

Fukushima N, Nishiura Y, Nakamura T, Kohno S, Eguchi K	Blockade of IL-2 receptor suppresses HTLV-I and IFN- γ expression in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis	Intern Med	in press		
Nomura K, Mitsui T, Okuma A, Kinoshita S, Tomioka R, Takasago Y 濱口勝彦, 野村恭一	Tacrolimus treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy refractory to intravenous immunoglobulin and serum cytokines ギラン・バレー症候群における献血ベニロン-Iの使用成績調査-中間報告 多発性硬化症に対する免疫吸着療法の治療メカニズム	Neurology 診療と新薬 神経免疫学	in press 43 14	1175-1190 53	2006 2006
王子聡, 三井隆男, 吉田典史, 山里将瑞, 大熊彩, 高濱美里, 島津智一, 大貫学, 富岳亮, 松村治, 野村恭一 野村芳子	重症筋無力症	Brain Medical	18	129-134	2006
Muneuchi J, Kusuhara K, Kanaya Y, Ohno T, Furuno K, Kira R, Mihara F, Hara T	Magnetic resonance studies of brain lesions in patients with Kawasaki disease	Brain Dev	28	30-33	2006
Sakai Y, Kira R, Torisu H, Ihara K, Yoshitura T, Hara T	Persistent diffusion abnormalities in the brain stem of three children with mitochondrial diseases	Am J Neuroradiol	27	1924-1926	2006
Kanaya Y, Ohga S, Ikeda K, Furuno K, Ohno T, Takada H, Kimukawa N, Hara T	Maturational alterations of peripheral T cell subsets and cytokine gene expression in chromosome 22q11.2 deletion syndrome	Clin Exp Immunol	144	85-89	2006
Tsutsumi Y, Jie X, Ihara K, Nomura A, Kanemitsu S, Takada H, Hara T	Phenotypic and genetic analyses of T-cell-mediated immunoregulation in patients with Type 1 diabetes	Diabet Med	23	1145-1150	2006
NI R, Ihara K, Miyako K, Takemoto M, Ishimura M, Kohno H, Matsuura N, Yoshimura A, Hara T	Association study of polymorphisms in SOCS family genes with type 1 diabetes mellitus	Int J Immunogenet	33	7-10	2006
Khajoo V, Saito M, Takada H, Nomura A, Kusuhara K, Yoshida SI, Yoshikai Y, Hara T	Novel roles of osteopontin and CXCL chemokine ligand 7 in the defence against mycobacterial infection	Clin Exp Immunol	143	260-268	2006
Takada H, Yoshikawa H, Imaizumi M, Kitamura T, Takeyama J, Kumaki S, Nomura A, Hara T	Delayed separation of the umbilical cord in two siblings with Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency: rapid screening by flow cytometer	J Pediatr	148	546-548	2006
Pipo-Deveza JR, Kusuhara K, Silao CLT, Lukban MB, Salonga AM, Sanchez BC, Kira R, Takemoto M, Torisu H, Hara T	Analysis of MxA, IL-4, and IRF-1 Genes in Filipino patients with subacute sclerosing panencephalitis	Neuropediatrics	37	222-228	2006
Hisanaga K 久永欣哉	Neuro-neutrophilic disease: Neuro-Behcet disease and neuro-Sweet disease 神経 Sweet 病の概念、臨床症候、診断基準	Intern Med 神経内科	46 64	153-154 121-126	2007 2006
Yano M, Fukai I, Kobayashi Y, Mizuno K,	ACTH secreting thymic carcinoid associated with multiple endocrine neoplasia	Ann Thorac Surg	81	366-368	2006

Konishi A, Haneda H, Suzuki E, Endo K, <u>Fujii Y</u>	type 1					
Kobayashi Y, <u>Fujii Y</u> , Yano M, Sasaki H, Yukiue H, Haneda H, Suzuki E, Endo K, Kawano O	Preoperative steroid pulse therapy for invasive thymoma: clinical experience and mechanism of action	Cancer	106	1901-1907		2006
Suzuki E, Sasaki H, Kawano O, Endo K, Haneda H, Yukiue H, Kobayashi Y, Yano M, <u>Fujii Y</u>	Expression and mutation statuses of epidermal growth factor receptor in thymic epithelial tumors	Jpn J Clin Oncol	36	351-356		2006
<u>藤井 義敬</u>	胸腺腫の臨床と生物学的活性	癌と化学療法	33	1547-1552		2006
Matsubara T, Hasegawa M, Shiraishi M, Hoffman HM, Ichihyama T, Tanaka T, Ueda H, Ishihara T, <u>Furukawa S</u>	A severe case of chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome treated with biologic agents	Arthritis Rheum	54	2314-2320		2006
Makata H, Ichihyama T, Uchi R, Takekawa T, Matsubara T, <u>Furukawa S</u>	Anti-inflammatory effect of intravenous immunoglobulin in comparison with dexamethasone in vitro: implication for treatment of Kawasaki disease	Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol	373	325-332		2006
Asada K, Ichihyama T, Sekino T, Okuda H, Okuno F, <u>Furukawa S</u>	A case of Fanconi-like syndrome caused by aminoglycoside followed by Fanconi syndrome caused by valproic acid	Case Reports and Clinical Practice	7	193-195		2006
Hasegawa S, Oda Y, Ichihyama T, Hori Y, <u>Furukawa S</u>	Ginkgo nut intoxication in a 2-year-old male	Pediatr Neurol	35	275-276		2006
Ichihyama T, Siba P, Suarkia D, Reeder J, Takasu T, Miki K, Kira R, Kusuhara K, <u>Hara T</u> , Toyama J, <u>Furukawa S</u>	Serum levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in subacute sclerosing panencephalitis	J Neurol Sci	250	45-48		2007
Ihara M, Makino F, Sawada H, Mezaki T, Mizutani K, Nakase H, <u>Matsui M</u> , Tomimoyo H, Shimohama S	Gluten sensitivity in Japanese patients with adult-onset cerebellar ataxia	Intern Med	45	135-140		2006
<u>松井 真</u>	多発性硬化症の臨床病理	神経進歩	50	571-581		2006
<u>松井 真</u>	多発性硬化症の治療—再発抑制薬の現状と新薬治験の展望	医学のあゆみ	219	151-154		2006
Matsumoto Y, <u>Matsuo H</u> , Sakuma H, Park IK, <u>Tsukada Y</u> , Koyama K, Kondo T, Kotorii S, Shibuya N	CDR3 spectratyping analysis of the TCR repertoire in myasthenia gravis	J Immunol	176	5100-5107		2006
<u>Murai H</u> , Noda T, Himeno E, Kawano Y, <u>Ohyagi Y</u> , <u>Shiraishi H</u> , <u>Motomura M</u> , <u>Kira J</u>	Anti-MuSK myasthenia gravis with infantile onset	Neurology	67	174		2006

<u>Murai H</u> , <u>Tokunaga H</u> , <u>Kubo I</u> , <u>Kawajiri M</u> , <u>Iwaki T</u> , <u>Taniwaki T</u> , <u>Kira J</u>	Myeloradiculitis caused by <i>Cryptococcus neoformans</i> infection in a patient with ulcerative colitis: a neuropathological study	J Neurol Sci	247	236-238	2006
<u>Matsushita T</u> , <u>Murai H</u> , <u>Kawajiri M</u> , <u>Muratani H</u> , <u>Iwaki T</u> , <u>Taniwaki T</u> , <u>Kira J</u>	Character changes from idiopathic anial pachymeningoencephalitis	J Neurol Sci	244	163-166	2006
<u>福永真実</u> , <u>村井弘之</u> , <u>三野原元澄</u> , <u>菊池仁志</u> , <u>大八木保政</u> , <u>吉良潤一</u>	両側淡蒼球から内包膝部にかけての限局性病変を有し、記憶障害と遂行機能障害をきたした橋本脳症の一例	臨床神経	46	568-571	2006
<u>Okada K</u> , <u>Inoue A</u> , <u>Okada M</u> , <u>Murata Y</u> , <u>Kakuta S</u> , <u>Jigami T</u> , <u>Kubo S</u> , <u>Shiraishi H</u> , <u>Eguchi K</u> , <u>Motomura M</u> , <u>Akiyama T</u> , <u>Iwakura Y</u> , <u>Higuchi O</u> , <u>Yamanashi Y</u>	The muscle protein Dok-7 is essential for neuromuscular synaptogenesis	Science	312	1802-1805	2006
<u>Beeson D</u> , <u>Higuchi O</u> , <u>Palace J</u> , <u>Cossins J</u> , <u>Spearman H</u> , <u>Maxwell S</u> , <u>Newsom-Davis J</u> , <u>Burke G</u> , <u>Fawcett P</u> , <u>Motomura M</u> , <u>Muller JS</u> , <u>Lochmuller H</u> , <u>Slater C</u> , <u>Vincent A</u> , <u>Yamanashi Y</u>	Dok-7 mutations underlie a neuromuscular junction synaptopathy	Science	313	1975-1978	2006
<u>Satoh J-i</u> , <u>Nanri Y</u> , <u>Tabunoki H</u> , <u>Yamamura T</u>	Microarray analysis identifies a set of CXCR3 and CCR2 ligand chemokines as early IFN β -responsive genes in peripheral blood lymphocytes in vitro: an implication for IFN β -related adverse effects in multiple sclerosis	BMC Neurology	6	18	2006
<u>Croxford JL</u> , <u>Miyake S</u> , <u>Huang YY</u> , <u>Shimamura M</u> , <u>Yamamura T</u>	Invariant V α 191 T cells regulate autoimmune inflammation	Nat Immunol	7	987-994	2006
<u>Miyamoto K</u> , <u>Miyake S</u> , <u>Mizuno M</u> , <u>Oka N</u> , <u>Kusunoki S</u> , <u>Yamamura T</u>	Selective COX-2 inhibitor celecoxib prevents experimental autoimmune encephalomyelitis through COX-2 independent pathway	Brain	129	1984-1992	2006
<u>Aranami T</u> , <u>Miyake S</u> , <u>Yamamura T</u>	Differential expression of CD11c by peripheral blood NK cells reflects temporal activity of multiple sclerosis	J Immunol	177	5659-5667	2006
<u>Satoh J</u> , <u>Nakanishi M</u> , <u>Koike F</u> , <u>Onoue H</u> , <u>Aranami T</u> , <u>Yamamoto T</u> , <u>Kawai M</u> , <u>Kikuchi S</u> , <u>Nomura K</u> , <u>Yokoyama K</u> , <u>Ota K</u> , <u>Saito T</u> , <u>Ohta M</u> , <u>Miyake S</u> , <u>Kanda T</u> , <u>Fukazawa T</u> , <u>Yamamura T</u>	T cell gene expression profiling identifies distinct subgroups of Japanese multiple sclerosis patients	J Neuroimmunol	174	108-118	2006
<u>Satoh J-i</u> , <u>Tabunoki H</u> , <u>Yamamura T</u> , <u>Arima K</u> , <u>Konno H</u>	TROY and LINGO-1 expression in astrocytes and macrophages/microglia in MS brains	Neuropathol Appl Neurobiol	33	99-107	2007

Koga M, Gilbert M, Takahashi M, Li J, Koike S, Hirata K, <u>Yuki N</u>	Comprehensive analysis of bacterial risk factors for the development of Guillain-Barré syndrome after Campylobacter jejuni enteritis	J Infect Dis	193	547-555	2006
Kamitani T, Kuroiwa Y, Susuki K, Kishida H, Miyazaki Y, <u>Yuki N</u>	Rhinolalia after diarrhea: a sole motor symptom occurring in post-infectious neuropathy associated with anti-ganglioside antibodies	Eur J Neurol	13	203-204	2006
Tatsumoto M, Odaka M, Hirata K, <u>Yuki N</u>	Isolated abducens nerve palsy as a regional variant of Guillain-Barré syndrome	J Neurol Sci	243	35-38	2006
Navasota K, Kuwabara S, Misawa S, Fujii K, Tanabe Y, <u>Yuki N</u> , Hattori T, Kohno Y	Electrophysiological subtypes and prognosis of childhood Guillain-Barré syndrome in Japan	Muscle Nerve	33	766-770	2006
Houliston RS, Endtz HP, <u>Yuki N</u> , Li J, Jarrell HC, Koga M, Van Belkum A, Karwaski MF, Wakarchuk WW, Gilbert M	Identification of a sialate O-acetyltransferase from Campylobacter jejuni: demonstration of direct transfer to the C-9 position of terminal α -2,8-linked sialic acid	J Biol Chem	281	11480-11486	2006
Yoshida T, Yazaki M, Gono T, Tazawa K, Morita H, Matsuda M, Funakoshi K, <u>Yuki N</u> , Ikeda S	Severe cranial nerve involvement in a patient with monoclonal anti-MAG/SGPG IgM antibody and localized hard palate amyloidosis	J Neurol Sci	244	167-171	2006
Funakoshi K, Koga M, Takahashi M, Hirata K, <u>Yuki N</u>	Campylobacter coli enteritis and Guillain-Barré syndrome: no evidence of molecular mimicry and serological relationship	J Neurol Sci	246	163-168	2006
Tatsumoto M, Koga M, Gilbert M, Odaka M, Hirata K, Kuwabara S, <u>Yuki N</u>	Spectrum of neurological diseases associated with antibodies to minor gangliosides GM1b and GaINAc-GD1a	J Neuroimmunol	177	201-208	2006
Komagamine T, <u>Yuki N</u>	Ganglioside mimicry as a cause of Guillain-Barré syndrome	CNS Neurol Disord Targets	5	391-400	2006
<u>Yuki N</u> , Koga M	Bacterial infections in Guillain-Barré and Fisher syndromes	Curr Opin Neurol	19	451-457	2006
Kimoto K, Koga M, Odaka M, Hirata K, Takahashi M, Li J, Gilbert M, <u>Yuki N</u>	Relationship of bacterial strains to clinical syndromes of Campylobacter-associated neuropathies	Neurology	67	1837-1843	2006
Pitcock SJ, <u>Yoshikawa H</u> , Ahlskog JE, Tisch JE, Tisch SH, Benarroch EE, Kryzer TJ, Lennon VA	Glutamic acid decarboxylase autoimmunity with brainstem, extrapyramidal, and spinal cord dysfunction	Mayo Clin Proc	81	1207-1214	2006
Furukawa Y, <u>Yoshikawa H</u> , Yachie A, Yamada M	Neuromyelitis optica associated with myasthenia gravis: characteristic phenotype in Japanese population	Eur J Neurol	13	655-658	2006
<u>Yoshikawa H</u> , Sato K, Edahiro S, Furukawa Y, Maruta T, Iwasa K, Watanabe H, Takaoka S, Suzuki Y, Takamori M, Yamada M	Elevation of IL-12 p40 and its antibody in myasthenia gravis with thymoma	J Neuroimmunol	175	169-175	2006
Nakagawa H, Yoneda M, Fujii A, Kinomoto	Hashimoto's encephalopathy presenting with progressive pure cerebellar ataxia	J Neurol Neurosurg	78	196-197	2007

K, Kuriyama M					
Yoneda M, Fujii A, Ito A, Yokoyama H, Nakagawa H, Kuriyama M	High prevalence of serum autoantibodies against the amino terminal of α -enolase in Hashimoto's encephalopathy			in press	
米田誠、藤井明弘、栗山勝	甲状腺疾患に伴う脳症			23	133-138
					2006

研究成果の刊行に関する一覧表

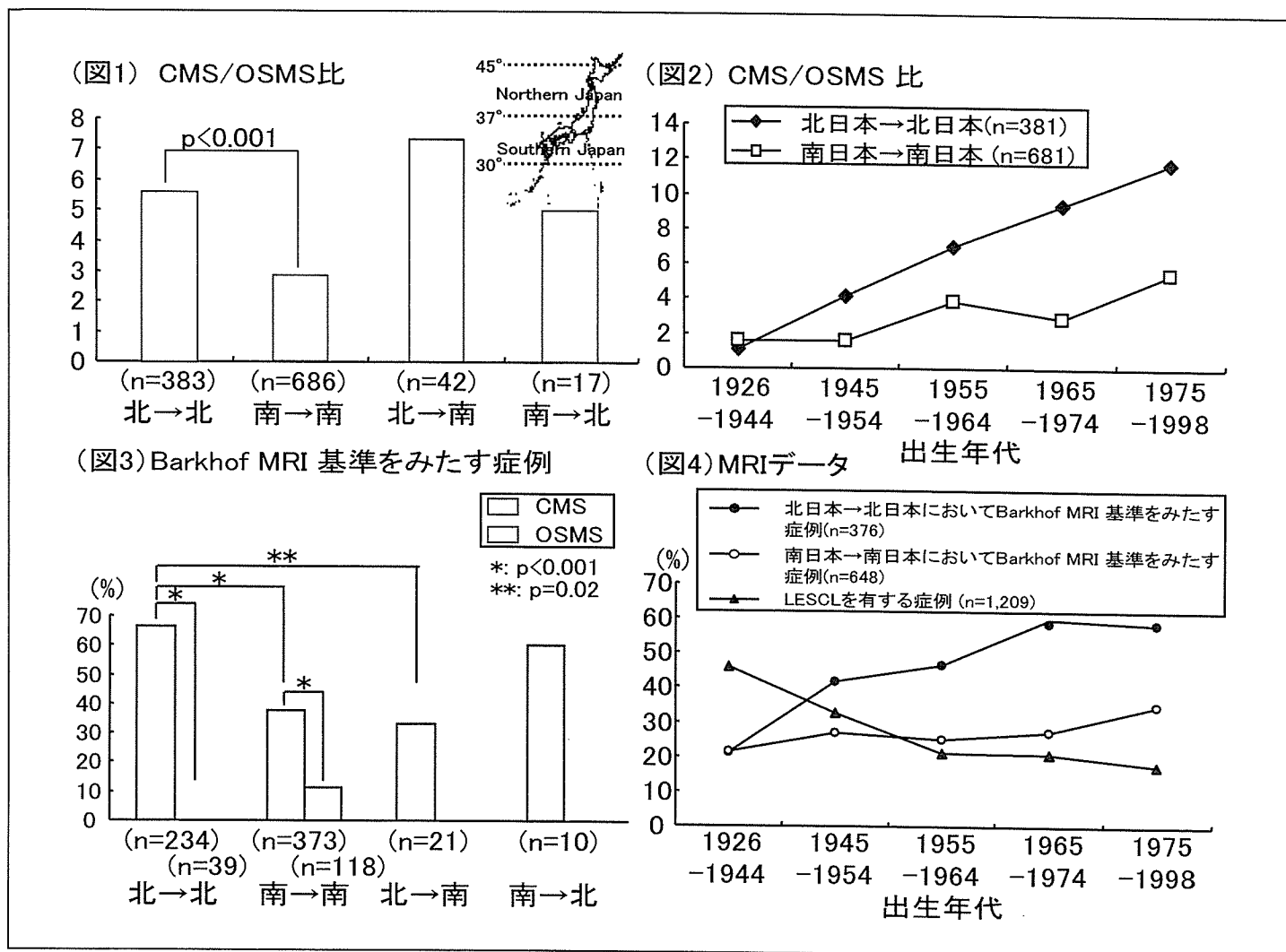
著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>Kira, J</u>	Etiology of multiple sclerosis.	Edited by Oger J, Al-Aragi A	WFN Seminars in Clinical Neurology	Demos Medical Pub. Inc.	New York	2006	1-6
松下拓也、吉良潤二	多発性硬化症の最新治療法は	岡本幸市、棚橋紀夫、 水澤英洋	EBM 神経疾患の治療 2007-2008	中外医学社	東京	2006	317-323
越智博文、吉良潤二	多発性硬化症	阿部康二	神経難病のすべて ～症状・診断から最先端 治療、福祉の実際まで～	新興医学出版	東京		印刷中
吉良潤二	脱髄性・非感染症炎症性疾患	水野美邦 (監)、栗原照 幸、中野今治 (編)	標準神経病学 第2版	医学書院	東京		印刷中
太田宏平	2 節主要な神経症候 1) 炎症性疾患	岩田誠、鹿島晴雄	言語聴覚士のための基礎 知識 臨床神経学・高次脳 機能障害学	医学書院	東京	2006	62-71
荻野美恵子	Fisher 症候群の治療は Guillain-Barré 症候 群とはどう違うか	岡本幸市、棚橋紀夫 水澤英洋	EBM 神経疾患の治療	中外医学社	東京	2006	341-344
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	今日の治療指針 2006	医学書院	東京	2006	676-677
神田 隆	膠原病に伴うニューロ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	EBM 神経疾患の治療	中外医学社	東京	2006	376-379
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	今日の治療指針 2007	医学書院	東京	2007	612-613
菊地誠志	急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)		神経疾患最新の治療 2006-2008	南江堂	東京	2006	118-119
菊地誠志、菊地ひろみ	第1章 脳・神経疾患 □ 主な疾病と診療 6 脱髄性疾患 多発性硬化症 急性散在性 脳脊髄炎		臨床病態学 各論 I	スーヴェルヒ ロカワ	東京	2006	139-148
菊地誠志	急性散在性脳脊髄炎に対する治療法は	岡本幸市、棚橋紀夫、	EBM 神経疾患の治療	中外医学社	東京	2007	324-328

楠 進	Guillain-Barré 症候群 (GBS)、Fisher 症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー	水澤英洋 平山恵造 (監)	2007-2008 臨床神経内科学	南山堂	東京	2006	508-511
平川美菜子、楠 進	Guillain-Barré 症候群・Fisher 症候群	篠原幸人 (監)	神経救急・集中治療ハンドブック	医学書院	東京	2006	213-219
宮本勝一、楠 進	ギラン・バレー (Guillain-Barré) 症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、多発単神経炎	北村聖、楠 進、貫和敏博、後藤英司、藤代健太郎	臨床病態学	ヌーヴェルヒロカワ	東京	2006	161-165
三井良之、楠 進	CIDP と MMN	柳澤信夫、篠原幸人、岩田誠、清水輝夫、寺本明	Annual Review 神経 2007	中外医学社	東京	2007	59-67
宮本勝一、楠 進	慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) の治療の第 1 選択は	岡本幸一、棚橋紀夫、水澤英洋	EBM 神経疾患の治療	中外医学社	東京	2007	345-348
楠 進	神経筋接合部疾患	杉本恒明、矢崎義雄	内科学 第 9 版	朝倉書店	東京		印刷中
桑原 聡、三澤園子	Crow-Fukase 症候群の新規治療展望	柳澤信夫、篠原幸人、岩田誠、清水輝夫、寺本明	Annual Review 神経 2007	中外医学社	東京	2006	214-220
田中恵子	筋無力症候群の薬物治療はどうするか	岡本幸市、棚橋紀夫、水澤英洋	EBM 神経疾患の治療	中外医学社	東京	2007	450-453
Nakamura T, Nishiura Y, Fukushima N, Furuya T	The role of HTLV-I-infected CD4+ T cells as activated Th1 cells in the immunopathogenesis of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis	Broglio PV	Neuroimmunology Research Focus	Nova Science Publishers	New York		in press
中村龍文	神経系感染症が疑われたとき	河野茂ら	ベッドサイドで役立つ微生物検査ガイド	文光堂	東京	2006	41-49
中村龍文	重症筋無力症	阿部康二	神経難病のすべて	新興医学出版社	東京		印刷中
三井隆男、野村恭一	Guillain-Barré 症候群に副腎皮質ステロイド療法は有効か	水島 裕、川合眞一	ステロイドの使い方 コツと落とし穴	中山書店	東京	2006	80-81

大貫 学, 野村恭二	重症筋無力症に対してステロイド治療を開始するとき	水島 裕, 川合眞一	ステロイドの使い方のコツと落とし穴	中山書店	東京	2006	82-83
高田英俊, 原 寿郎	先天性免疫不全症候群		小児科診療ガイドライン	総合医学社	東京		印刷中
水野由美, 原 寿郎	髄膜炎 小児ケア Q&A		ナーシングケア Q&A	総合医学社	東京		印刷中
村井弘之, 吉良潤二	多発性硬化症	田村晃, 松谷雅生, 清水輝夫	EBMに基づくと脳神経疾患の基本治療 (第2版)	メジカルビュー	東京	2006	366-365
村井弘之, 吉良潤二	急性散在性脳脊髄炎	田村晃, 松谷雅生, 清水輝夫	EBMに基づくと脳神経疾患の基本治療 (第2版)	メジカルビュー	東京	2006	366-368
村井弘之, 吉良潤二	Bickerstaff 脳幹脳炎	田村晃, 松谷雅生, 清水輝夫	EBMに基づくと脳神経疾患の基本治療 (第2版)	メジカルビュー	東京	2006	369
村井弘之, 吉良潤二	神経ペーチェット病	田村晃, 松谷雅生, 清水輝夫	EBMに基づくと脳神経疾患の基本治療 (第2版)	メジカルビュー	東京	2006	370-372
村井弘之, 吉良潤二	神経サルコイドーシスと硬膜炎	田村晃, 松谷雅生, 清水輝夫	EBMに基づくと脳神経疾患の基本治療 (第2版)	メジカルビュー	東京	2006	373-375
村井弘之, 吉良潤二	神経サルコイドーシスと硬膜炎	田村晃, 松谷雅生, 清水輝夫	EBMに基づくと脳神経疾患の基本治療 (第2版)	メジカルビュー	東京	2006	373-375
村井弘之, 吉良潤二	膠原病の神経症状	田村晃, 松谷雅生, 清水輝夫	EBMに基づくと脳神経疾患の基本治療 (第2版)	メジカルビュー	東京	2006	376-378
村井弘之, 吉良潤二	362 章 プリオン病	福井次矢, 黒川 清	ハリソン内科学 (日本語版 第2版) 第2巻	メデイカル・サイエンス・インターナショナル	東京	2006	2572-2578
吉川弘明	全身型重症筋無力症に術前ステロイド治療を行うポイントとは	岡本幸市, 棚橋紀夫, 水澤英洋	EBM 神経疾患の治療 2006-2007	中外医学社	東京	2006	441-444

IV. イラスト

北日本ほど、若年者ほどCMSの割合が多くなっている



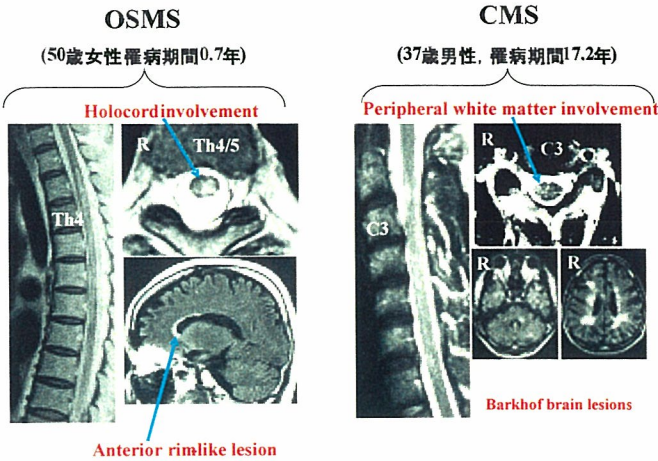
解 説

1. 北日本→北日本群では南日本→南日本群と比べ、有意にCMS/OSMSの割合が高値 (図1)。
2. 北日本→北日本群および南日本→南日本群ともに若年である程、CMS/OSMSの割合が高く、その傾向はより北日本で顕著 (図2)。
3. Barkhof MRI診断基準をみたす症例の割合はCMSにおいて、北日本→北日本群で北日本→南日本群および南日本→南日本群と比べ、有意に高値 (図3)。
4. Barkhof MRI診断基準をみたす症例の割合は出生年代が若い程増加しており、北日本→北日本群でより顕著 (図4)。逆にLESCLを有する症例の割合は出生年代が若い程減少。

日本人多発性硬化症患者の画像所見とHLAとの関連： 連続121例の解析結果

OSMSとCMSの頭部脊髄MRI所見の相違

多変量解析によるLESCLsを伴うOSMSのリスク因子の検討



Possible factors	OSMS LESCLs (+) (n=33)	その他のMS (n=88)	Odds ratio	95% CI	P value
性別 (男 / 女)	4/29 (1 : 7.3)	29/59 (1 : 2.0)	1.317	(0.280 - 6.199)	0.7275
発症年齢 (歳)	37.3 ± 17.3	31.0 ± 12.5	1.057	(1.012 - 1.104)	0.0121
罹病期間 (年)	13.2 ± 9.2	11.3 ± 9.4	1.024	(0.958 - 1.094)	0.4847
再発回数	10.4 ± 6.7	6.2 ± 6.2	1.142	(1.042 - 1.251)	0.0043
髄液細胞増多 (≥ 50/μl)	8/30 (26.7%)	2/80 (2.5%)	31.112	(3.423 - 282.781)	0.0023
DRB1*0901	2/33 (6.1%)	8/88 (9.1%)	0.243	(0.028 - 2.105)	0.1990
DPB1*0501	28/33 (84.8%)	58/88 (65.9%)	6.303	(1.143 - 34.745)	0.0345

LESCLsを伴うOSMSに対して正の関連を示す因子
発症年齢, 再発回数, 髄液細胞増多, DPB1*0501

自験MS症例でのMRI所見に基づく臨床像の比較

多変量解析によるMRI病巣の少ないMS群の規定因子の検討

臨床病型 (OSMS / CMS)	LESCLs (+)		LESCLs (-)	
	OSMS (n=33)	CMS (n=23)	brain lesions (+) (n=33)	brain lesions (-) (n=32)
性別 (男 / 女)	4/29 (1 : 7.3)	6/17 (1 : 2.8)	12/21 (1 : 1.8)	11/21 (1 : 1.9)
発症年齢 (歳)	37.3 ± 17.3	34.4 ± 12.8	28.9 ± 12.4	30.7 ± 12.1
罹病期間 (年)	13.2 ± 9.2	11.7 ± 8.3	10.7 ± 10.3	11.5 ± 9.6
再発率 (回数 / 年)	1.0 ± 0.7***	0.7 ± 0.4****	0.8 ± 0.7**	0.7 ± 0.6****
EDSS score	6.0 ± 2.5**	5.3 ± 2.5****	2.8 ± 2.5***	2.0 ± 2.2****
重度の視神経炎 (≥ FS 5)	28/33 (84.8%)***	6/23 (26.1%)*	7/33 (21.2%)*	11/32 (34.4%)***
横断性脊髄炎	26/33 (78.8%)***	9/23 (39.1%)***	2/33 (6.1%)***	6/32 (18.8%)***
2次性進行型	2/33 (6.1%)	7/23 (30.4%)**	1/33 (3.0%)*	1/32 (3.1%)*
髄液細胞増多 (≥ 50/μl)	8/30 (26.7%)*	0/23 (0.0%)*	1/28 (3.6%)	1/29 (3.4%)
OB	3/27 (11.1%)*	8/22 (36.4%)	16/27 (59.3%)*	4/23 (17.4%)

*** ** * p < 0.05

Possible factors	LESCLs (-) brain lesions (-) (n=32)	その他のMS (n=89)	Odds ratio	95% CI	P value
性別 (男 / 女)	11/21 (1 : 1.9)	22/67 (1 : 3.0)	0.864	(0.273 - 2.735)	0.8039
発症年齢 (歳)	30.7 ± 12.1	33.4 ± 14.8	0.976	(0.935 - 1.018)	0.2579
罹病期間 (年)	11.5 ± 9.6	11.9 ± 9.4	0.980	(0.911 - 1.054)	0.5835
再発回数	5.5 ± 6.0	8.0 ± 6.7	0.916	(0.821 - 1.021)	0.1144
OB	4/23 (17.4%)	27/76 (35.5%)	0.378	(0.108 - 1.327)	0.1289
DRB1*0405	20/32 (62.5%)	25/89 (28.1%)	3.330	(1.115 - 9.950)	0.0312

OSMS/LESCLs(+)
再発率, 重度な視神経炎, 横断性脊髄炎, 髄液細胞増多
CMS/LESCLs(+)
横断性脊髄炎, 2次性進行型

MRI病巣が少ないMSに対して正の関連を示す因子
DRB1*0405

解 説

MS 121例のDRB1, DPB1アレルのタイピングを行い,
HLAとMRI所見との関連, 特に長大な脊髄病巣(LESCLs)との関連を評価

1. LESCLsを伴うOSMSはDPB1*0501と正の関連
重度な視神経炎, 横断性脊髄炎を呈し重症化する
2. LESCLsを伴うCMSはHLA-DRB1, DPB1との関連なし
EDSS高値で2次性進行型への移行が多く重症化する
3. MRI病巣が最小のMS群はHLA-DRB1*0405と正の関連

多発性硬化症のMRSによる経時的評価

図 1

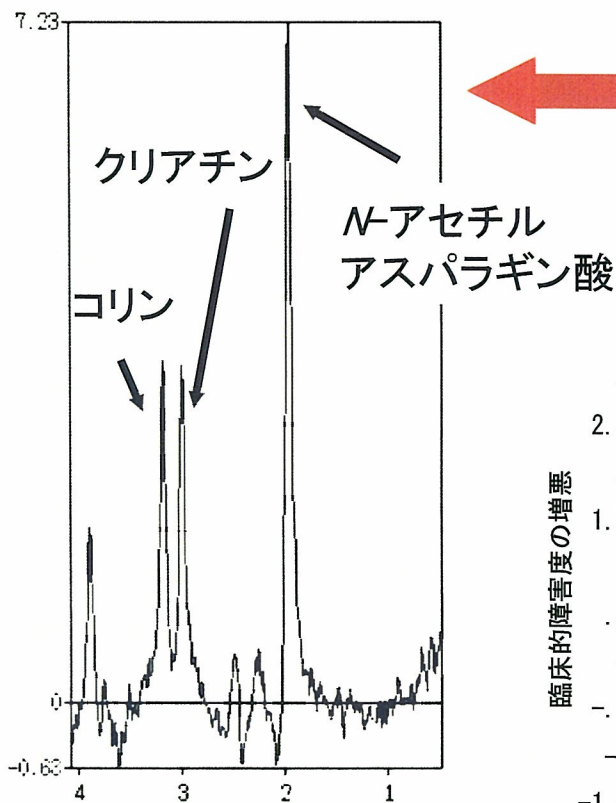


図 2

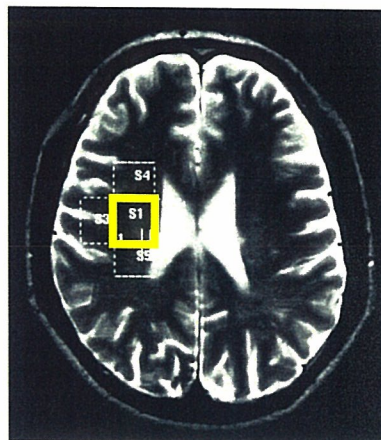
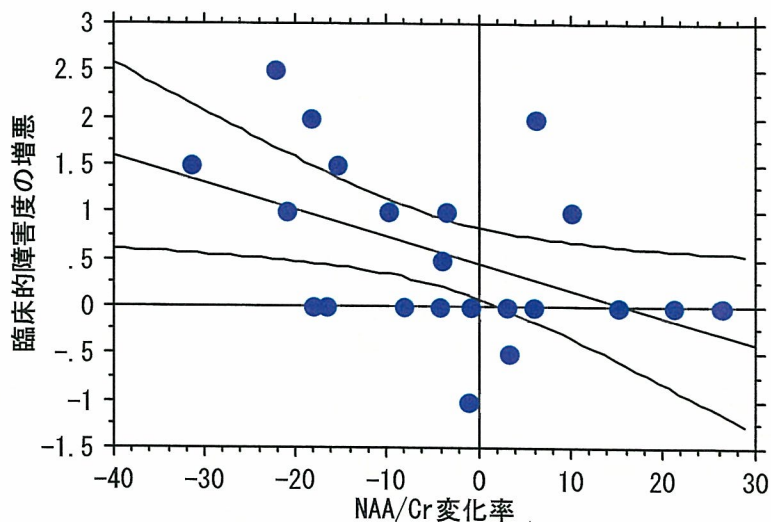


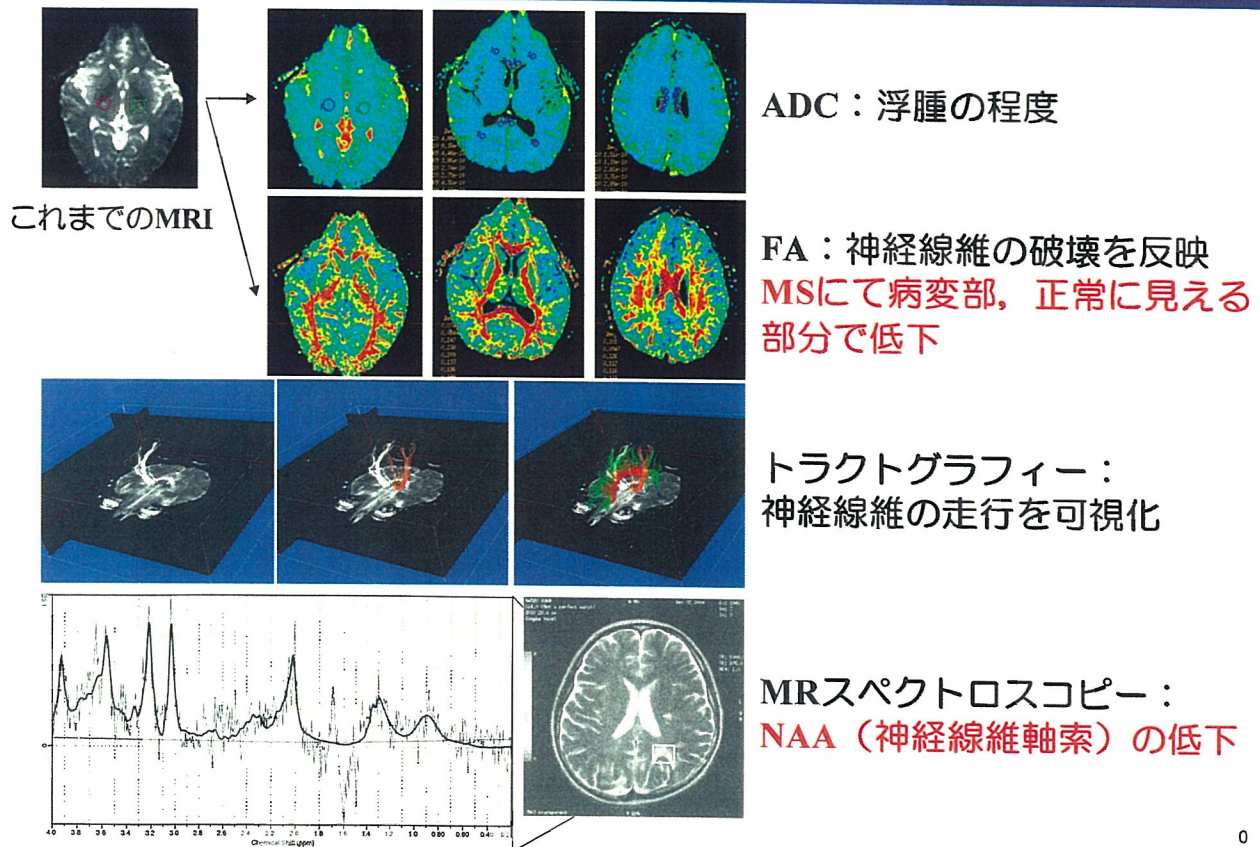
図 3



解 説

1. 磁気共鳴スペクトロスコピー(MRS)で得られるN-アセチルアスパラギン酸/クリアチン比(NAA/Cr)は神経細胞のマーカーである(図 1, 2)。
2. 多発性硬化症患者22名に対し、3~5年間の経過観察期間で、MRSを繰り返し施行した。NAA/Crの低下を示したものは、障害度の増悪を認めた(図 3)。
3. MRSはMSの機能予後の推定に有用である。

新しいMRI撮像法による多発性硬化症（MS）の評価

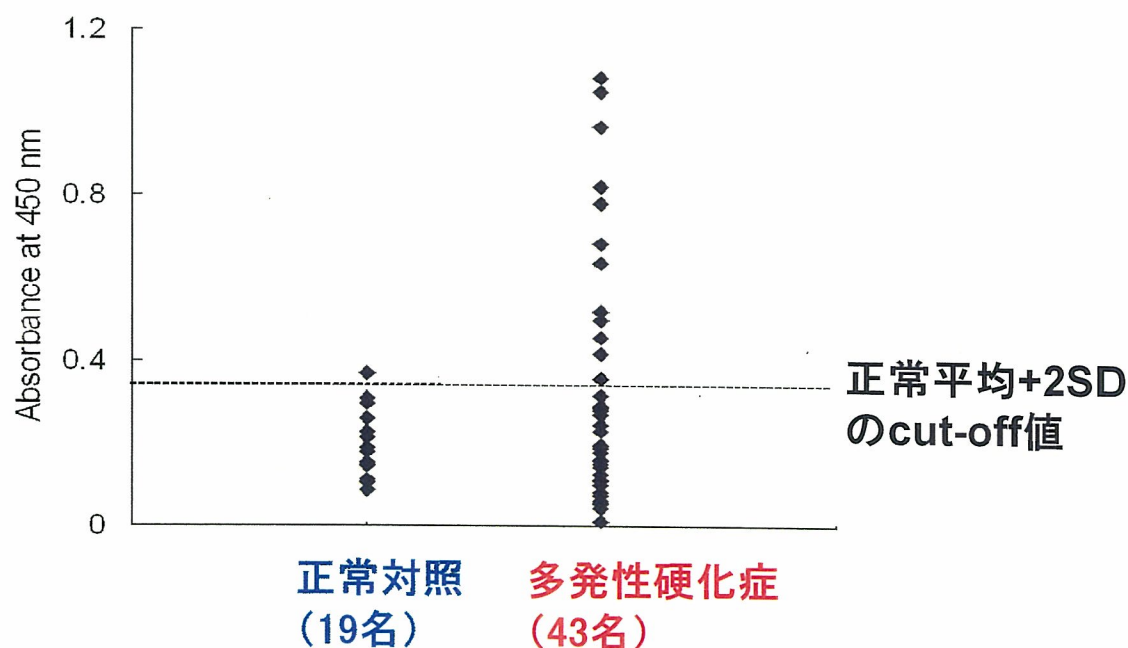


1. ADC:浮腫の程度
2. FA:
神経線維の破壊を反映.
MSにて病変部，正常に見える部分で低下
3. トラクトグラフィー：
神経線維の走行を可視化
4. MRスペクトロスコピー：
NAA（神経線維軸索）の低下

抗Aquaporin-4抗体陽性多発性硬化症 の臨床的特徴



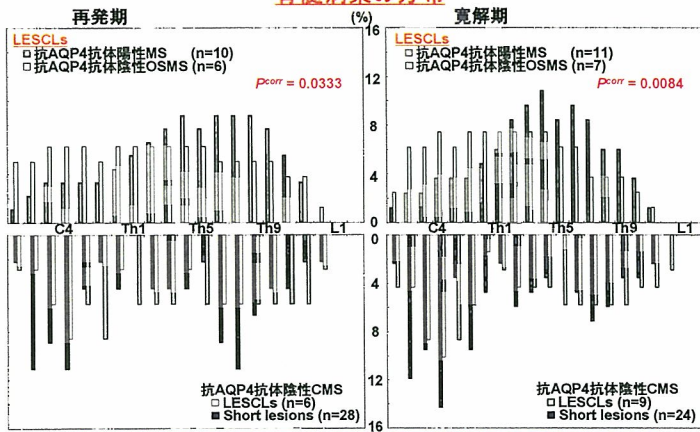
ELISA法による抗aquaporin-4抗体測定



1. 再発寛解型多発性硬化症 (MS) 43例中12例 (28%) で、血清抗 aquaporin-4抗体が陽性であった。
2. 抗体陽性群は陰性群と比較して発症年齢、女性、重症度、視神経炎をきたす頻度が高かった。また、髄液細胞数が多く、3椎体以上にわたる脊髄病変を有する割合が高かった。
3. 抗aquaporin-4抗体陽性MSは比較的均質な特徴を有し、特別なサブグループを形成するものと考えられた。

臨床病型と抗AQP4抗体からみた 日本人多発性硬化症のheterogeneity

脊髄病巣の分布



抗AQP4抗体陽性MS : 上位～中位胸髄
 抗体陰性OSMS : 頸髄～中位胸髄
 抗体陰性CMS : 頸髄
 ≡ 短い病巣と同じ分布

NMO診断基準を満たす抗AQP4抗体陽性MSと LESCLsを伴う抗AQP4抗体陰性OSMSの比較

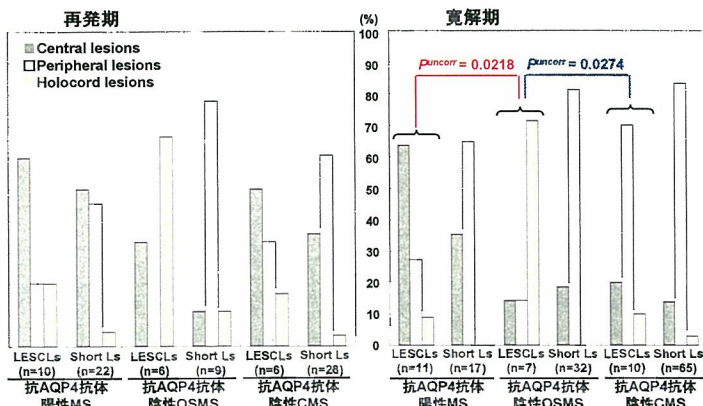
	抗AQP4抗体陽性MS/NMO (n=14)	抗AQP4抗体陰性OSMS/LESCLs (n=18)
性別 (男/女)	0/14	4/14 (1:3.5)
発症年齢 (歳)	38.0 ± 14.6	33.9 ± 15.4
罹病期間 (年)	14.8 ± 9.2	14.0 ± 9.4
再発率 (回数/年)	1.2 ± 0.6*	0.8 ± 0.5*
EDSS score	5.6 ± 2.7	6.4 ± 2.3
重度の視神経炎 (≥ FS 5)	11/14 (78.6%)	15/18 (83.3%)
横断性脊髄炎	9/14 (64.3%)	15/18 (83.3%)
2次性進行型	0/14 (0.0%)	1/18 (5.6%)
髄液細胞増多 (≥ 50/μl)	2/14 (14.3%)	5/15 (33.3%)
OB	1/9 (11.1%)	2/16 (12.5%)
SSA/SSB	4/14 (28.6%)	2/12 (16.7%)
BarkhofのMRI診断基準	7/14 (50.0%)	4/18 (22.2%)
PatyのMRI診断基準	11/14 (78.6%)	8/18 (44.4%)
LESCLs	13/14 (92.9%)	18/18 (100.0%)

再発率 抗AQP4(+) MS/NMO > 抗AQP4(-) OSMS/LESCLs (有意差あり)
 SSA/SSB, Barkhof/Paty MRI 抗AQP4(+) MS/NMO > 抗AQP4(-) OSMS/LESCLs (傾向あり) * P < 0.05

IFNβ-1bの治療効果の比較

	抗AQP4抗体陽性MS/NMO (n=14)	抗AQP4抗体陰性OSMS/LESCLs (n=18)
IFN beta-1b 導入	7/14 (50.0%)	11/18 (61.1%)
IFN beta-1b 中止	5/7 (71.4%)	7/11 (63.6%)
IFN beta-1b 使用期間 (年)	2.2 ± 1.8	2.4 ± 3.0
再発率		
IFN beta-1b 導入前, 2年間	1.8 ± 0.6	1.4 ± 0.8
IFN beta-1b 導入後, 2年間	2.3 ± 1.9	0.6 ± 0.7
変化 (%)	+39.3 ± 122.0	-58.2 ± 49.8
再発率50%以上の減少	1/7*	8/11*

抗AQP4(+) MS/NMOにはIFNβ-1bの効果なし * P < 0.05



抗AQP4抗体陽性MS : 中心灰白質に限局
 抗体陰性OSMS : 中心灰白質から辺縁白質を含む
 抗体陰性CMS : 辺縁白質に限局
 ≡ 短い病巣と同じ分布

解 説

MS 113例の抗AQP4抗体を測定し、臨床病型および諸検査所見との関連を評価

- 日本人MSにおける長大な脊髄病巣(LESCLs)の多様性
 抗AQP4抗体陽性MSのLESCLsは上位～中位胸髄を主座として中心灰白質に限局
 抗体陰性OSMSのLESCLsは頸髄～中位胸髄, 中心灰白質から白質に拡がる
 抗体陰性CMSのLESCLsは頸髄に分布し, 再発期は灰白質, 寛解期は白質に限局
- 日本人MSにはLESCLsを有する抗体陰性OSMSが存在
 LESCLsの分布やIFNβ-1bの治療効果において, 抗体陽性MS/NMOと異なる一群

連続128例の多発性硬化症患者での 抗アクアポリン4抗体の検討

		失明	
		+	-
抗体	+	7	16
	-	4	98例

$(p < 0.001)$

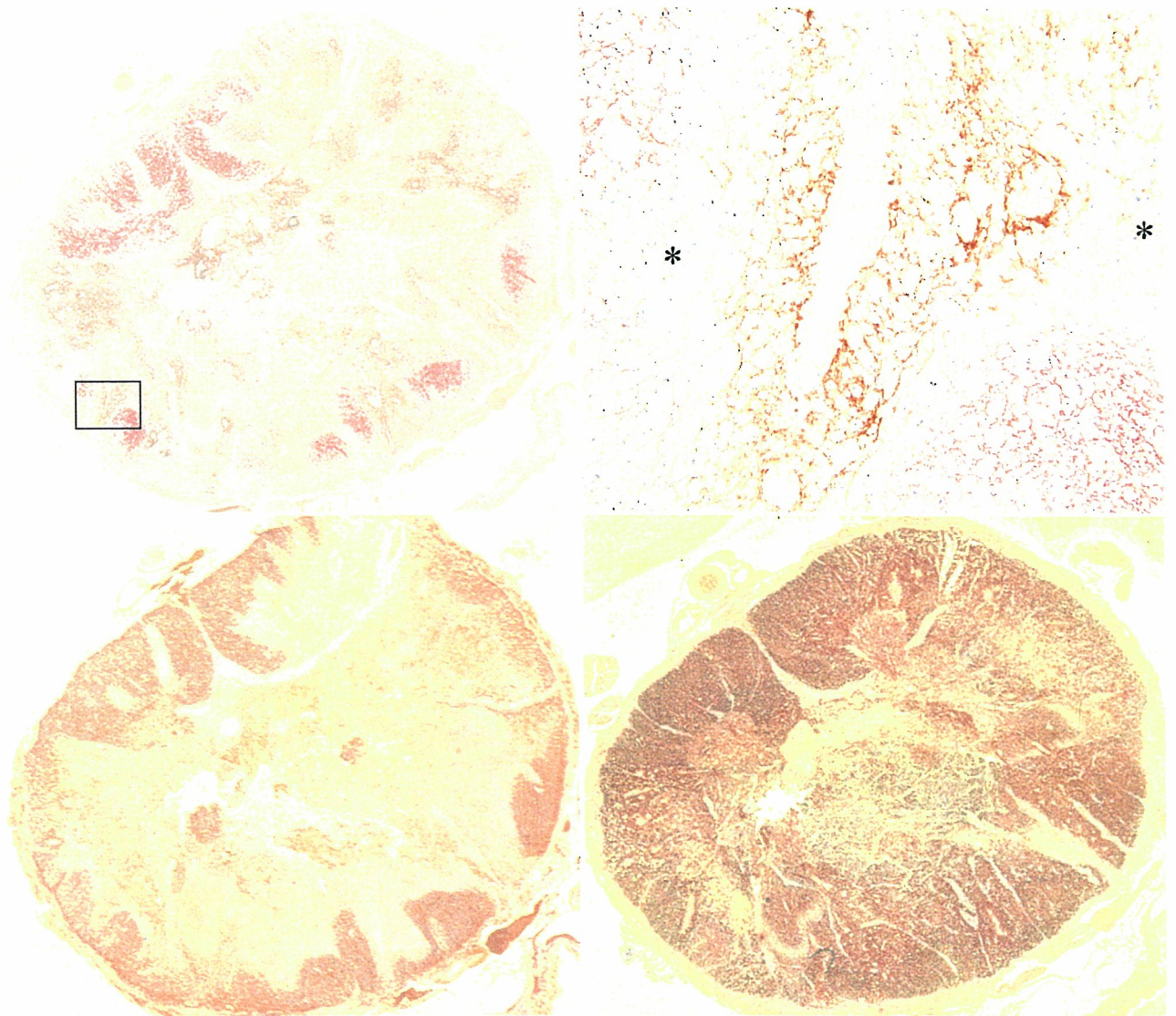


		1年間の再発頻度		
抗体	例	範囲	平均	
+	22	0-7	3.64	
-	19	0-6	1.39	$(p < 0.0005)$

解説

1. 3椎体以上の脊髄病変を有する患者群(LCL-MS)の中で、抗体陽性率はsegmental cord atrophy(71%)でもT2高信号病変(46%)でも変わらない。
($p=0.135$)
2. 失明と抗体と関連。
3. 抗AQP4抗体が再発しやすい病態と関連か。
4. 5年以上経過しても、症状が視神経と脊髄に局限した一群が存在し、機能的予後(EDSS)がLCL-MSより良い。
($p < 0.0001$)

NMO脊髄病変におけるアクアポリン4、GFAP、MBPの発現

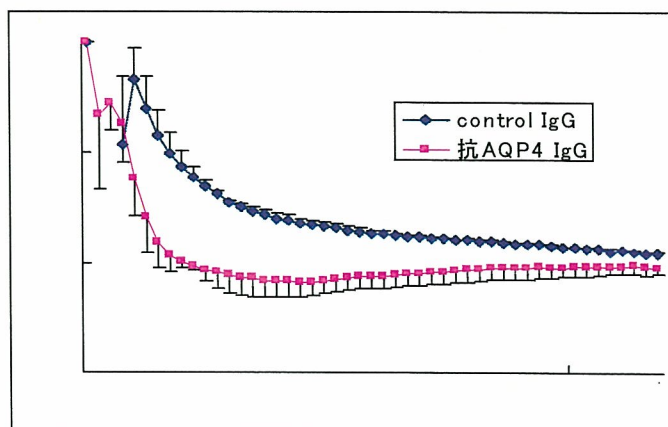


解説

NMOの急性期脊髄病巣においては、左上図に示すように、血管周囲の補体(茶)の沈着およびアクアポリン4(ピンク)の欠落を特徴とする。同切片の一部拡大像(右上図)に見るように、血管周囲においてアクアポリン4の欠落(*)が証明される。また、同切片では左下図に示すように病巣においてはGFAPの発現低下を伴っている。一方、右下図に示すように、ミエリン塩基性蛋白(MBP)の発現は比較的保たれている。

抗アクアポリン4抗体陽性患者血清IgGのAQP4発現培養細胞に及ぼす影響についての検討

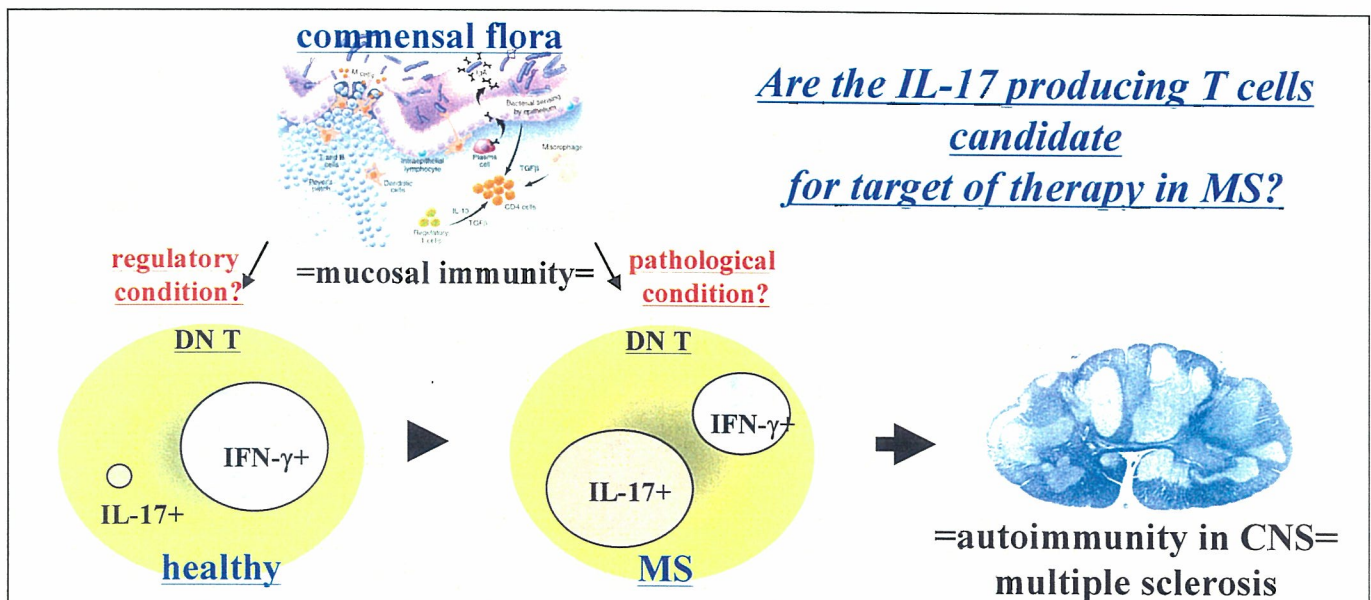
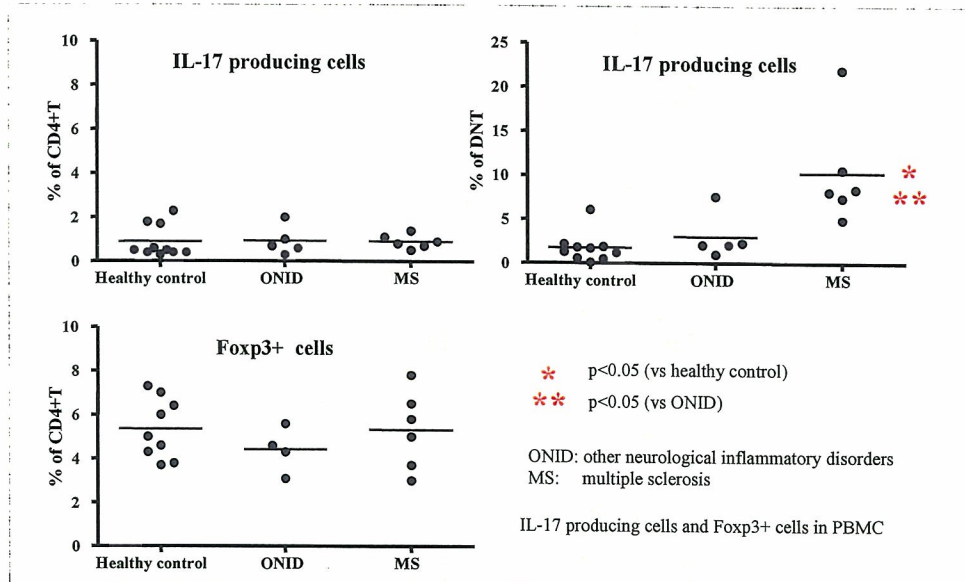
抗AQP4陽性IgGおよび対照IgGをAQP4/EGFP共発現細胞に反応させた後、共焦点レーザー顕微鏡で1.5～3秒間隔で撮像しながら、培地にPBSを加え低浸透圧負荷をかけ、細胞内EGFPの蛍光強度の経時変化を解析した。
抗AQP4 IgG存在下では、コントロールIgG存在下よりも蛍光強度が速く低下していた。



(解説) 抗アクアポリン4抗体陽性患者血清IgGがAQP4分子に及ぼす影響を検討するため、ヒトAQP4を発現させたHEK293細胞にLCL-MS患者血清から精製したIgGを作用させたうえで低浸透圧負荷をかけ、細胞内GFP濃度や細胞形態の変化を共焦点レーザー顕微鏡で解析した。

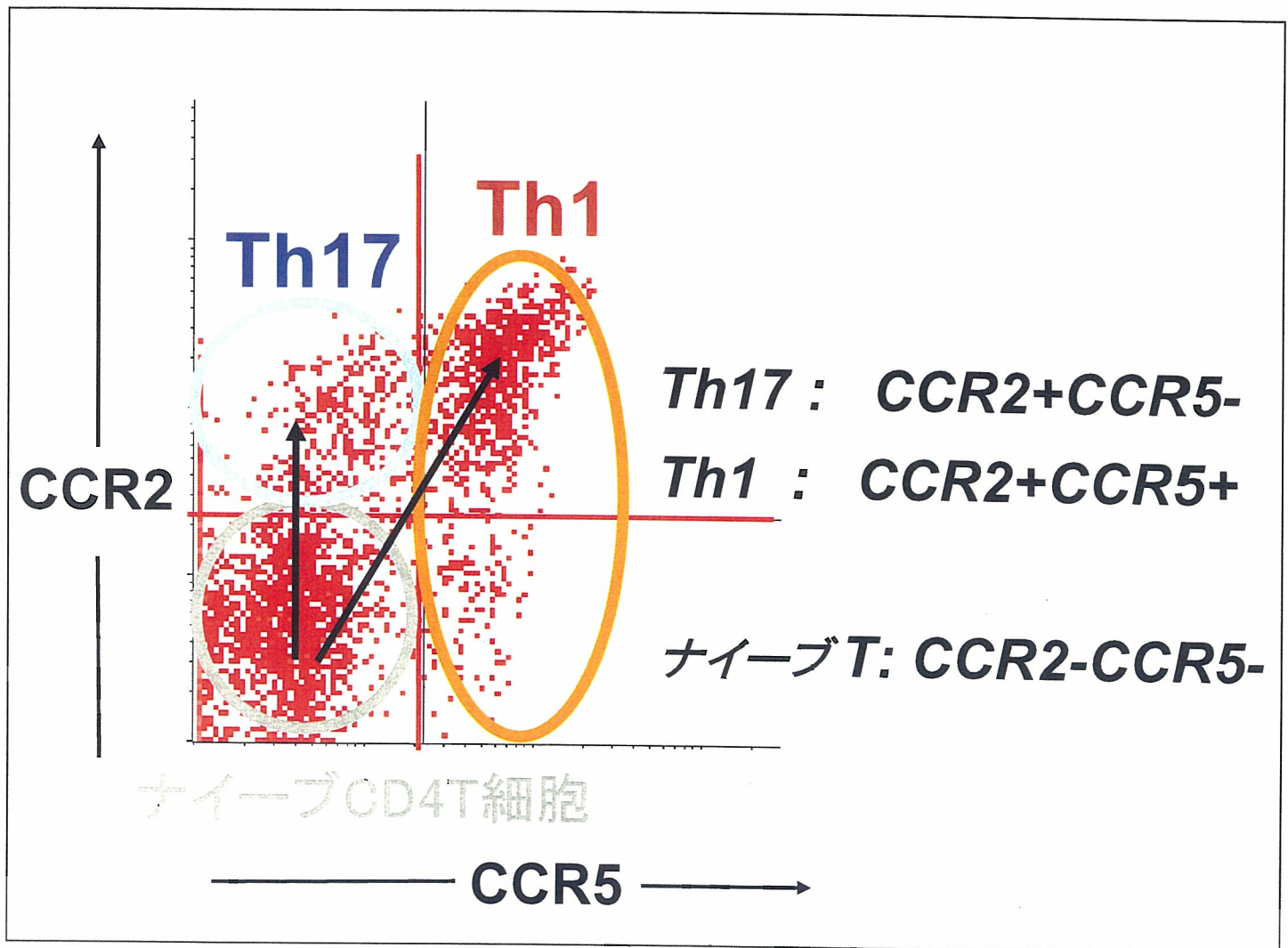
今回の検討では抗AQP4 IgG存在下では、GFP蛍光強度の低下傾向が増強する結果であった。このことは、LCL-MS患者検体における抗AQP4 IgGがAQP4チャネルでの水分子の取り込みを亢進、または細胞外への排出をブロックすることで、細胞の水透過調節機構を阻害する可能性が考えられた。

多発性硬化症における CD4⁻CD8⁻DNT 細胞の特徴



多発性硬化症におけるCD4⁻CD8⁻ double-negative T 細胞分画には、IL-17を産生する特殊な細胞群が存在する。

ヒトのTh17 細胞と Th1細胞は ケモカイン受容体の発現により区別できる



解 説

1. IL-17産生性T細胞 (Th17)は近年自己免疫疾患の発症に重要な細胞として注目されているCD4陽性T細胞である。
2. Th17とIFN γ 産生性T細胞 (Th1)はケモカイン受容体の発現から、明確に区別できることが分かった。
3. ヒトにおけるTh17細胞の解析に役立つことが期待される。