

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  
分担研究報告書

本邦症例の臨床的解析を端緒とする MSP5 型の病態解析

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  
共同研究者 山下 賢<sup>1</sup>、原 健太郎<sup>1</sup>、張 霄<sup>1</sup>、道鬼 つかさ<sup>1</sup>、俵 望<sup>1</sup>、池田 徳典<sup>1</sup>、  
三隅 洋平<sup>1</sup>、張 子微<sup>1</sup>、松尾 圭将<sup>1</sup>、永井 真貴子<sup>2</sup>、倉重 毅志<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学  
<sup>2</sup>北里大学神経内科  
<sup>3</sup>国立病院機構呉医療センター神経内科

研究要旨 *Matrin 3 (MATR3)* 遺伝子変異は筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) や声帯および咽頭麻痺を伴う遠位型ミオパチー (vocal cord and pharyngeal weakness with distal myopathy: VCPDM) の原因として同定されている。我々は *MATR3* 遺伝子変異を有する多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy: MSP) 5 型の姉妹例を経験した。臨床症状は姉妹間で発症年齢、初発症状、声帯麻痺や呼吸筋麻痺の有無などが異なり、姉は運動ニューロン疾患様の症候を呈した。針筋電図検査では筋原性変化および慢性脱神経変化が混在する所見を認めた。筋病理では縁取り空胞を伴うミオパチー変化を認め、TDP-43 や p62、ユビキチンなど蛋白分解に関する蛋白の凝集がみられる一方、運動ニューロン疾患様の病態を反映した神経原性筋萎縮が混在した。変異 *MATR3* が ALS や VCPDM を含む 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。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した。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。

A. 研究目的

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し、近年 MSP と称する疾患概念が提唱された

が (Taylor, 2015) 国際的コンセンサスには至っていない。本疾患の原因遺伝子として *VCP* や *hnRNPA2B1*、*hnRNPA1*、*SQSTM1*、*MATR3* 遺伝子が同定されている。

*MATR3* は RNA 保持や DNA 修復、選択的スプライシング、神経細胞死に關与する多彩な機能を有する (Giordano et al., 2005; Salton et al., 2011; Salton et al., 2010)。*MATR3* のホモ接合性機能欠失

変異はマウスの胎性致死をもたらす、ヘテロ接合性変異体では心臓左室流出路欠損の表現型を呈すると報告されているが (Quintero-Rivera et al., 2015)、骨格筋や運動ニューロン障害の報告はない。種々のマウス組織における *MATR3* の発現解析では、生殖臓器において発現が高い一方、骨格筋や脊髄などの ALS や VCPDM で障害される臓器ではもっとも発現が低いことが明らかとなっている (Rayaprolu et al., 2016)。しかし *MATR3* 変異が、多臓器を障害するメカニズムは不明である。

我々は、*MATR3* 変異を有するアジア初の MSP5 型家系を経験した。本研究の目的は、MSP5 型の 1 家系 2 症例について臨床的、放射線学的、電気生理学的、筋病理学的解析を行うことによって、その表現系を解明するとともに、筋病理学特徴について、他の縁取り空胞を伴うミオパチーと比較することにより、筋変性をもたらす病態を解明する。さらに疾患モデルマウスを確立し、変異 *MATR3* が多臓器障害を引き起こす病態を解析し、治療法を探索することである。

## B. 研究方法

- 1) *MATR3* 変異を有する MSP5 型家系姉妹例について、臨床的および放射線学的、電気生理学的特徴、筋病理学的解析を行う。
- 2) 野生型および変異型 *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内に接種し骨格筋毒性を比較した。
- 3) 種々の組織における変異 *MATR3* の影響を解明するために、変異 *MATR3* トランスジェニックマウスを作製した。

(倫理面への配慮)

本患者の遺伝子検索については、ゲノム第 349 号「筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の関連遺伝子解析の研究」として、平成 29 年 7 月 19 日熊本大学大学院生命科学研究部長よりヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の承認を受けた。承認番号 26-028 号「声帯および咽頭麻痺を伴う遠位型ミオパチー (VCPDM) の病態モデルの確立と治療法開発」として、平成 26 年 9 月 22 日熊本大学学長より遺伝子組換え生物等第二種使用等計画が承認されている。また承認番号 C29-150 号「声帯および咽頭麻痺を伴う遠位型ミオパチー (VCPDM)

の病態モデルの確立と治療法開発」として、平成 29 年 5 月 16 日熊本大学学長より動物実験計画が承認されている。

## C. 研究結果

### 1) MSP5 型家系姉妹例の臨床病理学的解析

症例 1 は 44 歳女性、右利きで、主訴は歩行困難であり、33 歳から糖尿病の既往を有していた。現病歴は小学生の頃より徒競走が遅かったが、40 歳より歩行速度が低下し、42 歳より階段昇降困難および嚥下困難が出現し、44 歳に右足関節痛を自覚し近医整形外科を受診した際に神経学的異常を指摘され、当院を紹介受診した。一般内科学的所見として身長 149 cm、体重 65 kg であり、頭頸部、胸腹部、四肢に特記すべき所見を認めなかった。神経学的所見として、脳神経に眼瞼下垂・眼球運動制限や顔面筋筋力低下、軟口蓋挙上不良、嚥下・構音障害、舌萎縮・線維束性収縮はみられなかった。運動系では両側母指球萎縮や凹足など遠位筋優位の筋萎縮を認め、徒手筋力テストでは頸屈 3-、三角筋 (5-, 5-)、腸腰筋 (4, 4)、大腿四頭筋 (4, 5-)、前脛骨筋 (3+, 3+)、下腿三頭筋 (4-, 4-) と下肢遠位筋主体の筋力低下がみられた。感覚系では四肢末梢で触痛覚が低下しており、反射は上肢減弱、膝蓋腱反射消失、アキレス腱反射保持しており、病的反射は認めなかった。また動揺性歩行を呈していた。

症例 2 は 68 歳女性、右利きで、症例 1 の異母姉であり、主訴は呼吸苦であった。先天性股関節亜脱臼、陈旧性漿液性網膜剥離の既往歴があった。現病歴として 62 歳より嚥下障害が出現、徐々に増悪し、64 歳より構音障害と上肢遠位筋筋力低下が出現し、68 歳より呼吸困難感が出現し他院で非侵襲的陽圧換気療法 (NPPV) を開始され、原因精査の為、当院に転院した。一般内科学的所見として身長 158 cm、体重 48 kg、SpO<sub>2</sub> 88% と低下していたが、頭頸部、胸腹部、四肢に特記すべき所見は見られなかった。神経学的所見として、脳神経で左眼中心視野が欠損していたが、眼球運動制限や顔面筋筋力低下、軟口蓋挙上不良は見られなかった。嚥下障害および開鼻声・嘔声を呈し、口唇音、口蓋音を主とする構音障害を認めたが、舌萎縮や線維束性収縮はみられなかった。運動系では両母

指球、小指球、第一背側骨間筋、両下肢全体に筋萎縮がみられ、徒手筋力テストでは三角筋 (4-, 4-)、手根屈筋 (5-, 5-)、手根伸筋 (3+, 3+)、腸腰筋 (3-, 3+)、大腿四頭筋 (5, 5)、前脛骨筋 (4-, 5-)とびまん性に低下しており、感覚系では両下肢末梢に異常感覚を認めた。反射は上下肢とも消失しており、病的反射は見られなかった。また動揺性歩行がみられた。

症例 1 および 2 の父は 40 歳頃から歩行障害が出現し、次第に嚥下障害、呼吸筋麻痺、四肢遠位筋筋力低下を認めており、また父方祖母は呼吸筋麻痺を呈していた。家族歴より遺伝性疾患を疑い、各種家族性 ALS および Charcot-Marie-Tooth 病遺伝子検査を行ったが変異はみられず、次世代シーケンサーによるエクソーム解析により、両症例において *MATR3* 遺伝子に c.254C>G (p.S85C) ヘテロ接合性変異を認めた。前頭側頭型認知症や骨 Paget 病の合併を示唆する異常所見は見られなかった。

MSP5 型の生検筋では、眼咽頭型筋ジストロフィー (OPMD) や孤発性封入体筋炎 (sIBM) と同様に、p62 が筋線維内に凝集していた。MSP5 型において p62 が凝集する筋線維では、*MATR3* が細胞質にびまん性に局在し、核での染色性が失われる筋線維が確認されたが、p62 と *MATR3* は共局在を示さなかった。OPMD や sIBM の変性筋においても、*MATR3* 蛋白が細胞質に局在する傾向が見られた。MSP5 型においても、TDP-43 の筋形質内への凝集が確認された。

## 2) 野生型および変異型 *MATR3* 発現 AAV ベクターの骨格筋接種

野生型および変異型 *MATR3* を発現する AAV ベクターをマウス前脛骨筋内に接種すると、投与 2 週後に野生型および変異型ともに筋線維の有意な小径化を認めた。しかし野生型と変異型 *MATR3* ベクターを接種した骨格筋では有意差は見られなかった。*MATR3* の発現は野生型 *MATR3* あるいは GFP 発現骨格筋では筋核に局在したが、野生型 *MATR3* 発現骨格筋では筋核の腫大が見られた。一方、変異型 *MATR3* 発現骨格筋では、筋核の腫大とともに *MATR3* のドット様筋線維内凝集を認めた。さらに p62 の筋線維内凝集は、野生型よりも変異型 *MATR3* 発現骨格筋で高頻度に見られた。

AAV 接種筋におけるオートファジー関連蛋白の発現を比較すると、p62 および LC3-II の発現レベルは変異型 *MATR3* 発現骨格筋で有意に増加していた。また *MATR3* の発現レベルは、野生型および変異型 *MATR3* 発現骨格筋で約 10 倍上昇していたが、125 kDa の全長型のみならず 90 kDa や 70 kDa の断片型のバンドが検出された。

## 3) 変異 *MATR3* トランスジェニックマウス作成

骨格筋や運動ニューロンにおける変異 *MATR3* の毒性を評価するために、CAG プロモーターを用いて変異 *MATR3* (S85C) cDNA を過剰発現するトランスジェニックマウスを作製した。少なくとも 3 系統のトランスジェニックマウスを樹立し得たが、最も重症な #523 系統では平均生存期間が 36.3 週であり、中等度の #3113 および #3116 系統では 68.9 週と 85.6 週であり、健常同胞マウスの 134.1 週と比較して有意に生存期間が短縮していた。#3113 系統のマウスでは、12 週齢より後肢の異常反射が出現し、11 週齢より経時的に体重が減少し、ロータロッドやフットプリントテストによる運動機能低下がみられた。終末期のマウスでは呼吸状態が悪化し、横隔膜の高度の菲薄化と筋原性変化が見られたことより呼吸不全により死に至ることが明らかとなった。

20 週齢マウスの腓腹筋の病理解析では、筋線維の大小不同、内在核線維、縁取り空胞などの筋原性変化を認め、一部には脂肪置換や群性萎縮、連鎖状筋核もみられた。また *MATR3* や p62、LC3、TDP-43 の筋線維内凝集を認め、全長型に加えて断片化あるいは高分子複合体を形成した *MATR3* と TDP-43 の発現がみられた。

さらに 20 週齢マウスの脊髄病理解析では、脊髄前角の SMI-32 陽性運動ニューロンの減少と GFAP 陽性アストロサイトや Iba-1 陽性ミクログリアの増生を認めた。また脊髄前角運動ニューロンにおいて、核内 *MATR3* 発現の喪失と細胞質内 *MATR3* および TDP-43 凝集がみられた。骨格筋と同様に、全長型に加えて断片化した *MATR3* と TDP-43 の発現も認められた。心臓や肺、脾臓、肝臓、腎臓、大脳皮質など他の臓器には形態学的異常を認めなかった。

#### 4) AAV モデルに対するラパマイシン投与

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。

#### D. 考察

我々は *MATR3* 遺伝子変異を有する MSP5 型姉妹例を経験した。臨床症状は姉妹間で発症年齢、初発症状、声帯麻痺や呼吸筋麻痺の有無などが異なり、姉は運動ニューロン疾患様の症候を呈した。針筋電図検査では筋原性変化および慢性脱神経変化が混在する所見を認めた。筋病理では縁取り空胞を伴うミオパチー変化を認め、TDP-43 や p62、ユビキチンなど蛋白分解に關与する蛋白の凝集がみられる一方、運動ニューロン疾患様の病態を反映した神経原性筋萎縮が混在することを明らかにした。*MATR3* 変異は封入体ミオパチーのみならず、運動ニューロン疾患を含む多系統蛋白質症の表現型を呈する可能性がある。筋病理学的解析では、MSP5 型の病態には他の縁取り空胞を伴うミオパチーと同様に、蛋白分解機構や核機能の破綻の關与が示唆された。

野生型および変異型 *MATR3* 発現 AAV の骨格筋接種は、同様に筋線維内異常蛋白凝集やオートファジーマーカーの上昇を伴う筋原性変化をもたらすことを明らかにした。最近の研究では、*MATR3* 關連ミオパチー患者骨格筋では *MATR3* 蛋白の発現や局在には変化がなく、ストレス顆粒形成の障害が本疾患の病態に重要との報告がある (Mensch et al., 2018)。しかし我々が樹立した 3 系統のマウスの解析では、生存期間短縮の表現型は *MATR3* mRNA の発現量に依存している可能性が示されており、今後 *MATR3* 発現量と表現型の重症度との關連性を慎重に評価する必要がある。

*MATR3* は TDP-43 と相互作用し、その反応は変異型 *MATR3* (S85C) によって増強されることが報告されている (Johnson et al., 2014)。本トランスジェニックマウスにおいて、筋線維内および運動ニューロン細胞質内に TDP-43 陽性凝集体が形成され、また断片化 TDP-43 および *MATR3* とともに高分子複合体が形成されていた。これらの断片化 TDP-43 および *MATR3* は全長型蛋白の分解

過程の中間産物と推測されるが、本疾患の病態との關連性について更なる解析が不可欠である。

ラパマイシンは ALS をはじめとする様々な神経変性疾患の治療薬となることが期待されている。*VCP* 遺伝子変異による MSP に対するラパマイシンの有効性は議論の余地が残っており (Ching and Weihl, 2013; Nalbandian et al., 2015)。今後変異型 *MATR3* トランスジェニックモデルを用いた本薬の有効性の検証が必要である。

#### E. 結論

本邦初の MSP5 型の 1 家系 2 症例を報告した。本疾患は、同一家系内でも症候が不均一であり、呼吸筋麻痺と末梢神経障害を合併し運動ニューロン疾患様の症候を呈する可能性がある。さらに MSP5 型の病態には、他の封入体を伴うミオパチーと同様に、核機能とタンパク分解機構の障害が關与することが示唆された。野生型および変異型 *MATR3* は同様に筋毒性をもたらし、*VCPDM* や ALS を含む MSP の臨床病理学的特徴を再現した。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。またラパマイシンは *MATR3* 変異による MSP5 型の治療薬候補となることが期待された。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ishizaki M, Kedoin C, Ueyama H, Maeda Y, Yamashita S, Ando Y: Utility of skinfold thickness measurement in non-ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 27: 24-28, 2017.
- 2) Yamamoto F, Yamashita S, Kawano H, Tanigawa T, Mihara Y, Gono T, Ando Y: Meningitis and ventriculitis due to *Nocardia araoensis* infection. *Intern Med* 56: 853-859, 2017.
- 3) Nakahara K, Nakane S, Nakajima M, Yamashita, S, Mori T, Ando Y: Effect of thymectomy for

- thymic atrophy in myasthenia gravis: A retrospective study on 93 patients. *J Neuroimmunol* 305: 182-185, 2017.
- 4) Tawara N, Yamashita S, Zhang X, Korogi M, Zhang Z, Doki T, Matsuo Y, Nakane S, Maeda S, Sugie K, Suzuki N, Aoki M, Ando Y: Pathomechanisms of anti-cN1A autoantibodies in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol* 81: 512-525, 2017.
  - 5) Ikenoshita S, Yamashita S, Sakamoto T, Misumi Y, Ando Y: Hemi-atrophy of tongue with contralateral hemiparesis in a patient with MADSAM. *J Clin Neurol* 13: 422-423, 2017.
  - 6) Yamashita S, Tawara N, Ando Y: Anti-NT5C1A autoantibodies for the diagnosis and study of the pathogenesis of sporadic inclusion body myositis. *Clin Exp Neuroimmunol* 8: 292-301, 2017.
  - 7) 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.
  - 8) 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.
  - 9) 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.
  - 10) 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.
  - 11) Yamashita S, Tawara N: Determination of cN1A autoantibodies by cell-based immunofluorescence cytochemistry. *Methods Mo. Biol* 1901: 89-94, 2019.
  - 12) 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.
  - 13) 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.
  - 14) 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.
  - 15) 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.
  - 16) 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.
  - 17) 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.
  - 18) 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; 2018. p. 465-471.

- 19) 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, et al: Dysregulation of CYLD is involved in the pathogenesis of sporadic inclusion body myositis. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, Sept 20, 2017.
  - 2) Tawara N, Yamashita S, et al: Predominant atrophy in type 2 myofibers of sporadic inclusion body myositis with anti-cN1A autoantibody. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, Sept 20, 2017.
  - 3) Yamashita S, et al: CYLD is a possible therapeutic target for sporadic inclusion body myositis. 22nd International Congress of the World Muscle Society, Saint Malo, France, Oct 4, 2017.
  - 4) Tawara N, Yamashita S, et al: Establishment of novel autoimmune animal model for sporadic inclusion body myositis. 22nd International Congress of the World Muscle Society, Saint Malo, France, Oct 4, 2017.
  - 5) Zhang Z, Yamashita S, et al: Mitochondrial analysis in wild-type TDP-43 transgenic mice mimicking sporadic inclusion body myositis. 22nd International Congress of the World Muscle Society, Saint Malo, France, Oct 4, 2017.
  - 6) 山下 賢: 封入体筋炎における抗 cN1A 抗体：診断および病因的意義について. 第 3 回日本筋学会学術集会, 東京, 日本, Aug 5, 2017.
  - 7) 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.
  - 8) 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.
  - 9) 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.
  - 10) 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.
  - 11) 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.
  - 12) 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.
  - 13) 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.
  - 14) 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.
  - 15) 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.

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