

大随意収縮をAPBで行った。筋収縮直後から1分ごとに運動終了から5分後まで磁気刺激を行い、CMAPを記録した。

C 研究結果

MMNとALSの患者で年齢、性別、MMTスコア、正中神経手首刺激によるCMAP振幅、正中神経最短F潜時とも差を認めなかった。正常コントロール群はALS、MMN群に比べ、年齢が若く、CMAP振幅も有意に大であった。

安静時の磁気刺激によるCMAPはMMN、ALSで潜時、CMAPとも有意差を認めなかった。しかし、強収縮直後をピークとして、MMN群ではCMAP持続時間が有意に延長を来し、時間とともに正常化した。正常コントロール群、ALS群とも軽度の持続時間の延長を認めるのみであった。それに加え、MMNでは、CMAP波形の一過性変化（2峰化、振幅低下（伝導ブロック））を示した例が44%に認められた。MMNではCMAPの陽性成分は陰性成分より有意に持続時間の延長を認め（ $P < 0.03$ ）、ALS、正常群との差が最も著明であった（ $P < 0.01$ ）。

D 考察

運動依存性の過分極により、末梢神経の脱髄部の safety factor が低下しているために一過性の伝導ブロックが起こることは、MMNの他、CIDPでも報告されている。MMNの診断で電気生理学的に明らかな伝導ブロックが証明できない場合、下位運動ニューロン徴候主体のALSとの鑑別は容易ではなく、ガングリオシド抗体も陰性例が有ることより、感度の良い検査

法が必要である。MMNでCMAPの持続時間の一過性延長と、波形の変化が見られる理由として、脱髄が不均一であり、軸索興奮性の低下した状況で伝導時間の比較的安定した軸索と、著明に伝導遅延（またはブロック）を来す者が混在している結果と考えられる。今回我々が示した所見である、CMAP陽性成分のより著明な持続時間延長はこれまで報告が無い。その説明としては（1）正常に伝導する軸索と、伝導遅延する軸索から発生するCMAPが phase cancellation して、陰性成分の持続時間が陽性のそれほど延長しないこと、或いは（2）運動後のK⁺イオンの平衡電位がより陰性に傾き、脱分極後のオーバーシュートが著明になる(Hodgkin-Huxley モデルによる)、の可能性が考えられる。

E 結論

“Fatigue test”はMMNとALSの鑑別に有用である。MMNでは運動依存性伝導ブロックがおき、CMAPの振幅低下、または持続時間の延長が一過性に認められる。CMAP持続時間の延長は陽性要素の方が著明に見られた。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

なし

H 知的財産権の出願・登録情報

特許所得：なし

実用新案：なし

神経 Sweet 病の臨床的特徴と診断基準

分担研究者 久永欣哉¹⁾

共同研究者 岩崎祐三¹⁾、糸山泰人²⁾

研究要旨

Sweet 病は全身性無菌性炎症疾患である好中球病 (neutrophilic disease) の 1 疾患であり、特徴的な浮腫性紅斑を呈した場合、その生検にて血管炎を伴わない真皮への好中球浸潤を認めることにより診断できる。全身症状の 1 つとして脳炎・髄膜炎などの神経合併症を呈することがあり、我々はこれを神経 Sweet 病 (neuro-Sweet disease; NSD) として提唱している。これまでの報告と、我々が進めている全国調査での報告例を含めると、広義にこの範疇に入り得ると考えられる症例は 46 例にのぼる (probable NSD: 28 例、possible NSD: 18 例)。類似疾患である神経 Behçet 病と比較すると (1) 性差がすくない、(2) 発症年齢が 30~70 歳とやや晩発性である、(3) 神経 Behçet 病が基底核、脳幹に好発するのに対し、神経 Sweet 病では部位特異性に乏しい、(4) 再発することも多いが、ステロイドが著効して後遺症が蓄積しにくい、(5) 神経 Behçet 病では HLA-B51 陽性が約 80% と高率であるのに対し (対照: 17%)、神経 Sweet 病ではほぼ全例が Cw1 陽性である (対照: 28%)、などの特徴があげられる。非ヘルペス性辺縁系脳炎など原因不明の脳炎・髄膜炎が少なくない現状において、神経 Sweet 病はその一部を説明しうる新たな疾患と考えられる。

研究目的・方法

Sweet 病は好中球性皮膚症に分類され、発熱、浮腫性紅斑などを呈する炎症性疾患である。浮腫性紅斑は有痛性または圧痛を伴う境界鮮明な紅斑であり、顔、頸部、体幹上半分、四肢に好発する。皮膚生検にて真皮浅層・中層への好中球の浸潤を認め、血管炎を伴わない点の特徴である。抗生剤が無効でステロイドによく反応することより免疫性疾患と考えられている。通常癒痕を残さず治癒するが、21~37% に再発がみられ、10~15% が慢性化するとされる。好中球に影響するサイトカイン (granulocyte-colony-stimulating factor, tumor necrosis factor- α , interferon- α , interleukin-6, interleukin-8 など) や Th1 の関

与が考えられている。Behçet 病に類似しているが、Behçet 病と相関する HLA-B51 ではなく、日本人では HLA-B51 との相関が報告されており、また有意差はないものの Cw1 も多いとされる (文献 1)。

Sweet 病では皮膚病変のみならず多臓器 (眼、肺、腎、消化管、骨髄、筋など) に好中球浸潤による無菌性炎症性病変を合併することがあり、またこれらが皮膚病変をとまわずに出現することもあるとされ、全身性疾患として好中球病と呼ぶ方が適切との考え方もある。神経症状を伴う Sweet 病の症例も自験例を含め報告されており、我々はこれを神経 Sweet 病 (neuro-Sweet disease; NSD) として提唱している (文献 2)。これらの症例にはステロイド反応性の良性再発性脳炎や髄膜炎が多い。

現在、我々は神経 Sweet 病に関する全国調査を行っている。方法として、まず簡易調査票を全

1) 国立療養所 宮城病院 神経内科

2) 東北大学 大学院 神経内科学

国 166 施設の神経内科に送付し、(1) 最近 10 年間の神経 Behçet 病および類縁疾患の症例数、(2) その中で Sweet 病 (様) 浮腫性紅斑または HLA-B54 を示した症例数について調査を行った。さらに、(2) の症例について御報告頂いた施設等に詳細調査票を送付して、その症状・所見の調査をおこなった。その結果、現在までに 25 症例についての詳細な情報が得られた。

結果と考察

これらの調査症例とこれまでに論文や学会抄録で報告されている症例を合わせると、Sweet 病の神経症状合併例は 44 例 (本邦例 37 例) に上っている (そのうち皮膚生検により確定診断されている例は 37 例)。これらの症例のうち 13 例は Behçet 病の国際診断基準を満たす症例であり、また Sjögren 症候群合併例が 2 例ある。これらの合併症は神経症状をきたし得る疾患であり、Sweet 病による神経症状か合併症による神経症状か鑑別する必要がある。そこで他の神経合併症が否定的な 29 例 (Sweet 群) を Behçet 病合併例 13 例 (+Behçet 群) と比較した (Sjögren 症候群合併例は少数のため、今回は除外した)。表 1 に Sweet 群と +Behçet 群の臨床像を示す。両群には性差、発症年齢、頭部 CT・MRI での信号異常部位の分布などに違いを認める。

神経 Behçet 病では男女比が 5 : 1 と報告されているのに対し、神経 Sweet 病では比較的性差に乏しい。また、好発年齢が 30~70 歳とやや晩発性である。画像検査では、神経 Behçet 病が基底核、脳幹に好発するといわれるのに対し、中枢神経の様々な部位に同程度の頻度で信号異常域が散在して出現し (CT 低信号、MRI-T2 高信号)、症状の消失と同期して信号異常も消退することが多い。また、一部の検討された例では、髄膜肥厚部を除いて造影剤による増強が乏しい。

検査所見では血清・髄液中の各種微生物抗体、

表 1 神経症状をともなった Sweet 病の臨床像

	Sweet 群 (29 例)	+Behçet 群 (13 例)
男性 : 女性	16 : 13	10 : 3
平均発症年齢 (30~70 歳)	47.8 歳 (28 / 29 例)	36.8 歳 (12 / 13 例)
脳炎	21 例	13 例
髄膜炎	7 例	0 例
末梢神経障害	1 例	0 例
皮膚生検実施	27 例	8 例

神経症状

頭痛	14 例	7 例
意識障害	13 例	9 例
片・両麻痺	8 例	4 例
てんかん	8 例	3 例
記憶障害	5 例	6 例
精神障害	5 例	3 例
不随意運動	5 例	0 例
眼球運動障害	4 例	7 例
構音障害	4 例	5 例
感覚障害	4 例	0 例
失調	3 例	4 例

CT・MRI 信号異常域

大脳皮質	5 例	3 例
大脳白質	4 例	2 例
海馬	3 例	0 例
基底核	4 例	4 例
視床	4 例	3 例
脳幹	3 例	6 例
小脳	3 例	2 例
脊髄	1 例	0 例
髄膜肥厚	3 例	0 例
信号異常なし	7 例	1 例
検査未施行	7 例	4 例

一般検査所見

	Sweet 群	+Behçet 群
末梢血 白血球増加	15 / 25 例 (60%)	17 / 18 例 (82%)
血沈亢進	17 / 18 例 (94%)	9 / 10 例 (90%)
CRP 増加	21 / 21 例 (100%)	8 / 10 例 (80%)
髄液 細胞増加 (平均)	17 / 20 例 (85%) (81.9 / μ l)	8 / 9 例 (89%) (201.2 / μ l)
髄液 蛋白増加 (平均)	13 / 19 例 (68%) (90.9 mg/dl)	9 / 10 例 (90%) (82.9 mg/dl)

HLA

	対照 (90 例)	Sweet 病 (21 例)	Behçet 病 (49 例)
B 51	15 例 (17%)	3 例 (14%)	25 例 † (51%)
B 54	13 例 (14%)	10 例 † (48%)	4 例 (8%)
Cw1	25 例 (28%)	10 例 (48%)	5 例 (10%)

	Sweet 群	+Behçet 群
B 51	4 / 16 例 (25%)	2 / 9 例 (22%)
B 54	10 / 16 例 (63%) †	6 / 9 例 (67%) †
Cw1	8 / 9 例 (89%) † †	7 / 7 例 (100%) † †

‡ : 対照に対し、 $p < 0.01$

† : Sweet 病に対して、 $p < 0.05$

自己免疫系抗体などが調べられている症例もあるが特筆すべきものは見つかっていない。HLA

臨床経過

	Sweet 群 (29 例)	+Behçet 群 (13 例)
皮膚症状先行	17 例	4 例
神経症状先行	2 例	4 例
同時発症	10 例	5 例
同期出現歴	21 例	9 例
再発歴	9 例 (31%)	7 例 (54%)
後遺症	5 例 (17%)	4 例 (31%)

治療歴

	Sweet 群 (29 例)	+Behçet 群 (13 例)
経口ステロイド	15 例	7 例
ステロイドパルス	9 例	4 例
パルス + 経口	3 例	4 例
コルヒチン	3 例	0 例
ヨウ化カリウム	3 例	1 例
NSAID	2 例	2 例
特別な治療なし	1 例	1 例

typing で B54 はもとより、Cw1 が極めて高率に認められる。Cw1 の保有率は神経症状を伴わない Sweet 病症例と比較しても有意に高率であり、神経 Sweet 病の発症において本質的な役割りを果たしている可能性がある。再発は計 16 例で最多で 8 回までみられている。ステロイドが著効することが多く、後遺症は蓄積しにくい、後遺症がみられた計 9 例では概して軽度であり、HLA-B51 を示す例が 4 例、末梢神経障害例が 2 例などやや典型的でない症例が多い。

Behçet 病は紅斑を伴い、好中球の機能亢進をともなうため、Sweet 病と共通の症状・徴候がある。Behçet 病にみられる結節性紅斑は血管周囲炎をともなう隔壁性脂肪織炎であり、皮下血

栓性静脈炎とともに、血管炎をともなわない Sweet 病の皮疹と明らかに異なる。この点は神経 Behçet 病における神経組織の病巣が血管炎主体であり、不可逆な病変をきたすことが多く、神経 Sweet 病が概して可逆的な病変(浮腫など)が想定されることを考慮すると、両疾患の本質的な違いである可能性がある。一方、口腔内アフタ、ざ瘡・毛包炎様皮疹、陰部粘膜潰瘍、針反応は血管炎を伴わず、免疫機能亢進に伴って両者に共通して出現しうる症状とも考えられる。これらの共通項目だけで Behçet 病の診断基準を充たす症例は神経 Sweet 病の診断から除外できないと考えられる。また、Behçet 病では典型的なぶどう膜炎の頻度が高いが、Sweet 病では上強膜炎・結膜炎が多く、鑑別点になりうる。さらに、全身性炎症性疾患である Sweet 病では皮膚症状は確認され易いが先行するとは限らず、脳炎・髄膜炎の病像と HLA の特異性が合致する症例は神経 Sweet 病の神経症状先行例である可能性を考慮したい。このような症例は現在 10 例を検討に加えている。以上の点を鑑み、神経 Sweet 病の診断基準を以下のように作成した。この基準に照らすと以上の 54 症例のうち、probable NSD は 28 例、possible NSD は 18 例、基準外が 8 例となった。

結語

非ヘルペス性辺縁系脳炎など原因不明の脳炎・髄膜炎が少なくない現状において、神経 Sweet 病はその一部を説明しうる新たな疾患と考えられる。今後、神経組織学的検討、病態の解明、再発予防の検討などが重要な課題である。

文献

- 1) Mizoguchi M, et al. Arch Dermatol 124: 1069-73, 1988
- 2) Hisanaga K, et al. Arch Neurol 56: 1010-1013, 1999

表 2 神経 Sweet 病 (NSD) の診断基準

(1) 脳炎または髄膜炎の症状・徴候
a) 急性・亜急性に出現する中枢神経症状・徴候、髄膜刺激症状・徴候、多くは発熱を伴う
b) ステロイドまたは非ステロイド抗炎症薬が著効するが、再発することも多い
(2) 皮膚症状
a) 顔面・頸部・体幹上半部・四肢などに好発する境界鮮明な有痛性隆起性紅斑
b) 血管炎を伴わない真皮浅層・中層への好中球優位細胞浸潤
(3) 検査所見
HLA typing で Cw1 または B54 を示し、B51 は示さない
(4) その他の症状
a) Behçet 病にみられる血管炎・血栓を伴う皮膚症状は呈しない
b) Behçet 病にみられる典型的ぶどう膜炎は呈しない
Probable NSD ; (1) (2) (4) 全項目
Possible NSD ; なんらかの神経症状、および (2) (3) のいずれか、(4) 1 項目以上
ただし、神経症状を説明できる他の神経疾患がないこと (Behçet 病を除く)

謝辞

全国調査にあたりまして御回答を頂きました諸施設の先生方に深謝致します。なお、詳細調査票への御回答は以下の 24 施設より頂きました (北祐会神経内科病院、岩手医科大学、東北厚生年金病院、松戸市立病院、順天堂浦安病院、東京医科歯科大学、日本大学、日産玉川病院、北里大学、北里大学東病院、東海大学、横浜市立大学、順天堂伊豆長岡病院、国療犀潟病院、岐阜大学、三重大学、関西医科大学、大阪 赤十字病院、馬場記念病院、島根大学、徳島大学、産業医科大学、熊本大学、鹿児島大学)。

傍腫瘍性神経症候群に関連する抗原の分子機構に関する研究

分担研究者 酒井宏一郎¹⁾

共同研究者 北川陽子¹⁾、齋木三鈴¹⁾、齋木臣二¹⁾、垣内無一¹⁾

研究要旨

傍腫瘍性神経症候群に関連する神経抗原蛋白は病態への関与が示唆されているが、その生物学的機能については不明な点が多い。傍腫瘍性小脳変性症(PCD)の自己抗原は、抗神経細胞抗体の認識抗原であると共に細胞障害性T細胞の標的抗原でもあり、その発症機序に重要な役割を果たしていると考えられる。この自己抗原の神経細胞における機能を明らかにすることは本疾患の病態解明に重要な情報を提供し得る可能性がある。今回我々は傍腫瘍性神経症候群に関連する神経抗原 pcd-17 の MORF ファミリー蛋白である MRG15 蛋白との結合と、その機能に対する作用について検討を試みた。その結果 pcd-17 は MRG15 に対して、有意に結合し得ることが確認された。pcd-17 は MRG15 との結合を介して B-myb プロモーター活性を制御し得ることが明らかになった。このことは、pcd-17 が小脳・脳幹の神経細胞に対し、Rb-E2F 系を介した代謝調節に関与し、神経細胞の生存死に重要な働きをしている可能性が示唆された。

研究目的

傍腫瘍性神経症候群に関連する神経抗原蛋白は病態への関与が示唆されているが、その生物学的機能については不明な点が多い。pcd-17(cdr2)は、傍腫瘍性小脳変性症(PCD)に特異的に出現する抗 Purkinje 細胞質抗体(PCA-1/Yo 抗体)によりヒト小脳 cDNA ライブラリーからクローニングされた小脳・脳幹に特異的に発現する蛋白である。この自己抗原は、抗神経細胞抗体の認識抗原であると共に細胞障害性T細胞の標的抗原でもあり、PCDの発症機序に重要な役割を果たしていると考えられるが、神経細胞表面にプロセスされた標的抗原への攻撃といった単純な図式では証明し得ない点がある。神経抗原の神経細胞における機能を明らかにすることは本疾患の病態解明に重要な情報を提供し得る可能性がある。この抗原蛋白は、蛋白構造中に leucine zipper モチーフが存在することより、他の leucine zipper 蛋白と結合して転写調節に関与している可能性が示唆されていた。我々は以前に、

1) 金沢医科大学神経内科

この抗原蛋白が細胞の増殖調節活性や

cell senescence に関与する MORF ファミリー蛋白 MRG X と結合することを明らかにした。MRG X が属する MORF ファミリーには MRG15 が含まれており、近年 MRG15 は B-myb プロモーター活性に作用することが明らかにされた。今回我々は pcd-17 神経抗原の MRG15 との結合と、その機能に対する作用について検討を試みた。

研究方法

pcd-17 と MRG15 の結合は yeast two-hybrid 法と免疫沈降法で検討した。Two-hybrid 法では、ヒト pcd17 cDNA の nt162-1119 部分を pGBT9 ベクターに組み換えて bait とし、pACT2-MRG15 プラスミドと共に Y190 に形質転換し、His Trp Leu の SD 培地上で His3 及び LacZ 活性を検討し、ONPG assay により定量的に比較した。In vitro での蛋白結合は Flag-tagged pcd-17 と 6x His-tagged MRG 15 の両者を反応させた後に、抗 Flag 抗体結合アガロースビーズにより免疫沈降し、SDS-PAGE にて分離後抗

His 抗体を用いた Western blot 法により検出した。MRG15 の B-myb プロモーター活性に対する作用は、CMV-Flag-MRG15 プラスミドを野生型あるいは変異型の B-myb プロモーターを有するルシフェラーゼレポータープラスミドと共に COS-7 細胞に移入してその活性を測定した。pcd-17 の MRG15 への作用は、CMV-GFP-pcd-17 あるいはコントロールプラスミドを B-myb レポータープラスミド、CMV-Flag-MRG15 プラスミドと共に移入してレポーター活性を測定した。一部の実験にはカチオン脂質を用いて Yo 抗体の細胞内移入を行い、その影響を検討した。

研究結果

PCD 関連抗原 pcd-17 は MRG15 に対して、MRG15 との結合よりは弱いものの、有意に結合し得ることが確認された。MRG15 を B-myb プロモーターレポータープラスミドと共に発現させることにより、野生型の B-myb プロモーター活性を上昇させたが、Rb-E2F 結合コンセンサス配列部位を変異させた変異型 B-myb プロモーターに対しては作用しなかった。B-myb プロモーターに対して、pcd17 プラスミド単独では活性に対する作用を示さないが、MRG15 プラスミドと共に発現させると、MRG15 の B-myb プロモーター活性作用は抑制される結果が観察された。さらに、抗 Purkinje 細胞抗体 Yo 抗体を細胞内に移入してその影響を検討すると、コントロール IgG を細胞内に導入した場合と比較して、Yo 抗体は pcd17 によって抑えられていた MRG15 の B-myb プロモーター活性に対する脱抑制作用を回復させる結果が得られた。

考察

Rb-E2F 系において Rb-1 は E2F と結合して B-myb プロモーター活性を抑制する働きをしており、MRG15 は E2F と競合的に Rb-1 と結合することが証明されている。このことから、Rb-E2F 系を介し

た B-myb プロモーター活性抑制に対して MRG15 が脱抑制機序により B-myb プロモーター活性を上昇させていると考えられる。

pcd17 プラスミド単独では活性に対する作用を示さないが、MRG15 プラスミドと共に発現させると、MRG15 の B-myb プロモーター活性作用は抑制される結果から、pcd17 が MRG15 との結合によって、MRG15 と Rb-1 との結合を競合的に阻害し、Rb-1 の B-myb プロモーター活性に対する抑制作用が回復させる機序が考えられた。

E2F が Rb-E2F 系を介して B-myb などの遺伝子を制御することによって、小脳顆粒細胞などの神経細胞の生存と死の調節に重要な役割を果たしていることが実験的に示されている。

今回の研究により、PCD 関連抗原 pcd-17 は MORF ファミリー蛋白の MRG15 と結合し、その結合を介して B-myb プロモーター活性を制御し得ることが明らかになった。このことは、pcd-17 が小脳・脳幹の神経細胞に対し、Rb-E2F 系を介した代謝調節に関与し、神経細胞の生存死に重要な働きをしている可能性が示唆された。

結論

傍腫瘍性小脳変性症関連抗原 pcd-17 は MORF ファミリー蛋白である MRG15 と結合しその結合を介して MRG15 の B-myb プロモーター活性に作用している。

文献

- 1、Sakai K, Shirakawa T, Kitagawa Y, Li Y, Hirose G. Interaction of a paraneoplastic cerebellar degeneration-associated neuronal protein with a nuclear helix-loop-helix leucine zipper protein MRG X. *Mol. Cell. Neurosc.* 19(4):477-84,2002.
- 2、Sakai K, Kitagawa Y, Saiki S, Saiki M, Hirose G. Effect of a paraneoplastic cerebellar degeneration-associated neural protein on B-myb promoter activity.

Neurobiol of Dis (in press)

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得:なし

実用新案登録:なし

各種自己免疫性脳症における抗神経抗体の検索

分担研究者 米田 誠¹⁾

共同研究者 藤井明弘¹⁾、中川広人¹⁾、栗山 勝¹⁾、木村暁夫²⁾、湯浅龍彦²⁾、
金子清俊³⁾、高橋幸利⁴⁾

研究要旨

辺縁系脳炎、Rusmussen 脳炎、神経ペーチェット病、Hu 症候群の各種自己免疫性神経疾患患者血清・髄液中の抗神経抗体の存在を二次元免疫プロットとプロテオミクス法を用いて検討した。その結果、Rusmussen 脳炎患者血清中に 54 kDa の灰白質蛋白に反応する新規の抗神経抗体が検出された。辺縁系脳炎、神経ペーチェット病患者血清中には、明かな抗神経抗体は検出されなかった。また、Hu 症候群患者血清中にも、Hu 以外の抗神経抗体は検出されなかった。

研究目的

これまで、我々は、二次元免疫プロットとプロテオミクス法を用いて、橋本脳症、悪性リンパ腫に伴う傍腫瘍性神経症候群、自己免疫性下垂体炎において、患者血清中の抗神経抗体の存在を明らかにし、その候補抗原の同定を行ってきた。

今回、さらに対象を拡げ、辺縁系脳炎、Rusmussen脳炎、神経ペーチェット病、Hu症候群の自己免疫性脳症の病態解明を、液性免疫の立場から行い、患者血清・髄液中の抗神経抗体の存在を明らかにする。

対象症例

5例の辺縁系脳炎患者、1例のRusmussen脳

炎患者、4例の神経ペーチェット病患者、1例のペーチェット病患者、3例のHu症候群患者を対象とした。それぞれの臨床的特徴を以下に示す。

辺縁系脳炎患者の臨床的特徴

年齢・性	臨床症状	備考
18・F	痙攣・不随意運動	海馬に異常(+)
18・F	痙攣・意識・呼吸障害	MRI画像正常
65・M	痙攣・意識障害	海馬に異常(+)
65・M	意識障害・呼吸障害	海馬に異常(+)
70・F	見当識障害	ステロイド著効

Rusmussen脳炎患者の臨床的特徴

年齢・性	臨床症状	備考
65・F	痙攣・意識障害・片麻痺	抗GluR3抗体(+)

1) 福井大学医学部第二内科

2) 国立精神・神経センター国府台病院神経内科

3) 国立精神・神経センター神経研究所第七部

4) 国立療養所静岡神経医療センター小児科

神経ベーチェット病・ベーチェット病患の

臨床的特徴

年齢・性	臨床症状	備考
57・F	小脳失調	小脳・脳幹萎縮(-)
24・M	痙攣・見当識障害	脳幹異常信号(+)
43・M	視力低下・片麻痺	
28・F	発熱・項部硬直	髄膜炎
42・F	発熱・口腔内アフタ	(ベーチェット病)

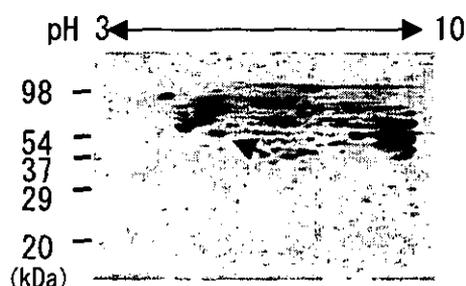
Hu症候群患者5例の臨床的特徴

年齢・性	臨床症状	備考
79・F	末梢神経障害・失調	多発性骨髄腫
83・F	末梢神経障害・辺縁系脳炎	肺癌
43・M	末梢神経障害・辺縁系脳炎	肺癌

研究方法

ヒト灰白質・白質・小脳・下垂体蛋白ホモジェネートを二次元電気泳動(等電点・ポリアクリルアミド)を行い、ウエスタンブロットの後、各種自己免疫性脳症患者血清・髄液を一次抗体、抗ヒトIgGおよびIgM抗体を二次抗体として反応させ、患者血清・髄液中に特異的なスポットを検索する。

研究結果



(図1) Rusmussen脳炎(血清, IgG)

二次元免疫ブロットの結果のまとめ

年齢・性	疾患	異常スポット
18・F	辺縁系脳炎	(-)
18・F	辺縁系脳炎	(-)
65・M	辺縁系脳炎	(-)
65・M	辺縁系脳炎	(-)
70・F	辺縁系脳炎	(-)
65・F	Rusmussen脳炎	54 kDaの灰白質蛋白
57・F	神経ベーチェット病	(-)
24・M	神経ベーチェット病	(-)
43・M	神経ベーチェット病	(-)
28・F	神経ベーチェット病	(-)
42・F	ベーチェット病	(-)

考察

- 今回の結果により、新たにRusmussen脳炎患者血清中に54 kDaの灰白質蛋白に反応する抗神経抗体が検出された(図1)。
- 今後、対象疾患や症例数を増やし、抗神経抗体の検索を行う。また、検出した抗神経抗体の標的抗原をプロテオミクス法により同定し、リコンビナント蛋白を作製し検証する。

文献

なし

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

封入体筋炎 (IBM) と C 型肝炎ウイルス (HCV) の関連に関する検討

分担研究者 清水 潤¹⁾

共同研究者 三方崇嗣¹⁾、加納聡子¹⁾、辻省次¹⁾、四柳宏²⁾

研究要旨

HCV が 1988 年に同定されて以来、様々な肝外病変を惹起することが知られてきた。IBM と HCV とに
関連があるか疫学的・病理学的に検討することを目的とし、脳血管障害を対照として IBM での HCV 抗体
陽性率、HCV 陽性 IBM と HCV 陰性 IBM の臨床的・病理学的差異の有無、HCV が IBM 筋内に存在する
かの 3 点に関し検討した。IBM の HCV 抗体陽性率は 17.4%、CVD の陽性率は 7.6%($P=0.04$)であり有意
差を認めた。臨床的・病理学的には HCV 陽性 IBM と HCV 陰性 IBM に差を認めなかった。HCV 陽性 IBM
筋 7 例中プラス鎖 HCV RNA を 4 例、マイナス鎖 RNA を 5 例に認め、一部の IBM 筋肉へは HCV の筋内
での存在が示唆された。一部の IBM では HCV 感染が病態に関与している可能性が示唆された。

研究目的

IBM は 50 代以上に発症する炎症性筋疾患において比較的多いものであるがその病態機序は不明
であり、有効な治療法も見いだされていない。過去に IBM と HCV の関連を示唆した報告が 3 報告
(5 症例)存在するが多数例での検討はなされていない。163 回神経学会関東地方会で当科症例では
過去 10 年間の IBM 連続 13 例にて高頻度に HCV が合併することを明らかにした。

一方 HCV の同定以来 HCV 感染に伴う肝外病
変として本態性混合性クリオグロブリン血症・膜
性増殖性腎炎・シェーグレン症候群・末梢神経障
害・悪性リンパ腫などが知られている。HCV の肝
外病変の機序としてクリオグロブリンの組織血管
沈着に伴う血管炎機序、ウイルスの組織への直接
感染、ウイルス抗原と自己抗原の交叉反応、HCV
がリンパ系細胞へ感染することによる宿主側の免
疫系の異常反応などが推定されている。

IBM の病態機序解明の一助として、HCV 感染
が IBM の病態に関与しているかを疫学的、組織学
的に明らかにすることを目的とした。

研究方法

対象 1992 年から 2003 年に当科、国立精神神経
センター、東京医科歯科大学神経内科、慈恵医科
大学神経内科、自治医科大学神経内科にて診断し

1) 東京大学神経内科

2) 聖マリアンナ医大消化器内科

た Griggs らの診断基準で確実例となる IBM 46 例
(男 32 例女 14 例、平均年齢 70.0±21.6 歳)を対象
とした。

方法 上記対象に対して

1. HCV 陽性率の検討を脳血管障害患者
(CVD)を IBM と性別を同一とし生年月
日の近い順に各施設 IBM 1 例につき 2 例
対応させコントロールとした。両者を χ
二乗検定を用いて検討した。
2. HCV 陽性 IBM 例と陰性 IBM 例とで臨
床所見 (発症年齢、罹患期間、CK の最
高値、嚥下障害の有無、筋力低下の左右
差)・病理所見 (炎症細胞浸潤の程度(±:
数個の集簇、+: 数十個の集簇、++:
百個以上の集簇)、非壊死筋線維への貪食
の程度(+: 全切片で数個認める、++:
各筋束に認める)、Rimmed vacuole の程
度(±: 全切片で数個認める、+: 筋束に
1~2 個、++: 各筋束に 3 個以上)) に
関し比較した。
3. 凍結筋組織を得られた 7 例の HCV 陽性
IBM に関し、筋内から HCV 検出を試み
た。QIAGEN 社の RNeasy Mini を用い
て筋組織より RNA を抽出した。抽出し
た RNA を cDNA とした後 HCV core 領
域に設定したプライマーを用いて
nested-PCR を行った。その後サザンプ

ロットを行いHCV-RNAを特異的に検出した。

研究結果

1. IBM の HCV 陽性率は 46 例中 8 例で陽性率は 17.4%であった。CVD の HCV 陽性率は 92 例中 7 例で陽性率は 7.6%であった。χ²乗法による検定で p=0.04 であり有意差を認めた。(表 1)
2. HCV 陽性 IBM8 例と陰性 38 例とで臨床所見を比較したが有意差は認めなかった(表 2)。病理所見も HCV 陽性 IBM と HCV 陰性 IBM とで有意差を認めなかった。(表 3)
3. 凍結生検筋を得られた 7 例中 HCV プラス鎖 RNA を 4 例(図 1) マイナス鎖 RNA を 5 例(図 2)で検出した。

表 1.

	平均年齢 (2003)	男:女	HCV 陽性	HCV 陰性	HCV 陽性率	合計
IBM	70.0 ± 21.6	32:14	8	38	17.4% *	46
CVD	69.4 ± 22.0	64:28	7	85	7.4%*	92

※p=0.04

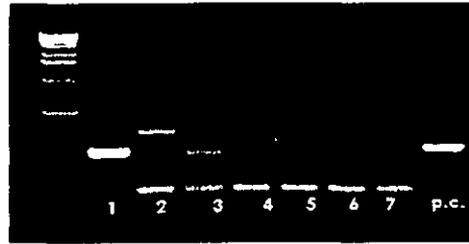
表 2

	平均年齢	経過年数	CK max	嚔下 障害	筋力 左右差
HCV 陽 性 IBM	69.0 ± 13.1	5.8 ± 6.1	534 ± 836	3/8	3/5
HCV 陰 性 IBM	64.0 ± 19.5	6.2 ± 9.2	533 ± 822	8/38	8/38

表 3

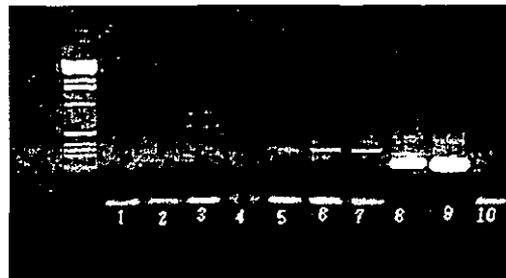
	炎症細胞浸潤		正常筋線維 食食像	Rimmed vacuole	
	+	++		+	++
HCV 陽 性 IBM	3	5	4	4	4
HCV 陰 性 IBM	13	25	10	20	18

図 1



1~7: IBM 生検筋 PC.: HCV 陽性者肝臓
陽性は 1,3,4,7 の 4 症例

図 2



1~7: IBM 症例筋 8: HCV 陽性患者肝 9: 合成 HCV-RNA
3~7 がサザンブロットと対応して陽性

考察

疫学的検討での年齢・性別を合致させた脳血管障害との比較検討から HCV 陽性率が有意に高く、IBM の病態と HCV 感染との関連が示唆された。また検討し得た IBM 生検筋 7 例中 4 例でプラス鎖 HCV-RNA、5 例でマイナス鎖 HCV-RNA が検出された。特にマイナス鎖 RNA が検出されたことは標的臓器での HCV の増殖を示しており、IBM 症例の中には HCV 感染が病態に関与している例が存在する可能性が示唆された。

結論

IBM において HCV 陽性率は脳血管障害と比較し有意に高率であり、また、筋内での HCV の増殖が示唆される症例を認め、HCV 感染と IBM の病態に関連がある可能性が示唆された。その機序に関しては尚今後の検討が必要である。

文献

1. Alexander JA et al. Hepatitis C and inclusion body myositis. Am J Gastroenterol. 1996 Sep;91(9):1845-7
2. Kase S et al. Inclusion body myositis associated with hepatitis C virus infection. Liver. 2001Oct;21(5):357-60
3. Tsuruta Y et al. Inclusion body myositis associated with hepatitis C virus infection. Fukuoka Igaku Zasshi. 2001

Nov;92(11):370-6

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
吉良潤二	ウイルス性髄膜炎	杉本恒明、小俣政男、 水野美邦 編	内科学 第8版	朝倉書店	東京	2003	2018-2019
吉良潤二	ウイルス性脳炎	杉本恒明、小俣政男、 水野美邦 編	内科学 第8版	朝倉書店	東京	2003	2019-2021
吉良潤二	その他のウイルス感染症	杉本恒明、小俣政男、 水野美邦 編	内科学 第8版	朝倉書店	東京	2003	2025-2026
小副川学、吉良潤二	アトピー性骨髄炎	内藤耕二、小坂樹徳 編	看護学大辞典 第5版	メヂカルフレ ンド	東京	2002	33
吉良潤二	ウイルス性骨髄炎	二ノ宮節夫、 富士川恭輔、 越智隆弘、国分正一、 岩谷 力 編	今日の整形外科治療指針	医学書院	東京	2004	564-565
太田宏平	重症筋無力症の内視鏡的胸腺摘出術	柳澤信夫、篠原幸人、 岩田 誠、清水輝夫、 寺本 明 編	Annual Review 神経 2004	中外医学社	東京	2004	293-300
神田 隆	生検	杉本恒明、小俣政男、 水野美邦 編	内科学 第8版	朝倉書店	東京	2003	1963-1966
神田 隆	末梢神経系の正常構造	杉本恒明、小俣政男、 水野美邦 編	内科学 第8版	朝倉書店	東京	2003	2135-2136
神田 隆	神経叢障害、単神経障害	杉本恒明、小俣政男、 水野美邦 編	内科学 第8版	朝倉書店	東京	2003	2143-2145
神田 隆	母指さがし試験	伊藤正男、井村裕夫、 高久史麿 総編集	医学大辞典	医学書院	東京	2003	
神田 隆	マリー	伊藤正男、井村裕夫、 高久史麿 総編集	医学大辞典	医学書院	東京	2003	
神田 隆	脳血管障害	奈良信雄 編	臨床研修実践マニュアル	南江堂	東京	2003	256-261

神田 隆	四肢のしびれ	奈良信雄 編	臨床研修実践マニュアル	南江堂	東京	2003	352-356
神田 隆	髄膜炎・脳炎、脳梗塞、パーキンソン病、重症筋無力症、顔面神経麻痺(Bell 麻痺)	奈良信雄 編	臨床研修実践マニュアル	南江堂	東京	2003	509-514
椎名盟子、楠 進	脊髄小脳変性症、筋萎縮性側索硬化症、Guillain-Barré 症候群、多発性硬化症	北村 聖、大西 真、三村俊英 編	フォローアップ検査ガイド	医学書院	東京	2003	432-439
清水 潤	Hepatitis C 感染と神経筋合併症	柳澤信夫、篠原幸人、岩田 誠、清水輝夫、寺本 明 編	Annual Review 神経 2004	中外医学社	東京	2004	115-125
錫村明生	神経免疫学	黒川 清、松澤佑次 編	内科学教科書 第2版	分光堂	東京	2003	1695-1699
田中恵子、新井亜希	遺伝性封入体筋炎、rimmed vacuole を伴う遠位型ミオパチーの分子病態	柳澤信夫、篠原幸人、岩田 誠、清水輝夫、寺本 明 編	Annual Review 神経 2003	中外医学社	東京	2003	262-270
田中恵子	筋疾患・神経筋接合部疾患	下条文武、斎藤 康 編	ダイナミックメデイシン	西村書店	新潟	2003	18-141-154
田中恵子	他臓器疾患に伴う神経疾患	下条文武、斎藤 康 編	ダイナミックメデイシン	西村書店	新潟	2003	18-261-265
田中恵子	神経学的補助検査法 血液・生化学・免疫学的検査	高久史麿、尾形悦郎、黒川 清、矢崎義雄 編	新臨床内科学 第8版	医学書院	東京	2003	1429-1430
田中恵子	神経学的補助検査法 脳脊髄液検査	高久史麿、尾形悦郎、黒川 清、矢崎義雄 編	新臨床内科学 第8版	医学書院	東京	2003	1430-1431
田中恵子	悪性腫瘍に伴う神経・筋障害	高久史麿、尾形悦郎、黒川 清、矢崎義雄 編	新臨床内科学 第8版	医学書院	東京	2003	1681-1683
田中恵子	傍腫瘍性神経症候群	黒川 清、松澤佑次 編	内科学 第2版	文光堂	東京	2003	1731-1733
田中恵子	その他の内科的疾患に伴う神経疾患	黒川 清、松澤佑次 編	内科学 第2版	文光堂	東京	2003	1733-1735

田中恵子	筋疾患	黒川 清、松澤佑次 編	内科学 第2版	文光堂	東京	2003	1771-1777
田中恵子	神経系の検査 組織学的検査	黒川 清、松澤佑次 編	内科学 第2版	文光堂	東京	2003	1871-1874
原 寿郎	免疫疾患	阿部敏明、飯沼一宇 吉岡 博 編	小児科学・新生児学テキスト ト 改訂第四版	診断と治療社	東京	2003	366-390
原 寿郎	小児の急性脳症、ライ症候群	山口 徹、北原光夫 編	今日の治療指針 2004年版	医学書院	東京	2004	964-965
原 寿郎	リウマチ熱	山口 徹、北原光夫 編	今日の治療指針 2003年版	医学書院	東京	2003	924
原 寿郎	高IgE症候群	福田健 編	臨床アレルギー学	南山堂	東京	印刷中	
山村 隆	多発性硬化症	高久史磨 総監修	改訂第3版「外来診療のす べて」	メジカルレビ ュー社	東京	2003	576-577
山村 隆	神経免疫疾患の研究の進歩—多発性硬化 症の病態機構と新しい治療法開発に 関する研究	精神・神経科学振興財 団 監修 杉田秀夫、 高橋清久 編集	脳科学研究の現状と課題 —脳科学研究はここまで 進んだ—	じほう	東京	72-83	2003
山村 隆、三宅幸子	実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) に対 する NKT 細胞の機能制御治療とその応 用	岸本忠三 編集	Molecular Medicine 臨時増 刊号「免疫 2004」	中山書店	東京	305-311	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	刊号	ページ	出版年
Osoegawa M, Ochi H, Minohara M, <u>Murai H</u> , Umehara F, Furuya H, Yamada T, <u>Kira J</u> .	Myelitis with atopic diathesis: a nationwide survey of 79 cases in Japan.	J Neurol Sci	209	5-11	2003
Furuya H, Yasuda M, Terasawa K, Tanaka K, <u>Murai H</u> , <u>Kira J</u> , Ohiyagi H, Kikuchi H, Yamada T, Furuya H, Doh-ura K, Ohiyagi Y, Iwaki T, <u>Kira J</u> , Ikezo K, Furuya H, Ohiyagi Y, Osoegawa M, Nishino I, Nonaka I, <u>Kira J</u> , Taniwaki T, Okayama A, Yoshiura T, Nakamura Y, Goto Y, <u>Kira J</u> , Tobimatsu S, Tokunaga H, Osoegawa M, <u>Murai H</u> , Ochi H, Minohara M, Ohiyagi Y, <u>Kira J</u> , Ikezo K, Nakagawa M, Osoegawa M, <u>Kira J</u> , Nonaka I, Osoegawa M, Niino M, Ochi H, <u>Kikuchi S</u> , <u>Murai H</u> , Fukazawa T, Minohara M, Tashiro K, <u>Kira J</u> , Ochi H, Osoegawa M, <u>Murai H</u> , Wu X-M, Taniwaki T, <u>Kira J</u> , Watanabe A, Kawajiri M, Ikezo K, Osoegawa M, <u>Murai H</u> , Ochi H, Taniwaki T, <u>Kira J</u> .	A novel mutation (L250V) in the presenilin 1 gene in a Japanese familial Alzheimer's disease with myoclonus and generalized convulsion. Involvement of cathepsin B in the motor neuron degeneration of amyotrophic lateral sclerosis. Dysferlin expression in tubular aggregates: their possible relationship to the ER stress. Reappraisal of the motor role of basal ganglia: An fMRI study. Anterior horn cell involvement in myelitis with atopic diathesis (atopic myelitis). Ultrastructural detection of DNA fragmentation in myonuclei of fatal reducing body myopathy. Platelet-activating factor acetylhydrolase gene polymorphism and its activity in Japanese patients with multiple sclerosis. Presence of IgE antibodies to bacterial superantigens and increased IL-13-producing T cells in myelitis with atopic diathesis. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis accompanied with psoriasis.	J Neurol Sci Acta Neuropathol Acta Neuropathol J Neurosci Fukuoka Acta Medica Acta Neuropathol J Neuroimmunol Int Arch Allergy Immunol J Neurol Sci	209 105 105 23	75-77 462-468 603-609 3432-3438	2003 2003 2003 2003
菊地統一, 村井弘之, 池添浩二, 川尻真和, 大八木保政, 磯貝美恵子, 吉良潤二, 吉良潤二, 村井弘之, 吉良潤二, 徳永秀明, 吉良潤二	<i>Borrelia afzelii</i> 感染に伴う好酸球性筋膜炎の一例 MS への分子免疫遺伝学的アプローチ 多発性硬化症の現状と治療の展望 アトピー性脊髄炎と Hopkins 症候群	臨床神経 臨床神経 難病と在宅ケア 小児内科	42 9 35	1198-1200 49-52 789-792	2002 2003 2003

吉良潤一	多発性硬化症の臨床疫学—環境要因と遺伝要因—	日本臨牀	61	1300-1310	2003
村井弘之、吉良潤一	アトピー性脊髄炎—病態と治療—	小児科		印刷中	
吉良潤一	診断に苦慮する脊髄炎の原因と病態をめぐって	神経治療学	20	675-684	2003
吉良潤一	アレルギー性疾患に伴う神経障害の臨床	日本医事新報	4160	21-28	2004
Matsumoto Y, Yoon WK, Jee Y, Fujihara K, Misu T, Sato S, Nakashima I, Itoyama Y.	Complementarity-determining region 3 spectratyping analysis of the T cell receptor repertoire in multiple sclerosis.	J Immunol	170	4846-4853	2003
Feng F, Misu T, Fujihara K, Saito H, Takahashi T, Kohnosu T, Shiga Y, Takeda A, Sato S, Takase S, Itoyama Y.	Interferon- α significantly reduces cerebrospinal fluid CD4 cell subsets in HAM/TSP.	J Neuroimmunol	141	170-173	2003
Tateyama M, Saito N, Fujihara K, Shiga Y, Takeda A, Narikawa K, hasegawa T, Taguchi K, Sakuma R, Onodera Y, Ohnuma A, Tobita M, Itoyama Y.	Familial inclusion body myositis: a report on two Japanese sisters.	Intern Med	42	1035-1038	2003
Nakashima I, Fujihara K, Fujimori J, Narikawa K, Misu T, Sato S, Takase S, Itoyama Y.	IgG subclass profile of relapsing neuromyelitis optica.	Neurology	60 (suppl 1)	A269	2003
Feng J, Misu T, Fujihara K, Sakoda S, Nakatsuji Y, Fukaura H, Kikuchi S, Tashiro K, Suzumura A, Ishii N, Sugamura K, Nakashima I, Itoyama Y.	Ibutilast, a nonselective phosphodiesterase inhibitor, regulates Th1/Th2 balance and NKT cell subset in patients with multiple sclerosis.	Neurology	60 (suppl 1)	A397	2003
Nakashima I, Fujihara K, Fujimori J, Narikawa K, Misu T, Itoyama Y.	Absence of IgG1 response in the cerebrospinal fluid of relapsing neuromyelitis optica.	Neurology	62	144-146	2004
Narikawa K, Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Sato S, Itoyama Y.	CSF chemokine levels in relapsing neuromyelitis optica and multiple sclerosis.	J Neuroimmunol		in press	
藤原一男、中島一郎、三須建郎、藤盛寿一、馮 娟、佐藤 滋、宮澤イザベル、糸山泰人	視神経脊髄型MSと免疫病態	臨床神経学	42	1195-1197	2002
中島一郎、藤原一男、糸山泰人	多発性硬化症 MRI 診断法	日本臨牀	61	1340-1346	2003
三須建郎、藤原一男、糸山泰人	多発性硬化症 ケモカイン・ケモカイン受容体の解析	日本臨牀	61	1422-1427	2003
藤原一男、三須建郎、中島一郎、成川孝一、馮 娟、藤盛寿一、佐藤 滋	多発性硬化症の病態、治療とケモカイン	神経免疫学	11	209-213	2003

高瀬貞夫, 糸山泰人	多発性硬化症(Multiple Sclerosis: MS)治療ガイドライン	神経治療	20	595-608	2003
齋田孝彦, 糸山泰人, 深澤俊行, 太田宏平, 藤原一男, 朝倉邦彦	Highly accumulated platelet vascular endothelial growth factor in coagulant thrombotic region.	J Thromb Haemost	1	2589-2593	2003
Arisato T, Hashiguchi T, Sarker KP, Arimura K, Asano M, Matsuo K, Osame M, Maruyama I.	Predictive value of serial platelet count and VEGF determination for the management of DIC in the Crow-Fukase (POEMS) syndrome.	Intern Med	42	1240-1243	2003
Tokashiki T, Hashiguchi T, Arimura K, Eitaku N, Maruyama I, Osame M.	A C77G point mutation in CD45 exon 4, which is associated with the development of multiple sclerosis and increased susceptibility to IV-1 infection, is undetectable in Japanese population.	Eur J Neurol	10	737-739	2003
Sabouri AH, Saito M, Matsumoto W, Kodama D, Farid R, Izumo S, Usuku K, Osame M.	Different cytokine production in tax-expressing cells between patients with human T cell lymphotropic virus type I (HTLV-I)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis and asymptomatic HTLV-I carriers.	J Infect Dis	187	1116-1125	2003
Furukawa Y, Saito M, Matsumoto W, Usuku K, Tanaka Y, Izumo S, Osame M.	Human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I)-related clinical and laboratory findings for HTLV-I-infected blood donors.	J Acquir Immune Defic Syndr	32	328-334	2003
Furukawa Y, Kubota R, Eiraku N, Nakagawa M, Usuku K, Izumo S, Osame M.	Low frequency of CD94/NKG2A+ T lymphocytes in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis, but not in asymptomatic carriers.	Blood	102	577-584	2003
Saito M, Braud VM, Goon P, Hanon E, Taylor GP, Saito A, Eiraku N, Tanaka Y, Usuku K, Weber JN, Osame M, Bangham CR.	Degenerate specificity of HTLV-I-specific CD8+ T cells during viral replication in patients with HTLV-I-associated myelopathy (HAM/TSP).	Blood	101	3074-3081	2003
Kubota R, Furukawa Y, Izumo S, Usuku K, Osame M.	Clinical study of FK506 in patients with myasthenia gravis.	Muscle Nerve	28	570-4	2003
Konishi T, Yoshiyama Y, Takamori M, Yagi K, Mukai E, Saida T, Japanese FK506 MG Study Group.	Immune parameters associated with early treatment effects of high-dose intravenous methylprednisolone in multiple sclerosis.	J Neurol Sci	216	61-6	2003
Wang HY, Matsui M, Araya S, Onai N, Matsushima K, Saida T.	Circulating lymphocyte subsets linked to intracellular cytokine profiles in normal humans.	Clin Exp Immunol	134	225-31	2003
Matsui M, Araya S, Wang HY, Onai N, Matsushima K, Saida T.	特集 多発性硬化症 概論 多発性硬化症の疾患概念、病因、診断基準	日本臨床	61	1285-1292	2003