

封入体筋炎における抗 NT5C1A 抗体の病因的意義の解明

研究協力者：山下 賢

共同研究者：俵 望、池田 徳典、張 子微、原 健太郎、張 霄、
道鬼 つかさ、安東 由喜雄

熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学

研究要旨

孤発性封入体筋炎（Sporadic inclusion body myositis: sIBM）は難治性筋疾患であり、今日まで有効な治療法は開発されていない。2013年 sIBM 患者血清中に見出されていた自己抗体の標的抗原が Cytosolic-5' nucleotidase 1A (NT5C1A) であることが報告された。我々は本疾患の病態における抗 NT5C1A 抗体の病原性を明らかにするために、(1) NT5C1A ペプチド能動免疫マウスを作成し、sIBM の病態解析および治療法開発研究のツールとしての有用性を検証、(2) 本抗体陽性および陰性の sIBM 患者の臨床病理学的特徴を比較することによって、sIBM の病態における本抗体の意義を解明、(3) 液性免疫が関与するシェーグレン症候群（SjS）合併 sIBM 患者の臨床病理学的特徴を比較することによって sIBM と SjS に共通する病態機序を解明した。NT5C1A ペプチド能動免疫マウスは sIBM の病態の一部を再現しており、病態解析および治療法開発研究のツールとして有用である可能性が示された。本抗体を有する sIBM 患者では上肢筋力低下が重症化する可能性があり、本疾患の病態の増悪因子であることが推測された。SjS 合併 sIBM は、非合併 sIBM と類似の臨床病理学的特徴を有するが、女性の頻度が高く、呼吸機能が低下する可能性が示された。これらの研究結果より、sIBM と SjS には共通の病態機序が関与することが推測された。

A：研究目的

孤発性封入体筋炎（Sporadic inclusion body myositis: sIBM）は、「炎症」と「蛋白分解機構の障害」が関与する難治性筋疾患であり、今日まで有効な治療法は開発されていない。sIBM の治療法開発のための問題点と

して、「炎症」および「蛋白分解機構の障害」の双方を再現する病態解析や治療研究に有用な動物モデルが存在しない点が挙げられる。

2013年 Larman らと Pluk らの2つのグループは、sIBM 患者血清中に見出されていた自己抗体の標的抗原が Cytosolic-5'

nucleotidase 1A (NT5C1A) であることを報告した。NT5C1A は分子量 41,000 の細胞質蛋白であり、骨格筋に多く発現し、アデノシンリン酸 (AMP) を分解し、細胞質内での核酸代謝に関与することが報告されている。

我々は sIBM の病態における抗 NT5C1A 抗体の病原性を明らかにするために、in vivo 受動免疫モデルを作成し、p62 陽性凝集筋線維の増加と筋内鞘へのマクロファージ浸潤を明らかにした (Tawara, Yamashita et al., Ann Neurol. 2017)。しかし本モデルを sIBM モデルとして応用することの問題点として、1) 体重や運動機能に影響しないこと、2) 種々の解析に際して抗 NT5C1A 抗体陽性患者血清が多量に必要となること、3) 自己抗体以外のリンパ球などの細胞性免疫の関与について解析できないことなどが挙げられる。

本研究では、(1) NT5C1A ペプチド能動免疫マウスを作成し、sIBM の病態解析および治療法開発研究のツールとしての有用性を検証する。さらに (2) 本抗体陽性および陰性の sIBM 患者の臨床病理学的特徴を比較することによって、sIBM の病態における本抗体の意義を解明する。また (3) 液性免疫が関与するシェーグレン症候群 (SjS) 合併 sIBM 患者の臨床病理学的特徴を比較することによって、sIBM と SjS に共通する病態機序を解明する。

B : 研究方法

(1) 孤発性封入体筋炎の治療法探索を目指した新たなモデルマウスの開発

1) NT5C1A ペプチドの作成

2 つの既報告 (Pluk et al., Ann Neurol. 2013, Larman et al., Ann Neurol. 2013) で重複していた 3 部位から、それぞれ 20 アミノ酸のペプチド 3 種類を作成した (ペプチド 1、

ペプチド 3、ペプチド 5 と定義)。

2) ペプチド免疫方法

13 週齢雌の C57B6 マウスを用いて、コントロール群および NT5C1A ペプチド 1 群、ペプチド 3 群、ペプチド 5 群の各群 5 匹ずつに対して、コントロール群は完全 Freund アジュバントのみを接種し、ペプチド群では初回は 1 匹あたり各ペプチド+CFA 混合液 200 μ g/200 μ l を後肢の両足底、尾根部に 1/3 ずつ皮下接種するとともに百日咳毒素 350 ng を腹腔内に単回投与した。免疫は 1 週毎 3 回、1 匹あたり各ペプチド+CFA 混合液 200 μ g/200 μ l を尾根部に皮下接種した。

3) 表現型の評価方法

表現型の解析として、経時的体重測定、トレッドミルテスト (exercise capacity test) による運動機能、血清学的評価として Dot blot 法による抗 NT5C1A 抗体の有無、分子病理学的評価として HE 染色による炎症細胞浸潤の有無、ウエスタンブロットによる p62 および LC3 発現量を検討した。

(2) 抗 NT5C1A 抗体陽性封入体筋炎患者の臨床的解析

臨床的に sIBM が疑われ、「封入体筋炎患者に対する新規血清診断法の開発」研究に同意された患者血清連続 205 検体について、cell-based assay (CBA) 法 (Yamashita S., Tawara N. Methods Mol. Biol. 2019) を用いて、抗 NT5C1A 抗体の有無を解析した。抗体陽性および陰性の sIBM 患者について、以下のパラメータに関して臨床病理学的特徴を比較した。

各パラメータ: 年齢、男女比、罹病期間、初発症状、筋力低下の分布 (膝伸展の筋力 < 股関節屈曲の筋力、手指屈筋の筋力 < 肩外転の筋力、握力 (右、左) 握力左右差、病理

所見（縁取り空胞筋線維、非壊死性線維を囲む内鞘へのリンパ球浸潤、非壊死性線維内部へのリンパ球浸潤、針筋電図、嚥下障害、自己免疫性疾患の合併、生活習慣病、抗 HTLV-I 抗体、抗 HCV 抗体、肺機能検査（VC, %VC, FVC, %FVC）、IBMFRS 各スコア

(3) シェーグレン症候群合併封入体筋炎の臨床病理学的解析

臨床的に sIBM が疑われ、「封入体筋炎患者に対する新規血清診断法の開発」研究に同意された患者血清連続 248 検体のうち、ENMC2011 基準において clinicopathologically defined もしくは clinically defined、probable を満たす症例のうち、SjS 合併および非合併 sIBM 患者について、以下のパラメータに関して臨床病理学的特徴を比較した。

各パラメータ：年齢、男女比、罹病期間、Body mass index、初発症状、嚥下障害の有無、筋力低下の分布（膝伸展の筋力 < 股関節屈曲の筋力、手指屈筋の筋力 < 肩外転の筋力、握力左右差、血清 CK 値、抗 cN1A 抗体の有無、肺機能検査（VC, %VC, FVC, %FVC）、心機能検査（EF, %FS）、IBMFRS スコア、ステロイドおよび免疫グロブリン静注療法への反応性

（倫理面への配慮）

本研究の実施にあたっては、熊本大学動物実験等に関する規則第 11 条第 2 項の規定に基づいて熊本大学学長より承認を受けた（C29-177）。さらに承認番号第 937 号「封入体筋炎患者に対する新規血清診断法の開発」および承認番号第 1124 号「封入体筋炎の病態解明と治療法の開発に関する研究」として、平成 30 年 4 月 27 日人を対象とする医学系研

究疫学・一般部門倫理委員会にて承認されている。

C：研究結果

(1) 孤発性封入体筋炎の治療法探索を目指した新たなモデルマウスの開発

1) 体重変化の推移

各ペプチド投与群とコントロール群で経時的体重変化を比較したところ、ペプチド 3 群のみがコントロール群に比較して、体重が減少する傾向を示したが有意差はなかった。

2) 運動機能評価（トレッドミルテスト）

各ペプチド投与群とコントロール群でトレッドミルテスト脱落速度を比較したところ、ペプチド 3 群およびペプチド 5 群で有意に脱落速度が低く、運動機能の低下が示唆された。

3) 血清学的評価

各マウス血清中におけるペプチド 1 およびペプチド 3、ペプチド 5 に対する抗 NT5C1A 抗体の有無を検討したところ、コントロール群ではいずれのマウスにおいても自己抗体は検出されなかったが、ペプチド投与群では全てのマウスにおいて投与された NT5C1A ペプチドに対する自己抗体を検出した。

4) 筋病理学的評価

HE 染色によって炎症細胞浸潤の有無を評価したところ、コントロール群では血管周囲や間質の一部に炎症細胞浸潤を認めるのみであったが、ペプチド 1 群では非壊死線維を包囲する炎症細胞浸潤がみられ、ペプチド 3 および 5 群では非壊死線維内部への炎症細胞の迷入像を認めた。すなわち結合組織および血管周囲の炎症細胞浸潤はコントロール群、ペプチド群双方で認めたが、非壊死線維への炎症細胞浸潤はペプチド 3 群で高頻度であった。また内在核を有する筋線維を各群で比較した

ところ、腓腹筋ではコントロール群に比較してペプチド3および5群で有意に増加し、また前脛骨筋ではコントロール群に比較してすべてのペプチド群で有意に増加した。

5) 分子病理学的評価

各ペプチド投与群とコントロール群で p62 および LC3 の発現量を比較したところ、ペプチド1群において p62 発現量と LC3- / 比が有意に上昇し、他のペプチド群においてもコントロール群より発現が亢進している傾向がみられた。

(2) 抗 NT5C1A 抗体陽性封入体筋炎患者の臨床的解析

連続 205 検体のうち、ENMC2011 基準において clinicopathologically defined 33 例、clinically defined 51 例、probable 38 例、非該当が 83 例であり、また厚労省 IBM 班診断基準では definite 90 例、probable 42 例、possible 4 例、非該当 69 例であった。担当医が sIBM と診断した 159 例で抗 NT5C1A 抗体の有無を解析すると、69 例 (43.4%) が陽性であった。

抗体陽性群では、男性、女性ともに握力左右差の絶対値が有意に大きく、非壊死性線維を包囲する内鞘へのリンパ球浸潤の頻度が高い傾向が示された。その他のパラメータについては、有意差は見られなかった。

抗 NT5C1A 抗体の有無を目的変数としたロジスティック回帰分析により、年齢、性別、罹病期間を調整因子とした時の握力左右差の絶対値のオッズ比を検討すると、抗体陽性群は陰性群に比して握力の左右差絶対値が 1.18 倍となることが示された。

(3) シェーグレン症候群合併封入体筋炎の臨床病理学的解析

本研究に登録された 248 例の内、165 例が

ENMC2011 の IBM 診断基準に合致した。165 例中 10 例は SjS を合併し、155 例は非合併例であった。この両者において各種臨床病理所見を比較した。

SjS 合併例では有意に女性が多く、肺活量および努力性肺活量が低値を示した。しかしステロイドや免疫グロブリンに対する治療反応性を含めて、その他の所見に有意差は見られなかった。

D: 考察

本研究結果において、NT5C1A ペプチドを能動免疫したマウスの全例で血清中に抗 NT5C1A 抗体が検出され、一部のペプチド免疫マウスで運動機能が低下する可能性が示された。病理学的解析では、コントロールマウスにおいても結合組織での炎症細胞浸潤はみられたが、ペプチド免疫マウスで高頻度に直接的な非壊死線維への炎症細胞浸潤を認めた。さらに一部のペプチド免疫マウスにおいて、p62 発現量および LC3 / の比が上昇しており、蛋白分解機構への影響が示唆された。すなわち NT5C1A ペプチド能動免疫マウスは、抗 NT5C1A 抗体を有し、運動機能低下、病理学的な筋炎所見、p62 および LC3 の発現変化を伴う点で sIBM の病態の一部を模倣すると考えられる。

今後の課題として、マウス MHC class 染色や p62、LC3、TDP-43 免疫染色、コンゴレッド染色等のさらに詳細な病理学的解析が不可欠である。また抗 NT5C1A 抗体の病原性を検証するために、能動免疫マウス由来 IgG を健常マウスに移入することで表現型の再現を確認する実験が必要と考えられる。さらに自己抗体のみならず、NT5C1A 抗原により感作されたリンパ球の病原性について解明するた

めに、NT5C1A 抗原特異的リンパ球の移入実験も検討すべきである。

sIBM の病態機序は未解明のままであるが、変性機序を支持する最近のエビデンスとして、ミスフォールディング蛋白や小胞体ストレスの関与および RNA 代謝異常、オートファジー関連遺伝子多型との関連性などが挙げられる。一方、炎症機序に関するエビデンスとして、大顆粒性 T リンパ球の関与および HLA-DRB1 アレルとの関連性、そして抗 NT5C1A 抗体の発見が重要であり、病態解明の端緒となることが期待されている。

2011 年に sIBM 患者血漿中に約 43 kDa の骨格筋蛋白を認識する自己抗体が存在すると報告されたが、当時はその標的抗原は未同定であった (Salajegheh M, et al. PLoS One. 2011)。2013 年になって、この標的抗原が NT5C1A であることが 2 つのグループにより同定された (Larman HB, et al. Ann Neurol. 2013; Pluk H, et al. Ann Neurol. 2013)。ドットプロット法を用いた抗体測定では、カットオフ値に応じて sIBM 診断の感度は 34~70%、特異度は 92~98% であると報告された (Larman HB, et al. Ann Neurol. 2013)。その後本患者血清中には IgG 型のみならず IgA や IgM 型抗体も存在し、これら 3 つのサブタイプの測定により診断感度が 76% まで上昇することが示された (Greenberg SA. Muscle Nerve. 2014)。2013 年の報告以降、異なる手法による本抗体の検出に関する報告が相次いでいる。いずれの測定法においても sIBM 患者に高い陽性率を示す一方で、同抗体は筋症状のないシェーグレン症候群や全身性エリテマトーデスなどの自己免疫性疾患患者においても検出される (Herbert MK, et al. Ann Rheum Dis. 2016; Lloyd TE, et al. Arthritis

Care Res (Hoboken). 2016)。今後、同抗体の測定が sIBM の診断精度向上に寄与するか否かを明らかにする必要があるが、現時点では同抗体測定はその特異度の高さから sIBM の診断に非常に有用と考えられる。

本抗体陽性患者の臨床的特徴として球麻痺や顔面筋障害、呼吸筋障害などの運動機能障害がより強く (Lloyd TE, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016)、致死率が高いと報告されている (Lilleker JB, et al. Ann Rheum Dis. 2017)。また筋病理学的解析では、シトクロムオキシダーゼ (COX) 欠損線維の頻度が高いこと (Lilleker JB, et al. Ann Rheum Dis. 2017) や、タイプ 線維優位の筋萎縮が顕著であるとの報告がある (Tawara N, et al. Ann Neurol. 2017)。一方、若年性筋炎患者においても比較的高頻度に本抗体が陽性となる症例が含まれており、抗体陽性例では重篤な呼吸器症状や頻回の入院、多量の治療薬との関連性が示されている (Yeker RM, et al., Ann Rheum Dis. 2018)。すなわち本抗体は sIBM に関わらず、筋炎の重症度を反映する指標となる可能性もあり、今後より多数例の炎症性筋疾患患者における評価が必要と考える。

E: 結論

NT5C1A ペプチド能動免疫マウスは sIBM の病態の一部を再現しており、病態解析および治療法開発研究のツールとして有用である可能性がある。抗 NT5C1A 抗体を有する sIBM 患者では上肢筋力低下が重症化する可能性があり、本疾患の病態の増悪因子であることが推測される。

SjS 合併 sIBM は、非合併 sIBM と類似の臨床病理学的特徴を有するが、女性の頻度が

高く、呼吸機能が低下する可能性が示された。これらの研究結果より、sIBM と SjS には共通の病態機序が関与することが推測された。一部には免疫治療に劇的な効果を発揮する SjS 合併 sIBM 症例も経験することから、更なる症例の蓄積が必要である。

F : 健康危険情報

なし

G : 研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

1 : 論文発表

- 1) Ishizaki M., Kedoin C., Ueyama H., Maeda Y., Yamashita S., et al. Utility of skinfold thickness measurement in non-ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.*, 27, 24-28 (2017).
- 2) Yamamoto F., Yamashita S., et al. Meningitis and ventriculitis due to *Nocardia araoensis* infection. *Intern. Med.*, 56, 853-859 (2017).
- 3) Nakahara K., Nakane S., Nakajima M., Yamashita S., et al. 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., et al. Pathomechanisms of anti-cN1A autoantibodies in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol.*, 81, 512-525 (2017).
- 5) Ikenoshita S., Yamashita S., et al. Hemi-atrophy of tongue with contralateral hemiparesis in a patient with MADSAM. *J. Clin. Neurol.*, 13, 422-423 (2017).
- 6) Yamashita S., Tawara N., et al. 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., et al. Tongue strength in patients with subacute myelo-optico-neuropathy. *J. Clin. Neurosci.*, 47, 84-88 (2018).
- 8) Yamashita S., Tawara N. Determination of cN1A autoantibodies by cell-based immunofluorescence cytochemistry. *Methods Mol. Biol.*, 1901, 89-94 (2019).
- 9) Kurisaki R., Ueyama H., Maeda Y., Sakamoto T., Nakahara K., Nakane S., Yamashita S., et al. 2016 Kumamoto Earthquake PD Study Group. Impact of major earthquakes on Parkinson's disease. *J. Clin. Neurosci.*, 61, 130-135 (2019).
- 10) Mukaino A., Tsuda M., Yamashita S., et al. Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with extensive cerebral cortex symptoms: A case report. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 174, 217-219 (2018).
- 11) Tawara N., Yamashita S., et al. Muscle-dominant wild-type TDP-43 expression induces myopathological changes featuring tubular aggregates

- and TDP-43-positive inclusions. *Exp. Neurol.*, 309, 169-180 (2018).
- 12) Okada M., Yamashita S., et al. Long-term effects of edaravone on survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *eNeurologicalSci.*, 11, 11-14 (2018).
- 13) Yamashita S., Nakama T., et al. Tongue strength in patients with subacute myelo-optico-neuropathy. *J. Clin. Neurosci.*, 47, 84-88 (2018).
- 14) Doki T., Yamashita S., et al. Mitochondrial localization of PABPN1 in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Lab. Invest.*, in press, 2019.
- 15) Kumai Y., Samejima Y., Yamashita S., et al. 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.
- 20) Yamashita S., Kimura E., et al. Muscle pathology of hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement with TFG Mutation. *Muscle Nerve*, 60, 739-744 (2019).
- 21) Zhang X., Yamashita S., et al. Mutant MATR3 mouse model to explain multisystem proteinopathy. *J. Pathol.*, 249, 182-192 (2019).
- 22) Doki T., Yamashita S., et al. Mitochondrial localization of PABPN1 in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Lab. Invest.*, 99, 1728-1740 (2019).
- 23) Takamiya M., Takahashi Y., Morimoto M., Morimoto N., Yamashita S., et al. Effect of intravenous immunoglobulin therapy on anti-NT5C1A antibody-positive inclusion body myositis after successful treatment of hepatitis C: A case report. *eNeurologicalSci.*, 16, 100204 (2019).
- 24) Yamashita S., Matsuo Y., et al. CYLD dysregulation in pathogenesis of sporadic inclusion body myositis. *Sci. Rep.*, 9, 11606 (2019).
- 25) Hanna MG., Badrising UA., Benveniste O., Lloyd TE., Needham M., Chinoy H., Aoki M., Machado PM., Liang C., Reardon KA., de Visser M., Ascherman DP., Barohn RJ., Dimachkie MM., Miller JAL., Kissel JT., Oskarsson B., Joyce NC., Van den Bergh P., Baets J., De Bleecker JL., Karam C., David WS., Mirabella M.,

- Nations SP., Jung HH., Pegoraro E., Maggi L., Rodolico C., Filosto M., Shaibani AI., Sivakumar K., Goyal NA., Mori-Yoshimura M., Yamashita S., et al. a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Neurol.*, 18, 834-844 (2019).
- 26) Suzuki N., Mori-Yoshimura M., Yamashita S., et al. The updated retrospective questionnaire study of sporadic inclusion body myositis in Japan. *Orphanet J Rare Dis.*, 14, 155 (2019).
- 27) Yamashita S., Tawara N. Determination of cN1A autoantibodies by cell-based immunofluorescence cytochemistry. *Methods Mol. Biol.*, 1901, 89-94 (2019).
- 28) 山下賢, 青木正志 . Basic Neuroscience 神経病理 封入体筋炎は炎症か. In: 鈴木則宏, 編. *Annual Review 神経 2019* . 東京: 中外医学社; 2019. p. 22-32.
- 29) 山下賢, 安東由喜雄 . 神経疾患に合併する誤嚥性肺炎の治療 . *Clinical Neuroscience* 37: 603-607, 2019.
- 30) 山下賢, 安東由喜雄 . 封入体筋炎と NT5C1A 抗体 . *脳神経内科* 91: 181-190, 2019.
- 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, Sept 20, 2017, Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan
- 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, Sept 20, 2017, Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan
- 3) Yamashita S., et al. CYLD is a possible therapeutic target for sporadic inclusion body myositis. 22nd International Congress of the World Muscle Society, Oct 4, 2017, Palais du Grand L'Arge, Saint Malo, France
- 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, Oct 4, 2017, Palais du Grand L'Arge, Saint Malo, France
- 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, Oct 4, 2017, Palais du Grand L'Arge, Saint Malo, France
- 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, Aug 5, 2017, 東京 (シンポジウム)
- 7) Yamashita S., et al. Clinical differences between sporadic inclusion body myositis with and without intramuscular amyloid-like deposits. The XVI International Symposium on

- Amyloidosis, March 26, 2018, KKR Hotel Kumamoto, Kumamoto, Japan
- 8) Hara K., Yamashita S., et al. 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, March 26, 2018, KKR Hotel Kumamoto, Kumamoto, Japan
 - 9) 山下賢. 封入体筋炎. 第 59 回日本神経学会総会, May 23, 2018, 札幌(シンポジウム)
 - 10) Yamashita S., et al. Clinical characteristics of sporadic inclusion body myositis with anti-NT5C1A antibodies. 第 59 回日本神経学会総会, May 23, 2018, 札幌 (ポスター)
 - 11) Tawara N., Yamashita S., et al. Generation of novel active immunization model of sporadic inclusion body myositis. 第 59 回日本神経学会総会, May 23, 2018, 札幌(ポスター)
 - 12) Zhang X., Yamashita S., et al. Overexpression of mutant MATR3 recapitulates clinicopathological features of VCPDM and ALS in mice. 第 59 回日本神経学会総会, May 24, 2018, 札幌 (ポスター)
 - 13) 栗崎玲一、上山秀嗣、前田寧、阪本徹郎、中原圭一、中根俊成、山下賢ら. 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, May 26, 2018, 札幌 (ポスター)
 - 14) Hara K., Zhang X., Yamashita S., Tet al. 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, May 26, 2018, 札幌 (ポスター)
 - 15) Zhang Z., Yamashita S., et al. The relationship between myofiber necrosis and CD59 levels in immune mediated necrotizing myopathy. 第 59 回日本神経学会総会, May 26, 2018, 札幌 (ポスター)
 - 16) Yamashita S. Clinicopathological features of sporadic inclusion body myositis with anti-cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoantibodies. 24th International Congress of the World Muscle Society, Oct 2, 2019, Tivoli Garden Concert Hall, Copenhagen, Denmark
 - 17) Hara K., Yamashita S. Possible efficacy of rapamycin on myodegeneration in VCPDM mouse model. 24th International Congress of the World Muscle Society, Oct 3, 2019, Tivoli Garden Concert Hall, Copenhagen, Denmark
 - 18) 山下賢. MATR3 変異を伴う MSP5 型の病態と治療戦略. 第 60 回日本神経学会総会, May 23, 2019, 大阪 (シンポジウム)
 - 19) Yamashita S. Development and comparison of two possible mouse models of inclusion body myositis. 第 60 回日本神経学会総会, May 24, 2019,

大阪（ポスター）

- 20) Hara K., Yamashita S. Rapamycin treatment reduced protein aggregates in the myofibers of the mutant MATR3 transgenic mice. 第 60 回日本神経学会総会, May 24, 2019, 大阪（ポスター）
- 21) 山下賢. Remudy 登録項目案に基づいた当院眼咽頭型筋ジストロフィー症例の解析. 第 5 回日本筋学会学術集会, Aug 2, 2019, 東京（ポスター）
- 22) 山下賢. 変性と炎症がクロストークする封入体筋炎の病態メカニズム. 第 31 回日本神経免疫学会学術集会, Sept 27, 2019, 千葉（シンポジウム）
- 23) 山下賢. 声帯および咽頭麻痺を伴う遠位型ミオパチーモデルマウスの病態解析と治療法開発. 第 14 回筋ジストロフィー治療研究合同発表会, Nov 2, 2019, 群馬草津（口演）
- 24) 山下賢. オートファジー促進薬を用いた多系統蛋白質症治療の可能性. 第 37 回日本神経治療学会学術集会, Nov 7, 2019, 横浜（口演）

H：知的所有権の取得状況（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