

Yoshida M, Takatama M: Neuropathological studies of patients with possible non-herpetic acute limbic encephalitis and so-called acute juvenile female non-herpetic encephalitis. Internal Medicine 47:231-236, 2008

2) 山崎恒夫, 岡本幸市: 妊娠に伴う非ヘルペス性辺縁系脳炎. Clin Neurosci 26(5):568-570, 2008.

2. 学会発表

田代裕一, 山崎恒夫, 高橋幸利, 岡本幸市: 当科で経験した非ヘルペス性辺縁系脳炎患者の自己免疫的機序の検討. 第49回日本神経学会, 横浜, 2008年5月15日-17日

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表1. 8症例の臨床情報と剖検組織所見

施設	年齢	性	経過	MRI所見	腫瘍	CD8 血管周囲	CD8 CA1実質
1 神経病院	59	女	12日	側頭葉内側, 前障	なし	+	++
2 聖マリア	14	女	15日	側頭葉内側	卵巣嚢腫	-	-
3 群馬大	32	女	25日	/	なし	+	++
4 老年病	43	女	28日	(CTでLDA)	なし	-	+
5 名古屋大	27	女	50日	異常なし	*	+	-
6 福井大	39	女	76日	異常なし	なし	+	rare
7 立川相互	75	女	4ヶ月	側頭葉内側, 前障	なし	+~++	++
8 伊勢崎市民	59	男	11ヶ月	側頭葉内側	肺癌	+	++

* 卵巣奇形腫の手術の既往あり

長期経過を観察しえた成人 Rasmussen 脳炎の剖検例

分担研究者 栗山 勝¹⁾

福井大学 医学部 第二内科（神経内科） 教授

研究要旨

Rasmussen 脳炎は、小児に発症し、難治性部分てんかんを伴う慢性片側性進行性脳萎縮症であり、成人発症の剖検例は極めて稀である。今回、長期の臨床経過と脳画像変化を観察しえた成人 Rasmussen 脳炎の剖検例を報告した。臨床的に、てんかん発作・片麻痺・精神症状と右大脳半球に局限した炎症性変化を繰り返し、次第に片側性脳萎縮を呈した。また、抗 GluR ϵ -2 抗体 IgM/G の上昇を認めた。経時的な頭部 MRI の観察では、症状の増悪時に右大脳半球で MRI 拡散強調画像での散在性の高信号を認め、進行性の萎縮を呈した。また、病巣では MR spectroscopy で NAA/Cr の著明な低下を認めた。脳病理所見では、散在性の融解壊死、血管周囲の細胞浸潤と肥大型アストロサイトやミグリアの増生を認めた。Rasmussen 脳炎は小児に特有な脳炎と考えられていたが、成人で高齢に発症する症例も存在し、各種のてんかんや脳炎の鑑別に重要である。本研究で、成人例での長期の臨床経過が明らかとなった。

共同研究者：米田 誠¹⁾、法木左近²⁾、松永晶子¹⁾、村松倫子¹⁾、井川正道¹⁾、中川広人¹⁾、木村浩彦³⁾、伊藤 浩史²⁾、高橋幸利⁴⁾。

1) 福井大学 医学部 第二内科（神経内科）、2) 病理学、3) 放射線科、4) 静岡てんかん・神経医療センター 臨床研究部・小児科。

A. 研究目的

Rasmussen 脳炎は、小児に発症し、難治性部分てんかんを伴う慢性片側性進行性脳萎縮症である。成人発症の剖検例は極めて稀である。病因としては、自己抗体が関与する自己免疫説が提唱されている。今回、長期の臨床経過と脳画像変化を観察しえた成人 Rasmussen 脳炎の剖検例を報告する。

B. 研究方法と対象

対象症例：70歳、女性。60歳時に右脳挫傷あり。65歳時、38°C台の発熱後に左顔面・上肢から全身に拡がるけいれんが出現、意識障害も加わった。福井大学神経内科に入院。意識は昏

睡、左上下肢・顔面は弛緩性完全麻痺であるが、持続性間代性けいれん（Epilepsia partialis continua; EPC）出現。頭部 MRI では、右大脳半球前頭葉から側頭・頭頂葉にかけて T2 強調画像/FLAIR 画像で高信号、拡散強調画像で右大脳皮質の高信号、perfusion 画像で右大脳半球の血流の上昇が認められた。脳波では、右大脳半球優位の基礎波の徐波化と鋭波を認めた。血液炎症反応と髄液 IgG の上昇（細胞数正常）を認めたが、各種ウイルスは検出されず、膠原病の各種自己抗体も陰性であった。血清・髄液中の抗 GluR ϵ -2 抗体 IgM/G の上昇を認めた。入院後、Rasmussen 脳炎を疑い、抗てんかん薬とステロイドを投与し、てんかん発作は消失、精神症状と左片麻痺は残存するものの症状の改善を認めた。その後も、数か月に1度、てんかん部分発作が出現し、精神運動障害は徐々に進行。経時的な頭部 MRI の観察では、症状の増悪時に右大脳半球で MRI 拡散強調画像での散在性の高信号を認めるとともに、右大脳半球の進行性の萎縮を呈した。また、病巣では MR

spectroscopy で NAA/Cr の著明な低下を認めた。
5 年の経過後、70 歳時に ARDS で死亡。

C. 研究結果

剖検所見：脳のみ剖検。脳重は、1,100 g。
右頭葉は脳回が目立ち萎縮様。肥大型アストロ
サイトとミクログリア増殖と血管周囲細胞（ミ
クログリア、リンパ球）の集簇（右前頭回の
白質）、融解壊死とマクロファージの集簇（右
前頭回の白質）などを認めた。

D. 考察

本例は、てんかん発作・片麻痺・精神症状と
右大脳半球に限局した炎症性変化を繰り返し、
次第に片側性脳萎縮を呈した。また、抗
GluR ϵ -2 抗体 IgM/G の上昇を認めた。脳病理
所見では、散在性の融解壊死、血管周囲の細胞
浸潤と肥大型アストロサイトやミグリアの増
生を認めた。以上から、Rasmussen 脳炎と診断
された。頭部 MRI では、急性期に、片側性の
血流増加を伴う浮腫を認めたが、長期の MRI
による経過観察では、散在性の限局性炎症を繰
り返し、次第に萎縮性変化を呈した。本例で
は頭部外傷の既往があり、外傷側の脳半球に
病変をきたしたことから、外傷による血液脳関
門の破綻が血液中自己抗体や免疫担当細胞の
脳内への侵入を促した可能性が推察される。
また、抗 GluR ϵ -2 抗体が陽性で、ステロイド
の効果があったことから自己免疫機序性機
序の存在が考えられる。

E. 結論

Rasmussen 脳炎は小児に特有な脳炎と考え
られていたが、成人で高齢に発症する症例も存
在し、成人の症候性てんかんや片側性脳炎の鑑
別において重要と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) M. Nakamura, I. Yabe, K. Sato, F. Nakano, H. Yaguchi, S. Tsuji, H. Shiraishi, M. Yoneda, K. Tanaka, M. Motomura, H. Sasaki. Transient subacute cerebellar ataxia in a patient with Lambert-Eaton myasthenic syndrome -after intracranial surgery. Clin Neurol Neurosurg 110: 480-483, 2008.
- 2) 櫻井岳郎, 田中優司, 香村彰宏, 林 祐一, 木村暁夫, 保住 功, 米田 誠, 犬塚 貴. Creutzfeld-Jakob 病と類似の臨床経過を示した, Basedow 病を伴った橋本脳症の 1 例. Brain Nerve 60:559-565, 2008.
- 3) 米田 誠. 自己免疫疾患に合併する辺縁系脳炎. 橋本病. Clin Neurosci 26, 532-535, 2008.
- 4) 米田誠. 橋本脳症の診断と治療. 臨床とホルモン 7:89-93, 2008.

2. 学会発表

- 1) 米田 誠, 法木左近, 松永晶子, 藤井明弘, 中川広人, 梅田幸寛, 水野史朗, 木村浩彦, 伊藤浩史, 高橋幸利, 栗山 勝. 長期経過を観察しえた成人 Rasmussen 脳炎の剖検例. 第 20 回日本神経免疫学会総会. 新潟, 2008.
- 2) 米田 誠, 松永晶子, 横山広美, 井川正道, 藤井明弘, 栗山 勝. 橋本脳症の多数例解析による臨床免疫学的検討. 第 49 回日本神経学会総会. 横浜, 2008. 5.

H. 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

急性非ヘルペス性辺縁系脳炎における抗GluRe2抗体のエピトープの検討

主任研究者 高橋 幸利^{1,2}

独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部長

研究要旨

成人非傍腫瘍性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-paraneoplastic, non-herpetic acute limbic encephalitis, NPNHALE) における抗GluRe2抗体の役割を検討する目的で、イムノプロット法での髄液抗GluRe2抗体陽性NPNHALE (陽性群35例) と髄液血清抗GluRe2抗体陰性NHALE (陰性群15例) の、抗GluRe2抗体エピトープ (抗GluRe2-NT2抗体、抗GluRe2-M3-4抗体、抗GluRe2-CT1抗体) の検討を行った。

血清抗GluRe2-NT2抗体、抗GluRe2-M3-4抗体、抗GluRe2-CT1抗体のOD値はすべて、陽性群が対照に比べ有意に高値で、髄液抗GluRe2-NT2抗体、抗GluRe2-M3-4抗体、抗GluRe2-CT1抗体のOD値はすべて、陽性群が疾病対照に比べ有意に高値であった。イムノプロット法での陰性群にも、陽性群と同じレベルの抗GluRe2-NT2抗体、抗GluRe2-M3-4抗体、抗GluRe2-CT1抗体 (OD値) を示す血清・髄液が存在した。血清・髄液の抗GluRe2-NT2抗体、抗GluRe2-M3-4抗体、抗GluRe2-CT1抗体のOD値は、症例ごとにほぼ同レベルの値で、髄液/血清比は各抗体で有意差はなかった。死亡例では、血清抗GluRe2-NT2抗体、抗GluRe2-M3-4抗体、抗GluRe2-CT1抗体の高値な症例が多く、髄液抗GluRe2-NT2抗体は急性期入院日数と正の相関を示した。

成人期発症のNPNHALEの抗GluRe2抗体はGluRe2分子の幅広い領域をエピトープとしており、診断、予後の判断の面で有用である。

研究協力者：山崎悦子¹、久保田裕子¹、Meilia Muliati Suriadi¹、西村成子¹、角替央野¹、藤原建樹¹、池田浩子¹、今井克美¹、大谷早苗¹、高橋宏佳¹、美根潤¹、池上真理子¹、向田壮一¹、高山留美子¹、(国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター¹、岐阜大学医学部小児病態学²)

A. 研究目的

2007年日本神経学会において我々は、急性脳炎・脳症369症例から腫瘍合併例、再発例、慢性例、膠原病合併例、インフルエンザ脳症、単純ヘルペスウイルスPCR陽性例などを除き、辺縁系症状で神経症状が始まった15歳以上の非傍腫瘍性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-paraneoplastic, non-herpetic acute limbic encephalitis, NPNHALE) 91例について抗Glu

Re2抗体を検討した。NHALEでは血清中抗GluRe2抗体 (IgGまたはIgM) は急性期から慢性期にかけて約60%の症例に見られ、髄液中抗GluRe2抗体は急性期に約50%、回復期に約40%、慢性期に約30%と次第に陽性率が低下した。髄液中の抗GluRe2抗体は急性期でもかなり早い時期に出現していた。このような事実から我々は、血液中にできた抗GluRe2抗体が血液脳関門の破綻などにより中枢神経系に至り何らかの急性期脳炎症状に寄与するが、回復期・慢性期になると血液脳関門の回復により髄液中から消失する病態仮説を考えている (図1)。

今回我々は、NPNHALEにおける抗GluRe2抗体の役割を検討する目的で、抗GluRe2抗体エピトープの検討を行った。

B. 研究方法

【対象】抗GluR抗体測定目的で臨床情報ならびに血清・髄液などの検体送付を受けた急性脳炎・脳症関連369症例から、腫瘍合併例、再発例、慢性例、膠原病合併例、インフルエンザ脳症、単純ヘルペスウィルスPCR陽性例などを除き、辺縁系症状で神経症状が始まった15歳以上のNPNHALE 50例を対象とした。全長GluR2蛋白を抗原としたイムノブロット法で髄液の抗GluR2抗体陽性の35例を陽性群、同じイムノブロット法で血清髄液ともに抗GluR2抗体陰性の15例を陰性群とした。

対照血清は健康成人の血清を、疾病対照髄液は炎症性神経疾患の否定された症例の髄液を用いた。

【方法】抗GluR2抗体エピトープは、N末細胞外ドメイン (NT2)、膜貫通部分M3-4間の細胞外ドメイン (M3-4)、C末細胞内ドメイン (CT1) のペプチドを合成し、それらを抗原としてELISA法により吸光度 (OD) を測定し、評価した (図2)。NT2に対する抗体を抗GluR2-NT2抗体、M3-4に対する抗体を抗GluR2-M3-4抗体、CT1に対する抗体を抗GluR2-CT1抗体と呼ぶ。エピトープと臨床経過との関連は、脳炎症状出現日を0日として検討した。

(倫理面への配慮)

倫理委員会にて承認された方法で同意を得た後、匿名化して症例情報・検査結果を検討した。

C. 研究結果

1. 抗GluR2抗体エピトープによるNPNHALEの診断

血清抗GluR2-NT2抗体、抗GluR2-M3-4抗体、抗GluR2-CT1抗体のOD値はすべて、陽性群が対照に比べ有意に高値であった。陰性群では、抗GluR2-NT2抗体、抗GluR2-M3-4抗体は対照と有意差がなく、抗GluR2-CT1抗体のOD値のみ対照より有意に高値であった (図3)。

髄液抗GluR2-NT2抗体、抗GluR2-M3-4抗体、抗GluR2-CT1抗体のOD値はすべて、陽性群が疾病対照に比べ有意に高値であった。陰性群では、抗GluR2-M3-4抗体、抗GluR2-CT1抗体は疾病

対照と有意差がなく、抗GluR2-NT2抗体のOD値のみ疾病対照より有意に高値であった。抗GluR2-M3-4抗体は陽性群で有意に陰性群より高値であった。

Receiver-operator characteristic (ROC) curvesによる解析では、血清抗GluR2-NT2抗体>髄液抗GluR2-NT2抗体>血清抗GluR2-CT1抗体>髄液抗GluR2-M3-4抗体の順に、対照との鑑別に検査として有用であることを示した。

血清・髄液ともに、陰性群にも陽性群と同じレベルの抗GluR2-NT2抗体、抗GluR2-M3-4抗体、抗GluR2-CT1抗体 (OD値) を示す検体があった。

2. 抗GluR2抗体エピトープからみたNPNHALEの病態の検討

血清および髄液の抗GluR2-NT2抗体、抗GluR2-M3-4抗体、抗GluR2-CT1抗体のOD値は、症例ごとにほぼ一定の値で、エピトープ間でばらつきは少なく、ほぼ同レベルの抗体値であった (図4)。また、抗GluR2-NT2抗体、抗GluR2-M3-4抗体、抗GluR2-CT1抗体 (OD値) の髄液/血清比は各抗体で有意差はなかった。

髄液細胞数と髄液抗GluR2-NT2抗体、抗GluR2-M3-4抗体、抗GluR2-CT1抗体は正の相関を示した。

血清抗GluR2-NT2抗体、抗GluR2-M3-4抗体、抗GluR2-CT1抗体のOD値は、脳炎発病後10-20日に最高値となり、髄液抗GluR2-NT2抗体、抗GluR2-M3-4抗体、抗GluR2-CT1抗体のOD値は、脳炎発病後0-10日に最高値となる傾向を示した。

死亡例では、血清抗GluR2-NT2抗体、抗GluR2-M3-4抗体、抗GluR2-CT1抗体の高値な症例が多かったが、髄液抗GluR2-NT2抗体、抗GluR2-M3-4抗体、抗GluR2-CT1抗体は平均的なレベルであった。髄液抗GluR2-NT2抗体は急性期入院日数と正の相関を示した。

D. 考察

15歳以上の成人期発症のNPNHALE50例の血清・髄液中の抗GluR2抗体のエピトープを明ら

かにする目的で、抗GluRε2-NT2抗体、抗GluRε2-M3-4抗体、抗GluR ε2-CT1抗体を検討した。

抗GluRε2抗体陽性のNPNHALEでは、GluRε2分子のN末・M3-4間・C末をエピトープとする抗体がほぼ等しく血清および髄液中に検出され、GluRε2分子の幅広い領域をエピトープとする抗GluRε2抗体が産生されていた。よって感染ウイルス等に対する抗体が交差免疫でGluRε2分子にも反応するというよりは、GluRε2分子が幅広く断片化して抗原刺激となり、抗体産生が血清中で起こっている可能性が高い。髄液への移行に3つのエピトープ間で差はないため、N末以外をエピトープとする抗GluRε2抗体も中枢神経系に侵入するが、GluRε2分子に作用できるのは細胞外ドメインを抗原とする抗GluRε2-NT2抗体、抗GluRε2-M3-4抗体と思われる。抗GluRε2-NT2抗体、抗GluRε2-M3-4抗体それぞれの作用は今後検討する必要がある。

従来のイムノプロット法による抗GluRε2抗体測定には5日程度要するが、ELISAによる抗GluRε2-NT2抗体、抗GluRε2-M3-4抗体、抗GluRε2-CT1抗体の測定はほぼ24時間で可能である。今回の検討で陽性群は対照に比べてすべてのエピトープ (ELISA) が高値であり、ROCからは血清・髄液抗GluRε2-NT2抗体測定が感度・特異性に優れることが分かった。一方、陰性群の中には抗GluRε2-NT2抗体などのエピトープが高値を示す症例もあり、イムノプロット法が低感度であることを示唆した。よって、抗GluRε2抗体の関与するNPNHALEの診断にはイムノプロット法より、ELISAによる抗GluRε2-NT2抗体が優れていると思われた。

死亡例では血清抗GluRε2-NT2抗体、抗GluRε2-M3-4抗体、抗GluRε2-CT1抗体が高値であり、中枢神経系以外の全身での抗GluRε2抗体の何らかの作用が予後を規定している可能性がある。髄液抗GluRε2-NT2抗体が高い症例では入院日数が長い傾向を示し、中枢神経系への作用の主体がN末をエピトープとする抗GluRε2抗体であることを示唆するのかもしれない。

E. 結論

成人期発症のNPNHALEの抗GluRε2抗体はGluRε2分子の幅広い領域をエピトープとしており、診断、予後の判断の面で有用である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yukitoshi Takahashi, Epitope of autoantibodies to NMDA-receptor in paraneoplastic limbic encephalitis, *Annals of Neurology*, 2008; 64: 110-111.
2. Yukitoshi Takahashi, Yuko Kubota, Etsuko Yamasaki, Shigeo Nishimura, Hisano Tsunogae, Tateki Fujiwara, Autoantibodies against GluR epsilon 2 in adult patients with non-paraneoplastic acute limbic encephalitis, *J Neuroimmunology*, 2008; 203: 180.
3. Yukitoshi Takahashi, Jun Mine, Yuko Kubota, Etsuko Yamazaki, Tateki Fujiwara, A substantial number of Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4⁺ T cells, TNF α, and Granzyme B in CSF, *Epilepsia*, Published Online: Jan 21 2009 12:22AM, DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01977.x.
4. Masaya Kubota, Yukitoshi Takahashi, Steroid-responsive chronic cerebellitis with positive glutamate receptor delta 2 antibody, *J Child Neurology*, 2008; 23: 228-230.
5. Takashi Ichiyama, Hiroshi Shoji, Yukitoshi Takahashi, Takeshi Matsushige, Madoka Kajimoto, Takashi Inuzuka, Susumu Furukawa, Cerebrospinal fluid levels of cytokines in non-herpetic acute limbic encephalitis: Comparison with herpes simplex encephalitis, *Cytokine* 2008; 44: 149-153.
6. Nahoko Kaniwa, Yoshiro Saito, Michiko Aihara, Kayoko Matsunaga, Masahiro Tohkin, Kouichi Kurose, Jun-ichi Sawada, Hirokazu Furuya, Yukitoshi Takahashi, Masaaki Muramatsu, Shigeru Kinoshita, Masamichi Abe, Hiroko Ikeda, Mariko Kashiwagi, Yixuan Song, Mayumi Ueta, Chie Sotozono, Zenro Ikezawa, Ryuichi Hasegawa, HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, *Pharmacogenomics*, 2008; 9: 1617-1622.
7. Kiyoshi Egawa, Yukitoshi Takahashi, Yuko Kubota, Hideki Kubota, Yushi Inoue, Takeki Fujiwara, Osamu Onodera, Electroclinical Features of Epilepsy in Patients with Juvenile Type Dentatorubral-pallidolusian Atrophy, *Epilepsia*, 2008; 49(12): 2041-2049.
8. Yukitoshi Takahashi, Hisashi Mori, Masayoshi Mishina, Masahiko Watanabe, Naomi Kondo, Jiro Shimomura, Yuko Kubota, Kazumi Matsuda, Katsuyuki Fukushima, Naohide Shiroma, Noriyuki Akasaka, Hiroshi Nishida, Atsushi Imamura, Hiroo Watanabe, Nobuyoshi Sugiyama, Makoto Ikezawa, Tateki Fujiwara,

- Autoantibodies to NMDA-type GluR ϵ 2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua, *Epilepsia* in press.
9. Kiyoshi Fukaya, Hisao Nagata, Takumi Yoshimura, Toshiyo Tamura, Osamu Tanaka, Yukitoshi Takahashi, Mituya Uchida, DEVELOPMENT OF WEARABLE AIRBAGS FOR FALLS ON THE LEVEL FLOORS. Proceedings of International Conference on Slips, Trips and Falls 2007: From Research to Practice, in press.
 10. Mariko Kashiwagi, Michiko Aihara, Yukitoshi Takahashi, Etsuko Yamazaki, Yumiko Yamane, Yixuan Song, Masaaki Muramatsu, Zenro Ikezawa, HLA genotypes in carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug response in Japanese patients, *J Dermatology*, in press.
 11. 高橋幸利, 西村成子, 角替央野, 急性辺縁系脳炎におけるグルタミン酸受容体自己免疫の病態, *Clinical Neuroscience*, 2008; 26: 508-511.
 12. 高橋幸利, 急性非ヘルペス性脳炎-自己免疫的アプローチ-, *Neuroinfection*, 2008; 6: 85-92.
 13. 高橋幸利, 向田壮一, 池上真理子, 高橋宏佳, 美根潤, てんかんの最新情報, 9. 免疫学的病態解明・診断と治療, *PharmaMedica*, 2008; 26: 51-54.
 14. 高橋幸利, 向田壮一, 池上真理子, 高橋宏佳, 美根潤, 3. 抗 GluR 抗体と脳炎, *神経内科*, 2008; 69: 350-358.
 15. 高橋幸利, 山崎悦子, 西村成子, 角替央野, 丹羽憲司, Josep Dalmau, 藤原建樹, 急性辺縁系脳炎・脳症と NMDA 型グルタミン酸受容体, *臨床神経学*, 2008; 48: 926-929.
 16. 高橋幸利, 高山留美子, 向田壮一, 池上真理子, 高橋宏佳, 美根潤, 特集II/抗 NMDA 受容体抗体と脳炎, 5. グルタミン酸受容体抗体, *神経内科*, 2009; 70: 87-96.
 17. 高橋健太郎, 木津りか, 宮田功一, 水野裕介, 柳忠弘, 林美恵, 本間英和, 番場正博, 高橋幸利, ステロイド反応性非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例, *小児科*, 2008; 49: 2047-2051.
 18. 永井勲久, 川尻真和, 伊賀頼道也, 高橋幸利, 小原克彦, 三木哲郎, 長期の人工呼吸管理後軽快した重症非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例, *神経内科* 2008; 68: 282-286.
 19. 六反田拓, 稲富雄一郎, 米原敏郎, 高橋幸利, 平野照之, 内野誠, 血清・髄液中抗グルタミン酸受容体抗体陽性が診断を混乱させた glioblastoma の1例, *臨床神経学*, 2008; 48: 497-500.
 20. 大谷英之 高橋幸利 井上有史 藤原建樹, パニック障害として SSRI を投与され, てんかん発作が増悪した側頭葉てんかんの1例, *小児科臨床*, 2008; 61: 1854-1858.
 21. 小林史和, 長坂高村, 小林理恵子, 塩澤全司, 高橋幸利, ウィルス性小脳炎による opsoclonus-polymyoclonia 症候群の1例, *神経内科*, 2008; 69: 390-393.
 22. 高橋幸利, 山崎悦子, 長尾雅悦, 小出信雄, 宇留野勝久, 達山潤, 岡田久, 渡辺宏雄, 樋口嘉久, 高田裕, 夫敬憲, 馬場啓至, 村木幸太郎, 田中浩之, 湯浅龍彦, 須貝研司, 急性脳炎の後遺症に関する調査, -ADL・てんかん発作・知的障害・精神障害・記憶障害・運動障害-, *Neuroinfection*, 2009; 13: in press.
 23. 高橋幸利, 池上真理子, 向田壮一, 小児疾患診療のための病態生理2, てんかん, *小児内科増刊号*, 41: 印刷中.
 24. 高橋幸利, 向田壮一, 池上真理子, 病気と薬パーフェクトブック 2009: てんかん, 薬局, 印刷中.
 25. 高橋幸利, 木全かおり, 高山留美子, 向田壮一, 池上真理子, 高橋宏佳, 美根潤, 小児てんかんの診療-最近の考え方, III. てんかんと鑑別が必要な発作性疾患, 6. 光感受性発作, *小児内科*, 2009; 41: 印刷中.
 26. 高橋幸利, 久保田裕子, 今井克美, 池田浩子, 山崎悦子, 小児てんかんの診療-最近の考え方, II. 小児で重要なてんかん症候群, 3. 小児の慢性進行性持続性部分てんかん・ラスマッセン症候群, *小児内科*, 2009; 41: 印刷中.
 27. 木全かおり, 高橋幸利, 藤原建樹, ビデオゲーム誘発発作における誘発因子の調査, *日本小児科学会誌*, 印刷中.
 28. 美根潤, 高橋幸利, 高橋宏佳, 大谷早苗, 池田浩子, 久保田裕子, 今井克美, 藤原建樹, インフルエンザワクチン接種後にみられたてんかん 3 例の病態の検討, *日本小児科学会誌*, 印刷中.
- ## 2. 学会発表
1. Yukitoshi Takahashi, Yuko Kubota, Etsuko Yamazaki, Shigeko Nishimura, Hisano Tsunogae, Tateki Fujiwara, Autoantibodies against GluR epsilon 2 in adult patients with non-paraneoplastic acute limbic encephalitis, 9th International Congress of Neuro Immunology, October 26-30 2008, Fort Worth, Texas.
 2. Hideyuki Ohtani, Yukitoshi Takahashi, Sanae Ohtani, Ikuo Ogiwara, Emi Mazaki, Kazuhiro Yamakawa, Tateki Fujiwara, Yushi Inoue, Hyperthermia induced epileptic seizures in mice carrying a *SCN1A* mutation, 8th European Congress on Epileptology, Berlin, September 21 - 25, 2008.
 3. Japan SMEI study group: Inoue Y, Ohtsuka Y, Oguni H, Takahashi Y, Tohyama J, Baba H, Fukushima K, Ohtani H, Ikeda S, Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome, 8th European Congress on Epileptology, Berlin, September 21 - 25, 2008.
 4. Masaaki Muramatsu, Michiko Aihara, Mariko Kashiwagi, Yukitoshi Takahashi, Zenro Ikezawa, Naoko Kaniwa, HLA genotypes in carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug response: difference between Japanese and Han-Chinese, 13th International genome congress, Sep 26-Oct 1st, 2008.
 5. Nahoko Kaniwa, Yoshiro Saito, Michiko Aihara, Kayoko Matsunaga, Masahiro Tohkin, Kouichi Kurose, Hirokazu Furuya, Yukitoshi Takahashi, Masaaki Muramatsu, Shigeru Kinoshita, Zenro Ikezawa, Ryuichi Hasegawa, An exploratory study of genetic biomarkers associated with Japanese SJS/TEN patients: a nation-wide multi-center study in Japan, International Society for the Study of Xenobiotics,

- October, 12, 2008, Sandiego.
6. Kouichi Kurose, Yoshiro Saito, Masahiro Tohkin, Nahoko Kaniwa, Michiko Aihara, Kayoko Matsunaga, Yukitoshi Takahashi, Hirokazu Furuya, Masaaki Muramatsu, Shigeru Kinoshita, Zenro Ikezawa, Jun-ichi Sawada, Ryuichi Hasegawa, Association between HLA alleles and carbamazepine- and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients, International Society for the Study of Xenobiotics, October, 12, 2008, Sandiego.
 7. Hiroka Takahashi, Yukitoshi Takahashi, K. Imai, A. Manabe, R. Hosoya, M. Ogiwara, H. Numabe, A. Nezu, T. Nagai, Y. Toribe, N. Kondo, T. Fujiwara, Characteristics of epilepsy in eight patients with Inv Dup (15), 62nd Annual meeting of America Epilepsy Society, Dec. 5-9, 2008, Seattle.
 8. Imai, K., Matsuda, K., Ikeda, H., Otani, S., Takahashi, H., Mine, J., Ohtani, H., Kubota, Yukitoshi Takahashi, Y., Inoue, Y., Fujiwara, T., IOMAZENIL-SPECT AND FDG-PET FINDINGS IN INTRACTABLE CHILDHOOD FOCAL EPILEPSY WITH MRI LESIONS, 62nd Annual meeting of America Epilepsy Society, Dec. 5-9, 2008, Seattle.
 9. Hiroko Ikeda, K. Matsuda, H. Takahashi, K. Imai, Y. Kubota, Yukitoshi Takahashi, H. Ikeda, Y. Inoue, T. Fujiwara, Early images of 123I - iomazenil SPECT in childhood with localization - related epilepsy, 62nd Annual meeting of America Epilepsy Society, Dec. 5-9, 2008, Seattle.
 10. 高橋幸利、西村成子、角替央野、藤原建樹、丹羽憲司、卵巣奇形腫を合併する急性辺縁系脳炎・脳症16症例の臨床特徴と抗GluR2抗体、第20回日本神経免疫学会学術集会、2008年4月17-18日、新潟。
 11. 高橋幸利、分野別シンポジウム No6 「脳炎・脳症の新しい概念、病態、治療」非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、第111回日本小児科学会、2008年4月25日-27日、東京。
 12. Yukitoshi Takahashi, Etsuko Yamasaki, Shigeo Nishimura, Hisano Tsunogae, Tateki Fujiwara, Josep Dalmau, Symposium on anti-NMDAR antibodies encephalopathy, Acute limbic encephalitis and NMDA Receptor, 第49回日本神経学会、2008年5月15-17日、横浜。
 13. 高橋幸利、てんかんの診かた-基本と最近の研究から、第22回 島根てんかん研究会、2008年6月13日、出雲。
 14. 高橋幸利、てんかんのトピックス-新しい抗てんかん薬と自己免疫的アプローチ-第55回広島てんかん懇話会、2008年9月6日、広島。
 15. 高橋幸利、抗グルタミン酸受容体抗体と脳炎、第六回岡山神経内科勉強会、2008年10月17日、岡山。
 16. 高橋幸利、てんかんの自己免疫アプローチ、第23回大分てんかん懇話会、2008年11月17日、大分。
 17. 高橋幸利、てんかんの免疫学的アプローチ、第21回徳島てんかん懇話会、2009年2月19日、徳島。
 18. 高橋幸利、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と自己免疫病態、神経疾患講演会、2009年2月20日、旭川。
 19. 高橋幸利、NMDA型グルタミン酸受容体(GluR)と神経疾患、第21回日本神経免疫学会学術集会シンポジウム、2009年3月12日、大阪。
 20. 米田誠、法木左近、松永晶子、佐藤万美子、中川広人、梅田幸寛、水野史朗、木村浩彦、伊藤浩史、高橋幸利、栗山勝、長期経過を観察しえた成人 Rasmussen 脳次の剖検例、第20回日本神経免疫学会学術集会、2008年4月17-18日、新潟。
 21. 長澤哲郎、星野英紀、水口浩一、久保田雅也、高橋幸利、「若年性女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 AJFNE」と考えられた15歳男児例、第111回日本小児科学会、2008年4月25日-27日、東京。
 22. 高橋幸利、池田浩子、山崎悦子、西村成子、藤原建樹、抗てんかん薬による重症薬疹の患者及び対照群に係わるHLA型に関する研究-カルバマゼピン-、重篤な皮膚有害事象の診断・治療と遺伝子マーカーに関する研究班 第3回班会議、2008年5月10日、東京。
 23. 麓直浩、井上治久、松本理器、長谷川隼、高橋幸利、池田昭夫、高橋良輔、高齢でてんかん重積を初発した抗GluR抗体陽性の担癌患者の検討、第49回日本神経学会、2008年5月15-17日、横浜。
 24. 田代裕一、山崎恒夫、高橋幸利、岡本幸市、当科で経験した非ヘルペス性辺縁系脳炎患者の自己免疫的機序の検討、第49回日本神経学会、2008年5月15-17日、横浜。
 25. 今村 淳、三浦良介、宮崎弘呂子、折居恒治、伊藤玲子、高橋幸利、幼児期に発症した點頭てんかんの一例、日本小児科学会東海地方会、2008年5月11日、長久手。
 26. 美根潤、高橋幸利、高橋宏佳、大谷早苗、池田浩子、山崎悦子、久保田裕子、今井克美、藤原建樹、インフルエンザワクチン接種後にてんかんを発病した3症例における、病態、治療法の検討、第50回日本小児神経学会、2008年5月28-31日、東京。
 27. 高橋宏佳、高橋幸利、美根潤、大谷早苗、大谷英之、池田浩子、四家達彦、下村次郎、久保田裕子、久保田英幹、重松秀夫、井上有史、藤原建樹、乳児重症ミオクロニーてんかん患者38例の抗てんかん薬治療効果、第50回日本小児神経学会、2008年5月28-31日、東京。
 28. 高橋幸利、山崎悦子、西村成子、角替央野、藤原建樹、小児の急性辺縁系脳炎における抗GluR2抗体の意義、第50回日本小児神経学会、2008年5月28-31日、東京。
 29. 大谷英之、田中正樹、高橋幸利、井上有史、藤原建樹、笹川睦男、溝淵廣広、抗てんかん剤の催奇形性に関する国際的調査(EURAP)の日本における現状報告、第50回日本小児神経学会、2008年5月28-31日、東京。
 30. 池田浩子、久保田英幹、久保田裕子、今井克美、下村次郎、重松秀夫、大谷早苗、高橋宏佳、美根潤、高橋幸利、藤原建樹、ミオクロニー欠伸てんかんの臨床脳波学的検討、第50回日本小児神経学会、2008年5月28-31日、東京。
 31. 三牧正和、佐藤敬志、高橋寛、伊藤雅之、高橋幸利、岡明、水口雅、初診時より大脳皮質病変と対側の基底核病変を認めたRasmussen syndromeの1例、第50回日本小児神経学会、2008年5月28-31日、東京。
 32. 片桐朋子、荒木聡、由井崇子、宮田理英、田沼直之、

- 林雅晴、高橋幸利、重篤な経過で発症したが、良好な転帰をとった非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1女児例、第50回日本小児神経学会、2008年5月28-31日、東京。
33. 宮本健、鈴木輝彦、遠藤雄策、平野浩一、高橋幸利、大関武彦、脳梁膨大部一過性病変と小脳症状を呈したロタウイルス脳炎の一例、第50回日本小児神経学会、2008年5月28-31日、東京。
34. 中山龍次郎、岡本裕嗣、野妻智嗣、稲森由恵、道園久美子、渡邊修、梅原藤雄、高橋幸利、有村公良、低体温・健忘・失見当識にて発症し、後に脳梁膨大部病変を呈した抗AQP4抗体陽性の1例、神経学会九州地方会、2008年6月14日。
35. 池上真理子、高橋幸利、美根潤、高橋宏佳、向田壮一、大谷早苗、池田浩子、今井克美、久保田裕子、藤原建樹、折居健治、近藤直実、再発性脳炎・脳症、肥厚性硬膜炎を合併した染色体異常症の一例、第49回静岡小児神経研究会、2008年6月21日、浜松。
36. 星野 愛、八谷清夫、花房由季子、熊田聡子、栗原栄二、高橋幸利、てんかん発症数日後に右口角のミオクローヌスを生じ、頭部MRI上皮質に多発性の異常信号を認めた5歳男児例、第52回多摩小児神経懇話会、2008年6月28日、府中。
37. 古市 康子、吉田 裕慈、恵美須 礼子、関 真理子、井上 知美、清水 宏明、浅井 陽、松原 祥高、木下 清二、高橋 幸利、難治頻回部分発作重積型急性脳炎 (Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures; AERRPS) と考えられた1症例、第178回大阪小児科学会、2008年6月28日、大阪。
38. 湯川理己、朴貴塚、山本司郎、由上登志郎、橋本哲也、大坪亮一、中澤健一郎、原齊、高橋幸利、抗GluR抗体陽性であった亜急性脳炎の一例、日本神経学会第88回近畿地方会、2008年7月12日、大阪。
39. 高橋宏佳、高橋幸利、美根潤、大谷早苗、大谷英之、下村次郎、久保田裕子、井上有史、藤原建樹、Topiramateが有効であったDravet症候群の2例、第1回日本てんかん学会東海・北陸地方会、2008年7月12日、名古屋。
40. 五十嵐愛子、小倉一将、川谷正男、畑 郁江、大嶋勇成、眞弓光文、高橋幸利、転換性障害と鑑別を要した非ヘルペス性脳炎の1例、第44回中部日本小児科学会、2008年8月24日、富山。
41. 小野浩明、松橋紀久、木下義久、坂野 堯、古江健樹、大田敏之、高橋幸利、インフルエンザ感染を契機に発症した非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例、第55回広島てんかん懇話会、2008年9月6日、広島。
42. 富岳 亮、大熊 彩、山元敏正、高橋幸利、荒木信夫、39歳でてんかん重積発作を呈し、その後片側性大脳萎縮が進行したラスマッセン脳炎の46歳男性例、189回日本神経学会関東地方会、2008年9月。
43. 斎藤嘉朗、頭金正博、黒瀬光一、澤田純一、長谷川隆一、外園千恵、木下茂、高橋幸利、古谷博和、村松正明、松永佳世子、相原道子、池澤善郎、鹿庭なほ子、日本人におけるスティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症と相関するHLAタイプの探索 (第一報)、平成20年度免疫毒性学会、2008年9月11日-12日、東京。
44. 池上 真理子、高橋 幸利、向田 壮一、大谷 早苗、池田 浩子、今井 克美、久保田 裕子、藤原 建樹、熊田 聡子、仁後 綾子、感染を契機にててんかんを発病した20番環状染色体を有する女児例、第49回日本小児神経学会関東地方会、2008年9月20日、静岡。
45. 高橋幸利、池田浩子、山崎悦子、藤原建樹、鹿庭なほ子、斎藤嘉朗、相原道子、個に応じた医療を目指して、カルバマゼピンによる重症薬疹に係わるHLAの研究、日本人類遺伝学会 第53回大会、2008年9月27-30日、横浜。
46. 千葉悠平、勝瀬大海、古野 拓、藤原晶子、山田高裕、福島 浩、岸田日帯、米田 誠、高橋幸利、平安良雄、抗グルタミン酸受容体抗体陽性自己抗体介在性辺縁系脳炎の1例、日本精神科診断学会、2008年10月10日、市山高志、庄司社史、高橋幸利、松重武志、梶本まどか、古川 漸、非ヘルペス性辺縁系脳炎の髄液サイトカイン解析；単純ヘルペス脳炎との比較検討、第13回日本神経感染症学会、2008年10月10-11日、東京。
47. 新田和仁、東城加奈、石井亘、関島良樹、吉田邦広、高橋幸利、池田修一、Guillain-Barré症候群の加療中に抗グルタミン酸受容体 $\alpha 2$ 抗体関連の急性辺縁系脳炎を併発した一例、第13回日本神経感染症学会、2008年10月10-11日、東京。
49. 吉川哲史、高橋幸利、非ヘルペス性辺縁系脳炎と診断された患者髄液におけるHSV以外のヒトヘルペスウイルス検出状況、第13回日本神経感染症学会、2008年10月10-11日、東京。
50. 中嶋秀人、細川隆史、杉野正一、木村文治、花房利昭、高橋幸利、非ヘルペス性辺縁系脳炎における髄液中ケモカインの解析、第13回日本神経感染症学会、2008年10月10-11日、東京。
51. 高橋幸利、山崎悦子、西村成子、角替央野、藤原建樹、急性非ヘルペス性辺縁系脳炎・脳症における抗GluR2抗体のエピトープの意義、第13回日本神経感染症学会、2008年10月10-11日、東京。
52. 高橋幸利、久保田裕子、美根潤、山崎悦子、角替央野、西村成子、藤原建樹、ラスマッセン症候群のCD8⁺T細胞の分子免疫学的病態研究、トランスレーショナルリサーチセッション、第42回日本てんかん学会、2008年10月18-19日、東京。
53. 今井克美、松田一己、大谷早苗、池田浩子、美根潤、高橋宏佳、久保田裕子、高橋幸利、井上有史、藤原建樹、小児難治焦点性てんかんにおけるTomazenil-SPECTとFDG-PETの有用性の比較検討、第42回日本てんかん学会、2008年10月18-19日、東京。
54. 高橋宏佳、高橋幸利、美根潤、大谷早苗、大谷英之、下村次郎、久保田裕子、井上有史、藤原建樹、Dravet症候群に対するTopiramateの治療効果、第42回日本てんかん学会、2008年10月18-19日、東京。
55. 柏原健一、今村貴樹、河田幸波、大野学、高橋幸利、成人発症Rasmussen症候群の1例、第42回日本てんかん学会、2008年10月18-19日、東京。
56. 大谷英之、大谷早苗、高橋幸利、井上有史、藤原建樹、荻原郁夫、真崎恵美、山川和弘、SMEIモデルマウスにおける熱誘発発作の検討、第42回日本てんかん学会、2008年10月18-19日、東京。
57. 青天目 信、平井 聡里、荒井 洋、森田 祥子、北

- 井 征宏、新谷 研、富永 康仁、下野 九理子、沖永 剛志、永井 利三郎、高橋幸利、大衛恵一、ステロイドパルス3クールとタクロリムス内服療法を行ったRasmussen症候群の1例、第42回日本てんかん学会、2008年10月18-19日、東京。
58. 池田浩子、今井克美、久保田裕子、下村次郎、重松秀夫、久保田英幹、高橋幸利、井上有史、藤原建樹、「ミオクロニー欠伸てんかん」の発作症状についての検討、第42回日本てんかん学会、2008年10月18-19日、東京。
59. 古澤嘉彦、中村治雅、山本敏之、小川雅文、村田美穂、渡辺雅子、高橋幸利、非虚性てんかん重積発作を伴った、再発性脳炎の39歳女性例、第42回日本てんかん学会、2008年10月18-19日、東京。
60. 渡邊宏雄、高橋幸利、良好な知的発育を認める乳児重症ミオクロニーてんかんの一例、第42回日本てんかん学会、2008年10月18-19日、東京。
61. 立花直子、吉田拓弘、林良一、白川貴士、石井恵子、高橋幸利、有馬邦正、池田修一、卵巣奇形腫を合併した非ヘルペス性脳炎の若年女性例-摘出卵巣奇形腫の神経免疫組織化学的検討を含めて、Shinsyu Neurology Conference、2008年11月。
62. 牧野隆宏、金井数明、山中義崇、桑原聡、高橋幸利、抗GluR ϵ 2抗体の関与が疑われた後頭側頭葉病変を伴う後頭葉てんかんの63歳男性例、千葉てんかん懇話会、2008年12月、千葉。
63. 高橋宏佳、今井克美、竹浪千景、美根 潤、大谷早苗、高山留美子、池田浩子、久保田裕子、高橋幸利、井上有史、藤原建樹、ケトン食が著効した難治未決定てんかんの一例、第50回静岡小児神経研究会、2008年11月29日、静岡。
64. 浦 茂久、高橋 育子、黒島 研美、吉田 一人、中野 仁、高橋 幸利、脳脊髄炎症状を呈したStiff-person 症候群の1例、日本神経学会北海道地方会、2008年12月、北海道。
65. 吉川健治、鈴木 元、高橋幸利、京都府乙訓地域における自己免疫性脳症の6例、日本神経学会第89回近畿地方会、2008年12月、大阪。
66. 山本 吉章、三島 信行、古牧 理恵子、松田 一己、高橋 幸利、バルプロ酸服用患者における高アンモニア血症発生に関する危険因子の検討、第29回日本臨床薬理学会、2008年12月4日-6日、東京。
67. 柏原健一、大野 真名園、今村貴樹、河田幸波、高橋幸利、抗グルタミン酸抗体陽性の辺縁系脳炎を呈した再発性多発性軟骨炎の一例、第85回日本神経学会中国四国地方会、2008年12月6日、岡山。
68. 上田麻紀、宮脇宏、宮崎博章、横田忠明、高橋幸利、椎裕章、合併症管理に苦慮した若年女性卵巣奇形腫関連脳炎の一例、日本神経学会九州地方会、2008年12月。
69. 遠藤史人、高橋幸利、術後に自己免疫性脳炎が顕在化した難治てんかんの1例、関東機能外科学会、2008年9月、東京。
70. 遠藤史人、高橋幸利、術後に自己免疫性脳炎が顕在化した難治てんかんの1例、第32回日本てんかん外科学会、2009年1月23日、東京。
71. 高山留美子、今井克美、池上真理子、向田壮一、池田浩子、芳村勝城、久保田裕子、松田一己、高橋幸利、藤原建樹、平林伸一、MRI上、皮質形成異常または腫瘍性の鑑別診断に苦慮した症候性部分てんかんの1例、第65回東海てんかん集談会、2009年2月14日、名古屋。
72. 立花直子、吉田拓弘、林良一、白川貴士、石井恵子、高橋幸利、有馬邦正、池田修一、卵巣奇形腫を合併した非ヘルペス性脳炎の若年女性例：摘出卵巣奇形腫の神経免疫組織化学的検討、日本神経免疫学会、2009年3月、大阪。
73. 鹿庭 なほ子、斎藤 嘉朗、頭金 正博、黒瀬 光一、長谷川 隆一、高橋 幸利、古谷 博和、松永 佳世子、村松 正明、小菅 治彦、木下 茂、池田 浩子、安部 正通、柏木 麻理子、宋 イシュアン、外園 千恵、上田 真由美、相原 道子、池澤 善郎、日本人における重症薬疹発症に関連するバイオマーカーの探索、日本薬学会第129回年会、2009年3月26日~28日、京都。
74. 頭金正博、鹿庭なほ子、黒瀬光一、斎藤嘉朗、長谷川隆一、高橋幸利、古谷博和、松永佳世子、村松正明、小菅治彦、木下茂、池田浩子、安部正通、柏木麻理子、宋イシュアン、外園千恵、上田真由美、相原道子、池澤善郎、スティーブンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症の発症と関連する遺伝子多型の網羅的探索、日本薬学会第129回年会、2009年3月26日~28日、京都。
75. 田中 学、日暮憲道、吉成 聡、南谷幹之、折津友隆、菊池健二郎、高橋幸利、浜野晋一郎、発熱や先行感染を伴わず、軽度意識障害が遷延した亜急性脳症の1女児例、第50回日本小児神経学会関東地方会、2009年3月、東京。
76. 松本行弘、高橋幸利、若年女性の急性非ヘルペス性脳炎と考えられる1症例、日本神経学会北海道地方会、2009年3月。
77. 青木洋文、永石彰子、羽柴奈徳美、中多充世、権藤雄一郎、垣内無一、川村和之、長山成美、田中恵子、松井真、EB virus感染後に大脳・小脳・神経根障害をきたし、ステロイドが奏効した一例、第123回日本神経学会東海北陸地方会、2009年3月7日、金沢。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2009年3月18日現在なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

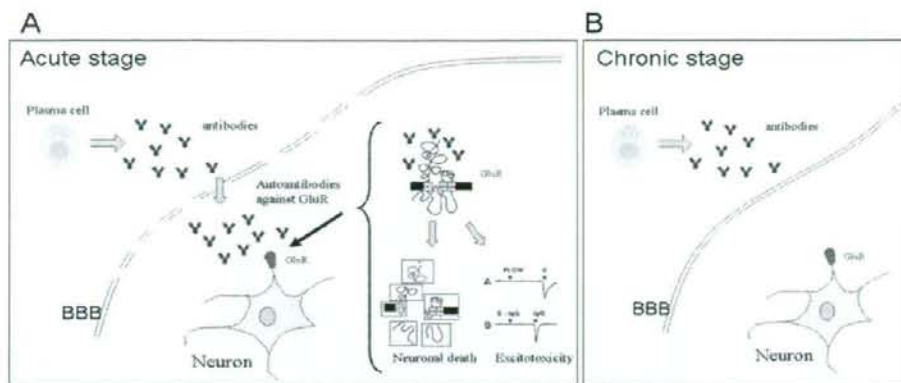


図1. 急性辺縁系脳炎・脳症における抗GluR2抗体の関与仮説

Detection of autoantibodies to NMDA-type GluR

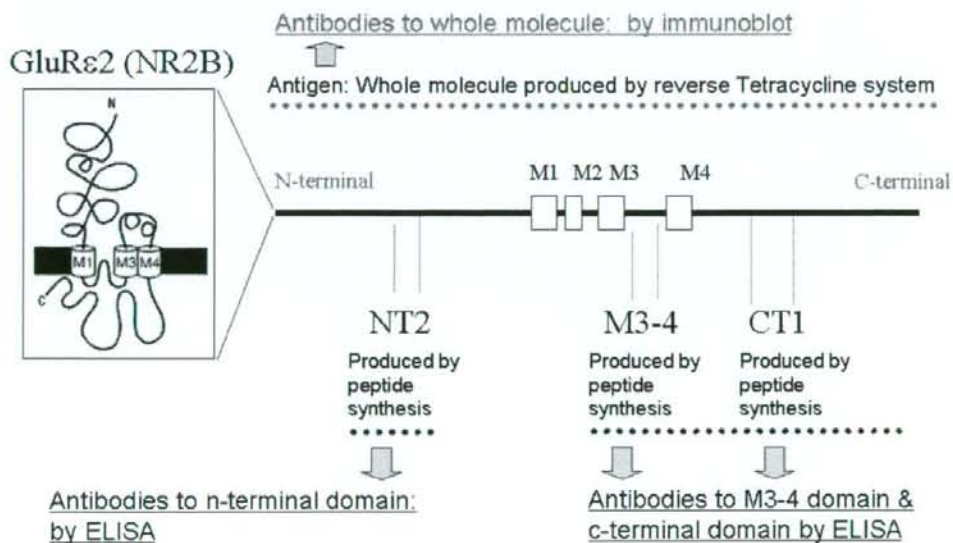


図2. GluR2分子とエピトープの位置

血清・髄液中の抗GluRe2抗体エピソード

-陽性群・陰性群・対照-

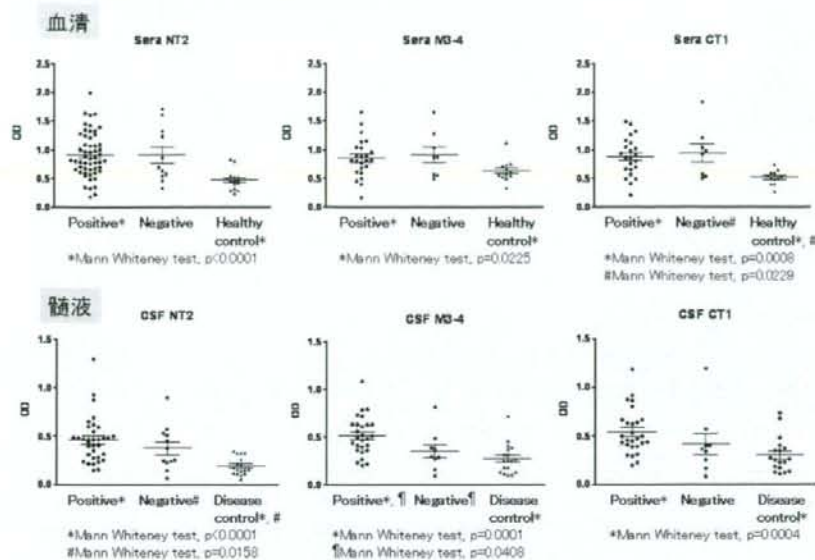


図3. 成人NPNHALEにおける抗GluRe2-NT2抗体、抗GluRe2-M3-4抗体、抗GluRe2-CT1抗体 (OD値) の陽性群・陰性群・対照間の比較

血清・髄液中の抗GluRe2抗体エピソード

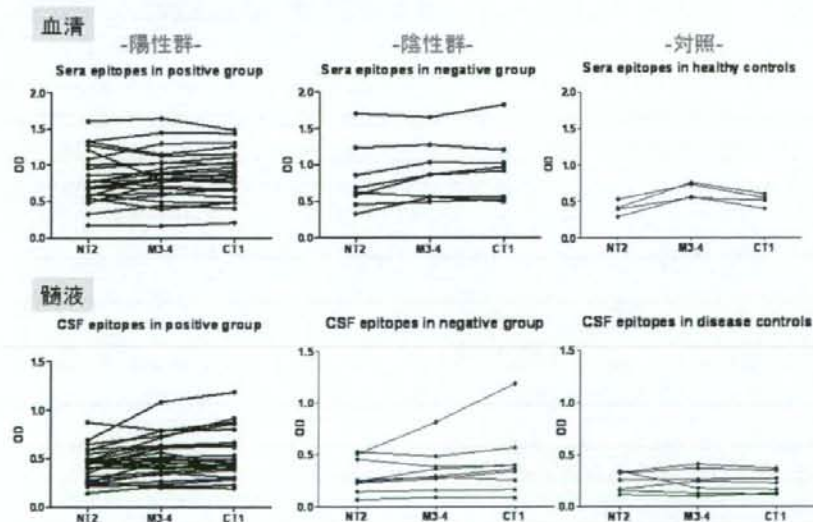


図4. 成人NPNHALEにおける抗GluRe2-NT2抗体、抗GluRe2-M3-4抗体、抗GluRe2-CT1抗体 (OD値) の症例毎の比較

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎における血清 metalloproteinase-9 (MMP-9) と tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) の動態

研究分担者 市山高志

山口大学大学院医学系研究科小児科学分野・准教授

研究要旨

【目的】非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHAE) における血液脳関門機能を血清 matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) と tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) の動態で解析する。

【方法】対象は NHAE 23 例 (男性 6 例、女性 17 例; 15~79 歳、中央値 32 歳)。正常対照群は健康成人 41 例 (男性 5 例、女性 36 例; 15~78 歳、中央値 39 歳)。方法は急性期および回復期における血清 MMP-9、TIMP-1 値を ELISA 法で測定した。検定は Mann-Whitney 検定、Wilcoxon 検定、 χ^2 検定で行った。

【成績】NHAE 群の急性期血清 MMP-9 値および MMP-9/TIMP-1 比は正常対照群に比し、有意に高値だった (ともに $p < 0.001$)。急性期血清 TIMP-1 値は正常対照群に比し、有意に低値だった ($p < 0.001$)。NHAE 群の回復期血清においても同様の傾向だった。NHAE 群の血清 MMP-9 値と MMP-9/TIMP-1 比は急性期に比し、回復期で有意に低下したが ($p = 0.004$, $p = 0.014$)、TIMP-1 値は有意差がなかった。

【考察】MMP-9 は脳の血管基底膜の主要構成成分であるコラーゲン IV を分解する。一方、TIMP-1 は MMP-9 活性を阻害する。従って血液脳関門に対し、MMP-9 は攻撃因子、TIMP-1 は防御因子である。NHAE 急性期での血清 MMP-9、MMP-9/TIMP-1 比高値および血清 TIMP-1 低値は血液脳関門機能の低下を示唆した。血液脳関門機能の低下は末梢血中の免疫担当細胞の中中枢神経系内への侵入を容易にし、中中枢神経系内炎症を促進しやすい状態と考えられた。また急性期だけでなく回復期でも血清 MMP-9、MMP-9/TIMP-1 比高値および血清 TIMP-1 低値であり、血液脳関門機能の低下は長期間持続することが示唆された。

【結論】NHAE の炎症病態過程での MMP-9、TIMP-1 の関与が示唆された。

A. 研究目的

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHAE) について、これまで本研究者らは免疫病態を髄液サイトカイン解析の面から行い、interleukin-6 (IL-6) の上昇がみられた炎症期において髄液中 interferon- γ (IFN γ) の上昇がないことをあきらかにした。このことは NHAE の主な病態はウイルスの中中枢神経系への直接侵襲でない可能性を示唆した。また組織障害作用の強い tumor necrosis factor- α (TNF- α) の真の生物学的活性を反映する

soluble TNF receptor 1 (sTNFR1) も検討した。sTNFR1 値は画像上も組織破壊が顕著な単純ヘルペス脳炎 (HSE) 群で上昇し、NHAE 群では上昇を認めなかった。NHAE 群で髄液 sTNFR1 値の上昇を認めなかったことは組織破壊が顕著でないことを示唆し、HSE 群に比し予後が良好なこととの関連が考えられた。

本年度は NHAE における血液脳関門機能を血清 matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) と tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) の動態で解析した。

B. 研究方法

対象は2002年4月～2007年8月に国内20研究協力病院に入院したNHALE 23例（男性6例、女性17例；15～79歳、中央値32歳）。正常対照群は健康成人41例（男性5例、女性36例；15～78歳、中央値39歳）。方法は急性期および回復期（21～247病日、中央値94病日）における血清MMP-9、TIMP-1値をELISA法（Amersham Biosciences社）で測定した。検定はMann-Whitney検定、Wilcoxon検定、 χ^2 検定で行った。

（倫理面への配慮）

検体採取に際し、患者か保護者の同意を得た。また結果を発表する際には氏名は公表しないことから本研究の対象患者の人権は擁護されるものとする。

C. 研究結果

正常対照群の血清MMP-9は27.5, 6.3-231.8 ng/ml（中央値、範囲）、TIMP-1は120.4, 69.3-206.6 ng/ml（中央値、範囲）、MMP-9/TIMP-1比は0.22, 0.05-2.15（中央値、範囲）だった（図1）。NHALE群の急性期血清MMP-9は206.0, 23.4-506.6 ng/ml ($p < 0.001$)、MMP-9/TIMP-1比は1.98, 0.42-10.87 ($p < 0.001$)と正常対照群に比し、有意に高値であり、TIMP-1は59.4, 36.2-230.0 ng/ml ($p < 0.001$)と正常対照群に比し、有意に低値だった（図1）。NHALE群の回復期においても血清MMP-9値およびMMP-9/TIMP-1比は正常対照群に比し、有意に高値であり（ともに $p < 0.001$ ）、TIMP-1値は正常対照群に比し、有意に低値だった（ $p < 0.001$ ）（図1）。NHALE群の血清MMP-9とMMP-9/TIMP-1比は急性期に比し、回復期で有意に低下したが（ $p = 0.004$, $p = 0.014$ ）、TIMP-1は有意差がなかった。

D. 考察

MMPsは細胞外基質蛋白の分解を調節する酵素の一群である。MMP-9は、脳の血管内皮細胞の基底膜の主要構成成分で、血液脳関門を安定化させる役割を果たすコラーゲンIV

を分解する。MMPsの活性はtissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs)によって調節されており、TIMP-1はMMP-9に強い親和性を有し、MMP-9活性を阻害する。従って血液脳関門に対し、MMP-9は攻撃因子、TIMP-1は防御因子である。

本研究者はこれまでに中枢神経系疾患である急性散在性脳脊髄炎 [Ichiyama T et al., J Neuroimmunol, 2006]、亜急性硬化性全脳炎 [Ichiyama T et al., J Neurol Sci, 2007; Ichiyama T et al., J Infect, 2008]、インフルエンザ脳症 [Ichiyama T et al., Pediatric Infect Dis J, 2007]、けいれん重積型急性脳症 [Suenaga N et al., J Neurol Sci, 2008]、溶血性尿毒症症候群脳症 [Shiraishi M et al., J Neuroimmunol, 2008]、新生児低酸素性虚血性脳症 [Sunagawa S et al., Brain Dev, in press] における血清MMP-9、TIMP-1に関する研究を行ってきた。本研究においてNHALE急性期での血清MMP-9、MMP-9/TIMP-1比高値および血清TIMP-1低値は血液脳関門機能の低下を示唆した。血液脳関門機能低下は末梢血中の免疫担当細胞の中枢神経系内への侵入を容易にし、中枢神経系内炎症を促進しやすい状態や中枢神経系に対する自己抗体産生に有利な条件と考えられた。また急性期だけでなく回復期でも血清MMP-9、MMP-9/TIMP-1比高値および血清TIMP-1低値であり、血液脳関門機能低下は長期間持続することが示唆された。

E. 結論

NHALEの炎症病態過程でのMMP-9、TIMP-1の関与が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Honda R, Ichiyama T, Maeba S, Sunagawa S, Furukawa S. Male siblings with tibia-metacarpal type of chondrodysplasia punctata without maternal factors. Brain Dev 2008; 30: 301-304.
2. Asada K, Ichiyama T, Okuda Y, Okino F, Hashimoto K, Nishikawa M, Furukawa S.

- Cytokine levels in sputum of patients with tracheostomy and profound multiple disabilities. *Cytokine* 2008; 42: 71-76.
3. Ichiyama T, Matsushige T, Siba P, Suarkia D, Takasu T, Miki K, Furukawa S. Cerebrospinal fluid levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in subacute sclerosing panencephalitis. *J Infect* 2008; 56: 376-380.
 4. Shiraishi M, Ichiyama T, Matsushige T, Iwaki T, Iyoda K, Fukuda K, Makata H, Matsubara T, Furukawa S. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hemolytic uremic syndrome with encephalopathy. *J Neuroimmunol* 2008; 196: 147-152.
 5. Nagao T, Morishima T, Kimura H, Yokota S, Yamashita N, Ichiyama T, Kurihara M, Miyazaki C, Okabe N. Prognostic factors in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 384-389.
 6. Ichiyama T, Hasegawa M, Hashimoto K, Matsushige T, Hirano R, Furukawa S. Cysteinyl leukotrienes induce macrophage inflammatory protein-1 in human monocytes/macrophages. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 148: 147-153.
 7. Ichiyama T, Suenaga N, Kajimoto M, Tohyama J, Isumi H, Kubota M, Mori M, Furukawa S. Serum and CSF levels of cytokines in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *Brain Dev* 2008; 30: 47-52.
 8. Ichiyama T, Shoji H, Takahashi Y, Matsushige T, Kajimoto M, Inuzuka T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid levels of cytokines in non-herpetic acute limbic encephalitis: comparison with herpes simplex encephalitis. *Cytokine* 2008; 44: 149-153
 9. Fukano R, Matsubara T, Inoue T, Gondo T, Ichiyama T, Furukawa S. Time lag between the increase of IL-6 with fever and NF- κ B activation in the peripheral blood in inflammatory myofibroblastic tumor. *Cytokine* 2008; 44: 293-297.
 10. Matsushige T, Ichiyama T, Anlar B, Tohyama J, Nomura K, Yamashita Y, Furukawa S. CSF neurofilament and soluble TNF receptor 1 levels in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neuroimmunol* 2008; 205:155-159.
 11. Honda R, Ichiyama T, Sunagawa S, Maeba S, Hasegawa K, Furukawa S. Inhaled corticosteroid therapy reduces cytokine levels in sputum from very preterm infants with chronic lung disease. *Acta Paediatr* 2009; 98: 118-122.
 12. Ichiyama T, Kajimoto M, Matsushige T, Shiraishi M, Suzuki Y, Furukawa S. Mononuclear cell subpopulations in CSF and blood of children with bacterial meningitis. *J Infect* 2009; 58: 28-31
 13. Hashimoto K, Ichiyama T, Hasegawa M, Hasegawa S, Matsubara T, Furukawa S. Cysteinyl leukotrienes induce monocyte chemoattractant protein-1 in human monocyte/macrophages via maitogen activated protein kinase and NF- κ B pathways. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 149: 275-282
 14. Suzuki Y, Ichiyama T, Ohsaki A, Hasegawa S, Shiraishi M, Furukawa S. Anti-inflammatory effect of $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D_3 in human coronary arterial endothelial cells: implication for treatment of Kawasaki disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009; 113: 134-138
 15. Fukunaga S, Ichiyama T, Maeba S, Okuda M, Nakata M, Sugino N, Furukawa S. MMP-9 and TIMP-1 in the cord blood of premature infants developing BPD. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 267-272
 16. Tomochika K, Ichiyama T, Shimogori H, Sugahara K, Yamashita H, Furukawa S. Clinical characteristics of respiratory

syncytial virus infection-associated acute otitis media. *Pediatr Int* in press

17. Ichiyama T, Ito Y, Kubota M, Yamazaki T, Nakamura K, Susumu F. Serum and cerebrospinal fluid levels of cytokines in human herpesvirus-6 encephalopathy. *Brain Dev* in press

18. Sunagawa S, Ichiyama T, Honda R, Fukunaga S, Maeba S, Furukawa S. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in perinatal asphyxia. *Brain Dev* in press

19. Motoyama M, Ichiyama T, Matsushige T, Kajimoto M, Shiraishi M, Furukawa S. Clinical characteristics of benign convulsions with rotavirus gastroenteritis. *J Child Neurol* in press

20. Kajimoto M, Ichiyama T, Ueno Y, Shiraishi M, Hasegawa M, Furukawa S. Enhancement of activated β_1 -integrin expression by prostaglandin E_2 via EP receptors in isolated human coronary arterial endothelial cells: implication for the treatment of Kawasaki disease. *Inflamm Res* in press

21. Kawahara N, Hasegawa S, Hashimoto K, Matsubara T, Ichiyama T, Furukawa S. Characteristics of asthma attack with long-term management for bronchial asthma. *Pediatr Int* in press

22. Matsushige T, Ichiyama T, Kajimoto M, Okuda M, Fukunaga S, Furukawa S. Serial cerebrospinal fluid neurofilament concentrations in bacterial meningitis. *J Neurol Sci* in press

23. Takayanagi M, Nishimura H, Matsuzaki Y, Ichiyama T, Umehara N, Watanabe H, Kitamura T, Ohtake M. Acute encephalopathy associated with influenza C virus infection. *Pediatr Infect Dis J* in press

2. 学会発表

1. Ichiyama T, Makata M, Uchi R, Takekawa T, Matsubara T, Furukawa S.

Anti-inflammatory effect of intravenous immunoglobulin in comparison with dexamethasone in vitro: implication for treatment of Kawasaki disease. The 9th International Kawasaki Disease Symposium. Taipei, Taiwan. 2008. 4. 10-12

2. 市山高志、久保田雅也、伊藤嘉規、梶本まどか、松重武志、古川漸. Human herpesvirus-6 脳症における血清および髄液サイトカイン解析. 第111回日本小児科学会学術集会. 東京. 2008. 4. 25-27

3. 市山高志、松重武志、梶本まどか、伊予田邦昭、古川漸. 溶血性尿毒症症候群 (HUS) 脳症におけるサイトカインおよび MMP-9、TIMP-1 解析. 第50回日本小児神経学会. 東京. 2008. 5. 28-31

4. 市山高志、庄司紘史、高橋幸利、松重武志、梶本まどか、古川漸. 非ヘルペス性辺縁系脳炎の髄液サイトカイン解析: 単純ヘルペス脳炎との比較検討. 第13回日本神経感染症学会. 東京. 2008. 10. 10-11

5. 市山高志、松重武志、梶本まどか、友近喜代子、白石昌弘、古川 漸. 細菌性髄膜炎における髄液および血液中単核球サブセットの解析. 第40回日本小児感染症学会. 名古屋. 2008. 11. 15-16

6. 市山高志. 特別講演. 感染症に伴う小児神経疾患トピックス. 第113回日本小児科学会山口地方会. 宇部. 2008. 12. 7

7. 市山高志、橋本邦生、長谷川真成、平野玲司、長谷川俊史、古川漸. シンポジウム. 単球/マクロファージにおける cysteinyl leukotriene による MIP-1 α 、MIP-1 β 産生とその制御. 第45回日本小児アレルギー学会. 横浜. 2008. 12. 13-14

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

急性脳炎における血清metalloproteinase-9(MMP-9)とtissue inhibitor of metalloproteinase-1(TIMP-1)の動態

研究協力者 中嶋 秀人

清恵会病院内科 部長（大阪医科大学第一内科）

研究要旨

急性脳炎の病態における免疫学的所について、特に血液脳関門の障害に注目して血清の metalloproteinase-9(MMP-9)と tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1)を急性脳炎 16例と正常健常者13例、さらに疾患対照群として多発性硬化症6例、視神経脊髄炎16例、ギラン・バレー症候群10例、筋萎縮性側索硬化症7例において測定し比較検討した。MMP-9は健常正常群に比べ有意に高く、変性疾患である筋萎縮性側索硬化症や脱髄性疾患である多発性硬化症よりも高い傾向が認められた。MMP-9/TIMP-1比は健常正常群に比べ急性脳炎で有意に高く血液脳関門の障害があり、末梢血からリンパ球などの免疫細胞や自己抗体の動員がおこり中枢神経内での炎症を生じていると示唆された。非ヘルペス性辺縁系脳炎には自己免疫が関与する症例が多く存在すると考えられるが原因、病態は多岐にわたるため、各種自己抗体の有無との関連について検討することも今後の課題と考える。

A. 研究目的

中枢神経組織は血液脳関門(BBB)により免疫系から保護されており、このBBBは免疫グロブリンやサイトカインなど液性因子の透過性を制御するとともに免疫細胞の中枢神経組織内への侵入を制御している。BBBの障害にはリンパ球、マクロファージ、血管内皮細胞、グリア細胞が産生するmetalloproteinase(MMP)が関与するとされ、特に中枢神経炎症性疾患ではMMP-9とBBBの破綻との相関することが示唆されている。

非ヘルペス性辺縁系脳炎報告に抗グルタミン受容体抗体(抗GluR抗体)やKチャンネルに対する抗体(抗VGKC抗体)など自己抗体の検出例があり、その病態としてウイルス直接侵襲以外に、傍感染性、傍腫瘍性、全身性膠原病に伴う脳炎・脳症などが自己免疫の関与が示唆されるとともに、中枢神経内への自己抗体の自己抗体の

動員にBBBの機能障害の関与が想定される。われわれは急性脳炎の血清検体を用いてMMP-9と tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1)を測定しBBB障害について検討した。

B. 研究方法

対象は急性脳炎 16例と正常健常者(NC) 13例、また疾患対照群として多発性硬化症(MS) 16例、視神経脊髄炎(NMO) 16例、ギラン・バレー症候群(GBS) 10例、筋萎縮性側索硬化症(ALS) 7例。いずれも大阪医科大学第一内科入院中に患者の同意のもと髄液を採取して一般検査施行後に-80℃保存した検体を使用した。MMP-9とTIMP-1はELISAキットを用いて、一次抗体吸着した96-well ELISAプレートに髄液50 μ lを添加。二次抗体反応後に発色反応を行いマイクロプレートリーダーにて吸光度を測定してMMP-9とTIMP-1の濃度(ng/ml)を求めた。

(倫理面への配慮)

同意を得られた症例について検体採取を行い、研究を行った。

C. 研究結果

急性脳炎のMMP-9はNCとALS、さらにMSに比べて有意に高く、またNMOとギラン・バレー症候群に比べても高い傾向が見られた。TIMP-1では明らかな差は認められなかったが、MMP-9の上昇に併せて高くなる傾向が認められた。MMP-9/TIMP-1比はNC、ALSに比べ有意に高値であった。

変性疾患であるALSのMMP-9、TIMP-1値はNCと全く差がなく、中枢性・末梢性に関わらず炎症性疾患であるMS、NMO、GBSではNCに比べMMP-9は高くなる傾向が認められた。

表. MMP-9、TIMP-1の比較

	MMP-9	TIMP-1	MMP/TIMP
急性脳炎	328.8±139.4**	166.3±62.05	2.21±1.01**
MS	159.9±95.5	131.4±47.43	1.53±1.41
NMO	239.0±153.4	178.1±100.2	1.64±1.51
GBS	297.8±193.6	185.1±49.24	1.59±0.80
ALS	103.1±43.03	157.1±36.62	0.65±0.18
NC	132.1±89.23	151.5±60.84	0.92±0.55

D. 考案

MMPはBBBを構成する血管内皮細胞の基底膜を破壊し白血球や免疫グロブリンのBBB通過を促進し、細胞外基質を分解することによりこれらの因子の中枢神経組織への侵入を可能にしていると考えられており、MMPは活性化T細胞、単球、アストロサイト、ミクログリアに発現している。一方、TIMP-1はMMPの活性を調整する内因子性の阻害因子であり、TIMP-1は傷害された組織の修復にも関与すると考えられている。急性脳炎におけるMMP-9とMMP-9/TIMP-1比の上昇はBBBの障害と末梢血からのリンパ球などの免疫細胞と自己抗体の動員による中枢神経内で

の炎症を反映していると考えられた。中枢性・末梢性に関わらず炎症性疾患であるMS、NMO、GBSはいずれもNCに比べてMMP-9、TIMP-1、MMP-9/TIMP-1比が高くなる傾向が見られたが、自己抗体である抗アクアポリン4抗体が関与するNMO、抗ガングリオシド抗体が関与するGBSではMSに比べても高い傾向が見られ、これら抗神経抗体はBBBの破綻により関与している可能性があると思われる。急性脳炎、なかでも非ヘルペス性辺縁系脳炎の病態において自己抗体の関与が示唆されるとともに抗GluR抗体など種々の自己抗体の存在も明らかになっており、BBBの障害と自己抗体との関連性を検討することはこれらの疾患の病態を解析する上で重要と考えられる。

E. 結論

非ヘルペス性辺縁系脳炎には自己免疫が関与する症例が多く存在すると考えられるが、原因、病態は多岐にわたる。MMP-9値、MMP-9/TIMP-1比と各種自己抗体の有無との関連について検討することも今後の課題と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

Nakajima H, Hosokawa T, Sugino M, Kimura F, Ikemoto T, Shinoda K, Hanafusa T. Increased intrathecal chemokine receptor CCR2 expression in multiple sclerosis. *Neurology* 70(Suppl2): A379, 2008

Hosokawa T, Nakajima H, Ikemoto T, Sugino M, Kimura F, Hanafusa T, Takahashi T: Predictors of clinical response to interferon β 1b therapy in patients with multiple sclerosis. *Neurology Asia* 13: 223-224. 2008

中嶋秀人:単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン(成人). *Neuroinfection* 13: 57-60.

2008

細川隆史, 中嶋秀人, 池本敏行, 杉野正一, 木村文治, 花房俊昭: 多発性硬化症に対するインターフェロンβ1bの治療評価: 再発群と非再発群の臨床背景の比較. 神経治療学 25: 589-595. 2008

2. 学会発表

Nakajima H, Hosokawa T, Sugino M, Kimura F, Ikemoto T, Shinoda K, Hanafusa T. Increased intrathecal chemokine receptor CCR2 expression in multiple sclerosis. American Academy of Neurology 60th Annual Meeting (2008/4/12-19, Chicago)

Hosokawa T, Nakajima H, Ikemoto T, Sugino M, Kimura F, Hanafusa T, Takahashi T. Predictors of clinical response to interferon β1b therapy in patients with multiple sclerosis. 1st PACTRIMS (Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) Congress.

(2008/11/21-22, Kuala Lumpur)

中嶋秀人, 杉野正一, 木村文治, 花房俊昭: 多発性硬化症における髄液中CCR2陽性細胞の解析. 第49回日本神経学会総会 (2008/05/15-17, 横浜)

宇野田喜一, 伊藤 巧, 中嶋秀人: 酸化ストレスマーカー8-OHdGによる脳梗塞におけるエダラボン治療の評価. 第49回日本神経学会総会 (2008/05/15-17, 横浜)

中嶋秀人, 細川隆史, 杉野正一, 木村文治, 花房俊昭, 高橋幸利: 非ヘルペス性辺縁系脳炎における髄液中ケモカインの解析. 第13回日本神経感染症学会総会 (2007/10/10-11, 東京)

G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

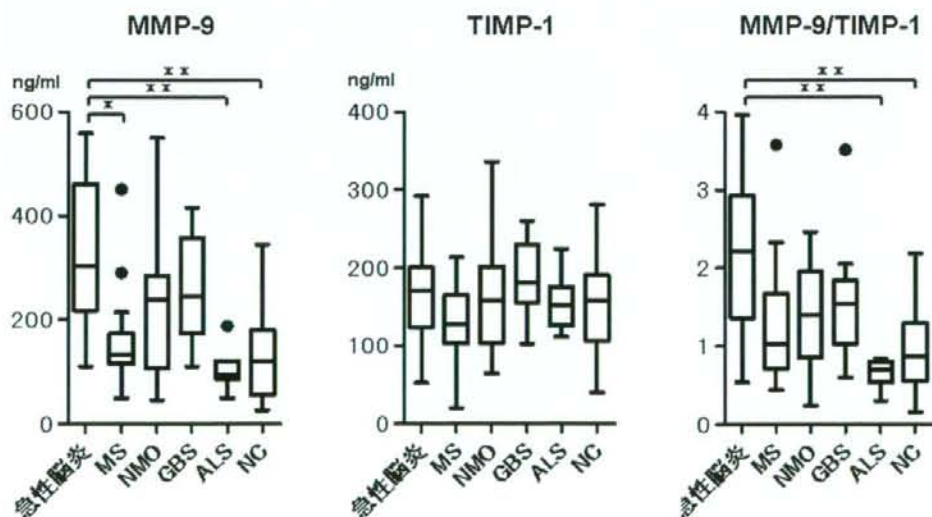


図. MMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1比の比較

急性脳症における脳・血液関門の破壊と神経障害のメカニズム

分担研究者 森島恒雄

岡山大学大学院小児医科学 教授

研究要旨

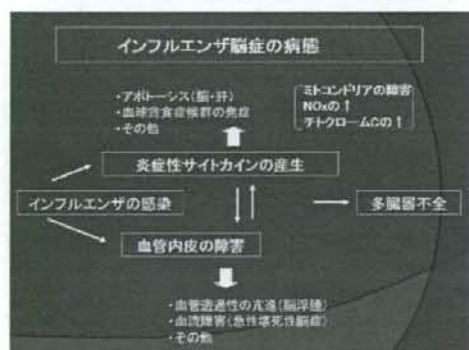
インフルエンザ脳症で、なぜ神経症状が先行するのか？を検討し、TNF- α による脳のMMP-9活性化が関与していることを見出した。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症で、なぜ神経症状が先行するのか？を検討する。

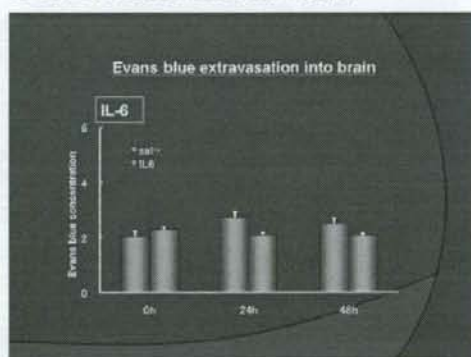
（倫理面への配慮）

動物実験委員会にて承認された方法で検討した。



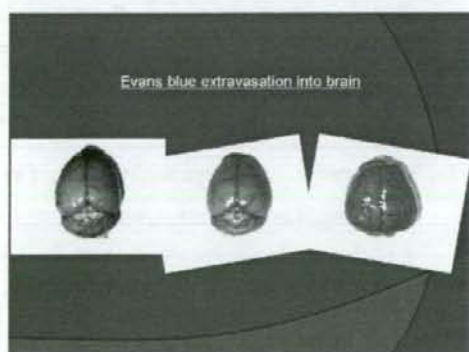
C. 研究結果

IL-6によるextravasationの変化



B. 研究方法

Evans blue extravasation into brain法により血液脳関門の評価を行う。



IL-1 β によるextravasationの変化

