

多発性硬化症・視神経脊髄炎における臨床，画像，病理，遺伝学的特徴に関する研究および免疫介在性神経障害性疼痛に関する研究

分担研究者： 吉良潤一

所属施設名： 九州大学大学院医学研究院神経内科学

研究要旨

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS), 視神経脊髄炎関連疾患 (neuromyelitis optica spectrum disorders: NMOSD) について第 5 回全国調査を開始し集計を行った。MS の皮質病巣と高次脳機能障害との関連, および *HLA-DRB1*15:01* 保有は高次脳機能障害の一部についてリスクであることを明らかにした。日本人 MS 患者を対象に生活習慣および食生活について調査を行い, 喫煙経, 初潮の低年齢化, 小児期の日光曝露時間の短縮が MS 発症のリスクであり, またコメの摂取量が MS 群で少ないことを明らかにした。日本人 MS でフィンゴリモド関連進行性多巣性白質脳症 (PML) の発生頻度が高いことが問題となっているが, *HLA-DRB1*15:01* を保有する MS 患者は JCV 感染に抵抗性を有し, 日本人における MS リスク因子である *HLA-DRB1*04* を有する患者では JCV 感受性が高く, PML 発症リスクを高くしている可能性が示唆された。日本人 NMOSD を対象としたゲノムワイド関連解析では MHC 領域にのみ有意な関連が見られ, 臨床病像との関連では *KCNMA1* 遺伝子の SNP と障害度に有意な関連が見られ, 病理学的検討からは *KCNMA1* 発現の低下と脱髄との関連が示唆された。同心円硬化症 (Baló 病) は MS の最重症亜型であり巨大な層状脱髄巣が特徴であるが Baló 病変においては distal oligodendroglipathy を特徴とする急性期最外脱髄層で TMEM119 陽性, GLUT5 陽性, P2RY12 陰性の活性化ミクログリアが特異的に集積し iNOS を産生していることを見出し, 脱髄形成における活性化ミクログリアの影響を明らかにした。アトピー性脊髄炎・脱髄性疾患を含む神経障害性疼痛患者血清中にマウス後根神経節組織に対する自己抗体が存在することを見出し, その抗原が PlexinD1 であることを発見した。同抗体陽性例は女性に多く, 比較的若年発症で灼熱痛と C 線維の電流知覚閾値異常を呈しており, 免疫治療を実施した全例で疼痛の改善を認めた。

A. 研究目的

日本人多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS), 視神経脊髄炎関連疾患 (neuromyelitis optica spectrum disorders: NMOSD) の全国疫学調査を行い, 日本における両疾患の疫学を明らかにする。

MS, NMOSD の発症や重篤化に関わる遺伝学的因子, 環境要因を明らかにし, 背景病態を病理学的に検討する。

神経障害性疼痛の機序は不明で難治であるが, 近年では新規の神経障害性疼痛機序として自己抗体介在性機序が提唱されている。MS, NMOSD, アトピー性脊髄炎 (AM) を含む神経障害性疼痛患者血清中の痛覚伝導路 (後根神経節と脊髄後角) に対する新規自己抗体を探索し, 自

己抗体の標的抗原の同定と自己抗体陽性患者の臨床的特徴を明らかにする。

B. 研究方法

1. 多発性硬化症・視神経脊髄炎全国臨床疫学調査

第 5 回全国調査委員会を組織し, 平成 29 年 11 月, 平成 30 年 5 月に検討会議を開き対応策を検討し, 調査の方向性を決定した。

本調査は, 2017 年 1 月 1 日から 12 月 31 日までの 1 年間に調査対象施設科 (内科・脳神経内科, 小児科, 眼科) を受診した MS, NMOSD 全症例を対象とした。診断には現行の厚生労働省の診断

基準を用いた。全国の医療機関より病床数に応じた抽出率でランダムに選定した施設に加え、全国の大学病院、日本神経学会代議員が勤務する病院、日本小児神経学会専門医が勤務する医療機関も抽出した。さらに、特別階層病院として、第4回全国調査の二次調査で10例以上の回答があった施設、ならびにMS、NMOSDの診療に特化した施設を今回の対象に含めた。目標回収率を、一次調査では60%、二次調査では50%と設定した。2018年11月より一次調査票を発送し、一次調査で症例ありと回答があった施設科に対し、2019年1月より二次調査票を送付した。各地区の全国調査委員が中心となり、本全国調査への参加を呼びかけた。

2. 高次脳機能障害とMS 大脳皮質病巣の関連およびHLAクラスIIアレルの相関

2016年2月1日から2017年7月30日の期間に、当施設に通院している寛解期MS患者61名を登録し、3D-DIR法を含む頭部MRIと高次脳機能検査(the Brief Repetitive Battery of Neuropsychological tests (BRB-N)、Apathy Scale (AS)、Fatigue Questionnaire (FQ)、Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS))を1週間以内に実施した。高次脳機能の全体的な尺度としてはCognitive Impairment Index (CII)スコアを算出した。皮質病巣は、神経放射線科専門医と神経内科専門医の2名で臨床情報を遮蔽した状態で判定した。

3. 日本人多発性硬化症の環境リスク因子調査

当施設に通院中のMS患者103名、および健常対照群124名を対象に、生活習慣に関する選択回答方式のアンケートを実施した。同時にマークシート方式による食物摂取頻度調査を行い、1日当たりに摂取する食品、および分量を推定し、結果をMS群と対照群で比較した。MS群については重症度との関連についても解析した。

4. 日本人MS患者におけるJCV感染の免疫遺伝学的背景因子調査

九州大学神経内科にて経過観察中のMS患者で、2step ELISA法による血清JCV抗体の測定(STRAFIFY JCV_{TM} DxSelectTM)とHLA-DRB1のgenotypingを行い、各HLA-DRB1 alleleの保有の有無で血清抗JCV抗体陽性率と抗JCV抗体indexを比較した。

5. 日本人NMOSD患者の全ゲノム関連解析結果報告

日本人NMOSDおよび健常者を対象に全ゲノム領域についてSNP、およびHAL-DRBP・DPB1について4桁のアレルをジェノタイプし、疾患との関連解析を行った。また臨床像として発症年齢、身体障害度(EDSS)、IgGオリゴクローナルバンド、脊髄長大病変・横断性脊髄炎の有無、抗aquaporin-4抗体についてSNPおよびHLA-DRB1・DPB1との関連を解析した。身体障害度と有意な関連が認められた遺伝因子(Potassium Calcium-Activated Channel Subfamily M Alpha 1: KCNMA1)の免疫染色性について、コントロール1例(筋ジストロフィー)、NMOSD患者3例の剖検脊髄標本を用いて検討した。

6. 同心円硬化症(Baló病)の層状脱髄病巣の形成に寄与するミクログリア特質の解析

同心円硬化症(Baló病)は多発性硬化症の最重症亜型であり、巨大な層状脱髄巣を呈するが、Baló病に特徴的な同心円状や層状の病巣がどのように形成されるか現在まで明らかではない。

Baló病4例と層状病変を呈する抗AQP4抗体陽性視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)1例の剖検標本を用い、新規常在性ミクログリアマーカーの

TMEM119 と、ミクログリアマーカーとして知られる GLUT5、homeostatic ミクログリアマーカー P2RY12、および CD68、CD163 の一次抗体を用いて免疫染色し、層状病変の免疫組織学的評価を行った。対照として重症筋無力症を正常コントロール、細菌性髄膜炎を炎症疾患コントロールとした。

7. アトピー性脊髄炎・脱髄性疾患における神経障害性疼痛に関連する自己抗体の検索

神経障害性疼痛を有する患者群 110 名 (AM22 名、NMOSD17 名、MS15 名、膠原病等の全身炎症性に伴う神経障害 33 名、その他の末梢神経障害 23 名) と神経障害性疼痛を有しない対照群 50 名 (健常人 20 名、神経変性疾患 20 名、全身炎症性疾患 10 名) の血清で、マウス後根神経節組織を用いた間接蛍光抗体法を行い、isolectin B4 陽性 S100 β 陰性小径無髄後根神経節神経細胞に対する自己抗体 (IgG) をスクリーニングした。陽性血清から IgG を精製し、マウス後根神経節組織を用いた Western blotting 法 (WB) と免疫沈降法を実施した。免疫沈降物は質量分析装置で解析し自己抗原を同定した。

(倫理面への配慮)

いずれの研究も九州大学での倫理審査による審査にて研究施行が認可され、書面による同意を得た。全国調査については研究についての内容、連絡先についてウェブサイトを通じて公知した。

C. 研究結果

1. 多発性硬化症・視神経脊髄炎全国臨床疫学調査

一次調査では、送付した 3,799 施設科のうち、2,284 施設科 (60.1%) より回答を得た。一次調査で報告された症例の内訳は、MS 9,502 例 (うち剖検あり 16 例)、NMOSD 3,546 例 (剖検あり 8 例)、

Baló 病 19 例 (剖検あり 4 例)、MS と NMOSD の比率は 2.7:1 であった。MS、NMOSD、Baló 病の男女比は、それぞれ、1:2.2、1:4.1、1:1.1 であった。重複例の除外を行っていない状態で一次調査より推定した、MS、NMOSD を合わせた患者数は 24,813 名であり、粗有病率は人口 10 万人あたり 19.6 人 (MS 14.3 人、NMOSD 5.3 人) であった。一次調査で症例が存在すると回答があった 645 施設科の 13,067 症例について、二次調査票を送付し、6,956 例 (53.2%) の回答を得た。解析時点において、重複例が 29 例 (0.4%) あり、重複について補正した後の推定患者数は 24,713 人、有病率は人口 10 万人あたり 19.5 人であった。一次調査、二次調査の地区別回収率に大きな差は見られなかった。二次調査では、MS は 4,926 例 (男女比 1:2.4)、NMOSD は 1,829 例 (男女比 1:6.2)、Baló 病は 9 例 (男女比 1:0.8) であった。臨床像を比較すると、NMOSD では、MS ($p < 0.0001$)、Baló 病 ($p < 0.01$) と比べて女性の割合が高く、MS は、NMOSD と比べて発症年齢が低く、喫煙率が高かった (ともに $p < 0.0001$)。また、MS では、第 4 回調査と比較し、類似した罹病期間にも関わらず軽症化していることが示唆された。

2. 高次脳機能障害と MS 大脳皮質病巣の関連および HLA クラス II アリルの相関

皮質病巣を有する MS 患者群は、皮質病巣を欠く群と比較して、BRB-N における注意、情報処理、ワーキングメモリー領域の 2 および 3 秒版 paced auditory serial addition test (PASAT-2, PASAT-3) や symbol digit modalities test、CII スコアが有意に不良であったが、AS、FQ、HADS に関しては同等であった。全皮質病巣数は BRB-N に含まれる全テスト結果と有意に相関した。HLA-DRB1*15:01 保有者は、非保有者と比較して、10/36 spatial recall test と PASAT-3 が不良で、CII スコアも不良であった。一方、HLA-DRB1*04:05 保有者と非保

有者の間では高次脳機能検査結果に差はなかった。ステップワイズ法を用いた多変量回帰分析によって CII スコアが最も不良な四分位を予測する因子を検討したところ、the Expanded Disability Severity Scale スコア(Odds ratio 2.13, $p = 0.0003$)と CLs 数(Odds ratio 2.38, $p = 0.0070$)が独立した予測因子であることが示された。

3. 日本人多発性硬化症の環境リスク因子調査

生活習慣に関しては、MS 群の喫煙経験率は対照群と比較し有意に高く(50.5 対 22.8 %, $p < 0.0001$)、喫煙経験がある患者群の方が Expanded Disability Status Scale (EDSS)スコア、MS Severity Score (MSSS)ともに高かった(EDSS: 3.45 対 2.24, $p = 0.008$ 、MSSS: 4.20 対 2.48, $p = 0.003$)。16 歳以上での受動喫煙も MS 群で有意に高かった(Odds ratio; OR = 1.31, 95% CI 1.05 – 1.63)。また、MS 群では初潮が有意に低年齢だった(平均 12.4 対 12.9 歳, $p = 0.03$)。小児期の日光曝露時間が長いほど、MS 発症のリスクは低下した(6 - 10 歳における夏季の日光曝露時間 : OR = 0.65, 95% CI 0.47 – 0.90、冬季の日光曝露時間 : OR = 0.71, 95% CI 0.53 – 0.95、11 - 15 歳における夏季の日光曝露時間 : OR = 0.71, 95% CI 0.52 – 0.96、冬季の日光曝露時間 : OR = 0.72, 95% CI 0.54 – 0.97)。

食生活に関して、判別分析では緑黄色野菜および米の摂取量が MS 群と対照群の弁別に及ぼす影響が高い因子であった。食品群毎の摂取量の比較では、MS 群で穀類の摂取頻度が有意に低く(平均 342.8 対 364.8 g/日, $p = 0.02$)、穀類を構成する食品群中では、米の摂取量が MS 群で有意に少なかった(平均 235.2 対 280.6 g/日, $p = 0.006$)。なお、ヨーロッパ系人種で関連が報告されている青年期の Body Mass Index (BMI)や、魚、n-3 脂肪酸、ビタミン D、塩分、アルコール摂取については有意差を認めなかった。

4. 日本人 MS 患者における JCV 感染の免疫遺伝学的背景因子調査

74 人の MS 患者が研究に参加した。72%の患者がフィンゴリモドの使用歴を有していた。抗 JCV 抗体陽性率は 68%で、抗 JCV 抗体陽性者は陰性者と比較して高齢であった(中央値 43 歳 対 36 歳, $p = 0.046$)。HLA-DRB1*15 : 01 を有する患者では、有さない患者と比較して有意に抗 JCV 抗体陽性率が低く(42% 対 80%, $p = 0.002$)、抗 JCV 抗体 index も低値だった(中央値 0.28 対 2.08, $p = 0.008$)。HLA-DRB1*15 でも、HLA-DRB1*15 : 01 と同様に抗 JCV 抗体陽性率が低く(49% 対 83%, $p = 0.003$)、抗 JCV 抗体 index が低値だった(中央値 0.39 対 2.29, $p = 0.007$)。HLA-DRB1*04:05 の有無では JCV 抗体陽性率、抗 JCV 抗体 index に有意な差はなかったが、HLA-DRB1*15 を有さない HLA-DRB1*04 保有者に限ると、非保有者と比較して抗 JCV 抗体陽性率が有意に高く(91% 対 50%, $p = 0.02$)、抗 JCV 抗体 index も高い傾向を示した(中央値 2.32 対 0.44, $p = 0.06$)。フィンゴリモド使用歴のある患者に限っても、同様の結果であった。また、フィンゴリモド使用歴のある MS 患者は抗 JCV 抗体価が高い傾向があった(中央値 2.03 対 0.60, $p = 0.06$)。HLA-DRB1*15 : 01 は、年齢、性別、フィンゴリモド使用歴、HLA-DRB1*04 で調整後も、抗 JCV 抗体陽性率、抗 JCV 抗体 index と有意な関連を示した($p = 0.002$, $p = 0.02$)。

5. 日本人 NMOSD 患者の全ゲノム関連解析結果報告

203 例の NMOSD および 1,782 例の健常者の 656,304 の SNP が解析に利用可能であった。抗 AQP4 抗体は 82.7%、脊髄長大病変は 72.8%、横断性脊髄炎は 46.2%で陽性であった。また DRBP・DPB1 のアリルは NMOSD 184 例、健常者 317 例において同定された。

NMOSD の発症とゲノムワイド有意 ($p < 5.0 \times 10^{-8}$) に関連した領域は MHC 領域のみであった (rs1964995、OR = 2.33, $p = 4.08 \times 10^{-11}$)。HLA-DRB1 については相加的モデルで *DRB1*08:02*、*16:02* が危険、*09:01* が保護因子であり、*DPB1*15:01* が優性モデルで危険因子であった。

MHC 領域外で MS の発症に関連する遺伝子多型 (110 個の SNP) のうち、108 の SNP が当研究で利用可能であり、そのうち 3 つ SNP のみが NMOSD と関連していた (rs6677309 [CD58]、rs1813375 [EOMES-CMC1]、rs694739 [PRDX5-CCDC88B])。MS 関連遺伝子の集積スコア (MS genetic burden: MSGB) は健常者より NMOSD において有意に高かった ($p = 0.0095$)。

臨床的特徴との関連では身体障害度 (EDSS) と *KCNMA1* 遺伝子の SNP に有意な関連が見られた (rs1516512、 $p = 2.33 \times 10^{-8}$)。また身体障害度と関連するリスクアレル (A) と横断性脊髄炎の頻度には有意な関連が認められた ($p = 0.011$)。

コントロール症例脊髄の中心灰白質では *KCNMA1* は neuropil pattern の染色性を示し白質では血管周囲やグリアリミタンスに染色性が見られ、アストロサイト足突起での発現が示唆された。3 例の NMOSD 脊髄標本では急性期病巣で AQP4、MOG と同様に *KCNMA1* の発現低下が認められ、*KCNMA1* の発現が保たれている領域では MOG の発現が維持されており、*KCNMA1* の脱髄に対する保護的作用が示唆された。

6. 同心円硬化症 (Baló 病) の層状脱髄病巣の形成に寄与するミクログリア特質の解析

重症筋無力症では TMEM119、GLUT5、P2RY12 はいずれも常在性ミクログリア (resting microglia) で発現を認め、他方 CD68 はごく少数の常在性ミクログリアの細胞体で陽性、CD163 は血管周囲のマクロファージでのみ陽性であった。細菌性髄膜炎症例では、TMEM119、P2RY12、

GLUT5 は脳実質内の活性化ミクログリアで染色性を認め、髄膜に浸潤した末梢由来マクロファージでは染色性は乏しく、一方、CD68 や CD163 は末梢由来マクロファージで強い染色性が確認された。

Baló 病 3 例において、最外脱髄層で myelin-associated glycol protein (MAG) の選択的脱落とオリゴデンドロサイト細胞体のアポトーシス様変化を特徴とする distal oligodendroglialopathy (DO) 病変を認めた。3 例とも最外脱髄層である DO 病変では TMEM119 と GLUT5 陽性ミクログリアが、特異的かつ豊富に分布していた。一方で CD68 と CD163 陽性マクロファージは最外脱髄層に加えて、病変中心部まで広く分布していた。P2RY12 陽性細胞は最外脱髄層にみられたが、その染色性は TMEM119 や GLUT5 と比較して軽度であった。TMEM119 や GLUT5 陽性細胞は最外脱髄層でも外縁寄りに集積が目立っており、inducible nitric oxide synthase (iNOS) との二重染色ではよく merge することが確認された。一方で arginase-1 は Baló 病巣内では特異的な染色パターンはみられなかった。DO 以外の脱髄層では DO 病変と比較して TMEM119 と GLUT5 陽性細胞の分布は乏しかった。

次に、DO 病変のない Baló 病 1 例では、最外脱髄層では TMEM119 と GLUT5 陽性細胞は乏しい一方で、CD68 と CD163 陽性細胞を比較的多く認めた。逆に、最外脱髄鞘保持層では TMEM119 と GLUT5 陽性細胞は比較的多く認められた。CD68 と CD163 陽性細胞は血管周囲好分布を呈し、他方 TMEM119 と GLUT5 陽性細胞は血管周囲好分布を認めなかった。層状病変を呈した NMOSD 例は DO 病変を有さず、TMEM119 陽性細胞は脱髄層では比較的乏しい一方で、保持層では保持層辺縁への特異的かつ顕著な集積がみられた。

7. アトピー性脊髄炎・脱髄性疾患における神経障害性疼痛に関連する自己抗体の検索

間接蛍光抗体法では、小径無髄後根神経節神経細胞とそれが終止する脊髄後角に特異的に結合するIgGを神経障害性疼痛患者群11名（AM6例、NMO2例、MS1例、神経サルコイドーシス1例、肢端紅痛症1例）（10%）で認め、対照群では認めなかった（ $p < 0.05$ ）。IgGサブクラス解析の結果、全例でIgG2優位であった。WBでは約220 kDaの特異的バンドが陽性患者に共通してみられ、免疫沈降法と質量分析の結果、Plexin D1が同定された。ヒトの後根神経節と脊髄を用いたPlexin D1の免疫染色の結果、Plexin D1は疼痛伝導路である小径無髄後根神経節神経細胞とそれが終止する脊髄後角浅層に特異的に発現していることが確認された。同抗原を発現するHeLa細胞を用いて、RNA interference（RNAi）によりPLXND1をノックダウンしたHeLa細胞と患者IgGとの結合の差を評価するcell-based RNAi assayを実施したところ、抗小径無髄後根神経節神経細胞抗体陽性患者11名中9名（AM5例、NMO1例、MS1例、神経サルコイドーシス1例、肢端紅痛症1例）において抗Plexin D1抗体が確認された。抗Plexin D1抗体陽性患者の特徴として、女性に多く、比較的若年発症で、臨床所見として灼熱痛、熱性痛覚過敏、疼痛領域に一致した血管機能障害（発赤、皮膚温上昇、浮腫）を認め、C線維の電流知覚閾値異常が確認された。抗体陽性患者では、8名にアレルギー性疾患、3名に膠原病、1名に悪性腫瘍を認めた。血漿交換などの免疫治療を実施した全患者で疼痛が緩和軽減した。

D. 考察

1. 多発性硬化症・視神経脊髄炎全国臨床疫学調査

本調査では、抗アクアポリン4抗体の発見以降初めての全国調査であり、MS、NMOSDそれぞれについて同時に疫学的調査が可能となった。これまでの調査でMSの発症年齢が若齢化していたが、

今回は更なる若齢化は認めなかった。要因として、一時的な環境要因の変化により発症リスクが大きい年齢層が生じ、一過性に発症の若齢化が進行した可能性が想定された。詳細は未だ不明であり、さらに解析を深める必要がある。

喫煙はMSのリスクを上げる既知の環境要因の一つであるが、本研究でも、MS群で有意に高い喫煙率が確認され、日本人MSにおいても発症リスクである可能性が示唆された。

2. 高次脳機能障害とMS大脳皮質病巣の関連およびHLAクラスIIアレルの相関

本研究において、日本人MSにおけるCLsが認知機能に与える影響を明らかにした。私たちの既報告と同じく、日本人MS患者ではCLsの頻度と数は比較的少なかったが、欧米の既報告と同様に皮質病総数はBRB-Nの全テストと強く関連した。日本人において皮質病巣の存在は高次脳機能障害の存在を示唆する所見であるといえる。

また、*HLA-DRB1*15:01*を保有する患者において高次脳機能障害が目立つことが示されている。今後、サンプル数を増やして確認する方針である。

問題点としては、サンプルサイズが比較的小さいこと、脳容積評価を欠くことであり、これらの点においても今後検討を行う必要がある。

3. 日本人多発性硬化症の環境リスク因子調査

日本人若年成人女性では2000年代をピークに喫煙率の上昇を認めていることから、喫煙は日本人MSの有病率の上昇に寄与している要因と考えられる。また女性の初潮年齢は近年若年化しており、性ホルモンへの曝露期間の延長がMSの増加に寄与している可能性がある。また、私たちは日本人MSで冬季のビタミンD値が有意に低いことを報告しているが、日光曝露時間の減少は皮膚で産生されるビタミンDの低下を介してMSの増加

に寄与している可能性がある。欧米人で報告されている魚、n-3 脂肪酸、ビタミン D、塩分、アルコール摂取量は明らかな関連を認めなかったが、日本人特有な MS の防御因子として米の摂取が見出された。日本人 MS の増加要因として、主食である米の摂取量の低下が腸内細菌叢の変化や米アミロースの抗炎症作用などを介して MS の発症に影響を及ぼしている可能性があり、今後はその機序の解析を進める予定である。

4. 日本人 MS 患者における JCV 感染の免疫遺伝学的背景因子調査

*HLA-DRB1*15:01* を保有する MS 患者は、血清抗 JCV 抗体陽性率、抗 JCV 抗体 index とともに低く JCV 感染に抵抗性を有し、*HLA-DRB1*04* を有する患者は JCV 感受性を有する可能性が示唆された。*HLA class II* サブタイプ間で JCV 特異的 CD4⁺T 細胞の反応性が異なる可能性が示された。

5. 日本人 NMOSD 患者の全ゲノム関連解析結果報告

NMOSD 発症に有意に関連する遺伝領域は MHC 領域に限られ、これまでの報告に加えて *DRB1*08:02* が発症危険因子として新たに見出された。MS の MHC 領域外関連遺伝子とのリスクの共有はほとんど見られず、両疾患発症の背景機序は異なると考えられた。

KCNMA1 は Ca²⁺依存性 K⁺排出チャネルであり K⁺の血管や髄腔への排出に関わるとされる。EDSS との関連が確認された *KCNMA1* の SNP はヒト培養線維芽細胞において *KCNMA1* の発現と関連しており、リスクアレルの保有とともに発現が低下する。髄鞘で細胞外に排出された K⁺のクリアランスが障害されることにより脱髄が増悪する機序が考えられた。

6. 同心円硬化症 (Baló 病) の層状脱髄病巣の形成に寄与するミクログリア特質の解析

最外脱髄層の DO 病変で TMEM119 陽性、GLUT5 陽性、P2RY12 陰性の活性化ミクログリアが多数かつ特異的に認められ、活性化した常在ミクログリアが iNOS 産生を介して Baló 病急性期における層状脱髄病変形成やオリゴデンドロサイト障害に寄与している可能性が示唆された。また、GLUT5 は TMEM119 に近い発現パターンを呈しており、ミクログリアに栄養源としてのフルクトースを供給する重要なトランスポーターであることから今後治療標的として研究を進める予定である。一方、DO 病変を有さない亜急性期～慢性期の Baló 病症例ではミクログリアは髄鞘保持層に特異的に分布していることから、保持層維持に寄与している可能性、もしくは残存する髄鞘を障害している双方の可能性が推測された。

7. アトピー性脊髄炎・脱髄性疾患における神経障害性疼痛に関連する自己抗体の検索

神経障害性疼痛の中でも small-fiber neuropathy の原因となる自己抗体についてはその存在が示唆されていたが、その抗原は明らかにされていなかった。当研究では灼熱痛を来し、C 線維の電流知覚閾値異常を呈する患者の一部において抗 Plexin D1 抗体が確認された。自己抗体を介した神経傷害が神経障害性疼痛の原因となっている可能性があり、同抗体陽性例では免疫療法の適応が検討される。今後は同抗体が惹起する神経線維の機能的変化について、その機序の解明を目指す。

E. 結論

MS・NMOSD を対象とした第 5 回全国調査は一次、二次調査とも、目標値を超える高い回答率を得たため、本調査の信頼性を高めることができた。今後、調査委員による二次調査票内容の二次チェ

ックを進め、MS と NMOSD の診断を検証し、それぞれの有病率と臨床像の変遷を明らかにする予定である。現時点で、MS/NMOSD の総患者数は、14 年前の第 4 回調査時の 2.5 倍に増加していた。我が国では MS/NMOSD を含む中枢脱髄疾患の顕著な増加傾向が継続しており、疾患感受性を増加させる環境要因が作用していると考えられる。一方で、MS において前回調査より軽症化している可能性があり、より多様な疾患修飾薬が使用可能になったことが影響していると考えられた。

日本人 MS 患者においても皮質病巣数は身体障害度と同様に高次脳機能障害に有意に関連する。皮質病巣の存在は、特に注意、情報処理、作業記憶の障害や視覚性記憶の障害に寄与しており、精神機能への影響は少ない。HLA-DRB1*15:01 保有者は皮質病巣が多いばかりでなく、上記の高次脳機能障害がより強い傾向が示唆される。

喫煙歴、受動喫煙歴、低年齢での初潮、および小児期の日光曝露機会の低下は、欧米人と同様に日本人でも MS のリスクだった。日本人特有の MS 防御因子として米の摂取が見出された。

HLA-DRB1*15:01 を保有する MS 患者は、JCV 感染に抵抗性である一方、HLA-DRB1*04 を有する患者は JCV に感受性を有する可能性が示唆された。日本人 MS でフィンゴリモド関連 PML が多い一因として、日本人では JCV 抵抗性の DRB1*15:01 の保有頻度が低く、JCV 感受性の HLA-DRB1*04 保有者が多いことが示唆された。日本人 MS 患者に PML リスクを有する疾患修飾薬を選択する際は、遺伝的背景を踏まえる必要があると考えられる。

日本人 NMOSD では MHC 領域に最も強い遺伝的関連が認められ、HLA の影響と考えられた。MS リスク遺伝子との共有は限定的であった。KCNMA1 多型と身体障害度には有意な関連があり、そのリスクアレルは横断性脊髄炎と関連していた。NMOSD の脊髄標本では急性期病巣に

おいて KCNMA1 の発現は低下しており、KCNMA1 の発現の脊髄障害に対する保護的な作用が示唆された。

Baló 病の急性期脱髄層に TMEM119 陽性、GLUT5 陽性、P2RY12 陰性ミクログリアが集積し、iNOS 産生などを介し病態に寄与している可能性が示唆された。

抗 Plexin D1 抗体は、疼痛伝導路である小径無髄後根神経節神経細胞とそれが終止する脊髄後角浅層を標的とした神経障害性疼痛に関連した自己抗体である。抗 Plexin D1 抗体は、MS、NMOSD、AM で確認され、これらの疾患における神経障害性疼痛の一部に関与していると考えられ、これら疾患の神経障害性疼痛の治療ターゲットとなりうる。

F. 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)による発表	(0) 件

そのうち主なもの

学会発表

1. 篠田紘司, 松下拓也, 中村優理, 眞崎勝久, 梶尾理, 樋渡昭雄, 吉良潤一: 日本人多発性硬化症における皮質病巣数は HLA-DRB1*04:05 により規定される. 第 114 回日本内科学会総会. 2017.4.14 ~ 16. 東京.
2. 篠田紘司, グザリアイ・ママティジャン, 中村優理, 眞崎勝久, 松下拓也, 山崎亮, 吉開泰信, 吉良潤一: $\gamma\delta$ 型 T 細胞のレパトワ偏倚は多発性硬化症の臨床的障害度に関連する. 第 29 回日本神経免疫学会学術集会. 2017.10.6 ~ 7. 札幌.
3. 藤井敬之, 山崎亮, 飯沼今日子, 土本大介, 城戸瑞穂, 相島慎一, 中別府雄作, 吉良潤一: Plexin D1 は小径無髄後根神経節神経細胞を標的とした免疫介在性神経障害性疼痛の責任自己

- 抗原である. 第 28 回日本末梢神経学会学術集会. 2017.8.24 ~ 26. 愛知.
4. 藤井敬之, 山崎亮, 飯沼今日子, 土本大介, 齋藤万有, 城戸瑞穂, 相島慎一, 中別府雄作, 吉良潤一: IgG2 抗 Plexin D1 抗体は免疫介在性神経障害性疼痛の新規バイオマーカーである. 第 29 回日本神経免疫学会学術集会. 2017.10.6 ~ 7.札幌.
 5. 藤井敬之, 飯沼今日子, 山崎亮, 吉良潤一: アトピー性脊髄炎・脱髄性疾患における神経障害性疼痛の新規バイオマーカーとしての抗 Plexin D1 抗体の意義. 神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証研究班. 2018.1.18.東京.
 6. 藤井敬之, 山崎亮, 飯沼今日子, 土本大介, 林良憲, 城戸瑞穂, 相島慎一, 中西 博, 中別府雄作, 吉良潤一: 抗 Plexin D1 抗体関連免疫介在性神経障害性疼痛. 第 17 回 痛みの研究会. 2018.2.19.福岡.
 7. 林田翔太郎, 眞崎勝久, 鈴木諭, 松下拓也, 山崎亮, 末長敏彦, 高橋和也, 岩城徹, 吉良潤一: 視神経脊髄炎脳病巣の神経病理学的検討: 大脳皮質の炎症細胞浸潤と脱髄を伴う限局性アストロサイトパッチ. 第 29 回日本神経免疫学会学術集会. 2017.10.6 ~ 7. 札幌.
 8. Takuya Matsushita, Yuri Nakamura, Koji Shinoda, Mitsuru Watanabe, Noriko Isobe, Jun-ichi Kira, the Japan Multiple Sclerosis Genetic Consortium: Difference of genetically aggregated tissue specific networks between Japanese and Caucasian multiple sclerosis. 第 59 回日本神経学会学術大会 2018.5.26.札幌 .
 9. Yuri Nakamura, Zhiwen Liu, Koji Shinoda, Takuya Matsushita, Akio Hiwatashi, Jun-ichi Kira: Spinal cord atrophy in Japanese multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders. 第 59 回日本神経学会学術大会 2018.5.23. 札幌
 10. Takayuki Fujii, Ryo Yamasaki, Kyoko Iinuma, Daisuke Tsuchimoto, Yoshinori Hayashi, Ban-yu Saitoh, Takuya Matsushita, Mizuho A. Kido, Shinichi Aishima, Hiroshi Nakanishi, Yusaku Nakabeppu, Jun-ichi Kira: Clinical features and antigenic epitopes in anti-plexin D1 antibody-associated neuropathic pain. 第 59 回日本神経学会学術大会. 2018.5.23. 札幌
 11. Ayako Sakoda, Takuya Matsushita, Yuri Nakamura, Mitsuru Watanabe, Koji Shinoda, Noriko Isobe, Jun-ichi Kira: Environmental factors for Japanese multiple sclerosis. 第 59 回日本神経学会学術大会. 2018.5.23. 札幌
 12. 渡邊 充, 中村 優理, 磯部 紀子, 松下 拓也, 迫田 礼子, 林 史恵, 吉良 潤一: 日本人多発性硬化症では HLA-DRB1*15:01 が JCV 感染リスクを下げ DR4 がリスクを上げる. 第 23 回神経感染症学会総会・学術大会. 2018.10.19. 東京.
 13. 中村 優理, 劉 志文, 篠田 紘司, 松下 拓也, 樋渡 昭雄, 吉良 潤一: 多発性硬化症と視神経脊髄炎関連疾患の障害度マーカーとしては異なるレベルの脊髄断面積が有用である. 第 30 回日本神経免疫学会学術集会. 2018.9.20-21. 福島.
 14. 藤井 敬之, 山崎 亮, 飯沼 今日子, 土本 大介, 林 良憲, 中西 博, 中別府 雄作, 吉良 潤一: 神経障害性疼痛における抗 Plexin D1 抗体の後根神経節細胞に対する病原性の検討. 第 30 回日本神経免疫学会学術集会. 2018.9.21. 福島.
 15. 林田 翔太郎, 山崎 亮, 眞崎 勝久, 松下 拓也, 吉良 潤一, 鈴木 諭, 岩城 徹, 高橋 和也, 田平 武: バロー病と視神経脊髄炎の層状脱髄巣における髄鞘保持層への特異的な TMEM119 陽性ミクログリアの分布. 第 30 回日本神経免疫学会学術集会. 2018.9.20-21. 福島.
 16. 迫田 礼子, 松下 拓也, 中村 優理, 渡邊 充, 篠田

- 紘司, 磯部 紀子, 吉良 潤一: 日本人初の多発性硬化症の包括的環境因子調査 -欧米白人と共通する因子とユニークな因子-. 第 30 回日本神経免疫学会学術集会. 2018.9.20-21. 福島.
17. Takuya Matsushita, Shinya Sato, Ken Yamamoto, Mitsuru Watanabe, Yuri Nakamura, Noriko Isobe, Jun-ichi Kira, the Japan Multiple Sclerosis Genetics Consortium: Genetic studies on Japanese multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders. 第 60 回日本神経学会学術大会. 2019.5.22. 大阪
18. Yuri Nakamura, Mitsuru Watanabe, Noriko Isobe, Ayako Sakoda, Takuya Matsushita, Masami Tanaka, Jun-ichi Kira: Effect of immunogenetic background on JCV infection in Japanese patients with multiple sclerosis. 第 60 回日本神経学会学術大会. 2019.5.22. 大阪
19. Takayuki Fujii, Ryo Yamasaki, Yukino Miyachi, Kyoko Inuma, Jun-ichi Kira: Anti-plexin D1 antibody and painful neuropathy. 第 60 回日本神経学会学術大会. 2019.5.23. 大阪
20. 松下 拓也, 眞崎 勝久, 佐藤 眞也, 山本 健, 渡邊 充, 中村 優理, 磯部 紀子, 吉良 潤一: 日本人視神経脊髄炎とその臨床像に対する全ゲノム関連解析. 第 31 回日本神経免疫学会学術集会. 2019.9.26. 千葉.
21. 眞崎 勝久, 林田 翔太郎, 山崎 亮, 松下 拓也, 吉良 潤一, 鈴木 諭, 岩城 徹, 田平 武, 高橋 和也: バロ-病と視神経脊髄炎の層状脱髄巣における特異的な TMEM119 陽性ミクログリアの分布. 第 60 回日本神経学会学術大会. 2019.5.23. 大阪.
22. 渡邊 充, 中村 優理, 磯部 紀子, 田中 正美, 松下 拓也, 迫田 礼子, 林 史恵, 吉良 潤一: 日本人多発性硬化症における 疾患修飾薬関連進行性多巣性白質脳症のリスクに HLA クラス II アリル多型が関与する. 第 116 回日本内科学会総会・講演会. 2019.4.26. 愛知.
23. 渡邊 充, 中村 優理, 磯部 紀子, 田中 正美, 松下 拓也, 河野 祐治, 迫田 礼子, 林 史恵, 吉良 潤一: 日本人多発性硬化症における疾患修飾薬関連進行性多巣性白質脳症発症リスクに HLA アリル多型が関与する. 第 31 回日本神経免疫学会学術集会. 2019.9.27. 千葉.
24. 藤井 敬之, 山崎 亮, 宮地 佑希野, 飯沼 今日子, 吉良 潤一: 抗 plexin D1 抗体測定系の確立と疾患スペクトラムの実態解明. 第 31 回日本神経免疫学会学術集会. 2019.9.27. 千葉.
25. 藤井 敬之, 山崎 亮, 宮地 佑希野, 飯沼 今日子, 吉良 潤一: A Novel Autoantibody against Plexin D1 in Patients with Neuropathic Pain. 第 72 回日本自律神経学会. 2019.11.2. 福岡.
26. 迫田 礼子, 松下 拓也, 中村 優理, 渡邊 充, 磯部 紀子, 吉良 潤一: 日本人における視神経脊髄炎の環境要因についての検討. 第 31 回日本神経免疫学会学術集会. 2019.9.27. 千葉.
- (2) 海外発表
- 口頭発表 (24) 件
- 原著論文による発表 (12) 件
- それ以外(レビュー等)による発表 (1) 件
- そのうち主なもの
- 発表論文
1. Hayashida S, Masaki K, Yonekawa T, Suzuki SO, Hiwatashi A, Matsushita T, Watanabe M, Yamasaki R, Suenaga T, Iwaki T, Murai H, Kira J-I. Early and extensive spinal white matter involvement in neuromyelitis optica. *Brain Pathol.* 2017; 27(3):249–65.
2. Maimaitijiang G, Shinoda K, Nakamura Y, Masaki K, Matsushita T, Isobe N, Yamasaki R, Yoshikai Y, Kira J-I. Association of Decreased Percentage of Vδ2+Vγ9+ γδ T Cells With Disease Severity in Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2018;9:748.
3. Shinoda K, Matsushita T, Nakamura Y, Masaki K,

- Yamasaki R, Yamaguchi H, Togao O, Hiwatashi A, Kira J. HLA-DRB1*04:05 allele is associated with intracortical lesions on three-dimensional double inversion recovery images in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(6):710–20.
4. Fujii T, Yamasaki R, Inuma K, Tsuchimoto D, Hayashi Y, Saitoh B-Y, Matsushita T, Kido MA, Aishima S, Nakanishi H, Nakabeppu Y, Kira J. A Novel Autoantibody against Plexin D1 in Patients with Neuropathic Pain. *Ann Neurol*. 2018;84(2):208–24.
 5. Nakamura Y, Gaetano L, Matsushita T, Anna A, Sprenger T, Radue E-W, Wuerfel J, Bauer L, Amann M, Shinoda K, Isobe N, Yamasaki R, Saida T, Kappos L, Kira J. A comparison of brain magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis by race with reference to disability progression. *J Neuroinflamm*. 2018;15(1):255.
 6. Maimaitijiang G, Watanabe M, Shinoda K, Isobe N, Nakamura Y, Masaki K, Matsushita T, Yoshikai Y, Kira J. Long-term use of interferon- β in multiple sclerosis increases V δ 1-V δ 2-V γ 9- γ δ T cells that are associated with a better outcome. *J Neuroinflamm*. 2019;16(1):179–15.
 7. Watanabe M, Nakamura Y, Michalak Z, Isobe N, Barro C, Leppert D, Matsushita T, Hayashi F, Yamasaki R, Kuhle J, Kira J. Serum GFAP and neurofilament light as biomarkers of disease activity and disability in NMOSD. *Neurology*. 2019;93(13):e1299–311.
 8. Sakoda A, Matsushita T, Nakamura Y, Watanabe M, Shinoda K, Masaki K, Isobe N, Yamasaki R, Kira J. Environmental risk factors for multiple sclerosis in Japanese people. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;38:101872.
 9. Nakamura Y, Liu Z, Fukumoto S, Shinoda K, Sakoda A, Matsushita T, Hayashida S, Isobe N, Watanabe M, Hiwatashi A, Yamasaki R, Kira J. Spinal cord involvement by atrophy and associations with disability are different between multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Eur J Neurol*. 2020;27(1):92–9.
 10. Fujii T, Yamasaki R, Miyachi Y, Nagata S, Maimaitijiang G, Nakamura Y, Shinoda K, Matsushita T, Isobe N, Kira J. Central nervous system-specific antinuclear antibodies in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2020 Feb 15;409:116619.
 11. Shinoda K, Matsushita T, Nakamura Y, Masaki K, Sakai S, Nomiyama H, Togao O, Hiwatashi A, Niino M, Isobe N, Kira, J. Contribution of cortical lesions to cognitive but not affective impairment in Japanese patients with multiple sclerosis. *Sci Rep* (in press)
 12. Fukumoto S, Nakamura Y, Watanabe M, Isobe N, Matsushita T, Sakoda A, Hiwatashi A, Shinoda K, Yamasaki R, Tsujino A, Kira J. Risk *HLA-DRB1* alleles differentially influence brain and lesion volumes in Japanese patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* (in press).
- レビュー
1. Kira J, Isobe N. Helicobacter pylori infection and demyelinating disease of the central nervous system. *J Neuroimmunol*. 2019;329:14–9.
- 学会発表
1. Jun-ichi Kira: New biomarker in Demyelinating Disorders. XXIII World Congress of Neurology (WCN2017) . 2017.9.16 ~ 21. 京都.
 2. Jun-ichi Kira: Underlying Mechanisms for How Environmental Allergens Modulate Neuroinflammation. the 10th Congress of the Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS).

- 2017.11.23 ~ 25. Ho Chi Minh City.
3. Takuya Matsushita, Yuri Nakamura, Masaaki Niino, Hikoaki Fukaura, Masami Tanaka, Hirofumi Ochi, Takashi Kanda, Takanori Yokota, Makoto Matsui, Susumu Kusunoki, Yasuo Terayama, Izumi Kawachi, Takashi Ohashi, Shun Shimohama, Kazutoshi Nishiyama, Yuji Nakatsuji, Akio Suzumura, Kazuhide Ochi, Ken Yamamoto, Ryo Yamasaki, Yuji Kawano, Shoji Tsuji, Akiko Hinomura, Maya Tada, Akifumi Matsuyama, Yuko Shimizu, Akiko Nagaishi, Kazumasa Okada, Koji Shinoda, Noriko Isobe, Jun-ichi Kira: Clinical and genetic features of Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder based on japan multiple sclerosis biobank. XXIII World Congress of Neurology(WCN2017). 2017.9.16 ~ 21. 京都.
 4. Noriko Isobe: Genetic risk factors for MS in non-Caucasian populations. the 10th Congress of the Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS). 2017.11.23 ~ 25. Ho Chi Minh City.
 5. Koji Shinoda, Takuya Matsushita, Yuri Nakamura, Katsuhisa Masaki, Ryo Yamasaki, Osamu Togao, Akio Hiwatashi, Jun-ichi Kira: HLA-DRB1*04:05 is Associated with Intracortical Lesions Detected on 3-Dimensional Double Inversion Recovery Imaging in Japanese Patients with Multiple Sclerosis. XXIII World Congress of Neurology (WCN2017) 2017.9.16 ~ 21. 京都.
 6. Koji Shinoda, Takuya Matsushita, Yuri Nakamura, Shiori Sakai, Haruka Nomiyama, Ryo Yamasaki, Osamu Togao, Akio Hiwatashi, Jun-ichi Kira: Contribution of Cortical Lesions to Cognitive Dysfunction in Japanese Patients with Multiple Sclerosis. the 10th Congress of the Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS). 2017.11.23 ~ 25. Ho Chi Minh City.
 7. Yuri Nakamura, Laura Gaetano, Takuya Matsushita, Altermatt Anna, Till Sprenger, Ernst W Radue, Ludwig Kappos, Jens Wuerfel, Lorena Bauer, Michael Amann, Koji Shinoda, Noriko Isobe, Ryo Yamasaki, Takahiro Saida, Jun-ichi Kira: Differences in brain MRI features between Japanese and Caucasian patients with multiple sclerosis. XXIII World Congress of Neurology (WCN2017). 2017.9.16 ~ 21. 京都.
 8. Yuri Nakamura, Zhiwen Liu, Koji Shinoda, Takuya Matsushita, Akio Hiwatashi, Jun-ichi Kira: Distinct associations of cross-sectional spinal cord areas with clinical disability in Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder with aquaporin-4-IgG. 7th Joint ECTRIMS-ACTRIMS Meeting, Paris, France. 2017.10.25 ~ 28. Paris.
 9. Yuri Nakamura, Zhiwen Liu, Koji Shinoda, Takuya Matsushita, Akio Hiwatashi, Jun-ichi Kira: Differential Associations of Spinal Cord Atrophy with Clinical Disability between Japanese Patients with Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. the 10th Congress of the Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS). 2017.11.23 ~ 25. Ho Chi Minh City.
 10. Shotaro Hayashida, Katsuhisa Masaki, Satoshi O. Suzuki, Takuya Matsushita, Ryo Yamasaki, Toshihiko Suenaga, Kazuya Takahashi, Toru Iwaki, Jun-ichi Kira: Focal cortical astrocytopathy lesions with demyelination and inflammatory cell infiltrates in neuromyelitis

- optica spectrum disorder: a neuropathological study of eleven autopsied cases. 7th Joint ECTRIMS-ACTRIMS Meeting. 2017.10.25 ~ 28. Paris.
11. Takayuki Fujii, Ryo Yamasaki, Kyoko Iinuma, Daisuke Tsuchimoto, Mizuho Kido, Shinichi Aishima, Yusaku Nakabeppu, Jun-ichi Kira: An anti-plexin D1 autoantibody is associated with neuropathic pain and autonomic symptoms. 第70回国際自律神経学会総会. 2017.8.30 ~ 9.2. 愛知
 12. Takayuki Fujii, Ryo Yamasaki, Kyoko Iinuma, Daisuke Tsuchimoto, Mizuho Kido, Shinichi Aishima, Yusaku Nakabeppu, Jun-ichi Kira: Anti-plexin D1 autoantibody-associated neuropathic pain syndrome is responsive to immunotherapies. XXIII World Congress of Neurology (WCN2017). 2017.9.16 ~ 21. 京都.
 13. Takayuki Fujii, Ryo Yamasaki, Kyoko Iinuma, Daisuke Tsuchimoto, Mizuho Kido, Shinichi Aishima, Yusaku Nakabeppu, Jun-ichi Kira: An Anti-Plexin D1 Autoantibody Is Associated with Immunotherapy-Responsive Neuropathic Pain. the 142nd American Neurological Association Annual Meeting. 2017.10.18 ~ 20. Baltimore.
 14. Maimaitijiang Guzailiayi, Koji Shinoda, Yuri Nakamura, Katsuhisa Masaki, Takuya Matsushita, Ryo Yamasaki, Yasunobu Yoshikai, Jun-ichi Kira: Derangement of $\gamma\delta$ T cell subsets is associated with disease severity of multiple sclerosis. XXIII World Congress of Neurology (WCN2017). 2017.9.16 ~ 21. 京都.
 15. Maimaitijiang Guzailiayi, Koji Shinoda, Yuri Nakamura, Takuya Matsushita, Ryo Yamasaki, Yasunobu Yoshikai, Jun-ichi Kira: Deviated Repertoire of $\gamma\delta$ T Cells is Associated with Disease Severity of Multiple Sclerosis. the 10th Congress of the Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS). 2017.11.23 ~ 25. Ho Chi Minh City.
 16. Zhiwen Liu, Yuri Nakamura, Koji Shinoda, Takuya Matsushita, Akio Hiwatashi, Jun-ichi Kira: Associations between spinal cord atrophy and disease disability in Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. XXIII World Congress of Neurology (WCN2017). 2017.9.16 ~ 21. 京都.
 17. Noriko Isobe: Environmental risk factors and alteration of innate gamma delta T cells in Asian multiple sclerosis. 11th PACTRIMS 2018. 2018.11.1. Sydney, Australia.
 18. Yuri Nakamura, Mitsuru Watanabe, Noriko Isobe, Ayako Sakoda, Fumie Hayashi, Takuya Matsushita, Jun-ichi Kira: HLA-DRB1*15:01 protects and DR4 facilitates JCV infection in Japanese patients with multiple sclerosis. 11th PACTRIMS 2018. 2018.11.2. Sydney, Australia.
 19. Takayuki Fujii, Ryo Yamasaki, Kyoko Iinuma, Jun-ichi Kira: Anti-plexin D1 antibody is a novel biomarker for immunotherapy-responsive neuropathic pain. International Society of Neuroimmunology Congress 2018. 2018.8.28. Brisbane, Australia.
 20. Ayako Sakoda, Takuya Matsushita, Yuri Nakamura, Mitsuru Watanabe, Koji Shinoda, Noriko Isobe, Jun-ichi Kira: Decreased rice intake is a unique risk factor for multiple sclerosis in Japanese people in addition to smoking, earlier menarche, and low sunlight exposure in childhood. 11th PACTRIMS 2018. 2018.11.2. Sydney, USA.
 21. Takuya Matsushita, Katsuhisa Masaki, Noriko Isobe, Shinya Sato, Ken Yamamoto, Yuri Nakamura, Mitsuru Watanabe, Toshihiko Suenaga, Jun-ichi Kira: KCNMA1 is associated with the

disability and transverse myelitis of neuromyelitis optica spectrum disorders. 12th PACTRIMS. 2019.11.14. Singapore.

22. Katsuhisa Masaki, Shotaro Hayashida, Satoshi O. Suzuki, Ryo Yamasaki, Mitsuru Watanabe, Noriko Isobe, Takuya Matsushita, Kazuya Takahashi, Takeshi Tabira, Toru Iwaki, Jun-ichi Kira: Predilection of TMEM119- and GLUT5-positive microglia to the leading edge of concentric lesions of Baló's disease and neuromyelitis optica spectrum disorders. The 144th ANA Annual Meeting. 2019.10.13. Missouri, USA.
23. Katsuhisa Masaki, Shotaro Hayashida, Satoshi O. Suzuki, Ryo Yamasaki, Mitsuru Watanabe, Noriko Isobe, Takuya Matsushita, Kazuya Takahashi, Takeshi Tabira, Toru Iwaki, Jun-ichi Kira: Distinct distribution pattern of microglia and macrophages in concentric lesions of Baló's disease and neuromyelitis optica spectrum disorders: with special reference to lamellar configuration, The 12th PACTRIMS, 2019.11. Singapore.
24. Mitsuru Watanabe, Yuri Nakamura, Noriko Isobe, Masami Tanaka, Ayako Sakoda, Fumie Hayashi, Takuya Matsushita, Jun-ichi Kira: Effect of HLA class II alleles on JCV infection in Japanese patients with multiple sclerosis. ECTRIMS 2019. 2019.9.11. Stockholm, Sweden.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし .

2. 実用新案登録

なし .

3. その他

なし