

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
多系統蛋白質症（MSP）の疾患概念確立および診断基準作成、診療体制構築に関する研究班
総括研究報告書

多系統蛋白質症(MSP)の疾患概念確立および診断基準作成、
診療体制構築に関する研究

研究代表者 山下 賢 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野 准教授

研究要旨 多系統蛋白質症（multisystem proteinopathy: MSP）は、筋や骨、中枢神経系など多臓器に蛋白凝集体を形成する希少遺伝性疾患である。本疾患の原因として、VCP や *hnRNPA2B1*、*hnRNPA1*、*SQSTM1*、*MATR3* の遺伝子変異が同定されている。本研究の目的は、本邦における MSP の実態を解明する調査研究目的の臨床診断基準を策定するとともに、本邦における MSP 症例を集積することによって MSP の病態を臨床病理学的に解析し、さらに症例に基づいた病態研究の基盤を確立することである。結果として、骨パジェット病に関する診断基準を含めた新たな MSP 診断基準を作成した。本邦症例の臨床病理学的解析において、認知症や骨パジェット病を発症する症例は見出されなかった。また MSP の病態を再現するマウスや患者 iPS 細胞由来の細胞モデルの確立、エクソーム解析を含む遺伝学的解析などを通して、病態研究の基盤が構築された。今後学会承認を通して確定された診断基準に基づいて全国の MSP 患者の実態調査を行い、その臨床および疫学的情報を収集する予定である。

研究分担者
安東由喜雄（熊本大学大学院生命科学研究部
神経内科学分野 教授）
青木 正志（東北大学大学院医学系研究科
神経内科 教授）
勝野 雅央（名古屋大学大学院医学系研究科
神経内科 教授）
高橋 祐二（国立精神・神経医療研究センター
病院脳神経内科 部長）
研究協力者
橋本 淳（国立病院機構大阪南医療センター
統括診療部長）

蛋白質症（multisystem proteinopathy: MSP）と称する疾患概念が提唱された。しかし MSP の疾患概念は国際的なコンセンサスに至っておらず、診断基準も制定されていないため、単一臓器のみの発症に留まる症例では診断に苦慮する。近年の分子遺伝学の進歩によって MSP の原因遺伝子が同定され、治療を目指した病態研究が進展しているが、一方で正確な診断に基づく疫学や自然歴の情報を得ることが難しく、新規治療法を確立するために必要な臨床研究の実施が困難である。

本研究の目的は、MSP の臨床診断基準を確立し効率的な診断体制を構築することにより、単一臓器の発症に留まる潜在患者を発掘すると同時に、本疾患の原因遺伝子は中枢神経系および筋、骨変性疾患の原因となるため、共通の病態を有する ALS や FTD などの神経変性疾患の病態研究に寄与する知見を見出すことである。

A. 研究目的

骨パジェット病および前頭側頭型認知症（FTD）を伴う封入体ミオパチー（inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia: IBMPFD）は、骨格筋や骨、中枢および末梢神経障害を示す疾患として認識されてきた。しかし本疾患はそれらの疾患に留まらず、筋萎縮性側索硬化症（ALS）をはじめ多彩な神経症状も呈することから、2013年に多系統蛋

B. 研究方法

本研究において平成 29 年度に既知の遺伝子変異を有する MSP 患者の臨床情報を解析し、臨床診断基準と重症度分類を策定するとともに、MSP

が疑われる患者に対して包括的な診断体制を構築する。平成30年度は、診断基準に基づいて全国のMSP患者の実態調査を行い、その臨床および疫学的情報を収集するとともに、指定難病データベースの運用に必要な臨床パラメーターを同定し、将来的な臨床試験の基盤を確立する計画である。

1) MSP診断基準と重症度分類の作成

本疾患の原因遺伝子として、VCPに加えて、*hnRNPA2B1* や *hnRNPA1*、*SQSTM1*、*MATR3* 遺伝子が同定されている。このような既知の遺伝子変異を有する症例を蓄積し、臨床症状を詳細に解析し表現型を解明することによって、効率的な診断を可能とする診断基準と重症度分類を作成する。

2) MSP診断体制の構築

本疾患の診断には、筋病理や高次脳機能評価、画像解析などの臨床評価と共に、遺伝子検索が極めて重要である。本疾患における各種検査所見を解明すると同時に、次世代シーケンサーを用いてエクソームシーケンスを実施し、MSPが疑われる患者についてこれらの遺伝子を含むエクソームを包括的に検索する方法を確立し、効率的な診断体制を確立する。さらにこれらの手法を用いて、新規の本疾患の原因遺伝子の同定を目指す。

3) MSP患者の全国実態調査による臨床および疫学情報の収集

臨床診断基準に基づいて遺伝子検索を含む包括的な診断体制を提供することによって、国内に潜在的に存在するMSP患者を発掘する。さらに厚労省難治性筋疾患班や神経変性班と連携し、神経内科専門医を対象としたアンケート調査を実施することにより、全国規模の実態調査として本疾患の疫学・自然歴を解明する。また将来的な臨床試験の基盤として、患者登録制度である指定難病データベースの運用に必要な臨床パラメーターを同定する。

(倫理面への配慮)

研究分担・協力施設において、患者からの文書での十分なインフォームドコンセントを得る。

C. 研究結果

平成30年2月の班会議において、MSP診断基準暫

定案について議論を行った。その際、診断基準の目的を明記すべきであること(例:臨床診断基準、調査研究目的など)、FTDやALSについては既存の指定難病の診断基準があるが、骨パジェット病については診断基準がなく、専門家を交えた診断基準作成が望ましいこと、MSPとして報告されている遺伝子変異を有するものの、神経もしくは骨格筋、骨のいずれか単一組織の病変しかないものをMSPに含めるべきかということ、昨年度の基準案に関して、具体的に何が必須で何がどれだけ揃うべきか明確にすべきであること、また各MSP関連遺伝子の変異の確認に際して、病的意義が不明の変異をどう扱うべきかということなどが指摘された。そこで本年度より研究協力者として、以前「重症骨系統疾患の予後改善に向けての集学的研究班(大園班)」に所属された国立病院機構大阪南医療センター統括診療部長 橋本淳先生に参加いただき、骨パジェット病に関する診断基準を含めて、以下のように新たにMSP診断基準を作成した。

【MSP診断基準】

目的:多系統蛋白質症(multisystem proteinopathy: MSP)は、筋や骨、中枢神経系など多臓器に蛋白凝集体を認める遺伝性疾患である。以前から封入体ミオパチーや骨パジェット病、前頭側頭葉変性症が合併する「IBMPFD」という疾患群が認識されていたが、運動ニューロン疾患など多彩な神経症状も呈することから、近年MSPと称する疾患概念が提唱された。しかし本疾患概念は国際的コンセンサスには至っておらず、診断基準も定められていない。運動ニューロン疾患や前頭側頭型認知症、封入体ミオパチーはいずれも指定難病としての診断基準が定められ医療費助成がなされているが、本診断基準は本邦におけるMSPの実態を解明する調査研究目的で実施・制定するものである。

A. (行動異常型)前頭側頭型認知症:

以下の(1)、(2)、(3)、(4)の全てを満たすもの^{注1)}。

- (1) 進行性の異常行動や認知機能障害を認め、それらにより日常生活が阻害されている。
- (2) 次のa~fの症状のうちの3項目以上を満たす。

- a. 脱抑制行動: 以下の3つ症状のうちいずれか1つ以上を満たす。社会的に不適切な行動、礼儀やマナーの欠如、衝動的で無分別や無頓着な行動
- b. 無関心又は無気力
- c. 共感や感情移入の欠如: 以下の2つ症状のうちいずれか1つ以上を満たす。他者の要求や感情に対する反応欠如、社会的な興味や他者との交流、又は人間的な温かさの低下や喪失
- d. 固執・常同性: 以下の3つ症状のうちいずれか1つ以上を満たす。単純動作の反復、強迫的又は儀式的な行動、常同言語
- e. 口唇傾向と食習慣の変化: 以下の3つ症状のうちいずれか1つ以上を満たす。食事嗜好の変化、過食、飲酒、喫煙行動の増加、口唇的探求又は異食症
- f. 神経心理学的検査において、記憶や視空間認知能力は比較的保持されているにもかかわらず、遂行機能障害がみられる。
- (3) 前頭葉や側頭葉前部に頭部MRI/CTでの萎縮かPET/SPECTでの代謝や血流低下がみられる。
- (4) 除外診断: 以下の疾患を全て鑑別できる。
アルツハイマー病、レヴィ小体型認知症、血管性認知症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、統合失調症、うつ病などの精神疾患、発達障害
- B. 運動ニューロン疾患:
以下の(1)、(2)、(3)、(4)の全てを満たすもの。
- (1) 成人発症である。
- (2) 経過は進行性である。
- (3) 神経所見・検査所見で、下記のaかbのいずれかを満たす。身体を、脳神経領域、頸部・上肢領域、体幹領域(胸髄領域)、腰部・下肢領域の4領域に分ける。下位運動ニューロン徴候は、針筋電図所見(進行性脱神経所見または慢性脱神経所見)でも代用できる。
- a. 1つ以上の領域に上位運動ニューロン徴候を認め、かつ2つ以上の領域に下位運動ニューロン徴候がある。
- b. 下記E.に挙げる既知の関連遺伝子変異があり、身体の1領域以上に上位および下位運動ニューロン徴候がある。
- (4) 除外診断: 以下の疾患を全て鑑別できる。
脳幹・脊髄疾患(腫瘍、多発性硬化症、頸椎症、後縦靭帯骨化症など)、末梢神経疾患(多巣性運動ニューロパチー、遺伝性ニューロパチーなど)
- C. 封入体ミオパチー:
以下の(1)、(2)、(3)、(4)、(5)の全てを満たすもの。
- (1) 肢帯部あるいは遠位部、顔面肩甲上腕部の筋萎縮・筋力低下
- (2) 血清CK値が正常～中等度上昇
- (3) 電気生理学的検査(筋電図等)における筋原性変化^{注2)}
- (4) 骨格筋病理学的検査における所見: 下記a, b, cのいずれか1つ以上とdを満たす
- a. 縁取り空胞を伴う筋線維
- b. 核や細胞質における tubulofilamentous inclusionの存在(電子顕微鏡)
- c. RNA結合蛋白(TDP-43, hnRNPA1, hnRNPA2B1, matrin-3等)もしくは蛋白質分解系マーカー(p62, ubiquitin等)陽性の細胞質内封入体(ないし異常凝集)
- d. 形態学的に正常な筋線維における MHC class I発現や著明な細胞浸潤を認めない
- (5) 除外診断: 以下の疾患を全て鑑別できる。
代謝性筋疾患(ミトコンドリア病、糖原病、脂質代謝異常)、炎症性筋疾患(多発筋炎/皮膚筋炎、封入体筋炎、サルコイドミオパチー等)、筋チャンネル病(周期性四肢麻痺、ミオトニー症候群)、筋無力症候群(重症筋無力症、先天性筋無力症候群)、内分泌性ミオパチー(甲状腺中毒性ミオパチー、粘液水腫、副甲状腺機能異常、低カリウム性ミオパチー等)、薬剤性ミオパチー(悪性症候群、悪性高熱、ステロイドミオパチー等)、先天性ミオパチー(ネマリンミオパチー、中心コア病、マルチミニコア病、中心核ミオパチー、筋線維型不均等症、その他)、筋原線維ミオパチー、遠位型ミオパチー(GNEミオパチー、三好型ミオパチー、その他)

D. 骨パジェット病:

以下の (1) ~ (3) 全てを満たす^{注3)}。

- (1) 罹患骨X線像で肥厚・変形を伴う骨吸収・骨硬化の混在の特徴的な所見^{注4)}
- (2) 骨シンチグラフィーでの高集積像
- (3) 除外診断: 以下の疾患を全て鑑別できる(鑑別が困難な場合に骨生検を行う)。骨腫瘍(原発性・転移性) 慢性の骨感染症など
- (4) 参考所見: 血清ALPもしくは骨代謝マーカー(骨型ALP)が高値^{注5)}

E. 関連遺伝子の変異の確認

既知のVCP、*hnRNPA2B1*、*hnRNPA1*、*SQSTM1*もしくは*MATR3*の関連遺伝子変異

< 診断のカテゴリー >

Definite

神経疾患(A.(行動異常型)前頭側頭型認知症and/or B.運動ニューロン疾患) 筋疾患(C.封入体ミオパチー) もしくは骨疾患(D.骨パジェット病)のいずれか2つ以上と、E.既知の関連遺伝子変異を有する。

Probable

神経疾患(A.(行動異常型)前頭側頭型認知症and/or B.運動ニューロン疾患) 筋疾患(C.封入体ミオパチー) もしくは骨疾患(D.骨パジェット病)のいずれか1つ以上と、E.既知の関連遺伝子変異を有する。あるいは、神経疾患(A.(行動異常型)前頭側頭型認知症and/or B.運動ニューロン疾患) 筋疾患(C.封入体ミオパチー) もしくは骨疾患(D.骨パジェット病)のいずれか2つ以上を有し、A~Dのいずれかの家族歴を有する。

Possible

神経疾患(A.(行動異常型)前頭側頭型認知症and/or B.運動ニューロン疾患) 筋疾患(C.封入体ミオパチー) もしくは骨疾患(D.骨パジェット病)のいずれか1つ以上を有し、E. 既知の関連遺伝子に病的意義が不明な新規希少変異を認めるか、あるいはA~Dのいずれかの家族歴を有する。

注1) 厚生労働省の前頭側葉変性症の診断基準に準ずる。

注2) 活動性脱神経電位を認めるなど、典型的な筋

原性変化が得られない可能性がある。

注3) Guidelines for diagnosis and management of Paget's disease of bone in Japan. J Bone Miner Metab. 2006;24(5):359-67.に準ずる

注4) 骨盤, 脊椎, 大腿骨, 頭蓋骨, 脛骨に好発する(Prevalence and clinical features of Paget's disease of bone in Japan. J Bone Miner Metab (2006) 24:186-190、骨パジェット病アトラス ISBN: ISBN978-4-89775-201-9(骨粗鬆症学会発行、ライフサイエンス出版)を参照)

注5) 発見のきっかけとなることが多いが正常値例もある(Prevalence and clinical features of Paget's disease of bone in Japan. J Bone Miner Metab (2006) 24:186-190)。

また各班員に関しては、個々の症例を通して診断基準案の検証を行い、診断基準案のブラッシュアップを行うとともに、MSPの病態を再現するマウスや患者iPS細胞由来の細胞モデルの確立、類似の病態を呈し鑑別が必要な封入体筋炎症例の遺伝学的解析などによるMSPに関する病態研究が進められた。

山下および安東らは変異*MATR3*がMSPを引き起こすメカニズムを解明するために、ヒト野生型もしくは変異型(S85C)*MATR3*を発現するアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターをマウス骨格筋に接種し、病理変化を解析した。次にCAGプロモーターを用いて変異型(S85C)*MATR3*を過剰発現するトランスジェニックマウスを作製し、臨床病理学的特徴を評価した。野生型もしくは変異型(S85C)*MATR3*を発現するAAVベクターを骨格筋に接種すると、両者は同様に筋原性変化を誘導し、筋線維の小径化や内在核線維、p62やLC3-IIの発現亢進を認めた。変異*MATR3*トランスジェニックマウスは経時的に体重減少や運動機能の低下を示した。筋病理解析では筋線維の大小不同や内在核線維、縁取り空胞などの筋原性変化を認め、脊髄病理解析では運動ニューロン数の減少とミクログリアやアストロサイトの増生がみられた。AAVモデルに対してオートファジー促進薬であるラパマイシンを腹腔内投与したところ、骨格筋内p62発現レベルが減少し、*MATR3*やp62凝集を有する筋線維が減少した。これらの研究成果として、野生型お

よび変異型MATR3は同様に筋毒性をもたらし、MSPの臨床病理学的特徴を再現することが明らかとなった。また、これらのモデルはMSPの病態を解析し、MATR3の機能を解明するための有用なツールとなることが期待される。

青木らは、本邦で初めて報告したMSP3型関連*hnRNPA1*変異をさらに広く検索し、新たなMSP3型家系の発見を試みた。併せて自験MSP3型患者より樹立したiPS細胞を用い、運動ニューロンおよび骨格筋細胞に分化誘導したヒト細胞モデルについて検討した。生検筋病理学的検査で縁取り空胞を伴う封入体ミオパチー4家系（家族性3家系、孤発性1名）および家族性ALSが疑われる34家系を対象として全エクソーム解析を実施したところ、既知のMSP関連遺伝子変異を有する家系は見出されなかった。また患者由来iPS細胞から分化誘導した骨格筋細胞を対象に多重免疫細胞化学をおこない、酸化的ストレス負荷による細胞質内RNA顆粒形成を確認したところ、一部は*hnRNPA1*共陽性であり、ストレス回復後にはRNA顆粒を認めなくなる一方で、*hnRNPA1*陽性顆粒が残存した。健常者由来iPS細胞ではストレス回復後の*hnRNPA1*陽性顆粒はみられなかった。これらの研究成果として、患者由来iPS細胞は生検筋病理の封入体形成過程を部分的に再現している可能性が示された。

勝野らは、特発性の炎症性筋疾患であり、まれに家族内発症が報告される封入体筋炎の42例のエクソーム解析を施行し、MSP関連遺伝子、封入体筋炎関連遺伝子や家族性ALSの原因遺伝子のvariantを解析したところ、3例（7.1%）に*SQSTM1*遺伝子のrare variantを認めた。また、封入体筋炎で過去に報告のあった遺伝子、ALS関連遺伝子において、それぞれ8例（19.0%）と4例（9.5%）にrare variantを見出した。これらの研究成果として、封入体筋炎にもMSPやALSなどの既知の遺伝子が関連している可能性が示された。

高橋らは、国立精神・神経医療研究センター病院で経験したVCP遺伝子変異症例を1例新たに追加報告した。症例は51歳男性、筋ジストロフィーの家族歴を持ち、38歳腰痛と体幹筋力低下で発症し、徐々に四肢近位筋に筋力低下を来した。筋力低下以外にも上肢の感覚障害、頻尿を認めた。認知症と骨病変は認めなかった。針筋電図では

fib/PSWを認め干渉の低下を認めた。筋病理所見は縁取り空胞と神経原性変化の両方を認めた。VCP遺伝子異常はp.R155Hであった。これらの研究成果として、昨年発表した4症例を含めて、アジア系人種では認知症、骨病変の発症が稀であることが確認された。

D. 考察

MSP という疾患概念は徐々に普及しつつあるものの、国内外を含めて明確な診断基準は定められていない。本研究を通して、我々は初めて本邦における MSP の実態を解明する調査研究目的の診断基準を作成した。今後、日本神経学会での承認を得た上で、神経内科専門医を対象としたアンケート調査を実施し、全国規模の実態調査として本疾患の疫学・自然歴を解明する予定である。

E. 結論

我々は初めて本邦における MSP の実態を解明する調査研究目的の診断基準を作成した。今後、全国規模の実態調査を予定している。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tawara N, Yamashita S, Kawakami K, Kurashige T, Zhang Z, Tasaki M, Yamamoto Y, Nishikami T, Doki T, Zhang X, Matsuo Y, Kimura E, Tawara A, Maeda Y, Hauschka SD, Maruyama H, Ando Y: Muscle-dominant wild-type TDP-43 expression induces myopathological changes featuring tubular aggregates and TDP-43-positive inclusions. *Exp Neurol* 309: 169-180, 2018.
- 2) Mukaino A, Tsuda M, Yamashita S, Kosaka T, Wada K, Ando Y: Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with extensive cerebral cortex symptoms: A case report. *Clin Neurol Neurosurg* 174: 217-219, 2018.
- 3) Okada M, Yamashita S, Ueyama H, Ishizaki M, Maeda Y, Ando Y: Long-term effects of

- edaravone on survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *eNeurologicalSci* 11: 11-14, 2018.
- 4) Yamashita S, Nakama T, Ueda M, Honda S, Kimura E, Konagaya M, Ando Y: Tongue strength in patients with subacute myelo-optico-neuropathy. *J Clin Neurosci* 47: 84-88, 2018.
 - 5) Yamashita S, Tawara N: Determination of cN1A autoantibodies by cell-based immunofluorescence cytochemistry. *Methods Mo Biol* 1901: 89-94, 2019.
 - 6) Kurisaki R, Ueyama H, Maeda Y, Sakamoto T, Nakahara K, Nakane S, Yamashita S, Ando Y; 2016 Kumamoto Earthquake PD Study Group. Impact of major earthquakes on Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*: 61, 130-135, 2019.
 - 7) Doki T, Yamashita S, Wei FY, Hara K, Yamamoto T, Zhang Z, Zhang X, Tawara N, Hino H, Uyama E, Kurashige T, Maruyama H, Tomizawa K, Ando Y: Mitochondrial localization of PABPN1 in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Lab Invest*, in press, 2019.
 - 8) Zhang X, Yamashita S, Hara K, Doki T, Tawara N, Ikeda T, Misumi Y, Zhang Z, Matsuo Y, Nagai M, Kurashige T, Maruyama H, Ando Y: Mutant MATR3 mouse model to explain multisystem proteinopathy. *J Pathol*, in press, 2019.
 - 9) Kumai Y, Samejima Y, Yamashita S, Ando Y, Orita Y, Miyamoto T, Matsubara K: Assessment of oropharyngeal swallowing dysfunction in myasthenia gravis patients presenting with difficulty in swallowing. *Auris Nasus Larynx*, in press, 2019.
 - 10) 山下 賢, 安東由喜雄 . 封入体筋炎と自己抗体 . *BRAIN and NERVE* 70: 449-457, 2018.
 - 11) 山下 賢 . ALS 患者の薬物療法選択における意思決定支援 . *難病と在宅ケア* 24: 18-21, 2018.
 - 12) 山下 賢 . 10 章 遺伝子、その他難病における診断・治療の現状と求める医薬品・医療機器・再生医療像 第 5 節 封入体筋炎 . 希少疾患用医薬品の適応拡大と事業性評価 No. 1969 . 東京: 技術情報協会; 465-471, 2018.
 - 13) 山下 賢 . 封入体筋炎における自己抗体の意義は? *週刊日本医事新報* 4940: 54-55, 2018.
2. 学会発表
 - 1) Yamashita S, Ikeda T, Tawara N, Zhang X, Doki T, Matsuo Y, Zhang Z, Hara K, Ando Y: Clinical differences between sporadic inclusion body myositis with and without intramuscular amyloid-like deposits. The XVI International Symposium on Amyloidosis, KKR Hotel Kumamoto, Kumamoto, Japan, March 26, 2018.
 - 2) Hara K, Yamashita S, Zhang X, Tawara N, Doki T, Zhang Z, Matsuo Y, Nagai M, Ando Y: Intramyofiber amyloid deposits of transgenic mice overexpressing mutant Matrin 3 are involved in the pathogenesis of Vocal Cord Pharyngeal Distal Myopathy. The XVI International Symposium on Amyloidosis, KKR Hotel Kumamoto, Kumamoto, Japan. March 26, 2018.
 - 3) 山下 賢: 封入体筋炎. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌 (シンポジウム), May 23, 2018.
 - 4) Yamashita S, Tawara N, Ikeda T, Zhang X, Doki T, Matsuo Y, Zhang Z, Hara K, Ando Y: Clinical characteristics of sporadic inclusion body myositis with anti-NT5C1A antibodies. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌, May 23, 2018.
 - 5) Tawara N, Yamashita S, Zhang Z, Zhang X, Hara K, Doki T, Matsuo Y, Nakane S, Ando Y: Generation of novel active immunization model of sporadic inclusion body myositis. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌, May 23, 2018.
 - 6) Zhang X, Yamashita S, Tawara N, Doki T, Hara K, Zhang Z, Ando Y: Overexpression of mutant MATR3 recapitulates clinicopathological features of VCPDM and ALS in mice. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌, May 24, 2018.
 - 7) 栗崎玲一、上山秀嗣、前田 寧、阪本徹郎、中原圭一、中根俊成、山下 賢、安東由喜雄: 熊

本地震を経験したパーキンソン病患者の地震
に対する思い-多施設共同アンケート調査-. 第
59 回日本神経学会総会, 札幌, May 26, 2018.

- 8) Hara K, Zhang X, Yamashita S, Tawara N, Doki T,
Zhang Z, Ando Y: Similarity of pathological
features between patients with VCPDM and mice
injected with AAV vectors. 第59回日本神経学会
総会, 札幌, May 26, 2018.
- 9) Zhang Z, Yamashita S, Tawara N, Doki T, Zhang X,
Hara K, Ando Y: The relationship between
myofiber necrosis and CD59 levels in immune
mediated necrotizing myopathy. 第59回日本神
経学会総会, 札幌, May 26, 2018.

各分担者の研究発表については、それぞれの項
目に譲る。

H. 知的財産権の出願・登録状況（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