

## 海外特別研究員最終報告書

独立行政法人日本学術振興会 理事長 殿

採用年度 平成 31 年度 (2019 年度)

受付番号 201960623

氏名

木村 純可

(氏名は必ず自署すること)

海外特別研究員としての派遣期間を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。

なお、下記及び別紙記載の内容については相違ありません。

## 記

1. 用務地（派遣先国名） フィラデルフィア（アメリカ合衆国）

2. 研究課題名（和文） ※研究課題名は申請時のものと違わないように記載すること。多発性硬化症の革新的治療、抗 CD20 抗体オクレリズマブ B 細胞除去療法の最適化

3. 派遣期間：平成 31 年（令和元年） 4 月 1 日 ~ 令和 3 年 3 月 28 日（728 日間）

4. 受入機関名及び部局名

受入機関名： University of Pennsylvania

部局名： Department of Neurology, Perelman School of Medicine

5. 所期の目的の遂行状況及び成果…書式任意 **書式任意 (A4 判相当 3 ページ以上、英語で記入も可)**

(研究・調査実施状況及びその成果の発表・関係学会への参加状況等)

(注) 「6. 研究発表」以降については様式 10-別紙 1~4 に記入の上、併せて提出すること。

## PROGRESS REVIEW: RESEARCH AND PROFESSIONAL TRAINING IN THE PAST YEAR

## 【研究の背景】

多発性硬化症(multiple sclerosis, MS)はヒト中枢神経の自己免疫性、炎症性脱髓性疾患であり、Th1 細胞や Th17 細胞などの CD4<sup>+</sup>T リンパ球によって引き起こされるとされてきたが、近年では B リンパ球が MS 病態に関与し、有用な治療標的となることが注目されている。派遣先研究機関の Bar-Or 研究室は MS と B リンパ球の関連について、最も先進的な研究を行っている研究室の一つである。MS 患者の B リンパ球に炎症性および抗炎症性サイトカイン産生異常があることを初めて見出し(Duddy M, et al. *J Immunol* 2007; Bar-Or A, et al. *Ann Neurol* 2010), 抗 CD20 モノクローナル抗体の Rituximab や Ocrelizumab など多数の臨床試験に主導的に関わっている。世界的に最も使われているのは Ocrelizumab で、Bar-Or 教授らは再発覚解型 MS (Relapsing-remitting MS, RRMS) や、今までに有効な治療がなかった一次進行型 MS (Primary progressive MS, PPMS)においても疾患活動性を有意に抑制できるとする第III相試験結果を発表し、次世代の治療として脚光を浴びている(Hauser SL, et al. *N Engl J Med* 2017; Montalban X, et al. *N Engl J Med* 2017)。また、最近日本においても抗 CD20 モノクローナルの Ofatumumab が多発性硬化症を適応として認可され、今後は日本においても抗 CD20 抗体治療が多発性硬化症治療の主軸になると思われ、注目を集めている。

これらの抗 CD20 抗体治療は、当初、MS 患者における髄液の免疫グロブリン異常産生 (oligoclonal band) の原因である B 細胞を除去することが MS 病態を改善させるのではないかと思われたことから始められた。しかし、予想に反して、抗 CD20 抗体治療は MS 患者の髄液異常を改善させないことが明らかとなり(Cross AH, et al. *J Neuroimmunol* 2006; Piccio L, et al.

*Arch Neurol* 2010; Studer V, et al. *J Neuroimmunol* 2014), B 細胞の抗体非依存性機能が注目されるようになった。Bar-Or 研究室では、早くからこの抗体非依存性機能に着目し、MS 患者における B 細胞は、健常者の B 細胞と比較して、より強い炎症性の機能を有し、抗原提示細胞あるいはサイトカイン産生細胞として T 細胞を活性化させることを明らかとしてきた(Duddy ME, et al. *J Immunol* 2004; Miyazaki Y, et al. *Plos One* 2014; Duddy M, et al. *J Immunol* 2017; Bar-Or A, et al. *Ann Neurol* 2010; Barr TA, et al. *J Exp Med* 2012; Li R, et al. *Sci Transl Med* 2015)。また、T 細胞の中にも CD20 を低いレベルで発現する CD20<sup>dim</sup> T 細胞が存在し、かつ抗 CD20 抗体治療で除去されうることが明らかとなってきており(Wilk E, et al. *Arthritis Rheum* 2009; von Essen MR, et al. *Brain* 2019; Sabatino JJ, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; Schuh E, et al. *J Immunol* 2016; Palanichamy A, et al. *J Immunol* 2014)、抗 CD20 抗体治療が MS 疾患活動性を高度に抑制する作用機序の少なくとも一部はこれらの CD20<sup>dim</sup> T 細胞が直接除去されることである可能性が考えられるようになった。

特に興味深いことに、抗 CD20 抗体治療は MS 患者の疾患活動性抑制に非常に有効である一方で、ごく一部の患者では治療開始後、特に 3-6 ヶ月以内に臨床的、あるいは画像的疾患活動性が認められている(Kappos L, et al. *Lancet* 2011; Hauser SL, et al. *N Engl J Med* 2017)。この現象の背景にあるメカニズムは未だ明らかではないが、この機序を解明することが MS の疾患活動性に関わる免疫学的背景を理解するのに重要であると思われた。これらの患者は、抗 CD20 抗体治療を継続するとその後は疾患活動性を示しておらず、これらの患者に抗 CD20 抗体治療に抵抗性の病態があるのではないと思われ、初回投与後の B 細胞除去が不十分であるためである可能性も考えられた。我々は、抗 CD20 抗体治療開始後早期に認められる疾患活動性は、再発に関わる免疫学的プロセスが治療開始前に既に始まっているからとする仮説を立て、この可能性を検討することもまた目的とし、血液サンプリングと同時に専門医による臨床評価および頭部造影 MRI 撮影を行うようにデザインされた国際的な臨床研究のサンプル提供を得ることができた。

これらの可能性を検討するため、我々は質の高い 2 つの抗 CD20 抗体治療 MS 患者コホートから、当研究室で確立された末梢血単核細胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)の高精度サンプル保存手法および免疫フェノタイプング手法を用い、治療開始前後の末梢血単核細胞における T 細胞と B 細胞のプロファイルの変化を世界に先駆けて詳細に検討し、投与開始早期の疾患活動性に関わる免疫学的特徴を明らかとすることを目的とし、本研究を実施した。

#### 方法:

2 つの独立した Ocrelizumab で治療された MS 患者コホートからサンプルを採取した。第 1 の Discovery cohort は、派遣先施設 University of Pennsylvania の Multiple Sclerosis Center にてフォローアップされている MS 患者コホートであり、第 2 の Validation cohort は国際的な多施設共同のオープンラベルバイオマーカー研究である(詳細は分担研究者の同意を得てから論文完成後に公表予定である)。Discovery cohort では、他の疾患修飾薬治療歴がない RRMS または PPMS 患者から採取された治療開始直前、治療開始後 3-4 ヶ月、6-7 ヶ月 (Ocrelizumab 2 回目投与直前) の検体が採取された。Validation cohort では、全員 RRMS である一方、疾患修飾薬の治療歴があるものも含まれるが、治療前、治療開始後 12 週、24 週、52 週の時点において臨床評価、頭部造影 MRI と血液サンプリングが同時に行われた。

PBMC 分離と凍結保存は Bar-Or 研究室で長年行われてきた標準プロトコールに基づいて行われ、サンプル融解後にフローサイトメトリーによる機能的免疫フェノタイプングを行った。

#### 【結果】

##### 研究コホートについて(表 1)

本研究では 2 つの独立したコホート(Discovery cohort と Validation cohort)において抗 CD20 抗体治療(Ocrelizumab)を受けた MS 患者を対象とした。Discovery cohort においては、University of Pennsylvania における MS center 過去に他の疾患修飾薬で治療されたことがない 23 名の

RRMS または PPMS 患者が対象となり、治療前と治療開始後 2-4 ヶ月時点で末梢血サンプルが採取された。Validation cohortにおいては、オープンラベル多施設バイオマーカー研究中から RRMS のみ 35 名が対象とされ、標準化された臨床評価および頭部 MRI を治療直前、治療開始後 12 週、24 週、52 週に実施された。35 名中 19 名は疾患修飾薬の治療歴がなかったが、その他は glatiramer acetate (n = 7)、interferon- $\beta$  (n = 5)、dimethyl fumarate (n = 3)、fingolimod (n = 1) の治療歴があった。

表 1: 患者背景

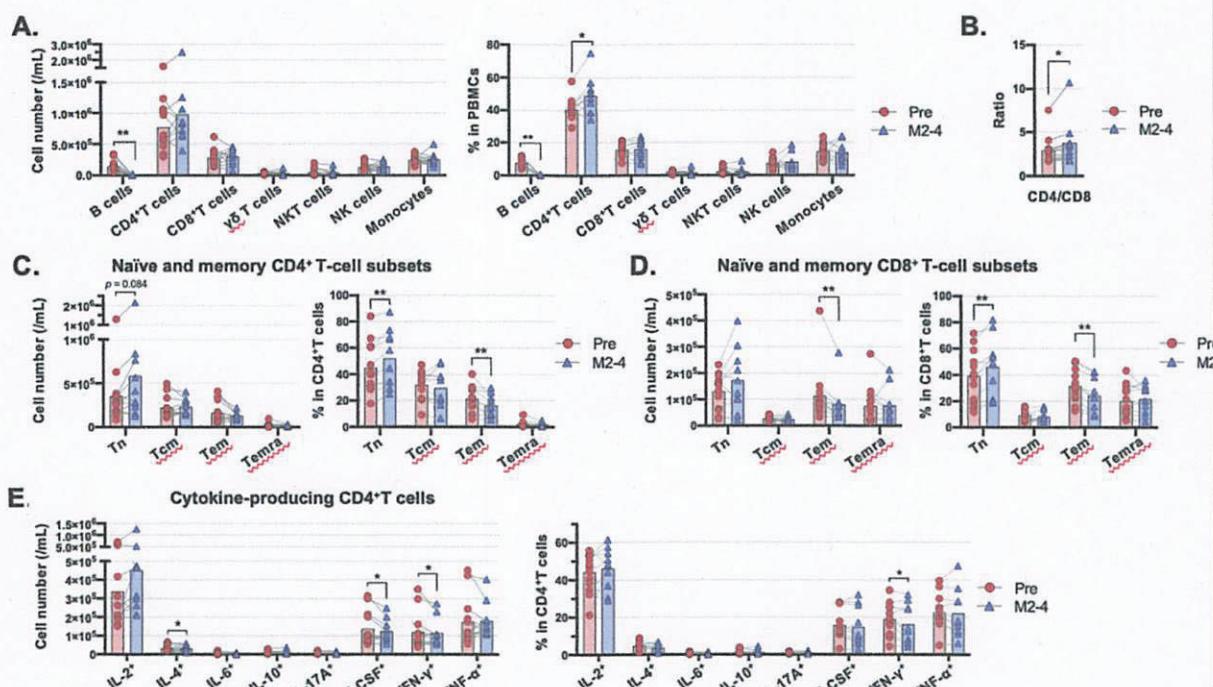
Demographics	Discovery cohort (n = 23)	Validation cohort (n = 35)
Age, mean (sd)	48.2 (13.3)	37.3 (10.3)
Female gender, n (%)	12 (52.2%)	21 (60.0%)
Diagnosis, n (%)		
RRMS	13 (56.5%)	35 (100%)
PPMS	10 (43.5%)	-
Race, n (%)		
White	13 (56.5%)	29 (82.9%)
Black/African American	7 (30.4%)	5 (14.3%)
Asian	0 (0%)	1 (2.9%)
Others/Unknown	3 (13.0%)	0 (0%)
Disease duration† (yrs), mean (sd)	5.3 (5.2)	6.8 (8.9)
EDSS score at baseline, mean (sd)	2.6 (2.0)	2.1 (1.2)
Prior DMT treatment, n (%)		
Treatment-naïve	23 (100%)	19 (54.3%)
Glatiramer acetate	-	7 (20.0%)
Interferon $\beta$	-	5 (14.3%)
Dimethyl fumarate	-	3 (8.6%)
Fingolimod	-	1 (2.9%)

#### 抗 CD20 抗体治療が免疫細胞サブセットに与える影響 -Discovery cohort と Validation cohort-

抗 CD20 抗体治療の PBMC 免疫細胞サブセットへの影響をまず Discovery cohort のデータで示す。予想通り、B 細胞は絶対数が 95%以上大きく減少したが、他の大きな免疫サブセット(CD4 $^+$  T 細胞、CD8 $^+$  T 細胞、 $\gamma\delta$  T 細胞、NKT 細胞、NK 細胞、単球) には治療開始後に細胞数の大きな変化はなかったが、CD4/CD8 比は軽度上昇していた。

T 細胞のナイーブ・免疫サブセットについては、CD4 $^+$  effector memory T (Tem) の絶対数が減少している一方で CD4 $^+$  naive T cells (Tn) が比較的増加していた。同様の変化は CD8 $^+$  T 細胞にも認められ、CD8+Tem の絶対数が減少した一方で、CD8+Tn の比率が相対的に増加していた。

図 1. Discovery cohort における抗 CD20 抗体治療前後の T 細胞サブセット変化



次に、CD4 $^+$  T 細胞および免疫 CD8 $^+$  T 細胞の機能的サブセットを評価するため、サイトカイン産生細胞、ケモカイン受容体発現細胞、接着分子発現細胞などを検討した。PMA と ionomycin による ex vivo 刺激後の細胞内サイトカイン染色では、炎症性サイトカイン産生 T

細胞(IFN- $\gamma$ +CD4+, GM-CSF+CD4+, GM-CSF+CD8+, IFN- $\gamma$ +CD8+, TNF- $\alpha$ +CD8+)の減少が認められた。また、中枢神経に移行しやすいとされる CCR2+CCR5+CD4+T 細胞および CCR2+CCR5+CD8+T 細胞や CD11a+CD4+T 細胞や CD11a+CD8+T 細胞も減少していることが明らかとなった。その一方で、抗炎症性サイトカインの IL-10 産生細胞や、CD25+CD127lo/- 制御性 CD4+T 細胞はその数・頻度およびその機能性分子の発現(Foxp3, CD39, Helios, TIGIT) に治療前後で変化がないことがわかった。また、これらの所見は、Discovery cohort とは独立した Validation cohort でも再現性があることを示している。

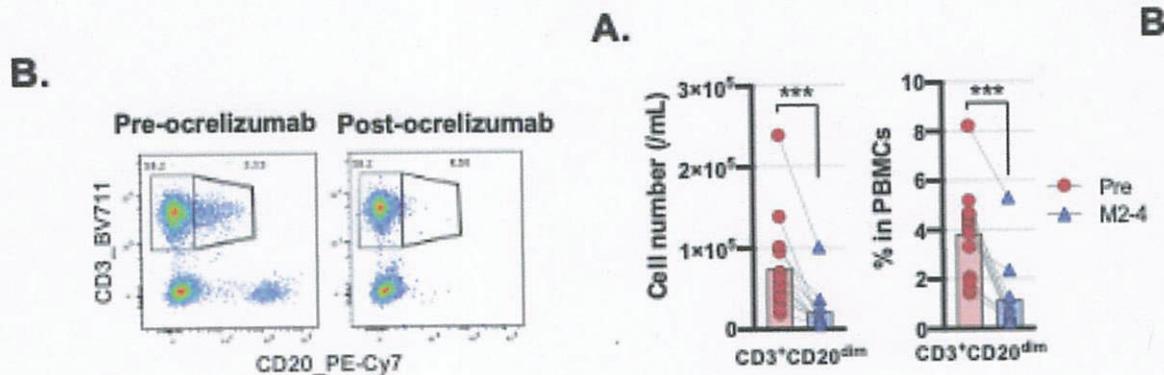
#### 抗 CD20 抗体治療による T 細胞サブセットの変化が CD20dim T 細胞除去によるものかどうかについての検討

CD4+および CD8+T 細胞の一部は CD20 を B 細胞と比較して低いレベルで発現しており、これらの細胞は CD20dim T 細胞と呼ばれており、これらの細胞が抗 CD20 抗体の rituximab 治療後に大きく減少している可能性が示されている。我々は、CD20dim T 細胞の直接的な除去が前述した炎症性 CD4+あるいは CD8+T 細胞の変化にどの程度寄与しているかどうか評価しようと試みた。

この細胞群が抗 CD20 抗体治療で除去されるかどうかに関しては、染色で通常用いられる抗 CD20 抗体(clone 2H7)が rituximab や ocrelizumab と同じエピトープを認識することから、治療後の CD20dim T 細胞データには懐疑的な意見が根強く存在していた。そこで、我々はまず CD20dim T 細胞が抗 CD20 抗体治療後に本当に除去されていることを確認するため、CD20 の細胞外および細胞内エピトープを認識する抗体をそれぞれ用意し、治療後の CD20dim T 細胞が問題なく評価できていること、少数の患者で CD20dim T 細胞が本当に除去されていることを証明した。

次に、治療前後の CD20dim T 細胞を詳細に検討した治療前、CD20dim T 細胞は CD4+T 細胞の約 3%, CD8+T 細胞の約 13%を占めており、CD20dim CD4+T 細胞と CD20dim CD8+T 細胞のいずれも高度に除去されていることを確認した。これら CD20dim CD4+T 細胞、CD20dim CD8+T 細胞はそれぞれ CD20-T 細胞と比較して、明確に naive T 細胞が少なく、effector memory T 細胞優位であり、より強い炎症性サイトカイン産生能を有し、CD11a 発現が多く、CCR2 と CCR5 を高発現していることが明らかとなった。これらの結果は Validation cohort で再現性があることも示した。

図 2. 抗 CD20 抗体治療による CD20<sup>dim</sup> T 細胞除去



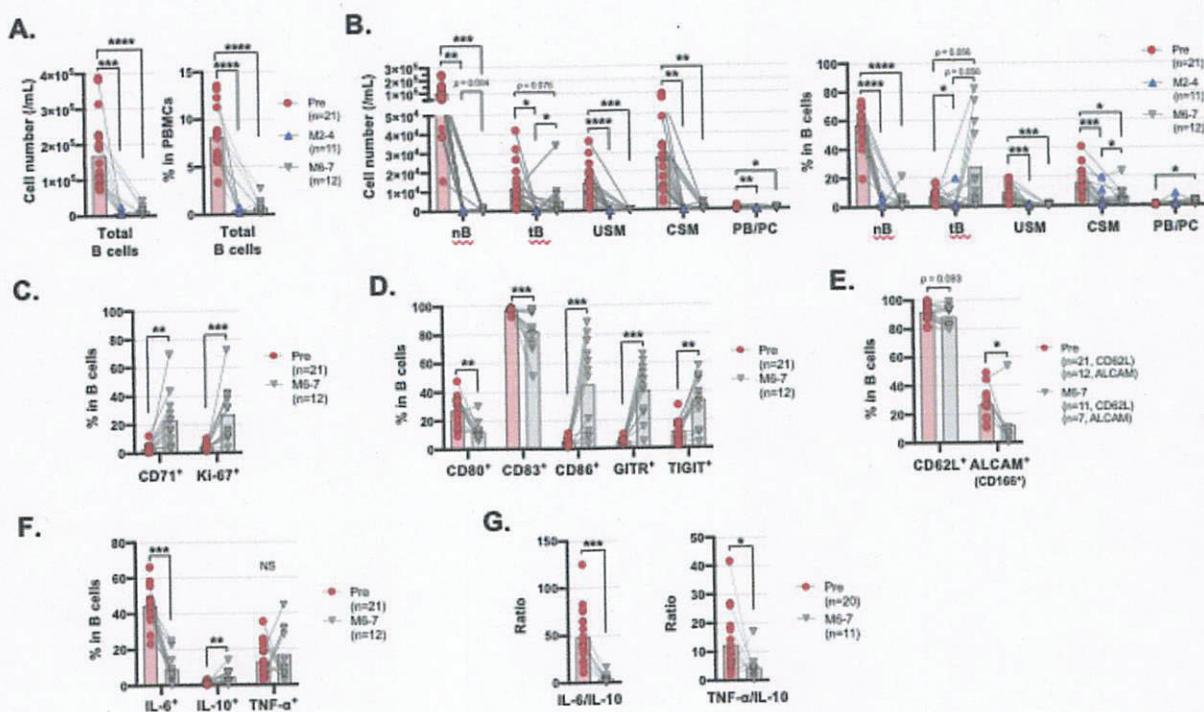
以上のような CD20<sup>dim</sup> T 細胞除去が抗 CD20 抗体治療による T 細胞サブセットに変化をもたらしているのか、あるいは他の要因もあるのかを検討するため、我々は各種 T 細胞サブセットの細胞数変化と、同サブセットにおける治療前 CD20<sup>dim</sup> T 細胞数の関連を、Discovery cohort と Validation cohort を合わせたデータを用いて検討した。すると、驚くべきことに CD8+Tem, 炎症性サイトカインを産生する CD8+T 細胞の減少幅は、治療開始前のそれぞれのサブセット内で CD20 を発現した細胞数に非常に強い相関を示した一方で、CD4+T 細胞では比較的弱い相関を示したのみであった。これは、抗 CD20 抗体治療によって引き起こされる T 細胞の機能変化が、CD8+T 細胞内では CD20<sup>dim</sup> T 細胞除去が主体であるものの、CD4+T 細胞の変化は CD20<sup>dim</sup> T 細胞除去以外にも他の要因が存在することを示唆していると思われる。

た。

### 抗 CD20 抗体治療開始前と開始後の MS 疾患活動性に関連する免疫サブセット

Validation cohort では、血液サンプリングと同じ日に、定期的に標準化された手法で頭部 MRI を撮影しており、免疫フェノタイプと MRI 画像疾患活動性の関連も検討した。治療開始時点では 14/24 名にガドリニウム造影病変が認められたが、これらの患者においては CD20<sup>dim</sup>T 細胞、特に CD20<sup>dim</sup>CD8+T 細胞がむしろ少ないと明らかとなった。そして、治療開始時の Gd 造影病変数は、CD20<sup>dim</sup>CD8+T 細胞数と強固に逆相関することが見いだされている。そして、抗 CD20 抗体治療開始後の疾患活動性についても今まで知られていなかつた極めて重要な変化が見いだされており、現在発表準備を進めている。

また、抗 CD20 抗体治療によってほぼ除去される B 細胞についても治療前、治療後において詳細な検討を行った。治療開始後 2-4 ヶ月時点では非常に高度の B 細胞除去が成立しており、約 6-7 ヶ月時点では一部の B 細胞が回復し始めてくることを見出した。特に重要なことに、それらの再増加してくる B 細胞は、治療前と比較して特に抗炎症性機能にシフトした B 細胞であることが明らかとなった。我々はこれを、B 細胞のサブセット解析、機能分子発現解析により明らかとした。最近、Rituximab 治療後に回復してくる B 細胞が、既報告と違つて、より炎症性の機能を持っているとする報告が発表されたが(Nissimov N, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2020)，当研究では Ocrelizumab 治療後に B 細胞がより抗炎症性にシフトすることを明確に示した。これらは過去に Rituximab で報告してきた(Duddy M, et al. J Immunol 2007; Bar-Or A, et al. Ann Neurol 2010; Li R, et al. Sci Transl Med 2015)，いわゆる B 細胞の免疫再構成を観察していると思われ、Ocrelizumab による抗 CD20 抗体治療の後にも免疫寛容を誘導しうる免疫再構成が起こることが示唆される。



### 【考察および今後の方向性】

本研究は派遣先施設で長い時間をかけて確立された血液サンプル保存技術、フローサイトメトリーを用いた免疫フェノタイプング技法、独立した 2 つのコホートによる Discovery and Validation cohort デザインを用いた点が過去の研究と比較しても優れている。特に、Validation cohort として、国際的なバイオマーカー研究コホートから採取されたサンプルを得ることが可能となつたため、詳細な臨床データと免疫パラメーターの関連について、より高度な解析が可能となっている。また、Ocrelizumab による PBMC の免疫学的変化については、過去に断片的な報告があるのみで、本研究ほど詳細に各種免疫サブセットを検討した報告は過去に

なく、MS の免疫動態の一部を解明する有意義な報告になると思われる。本報告書にはまだ記載できる段階にないが、抗 CD20 抗体治療において極めて重要な、MS 疾患活動性に関連しうる免疫学的パラメーターを発見しており、近日中にその結果を論文上で発表する予定である。

## II. Professional Progress

### Publications

- 1) Toshiki Okadome, Taira Uehara, Koji Shinoda, Ken-ichiro Yamashita, Hiroyuki Murai, Noriko Isobe, Ryo Yamasaki and Jun-ichi Kira. Creutzfeldt-Jakob disease-like diffusion-weighted imaging hyperintensity paralleled with neuropsychiatric symptoms in a patient with limbic encephalitis associated with anti-voltage-gated potassium channel complex antibodies. *Clin Exp Neuroimmunol* 2019; 10: 204–206.
- 2) Noriko Isobe, Toshikazu Baba, Yuri Nakamura, Koji Shinoda, Mitsuru Watanabe, Takuya Matsushita, Jun-ichi Kira. Case of central nervous system inflammatory disease in late pregnancy. *Clin Exp Neuroimmunol* 2019; 10: 54–58
- 3) Yuri Mizuno\*, Koji Shinoda\* (Co-first author), Mitsuru Watanabe, Hidenori Ogata, Noriko Isobe, Takuya Matsushita, Ryo Yamasaki, Kimihiro Tanaka, Haruki Koike, Masahisa Katsuno, and Jun-ichi Kira. Intractable axonal neuropathy with multifocal peripheral nerve swelling in neuromyelitis optica spectrum disorders: a case report. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 35: 16–18.
- 4) Yuri Nakamura, Zhiwen Liu, Shoko Fukumoto, Koji Shinoda, Ayako Sakoda, Takuya Matsushita, Shotaro Hayashida, Noriko Isobe, Mitsuru Watanabe, Akio Hiwatashi, Ryo Yamasaki, Jun-ichi Kira. Spinal cord involvement by atrophy and associations with disability are different between MS and NMOSD. *Eur J Neurol* 2019; 27: 92–99
- 5) Guzalay Maimaitijiang, Mitsuru Watanabe, Koji Shinoda, Noriko Isobe, Yuri Nakamura, Katsuhisa Masaki, Takuya Matsushita, Yasunobu Yoshikai, Jun-ichi Kira. Long-term use of interferon- $\beta$  in multiple sclerosis increases V $\delta$ 1-V $\delta$ 2-V $\gamma$ 9- $\gamma$  $\delta$  T cells that are associated with a better outcome. *J Neuroinflammation* 2019; 16: 179.
- 6) Koji Shinoda, Takuya Matsushita, Yuri Nakamura, Katsuhisa Masaki, Shiori Sakai, Haruka Nomiya, Osamu Togao, Akio Hiwatashi, Masaaki Niino, Noriko Isobe, and Jun-ichi Kira. Contribution of cortical lesions to cognitive impairment in Japanese patients with multiple sclerosis. *Sci Rep* 2020; 10: 5228.
- 7) Takayuki Fujii, Ryo Yamasaki, Yukino Miyachi, Satoshi Nagata, Guzailiayi Maimaitijiang, Yuri Nakamura, Koji Shinoda, Takuya Matsushita, Noriko Isobe, and Jun-ichi Kira. Central nervous system-specific antinuclear antibodies in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2020; 409: 116619.
- 8) Ryo Yamasaki, Tomomi Yonekawa, Saeko Inamizu, Koji Shinoda, Hirofumi Ochi, Takuya Matsushita, Noriko Isobe, Gaku Tsuji, Shoko Sadashima, Yuki Kuma, Yoshinao Oda, Toru Iwaki, Masataka Furue, Jun-ichi Kira. A case of overlapping adult-onset linear scleroderma and Parry-Romberg syndrome presenting with widespread ipsilateral neurogenic involvement. *Neuropathology* 2020; 40: 109–115.
- 9) Shoko Fukumoto, Yuri Nakamura, Mitsuru Watanabe, Noriko Isobe, Takuya Matsushita, Ayako Sakoda, Akio Hiwatashi, Koji Shinoda, Ryo Yamasaki, Akira Tsujino, Jun-ichi Kira. Risk HLA-DRB1 alleles differentially influence brain and lesion volumes in Japanese patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2020; 413: 116768.
- 10) Yasuhiro Maeda, Mitsuru Watanabe, Norihisa Maeda, Hidenori Ogata, Koji Shinoda, Toru Iwaki, Jun-ichi Kira. An autopsied case of severe varicella zoster virus-associated encephalomyelitis under

immunosuppressant therapy. *Clin Neurol* 2020 ; 60: 351–357 [Japanese]

- 11) Ayako Sakoda, Takuya Matsushita, Yuri Nakamura, Mitsuru Watanabe, Koji Shinoda, Katsuhisa Masaki, Ryo Yamasaki, Noriko Isobe, Jun-ichi Kira. Environmental risk factors for multiple sclerosis in Japanese people. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 38: 101872.
- 12) Mitsuru Watanabe, Yuri Nakamura, Shinya Sato, Masaaki Niino, Hikoaki Fukaura, Masami Tanaka, Hirofumi Ochi, Takashi Kanda, Yukio Takeshita, Takanori Yokota, Yoichiro Nishida, Makoto Matsui, Susumu Kusunoki, Katsuichi Miyamoto, Yasuo Terayama, Masanori Mizuno, Izumi Kawachi, Takashi Ohashi, Shun Shimohama, Shin Hisahara, Kazutoshi Nishiyama, Takahiro Iizuka, Yuji Nakatsuji, Tatsusada Okuno, Kazuhide Ochi, Akio Suzumura, Ken Yamamoto, Yuji Kawano, Shoji Tsuji, Akiko Hinomura, Mayuko Tada, Akifumi Matsuyama, Yuko Shimizu, Akiko Nagaishi, Kazumasa Okada, Ayako Sakoda, Katsuhisa Masaki, Koji Shinoda, Noriko Isobe, Takuya Matsushita, and Jun-ichi Kira. HLA genotype-clinical phenotype correlations in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders based on the Japan MS/NMOSD biobank data. *Sci Rep* 2021; 11: 607
- 13) Hayato Une, Ryo Yamasaki, Satoshi Nagata, Hiroo Yamaguchi, Yuko Nakamura, Ulfa Camelia Indiasari, Yiwen Cui, Koji Shinoda, Katsuhisa Masaki, Magdalena Götz, and Jun-ichi Kira. Brain gray matter astroglia-specific connexin 43 ablation attenuates spinal cord inflammatory demyelination *J Neuroinflammation* 2021, in press

#### National / International / Professional Meetings attended:

- 1) Koji Shinoda, Ayman Rezk, Rui Li, Amit Bar-Or. Anti-CD20 therapy has limited impact on CD11c+ B cells, though overall improves the balance of inflammatory and regulatory B cells in patients with multiple sclerosis. 3rd ASNI course, Americas School of Neuroimmunology, Montreal, Sep 23–26 2019, Montreal, Canada. Poster presentation (Poster#83)
- 2) Ayman Rezk, Koji Shinoda, Rui Li, Amit Bar-Or. B cells regulate CD8+ MAIT cells effector functions: implications for multiple sclerosis. 3rd ASNI course, Americas School of Neuroimmunology, Montreal, Sep 23–26 2019, Montreal, Canada. Poster presentation (Poster#80)
- 3) Koji Shinoda, Ayman Rezk, Rui Li, Amit Bar-Or. Early preferential repletion of anti-inflammatory B cells following an initial cycle of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis. Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) 2020 Forum, Feb 27-29, 2020, West Palm Beach, Florida. Poster presentation. (Selected as a Best Poster Award Finalist)
- 4) Ayman Rezk, Koji Shinoda, Rui Li, Amit Bar-Or. B cells selectively induce CD8+ MAIT cell effector functions: implications for multiple sclerosis. Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) 2020 Forum, Feb 27-29, 2020, West Palm Beach, Florida. Poster presentation.
- 5) Koji Shinoda, Rui Li, Ayman Rezk, Amit Bar-Or. Resistance of CD11c+ B cells to anti-CD20 depletion with treatment initiation and early preferential repopulation of anti-inflammatory B cells in MS. MSVirtual 2020. Poster presentation (P0383). (Selected as a Best Poster Award Finalist)
- 6) Leah Zuroff, Rui Li, Koji Shinoda, Ayman Rezk, Amit Bar-Or. - Characterization of age-related changes in circulating T cells in multiple sclerosis and normal controls: a pilot study. MSVirtual 2020. Poster presentation (P0952)

#### Other professional activities not identified in previous section(s)

I published a research paper of cortical lesions and neuropsychiatric dysfunction in Japanese patients with MS and supported publication of research articles and case reports listed above.