

総論

- 1) Yamamura T, Miyamoto K, Illes Z, Pal E, Araki M, and Miyake S. Synthetic glycolipids as potential therapeutics for autoimmune disease. **Curr.Topics.Medic.Chem.** 4(5): 561-7, 2004
- 2) Miyake S, Chiba A and Yamamura T. Potential of targeting natural killer T cells for the treatment of autoimmune diseases. **Mod.Rheum.** 14: 279-84, 2004
- 3) Bedoui S, Miyake S and Yamamura T. More sympathy for autoimmunity with neuropeptide Y? **Trends Immunol.** 25(10): 508-12, 2004.
- 4) Miyake S and Yamamura T. Therapeutic potential of glycolipid ligands for natural killer (NK) T cells in the suppression of autoimmune diseases. **Curr.Drug.Targets.Immune.Endo.Meta.Dis.** 5:315-22,2005.
- 5) Miyake S. Potential of targeting natural killer T cells for the treatment of autoimmune diseases. **The innate immune system: Strategies for disease control.** Elsevier, Amsterdam, 189-91 2005
- 6) Chiba A, Miyake S. NKT cells in models of arthritis. **The immuno-regulatory role of natural killer T cells in inflammatory disease** Signpost, Kerala, 71-85 2005
- 7) Oki S, Miyake S. Molecular basis of differential cytokine production by glycolipid ligand-stimulated natural killer T (NKT) cells for therapeutic interventions for inflammatory autoimmune disease. **The immuno-regulatory role of natural killer T cells in inflammatory disease** Signpost, Kerala, 159-74 2005
- 8) 三宅幸子 : NKT 細胞と自己免疫疾患 **内科** 93(2) : 213-6, 2004
- 9) 三宅幸子 : 免疫制御細胞と自己免疫疾患 **Mol. Med.** 41(2) : 177-82, 2004
- 10) 三宅幸子 : ナチュラルキラーT 細胞を標的とした糖脂質による多発性硬化症の分子治療 **医学のあゆみ** 208(5) : 449-53, 2004
- 11) 三宅幸子 : NKT 細胞の機能改変を目指した変異リガンド **現代医療** 36(7) : 113-7, 2004
- 12) 三宅幸子 : Cb1 ファミリーと自己免疫 **分子リウマチ** 1(3) : 16-22, 2004
- 13) 大木伸司, 三宅幸子 : ナイーブ T 細胞の共刺激における LFA-1 の作用機序 **臨床免疫** 42(3) : 375-8, 2004
- 14) 三宅幸子 : 自己免疫疾患と細胞性免疫 **MEDICO** 35(10) : 9-11, 2004
- 15) 三宅幸子 : NKT 細胞と自己免疫疾患 **医学のあゆみ** 211(6) 715-20, 2004
- 16) 千葉麻子, 三宅幸子 : NKT 細胞リガンド OCH による関節炎の抑制 **リウマチ科** 31(5) : 504-8, 2004
- 17) 三宅幸子 : NKT 細胞からの TH2 サイトカイン産生を誘導する合成糖脂質 **臨床免疫** 42(2) : 202-5, 2004
- 18) 三宅幸子 : NKT 細胞を標的とした自己免疫疾患治療法 **アレルギー科** 18(6) : 467-75, 2004
- 19) 三宅幸子 : α -ガラクトシルセラミドとその誘導態 **分子リウマチ** 2(1) : 39-46, 2005
- 20) 三宅幸子 : 免疫調節細胞と自己免疫疾患 **Mol. Med.** 42(4) : 385-91, 2005
- 21) 三宅幸子 : 自己免疫病態調節と治療標的としてのNKT細胞 **医学のあゆみ** 213(1) : 59-64, 2005
- 22) 三宅幸子, 海江田信二郎 : NKT 細胞を標的にした関節炎の治療 **分子リウマチ** 2(3) : 33-38, 2005
- 23) 三宅幸子 : OCH と CD 1 D **炎症と免疫** 13(4) : 134-6, 2005
- 24) 三宅幸子 : 多発性硬化症 **最新医学** 60(6) : 183-92, 2005
- 25) 三宅幸子 : iNKT 細胞 : 多彩な機能と病態への関与について **Jpn. J. Clin. Immunol.**

- 29 (1): 27-36, 2006
- 26) 三宅幸子: NKT 細胞 分子リウマチ 3(3): 26-33, 2006
- 27) 三宅幸子: 多発性硬化症における免疫制御細胞の役割とその賦活法 多発性硬化症研究・治療の現状 2006 50(4): 636-643, 2006

II 学会発表

国際学会

- 1) Chen J, Vistica BP, Miyake S, Yamamura T, Chan C-C, Gery I: The synthetic glycolipid "OCH", a stimulant of NKT cells, inhibits Th1 cell-mediated ocular inflammation, but enhances disease induced by Th2 cells. 2004 ARVO (The Association for Research in Vision and Ophthalmology) Annual Meeting, Fort Lauderdale, Florida, USA, 4.25, 2004
- 2) Masumura M, Miyake S, Miyamoto K, Mizuno M and Yamamura T. A new synthetic glycolipid OCH suppressed experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) by inducing Th2 bias of natural killer (NK) T cells. 56th Annual Meeting of American Academy of Neurology, San Francisco, April 27, 2004
- 3) Oki S, Chiba A, Yamamura T, Miyake S. The molecular mechanisms of preferential IL-4 production by modified glycolipid-stimulated NKT cells. 12th International Congress of Immunology and 4th Annual Conference of FOCIS, Montreal, July 19, 2004
- 4) Miyake S, Chiba A, Yamamura T, Oki S. The molecular basis of preferential IL-4 production by OCH-stimulated NKT cells. The 3rd International Workshop on NKT cells and CD1 Antigen Presentation, Australia, Sept. 9, 2004
- 5) Takeda K, Ikarashi Y, Miyake S, Yamamura T, Wakasugi H, Kronenberg M, Okumura K. Modulation of iNKT cell responses by their specific ligands. The 3rd International Workshop on NKT cells and CD1 Antigen Presentation, Australia, Sept. 9, 2004
- 6) Oki S, Mizuno M, Tomi C, Yamamura T, Miyake S. Molecular basis of NKT cell aptitude as primary source of cytokine production for regulation of immune responses in vivo. The 3rd International Workshop on NKT cells and CD1 Antigen Presentation, Australia, Sept. 9, 2004
- 7) Bedoui S, Miyake S, Lin Y, Miyamoto K, Oki S, Kawamura N, Beck-Sickinger A, von Hoersten S, Yamamura T: Activation of the neuropeptide Y (NPY) Y1 receptor suppresses EAE via the inhibition of autoreactive Th1 responses in vivo. The VIIth International Congress of Neuroimmunology. Venice, Italy, 9.29, 2004
- 8) Lin Y, Miyake S, Yamamura T: An encephalogenic proteolipid protein (PLP) peptide PLP136-150 induces regulatory cells in the lymph node and thus inhibits re-induction of EAE. The VIIth International Congress of Neuroimmunology. Venice, Italy, 9.29, 2004
- 9) Theil MM, Miyake S, Hosoda H, Schween J, Croxford JL, Chiba A, Oki S, von Horsten S, Akamizu T, Kangawa K, Yamamura T: Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) by gastric hormone Ghrelin. The VIIth International Congress of Neuroimmunology. Venice, Italy, 9.30, 2004
- 10) Chiba A, Kaieda S, Oki S, Yamamura T, Miyake S. The critical role of NKT cells in the pathogenesis of collagen-induced and antibody-induced arthritis. American College of Rheumatology 68th Annual Scientific Meeting, Orlando, Florida. October 25, 2004 (Arthritis Rheum. 50:S270, 2004)

- 11) Kaieda S, Chiba A, Oki S, Yamamura T, Miyake S. The involvement of CD1-restricted NKT cells in the pathogenesis of collagen-induced and antibody-induced arthritis. 5th Annual Conference of FOCIS, Boston, May 13, 2005
- 12) Sakuishi K, Miyake S, Yamamura T. Exogenous IL-2 promotes IL-5 production by human CD4+ NKT cell clones: The role of IL-2 in the immune regulation. 5th Annual Conference of FOCIS, Boston, May 13, 2005
- 13) Kaieda S, Oki S, Yamamura T, Miyake S. A new synthetic glycolipid suppresses murine models of arthritis by blocking of natural killer T cell activation. American College of Rheumatology 69th Annual Scientific Meeting, Orlando, Florida. October 25, 2004 (Arthritis Rheum. 52:S445, 2005)
- 14) Sakuishi K, Aranami S, Miyake S, Yamamura T. IL-2 costimulates IL-5 production by CD1d-reactive human CD4+ NKT cells: a novel pathway controlling NKT cell-mediated Th2 response. . Annual meeting of the American association of immunologists, Boston, May 14, 2006
- 15) Kaieda J, Oki S, Yamamura T, Miyake S. New synthetic glycolipid ligands for NKT-cells suppresses antibody-induced arthritis. 6th Annual Conference of FOCIS, San Francisco, June 2, 2006
- 16) Miyake S. Molecular basis of NKT cell aptitude as primary source of cytokine production for regulation of immune responses in vivo. The 4th International Workshop on NKT cells and CD1 Antigen Presentation, Italy, Oct. 4-8, 2006
- 17) Miyake S. Invariant NKT cells in autoimmunity. The 8th International Congress of Neuroimmunology, Nagoya, Oct. 16-19, 2006 (J. Neuroimmunology. 178 S1,p78, 2006)
- 18) Doi Y, Oki S, Satoh J-I, Aranami T, Miyake S, Yamamura T. NR4A2(Nurr1), an orphan nuclear receptor, is overexpressed in peripheral blood T lymphocytes of multiple sclerosis. The 8th International Conference of Neuroimmunology, Nagoya, Oct. 16-19, 2006 (J. Neuroimmunology. 178 S1,p78, 2006)
- 19) Croxford JL, Miyake S, Shimamura M, Yamamura T. Invariant V α 19-J α 33 NKT cells promote ICOS-dependent IL-10 production by B cells which regulated inflammation in a model of multiple sclerosis. The 8th International Conference of Neuroimmunology, Nagoya, Oct. 16-19, 2006 (J. Neuroimmunology. 85 S1,p85, 2006)
- 20) Aranami T, Miyake S, Yamamura T. CD11c on NK cells mirrors the disease activity of multiple sclerosis. The 8th International Conference of Neuroimmunology, Nagoya, Oct. 16-19, 2006 (J. Neuroimmunology. 178 S1,p102, 2006)
- 21) Miyamoto K, Miyake S, Kusunoki S, Yamamura T. Selective COX-2 inhibitor celecoxib prevents experimental autoimmune encephalomyelitis through COX-2 independent pathway. The 8th International Conference of Neuroimmunology, Nagoya, Oct. 16-19, 2006 (J. Neuroimmunology. 117 S1,p117, 2006)
- 22) Sakuishi K, Miyake S, Yamamura T. Control of IL-5 production in CD1d-reactive human CD4+ NKT cell clones from MS patients following exogenous IL-2 co-stimulation. The 8th International Conference of Neuroimmunology, Nagoya, Oct. 16-19, 2006 (J. Neuroimmunology. 147 S1,p102, 2006)
- 23) Oki S, Yamamura T, Miyake S. Natural killer T cell ligand OCH as a potential therapeutic for multiple sclerosis: Mechanism for OCH-induced TH2 polarization in vivo. The 8th International Conference of Neuroimmunology, Nagoya, Oct. 16-19, 2006 (J. Neuroimmunology. 148 S1,p102, 2006)

2006)

- 24) Lin Y, Miyake S, Yamamura T. Induction of adaptive regulatory T cells during recovery of EAE sensitized with PLP136-150 in SJL/J mice: The presence of suppressor epitope within PLP. The 8th International Conference of Neuroimmunology, Nagoya, Oct. 16-19, 2006 (J. Neuroimmunology. 151 S1,p102, 2006)
- 25) Nagayama S, Miyake S, Yamamura T. Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by transfer of lymphokine-activated natural killer (NK) cells. The 8th International Conference of Neuroimmunology, Nagoya, Oct. 16-19, 2006 (J. Neuroimmunology. 169 S1,p102, 2006)
- 26) Kaieda S, Oki S, Yamamura T, Miyake S. Activation of natural killer T cells with synthetic glycolipid suppresses antibody-induced arthritis. American College of Rheumatology 70th Annual Scientific Meeting, Washington, DC, November 13, 2006 (Arthritis Rheum. 54:S358, 2006)

国内学会

- 1) Miyake S. The clinical application and molecular mechanism of preferential IL-4 production by OCH. Recent progress in Neuroimmunology and NKT cell research. Tokyo, Mar. 9, 2004
- 2) 三宅幸子 : NKT 細胞を標的とした自己免疫疾患治療法の開発、シンポジウム「自己免疫疾患の新しい治療戦略」、第 16 回日本アレルギー学会春期臨床大会、群馬、5 月 13 日、2004
林幼偉、三宅幸子、山村隆 : SJL/J マウスに脳炎惹起性を有するペプチド間のヒエラルキーおよび制御性機能に関する研究、第 16 回日本神経免疫学会、東京、1 月 30 日、2004
- 3) 升村誠、三宅幸子、山村隆 : 新規糖脂質 OCH リガンドによる多発性硬化症治療の可能性 :

PLP 免疫 SJL/J マウス EAE モデルを用いた検討 第 16 回日本神経免疫学会、東京、1 月 30 日、2004

- 4) 千葉麻子、大木伸司、橋本博史、山村隆、三宅幸子 : NKT 細胞を標的とした自己免疫疾患制御法の開発、第 48 回日本リウマチ学会、岡山、4 月 16 日、2004
- 5) 橋本大悟、朝倉昇司、三宅幸子、山村隆、Luc Van Kaer、Chen Liu、谷本光音、豊嶋崇徳 : NKT 細胞刺激による急性 GVHD 予防。第 66 回日本血液学会総会、京都、9 月 17 日、2004
- 6) 荒浪利昌、高橋和也、三宅幸子、山村隆 : 多発性硬化症寛解期における NK 細胞の CD11c 発現亢進。第 32 回日本臨床免疫学会総会、東京、10 月 8 日、2004
- 7) 中原とも子、阿部香織、千葉麻子、山村隆、橋本博史、三宅幸子 : 膠原病患者における CD1d 拘束性 NKT 細胞の機能解析。第 32 回日本臨床免疫学会総会、東京、10 月 8 日、2004
- 8) 林幼偉、三宅幸子、山村隆 : SJL マウスの PLP136-150 感作 EAE における EAE 再誘導に対する抵抗性、第 34 回日本免疫学会、札幌、12 月 1 日、2004
- 9) 荒浪利昌、三宅幸子、山村隆 : 多発性硬化症寛解期における NK 細胞 CD11c 発現上昇、第 34 回日本免疫学会、札幌、12 月 1 日、2004
- 10) 海江田信二郎、千葉麻子、Croxford Ludovic、大木伸司、島村道夫、山村隆、三宅幸子 : マウス関節炎も出るにおける V α 14NKT 細胞ならびに V α 19NKT 細胞の機能解析、第 34 回日本免疫学会、札幌、12 月 1 日、2004
- 11) 塚本和行、大辻希樹、中村和裕、三宅幸子、山村隆、広瀬幸子 : NKT 細胞の SLE 病態における役割、第 34 回日本免疫学会、札幌、12 月 1 日、2004
- 12) 大木伸司、山村隆、三宅幸子 : NKT 細胞によるサイトカイン産生の分子基盤、第 34 回日本免疫学会、札幌、12 月 1 日、2004

- 13) Croxford Ludovic, 三宅幸子、島村道夫、山村隆 : Over-expression of V α 19-J α 33 invariant NKT cells regulate clinical disease in a model of multiple sclerosis. 第34回日本免疫学会、札幌、12月1日、2004
- 14) 林幼偉、三宅幸子、山村隆 : SJL マウスの PLP136-150 感作 EAE における EAE 再誘導に対する抵抗性 : 寛解期の所属リンパ節に誘導される CD4⁺CD25⁺制御性 T 細胞の役割、第17回日本神経免疫学会学術集会、福岡、3月4日、2005
- 15) 海江田信二郎、千葉麻子、Ludovic Croxford, 大木伸司、山村隆、三宅幸子 : マウス関節炎モデルにおける V α 14NKT 細胞ならびに V α 19NKT 細胞の機能解析 第49回日本リウマチ学会、横浜、4月19日、2005
- 16) 中原とも子、阿部香織、千葉麻子、山村隆、橋本博史、三宅幸子 : 膠原病患者における CD1d 拘束性 NKT 細胞の糖脂質抗原に対する反応性の検討、第49回日本リウマチ学会、横浜、4月20日、2005
- 17) 荒浪利昌、三宅幸子、山村隆 : NK 細胞における CD11c 発現上昇は、多発性硬化症寛解期の特異的な一群を同定する、第46回日本神経学会、鹿児島、5月26日、2005
- 18) 林幼偉、三宅幸子、山村隆 : PLP136-150 で誘導される単相性 EAE における制御性 T 細胞の役割、第46回日本神経学会、鹿児島、5月26日、2005
- 19) 水野美歩、大木伸司、海江田信二郎、任海千春、山村隆、三宅幸子 : 新規糖脂質リガンドによる NKT 細胞を介した病態制御. 第35回日本免疫学会、横浜、12月13日、2005
- 20) 塚本和行、林青順、大辻季樹、鶴井博、三宅幸子、山村隆、広瀬幸子 : SLE における NKT 細胞の役割. 第35回日本免疫学会、横浜、12月13日、2005
- 21) 任海千春、大木伸司、山村隆、三宅幸子 : OCH による NKT 細胞依存性 Th2 誘導における免疫ネットワークの関与、第35回日本免疫学会、横浜、12月13日、2005
- 22) 作石かおり、荒波利昌、大木伸司、三宅幸子、山村隆 : Exogenous IL-2 promotes IL-5 production by human CD4⁺ NKT cell clones: The role of IL-2 in the immune regulation. 第35回日本免疫学会、横浜、12月13日、2005
- 23) Croxford JL, Miyake S, Shimamura M, Yamamura T: V α 19-J α 33 invariant NKT cells regulated experimental autoimmune encephalomyelitis. 第35回日本免疫学会、横浜、12月13日、2005
- 24) 大木伸司、海江田信二郎、山村隆、三宅幸子 : 新規糖脂質リガンドによる NKT 細胞を介した病態制御—マウス気道アレルギーモデルにおける抑制効果—第35回日本免疫学会、横浜、12月13日、2005
- 25) 海江田信二郎、大木伸司、山村隆、三宅幸子 : NKT 細胞活性制御作用を介した新規合成糖脂質によるマウスモデル関節炎の抑制 : 第35回日本免疫学会、横浜、12月13日、2005
- 26) Miyake S. Potential of targeting natural killer T cells for the treatment of autoimmune diseases. The innate immune system: strategies for disease control - the uehara memorial foundation symposium, Tokyo, July. 13, 2005
- 27) 三宅幸子 : 自己免疫性疾患の治療戦略、第35回新潟神経学夏期セミナー、新潟、8月6日、2005
- 28) 三宅幸子 : NKT 細胞の T 細胞受容体を標的にした治療法の開発、第50回日本リウマチ学会、長崎、4月25日、2006
- 29) 海江田信二郎、大木伸司、山村隆、三宅幸子 : NKT 細胞活性制御作用を介した新規合成糖脂質によるマウスモデル関節炎の抑制 : 第35回日本免疫学会、横浜、12月13日、2005
- 30) Croxford JL, Miyake S, Shimamura M,

- Yamamura T: Invariant Va19-Ja33 NKT cells promote ICOS-dependent IL-10 production by B cells which regulate inflammation in a model of multiple sclerosis. 第 18 回日本神経免疫学会学術集会、名古屋、3 月 2 日、2006
- 31) 海江田信二郎、大木伸司、山村隆、三宅幸子 : NKT 細胞活性制御作用を介した新規合成等脂質によるマウスモデル関節炎の抑制 第 50 回日本リウマチ学会、長崎、4 月 24 日、2006
- 32) 大塚敬男、三宅幸子、林幼偉、山村隆 : 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) における Neuropeptide Y (NPY) の役割 第 47 回日本神経学会、東京、5 月 13 日、2006
- 33) 水野美歩、大木伸司、海江田信二郎、任海千春、山村隆、三宅幸子 : 新規糖脂質リガンドによる NKT 細胞を介した病態制御. 第 35 回日本免疫学会、横浜、12 月 13 日、2005
- 34) 塚本和行、林青順、大辻季樹、鶴井博、三宅幸子、山村隆、広瀬幸子 : SLE における NKT 細胞の役割. 第 35 回日本免疫学会、横浜、12 月 13 日、2005
- 35) 任海千春、大木伸司、山村隆、三宅幸子 : OCH による NKT 細胞依存性 Th2 誘導における免疫ネットワークの関与、第 35 回日本免疫学会、横浜、12 月 13 日、2005
- 36) 作石かおり、荒波利昌、大木伸司、三宅幸子、山村隆 : Exogenous IL-2 promotes IL-5 production by human CD4+ NKT cell clones: The role of IL-2 in the immune regulation. 第 35 回日本免疫学会、横浜、12 月 13 日、2005
- 37) Croxford JL, Miyake S, Shimamura M, Yamamura T: Va19-Ja33 invariant NKT cells regulated experimental autoimmune encephalomyelitis. 第 35 回日本免疫学会、横浜、12 月 13 日、2005
- 38) 大木伸司、海江田信二郎、山村隆、三宅幸子 : 新規糖脂質リガンドによる NKT 細胞を介した病態制御—マウス気道アレルギーモデルにおける抑制効果—第 35 回日本免疫学会、横浜、12 月 13 日、2005
- 39) 海江田信二郎、大木伸司、山村隆、三宅幸子 : NKT 細胞活性制御作用を介した新規合成糖脂質によるマウスモデル関節炎の抑制 : 第 35 回日本免疫学会、横浜、12 月 13 日、2005
- 40) Croxford JL, Miyake S, Shimamura M, Yamamura T: Invariant Va19-Ja33 NKT cells promote ICOS-dependent IL-10 production by B cells which regulate inflammation in a model of multiple sclerosis. 第 18 回日本神経免疫学会学術集会、名古屋、3 月 2 日、2006
- 41) 海江田信二郎、大木伸司、山村隆、三宅幸子 : NKT 細胞活性制御作用を介した新規合成等脂質によるマウスモデル関節炎の抑制 第 50 回日本リウマチ学会、長崎、4 月 24 日、2006
- 42) 大塚敬男、三宅幸子、林幼偉、山村隆 : 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) における Neuropeptide Y (NPY) の役割 第 47 回日本神経学会、東京、5 月 13 日、2006
- 43) 作石かおり、三宅幸子、山村隆 : IL-2 を介した CD4 陽性 NKT 細胞クローンにおける Th2 サイトカインの選択的産生 第 36 回日本免疫学会、大阪、12 月 11-13 日、2006
- 44) Lin Y, Croxford L, Miyake S, Yamamura T. Induction of adaptive regulatory T cells expressing CD103 besides CD25 and Foxp3 during recovery of EAE. The presence of suppressor epitope within encephalitogenic peptide. 第 36 回日本免疫学会、大阪、12 月 11-13 日、2006
- 45) Croxford JL, Miyake S, Shimamura M, Yamamura T. Invariant Va19-Ja33 NKT cells promote ICOS-dependent IL-10 production by B cells which regulated inflammation in a model of multiple sclerosis. 第 36 回日本

免疫学会、大阪、12月11-13日、2006

- 46) Doi Y, Oki S, Miyake S, Yamamura T. Functional analysis of NR4A2, an orphan nuclear receptor, on the development of autoimmune encephalomyelitis. 第36回日本免疫学会、大阪、12月11-13日、2006
- 47) Fujita M, Ootsuka T, Oki S, Mizuno M, Tomi C, Kaieda S, Miyake S, Yamamura T. Role of carcinoembryonic antigen-related cellular adhesion molecule 1 in experimental autoimmune encephalomyelitis. 第36回日本免疫学会、大阪、12月11-13日、2006
- 48) Tsukamoto K, Lin Q, Ohtsuji M, Nakamura K, Tsurui H, Miyake S, Yamamura T, Hirose S. Role of NKT cells in systemic lupus erythematosus. 第36回日本免疫学会、大阪、12月11-13日、2006
- 49) 海江田信二郎、水野美歩、大木伸司、坂口志文、坂口敦子、山村隆、三宅幸子：SSKG マウスにおける結核死菌投与による関節炎の誘導：第36回日本免疫学会、大阪、12月11-13日、2006

出願予定日：2007年2月28日

出願人：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団

出願番号または公開番号：出願準備中のためなし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

1) 発明の名称

IL-17産生抑制物質およびそのスクリーニング方法

発明者：大木伸司、三宅幸子、山村 隆 他一名

出願予定日：2007年2月28日

出願人：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団

出願番号または公開番号：出願準備中のためなし

2) 発明の名称

IL-17に起因する炎症を改善するための医薬組成物

発明者：大木伸司、三宅幸子、山村 隆 他一名

インターフェロン・ベータ 1b 療法導入及び中止後の問題点について

分担研究者 小川 雅文 国立精神・神経センター武蔵病院神経内科医長

共同研究者 山村 隆 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第六部部长

研究要旨 多発性硬化症（MS）のインターフェロン・ベータ 1b（IFN- β -1b）療法を導入後中止された例の問題点及び中止後の経過や治療について検討した。初年度の研究では導入された 41 例中、6 例が副作用のため中止されていた。中止理由は、導入後の再発部位の変化 2 例、導入直後の比較的重度の再発 1 例、痙性の増悪 1 例、網膜静脈閉塞症 1 例、肝機能障害 1 例であった。特に導入後にこれまでなかった大きな大脳病変や視神経炎を生じた例や重度の脊髄障害を生じた例があり注意が必要であると考えられた。次年度では IFN- β -1b 療法導入 51 例中、中止された 10 例についてその後の経過を検討した。導入により症状が悪化した例では中止により改善をみた。IFN- β -1b を中止したための症状悪化や再発頻度の増加をみた例はなかった。最終年度では IFN- β -1b 療法導入 72 例から、その後中止された 15 例を抽出し中止後どのような治療がおこなわれているか検討した。再発時のステロイドパルス療法のみ、経口少量ステロイドの継続投与、血漿吸着・交換、免疫抑制剤、定期的なステロイドパルス、免疫グロブリン大量静注療法が行われていた。経口ステロイドが再発頻度の減少に著効を示したと思われる 2 例があった。血漿吸着・交換は症状の一定の症状改善をみたが再発予防の効果は判断困難であった。IFN- β -1b が使用できない例について現状では確立した治療法はなく、どのような再発予防治療をすべきか何らかの指標をたてる必要があると思われた。

A. 研究目的

インターフェロン・ベータ 1b（IFN- β -1b）療法は多発性硬化症（MS）の再発予防に対する治療として確立しているが、副作用やノンレスポンスの存在などいくつかの問題点もある。我々は IFN- β -1b 療法中止例を検討し、さらに中止例の予後及び中止後にどのような治療をされていたかを検討した。

B. 研究方法

初年度は、当院で受診中の MS 患者のうち IFN- β -1b 療法を導入された 41 例を対象としてその後に中止された例の中止にいたった理由を検討した。次年度では IFN- β -1b 療法導入された 51 例を対象に中止された例についてその後の MS の経過を検討した。最終年度では IFN- β -1b 療法導入された 72 例について中止例を抽出し中止後に行われた治療法や経過について検討した。

C. 研究結果

初年度の研究では、IFN- β -1b 療法導入された MS41 例中、6 例で中止されていた。中止理由の内訳は、導入後の再発部位の変化 2 例、導入直後の比較的重度の再発 1 例、痙性の増悪 1 例、網膜静脈閉塞症 1 例、肝機能障害 1 例であった。特にこれまでの経過ではみられなかった大きな大脳病変や視神経炎が生じた 2 例や重度の脊髄障害を来した例があり注意が必要であると思われた。

次年度の研究では、IFN- β -1b 療法導入された MS51 例中、10 例で中止されていた。導入により症状の悪化や再発頻度が増加した例では中止により症状は改善していた。逆に皮膚潰瘍など神経症状以外の理由で IFN- β -1b 療法を中止した例では、中止により MS の症状の悪化をみた例や再発頻度が増加した例はみられなかった。

最終年度の検討では、IFN- β -1b 療法導入された MS72 例中、15 例で中止されていた。中止後の治療は、

5例は再発時のステロイドパルス療法のみで加療された。残りの例の治療方法は、重複を含み免疫抑制剤6例、血漿吸着・交換3例、少量経口ステロイドの継続投与4例、定期的ステロイドパルス1例、免疫グロブリン大量静注療法2例であった。経口ステロイドが再発頻度の減少に著効を示したと思われる2例があった。血漿吸着・交換は症状の一定のMS症状改善をみたが再発予防の効果は判断困難であった。免疫抑制剤、定期的ステロイドパルス、免疫グロブリン大量静注療法の再発予防への効果については判断困難であった。なお自己判断で中止した1例でのみ中止2週後に右上肢麻痺を来したがそれ以外では中止後に特に再発頻度の増加や症状が悪化した例は認めなかった。この自己判断中止例は突然に中止していたが、その他の例は漸減・中止していることと関連があるかもしれない。

D. 考察

IFN- β -1b療法は再発予防に有効な治療であるが副作用や無効例があることも間違いなく一部の症例ではIFN- β -1b療法を中止せざるをえない。特にこれまでみられなかったような病変が出現したり再発頻度の増加がみられたりする例があることが明らかになった。これらの例ではIFN- β -1b療法を継続する限り、悪化が継続する傾向にあるので早期に中止することが必要になる。皮膚潰瘍、肝障害などのMSとは直接関係のない症状で中止を余儀なくされる例も多かった。特に皮膚潰瘍は皮下注射中止後も難治となる例が数例あったが血漿吸着・交換が著効を認められた。

IFN- β -1b療法中止によりMSの症状そのものの悪化や再発頻度の増加がありうるのかどうかも今後の課題であるが今回の検討は比較的短期間の検討ではあるが漸減・中止する限り特に問題となるような症例はみられなかった。

IFN- β -1b療法をなんらかの理由で中止した後の治療法は症例により様々であった。保険適応のある再発抑制治療は現在IFN- β -1b及びIFN- β -1aしか

ないため決定的な手段はないともいえる。このなかで従来あまり効果がみとめられてこなかった経口少量のステロイド継続投与があきらかに効果を示した例が2例あった。症例の蓄積により少量ステロイド投与が本当に有効であるのか？あるいはどのような症例に有効性があるのかを今後検討する必要がある。

一部の免疫抑制剤や免疫グロブリン大量静注療法は再発抑制効果が報告されているがわが国では保険適応はなくまだ一般的ではない。血漿吸着・交換療法は症状の改善には一定の効果がみられるが再発予防の効果はあまりみられないと思われる。

以上より現時点ではIFN- β -1b中止後の治療は、確立した手段はなく各々の症例に対しカットアンドトライにより選択していくしかないと思われる。

E. 結論

IFN- β -1b療法は時にMSの症状そのものを悪化させる可能性があり注意が必要である。その場合には早期に中止することが勧められる。

IFN- β -1b療法を中止する場合、漸減・中止すれば今のところ問題となるような副作用は出現しないと思われる。

IFN- β -1b療法が使用できない症例に対してどのような治療法を選択すべきかについては、今後なんらかの指標をたてる必要があると思われる。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合分担研究報告書

BBB に対するインターフェロン β の有効性に関する研究：

温度感受性 SV40 ラージ T 抗原を用いた新規 BBB model の確立

分担研究者 神田 隆 山口大学大学院医学研究科神経内科学分野
共同研究者 佐野泰照, 清水文崇, 前田敏彦, 安部真彰, 中山寛人
山口大学大学院医学研究科神経内科学分野
鈴木倫保 山口大学大学院医学研究科脳神経外科学分野
寺崎哲也 東北大学大学院薬学研究科薬物送達学分野
帯刀益夫 東北大学加齢医学研究所
上田正次, 高橋利一 YS 研究所
山脇正永, 大和田潔, 岡本尚子, 水澤英洋
東京医科歯科大学大学院脳神経病態学

研究要旨

【目的】多発性硬化症 (MS) では血液脳関門 (BBB) の破綻が認められ、インターフェロン β (IFN β) は MS 増悪により障害された BBB を一部修復する機能を持つ。しかし、BBB の破綻および修復の詳細な分子メカニズムは未だ十分には解明されておらず、また、BBB 破綻の修復を目指した新たな治療法を開発するためには、BBB の首座である脳微小血管内皮細胞を用いた細胞学的かつ分子生物学的なアプローチは欠かせない。本研究 3 年間の目的は、(1) 多発性硬化症における IFN β の BBB 修復機能を分子生物学的に明らかにすること、(2) 上記を達成するツールとして、*in vivo* の性質を保持した優れたヒトおよびラット *in vitro* BBB モデルを樹立すること、の 2 点においた。【方法】(1) TNF α の存在下、非存在下で培養ヒト脳微小血管内皮細胞 (HBMECs) に対し IFN β を投与し、BBB 破綻の key molecule である matrix metalloproteinases (MMPs) とその関連分子の動態について Human 3K Chip を用いた解析を行った。(2) 定法にてヒト HBMECs の一次培養を行い、温度感受性 SV40 ラージ T 抗原をレトロウイルスにて導入した。内皮細胞群を cloning し、characterization を行った。また、温度感受性 SV40T 抗原 (tsA58) transgenic rat から BMECs を単離し、BBB としての性質を保持していることを確認した。【結果】(1) IFN β 刺激によって MMP-1, MMP-15, TACE, ADAM-9 の上昇と MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-10, MMP-11, MMP-19, TIMP-2 の低下をみとめた。TNF α の存在下では MMP-3, MMP-9, MMP-12, MMP-13, MMP-16, MMP-19 の低下, MMP-15, TACE の上

昇が確認された。(2)ヒト, ラットとも得られた内皮細胞群はほぼ 100%の純度であり, occludin, claudin-5, ZO-1, ZO-2 などの密着結合分子や GLUT-1, p-gp などの transporter を発現していた. 電気抵抗および透過性の検証ではバリアー機能を有することが示された. 33℃では 37℃に比し増殖が有意に速かった. 【結論】(1)IFN β は MS での炎症細胞浸潤/BBB 破壊のプロセスに対し, MMPs の発現低下を介して抑制的に働くことが示唆された。(2)ラットおよびヒト脳微小血管内皮細胞由来条件的不死化細胞株の樹立に成功した. 樹立した内皮細胞群は温度感受性を示すと同時にバリアー構成内皮としての性質をよく保持していた. BBB 研究の協力なツールとして今後広く使用されることが期待できる。

A. 研究目的

難治性自己免疫性脳疾患である多発性硬化症 (MS) においては, 末梢血に存在する活性化 T リンパ球や monocyte が血液脳関門 (BBB) を乗り越えて脳内へ侵入することが病態における重要なステップであると考えられている. インターフェロン β (IFN β) は, 近年, MS の再発防止薬物として確固たる地位を築いており, その主たる作用機序の一つに BBB の修復機構が考えられているが, IFN β の BBB 修復機構の詳細な分子メカニズムについては十分な検討がなされておらず, 本剤による BBB 破壊/修復機構が解明できれば, MS の発症や病態の増悪を阻止できる新たな治療法が生まれる可能性がある. この目的達成のためには, 末梢血白血球と BBB 構成内皮細胞との相互作用の解明とインターフェロン効果の解析が必要であるが, すぐれた *in vitro* BBB モデルが存在すれば, この目標への近道となりうる. 近年, *in vitro* BBB model のひとつとして温度感受性 SV40 ラージ T 抗原トランスジェニックラット由来の脳毛細血管由来内皮細胞株 (TR-BBB) が確立された (Hosoya et al. 2000). この TR-BBB では *in vivo* の BBB で発現している GLUT-1 や CRT といった influx transporter や p-gp, ABCG2 などの efflux transporter の発現が確

認されている. ところが, BBB における tight junction において重要な働きを担っていると考えられている claudin-5 の発現が不十分であり, 十分なバリアー機能を持たないと最近報告された (Ohtsuki S et al. 2007). 一方, これまでヒトの脳毛細血管内皮細胞株を用いた *in vitro* の実験系の報告は散見されるが, これらの内皮細胞はその characterization や purity の検証が十分とは言えず, *in vivo* の BBB の性質を保持したヒト *in vitro* BBB モデルの樹立が待たれていた.

われわれは, 上記の諸問題を克服すべく, 3 年間の研究期間の間にまず (1) IFN β のヒト脳毛細血管内皮細胞への効果の分子レベルでの解析と, (2) ヒト脳毛細血管内皮細胞由来の新たな *in vitro* BBB モデル作成を試みた. また, 温度感受性 SV40 ラージ T 抗原トランスジェニックラット由来の脳毛細血管由来内皮細胞についても, より *in vivo* の形質を保持した細胞株の樹立を目指した.

B. 研究方法

(1) 女性剖検脳から採取した HBMEC (純度 98% 以上) を用い, IFN β で刺激した HBMEC と非刺激 HBMEC の比較, および, TNF α 存在下での IFN β で刺激した HBMEC と非刺激 HBMEC の比較

を行った。DNA チップは Human 3K Chip (Takara)を用い、MMPs およびその関連分子を検索の対象とした。PolyA RNA を鋳型とし、reverse transcriptase により逆転写反応で Cy3, Cy5-dUTP を取り込ませた。Cy3 および Cy5 標識プローブを混合して 65°C、14 時間でハイブリダイゼーションを行った。測定は Affimetrix 428 Array Scanner を用い、Cy3、Cy5 各波長においてシグナル強度に応じた 3 段階で測定した。データ解析には BioDiscovery ImaGene Ver. 4.2 を用いた。

(2) ヒト BMEC 不死化細胞株の樹立：材料としてインフォームドコンセントが得られた脳腫瘍患者から摘出された正常大脳皮質の一部を用いた。定法 (Kanda et al. 1994) にて脳微小血管を分離し、酵素処理ののち、type I-collagen coated dish に播種した。播種して一週間後、増殖中の細胞群に温度感受性 SV40 ラージ T 抗原を組み込んだレトロウイルスを感染させた。

以後、内皮細胞の増殖とともに、ペリサイトや線維芽細胞などの非内皮細胞も次第に増殖してきたため、物理的に剥離除去した。その一方で、cloning cup を用いて純粋な内皮細胞のみが存在すると考えられる箇所を pick up し、継代を行った。3 回の継代により、ほぼ 100% の内皮細胞群を得た。分離された内皮細胞クローンが BBB モデルとして適切かどうかの characterization と、実際に温度感受性を有する株であるかどうかの検証を行った。

ラット BMEC 不死化細胞株の樹立：材料として温度感受性 SV40 ラージ T 抗原 (tsA58) transgenic rat を用いた。大脳皮質を中心に径 5mm 程度の block として大脳の一部を摘出。BBB と直接関係のない脳軟膜血管の混入を避ける目的で、実体顕微鏡下に丁寧

に軟膜を剥離・除去した。酵素 (dispase) により BBB を構成する微小血管を遊離させ、遠沈により得られた血管画分を 190 μ m 径のナイロンメッシュに通して BBB と関連しない大きな血管を除去した。その他は既報告 (Kanda T et al. J Cell Biol, 1994) の method に準じ行った。

(倫理面への配慮)

本研究は山口大学の倫理委員会において承認を受けた。研究については患者本人へ十分に説明を行い、文書で同意を得ている。個人の情報は決して表に出ることがないように細心の注意を払い、プライバシーの保護には十分に配慮した。また、本研究の一部は実験動物を使用する研究であり、動物愛護上の配慮を必要とする。これに関しては山口大学医学部動物実験施設倫理委員会へ実験計画書を提出し、承認を得ている。

C. 研究結果

(1) HBMEC は IFN β 刺激により、MMP-1, MMP-15, TACE, ADAM-9 が上昇、MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-10, MMP-11, MMP-19, TIMP-2 が低下した。TNF α 存在下での IFN β 刺激では、MMP-3, MMP-9, MMP-12, MMP-13, MMP-16, MMP-19 の低下と MMP-15, TACE の上昇をみとめた。

(2) 得られた内皮細胞群は human, rat ともバリアー構成内皮の特徴である spindle fiber shaped morphology を呈していた。位相差顕微鏡像および DiI-Ac-LDL の取り込み確認実験から、ほぼ 100% の内皮細胞集団であることが示された。得られた内皮細胞クローンはバリアー構成遺伝子である occludin, claudin-5, ZO-1, ZO-2 を発現していた。また GLUT-1, p-gp

をはじめとする transporter も発現していた。加えて、Transendothelial resistance (TEER) の測定および、¹⁴C-inulin を用いた内皮細胞 monolayer における透過性の検証にてバリアー機能を有することが示された。さらに 33°C の培養温度条件下では 37°C に比し増殖が有意に速く、かつ数回の継代後も同様の増殖を示し、条件的不死化株の性質を有する細胞株であることが示された。

D. 考察

(1) MMPs は血管内皮下の基底膜や細胞外基質を破壊するエンドペプチダーゼであり、MS および EAE の中枢病変の炎症細胞の近傍に発現し、病変形成に関与していると考えられている。臨床的には、MS 患者の血中 MMP-9 量は健常者よりも高値で MRI での造影病変と関連する報告、MS 患者髄液中の MMPs 濃度と病勢が関連する報告、また、MS 増悪期の末梢血リンパ球の MMP-9 mRNA 発現亢進などの報告がある。今回の我々の検索で、BBB 構成内皮細胞では IFN β は MMPs の発現を抑制し、MS 病勢を沈静化する方向へ誘導する可能性が示された。

(2) 従来のヒト *in vitro* BBB model を構成する不死化脳毛細血管内皮細胞は、形態学的にも生物学的にも腫瘍としての属性が大きく残存するものであった。今回われわれが樹立した *in vitro* BBB モデルは条件的不死化細胞としての特性を示し、37°C の培養下では増殖が数日で停止し、腫瘍としての性質が失われ生理的な内皮細胞にもどることが示唆された。TR-BBB 細胞では極度に抑制されていた claudin-5 の発現も本細胞では保持されており、機能的にも高いバリアー機構を有していた。さらに transporter も発現していることより、非常に生理的条件化の BBB 構成血管内

皮細胞に近い細胞群であると考えられた。このあらたなヒト *in vitro* BBB model は、多発性硬化症などの難治性神経疾患の新たな治療法開発に大いに役立つツールになると思われる。

E. 結論

(1) IFN β により、BBB を構成する内皮細胞は MMP-9 をはじめとする MMPs の発現抑制と TACE の上昇をみとめた。IFN β は MS における炎症細胞の transmigration に大志、MMPs の発現低下を介して抑制的に働くことが示唆され、これが IFN β の MS 再発抑制につながる効果と考えられた。

(2) ヒト脳微小血管内皮細胞由来条件的不死化細胞株の樹立に成功した。樹立した内皮細胞群は温度感受性を示すと同時にバリアー構成内皮としての性質をよく保持していた。この *in vitro* BBB model は BBB の生理機能の解明のみならず、MS をはじめとする難治性脳疾患の病態解明・治療法開発に有用なツールとなりうると思われた。

【参考文献】

- 1) Hosoya KI et al.: mRNA expression and transport characterization of conditionally immortalized rat brain capillary endothelial cell lines; a new *in vitro* BBB model for drug targeting. *J Drug Target* 8(6):357-70, 2000
- 2) Exogenous expression of claudin-5 induces barrier properties in cultured rat brain capillary endothelial cells. Ohtsuki S, Sato S, Yamaguchi H, Kamoi M, Asashima T, Terasaki T. *J Cell Physiol.* 2006 Sep 22;210(1):81-86

3) Kanda T et al.: Glycosphingolipid antigens in cultured bovine brain microvascular endothelial cells: sulfoglucuronosyl paragloboside as a target of monoclonal IgM in demyelinating neuropathy. J Cell Biol 26(1):235-46, 1994

F. 研究発表

1. 論文発表

Takashi Kanda, Yukiyo Numata, Hidehiro Mizusawa: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: decreased claudin-5 and relocated ZO-1. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75: 765 - 769, 2004.

Fumiaki Saito, Hiroyuki Tomimitsu, K Arai, S Nakai, Takashi Kanda, Teruo Shimizu, Hidehiro Mizusawa, Kiichiro Matsumura: A Japanese patient with distal myopathy with rimmed vacuoles: missense mutation in the epimerase domain of the UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase (GNE) gene accompanied by hyposialylation of skeletal muscle glycoproteins. Neuromusc Disord 14: 158-161, 2004.

Takashi Kanda, Toshio Ariga, Hisako Kubodera, Hong Lian Jin, Kiyoshi Owada, Takeshi Kasama, Masanaga Yamawaki, Hidehiro Mizusawa: Glycosphingolipid composition of primary cultured human brain microvascular endothelial cells. J

Neurosci Res 78: 141-150, 2004.

神田 隆: 血液脳関門の機能. 日本医事新報 4164: 107-108, 2004.

神田 隆: 脳血管性痴呆の特殊型. Sneddon 症候群. 日本臨床 62: Suppl.4, 192-195, 2004.

神田 隆: アルコール性ニューロパチー. Brain Medical 16: 249-253, 2004.

石橋 哲、神田 隆: 多発性硬化症の鑑別診断. モダン フィジシャン 24: 1856-1859, 2004.

Kazuyuki Ishida, Yoshiaki Wada, Taiji Tsunemi, Takashi Kanda, Hidehiro Mizusawa: Marked hypertrophy of the cauda equina in a patient with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy presenting lumbar stenosis. J Neurology 252: 239-240, 2005.

Satoko Hori, Sumio Ohtsuki, Masashi Ichinowatari, Takanori Yokota, Takashi Kanda, Tetsuya Terasaki: Selective gene silencing of rat ATP-binding cassette G2 transporter in an in vitro blood-brain barrier model by short interfering RNA. J Neurochem 93: 63-71, 2005.

Jun-ichi Satoh, Megumi Nakanishi, Fumiko Koike, Sachiko Miyake, Toshiyuki Yamamoto, Mitsuru Kawai, Seiji Kikuchi, kyuoichi Nomura, Kazumasa Yokoyama, Kohei Ota, Takashi Kanda, Toshiyuki Fukazawa, Takashi Yamamura: Microarray analysis identifies an aberrant expression of apoptosis and DNA damage-regulatory genes in multiple sclerosis. Neurobiol Dis 18: 537-550, 2005.

神田 隆: 糖尿病性神経障害の病理. 日本臨

床別冊 糖尿病性最小血管症. pp482-487, 2005.

神田 隆:神経系のバリアーシステム. 山口医学 54: 5-11, 2005.

神田 隆: 膠原病に伴う末梢性ニューロパチー. 矢崎義雄、菅野健太郎監修、疾患別最新処方改訂第4版. メジカルビュー社、pp636-637, 2005.

神田 隆: 神経領域. 奈良信雄編、基本医学略語事典. 中外医学社、2005.

神田 隆: シャルコー・マリー・トウース病. 七川敏次監修、リウマチ病セミナーXVI. 永井書店、pp98-108, 2005.

神田 隆: 悪性腫瘍の遠隔効果による神経障害. 山口 徹、北原光夫、福井次矢総編集、今日の治療指針2006、pp676-677, 2006.

神田 隆: 膠原病に伴うニューロパチーの治療法は皆同じか. 岡本幸市、棚橋紀夫、水澤英洋編集、EBM 神経疾患の治療、pp376-379, 2006, 中外医学社.

Taro Hino, Takanori Yokota, Shingo Ito, Kazutaka Nishina, Young-Soo Kang, Shinobu Mori, Satoko Hori, Takashi Kanda, Tetsuya Terasaki, Hidehiro Mizusawa: In vivo delivery of small interfering RNA targeting brain capillary endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 340: 263-267, 2006.

Jun-ichi Sato, Megumi Nakanishi, Fumiko Koike, Hiroyuki Onoue, Toshimasa Aranami, Toshiyuki Yamamoto, Mitsuru Kawai, Seiji Kikuchi, Kyouichi Nomura, Kazumasa Yokoyama, Kohei Ota, Toshiro Saito, Masayuki Ohta, Sachiko Miyake, Takashi Kanda, Toshiyuki Fukazawa, Takashi Yamamura: T cell gene expression

profiling identifies distinct subgroups of Japanese multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 174: 108-118, 2006.

Hiroaki Yokote, Yuki Saitou, Takashi Kanda, Hidehiro Mizusawa: Pure pandysautonomia associated with interferon-alpha therapy. *J Neurol* in press.

小笠原淳一、神田 隆: 悪性腫瘍に関連した神経障害: 末梢神経障害. *Clinical Neuroscience* 24: 76-78, 2006.

神田 隆: 神経生検の取り扱い. *病理と臨床* 24: 1156-1159, 2006.

神田 隆: 末梢性ニューロパチー、軸索再生、血液神経関門. *末梢神経* 17: 153-159, 2006.

神田 隆: 神経筋疾患の血液浄化療法. 山口 徹、北原光夫、福井次矢総編集、今日の治療指針2007、pp612-613, 2007.

2. 学会発表

山脇正永、神田 隆、大和田 潔、岡本尚子、水澤英洋: IFN β による培養脳毛細血管由来内皮細胞の遺伝子発現変化. 第16回日本神経免疫学会学術集会、2004 東京

神田 隆: シンポジウム: 免疫性神経疾患の画像診断一類縁疾患との鑑別のポイント: 多発性筋炎. 第16回日本神経免疫学会学術集会、2004 東京

神田 隆、石橋 哲、山脇正永、沼田幸代、金 紅蓮、水澤英洋: 免疫性神経疾患におけるBBB浸潤細胞の解析. 第45回日本神経学会総会、2004 東京

松本 卓、沼田幸代、神田 隆、水澤英洋、清水潤: 抗HLA class I antigen抗体へのIBMとRVDMの免疫反応性の検討. 第45回日本神経学会総会、2004 東京

石橋賢士、山南文香、石川欽也、松永高志、

神田 隆、水澤英洋：非ケトン性高浸透圧性糖尿病昏睡における片麻痺の神経放射線学的検討。第45回日本神経学会総会、2004 東京

服部 亮、袖山信幸、神田 隆、水澤英洋：CK上昇を認めない非典型的炎症性筋疾患における筋MRIの有用性。第45回日本神経学会総会、2004 東京

竹尾一寿、藤ヶ崎浩人、日野太郎、神田 隆、水澤英洋：腫瘍様病変を呈した多発性硬化症5例の検討。第45回日本神経学会総会、2004 東京

山脇正永、神田 隆、大和田潔、水澤英洋：脳毛細血管内皮細胞に対するインターフェロン β の作用：DNA microarrayを用いた解析。第45回日本神経学会総会、2004 東京

木村正道、前田敏彦、川井元晴、根来 清、神田 隆：グリチルリチン過剰投与による偽性アルドステロン症に伴う低カリウム性ミオパチーの一例。第16回日本老年医学会中国地方会、2004 米子

前田敏彦、小笠原淳一、能村友紀子、川井元晴、根来 清、神田 隆：経過中に明かな左右差を呈した多発筋炎の74歳女性例。第77回日本神経学会中国・四国地方会、2004 広島

能村友紀子、木村正道、川井元晴、根来 清、神田 隆、足立秀光、加藤祥一、鈴木倫保：右内頸動脈領域の脳動静脈奇形を合併した高位頸髄硬膜動静脈瘻の77歳男性例。第77回日本神経学会中国・四国地方会、2004 広島

安部真彰、小笠原淳一、川井元晴、根来 清、神田 隆：エンテロウイルスの関与が考えられた非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例。第9回日本神経感染症学会、2004 弘前

安部真彰、小笠原淳一、川井元晴、根来 清、神田 隆：嚥下障害、拘束性換気障害を呈し

た DISH (Diffuse idiopathic skeletal hyoerostosis)の1例。第91回日本内科学会中国地方会、2004 米子

清水文崇、小笠原淳一、川井元晴、根来 清、神田 隆：特発性硬膜下血腫後に出現した低髄液圧による頭痛の1例。第32回日本頭痛学会総会、2004 鹿児島

Kiyoshi Negoro, Yukiko Tada, Takashi Kanda : Investifation of headache management of general practitioners in Yamaguchi, Japan. 18th World congress of Neurology (Sydney), 2005, J Neurol Sci 238:S488, 2005.

Kiyoshi Negoro, Yukiko Tada, Yukiko Nomura, Takashi Kanda : Investifation of headache management of general practitioners in Yamaguchi, Japan. 12th International Headache Congress (Kyoto), 2005, Cephalalgia 25 : 950, 2005.

Yukiko Tada, Kiyoshi Negoro, Yukiko Nomura, Takashi Kanda : Changes in the number of the patients with migraine consulting our department after the opening of the headache clinic. 12th International Headache Congress (Kyoto), 2005, Cephalalgia 25 : 949, 2005.

Yukiko Nomura, Yukiko Tada, Kiyoshi Negoro, Takashi Kanda : Clinical efficacy of eletriptan in the acute treatment of migraine. 12th International Headache Congress (Kyoto), 2005, Cephalalgia 25 : 920, 2005.

根来 清、多田由紀子、能村友紀子、小笠原淳一、川井元春、神田 隆：一般医の頭痛診療に対する意識調査。第46回日本神経学会総会、鹿児島、2005.5.

- 川井元晴, 清水文崇, 能村友紀子, 木山真紀子, 尾本雅俊, 小笠原淳一, 根来 清, 森松光紀, 神田 隆: インターフェロン β 導入後の多発性硬化症の再発に関する臨床的検討. 第17回日本神経免疫学会. 福岡, 2005. 3.
- 川井元晴, 清水文崇, 根来 清, 神田 隆, 福迫俊弘: Mollaret 細胞が確認された単純ヘルペスウイルス2型再発性髄膜炎の29歳男性例. 第10回日本神経感染症学会. 東京, 2005. 10.
- 川井元晴, 能村友紀子, 前田敏彦, 清水文崇, 中山寛人, 木村正道, 尾本雅俊, 坂田尚広, 木山真紀子, 小笠原淳一, 佐野泰照, 根来 清, 神田 隆: 筋萎縮性側索硬化症患者における延命処置の受け入れに関する検討. 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 2005. 5.
- 田中信一郎, 石丸孝則, 山下勝弘, 神田 隆: 外頸動脈内に留置されたカテーテルからの逆行性塞栓症の1例. 第78回神経学会中四国地方会, 岡山, 2005. 6
- 小笠原淳一, 根来 清, 川井元晴, 神田 隆, 森松光紀: 大脳皮質基底核変性症と進行性核上性麻痺はルーチンMRIで鑑別できるか. 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 2005. 5.
- 佐野泰照, 川井元晴, 小笠原淳一, 多田由紀子, 根来 清, 神田 隆: 吸気性喘鳴で発症した多系統萎縮症の臨床的検討, 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 2005. 5.
- 尾本雅俊, 川井元晴, 福迫俊弘, 根来 清, 神田 隆, 木村成志, 宮田 元, 大浜栄作: Alzheimer 病の経過中に Creutzfeldt-Jakob 病を併発した一剖検例. 第46回日本神経病理学会総会, 宇都宮, 2005. 5.
- 尾本雅俊, 小笠原淳一, 川井元晴, 福迫俊弘, 根来 清, 神田 隆: 当科外来におけるボツリヌス毒素治療内容の経時的変化についての検討. 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 2005. 5.
- 尾本雅俊, 崔 丹, 河野裕夫, 石原得博, 神田 隆: Negative stain を用いたヒトおよび各種哺乳類における Amyloid 線維の検討. 第47回日本顕微鏡学会九州支部学術講演会, 宇部, 2005. 12.
- 三隅俊吾, 小笠原淳一, 川井元晴, 根来 清, 神田 隆: 急速に増悪した呼吸不全を呈した cytoplasmic body myopathy の27歳男性例. 第79回日本神経学会中国四国地方会, 松山, 2005. 12.
- 坂田尚広, 川井元晴, 神田 隆: 一過性の回転性めまいを呈した椎骨動脈解離症例における凝固系検査の有用性. 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 2005. 6.
- 坂田尚広, 川井元晴, 神田 隆: 一過性の回転性めまいを呈した椎骨動脈解離症例における凝固系検査の有用性. 第30回日本脳卒中学会, 盛岡, 2005. 4.
- 木山真紀子, 星井嘉信, 神田 隆, 石原得博: ATTR アミロイド特異的モノクローナル抗体作製. 第46回日本神経学会総会, 鹿児島, 2005. 5.
- 木山真紀子, 星井嘉信, 崔 丹, 河野裕夫, 神田 隆, 石原得博: 免疫グロブリン λ 鎖部位特異抗体を用いた λ アミロイドーシスの免疫組織学的検討. 第104回山口大学医学会学術講演会, 宇部, 2005. 7.
- 木山真紀子, 星井嘉信, 崔 丹, 河野裕夫, 神田 隆, 石原得博: 免疫グロブリン λ 鎖部位特異抗体を用いた λ アミロイドーシスの免疫組織学的検討. 日本病理学会総会, 横浜, 2005. 4.
- 安部真彰, 木山真紀子, 坂田尚広, 尾本雅俊, 小笠原淳一, 川井元晴, 根来 清, 神田 隆:

- 非ヘルペス性辺縁系脳炎 3 例の臨床的検討. 第 46 回日本神経学会総会, 鹿児島, 2005. 5.
- 安部真彰, 小笠原淳一, 川井元晴, 根来 清, 神田 隆: 交感神経節後線維の選択的障害を来した脳炎後急性自律神経障害の 24 歳女性例. 第 78 回日本神経学会中国四国地方会, 岡山, 2005. 6.
- 安部真彰, 清水文崇, 川井元晴, 小笠原淳一, 根来 清, 神田 隆: 首下がりを呈した頸椎症の 60 歳女性例. 第 17 回日本老年学会中国地方会, 宇部, 2005. 10.
- 安部真彰, 川井元晴, 小笠原淳一, 根来 清, 神田 隆, 能村友紀子: 体位により増悪軽快する fasciculation を右上肢と前胸部に呈した頸椎症の 64 歳男性例. 第 79 回日本神経学会中国四国地方会, 松山, 2005. 12.
- 清水文崇, 小笠原淳一, 川井元晴, 根来 清, 神田 隆: Duchenne 型筋ジストロフィー manifesting carrier の臨床的検討. 第 46 回日本神経学会総会, 鹿児島, 2005. 5.
- 清水文崇, 川井元晴, 佐野泰照, 小笠原淳一, 根来 清, 神田 隆: 頻発する発作に verapamil が奏効した家族歴が明らかでない片麻痺性片頭痛の 36 歳男性例. 第 23 回神経治療学会総会, 2005. 6.
- 清水文崇, 川井元晴, 小笠原淳一, 根来 清, 神田 隆, 森松光紀: フェンタニル貼布後に急性および遅発性意識障害を呈した 84 歳女性例. 第 93 回日本内科学会中国地方会, 宇部, 2005. 10.
- 清水文崇, 川井元晴, 小笠原淳一, 根来 清, 神田 隆: 位置覚の入力により誘発され三重屈曲様の肢位を伴う左下肢筋痙攣に対し腰部神経根及び交感神経節ブロックが奏効した 70 歳男性例. 第 79 回日本神経学会中国四国地方会, 松山, 2005. 12.
- 中山寛人, 福迫俊弘, 能村友紀子, 川井元晴, 佐野泰照, 根来 清, 神田 隆, 森松光紀: 脊髄硬膜動静脈瘻の臨床的検討. 第 46 回日本神経学会総会, 鹿児島, 2005. 5.
- 中山寛人, 小笠原淳一, 川井元晴, 根来 清, 神田 隆: 腰椎穿刺を契機に起立性頭痛が出現し, MR myelography にて胸腔背側に髄液漏出が明らかとなった低髄液圧症候群の 36 歳男性例.
- 第 78 回神経学会中四国地方会, 岡山, 2005. 6.
- 中山寛人, 木村正道, 佐野泰照, 小笠原淳一, 川井元晴, 根来 清, 神田 隆, 能村友紀子, 森松光紀: 高齢者における treatable myelopathy としての脊髄硬膜動静脈瘻.
- 第 17 回日本老年医学会中国地方会, 宇部, 2005. 10.
- 中山寛人, 川井元晴, 尾本雅俊, 小笠原淳一, 根来 清, 神田 隆: 左下退部屈筋群を病変の主座とした封入体筋炎の 68 歳男性例. 第 79 回日本神経学会中国四国地方会, 松山, 2005. 12.
- 能村友紀子, 多田由紀子, 尾本雅俊, 佐野泰照, 小笠原淳一, 川井元晴, 根来 清, 神田 隆, 森松光紀: 頭痛外来開設後の頭痛患者受診状況に関する検討. 第 46 回日本神経学会総会, 鹿児島, 2005. 5.
- 能村友紀子, 根来 清, 多田由紀子, 小笠原淳一, 川井元晴, 神田 隆: 入院治療により薬剤離脱できたエルゴタミン乱用頭痛の 2 例. 第 23 回日本神経治療学会総会, 鳥羽, 2005. 6.
- 能村友紀子, 川井元晴, 小笠原淳一, 安部真彰, 根来 清, 神田 隆: ベーチェット病による多発根神経障害が疑われた 55 歳女性例. 第 92 回日本内科学会中国地方会, 岡山, 2005. 6.

- 前田敏彦, 小笠原淳一, 川井元晴, 根来 清, 神田 隆: 幻覚を有するパーキンソン病患者の脳血流量変化. 第 46 回日本神経学会総会, 鹿児島, 2005. 5.
- 前田敏彦, 小笠原淳一, 川井元晴, 根来 清, 神田 隆: 急速に進行する四肢の筋萎縮・筋力低下をきたし, タイプ2B線維の欠損を認めた60歳女性例. 第92回日本内科学会中国地方会, 岡山, 2005. 6.
- 前田敏彦, 小笠原淳一, 川井元晴, 根来 清, 神田 隆: 腓腹神経のSchwann細胞・神経周膜細胞胞体内に脂肪沈着を認める軸索障害型感覚ニューロパチーの30歳女性例. 第79回日本神経学会中国四国地方会, 松山, 2005. 12.
- 木村明代, 能村友紀子, 田中信一郎, 安部真彰, 尾本雅俊, 根来 清, 神田 隆: 精神症状が先行したMELASの23歳男性例. 第79回日本神経学会中国四国地方会, 松山, 2005. 12.
- 高木崇衣, 清水文崇, 川井元晴, 小笠原淳一, 根来 清, 神田 隆: 腸壁嚢胞状気腫を来した多系統萎縮症の60歳男性例. 第93回日本内科学会中国地方会. 宇部, 2005. 10.
- 中山寛人, 川井元晴, 根来 清, 神田 隆, 中山尚登, 加藤祥一, 鈴木倫保: 有痛性眼筋麻痺にて発症し典型的 3 主徴の存在しない内頸動脈海綿静脈洞瘻の 61 歳女性例. 第 23 回山口県脳血管障害研究会, 宇部, 2006. 2
- 清水文崇, 川井元晴, 根来 清, 神田 隆, 原 浩貴, 宮内裕爾, 山下裕司: 発症初期より睡眠時無呼吸症候群を合併し, 睡眠時行動異常が疑われた多系統萎縮症 (MSA-C) の 56 歳男性例. 第 5 回山口県睡眠障害研究会. 山口, 2006. 2.
- 安部真彰, 小笠原淳一, 根来 清, 神田 隆: 肋間神経障害が疑われたサルコイドーシスの 25 歳女性例. 第 38 回山口県神経内科医会. 山口, 2006. 2.
- 石井文彩, 中山寛人, 川井元晴, 根来 清, 神田 隆: 関節リウマチと診断されていた関節症合併 HTLV-I 関連脊髄症の 48 歳女性例. 第 9 回山口臨床ウイルス研究会. 宇部, 2006. 3.
- 安部真彰, 小笠原淳一, 川井元晴, 根来 清, 神田 隆: 臨床的に肋間神経障害が疑われ MRI にて上位胸髄病変が描出されたサルコイドーシスの 25 歳女性例. 第 3 回山口県臨床神経フォーラム. 宇部, 2006. 3.
- 前田敏彦, 安部真彰, 小笠原淳一, 川井元晴, 根来 清, 神田 隆: MRI T2 強調画像にて側頭葉・脳幹部・脊髄全般に高信号域がみられ, 髄液 IgG 高値であった脳脊髄症の 55 歳男性例. 第 3 回山口県臨床神経フォーラム. 宇部, 2006. 3.
- 中山寛人, 前田敏彦, 佐野泰照, 小笠原淳一, 川井元晴, 根来 清, 神田 隆: MRA で異常血管の存在が疑われ血管造影では確認できなかった AVF 疑いの 2 症例. 第 3 回山口県臨床神経フォーラム. 宇部, 2006. 3.
- 平田加寿子, 山下裕司, 川井元晴, 神田 隆, 小早川達, 斉藤幸子, 出口雄一: スティック型嗅覚検査による認知症の評価について. 第 7 回山口県認知症研究会. 山口, 2006. 3.
- 尾本雅俊, 小笠原淳一, 川井元晴, 根来 清, 神田 隆: . 第 47 回日本神経学会総会. 東京, 2006. 5.
- 木山真紀子, 川井元晴, 根来 清, 生田尚美, 神田 隆: 筋萎縮性側索硬化症の宇部, 山陽小野田市における近年の動向. 第 47 回日本神経学会総会. 東京, 2006. 5.
- 中山寛人, 根来 清, 小笠原淳一, 川井元晴, 神田 隆: 当科における脳深部刺激療法非適応患者の特徴について. 第 47 回日本神経学会総会. 東京, 2006. 5.

- 安部真彰, 小笠原淳一, 根来 清, 神田 隆: silent period を指標としたミラーセラピーの訓練効果発現機序に関する検討. 第 47 回日本神経学会総会. 東京, 2006. 5.
- 前田敏彦, 小笠原淳一, 川井元晴, 根来 清, 神田 隆: 筋萎縮性側索硬化症における傍脊柱筋萎縮と呼吸機能との関係. 第 47 回日本神経学会総会. 東京, 2006. 5.
- 清水文崇, 川井元晴, 小笠原淳一, 根来 清, 神田 隆: 痴呆を伴う運動ニューロン疾患 9 例の臨床的検討. 第 47 回日本神経学会総会. 東京, 2006. 5.
- 中山寛人, 川井元晴, 佐野泰照, 根来 清, 神田 隆: 下肢痙性及び凹足を呈したドーパ反応性パーキンソニズムの 53 歳 男性例. 第 2 回山口県錐体外路疾患研究会. 山口, 2006. 4.
- 藤井正美, 野村貞宏, 井本浩哉, 田中信宏, 末廣栄一, 梶原浩司, 藤澤博亮, 加藤祥一, 鈴木倫保, 三隅俊吾, 小笠原淳一, 川井元晴, 根来 清, 神田 隆: 不随意運動に対する大脳深部刺激療法. 第 2 回山口県錐体外路疾患研究会. 山口, 2006. 4.
- 中山寛人, 川井元晴, 根来清, 神田隆: 有痛性眼筋麻痺にて発症し典型的 3 主徴の存在しない内頸動脈海綿静脈洞瘻の 61 歳女性例. 第 94 回日本内科学会中国地方会. 島根. 2006. 6.
- 根来 清, 川井元晴, 多田由紀子, 小笠原淳一, 神田 隆, 藤井正美, 森松光紀: パーキンソン病に対する定位的両側視床下核電極留置刺激術 24 ヶ月経過例の検討. 第 48 回日本老年医学会学術集会. 金沢. 2006. 6.
- 柏村陽子, 中山寛人, 川井元晴, 佐野泰照, 根来 清, 神田 隆: 下肢痙性及び凹足を呈し瀨川病が疑われたドーパ反応性パーキンソニズムの 53 歳男性例. 第 80 回日本神経学会中国・四国地方会. 岡山, 2006. 6.
- 安部真彰, 小笠原淳一, 木村明代, 川井元晴, 根来 清, 神田 隆: 1 年半の経過で症状の変動がみられステロイド治療に反応性があった放射線性脊髄症の 53 歳男性例. 第 80 回日本神経学会中国・四国地方会. 岡山, 2006. 6.
- 前田敏彦, 安部真彰, 尾本雅俊, 小笠原淳一, 川井元晴, 根来 清, 神田 隆: 無症候性の心機能異常を認めた顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) の 25 歳男性例. 第 80 回日本神経学会中国・四国地方会. 岡山, 2006. 6.
- 清水文崇, 川井元晴, 安部真彰, 小笠原淳一, 根来 清, 神田 隆: 山口県出身の遺伝性脊髄小脳失調症 (SCA2) の一家系. 第 39 回山口県神経内科医会. 山口, 2006. 7.
- 中山寛人, 川井元晴, 根来 清, 神田 隆, 重本典子, 永田真由, 渡辺義文: MRI にて側頭葉および視床に高信号域がみられたてんかん重積の 23 歳女性例. 第 18 回山口てんかん研究会. 宇部, 2006. 7.
- 根来清, 川井元晴, 多田由紀子, 小笠原淳一, 神田隆, 藤井正美, 森松光紀: パーキンソン病に対する両側視床下核脳深部刺激療法. 24 ヶ月経過例についての検討. 第 24 回日本神経治療学会総会. 横浜, 2006. 7.
- 古賀道明, 神田 隆: ギラン・バレー症候群の発症に関わるカンピロバクター遺伝子. 第 6 回山陽神経フォーラム. 山口, 2006. 10.
- 佐野泰照, 清水文崇, 前田敏彦, 安部真彰, 中山寛人, 神田 隆, 寺崎哲也, 帯刀益夫: 血液神経関門を構成する微小血管内皮細胞の機能解析. 第 6 回山陽神経フォーラム. 山口, 2006. 10.
- 川井元晴, 根来 清, 多田由紀子, 小笠原淳一, 能村友紀子, 木村正道, 神田 隆: 脳脊髄減少症に回伴う頭痛の臨床的検討. 第 34 回日本頭痛学会総会. 米子. 2006. 11.