していた。興味深いことに、発作から 2 ヶ月を超えて視機能低下が進行する慢性進行例が 25% 認められた。MRI 画像所見では視神経炎発症時の造影病変長が、NMOSD 症例では長く、一部の症例では視神経神経周囲病変が認められた。OCT 検査では NMOSD の視神経炎罹患眼で retinal nerve fiber layer (RNFL) 及び ganglion cell complex (GCC) 厚が菲薄化し、視神経炎による二次的な逆行性軸索変性が重度であることが推測された。さらに視神経炎の非罹患眼においても RNFL と GCC 厚の萎縮を認め、網膜には視神経炎に伴う二次変性の他に一次変性が存在する可能性が示唆された。さらに NMOSD 症例では視神経炎の発症から視力の回復 (1.0 logMAR まで回復するために要する期間) に長期間を要し、回復に至らない症例も存在していた。

病理学的検討の結果は以下である。NMOSD 群の全例で脊髄や視神経病巣に血管中心性の補体沈着、AQP4 分子を欠いたアストロサイト (pattern specific loss of AQP4) を認めたが、MS 群と疾患対照群には認めなかった。NMOSD 群と MS 群の大脳白質と視神

経には、脱髄ブランクと periplaque white matter に SMI31⁺軸索腫大と APP⁺のスフェロイド軸索が存在し、顕著な軸索障害が示唆された。同部位に一致して、異常な VDAC1⁺ミトコンドリアの著明な集積と陽イオンチャンネル TRPM4 の異常な集積を神経軸索内に認めた。NMOSD 群は MS 群に比較して軸索障害の程度が重度であった。大脳皮質では NMOSD 群の全例で皮質 I 層にアクアポリン 4 分子を欠いたアストロサイトを、II 層に神経細胞の脱落、反応性 astrocyte の増加、ミクログリアの増加、髄膜への炎症細胞浸潤を認めた。NMOSD 群の大脳皮質には皮質性脱髄、活性化補体の血管中心性沈着や髄膜のリンパ節類似構造を認めなかった。一方、MS 群では皮質性脱髄を認めた。

D. 考察

NMOSD の視神経には 'astrocyte-neuron interaction を介した AQP4 依存性・脱髄非依存性の神経変性機構' が存在する。MS と NMOSD の両者の背景病理には「炎症と変性」が存在するが、一方、その性質と重みは MS と NMOSD では異なる。これらの病理学的相違が、MS と NMOSD の臨床病型の違いを引き起こす可能性がある。異なる「炎症と変性」病態を持つ MS と NMOSD では、異なる観点から炎症病態と神経保護の両面での治療を開発する必要がある。

E. 結論

NMOSD では MS と同様に認知機能障害が存在する。NMOSD では、再発・寛解という炎症・免疫機転による発作とは別個に、神経変性機転が存在する可能性が示唆され、視機能をはじめとした神経機能に重大な影響を及ぼす。

免疫介在性肥厚性硬膜炎の原因とその位置づけの研究

分担研究者： 河内泉

所属施設名： 新潟大学脳研究所・医歯学総合病院神経内科

研究要旨

肥厚性硬膜炎 (hypertrophic pachymeningitis; HP) は硬膜を病変の主座とする慢性炎症性疾患である。続発性 HP は 1) 梅毒, 結核, 真菌をはじめとした感染症, 2) サルコイドーシス, granulomatosis with polyangiitis (GPA) などの抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ANCA) 関連血管炎 (AAV), IgG4 関連疾患などの自己免疫疾患, 3) 腫瘍性疾患などに関連して発症する。中でも myeloperoxidase (MPO)-ANCA⁺ HP は (1) 高齢女性に多い, (2) 中耳炎や副鼻腔炎の合併が多い, (3) 硬膜や上気道に限局する症例が多く, 肺や腎などの全身臓器に及ぶ症例は少ない, (4) 髄液 CXCL10, CXCL8, interleukin-6 の上昇が見られる, (5) 硬膜は肥厚し, T_H1 細胞, 多核巨細胞, 壊死, 血管炎を伴う炎症性肉芽腫と, 濾胞樹状細胞を含む B 細胞濾胞を認める, (6) prednisolone と cyclophosphamide 併用療法が有効であるという特徴を有する。一方, proteinase 3 (PR3)-ANCA⁺ HP は肺, 腎などの全身臓器に障害が及ぶ症例が多く, 重症度が高く, 機能予後が悪いという特徴を有する。両者に AAV の新しい診断アルゴリズム Watts 分類を用いると, MPO-ANCA⁺ HP の 82% と PR3-ANCA⁺ HP の全例が GPA に分類される。以上から AAV に関連した HP の多くは GPA と考えるべきであり, 特に MPO-ANCA⁺ HP では古典型 GPA の 3 徴 (上気道 E・下気道 L・腎病変 K) を満たさない場合であっても, 古典型 GPA に準じた集学的免疫療法を検討すべきである。

A. 研究目的

肥厚性硬膜炎 (hypertrophic pachymeningitis; HP) は、硬膜を病変の主座とする慢性炎症性疾患で、頭痛、多発性脳神経障害などを来す疾患である。1869 年の Charcot らによる記載以来、原因同定困難な稀な疾患として位置づけられてきたが、近年、MRI などの画像診断・自己抗体などの血清学診断の進歩により、頭痛の日常診療では常に念頭に置かなければならない疾患へと変貌している。HP は、原因が不明

な「特発性」、原因が明らかな「続発性」に分類される。「続発性」はさらに、1) 梅毒, 結核, 真菌をはじめとした感染症, 2) サルコイドーシス, granulomatosis with polyangiitis (GPA, 旧称; Wegener 肉芽腫症) などの抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎 (AAV), IgG4 関連疾患などの自己免疫疾患, 3) 腫瘍性疾患などに関連して発症することが知られている。本研究では免疫介在性 HP の原因とその位置づけを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

免疫介在性・特発性 HP36 例の臨床像、免疫学および病理学的解析を後方視的に行った。尚、MPO-ANCA⁺ HP 5 例、PR3-ANCA⁺ HP 2 例の剖検・生検、硬膜・脳標本を病理学および免疫学的に解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は新潟大学医学部倫理委員会の審査・承認を得ている。研究の対象となる個人の人権擁護のため、同意取得後に研究を開始し、厳重な個人情報管理を行っている。

C. 研究結果

本研究における免疫介在性・特発性 HP は、MPO-ANCA⁺ HP 47%、特発性 HP 25%、PR3-ANCA⁺ HP 11%、IgG4 関連疾患 HP 6%、サルコイドーシスに関連した HP 6%、関節リウマチに関連した HP 3%、抗セントロメア抗体⁺ HP 3%で構成される。このように特に本邦では免疫介在性・特発性 HP の中で MPO-ANCA⁺ HP の占める割合が多い。MPO-ANCA⁺ HP は (1) 高齢女性に多い、(2) 中耳炎か副鼻腔炎の合併が多い、(3) 病変は硬膜や上気道に限局する症例が多く、肺や腎などの全身臓器に及ぶ症例は少ない、(4) 髄液 CXCL10, CXCL8, interleukin-6 の上昇が見られる、(5) 硬膜は肥厚し、T_H1 細胞、多核巨細胞、壊死、血管炎を伴う炎症性肉芽腫と、濾胞樹状細胞を含む B 細胞濾胞 (lymphoid neogenesis) を認める、(6) prednisolone と cyclophosphamide 併用療法が有効であるといった特徴を有する。一方、PR3-ANCA⁺ HP は肺などの全身臓器に障害が及ぶ症例が多く、重症度が高く、機能予後が悪いという特徴を有する。両者に AAV の新しい診断アルゴリズム Watts 分類を用いると、MPO-ANCA⁺ HP の 82% と PR3-ANCA⁺ HP の全例が GPA に分類される。以上から AAV に関連した HP の多くは GPA と考えるべきであり、特に MPO-ANCA⁺ HP では古典型 GPA の 3 徴 (上気道 E・下気道 L・腎病変 K) を満たさない場合であっても、古典型 GPA に準じた集学的免疫療法を検討すべきである。

D. 考察

HP の病態は、梅毒などの感染が中心であった時代から、AAV をはじめとした免疫介在性 HP や特発性 HP が主体を占める時代へとシフトしている。さらに免疫介在性・特発性 HP の中でも、MPO-ANCA⁺ HP が約半数に及ぶことが本研究により示された。日本人 HP に関する全国臨床疫学調査でも同様な傾向が報告されている。一般に、AAV における ANCA status については、北ヨーロッパ地域で PR3-ANCA⁺ AAV が多く、日本を含めたアジア地域で

MPO-ANCA^s AAV が多いことが示されている。民族差を含めた遺伝的要因の他に、緯度を含めたなんらかの地誌学的環境要因が影響していると推測されている。中でも silica, 微生物, ビタミン D などが原因の候補因子となっている。本邦の免疫介在性 HP において MPO-ANCA⁺ HP が約半数を占めるという事実は、AAV の地域集積性と同様な背景であることが推測される。

近年、欧州 AAV 患者を対象としたゲノムワイド関連解析が報告された。1) 最も強い遺伝関連要因は、GPA, MPA といった臨床症候群にはなく、MPO-ANCA や PR3-ANCA といった ANCA status に存在する、2) PR3-ANCA⁺ AAV は HLA-DP, SERPINA1 (α 1-antitrypsin), PRTN3 (proteinase 3) 遺伝子に、MPO-ANCA⁺ AAV は HLA-DQ 遺伝子に関連する。これらは MPO-ANCA⁺ AAV と PR3-ANCA⁺ AAV は異なった遺伝的背景で発症する可能性があること、GPA や MPA といった臨床病型よりもむしろ MPO-ANCA や PR3-ANCA といった ANCA status が治療反応性や予後を決定する可能性がある。さらに欧州リウマチ学会議 (EULAR) は障害臓器分布による重症度分類に応じて治療を決定することを推奨している。このアルゴリズムによれば、腎もしくはその他の重要臓器障害を認めた AAV 症例は、‘全身型’もしくは‘重症型’に分類され、寛解導入にはステロイドとシクロフォスファミドの併用療法を推奨している。ANCA⁺ HP で prednisolone と cyclophosphamide の併用療法が有効であるとする本研究の結果は、EULAR アルゴリズムの妥当性を支持するものである。

以上から、「AAV では GPA や MPA といった臨床病型のみでなく、(1) 障害臓器分布 (E, L, K, CNS, PNS, eye 等) と (2) ANCA status (MPO-ANCA, PR3-ANCA) に基づき、治療アルゴリズムを作成する」ことを提案する。

E. 結論

本邦の免疫介在性 HP は MPO-ANCA⁺ HP の占める割合が多く、その理解は臨床的に重要である。MPO-ANCA⁺ HP の多くは中枢神経限局型の AAV (GPA) の一型と考えられた。

F. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 (53) 件

原著論文による発表 (3) 件

それ以外 (レビュー等) による発表 (21) 件

そのうち主なもの

発表論文

1. 河内泉. III. 各種疾患. 7. 脱髄・免疫性疾患. 2. 多発性硬化症の「炎症・変性」と進行型多発性硬化症に対する治療の最新動向. Annual Review 神経 2017. 2017年1月30日発行. 206-214. 中外医学社. 東京.
2. Tsuboguchi S, Yajima R, Higuchi Y, Ishikawa M, Kawachi I, Koyama Y, Nishizawa M. A case of slowly progressive anti-Yo-associated paraneoplastic cerebellar degeneration successfully treated with antitumor and immunotherapy. Rinsho Shinkeigaku. 2016 Jun 28;56(7):477-80. DOI: 10.5692/clinicalneurology.000872.
3. 河内泉, 西澤正豊. 「多発性硬化症の病因・病態から診断・治療まで」(3) 多発性硬化症の早期診断と早期治療のUP-TO-DATE. 神経治療学 2016;33:475-477.
4. 柳村文寛, 河内泉, 西澤正豊. NMOの診断と治療-NMOのあらたな診断基準と治療薬. 医学のあゆみ 2015;255(5):390-396.
5. Kitahara M, Kanazawa M, Hatakeyama M, Yanagimura F, Sakagami T, Kawachi I, Nishizawa M. [A patient with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) presenting with diplopia and blepharoptosis: a case report]. Brain Nerve. 2014 Jul;66(7):880-1.
6. 柳村文寛, 佐治越爾, 穂苅万李子, 柳川香織, 豊島靖子, 柿田明美, 高橋均, 小野寺理, 西澤正豊, 河内泉. 視神経脊髄炎における tissue Tregs 動態の検討. 第28回神経免疫学会, 長崎, 2016年9月.
7. 佐治越爾, 西田茉那, 柳村文寛, 穂苅万李子, 柳川香織, 小野寺理, 西澤正豊, 河内泉. 眼窩炎症性偽腫瘍における髄液サイトカイン・ケモカインの検討. 第28回神経免疫学会, 長崎, 2016年9月.
8. 大津裕, 佐治越爾, 柳村文寛, 穂苅万李子, 柳川香織, 西澤正豊, 河内泉, 小野寺理. 臨床ケーススタディ. 重症帯状疱疹のためフィンゴリモード一時中断に伴い breakthrough disease 様の進展を来した多発性硬化症の一例. 第28回神経免疫学会, 長崎, 2016年9月.
9. Izumi Kawachi, Akiko Yokoseki, Etsuji Saji, Mariko Hokari, Fumihiko Yanagimura, Kaori Yanagawa, Masatoyo Nishizawa. Clinical, radiological and immunological features of idiopathic hypertrophic pachymeningitis. 第57回日本神経学会総会, 神戸, 2016年5月.
10. Mariko Hokari, Akiko Yokoseki, Etsuji Saji, Musashi Arakawa, Kaori Yanagawa, Fumihiko Yanagimura, Yasuko Toyoshima, Akiyoshi Kakita, Hitoshi Takahashi, Masatoyo Nishizawa, Izumi Kawachi. Analysis of neurodegeneration with astrocytopathy in neuromyelitis optica and multiple sclerosis. 第57回日本神経学会総会, 神戸, 2016年5月.
11. Mariko Hokari, Akiko Yokoseki, Musashi Arakawa, Etsuji Saji, Kaori Yanagawa, Fumihiko Yanagimura, Yasuko Toyoshima, Kouichirou Okamoto, Satoshi Ueki, Tetsuhisa Hatase, Riuko Ohashi, Takeo Fukuchi, Kohei Akazawa, Mitsunori Yamada, Akiyoshi Kakita, Hitoshi Takahashi, Osamu Onodera, Masatoyo Nishizawa, Izumi Kawachi. NMO is characterized by serious attacks and neurodegeneration with abnormal mitochondria. 第57回日本神経学会総会,

学会発表

1. 穂苅万李子, 佐治越爾, 柳村文寛, 柳川香織, 豊島靖子, 柿田明美, 高橋均, 小野寺理, 西澤正豊, 河内泉. Neuromyelitis optica 脳病変における神経放射線学的・神経病理学的特徴. 第28

- 神戸, 2016年5月.
8. Fumihiro Yanagimura, Etsuji Saji, Mariko Hokari, Kaori Yanagawa, Akiko Yokoseki, Masatoyo Nishizawa, Izumi Kawachi. The neuroradiological and immunological analysis of neuro-Behçet's disease. 第57回日本神経学会総会, 神戸, 2016年5月.
 9. Mana Takahashi, Etsuji Saji, Mariko Hokari, Akiko Yokoseki, Fumihiro Yanagimura, Kaori Yanagawa, Masatoyo Nishizawa, Izumi Kawachi. Clinical profiles of orbital inflammatory pseudotumors with neurological involvement. 第57回日本神経学会総会, 神戸, 2016年5月.
 10. Mariko Hokari, Etsuji Saji, Fumihiro Yanagimura, Akiko Yokoseki, Kaori Yanagawa, Masatoyo Nishizawa, Izumi Kawachi. Ectopic lymphoid neogenesis in ANCA-associated vasculitis. 第45回日本免疫学会, 北海道, 2015年11月.
 11. Mariko Hokari, Etsuji Saji, Akiko Yokoseki, Kaori Yanagawa, Masatoyo Nishizawa, Izumi Kawachi. Cortical neurodegeneration with meningeal inflammation in neuromyelitis optica and multiple sclerosis. 第44回日本免疫学会, 京都, 2014年12月.
- (2) 海外
- 口頭発表 (6) 件
 原著論文による発表 (13) 件
 それ以外 (レビュー等) による発表 (9) 件
- そのうち主なもの
 発表論文
1. Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88:137-145. doi:10.1136/jnnp-2016-313300.
 2. Hokari M, Yokoseki A, Arakawa M, Saji E, Yanagawa K, Yanagimura F, Toyoshima Y, Okamoto K, Ueki S, Hatase T, Ohashi R, Fukuchi T, Akazawa K, Yamada M, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, Kawachi I. Clinicopathological features in anterior visual pathway in neuromyelitis optica. *Annals of Neurology* 2016;79(4):605-624. doi: 10.1002/ana.24608. PMID: 26836302.
 3. Kawachi I. Clinical characteristics of autoimmune optic neuritis. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2017;8(Suppl.1):8-16.
 4. Gresa-Arribas N, Planagumà J, Petit-Pedrol M, Kawachi I, Katada S, Glaser CA, Simabukuro M M, Armangué T, Martinez-Hernandez E, Graus F, Dalmau J. Human neurexin-3 antibodies associate with encephalitis and alter synapse development. *Neurology* 2016;86:1-8.
 5. Misawa S, Sato Y, Katayama K, Nagashima K, Aoyagi R, Sekiguchi Y, Sobue G, Koike H, Yabe I, Sasaki H, Watanabe O, Takashima H, Nishizawa M, Kawachi I, Kusunoki S, Mitsui Y, Kikuchi S, Nakashima I, Ikeda S, Kohara N, Kanda T, Kira J, Hanaoka H, Kuwabara S, for the Japanese POEMS Syndrome for Thalidomide (J-POST) Trial Study Group. Safety and efficacy of thalidomide in patients with POEMS syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2016 Oct;15(11):1129-37. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30157-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30157-0).
 6. Ogino M, Kawachi I, Otake K, Ohta H, Otsuka Y, Iwasaki K, Hiroi S. Current treatment status and medical cost for multiple sclerosis based on analysis of a Japanese claims database. *Clinical and experimental neuroimmunology* 2016;7(2):158-167. Article first published online: 23 MAR 2016. doi: 10.1111/cen3.12299.
 7. 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.* 2016;22(10):1337-48. 2015 Nov 12. pii: 1352458515617248. [Epub ahead of print]. PMID: 26564994. doi: 10.1177/1352458515617248.
8. Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, Kosaka T, Hokari M, Toyoshima Y, Okamoto K, Takeda S, Sanpei K, Kikuchi H, Hirohata S, Akazawa K, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, and Kawachi I. Hypertrophic pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Brain* 2014;137(2):520-536. DOI:10.1093/brain/awt314.
- 学会発表
1. Izumi Kawachi, Mariko Hokari, Akiko Yokoseki, Musashi Arakawa, Etsuji Saji, Kaori Yanagawa, Fumihiro Yanagimura, Yasuko Toyoshima, Akiyoshi Kakita, Hitoshi Takahashi, Osamu Onodera and Masatoyo Nishizawa. Severe neurodegeneration and unique dynamics of aquaporin-4 on astrocytes in the anterior visual pathway of neuromyelitis optica. The 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). London, UK. 2016年9月.
2. Izumi Kawachi, Akiko Yokoseki, Etsuji Saji, Mariko Hokari, Kaori Yanagawa, Masatoyo Nishizawa. Clinical and radiological profiles of anterior visual pathway involvement in neuromyelitis optica. 2014 Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting. Boston, USA. 2014年9月.
3. Izumi Kawachi, Mariko Hokari, Etsuji Saji, Yasuko Toyoshima, Akiko Yokoseki, Kaori Yanagawa, Akiyoshi Kakita, Hitoshi Takahashi, Masatoyo Nishizawa. Role of meningeal lymphoid follicle-like structures in the CNS inflammatory disorders. The 12th International Congress of Neuroimmunology. Meinz, German. 2014年11月.
4. Izumi Kawachi, Mariko Hokari, Akiko Yokoseki, Musashi Arakawa, Etsuji Saji, Kaori Yanagawa, Fumihiro Yanagimura, Yasuko Toyoshima, Akiyoshi Kakita, Hitoshi Takahashi, Masatoyo Nishizawa. Severe neurodegeneration and unique dynamics of astrocytes/Müller cells with alterations of aquaporin-4 in neuromyelitis optica. The 8th Annual Neuromyelitis optica roundtable conference. Los Angeles, CA, USA. 2016年3月.
- G. 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